

## • 临床研究与应用 •

## hrHPV DNA载量 分型和E6蛋白对宫颈癌前病变进展的预测作用\*

张莉<sup>①</sup> 李佳瑶<sup>①②</sup> 热米拉·热扎克<sup>①</sup> 胡尚英<sup>①</sup> 徐小倩<sup>①</sup> 赵雪莲<sup>①</sup> 赵爽<sup>①</sup> 胡芳芳<sup>①②</sup> 陈凤<sup>①</sup> 张询<sup>①</sup>  
乔友林<sup>①</sup> 赵方辉<sup>①</sup>

**摘要** 目的:探讨预测高危型人乳头瘤病毒(high risk human papillomavirus, hrHPV)阳性和宫颈上皮内瘤样病变1级(cervical intraepithelial neoplasia grade 1, CIN1)妇女进展的生物学标志物。方法:2010年10月至2012年8月在山西省、河南省和江西省招募7 543名妇女,采用hrHPV DNA检测和E6蛋白检测(Onco E6)等方法进行宫颈癌筛查,任一结果阳性者转诊阴道镜并取活检,于1年后随访。纳入基线hrHPV阳性或病理诊断CIN1者。结果:共纳入794例满足条件妇女,1年后88例妇女病理级别发生进展。基线hrHPV DNA中高载量者进展的风险是低载量者的2.9倍(95%CI为1.8~4.8),hrHPV16/18/45、E6蛋白阳性者进展的风险分别是阴性者的2.4倍(95%CI为1.5~3.9)、2.9倍(95%CI为1.5~5.9),其进展至宫颈上皮内瘤样病变2级及以上(cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or worse, CIN2+)的绝对风险分别为4.9%(95%CI为3.2~7.4)、9.0%(95%CI为5.5~14.3)、18.8%(95%CI为10.2~31.9)。hrHPV16/18/45中高载量且E6蛋白(Onco E6)阳性妇女进展的绝对风险高达32.4%(11/34)。结论:hrHPV DNA中高载量、hrHPV16/18/45分型以及E6蛋白(Onco E6)可作为妇女hrHPV阳性和CIN1进展的生物学标志物,特别是hrHPV中高载量且E6蛋白(Onco E6)阳性妇女,临床应给予密切随访。

**关键词** 宫颈癌筛查 人乳头瘤病毒 轻度宫颈上皮内瘤变 进展 生物标志物

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2018.17.686

## Predictive value of high-risk HPV DNA load, genotyping, and E6 oncoprotein for the progression of cervical precancer

Li Zhang<sup>1</sup>, Jiayao Li<sup>1,2</sup>, Remila Rezhake<sup>1</sup>, Shangying Hu<sup>1</sup>, Xiaoqian Xu<sup>1</sup>, Xuilian Zhao<sup>1</sup>, Shuang Zhao<sup>1</sup>, Fangfang Hu<sup>1,2</sup>, Feng Chen<sup>1</sup>, Xun Zhang<sup>1</sup>, Youlin Qiao<sup>1</sup>, Fanghui Zhao<sup>1</sup>

Correspondence to: Fanghui Zhao, E-mail: zhaofangh@cicams.ac.cn

<sup>1</sup>National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Cancer Epidemiology Department, Beijing 100021, China; <sup>2</sup>Public Health College, Xiamen University, Xiamen 361005, China

This work was supported by Chinese Academy of Medical Sciences Initiative for Innovative Medicine (NO: 2016-I2M-1-019)

**Abstract Objective:** To explore biomarkers of predicting the progression of cervical intraepithelial neoplasia grade 1 (CIN1) in women with positive human papillomavirus (hrHPV). **Methods:** From October 2010 to August 2012 in Shanxi, Henan, Jiangxi province, 7,543 women underwent hrHPV DNA and E6 protein (OncoE6) screening tests. Women with either positive results were referred to colposcopy for biopsy and followed up after one year. Women with hrHPV positivity or CIN1 were included in the analysis. **Results:** A total of 794 eligible women were included in the final analysis; among them, 88 women progressed histologically in one year. The relative risk of progression for women with intermediate/high hrHPV viral load compared to low hrHPV viral load was 2.9 (95%CI: 1.8-4.8); correspondingly, the figures in women with positive HPV16/18/45 and OncoE6 were 2.4 (95%CI: 1.5-3.9) and 2.9 (95%CI: 1.5-5.9), respectively. The corresponding absolute risks for progression to CIN2+ were 4.9% (95%CI: 3.2-7.4), 9.0% (95%CI: 5.5-14.3), and 18.8% (95%CI: 10.2-31.9), respectively. The absolute risk of progression for women with intermediate/high hrHPV 16/18/45 viral load and positive OncoE6 was as high as 32.4%. **Conclusions:** The hrHPV intermediate/high viral load, HPV16/18/45 genotyping, and E6 protein (OncoE6) showed promising predictive value for cervical precancer. In particular, women with intermediate/high hrHPV viral load and OncoE6 positivity should be followed up closely.

**Keyword:** cervical cancer screening, human papillomavirus, low-grade cervical intraepithelial neoplasia, progression, biomarker

近十余年来,我国宫颈癌的发病率和死亡率呈升高趋势,2015年我国宫颈癌新发9.9万例,死亡3.1万例<sup>[1]</sup>。自2009年,我国政府在农村地区启动了宫颈癌和乳腺癌的两癌筛查项目,随着筛查规模的逐

作者单位:①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,肿瘤流行病学研究室(北京市100021);②厦门大学公共卫生学院

\*本文课题受中国医学科学院医学与健康科技创新工程重大协同创新项目(编号:2016-I2M-1-019)资助

通信作者:赵方辉 zhaofangh@cicams.ac.cn

步扩大和高危型人乳头瘤病毒(high risk human papillomavirus, hrHPV)DNA检测的推广应用,越来越多的hrHPV阳性和宫颈上皮内瘤样病变1级(cervical intraepithelial neoplasia grade 1, CIN1)妇女被检出,CIN1主要由hrHPV一过性感染引起,逆转率高,尤其是多发于年轻妇女中。国际上推荐针对CIN1和hrHPV阳性妇女均采用定期随访、无需手术的管理方式<sup>[2]</sup>。

目前尚无明确预测CIN1进展的生物学标志物,也无有效治疗hrHPV感染的方法,因此识别hrHPV阳性和CIN1妇女中真正具有进展风险的高危人群并进行风险分层管理是目前亟需解决的难题。本研究基于以人群为基础的宫颈癌筛查队列,从hrHPV DNA和E6蛋白两个层面,探讨影响妇女hrHPV阳性和CIN1进展的分子标志物,为我国宫颈癌筛查的管理提供科学依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 研究对象

2010年10月至2012年8月中国医学科学院肿瘤医院与美国卫生适宜技术研究所合作,在宫颈癌高发区山西省阳城县、河南省新密市以及江西省铜鼓县招募7 543名妇女。入组条件为25~65岁,无宫颈癌及癌前病变史,具有完整的宫颈,目前处于非妊娠期,能够理解并自愿签署知情同意书。满足以下条件者纳入本研究:1)基线hrHPV阳性但病理结果正常者;2)病理诊断CIN1者;3)参与1年后随访且筛查结果完整者。

### 1.2 方法

每名妇女均自愿签署知情同意书,由经过培训的当地调查员进行宫颈癌危险因素问卷调查,再进行妇科检查和标本收集。

1.2.1 筛查方法 宫颈癌筛查基线采用HC2和careHPV对妇女自我取样、医生取样的hrHPV DNA检测、E6蛋白(Onco E6)检测以及醋酸染色后肉眼观察6种方法。所有careHPV阳性的标本进行careHPV16/18/45分型检测。1年后采用同样的方法对基线任一结果阳性妇女进行随访<sup>[3]</sup>。

hrHPV DNA检测以医生取样的careHPV检测结果为准, careHPV以及进一步分型的careHPV16/18/45均基于杂交捕获的原理,通过荧光信号放大的手段,提供检测标本中相应hrHPV的病毒载量,当标本的相对光单位值大于或等于阈值时(即RLU/PC $\geq$ 1.0)为阳性。careHPV可在2.5 h内一次性检测14种hrHPV(16/18/31/33/35/39/45/51/52/56/58/59/66/68),而careHPV16/18/45检测出3种hrHPV(16/18/45)。根据相对光单位值对HPV载量进行分组<sup>[4]</sup>,在RLU/PC $\geq$ 1.0的基础上,RLU/PC $<$ 10.0为低载量组,RLU/PC $\geq$

10.0为中高载量组。Onco E6是一种基于免疫色谱法的hrHPV E6蛋白检测技术,通过试纸条可半定量检出hrHPV16/18/45型的E6蛋白,并提供具体的分型信息。

1.2.2 阴道镜和组织病理学检查 初筛结果任一阳性者转诊行阴道镜检查,阴道镜下异常时直接活检,若阴道镜下无异常表现,将进行四象限2、4、8、10点活检并进行颈管搔刮术,所有活检标本均由中国医学科学院肿瘤医院的2名病理医生独自阅片,结果不一致时,经讨论给出一致的诊断结果。所有诊断为宫颈上皮内瘤样病变2级及以上(cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or worse, CIN2+)的标本,由美国的1名病理医生再次阅片质控。

1.2.3 转归 1年后的病理结果较基线发生进展为主要研究终点,包括由正常进展至CINs或由CIN1进展至CIN2+,设为进展组。病理结果维持不变/减轻者,纳入维持/逆转组。

### 1.3 统计学分析

应用SPSS 18.0软件进行统计学分析。计数资料分析采用 $\chi^2$ 检验,单因素分析及多因素Logistic回归模型分析影响病理进展的相关因素。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 纳入分析与未纳入分析妇女在基线时的社会人口学特征

基线hrHPV阳性或CIN1者共958例,其中164例因失访或无明确的病理结果未纳入分析,最终纳入分析794例。年龄以及其他社会人口学特征在纳入分析和未纳入分析妇女中的分布差异无统计学意义( $P>0.05$ ,表1)。

### 2.2 不同转归组基线筛查结果的比较

在纳入分析的794例妇女中1年后病理进展者为88例,进展至CIN2+者为23例。进展组基线hrHPV载量75%分布在中高载量组,而维持/逆转组基线hrHPV载量48%左右分布在低、中高载量组,两组间分布差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。进展组中hrHPV16/18/45分型以及E6蛋白(Onco E6)的阳性率均高于维持/逆转组(表2)。

### 2.3 基线筛查结果对病理进展的预测作用

单因素分析结果显示,hrHPV中高载量组进展的风险约是低载量组3倍。hrHPV16/18/45、E6蛋白(Onco E6)阳性者1年后进展的风险分别为阴性者的2.4、2.9倍(表3)。多因素Logistic回归模型分析显示,E6蛋白(Onco E6)与进展的关联无显著性差异,hrHPV中高载量者、hrHPV16/18/45阳性者进展的风

险分别是hrHPV低载量、hrHPV16/18/45阴性者的2.6倍(95%CI为1.6~4.4)、1.9倍(95%CI为1.2~3.1)。

表1 794例纳入分析和164例未纳入分析的妇女基线人口学特征比较

人口学特征	随访例数 (n=794)	失访例数 (n=164)	$\chi^2$	P
年龄(岁)*			0.592	0.442
≤45	395(49.7)	87(53.0)		
>45	399(50.3)	77(47.0)		
阴道滴虫感染史			0.007	0.931
是	89(11.2)	18(11.0)		
否	705(88.8)	146(89.0)		
阴道霉菌感染史			0.018	0.892
是	70(8.8)	15(9.1)		
否	724(91.2)	149(90.9)		
尿路感染史			0.067	0.796
是	49(6.2)	11(6.7)		
否	745(93.8)	153(93.3)		
宫颈炎疾病史			0.754	0.385
是	128(16.1)	22(13.4)		
否	666(83.9)	142(86.6)		
初次性行为年龄(岁)*			0.339	0.560
≤21	494(62.2)	106(64.6)		
>21	300(37.8)	58(35.4)		
性伴侣数(人)			0.754	0.385
1	666(83.9)	142(86.6)		
≥2	128(16.1)	22(13.4)		
初潮年龄(岁)**			0.577	0.447
≤15	403(50.8)	78(47.6)		
>15	390(49.2)	86(52.4)		
怀孕次数(次)*			2.615	0.106
≤2	295(37.6)	50(30.9)		
>2	490(62.4)	112(69.1)		
初次怀孕年龄(岁)**			0.770	0.380
≤22	493(62.8)	107(66.5)		
>22	292(37.2)	54(33.5)		
活产次数(岁)*			1.455	0.228
≤2	537(68.8)	103(64.0)		
>2	243(31.2)	58(36.0)		
初次分娩年龄(岁)**			0.843	0.359
≤23	519(66.5)	113(70.2)		
>23	262(33.5)	48(29.8)		

括号内单位为%;\*:分组界值参考该变量的平均水平;#:该变量存在数值缺失

进一步分析妇女不同筛查结果进展至CIN2+的风险,基线中高载量和hrHPV16/18/45阳性者,1年后进展为CIN2+的绝对风险分别为4.9%(95%CI为

3.2~7.4)和9.0%(95%CI为9.5~14.3)。对于E6蛋白(Onco E6)阳性妇女的风险高达18.8%(95%CI为10.2~31.9),见图1。

#### 2.4 hrHPV16/18/45载量联合E6蛋白对病理进展的预测作用

妇女careHPV16/18/45阴性者的E6蛋白亦阴性,1年后病理级别的进展绝对风险为8.9%(56/626),而hrHPV16/18/45中高载量且E6蛋白(Onco E6)阳性者的进展绝对风险高达32.4%(11/34),且进展者中72.3%(8/11)进展至CIN2+。以hrHPV16/18/45阴性组妇女为对照,hrHPV16/18/45低载量且E6蛋白(Onco E6)阴性、hrHPV16/18/45低载量但E6蛋白(Onco E6)阳性、hrHPV16/18/45中高载量但E6蛋白(Onco E6)阴性、hrHPV16/18/45中高载量且E6蛋白(Onco E6)阳性的进展相对风险分别为2.1、1.7、1.7、4.9倍,而hrHPV16/18/45低载量且E6蛋白(Onco E6)阳性、hrHPV16/18/45中高载量且E6蛋白(Onco E6)阴性组妇女较少,相对风险比较差异无统计学意义(表4)。

表2 不同转归组基线筛查结果分布

基线筛查结果	进展组 (n=88)	维持/逆转组 (n=706)	$\chi^2$	P
careHPV			22.374	<0.001
阴性	0(0)	27(3.8)		
低载量	22(25.0)	334(47.3)		
中高载量	66(75.0)	345(48.9)		
careHPV 16/18/45			14.005	<0.001
阴性	56(63.6)	571(80.9)		
阳性	32(36.4)	135(19.1)		
E6蛋白(Onco E6)			10.041	0.002
阴性	76(86.4)	670(94.9)		
阳性	12(13.6)	36(5.1)		

括号内单位为%

表3 基线筛查结果对病理进展预测作用的单因素分析

基线筛查结果	基线数 (n=794)	进展数 (n=88)	RR(95%CI)
careHPV			
阴性	27	0(0)	-
低载量	356	22(6.2)	1
中高载量	411	66(16.1)	2.9(1.8~4.8)
careHPV 16/18/45			
阴性	627	56(8.9)	1
阳性	167	32(19.2)	2.4(1.5~3.9)
E6蛋白(Onco E6)			
阴性	746	76(10.2)	1
阳性	48	12(25.0)	2.9(1.5~5.9)

括号内单位为%

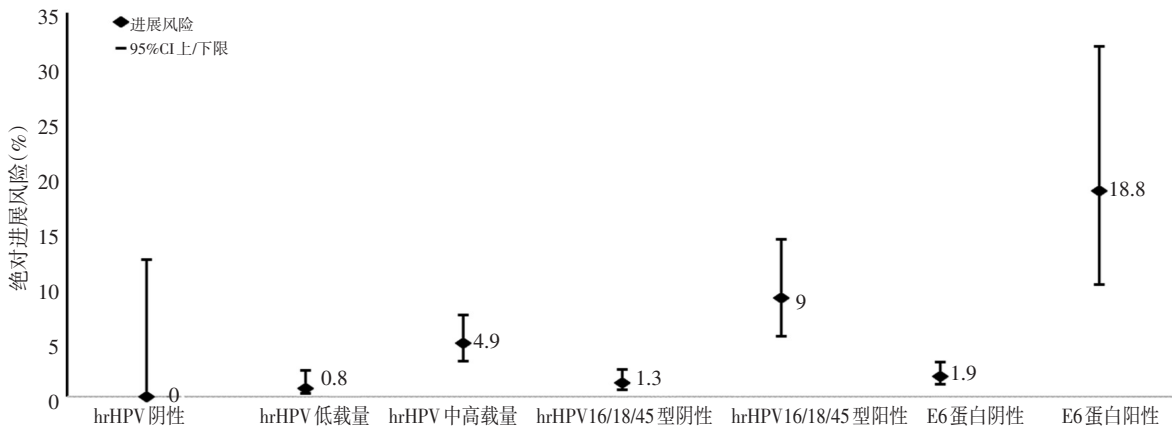


图1 妇女不同筛查结果进展至CIN2+的绝对风险

表4 hrHPV16/18/45载量联合E6蛋白对病理进展的预测作用

筛查结果	基线例数	进展例数	进展风险(%)	RR(95%CI)
hrHPV 16/18/45 阴性				
E6 蛋白(Onco E6)阴性	626	56	8.9	1
hrHPV16/18/45 低载量				
E6 蛋白(Onco E6)阴性	71	12	16.9	2.1(1.1 ~ 4.1)
E6 蛋白(Onco E6)阳性	7	1	14.3	1.7(0.2 ~ 14.3)
hrHPV 16/18/45 中高载量				
E6 蛋白(Onco E6)阴性	56	8	14.3	1.7(0.8 ~ 3.8)
E6 蛋白(Onco E6)阳性	34	11	32.4	4.9(2.3 ~ 10.5)

### 3 讨论

hrHPV DNA 检测灵敏度较高,在国际上已广泛作为筛查宫颈癌的方法,但其特异度和阳性预测值较低。宫颈癌的自然史表明,CIN1 人群中仅约 10% 进展至 CIN2+,而大部分将逆转至正常或维持 CIN1。目前影响妇女 hrHPV 阳性和 CIN1 进展的因素尚不明确。国内外开展了多项研究,探索 hrHPV 分型、P16(INK4A)、宿主基因甲基化等对宫颈病变进展的预测作用<sup>[5-6]</sup>。本研究基于大样本的宫颈癌筛查前瞻性队列结果显示,hrHPV 中高载量、hrHPV16/18/45 分型以及 E6 蛋白对妇女 hrHPV 阳性和 CIN1 的病理进展具有良好的预测作用,特别是 hrHPV16/18/45 中高载量且 E6 蛋白阳性的妇女,近 1/3 者 1 年内发生进展。

hrHPV 病毒载量与宫颈癌的关系仍存在争议。研究显示,hrHPV 高载量者与 hrHPV 清除呈负相关,与 CIN2+ 的发生呈正相关,随着宫颈病变的进展,hrHPV DNA 载量逐渐增加<sup>[7]</sup>。但 hrHPV 病毒载量与宫颈癌之间的关系仍存在争议<sup>[8]</sup>。一项纳入 38 个研究的 Meta 分析显示,hrHPV 阳性的 CIN1 妇女进展的风险为 hrHPV 阴性者的 3.0 倍(95% CI 为 2.4 ~ 3.8)<sup>[9]</sup>。在印度开展的一项大规模宫颈癌筛查研究发现,hrHPV 阳性且病理结果为正常或 CIN1 妇女中,

平均随访时间为 2.01 年,hrHPV DNA 中高载量者进展的风险是低载量的 1.9 ~ 2.4 倍<sup>[10]</sup>。在我国开展的一项以人群为基础的宫颈癌筛查队列发现,在病理结果为正常或 CIN1 妇女中,1.3% hrHPV 低载量者以及 11% 左右的中高载量者,6 年后进展至 CIN2+<sup>[11]</sup>。本研究也发现,中高载量对宫颈病变进展的预测作用的具体结果之间的不同主要由随访时间和检测方法不同导致。

不同型别的 hrHPV 致癌风险不同,hrHPV16、18 和 45 是宫颈癌中最常见的 3 种高危型别,世界范围内约 75% 宫颈癌是由这 3 种型别引起。尤其是 hrHPV16 与宫颈癌的病因学关系最为密切。我国的一项研究发现,hrHPV16 阳性妇女 10 年发生 CIN2+ 的累积风险高达 47.5%<sup>[12]</sup>。近期我国的一项研究也发现,hrHPV16/18 基因分型对于 CIN1 的进展具有预测作用,2 年内 hrHPV 阳性妇女发生 CIN1 进展的风险是阴性者的 2.7 倍<sup>[13]</sup>。国内学者从分流 hrHPV 阳性人群临床效果的角度,发现 hrHPV16/18/45 分型可以显著降低阴道镜转诊率,提高阳性预测值。本研究从预测宫颈病变进展风险的角度也证明了 hrHPV16/18/45 分型在宫颈癌筛查中的作用。

E6 蛋白作为 hrHPV 致癌的主要分子,通过 E6-AP 介导,结合并降解 p53,使其丧失抑癌作用从而导

致肿瘤的发生发展<sup>[14]</sup>。本研究发现,hrHPV16/18/45型E6蛋白阳性者,近1/5短期内进展至CIN2+。我国开展的一项队列研究发现,hrHPV16/18型E6蛋白阳性妇女10年发生CIN3+的累计风险高达53.0%<sup>[15]</sup>。此外,本研究发现,hrHPV16/18/45型的中高载量且E6蛋白阳性的妇女,近1/3者1年内发生进展。本研究仅检测了hrHPV16/18/45三种型别的hrHPV病毒载量联合其E6蛋白的预测作用,随着多价hrHPV E6蛋白检测技术的发展与成熟,未来将更加全面地探讨hrHPV病毒载量和E6蛋白在宫颈癌发生发展中的协同作用。

综上所述,本研究基于前瞻性的队列研究,首次从hrHPV DNA联合E6蛋白层面,探讨对宫颈癌前病变进展具有预测作用的生物学标志物,研究发现hrHPV DNA中高载量、hrHPV16/18/45分型以及E6蛋白可以作为妇女hrHPV阳性和CIN1进展的生物学标志物,但本研究主要局限性在于随访时间仅为1年,需更长随访时间的队列研究以进一步验证。此外,careHPV16/18/45和E6蛋白检测简单、快速、成本低,适宜在资源缺乏地区推广应用,对于改善资源缺乏地区宫颈癌的筛查具有重要的现实意义。

#### 参考文献

- [1] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2):115-132.
- [2] Massad LS, Einstein MH, Huh WK, et al. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors[J]. Obstet Gynecol, 2013, 121(4): 829-846.
- [3] Valdez M, Jeronimo J, Bansil P, et al. Effectiveness of novel, lower cost molecular human papillomavirus-based tests for cervical cancer screening in rural China[J]. Int J Cancer, 2016, 138(6):1453-1461.
- [4] Basu P, Muwonge R, Mittal S, et al. Implications of semi-quantitative HPV viral load estimation by Hybrid capture 2 in colposcopy practice[J]. J Med Screen, 2016, 23(2):104-110.
- [5] Gomih A, Smith JS, North KE, et al. DNA methylation of imprinted gene control regions in the regression of low-grade cervical lesions [J]. Int J Cancer, 2018, 143(3):552-560.
- [6] Liu C, Du H, Wang C, et al. HPV L1 and P16 expression in CIN1 to predict future CIN2[J]. Int J Gynecol Pathol, 2017, 36(3):281-288.
- [7] Shen G, Cheng J, Wang Y, et al. Viral DNA load of high-risk human papilloma virus is closely associated with the grade of cervical lesions[J]. Int J Clin Exp Med, 2014, 7(12):5826-5831.
- [8] Lee SJ, Kim WY, Shim SH, et al. Semi-quantitative HPV viral load in patients with ASC-US cytology: viral load correlates strongly with the presence of CIN but only weakly with its severity[J]. Cytopathology, 2015, 26(1):19-25.
- [9] Liu M, Yan X, Zhang M, et al. Influence of human papillomavirus infection on the natural history of cervical intraepithelial neoplasia 1: A meta-analysis[J]. Biomed Res Int, 2017, 2017:8971059.
- [10] Mittal S, Basu P, Muwonge R, et al. Risk of high-grade precancerous lesions and invasive cancers in high-risk HPV-positive women with normal cervix or CIN 1 at baseline-A population-based cohort study [J]. Int J Cancer, 2017, 140(8):1850-1859.
- [11] Wang SM, Colombara D, Shi JF, et al. Six-year regression and progression of cervical lesions of different human papillomavirus viral loads in varied histological diagnoses[J]. Int J Gynecol Cancer, 2013, 23(4):716-723.
- [12] Dong L, Hu SY, Zhang Q, et al. Risk prediction of cervical cancer and precancers by type-specific human papillomavirus: evidence from a population-based cohort study in China[J]. Cancer Prev Res (Phila), 2017, 10(12):745-751.
- [13] Ye J, Cheng B, Cheng YF, et al. Prognostic value of human papillomavirus 16/18 genotyping in low-grade cervical lesions preceded by mildly abnormal cytology[J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2017, 18(3):249-255.
- [14] Alani RM, Münger K. Human papillomaviruses and associated malignancies[J]. J Clin Oncol, 1998,16(1):330-337.
- [15] Zhang Q, Dong L, Hu SY, et al. Risk stratification and long-term risk prediction of E6 Oncoprotein in a prospective screening cohort in China[J]. Int J Cancer, 2017, 141(6):1110-1119.

(2018-07-03 收稿)

(2018-09-10 修回)

(编辑:张侃 校对:邢颖)

#### 作者简介

张莉 专业方向为宫颈癌的综合防控,包括HPV疫苗和宫颈癌筛查。

E-mail:lilyzhang987@163.com

