

人乳头瘤病毒单一、多重亚型感染与阴道上皮内瘤变的关系

冯娟, 宋飞, 牛尧, 李晓勇, 王渠源*

吉林大学第二医院, 吉林 长春

收稿日期: 2021年9月18日; 录用日期: 2021年10月11日; 发布日期: 2021年10月20日

摘要

阴道上皮内瘤变(Vaginal intraepithelial neoplasia, VAIN)作为阴道上皮不典型增生及原位癌的一组病变, 是阴道上皮癌的癌前病变的总称。与宫颈上皮内瘤变(Cervical intraepithelial neoplasia, CIN)相似, 人乳头瘤病毒(HPV)感染是VAIN发生的主要致病因素。目前关于HPV亚型感染与VAIN之间相关性报道仍然较少。本文对HPV单一亚型、多重亚型感染及其在VAIN发生发展的研究进展方面进行综述, 以期在临床治疗中达到对VAIN的早期诊断, 降低阴道上皮的恶性发展率, 提高存活率。

关键词

阴道上皮内瘤变, 人乳头瘤病毒, 感染率, 高危亚型, 低危亚型, 单一感染, 多重感染

Relationship between Single and Multiple Subtypes of Human Papillomavirus Infection and Vaginal Intraepithelial Neoplasia

Juan Feng, Fei Song, Yao Niu, Xiaoyong Li, Quyuan Wang*

The Second Hospital of Jilin University, Changchun Jilin

Received: Sep. 18th, 2021; accepted: Oct. 11th, 2021; published: Oct. 20th, 2021

Abstract

Vaginal intraepithelial neoplasia (VAIN), as a group of lesions of vaginal epithelial atypical hyper-

*通讯作者。

文章引用: 冯娟, 宋飞, 牛尧, 李晓勇, 王渠源. 人乳头瘤病毒单一、多重亚型感染与阴道上皮内瘤变的关系[J]. 临床医学进展, 2021, 11(10): 4604-4610. DOI: 10.12677/acm.2021.1110676

plasia and carcinoma *in situ*, is the general name of precancerous lesions of vaginal epithelial carcinoma. Similar to cervical intraepithelial neoplasia (CIN), human papillomavirus (HPV) infection is the main pathogenic factor of VAIN. At present, there are still few reports about the correlation between HPV subtype infection and VAIN. This article reviews the research progress of HPV single subtype and multiple subtype infection and its occurrence and development in VAIN, in order to achieve the early diagnosis of VAIN in clinical treatment, reduce the malignant development rate of vaginal epithelium and improve the survival rate.

Keywords

Vaginal Intraepithelial Neoplasia, Human Papillomavirus Infection, Infection Rate, High-Risk Subtype, Low-Risk Subtype, Single Infection, Multiple Infection

Copyright © 2021 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. 前言

阴道上皮内瘤变(Vaginal intraepithelial neoplasia, VAIN)作为阴道上皮不典型增生及原位癌的一组病变,是阴道上皮癌的癌前病变的总称。1933年 Hummer 首次描述阴道上皮内瘤变是一种无症状的癌前病变[1]。据报道 VAIN 在人群中的发病率较低,仅为(0.2~0.3)/10 万,其发病率仅为宫颈上皮内瘤变(Cervical intraepithelial neoplasia, CIN)发病率的 0.6%~1%,在所有女性生殖道上皮内瘤变中所占比例不到 1% [2]。这可能是因为 VAIN 筛查方式简陋与不足及缺乏特异的临床症状有关。与 CIN 相似,根据上皮累积的深度,VAIN 可分为三级:VAIN I 级为阴道鳞状上皮轻度不典型增生;VAIN II 级为阴道鳞状上皮中度不典型增生;VAIN III 级为阴道鳞状上皮重度不典型增生及原位癌。其中 VAIN I (VAIN I)被称为低度鳞状上皮内病变(LSIL),而 VAIN 2/3 (VAIN II/III)代表高度鳞状上皮内病变(HSIL)。

近年来由于宫颈阴道细胞学和阴道镜等筛查方式的改进,人们对 VAIN 的认识逐步提高,VAIN 的确诊率逐步上升[3]。大量研究提示阴道镜检查证实被诊断为 VAIN 的女性比例从 2009 年的 0.2%上升到 2010 年的 0.3%,2011 年的 0.6%上升到 2012 年的 0.9% [4]。阴道 HSIL 进展为癌症的风险在 2%~12%之间[3] [5] [6]。目前关于 HPV 亚型感染与 VAIN 之间相关性报道仍然较少。研究表明[7] [8],与 VAIN 有关的 HPV 亚型感染主要为高危型单一感染,但由于基因检测方法的不同,各亚型在 VAIN 病例中所占的比例存在一定差异。最常见的亚型主要有 HPV16、58、33、18。而在这所有研究中有一个一致性的结论,即 HPV16 在 VAIN 的发病过程中起到决定性的作用。而且随着 VAIN 级别的升高,高危亚型感染率也随之升高。

2. HPV 单一感染、多重感染与 VAIN

人乳头瘤病毒(HPV)感染不仅是宫颈病变的主要病因,也是 VAIN 发生的主要致病因素[9] [10]。以前关于 VAIN 相关 HPV 类型的研究受到样本量小和结论不一致的限制,检出率数据存在争议。

Zhang J [8]利用 HPV 基因扩增鉴定 HPV 基因型,纳入分析的 152 例患者初诊为 VAIN,其中 69 例为 LSIL (VAIN1),83 例为 HSIL (VAIN2/3)。对 110 例 HPV 状态良好的患者进行基因检测,总体 97 例(88.2%)阳性。VAIN1 型患者的总 HPV 阳性率(44/48 例,91.7%),VAIN2/3 型患者 HPV 阳性率(53 例/62 例,85.5%)。

结果显示 VAIN1 比 VAIN2/3 的患者更高的 HPV 阳性率,这与 de Vuyst [11]等人和 Smith [12]等人的研究成果一致。

Lamos C [13]等人利用 HPV PCR 检测和肿瘤细胞抑制基因 p16 (INK4a)免疫染色鉴定 HPV 相关的 VAIN 患者,总体 55.2% (37/67) HPV 状态确认为阳性。9 例病理学证实为 LSIL (VAIN 1), 58 例为 HSIL (VAIN 2/3)。VAIN 1 患者 HPV 阳性 6 例(66.7%), VAIN2/3 患者 HPV 阳性 31 例(53.4%)。得出同样的结论,阴道 LSIL 的 HPV 阳性率明显高于 HSIL。

但是 Chao A [7]等人使用 SPF1/GP6TUE 和 E6 型特异性 PCR 在 VAIN 标本中检测 HPV 时, HPV 检出率为 69.3% (273/394)。VAIN2/3 组总体 HPV 检出率高于 VAIN1 组(58.2% vs 41.8%)。为了验证数据的准确性,338 份符合 Ki-67 分析要求的标本中, VAIN1 标本 HPV 阳性率 98.3%低于 VAIN2/3 (99.4%)。这与之前文献中描述到的数据结果不符,可能是因为 HPV 基因型鉴定的非标准化和方法不同所导致的。

以上这些研究结果证明了 HPV 与 VAIN 致密相关,但由于 HPV 基因型检测方法的差异以及不同样本量的差异,导致 HPV 在 VAIN 中的阳性率存在一定差异。但是阴道 LSIL 总体 HPV 阳性率高于 HSIL。

2.1. HPV 单一感染与 VAIN

随着阴道病变患病率的稳步上升,大众对高质量生活的追求,对于阴道病变能做到病因学精确认知不仅是患者的诉求,也是医生实施精准治疗的根本。为了研究 VAIN 中 HPV 流行情况和基因型,Chao A [7]等人采用聚合酶链反应(PCR)进行 HPV 基因分型。在病理学证实的 394 例 VAIN 患者中,检测出 HPV 单一亚型感染率 82.1%,其中高危亚型的单一感染阳性率 64.5%。单一感染中前五位均为高危亚型:HPV16、52、58、33、39。低危型 HPV 单一感染占 17.6%,常见亚型:HPV53、42、62、6、82。通过对数据的分析比较提示:在 HPV 单一亚型感染病例中,检测到 HPV16 较高阳性率。在整项实验研究,最常见的 HPV 感染类型依次为:HPV16、HPV52、HPV58、HPV39、HPV33,这与 HPV 单一感染阳性结果高度一致。这项研究同时对 394 例 VAIN 进行了组织学分级, VAIN1 = 194 例, VAIN2/3 = 200 例。单一感染在 VAIN1 病例中占比 45.4%, VAIN2/3 占 68.0%。这些数据证明 HPV 单一感染在 VAIN 病例中高感染率,且随着级别升高,感染率也呈现升高的趋势。

Srodon M 等人[14]研究 HPV 亚型与 VAIN 之间的相关性过程中发现, HPV 阳性率 97.0%,单一亚型感染率 78.1%。71% VAIN1 病例存在 HPV 单一亚型感染,其中高危型 HPV DNA 阳性率 76%。而在 VAIN3 型病例中,81%存在单一亚型感染,且所有 HPV 阳性者病例均为高危型 HPV 感染。尽管纳入分析的病例数量较少,但是这项研究佐证了 HPV 单一亚型感染在 VAIN 中的关键作用,也证实了高危型 HPV 感染的主导地位。一项关于 597 例样本的全球研究[15]得到了同样的结论, HPV 单一感染 89.0%,且在绝大多数 VAIN 2/3 和浸润性癌中, HPV 为单一高危类型。

于是,我们可以提出一个结论, HPV 单一高危亚型感染是导致 VAIN 的主要影响因素,尽管目前缺乏足够的支撑,但是为我们今后研究与 VAIN 病变相关的 HPV 感染提供了思路。

2.2. HPV 多重感染与 VAIN

尽管有研究[8]证明 HPV 单一感染在 VAIN 病变中的意义更大,但是多重感染与阴道上皮内瘤变发生率的相关性也不能忽视。黄成琳[16]等人对 181 例 HPV 阳性的 VAIN 和阴道癌病例进行研究,检测到高危型 HPV 常导致单一感染,而低危型主要导致多重感染。经组织病理学证实的 VAIN 病例中:单一感染率、二重感染率、三重感染率、四重感染率分别为: VAIN1 (69.01%、25.35%、2.82%、2.82%), VAIN2 (53.33%、31.67%、11.67%、3.33%), VAIN3 (84.00%、16.00%、0%、0%)。不同级别 VAIN 病例中均有不同程度的 HPV 感染,单一感染仍然占比较重,但多重感染发挥的作用也不可忽视。刘凤勤[17]等对武

汉 79 例病理学证实的 VAIN 患者进行高危型 HPV 分型检测, 也发现了相同的结论, 且随着阴道病变级别升高, 单一感染和多重感染比率均升高。多重感染对阴道上皮内瘤变发生率有一定影响, 因此, 我们对阴道病变严重程度进行评估时也不能忽视多重感染发挥的作用。

3. HPV 亚型感染与不同级别 VAIN

现有的研究表明[11], VAIN1 主要是以 HPV16 型为主(23.4%), 但也可检出多种其他 HPV 亚型, 尤其是 HPV56 和 51。而在 VAIN2/3 中, 最常见的 HPV 型分别为 HPV16、18 和 58, 均为高危型感染。随着 VAIN 级别升高, HPV16 阳性率明显增加, HPV18 却没有明显的变化。CHAO A [7]等人在 273 例 HPV 阳性的 VAIN 标本中观察到常见的 HPV 型依次为 HPV16、HPV58、HPV52、HPV39 和 HPV33。HPV16、HPV58 和 HPV33 在 VAIN2/3 中的检出率明显高于 VAIN1。与 VAIN1 样本相比, 在 VAIN2/3 中检测到低危 HPV 类型的可能性较小。

也有小样本的 VAIN 数据针对 HPV 亚型与 VAIN 级别之间进行了分析。Srodon M [14]等人在 17 例 VAIN1 中检测到低危型 HPV 感染 35%, 感染亚型依次 HPV81、42、43, 未发现 HPV6 和 HPV11。高危型 HPV 感染 76%, 依次 HPV18、51、56。16 例 HPV 阳性的 VAIN3 病例中, 均检测到高危型 HPV 感染, 其中 HPV16 (50%), 未发现 HPV18 感染。Hampl M [18]等人的实验数据显示 18 例 VAIN 病例中, HPV 感染率由高到低依次为: HPV16、42、33、56、6, 未检出 HPV18 感染。其中 VAIN1 型 HPV42 (100.0%); VAIN2 型 HPV16 (54.5%)、42 (18.2%)、33 (18.2%); VAIN3 型 HPV16 (100.0%)。以上数据进一步证实了高危亚型 HPV16 感染在阴道病变中不可撼动的地位, 且高危感染在 VAIN2/3 中的阳性率更高。而低级别阴道病变中以低危 HPV 亚型感染为主。值得注意的是 HPV18 是否在阴道病变发展过程中发挥作用尚不明确。

一些学者只对某一级别的 VAIN 病例进行了趋势分析。Logani S [19]对 19 例 VAIN1 患者进行 HPV 分型时, 常见类型有 HPV16、HPV18、HPV31。Joura EA [20]等人在 21 例 VAIN2/3 中观察到 HPV 阳性率 81.0%, HPV 感染前五位: HPV16、HPV18、HPV33、HPV31、HPV6。Beurden M [21]发现在 8 例 VAIN2/3 中 HPV 阳性率 100.0%, 其中除外一例未进行 HPV 分型, 其余检测到 HPV16 (75.0%)和 HPV33 (12.5%)。Daling JR [22]检测到 VAIN2/3 病例中阳性率依次为 HPV16、HPV18、HPV6、HPV33。以上这些数据只针对特定的 VAIN 级别进行分析, 没有进行横向比较, 但是也为 HPV 常见感染类型预测了趋势。高级别阴道上皮内瘤变常见感染亚型为 HPV16、33。

Sugase M [10]对 71 例阴道活检标本进行了组织病理学和免疫组织化学检查, 检测到所有 71 例 VAIN 病例均为单一的 HPV 类型, 感染率由高到低依次为 HPV16、58、31、18。其中不同级别阴道病变的 HPV 发病情况为 VAIN1 级 HPV62、16、42、18; VAIN2 级 HPV58、53、16; VAIN3 级 HPV16、51。HPV16 亚型是导致 VAIN 的主要基因型。无论是单一感染、多重感染, 还是在阴道病变的不同级别的阳性率, HPV16 一直处于主导地位, 且随着阴道病变级别升高, HPV16 感染率随之升高。但是, 由于地域因素及相关的 HPV 检测方法的差异, 次于 HPV16 的致病 HPV 亚型仍存在一定争议, 常见的亚型有 HPV33、58、18。很多研究证明阴道病变常伴随宫颈病变一起发生, 但是与宫颈病变不同的是, HPV18 在阴道病变中是否也是一个决定性因素尚未被证明。也有研究证明, HPV6、11 并不引起 VAIN, 这些基因型只是阴道和宫颈外生性尖锐湿疣的病原体[10], 这与多项研究的结果相符[4] [8]。

3.1. HPV16 感染与 VAIN

根据对肿瘤组织中 HPV-DNA 流行率的研究, 估计大约 67%的阴道 SCC 是由高危 HPV (HrHPV)引

起的, 其中 HPV16 是最具致癌性的类型[23]。在 VAIN 中, 最常见的 HPV 类型通常也被认为是 HPV16 型[13]。为了研究 HPV 16 亚型感染与阴道上皮内瘤变之间的关系。Zhang J [8]等人的研究中, 69 例为轻度 VAIN(VAIN1), 83 例为 VAIN2/3。HPV 阳性病例中对 85 例进行了基因检测, HPV16 检测高阳性率。HPV16 在 VAIN2/3 型患者明显高于 VAIN1 (51.1% vs 17.5%)。此项研究结果表明 HPV16 多见于 VAIN2/3。Jentschke 等人也证实了这些数据, 与低危型 HPV 型患者相比, 高危型 HPV 的存在增加了 VAIN 的风险[24], 且 HPV16 在 VAIN (HSIL)表现出高感染率。一项关于 VIN 与 VAIN 低危型、高危型 HPV 分布的研究发现[14], 17 例检测到 HPV 基因型的 VAIN 1 病例中 HPV16 亚型 1 例(6%), HPV18 亚型感染 4 例(24%)。16 例 VAIN 3 病例中 8 例检测到 HPV16 阳性(50%)。尽管该实验数据样本小但可预测一个趋势, 高危型 HPV16 亚型感染发生高级别 VAIN 的几率更高。

HPV 16 感染在阴道 HSIL 中高感染率已在多项研究中证明, De Vuyst 等人在 57.6%的 HSIL (VAIN) 病例中检测到了 HPV16, Smith 等人报导在阴道 HSIL 中 HPV16 阳性率 65.8% [11] [12]。Giorgio Bogani [25] 将 77 例经组织学证实的阴道 HSIL 纳入分析, 利用 PCR 反向杂交进行 HPV 分型检测, 得到同样结论: 在阴道 HSIL 中, 最常见的 HPV 类型依次为 HPV-16 (23.3%), HPV-18 (20.7%), HPV-31 (14.2%)及 HPV-33 型(5.2%)。Hanna Kristina Bertol 等人[4]采用杂交捕获 2 (HC2)试验对 8255 名宫颈脱落细胞 HPV 阳性女性进行分析时, 在宫颈 HPV16 感染的妇女中, VAIN2+的累积发病率在基线水平上最高。与 hrHC2 阴性妇女相比, hrHC2 阳性合并 HPV16 阳性妇女发生 VaIN2+的风险增加。即 HPV16 携带者患 VaIN2+的风险高于宫颈样本中其他 hrHPV 携带者。

Lamos C [13]得出了同样的结论, 58 例 HSIL (VAIN), 9 例 LSIL (VAIN)纳入实验。HPV16 阳性率 75.7%, 其中 24 例(85.7%)诊断为(HSIL, VAIN)。证实了 HPV16 亚型是 VAIN 最常见的致病类型, 随着阴道上皮内瘤变级别的升高, 高危亚型 HPV16 感染率也随之升高。

现有的数据样本获取过程中, 多数采用宫颈组织脱落细胞学标本进行检测, 未排除宫颈病变对实验结果的影响, 但是可以证明 HPV16 是导致宫颈和阴道病变的主要基因型, HPV16 可预测阴道病变的严重程度。

3.2. HPV18 感染与 VAIN

在普通人群中, 宫颈和阴道样本之间的 HPV 流行率有很高的一致性(97.6%), 这表明这两个部位之间的 HPV 混合感染是常见的[26]。而造成宫颈癌的 HPV 类型超过 70%是仅由 HPV16 型和 HPV18 型引起的[27]。也有研究证明, 宫颈上皮与阴道上皮有同源性, VAIN 很有可能是 CIN 的延续[28]。如果是这样的话, HPV18 应该在 VAIN 病变中也处于一个不可撼动的地位, 然而大量的实验结果表明并非如此。

在 Zhang J [8]等人的实验中, HPV18 是第五种最常见的基因型, 然而, 在其他研究中, HPV18 被报道为罕见或检测不到[7] [10] [14]。HPV18 在 Daling JR [22]和 Joura EA [20]的 HSIL VAIN 实验中, 均位居第二位。De Vuyst [11]也得出同样的结论, 在 VAIN2/3 的病例中检测到 HPV18 处于第二高感染亚型, 但是随着 VAIN 级别升高, HPV18 并没有出现明显的变化, 与 HPV16 相比一直处于低感染率。Hampl M [18]甚至在任何 VAIN 病例中均未发现 HPV18 感染。这可能是由于样本有限。日本在 71 份(1.4%)样本中, 只有一例 VAIN1 检测出 HPV18 阳性[10]。Insinga 等人[29]报道, 在美国, VAIN1 和 VAIN2/3 病变中 HPV18 患病率分别为 19.4%和 6.3%。各项研究 HPV18 均呈现低阳性率, 但是这些研究是否排除宫颈病变对 VAIN 的影响尚未可知, HPV18 感染在阴道病变中的相关性值得我们进一步调查。

4. 小结

HPV 感染是一种通过性生活传播的疾病, 通常无任何症状。在大多数国家, HPV 感染非常常见。然

而由于 VAIN 临床症状缺乏, 早期诊断率往往较低。HPV 作为 VAIN 主要致病因素, 由于样本量和检测方法不同而导致 HPV 检测率呈现出一定的差异。但多项研究结果表明阴道 LSIL 总体 HPV 检出率高于阴道 HSIL。

本文证明了 HPV16 是导致 VAIN 主要的基因型, 这一发现与以前的研究一致[1] [7] [11] [30]。而且随着阴道上皮内瘤变级别的升高, 高危型 HPV 感染率也随之升高。单一感染已被证实增加 VAIN 患病率, 多重感染是否增加阴道病变的严重程度还需进一步深入研究, 但是我们不能忽略多重感染在阴道病变中的作用。多项研究发现 VAIN 1 常见致病类型为 HPV16、81、42, 而 VAIN2/3 常见 HPV16、58、33、18。这些实验结果对 VAIN 病变预后判断有重要的指导意义。但是, 与宫颈病变中 HPV 感染不同的是, HPV18 在 VAIN 样本中的感染率没有明确定论, 可能与实验数据差异有关, 也可能与地域不同有关。这一点值得我们进一步研究。

VAIN 病变与 HPV 感染密切相关。对于持续感染 HPV 的妇女, 除了检查宫颈外, 还应该检查阴道。尤其是 HPV16 感染时, 更应该同时对阴道进行病理学检查。

参考文献

- [1] Gunderson, C.C., Nugent, E.K., Elfrink, S.H., *et al.* (2013) A Contemporary Analysis of Epidemiology and Management of Vaginal Intraepithelial Neoplasia. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, **208**, 410.e1-410.e6. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2013.01.047>
- [2] Murta, E.F.C., Junior, M.A.N., Sempionato, L.R.F., *et al.* (2005) Vaginal Intraepithelial Neoplasia: Clinical-Therapeutic Analysis of 33 Cases. *Archives of Gynecology & Obstetrics*, **272**, 261-264. <https://doi.org/10.1007/s00404-005-0022-1>
- [3] Dodge, J.A., Eltabbakh, G.H., Mount, S.L., *et al.* (2001) Clinical Features and Risk of Recurrence among Patients with Vaginal Intraepithelial Neoplasia. *Gynecologic Oncology*, **83**, 363-369. <https://doi.org/10.1006/gyno.2001.6401>
- [4] Bertoli, H.K., Thomsen, L.T., Iftner, T., *et al.* (2020) Risk of Vulvar, Vaginal and Anal High-Grade Intraepithelial Neoplasia and Cancer According to Cervical Human Papillomavirus (HPV) Status: A Population-Based Prospective Cohort Study. *Gynecologic Oncology*, **157**, 456-462. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.01.030>
- [5] Rome, R.M., England, P.G. (2000) Management of Vaginal Intraepithelial Neoplasia: A Series of 132 Cases with Long-Term Follow-Up. *International Journal of Gynecological Cancer*, **10**, 382-390. <https://doi.org/10.1046/j.1525-1438.2000.010005382.x>
- [6] Hodeib, M., Cohen, J.G., Mehta, S., *et al.* (2016) Recurrence and Risk of Progression to Lower Genital Tract Malignancy in Women with High Grade VAIN. *Gynecologic Oncology*, **141**, 507-510. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.03.033>
- [7] Chao, A., Chen, T.C., Hsueh, C., *et al.* (2012) Human Papillomavirus in Vaginal Intraepithelial Neoplasia. *International Journal of Cancer*, **131**, E259-E268. <https://doi.org/10.1002/ijc.27354>
- [8] Zhang, J., Chang, X., Qi, Y., *et al.* (2016) A Retrospective Study of 152 Women with Vaginal Intraepithelial Neoplasia. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, **133**, 80-83. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2015.08.014>
- [9] Minucci, D., Cinel, A., Insacco, E., *et al.* (1995) Epidemiological Aspects of Vaginal Intraepithelial Neoplasia (VAIN). *Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology*, **22**, 36-42.
- [10] Sugase, M., Matsukura, T. (1997) Distinct Manifestations of Human Papillomaviruses in the Vagina. *International Journal of Cancer*, **72**, 412-415. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0215\(19970729\)72:3<412::AID-IJC7>3.0.CO;2-S](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0215(19970729)72:3<412::AID-IJC7>3.0.CO;2-S)
- [11] Vuyst, H.D., Clifford, G.M., Nascimento, M.C., *et al.* (2009) Prevalence and Type Distribution of Human Papillomavirus in Carcinoma and Intraepithelial Neoplasia of the Vulva, Vagina and Anus: A Meta-Analysis. *International Journal of Cancer*, **124**, 1626-1636. <https://doi.org/10.1002/ijc.24116>
- [12] Smith, J.S., Backes, D.M., Hoots, B.E., *et al.* (2009) Human Papillomavirus Type-Distribution in Vulvar and Vaginal Cancers and Their Associated Precursors. *Obstetrics & Gynecology*, **113**, 917-924. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e31819bd6e0>
- [13] Lamos, C., Mihaljevic, C., Aulmann, S., *et al.* (2016) Detection of Human Papillomavirus Infection in Patients with Vaginal Intraepithelial Neoplasia. *PLoS ONE*, **11**, e0167386. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0167386>
- [14] Srodon, M., Stoler, M.H., Baber, G.B., *et al.* (2006) The Distribution of Low and High-Risk HPV Types in Vulvar and Vaginal Intraepithelial Neoplasia (VIN and VaIN). *American Journal of Surgical Pathology*, **30**, 1513-1518. <https://doi.org/10.1097/01.pas.0000213291.96401.48>

- [15] Alemany, L., Saunier, M., Tinoco, L., *et al.* (2014) Large Contribution of Human Papillomavirus in Vaginal Neoplastic Lesions: A Worldwide Study in 597 Samples. *European Journal of Cancer*, **50**, 2846-2854. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2014.07.018>
- [16] 黄成琳, 张晶, 常晓晗, 等. 阴道病变中宫颈人乳头瘤病毒基因型分布特征分析[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2016, 32(2): 163-167.
- [17] 刘凤勤, 洛若愚. 阴道上皮内瘤变与高危型人乳头瘤病毒感染的相关性[J]. 现代妇产科进展, 2014, 23(2): 134-135.
- [18] Hampl, M., Wentzensen, N., Vinokurova, S., *et al.* (2007) Comprehensive Analysis of 130 Multicentric Intraepithelial Female Lower Genital Tract Lesions by HPV Typing and p16 Expression Profile. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, **133**, 235-245. <https://doi.org/10.1007/s00432-006-0162-0>
- [19] Logani, S. (2003) Low-Grade Vulvar and Vaginal Intraepithelial Neoplasia: Correlation of Histologic Features with Human Papillomavirus DNA Detection and MIB-1 Immunostaining. *Modern Pathology*, **16**, 735-741. <https://doi.org/10.1097/01.MP.0000081051.55284.2A>
- [20] Joura, E.A., Leodolter, S., Hernandez-Avila, M., *et al.* (2007) Efficacy of a Quadrivalent Prophylactic Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, and 18) L1 Virus-Like-Particle Vaccine against High-Grade Vulval and Vaginal Lesions: A Combined Analysis of Three Randomised Clinical Trials. *The Lancet*, **369**, 1693-1702. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60777-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60777-6)
- [21] Van Beurden, M., Ten Kate, F.W.J., Tjong-A-Hung, S.P., *et al.* (1998) Human Papillomavirus DNA in Multicentric Vulvar Intraepithelial Neoplasia. *International Journal of Gynecological Pathology*, **17**, 12-16. <https://doi.org/10.1097/00004347-199801000-00003>
- [22] Daling, J.R., Madeleine, M.M., Schwartz, S.M., *et al.* (2002) A Population-Based Study of Squamous Cell Vaginal Cancer: HPV and Cofactors. *Gynecologic Oncology*, **84**, 263-270. <https://doi.org/10.1006/gyno.2001.6502>
- [23] Bertoli, H.K., Rasmussen, C.L., Sand, F.L., *et al.* (2019) Human Papillomavirus and p16 in Squamous Cell Carcinoma and Intraepithelial Neoplasia of the Vagina. *International Journal of Cancer*, **145**, 78-86. <https://doi.org/10.1002/ijc.32078>
- [24] Jentschke, M., Hoffmeister, V., Soergel, P., *et al.* (2015) Clinical Presentation, Treatment and Outcome of Vaginal Intraepithelial Neoplasia. *Archives of Gynecology*, **293**, 415-419. <https://doi.org/10.1007/s00404-015-3835-6>
- [25] Bogani, G., Martinelli, F., Ditto, A., *et al.* (2017) Human Papillomavirus (HPV) Persistence and HPV 31 Predict the Risk of Recurrence in High-Grade Vaginal Intraepithelial Neoplasia. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, **210**, 157-165. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.12.020>
- [26] Baay, M., Verhoeven, V., Wouters, K., *et al.* (2004) The Prevalence of the Human Papillomavirus in Cervix and Vagina in Low-Risk and High-Risk Populations. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, **36**, 456-459. <https://doi.org/10.1080/00365540410020677>
- [27] Steben, M., Duarte-Franco, E. (2007) Human Papillomavirus Infection: Epidemiology and Pathophysiology. *Gynecologic Oncology*, **107**, S2-S5. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2007.07.067>
- [28] 马莉, 洪颖. 阴道上皮内瘤变与宫颈上皮内瘤变的关联性及相关因素分析[J]. 中国医师杂志, 2015, 17(1): 41-44.
- [29] Insinga, R.P., Liaw, K.L., Johnson, L.G., *et al.* (2008) A Systematic Review of the Prevalence and Attribution of Human Papillomavirus Types among Cervical, Vaginal, and Vulvar Precancers and Cancers in the United States. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, **17**, 1611-1622. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-07-2922>
- [30] Bosquet, E.G., Torres, A., Busquets, M., *et al.* (2008) Prognostic Factors for the Development of Vaginal Intraepithelial Neoplasia. *European Journal of Gynaecological Oncology*, **29**, 43-45.