

多环芳烃与高危型人乳头瘤病毒感染在宫颈上皮内瘤变中的作用及其交互效应

王铭 丁玲 刘学智 刘春亮 李俐 吕元婧 王金桃
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
DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2018.05.026

【摘要】 目的 探讨多环芳烃(PAHs)与高危型人乳头瘤病毒(HR-HPV)感染在宫颈上皮内瘤变发生发展过程中的作用及其交互效应。方法 从建立的自然人队列中选取2014年6—12月经病理学确诊的正常宫颈(NC)妇女208例,低度宫颈上皮内瘤变(CIN I)患者154例,高度宫颈上皮内瘤变(CIN II/III)患者124例为研究对象。采用高效液相色谱法检测其尿中1-羟基芘(1-OHP)的浓度(反映PAHs内暴露情况),应用导流杂交技术检测HPV感染状态及感染类型。利用SPSS 22.0软件进行资料的 χ^2 检验、 χ^2 趋势检验、Kruskal-Wallis H 检验、Nemenyi秩和检验、Spearman秩相关分析,采用相加模型评价两因素间交互作用。结果 NC、CIN I、CIN II/III组HR-HPV感染率分别为27.9%、37.0%、58.9%,尿1-OHP浓度($\mu\text{mol/molCr}$)分别为 0.07 ± 0.09 、 0.11 ± 0.10 、 0.17 ± 0.15 。随着宫颈病变程度的加重,HR-HPV感染率(趋势检验 $\chi^2=29.89$, $P<0.001$)和PAHs高暴露率(趋势检验 $\chi^2=27.94$, $P<0.001$)均逐渐升高。HR-HPV感染与尿中1-OHP浓度呈正相关($r=0.680$, $P<0.001$)。CIN II/III组中HR-HPV感染与PAHs高暴露存在正相加交互作用,而在CIN I组中未发现存在类似交互作用。结论 HR-HPV感染和PAHs高暴露均可增加宫颈上皮内瘤变的患病风险,两者在高度宫颈上皮内瘤变发生发展中存在协同作用。

【关键词】 宫颈上皮内瘤变;多环芳烃;高危型人乳头瘤病毒;交互效应

基金项目:国家自然科学基金(81473060,81273157,30872166);国家卫生和计划生育委员会公益性行业科研专项(201402010);山西省优势和特色重点学科建设项目

Interaction between polycyclic aromatic hydrocarbons and high risk human papillomavirus infection on cervical intraepithelial neoplasia Wang Ming, Ding Ling, Liu Xuezhi, Liu Chunliang, Li Li, Lyu Yuanjing, Wang Jintao

Department of Epidemiology, School of Public Health, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China
Corresponding author: Wang Jintao, Email: wangjt59@163.com

【Abstract】 Objective To evaluate the effects of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) and high risk human papillomavirus (HR-HPV) infection and their interaction on the progression of cervical intraepithelial neoplasia. **Methods** A total of 486 patients, including 208 women with normal cervix (NC), 154 patients with low-grade cervical intraepithelial neoplasm (CIN I), 124 patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasm (CIN II/III), were selected from the cervical lesions cohort from June to December, 2014. HR-HPV was detected by using flow-through hybridization technology and the urine concentration of 1-hydroxypyrene (1-OHP) was detected with high performance liquid chromatography. By using software SPSS 22.0, the χ^2 test, trend χ^2 test, Kruskal-Wallis H test, Nemenyi rank test and Spearman rank correlation analysis were performed. And the interaction effects were evaluated by additive model. **Results** The HR-HPV infection rates in NC, CIN I and CIN II/III groups were 27.9%, 37.0% and 58.9%, respectively. The urine concentrations of 1-OHP ($\mu\text{mol/molCr}$) were 0.07 ± 0.09 , 0.11 ± 0.10 and 0.17 ± 0.15 , respectively. With increasing severity of the cervical lesions, the HR-HPV infection rate gradually increased (trend $\chi^2=29.89$, $P<0.001$) and the high exposure rate of PAHs gradually increased (trend $\chi^2=27.94$, $P<0.001$). HR-HPV infection was positively correlated with 1-OHP exposure ($r=0.680$, $P<0.001$). There was a positive additive interaction between HPV infection and PAHs exposure in CIN II/III group, but it was not found in CIN I group. **Conclusion** Both HR-HPV infection and high exposure of PAHs might increase the risk of cervical intraepithelial neoplasm, and might have a synergistic

effect on the progression of high-grade cervical intraepithelial neoplasia.

【Key words】 Cervical intraepithelial neoplasia; Polycyclic aromatic hydrocarbons; High risk human papillomavirus; Interaction

Fund programs: National Natural Science Foundation of China (81473060, 81273157, 30872166); Nonprofit Scientific Research Industry Special Fund of National Health and Family Planning Commission of China (201402010); Key Discipline Construction Project with Superiority and Characteristics in Shanxi Province

宫颈癌的发生发展是一个非常复杂的过程,需要经历多因素、多阶段、多步骤的长期作用。高危型人乳头瘤病毒(HR-HPV)持续感染是全球公认的宫颈癌发生的主要病因^[1-2],育龄妇女中HR-HPV感染现象普遍存在,但大部分都是一过性感染^[3],仅小部分最终进展为宫颈癌^[4],提示在宫颈病变的发生发展过程中,还存在着其他重要的致癌因子及协同作用因子^[5-6]。多环芳烃(polycyclic aromatic hydrocarbons, PAHs)是一类广泛存在于环境中的有机污染物,可直接通过人体的呼吸道、消化道、皮肤等被吸收,具有致畸、致癌、致突变的作用。国内外大量研究显示,PAHs与肺癌、膀胱癌、前列腺癌、阴囊癌、皮肤癌等多种癌症密切相关^[7-8],然而关于PAHs暴露与宫颈癌关系的研究甚少。虽然细胞学研究显示暴露于高浓度苯并(a)芘[B(a)P]可增加HR-HPV的感染强度或感染持久性^[9-11],HR-HPV感染的存在可能增加B(a)P诱导机体突变的风险^[12],但基于人群的相关研究目前尚未见报道。本研究旨在探讨PAHs暴露与HR-HPV感染在宫颈上皮内瘤变发生发展过程中的作用及其交互效应,以期为宫颈上皮内瘤变病因学的研究提供理论依据,为宫颈上皮内瘤变预防和干预措施的制定提供新思路。

材料与方法

1. 研究对象:从课题组在山西省阳曲县建立的自然人群队列中,选取2014年6—12月经病理学确诊的正常宫颈(NC)妇女208例、低度宫颈上皮内瘤变(CIN I)患者154例和高度宫颈上皮内瘤变(CIN II/III)患者124例为研究对象。均为已婚且≤65岁且在阳曲县居住1年以上的汉族女性,排除妊娠期妇女、有子宫切除术史者、有宫颈及阴道病变治疗史者、其他恶性肿瘤患者以及精神病患者。

2. 资料收集:本研究经山西医科大学伦理委员会审查,在研究对象知情同意的基础上,采用结构式调查问卷收集研究对象的一般人口学特征、生殖情况、生活习惯、既往病史等资料。收集全部研究对象的宫颈脱落细胞及晨尿,置于-80℃冰箱贮存待检。所有尿样于3个月内完成检测。

3. 实验方法:

(1)尿中1-羟基芘(1-hydroxypyrene, 1-OHP)浓度测定:采用高效液相色谱法检测研究对象尿中1-OHP浓度,并用尿肌酐进行校正。主要步骤:取2 ml尿样,加入0.6 g/ml氢氧化钠溶液500 μl,避光水解4 h;加入20 μl内标标准工作液,调节pH值至3~5;加入二氯甲烷萃取,45℃吹氮浓缩至近干,用流动相溶解。尿样的定性分析采用与混合标准品保留时间对比的方法进行。1-OHP保留时间为7.2 min,内标吡啶的保留时间为4.3 min。采用内标法进行定量分析,以1-OHP标准溶液浓度为横坐标,1-OHP与内标吡啶的峰面积之比为纵坐标,绘制标准曲线。计算尿中1-OHP的浓度(μg/L),实际浓度(pmol/L)=检测浓度(μg/L)×10⁶/10/218(g/mol)。采用饱和苦味酸法测定尿中肌酐含量,1-OHP肌酐校正后浓度(μmol/molCr)=1-OHP实际浓度(pmol/L)/肌酐测定浓度(μmol/L)。

(2)导流杂交技术检测HPV感染状态:采用HPV-DNA提取试剂盒及21种HPV分型检测试剂盒(潮州凯普生物化学有限公司)进行HPV分型检测。主要步骤:取800 μl含有宫颈脱落细胞的细胞保存液,按试剂盒说明书处理样品、提取宫颈脱落细胞中的DNA。按PCR-Mix 23.25 μl、Taq酶0.75 μl、DNA模板1 μl配制成为25 μl/人份扩增反应体系并混匀,取5 μl抽提的DNA样品进行PCR扩增,每批次同时扩增阳性对照和阴性对照各1份。利用导流杂交平台,在已经固定好核酸探针的低密度基因芯片上杂交、显色。根据膜条HPV分型分布图判定相应点的HPV类型,本研究将HPV 16、18、31、33、35、39、45、51、52、53、56、58、59、66、68阳性确定为HR-HPV感染。

4. 统计学分析:采用SPSS 22.0软件建立数据库,定性资料采用 χ^2 检验、 χ^2 趋势检验,定量资料采用Kruskal-Wallis *H*检验、Nemenyi秩和检验,两变量间关系采用Spearman秩相关分析,因素与疾病间关联强度指标选用OR值及其95%CI,应用相加效应模型及交互作用相对超额危险度(ERI)、归因危险比(API)和交互作用指数(S)进行交互作用定性和定量

评估。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

结 果

1. 人口学特征及相关因素分析:NC组、CIN I组、CIN II/III组年龄中位数(年龄范围)分别为50(25~65)、49(24~64)、45(27~65)岁。各组在职业、文化程度、婚姻状况、出生地、居住地、吸烟、饮酒、饮茶、性生活后清洗阴部、经期性生活、痛经、首次生育年龄、人工流产史、避孕措施、既往慢性病史、家族肿瘤史等方面均衡可比($P>0.05$),但在年龄构成、被动吸烟、首次性交年龄、绝经、清洗阴部频率方面的差异有统计学意义($P<0.05$),见表1。

2. HR-HPV感染与宫颈上皮内瘤变的关系:各组HR-HPV感染率的差异有统计学意义($\chi^2=31.71, P<0.001$)。CIN II/III组HR-HPV感染率高于NC组,调整影响宫颈上皮内瘤变相关因素后其差异仍有统计学意义。随着宫颈病变的进展,HR-HPV感染率呈逐渐升高趋势(趋势检验 $\chi^2=29.89, P<0.001$),见表2和图1。

3. PAHs暴露与宫颈上皮内瘤变的关系:经Kruskal-Wallis H 检验,各组1-OHP浓度的总体分布不全相同($H=76.36, P<0.001$)。采用Nemenyi秩和检验进行组间两两比较显示,任意两组尿中1-OHP浓度的差异均有统计学意义。进一步以NC组1-OHP浓度的 P_{50} 点值($0.07 \mu\text{mol/molCr}$)为界分为高暴露与低暴露进行定性分析显示,CIN II/III组尿中1-OHP高暴露率高于NC组,调整影响宫颈上皮内瘤变相关因素前后差异均有统计学意义。随着宫颈病变程度的加重,尿中1-OHP浓度及高暴露率均逐渐升高(表3和图1)。

4. PAHs暴露与HR-HPV感染在宫颈上皮内瘤变中的关系:采用Spearman秩相关分析尿中1-OHP浓度与HR-HPV感染的关系。结果显示,1-OHP浓度与HR-HPV感染呈正相关($r=0.680, P<0.001$)。调整影响宫颈上皮内瘤变相关因素后偏相关系数仍有统计学意义($r=0.649, P<0.001$)。

5. HR-HPV感染与PAHs暴露在宫颈上皮内瘤变中的交互作用:以NC组为对照,以该组1-OHP浓度的 P_{50} 值为界,应用相加效应模型分别进行CIN I和CIN II/III交互作用分析及交互指标的计算。结

表1 研究对象人口学特征及相关因素分析

因素	NC组 (n=208)	CIN I组 (n=154)	CIN II/III组 (n=124)	χ^2 值	P值
年龄组(岁)				24.22	<0.001
<35	21(10.1)	23(14.9)	11(8.9)		
35~	49(23.6)	32(20.8)	48(38.7)		
45~	81(38.9)	65(42.2)	53(42.7)		
>55	57(27.4)	34(22.1)	12(9.7)		
被动吸烟				24.90	<0.001
是	101(48.6)	105(68.2)	91(73.4)		
否	107(51.4)	49(31.8)	33(26.6)		
首次性交年龄(岁)				21.19	<0.001
<20	9(4.3)	17(11.0)	24(19.4)		
20~	164(78.8)	111(72.1)	88(71.0)		
>25	35(16.8)	26(16.9)	12(9.7)		
绝经				25.19	<0.001
是	105(50.5)	64(41.6)	28(22.6)		
否	103(49.5)	90(58.4)	96(77.4)		
清洗阴部频率(次/周)				17.93	<0.001
≥ 3	130(62.5)	86(55.8)	48(38.7)		
<3	78(37.5)	68(44.2)	76(61.3)		

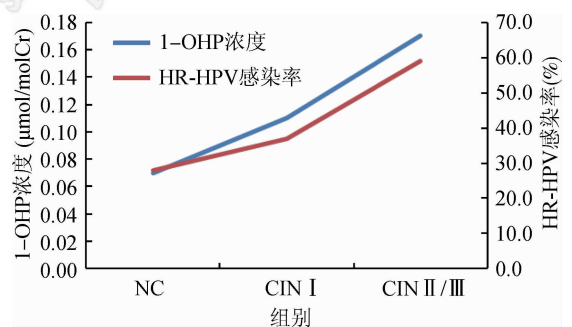
注:NC为正常宫颈组,CIN I为低度宫颈上皮内瘤变组,CIN II/III为高度宫颈上皮内瘤变组;括号外数据为例数,括号内数据为构成比(%)

表2 高危型人乳头瘤病毒感染与宫颈上皮内瘤变的关系

组别	例数	感染例数 (%)	χ^2 值	P值	OR值 (95%CI)	aOR值 (95%CI)
NC	208	58(27.9)			1.00	1.00
CIN I	154	57(37.0)	3.40	0.065	1.52(0.97~2.37)	1.50(0.93~2.40)
CIN II/III	124	73(58.9)	31.23	<0.001	3.70(2.32~5.92)	3.59(2.08~6.20)

$\chi^2=31.71, P<0.001$; 趋势检验 $\chi^2=29.89, P<0.001$

注:NC为正常宫颈组,CIN I为低度宫颈上皮内瘤变组,CIN II/III为高度宫颈上皮内瘤变组;aOR值为对年龄、被动吸烟、首次性交年龄、绝经、清洗阴部频率调整后的OR值



注:NC为正常宫颈组; CIN I为低度宫颈上皮内瘤变组,CIN II/III为高度宫颈内瘤变组;1-OHP为1-羟基芘; HR-HPV为高危型人乳头瘤病毒

图1 尿1-OHP浓度和HR-HPV感染与宫颈病变的关系

果显示,在CIN II/III组中,HR-HPV感染与PAHs高暴露呈相加交互作用,交互作用指标 $RERI$ 、 API 均显示正相加效应,在调整影响宫颈上皮内瘤变相关因素后这种效应依然存在,但在CIN I中未发现存在类似交互作用(表4)。

表3 尿 1-OHP 浓度($\mu\text{mol/molCr}$, $M \pm Q_R$)与宫颈上皮内瘤变的关系

组别	例数	1-OHP 浓度	1-OHP 高暴露例数(%)	OR 值(95%CI)	aOR 值(95%CI)
NC	208	0.07 \pm 0.09	97(46.6)	1.00	1.00
CIN I	154	0.11 \pm 0.10	83(53.9)	1.34(0.88 ~ 2.03)	1.30(0.84 ~ 2.01)
CIN II/III	124	0.17 \pm 0.15	96(77.4)	3.92(2.38 ~ 6.48)	3.67(2.09 ~ 6.43)
		$H=76.36, P<0.001$	$\chi^2=30.77, P<0.001$	趋势检验 $\chi^2=27.94, P<0.001$	

注:NC 为正常宫颈组, CIN I 为低度宫颈上皮内瘤变组, CIN II/III 为高度宫颈上皮内瘤变组; 1-OHP 为 1-羟基芘; aOR 值为对年龄、被动吸烟、首次性交年龄、绝经、清洗阴部频率调整后的 OR 值

表4 高危型人乳头瘤病毒(HR-HPV)感染与多环芳烃暴露在宫颈上皮内瘤变中的交互作用

组别	HR-HPV 感染	1-OHP 浓度	OR 值(95%CI)	aOR 值(95%CI)
CIN I	-	≤ 0.07	1.00	1.00
	-	> 0.07	1.10(0.63 ~ 1.92)	1.07(0.60 ~ 1.92)
	+	≤ 0.07	1.59(0.31 ~ 8.10)	1.53(0.29 ~ 8.00)
	+	> 0.07	1.56(0.96 ~ 2.53)	1.53(0.92 ~ 2.55)
$RERI$ 值: -0.08(-2.73 ~ 2.57) API 值: -0.05(-1.19 ~ 1.69) S 值: 0.87(0.01 ~ 70.66)				
CIN II/III	-	≤ 0.07	1.00	1.00
	-	> 0.07	2.29(1.19 ~ 4.40)	2.13(1.03 ~ 4.40)
	+	≤ 0.07	1.33(0.13 ~ 13.33)	1.02(0.08 ~ 12.86)
	+	> 0.07	5.24(3.03 ~ 9.06)	5.06(2.70 ~ 9.47)
$RERI$ 值: 3.37(0.52 ~ 6.22) API 值: 0.69(0.33 ~ 1.05) S 值: 7.71(0.21 ~ 277.07)				

注:NC 为正常宫颈组, CIN I 为低度宫颈上皮内瘤变组, CIN II/III 为高度宫颈上皮内瘤变组; $RERI$ 为相对超额危险度, API 为归因危险比, S 为交互作用指数; 多环芳烃暴露以尿 1-羟基芘(1-OHP)浓度($\mu\text{mol/molCr}$)计; aOR 值是对年龄、被动吸烟、首次性交年龄、绝经、清洗阴部频率调整后的 OR 值

讨 论

本研究显示, NC、CIN I、CIN II/III 组妇女 HR-HPV 感染率的差异有统计学意义, 且随着宫颈病变程度的加重而逐渐升高, 提示 HR-HPV 感染与宫颈上皮内瘤变, 特别是与高度宫颈上皮内瘤变的发生密切相关, 而后者进展为宫颈癌的风险极大^[13]。因此, 在已婚妇女中开展 HPV 的分型筛查, 尤其是对 HR-HPV 阳性者进行更为精细的宫颈病变检查, 对于早期发现宫颈癌变, 真正将宫颈癌变的预防关口前移具有重要意义。

PAHs 作为公认的致癌物质, 其进入机体后, 在 CYP4501A1 的作用下代谢生成 7,8-二羟基-9,10-环氧苯并(a)芘(BPDE)。BPDE 容易与 DNA 共价结合形成 BPDE-DNA 加合物, 引起 DNA 损伤^[14]。尿中 1-OHP 浓度是反映人体 PAHs 内暴露剂量的一种敏感性较高、特异性较强的生物标志物, 被广泛用于评价人体 PAHs 的内暴露情况^[15]。本研究显示, CIN I、CIN II/III 组尿中 1-OHP 浓度均高于 NC 组, 且随着宫颈病变程度的加重而逐渐升高, 尤其是对高度宫颈上皮内瘤变的影响更为显著, 提示 PAHs 高暴露与宫颈上皮内瘤变, 特别是高度宫颈上皮内瘤变的发生密切相关。

B(a)P 是第一个被发现的环境化学致癌物, 常作为 PAHs 的代表, 细胞学研究显示, HPV16 阳性的

宫颈上皮永生化细胞及正常宫颈上皮细胞同时暴露于 45 mCi/mmol 的 B(a)P 24 h 后, 前者 P53 蛋白的表达水平较后者低, HPV 感染细胞可能通过降低 P53 蛋白表达从而增加 B(a)P 引起机体突变的风险^[12]。HPV DNA 与宿主基因整合后可能引起 E2 基因失活, E6, E7 基因表达上调^[16-17], 后者编码的 E6, E7 蛋白能与 P53 蛋白、Rb 蛋白特异性结合。P53 蛋白在 DNA 损伤后的 DNA 修复和凋亡中发挥着重要的作用^[18], P53 蛋白水平的下降可能导致 PAHs 引起的 DNA 损伤得不到及时的修复, 增加机体突变的风险。Alam 等^[9]研究显示, 在 HPV31 阳性的宫颈细胞中, 暴露于高浓度 B(a)P 的细胞 HPV31 的病毒滴度是暴露于低浓度组的 10 倍, B(a)P 暴露还可增加 HPV16 和 HPV18 感染细胞的病毒滴度, B(a)P 可能通过调控 HPV 的生命周期增强病毒的持续感染。Bowser 等^[10]进一步研究发现, 在 HPV31 阳性细胞中, B(a)P 通过激活细胞 ERK1/2 信号通路, 活化 p90RSK 以及下游目标 CDK1, 增加病毒滴度, 而在 CDK1 特异性抑制剂 purvalanol A 存在的条件下, 产生的是不具有传染性的 HPV31b 病毒颗粒, 提示 HPV31b 的合成依赖于 B(a)P 介导的 CDK1 激酶的激活^[11]。然而, 关于 PAHs 暴露与 HR-HPV 感染在宫颈病变中关系的研究目前仅局限在细胞学实验, 基于人群的相关研究目前尚未见报道。本研究基于人群资料分析 PAHs 暴露与 HR-HPV 感染在宫颈上皮

内瘤变中的关系,结果显示,HR-HPV感染率与尿中1-OHP浓度呈正相关,且在高度宫颈上皮内瘤变中存在正相交互作用,HR-HPV感染和PAHs高暴露同时存在时所致CIN II/III的患病风险是其他因子所致风险的3.37倍,其中有69%的患病风险可归因于HR-HPV感染与PAHs高暴露产生的交互效应。提示PAHs高暴露可能增加HR-HPV的感染强度或感染持久性,而HR-HPV感染也可能增加PAHs诱导机体突变的风险。

本研究从群体角度揭示了PAHs高暴露可增加宫颈上皮内瘤变的患病风险,提示PAHs高暴露与HR-HPV感染在高度宫颈上皮内瘤变发生发展中存在协同作用。尿中1-OHP浓度虽然是反映PAHs暴露最客观及最常用的指标,但1-OHP的浓度仅能反映人体对PAHs的暴露水平,后期尚需同时检测尿中1-羟基萘、2-羟基萘、2-羟基芴浓度等暴露指标及血中BPDE-DNA加合物等效效应指标全面准确反映人体PAHs的暴露情况,以期更为全面和客观地评价PAHs的暴露水平。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Cao D, Zhang SH, Zhang Q, et al. Prevalence of high-risk human papillomavirus infection among women in Shaanxi province of China: a hospital-based investigation [J]. *J Med Virol*, 2017, 89(7): 1281–1286. DOI: 10.1002/jmv.24748.
- [2] Wang HY, Park S, Lee D, et al. Prevalence of type-specific oncogenic human papillomavirus infection assessed by HPV E6/E7 mRNA among women with high-grade cervical lesions [J]. *Int J Infect Dis*, 2015, 37: 135–142. DOI: 10.1016/j.ijid.2015.06.018.
- [3] Fajardo-Ramírez OR, Barboza-Cerda MC, Ortiz-López R, et al. Prevalence and 3-year persistence of human papillomavirus serotypes in asymptomatic patients in Northern Mexico [J]. *Int J Gynecol Obstet*, 2017, 136(1): 40–46. DOI: 10.1002/ijgo.12009.
- [4] Schiffman M, Wentzensen N. From human papillomavirus to cervical cancer [J]. *Obstet Gynecol*, 2010, 116(1): 177–185. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3181e4629f.
- [5] Wang HL, Xi L, Yang XD, et al. Association of MBL2 exon1 polymorphisms with high-risk human papillomavirus infection and cervical cancers: a meta-analysis [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2016, 294(6): 1109–1116. DOI: 10.1007/s00404-016-4201-z.
- [6] Kim J, Kim BK, Lee CH, et al. Human papillomavirus genotypes and cofactors causing cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer in Korean women [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2012, 22(9): 1570–1576. DOI: 10.1097/IGC.0b013e31826aa5f9.
- [7] Baird WM, Hooven LA, Mahadevan B. Carcinogenic polycyclic aromatic hydrocarbon-DNA adducts and mechanism of action [J]. *Environ Mol Mutagen*, 2005, 45(2/3): 106–114. DOI: 10.1002/em.20095.
- [8] Tang DL, Kryvenko ON, Wang Y, et al. Elevated polycyclic aromatic hydrocarbon-DNA adducts in benign prostate and risk of prostate cancer in African Americans [J]. *Carcinogenesis*, 2013, 34(1): 113–120. DOI: 10.1093/carcin/bgs326.
- [9] Alam S, Conway MJ, Chen HS, et al. The cigarette smoke carcinogen benzo [a] pyrene enhances human papillomavirus synthesis [J]. *J Virol*, 2008, 82(2): 1053–1058. DOI: 10.1128/JVI.01813-07.
- [10] Bowser BS, Alam S, Meyers C. Treatment of a human papillomavirus type 31b-positive cell line with benzo [a] pyrene increases viral titer through activation of the Erk1/2 signaling pathway [J]. *J Virol*, 2011, 85(10): 4982–4992. DOI: 10.1128/JVI.00133-11.
- [11] Alam S, Bowser BS, Conway MJ, et al. Downregulation of Cdc2/CDK1 kinase activity induces the synthesis of noninfectious human papillomavirus type 31b virions in organotypic tissues exposed to benzo [a] pyrene [J]. *J Virol*, 2010, 84(9): 4630–4645. DOI: 10.1128/JVI.02431-09.
- [12] Sizemore N, Mukhtar H, Couch LH, et al. Differential response of normal and HPV immortalized ectocervical epithelial cells to B[a]P [J]. *Carcinogenesis*, 1995, 16(10): 2413–2418. DOI: 10.1093/carcin/16.10.2413.
- [13] 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.
- [14] Huang GX, Guo H, Wu TC. Genetic variations of *CYP2B6* gene were associated with plasma BPDE-Alb adducts and DNA damage levels in coke oven workers [J]. *Toxicol Lett*, 2012, 211(3): 232–238. DOI: 10.1016/j.toxlet.2012.04.004.
- [15] Yamano Y, Hara K, Ichiba M, et al. Urinary 1-hydroxypyrene as a comprehensive carcinogenic biomarker of exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons: a cross-sectional study of coke oven workers in China [J]. *Int Arch Occup Environ Health*, 2014, 87(7): 705–713. DOI: 10.1007/s00420-013-0913-6.
- [16] The Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic and molecular characterization of cervical cancer [J]. *Nature*, 2017, 543(7645): 378–384. DOI: 10.1038/nature21386.
- [17] McBride AA, Warburton A. The role of integration in oncogenic progression of HPV-associated cancers [J]. *PLoS Pathog*, 2017, 13(4): e1006211. DOI: 10.1371/journal.ppat.1006211.
- [18] Younger ST, Rinn JL. p53 regulates enhancer accessibility and activity in response to DNA damage [J]. *Nucleic Acids Res*, 2017, 45(17): 9889–9900. DOI: 10.1093/nar/gkx577.

(收稿日期:2017-10-17)

(本文编辑:张林东)