

· 综述 ·

HPV 与宫颈癌及癌前病变的研究进展

田凌君 吴素慧 李雪 高艺敏

030032 太原,山西医科大学附属大医院妇产科

通信作者:吴素慧,Email:shwu1215@163.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.1008-1372.2017.09.047

【摘要】 高危型人类乳头瘤病毒(HR-HPV)已被确定为下生殖道癌前病变及浸润性癌发生发展的必要因素,其中宫颈癌在女性生殖道恶性肿瘤中是最常见的。HPV 导致宫颈恶性转化的分子生物学机制以及 HPV 的流行病学信息为医师提供了许多早期发现和早期干预的战略。近年来,我国宫颈癌发病率及死亡率出现了抬头趋势。笔者就 HPV 与宫颈癌及癌前病变的研究进展作一综述。

【关键词】 乳头状瘤病毒科;宫颈肿瘤;综述

Advances in the research of HPV and cervical cancer and precancerous lesions Tian Lingjun, Wu Suhui, Li Xue, Gao Yimin

Department of Obstetrics and Gynecology, Shanxi Da Yi Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030022, China

Corresponding author: Wu Suhui, Email:shwu1215@163.com

【Abstract】 High-risk Human papilloma virus (HR-HPV) has been identified as a necessary factor for the development of precancerous lesions and invasive carcinoma of the genital tract, among which cervical cancer is the most common cancer in the female genital tract. The molecular biological mechanism of HPV leading to malignant transformation of cervix and the epidemiological information of HPV provide us with many strategies for early detection and early intervention of cervical lesions. In recent years, the incidence and mortality of cervical cancer in our country had the trend of increasing. This article reviews the research progress of HPV and cervical cancer and precancerous lesion.

【Key words】 Papillomaviridae; Uterine cervical neoplasms; Review

全球每年约有 450 万人被诊断为人类乳头瘤病毒(High-risk human papilloma virus, HR-HPV)相关的癌症^[1],其中有 53 万人被确诊为宫颈癌,大约有 27.5 万人因宫颈癌去世^[2],可见世界宫颈癌负担是极重的。同时由于数据采集的局限性,研究者认为这些数据仍然低估了宫颈癌的实际负担^[3]。近年来,我国宫颈癌发生率有明显上升和年轻化趋势,严重威胁着妇女的生命健康^[4]。HPV 是导致大多数宫颈癌的原因,使宫颈癌成为目前所有癌症中唯一病因明确、可以有效预防、早期发现和治疗甚至彻底根除的癌症。近年来人类对 HPV 分子生物学的积极探索,发现了新的基因参与癌症的发生发展,特别是宫颈癌,为个性化治疗创造了前景。

1 HPV 生物学特性

HPV 属于乳头瘤病毒科,是一种无包膜的小 DNA 病毒,基因组为环状双链 DNA,对人类皮肤和黏膜上皮细胞均有特殊的亲嗜性^[5]。病毒基因组约含 8 000 个碱基对,分为早期区、晚期区和非编码区。其中早期区含有 6 个基因(E1、E2、E4、E5、E6、E7),编码与病毒复制、转录调控、翻译和细胞转化等有关的蛋白。晚期区含有 2 个基因(L1、L2),负责编码病毒衣壳蛋白,在 HPV 内存过程中发挥重要作用^[6]。L1 编码病毒主要衣壳蛋白,HPV 疫苗的研发即是针对主要衣

壳蛋白的。L2 编码次要衣壳蛋白,是抗体的主要识别位点。非编码区含有多个结合位点,通过与转录因子的相互作用,调节基因的转录与病毒复制。对 HPV 生物学特征更好的理解是 HPV 相关疾病检测和 HPV 疫苗开发的重要基础。

2 HPV 分型

根据病毒核苷酸序列的不同,到目前为止,已发现的 HPV 有 200 余种,包括皮肤型 HPV,可以导致良性病变如皮肤疣;黏膜型 HPV 能够引起良性乳头状瘤、肛门生殖器黏膜的上皮内肿瘤和浸润性癌以及呼吸系统和上消化道的病变^[3]。HPV 感染生殖器黏膜类型分为高危型和低危型,这种分类是基于人类已经获得的流行病学证据,通过分析它们与良性病变、癌前病变和癌症的联系获得的^[7],高危型包括 16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59;低危型包括 6、11、40、42、43、44、54、61、70、72、81。

3 HPV 致病机制

3.1 HPV DNA 与宿主染色体整合 导致宫颈癌变有多种因素,而 HPV DNA 与宿主基因的整合是癌前病变发生、发展的基础,是宫颈细胞永生生化过程中的重要步骤^[8]。随着宫颈病变程度的加重,HPV 基因组整合率逐渐增加,HPV 基因整合可能是宫颈癌演变的早期标志^[9]。病毒感染宿主细胞后,宿主基因变得不稳定,容易断裂或错配,当病毒量达到一

定程度后便发生病毒 DNA 与宿主基因的整合^[10]。2015 年,我国科学家团队首次解析了 HPV 基因整合机制,HPV 感染后会激活人体中由同源的微小 DNA 片段介导的 DNA 修复机制,HPV 的 DNA 就会抢在这些同源的微小 DNA 片段前面将自身的 DNA 融合到断裂的宿主基因组中去完成整合。Hu 等^[11]利用高通量病毒整合检测方法找到 3 667 个 HPV 整合位点,除了以往发现的一些频繁整合位点 POU5F1B、FHIT、KLF12、KLF5、LRP1B 和 LEPREL1 外,研究人员还发现了一些新的位点:HMGA2、DLG2 及 SEMA3D。

3.2 E2 的致病机制 E2 蛋白由氨基端结构域、羧基端结构域以及可变的铰链区组成。整合是病毒致病的关键,而它常发生在 E1、E2 ORF(开放阅读框)附近,导致 E1、E2 基因编码区断裂,尤其是 E2 的缺失,而 E2 蛋白是一种 DNA 结合蛋白,可与 E6、E7 启动子上特异的 DNA 识别序列相结合,抑制转录起始,使细胞周期终止于 G1 期,下调 E6、E7 基因的转录。E2 除了在转录水平上调 E6、E7 的表达外,还可直接与蛋白作用,抑制 E6、E7 致癌活性。有研究显示 E2 可以不依赖 HPV 而直接与其他蛋白作用影响细胞增殖。

3.3 E4 的致病机制 在 HPV 紧凑的 8 000 个碱基对中,存在不同基因之间的重叠和选择性剪切的广泛使用^[12]。E2 ORF 不同基因框编码了 E2、E4 蛋白,即 E4 ORF 包含在 E2 ORF 内,E4 蛋白首先通过激酶干扰细胞周期的 S 期和 G2 期,完成其结构和功能的修改,并且通过相关蛋白酶而退出细胞周期,达到细胞永生,这些相关蛋白酶包括蛋白激酶 A、细胞周期蛋白依赖性激酶、MAP 激酶以及蛋白激酶 C^[13]。E4 在激酶的作用下,破坏细胞角蛋白的关联,最终导致淀粉样纤维及蛋白网络的裂解,即形成挖空细胞,释放病毒。E4 蛋白很容易通过免疫组化表达,可作为提示病毒感染的生物标志物,其表达量也与疾病的严重程度相关^[12]。

3.4 E5 的致病机制 E5 表达能力及活性均较弱,必须在 E2 协同作用下才能合成蛋白。E5 蛋白是最小的转化蛋白,含有两个功能域,氨基端疏水域与羧基端亲水域,疏水域与 E5 蛋白在转化细胞膜上的插入位置相关,亲水域能够诱导 DNA 合成。另外 E5 蛋白可以与表皮生长因子受体、血小板生长因子受体和集落刺激因子受体结合,通过影响信号转导途径,调节细胞周期,促进细胞转化、增殖,减少细胞凋亡,从而引起细胞永生化和向恶性转化。同时 E5 还具备降低 MHC 表达、抑制缝隙连接、协同 Ras 转化细胞等功能^[14]。

3.5 E6 的致病机制 E6 蛋白主要通过 p53 结合而致病,p53 是一种重要的肿瘤抑制基因,控制着基因表达谱中所涉及的各种途径^[15],其中包括最近发现的生化通路,如 IL-7RA 端粒侵蚀连接、细胞代谢等^[16]。E6 蛋白通过 E6 相关蛋白(E6-AP)的介导与 p53 结合,经过泛素依赖途径降解 p53 蛋白,从而失去其抑癌作用。另一方面,p53 的基因 C 端有抑制转录作用,E6 可直接与 p53 基因 C 端结合,阻止 p53 与蛋白结合,降解 p53 蛋白。E6 蛋白能在转录后水平上调 MYC 的表达,E6 与 MYC 复合物可激活端粒酶逆转录酶(hTERT)的转录,从而激活端粒酶,帮助细胞逃过免疫监控,而不能正常的衰老和死亡。同时 E6 蛋白还与其他抑癌蛋白 Bax 和 Bak 结合而使其失活,导致细胞凋亡失控^[17]。另外通过降解 PDZ 蛋白、抑制 IRF-3 转录活性、阻止 Fas 信号通路、

抑制 Caspase 活化、激活表皮生长因子受体、激活 NOTCH1 等导致细胞恶性增殖。

3.6 E7 的致病机制 E7 蛋白的主要功能是与 Rb 蛋白结合而使 Rb 蛋白降解,从而使与 Rb 结合的 E2F 转录因子释放出来,这些游离的 E2F 转录因子会激活许多参与在 G1/S 期调控点的细胞周期调控基因,包括细胞周期蛋白 A、E 和 DNA 聚合酶,最终促进细胞无限增殖并且保持过度增殖状态^[15]。另外 RB 是多肿瘤抑制基因 p16 的负调控因子,因此,Rb 的失活导致 p16 上调,有利于细胞由 G1 期进入 S 期。除了 Rb,E7 还可与 Rb 家族的 p107 和 p130 结合,同样是使 E2F 因子释放而达到细胞永生。E7 也可与 AP-1 转录因子家族作用(C-Jun、JunB、C-Fos 等),激活细胞周期早期进展基因。E7 还可导致多种细胞周期负性调控的信号失效,例如抑制剂 P21 和 P27 介导的 G1/S 期停滞、TGF- β 介导的生长抑制等。另外,E7 同 R6 蛋白相同,可与 Bax 和 Bak 结合,造成细胞凋亡失控。

4 HPV 在宫颈癌筛查中的意义

许多发达国家宫颈癌发病率和死亡率发生了显著下降,与之形成鲜明对比的是,大部分发展中国家继续显示出宫颈癌的高发病率和高死亡率^[18],主要是由于对早期病变筛查和治疗的贫乏。相较于其他癌症而言,宫颈癌的筛查是最有效的^[19],筛查的最重要目标是降低死亡率^[20]。宫颈癌进展相对缓慢,通过早期检测癌前病变和进行适当的治疗来干扰这种级联进展^[21]。

HPV 感染的发生通常要比细胞形态学改变早,从病毒感染到引起细胞形态学改变的潜伏期较短,中位随访时间为 26 个月^[22]。波特兰的一项大样本(20 810 例)研究表明, ≥ 30 岁细胞学阴性的女性,在 10 年的前瞻性研究中,HPV16 或 HPV18 阳性的妇女的 CIN III + 的累积发病率分别为 20.7%、17.7%。Herbert^[23]对圣托马斯医院获得的 295 例细胞学检查进行分析表明单独 HPV 检测将会减少大约 80% 的宫颈病变。Isidean 与 Franco^[24]研究也表明,与单独细胞学筛查相比,用于筛查的 HPV 检测可以使宫颈癌发病率下降 60%~70%。这些都提示宫颈癌的筛查除细胞学检查外,病毒检查也是非常必要的。所以,将高危型 HPV 检测作为筛查手段,可以比通常采用的宫颈细胞学检测更有效地浓缩高风险人群,对临床具有指导作用^[25]。在新西兰等国家,对 20~69 岁的女性,正由每 3 年的细胞学筛查向每年 HPV 筛查过渡。预测 HPV 基因型筛查比目前采用的每 3 年一次细胞学筛查更有效,并且成本更低,这与澳大利亚和英国大规模的 HPV 筛查所获得的数据一致。2016 年 1 月,美国妇产科医师协会发布了宫颈癌的筛查和预防指南,指出对于 ≥ 25 岁的女性,也可以考虑用 FDA 批准的 HPV 检查为主的筛查。HPV DNA 检测能够为预测宫颈癌风险提供有效的措施,适合缺乏资源的地区^[26],尤其是一些病理阅片者严重缺乏的发展中国家。将 HPV 检测作为一种宫颈癌筛查的手段,这必将有助于宫颈癌的预防^[27]。

5 HPV 筛查方法

多达 40% 的 HPV 感染是混合性的,出于这个原因,准确识别高危型 HPV 型别对于揭露进展为宫颈癌的风险是非常

重要的。在过去的几年里,为筛查宫颈癌,人类开发了大量的检测高危型 HPV 的新方法,包括核酸杂交检测、PCR 检测、实时荧光定量 PCR 检测、基因芯片技术等^[28]。HPV 感染后,E6、E7 基因通过转录大量的 E6、E7 mRNA 而实现癌蛋白的表达,细胞发生高级别病变的风险大大增加。所以 E6、E7 mRNA 的大量表达是细胞发生高级别病变的一个信号^[29]。2006 年欧洲生殖器感染及肿瘤研究组织认为 HPV E6、E7 mRNA 检测应作为重点研究对象,2012 年被 FDA 批准的 Aptima HPV 是唯一针对高危型 HPV E6、E7 mRNA 的检测,属于新一代的检测。

在不影响高危型 HPV 检测性能的情况下,一些新奇的 HPV 检测技术是特别为偏远地区设计的,例如,通过自我采集标本来进行 HPV 检测,对生活在资源匮乏地区的女性是有用的,增加了筛查项目的可接受性和覆盖范围。当然,自我采集 HPV 检测的技术仍然需要标准化,一旦成功地完成,它有潜力成为大量贫困人口有价值的筛查工具,因此,有助于缓解这些国家的宫颈癌负担^[30]。

6 HPV 疫苗

宫颈癌是一个主要的人类健康问题,对宫颈癌疫苗的研究极为重要,这是近年来对宫颈癌控制的一个重要突破。HPV 疫苗包括两种,一种是预防性疫苗:通过重组表达衣壳蛋白 L1,诱发较高滴度的病毒中和抗体来预防 HPV 的感染。据美国疾控中心的调查显示,接种 HPV 疫苗使青少年的流行率下降 >59%,男性接种也可降低自己及性伴侣感染的风险^[31]。目前上市的 HPV 疫苗主要有两种,葛兰素史克的二价疫苗 Cervarix(针对 HPV16、18 型)和默沙东的四价疫苗 Gardasil(针对 HPV6、11、16、18 型);2014 年 12 月,美国默沙东公司研发的九价疫苗(针对 HPV6、11、16、18、31、33、45、52、58 型)获得美国食品药品监督管理局批准上市。二价及四价疫苗在发达国家已经被广泛性应用,2016 年 7 月,葛兰素史克公司的 HPV 疫苗在我国上市。另一种是治疗性疫苗:E6、E7 在正常组织中无表达,治疗性疫苗即是针对 E6、E7 蛋白,通过诱导特异性的细胞免疫应答,阻止甚至清除 HPV 感染引起的病变及肿瘤^[32]。治疗性疫苗的出现为治愈宫颈癌提供了希望,但其推广还需大量临床研究及进一步探索。

随着 HPV 疫苗的广泛实施,HPV 感染和相关的病变可能会大幅减少。同时,预防性疫苗的接种也提高了群体的整体免疫力^[33]。HPV 疫苗和 HPV 检测的结合,以及细胞学分流被认为是防止宫颈癌的最佳选择^[34]。迄今为止,我国并没有组织成规模的 HPV 感染的流行病学调查,所以,针对我国 HPV 流行型别研制特定的疫苗显得尤为重要。

7 总结

随着对 HPV 的研究深入,笔者发现,从 HPV 感染到引起宫颈上皮内瘤变,进而导致宫颈癌的发生发展是一个连续漫长的过程,因此早期发现、尽早干预对于降低宫颈癌的发病率和死亡率有重要意义。尽管在许多国家,青少年和年轻女性接种 HPV 疫苗已经被证明是有效的,但预防性疫苗只覆盖了大约 70% 的致癌 HPV 类型,接种疫苗并不等于绝对安全,定期进行宫颈癌的筛查仍然很有必要。癌症治愈相当

困难,而且治疗往往会引起严重的、长期的不良反应,所以分子靶向研究迫切需要,能够使患者从个性化治疗中获益匪浅。总之,从一个整体的高度分析应对宫颈癌的策略,应该包括宫颈癌筛查、宫颈癌疫苗的应用以及分子靶向治疗的研究,它有可能为临床医生提供一套全面的诊断、治疗以及评估预后的工具,这预示着一个个性化医学的未来。

参考文献

- [1] Bonora M, Wiecekowsk MR, Chinopoulos C, et al. Molecular mechanisms of cell death: central implication of ATP synthase in mitochondrial permeability transition [J]. *Oncogene*, 2015, 34 (12): 1608. DOI:10.1038/ncr.2014.462.
- [2] Arbyn M, Castellsagué X, de Sanjosé S, et al. Worldwide burden of cervical cancer in 2008 [J]. *Ann Oncol*, 2011, 22 (12): 2675-2686. DOI:10.1093/annonc/mdr015.
- [3] Li J, Huang R, Schmidt JE, et al. Epidemiological features of Human Papillomavirus (HPV) infection among women living in Mainland China [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2013, 14 (7): 4015-4023.
- [4] 胡尚英,郑荣寿,赵方辉,等. 1989 至 2008 年中国女性子宫颈癌发病和死亡趋势分析 [J]. *中国医学科学院学报*, 2014, 36 (2): 119-125. DOI:10.3881/j.issn.1000-503X.2014.02.001.
- [5] Burk RD, Chen Z, Harari A, et al. Classification and nomenclature system for human Alphapapillomavirus variants: general features, nucleotide landmarks and assignment of HPV6 and HPV11 isolates to variant lineages [J]. *Acta Dermatovenol Alp Pannonica Adriat*, 2011, 20 (3): 113-123.
- [6] Prepelitsa ED, Razumovsky PN, Kintya PK. [Conditions for splitting protodioscine--the main glycoside from *Tribulus terrestris* L. by the enzymatic preparation from *Aspergillus niger* BKMt-33] [J]. *Prikl Biokhim Mikrobiol*, 1975, 11 (6): 901-905.
- [7] Lorenzi AT, Syrjänen KJ, Longatto-Filho A. Human papillomavirus (HPV) screening and cervical cancer burden. A Brazilian perspective [J]. *Virology*, 2015, 12: 112. DOI:10.1186/s12985-015-0342-0.
- [8] 胡家昌. 高危型 HPV DNA 与宿主基因整合及致癌机理的相关研究进展 [J]. *现代妇产科进展*, 2015, 24 (5): 384-386. DOI: 10.13283/j.cnki.xdfckjz.2015.05.019.
- [9] 魏文斐,苏桂栋,吴兰芳,等. 宫颈癌与癌前病变组织中 HPV-16 的整合感染状态 [J]. *南方医科大学学报*, 2015, 35 (1): 47-50. DOI:10.3969/j.issn.1673-4254.2015.01.09.
- [10] 时艳梅,叶红,肖长义. HPV DNA 整合、E2 缺失与宫颈癌演变的关系 [J]. *医学与哲学*, 2009, 30 (2): 56-57.
- [11] Hu Z, Zhu D, Wang W, et al. Genome-wide profiling of HPV integration in cervical cancer identifies clustered genomic hot spots and a potential microhomology-mediated integration mechanism [J]. *Nat Genet*, 2015, 47 (2): 158-163. DOI:10.1038/ng.3178.
- [12] Tan CL, Gunaratne J, Lai D, et al. HPV-18 E4 chimera: 2 new spliced transcripts and proteins induced by keratinocyte differentiation [J]. *Virology*, 2012, 429 (1): 47-56. DOI: 10.1016/j.viro.2012.03.023.
- [13] Doorbar J. The E4 protein: structure, function and patterns of expression [J]. *Virology*, 2013, 445 (1-2): 80-98. DOI: 10.1016/

- j. virol. 2013. 07. 008.
- [14] 杨慧伦, 张宗峰. 人乳头瘤病毒 16 型 E5 蛋白的生物学活性研究进展[J]. 疑难病杂志, 2015, 14(10): 1084-1087. DOI: 10.3969/j. issn. 1671-6450. 2015. 10. 029.
- [15] 魏朝朝, 李乐赛, 张弦. 人乳头瘤病毒 16E6 癌蛋白与宫颈癌发生的分子机制的研究进展[J]. 中国医师杂志, 2015, 17(10): 1596-1597. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1008-1372. 2015. 10. 054.
- [16] Akeel RA. Identification of HPV Integration and Genomic Patterns Delineating the Clinical Landscape of Cervical Cancer[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2015, 16(18): 8041-8045.
- [17] Klapsinou E, Argyri E, Panotopoulou E, et al. Bax and Bak expression in cervical smears of women with low-and high-risk HPV types: A study of 120 cases[J]. J Cytol, 2015, 32(4): 223-229. DOI: 10. 4103/0970-9371. 171222.
- [18] 朱富强, 彭树松, 唐娜, 等. 15815 例妇女宫颈病变早期筛查结果报告[J]. 中国医师杂志, 2016, 18(7): 1044-1047. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1008-1372. 2016. 07. 024.
- [19] Wentzensen N, Schiffman M, Palmer T, et al. Triage of HPV positive women in cervical cancer screening[J]. J Clin Virol, 2016, 76 Suppl 1: S49-S55. DOI: 10. 1016/j. jcv. 2015. 11. 015.
- [20] Jordan J, Arbyn M, Martin-Hirsch P, et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: recommendations for clinical management of abnormal cervical cytology, part 1 [J]. Cytopathology, 2008, 19(6): 342-354. DOI: 10. 1111/j. 1365-2303. 2008. 00623. x.
- [21] 沙兰娟, 金云兰, 刘曙. 297 例宫颈病变患者 HPV 检测结果分析[J]. 中国医师杂志, 2016, 18(增刊 1): 145-146. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1008-1372. 2016. z1. 069.
- [22] Cox T, Cuzick J. HPV DNA testing in cervical cancer screening: from evidence to policies[J]. Gynecol Oncol, 2006, 103(1): 8-11. DOI: 10. 1016/j. ygyno. 2006. 07. 030.
- [23] Herbert A. Primary HPV testing: a proposal for co-testing in initial rounds of screening to optimise sensitivity of cervical cancer screening[J]. Cytopathology, 2017, 28(1): 9-15. DOI: 10. 1111/cyt. 12334.
- [24] Isidean SD, Franco EL. Embracing a new era in cervical cancer screening[J]. Lancet, 2014, 383(9916): 493-494. DOI: 10. 1016/S0140-6736(13)62028-0.
- [25] 智艳芳, 李肖甫, 李雁青, 等. HPV DNA 检测诊断宫颈癌前病变的意义[J]. 当代医学, 2012, 18(26): 13-15. DOI: 10. 3969/j. issn. 1009-4393. 2012. 26. 008.
- [26] Castle PE, de Sanjosé S, Qiao YL, et al. Introduction of human papillomavirus DNA screening in the world: 15 years of experience [J]. Vaccine, 2012, 30 Suppl 5: F117-F122. DOI: 10. 1016/j. vaccine. 2012. 05. 071.
- [27] Lew JB, Simms K, Smith M, et al. Effectiveness Modelling and Economic Evaluation of Primary HPV Screening for Cervical Cancer Prevention in New Zealand [J]. PLoS One, 2016, 11(5): e0151619. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0151619.
- [28] Weinberg CR. HPV screening for cervical cancer in rural India [J]. N Engl J Med, 2009, 361(3): 305-306; author reply 306.
- [29] 刘甚佳, 尹利荣, 李洪林. 高危型 HPV 感染宫颈病变中 E6/E7 mRNA 的表达水平[J]. 天津医药, 2015, 43(2): 186-188. DOI: 10. 11958/j. issn. 0253-9896. 2015. 02. 019.
- [30] Tamalet C, Halfon P, Retraite LL, et al. Genotyping and follow-up of HR-HPV types detected by self-sampling in women from low socioeconomic groups not participating in regular cervical cancer screening in France [J]. J Clin Virol, 2016, 78: 102-107. DOI: 10. 1016/j. jcv. 2016. 02. 027.
- [31] 乔友林, 赵宇倩. 宫颈癌的流行病学现状和预防[J/CD]. 中华妇幼临床医学杂志: 电子版, 2015, 11(2): 1-6. DOI: 10. 3877/cma. j. issn. 1673-5250. 2015. 02. 001.
- [32] Trimble CL. HPV Infection-Associated Cancers: Next-Generation Technology for Diagnosis and Treatment [J]. Cancer Immunol Res, 2014, 2(10): 937-942. DOI: 10. 1158/2326-6066. CIR-14-0152.
- [33] Naber SK, Matthijsse SM, Rozemeijer K, et al. Cervical Cancer Screening in Partly HPV Vaccinated Cohorts - A Cost-Effectiveness Analysis [J]. PLoS One, 2016, 11(1): e0145548. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0145548.
- [34] Arbyn M, Anttila A, Jordan J, et al. European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. Second edition--summary document [J]. Ann Oncol, 2010, 21(3): 448-458. DOI: 10. 1093/annonc/mdp471.

(收稿日期: 2017-02-28)

(本文编辑: 谢意桃)

读者 · 作者 · 编者

关于化学元素与核素符号的书写要求

1. 化学元素符号应当用罗马(正)体排印, 首字母大写, 在符号后不加圆点。
2. 核素的核子数(质量数)标注在元素符号的左上角。例如: ^{14}N , ^{60}Co , 不写成 $^{14}\text{氮}$ 或 N^{14} , $^{60}\text{钴}$ 或 Co^{60} 。
3. 分子中核素的原子数标注在核素符号的右下角。例如: $^{14}\text{N}_2$ 。
4. 质子数(原子序数)标注在元素符号的左下角。例如: $_{82}\text{Pb}$, $_{26}\text{Fe}$ 。
5. 离子价和表明阴、阳离子的符号“+”或“-”标注于元素符号的右上角, 离子价数写在符号前。例如: 正 2 价的镁离子, 应写成 Mg^{2+} , 不宜写成 Mg^{++} 。
6. 激发态标注在元素符号的右上角。例如: $^{99\text{m}}\text{Tc}$, 不写成 $^{99\text{m}}\text{锝}$ 、 $\text{Tc}^{99\text{m}}$ 或 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 。



知网查重限时 **7折** 最高可优惠 **120元**

本科定稿，硕博定稿，查重结果与学校一致

立即检测

免费论文查重: <http://www.paperyy.com>

3亿免费文献下载: <http://www.ixueshu.com>

超值论文自动降重: http://www.paperyy.com/reduce_repetition

PPT免费模版下载: <http://ppt.ixueshu.com>
