

子宫颈癌高危妇女中人乳头瘤病毒16和18型血清抗体分布特征

费满冬 李佳圆 杜旌畅 游嘉 张韶凯 何微 康乐妮 赵方辉
乔友林 司玉芝 樊小平 陈汶

【摘要】 目的 分析HPV16和18型(HPV16/18)血清抗体在高危人群中的分布。方法 召回952名参加2011年河南省新密市子宫颈癌筛查阳性妇女,于2012年采集子宫颈口脱落细胞检测HPV DNA,采用ELISA检测血清HPV16/18抗体。结果 952名妇女中230例(24.2%)HPV DNA阳性,HPV16/18病毒样颗粒(VLP)抗体阳性率分别为23.2%和6.5%,任意一种HPV16/18 VLP抗体阳性率为26.8%。HPV16/18抗体GMT分别为79.1 YU(Yangshengtang Unit)/ml和125.0 YU/ml。HPV16抗体阳性率在不同年龄、不同病毒载量和不同子宫颈病变组的差异有统计学意义($P<0.05$);HPV18抗体阳性率与病毒载量相关($P<0.01$),且在不同病理等级中其滴度分布不同,差异有统计学意义($P<0.01$)。结合两年HPV DNA检测结果,HPV持续感染的妇女HPV16/18抗体阳性率高于HPV新发感染和无HPV感染妇女,差异有统计学意义($P<0.001$);相对于无HPV感染妇女,HPV一过性感染者HPV16抗体阳性率和滴度均较高,差异有统计学意义($P<0.001$)。结论 HPV16/18抗体在调查的高危妇女中阳性率较高,且与年龄、病毒载量、子宫颈病变程度以及既往感染史有关,病毒载量高、病变程度重或有既往感染史者更易产生抗体。

【关键词】 人乳头瘤病毒;基因型别;血清抗体;酶联免疫吸附试验

Distribution of serum antibodies against human papillomavirus 16 and 18 among high-risk women to cervical cancer Fei Mandong^{1,2}, Li Jiayuan², Du Jingchang³, You Jia¹, Zhang Shaokai¹, He Wei¹, Kang Leni¹, Zhao Fanghui¹, Qiao Youlin¹, Si Yuzhi⁴, Fan Xiaoping⁴, Chen Wen¹. 1 Cancer Institute and Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China; 2 Department of Epidemiology, West China School of Public Health, Sichuan University; 3 Institute of Labor and Environmental Hygiene, Chongqing Medical University; 4 Women and Children Hospital in Xinmi City of Henan Province

Corresponding author: Chen Wen, Email: chenwen@cicams.ac.cn

This work was supported by a grant from the National High Technology Research and Development Program of China (863 Program) (No. 2012AA02A408).

【Abstract】 Objective To explore the distribution of serum antibodies against human papillomavirus (HPV) 16/18 among women at high-risk for cervical cancer. **Methods** All women when tested positive for anyone of the cervical cancer screening programs, from Xinmi county of Henan province in 2011, were recruited as the subjects of this study. Cervical exfoliated cells were collected, using cervical brush for HPV DNA testing, and 10 ml venous blood was drawn for HPV-16, 18 serum antibodies testing, by enzyme-linked immunosorbent assay. **Results** Among the 952 women under study, 230 cases (24.2%) showed HPV DNA positive, with positivity rates of HPV16 and 18 L1 virus-like particle (VLP) antibodies as 23.2% and 6.5%, respectively. The overall positivity rate of any type of HPV16, 18 VLP antibodies was 26.8%. Geometric means of HPV16, 18 VLP antibody titers were 79.1 (Yangshengtang Unit, YU/ml) and 125.0 (YU/ml). Positivity rate of HPV16 antibody was significantly associated with age, viral load of HPV DNA, and cervical lesion severity ($P<0.05$). Seropositivity of HPV18 was also increasing with the increase of viral load ($P<0.01$)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2014.05.010

基金项目:国家高技术研究发展计划(863计划)(2012AA02A408)

作者单位:100021 北京,中国医学科学院肿瘤医院/肿瘤研究所流行病学研究室(费满冬、游嘉、张韶凯、何微、康乐妮、赵方辉、乔友林、陈汶);四川大学华西公共卫生学院流行病学教研室(费满冬、李佳圆);重庆医科大学公共卫生管理学院劳动与环境卫生教研室(杜旌畅);河南省新密市妇幼保健院(司玉芝、樊小平)

通信作者:陈汶, Email: chenwen@cicams.ac.cn

with different cervical lesion significantly showing different titer of HPV18 antibody ($P < 0.01$). Based on the results of HPV DNA detection among the two years of study, women with HPV persistent infection showed significant higher positive rate of HPV16/18 antibodies than women who did not have HPV infection or emerging infection ($P < 0.001$). When comparing to those women without HPV infection, the ones with transient infection showed higher seropositivity rates on both HPV16 antibodies and titer of HPV16 antibody ($P < 0.001$). **Conclusion** Seroprevalence rates on HPV16 and 18 among the unvaccinated high-risk women in Henan were high. Prevalence of both HPV16 and 18 antibodies were correlated with age, viral load, cervical lesion and history of infection. Women with high viral load, high grade cervical lesion or history of infection would more likely to be seropositive.

【Key words】 Human papillomavirus; Genotypes; Serum antibody; Enzyme-linked immunosorbent assay

HPV持续感染与子宫颈癌有十分密切的关系,其中70%的浸润性子宫颈癌与HPV16和18型(HPV16/18)感染相关^[1,2]。检测HPV感染可采用HPV DNA技术,但由于约90%的感染可在6~12个月内自行消退^[3],只有少部分感染者引起子宫颈病变,最后发展为癌症,因此HPV DNA阳性只能表明目前机体感染了HPV,但HPV DNA阳性无法表示HPV的历史暴露情况。而HPV血清抗体阳性比HPV DNA阳性更能提供HPV历史暴露情况^[1],但并非所有的HPV感染均能导致血清抗体转阳^[4],因此血清学数据可能低估HPV历史暴露的累积效应^[5]。本研究采用国产疫苗HPV16/18病毒样颗粒(VLP)作为抗原,采用ELISA检测妇女血清中HPV16/18 VLP抗体,并描述其分布特点,探讨年龄、病毒载量、子宫颈病变和HPV感染状态的关系。

对象与方法

1. 研究对象:以2011年河南省新密市参加宫颈癌筛查的2 489名25~65岁妇女为基础,2012年召回复查1 060人,其中以同意抽取10 ml血液进行血清学检查的952名妇女为研究对象。召回的标准为2011年采用不同宫颈癌筛查方法[包括第二代杂交捕获试验(HC2)、E6蛋白检测、细胞学检查、阴道镜下醋酸染色肉眼观察、病理活检等]中任意一种结果阳性,并排除接种HPV疫苗及处于妊娠期或月经期和子宫切除的妇女。该研究由中国医学科学院肿瘤医院(CICAMS)伦理委员会批准,所有研究对象签署知情同意书。

2. 问卷调查:采用统一设计的调查表由受过培训的专业人员进行一对一的问卷调查,内容包括一般人口学和危险因素信息,如疾病史、吸烟史、性生活史、避孕史以及宫颈疾病治疗史等。

3. 检测方法:由妇科医生采用宫颈刷(Qiagen Inc., Gaithersburg, MD, USA)从所有回访妇女宫颈外口处刷取宫颈脱落细胞标本,用于HPV DNA检测。同时采集10 ml静脉血,干冰保存,-80℃运送

回CICAMS血清学实验室,进行抗体检测。

(1) HPV DNA检测:采用HC2(Qiagen Corp., Gaithersburg, MD)。HPV DNA病毒载量判定标准为样本的相对光单位(RLU)与标准阳性对照(CO)之比(RLU/CO)。HPV阳性者按照lg RLU/CO的百分位数等分成3组,即低度载量(lg RLU/CO=0~0.75)、中度载量(lg RLU/CO=0.76~2.01)和高度载量(lg RLU/CO=2.02~3.59),及HPV阴性对照组(lg RLU/CO<0)。

(2) HPV16/18血清抗体定性和定量检测:抗体检测和结果判读严格按照厦门万泰沧海生物技术有限公司研发的HPV16/18抗体定性或定量诊断试剂盒(酶联免疫法)使用说明书,并与对照品的吸光度比较判断样品抗体的阳(阴)性,根据一系列参考品的吸光度值曲线将阳性样品换算成对应的抗体滴度(Yangshengtang Unit, YU/ml)。定性检测的阳性样品将进行定量检测。

(3) 病理学诊断:凡HC2阳性或细胞学结果异常的妇女均进行阴道镜活检。如未发现病变,则将宫颈阴道部以外口为中心分为4个象限,于每个象限的鳞柱交界处钳取组织(即宫颈2、4、8或者10处各取活检)。将组织标本送至CICAMS病理科。病理诊断参照Richart^[6]标准,即No CIN(正常或宫颈良性病变)、CIN I(低度病变)、CIN II(中度病变)、CIN III(高度病变)和宫颈癌。

4. 统计学分析:采用EpiData软件双人双机录入数据,逻辑核查无误后锁定数据,应用SPSS 16.0软件进行统计分析。不同年龄、不同HPV DNA载量、不同病理诊断和不同HPV感染状态间的抗体阳性率比较采用 χ^2 检验;抗体滴度经对数转换后采用方差分析进行组间比较;多组间的两两比较采用Bonferroni方法校正检验水准。

结 果

1. HPV血清抗体检测:952名妇女(平均年龄

47 岁 ± 8 岁) 第一年 315 例 (33.1%) HPV DNA 阳性, 第二年 230 例 (24.2%) 阳性。血清检测 HPV16/18 VLP 抗体阳性率分别为 23.2% (221/952) 和 6.5% (62/952); 血清中检测到任意一种 HPV16/18 抗体阳性有 255 例 (26.8%); 存在 HPV16/18 抗体同时阳性 28 例 (3.0%); HPV16/18 抗体 GMT 分别为 (79.1 ± 1.8) YU/ml 和 (125.0 ± 1.8) YU/ml (表 1)。

2. HPV DNA 和 HPV16/18 血清抗体分布特征: 第二年随访妇女的年龄按 10 岁间距 (25 ~、35 ~、45 ~、55 ~) 分组, 不同年龄组间 HPV DNA、HPV16/18 血清抗体和 HPV16 血清抗体阳性率的差异有统计学意义 ($\chi^2=31.168, P<0.001; \chi^2=10.048, P=0.018$ 和 $\chi^2=9.447, P=0.024$) (表 1)。不同病毒载量组间的 HPV16/18 抗体阳性率的差异也有统计学意义 ($\chi^2=27.848, P<0.001; \chi^2=17.131, P=0.001$)。病理诊断为 No CIN 896 例 (94.1%), CIN I 为 44 例 (4.6%), CIN II 为 9 例 (1.0%), CIN III 为 3 例 (0.3%); 不同病理组间, HPV DNA 与 HPV16 抗体阳性率的差异有统计学意义 ($\chi^2=169.790, P<0.001; \chi^2=13.197, P=0.002$)。比较不同年龄、病毒载量和病理组间 HPV16/18 血清抗体滴度的差异, 仅发现 HPV18 抗体滴度在 CIN 组显著高于 No CIN 组 ($F=13.480, P=0.001$) (表 1)。

3. HPV 感染变化与血清抗体间的关系: 根据第一年和第二年 HPV DNA 感染状况将 HC2 检测人群分为四组, 即两次均阳性 (HPV 持续性感染, 159 例, 16.7%)、第一年阳性第二年阴性 (HPV 一过性感染, 156 例, 16.4%)、第一年阴性第二年阳性 (HPV 新发感染, 71 例, 7.5%) 及两次均阴性 (无 HPV 感染, 566 例, 59.5%)。四组间 HPV 血清抗体阳性率或滴度的比较结果见表 2、3。HPV16 抗体、HPV18 抗体、任意一种抗体阳性和均阳性的阳性率在四组间的差异有统计学意义 ($P<0.001$), HPV16 血清抗体滴度在四组间分布的差异也有统计学意义 ($P<0.001$)。多组两两比较 (采用 Bonferroni 方法校正的检验水准为 0.008) 表明, HPV 持续感染妇女的 HPV16/18 抗体阳性率显著高于和无 HPV 感染者 ($P=0.001$ 和 $P<0.001$), HPV 一过性感染妇女的 HPV16/18 抗体阳性率也高于无 HPV 感染状态者 ($P<0.001$)。相对于无 HPV 感染的妇女, HPV 持续性感染和一过性感染状态者 HPV16 抗体阳性率和滴度水平均较高, 差异有统计学意义 ($P<0.001$)。

讨 论

高危 HPV 持续感染与子宫颈癌及癌前病变的发生密切相关, 因此检测 HPV 感染对识别高危人

表 1 第二年随访妇女中 HPV DNA 和 HPV16/18 血清抗体的分布特征

分组	例数	HPV DNA ^a 阳性	HPV16/18 抗体阳性	HPV16 抗体阳性	GMT (YU/ml) ^b	HPV18 抗体阳性	GMT (YU/ml) ^b
总体	952	23(24.2)	255(26.8)	221(23.2)	79.1 ± 1.8	62(6.5)	125.0 ± 1.8
年龄(岁)							
25 ~	41	13(31.7)	11(26.8)	9(22.0)	63.3 ± 1.6	2(4.9)	121.9 ± 1.5
35 ~	362	69(19.1)	81(22.4)	72(19.9)	76.5 ± 1.9	17(4.7)	112.4 ± 2.1
45 ~	331	66(19.9)	88(26.6)	73(22.1)	72.9 ± 1.8	25(7.6)	124.1 ± 1.7
55 ~ 65	218	82(37.6)	75(34.4)	67(30.7)	92.2 ± 1.8	18(8.3)	140.0 ± 1.8
		$\chi^2=31.168,$ $P<0.001$	$\chi^2=10.048,$ $P=0.018$	$\chi^2=9.447,$ $P=0.024$	$F=2.333,$ $P=0.075$	$\chi^2=3.819,$ $P=0.276^c$	$F=0.286,$ $P=0.764$
HPV DNA ^a							
阴性	722	-	166(23.0)	141(19.5)	74.4 ± 1.7	37(5.1)	112.4 ± 1.7
阳性, 低载量	77	-	24(31.2)	22(28.6)	77.4 ± 1.9	5(6.5)	129.2 ± 1.9
阳性, 中载量	77	-	29(37.7)	25(32.5)	95.4 ± 2.0	7(9.1)	150.7 ± 1.9
阳性, 高载量	76	-	36(47.4)	33(43.4)	90.6 ± 2.1	13(17.1)	150.6 ± 2.0
		-	$\chi^2=32.420,$ $P<0.001$	$\chi^2=27.848,$ $P<0.001$	$F=1.819,$ $P=0.145$	$\chi^2=17.131,$ $P=0.001^c$	$\chi^2=1.068,$ $P=0.370$
病理诊断							
No CIN	896	176(19.6)	230(25.7)	198(22.1)	77.2 ± 1.8	57(6.4)	116.0 ± 1.7
CIN I	44	43(97.7)	16(36.4)	16(36.4)	90.0 ± 2.0	5(8.9) ^d	294.2 ± 2.0 ^d
≥CIN II	12	11(91.7)	9(75.0)	7(58.3)	117.3 ± 2.1		
		$\chi^2=169.790,$ $P<0.001^c$	$\chi^2=16.852,$ $P<0.001^c$	$\chi^2=13.197,$ $P=0.002^c$	$F=1.973,$ $P=0.142$	$\chi^2=0.570,$ $P=0.574^c$	$F=13.480,$ $P=0.001$

注: 括号数据为例数, 括号内数据为率(%); ^a 采用 HC2 法检测 HPV DNA; ^b $\bar{x} \pm s$; ^c Fisher's 确切概率法; ^d CIN I 组和 ≥CIN II 组 HPV18 抗例阳性例数太少, 合并为一组

表 2 HPV 感染状况与血清抗体间的关系

HPV 感染状态	例数	HPV16 抗体		HPV18 抗体		HPV16/18 抗体阳性	HPV16 和 18 抗体均阳性
		阳性	GMT (YU/ml)	阳性	GMT (YU/ml)		
持续性感染	159	64(40.3)	93.7±2.0	22(13.8)	156.9±1.8	73(45.9)	13(8.2)
一过性感染	156	48(30.8)	93.9±1.7	15(9.6)	127.5±2.0	56(35.9)	7(4.5)
新发感染	71	16(22.5)	68.9±2.0	3(4.2)	87.8±2.4	16(22.5)	3(4.2)
无感染	566	93(16.4)	65.9±1.7	22(3.9)	103.1±1.6	110(19.4)	5(0.9)
统计学检验		$\chi^2=45.515$ $P<0.001$	$F=6.320$ $P<0.001^a$	$\chi^2=23.494$ $P<0.001^a$	$F=2.330$ $P=0.084$	$\chi^2=52.514$ $P<0.001$	$\chi^2=25.376$ $P<0.001$

注:括号外数据为例数,括号内数据为率(%);^a采用 SLD 方法进行两两比较(多组比较采用 Bonferroni 方法矫正检验水准为 0.008),相对于无 HPV 感染状态妇女,HPV 持续感染和一过性感染妇女的 HPV16 抗体滴度较高,差异有统计学意义

表 3 不同 HPV 感染组血清抗体阳性率比较

组间比较	HPV16 抗体		HPV18 抗体		HPV16/18 阳性		HPV16 和 18 均阳性	
	χ^2 值	P 值	χ^2 值	P 值	χ^2 值	P 值	χ^2 值	P 值
持续性感染 vs. 一过性感染	3.090	0.079	1.353	0.245	3.266	0.071	1.802	0.179
持续性感染 vs. 新发感染	6.791	0.009	4.680	0.031	11.307	0.001	1.184	0.402 ^a
持续性感染 vs. 无感染	41.515	<0.001	21.566	<0.001	46.116	<0.001	27.267	<0.001 ^a
一过性感染 vs. 新发感染	1.634	0.201	1.942	0.163	4.023	0.045	0.008	1.000 ^a
一过性感染 vs. 无感染	15.998	<0.001	8.254	0.004	18.720	<0.001	9.718	0.006 ^a
新发感染 vs. 无感染	1.657	0.198	0.019	1.000 ^a	0.385	0.536	5.682	0.049 ^a

注:^aFisher's 确切概率,多组比较采用 Bonferroni 方法矫正检验水准为 0.008

群,降低子宫颈癌及癌前病变的发病率具有重要作用^[7,8]。本研究将国产疫苗 HPV16/18 VLP 作为抗原,采用 ELISA 进行血清 HPV16/18 VLP 抗体检测,以探讨 HPV16/18 血清抗体与年龄、病毒载量、宫颈病变和 HPV 感染状态的关系,为我国 HPV 疫苗的三期临床试验、效价研究和免疫学研究提供参考依据。

本研究对河南省新密市 952 名妇女进行血清 HPV16/18 抗体检测,阳性率分别为 23.2% 和 6.5%,显著高于王建炳等^[9](6.9% 和 1.6%)、Ji 等^[10](5.6% 和 1.9%) 和 Smith 等^[11](6.3% 和 2.1%) 在中国妇女人群中的同类研究结果,可能原因是本研究人群 HPV 感染率(24.2%)显著高于我国妇女 HPV 感染平均水平(17.7%)^[12]。本研究发现 HPV16 抗体在 25~34 岁时达到 22.0%,35 岁后有所下降,35~ 和 45~ 岁组分别为 19.9% 和 22.1%,到 55~65 岁组达到高峰的 30.7%。本研究结果与 Tiggelaar 等^[13]的系统综述结果类似,即在低年龄段 HPV DNA 和 HPV 抗体阳性率高,之后有所下降,在高年龄段再度升高。本研究中 HPV 感染率和抗体阳性率在 25~34 岁较高,可能是性活跃期女性在首次性交后持续暴露于 HPV,造成 HPV 重复或持续感染的概率增加所致^[13]。而 35 岁后 HPV 感染及其抗体阳性率下降,主要原因是 35~ 和 45~54 岁组妇女中分别有 93.6% 和 97.0% 子宫颈病变为 No CIN,且分别有 80.9% 和 80.1% 为 HPV DNA 阴性,明显高于 25~34 岁和 55~65 岁妇

女中 No CIN 的比例(68.3% 和 62.4%) 和 HPV DNA 阴性的比例(92.7% 和 90.8%)。55 岁后 HPV 感染率和抗体阳性率升高,曾有研究表明性伴侣数多的妇女在 50 岁后,出现 HPV 潜在感染“激活”并造成 HPV 感染率急剧升高^[14]。

HPV 血清抗体与 HPV 感染有关,HPV DNA 载量高的妇女比低载量的妇女更易出现 HPV16 血清抗体阳性^[15]。本研究根据第二年 HC2 检测结果将研究对象分为阴性、低载量、中载量和高载量组。在不同组间,HPV16/18 血清抗体阳性率的差异有统计学意义(均 $P<0.01$)。而在不同病理组间,也发现 HPV16 抗体阳性率的差异存在统计学意义($P=0.002$)。本研究与 Ji 等^[10]对我国 4 731 名妇女横断面研究结果相同,HPV16 抗体与高度子宫颈病变相关($OR=6.5, 95\% CI: 3.7 \sim 11.4$),并未发现 HPV18 抗体与高度子宫颈病变存在统计学意义的关联,但也可能由于 CIN 病变中 HPV18 抗体阳性例数太少所致。

本研究依据连续 2 年的 HC2 检测结果将人群 HPV 感染状态分为 4 组(持续感染、一过性感染、新发感染和无感染),其中持续感染组血清抗体阳性率较新发感染组和无感染组高;相对于无感染组,一过性感染组阳性率也较高。由此推论既往感染 HPV 的妇女抗体阳性率较高,提示 HPV 血清抗体阳性可作为 HPV 既往感染的指标。

本研究还比较了不同年龄、病毒载量、宫颈病理

级别组 HPV16/18 抗体滴度的差异,结果仅发现 CIN 组的 HPV18 抗体滴度较 No CIN 组高 ($P=0.001$),未发现不同组间 HPV16 抗体滴度有差异,故尚不能说明 HPV 抗体滴度与年龄、病毒载量和宫颈病理级别有关系;另外还发现相对于无 HPV 感染的妇女,HPV 持续感染和一过性感染妇女的 HPV16 抗体滴度较高 ($P<0.001$ 和 $P=0.001$),进一步说明 HPV 血清抗体阳性与既往病毒感染有关。

本研究存在局限。首先研究对象为 2011 年 2 489 名妇女宫颈癌筛查中任意一种筛查方法阳性,2012 年召回并同意进行抽血检查的妇女,因此研究结果仅能代表筛查阳性的高危妇女抗体分布特点;其次,本研究检测抗体的方法为直接 ELISA,有研究认为直接 ELISA 只能初步测定总抗体滴度,而非中和抗体的滴度^[16],因此研究结果不能直接反映机体中和 HPV 的能力;此外本研究将 20 份非研究人群的血清混合后作为对照,HPV16 和 HPV18 批内差分别达到 15.9% 和 15.0%,1 个月内批间差分别为 24.6% 和 26.8%,因此该检测方法的精度和重复性还有待提高。还值得注意的是,本研究并未排除与 HPV 相关的非宫颈疾病的妇女,如 24.5% 的口腔癌及癌前病变中可检测到 HPV16/18^[17],因此无法排除 HPV 抗体的产生与这些疾病的关系。

总之,本研究采用 HPV16/18 VLP 作为抗原,检测未接种疫苗的高危妇女中 HPV16/18 抗体阳性率和滴度,发现 HPV16/18 抗体产生与妇女年龄、感染病毒载量、宫颈病变程度及既往病毒感染史有关,且病毒载量高、病变程度重或有既往感染史的妇女更易产生抗体。

参 考 文 献

[1] Dillner J. The serological response to papillomaviruses[J]. *Semin Cancer Biol*, 1999, 9(6): 423-430.

[2] Chang Y, Brewer NT, Rinas AC, et al. Evaluating the impact of human papillomavirus vaccines [J]. *Vaccine*, 2009, 27 (32): 4355-4362.

[3] Molano M, van den Brule A, Plummer M, et al. Determinants of clearance of human papillomavirus infections in Colombian women with normal cytology: a population-based, 5-year follow-up study[J]. *Am J Epidemiol*, 2003, 158(5): 486-494.

[4] de Grujil TD, Bontkes HJ, Walboomers JM, et al. Immunoglobulin G responses against human papillomavirus type 16 virus-like particles in a prospective nonintervention cohort study of women with cervical intraepithelial neoplasia [J]. *J Natl Cancer Inst*, 1997, 89(9): 630-638.

[5] Carter JJ, Koutsky LA, Wipf GC, et al. The natural history of human papillomavirus type 16 capsid antibodies among a cohort of university women[J]. *J Infect Dis*, 1996, 174(5): 927-936.

[6] Richart RM. A modified terminology for cervical intraepithelial neoplasia[J]. *Obstet Gynecol*, 1990, 75(1): 131-133.

[7] de Sanjose S, Quint WG, Alemany L, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study [J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11 (11): 1048-1056.

[8] Rodriguez AC, Schiffman M, Herrero R, et al. Longitudinal study of human papillomavirus persistence and cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3: critical role of duration of infection [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2010, 102(5): 315-324.

[9] Wang JB, Hu SY, Wang H, et al. Serological epidemiology study of HPV-6, 11, 16, 18 in Shanxi rural women [J]. *Chin J Microbiol Immunol*, 2009, 29(8): 701-705. (in Chinese)
王建娟, 胡尚英, 王鹤, 等. 山西农村地区妇女 HPV-6、11、16、18 的血清流行病学研究[J]. *中华微生物学和免疫学杂志*, 2009, 29(8): 701-705.

[10] Ji J, Sun HK, Smith JS, et al. Seroprevalence of human papillomavirus types 6, 11, 16 and 18 in Chinese women [J]. *BMC Infect Dis*, 2012, 12: 137.

[11] Smith JS, Lewkowitz AK, Qiao YL, et al. Population-based human papillomavirus 16, 18, 6 and 11 DNA positivity and seropositivity in Chinese women[J]. *Int J Cancer*, 2012, 131(6): 1388-1395.

[12] 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.

[13] Tiggelaar SM, Lin MJ, Viscidi RP, et al. Age-specific human papillomavirus antibody and deoxyribonucleic acid prevalence: a global review. *J Adolesc Health*, 2012, 50(2): 110-131.

[14] Gravitt PE, Rositch AF, Silver ML, et al. A cohort effect of the sexual revolution may be masking an increase in human papillomavirus detection at menopause in the United States[J]. *J Infect Dis*, 2013, 207(2): 272-280.

[15] Strickler HD, Hildesheim A, Viscidi RP, et al. Inter-laboratory agreement among results of human papillomavirus type 16 enzyme-linked immunosorbent assays [J]. *J Clin Microbiol*, 1997, 35(7): 1751-1756.

[16] Lei JQ, Shen Q, Zhang GX. The relationship between HPV pseudovirus-neutralizing antibody titers and antibody titer determined by ELISA method [J]. *Chin J Microbiol Immunol*, 2009, 29(11): 1049-1054. (in Chinese)
雷建强, 沈琼, 张高峡. 人乳头瘤假病毒中和抗体滴度和 ELISA 测定的小鼠血清抗体滴度的相关性[J]. *中华微生物学和免疫学杂志*, 2009, 29(11): 1049-1054.

[17] Jayaprakash V, Reid M, Hatton E, et al. Human papillomavirus types 16 and 18 in epithelial dysplasia of oral cavity and oropharynx: a meta-analysis, 1985-2010 [J]. *Oral Oncol*, 2011, 47(11): 1048-1054.

(收稿日期: 2013-09-29)

(本文编辑: 张林东)