

研究报告



川西高原地区妇女人乳头瘤病毒感染现状及其与阴道微环境改变的关系

苟甜甜 朱静*

重庆医科大学附属儿童医院儿科研究所 儿童发育疾病研究教育部重点实验室 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心 儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地 儿科学重庆市重点实验室 重庆 400014

摘要:【背景】人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)感染与宫颈癌及癌前病变的发生密切相关, HPV 疫苗是预防感染的重要手段, 但 HPV 亚型分布具有明显的区域差异。【目的】了解川西高原地区妇女宫颈 HPV 感染现状, 探讨其与阴道微环境改变之间的关系, 为该人群 HPV 疫苗使用和宫颈癌预防工作提供指导。【方法】选取 2017 年 11 月至 2019 年 5 月在成都三六三医院体检和就诊的 3 816 例川西高原地区妇女, 进行 HPV 基因分型、薄层液基细胞学检测(thinprep cytologic test, TCT)和阴道微环境检查, 分析 HPV 感染率和基因型分布, 并探讨高危型 HPV (high risk HPV, hrHPV)感染与阴道微环境改变之间的关系。【结果】3 816 例妇女的 HPV 总感染率为 19.81% (756/3 816), hrHPV 感染率为 16.48% (629/3 816), HPV52 在 hrHPV 感染中占比最高, 达 17.20% (135/785), 后面依次为 HPV58 (92/11.72%)、HPV16 (89/11.34%)、HPV53 (88/11.21%)、HPV18 (55/7.01%); 415 例宫颈细胞病变中有 101 例(24.3%)感染了 hrHPV, 基因分型排名前 5 位的亚型为 HPV52/58/16/18/31, 高度细胞病变 hrHPV 感染前 5 位是 HPV52/58/18/31/16, 低度细胞病变 hrHPV 感染前 7 位是 HPV58/16/56/53/52/68/51。1 696 例阴道微环境改变中, hrHPV 感染率为 19.16% (325/1 696), 比阴道微环境正常者高($P<0.05$), 其中细菌性阴道炎(bacterial vaginitis, BV)与 hrHPV 感染有关联($P<0.05$), 单纯白细胞增高、真菌性阴道炎(vulvovaginal candidiasis, VVC)、滴虫性阴道炎(trichomonal vaginitis, TV)及混合感染与 hrHPV 感染无关联性($P>0.05$)。【结论】预防川西高原地区妇女 HPV 感染及宫颈癌选择九价疫苗可能更加适宜, HPV53 可作为国内 HPV 疫苗研制对象之一。另外, 可把 BV 患者作为宫颈癌防控重点之一。

关键词: 人乳头瘤病毒, 川西高原, 阴道微环境, 宫颈癌

*Corresponding author: E-mail: jingzhu@cqmu.edu.cn

Received: 11-12-2019; Accepted: 31-03-2020; Published online: 16-04-2020

*通信作者: E-mail: jingzhu@cqmu.edu.cn

收稿日期: 2019-12-11; 接受日期: 2020-03-31; 网络首发日期: 2020-04-16

Human papillomavirus (HPV) infection in women of Western Sichuan Plateau and its relationship with changed vaginal microenvironment

GOU Tian-Tian ZHU Jing*

Department of Pediatric Research Institute, Children's Hospital of Chongqing Medical University; Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders; National Clinical Research Center for Child Health and Disorders; China International Science and Technology Cooperation base of Child development and Critical Disorders; Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing 400014, China

Abstract: **[Background]** Human papillomavirus (HPV) infection is closely related to cervical cancer and precancerous lesions. HPV vaccine is an important means to prevent infection, but the distribution of HPV subtypes has obvious regional differences. **[Objective]** To acquaint with the current situation of cervical HPV infection in women in Western Sichuan Plateau, and to explore the relationship between HPV infection and vaginal microenvironment changes, which could provide guidance for the use of HPV vaccine and the prevention of cervical cancer to them. **[Methods]** A total of 3 816 women in plateau area of Western Sichuan in 363 Hospital between November 2017 to May 2019, were selected for HPV genotyping, thinprep cytologic test (TCT) and vaginal microenvironment examination at the same time. The infection rate and genotype distribution of HPV were analyzed, and the relationship between high risk HPV (hrHPV) infection and vaginal microenvironment was discussed. **[Results]** Among 3 816 women in Western Sichuan Plateau, the total infection rate of HPV was 19.81% (756/3 816), and the infection rate of hrHPV was 16.48% (629/3 816). The highest proportion of hrHPV was HPV52, which was 17.20% (135/785), followed by HPV58 (92/11.72%), HPV16 (89/11.34%), HPV53 (88/11.21%) and HPV18 (55/7.01%). Among 415 cases of cervical cytopathology, 101 cases (24.3%) were infected with hrHPV. The top five subtypes were HPV52/58/16/18/31. The top five of high cytopathic hrHPV infections were HPV52/58/18/31/16, and the top seven of low cytopathic hrHPV infections were HPV58/16/56/53/52/68/51. Among 1 696 cases of vaginal microenvironment changes, the infection rate of hrHPV was 19.16% (325/1 696), which was higher than that of normal vaginal microenvironment ($P<0.05$). Bacterial vaginitis (BV) was associated with hrHPV infection ($P<0.05$), while leukocytosis alone, vulvovaginal candidiasis (VVC), trichomonal vaginitis (TV) and mixed infection were not associated with hrHPV infection ($P>0.05$). **[Conclusion]** The infection rate of HPV and hrHPV in women living in Western Sichuan Plateau are higher. The top five subtypes of hrHPV are HPV52/58/16/53/18, and the top five subtypes of hrHPV with cervical cytopathology are HPV52/58/16/18/31. 9-Valent Human Papillomavirus Vaccine may be more suitable for the prevention of HPV infection and cervical cancer in this area. HPV53, which is common in this area, may cause cervical cytopathology, but there is no vaccine available. Therefore, HPV53 may be one of the domestic HPV vaccine development targets. Moreover, BV may be associated with hrHPV infection, so BV infection patients might be one of the key points of cervical cancer prevention and control.

Keywords: Human papillomavirus, Western Sichuan Plateau, Vaginal microenvironment, Cervical cancer

宫颈癌是目前导致女性死亡的常见恶性肿瘤,国内外大量流行病学调查^[1-3]表明,人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)感染,尤其是高危型 HPV (high risk HPV, hrHPV)的持续感染是导致宫颈癌发生的第一高危因素。HPV 感染生殖道后,90%以上感染者能通过自身的免疫力清除病毒,但

仍有 5%–10%感染者不能清除体内的病毒,造成持续性的 HPV 感染,从而引起宫颈病变,甚至导致宫颈癌^[4]。阴道作为子宫与外界的连接通道,可以保护子宫免受病原微生物的侵害,其中阴道正常的内环境发挥着至关重要的作用。四川省是全国第二大藏区,藏族人群生活主要聚集在川西地区,即阿

坝州和甘孜州等高原藏区,该地区海拔较高,公共环境卫生较差,当地妇女的生活环境和习惯与平原地区存在较大差异,我们通过对3 816例川西高原地区妇女HPV感染及其与阴道微环境的关系进行研究,以期当地的宫颈癌防治工作提供数据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 研究对象

选取2017年8月至2019年5月在成都三六三医院就诊的川西高原地区妇女共计3 816例,平均年龄 41.9 ± 10.1 岁。入选标准:近3年居住地为川西高原地区(甘孜州和阿坝州),有性生活史,3 d内无阴道用药和性交。排除标准:近3年居住地不在川西高原地区,无性生活史,近3 d有阴道用药或性交。按照民族,将研究对象分为藏族和汉族,其中藏族妇女1 995例,汉族妇女1 821例。如有多次检查结果,研究只纳入第一次检查的结果。

1.1.2 主要试剂和仪器

人乳头瘤病毒基因分型试剂盒,广州和实生物技术有限公司;阴道微生态检测试剂盒,江苏硕世生物科技股份有限公司。PCR扩增仪,Applied Biosystems公司;自动杂交仪,广州和实生物技术有限公司;阴道微生态自动检测仪,江苏硕世生物科技股份有限公司。

1.2 方法

1.2.1 标本采集

在研究对象非月经期采样,采样前72 h避免性生活,阴道内或宫颈内未用药物。专业妇科医生按照标本采集标准化程序,用专用采样器同时采集宫颈脱落细胞和阴道分泌物,取样时动作轻柔,尽量避免出血。取样后马上送检。

1.2.2 HPV基因分型

运用人乳头瘤病毒基因分型试剂盒制备型特异性识别膜条,采用PCR-反向杂交对28种HPV进行DNA分型,其中高危型包括HPV16、18、26、31、33、35、39、45、51、52、53、56、58、59、66、68、73、82共18种;低危型包括HPV6、11、

40、42、43、44、54、61、81、83共10种。PCR反应体系(50 μ L): pH 8.3 Tris-HCl (1 mol/L) 3.25 μ L, 硫酸铵(0.5 mol/L) 1.66 μ L, Tween-20 0.25 μ L, 乙酸镁牛血清蛋白(5 mmol/L) 10 μ L, *Taq*酶 5 U, dNTPs (25 mmol/L) 0.6 μ L, 每个亚型引物 3 pmol/L, 模板DNA 5 μ L, ddH₂O 补充至 50 μ L。PCR反应条件: 50 $^{\circ}$ C 3 min, 95 $^{\circ}$ C 5 min; 94 $^{\circ}$ C 20 s, 55 $^{\circ}$ C 20 s, 72 $^{\circ}$ C 20 s, 40个循环; 72 $^{\circ}$ C 7 min。阳性对照为Hela细胞,阴性对照为水。将PCR扩增产物置于98 $^{\circ}$ C 8 min变性后放入0 $^{\circ}$ C冰水混合物中2 min,在自动杂交仪上完成杂交过程,观察并记录结果。

1.2.3 宫颈细胞学检测

采用薄层液基细胞学检测(thinprep cytologic test, TCT),由主治以上病理科医生在显微镜下诊断,将宫颈细胞分为未见上皮内病变细胞或恶性细胞(negative for intraepithelial lesion or malignancy, NILM)、不能明确意义的非典型鳞状上皮细胞(atypical squamous cells of undetermined significance, ASC-US)、非典型鳞状细胞不排除高度鳞状上皮内病变(atypical squamous cells cannot exclude high grade intraepithelial lesion, ASC-H)、低度鳞状上皮内病变(low grade squamous intraepithelial lesion, LSIL)、高度鳞状上皮内病变(high grade squamous intraepithelial lesion, HSIL)和鳞状细胞癌。

1.2.4 阴道微环境检测

真菌性阴道炎(vulvovaginal candidiasis, VVC)和滴虫性阴道炎(trichomonal vaginitis, TV)通过显微镜镜检和乙酰氨基葡萄糖苷酶检测,细菌性阴道炎(bacterial vaginitis, BV)通过显微镜镜检和唾液酸苷酶检测。乙酰氨基葡萄糖苷酶和唾液酸苷酶均通过阴道微生态检测试剂盒检测。

1.3 数据处理

应用SPSS 21.0软件进行统计分析,计数资料采用例数、百分比和构成比表示,各组间率的比较用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义,关联分析采用多列表的卡方检验。

2 结果与分析

2.1 川西高原地区妇女的 HPV 感染情况

3 816 例妇女的 HPV 总感染率为 19.81% (756/3 816), hrHPV 感染率为 16.48% (629/3 816); HPV 单一感染占 74.60% (564/756), HPV 多重感染占 25.40% (192/756), 其中二重感染 140 例, 三重感染 40 例, 四重感染 10 例, 六重感染和八重感染各 1 例(图 1)。因部分研究对象存在多重感染, 所以 629 例 hrHPV 感染人群中实际 hrHPV 亚型感染频数是 785, 其中 HPV52 在 hrHPV 感染频数中所占比例最高, 达 17.20% (135/785), 然后依次为 HPV58 (92/11.72%)、HPV16 (89/11.34%)、HPV53 (88/11.21%)、HPV18 (55/7.01%), 详见图 2。

2.2 藏族和汉族妇女 HPV 感染比较

3 816 例川西高原妇女中, 有藏族妇女 1 995 例,

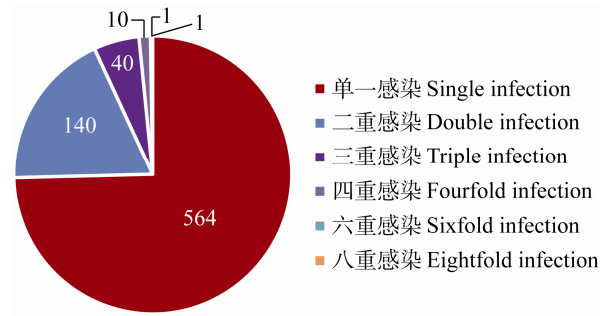


图 1 川西高原地区 HPV 感染分类

Figure 1 Classification of HPV infection in Western Sichuan Plateau

汉族妇女 1 821 例, 川西高原地区藏族妇女 HPV 及 hrHPV 感染率为 20.50% 和 17.34%, 较当地汉族妇女略高, 但差异无统计学意义 ($P>0.05$)。川西高原地区藏族妇女 HPV 单一感染和多重感染率与汉族无显著差异 ($P>0.05$)。详见表 1。

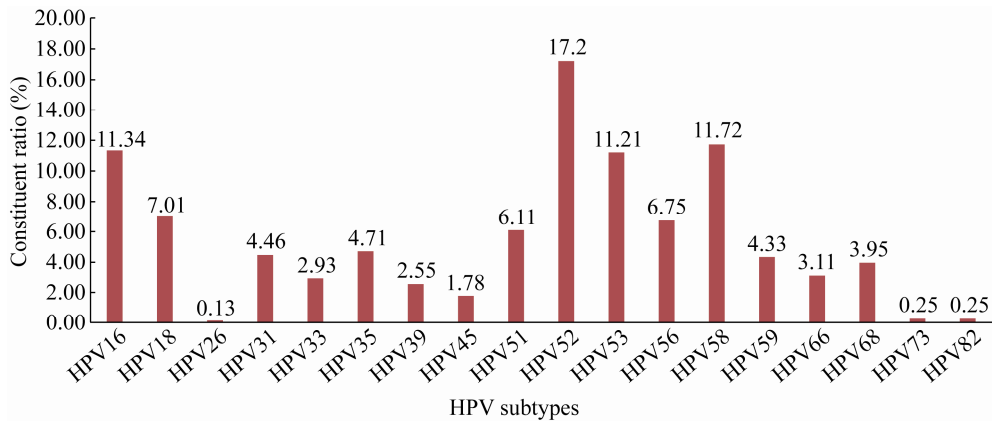


图 2 川西高原地区 hrHPV 亚型分布

Figure 2 Distribution of hrHPV subtypes in Western Sichuan Plateau

表 1 川西高原地区藏族和汉族妇女 HPV 感染率比较

Table 1 Comparison of HPV infection rate between Tibetan and Han women in Western Sichuan Plateau

研究人群	藏族妇女	汉族妇女	χ^2	P
Research population	Tibetan women	Han women		
例数(例) Cases (n)	1 995	1 821	-	-
年龄(岁) Age	40.9±9.9	43.1±10.1	-	-
HPV 感染率 HPV infection rate	20.50% (409/1 995)	19.06% (347/1 821)	1.25	>0.05
hrHPV 感染率 hrHPV infection rate	17.34% (346/1 995)	15.54% (283/1 821)	2.25	>0.05
单一感染率 Single infection rate	74.33% (304/409)	74.93% (260/347)	0.04	>0.05
多重感染率 Multiple infection rate	25.67% (105/409)*	25.07% (87/347)		

注: 其中包含 1 例六重感染和 1 例八重感染。-: 不适宜进行卡方检验。

Note: Among them, there was one case of sixfold infection and one case of eightfold infection. -: Is not subject to Chi-square test.

2.3 hrHPV 亚型在宫颈病变细胞中的分布

3 816 例川西高原地区妇女中, 415 例发生了宫颈细胞病变, 其中有 101 例(24.3%)感染了 hrHPV, 基因分型结果显示排名前 5 位的亚型为: HPV52 (14.85%)、HPV58 (13.86%)、HPV16 (8.91%)、HPV18 (8.91%)、HPV31 (7.92%)。宫颈细胞病变包含 71 例高度细胞病变(1 例鳞状细胞癌、70 例 HSIL)和 344 例低度细胞病变(15 例 LSIL 和 329 例 ASC-US), 高度细胞病变 hrHPV 感染前 5 位是 HPV52 (16.88%)、HPV58 (11.69%)、HPV18 (10.39%)、HPV31 (9.09%)和 HPV16 (7.79%), 低度细胞病变 hrHPV 感染前 7 位是 HPV58 (21.74%)和 HPV16、HPV56 (均为 13.04%)及

HPV53、HPV52、HPV68、HPV51 (均为 8.70%)。详见图 3。

2.4 川西高原地区 hrHPV 感染与阴道微环境之间的关系

3 816 例川西高原妇女中发生阴道微环境改变者 1 696 例, 发生率为 44.44%, 其中单纯白细胞增加组、BV 组、VVC 组、TV 组及混合感染组分别有 533、870、159、77 及 57 例。阴道微环境异常者的 hrHPV 感染率为 19.16% (325/1 696), 比阴道微环境正常者高, 而且差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 其中 BV 与 hrHPV 感染有关联 ($P < 0.05$), 单纯白细胞增高、VVC、TV 及混合感染与 hrHPV 感染率无关联性 ($P > 0.05$)。详见表 2。

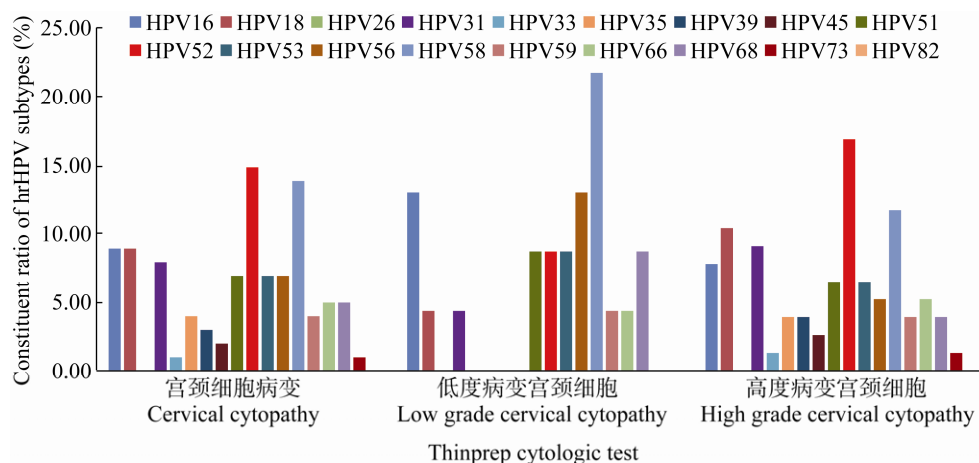


图 3 川西高原地区 hrHPV 亚型在宫颈病变细胞中的分布

Figure 3 Distribution of hrHPV subtypes in cervical pathological cells in Western Sichuan Plateau

表 2 hrHPV 感染与阴道环境改变之间的关系

Table 2 The relationship between human papillomavirus infection and the changes of vaginal environment

阴道环境 Vaginal environment	例数(例) Cases (n)	hrHPV 感染与阴道微环境关系 The relationship between hrHPV infection and vaginal microenvironment			
		阳性(例/%) Positive (n/%)	阴性(例/%) Negative (n/%)	χ^2	P
异常 Abnormals	1 696	325/19.16	1 371/80.84	15.92	0.00*
单纯白细胞增加 Simple leukocytosis	533	80/15.01	453/84.99	0.15	0.69
BV	870	197/22.64	673/77.36	30.50	0.00*
VVC	159	29/18.24	130/81.76	1.80	0.18
TV	77	10/12.99	67/87.01	0.11	0.74
混合感染 Mixed infections	57	9/15.79	48/84.21	0.10	0.76
正常 Normals	2 120	304/14.34	1 816/85.66	—	—
合计 Total	3 816	329/16.48	3 487/83.52	—	—

注: *: $P < 0.05$. -: 不适宜进行卡方检验。

Note: * $P < 0.05$. -: Not subject to Chi-square test.

3 讨论与结论

目前 HPV 已发现 200 多种亚型, 约 40 多种亚型与生殖道感染有关, 根据致癌危险性程度, HPV 被分为高危型和低危型。大量的研究^[5-7]显示, HPV 流行病学特征具有明显的区域差异。比如一项关于大陆妇女 HPV 感染的系统评价^[8]显示我国 HPV 总感染率最高的是华中地区, 最低的是西北地区; 华中地区最常见的 HPV 感染型别是 HPV52/58/16/66/33/68, 西南地区最常见的 HPV 感染型别是 HPV52/58/16/68/56/66。我们发现川西高原地区妇女 HPV 感染率和感染谱有所不同。

在本研究中, 3 816 例川西高原地区妇女的 HPV 总感染率为 19.81%, hrHPV 感染率为 16.48%, 高于杨炼等^[9]报道的 14.4%, 与才仁卓玛等^[10]、郭桂兰等^[11]报道的青海藏族妇女的 HPV 感染率(19.50%、20.27%)接近, 可见高原地区 HPV 感染率较城市水平有所增加, 这可能与生活环境较差和户外工作较多有关。一些研究^[12-13]也有类似的报道, 认为农村女性比城市女性感染 HPV 的风险更高, 户外工作的女性 HPV 感染率更高。我们将研究人群分为藏族和汉族进行了比较, 藏族 HPV 及 hrHPV 感染率略高于汉族, 但差异无统计学意义, 这可能与藏汉族混居生活有关。同时, 我们还发现川西高原地区妇女常见的 hrHPV 感染为 HPV52/58/16/53/18, 与青海高原地区报道结果^[10,14]相接近, 在宫颈细胞发生病变人群中, hrHPV 排名前 5 位的亚型为 HPV52 (14.85%)、HPV58 (13.86%)、HPV16 (8.91%)、HPV18 (8.91%)、HPV31 (7.92%), 高度细胞病变 hrHPV 感染前 5 位是 HPV52 (16.88%)、HPV58 (11.69%)、HPV18 (10.39%)、HPV31 (9.09%)、HPV16 (7.79%), 低度细胞病变 hrHPV 感染前 7 位是 HPV58 (21.74%)和 HPV16、HPV56 (均为 13.04%)及 HPV53、HPV52、HPV68、HPV51 (均为 8.70%), 由此可见, 由于 HPV 区域性分布的差异, 目前市场上常见的二价和四价 HPV 疫苗可能

对川西高原地区妇女 HPV16 和 HPV18 的预防覆盖率较低(仅为 17.82%, 远远低于文献报道的 70%^[15]), 九价 HPV 疫苗(HPV16/18/31/33/45/52/58/6/11)可能更适宜该地区妇女 HPV 感染及宫颈癌的预防。另外, 我们发现 HPV53 在很多地区较为少见, 但在川西高原地区和青藏高原地区妇女中却较为常见, 部分 HPV53 感染还能引起宫颈细胞的病变, 但目前尚无针对 HPV53 的疫苗, 可作为国内疫苗研制对象之一。

女性阴道是个体局部免疫的一个重要组成部分, 正常条件下, 阴道微环境能维持阴道的酸性环境并杀死部分条件致病菌, 维持阴道微环境平衡状态。当阴道微环境平衡被打破时, 致病菌迅速繁殖并占据主导地位, 造成阴道炎症。国外有研究^[16-18]显示, 阴道微环境改变与 HPV 感染两者有相关性, 而且 Łaniewski 等^[19]和 Borgdorff 等^[20]的研究报告还指出妇女阴道微环境的差异还与种族和地域存在一定关系。我国高原地区妇女公共生活环境较差, 该地区妇女阴道炎症较为常见, 大多数是 BV、VVC 和 TV^[21]。我们对 3 816 例川西高原妇女阴道微环境进行了研究, 发现有 1 696 例发生了微环境改变, 发生率为 44.44%, 其中单纯白细胞增加组、BV 组、VVC 组、TV 组及混合感染组分别有 533、870、159、77 及 57 例。阴道微环境异常者的 hrHPV 感染率为 19.16% (325/1696), 比微环境正常者高, 且差异有统计学意义($P < 0.05$), 进一步分析发现 BV 与 hrHPV 感染有关联($P < 0.05$), 与大多数的研究^[22-25]结论相同; 单纯白细胞增高、VVC、TV 及混合感染与 hrHPV 感染率无关联性($P > 0.05$), 这一结论与罗秀清等^[22]、陈婉珍等^[23]的研究结论一致, 但与张雪芳等^[24]、钟阳青等^[25]的报道不符, 他们认为 VVC 和 TV 组与 hrHPV 感染相关, 这可能与研究人群的差异有关。

综上所述, 川西高原地区生活妇女 HPV 总感染率和 hrHPV 感染率均较高, hrHPV 感染亚型

前 5 位为 HPV52/58/16/53/18, 发生宫颈细胞病变 hrHPV 感染前 5 位是 HPV52/58/16/18/31, 九价疫苗可能更适宜该地区妇女预防 HPV 感染及宫颈癌, HPV53 能引起宫颈细胞发生病变, 且在该地区较为常见, 但目前尚无疫苗可使用, 可作为国内 HPV 疫苗研制对象之一。另外, BV 与 hrHPV 感染有关联, 可把 BV 患者作为宫颈癌防控重点之一。

REFERENCES

- [1] Senapati R, Nayak B, Kar SK, et al. HPV genotypes distribution in Indian women with and without cervical carcinoma: implication for HPV vaccination program in Odisha, Eastern India[J]. *BMC Infectious Diseases*, 2017, 17: 30
- [2] Yang L, He Z, Huang XY, et al. Prevalence of human papillomavirus and the correlation of HPV infection with cervical disease in Weihai, China[J]. *European Journal of Gynaecological Oncology*, 2015, 36(1): 73-77
- [3] Azuma Y, Kusumoto-Matsuo R, Takeuchi F, et al. Human papillomavirus genotype distribution in cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3 and invasive cervical cancer in Japanese women[J]. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 2014, 44(10): 910-917
- [4] Plummer M, Schiffman M, Castle PE, et al. A 2-year prospective study of human papillomavirus persistence among women with a cytological diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance or low-grade squamous intraepithelial lesion[J]. *The Journal of Infectious Diseases*, 2007, 195(11): 1582-1589
- [5] Tang YS, Zheng L, Yang SS, et al. Epidemiology and genotype distribution of human papillomavirus (HPV) in Southwest China: a cross-sectional five years study in non-vaccinated women[J]. *Virology Journal*, 2017, 14: 84
- [6] Sun CC, Liang S, Jiang P, et al. Epidemiological investigation of HPV infection of the females in Chongqing city[J]. *Chongqing Medicine*, 2016, 45(36): 5136-5138 (in Chinese)
孙聪聪, 梁爽, 蒋鹏, 等. 重庆市女性 HPV 感染情况的流行病学调查[J]. *重庆医学*, 2016, 45(36): 5136-5138
- [7] Tabrizi SN, Brotherton JML, Stevens MP, et al. HPV genotype prevalence in Australian women undergoing routine cervical screening by cytology status prior to implementation of an HPV vaccination program[J]. *Journal of Clinical Virology*, 2014, 60(3): 250-256
- [8] Yu YQ, Fu SL, Xu HF, et al. Genotype-specific prevalence and distribution of cervical human papillomavirus in women undergoing health check-ups in Mainland China: a systematic review based on population-based studies[J]. *Journal of Cancer Control and Treatment*, 2019, 32(2): 103-113 (in Chinese)
余艳琴, 富诗岚, 徐慧芳, 等. 中国大陆女性体检人群中人乳头瘤病毒型别感染率及九价疫苗中 HPV 各型别分布的系统评价[J]. *肿瘤预防与治疗*, 2019, 32(2): 103-113
- [9] Yang L, Lu XJ, Ye YX, et al. Analysis of HPV infection among 8 944 females of health examination in West China Hospital of Sichuan University[J]. *Chinese Journal of Evidence-Based Medicine*, 2017, 17(6): 634-639 (in Chinese)
杨炼, 陆小军, 叶远馨, 等. 四川大学华西医院 8 944 例健康体检女性 HPV 感染情况分析[J]. *中国循证医学杂志*, 2017, 17(6): 634-639
- [10] Cairen ZM, Zhang JQ, Wei CM, et al. Genotypes and distribution of human papillomavirus infection in cervix swabs of Tibetan women living in plateau area[J]. *Chinese Journal of Family Planning*, 2014, 22(6): 399-402 (in Chinese)
才仁卓玛, 张建青, 魏春梅, 等. 高原地区藏族妇女宫颈人乳头瘤病毒感染各亚型分布状况调查[J]. *中国计划生育学杂志*, 2014, 22(6): 399-402
- [11] Guo GL, Sharen GW, Xu QY. The relationship between human papillomavirus subtypes infection and cervical lesions in Tibetan women living at plateau area[J]. *Journal of Qinghai Medical College*, 2015, 36(2): 112-116,126 (in Chinese)
郭桂兰, 沙仁高娃, 徐启英. 青海高原藏族妇女生殖道感染 HPV 型别与宫颈病变关系[J]. *青海医学院学报*, 2015, 36(2): 112-116,126
- [12] Baloch Z, Yuan T, Yindi S, et al. Prevalence of genital human papillomavirus among rural and urban populations in southern Yunnan province, China[J]. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 2016, 49(6): e5254
- [13] Li HM, Liang GJ, Yin YP, et al. Prevalence and genotype distribution of human papillomavirus infection among female sex workers in Guangxi, China: implications for interventions[J]. *Journal of Medical Virology*, 2012, 84(5): 798-803
- [14] Cui Y. Distribution of cervical human papillomavirus infection types in Tibetan women living at plateau area[J]. *Maternal & Child Health Care of China*, 2015, 30(26): 4531-4533 (in Chinese)
崔英. 高原地区藏族妇女宫颈人乳头瘤病毒感染型别分布调查[J]. *中国妇幼保健*, 2015, 30(26): 4531-4533
- [15] Zhai LK, Tumban E. Gardasil-9: a global survey of projected efficacy[J]. *Antiviral Research*, 2016, 130: 101-109
- [16] Brotman RM, Shardell MD, Gajer P, et al. Interplay between the temporal dynamics of the vaginal microbiota and human papillomavirus detection[J]. *The Journal of*

- Infectious Diseases, 2014, 210(11): 1723-1733
- [17] Mitra A, MacIntyre DA, Lee YS, et al. Cervical intraepithelial neoplasia disease progression is associated with increased vaginal microbiome diversity[J]. *Scientific Reports*, 2015, 5: 16865
- [18] di Paola M, Sani C, Clemente AM, et al. Characterization of cervico-vaginal microbiota in women developing persistent high-risk Human Papillomavirus infection[J]. *Scientific Reports*, 2017, 7: 10200
- [19] Łaniewski P, Barnes D, Goulder A, et al. Linking cervicovaginal immune signatures, HPV and microbiota composition in cervical carcinogenesis in non-Hispanic and Hispanic women[J]. *Scientific Reports*, 2018, 8: 7593
- [20] Borgdorff H, van der Veer C, van Houdt R, et al. The association between ethnicity and vaginal microbiota composition in Amsterdam, the Netherlands[J]. *PLoS One*, 2017, 12(7): e0181135
- [21] Huang WJ. Results of the detection of vaginal secretions in 7 325 Tibetan women in Qinghai plateau region[J]. *Chinese Journal of Microecology*, 2018, 30(9): 1079-1081 (in Chinese)
黄文军. 青海高原地区 7 325 例藏族妇女阴道分泌物五联检测[J]. *中国微生态学杂志*, 2018, 30(9): 1079-1081
- [22] Luo XQ, Ren BH, Xie Y. Clinical analysis of 710 cases of vaginal microecology test and hrHPV infection[J]. *Chinese Journal of Clinical Obstetrics and Gynecology*, 2018, 19(5): 441-442 (in Chinese)
- 罗秀清, 任保辉, 谢芸. 阴道微生态检测与高危型 HPV 感染的 710 例临床报告分析[J]. *中国妇产科临床杂志*, 2018, 19(5): 441-442
- [23] Chen WZ, Wu LL, Yan Y. Relationship between human papillomavirus infection and vaginal microecology[J]. *Chinese Journal of Microecology*, 2017, 29(7): 832-834 (in Chinese)
陈婉珍, 吴林玲, 闫颖. 人乳头瘤病毒(HPV)感染与阴道微生态的相关性研究[J]. *中国微生态学杂志*, 2017, 29(7): 832-834
- [24] Zhang XF, He X, Huang WY, et al. A Meta-analysis of the relationship between cervical high-risk HPV infection and vaginal microecology in Chinese women[J]. *Journal of Capital Medical University*, 2018, 39(6): 841-848 (in Chinese)
张雪芳, 何鑫, 黄文阳, 等. 中国女性宫颈高危型 HPV 感染与阴道微生态关系的 Meta 分析[J]. *首都医科大学学报*, 2018, 39(6): 841-848
- [25] Zhong YQ, Chen YQ, Xiao X, et al. Relationship between the change of vaginal microenvironment and high-risk human papillomavirus infection[J]. *Laboratory Medicine and Clinic*, 2018, 15(13): 1960-1962 (in Chinese)
钟阳青, 陈艳清, 肖翔, 等. 阴道微环境改变与高危型人乳头瘤病毒感染的相关性[J]. *检验医学与临床*, 2018, 15(13): 1960-1962