

HPV与宫颈癌的研究进展

田春兰¹, 王烈宏^{2*}

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海省红十字医院妇产科, 青海 西宁

收稿日期: 2022年6月22日; 录用日期: 2022年7月13日; 发布日期: 2022年7月25日

摘要

HPV是宫颈癌的一个重要原因, 宫颈癌是女性第三大最常见的癌症, 严重危害女性健康, 本文主要对HPV的概况、发病机理以及与宫颈癌的关系进行描述, 对于现存的预防以及治疗手段进行总结, 并对未来进行展望。

关键词

HPV, 宫颈癌, 进展

Research Progress of HPV and Cervical Cancer

Chunlan Tian¹, Liehong Wang^{2*}

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Obstetrics and Gynecology, Qinghai Red Cross Hospital, Xining Qinghai

Received: Jun. 22nd, 2022; accepted: Jul. 13th, 2022; published: Jul. 25th, 2022

Abstract

HPV is an important cause of cervical cancer, which is the third most common cancer in women and seriously harms women's health. This paper mainly describes the overview of HPV, pathogenesis and the relationship with cervical cancer, summarizes the existing prevention and treatment methods, and makes prospects for the future.

*通讯作者。

Keywords

HPV, Cervical Cancer, Progress

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

人类乳头瘤病毒(Human Papilloma Virus, HPV)是全球男性和女性性传播疾病最常见的原因之一, 被认为是最常见的性传播病毒疾病。由于生殖器 HPV 感染的普遍性以及私密性, 因此实际发病率和流行数字尚不清楚; 然而, 据估计, 每年新感染的发病率在 100 万到 550 万之间, 流行率估计高达 2000 万[1]。HPV 继续是一个重要的话题, 因为感染率持续增加。

2. HPV 概述

乳头瘤病毒无处不在, 根据显示基因组差异的 DNA 序列数据, 已经识别出 200 多种 HPV 类型。85 个 HPV 基因型被明确描述。另外 120 个分离株部分特征为潜在的新基因型[2]。HPV 可感染皮肤基底上皮细胞或组织内壁, 分为皮肤型和粘膜型。皮肤类型的 HPV 是表皮细胞增生和目标的皮肤的手和脚。粘膜类型感染口腔、咽喉、呼吸道或肛门生殖器上皮。根据 HPV 与宫颈癌和前体病变的关系, HPV 也可以分为高危型和低风险型。低风险 HPV 类型包括 6 型、11 型、42 型、43 型和 44 型。高危 HPV 类型包括 16、18、31、33、34、35、39、45、51、52、56、58、59、66、68 和 70 [2] [3]。高危人群包括一些 HPV 类型, 它们在癌症中较少见, 但常在鳞状上皮内病变(SILs)中发现。一些作者将这些 HPV 类型称为中等风险。在宫颈癌中也偶尔发现低风险亚型[3]。

3. HPV 的临床表现

HPV 与各种临床症状相关, 大多数 HPV 感染是良性的, HPV 最早被认为是手脚皮肤疣(足底疣、普通疣、扁平疣)的病因, 疣是充满角蛋白的肥厚皮肤区域, 一般情况下, 它们会在 1 至 5 年内自行消退, 其他菌株主要生长在口腔内壁, 产生小的隆起结节, 可以发展成鳞状细胞癌, 口腔局灶性上皮增生(赫克氏病)主要由 HPV-13 引起, 并倾向于自发消退[2] [3]。疣状表皮发育不全症是一种罕见的遗传病, 伴随人乳头状瘤病毒相关的躯干和上肢疣, 可发展为侵袭性鳞状细胞癌, 复发性呼吸道乳头状瘤病主要是一种喉部疾病, 在年龄中位数为 3 岁的幼儿, 但也可以发生在成人, 由于较高比例的母亲有 HPV 病史, 而且类似的 HPV 类型会导致肛门生殖器疣和反复发作的呼吸道乳头瘤病, 因此认为幼儿的感染是通过受感染的产道获得的[3]。也有一些建议, 该疾病可能获得在子宫内, 因为病例已被记录在出生后剖宫产, 呼吸道病变可发生恶性转化, 宫颈癌是女性第三大最常见的癌症, 皮肤癌和乳腺癌分别是第一和第二最常见的病因[3]。

4. HPV 与宫颈癌的关系

在发展中国家, 宫颈癌往往是妇女最常见的癌症, 可能占有女性癌症的 25% [4]。在全世界妇女因癌症死亡的最常见原因中, 宫颈癌仅次于乳腺癌[5]。20 世纪 80 年代初, 德国病毒学家哈罗德·祖尔·豪森(Harold zur Hausen)首次证明了生殖器 HPV 感染与宫颈癌之间的联系。从那时起, HPV 和宫颈鳞状细

胞癌之间的联系已经得到了很好的证实。HPV 与宫颈鳞状细胞癌的相关性高于吸烟与肺癌的相关性[6]。1996 年, 世界卫生协会与欧洲生殖器官感染和肿瘤研究组织以及国家卫生研究院宫颈癌共识会议共同承认 HPV 是宫颈癌的一个重要原因。科学家已经确定了大约 30 种 HPV 类型, 它们通过性接触传播, 主要感染宫颈、阴道、外阴、阴茎和肛门。其中, 4 种最常在宫颈癌的恶性细胞中发现, 16 型约占病例的一半, 18、31 和 45 型则占额外病例的 25%至 30% [2] [3] [4]。世界范围内, 99.7%的宫颈鳞状细胞癌病例与 HPV 有关[7]。宫颈腺癌也与 HPV 相关, 但相关性不太明显, 且与年龄有关[8]。在 40 岁以下的女性中, 89%的腺癌中存在 HPV, 而在 60 岁及以上的女性中, 只有 43%的人观察到 HPV [3]。HPV 主要通过皮肤接触传播, 性行为对感染生殖器 HPV 和宫颈癌的风险有影响, HPV 对热和干燥有很强的抵抗力, 也可以通过污染物进行非性传播, 如长时间暴露于被污染的衣物[9]。如果一个人有多个性伴侣, 或者他的伴侣有多个性伴侣, 那么他感染 HPV 的风险就会更大。过早的性行为也会增加患宫颈癌的风险, 就像其他性传播疾病、生殖器疣、不正常的巴氏涂片、个人或性伴侣的宫颈癌或阴茎癌一样。使用安全套可能不能充分保护个人免受 HPV 感染, 因为 HPV 可以通过接触未使用安全套保护的受感染的唇、阴囊或肛门组织传播[3]。除了性行为, 年龄是 HPV 感染风险的重要决定因素[10] [11]。大多数宫颈癌发生在宫颈内柱状上皮和宫颈外鳞状上皮之间的鳞状柱状上皮交界处。在这个位点, 有持续的化生变化。HPV 感染的最大风险与最大的细胞化生同时发生, 发生在青春期和第一次怀孕, 绝经后下降[3]。HPV 感染在性活跃的 18 至 30 岁的年轻女性中最常见。30 岁以后患病率急剧下降。然而, 宫颈癌在 35 岁以上的女性中更常见, 这表明感染在更年轻的时候, 癌症进展缓慢。持续感染在高危致癌性 HPV 类型中更为常见, 是宫颈癌发展的一个重要决定因素。检测高风险的 HPV 是必要的, 但可能不足以发展为子宫颈癌。研究表明, 妇女是否会患上子宫颈癌取决于在导致子宫颈癌的过程中与癌症相关的 HPV 类型协同作用的各种其他因素[3]。

5. HPV 发病机理

HPV 感染的主要免疫应答是细胞介导的; 因此, 损害细胞介导免疫的条件, 如肾移植或人类免疫缺陷病毒疾病, 会增加 HPV 获得和进展的风险[12] [13] [14]。根据一些研究, 长期使用口服避孕药是高度宫颈疾病的一个重要危险因素, 但在其他研究中并非如此[10] [15]。宫颈癌风险似乎也独立地受到其他变量的影响, 包括吸烟[10]。吸烟引起的局部免疫抑制已在宫颈细胞中被证明, 可能导致 HPV 持续存在[16] [17] [18]。吸烟似乎是独立于 HPV 感染的较高级别宫颈疾病的最重要的危险因素[10]。吸烟与低级别宫颈疾病的关系很小或没有关系。在活检标本中有 HPV 感染的组织病理学证据的女性和中度至重度宫颈疾病的女性中, 多胎妊娠是一个显著的独立危险因素[3]。在轻度宫颈疾病的女性中, 只有高危型 HPV 感染是一个显著的危险因素, 其他因素如饮酒和饮食还没有得到很好的证实[3]。有一些人认为, 性传播病毒可能是宫颈癌发展的辅助因素。据推测, 单纯疱疹病毒 2 型的合并感染可能在宫颈癌的发病过程中起作用[19]。有人提出 CMV 和 HHV-6 的致癌基因和转化因子, 但流行病学和体外数据并不能确定与宫颈癌的因果关系[20] [21] [22] [23]。PCR 检测宫颈细胞学检查结果异常的妇女中的 CMV、HHV-6 和 HHV-7, 表明这些病毒在宫颈癌的发展中影响不大[24]。研究表明, HPV-16 可以达到比其他类型更高的病毒载量, 只有 HPV-16 的病毒载量增加与宫颈疾病的严重程度增加相关[25] [26]。所有类型的高危 hpv 即使在低水平存在时也能诱发恶性肿瘤[27]。在子宫颈肿瘤的发展中, 一个重要的因素是 HPV 变异的作用[28]。有人提出 HPV 变种在生物学和化学特性以及致病性方面存在差异, 但是这种机制尚不清楚[29]-[36]。结肠直肠癌、肺癌和黑色素瘤的遗传易感性早已被认识和广泛接受[3]。当使用相同的分析方法时, 发现遗传易感性在宫颈癌中甚至是一个更大的组成部分[37]。研究发现, 基因遗传性占肿瘤发展潜在因素影响的 27%。遗传性可以影响许多促进宫颈癌发展的因素, 包括对 HPV 感染的易感性、清除 HPV 感染的能力

以及疾病发展的时间[3]。共享家庭环境的影响很小, 只有 2%, 而且只在姐妹之间存在, 在母女之间不存在。研究表明, 多种类型的 HPV 感染可以发生[3] [38] [39] [40]。多重感染率已达 39%。多重 HPV 基因型的存在倾向于随着宫颈疾病的严重程度而增加, 11.8%细胞学正常, 通常至少有一种类型被列为高危型。然而, 在宫颈癌组织样本中, 多基因型的患病率要低得多[39]。多数多重感染包含两种 HPV 基因型, 但也有三种、四种或五种基因型的样本[38] [40]。同时感染腺相关病毒与显著降低宫颈癌变风险相关[41] [42]。这种干扰不需要 HPV 基因产物。性传播 HPV 感染的临床表现性传播 HPV 感染会导致三种可能的结果之一, 主要取决于涉及的 HPV 类型。第一种是男性和女性生殖器和肛门上或周围的肛门尖锐湿疣(尖锐湿疣)。肛门生殖器疣通常与 HPV-6 和 HPV-11 有关, 不会导致癌症[2]。大多数无症状, 可在 3~4 个月自行消退, 保持不变, 或增加大小和数量。治疗方案包括消融、切除或局部用药, 当肛门生殖器疣呈红棕色色素时, 应进行活检, 因为它们实际上可能是由 HPV-16 或 HPV-18 引起, 组织学显示尖锐湿疣结构伴上皮内瘤变, 这些病变很少演变为原位癌[2] [3] [43] [44]。第二种结果是潜伏感染或非活跃感染, 在这种情况下, 很少有人知道自己受到感染, 因为很少产生明显的症状, 而且受感染的区域在细胞学上仍然正常, 第三种结果是活动性感染, 与高危型人乳头瘤病毒有关, 在这种病毒中, 感染细胞发生变化, 可能导致阴茎、尿道、膀胱、阴道、外阴或宫颈上皮内瘤变[3]。

6. 治疗以及预防手段

疾病的治疗重在预防, 预防 HPV 感染的主要方法包括降低风险和开发 HPV 疫苗。使用乳胶避孕套可以降低感染 HPV 的风险。然而, 避孕套并不是完全可靠的, 因为 HPV 可能会通过与身体其他部位的接触而感染, 如阴唇、阴囊或肛门, 而这些部位没有避孕套的保护。疫苗接种是一种有效的预防手段, HPV 疫苗通常由病毒样颗粒(VLPs)组成, 这些颗粒是空的病毒衣壳, 含有主要的 HPV 衣壳抗原, 也可能含有次要的衣壳抗原, 但缺乏病毒 DNA。该疫苗是通过在真核细胞中表达 L1 或 L1 和 L2 orf 来生产的。这些蛋白质然后自我组装成具有高度免疫原性的 VLPs。由于 HPV 衣壳抗原具有高水平的抗原特异性, 亚型之间不存在交叉保护, 针对每个亚型的保护需要接种该亚型的 VLPs。一项试验使用了由 HPV-16 株 114K 整个 L1 主要衣壳蛋白形成的 VLP 组成的亚单位疫苗该疫苗在无佐剂的情况下产生高滴度的型特异性中和抗体, 并具有良好的耐受性[3] [45]。

7. 总结

宫颈癌筛查在全世界仍然是一个重要的健康和经济问题。几十年来的许多研究有助于阐明宫颈肿瘤的自然史和发病机制。近年来, 宫颈癌的发病率和相关死亡率有所下降, 这主要是由于广泛实施了巴氏涂片检测来检测异常宫颈细胞的筛查项目。诸如液体细胞学等方法, 提高了在巴氏涂片中发现前体病变的能力, 并允许在早期阶段发现。结合巴氏涂片结果的 Bethesda 系统报告, 以提高结果的实用性和可理解性。分子和流行病学研究已经巩固了高危型 HPV 株和宫颈鳞状细胞癌之间的联系。已开发出检测宫颈样本中具有高敏感性和特异性的高危 HPV DNA 的检测方法, 包括检测高危 HPV DNA 作为细胞学的辅助手段。这些策略旨在减少不必要的随访和侵入性手术, 而不影响疾病的检测。细胞学筛查的改进以及 HPV DNA 检测的引入, 极大地促进了对有宫颈癌风险的妇女的识别。早期发现和干预可能会对降低宫颈癌发病率和死亡率产生重大影响。今后可能还会对筛选策略进行修改。回顾性数据分析表明, 将巴氏涂片筛查间隔从每年延长到每 2~3 年可能是有利的[46]。正在进行的研究结果将有助于澄清延长筛查间隔的好处和风险。目前检验 HPV DNA 检测作为宫颈癌主要筛查方法的作用, 除了改变筛查战略之外以及普及接种疫苗外, 期望研制出对控制和预防宫颈癌作出重大贡献的有效治疗, 让广大女性患者免于手术带来的伤害。

参考文献

- [1] Cates Jr., W. (1999) Estimates of the Incidence and Prevalence of Sexually Transmitted Diseases in the United States. American Social Health Association Panel. *Sexually Transmitted Diseases*, **26**, S2-S7. <https://doi.org/10.1097/00007435-199904001-00002>
- [2] zur Hausen, H. (1999) Papillomaviruses in Human Cancers. *Proceedings of the Association of American Physicians*, **111**, 581-587. <https://doi.org/10.1046/j.1525-1381.1999.99723.x>
- [3] Burd, E.M. (2003) Human Papillomavirus and Cervical Cancer. *Clinical Microbiology Reviews*, **16**, 1-17. <https://doi.org/10.1128/CMR.16.1.1-17.2003>
- [4] 高飞, 张姝玥, 王致萍, 夏宁邵. 人乳头瘤病毒疫苗的研究现状及前景[J]. 中国生物制品学杂志, 2022, 35(7): 769-779. <https://doi.org/10.13200/j.cnki.cjb.003667>
- [5] Jin, X.W., Cash, J. and Kennedy, A.W. (1999) Human Papillomavirus Typing and the Reduction of Cervical Cancer Risk. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, **66**, 533-539. <https://doi.org/10.3949/ccjm.66.9.533>
- [6] Franco, E.L. (1995) Cancer Causes Revisited: Human Papillomavirus and Cervical Neoplasia. *Journal of the National Cancer Institute*, **87**, 779-780. <https://doi.org/10.1093/jnci/87.11.779>
- [7] Walboomers, J.M., Jacobs, M.V., Manos, M.M., Bosch, F.X., Kummer, J.A., Shah, K.V., Snijders, P.J., Peto, J., Meijer, C.J. and Muñoz, N. (1999) Human Papillomavirus Is a Necessary Cause of Invasive Cervical Cancer Worldwide. *The Journal of Pathology*, **189**, 12-19. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9896\(199909\)189:1%3C12::AID-PATH431%3E3.0.CO;2-F](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9896(199909)189:1%3C12::AID-PATH431%3E3.0.CO;2-F)
- [8] Andersson, S., Rylander, E., Larsson, B., Strand, A., Silfversvärd, C. and Wilander, E. (2001) The Role of Human Papillomavirus in Cervical Adenocarcinoma Carcinogenesis. *European Journal of Cancer*, **37**, 246-250. [https://doi.org/10.1016/S0959-8049\(00\)00376-2](https://doi.org/10.1016/S0959-8049(00)00376-2)
- [9] Roden, R.B., Lowy, D.R. and Schiller, J.T. (1997) Papillomavirus Is Resistant to Desiccation. *The Journal of Infectious Diseases*, **176**, 1076-1079. <https://doi.org/10.1086/516515>
- [10] Adam, E., Berkova, Z., Daxnerova, Z., Icenogle, J., Reeves, W.C. and Kaufman, R.H. (2000) Papillomavirus Detection: Demographic and Behavioral Characteristics Influencing the Identification of Cervical Disease. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **182**, 257-264. [https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(00\)70208-0](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(00)70208-0)
- [11] Burk, R.D., Kelly, P., Feldman, J., Bromberg, J., Vermund, S.H., DeHovitz, J.A. and Landesman, S.H. (1996) Declining Prevalence of Cervicovaginal Human Papillomavirus Infection with Age Is Independent of Other Risk Factors. *Sexually Transmitted Diseases*, **23**, 333-341. <https://doi.org/10.1097/00007435-199607000-00013>
- [12] Calore, E.E., Pereira, S.M. and Cavaliere, M.J. (2001) Progression of Cervical Lesions in HIV-Seropositive Women: A Cytological Study. *Diagnostic Cytopathology*, **24**, 117-119. [https://doi.org/10.1002/1097-0339\(200102\)24:2%3C117::AID-DC1021%3E3.0.CO;2-P](https://doi.org/10.1002/1097-0339(200102)24:2%3C117::AID-DC1021%3E3.0.CO;2-P)
- [13] Cubie, H.A., Seagar, A.L., Beattie, G.J., Monaghan, S. and Williams, A.R. (2000) A Longitudinal Study of HPV Detection and Cervical Pathology in HIV Infected Women. *Sexually Transmitted Diseases*, **76**, 257-261. <https://doi.org/10.1136/sti.76.4.257>
- [14] Torrisi, A., Del Mistro, A., Onnis, G.L., Merlin, F., Bertorelle, R. and Minucci, D. (2000) Colposcopy, Cytology and HPV-DNA Testing in HIV-Positive and HIV-Negative Women. *European Journal of Gynaecological Oncology*, **21**, 168-172. <https://doi.org/10.1097/00126334-199905010-00031>
- [15] Brisson, J., Morin, C., Fortier, M., Roy, M., Bouchard, C., Leclerc, J., Christen, A., Guimont, C., Penault, F. and Meisels, A. (1994) Risk Factors for Cervical Intraepithelial Neoplasia: Differences between Low- and High-Grade Lesions. *American Journal of Epidemiology*, **140**, 700-710. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a117318>
- [16] Phillips, D.H. and Ni Shé, M. (1993) Smoking-Related DNA Adducts in Human Cervical Biopsies. *IARC Scientific Publications*, No. 124, 327-330.
- [17] Villa, L.L. (1997) Human Papillomaviruses and Cervical Cancer. *Advances in Cancer Research*, **71**, 321-341. [https://doi.org/10.1016/S0065-230X\(08\)60102-5](https://doi.org/10.1016/S0065-230X(08)60102-5)
- [18] Yang, X., Jin, G., Nakao, Y., Rahimtula, M., Pater, M.M. and Pater, A. (1996) Malignant Transformation of HPV 16-Immortalized Human Endocervical Cells by Cigarette Smoke Condensate and Characterization of Multistage Carcinogenesis. *International Journal of Cancer*, **65**, 338-344. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0215\(19960126\)65:3%3C338::AID-IJC11%3E3.0.CO;2-6](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0215(19960126)65:3%3C338::AID-IJC11%3E3.0.CO;2-6)
- [19] zur Hausen, H. (1982) Human Genital Cancer: Synergism between Two Virus Infections or Synergism between a Virus Infection and Initiating Events? *The Lancet*, **2**, 1370-1372. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(82\)91273-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(82)91273-9)
- [20] Chen, M., Popescu, N., Woodworth, C., Berneman, Z., Corbellino, M., Lusso, P., Ablashi, D.V. and DiPaolo, J.A. (1994) Human Herpesvirus 6 Infects Cervical Epithelial Cells and Transactivates Human Papillomavirus Gene Expression

- sion. *Journal of Virology*, **68**, 1173-1178. <https://doi.org/10.1128/jvi.68.2.1173-1178.1994>
- [21] Razzaque, A., Williams, O., Wang, J. and Rhim, J.S. (1993) Neoplastic Transformation of Immortalized Human Epidermal Keratinocytes by Two HHV-6 DNA Clones. *Virology*, **195**, 113-120. <https://doi.org/10.1006/viro.1993.1351>
- [22] Romano, N., Romano, F.M., Viviano, E., Vitale, F., Villafrate, M.R., Perna, A.M., Bonura, F. and Guttadauro, R. (1996) Rare Association of Human Herpesvirus 6 DNA with Human Papillomavirus DNA in Cervical Smears of Women with Normal and Abnormal Cytologies. *Journal of Clinical Microbiology*, **34**, 1589-1591. <https://doi.org/10.1128/jcm.34.6.1589-1591.1996>
- [23] Shen, C.Y., Ho, M.S., Chang, S.F., Yen, M.S., Ng, H.T., Huang, E.S. and Wu, C.W. (1993) High Rate of Concurrent Genital Infections with Human Cytomegalovirus and Human Papillomaviruses in Cervical Cancer Patients. *The Journal of Infectious Diseases*, **168**, 449-452. <https://doi.org/10.1093/infdis/168.2.449>
- [24] Chan, P.K., Chan, M.Y., Li, W.W., Chan, D.P., Cheung, J.L. and Cheng, A.F. (2001) Association of Human Beta-Herpesviruses with the Development of Cervical Cancer: Bystanders or Cofactors. *Journal of Clinical Pathology*, **54**, 48-53. <https://doi.org/10.1136/jcp.54.1.48>
- [25] Swan, D.C., Tucker, R.A., Tortolero-Luna, G., Mitchell, M.F., Wideroff, L., Unger, E.R., Nisenbaum, R.A., Reeves, W.C. and Icenogle, J.P. (1999) Human Papillomavirus (HPV) DNA Copy Number Is Dependent on Grade of Cervical Disease and HPV Type. *Journal of Clinical Microbiology*, **37**, 1030-1034. <https://doi.org/10.1128/JCM.37.4.1030-1034.1999>
- [26] Zerbini, M., Venturoli, S., Cricca, M., Gallinella, G., De Simone, P., Costa, S., Santini, D. and Musiani, M. (2001) Distribution and Viral Load of Type Specific HPVs in Different Cervical Lesions as Detected by PCR-ELISA. *Journal of Clinical Pathology*, **54**, 377-380. <https://doi.org/10.1136/jcp.54.5.377>
- [27] zur Hausen, H. (1996) Papillomavirus Infections—A Major Cause of Human Cancers. *Biochimica et Biophysica Acta*, **1288**, F55-F78. [https://doi.org/10.1016/0304-419X\(96\)00020-0](https://doi.org/10.1016/0304-419X(96)00020-0)
- [28] Giannoudis, A. and Herrington, C.S. (2001) Human Papillomavirus Variants and Squamous Neoplasia of the Cervix. *The Journal of Pathology*, **193**, 295-302. [https://doi.org/10.1002/1096-9896\(2000\)9999:9999%3C::AID-PATH809%3E3.0.CO;2-C](https://doi.org/10.1002/1096-9896(2000)9999:9999%3C::AID-PATH809%3E3.0.CO;2-C)
- [29] Stöppler, M.C., Ching, K., Stöppler, H., Clancy, K., Schlegel, R. and Icenogle, J. (1996) Natural Variants of the Human Papillomavirus Type 16 E6 Protein Differ in Their Abilities to Alter Keratinocyte Differentiation and to Induce p53 Degradation. *Journal of Virology*, **70**, 6987-6993. <https://doi.org/10.1128/jvi.70.10.6987-6993.1996>
- [30] Veress, G., Szarka, K., Dong, X.P., Gergely, L. and Pfister, H. (1999) Functional Significance of Sequence Variation in the E2 Gene and the Long Control Region of Human Papillomavirus Type 16. *Journal of General Virology*, **80**, 1035-1043. <https://doi.org/10.1099/0022-1317-80-4-1035>
- [31] Dong, X.P., Stubenrauch, F., Beyer-Finkler, E. and Pfister, H. (1994) Prevalence of Deletions of YY1-Binding Sites in Episomal HPV 16 DNA from Cervical Cancers. *International Journal of Cancer*, **58**, 803-808. <https://doi.org/10.1002/ijc.2910580609>
- [32] Hildesheim, A., Schiffman, M., Bromley, C., Wacholder, S., Herrero, R., Rodriguez, A., Bratti, M.C., Sherman, M.E., Scarpidis, U., Lin, Q.Q., Terai, M., Bromley, R.L., Buetow, K., Apple, R.J. and Burk, R.D. (2001) Human Papillomavirus Type 16 Variants and Risk of Cervical Cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, **93**, 315-318. <https://doi.org/10.1093/jnci/93.4.315>
- [33] Allen, M., Kalantari, M., Ylitalo, N., Pettersson, B., Hagmar, B., Scheibenpflug, L., Johansson, B., Petterson, U. and Gyllensten, U. (1996) HLA DQ-DR Haplotype and Susceptibility to Cervical Carcinoma: Indications of Increased Risk for Development of Cervical Carcinoma in Individuals Infected with HPV 18. *Tissue Antigens*, **48**, 32-37. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0039.1996.tb02602.x>
- [34] Apple, R.J., Becker, T.M., Wheeler, C.M. and Erlich, H.A. (1995) Comparison of Human Leukocyte Antigen DR-DQ Disease Associations Found with Cervical Dysplasia and Invasive Cervical Carcinoma. *Journal of the National Cancer Institute*, **87**, 427-436. <https://doi.org/10.1093/jnci/87.6.427>
- [35] Bontkes, H.J., van Duin, M., de Gruijl, T.D., Duggan-Keen, M.F., Walboomers, J.M., Stukart, M.J., Verheijen, R.H., Helmerhorst, T.J., Meijer, C.J., Scheper, R.J., Stevens, F.R., Dyer, P.A., Sinnott, P. and Stern, P.L. (1998) HPV 16 Infection and Progression of Cervical Intra-Epithelial Neoplasia: Analysis of HLA Polymorphism and HPV 16 E6 Sequence Variants. *International Journal of Cancer*, **78**, 166-171. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0215\(19981005\)78:2%3C166::AID-IJC8%3E3.0.CO;2-X](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0215(19981005)78:2%3C166::AID-IJC8%3E3.0.CO;2-X)
- [36] 王利琼, 杨雅媚, 江毅敏, 袁芳桃, 张科荣. 宫颈癌患者 HPV 基因型分布及 HPV52 编码基因突变情况分析[J]. 中国病原生物学杂志, 2022, 17(7): 810-813. <https://doi.org/10.13350/j.cjpb.220714>
- [37] Magnusson, P.K., Lichtenstein, P. and Gyllensten, U.B. (2000) Heritability of Cervical Tumours. *International Journal of Cancer*, **88**, 698-701. [https://doi.org/10.1002/1097-0215\(20001201\)88:5%3C698::AID-IJC3%3E3.0.CO;2-J](https://doi.org/10.1002/1097-0215(20001201)88:5%3C698::AID-IJC3%3E3.0.CO;2-J)
- [38] Jacobs, M.V., Snijders, P.J., van den Brule, A.J., Helmerhorst, T.J., Meijer, C.J. and Walboomers, J.M. (1997) A Gen-

- eral Primer GP5+/GP6(+)-Mediated PCR-Enzyme Immunoassay Method for Rapid Detection of 14 High-Risk and 6 Low-Risk Human Papillomavirus Genotypes in Cervical Scrapings. *Journal of Clinical Microbiology*, **35**, 791-795. <https://doi.org/10.1128/jcm.35.3.791-795.1997>
- [39] Kleter, B., van Doorn, L.J., Schrauwen, L., Molijn, A., Sastrowijoto, S., ter Schegget, J., Lindeman, J., ter Harmsel, B., Burger, M. and Quint, W. (1999) Development and Clinical Evaluation of a Highly Sensitive PCR-Reverse Hybridization Line Probe Assay for Detection and Identification of Anogenital Human Papillomavirus. *Journal of Clinical Microbiology*, **37**, 2508-2517. <https://doi.org/10.1128/JCM.37.8.2508-2517.1999>
- [40] Quint, W.G., Scholte, G., van Doorn, L.J., Kleter, B., Smits, P.H. and Lindeman, J. (2001) Comparative Analysis of Human Papillomavirus Infections in Cervical Scrapes and Biopsy Specimens by General SPF(10) PCR and HPV Genotyping. *The Journal of Pathology*, **194**, 51-58. <https://doi.org/10.1002/path.855>
- [41] Coker, A.L., Russell, R.B., Bond, S.M., Pirisi, L., Liu, Y., Mane, M., Kokorina, N., Gerasimova, T. and Hermonat, P.L. (2001) Adeno-Associated Virus Is Associated with a Lower Risk of High-Grade Cervical Neoplasia. *Experimental and Molecular Pathology*, **70**, 83-89. <https://doi.org/10.1006/exmp.2000.2347>
- [42] Su, P.F., Chiang, S.Y., Wu, C.W. and Wu, F.Y. (2000) Adeno-Associated Virus Major Rep78 Protein Disrupts Binding of TATA-Binding Protein to the p97 Promoter of Human Papillomavirus Type 16. *Journal of Virology*, **74**, 2459-2465. <https://doi.org/10.1128/JVI.74.5.2459-2465.2000>
- [43] Obalek, S., Jablonska, S. and Orth, G. (1985) HPV-Associated Intraepithelial Neoplasia of External Genitalia. *Clinics in Dermatology*, **3**, 104-113. [https://doi.org/10.1016/0738-081X\(85\)90054-9](https://doi.org/10.1016/0738-081X(85)90054-9)
- [44] De Villez, R.L. and Stevens, C.S. (1980) Bowenoid Papules of the Genitalia. A Case Progressing to Bowen's Disease. *Journal of the American Academy of Dermatology*, **3**, 149-152. [https://doi.org/10.1016/S0190-9622\(80\)80252-0](https://doi.org/10.1016/S0190-9622(80)80252-0)
- [45] Harro, C.D., Pang, Y.Y., Roden, R.B., Hildesheim, A., Wang, Z., Reynolds, M.J., Mast, T.C., Robinson, R., Murphy, B.R., Karron, R.A., Dillner, J., Schiller, J.T. and Lowy, D.R. (2001) Safety and Immunogenicity Trial in Adult Volunteers of a Human Papillomavirus 16 L1 Virus-Like Particle Vaccine. *Journal of the National Cancer Institute*, **93**, 284-292. <https://doi.org/10.1093/jnci/93.4.284>
- [46] Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2000) Incidence of Pap Test Abnormalities within 3 Years of a Normal Pap Test—United States, 1991-1998. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, **49**, 1001-1003.