

尖锐湿疣患者人乳头瘤病毒感染状况及影响因素研究

张钰颖^{1,2}, 宋晓彬³, 郝世超^{1,2}, 欧龙^{1,2}, 马佳平^{1,2}, 符健^{1,2}, 韩耀风^{1,2}, 周 霁^{1,2*}

【摘要】 目的 了解我国内地尖锐湿疣 (CA) 患者的人乳头瘤病毒 (HPV) 感染状况, 并探讨其影响因素。方法 系统检索 PubMed、Science Direct Online、中国知网、万方数据知识服务平台、维普网中关于我国内地 CA 患者 HPV 检测的文献, 检索时间均为 1990 年 1 月—2013 年 12 月。根据样本量对各文献 HPV 感染率进行加权合并, 计算 CA 患者的 HPV 及各基因型合并感染率, 并分析不同研究年份、研究地区 CA 患者的 HPV 合并感染率, 采用多因素 Logistic 回归分析探讨 CA 患者感染/检出 HPV 的影响因素。结果 共纳入文献 67 篇, 累计 CA 患者 10 757 例, 感染 HPV 9 328 例 (86.7%)。CA 患者的 HPV 合并感染率为 95.7% (95% CI (95.2%, 96.2%)), 其中合并感染率较高的前 3 种基因型为 HPV6/11 (81.2%, 95% CI (77.1%, 85.2%))、HPV6 (43.8%, 95% CI (35.2%, 52.5%))、HPV11 (38.3%, 95% CI (32.8%, 43.8%))。1990—2003、2004—2013 年 CA 患者的 HPV 合并感染率分别为 96.6% (95% CI (95.8%, 97.5%))、94.6% (95% CI (94.0%, 95.3%)); 东、中、西部患者的 HPV 合并感染率分别为 95.1% (95% CI (94.4%, 95.7%))、91.7% (95% CI (89.3%, 94.1%))、96.5% (95% CI (95.4%, 97.6%))。多因素 Logistic 回归分析结果显示, 研究年份、研究地区、标本类型、诊断方法是 CA 患者感染/检出 HPV 的影响因素 ($P < 0.05$)。对不同基因型进行分析, 结果显示, 研究年份、研究地区、标本类型、诊断方法是 CA 患者感染/检出 HPV6 的影响因素, 研究年份、研究地区为西部、标本类型、诊断方法是 CA 患者感染/检出 HPV11 的影响因素, 研究地区为中部、标本类型是 CA 患者感染/检出 HPV16 的影响因素, 研究地区、标本类型、诊断方法是 CA 患者感染/检出 HPV18 的影响因素 ($P < 0.05$)。结论 我国内地 CA 患者的 HPV 感染以 HPV6、HPV11 基因型为主, 感染率近 10 年来有所下降, 东部地区感染率较高。病理检查确诊、采用剥落细胞进行 DNA 检测, 可以提高 CA 患者的 HPV 检出率。

【关键词】 尖锐湿疣; 人乳头瘤病毒; 乳头状瘤病毒感染; 影响因素分析

【中图分类号】 R 752.53 R 512.99 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2017.04.013

张钰颖, 宋晓彬, 郝世超, 等. 尖锐湿疣患者人乳头瘤病毒感染状况及影响因素研究 [J]. 中国全科医学, 2017, 20 (4): 443-447, 453. [www.chinagp.net]

ZHANG Y Y, SONG X B, HAO S C, et al. Infection status and influencing factors of human papillomavirus in patients with condylomata acuminata [J]. Chinese General Practice, 2017, 20 (4): 443-447, 453.

Infection Status and Influencing Factors of Human Papillomavirus in Patients with Condylomata Acuminata ZHANG Yu-ying^{1,2}, SONG Xiao-bin³, HAO Shi-chao^{1,2}, OU Long^{1,2}, MA Jia-ping^{1,2}, FU Jian^{1,2}, HAN Yao-feng^{1,2}, ZHOU Zi^{1,2*}

1. School of Public Health, Xiamen University, Xiamen 361102, China

2. University Key Laboratory of Health Technology Assessment of Fujian Province, Xiamen 361102, China

3. School of Economics, Xiamen University, Xiamen 361102, China

* Corresponding author: ZHOU Zi, Assistant professor, Master supervisor; E-mail: zhouzi@xmu.edu.cn

【Abstract】 **Objective** To study the infection status of human papillomavirus (HPV) in patients with condylomata acuminata (CA) in mainland China and explore its influencing factors. **Methods** The literatures on HPV detection of CA patients in mainland China published between January 1990 and December 2013 were systematically retrieved from PubMed, Science Direct Online, China National Knowledge Infrastructure, Wanfang Data Knowledge Service Platform, and the VIP

基金项目: 福建省自然科学基金青年项目 (2014J05097)

1. 361102 福建省厦门市, 厦门大学公共卫生学院

2. 361102 福建省厦门市, 卫生技术评估福建省高校重点实验室

3. 361102 福建省厦门市, 厦门大学经济学院

* 通信作者: 周霁, 助理教授, 硕士生导师; E-mail: zhouzi@xmu.edu.cn

database. According to the sample size, HPV infection rates of each literature were weighted and combined and the infection rates of HPV and the combined infection rate of each genotype of CA patients were calculated, and the combined infection rate of HPV of CA patients in different years and areas of study was analyzed. Multivariate Logistic regression analysis was used to investigate the influencing factors of CA patients infected/detected with HPV. **Results** A total of 67 literatures were included in the study. The number of CA patients accumulated to 10 757, and 9 328 cases (86.7%) infected with HPV. The combined infection rate of HPV in patients with CA was 95.7% (95% CI (95.2%, 96.2%)), and the top three genotypes with high infection rate were HPV6/11 (81.2%, 95% CI (77.1%, 85.2%)), HPV6 (43.8%, 95% CI (35.2%, 52.5%)), HPV11 (38.3%, 95% CI (32.8%, 43.8%)). The combined infection rate of HPV in patients with CA between 1990 and 2003 and between 2004 and 2013 was 96.6% (95% CI (95.8%, 97.5%)) and 94.6% (95% CI (94.0%, 95.3%)) respectively; the combined infection rate of HPV of patients in eastern, middle and western areas was 95.1% (95% CI (94.4%, 95.7%)), 91.7% (95% CI (89.3%, 94.1%)), and 96.5% (95% CI (95.4%, 97.6%)) respectively. Multivariate Logistic regression analysis showed that the year of study, areas of study, type of specimen and methods of diagnosis significantly influenced the infection and detection of HPV in CA patients ($P < 0.05$). After analyzing different genotypes, the results showed that the year of study, areas of study, types of specimen, and methods of diagnosis were influencing factors for CA patients infected/detected with HPV6, the year of study, western studied area, types of specimen, and methods of diagnosis were influencing factors for CA patients infected/detected with HPV11, the middle studied area and types of specimen were influencing factors for CA patients infected/detected with HPV16, and the areas of study, types of specimen and methods of diagnosis were influencing factors for CA patients infected/detected with HPV18 ($P < 0.05$). **Conclusion** HPV6 and HPV11 genotypes are the main types of HPV infection in patients with CA in mainland China. The infection rate has declined in the past 10 years, relatively high rate of infection is found in the eastern region. Definite diagnosis by pathological examination and the use of exfoliated cells for DNA detection can improve the detection rate of HPV in patients with CA.

【Key words】 Condylomata acuminata; Human papillomavirus; Papillomavirus infections; Root cause analysis

尖锐湿疣 (condylomata acuminata, CA) 是一种在全球范围内广泛传播的因感染人乳头瘤病毒 (human papillomavirus, HPV) 而致肛门生殖器部位增生性损害的性传播疾病, 给患者生活造成了极大不便^[1-2]。据报道, 全球每十万人中约有 CA 患者 195 例^[3]。在美国, 平均每年每千人因 CA 造成 700 美元经济负担^[4], 每年与 CA 有关的直接医疗费用约为 1.77 亿美元^[5]; 在发展中国家, CA 对患者和社会造成的影响则更加严重^[6]。因此, 分析 CA 患者的 HPV 感染状况, 对于制定 HPV 初级预防策略具有十分重要的指导意义。HPV 是一种嗜黏膜和皮肤上皮性病毒, 目前已鉴定出超过 100 种基因型^[7]。国外研究结果表明, 90% 以上的 CA 与 HPV6 和 HPV11 两种基因型有关^[8], 20% ~ 50% 与其他基因型有关^[9]。目前预防 HPV 感染的疫苗有二价和四价两种, 其中四价疫苗可以预防 HPV6、HPV11、HPV16 及 HPV18 的感染^[10]。在我国内地, HPV 疫苗已进入三期临床阶段, 但尚缺乏对大范围、大样本 CA 患者 HPV 感染及基因型分布的相关研究, 不利于 HPV 疫苗上市后预防效果的准确预测及防控措施的制定。本研究系统检索并分析了 1990 年 1 月—2013 年 12 月发表的关于中国内地 CA 患者 HPV 检测的文献, 以了解 CA 患者 HPV 感染的基因型及时间、地区分布状况, 并探讨其影响因素。

1 资料与方法

1.1 资料来源及检索策略

国内地 CA 患者 HPV 检测的文献, 其中英文数据库选取 PubMed、Science Direct Online, 中文数据库选取中国知网、万方数据知识服务平台、维普网, 检索时间均为 1990 年 1 月—2013 年 12 月。英文数据库的检索关键词为 “HPV” “PCR” “China” “Condylomata Acuminate”; 中文数据库的检索关键词为 “HPV” “PCR” “尖锐湿疣”。

1.2 纳入及排除标准 纳入标准: (1) 研究对象来自我国内地; (2) 主要研究内容为 CA 患者的 HPV 感染率; (3) 详细描述了标本取样方法; (4) CA 患者经组织学、细胞学或临床方法确诊; (5) HPV 检测采用 PCR 技术。排除标准: (1) 重复发表或综述类文献; (2) 未明确报告研究对象类型; (3) 未报告研究年份和地区; (4) 提供的数据不准确。

1.3 质量控制 根据检索策略和纳入排除标准, 由 2 名研究员独立进行文献检索, 检索结果由第 3 名研究员核对, 意见不一致时经检索小组 3 人讨论决定。

1.4 资料提取与分析 (1) 资料提取: 提取内容包括文章标题和第一作者, 研究年份, 研究地区, 样本量, HPV 及 HPV6、HPV11、HPV16、HPV18、HPV6 和/或 HPV11 (HPV6/11)、HPV16 和/或 HPV18 (HPV16/18) 阳性样本数, 用于 DNA 检测的标本类型 (新鲜活检/脱落细胞), CA 诊断方法 (病理诊断/临床诊断)。资料提取由 2 名研究员独立进行, 经第 3 名研究员核对, 意见不一致时经 3 人讨论决定。(2) 资料分析: 根据各文

献样本量,对其报道的CA患者HPV感染率进行加权合并,计算出合并感染率^[11]。为进一步了解CA患者的HPV感染状况,将文献按研究年份和地区分组:根据CA患病率发展趋势,以2003年为分割点,将研究年份分为1990—2003、2004—2013年;根据社会经济发展水平,将研究地区分为东、中、西部^[12]。

1.5 统计学方法 采用Excel 2013软件进行数据录入和整理;采用STATA 13.0统计软件进行数据分析。采用随机效应模型对各文献CA患者的HPV感染率进行加权,得出合并感染率;CA患者感染HPV的影响因素分析采用多因素Logistic回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 检索结果及纳入文献基本情况 共纳入文献67篇,累计CA患者10 757例。其中,研究年份为1990—2003年33篇(49.3%),2004—2013年34篇(50.7%);研究地区为东部46篇(68.7%),中部18篇(26.9%),西部15篇(22.4%,见表1)。

表1 纳入文献的基本情况 (n (%))

Table 1 Basic information of the enrolled literatures

基本情况	文献数(n=67)	CA患者数(n=10 757)
研究年份(年)		
1990—2003	33(49.3)	3 322(30.9)
2004—2013	34(50.7)	7 435(69.1)
研究地区		
东部	46(68.7)	7 953(73.9)
中部	18(26.9)	1 092(10.2)
西部	15(22.4)	1 712(15.9)
标本类型		
新鲜活检	45(67.2)	8 023(74.6)
脱落细胞	22(32.8)	2 734(25.4)
诊断方法		
病理诊断	12(17.9)	2 198(20.4)
临床诊断	55(82.1)	8 559(79.6)

注:CA=尖锐湿疣;部分文献的研究对象覆盖多个地区

2.2 CA患者的HPV感染状况 10 757例CA患者中,9 328例(86.7%)感染HPV。经加权合并后,CA患者的HPV合并感染率为95.7% (95% CI (95.2%,

96.2%)]。其中,HPV6/11型的合并感染率为81.2% (95% CI (77.1%, 85.2%)] , HPV6型的合并感染率为43.8% (95% CI (35.2%, 52.5%)] , HPV11型的合并感染率为38.3% (95% CI (32.8%, 43.8%)] , 见表2)。

2.3 不同研究年份、研究地区CA患者的HPV感染状况 1990—2003、2004—2013年CA患者的HPV合并感染率分别为96.6% (95% CI (95.8%, 97.5%)]、94.6% (95% CI (94.0%, 95.3%)] ;东、中、西部患者的HPV合并感染率分别为95.1% (95% CI (94.4%, 95.7%)]、91.7% (95% CI (89.3%, 94.1%)]、96.5% (95% CI (95.4%, 97.6%)] , 见表3)。

2.4 CA患者感染HPV的影响因素分析 分别以是否感染/检出HPV及HPV6、HPV11、HPV16、HPV18为因变量(赋值情况:否=0,是=1),以研究年份、研究地区、标本类型及诊断为自变量,进行多因素Logistic回归分析。结果显示,研究年份、研究地区、标本类型、诊断方法是CA患者感染/检出HPV的影响因素($P < 0.05$)。对不同基因型进行分析,结果显示,研究年份、研究地区、标本类型、诊断方法是CA患者感染/检出HPV6的影响因素($P < 0.05$);研究年份、研究地区为西部、标本类型、诊断方法是CA患者感染/检出HPV11的影响因素($P < 0.05$);研究地区为中部、标本类型是CA患者感染/检出HPV16的影响因素($P < 0.05$);研究地区、标本类型、诊断方法是CA患者感染/检出HPV18的影响因素($P < 0.05$,见表4)。

表2 CA患者不同基因型HPV的感染状况

Table 2 Infection status of CA patients with different genotypes

基因型	文献数	CA患者数(例)	HPV阳性患者数(例)	合并感染率(% (95% CI))
HPV6	32	6 134	2 445	43.8(35.2, 52.5)
HPV11	32	6 134	2 155	38.3(32.8, 43.8)
HPV16	32	6 585	815	10.4(8.4, 12.4)
HPV18	32	5 680	316	4.7(3.6, 5.7)
HPV6/11	35	4 623	3 671	81.2(77.1, 85.2)
HPV16/18	28	3 781	870	21.7(16.9, 26.5)

注:HPV=人乳头瘤病毒,HPV6/11=HPV6和/或HPV11,HPV16/18=HPV16和/或HPV18

表3 不同研究年份、研究地区CA患者的HPV合并感染率(% (95% CI))

Table 3 Combined infection rate of CA patients in different years and areas of study

研究年份(年)	东部	中部	西部	合计
1990—2003	94.9(93.2, 96.5)	97.9(96.0, 99.7)	98.1(96.6, 99.6)	96.6(95.8, 97.5)
2004—2013	94.8(94.1, 95.6)	82.0(73.9, 90.0)	94.3(92.4, 96.1)	94.6(94.0, 95.3)
合计	95.1(94.4, 95.7)	91.7(89.3, 94.1)	96.5(95.4, 97.6)	95.7(95.2, 96.2)

表4 CA患者感染HPV影响因素的多因素 Logistic 回归分析
Table 4 Multivariate Logistic regression analysis of the influencing factors of HPV infection in CA patients

变量	β (95% CI)	P 值
HPV		
研究年份(年)		
2004—2013	-0.49(-0.62, -0.36)	<0.05
研究地区		
中部	-0.30(-0.47, -0.12)	<0.05
西部	-0.28(-0.43, -0.12)	<0.05
标本类型		
脱落细胞	0.86(0.70, 0.98)	<0.05
诊断方法		
临床诊断	-0.72(-0.88, -0.55)	<0.05
HPV6		
研究年份(年)		
2004—2013	-0.89(-1.08, 0.73)	<0.05
研究地区		
中部	-0.61(-0.82, -0.39)	<0.05
西部	0.28(0.12, 0.44)	<0.05
标本类型		
脱落细胞	0.21(0.06, 0.36)	<0.05
诊断方法		
临床诊断	-0.36(-0.48, -0.24)	<0.05
HPV11		
研究年份(年)		
2004—2013	-0.79(-0.95, -0.63)	<0.05
研究地区		
中部	-0.15(-0.36, 0.06)	>0.05
西部	0.56(0.40, 0.72)	<0.05
标本类型		
脱落细胞	0.26(0.11, 0.41)	<0.05
诊断方法		
临床诊断	-0.31(-0.44, -0.19)	<0.05
HPV16		
研究年份(年)		
2004—2013	0.12(-0.11, 0.34)	>0.05
研究地区		
中部	0.29(0.01, 0.56)	<0.05
西部	-0.13(-0.42, 0.16)	>0.05
标本类型		
脱落细胞	0.36(0.19, 0.53)	<0.05
诊断方法		
临床诊断	0.04(-0.14, 0.22)	>0.05
HPV18		
研究年份(年)		
2004—2013	0.00(-0.30, 0.31)	>0.05
研究地区		
中部	-2.81(-4.78, -0.84)	<0.05
西部	0.40(0.01, 0.79)	<0.05
标本类型		
脱落细胞	0.81(0.56, 0.97)	<0.05
诊断方法		
临床诊断	0.53(0.07, 1.00)	<0.05

注: 研究年份以1990—2003年为参照, 研究地区以东部为参照, 标本类型以新鲜活检为参照, 诊断方法以病理诊断为参照

3 讨论

CA 是我国较为主要的性传播疾病之一^[13], 经研究发现, HPV 感染与 CA 密切相关, 但仅部分横截面研究关注了 CA 患者的 HPV 感染率, 且覆盖地域范围较小, 故目前对 HPV 感染率及基因型分布现状的了解较为有限。本研究检索汇总了我国内地不同时间和地区关于 CA 患者 HPV 及各基因型感染率的文献, 通过分析获得 CA 患者的 HPV 合并感染率为 95.7% (95% CI (95.2%, 96.2%)), 其中 HPV6、HPV11、HPV16 及 HPV18 的合并感染率分别为 43.8%、38.3%、10.4% 及 4.7%, HPV6/11 和 HPV16/18 的合并感染率为 81.2% 和 21.7%。可见我国内地 CA 患者的 HPV 感染率较高, 且以 HPV6 和 HPV11 为主要感染基因型。WANG 等^[14]的多中心研究结果显示, HPV6 和 HPV11 是 CA 患者感染 HPV 的主要基因型, 这与本研究结果一致; 但其所得 HPV 感染率低于本研究, 这可能与本研究包含了近几年的数据且对感染率的计算方法不同有关。本研究采用随机效应模型, 根据各文献的样本量大小对其报道的感染率进行加权合并^[11], 而 WANG 等^[14]的研究是通过建立 Logistic 模型计算调整感染率。对于以效应量为率的合并分析, 既往研究多将各独立事件直接等权相加计算合并率, 再用正态近似法计算其 95% CI^[15]; 而 SUTTON^[16]提出, 根据样本量大小对各研究进行加权合并从而计算率的方法, 可控制样本量差异所造成的偏倚。

为了解我国内地不同时间和地区 CA 患者的 HPV 感染率差异, 本研究按时间和地区进行了亚组分析。2002 年中国性病艾滋病预防控制中心组织编写《艾滋病性病综合监测指南及方案》, 并在我国内地初步形成性病综合监测体系, 故 2003 年之后我国妇女的 CA 患病率开始稳步下降^[12]。因此本研究以 2003 年为界, 将研究年份分为 1990—2003 年和 2004—2013 年两个时段; 同时, 按照社会经济发展水平, 将研究地区分为东部、中部及西部。结果显示, 1990—2003 年西部和中部地区 CA 患者的 HPV 合并感染率高于东部地区, 且 3 个地区的合并感染率均高于 94.0%, 而 2004—2013 年各地区合并感染率均有所下降, 但仍多保持在 90.0% 以上, 只有中部地区低至 82.0%, 可见中部地区的 HPV 感染率下降较快。

为进一步探讨 CA 患者感染 HPV 的影响因素, 本研究在 Logistic 回归分析中将标本类型和诊断方法作为协变量纳入方程。结果显示, CA 患者的 HPV 感染率随时间和地区发生变化, 与分组分析结果一致。2004—2013 年 CA 患者的 HPV 检出率低于 1990—2003 年, 东部地区检出率高于中部和西部地区。表明控制 HPV 感染已

取得初步成效,但仍需加大力度重视防控工作,尤其是在东部地区,需要针对地区特点改进策略,争取进一步控制 HPV 感染。另外,研究结果还显示,标本类型和诊断方法是 HPV 检出率的影响因素。利用剥落细胞进行 DNA 检测得到的 HPV 检出率是采用新鲜活检的 2 倍左右,提示使用剥落细胞可能会提高 DNA 的检测灵敏度;同样,由病理确诊样本得到的 HPV 检出率是由临床确诊样本的 2 倍左右,这与国际研究结果一致^[14,17]。2003 年 LAUKKANEN^[18]对 HPV 的流行影响因素进行分析,发现 HPV 的流行状况及检出率与时间、地区及检测方法有关,这与本研究结果相同。

本研究结果还显示,HPV6 和 HPV11 是 CA 患者的常见 HPV 感染型别,HPV6、HPV11 及 HPV6/11 的感染率分别为 43.8%、38.3% 及 81.2%。目前,HPV 四价疫苗能够预防 HPV6、HPV11、HPV16 及 HPV18 感染,而 CA 与 HPV6 和 HPV11 感染有关^[19],CA 患者中 HPV6 及 HPV11 的感染率可预测 HPV 四价疫苗对 CA 的预防效果^[10,14],因此推测 HPV 四价疫苗可减少我国内地 CA 患者的 HPV 感染率。HPV16/18 的感染率为 21.7%,说明我国内地有约 20.0% 的 CA 患者感染 HPV16/18,较一般人群高^[20]。而 HPV16 和 HPV18 持续感染是宫颈癌的主要病因,故建议加强对 CA 患者宫颈癌的防治,推广 HPV 及宫颈癌筛查,以做到早发现、早诊断及早治疗。本研究 Logistic 回归分析结果显示,2004 年后 HPV6 和 HPV11 的检出率降低至 2003 年前的一半左右,地区检出率由高到低分别为西部、东部及中部地区,而 HPV16 和 HPV18 的检出率在 2003 年前后无明显改变。推测 CA 患者的 HPV 总感染率在 2004 年后下降,可能与 HPV6 和 HPV11 感染率的下降有关,西部地区 HPV6 和 HPV11 的感染率高于东部和中部地区,故四价疫苗在西部地区可能会取得更好的预防效果。

本研究的局限性包括:(1)由于 HPV 四价疫苗可以预防 HPV6、HPV11、HPV16 及 HPV18 感染,且与 CA 关系密切的其他基因型(HPV40、HPV42、HPV43、HPV44 等)涉及的研究数较少,故本研究仅对 HPV6、HPV11、HPV16 及 HPV18 共 4 种基因型进行了报道;(2)因具体报道使用 PCR 引物类型的文献数量较少,故本研究未能将 PCR 引物作为检出率的影响因素进行分析;(3)部分研究者将 HPV6 和 HPV11、HPV16 和 HPV18 基因型的感染率进行合并报告,未说明是两种基因型检测阳性率之和还是双重感染,故本研究将其统一归类为 HPV6/11 和 HPV16/18 的检测阳性数。

综上所述,我国内地 CA 患者的 HPV 感染以 HPV6 和 HPV11 感染为主。HPV 感染率的分布在不同时间和

地区上存在差异。近 10 年来 CA 患者的 HPV 感染率虽有所下降,但仍需加强防控。西部地区的 HPV6 和 HPV11 感染率较高,应推广早期筛查及疫苗等干预措施;东部地区全亚型感染率高,应切实加强 HPV 传播途径的管控。另外,通过病理确诊 CA,使用剥落细胞进行 DNA 检测,可以提高 HPV 的检出率。

作者贡献:张钰颖进行试验设计与实施、撰写论文、成文并对文章负责;郝世超、欧龙、马佳平、符建进行试验实施、评估、资料收集;宋晓彬、韩耀风、周霁进行质量控制与审校。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] RAYMAKERS A J, SADATSAFAVI M, MARRA F, et al. Economic and humanistic burden of external genital warts [J]. *Pharmacoeconomics*, 2012, 30 (1): 1-16.
- [2] ANORLU R I. What is the significance of the HPV epidemic? [J]. *Canadian Journal of Urology*, 2008, 15 (1): 3860.
- [3] PATEL H, WAGNER M, SINGHAL P, et al. Systematic review of the incidence and prevalence of genital warts [J]. *BMC Infectious Diseases*, 2013, 13 (1): 1-14.
- [4] RALPH P, INSINGA E J D A. The health and economic burden of genital warts in a set of private health plans in the united states [J]. *Clinical Infectious Diseases*, 2003, 36 (11): 1397-1403.
- [5] INSINGA R P, DASBACH E J, ELBASHA E H. Assessing the annual economic burden of preventing and treating anogenital human papillomavirus-related disease in the US: analytic framework and review of the literature [J]. *Pharmacoeconomics*, 2005, 23 (11): 1107-1122.
- [6] CHANG L, CI P, SHI J, et al. Distribution of genital wart human papillomavirus genotypes in China: a multi-center study [J]. *Journal of Medical Virology*, 2013, 85 (10): 1765-1774.
- [7] 王鹤, 乔友林. 人乳头瘤病毒型别及其相关疾病 [J]. *中国医学科学院学报*, 2007, 29 (5): 678-684.
WANG H, QIAO Y L. Human papillomavirus types and their related diseases [J]. *Acta Academiae Medicinae Sinicae*, 2007, 29 (5): 678-684.
- [8] MOSCICKI A. Impact of HPV infection in adolescent populations [J]. *Journal of Adolescent Health*, 2005, 37 (6): 3-9.
- [9] KJAER S K, TRAN T N, SPAREN P, et al. The burden of genital warts: a study of nearly 70 000 women from the general female population in the 4 Nordic countries [J]. *J Infect Dis*, 2007, 196 (10): 1447-1454.
- [10] BAE J H, LEE S J, KIM C J, et al. Human papillomavirus (HPV) type distribution in Korean women: a meta-analysis [J]. *J Microbiol Biotechnol*, 2008, 18 (4): 788-794.
- [11] HEDGES L V, VEVEA J L. Fixed- and random-effects models in meta-analysis [J]. *Psychological Methods*, 1998, 3 (4): 486-504.

(下转第 453 页)

- 1283 - 1286.
- [10] FERRARA N, DAVIS - SMYTH T. The biology of vascular endothelial growth factor [J]. *Endocr Rev*, 1977, 18 (1): 4 - 25.
- [11] ABD EI AAL D E, MOHAMED S A, AMINE A F, et al. Vascular endothelial growth factor and insulin - like growth factor - 1 in polycystic ovary syndrome and their relation to ovarian blood flow [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2005, 118 (2): 219 - 224.
- [12] EI BEHERY M M, DIAB A E, MOWAFY H, et al. Effect of laparoscopic ovarian drilling on vascular endothelial growth factor and ovarian stromal blood flow using 3 - dimensional power Doppler [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2011, 112 (2): 119 - 121.
- [13] AGRAWAL R, SLADKEVICIUS P, ENGMANN L, et al. Serum vascular endothelial growth factor concentrations and ovarian stromal blood flow are increased in women with polycystic ovaries [J]. *Hum Reprod*, 1998, 13 (3): 651 - 655.
- [14] GEVA E, JAFFE R B. Role of vascular endothelial growth factor in ovary physiology and pathology [J]. *Fertil Steril*, 2000, 74 (3): 429 - 438.
- [15] BABITHA V, YADA V, CHOUHAN V S. Luteinizing hormone, insulin like growth factor - 1, and epidermal growth factor stimulate vascular endothelial growth factor production in cultured bubaline granulosa cells [J]. *Gen Comp Endocrinol*, 2014, 198: 1 - 12.
- [16] TROPEA A, LANZONE A, TIBERI F, et al. Estrogens and androgens affect human luteal cell function [J]. *Fertil Steril*, 2010, 94 (6): 2257 - 2263.
- [17] STANEK M B, BORMAN S M, MOLSKNESS T A. Insulin and insulin - like growth factor stimulation of vascular endothelial growth factor production by luteinized granulosa cells: comparison between polycystic ovarian syndrome (PCOS) and non - PCOS women [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92 (7): 2726 - 2733.
- [18] 王韧, 侯立军. VEGF 和内皮抑素对血管生成作用的研究进展 [J]. *重庆医学*, 2011, 40 (25): 2582 - 2584.
- WANG R, HOU L J. The advance of VEGF and endostatin effect on angiogenesis [J]. *Chongqing Medicine*, 2011, 40 (25): 2582 - 2584. DOI: 10.3969/j.issn.1671 - 8348, 2011.25.042.
- [19] MANCINI F, CIANCIOSI A, REGGIANI G M, et al. Endothelial function and its relationship to leptin, homocysteine, and insulin resistance in lean and overweight eumenorrheic women and PCOS patients: a pilot study [J]. *Fertil Steril*, 2009, 91 (6): 2537 - 2544.
- [20] WANG H, CHEN Y, LU X A, et al. Endostatin prevents dietary - induced obesity by inhibiting adipogenesis and angiogenesis [J]. *Diabetes*, 2015, 64 (7): 2442 - 2456.
- [21] DIGTYAR A V, POZDNYAKOVA N V, FELDMAN N B, et al. Endostatin: current concepts about its biological role and mechanisms of action [J]. *Biochemistry (Mosc)*, 2007, 72 (3): 235 - 246.
- [22] HAJITOU A, GRIGNCT C, DEVY L, et al. The antitumoral effect of endostatin and angiostatin is associated with a down - regulation of vascular endothelial growth factor expression in tumor cells [J]. *FASEB J*, 2003, 16 (3): 1802 - 1804.
- [23] KOCER D, BAYRAM F, DIRI H. The effects of metformin on endothelial dysfunction, lipid metabolism and oxidative stress in women with polycystic ovary syndrome [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2014, 30 (5): 367 - 371.
- (收稿日期: 2016 - 09 - 12; 修回日期: 2016 - 12 - 22)
(本文编辑: 崔沙沙)

(上接第 447 页)

- [12] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 中国卫生和计划生育统计年鉴 2013 [M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2013.
- National Health and Family Planning Commission. The yearbook in 2013 of Chinese health and family planning statistical data [M]. Beijing: Pecking Union Medical College Press, 2013.
- [13] 高玉华, 于明新, 李联坤, 等. 女性吸毒人群人乳头瘤病毒感染情况调查及相关高危行为的分析 [J]. *安徽医学*, 2015, 36 (2): 170 - 172.
- GAO Y H, YU M X, LI L K, et al. Analysis of HPV the human papilloma virus infection and related high - risk behaviors among female drug users [J]. *Anhui Medical Journal*, 2015, 36 (2): 170 - 172.
- [14] WANG H, QIAO Y L. Human papillomavirus type - distribution in condylomata acuminata of mainland China: a meta - analysis [J]. *International Journal of STD & AIDS*, 2008, 19 (10): 680 - 684.
- [15] 肖和卫, 张顺祥, 谭红专. Meta 分析对效应量率的合并方法的研究进展 [J]. *中国预防医学杂志*, 2011, 12 (5): 445 - 447.
- XIAO H W, ZHANG S X, TAN H Z. Research progress of meta analysis on the effect of the combined method [J]. *Chinese Preventive Medicine*, 2011, 12 (5): 445 - 447.
- [16] SUTTON A J. Methods for meta - analysis in medical research [M]. New York: John Wiley & Sons Ltd, 2000.
- [17] GREER C E, WHEELER C M, LADNER M B, et al. Human papillomavirus (HPV) type distribution and serological response to HPV type 6 virus - like particles in patients with genital warts [J]. *J Clin Microbiol*, 1995, 33 (8): 2058 - 2063.
- [18] LAUKKANEN P. Time trends in incidence and prevalence of human papillomavirus type 6, 11 and 16 infections in Finland [J]. *Journal of General Virology*, 2003, 84 (8): 2105 - 2109.
- [19] WILEY D J, DOUGLAS J, BEUTNER K, et al. External genital warts: diagnosis, treatment, and prevention [J]. *Clin Infect Dis*, 2002, 35 (Suppl 2): S210 - 224.
- [20] 岑尧, 张翠英, 张雅丽, 等. 中国女性人乳头瘤病毒感染状况及高危型别分布的 Meta 分析 [J]. *癌症进展*, 2013, 11 (1): 75 - 81.
- CEN Y, ZHANG C Y, ZHANG Y L, et al. Meta - analysis of human papillomavirus (HPV) infection and high - risk type distribution in Chinese women [J]. *Oncology Progress*, 2013, 11 (1): 75 - 81.
- (收稿日期: 2016 - 06 - 04; 修回日期: 2016 - 12 - 02)
(本文编辑: 王凤微)