

红细胞叶酸对高危型人乳头瘤病毒感染转归影响的前瞻性队列研究

武彩红¹ 裴蕊欣¹ 闫佳欣¹ 丁玲¹ 吕元婧¹ 宋丽¹ 王捷¹ 孟丹¹ 刘虹¹
祁卓¹ 郝敏² 王金桃¹

¹山西医科大学公共卫生学院流行病学教研室,太原 030001;²山西医科大学第二医院妇产科,太原 030001

通信作者:王金桃,Email:wangjt59@163.com

【摘要】 目的 探讨红细胞叶酸对高危型人乳头瘤病毒(HR-HPV)感染转归的影响。方法 从课题组于2014年在山西省建立的已婚女性自然人群队列中,选择经病理学确诊的低度宫颈上皮内瘤变(CIN I)患者564名为研究对象。采用前瞻性队列研究的方法,在基线收集研究对象一般人口学特征、HPV感染相关因素的同时,利用化学发光免疫分析法进行红细胞叶酸水平的测定,依此将研究对象分为不同水平暴露组并在第24个月对其进行随访。应用流式杂交技术对研究对象基线及随访结束时的宫颈脱落细胞进行HPV感染状况检测,依据其变化情况判定HR-HPV持续感染、由阳转阴、由阴转阳和持续阴性4种不同结局,探讨红细胞叶酸对HR-HPV感染转归的影响。采用SPSS 22.0软件进行资料分析。结果 483名女性完成了24个月的随访观察,随访率为85.64%(483/564),HR-HPV持续感染率为52.45%(75/143),由阳转阴率为47.55%(68/143),由阴转阳率为19.71%(67/340),持续阴性率为80.29%(273/340)。红细胞叶酸低水平组发生持续感染(aRR=2.50,95%CI:1.55~4.02)及由阴转阳(aRR=4.55,95%CI:2.52~8.23)的风险高于高水平组,特别是同型持续感染的发生风险(aRR=2.72,95%CI:1.51~4.90)较高。随着红细胞叶酸水平的降低,HR-HPV持续感染(趋势检验 $\chi^2=20.62$, $P<0.001$)、由阴转阳(趋势检验 $\chi^2=31.76$, $P<0.001$)和同型持续感染(趋势检验 $\chi^2=20.09$, $P<0.001$)的发生风险呈升高趋势,在异型持续感染中未见类似结果。结论 红细胞叶酸低水平可增加HR-HPV持续感染和由阴转阳的风险,特别是HR-HPV感染女性,发生同型持续感染的危险性更大。

【关键词】 红细胞叶酸; 高危型人乳头瘤病毒; 转归

基金项目:国家自然科学基金(81872705,81473060,81703313);国家卫生和计划生育委员会公益性行业科研专项(201402010)

The effect of red blood cell folate on the prognosis of high-risk human papillomavirus infection: a community-based cohort study

Wu Caihong¹, Pei Ruixin¹, Yan Jiaxin¹, Ding Ling¹, Lyu Yuanjing¹, Song Li¹, Wang Jie¹, Meng Dan¹, Liu Hong¹, Qi Zhuo¹, Hao Min², Wang Jintao¹

¹Department of Epidemiology, School of Public Health, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China; ²Department of Obstetrics and Gynecology, Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

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

【Abstract】 Objective To investigate the effect of red blood cell folate on the prognosis of high-risk human papillomavirus (HR-HPV) infection. **Methods** A total of 564 participants with low-grade cervical intraepithelial neoplasias (CIN I) were selected from the community-based married women cohort established in 2014. The general baseline information and factors related to

DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20210408-00291

收稿日期 2021-04-08 本文编辑 万玉立

引用本文:武彩红,裴蕊欣,闫佳欣,等.红细胞叶酸对高危型人乳头瘤病毒感染转归影响的前瞻性队列研究[J].中华流行病学杂志,2021,42(12):2174-2178. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20210408-00291.



HPV infection were collected. Meanwhile, HPV genotyping and levels of folate were measured. The subjects were divided into different levels of exposure group according to the folate levels and followed up for 24 months to observe the changes of HR-HPV infection status. There were four changes, including persistent infection, infection turned negative, from negative to positive and constant negative by comparing HR-HPV infection status at baseline and follow-up to 24 months. **Results** 483 participants completed 24 months of follow-up observation, with a follow-up rate of 85.64% (483/564). The rates of persistent infection, infection turned negative, from negative to positive, and the constant negative were 52.45% (75/143), 47.55% (68/143), 19.71% (67/340), 80.29% (273/340), respectively. Our results demonstrated that the risk of persistent infection ($aRR=2.50$, $95\%CI: 1.55-4.02$) and from negative to positive ($aRR=4.55$, $95\%CI: 2.52-8.23$) in the low level of folate were significantly higher than that in the high level of folate, especially the risk of homotypic persistent infection ($aRR=2.72$, $95\%CI: 1.51-4.90$). The risk of persistent infection (trend $\chi^2=20.62$, $P<0.001$), from negative to positive (trend $\chi^2=31.76$, $P<0.001$), persistent homotypic infection (trend $\chi^2=20.09$, $P<0.001$) increased with the decrease of red blood cell folate level. On the contrary, no similar results were found in persistent heterotypic infection. **Conclusions** A low level of red blood cell folate could increase the risk of HR-HPV persistent infection and from negative to positive. In women with HR-HPV infection, the risk of persistent homotypic infection is higher.

【Key words】 Red blood cell folate; High-risk human papillomavirus; Prognosis

Fund programs: National Natural Science Foundation of China (81872705, 81473060, 81703313); Nonprofit Scientific Research Industry Special Fund of National Health and Family Planning Commission of China (201402010)

宫颈癌是威胁女性健康和生命的第四大恶性肿瘤^[1], 低度宫颈上皮内瘤变(CIN I)为宫颈病变的早期阶段, 尽管有约 70% 的 CIN I 患者可逆转为正常, 但仍有约 30% 的女性可持续或进展为高级别病变甚至发展成宫颈癌^[2], 阻断 CIN I 进展是降低宫颈癌发病率的关键。高危型人乳头瘤病毒(HR-HPV)持续感染是宫颈癌及癌前病变的主要病因^[3], 然而, 导致 CIN I 患者 HR-HPV 感染转归的因素目前尚不清楚。随着膳食因素与肿瘤关系研究的深入, 叶酸与肿瘤的关系受到广大学者的关注, 课题组前期及国内外研究均提示叶酸缺乏可增加宫颈癌的发生风险, 随着宫颈病变的进展, 红细胞叶酸含量逐渐下降而 HR-HPV 感染率逐渐上升^[4-6]。基于此, 本研究采用以社区为基础的前瞻性队列研究方法, 探讨 CIN I 患者中红细胞叶酸对 HR-HPV 感染转归的影响。

对象与方法

1. 研究对象: 基于课题组 2014 年在山西省建立的社区已婚女性队列, 选择在当地居住 1 年以上且自愿参与该项目的女性, 排除患有营养性巨幼红细胞贫血、溶血性疾病、白血病、局限性肠炎、肝脏疾病及其他肿瘤疾病的患者以及 3 个月内 B 族维生素使用者。研究初期对招募的 39 988 名女性进行问卷调查、HPV 检测和宫颈细胞学检查, 对于细胞学异常者进一步行病理学检查。最终以病理学

确诊为 CIN I 的 564 例患者作为研究对象, 于第 24 个月对其进行随访。本研究通过山西医科大学医学伦理委员会审查(编号: 2013-003), 研究对象均签署了知情同意书。

2. 基线资料与标本收集: 使用统一的结构式问卷收集研究对象年龄、文化程度、职业等人口学特征及月经/婚育史、洗阴频率等可能与 HPV 感染相关的因素。同时由专业医生使用抗凝剂管采集研究对象静脉血 2 ml, 用于红细胞叶酸的测定。并采用扩阴器将宫颈暴露, 将 HPV 专用宫颈刷置于宫颈口处顺时针旋转 3~5 周收集宫颈脱落细胞, 并将其放入专用细胞保存液中, 用于 HPV 分型检测。

3. 暴露与结局判定: 根据研究对象基线红细胞叶酸水平确定暴露情况, 对基线及随访结束时收集的宫颈脱落细胞进行 HPV 分型检测, 与基线检测的 HR-HPV 感染状态比较, 判定 HR-HPV 感染转归情况: 基线 HR-HPV 阳性、随访结束时仍为 HR-HPV 阳性者为持续感染, 其中基线和随访型别相同者(单一型别或与其他型别重叠感染)定义为同型持续感染, 否则为异型持续感染; 基线 HR-HPV 阳性、随访结束为 HR-HPV 阴性定义为由阳转阴; 基线 HR-HPV 阴性、随访结束为 HR-HPV 阳性定义为由阴转阳, 否则为持续阴性。

4. 实验方法:

(1) HPV 分型测定: 按照本课题组前期建立的方法采用导流杂交技术使用 HPV 分型检测试剂盒(潮州凯普生物化学有限公司)对宫颈脱落细胞进

行检测^[6],其中 HR-HPV 型别包括 HPV16、18、31、33、35、39、45、51、52、53、56、58、59、66、68 型。本研究中将结果检测出≥1 种 HR-HPV 型别定义为 HR-HPV 感染,仅感染 1 种 HR-HPV 型别定义为单一感染,感染≥2 种 HR-HPV 型别定义为多重感染。

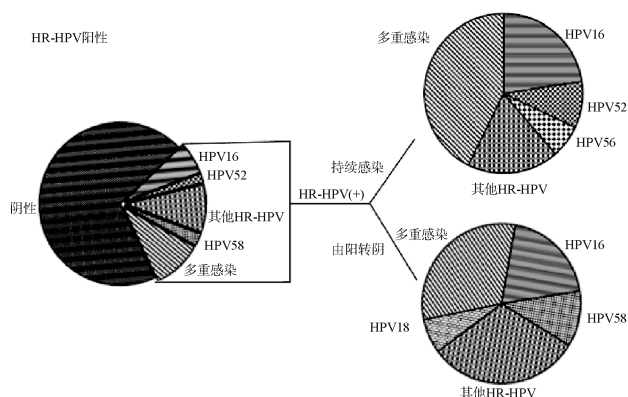
(2) 红细胞叶酸测定:利用化学发光免疫分析法对红细胞叶酸进行定量检测(检测仪器为美国 Beckman Coulter Access 全自动微粒子化学发光仪,检测试剂购自美国贝克曼库尔特公司),严格按照试剂盒操作步骤进行实验。主要步骤:收集全血样本并检测红细胞压积,用溶血剂进行溶血,与定标曲线确定样品中红细胞叶酸含量,计算红细胞叶酸浓度:红细胞叶酸浓度 (ng/ml)=红细胞叶酸溶血液×稀释倍数/(红细胞压积/100)。

5. 统计学分析:使用 EpiData 3.1 软件建立数据库,采用 SPSS 22.0 软件进行资料分析。不同 HR-HPV 感染转归情况下红细胞叶酸水平不符合正态分布,采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,采用 Kruskal-Wallis H 检验进行分析。定性资料采用 χ^2 检验进行分析。以红细胞叶酸为自变量、HR-HPV 感染转归为结局变量,应用 Cox 比例风险回归模型计算红细胞叶酸与 HR-HPV 感染转归的关联强度指标 (aRR 值及 95%CI)、线性趋势及归因危险度百分比 (AR%)。双侧检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

结 果

1. 一般特征:共纳入 564 名研究对象,失访率为 14.36%(81/564)。失访者与在访者在年龄、文化程度、职业、婚姻状况和家庭年收入等方面差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。

2. HR-HPV 感染转归情况分析:HR-HPV 阳性



注:HR-HPV:高危型人乳头瘤病毒

女性中,持续感染率为 52.45%(75/143),由阳转阴率为 47.55%(68/143);HR-HPV 阴性者中,由阴转阴率为 19.71%(67/340),持续阴性率为 80.29%(273/340)。进一步对不同感染转归情况下 HR-HPV 的型别分析显示,持续感染时居前三位的型别依次为 HPV16 (22.67%)、HPV52 (9.33%)、HPV56 (6.67%),由阳转阴时为 HPV16 (20.59%)、HPV58 (11.76%)、HPV18 (7.35%),由阴转阳时为 HPV16 (14.93%)、HPV58 (10.45%)、HPV52 (7.46%)。见图 1。

3. HR-HPV 感染转归相关因素分析:对 HR-HPV 感染转归相关因素分析显示,文化程度、职业、婚姻状况、家族肿瘤史、被动吸烟、初潮年龄和月经周期等在不同 HR-HPV 感染转归组间差异无统计学意义 ($P>0.05$),而年龄 ($\chi^2=23.08, P<0.01$) 和绝经 ($\chi^2=5.12, P=0.02$) 差异有统计学意义。

4. 不同 HR-HPV 感染转归情况下红细胞叶酸水平:对不同 HR-HPV 感染转归情况下红细胞叶酸水平 (ng/ml) 分析显示,在持续阴性 [395.05 (305.49, 532.73)]、由阳转阴 [356.60 (305.20, 579.35)]、持续感染 [324.32 (195.08, 438.97)] 和由阴转阳 [253.13 (227.90, 327.45)] 的转归中,红细胞叶酸水平逐渐降低,差异有统计学意义 ($H=42.43, P<0.001$),其中红细胞叶酸水平在持续阴性组高于由阴转阳及持续感染组,在由阳转阴组高于由阴转阳及持续感染组,差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。见图 2。

5. 红细胞叶酸对 HR-HPV 感染转归的影响:以基线 CIN I 患者红细胞叶酸含量的 P_{50} (348.07 ng/ml) 为界,将研究对象分为红细胞叶酸高、低暴露组。以高暴露组为参照,将年龄及绝经作为调整因素,分析不同感染转归中红细胞叶酸对 HR-HPV 感染

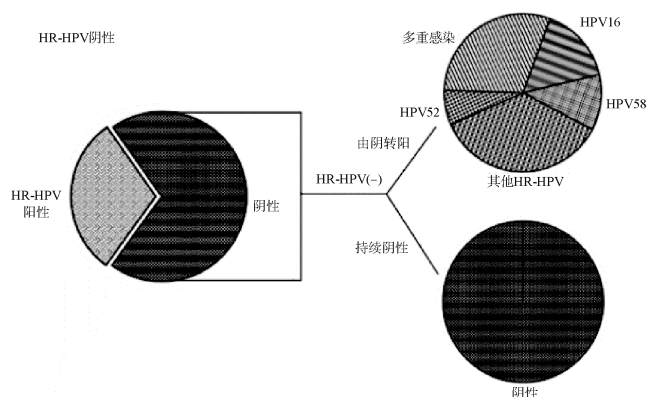
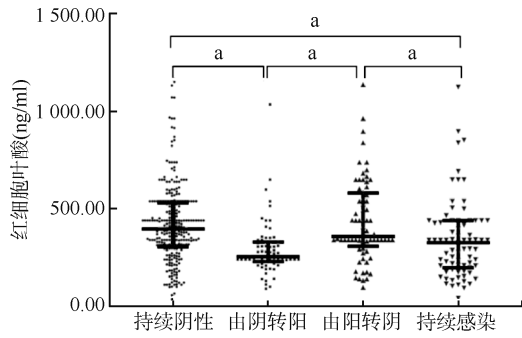


图 1 HR-HPV 感染转归型别分布



注: * $P < 0.05$

图2 红细胞叶酸水平在高危型人乳头瘤病毒感染转归女性的分布

转归的影响,结果显示,红细胞叶酸低水平组发生持续感染 ($aRR=2.50, 95\%CI: 1.55\sim 4.02$)及由阴转阳 ($aRR=4.55, 95\%CI: 2.52\sim 8.23$)的风险明显高于高水平组,特别是同型持续感染的发生风险 ($aRR=2.72, 95\%CI: 1.51\sim 4.90$)更高,其中红细胞叶酸低水平者中发生由阴转阳、同型持续感染和持续感染分别有 78.0%、63.2% 及 60.0% 可归因于红细胞叶酸低水平。见表 1。

进一步将红细胞叶酸水平 (ng/ml) 分为 4 组 ($< 242.78, 242.78\sim 348.07, \geq 485.50$), 分析红细胞叶酸水平在持续感染及由阴转阳中的作用, 结果显示, 随着红细胞叶酸浓度降低, 持续感染 (趋势检验 $\chi^2=20.62, P < 0.001$)、同型持续感染 (趋势检验 $\chi^2=20.09, P < 0.001$) 及由阴转阳 (趋势检验 $\chi^2=31.76, P < 0.001$) 的发生风险呈升高趋势, 在异型持续感染 (趋势检验 $\chi^2=0.14, P=0.68$) 中未见类似结果。见图 3。

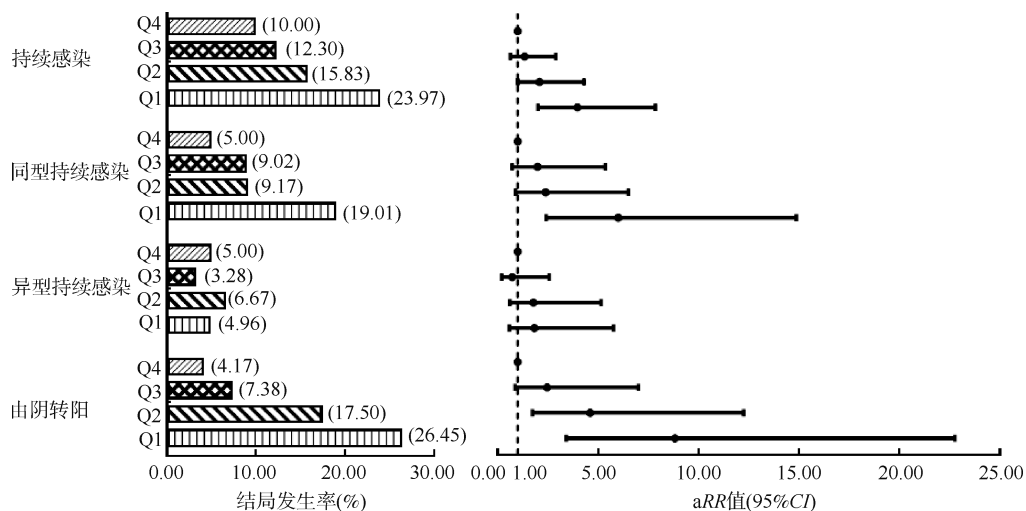
讨论

宫颈癌是女性常见的恶性肿瘤之一, 严重威胁着广大女性的身心健康。研究发现大多数 HPV 感染是一过性的, 但仍有 10%~20% 感染持续存在^[7]。本研究显示 CIN I 女性中 HR-HPV 持续感染率为 52.45%, 高于一般人群, 提示 HR-HPV 持续感染可能在 CIN I 进展中发挥着重要作用。研究发现, HPV 型别感染有一定的地域相关性, 美国^[8]和丹麦^[9]女性 HPV 持续感染中 HPV16、31 和 52 型占据

表 1 红细胞叶酸水平对高危型人乳头瘤病毒感染转归的影响

类别	持续感染	同型持续感染	异型持续感染	由阳转阴	由阴转阳	持续阴性
低暴露组 ($n=241$)	19.92 (48)	14.11 (34)	5.81 (14)	14.11 (34)	21.99 (53)	43.98 (106)
高暴露组 ($n=242$)	11.16 (27)	7.03 (17)	4.13 (10)	14.05 (34)	5.79 (14)	69.00 (167)
Wald χ^2 值	14.21	11.28	3.10	3.14	25.13	1.31
P 值	<0.001	0.001	0.08	0.08	<0.001	0.25
aRR 值 (95%CI)	2.50 (1.55~4.02)	2.72 (1.51~4.90)	2.08 (0.92~4.71)	1.54 (0.96~2.50)	4.55 (2.52~8.23)	0.87 (0.68~1.11)
AR%	60.0	63.2	51.9	35.1	78.0	-14.9

注: 括号外数据为率 (%), 括号内为不同暴露组下高危型人乳头瘤病毒感染转归结局发生人数; aRR 值为调整年龄、绝经后, 以高暴露组为参照计算所得的相对危险度; AR% 为归因危险度百分比



注: Q1、Q2、Q3、Q4 分别代表红细胞水平为 $< 242.78, 242.78\sim 348.07, \geq 485.50$ ng/ml, 结局发生率为不同红细胞叶酸水平下 HR-HPV 转归结局的发生率, aRR 值为调整年龄、绝经后, 以 Q4 为参照计算所得的相对危险度

图3 红细胞叶酸水平对高危型人乳头瘤病毒感染转归的趋势分析

重要地位,本研究结果显示 HPV16、52 和 56 型是持续感染中的主要型别,HPV16 和 52 型在由阴转阳中发挥着重要作用,提示加强对当地女性进行 HPV 的监测,特别是对 HPV16 和 52 型感染的女性积极采取干预措施,对阻碍宫颈病变的进展具有重要意义。

叶酸是一种水溶性 B 族维生素,在 DNA 合成和 DNA 甲基化中起着重要作用^[10],在肿瘤中,DNA 甲基化对基因调控和发育至关重要,异常甲基化可能导致肿瘤抑制基因沉默和染色体不稳定^[11]。有研究显示,叶酸缺乏时 DNA 脆性增加,染色体易断裂,而该断裂点正是 HPV 与宿主染色体的整合位点^[12],高叶酸状态能够抑制病毒核酸整合到宿主细胞^[13]。课题组前期通过人群研究提示叶酸缺乏可能诱导 HPV16 型中致癌蛋白编码的 E6 和 E7 表达上调而增加宫颈癌及癌前病变的发生风险^[14]。然而关于叶酸与 HPV 感染转归的人群研究较少。Sedjo 等^[15]通过对健康女性的随访研究未发现叶酸对 HR-HPV 感染转归的影响,Piyathilake 等^[16]基于医院队列的低级别鳞状上皮内病变女性的研究提示叶酸低水平者发生 HR-HPV 持续感染及由阴转阳的风险高于叶酸高水平者,但 HR-HPV 由阳转阴的风险低于后者。提示不同人群中叶酸对 HR-HPV 感染转归作用不同。由于红细胞叶酸不受膳食因素的影响,可以较好地反映机体叶酸长期而稳定的水平^[17]。本研究基于社区队列全面探讨了红细胞叶酸对 CIN I 女性中 HR-HPV 感染转归的影响,发现红细胞叶酸水平在持续阴性女性中最高,在由阴转阳者中最低,揭示出低红细胞叶酸水平可促进 HR-HPV 持续感染及由阴转阳的发生风险,尤其对同型持续感染的作用更为明显。叶酸缺乏可能使免疫系统功能降低导致机体对病毒感染的抵抗力下降从而发生由阴转阳的风险^[18],当 CIN I 患者感染 HR-HPV 后,机体免疫系统若无法清除 HR-HPV 则其可能与宿主细胞发生整合进而导致 HR-HPV 持续感染^[19]。因此,提高红细胞叶酸水平对于预防 HR-HPV 感染的发生和阻断 HR-HPV 持续感染及由阴转阳方面均具有重要意义,补充叶酸可作为宫颈早期病变患者阻止宫颈病变恶性进展的辅助治疗。

本研究采用前瞻性队列研究方法,得到 HR-HPV 不同感染转归结局的主要型别,揭示出随着红细胞叶酸浓度的下降,HR-HPV 持续感染、由阴转阳发生风险上升,从叶酸角度为 HPV 感染的预防和干预提出了新的思路。然而,鉴于红细胞叶

酸在体内的易变性及 HPV 感染转归的复杂性,其机制有待进一步研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3):209-249. DOI:10.3322/caac.21660.
- [2] Solé-Sedeno J, Mancebo G, Miralpeix E, et al. Utility of human papillomavirus genotyping in the management of low-grade squamous intraepithelial lesions[J]. *J Lower Genit Tract Dis*, 2018, 22(1): 13-16. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000354.
- [3] Guan P, Howell-Jones R, Li N, et al. Human papillomavirus types in 115, 789 HPV-positive women: a Meta-analysis from cervical infection to cancer[J]. *Int J Cancer*, 2012, 131(10):2349-2359. DOI:10.1002/ijc.27485.
- [4] Tong SY, Kim MK, Lee JK, et al. Common polymorphisms in methylenetetrahydrofolate reductase gene are associated with risks of cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer in women with low serum folate and vitamin B12[J]. *Cancer Causes Control*, 2011, 22(1): 63-72. DOI:10.1007/s10552-010-9675-6.
- [5] Bai LX, Wang JT, Ding L, et al. Folate deficiency and FHIT hypermethylation and HPV 16 infection promote cervical cancerization[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(21): 9313-9317. DOI:10.7314/apjcp.2014.15.21.9313.
- [6] Li XX, Ding L, Song L, et al. Effects of exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons combined with high-risk human papillomavirus infection on cervical intraepithelial neoplasia: A population study in Shanxi province, China[J]. *Int J Cancer*, 2020, 146(9):2406-2412. DOI:10.1002/ijc.32562.
- [7] Shanmugasundaram S, You JX. Targeting persistent human papillomavirus infection[J]. *Viruses*, 2017, 9(8): 229. DOI:10.3390/v9080229.
- [8] Insinga RP, Perez G, Wheeler CM, et al. Incident cervical HPV infections in young women: transition probabilities for CIN and infection clearance[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2011, 20(2): 287-296. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0791.
- [9] Nielsen A, Kjaer SK, Munk C, et al. Persistence of high-risk human papillomavirus infection in a population-based cohort of Danish women[J]. *J Med Virol*, 2010, 82(4): 616-623. DOI:10.1002/jmv.21750.
- [10] Crider KS, Yang TP, Berry RJ, et al. Folate and DNA methylation: a review of molecular mechanisms and the evidence for folate's role[J]. *Adv Nutr*, 2012, 3(1): 21-38. DOI:10.3945/an.111.000992.
- [11] Durda K, Kąklewski K, Gupta S, et al. Serum folate concentration and the incidence of lung cancer[J]. *PLoS one*, 2017, 12(5): e0177441. DOI: 10.1371/journal.pone.0177441.
- [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. DOI:10.1073/pnas.94.7.3290.
- [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. DOI: 0.1096/faseb.12.14.1491.
- [14] 南晶, 丁玲, 刘学智, 等. 叶酸与 HPV16 E6/E7 mRNA 表达在宫颈癌变中的交互作用[J]. *中华流行病学杂志*, 2016, 37(6):852-857. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2016.06.022.
- [15] Nan J, Ding L, Liu XZ, et al. Interaction between folate and the expression of human papillomavirus 16 E6/E7 mRNA in the progression of cervix carcinogenesis[J]. *Chin J Epidemiol*, 2016, 37(6): 852-857. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2016.06.022.
- [16] Sedjo RL, Inserra P, Abrahamsen M, et al. Human papillomavirus persistence and nutrients involved in the methylation pathway among a cohort of young women[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2002, 11(4):353-359.
- [17] Piyathilake CJ, Henao OL, Macaluso M, et al. Folate is associated with the natural history of high-risk human papillomaviruses[J]. *Cancer Res*, 2004, 64(23): 8788-8793. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-04-2402.
- [18] 孙青松, 丁玲, 陈芳, 等. 叶酸缺乏及其与 HPV16 感染的交互效应对宫颈病变的影响[J]. *中华流行病学杂志*, 2014, 35(4):437-441. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2014.04.021.
- [19] Sun XS, Ding L, Chen F, et al. Effects of folate deficiency with HPV16 infection on cervix cancerization[J]. *Chin J Epidemiol*, 2014, 35(4): 437-441. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2014.04.021.
- [18] Dhur A, Galan P, Hercberg S. Folate status and the immune system[J]. *Prog Food Nutr Sci*, 1991, 15(1/2):43-60.
- [19] Fisher RA, Gollan B, Helaine S. Persistent bacterial infections and persister cells[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2017, 15(8):453-464. DOI:10.1038/nrmicro.2017.42.