

HPV L1 衣壳蛋白在不同宫颈病变的表达及临床意义

智艳芳¹ 李肖甫¹ 班振英² 邱翠¹ 荣守华¹ 张新¹ 张展¹

基金项目:河南省科技厅基础科技攻关课题(122300410036)

作者单位:450052 郑州市,郑州大学第三附属医院细胞室¹,病理科²

通讯作者:智艳芳, E-mail: zhiyanfang1980@126.com

【摘要】 目的 探讨人乳头状瘤病毒(human papillomavirus, HPV)L1 衣壳蛋白在不同宫颈病变脱落细胞中的表达及临床意义。方法 收集 2012 年 1 月至 2013 年 7 月在我院经第二代杂交捕获法检测 HPV DNA 阳性患者的宫颈脱落细胞标本 312 份,采用 CytoReact HPV L1 试剂盒检测壳蛋白在宫颈脱落细胞中的表达,并追踪其组织病理结果。结果 HPV L1 衣壳蛋白定位于细胞核,阳性细胞其细胞核着色为红褐色颗粒,位于鳞状细胞的表层,基底细胞无表达。312 份宫颈液基细胞学标本中有 105 份 HPV L1 衣壳蛋白呈阳性表达,总阳性率为 33.65%(105/312),其中未见上皮内病变或恶性细胞(negative for intraepithelial lesion or malignancy, NILM)为 27.33%(47/172);未明确意义的非典型鳞状上皮细胞(atypical squamous cell of undermined significance, ASC-US)为 36.92%(24/65);不排除高度鳞状上皮病变的非典型鳞状上皮细胞(ASC of can not exclude high-grade squamous intraepithelial lesion, ASC-H)为 21.43%(3/14);低度鳞状上皮内病变(low-grade squamous intraepithelial lesion, LSIL)为 69.44%(25/36);高度鳞状上皮内病变(high-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL)为 28.57%(6/21);鳞癌(squamous cell carcinoma, SCC)为 0.00%(0/4)。六组间 HPV L1 衣壳蛋白阳性表达率差异有统计学意义($P < 0.05$),其中 LSIL 与 HSIL 相比,ASC-US/LSIL 与 ASC-H/HSIL 相比,LSIL 与 HSIL/SCC 相比,LSIL/ASC-H 与 HSIL/SCC 相比,NILM 与 LSIL 相比,HPV L1 衣壳蛋白阳性表达率差异均有统计学意义(P 均 < 0.05),且随宫颈细胞学病变程度的加重,HPV L1 衣壳蛋白表达呈下降趋势。312 例患者中有 143 例追踪到组织学结果,其中 HPV L1 衣壳蛋白阳性表达的有 46 例,总阳性率为 32.17%(46/143),其中慢性宫颈炎为 27.08%(13/48),宫颈上皮内瘤样病变 I 级(cervical intraepithelial neoplasia I, CIN I)为 48.84%(21/43),CIN II 为 33.33%(8/24),CIN III 为 17.39%(4/23),SCC 为 0.00%(0/5)。五组间 HPV L1 衣壳蛋白阳性表达率差异有统计学意义($P < 0.05$)。CIN I 与 CIN II/CIN III 相比,慢性宫颈炎与 CIN I 相比 HPV L1 衣壳蛋白阳性率差异均有统计学意义(P 均 < 0.05),且随宫颈组织学病变程度加重,HPV L1 衣壳蛋白表达呈下降趋势。以 30 岁为界将患者分为两组,其中 ≤ 30 岁组 HPV L1 衣壳蛋白阳性率为 44.00%(44/100); > 30 岁组 HPV L1 衣壳蛋白阳性率为 28.77%(61/212),两组间差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 随宫颈病变程度加重,HPV L1 衣壳蛋白表达呈下降趋势,HPV L1 衣壳蛋白检测对宫颈鳞状上皮内病变有一定的预测作用。

【关键词】 人乳头状瘤病毒;L1 壳蛋白;宫颈上皮内瘤变;宫颈癌

doi:10.3969/j.issn.1674-7151.2013.03.003

The expression and clinical significance of human papillomavirus L1 caspid protein in different cervical lesions

ZHI Yan-fang¹, LI Xiao-fu¹, Ban Zhen-ying², et al. ¹Department of Cytopathology, the Third Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China ²Department of Pathology, the Third Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China

【Abstract】 **Objective** To explore the expression and clinical significance of human papillomavirus (HPV) L1 caspid protein in cytologic specimens of the different cervical lesions. **Methods** 312 patients in our hospital during Jan 2012 to Jun 2013, received examinations of liquid-based cytology and were confirmed high risk HPV positive by hybrid capture II method at the same time. HPV L1 caspid protein in cytologic specimens of cervix were detected by immune tissue/cell chemical technology, and followed-up the histopathologi-

cal results. **Results** HPV L1 capsid protein localized in nucleus, which was brunneous grains. It's expressed on squamocellular ecdron, not on basal cell. In 312 samples, 105 cases HPV L1 protein were positive in exfoliated cervical cells, the total positive rate was 33.65% (105/312), in which negative for intraepithelial lesion or malignancy (NILM) was 27.33% (47/172), atypical squamous cell of undermined significance (ASC-US) was 36.92% (24/65), ASC of can not exclude high-grade squamous intraepithelial lesion (ASC-H) was 21.43% (3/14), low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL) was 69.44% (25/36), high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL) was 28.57% (6/21) and squamous cell carcinoma (SCC) was 0.00% (0/4). There was significant difference between LSIL and HSIL, ASC-US/LSIL and ASC-H/HSIL, LSIL and HSIL/SCC, LSIL/ASC-H and HSIL/SCC, NILM and LSIL ($P < 0.05$). With the cervical lesions degree aggravating, the expression of HPV L1 protein was on the decline. In 312 patients with 143 cases traced to the histologic results, and there were 46 cases with the HPV L1 protein positive, the total positive rate was 32.17% (46/143), in which chronic cervicitis was 27.08% (13/48), cervical intraepithelial neoplasia I (CIN I) was 48.84% (21/43), CIN II was 33.33% (8/24), CIN III was 17.39% (4/23) and SCC was 0.00% (0/5). There was significant difference between CIN I and CIN II/CIN III, chronic cervicitis and CIN I ($P < 0.05$). The expression level of HPV L1 capsid protein showed a decreasing trend with aggravation of cervical lesions. 312 cases were divided into two groups by 30 years of age, and there was significant difference in the HPV L1 capsid protein expression between two age groups ($P < 0.05$). **Conclusion** The positive rate of HPV L1 capsid protein is decreased with the cervical lesion progression. HPV L1 capsid protein detection has certain predict effect to the cervical squamous intraepithelial lesions.

【Key words】 HPV; L1 capsid protein; Cervical intraepithelial neoplasia; Cervical cancer

宫颈癌是最常见的女性生殖系统肿瘤, 严重威胁女性健康。近年来, 其发病率呈现上升趋势, 且发病年龄也趋于年轻化。研究^[1,2]发现, 高危型人乳头状瘤病毒 (human papillomavirus, HPV) 持续性感染是宫颈癌和癌前病变的主要原因。在宫颈癌的组织标本中 HPV 阳性检出率高达 99.7%^[3]。目前临床上采用 HPV 联合宫颈细胞学检测用于宫颈癌早期筛查, 大大降低了宫颈癌的发生率, 但由于缺乏预测宫颈病变发展与转归的标志物, 往往导致宫颈癌癌前病变过度治疗, 不仅危害了患者的身体健康, 同时也增加了患者的精神压力和经济负担。HPV L1 衣壳蛋白为 HPV 疫苗的主要抗原, 其表达与 HPV 病毒的复制和感染密切相关, 但在病毒整合到宿主 DNA 上以后逐渐消失, 而后者即 HPV 病毒整合到宿主 DNA 上则是引发宫颈恶变的重要环节。本文研究的主要目的为用不同宫颈病变的细胞学涂片来检测 HPV L1 衣壳蛋白在细胞中的表达情况, 探讨其在宫颈病变预后判定中的临床价值, 将不同宫颈病变患者分流以便选择更加合理的治疗方案。

1 资料与方法

1.1 临床资料 收集 2012 年 1 月至 2013 年 7 月到我院妇科门诊就诊, 经第二代杂交捕获 (hybrid capture II, HC2) 法检测 HPV DNA 阳性的宫颈液基细胞学 (cervical liquid-based cytology, TCT) 标本 312 份, 患者年龄 18~72 岁, 中位年龄 36 岁, 均有性生活史。利用液基标本重新制片检测 HPV L1 衣壳蛋白表达情况, 取患者可疑病灶活检, 并追踪其组织

病理结果。

1.2 方法

1.2.1 HPV L1 衣壳蛋白检测 免疫细胞化学法检测 HPV L1 衣壳蛋白。使用 CytoReact HPV L1 检测试剂盒, 操作步骤严格按照试剂盒说明书进行。所有染色均用已知阳性标本做阳性对照, F 液代替一抗做阴性对照。因同时采用核酸水平和免疫水平双重检测 HPV L1 衣壳蛋白, 能检测 0.01 pg (10^{-12} g) 微量的同源活性 HPV L1 衣壳蛋白, 检测的灵敏度为常规免疫组化试剂盒的 30 倍。

判断标准: 在宫颈脱落细胞 TCT 片中只要有一个被染红的细胞核即可诊断为 HPV L1 阳性标本。

1.2.2 HPV DNA 检测 采用 HC2 检测 HPV DNA, 使用化学发光技术检测杂交信号放大, 是一种半定量手段。试剂盒购自 QIAGEN 公司, 操作严格按照说明书进行。

1.2.3 细胞病理学检查 将宫颈刷插入患者宫颈外口, 顺时针转动 3~5 圈, 采集宫颈表面及宫颈管内脱落细胞, 宫颈刷在保存液中振荡 10 次, 将细胞洗脱后密封, 贴好标签后送检, 采用新柏氏膜式液基电脑制片及巴氏染色技术染色。

所有细胞涂片均由本院细胞病理室三名专家盲审诊断。判读采用 2001 版 Bethesda 诊断标准。具体分为: 未见上皮内病变或恶性细胞 (negative for intraepithelial lesion or malignancy, NILM)、未明确意义的非典型鳞状上皮细胞 (atypical squamous cell of undermined significance, ASC-US)、不排除高度鳞状

上皮病变的非典型鳞状上皮细胞(ASC of can not exclude high-grade squamous intraepithelial lesion, ASC-H)、低度鳞状上皮内病变(low-grade squamous intraepithelial lesion, LSIL)、高度鳞状上皮内病变(high-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL)及鳞癌(squamous cell carcinoma, SCC)。

1.2.4 组织病理学检查 由专职医师进行阴道镜下宫颈可疑病灶的多点活检或 3、6、9、12 点常规取材,送病理室制石蜡切片。我院三名组织病理学专家进行显微镜下诊断,所有诊断都遵照世界卫生组织分类标准执行。宫颈组织病理分为:慢性宫颈炎、宫颈上皮内瘤样病变 I 级(cervical intraepithelial neoplasia, CIN I)、CIN II、CIN III 及 SCC。

1.3 统计学处理 用 SPSS17.0 软件进行统计学分析,各组间多个率的比较用 R×C 列联表的 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HPV L1 衣壳蛋白的阳性表达和定位情况 HPV L1 衣壳蛋白定位于细胞核,阳性细胞其细胞核着色为红褐色颗粒,位于鳞状细胞的表层,基底细胞无表达(图 1)。

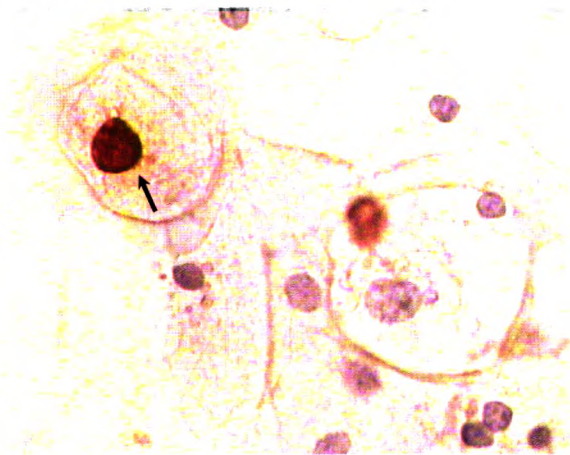


图 1 HPV L1 衣壳蛋白阳性细胞($\times 400$)

注:箭头所示为阳性细胞细胞核

2.2 HPV L1 衣壳蛋白在宫颈细胞学不同级别病变中的表达情况 312 例患者中,细胞学结果正常的为 172 例,异常的为 140 例,其中 ASC-US 65 例,ASC-H 14 例,LSIL 36 例,HSIL 21 例,SCC 4 例。312 份 TCT 标本中有 105 份 HPV L1 衣壳蛋白呈阳性表达,总阳性率为 33.65%(105/312),其中 NILM 阳性率为 27.33%(47/172);ASC-US 为 36.92%(24/65);ASC-H 为 21.43%(3/14);LSIL 为 69.44%(25/36);HSIL 为 28.57%(6/21);SCC 为 0.00%(0/4)。六组间 HPV L1 衣壳蛋白阳性率差异有统计学意义 ($\chi^2 =$

25.103, $P = 0.000$)。LSIL 与 HSIL 相比,ASC-US/LSIL 与 ASC-H/HSIL 相比,LSIL 与 HSIL/SCC 相比,LSIL/ASC-H 与 HSIL/SCC 相比,NILM 与 LSIL 相比,HPV L1 衣壳蛋白阳性率差异均有统计学意义(P 均 < 0.05),且随宫颈细胞学病变程度的加重,HPV L1 衣壳蛋白阳性表达呈下降趋势,详见表 1。

表 1 HPV L1 衣壳蛋白在细胞学不同级别病变中的表达情况[n(%)]

细胞学分组	例数	HPV L1 衣壳蛋白阳性率
NILM	172	47(27.33)
ASC-US	65	24(36.92)
ASC-H	14	3(21.43)
LSIL	36	25(69.44)
HSIL	21	6(28.57)
SCC	4	0(0.00)
合计	312	105(33.65)

注:①LSIL 与 HSIL 相比, $\chi^2 = 8.9317, P = 0.0028$;ASC-US/LSIL 与 ASC-H/HSIL 相比, $\chi^2 = 5.5246, P = 0.0188$;LSIL/ASC-H 与 HSIL/SCC 相比, $\chi^2 = 6.8867, P = 0.0087$;LSIL 与 HSIL/SCC 相比, $\chi^2 = 12.1913, P = 0.0005$;②NILM 与 LSIL 相比, $\chi^2 = 23.33, P = 0.000$

2.3 HPV L1 衣壳蛋白在宫颈组织学不同级别病变中的表达情况 312 例患者中追踪到组织学结果的有 143 例,其中 HPV L1 衣壳蛋白阳性表达的有 46 例,HPV L1 蛋白的总阳性率为 32.17%(46/143)。其中慢性宫颈炎的阳性率为 27.08%(13/48),CIN I 为 48.84%(21/43),CIN II 为 33.33%(8/24),CIN III 为 17.39%(4/23),SCC 为 0.00%(0/5),五组间 HPV L1 衣壳蛋白阳性率差异有统计学意义 ($\chi^2 = 10.732, P = 0.030$)。慢性宫颈炎与 CIN I 相比,CIN I 与 CIN II/CIN III 相比,HPV L1 衣壳蛋白阳性率差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05)。且随宫颈组织学病变程度加重,HPV L1 蛋白阳性表达率呈下降趋势,详见表 2。

表 2 HPV L1 衣壳蛋白在组织学不同级别病变中的表达情况[n(%)]

组织学分组	例数	HPV L1 衣壳蛋白阳性率
慢性宫颈炎	48	13(27.08)
CIN I	43	21(48.84)
CIN II	24	8(33.33)
CIN III	23	4(17.39)
SCC	5	0(0.00)
合计	143	46(32.17)

注:①CIN I 与 CIN II/CIN III 相比, $\chi^2 = 5.2521, P = 0.0219$;②慢性宫颈炎与 CIN I 相比, $\chi^2 = 4.5864, P = 0.0322$

2.4 HPV L1 衣壳蛋白在不同年龄患者中的表达情

况 以 30 岁为界将患者分为两组, 其中 ≤ 30 岁组 100 例, HPV L1 衣壳蛋白阳性者 44 例, 阳性率为 44.00%; > 30 岁组 212 例, HPV L1 衣壳蛋白阳性者 61 例, 阳性率为 28.77%, 两组间 HPV L1 衣壳蛋白阳性率差异有统计学意义 ($\chi^2 = 7.0555, P = 0.0079$)。详见表 3。

表 3 HPV L1 衣壳蛋白在不同年龄组中的表达情况 [n(%)]

年龄	例数	HPV L1 衣壳蛋白阳性率
≤ 30 岁	100	44(44.00)
> 30 岁	212	61(28.77)
合计	312	105(33.65)

3 讨论

HPV 为直径 55 nm、无包膜、二十面立体对称的球状病毒, 其基因组具有典型的多瘤病毒基因组结构, 包括 7 个早期基因和 2 个晚期基因。2 个晚期基因 L1、L2 编码两个结构蛋白, 其中 L1 衣壳蛋白是 HPV 感染复制早期的主要结构蛋白, 其含量超过 L2 的 3~5 倍^[4]。HPV L1 蛋白位于病毒表面, 可保护病毒基因组不受核酸酶的破坏, 保持病毒致病活性。同时, L1 衣壳蛋白为外来抗原类物质, 可识别和侵袭宿主细胞的特定部位, 在病毒黏附宿主细胞、识别特异性病毒受体、协助 HPV DNA 入胞入核转运中均发挥重要作用, 是免疫反应攻击病毒和病毒感染细胞的主要靶位。人体能否抵御 HPV 感染主要取决于机体能否在感染部位形成快速、强大的细胞和体液免疫反应。HPV L1 衣壳蛋白的表达与感染早期 HPV 病毒的复制密切相关, HPV 感染机体后, 最初往往无症状, 因为此时病毒基因组 DNA 以游离形式存在于宿主染色体外, 宿主细胞可正常分化, HPV L1 衣壳蛋白单体与 T 细胞及 I/II 类主要组织相容性复合物形成免疫复合物, 激活免疫连锁反应并在局部形成高浓度的免疫抗体, 病毒可被免疫清除, 宫颈病变往往有自愈倾向^[5]; 当宿主免疫状态低下, 或病毒本身的致病性较强, 病毒便开始复制, 并且病毒 DNA 可有机会整合到宿主细胞 DNA 中, 而 HPV DNA 整合现象是宫颈病变发展的重要标志^[6]。当 HPV DNA 与宿主染色体发生整合后, 病毒 DNA 片段将永久插入宿主染色体中, 病毒癌基因被激活, 随宿主细胞分裂而不断表达, 导致上皮细胞不能成熟化, 病毒完整生活周期无法顺利完成, HPV L1 衣壳蛋白表达逐渐消失, 机体不能有效刺激免疫反应, 使瘤变细胞发生免疫逃逸, 最终引发宫颈病变或病变的进展^[7]。因此, 通过检测 HPV L1 衣壳蛋白的表达

可以分析病毒感染的阶段及感染状态以及机体能是否对 HPV 具有免疫力, 从而预测宫颈病变的可能发展趋势。

本文研究采用免疫细胞化学法检测 HPV L1 衣壳蛋白在宫颈脱落细胞中的表达, 结果显示: 细胞学结果从低度病变到高度病变再到癌, HPV L1 衣壳蛋白阳性表达率分别为 69.44%、28.57% 和 0.00%, 呈明显下降趋势。按细胞学病变从轻到重顺序 (ASCUS、LSIL、ASC-H、HSIL、SCC) 将病变级别合并后比较, 差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05)。细胞学结果显示, 随宫颈细胞学病变程度加重, HPV L1 衣壳蛋白阳性表达率呈下降趋势; 组织学结果从 CIN I、CIN II、CIN III 到癌, HPV L1 衣壳蛋白阳性表达率分别为 48.84%、33.33%、17.39% 和 0.00%, 也呈明显下降趋势。且低级别病变 (CIN I) 与高级别病变 (CIN II、CIN III) 间差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。组织学结果显示, 随宫颈组织学病变程度的加重, HPV L1 衣壳蛋白阳性表达率也呈明显下降趋势。即无论是按细胞病理学分组还是按组织病理学分组, HPV L1 衣壳蛋白阳性表达率均随宫颈病变的加重呈下降趋势, SCC 组 HPV L1 衣壳蛋白零表达。可见, HPV L1 衣壳蛋白的表达与宫颈病变的程度密切相关, 因此, 细胞学诊断为 HSIL 且 HPV L1 衣壳蛋白表达阴性的宫颈病变患者, 进展的可能相当大, 必须提高警惕, 及时治疗。有学者^[8]对 274 例高危型 HPV 感染的患者进行研究, 发现 HPV L1 表达的阳性率分别为 CIN I 83.53%、CIN II 41.81%、CIN III 3.13%、SCC 0.00%, 本文研究结果与其相似。此外, 还有多位学者^[9-11]的研究与本文研究相符, 均提示在宫颈病变进展过程中, L1 壳蛋白表达缺失可能发挥重要作用。由于 HPV L1 衣壳蛋白只表达在复制过程中的病毒颗粒上, 在病毒整合到宿主 DNA 以后逐渐消失, 所以, 伴随宫颈病变的进展, HPV L1 衣壳蛋白的表达状态可反映病毒不同的感染阶段及感染状态, 从而对病变的可能发展趋势进行预测。Rauber 等^[12]用免疫组化方法分析 279 例高危型 HPV 感染的 CIN (组织学诊断为 CIN I ~ II) 细胞涂片中 HPV L1 衣壳蛋白表达, 并随访 25 个月, 发现 HPV L1 阳性患者中 49.1% 自然消退, 41.5% 未进展, 仅有 9.4% 进展; 而 HPV L1 阴性患者中 25.9% 进展, 33.3% 自然消退, 40.7% 未进展。Hilfrich 等^[13]对 318 名 HPV 感染 LSIL 的患者随访 6 个月, 发现 HPV L1 衣壳蛋白阳性病变自然消退率和进展率与 HPV L1 阴性组相比, 差异有统计学意义, 且 HPV L1 的表达与 LSIL

的进展与消退呈线性关系。可见, HPV L1 衣壳蛋白检测对宫颈病变的发展与转归有重要的预测价值。

本文研究还发现, 在 HPV 感染患者中, 细胞学为 NILM 的患者其 HPV L1 衣壳蛋白的阳性表达率 (27.33%) 明显低于 LSIL (69.44%) ($\chi^2=23.33, P=0.000$); 组织学为慢性炎症患者的 HPV L1 衣壳蛋白的阳性表达率 (27.08%), 也明显低于 CIN I 患者 (48.84%) ($\chi^2=4.5864, P=0.0322$)。这可能是由于在 NILM 患者及慢性宫颈炎患者中有相当一部分处于潜伏感染状态或者为少量或无病毒复制状态; 当然也有可能是病毒整合入宿主 DNA, 但还未引起形态学改变。由于本文研究只是一个时点上单次检测所得数据, 并不能确定阳性或阴性表达状态是否持续存在, 若能对 HPV L1 衣壳蛋白进行追踪监测, 对于分析病毒的感染状态及病变的预后将更有意义。此外本文研究还发现, < 30 岁的妇女其 HPV L1 衣壳蛋白的阳性表达率明显高于 30 岁以上的妇女 ($\chi^2=7.0555, P=0.0079$), 这与 Rauber 等^[12]的报道相近, 提示 HPV L1 衣壳蛋白的表达可能与年龄相关。Torres 等^[14]研究表明, 年轻女性更易感染高危型 HPV, 但其清除病毒的能力却比年长女性强, 这是由于年轻女性在病毒整合入宿主 DNA 前, L1 蛋白可以正常表达的早期感染阶段, 就可将病毒彻底清除掉; 而年长女性尤其是进入绝经期的女性, 若病毒未被及时清除而形成持续感染, 就会与宿主 DNA 整合, 导致 L1 蛋白失表达, 同时由于机体的自身免疫力降低, 两者相互作用更易使原有病变进展。因此, 与年轻女性相比, 感染 HPV 或有宫颈病变的老年女性更应引起临床医师及患者本人的重视。另外, 临床工作中应将 HPV L1 衣壳蛋白检测结合细胞学和高危型 HPV DNA 结果进行综合分析, 才能更准确、更全面的对病变做出判断。

综上所述, HPV L1 衣壳蛋白的表达与宫颈病变的程度密切相关, 对宫颈病变的发展与转归有重要的预测价值。在宫颈细胞学联合 HPV-DNA 检测筛查宫颈癌的前提下, 联合 HPV L1 衣壳蛋白检测有助于指导临床医生对宫颈病变患者进行最佳的分流管理与治疗。

4 参考文献

1 Pierce Campbell CM, Menezes LJ, Paskett ED, et al. Prevention of invasive cervical cancer in the United States: past, present, and future. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2012, 21: 1402-1408.

2 Ward KK, Shah NR, Saenz CC, et al. Changing demographics of cervical cancer in the United States (1973-2008). *Gynecol Oncol*, 2012, 126: 330-333.

3 Miura S, Matsumoto K, Oki A, et al. Do we need a different strategy for HPV screening and vaccination in East Asia? *Int J Cancer*, 2006, 119: 2713-2715.

4 Hilfrich R, Hariri J. Prognostic relevance of human papillomavirus L1 capsid protein detection within mild and moderate dysplastic lesions of the cervix uteri in combination with p16 biomarker. *Anal Quant Cytol Histol*, 2008, 30: 78-82.

5 van Poelgeest MI, Nijhuis ER, Kwappenberg KM, et al. Distinct regulation and impact of type 1 T-cell immunity against HPV16 L1, E2 and E6 antigens during HPV16-induced cervical infection and neoplasia. *Int J Cancer*, 2006, 118: 675-683.

6 Skiba D, Mehlhorn G, Fasching PA, et al. Prognostic significance of serum antibodies to HPV-16 L1 virus-like particles in patients with invasive cervical cancer. *Anticancer Res*, 2006, 26: 4921-4926.

7 Turan T, Kalantari M, Calleja-Macias IE, et al. Methylation of the human papillomavirus-18 L1 gene: a biomarker of neoplastic progression? *Virology*, 2006, 349: 175-183.

8 Huang MZ, Li HB, Nie XM, et al. An analysis on the combination expression of HPV L1 capsid protein and p16INK4a in cervical lesions. *Diagn Cytopathol*, 2010, 38: 573-578.

9 Skiba D, Mehlhorn G, Fasching PA, et al. Prognostic significance of serum antibodies to HPV-16 L1 virus-like particles in patients with invasive cervical cancer. *Anticancer Res*, 2006, 26: 4921-4926.

10 Lee H, Lee KJ, Jung CK, et al. Expression of HPV L1 capsid protein in cervical specimens with HPV infection. *Diagn Cytopathol*, 2008, 36: 864-867.

11 Stanley M. Immune responses to human papillomavirus. *Vaccine*, 2006, 24: 16-22.

12 Rauber D, Mehlhorn G, Fasching PA, et al. Prognostic significance of the detection of human papilloma virus L1 protein in smears of mild to moderate cervical intraepithelial lesions. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2008, 140: 258-262.

13 Hilfrich R, Hariri J. Prognostic relevance of human papillomavirus L1 capsid protein detection within mild and moderate dysplastic lesions of the cervix uteri in combination with p16 biomarker. *Anal Quant Cytol Histol*, 2008, 30: 78-82.

14 Torres Lobaton A, Rojo Herrera G, Torres Rojo A, et al. Cervical cancer. Current view of its epidemiology and risk factors. *Ginecol Obstet Mex*, 2004, 72: 466-474.

(收稿日期: 2013-08-10)

(本文编辑: 杨军)