

我国女性人乳头瘤病毒(HPV)感染的流行病学现状

单玮^{1,2,3}, 张涛^{1,2,3}, 张铁军^{1,2,3}, 赵根明^{1,2,3}

【摘要】 宫颈癌给我国乃至全世界都造成了沉重的社会经济负担,人乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV)尤其是高危型 HPV 与宫颈癌前病变和宫颈癌密切相关,HPV 疫苗的出现无疑给广大女性带来了福音。目前多个国家已经开展了 HPV 的疫苗免疫计划,我国大陆虽然刚刚批准了二价的 HPV 疫苗在国内使用,但仍缺乏系统的 HPV 感染的流行数据,因而本文就我国女性 HPV 感染的流行病学状况作一综述,旨在为 HPV 疫苗的研发和应用及宫颈癌防治工作提供指导。

【关键词】 人乳头瘤病毒疫苗; 流行病学研究; 宫颈肿瘤

【中图分类号】 R737.33; R181.2

【文献标识码】 A

【文章编号】 1674-3679(2017)01-0089-05

DOI: 10.16462/j.cnki.zhjbkz.2017.01.021

The epidemiological situation of human papillomavirus infection among women in China SHAN Wei^{1,2,3}, ZHANG Tao^{1,2,3}, ZHANG Tie-jun^{1,2,3}, ZHAO Gen-ming^{1,2,3}. 1. Department of Epidemiology, School of Public Health, Fudan University, Shanghai 200032, China; 2. Key Laboratory of Ministry of Education for Public Health Security, Shanghai 200032, China; 3. Collaborative Innovation Center of Social Risks Governance in Health, Shanghai 200032, China

【Abstract】 Cervical cancer has caused heavy social and economical burden to our country and worldwide. Human papillomavirus (HPV), especially the high-risk type, is closely associated with cervical precancerous lesions and invasive cervical cancer. The discovery of HPV vaccine has undoubtedly brought benefits to women with high risk. Several countries have already conducted the HPV vaccine immunization programs. While limited information on the epidemiology of HPV infection in China is available, although the bivalent vaccine has just been approved in our country. Therefore, the aim of this paper is to review the epidemiological status of HPV infection among women in China and provide instruction for the development and application of HPV vaccine, also contribute to the prevention of cervical cancer.

【Key words】 Papillomavirus vaccines; Epidemiological studies; Uterine cervical neoplasms

(Chin J Dis Control Prev 2017 21(1): 89-93)

宫颈癌是威胁全球女性健康的最常见的恶性肿瘤之一^[1-3],全球每年约有宫颈癌新发病例 52.8 万,与宫颈癌相关的死亡人数达 26.6 万,其中 85% 的病例发生在发展中国家。我国作为全世界最大的发展中国家,每年约有 13 万宫颈癌新发病例,占世界新发病例总数的 1/4 左右,虽然近些年我国积极推进宫颈癌筛查和防治工作,但其发病率和死亡率一直居高不下,且发病年龄趋于年轻化^[4-5],给社会和家庭带来的经济负担仍然非常严重。

人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)感

染特别是持续的高危型人乳头瘤病毒(high-risk human papillomavirus, HR-HPV)是导致宫颈癌的最主要因素^[6]。研究发现,在 99% 以上宫颈癌患者的宫颈脱落细胞标本中都可以检测到 HPV 的感染^[7]。目前 HPV 预防性疫苗已在多个国家推广使用,并取得了良好的效果,而我国仅刚刚批准了二价的 HPV 疫苗。鉴于国内不容乐观的宫颈癌流行现状,有必要对 HPV(尤其是 HR-HPV)在我国女性中的流行状况进行分析研究,从而为我国宫颈癌防治策略的制定提供参考依据。

HPV 是一种双链环状 DNA 病毒,其基因组主要包含 8 个开放读码框(open reading frame, ORF),按功能可分为调控染色体外的 DNA 复制的早期编码区(E 区)和形成病毒衣壳的结构成分的晚期编码区(L 区)和非编码区^[8]。迄今已确认 100 多种 HPV 基因型,其中有 40 多种与人类生殖道感染相关。根据致癌风险的大小,HPV 分为低危型和高危型两大类,低危型主要包括 HPV6、11、30、42、43、

【基金项目】 国家自然科学基金(81102166)

【作者单位】 ¹ 复旦大学公共卫生学院流行病学教研室,上海 200032

² 公共卫生安全教育部重点实验室,上海 200032

³ 国民健康社会风险预警协同创新中心,上海 200032

【作者简介】 单玮(1992-)男,江苏淮安人,在读硕士研究生。主要研究方向:流行病学研究。

【通讯作者】 张涛, E-mail: tzhang@shmu.edu.cn

44、61 等 ,常导致低度鳞状上皮内病变 (low-grade squamous intraepithelial lesion ,LSIL) 及良性生殖器疣。高危型主要包括 HPV16、18、26、31、33、35、52、56、58 等 ,多导致高度鳞状上皮内病变 (high-grade squamous intraepithelial lesion ,HSIL) 和宫颈癌^[9]。

1 不同人群 HPV 的感染率

当前我国女性的 HPV 感染率约为 16.8% ,有 70% ~80% 的女性一生中至少感染过一次 HPV ,而大部分的 HPV 感染都是暂时性的 ,会在一定时间内自行消退 ,感染的平均持续时间为 8 ~ 12 个月^[10] ,但也有少部分感染 HR-HPV 且具有高危因素的女性在持续感染的状态下逐步发展成宫颈上皮内瘤变 (cervical intraepithelial neoplasia ,CIN) 甚至宫颈癌。

HPV 的感染率因地区和人群而异。在健康女性人群中 ,HPV 的感染率一般在 13.5% 左右 ,据报道湖北宜昌和内蒙古准格尔旗地区健康女性的 HPV 感染率高于其他地区 ,可能与两地是宫颈癌高发地区有关。而在妇科门诊女性人群中 ,HPV 感染率一般在 20% 以上 ,普遍高于健康女性。同时有研究表明^[11-12] ,农村女性比城市女性感染 HR-HPV 的风险更高 ,这可能与农村女性的个人卫生和健康检查的意识薄弱有关。邵淑娟等和乔友林的研究^[13-14] 指出 ,女性 HPV 感染的分布与年龄有关 ,青春期 (10 ~ 19 岁) 和绝经过渡期 (始于 40 岁 ,历时短约 1 ~ 2 年 ,长至 10 ~ 20 年) 是 HPV 感染的两个高峰时期 ,这可能与女性机体内环境及免疫系统在这两个特殊时期的变化调节有关。见表 1。

2 HPV 感染与宫颈病变

HPV 的持续感染是导致宫颈癌的重要原因 ,而

不同型别的 HPV 对宫颈癌的贡献程度不同 ,不同程度的宫颈病变人群的 HPV 感染状况也有差别 ,故了解不同宫颈病变中的 HPV 感染及型别分布状况 ,对宫颈癌的防治具有重要意义。

何静等^[25] 对 2010 - 2011 年惠州市中心人民医院 3 288 例妇科门诊就诊女性的宫颈脱落细胞标本进行检测分析发现 ,在正常或炎症、CIN-I、CIN-II、CIN-III 和浸润性宫颈癌 (invasive cervical cancer , ICC) 病例中 HPV 检出率依次是 15.03%、68.94%、80.56%、83.87 和 100.00% ,HPV 的感染率随着宫颈病变程度的提高而逐步升高。Zhao 等^[26] 对 1999 - 2008 年间国内 17 项以人群为基础的横断面研究进行分析 ,结果显示 HR-HPV 在正常人群、CIN-I、CIN-II、CIN-III、宫颈癌患者中的感染率分别为 11.2%、79.7%、95.0%、97.4%、98.0%。上海市浦东新区公利医院对部分门诊女性的宫颈细胞标本进行 HPV 检测 ,根据宫颈病变程度分析 HPV 的感染状况 ,发现 HR-HPV 在慢性宫颈炎、CIN-I、CIN-II、CIN-III 和 ICC 中的分布差异具有统计学意义 ($P < 0.001$)^[27] 随着宫颈病变严重程度增加 ,HR-HPV 的感染率也升高。可见 ,宫颈病变的严重程度越高 ,HPV (或 HR-HPV) 的感染率也随之升高。

浙江省肿瘤医院开展的一项调查^[28] ,回顾性检测分析了 2008 - 2013 年间入院就诊的 5 410 例 ICC 或 CIN 患者的宫颈细胞标本 ,结果显示 CIN-I 患者中感染率较高的 HR-HPV 是 HPV16 (38.1%)、HPV51 (23.8%)、HPV52 (19.1%) 和 HPV58 (14.3%) ; CIN-II 患者中感染率较高的 HR-HPV 是 HPV16 (40.4%)、HPV58 (23.8%)、HPV52 (9.6%) 和 HPV33 (9.2%) ; CIN-III 患者中感染率较高的 HR-HPV 是 HPV16 (55.5%)、HPV58 (20.4%)、HPV33

表 1 不同地区和人群的 HPV 感染率

Table 1 Prevalence of HPV among different areas and populations

研究地区	研究对象	研究年份	年龄范围(岁)	平均年龄(岁)	HPV 感染率(%)
健康女性					
四川成都 ^[15]	健康体检女性	2012 - 2013 年	21 ~ 77	- ^a	13.29
江苏无锡 ^[16]	宫颈癌筛查女性	2012 年	25 ~ 74	40.45	13.44
浙江绍兴 ^[17]	健康体检女性	2008 - 2012 年	13 ~ 74	31.70	13.70
湖北宜昌 ^[18]	健康体检女性	2014 年	23 ~ 78	42.00	23.00
内蒙古准格尔旗 ^[19]	宫颈癌筛查女性	2012 - 2014 年	20 ~ 70	43.02	23.19
妇科门诊女性					
甘肃地区 ^[20]	妇科门诊女性	2010 - 2012 年	19 ~ 80	40.22	19.90
广东梅州 ^[21]	妇科门诊女性	2009 - 2010 年	23 ~ 68	37.30	20.67
福建泉州 ^[22]	妇科门诊女性	2010 - 2014 年	17 ~ 80	- ^a	23.60
浙江湖州 ^[23]	妇科门诊女性	2011 - 2013 年	15 ~ 85	39.80	26.83
陕西西安 ^[24]	妇科门诊女性	2009 - 2010 年	13 ~ 76	- ^a	27.84

注: ^a 表示原始数据缺失无法获得。

(8.5%) 和 HPV52(8.2%); ICC 患者中感染率较高的 HR-HPV 是 HPV16(56.1%)、HPV58(11.2%)、HPV18(10.0%)、HPV52(4.9%)。同时 Bao 等^[9] 在 2008 年对我国女性 HPV 感染状况进行的 Meta 分析发现,正常女性感染的 HPV 主要是 HPV16、58、52、18、39 和 33,感染率在 0.9%~3.27% 之间; LSIL 和 HSIL 患者中的 HPV 亚型分布状况相似,主要型别依次是 HPV16、58、52、18、33 和 31; 在 ICC 患者中,HPV16 的感染率高达 58.7%,位于其后的依次是 HPV18、58、33、52 和 31,感染率在 2.3%~11.0% 之间。结果显示我国女性中感染率最高的是 HPV16、58、18、52 这 4 种 HR-HPV。HPV16 在所有宫颈疾患中都是最普遍的感染型别,并且其感染率随宫颈病变程度的增加而升高,在严重病变的患者中,HPV16 的感染率高于其他 HPV,也有研究表明 HPV16 的感染与宫颈病变程度有相关关系,其在宫颈高度病变组中的感染率高于低度病变组和正常组^[29]。HPV16 对于女性宫颈病变的影响可见一斑, Hang 等^[30] 通过检测 HPV16 的 A4 家族基因,可以预测 HPV16 阳性的女性患宫颈癌的风险,从而确定高危人群,给宫颈癌的预防工作提供帮助。

3 HR-HPV 分型流行现状

上述研究结果表明,我国大陆地区流行的 HR-

HPV 比较广泛,主要包括 HPV16、58、52、18、33 和 31 这 6 种型别^[31-33]。为了进一步了解上述 HPV 亚型在人群中的分布状况,本文汇总了近几年国内 HPV 分型感染的调查研究数据,并将研究对象按照正常女性、妇科门诊女性和宫颈癌患者分组。共纳入 12 个研究,样本总量 51 021 人,HPV 检测阳性 11 066 人,HPV 总体感染率为 21.69%,其中正常女性、妇科门诊女性和宫颈癌患者的 HPV 感染率分别为 14.00%、23.20%、91.76%。结果显示,HPV16 在不同地区和不同人群中的感染率基本上都是最高的。在宫颈癌患者中,HPV16 的感染率高达 60.54%,HPV18、58、52 三者紧随其后,且感染率相近。在正常女性和妇科门诊女性中,HPV52、58、18 的感染率居于 2、3、4 位。HPV31 和 HPV33 的感染率在三组人群中均在 HPV16、18、52、58 之后。在正常女性和妇科门诊女性的合并人群中,HPV16 和 18 的感染率为 6.40%,而 HPV52 和 58 的感染率达到 6.42%,占阳性感染者的 32.71%,HPV52 和 58 对普通女性的影响不亚于 HPV16 和 18。最新的一些研究已经将 HPV52 和 58 视为国内仅次于 HPV16 的 HR-HPV,认为它们对宫颈病变的影响已经超越了 HPV18。例如 2015 年北京地区^[34] 和上海地区^[32] 的调查结果分别显示 HPV58 和 HPV52 是感染率最高的 HR-HPV,均高于 HPV16 的感染率。见表 2、图 1。

表 2 不同女性人群的 HR-HPV 基因分型感染状况 [n(%)]

Table 2 The prevalence of HR-HPV genotypes among different female populations [n(%)]

研究对象	样本量	HPV		HR-HPV 基因分型感染人数				
		阳性率	HPV16	HPV58	HPV52	HPV18	HPV33	HPV31
正常女性								
四川成都 ^[15]	1 482	197(13.29)	21(1.42)	23(1.55)	49(3.31)	10(0.67)	6(0.40)	8(0.54)
江苏无锡 ^[16]	11 231	1 510(13.44)	305(2.72)	213(1.90)	241(2.15)	124(1.10)	98(0.87)	113(1.01)
浙江绍兴 ^[17]	5 521	754(13.70)	170(3.08)	101(1.83)	112(2.03)	51(0.92)	59(1.07)	50(0.91)
湖北宜昌 ^[18]	1 008	232(23.00)	44(4.37)	39(3.87)	29(2.88)	6(0.60)	11(1.09)	5(0.50)
合计	19 242	2 693(14.00)	540(2.81)	376(1.95)	431(2.24)	191(0.99)	174(0.90)	176(0.91)
妇科门诊女性								
甘肃地区 ^[20]	7 318	1 452(19.90)	415(5.67)	247(3.38)	194(2.65)	113(1.54)	79(1.08)	64(0.87)
广东梅州 ^[21]	6 455	1 334(20.67)	362(5.61)	177(2.74)	174(2.70)	79(1.22)	83(1.29)	138(2.14)
福建泉州 ^[22]	5 869	1 385(23.60)	368(6.27)	186(3.17)	260(4.43)	120(2.04)	97(1.65)	69(1.18)
浙江湖州 ^[23]	10 680	2 865(26.83)	718(6.72)	509(4.77)	628(5.88)	268(2.51)	303(2.84)	178(1.67)
合计	30 322	7 036(23.20)	1 863(6.14)	1 119(3.69)	1 256(4.14)	580(1.91)	562(1.85)	449(1.48)
宫颈癌患者								
广西钦州 ^[35]	76	69(90.79)	39(51.32)	5(6.58)	4(5.26)	5(6.58)	5(6.58)	3(3.95)
河南郑州 ^[36]	80	75(93.75)	41(51.25)	5(6.25)	6(7.50)	2(2.50)	3(3.75)	2(2.50)
福建泉州 ^[22]	132	121(91.67)	76(57.58)	5(3.79)	0(0.00)	36(27.27)	7(5.30)	18(13.64)
浙江杭州 ^[37]	1 169	1 072(91.70)	726(62.10)	123(10.52)	93(7.96)	128(10.95)	46(3.93)	44(3.76)
合计	1 457	1 337(91.76)	882(60.54)	138(9.47)	103(7.07)	171(11.74)	61(4.19)	67(4.60)

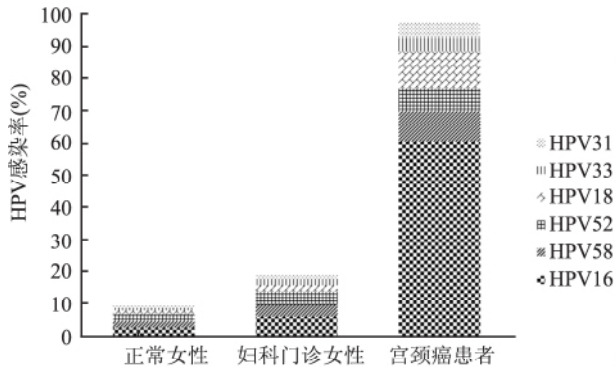


图1 不同女性人群中 HR-HPV 基因分型感染状况

Figure 1 The distribution of HR-HPV genotypes among different female populations

4 HPV 疫苗及展望

众所周知,宫颈癌给全世界都造成了非常严重的社会和经济负担,尤其是包括我国在内的发展中国家^[38]。HPV 感染是宫颈癌的主要致病原,大量的研究数据表明 HPV 疫苗是有效的预防宫颈癌的手段^[39]。目前市面上广泛应用的是二价疫苗 Cervarix 和四价疫苗 Gardasil,前者主要针对 HPV16 和 18,而后者既可预防 HPV16、18 引起的宫颈癌及癌前病变,也可预防 HPV6、11 导致的生殖器疣^[40]。近两年又诞生了九价疫苗,它在四价疫苗的基础上,还可预防 HPV31、33、45、52、58 所引起的宫颈疾患,不过出于对其效果和成本的考虑,目前还未能多个国家广泛推广。Garland^[41]对澳大利亚实施 HPV 疫苗免疫接种项目以来的效果进行回顾性研究,发现女性接种人群的 HPV 感染率下降了 77%,生殖器疣的患病率更是下降了 90% 以上,同时也在一定程度上降低了高度宫颈病变的患病率。Dochez 等^[42]进行的综述性研究表明,HPV 二价疫苗和四价疫苗对接种人群的持续保护期限分别为 8.4 年和 5 年,并可以明显降低 HPV 的感染率和 CINII、CINIII 的发生率。大量研究^[43-46]均表明 HPV 疫苗的安全性和有效性是有保障的。因此有学者认为,一项成功的 HPV 疫苗接种计划可以有效控制相关宫颈病变的发生发展^[47-48],通过制定合适的综合防治措施并有效应用于目标人群,宫颈癌有望成为人类通过综合防控战胜的第一个恶性肿瘤^[49]。

我国每年约有宫颈癌新发病例 13.2 万和死亡病例 3 万,而 HPV 在我国女性中的感染率高达 20%,不同地区的感染状况不同,主要流行的型别 HPV16、58、52、18、33 和 31,它们与我国妇女的宫颈病变密切相关。在我国女性中引入和推广 HPV 疫苗应可大幅减少宫颈癌的发病。

参考文献

[1] Di J, Rutherford S, Chu C. Review of the cervical cancer burden and population-based cervical cancer screening in China [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2015, 16(17): 7401-7407.

[2] Shi JF, Qiao YL, Smith JS, et al. Epidemiology and prevention of human papillomavirus and cervical cancer in China and Mongolia [J]. Vaccine, 2008, 26 Suppl: M53-59.

[3] Bray F, Ren JS, Masuyer E, et al. Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008 [J]. Int J Cancer, 2013, 132(5): 1133-1145.

[4] 温金锁, 戚玉琴, 姚乐毅, 等. 宝鸡市恶性肿瘤流行趋势分析 [J]. 中华疾病控制杂志, 2012, 16(10): 839-841.

[5] 董航, 刘华章, 林国桢, 等. 广州市 2000-2011 年宫颈癌发病趋势及年龄分布特征 [J]. 中华疾病控制杂志, 2015, 19(5): 451-453.

[6] Song D, Li H, Li H, et al. Effect of human papillomavirus infection on the immune system and its role in the course of cervical cancer [J]. Oncol Lett, 2015, 10(2): 600-606.

[7] 蒋雪梅, 李华, 顾耀艳. 宫颈癌的研究新进展 [J]. 现代医药卫生, 2015, 31(21): 3251-3253.

[8] 夏巧凡, 何蓬芝. 人乳头瘤病毒疫苗预防宫颈癌的应用 [J]. 国际妇产科学杂志, 2015, 42(4): 466-469.

[9] Bao YP, Li N, Smith JS, et al. Human papillomavirus type-distribution in the cervix of Chinese women: a meta-analysis [J]. Int J STD AIDS, 2008, 19(2): 106-111.

[10] 周莉, 陈姝, 张帝开. 持续性人乳头瘤病毒感染与宫颈癌的研究进展 [J]. 中国病理生理杂志, 2010, 26(12): 2482-2486.

[11] Li J, Kang L, Li B, et al. Effect of a group educational intervention on rural Chinese women's knowledge and attitudes about human papillomavirus (HPV) and HPV vaccines [J]. BMC Cancer, 2015, 15: 691.

[12] Li J, Huang R, Schmidt JE, et al. Epidemiological features of human papillomavirus (HPV) infection among women living in Mainland China [J]. Asian Pac J Cancer Pre, 2013, 14(7): 4015-4023.

[13] 邵淑娟, 岳天孚, 张丽琴. 女性 HPV 感染情况及对 HPV 和 HPV 疫苗的认知 [J]. 天津医科大学学报, 2013, 19(2): 127-130.

[14] 乔友林. 中国妇女人乳头瘤病毒感染和子宫颈癌的流行病学研究现状及其疫苗预防前景 [J]. 中华流行病学杂志, 2007, 28(10): 937-940.

[15] 刘玉萍, 沈太敏, 帅平, 等. 成都市健康体检妇女人乳头状瘤病毒感染及基因亚型分析 [J]. 实用医院临床杂志, 2015, 12(6): 52-54.

[16] 陈鸣华, 印永祥, 张玉娟, 等. 11231 例女性宫颈 HPV 基因分型的回顾分析 [J]. 中国妇幼保健, 2014, 29(34): 5570-5573.

[17] 裘轶超. 浙江省绍兴地区宫颈人乳头瘤病毒感染流行病学调查 [J]. 疾病监测, 2013, 28(9): 743-747.

[18] 李雪莉, 章先桂, 李红英. 宜昌地区妇女人乳头瘤病毒感染特征分析 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2015, 22(16): 1261-1265.

[19] 宋艳波, 王少明, 董丹, 等. 内蒙古地区液基细胞学与人乳头瘤病毒分型检测筛查宫颈癌的对比研究 [J]. 中国妇产科临床

- 杂志, 2016, 17(1): 10-13.
- [20] 杜宏, 索基草, 刘红贤, 等. 甘肃地区女性宫颈 HPV 感染现状 [J]. 实用预防医学, 2015, 22(1): 17-20.
- [21] 杨海坤. 梅州市妇女 HPV 感染研究 [J]. 中国医药导报, 2011, 8(9): 78-79.
- [22] 李晨, 程玉峰, 李爱禄. 妇科门诊女性人乳头瘤病毒感染型别分布特征及临床分析 [J]. 山东大学学报: 医学版, 2015, 53(11): 73-76.
- [23] 李栋立, 秦基取, 钱福初, 等. 浙江省湖州地区 10 680 例女性人乳头瘤病毒感染及基因分型分析 [J]. 疾病监测, 2015, 30(3): 209-213.
- [24] 刘静, 张晓艳, 齐宁霞, 等. 西安地区人乳头瘤病毒感染型别分析及临床意义 [J]. 中外妇儿健康, 2011, 19(4): 42-43.
- [25] 何静, 唐双阳, 宋小鹏, 等. 女性宫颈人乳头状瘤病毒感染及其基因型别 [J]. 中华医院感染学杂志, 2013, 23(9): 2015-2017.
- [26] Zhao FH, Lin MJ, Chen F, et al. Performance of high-risk human papillomavirus DNA testing as a primary screen for cervical cancer: a pooled analysis of individual patient data from 17 population-based studies from China [J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(12): 1160-1171.
- [27] 舒慧敏, 陈华, 卫海滨, 等. 上海地区 HPV 分型及高危型 HPV 负荷量与宫颈病变的关系 [J]. 科学通报, 2013, 58(27): 2803-2809.
- [28] Xu XX, Zhou JS, Yuan SH, et al. Distribution of HPV genotype in invasive cervical carcinoma and cervical intraepithelial neoplasia in Zhejiang Province, Southeast China: establishing the baseline for surveillance [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2015, 12(9): 10794-10805.
- [29] 王雅莉, 李红娟, 谢林森. 中原地区不同宫颈病变患者人乳头状瘤病毒基因型的分子流行病学特征 [J]. 中国妇幼保健, 2012, 27(10): 1460-1461.
- [30] Hang D, Yin Y, Han J, et al. Analysis of human papillomavirus 16 variants and risk for cervical cancer in Chinese population [J]. *Virology*, 2016, 488: 156-161.
- [31] Xu QX, Zhang ZY. High-risk human papillomavirus genotypes in cervical lesions and vaccination challenges in China [J]. *Asian Pac J Cancer Pre*, 2015, 16(6): 2193-2197.
- [32] Singh S, Zhou Q, Yu Y, et al. Distribution of HPV genotypes in Shanghai women [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(9): 11901-11908.
- [33] 赵宇倩, 赵方辉, 胡尚英, 等. 中国女性人群宫颈人乳头瘤病毒感染及型别分布的多中心横断面研究 [J]. 中华流行病学杂志, 2015, 36(12): 1351-1356.
- [34] 曾昭瑛, 李亚娜, 苏建荣. 1294 例女性高危型人乳头瘤病毒基因分型结果回顾性分析 [J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36(6): 796-797.
- [35] 杨丹球, 陈凤坤, 唐惠英, 等. 广西沿海地区妇女宫颈癌患者人乳头瘤病毒(HPV)感染各亚型分布特点 [J]. 中国妇产科临床杂志, 2011, 12(1): 14-16.
- [36] 李红娟, 王雅莉, 张颖. 中原地区妇女宫颈癌患者人乳头瘤病毒(HPV)感染各亚型分布特点 [J]. 中国医学创新, 2012, 9(2): 83-85.
- [37] 陈仲波, 朱笕青, 俞华, 等. 1169 例宫颈癌患者人乳头状瘤病毒感染状况分析 [J]. 中华医院感染学杂志, 2010, 20(6): 809-811.
- [38] Forman D, de Martel C, Lacey CJ, et al. Global burden of human papillomavirus and related diseases [J]. *Vaccine*, 2012, 30(Suppl 5): F12-23.
- [39] Kane MA, Serrano B, de Sanjosé S, et al. Implementation of human papillomavirus immunization in the developing world [J]. *Vaccine*, 2012, 30(Suppl 5): F192-200.
- [40] Bosch FX, Tsu V, Vorsters A, et al. Reframing cervical cancer prevention. Expanding the field towards prevention of human papillomavirus infections and related diseases [J]. *Vaccine*, 2012, 30(Suppl 5): F1-11.
- [41] Garland SM. The Australian experience with the human papillomavirus vaccine [J]. *Clin Ther*, 2014, 36(1): 17-23.
- [42] Dochez C, Bogers JJ, Verhelst R, et al. HPV vaccines to prevent cervical cancer and genital warts: an update [J]. *Vaccine*, 2014, 32(14): 1595-1601.
- [43] Handler NS, Handler MZ, Majewski S, et al. Human papillomavirus vaccine trials and tribulations [J]. *J Am Acad Derm atol*, 2015, 73(5): 759-767.
- [44] Haupt RM, Sings HL. The efficacy and safety of the quadrivalent human papillomavirus 6/11/16/18 vaccine gardasil [J]. *J Adolesc Health*, 2011, 49(5): 467-475.
- [45] Wu T, Hu YM, Li J, et al. Immunogenicity and safety of an E. coli-produced bivalent human papillomavirus (type 16 and 18) vaccine: a randomized controlled phase 2 clinical trial [J]. *Vaccine*, 2015, 33(32): 3940-3946.
- [46] FUTURE I/II Study Group, Dillner J, Kjaer SK, et al. Four year efficacy of prophylactic human papillomavirus quadrivalent vaccine against low grade cervical, vulvar, and vaginal intraepithelial neoplasia and anogenital warts: randomised controlled trial [J]. *BMJ*, 2010, 341: c3493.
- [47] Li X, Stander MP, Van Krieking G, et al. Cost-effectiveness analysis of human papillomavirus vaccination in South Africa accounting for human immunodeficiency virus prevalence [J]. *BMC Infect Dis*, 2015, 15: 556.
- [48] Markowitz LE, Tsu V, Deeks SL, et al. Human papillomavirus vaccine introduction—the first five years [J]. *Vaccine*, 2012, 30(Suppl 5): F139-148.
- [49] 乔友林, 赵宇倩. 宫颈癌的流行病学现状和预防 [J]. 中华妇幼临床医学杂志, 2015, 11(2): 1-6.

(收稿日期: 2016-07-06)

(修回日期: 2016-10-28)

(本文编辑: 徐淑珍)