

叶酸缺乏及其与 HPV16 感染的交互效应对宫颈癌变的影响

孙雪松 丁玲 陈芳 吴婷婷 王金桃

【摘要】 目的 探讨血清叶酸和红细胞叶酸水平与宫颈癌变的关系以及叶酸缺乏和 HPV16 型感染在宫颈癌变中的相互作用。方法 选取经病理学确诊的宫颈炎(CI)患者 80 例、低度宫颈上皮内瘤样变(CIN I)患者 55 例、高度宫颈上皮内瘤样变(CIN II/III)患者 55 例以及宫颈鳞状细胞癌(SCC)患者 64 例作为研究对象。采用 PCR 法检测 HPV16 感染状况、微生物法测定血清叶酸及红细胞叶酸水平。结果 随着宫颈癌变的进展, HPV16 感染率升高(趋势 $\chi^2=34.96, P<0.001$), 血清叶酸含量(趋势 $\chi^2=42.17, P<0.001$)和红细胞叶酸含量(趋势 $\chi^2=31.39, P<0.001$)均呈逐渐降低趋势, 血清叶酸和红细胞叶酸含量呈正相关($r=0.405, P<0.001$)。分组分析显示, 血清叶酸和红细胞叶酸含量的 OR 和调整 OR(aOR) 值在 CIN II/III 和 SCC 组均呈上升趋势, 趋势检验有统计学意义($P<0.001$), 但在 CIN I 组未显示相同趋势。血清叶酸缺乏与 HPV16 感染在 CIN II/III 及 SCC 组中存在正相加作用, 而红细胞叶酸缺乏与 HPV16 感染在 CIN 各组和 SCC 组中均存在正相加作用。结论 叶酸缺乏可增加宫颈癌变的发生风险, 在宫颈癌变的过程中与 HPV16 感染可能具有协同作用。

【关键词】 血清叶酸; 红细胞叶酸; 人乳头瘤病毒 16 型; 宫颈癌变

Effects of folate deficiency with HPV16 infection on cervix cancerization Sun Xuesong, Ding Ling, Chen Fang, Wu Tingting, Wang Jintao. Department of Epidemiology, School of Public Health, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

Corresponding author: Wang Jintao, Email: wangjt59@163.com

This work was supported by grants from the National Natural Science Foundation of China (No. 30872166, No. 81273157) and Natural Science Foundation of Shanxi Province (No. 2008011075-1).

【Abstract】 **Objective** To investigate the relationship between folate in serum, red blood cell (RBC), cervix cancerization, as well as the interaction between folate deficiency and HPV16 infection in cervix cancerization. **Methods** 254 samples were selected from the patients who were newly pathologically diagnosed of having cervix inflammation (CI), low-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN I), high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN II/III) and cervical squamous cell carcinoma (SCC). PCR and microbiological assay were adopted to detect HPV infection and folate concentration. **Results** Rates of HPV16 infection increased with the severity of cervix cancerization (tend: $\chi^2=34.96, P<0.001$), while decreased with concentrations of serum and RBC folate (tend: $\chi^2=42.17, P<0.001$; tend: $\chi^2=31.39, P<0.001$). There was a positive correlation between serum and RBC folate ($r=0.405, P<0.001$). Data from grouping analysis showed that OR and aOR of serum and RBC folate appeared a rising trend, with statistical significance in CIN II/III and SCC, but did not show the same trend in CIN I. Results from interaction analysis showed that serum folate deficiency had an additive interaction with HPV16 infection in CIN II/III and SCC, while RBC folate having an additive interaction with HPV16 infection in the whole process of cervix cancerization. **Conclusion** Both serum and RBC folate deficiency could increase the risk of cervix cancerization, and folate deficiency might have a synergic action with HPV16 in this procession.

【Key words】 Serum folate; RBC folate; HPV16; Cervix cancerization

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2014.04.021

基金项目: 国家自然科学基金(30872166, 81273157); 山西省自然科学基金(2008011075-1)

作者单位: 030001 太原, 山西医科大学公共卫生学院流行病学教研室

通信作者: 王金桃, Email: wangjt59@163.com

高危型 HPV16 感染是宫颈癌发生的主要病因^[1], Powers^[2] 研究发现叶酸等摄入减少可能导致 HPV 的持续感染进而增加宫颈癌的发生风险。血清叶酸易受膳食等因素影响,红细胞叶酸用于评价机体叶酸的储存及营养状态较为稳定^[3]。本研究同时检测血清叶酸和红细胞叶酸水平,分析叶酸水平与宫颈癌变的关系,并分析叶酸缺乏与 HPV16 感染的作用。

对象与方法

1. 研究对象:选取 2009 年 9 月至 2010 年 12 月在山西省肿瘤医院、山西医科大学第二医院、介休市妇幼保健院经病理学确诊新发宫颈炎症(CI)患者 80 例、低度宫颈上皮内瘤样变(CIN I)患者 55 例、高度宫颈上皮内瘤样变(CIN II/III)患者 55 例以及宫颈鳞状细胞癌(SCC)患者 64 例作为研究对象。排除营养性巨幼细胞性贫血、溶血性疾病、白血病、局限性肠炎、肝脏疾病及其他肿瘤患者以及 3 个月内 B 族维生素使用者。所有研究对象均在知情同意下进入研究,本研究整体应答率 > 95%。

2. 资料收集:采用结构式问卷收集研究对象的人口学特征、生活习惯、月经婚育史、妇科病史、肿瘤家族史等资料。采集患者入院后、系统治疗前清晨空腹静脉血(抗凝血及非抗凝血)5 ml,常规离心处理,置 -80 °C 保存待检。同时采集全部研究对象的宫颈组织标本(手术或活检),立即放入液氮罐,低温运至实验室后放于 -80 °C 冰箱储存待检。

3. 研究方法:

(1)微生物法测定血清叶酸和红细胞叶酸含量:用 1% 抗坏血酸溶液处理血清和全血样本,离心取上清, -20 °C 保存。将干酪乳酸杆菌 *L. casei* (ATCC7469) 接种于装有乳酸杆菌肉汤培养基的试管中,增菌纯化后用 5 ml 生理盐水悬浮,制成菌悬液。在无菌操作条件下向每支已灭菌的标准叶酸空白管、标准系列管(叶酸浓度为 0.01 ~ 0.40 ng/ml)和样品管接种 50 μ l 菌悬液,混匀,留一支标准管不接种,用于测定 A 时调零。37 °C 避光孵育 24 h,置于 721-分光光度计(在波长 $\lambda = 660$ nm 处)比浊,测定标准叶酸空白管、标准管和样品管的 A 值。以标准系列管中叶酸含量为横坐标, A 值为纵坐标,绘制叶酸标准曲线,样本管的 A 值首先扣除同浓度空白对照管的 A 值,然后由标准曲线查出该试管的血清叶酸和全血叶酸浓度。血清和红细胞叶酸含量按公式计算:血清叶酸浓度(ng/ml) = 样本血清叶酸浓度 \times 50, 红细胞叶酸浓度(ng/ml) = [样本全血叶酸浓

度 $\times 100 -$ 样本血清叶酸浓度 $\times 50$] / 红细胞压积。

(2) PCR 检测宫颈组织中 HR-HPV16 感染情况:采用酚-氯仿抽提法从宫颈组织中提取 DNA。参照本组前期文献报道的方法进行 HPV16 DNA 的扩增^[4],确定 HPV16 感染状态。

4. 统计学分析:利用 SPSS 17.0 软件建立数据库,定量资料采用秩和检验,定性资料采用 χ^2 检验、趋势 χ^2 检验,两变量间采用 Spearman 秩相关分析,并利用单因素及多因素非条件多分类 logistic 回归分析方法评价研究变量与宫颈癌变的关联强度。采用相加模型和相乘模型以及交互作用指标超额相对危险度(RERI)、交互作用归因比(API)和交互作用指数(S)进行交互作用定性分析和定量评估。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

结 果

1. 人口学特征及相关因素分析:研究对象共 254 例,包括 CI 80 例、CIN I 55 例、CIN II/III 55 例以及 SCC 64 例。各组研究对象在民族、出生地、居住地、婚姻状况、吸烟、饮酒、经期性生活、首次性交年龄、首次生育年龄、人工流产次数、肿瘤家族史、绝经、产次等方面均衡可比,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),但年龄、文化程度、职业、性生活后清洗、人工流产史、妇科病史、洗澡频率、洗阴频率、孕次、月经初潮年龄在各组间分布的差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 1。

2. HPV16 感染与宫颈癌变的关系:CIN I 组、CIN II/III 组及 SCC 组 HPV16 感染率均高于 CI 组,即随着宫颈癌变程度的加重,HPV16 感染率升高(趋势 $\chi^2 = 34.96, P < 0.001$)。对前述与宫颈癌变有关的因素进行调整后,HPV16 感染与 CIN II/III 和 SCC 的关联性仍有统计学意义,见表 2。

3. 叶酸水平与宫颈癌变的关系:血清叶酸和红细胞叶酸的平均水平在 CIN I 组、CIN II/III 组和 SCC 组均低于 CI 组。进一步以调整 $\alpha' = 0.05/C_i^2 = 0.05/6 = 0.0083$ 为检验水准,采用 Bonferroni 法进行两两比较显示,血清叶酸含量除 CI 组与 CIN I 组之间、CIN II/III 组与 SCC 组之间差异无统计学意义外,其余各组两两间比较差异均有统计学意义;红细胞叶酸水平在 CI 组与 CIN II/III 组和 SCC 组以及 CIN I 组与 SCC 组间差异有统计学意义,其余各组两两比较间差异无统计学意义(表 3)。相关分析显示,血清叶酸和红细胞叶酸水平呈正相关($r = 0.405, P < 0.001$),见图 1。

表 1 研究对象的人口学特征及相关因素分析

因素	CI 组	CIN I 组	CIN II/III 组	SCC 组	χ^2 值	P 值
年龄(岁)					25.79	0.002
<35	10(12.5)	5(9.1)	9(16.4)	3(4.7)		
35~	33(41.3)	20(36.4)	24(43.6)	12(18.8)		
45~	33(41.3)	23(48.8)	14(25.5)	34(53.1)		
>55	4(5.0)	7(12.7)	8(14.5)	15(23.4)		
文化程度					21.14	<0.001
初中以下	17(21.3)	19(34.5)	21(38.2)	39(60.9)		
初中以上	63(78.8)	36(65.5)	34(61.8)	25(39.1)		
职业					17.12	<0.001
农民	48(60.0)	27(49.1)	30(54.5)	53(82.8)		
非农民	32(40.0)	28(50.9)	25(45.5)	11(17.2)		
性生活后清洗					9.11	0.028
是	60(75.0)	37(67.3)	31(56.4)	34(53.1)		
否	20(25.0)	18(32.7)	24(43.6)	30(46.9)		
人工流产史					15.81	0.001
是	51(63.8)	23(41.8)	22(40.0)	21(32.8)		
否	29(36.3)	32(58.2)	33(60.0)	43(67.2)		
妇科病史					21.19	<0.001
是	6(7.5)	16(29.1)	19(34.5)	24(37.5)		
否	74(92.5)	39(70.9)	36(65.5)	40(62.5)		
洗澡频率					14.57	0.024
>1次/周	56(70.0)	27(49.1)	25(45.5)	32(50.0)		
1次/周~1次/月	17(21.3)	14(25.5)	13(23.6)	18(28.1)		
<1次/月	7(8.8)	14(25.5)	17(30.9)	14(21.9)		
洗阴道频率					31.79	<0.001
>3次/周	46(57.5)	18(32.7)	26(47.3)	16(25.0)		
3次/周~1次/月	32(40.0)	31(56.4)	16(29.1)	33(51.6)		
<1次/月	2(2.5)	6(10.9)	13(23.6)	15(23.4)		
孕次					15.94	0.014
>4	38(47.5)	27(49.1)	18(32.7)	20(31.3)		
3~4	30(37.5)	17(30.9)	15(27.3)	21(32.8)		
≤2	12(15.0)	11(20.0)	22(40.0)	23(35.9)		
月经初潮年龄(岁)					20.93*	0.001
<14	38(47.5)	17(30.9)	21(38.2)	17(26.6)		
14~18	38(47.5)	28(50.9)	34(61.8)	44(68.8)		
>18	4(5.0)	10(18.2)	0(0)	3(4.7)		

注:括号外数据为人数,括号内数据为构成比(%);*校正后的值

表 2 HPV16 感染与宫颈癌变的关系

组别	人数	HPV16 阳性		χ^2 值	P 值	OR 值(95%CI)	aOR 值(95%CI)
		例数	百分比(%)				
CI	80	14	17.5			1.00	1.00
CIN II	55	23	41.8	9.23	0.002	3.39(1.54~7.45)	2.00(0.80~4.96)
CIN II/III	55	31	56.4	20.33	<0.001	6.09(2.78~13.35)	5.26(2.08~13.30)
SCC	64	41	64.1	29.34	<0.001	8.40(3.89~18.16)	5.62(2.18~14.48)

注: $\chi^2=36.86, P<0.001$; 趋势 $\chi^2=34.96, P<0.001$; aOR 是对年龄、文化程度、职业、性生活后清洗、人工流产史、妇科病史、洗澡频率、洗阴频率、孕次、月经初潮年龄调整后的值

进一步以 CI 组的叶酸含量界定 4 个等级,结果显示,随着宫颈癌变的进展,血清叶酸含量(趋势 $\chi^2=42.17, P<0.001$)和红细胞叶酸含量(趋势 $\chi^2=$

31.39, $P<0.001$)均呈逐渐降低趋势; 分组分析显示,血清及红细胞叶酸含量的 OR 和 aOR 值在 CIN II/III 和 SCC 组均呈上升趋势,趋势检验有统计学意义,但在 CIN I 组未显示相同趋势,见表 4。

4. 叶酸缺乏与 HPV16 感染在宫颈癌变中的交互作用:分别以 CI 组的血清叶酸水平的 50% 点值(5.96 ng/ml)和红细胞叶酸水平的 50% 点值(275.42 ng/ml)为界值,采用相加模型和相乘模型及交互作用指标进行交互作用分析,结果显示血清叶酸缺乏和 HPV16 感染在 CIN II/III 及 SCC 组中存在正相加交互作用,红细胞叶酸缺乏与 HPV16 感染在 CIN I、CIN II/III、SCC 组均存在正相加交互作用,未见血清及红细胞叶酸缺乏与 HPV16 感染间存在相乘作用,交互作用 RERI、API 和 S 的计算结果见表 5、6。

讨 论

国内外关于宫颈癌发生的病因研究显示,高危型 HPV 感染、性生活紊乱、吸烟、不良卫生习惯等是其发生的主要因素,其中,HR-HPV 感染是最主要的病因^[1], HPV16 作为最主要型别,感染率达 46.5%~53.2%^[5]。本研究结果显示,随着宫颈癌变程度的加重, HPV16 感染率逐渐增高,且不受宫颈癌变相关因素的影响,提示其可作为宫颈癌变发生发展的重要生物标志。因此,预防和控制 HPV16 感染,对于有效降低宫颈癌变的发生与进展具有极其重要的意义。

育龄女性 HPV 感染现象普遍存在,只有小部分发展为宫颈癌^[6],提示 HPV 感染并不是宫颈癌发生的唯一影响因素^[7]。研究显示,血清叶酸水平低可能增加宫颈癌的发病风险($OR=1.84, 95\%CI: 1.03\sim 3.29$)^[8],血清叶酸缺乏与宫颈癌变间存在剂量反应关系^[9],补充叶酸可以逆转宫颈癌前病变^[10]。本研究对血清叶酸和红细胞叶酸水平与宫颈癌变的关系进行探讨,

表 3 不同宫颈癌变患者血清叶酸和红细胞叶酸水平比较 (ng/ml)

组别	人数	血清叶酸 (M±Q)	红细胞叶酸 (M±Q)
CI	80	5.96±3.93 ^a	275.42±54.64 ^a
CIN II	55	5.08±3.43 ^a	259.36±43.67 ^{a,d}
CIN II/III	55	3.92±2.59 ^{b,d}	249.23±34.59 ^{b,d}
SCC	64	3.18±2.71 ^{c,d}	226.04±54.69 ^{b,c}
秩和检验		$H=59.08, P<0.001$	$H=43.68, P<0.001$

注: M±Q: 中位数±四分位数间距; H 为各组总体比较的统计值; ^{a,b,c,d} 组间比较时相同字母表示差异无统计学意义, 不同字母表示差异有统计学意义

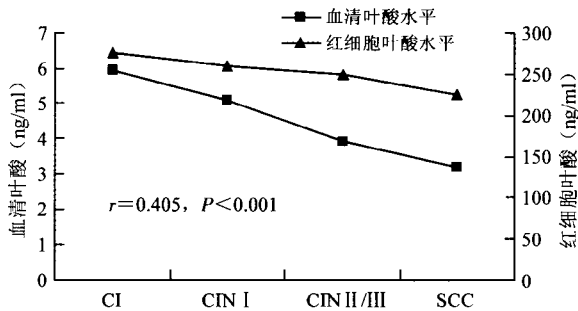


图 1 不同宫颈病变组血清叶酸与红细胞叶酸平均水平的关系

结果显示, 随着宫颈癌变的进展, 血清叶酸和红细胞叶酸含量降低, 且两者之间呈正相关, 经校正影响宫颈癌变的其他因素后, 这种效应仍然存在, 提示叶酸缺乏可增加宫颈癌及癌前病变发生的风险, 补充叶酸对于有效降低宫颈癌及其癌前病变的发病风险可能具有重要意义, 但是其合理剂量的确定有待进一步探讨。

HPV 感染宿主细胞后以游离状态进入细胞核, 病毒核酸整合到宿主细胞内, 使宿主细胞发生突变, 进一步发展为癌, 这种整合最容易发生在染色体脆性位点 FRA3B 处^[11], 而叶酸缺乏恰恰可导致这种整合概率的增加^[12]。相关研究指出高叶酸状态能够抑制病毒核酸整合到宿主细胞的可能^[13]。多数学者认为 HPV16 并非随机插入宿主基因组, 而是常整合于宫颈上皮细胞基因组不稳定区和转录活跃区并抑制其功能, 而叶酸缺乏可能增加了 HPV 感染的风险进而促进宫颈病变发生。本研究发现, 在 CIN II/III 及 SCC 组内 HPV16 阳性时, 血清叶酸呈低表达, 对血清叶酸缺乏和 HPV16 的生物学交互作用分析显示,

表 4 叶酸水平与宫颈癌变的关系

组别	血清叶酸			红细胞叶酸		
	含量 (ng/ml)	OR 值 (95%CI)	aOR 值 (95%CI)	含量 (ng/ml)	OR 值 (95%CI)	aOR 值 (95%CI)
CIN I	≤4.58	3.00(1.09 ~ 8.25)	2.67(0.69 ~ 10.54)	≤243.14	16.00(1.93 ~ 132.40)	10.97(1.13 ~ 106.87)
	4.58 ~	1.07(0.35 ~ 3.32)	0.99(0.23 ~ 4.23)	243.14 ~	18.00(2.19 ~ 148.01)	15.59(1.58 ~ 153.37)
	5.96 ~	1.84(0.63 ~ 5.38)	2.25(0.56 ~ 9.13)	275.42 ~	20.00(2.25 ~ 163.22)	14.30 (1.52 ~ 134.85)
	≥8.51	1.00	1.00	≥297.78	1.00	1.00
趋势χ ² 检验		$P=0.058$	$P=0.279$		$P=0.032$	$P=0.130$
CIN II/III	>5.96	6.00(2.07 ~ 17.38)	7.19(1.45 ~ 35.57)	≤243.14	10.00(2.06 ~ 48.59)	6.94(0.88 ~ 54.64)
	≤5.96	1.27(0.37 ~ 4.31)	1.87(0.33 ~ 10.64)	243.14 ~	13.50(2.83 ~ 64.52)	13.53(1.68 ~ 108.66)
	>5.96	0.88(0.23 ~ 3.36)	1.15(0.18 ~ 7.18)	275.42 ~	3.00(0.54 ~ 16.69))	1.93(0.21 ~ 18.12)
	≤5.96	1.00	1.00	≥297.78	1.00	1.00
趋势χ ² 检验		$P<0.001$	$P=0.004$		$P<0.001$	$P=0.007$
SCC	>5.96	47.00(5.90 ~ 374.49)	111.53(70.42 ~ 1 676.05)	≤243.14	10.50(3.17 ~ 34.80)	11.82(1.30 ~ 107.86)
	≤5.96	11.43(1.36 ~ 91.16)	49.09(3.07 ~ 786.04)	243.14 ~	2.50(0.67 ~ 9.31)	2.78(0.27 ~ 28.30)
	>5.96	4.21(0.43 ~ 41.14)	5.58(0.29 ~ 108.52))	275.42 ~	2.00(0.52 ~ 7.72)	1.57(0.16 ~ 15.75)
	≤5.96	1.00	1.00	≥297.78	1.00	1.00
趋势χ ² 检验		$P<0.001$	$P<0.001$		$P<0.001$	$P<0.001$

注: aOR 值为对年龄、文化程度、职业、性生活后清洗、人工流产史、妇科病史、洗澡频率、洗阴频率、孕次、月经初潮年龄、HPV 感染调整后的值

表 5 血清叶酸与 HPV16 感染在宫颈癌变中的交互作用分析

组别	血清叶酸含量 (ng/ml)	HPV16	OR 值 (95%CI)	RERI 值 (95%CI)	API 值 (95%CI)	S 值 (95%CI)
CIN I	>5.96	-	1.00	-2.35(-3.12 ~ -1.57)	-0.57(-3.78 ~ 2.64)	0.57(-0.14 ~ 1.28)
	≤5.96	-	1.77(0.75 ~ 4.20)			
	>5.96	+	5.67(1.61 ~ 19.96)			
CIN II/III	≤5.96	+	4.09(1.40 ~ 11.99)			
	>5.96	-	1.00	6.89(6.75 ~ 7.03)	0.20(-163.66 ~ 163.57)	1.26(1.23 ~ 1.29)
	≤5.96	-	12.92(4.13 ~ 40.44)			
SCC	>5.96	+	15.87(4.58 ~ 54.99)			
	≤5.96	+	34.68(8.94 ~ 134.54)			
	>5.96	-	1.00	55.40(55.22 ~ 55.58)	0.42(-291.19 ~ 292.03)	1.73(1.58 ~ 1.88)
	≤5.96	-	35.70(7.50 ~ 169.97)			

表6 红细胞叶酸与HPV16感染在宫颈变中的交互作用分析

组别	红细胞叶酸含量(ng/ml)	HPV16	OR值(95%CI)	RERI值(95%CI)	API值(95%CI)	S值(95%CI)
CIN I	>275.42	-	1.00	2.65(1.75 ~ 3.55)	0.43(-4.65 ~ 5.51)	2.03(1.33 ~ 2.73)
	≤275.42	-	1.57(0.66 ~ 3.72)			
	>275.42	+	3.00(0.94 ~ 9.58)			
	≤275.42	+	6.22(1.94 ~ 19.93)			
CIN II/III	>275.42	-	1.00	11.85(11.56 ~ 12.14)	0.47(-106.76 ~ 107.70)	1.96(1.83 ~ 2.09)
	≤275.42	-	4.86(1.76 ~ 13.45)			
	>275.42	+	9.43(3.05 ~ 29.18)			
	≤275.42	+	25.14(6.48 ~ 97.49)			
SCC	>275.42	-	1.00	55.87(55.63 ~ 56.11)	0.61(-132.59 ~ 133.81)	2.61(2.50 ~ 2.72)
	≤275.42	-	13.33(3.57 ~ 49.76)			
	>275.42	+	23.47(5.72 ~ 96.25)			
	≤275.42	+	91.67(18.97 ~ 442.99)			

两者间存在正相加交互作用,经交互作用的定量分析,血清叶酸缺乏和HPV16感染同时存在所致CIN II/III及SCC发生的危险是其他因子所致危险性的6.89、55.40倍,占发生危险的20%、42%,两因素同时存在时的危险性是其各自单独存在时危险性之和的1.26、1.73倍;红细胞叶酸缺乏和HPV16感染在CIN I、CIN II/III及SCC组也存在正相加交互作用,二者同时存在所致CIN I、CIN II/III及SCC组发生的危险是其他因子所致危险性的2.65、11.85、55.87倍,占发生危险的43%、47%、61%,两因素同时存在时的危险性是其各自单独存在时危险性之和的2.03、1.96、2.61倍,提示机体低叶酸状态和HPV16感染共同存在时,对于宫颈癌及其癌前病变发生的风险更大,在宫颈病变的发生与发展中具有重要作用,但其机制有待深入研究。

参 考 文 献

- [1] Guan P, Howell-Jones R, Li N, et al. Human papillomavirus (HPV) types in 115 789 HPV-positive women: a meta-analysis from cervical infection to cancer [J]. *Int J Cancer*, 2012, 131(10):2349-2359.
- [2] Powers HJ. Interaction among folate, riboflavin, genotype, and cancer, with reference to colorectal and cervical Cancer [J]. *J Nutr*, 2005, 135(12 Suppl):S2960-2966.
- [3] Zhou Y. Microbiological assay of RBC concentrations of folic acid [J]. *Chin J Reproduct Health*, 2012, 23(2):155-158. (in Chinese)
周媛. 红细胞叶酸的微生物检测法[J]. *中国生育健康杂志*, 2012, 23(2):155-158.
- [4] Wang JT, Gao ES, Cheng YY, et al. Analysis on synergistic action between estrogen, progesterone and human papillomaviruses in cervical cancer [J]. *Chin J Epidemiol*, 2005, 26(5):370-373. (in Chinese)
王金桃, 高尔生, 程玉英, 等. 内源性雌、孕激素与人乳头瘤病毒在宫颈癌发生中的协同作用研究[J]. *中华流行病学杂志*, 2005, 26(5):370-373.
- [5] Ciapponi A, Bardach A, Glujovsky D, et al. Type-specific HPV prevalence in cervical cancer and high-grade lesions in Latin America and the Caribbean: systematic review and meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2011, 6(10):1-15.
- [6] Yang HP, Zuna RE, Schiffman M, et al. Clinical and pathological heterogeneity of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 [J]. *PLoS One*, 2012, 7(1):1-10.
- [7] Guzmán-Olea E, Bermúdez-Morales VH, Peralta-Zaragoza O, et al. Molecular mechanism and potential targets for blocking HPV-induced lesion development [J]. *J Oncol*, 2012, 12:1-11.
- [8] Ma JL, Wang JT, Ding L. Meta-analysis of the relationship between serum folic acid status and the risk of cervical cancer [J]. *Modern Prev Med*, 2008, 35(21):4121-4123. (in Chinese)
马景丽, 王金桃, 丁玲. 血清叶酸与宫颈癌发病关系的Meta分析[J]. *现代预防医学*, 2008, 35(21):4121-4123.
- [9] Alberg AJ, Selhub J, Shah KV, et al. The risk of cervical cancer in relation to serum concentrations of folate, vitamin B12, and homocysteine [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2000, 9(7):761-764.
- [10] Piyathilake CJ, Badiga S, Paul P, et al. Indian women with higher serum concentrations of folate and vitamin B12 are significantly less likely to be infected with carcinogenic or high-risk (HR) types of human papillomaviruses (HPVs) [J]. *Int J Womens Health*, 2010, 2:7-12.
- [11] Lu X, Parvathaneni S, Hara T, et al. Replication stress induces specific enrichment of RECQ1 at common fragile sites FRA3B and FRA16D [J]. *Mol Cancer*, 2013, 12(1):1-12.
- [12] Blount BC, Mack MM, Wehr CM, et al. Folate deficiency causes uracil misincorporation into human DNA and chromosome breakage: implications for cancer and neuronal damage [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, 94(7):3290-3295.
- [13] Duthie SJ, Hawdon A. DNA instability (strand breakage, uracil misincorporation, and defective repair) is increased by folic acid depletion in human lymphocytes in vitro [J]. *FASEB J*, 1998, 12(14):1491-1497.

(收稿日期:2013-09-26)

(本文编辑:万玉立)