

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202002015

· 论著 ·

人乳头状瘤病毒感染与国内喉鳞状细胞癌相关性的 Meta 分析

党 瑶,高 伟,车 琴,秦艺骁,郝晓龙,王斌全

(山西医科大学第一医院耳鼻咽喉头颈外科,山西太原 030001)

摘要: **目的** 为了综合评价国内喉鳞状细胞癌(LSCC)患者中人乳头状瘤病毒(HPV)阳性表达的流行现状。**方法** 利用计算机全面、系统地检索各数据库,根据纳入及排除标准收集文献,应用 Stata 14.0 统计学软件对所提取的数据进行 Meta 分析,对收集的数据总体情况进行分析,并以地域因素、患者性别、HPV 分型(高危型和低危型)、吸烟史、饮酒史、癌症临床特征(分化程度、原发部位及癌症分期)进行亚组分析,采用 Revman 5.3 统计学软件对亚组分析的结果进行统计学检验,最终得到国内喉癌患者 HPV 感染情况。**结果** 共纳入 13 篇文献,国内喉癌患者中 HPV 总阳性率为 12% (95% CI:9% ~ 15%);亚组分析结果:国内喉癌患者中高危型 HPV 阳性率[10% (95% CI:7% ~ 13%)]较低危型 HPV 阳性率[3% (95% CI:1% ~ 4%)]高,组间差异具有统计学意义($P < 0.00001$);无吸烟史的喉癌患者 HPV 阳性率[19% (95% CI:12% ~ 26%)]较有吸烟史喉癌患者 HPV 阳性率[7% (95% CI:2% ~ 12%)]高,差异具有统计学意义($P = 0.004$);无饮酒史的喉癌患者 HPV 阳性率[12% (95% CI:9% ~ 16%)]较有饮酒史的喉癌患者 HPV 阳性率[5% (95% CI:3% ~ 8%)]高,差异具有统计学意义($P = 0.001$)。北方喉癌患者中 HPV 阳性率[12% (95% CI:7% ~ 17%)]与南方喉癌患者 HPV 阳性率[13% (95% CI:9% ~ 17%)]、女性喉癌患者 HPV 阳性率[26% (95% CI:3% ~ 55%)]与男性喉癌患者 HPV 阳性率[11% (95% CI:7% ~ 15%)]、中低分化的喉癌患者 HPV 阳性率[15% (95% CI:8% ~ 21%)]与高分化的喉癌患者 HPV 阳性率[9% (95% CI:6% ~ 13%)]、声门型喉癌的 HPV 阳性率[10% (95% CI:6% ~ 13%)]与非声门型喉癌患者 HPV 阳性率[13% (95% CI:7% ~ 19%)]、I、II 期喉癌患者的 HPV 阳性率[16% (95% CI:10% ~ 21%)]与 III、IV 期喉癌患者的 HPV 阳性率[17% (95% CI:10% ~ 25%)]对亚组间差异的检验结果显示无明显统计学意义。**结论** 本研究通过对全国喉癌患者 HPV 阳性率进行 Meta 分析,进一步明确了 HPV 与喉癌患者基本特征之间的关系。国内喉癌患者中存在较低的 HPV 阳性表达,其中高危型 HPV 阳性率较低危型高,无吸烟史或饮酒史的喉癌患者 HPV 阳性率更高。此研究结果对了解国内喉癌发生危险因素的分析有一定的参考价值,可用来指导 HPV 阳性喉癌患者的个体化治疗方案。

关键词: 喉鳞状细胞癌;喉癌;人乳头状瘤病毒;Meta 分析

中图分类号:R739.65

Meta-analysis on the correlation between human papillomavirus infection and domestic laryngeal squamous cell carcinoma

DANG Yao, GAO Wei, CHE Qin, QIN Yixiao, HAO Xiaolong, WANG Binqun

(Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, the First Hospital, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China)

Abstract: **Objective** To comprehensively evaluate the prevalence of human papillomavirus (HPV) positive expression in domestic patients with laryngeal squamous cell carcinoma (LSCC). **Methods** A comprehensive and systematic search of available databases was performed using a computer, including collection of documents based on inclusion and exclusion criteria, and meta-analysis of the extracted data using Stata14.0 statistical software. The overall data collected were analyzed with subgroup analysis of regional factors, patient gender, HPV classification (high risk and low risk), smoking history, drinking history, clinical features of cancer (differentiation, primary site and clinical stage of cancer), and the results of subgroup analysis were analyzed using Revman 5.3 statistical software to obtain the prevalence

of HPV infection in domestic LSCC patients. **Results** A total of 13 articles were included. The total positive rate of HPV in domestic LSCC patients was 12% (95% CI:9% to 15%). Subgroup analyses showed that positive rate of medium to high risk HPV [10% (95% CI:7% ~ 13%)] was higher than that of low risk HPV [3% (95% CI:1% ~ 4%)], and the difference was statistically significant ($P < 0.0001$). Furthermore, HPV positive rates in LSCC patients without smoking history [19% (95% CI:12% ~ 26%)] or drinking history [12% (95% CI:9% to 16%)] were higher than those with smoking history [7% (95% CI:2% ~ 12%)] or drinking history [5% (95% CI:3% ~ 8%)], respectively, and both the differences were statistically significant ($P = 0.004$; $P = 0.001$). Subgroup analyses also demonstrated that the differences of HPV positive rates between LSCC patients in north [12% (95% CI:7% ~ 17%)] and south China [13% (95% CI:9% ~ 17%)], female [26% (95% CI:3% ~ 55%)] and male ones [11% (95% CI:7% ~ 15%)], medium to poor differentiation [15% (95% CI:8% ~ 21%)] and high differentiation [9% (95% CI:6% ~ 13%)], glottic type [10% (95% CI:6% ~ 13%)] and non-glottic type [13% (95% CI:7% ~ 19%)], stage I/II [16% (95% CI:10% ~ 21%)] and stage III/IV [17% (95% CI:10% ~ 25%)] were all statistically insignificant (all $P > 0.05$). **Conclusions** This meta-analysis furtherly clarifies the relationship between HPV and the basic characteristics of LSCC patients in China. The HPV expression rate in domestic LSCC patients is low, the positive rate of high-risk HPV is higher than that of low-risk type, and HPV positive rates in LSCC patients without smoking history or drinking history are higher than those with smoking history or drinking history. The above-mentioned results have certain reference value for understanding risk factors for LSCC in China, and can be used to guide individualized treatment for LSCC patients with positive HPV.

Keywords: Laryngeal squamous cell carcinoma; Laryngeal carcinoma; Human papillomavirus; Meta-analysis

喉鳞状细胞癌(laryngeal squamous cell carcinoma, LSCC)为咽喉部常见的恶性肿瘤之一,死亡率较高,病理分型多为高分化鳞状细胞癌,故喉鳞状细胞癌常简称为喉癌。喉癌的发生发展常为多种致癌因素协同作用的结果,其中病毒感染,尤其是人乳头状瘤病毒(human papilloma virus, HPV)感染在其中发挥重要作用^[1-2]。根据 HPV 与恶性肿瘤发生的密切程度,HPV 可分为高危型和低危型^[3]。各地区研究报告国内喉癌患者的 HPV 感染率从 8% ~ 83%^[4],差异很大,因此本研究将通过 Meta 分析的方法综合评价国内喉癌患者 HPV 阳性表达的流行现状,得到一个相对样本量较大、可信度较高、代表性较好的参考值。

1 资料与方法

1.1 检索策略

按照 Cochrane 协作网的要求,系统、全面地对 中国知网(CNKI)、万方数据库、维普数据库、中国生物医学文献数据库(CBM)、Embase、PubMed 进行检索,收集自 2000 年 1 月—2019 年 6 月公开发表的报道喉癌和 HPV 关系的相关文献,并对文献中的参考文献进行筛查作为补充,以尽可能详尽地找到文献资料。中文检索词为(喉鳞状细胞癌)或(喉癌)或(喉恶性肿瘤)和(人乳头状瘤病毒);英文检索词为(laryngeal squamous cell carcinoma) or (laryngeal carcinoma) or (laryngeal cancer) or (laryngeal neoplasms)

and(human papilloma virus) or(HPV)。检索语种限制为中文和英文。

1.2 文献的纳入与排除标准

纳入标准:①各数据库自 2000 年 1 月—2019 年 6 月公开发表的报道喉癌和 HPV 关系的相关文献;②检测技术为通过聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)测定喉癌患者 HPV 感染情况(阳性/阴性),不严格限制检测出的 HPV 类型,并且实验研究设计合理,实验方法描述具体,实验结果比较可靠;③研究对象为中国人群的喉癌患者,且进行 HPV 检测前患者未接受过放疗、化疗;④重复报道的同一研究选择最新发表的文献。

排除标准:①文献类型为摘要、综述、评注或会议报告类文献;②为排除研究样本量较小造成结果可靠性降低,故样本量小于 30 例的研究也予以排除;③文献质量差及报道信息太少等无法提取相关数据的文献,重要的数据信息不完善且联系作者无回复者。

1.3 文献筛选、数据提取及质量评价

严格按照纳入及排除标准根据标题及摘要对各个数据库进行初步筛选,根据初筛结果对全文再次筛选。对纳入文献资料以地域因素、患者性别、HPV 分型(高危型和低危型)、吸烟史、饮酒史、癌症临床特征(分化程度、原发部位及癌症分期)进行亚组分析,并进行数据提取及质量评价,此过程由两名研究人员独立进行,若遇分歧,通过讨论达成一致,如分歧仍不能解决,则由第 3 位研究人员介入并达成一

致。由于本研究纳入的文献类型为横断面研究,所以采用由美国卫生保健质量与研究机构提出的对观察性研究进行质量评价的标准对文献进行打分,其中对横断面研究的质量评价标准包括 11 个条目,分别以“是”、“否”、“不清楚”进行作答^[5]。具体见表 1。

表 1 横断面研究的文献质量评价条目

条目	内容
1	是否明确了资料的来源
2	是否列出了暴露组和非暴露组的纳入和排除标准,或参考以往的出版物
3	是否给出了鉴别患者的时间阶段
4	如果不是人群来源的话,研究对象是否连续
5	评价者的主要因素是否掩盖了研究对象其他方面情况
6	描述了任何为保证质量而进行的评估
7	解释了排除分析的任何患者的理由
8	描述了如何评价和(或)控制混杂因素的措施
9	如果可能,解释了分析中是如何处理丢失数据的
10	总结了患者的应答率及数据收集的完整性
11	如果有随访,查明预期的患者不完整数据所占的百分比或随访结果

1.4 统计学处理

选用 Stata 14.0 统计软件对提取的相关数据进行 Meta 分析,采用单样本率及 95% 可信区间(95% CI)为相关分析的统计量,进行率的合并计算。研究间异质性检验使用 I^2 值和 Cochran's Q 检验:若 $I^2 > 50%$ 或 Q 检验的 $P < 0.1$,采用随机效应模型;若 $I^2 < 50%$ 或 Q 检验的 $P > 0.1$,则采用固定效应模型。纳入文献的发表偏倚通过观察漏斗图的对称性

及 Begg's 检验和 Egger's 检验的 P 值来判定。敏感性分析采用不同统计模型分析同一资料来评估结果的稳健性。以地域因素进行的亚组分析被用来探索异质性来源,并对喉癌患者以性别、HPV 分型(高危型和低危型)、吸烟史、饮酒史、癌症临床特征(分化程度、原发部位及癌症分期)进行分组分别行 Meta 分析,亚组间的比较通过 Revman 5.3 软件进行统计学检验,组间差异 P 值以 0.05 为检验标准,判断亚组间差异是否具有统计学意义。

2 结果

2.1 纳入文献的基本特征

严格遵从纳入及排除标准,对各个数据库进行筛查后,最终纳入 13 篇文献^[6-18]。其中中文文献 9 篇^[6-9, 13-14, 16-18],英文文献 4 篇^[10-12, 15],根据我国南北方分界线:秦岭至淮河一线划分,其中文献数据来源于北方的有 6 篇^[6, 9, 11, 14, 16, 18],来源于南方的有 7 篇^[7, 8, 10, 12-13, 15, 17];累计喉癌样本数 1446 例,HPV 检测阳性病例数 177 例,检测技术均为 PCR。纳入文献的基本特征如表 2。

2.2 全国喉癌患者 HPV 阳性率的 Meta 分析

异质性检验结果 $I^2 = 62.8%$ 且 $P < 0.05$,故采用随机效应模型进行统计分析,Meta 分析结果显示全国喉癌患者 HPV 阳性率为 12% (95% CI: 9% ~ 15%)。合并效应量如图 1。

表 2 纳入文献基本特征

编号	第一作者	年份	省份	地域	研究设计	检测技术	质量评价(分)	病例数	样本数(例)	阳性率(%)
1	韩凤艳 ^[6]	2018	河北	北方	横断面研究	PCR	8	12	62	19.35
2	李强 ^[7]	2017	上海	南方	横断面研究	PCR	9	3	34	8.82
3	闵小玲 ^[8]	2017	四川	南方	横断面研究	PCR	8	11	39	28.21
4	张玉 ^[9]	2017	宁夏	北方	横断面研究	PCR	8	14	101	13.86
5	Chen WC ^[10]	2017	台湾	南方	横断面研究	PCR	10	14	106	13.21
6	Chen X ^[11]	2017	北京	北方	横断面研究	PCR	9	20	300	6.67
7	Yang L ^[12]	2016	广东	南方	横断面研究	PCR	9	33	196	16.84
8	关琳琳 ^[13]	2015	上海	南方	横断面研究	PCR	8	6	31	19.35
9	刘宏侠 ^[14]	2015	河北	北方	横断面研究	PCR	7	18	92	19.57
10	Wang HZ ^[15]	2015	广东	南方	横断面研究	PCR	9	32	318	10.06
11	卢国伟 ^[16]	2012	山东	北方	横断面研究	PCR	7	4	57	7.02
12	吴俊福 ^[17]	2012	上海	南方	横断面研究	PCR	8	3	46	6.52
13	魏炜 ^[18]	2013	北京	北方	横断面研究	PCR	9	7	64	10.94

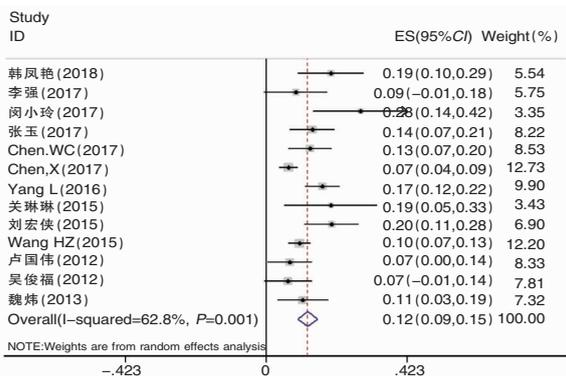


图 1 全国喉癌患者 HPV 阳性率的 Meta 分析森林图

2.3 发表偏倚及敏感性分析

发表偏倚分析:对纳入的 13 篇文献绘制漏斗图,图形呈现倒“V”字型分布,图形较为对称,提示无发表偏倚;漏斗图如图 2;Begg's 检验 $P = 0.100$,提示无发表偏倚,Egger's 检验 $P = 0.015$,提示存在发表偏倚,可能原因是由于纳入文献数量较少。敏感性分析:采用固定效应模型进行分析的结果:国内喉癌患者 HPV 阳性率为 11% (95% CI: 9% ~ 12%),与采用随机效应模型进行分析的结果差别不大,说明结果稳健性较好。

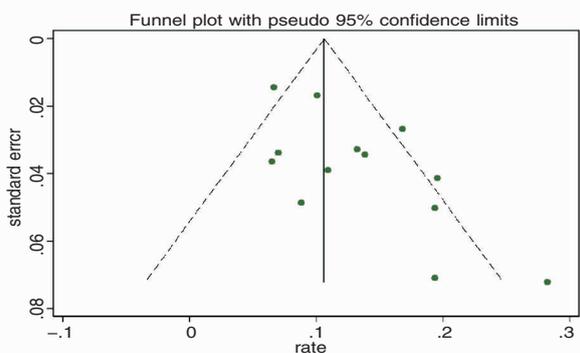


图 2 漏斗图

2.4 亚组分析

北方喉癌患者中 HPV 阳性率为 12% (95% CI: 7% ~ 17%),南方喉癌患者中 HPV 阳性率为 13% (95% CI: 9% ~ 17%),组间差异无统计学意义($P = 0.760$)。女性喉癌患者 HPV 阳性率为 26% (95% CI: 3% ~ 55%),男性喉癌患者 HPV 阳性率为 11% (95% CI: 7% ~ 15%),组间差异无统计学意义($P = 0.320$)。喉癌患者中高危型 HPV 阳性率为 10% (95% CI: 7% ~ 13%),低危型 HPV 阳性率为 3% (95% CI: 1% ~ 4%),提示喉癌患者中高危型 HPV 阳性率比低危型 HPV 阳性率高,组间差异具有统计

学意义($P < 0.0001$);无吸烟史的喉癌患者 HPV 阳性率为 19% (95% CI: 12% ~ 26%),有吸烟史喉癌患者 HPV 阳性率为 7% (95% CI: 2% ~ 12%),提示无吸烟史的喉癌患者 HPV 阳性率比有吸烟史的患者高,组间差异具有统计学意义($P = 0.004$);无饮酒史的喉癌患者 HPV 阳性率为 12% (95% CI: 9% ~ 16%),有饮酒史的喉癌患者 HPV 阳性率为 5% (95% CI: 3% ~ 8%),提示无饮酒史的喉癌患者 HPV 阳性率比有饮酒史的患者高,组间差异具有统计学意义($P = 0.001$)。中、低分化的喉癌患者 HPV 阳性率为 15% (95% CI: 8% ~ 21%),高分化的喉癌患者 HPV 阳性率为 9% (95% CI: 6% ~ 13%),组间差异无统计学意义($P = 0.140$)。声门型喉癌的 HPV 阳性率为 10% (95% CI: 6% ~ 13%),非声门型喉癌患者 HPV 阳性率为 13% (95% CI: 7% ~ 19%),组间差异无统计学意义($P = 0.330$)。I、II 期喉癌患者的 HPV 阳性率为 16% (95% CI: 10% ~ 21%),III、IV 期喉癌患者的 HPV 阳性率为 17% (95% CI: 10% ~ 25%),组间差异无统计学意义($P = 0.740$)。具体分析结果见表 3。

3 讨论

近年来,喉癌的发生率有逐年增高趋势,HPV 感染与喉癌之间的相关性越来越得到证实^[2]。世界范围内关于喉癌患者 HPV 阳性率的报道结果存在较大差异^[19],我国不同地区喉癌患者 HPV 阳性率也不尽相同。本研究通过 Meta 分析的方法,得到喉癌患者中存在 HPV 的阳性表达,全国范围内喉癌患者的 HPV 阳性率为 12% (95% CI: 9% ~ 15%)。郜晶等^[20]在 2013 年进行的一项 Meta 分析结果显示喉癌患者的 HPV 阳性率为 54%,本研究的结果与其结果相比较,阳性率偏低,可能由多种因素导致,例如喉癌标本的取材方法、固定方法、保存方法可能存在差异,研究采用检测方法不同及 HPV 类型的光谱分析存在差异均可导致喉癌患者 HPV 阳性率的不同。随着对喉癌与 HPV 研究的深入,对标本处理方法及检测方法标准化的推进,可能获得更为严谨、准确的结果。

对能提供 HPV 分型的文献数据以高危(HPV 16、18、31、33、34、35、39、45、51、55、52、56、58、59、66、68、69、73、82 等)和低危(HPV 6、11、40、42、43、54 等)行 Meta 分析^[3],结果提示喉癌患者中,高危型 HPV 阳性率比低危型高,组间差异具有统计学

表3 亚组分析结果

亚组	研究文献数量(篇)	单样本率 (%)	95%可信区间 (%)	异质性检验		组间比较	
				Q	P	I ² (%)	P
地域因素							0.760
南方	7	13	9~17	13.55	0.035	55.7	
北方	6	12	7~17	15.91	0.007	68.6	
性别							0.320
男	6	11	7~15	14.62	0.012	65.8	
女	3	26	3~55	10.61	0.005	81.2	
HPV分型							<0.00 001
高危型	10	10	7~13	24.84	0.003	63.8	
低危型	6	3	1~4	3.43	0.634	0.0	
吸烟史							0.004
有	3	7	2~12	11.05	0.004	81.9	
无	3	19	12~26	0.86	0.649	0.0	
饮酒史							0.001
有	3	5	3~8	1.98	0.372	0.0	
无	3	12	9~16	1.54	0.464	0.0	
喉癌分化程度							0.140
高分化	2	9	6~13	0.06	0.806	0.0	
中、低分化	2	15	8~21	0.12	0.727	0.0	
喉癌原发部位							0.330
声门型喉癌	2	10	6~13	0.59	0.442	0.0	
非声门型喉癌	2	13	7~19	0.01	0.916	0.0	
喉癌临床分期							0.740
I、II期	3	16	10~21	0.87	0.647	0.0	
III、IV期	3	17	10~25	1.33	0.514	0.0	

注:研究文献数量是指在纳入的13篇文献里,对喉癌患者各种特征进行分析的文献数量予以合并,去除不进行该亚组特征分析的文献。

意义。表明高危型 HPV 较低危型更容易导致喉癌,对高危人群进行高危型 HPV 疫苗的接种,将有可能降低喉癌的发病率。高危型 HPV 可能通过 3 个水平导致喉癌的发生:①基因水平:HPV 通过将病毒基因整合到宿主细胞基因组中^[21],激活原癌基因表达,抑制抑癌基因表达,最终导致喉癌的发生;②转录水平:HPV 进入喉黏膜上皮细胞后,HPV-DNA 转录表达出过量的病毒 mRNA,与宿主细胞过度增殖关系密切;③蛋白水平:HPV-mRNA 翻译表达大量 HPV-E6、E7 癌蛋白,其癌蛋白的过度表达会直接或间接影响原癌基因和抑癌基因的活性和稳定性,导致喉癌的发生^[3, 22]。

以吸烟史及饮酒史分别对国内喉癌患者进行 Meta 分析,结果提示:无吸烟史/饮酒史的患者,其 HPV 阳性率更高,差异具有统计学意义($P = 0.001$)。那么对于无吸烟/饮酒史的喉癌患者而言,HPV 感染在喉癌发生过程中的致癌作用可能更为重要,早期防治 HPV 感染或许是降低喉癌发生率的重要措施。由于对喉癌患者的吸烟史、饮酒史无法进行定量控制,未来的研究需要对患者烟酒史年限、每日烟酒使用量进行更细致的分组,来分析有烟

酒史的喉癌患者 HPV 阳性率的差异。

本研究对收集到的数据以地域因素分成南方、北方两个亚组,分别进行亚组分析,结果提示南方、北方喉癌患者的 HPV 阳性率的组间差异无统计学意义。但异质型检验结果显示北方组 I^2 值增加,南方组 I^2 值有所降低,提示地域因素可能不是国内喉癌患者 HPV 阳性率的异质性来源。对收集到的喉癌患者以性别进行分组,分别对其 HPV 阳性率进行 Meta 分析,女性喉癌患者 HPV 阳性率与男性患者相比较,差异无统计学意义。对喉癌的临床特征,如分化程度、原发部位及癌症分期,做进一步分析后结果显示:HPV 阳性率在喉癌临床特征间的亚组间无明显差异,提示具有不同临床特征的喉癌患者,HPV 感染在喉癌发生中作用较小。

此外,有研究表明 HPV 阳性的喉癌患者对放疗、化疗更敏感^[23],临床上可以考虑对喉癌患者进行 HPV 检测,结果阳性的患者其治疗方案可以优先选择放疗、化疗,制定个体化的治疗方案进而提高患者的生活质量和生存满意度。

本研究尚存在以下不足:本文未对喉癌患者进行时间上的分层,未能得出随时间推移,喉癌的

HPV 阳性率是否存在差别;未对 HPV 的混合感染状态进行分析研究;由于纳入文献数量有限,亚组分析的结果可能存在异质性,故仍需大量高质量的基础研究。

综上所述,本研究对全国喉癌患者中 HPV 阳性率进行 Meta 分析,获得国内喉癌患者 HPV 阳性表达的流行现状,进一步明确了 HPV 与喉癌患者基本特征之间的关系,得出一个样本量相对较大、可信度较高、代表性较好的参考值,对了解国内喉癌发生危险因素的分析有一定的参考价值,可用来指导 HPV 阳性喉癌患者的个体化治疗方案。

参考文献:

[1] Löning T, Meichner M, Milde-Langosch K, et al. HPV DNA detection in tumours of the head and neck: a comparative light microscopy and DNA hybridization study[J]. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*, 1987, 49(5): 259 - 269.

[2] Adelstein DJ, Ridge JA, Gillison ML, et al. Head and neck squamous cell cancer and the human papillomavirus: Summary of a National Cancer Institute State of the Science Meeting, November 9 - 10, 2008, Washington, D. C. [J]. *Head Neck*, 2009, 31(11): 1393 - 422.

[3] Münger K, Baldwin A, Edwards KM, et al. Mechanisms of human papillomavirus-induced oncogenesis [J]. *J Virol*, 2004, 78(21): 11451 - 11460.

[4] Halec G, Holzinger D, Schmitt M, et al. Biological evidence for a causal role of HPV16 in a small fraction of laryngeal squamous cell carcinoma[J]. *Br J Cancer*, 2013, 109(1): 172 - 183.

[5] Peto R, Darby S, Deo H, et al. Smoking, smoking cessation, and lung cancer in the UK since 1950: combination of national statistics with two case-control studies [J]. *BMJ*, 2000, 321(7257): 323 - 329.

[6] 韩凤艳, 刘宏侠, 孙玉满. 人乳头瘤病毒感染及 P53、P16、Cdc2 表达与喉癌预后的关系 [J]. *国际检验医学杂志*, 2018, 39(16): 1997 - 2000.

[7] 李强, 秦雪梅, 叶宣光, 等. 喉癌、喉良性病变及声带息肉组织 HPV-DNA 及 P16 蛋白的表达差异 [J]. *中国临床医学*, 2017, 24(5): 744 - 747.

[8] 闵小玲, 刘晓海. HPV 亚型对喉鳞状细胞癌及癌前病变的定性诊断价值 [J]. *热带医学杂志*, 2017, 17(9): 1160 - 1163.

[9] 张玉, 陈晓平, 李霞, 等. 喉癌与 HPV、EBV 感染阳性表达的相关性 [J]. *实用医学杂志*, 2017, 33(13): 2117 - 2122.

[10] Chen WC, Chuang HC, Lin YT, et al. Clinical impact of human papillomavirus in laryngeal squamous cell carcinoma: a retrospective study [J]. *Peer J*, 2017, 5: e3395.

[11] Chen X, Gao L, Sturgis EM, et al. HPV16 DNA and integration in normal and malignant epithelium: implications for the etiology of

laryngeal squamous cell carcinoma [J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(5): 1105 - 1110.

[12] Yang L, Wang H, Wang Y, et al. Prostate tumor overexpressed-1, in conjunction with human papillomavirus status, predicts outcome in early-stage human laryngeal squamous cell carcinoma [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(22): 31878 - 31891.

[13] 关琳琳, 孙娜, 孙广滨, 等. 喉鳞状细胞癌及癌前病变的 HPV 感染亚型分析及临床意义 [J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2015, 29(17): 1549 - 1552.

[14] 刘宏侠, 吴蒙, 孙玉满, 等. HPV 感染及 p53 与 Cdc2 蛋白表达对喉癌术后复发的预测价值 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2015, 22(7): 519 - 523.

[15] Wang HZ, Zhang Z, Sun R, et al. HPV infection and anemia status stratify the survival of early T2 laryngeal squamous cell carcinoma [J]. *J Voice*, 2015, 29(3): 356 - 362.

[16] 卢国伟, 王琳, 孙彦, 等. 山东东部 57 例喉癌人乳头状瘤病毒 DNA 及其亚型的检测 [J]. *山东大学耳鼻喉眼学报*, 2012, 26(6): 16 - 19.

[17] 吴俊福, 周佳青. 喉癌及喉良性病变中 HPV 不同亚型的检测 [J]. *现代肿瘤医学*, 2012, 20(9): 1813 - 1816.

[18] 魏炜, 宋韞韬, 孙俊勇, 等. 喉鳞状细胞癌患者人乳头瘤病毒感染检测分析 [J]. *中华实验和临床病毒学杂志*, 2013, 27(1): 22 - 24.

[19] Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, et al. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2005, 14(2): 467 - 475.

[20] 郜晶, 李慧军, 刘江涛. 国内喉癌中人乳头状瘤病毒阳性率的 Meta 分析 [J]. *中国耳鼻咽喉头颈外科*, 2013, 20(3): 113 - 116.

[21] Thorland EC, Myers SL, Gostout BS, et al. Common fragile sites are preferential targets for HPV16 integrations in cervical tumors [J]. *Oncogene*, 2003, 22(8): 1225 - 1237.

[22] Boulet G, Horvath C, Vanden BD, et al. Human papillomavirus: E6 and E7 oncogenes [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2007, 39(11): 2006 - 2011.

[23] Ragin CC, Taioli E. Survival of squamous cell carcinoma of the head and neck in relation to human papillomavirus infection: review and meta-analysis [J]. *Int J Cancer*, 2007, 121(8): 1813 - 1820.

(收稿日期: 2019 - 08 - 26)

本文引用格式:党 瑶,高 伟,车 琴,等.人乳头状瘤病毒感染与国内喉鳞状细胞癌相关性的 Meta 分析 [J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2020, 26(2): 176 - 181. DOI: 10. 11798/j. issn. 1007-1520. 202002015

Cite this article as:DANG Yao, GAO Wei, CHE Qin, et al. Meta-analysis on the correlation between human papillomavirus infection and domestic laryngeal squamous cell carcinoma [J]. *Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg*, 2020, 26(2): 176 - 181. DOI: 10. 11798/j. issn. 1007-1520. 202002015