

· 系统综述/Meta 分析 ·

中国儿童型复发性呼吸道乳头状瘤病患者 HPV 感染率及型别分布特征

敦畅畅¹ 李雨桐¹ 赵雪莲² 赵方辉^{1,2}

¹中国医学科学院北京协和医学院群医学及公共卫生学院群医学系,北京 100730;²国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院流行病学研究室,北京 100021

通信作者:赵方辉, Email:zhaofangh@cicams.ac.cn

【摘要】 目的 系统评估与定量分析中国儿童型复发性呼吸道乳头状瘤病(JoRRP)患者 HPV 感染率及型别分布特征。方法 从中国知网、万方数据知识服务平台、中国生物医学文献数据库、PubMed、Embase 和 Cochrane Library 中检索关于 JoRRP 患者 HPV 感染特征的研究,发表时间截至 2022 年 10 月 1 日。由 2 名研究人员按照预先制定的标准独立进行文献筛选、数据提取和文献质量评价。研究指标包括患者 HPV 总体感染率和型别特异性感染率。对率进行双反正弦变换后采用随机效应模型计算合并效应值。采用 R 4.1.3 软件进行统计学分析。结果 共纳入 19 项符合标准的研究,其中 16 项报告了 HPV 感染率,样本量为 1 528 名,11 项报告了 HPV6 和 HPV11 感染率,样本量为 611 名。所有研究被评为中等质量。Meta 分析结果显示,中国 JoRRP 患者 HPV 感染率为 92.0% (95%CI: 86.0%~96.6%, $I^2=87%$), HPV6 感染率为 42.4% (95%CI: 34.9%~50.1%, $I^2=61%$), HPV11 感染率为 72.3% (95%CI: 59.0%~83.9%, $I^2=87%$),上述合并效应值不随发表年限、样本量、检测标本来源等因素发生显著改变($P>0.05$),研究结果未显示发表偏倚。JoRRP 患者 HPV16、18、31、33、52 和 58 等型别感染罕见。结论 中国 JoRRP 患者的 HPV 感染率较高,以 HPV6 和 HPV11 感染为主。

【关键词】 复发性呼吸道乳头状瘤病; 人乳头瘤病毒; 感染率; Meta 分析

基金项目: 中国医学科学院医学与健康科技创新工程(2021-I2M-1-004)

Human papillomavirus prevalence and type distribution in Chinese juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis patients

Dun Changchang¹, Li Yutong¹, Zhao Xuelian², Zhao Fanghui^{1,2}

¹Department of Population Medicine, School of Population Medicine and Public Health, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China; ²Department of Cancer Epidemiology, National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China
Corresponding author: Zhao Fanghui, Email: zhaofangh@cicams.ac.cn

【Abstract】 **Objective** To evaluate HPV prevalence and type distribution in Chinese juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis (JoRRP) patients. **Methods** We searched China National Knowledge Infrastructure, Wanfang data, China Biology Medicine disc, PubMed, Embase, and the Cochrane Library for studies assessing HPV infection of Chinese JoRRP patients up to 1 October, 2022. Two authors independently performed literature selection, data extraction, and quality assessment. HPV prevalence and HPV type-specific prevalence were pooled using a random

DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20221103-00937

收稿日期 2022-11-03 本文编辑 万玉立

引用格式:敦畅畅,李雨桐,赵雪莲,等.中国儿童型复发性呼吸道乳头状瘤病患者 HPV 感染率及型别分布特征[J].中华流行病学杂志,2023,44(6):990-998. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20221103-00937.

Dun CC, Li YT, Zhao XL, et al. Human papillomavirus prevalence and type distribution in Chinese juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis patients[J]. Chin J Epidemiol, 2023, 44(6): 990-998. DOI: 10.3760/cma. j. cn112338-20221103-00937.



effects model after Freeman-Tukey double arcsine transformation. All analyses were performed with R 4.1.3 software. **Results** Nineteen publications investigating HPV infection of JoRRP patients were included in the final analyses. Of these, 16 studies reported HPV prevalence with a sample size of 1 528 patients, and 11 studies reported HPV6 prevalence and HPV11 prevalence with a sample size of 611 patients. All studies were graded as medium quality. In Chinese JoRRP patients, the synthesized HPV prevalence was 92.0% (95%CI: 86.0%-96.6%, $I^2=87\%$), HPV6 prevalence was 42.4% (95%CI: 34.9%-50.1%, $I^2=61\%$), and HPV11 prevalence was 72.3% (95%CI: 59.0%-83.9%, $I^2=87\%$). All the pooled prevalence persisted in subgroup analyses stratified by publication year, sample size, and specimen type ($P>0.05$). There was no evidence of publication bias. In Chinese JoRRP patients, HPV16, 18, 31, 33, 52, and 58 prevalence was very low. **Conclusions** Our findings suggested high HPV prevalence in Chinese JoRRP patients, and the most common HPV types were HPV6 and HPV11.

【Key words】 Recurrent respiratory papillomatosis; Human papillomavirus; Infection rate; Meta-analysis

Fund program: Chinese Academy of Medical Sciences Innovation Fund for Medical Sciences (2021-I2M-1-004)

儿童型复发性呼吸道乳头状瘤病 (juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis, JoRRP) 是一种由 HPV 感染引起的呼吸道良性肿瘤^[1], 儿童通常被认为通过宫内传播途径或经过产道时感染 HPV 而患病^[2]。JoRRP 相对罕见, 世界范围内 JoRRP 发病率在 0.02/10 万~2.80/10 万之间^[3]。JoRRP 具有反复发作的特点, 患者从发病到痊愈通常需要经历超过十次甚至百次手术, 因此承担着巨大的精神压力和经济负担^[4]。

HPV6 和 HPV11 感染是该病的主要原因, 引起了超过 80% 的 JoRRP^[5], 国际报道的其他型别如 HPV16、18、13、39 和 56 等在部分 JoRRP 患者中也有检出^[6-7], 但是占比较小。HPV 感染型别影响疾病的发生发展过程, 不同型别 HPV 感染患者在发病年龄、手术次数、病变累及范围等方面存在一定差异^[8]。各个国家所报道的 JoRRP 患者 HPV 感染率及型别分布特征变异较大^[5,7,9]。本研究对我国 JoRRP 患者 HPV 感染率及型别分布特征相关文献进行 Meta 分析, 为进一步研究我国 JoRRP 患者的综合防控管理措施提供科学参考。

资料与方法

本研究遵循系统综述和荟萃分析优先报告条目的原则开展。

1. 文献检索: 使用计算机系统检索截至 2022 年 10 月 1 日公开发表的中、英文复发性呼吸道乳头状瘤病相关文献。中文文献检索中国知网、万方数据知识服务平台和中国生物医学文献数据库, 英文文献检索 PubMed、Embase 和 Cochrane Library 数据库。中文检索词为呼吸道乳头状瘤、喉

乳头状瘤、人乳头瘤病毒、HPV; 英文检索主题为 recurrent respiratory papillomatosis、laryngeal papillomatosis, 并组合相应的自由词, 同时将发表所在地区机构限定为中国。此外, 对纳入文献的参考文献进行人工逐一排查, 用于补充计算机检索结果。

2. 文献筛选: 由 2 名研究人员根据纳入排除标准独立筛选文献, 对筛选结果不一致处进行讨论核查, 必要时咨询第三名研究人员进行决断, 直到达成一致。

(1) 纳入标准: ①研究对象为经过病理确诊的中国 JoRRP 患者, JoRRP 患者定义为初次发病年龄 ≤ 18 岁的人群; ②应用 PCR 或杂交捕获法进行 HPV 核酸检测; ③检测型别至少包括 HPV6 和 HPV11; ④相同作者应用相同来源的病例资料, 选用样本数最大的文献; ⑤重复报道的相同研究纳入最新发表的文献。

(2) 排除标准: ①纳入的 JoRRP 患者人数 < 10 名; ②文献类型为国外译文、会议摘要、综述、述评、指南、病例报告、学位论文。

3. 数据提取与研究质量评价: 由 2 名研究人员按照预先制定的文献信息摘录表格独立进行数据提取, 摘取的信息包括研究基本信息 (作者、发表年份、地区等) 和研究内容重要信息 (样本量、患者年龄、HPV 总感染人数、不同型别 HPV 感染人数、HPV 检测方法、检测标本来源等)。

由 2 名研究人员采用 JBI 评价工具独立对纳入文献进行质量评价, 具体方法参见文献 [10-11], 该工具包含 9 个条目: ①抽样框架是否代表目标人群? ②是否采取恰当的方法抽取研究对象? ③样本量是否足够? ④是否详细描述了研究对象和研

究场所? ⑤进行资料分析的研究对象是否有足够的覆盖率? ⑥是否采用有效的方法确诊疾病或健康问题? ⑦是否采用标准、可信的方法对所有研究对象的健康问题进行测量? ⑧资料分析方法是否恰当? ⑨应答率是否足够? 若应答率低,是否采取恰当的处理方法? 分别以“是”“否”“不清楚”“不适用”进行作答,其中,样本量是否足够根据国际推荐的患病率研究最小样本量计算值进行判断^[12]。将回答“是”的比例作为划分研究质量的依据,比例≥70%认为是高质量研究,比例在40%~69%之间认为是中等质量研究,比例≤39%认为是低质量研究^[13]。

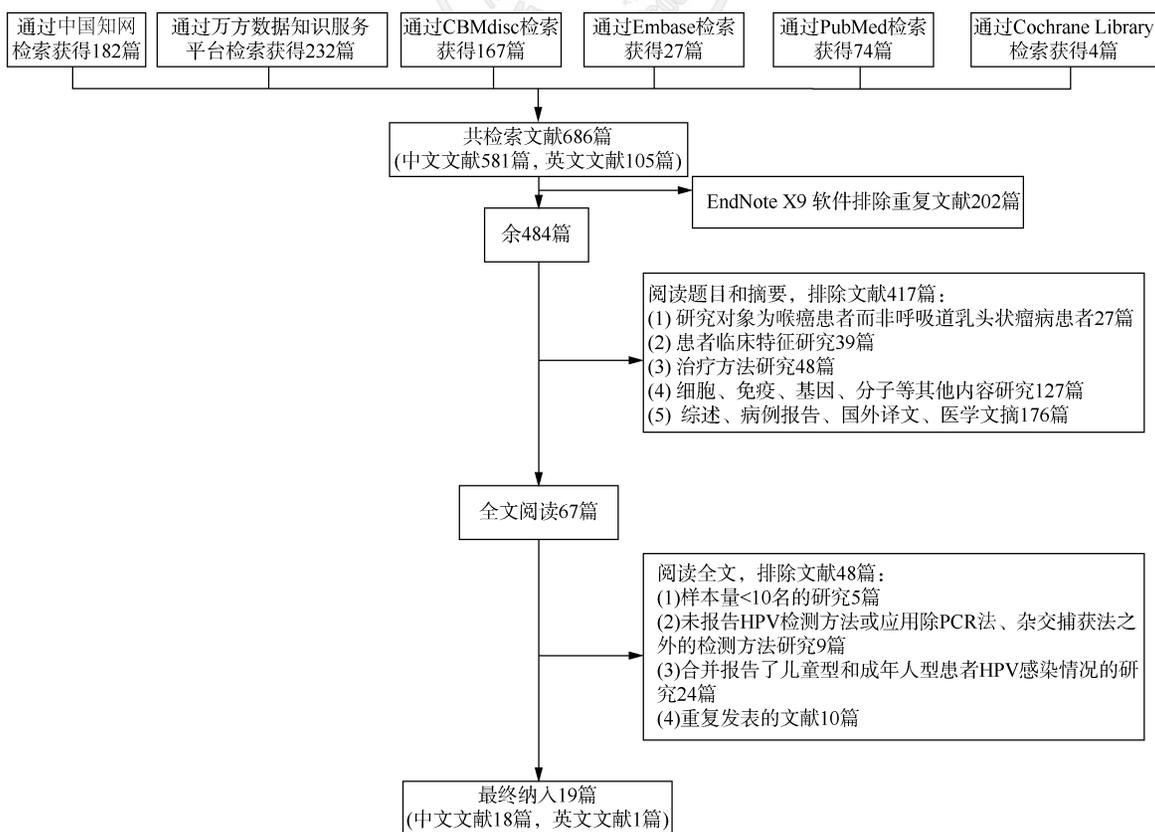
4. 统计学分析:采用R 4.1.3软件进行统计学分析。将感染率及其95%CI作为效应量。考虑到存在感染率为100%的研究,因此对率进行双反正弦转换后计算合并效应值,并绘制森林图^[14]。使用Q(双侧检验,检验水准 $\alpha=0.1$)和I²统计量评估各研究间异质性^[15]。如果I²>50%表明异质性较大,采用随机效应模型计算合并效应值,反之则采用固定效应模型。按照文献发表时间(2015年及之前、2015年之后)、样本量(≤50名、>50名)、检测标本来源(新鲜瘤体、石蜡包块)等因素分层进行亚组分

析,以探索异质性来源。采用Egger法和Begg法检验发表偏倚,并绘制漏斗图。通过将每一项研究分别排除后重新计算合并效应值进行敏感性分析,以评估结果的稳健性。除非特殊说明,均为双侧检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

结 果

1. 文献检索及筛选:共计检索到文献686篇(中文文献581篇,英文文献105篇)。排除重复文献后剩余484篇。通过阅读题目和摘要排除417篇。通过全文阅读剩余67篇,最终纳入19篇,其中中文文献18篇,英文文献1篇。见图1。

2. 纳入文献的基本特征:共纳入19项符合标准的研究,其中16项报告了HPV感染率,包括1 528名患者;11项报告了HPV6感染率和HPV11感染率,包括611名患者。研究均采用基于PCR的方法进行HPV核酸检测,其中有14项应用了新鲜瘤体标本,5项应用了石蜡包块标本。研究均以医院为基础的单中心研究,发表于2000~2015年的12项,2015年之后的7项。纳入研究的样



注:CBMdisc:中国生物医学文献数据库

图1 文献检索及筛选流程

本量普遍较小,样本量前三位的研究分别纳入了613、240、130名患者,其他研究的样本量均<100名,超过一半(10项)研究的样本量<50名。研究均被评为中等质量,纳入文献的基本特征见表1。

3. JoRRP患者HPV感染率及型别分布:随机效应模型分析结果显示,中国JoRRP患者HPV感染率为92.0%(95%CI: 86.0%~96.6%, $I^2=87%$), HPV6感染率为42.4%(95%CI: 34.9%~50.1%, $I^2=61%$), HPV11感染率为72.3%(95%CI: 59.0%~83.9%, $I^2=87%$)。各项研究的效应值及合并结果见图2。亚组分析显示HPV、HPV6和HPV11感染率在各组间差异无统计学意义($P>0.05$),提示文章发表时间、样本量、标本来源、HPV检测型别等因素对合并结果无显著影响(图3)。HPV16、18、31、33、52和58等型别感染率报告数相对不足,难以计算合并效应值,因此只进行描述性汇总:2项研究报

告了JoRRP患者的HPV16、HPV33感染率,结果均为0;2项研究报告了HPV18感染率,结果分别为7.3%和0;1项研究报告了HPV31、HPV52、HPV58感染率,结果均为0;总体来看,JoRRP患者中HPV16、18、31、33、52和58等型别感染罕见。

4. 发表偏倚与敏感性分析:发表偏倚分析显示,HPV、HPV6和HPV11感染率研究的漏斗图呈对称分布(图4), Egger检验P值分别为0.236、0.086和0.147, Begg检验P值分别为0.752、0.755和0.435,表明合并效应值无发表偏倚。敏感性分析显示没有一项单独的研究对合并效应值及异质性产生显著影响,表明本研究结果具有一定的稳健性。

讨 论

不同国家所报道的JoRRP患者HPV感染特点

表1 纳入文献的基本特征

文献	发表年份	标本来源	年龄(岁)	样本量(名)	HPV检测型别	HPV阳性人数(率,%)	HPV6阳性人数(率,%)	HPV11阳性人数(率,%)	其他HPV型别阳性人数(率,%)	质量评分(%、级别)
[16]	2000	新鲜瘤体	1~4	13	HPV6、11、16、18、31、33、52、58	13(100.0)	8(61.5)	4(30.8)	HPV16:0(0) HPV18:1(7.3) HPV31:0(0) HPV33:0(0) HPV52:0(0) HPV58:0(0)	44(中)
[17]	2001	石蜡包块	4.5	25	HPV6、11、16、18、1、8、13、30、31、32、33、45、51	21(84.0)				56(中)
[18]	2002	石蜡包块	≤12	25	HPV6、11、16、18、33	24(96.0)	10(40.0)	14(56.0)	HPV16:0(0) HPV18:0(0) HPV33:0(0)	56(中)
[19]	2002	新鲜瘤体	3.1	66	HPV6、11	60(90.9)				56(中)
[20]	2003	新鲜瘤体	1.6	16	HPV6、11	11(68.8)				56(中)
[21]	2005	新鲜瘤体	4.3	130	HPV6、11	115(88.5)				56(中)
[22]	2006	新鲜瘤体	≤13 ^a	60	HPV6、11、16、18	60(100.0)				56(中)
[23]	2008	新鲜瘤体	3.86	55	HPV6、11	35(63.6)				56(中)
[24]	2010	石蜡包块	3.73	82	HPV6、11、16、18、31、33	56(68.3)				56(中)
[25]	2013	石蜡包块	5.3	38	HPV6、11		9(23.7)	19(50.0)		56(中)
[26]	2013	石蜡包块	≤10.8 ^b	29	HPV6、11	29(100.0)	20(69.0)	29(100.0)		56(中)
[27]	2013	新鲜瘤体	1~13	42	HPV6、11	41(97.6)	22(52.4)	33(78.6)		56(中)
[28]	2016	新鲜瘤体	2.5	240	HPV6、11	222(92.5)	110(45.8)	154(64.2)		56(中)
[29]	2017	新鲜瘤体	≤14	29	HPV16、18、31、33、35、39、45、51、52、53、56、58、59、66、68、73、83、6、11、42、43、44	29(100.0)	6(20.7)	23(79.3)		56(中)
[30]	2017	新鲜瘤体	3.12	52	HPV6、11		20(38.5)	32(61.5)		56(中)
[31]	2019	新鲜瘤体	2.7	55	HPV6、11	54(98.2)	25(45.5)	49(89.1)		56(中)
[32]	2020	新鲜瘤体	3.55	40	HPV6、11		15(37.5)	25(62.5)		44(中)
[33]	2020	新鲜瘤体	8.1	48	HPV6、11	46(95.8)	20(41.7)	42(87.5)		56(中)
[34]	2022	新鲜瘤体	2.6	613	HPV6、11	518(84.5)				67(中)

注:^a8月龄至13岁;^b8月龄至10.8岁

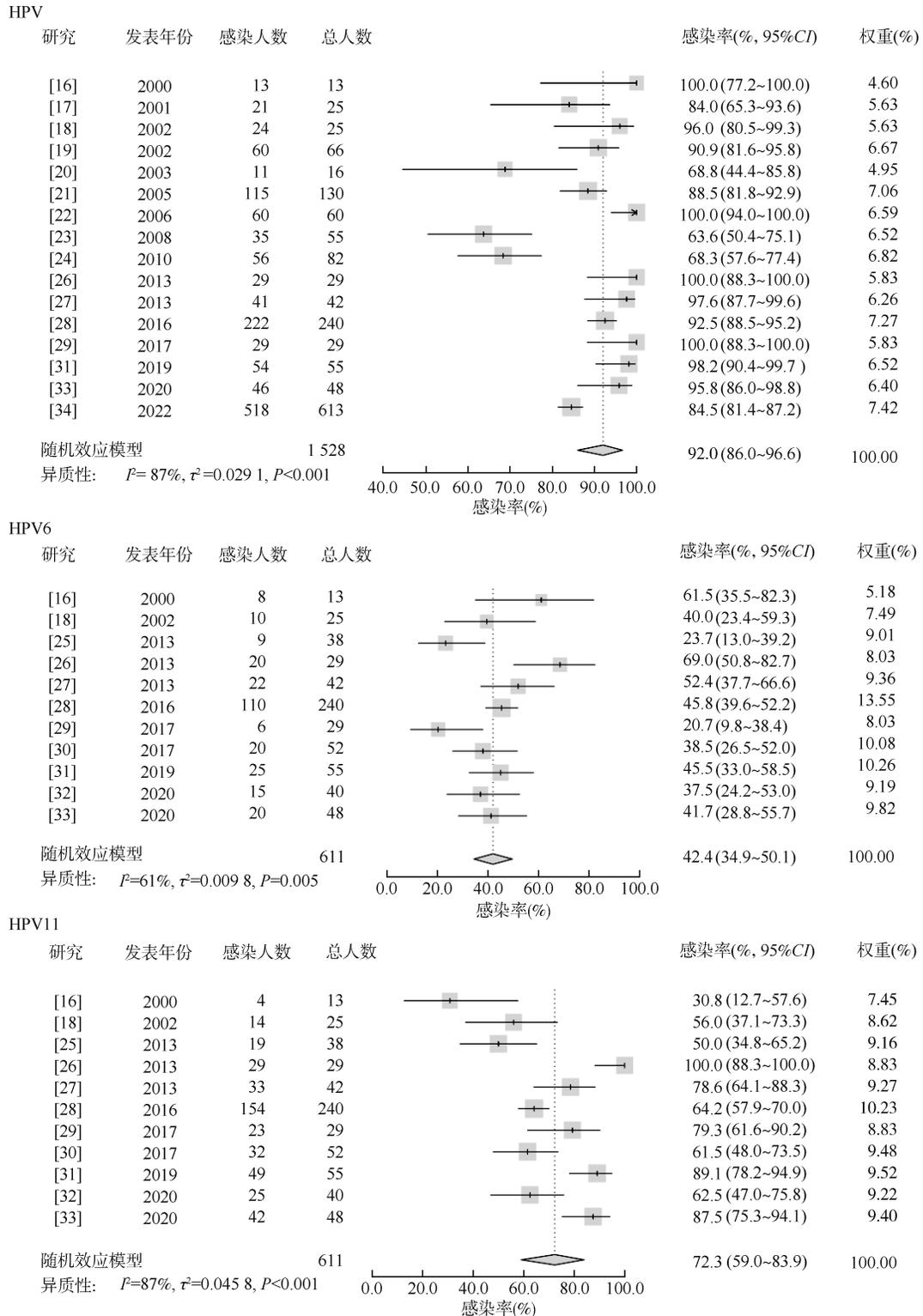


图2 儿童型复发性呼吸道乳头状瘤病患者 HPV、HPV6 和 HPV11 感染率森林图

变异较大。荷兰的一项队列研究显示,JoRRP患者 HPV6 感染率为 19.0%、HPV11 感染率为 30.8%^[5],巴西的一项研究显示 JoRRP 患者 HPV6 感染率为 53%, HPV11 感染率为 46%^[35],美国、日本、非洲地区报告的感染率之间也相差较大^[7,36-37]。本研究中我国 JoRRP 患者 HPV6 感染率与其他国家报告的

范围相近,然而 HPV11 感染率高于国外报告水平。这提示我国 JoRRP 患者可能具有与其他国家患者不同的 HPV 感染特点,造成这种差异的可能因素包括种族、经济发展状况和生活方式等。

HPV 感染特点与疾病的进程和转归具有一定关联,研究显示 HPV11 阳性的 JoRRP 患者相较只

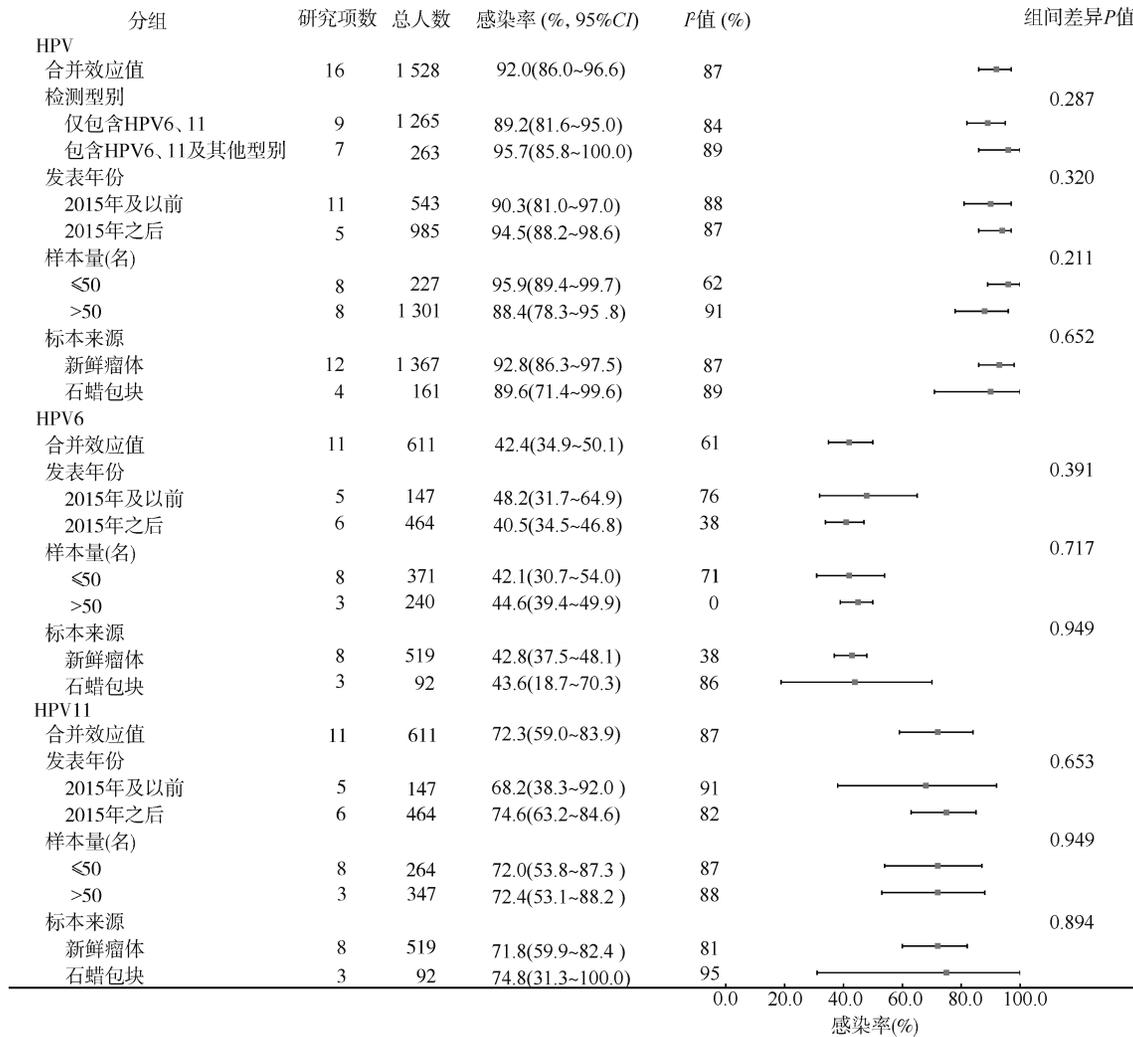


图3 儿童型复发性呼吸道乳头状瘤病患者 HPV、HPV6 和 HPV11 感染率亚组分析

感染 HPV6 阳性的患者往往病情更重，而感染 HPV16、HPV18 的患者通常具有更高的恶性转化风险^[5,8]。此外，随着疾病的发展，JoRRP 患者的 HPV 感染率及型别分布特征可能发生改变，但是目前针对该问题的研究结论尚不一致^[16,26,38-39]。本研究受限于原始研究的报告内容，无法明确留取乳头瘤标本时患者所处的病程阶段，因此无法进一步分析患者 HPV 感染情况随病程发展的变化。一项对我国 120 名 JoRRP 患者随访 5~20 年的研究显示，患者初次手术的平均年龄为 4.4 岁，约在 9 岁时出现治愈高峰^[40]。本研究纳入的 JoRRP 患者大部分 <5 岁，因此本文报告的合并效应值一定程度上反映了 JoRRP 患者发病早期阶段的 HPV 感染率和型别分布特征。总体来看，对 JoRRP 患者 HPV 感染特点及其随病程发展变化的探讨，将对辅助治疗应用、病情监护、治疗随访等方面具有一定指导意义。

近年来，随着 HPV 疫苗在全球范围内的推广

应用，其在降低 JoRRP 疾病负担方面的证据不断涌现：美国和澳大利亚在引入四价 HPV 疫苗 5~10 年后，全国 JoRRP 发病率显著下降^[41-42]，此外，研究显示 JoRRP 患者在接种四价 HPV 疫苗后，平均每月手术次数显著减少^[43]。我国现阶段正处于 HPV 疫苗推广应用时期，除了预防宫颈病变以外，HPV 疫苗对包括 JoRRP 在内的非宫颈病变的作用日益受到关注，因此探讨我国 JoRRP 患者的 HPV 型别分布特征，将有利于全方位评价我国 HPV 疫苗的健康效应与卫生经济学效益，进而为持续扩大接种范围与优化接种策略提供证据支持。

我国关于 JoRRP 患者 HPV 感染率及型别分布特征的研究特点：第一，均为以医院为基础的研究，纳入医院几年内累积的病例作为研究对象，但是样本量普遍较小，这可能是由于该病罕见、总体病例基数少造成的；第二，我国现有的研究基本都集中在 HPV6 和 HPV11 两种型别，对其他型别感染率的

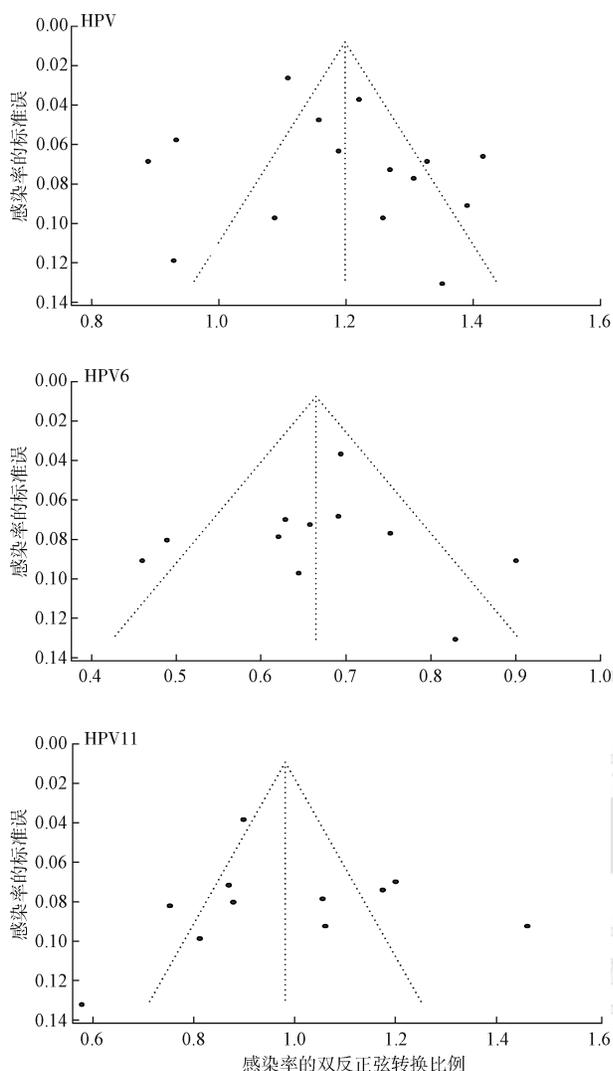


图4 儿童型复发性呼吸道乳头状瘤病患者 HPV、HPV6 和 HPV11 感染率漏斗图

研究很少,这不利于对该疾病发病及进展过程的全面了解;第三,除儿童之外,成年人也会患该病,即成年人型复发性呼吸道乳头状瘤病。成年患者的 HPV 感染率和型别分布与儿童存在差异,然而我国关于成年患者的研究数量很少,且质量普遍较低。

本研究存在局限性。首先,本研究只纳入应用 PCR 法或杂交捕获法进行 HPV 核酸检测的研究,这是因为 PCR 法和杂交捕获法是国际上公认的具有高灵敏度、结果可重复性好的检测方法,从而保证了本研究结果的准确性^[44-46]。其次,检测方法所包含的 HPV 型别会直接影响 HPV 的检出率,考虑到 JoRRP 患者以感染 HPV6 和 HPV11 为主,在纳入标准中限定检测方法必须覆盖 HPV6 和 HPV11,而未对其他型别作限制,这可能对 HPV 感染率的估计值产生一定影响。为此,在评估 HPV 感染率时,本研究分为“检测型别只包含 HPV6 和 HPV11”和“检

测型别包含 HPV6、HPV11 及其他型别”两组,结果显示两组间 HPV 感染率的差异无统计学意义,这表明是否包括其他型别对 JoRRP 患者 HPV 感染率的估计值影响较小。最后,本研究结果存在较大异质性,为探索异质性来源,按照发表年限、样本量、标本来源等因素进行亚组分析,结果表明 HPV 感染率在各亚组间的差异无统计学意义,同时敏感性分析结果显示,没有一项单独的研究对合并效应值及异质性产生显著影响,这提示本研究结果具有一定的稳健性。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 敦畅畅: 酝酿和设计实验、实施研究、数据采集与统计分析、论文撰写与修改;李雨桐: 实施研究、数据采集、论文修改;赵雪莲: 论文审阅;赵方辉: 酝酿和设计实验、论文审阅

参 考 文 献

- [1] Donovan B, Callander D. Juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis: the benefits of quadrivalent human papillomavirus vaccination continue to accrue[J]. J Infect Dis, 2018, 217(2): 177-178. DOI: 10.1093/infdis/jix499.
- [2] Armstrong LR, Preston EJD, Reichert M, et al. Incidence and prevalence of recurrent respiratory papillomatosis among children in Atlanta and Seattle[J]. Clin Infect Dis, 2000, 31(1):107-109. DOI:10.1086/313914.
- [3] Seedat RY, Dikkers FG. Global epidemiology of HPV-associated recurrent respiratory papillomatosis and effect of vaccination[J]. Future Virol, 2022, 17(5): 265-268. DOI:10.2217/fvl-2021-0278.
- [4] Novakovic D, Cheng ATL, Baguley K, et al. Juvenile recurrent respiratory papillomatosis: 10-year audit and Australian prevalence estimates[J]. Laryngoscope, 2016, 126(12):2827-2832. DOI:10.1002/lary.26005.
- [5] Gi REATP, Giorgi RMS, Slaughter-Menkema L, et al. Clinical course of recurrent respiratory papillomatosis: comparison between aggressiveness of human papillomavirus-6 and human papillomavirus-11[J]. Head Neck, 2015, 37(11):1625-1632. DOI:10.1002/hed.23808.
- [6] Mammas IN, Sourvinos G, Vakonaki E, et al. Novel human papilloma virus (HPV) genotypes in children with recurrent respiratory papillomatosis[J]. Eur J Pediatr, 2010, 169(8): 1017-1021. DOI: 10.1007/s00431-010-1174-y.
- [7] Amiling R, Meites E, Querec TD, et al. Juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis in the united states, epidemiology and HPV types-2015-2020[J]. J Pediatric Infect Dis Soc, 2021, 10(7):774-781. DOI:10.1093/jpids/piab016.
- [8] Bedard MC, de Alarcon A, Kou YF, et al. HPV strain predicts severity of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis with implications for disease screening[J]. Cancers (Basel), 2021, 13(11): 2556. DOI: 10.3390/cancers13112556.
- [9] Hoesli RC, Wingo ML, Richardson BE, et al. Identification of 11 different HPV subtypes in adult patients with recurrent respiratory papillomatosis[J]. Otolaryngol Head

- Neck Surg, 2020, 163(4): 785-790. DOI: 10.1177/0194599820931817.
- [10] 周英凤, 顾莺, 胡雁, 等. JBI 循证卫生保健中心对关于不同类型研究的质量评价工具——患病率及分析性横断面研究的质量评价[J]. 护士进修杂志, 2018, 33(3): 219-221. DOI:10.16821/j.cnki.hsjx.2018.03.007.
Zhou YF, Gu Y, Hu Y, et al. The joanna briggs institute critical appraisal tools for use in systematic review: Prevalence study and analytical cross sectional study[J]. J Nurses Train, 2018, 33(3): 219-221. DOI:10.16821/j.cnki.hsjx.2018.03.007.
- [11] Munn Z, Moola S, Lisy K, et al. Methodological guidance for systematic reviews of observational epidemiological studies reporting prevalence and cumulative incidence data[J]. Int J Evid Based Healthc, 2015, 13(3): 147-153. DOI:10.1097/xeb.0000000000000054.
- [12] Naing L, Winn T, Rusli BN. Practical issues in calculating the sample size for prevalence studies[J]. Arch Otorhinolaryngol, 2006, 1(1): 9-14.
- [13] Sapuan S, Theodosiou AA, Strang BL, et al. A systematic review and meta-analysis of the prevalence of human cytomegalovirus shedding in seropositive pregnant women[J]. Rev Med Virol, 2022, 32(6): e2399. DOI: 10.1002/rmv.2399.
- [14] Barendregt JJ, Doi SA, Lee YY, et al. Meta-analysis of prevalence[J]. J Epidemiol Community Health, 2013, 67(11): 974-978. DOI:10.1136/jech-2013-203104.
- [15] Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, et al. Measuring inconsistency in meta-analyses[J]. BMJ, 2003, 327(7414): 557-560. DOI:10.1136/bmj.327.7414.557.
- [16] 傅敏, 刘赛保, 汪玟妍, 等. 婴幼儿呼吸道乳头瘤病人乳头瘤病毒的检测[J]. 临床耳鼻咽喉科杂志, 2000, 14(7): 317-319. DOI:10.3969/j.issn.1001-1781.2000.07.011.
Fu M, Liu SB, Wang DY, et al. The detection and analysis of human papillomavirus in infantile respiratory tract papillomas by PCR/RFLP study[J]. J Clin Otorhinolaryngol (China), 2000, 14(7): 317-319. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1781.2000.07.011.
- [17] 李建忠, 杨劲松, 易自翔, 等. 喉癌和喉乳头状瘤组织中乳头状瘤病毒和 p16 蛋白的检测[J]. 中华耳鼻咽喉科杂志, 2001, 36(1): 51-54. DOI: 10.3760/j.issn: 1673-0860.2001.01.017.
Li JZ, Yang JS, Yi ZX, et al. Human papilloma virus infection and expression of p16 protein in laryngeal papilloma and laryngeal carcinoma[J]. Chin J Otorhinolaryngol, 2001, 36(1): 51-54. DOI:10.3760/j.issn:1673-0860.2001.01.017.
- [18] 陈晓云, 谭映霞, 李智渊, 等. HPV11 对小儿喉乳头状瘤预后影响[J]. 临床耳鼻咽喉科杂志, 2002, 16(3): 109-110. DOI:10.3969/j.issn.1001-1781.2002.03.005.
Chen XY, Tan YX, Li ZY, et al. Evaluating the impact of human papilloma virus infection on prognosis of juvenile laryngeal papilloma[J]. J Clin Otorhinolaryngol (China), 2002, 16(3): 109-110. DOI: 10.3969/j.issn. 1001-1781. 2002.03.005.
- [19] 魏永祥, 韩德民, 杨凌, 等. 荧光定量聚合酶链法检测人类乳头状瘤病毒[J]. 中华实用医学, 2002, 4(31): 25-26.
Wei YX, Han DM, Yang L, et al. Fluorescence quantitative PCR in detection of human papilloma virus (HPV6, 11)[J]. J Chin Pract Med, 2002, 4(31): 25-26.
- [20] 王挥戈, 林心强. 儿童复发性喉乳头状瘤样病变的临床研究[J]. 中华耳鼻咽喉科杂志, 2003, 38(6): 421-425. DOI: 10.3760/j.issn:1673-0860.2003.06.008.
Wang HG, Lin XQ. Diagnosis and treatment of juvenile recurrent laryngeal papillomatosis[J]. Chin J Otorhinolaryngol, 2003, 38(6): 421-425. DOI: 10.3760/j.issn:1673-0860.2003.06.008.
- [21] 杨凌, 魏永祥, 王阳, 等. 儿童咽喉乳头状瘤病毒感染的检测[J]. 临床耳鼻咽喉科杂志, 2005, 19(15): 694-696. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1781.2005.15.008.
Yang L, Wei YX, Wang Y, et al. The detection of human papilloma virus in juvenile-onset respiratory papillomatosis[J]. J Clin Otorhinolaryngol (China), 2005, 19(15): 694-696. DOI: 10.3969/j.issn. 1001-1781.2005. 15.008.
- [22] 张铁松, 林建云, 赵生全, 等. 儿童喉乳头状瘤与人乳头状瘤病毒的相关性及其免疫综合治疗[J]. 临床耳鼻咽喉科杂志, 2006, 20(21): 993-995. DOI: 10.3969/j.issn. 1001-1781.2006.21.013.
Zhang TS, Lin JY, Zhao SQ, et al. Association between juvenile-onset respiratory papillomatosis and human papillomavirus and the immunotherapy[J]. J Clin Otorhinolaryngol (China), 2006, 20(21): 993-995. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1781.2006.21.013.
- [23] 肖洋, 王军, 叶京英, 等. 呼吸道乳头状瘤 HPV DNA 定量检测与临床特征分析[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2008, 15(10): 555-557. DOI:10.16066/j.1672-7002.2008.10.001.
Xiao Y, Wang J, Ye JY, et al. Quantitative detection of HPV DNA in recurrent respiratory papillomatosis and its clinical significance[J]. Chin Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2008, 15(10): 555-557. DOI:10.16066/j.1672-7002. 2008.10.001.
- [24] 樊慧峰, 谢正德, 申昆玲. 复发性呼吸道乳头状瘤患儿乳头状瘤病毒的感染情况[J]. 实用儿科临床杂志, 2010, 25(22): 1717-1719. DOI: 10.3760/cma.j.issn. 2095-428X. 2010. 22.111.
Fan HF, Xie ZD, Shen KL. Human papillomavirus infection in juvenile onset recurrent respiratory papillomatosis in children[J]. J Appl Clin Pediatr, 2010, 25(22): 1717-1719. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2010.22.111.
- [25] 孙雯, 王跃建, 施思斯, 等. 青少年复发性呼吸道乳头状瘤 HPV 亚型与疾病严重性的相关性研究[J]. 当代医学, 2013, 19(6): 76-77. DOI:10.3969/j.issn.1009-4393.2013.6.058.
Sun W, Wang YJ, Shi SS, et al. Correlation between HPV subtypes and disease severity in juvenile-onset recurrent respiratory papilloma[J]. Contemp Med, 2013, 19(6): 76-77. DOI:10.3969/j.issn.1009-4393.2013.6.058.
- [26] 唐朝贤, 吴森勇, 黄诗平, 等. HPV6/HPV11 型病毒在儿童复发性呼吸道乳头状瘤中的表达[J]. 中国癌症防治杂志, 2013, 5(1): 58-61. DOI: 10.3969/j.issn. 1674-5671.2013. 01.15.
Tang ZX, Wu SY, Huang SP, et al. Expression of HPV6/HPV11 in juvenile onset recurrent respiratory papillomatosis[J]. Chin J Oncol Prev Treat, 2013, 5(1): 58-61. DOI:10.3969/j.issn.1674-5671.2013.01.15.
- [27] 再努拉·艾未肉拉, 亚力坤·亚生, 吴梅. 新疆部分地区儿童复发性喉乳头状瘤 HPV6 和 HPV11 病毒感染在维吾尔族及汉族患者之间的差异[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2013, 27(21): 1205-1207. DOI:10.13201/j.issn.1001-1781.2013.21.005.
Zainura-Amrulla, Yalkun-Yasin, Wu M. The different expression of human papilloma viral types 6 and 11 in uyghur and Chinese juvenile recurrent respiratory

- papillomatosis in a large pediatric population in Xinjiang [J]. *J Clin Otorhinolaryngol Head Neck Surg (China)*, 2013, 27(21): 1205-1207. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1781.2013.21.005.
- [28] 杨莓雷, 王军, 肖洋. 幼年型复发性呼吸道乳头状瘤病 HPV 型别测定和临床分析 [J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2016, 30(9): 730-732, 736. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1781.2016.09.015.
- Yang ML, Wang J, Xiao Y. HPV type determination and clinical characteristics in juvenile onset recurrent respiratory papillomatosis [J]. *J Clin Otorhinolaryngol Head Neck Surg (China)*, 2016, 30(9): 730-732, 736. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1781.2016.09.015.
- [29] 胡慧英, 于振坤, 何双八, 等. HPV 感染在咽喉部鳞癌及乳头状瘤中的分布研究 [J]. *医学研究生学报*, 2017, 30(12): 1264-1267. DOI: 10.16571/j.cnki.1008-8199.2017.12.008.
- Hu HY, Yu ZK, He SB, et al. Distribution of HPV infection in laryngopharyngeal squamous cell carcinoma and laryngeal papilloma [J]. *J Med Postgra*, 2017, 30(12): 1264-1267. DOI: 10.16571/j.cnki.1008-8199.2017.12.008.
- [30] 张兆焕, 胡光维, 夏巍巍, 等. 喉乳头状瘤患儿乳头状瘤病毒感染的免疫功能变化研究 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2017, 27(3): 671-674. DOI: 10.11816/cn.ni.2016-162708.
- Zhang ZH, Hu GW, Xia WW, et al. Immune function changes of human papillomavirus infection in children with laryngeal papilloma [J]. *Chin J Nosocomiol*, 2017, 27(3): 671-674. DOI: 10.11816/cn.ni.2016-162708.
- [31] 张显香, 王军, 肖洋, 等. 幼年型复发性呼吸道乳头状瘤病不同人乳头状瘤病毒亚型感染与临床病变侵袭性的关系 [J]. *中国耳鼻咽喉头颈外科*, 2019, 26(5): 263-265. DOI: 10.16066/j.1672-7002.2019.05.008.
- Zhang XX, Wang J, Xiao Y, et al. Relationship between infection of different HPV subtypes and their invasiveness in juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis [J]. *Chin Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2019, 26(5): 263-265. DOI: 10.16066/j.1672-7002.2019.05.008.
- [32] 郭正平, 张红. 小儿喉乳头状瘤 HPV 感染与免疫功能变化的关系研究 [J]. *华南国防医学杂志*, 2020, 34(1): 37-40. DOI: 10.13730/j.issn.1009-2595.2020.01.009.
- Guo ZP, Zhang H. Correlation between HPV infection and immune function changes in children with laryngeal papilloma [J]. *Mil Med J South China*, 2020, 34(1): 37-40. DOI: 10.13730/j.issn.1009-2595.2020.01.009.
- [33] 肖洋, 吴逊尧, 张显香, 等. 幼年型复发性呼吸道乳头状瘤与中性粒细胞相关性分析 [J]. *中国耳鼻咽喉头颈外科*, 2020, 27(2): 105-107. DOI: 10.16066/j.1672-7002.2020.02.013.
- Xiao Y, Wu XY, Zhang XX, et al. Correlation between neutrophils and juvenile onset recurrent respiratory papillomatosis [J]. *Chin Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2020, 27(2): 105-107. DOI: 10.16066/j.1672-7002.2020.02.013.
- [34] Qu XL, Xiao Y, Ma LJ, et al. High recurrence rate in patients with juvenile-onset respiratory papillomatosis and its risk factors [J]. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol*, 2022, 279(8): 4061-4068. DOI: 10.1007/s00405-022-07390-y.
- [35] Nogueira RL, Küpper DS, Do Bonfim CM, et al. HPV genotype is a prognosticator for recurrence of respiratory papillomatosis in children [J]. *Clin Otolaryngol*, 2021, 46(1): 181-188. DOI: 10.1111/coa.13640.
- [36] Ilboudo M, Zohoncon TM, Traore IMA, et al. Implication of low risk human papillomaviruses, HPV6 and HPV11 in laryngeal papillomatosis in Burkina Faso [J]. *Am J Otolaryngol*, 2019, 40(3): 368-371. DOI: 10.1016/j.amjoto.2019.02.003.
- [37] Makiyama K, Hirai R, Matsuzaki H, et al. Assessment of human papilloma virus infection in adult laryngeal papilloma using a screening test [J]. *J Voice*, 2013, 27(2): 230-235. DOI: 10.1016/j.jvoice.2012.10.014.
- [38] Gabbott M, Cossart YE, Kan A, et al. Human papillomavirus and host variables as predictors of clinical course in patients with juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis [J]. *J Clin Microbiol*, 1997, 35(12): 3098-3103. DOI: 10.1128/jcm.35.12.3098-3103.1997.
- [39] Doyle DJ, Henderson LA, Lejeune FE, et al. Changes in human papillomavirus typing of recurrent respiratory papillomatosis progressing to malignant neoplasm [J]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1994, 120(11): 1273-1276. DOI: 10.1001/archotol.1994.01880350079014.
- [40] 张显香, 王军, 肖洋, 等. 幼年型复发性呼吸道乳头状瘤病的远期疗效分析 [J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2018, 53(11): 825-829. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2018.11.006.
- Zhang XX, Wang J, Xiao Y, et al. Analysis of long-term effect of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis [J]. *Chin J Otorhinolaryngol Head Neck Surg*, 2018, 53(11): 825-829. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2018.11.006.
- [41] Meites E, Stone L, Amiling R, et al. Significant declines in juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis following human papillomavirus (HPV) vaccine introduction in the United States [J]. *Clin Infect Dis*, 2021, 73(5): 885-890. DOI: 10.1093/cid/ciab171.
- [42] Novakovic D, Cheng ATL, Zurynski Y, et al. A prospective study of the incidence of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis after implementation of a national HPV vaccination program [J]. *J Infect Dis*, 2018, 217(2): 208-212. DOI: 10.1093/infdis/jix498.
- [43] Rosenberg T, Philipsen BB, Mehlum CS, et al. Therapeutic use of the human papillomavirus vaccine on recurrent respiratory papillomatosis: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Infect Dis*, 2019, 219(7): 1016-1025. DOI: 10.1093/infdis/jiy616.
- [44] Olesen TB, Sand FL, Rasmussen CL, et al. Prevalence of human papillomavirus DNA and p16^{INK4a} in penile cancer and penile intraepithelial neoplasia: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(1): 145-158. DOI: 10.1016/s1470-2045(18)30682-x.
- [45] Bertoli HK, Rasmussen CL, Sand FL, et al. Human papillomavirus and p16 in squamous cell carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vagina [J]. *Int J Cancer*, 2019, 145(1): 78-86. DOI: 10.1002/ijc.32078.
- [46] Ndiaye C, Mena M, Alemany L, et al. HPV DNA, E6/E7 mRNA, and p16^{INK4a} detection in head and neck cancers: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(12): 1319-1331. DOI: 10.1016/s1470-2045(14)70471-1.