

人乳头瘤病毒(HPV)及其诱发子宫颈癌的新进展

魏 薇¹ 周 瑾^{2△} 刘 莹¹

(1 石河子大学医学院 2009 级研究生 新疆 石河子 832000 2 兰州军区乌鲁木齐总医院妇产科 新疆 乌鲁木齐 830000)

摘要 :子宫颈癌是一类发病率仅次于乳腺癌并严重危害女性生殖系统健康的最常见的妇科恶性肿瘤,在发展中国家,是女性癌症死亡的第一因素。自德国科学家哈拉尔德·楚尔豪森(Harald zur Hausen)因发现人乳头瘤病毒(Human papillomavirus, HPV)导致子宫颈癌而获得 2008 年度的诺贝尔生理学或医学奖后,全世界广泛认可人乳头瘤病毒(HPV)是引起子宫颈癌的最主要生物学因素。HPV 病毒的持续感染在子宫颈癌的发生、发展过程中起了重要作用。本文就 HPV 病毒的生物学结构、女性生殖道 HPV 病毒的感染途径以及 HPV 病毒诱发子宫颈癌机制的最近的研究进展进行扼要综述。

关键词 :人乳头瘤病毒;子宫颈癌

中图分类号 :R737.33 **文献标识码** :A **文章编号** :1673-6273(2011)07-1385-03

New progress on Human Papilloma Virus Causing Cervical Cancer

WEI Wei¹, ZHOU Jin^{2△}, LIU Ying¹

(1 Medical College of Shihezi University, Xinjiang Shihezi, 832000;

2 Department of Obstetrics & Gynecology, Urumuqi General Hospital of Lanzhou Military region Urumuqi 830000, China)

ABSTRACT: Cervical cancer is a malignant tumor of gynecology, which seriously harm to women's reproductive system health, and it's second only to breast cancer. In developing countries, cervical cancer is the first factor in female cancer deaths. Since The Nobel Prize in Physiology or Medicine for 2008 has decided to award with a German scientist named Harald zur Hausen for his discovery of human papilloma virus causing cervical cancer, throughout the world has recognized widely that human papilloma virus (HPV) was the most important biological factors which caused cervical cancer. Persistent infection with HPV virus played an important role in the process of cervical cancer occurred and development. In this Summary, I will outlines the recent progress including the biological structure of HPV virus, the routes of female genital tract HPV virus infection and the mechanism of HPV viruses cause cervical cancer.

Key words: Human papilloma virus (HPV); cervical cancer

Chinese Library Classification: R737.33 **Document code**: A

Article ID: 1673-6273(2011)07-1385-03

前言

子宫颈癌是现今常见的妇科恶性肿瘤,死亡率较高。长久以来子宫颈癌被认为是由一种性传播因子而引发的疾病,曾经最具权威的假说认为,单纯疱疹病毒型(HSV-)感染是子宫颈癌的病因。直至 1974 年,德国癌症研究中心的科学家哈拉尔德·楚尔豪森(Harald zur Hausen)博士发现了人乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV)并首次提出 HPV 感染与子宫颈癌存在密切关系。经过 10 多年的研究,于 1983、1984 年先后在人子宫颈癌活检标本中检测到 HPV16、HPV18 的基因序列,并成功克隆了 HPV16 型、HPV18 型基因组,他的研究成果揭示了高危型 HPV16、HPV18 才是诱发子宫颈癌的首要原因,Harald zur Hausen 博士应此而获得了 2008 年的诺贝尔生理学或医学奖。据统计,全世界每年大约有 49.3 万的子宫颈癌新发病例,有 27.4 万妇女死于该病,其中 83% 的病例发生在发展中国家,占发展中国家女性肿瘤的 15%,而在发达国家子宫颈癌的发病率仅占女性肿瘤的 3.6%^[1-2],近几年的资料显示子宫颈癌的

发病率正不断上升且出现了年轻化趋势[3],其死亡率也有回升的趋势^[4]。子宫颈癌的诱发是一个多因素、多基因、多步骤相互协同作用的复杂过程。

1 HPV 的生物学特性

1.1 HPV 的结构

HPV 属于乳多空病毒群中的乳头状病毒亚群,为嗜上皮性球状病毒,是由 DNA 核心和 2 种结构蛋白构成的 20 面体无包膜病毒,是一类体积较小的能特异性感染人类皮肤和黏膜的双链闭合环状 DNA 病毒。根据 HPV 的 DNA 测序,HPV 约有 200 多个基因型,其中对人类生殖道黏膜有感染力的有 35 种^[5-7]。HPV DNA 分子约含 8000 个碱基对,分子量约为 50 道尔顿,直径为 45~55nm。HPV 病毒基因组有 3 种存在形式,即共价结合的闭合环状 DNA 超螺旋结构、开放的环状结构及线状结构。基因组按其功能共分为 3 个编码区:①早期区(early gene, E)含有 E1~E8 等 8 个开放读码框,约有 4500bp,参与 HPV DNA 复制、转录和细胞转化,是维持 HPV 病毒复制、编码病毒蛋白和细胞内病毒高拷贝数的基因。其中 E1 和 E2 编码蛋白可特异性结合长控制区中特定的序列,调节其他基因的转录;同时 HPV 感染上皮细胞使其断开并线性化,插入到人体上皮细胞染色体上;由于 E2 基因丢失或灭活,可以导致 E6 和 E7 基因持续表达和过度表达, E6 和 E7 基因具有干扰抑癌基因的功能,其持

作者简介 :魏薇(1984-),女,硕士研究生,主要研究方向:妇科肿瘤,电话:15276301866, E-mail: wivian-8487@163.com

△通讯作者 :周瑾(1967-),女,博士,研究方向:妇科肿瘤与内分泌, E-mail: zhoujin92629@163.com

(收稿日期:2010-10-23 接受日期:2010-11-15)

续或过度表达使细胞从正常转向恶化,E4 编码蛋白调节病毒的复制和成熟,具有破坏宿主细胞构架的作用。②长控制区(LCR),又称为上游调控(URR)或非编码区(NCR),约 1000bp,位于早期区、晚期区之间,含有多个结合位点,包括启动子等调控元件,与病毒复制、转录的调控有关。③晚期区(late gene L)长约 2500bp,含两个基因,即病毒结构编码蛋白 L1 和 L2,L1 为主要衣壳蛋白,是高度保守的糖蛋白,L2 为次要衣壳蛋白,是高度可变核蛋白,后者反映 HPV 抗原的多态性,编码晚期基因^[8]。

1.2 HPV 的分型

根据 HPV 病毒的组织嗜异性,可分为皮肤类和黏膜类两大类。又根据导致子宫颈癌的能力可分为低危型和高危型两种。①低危型包括 HPV6、11、30、39、42、43 型及 HPV44 型等,主要引起肛门皮肤及男性外生殖器、女性大小阴唇、尿道口、阴道下段的良性外生性疣类病变及低度宫颈上皮内瘤^[9];②高危型包括 HPV16、18、31、33、35、45、51、52、56、58 型和 HPV61 型,主要诱发生殖器癌、宫颈癌及癌前病变^[10]。其中最常见的是 HPV16 和 HPV18,据统计宫颈鳞癌(SCCA)主要是感染了 HPV16,HPV18 则主要与宫颈腺癌(AC)的发生有关^[11]。

2 HPV 感染途径及致病机理

2.1 HPV 的感染途径

生殖道 HPV 感染在人群当中相当普遍,根据美国疾病控制与预防中心估计,美国每年约有 75 万新感染 HPV 的病例。我国人群感染 HPV 的相关报道因地域和民族不同而各地不一致,大约在 10%~40%左右,可能的感染途径如下:1、性接触感染:现今的多数观点认为 HPV 感染主要是通过性接触使病原体接种感染并且传播^[12]2、非性直接接触感染:可以通过接触患者病变部位及分泌物感染,包括医源性感染、母婴间感染(经生殖道分娩感染、经胎盘感染和经精子感染等),也可发生于免疫功能低下而无性生活的病人,部分感染的途径并不十分明确^[13]。

近年来科学家发现 HPV 病毒可持续感染并终生累积,具有明显的年龄相关性。因此处于性活跃期的女性感染率较高,其患子宫颈癌的风险也较大。据统计,HPV 感染的高峰年龄在 17~33 岁,每年新感染的病例高峰在 20~24 岁,包括高危型和低危型的感染,其后随年龄增长缓慢下降^[14]。

2.2 HPV 的致癌机理

HPV 是一种只在特定部位复制繁殖的 DNA 病毒,即皮肤及黏膜的表面。子宫颈的鳞状上皮与柱状上皮的交接处是 HPV 的易感区域。当 HPV 感染宿主细胞后,可以游离状态存在,或者与宿主细胞染色体整合长期存留于宿主细胞中。美国科学家通过分子杂交技术发现低危型 HPV DNA 主要以游离状态存在,引发良性病变;而高危型 HPV DNA(如 HPV16、HPV18)绝大部分已整合到宿主细胞染色体中,引发的癌前病变,并且在随后的子宫颈癌转移中起了重要的作用^[15]。后者的致癌机理如下:

2.2.1 HPV 抑制免疫应答,实现持续感染 高危型 HPV 进入宿主体内后,病毒在有基底膜分隔的角质化的上皮细胞中进行低水平 DNA 复制。HPV 感染后三种细胞基因,即干扰素应答基

因、NF-KB 激活的基因和细胞周期调控蛋白发生改变,病毒癌基因 E6、E7 直接作用于 IFN 信号传导通路,抑制其向细胞核的转运和 ISGF-3 的形成,阻断 IFN- α 的信号传导,E5 明显上调 T 细胞膜中神经节苷脂水平,并促进 caveolin-1/GM1 的结合,强烈抑制细胞毒 T 淋巴细胞活性,阻断免疫突触形成,抑制细胞免疫。

2.2.2 HPV 抑制凋亡,实现细胞永生 化 HPV E6 通过 E6-AP(泛素连接酶)介导的 p53 泛素化降解,p53 通过抑制 BCL-2,激活 Bax,正向调节凋亡通路,阻断凋亡信号^[16]。E5 可以分别作用于 FAS-R 和 TRAIL-R,使 FAS-R 降解,且干扰 TRAIL-R 激活后死亡诱导信号复合物的形成,使 E5 转染的细胞系可以对抗和抑制 FAS、TRAIL 配体引发的凋亡信号^[17]。E7 可以抑制 TNF- α 引发的凋亡信号^[18]。

2.2.3 HPV 调节细胞周期,促进细胞增殖 细胞周期由 G1/S、G2/M 两个关键检查点调控。p53 是一种重要的抑癌蛋白,可感应 DNA 损伤和细胞应激反应,并对两个细胞周期检查点进行调控。当 HPV E6 使 p53 泛素化降解后,不仅阻断了细胞凋亡,推进细胞周期,还可以有效减少对细胞 DNA 合成的限制,利于病毒基因组复制^[19]。低磷酸化的 Rb 蛋白是细胞周期调控的另一个关键分子,HPV E7 可以与低磷酸化的 Rb 蛋白结合,使其降解,阻碍它对细胞周期的抑制作用,从而推进细胞周期。

2.2.4 HPV 病毒感染导致端粒酶活性增高,使细胞寿命延长,促进细胞永生 化^[20]。

2.2.5 HPV 感染导致遗传物质的改变 HPV 感染宫颈上皮细胞后,病毒基因组多数以环状附加体的形式存在,游离于宿主细胞基因组之外,极个别的情况下,病毒基因组整合到宿主细胞基因组之中,特别是宫颈癌组织中,导致染色质不稳定,遗传物质的改变,从而有利于细胞的转化。前面提到早期区的 HPV E2 可以抑制病毒癌基因 E6、E7 的表达,但整合后,E2 功能缺损,使得 E6、E7 这两个重要癌基因的表达大大增强,导致细胞癌化的发生。

2.2.6 HPV 与辅助因子协同,促进细胞癌化 人类基因组中本来就存在某些 HPV 易感区域,某些外在的辅助因子也可使这些易感区域被破坏,比如很多环境因素(电离辐射、香烟、其他病原微生物的相互感染、饮食途径等)、性激素的长久接触(如长期使用口服避孕药)都可能导致 HPV 转化能力增强。

3 HPV 与子宫颈癌的研究新进展

德国癌症研究中心的科学家哈拉尔德·楚尔豪森(Harald zur Hausen)博士在 1974 年发表的第一篇报告中记述,他将脚掌皮肤疣 HPV DNA 的 cRNA 与妇女阴门疣、尖锐湿疣和子宫颈癌的活检标本 DNA 进行核酸杂交结果显示:子宫颈癌标本呈杂交阴性,继而推测出 HPV 病毒之间存在"异质性"^[21],后经多次实验和长期观察,他成功克隆出了 HPV 16、HPV 18,并揭示了 E6、E7 基因的过度表达是维持肿瘤表型和恶性转化表型的必要条件。

现今,许多科学家对高危型 HPV 如何引起子宫颈的恶性病变最终诱发子宫颈癌这一课题,综合相关学科知识,利用多种技术方法进行了深入的研究。研究结果显示,HPV 的癌基因 E6、E7 整合于宿主细胞基因组内,随后 E6 和 E7 的调控区域遭

受破坏 E6 和 E7 癌基因在宿主细胞处于过度表达状态,从而失去了对癌基因表达的负反馈控制^[22];多项实验均显示,所有子宫颈癌细胞的 HPV DNA 几乎都整合在肿瘤细胞染色体的单一部位^[23]。在癌变发展时,HPV 的这种整合形式很有优势^[24];HPV 的癌基因还具有损害细胞多项生理功能的能力,最终促使细胞发生恶性改变,产生恶性肿瘤。因此,HPV 病毒感染导致的细胞染色体突变、杂结合子性丢失、原癌基因和端粒酶活性增高,被认为是 HPV 诱发子宫颈癌变的关键因素。

4 子宫颈癌的预防

4.1 HPV 检测

HPV 与子宫颈癌高度相关,是子宫颈癌发生的首要原因,进行 HPV 检测确定是否感染 HPV,尽早发现和治疗,是子宫颈癌预防中重要的一项内容。HPV 检测是目前发现子宫颈癌及癌前病变的最有效的手段。HPV 的检测方法有原位杂交技术、细胞学法、斑点印迹法、核酸印迹原位杂交法、型特异性 PCR、实时荧光定量 PCR、第二代 D1 GENE 杂交捕获法(HC II)等,其中第二代 D1 GENE 杂交捕获法因其技术成熟,敏感性和特异性高,临床和实验中都最为常用。

4.2 HPV 疫苗

随着子宫颈癌发病率的不断攀升,近年来最值得关注的是防癌 HPV 疫苗研发。目前 HPV 疫苗研制主要分为预防性疫苗和治疗性疫苗两大类,主要是针对高危型 HPV。其中预防性疫苗通过诱导有效的体液免疫应答来抵抗 HPV 感染,而治疗性疫苗则通过刺激细胞免疫应答以清除病毒感染或已变异的细胞。目前研制成功的是预防性疫苗即 HPV 病毒性颗粒,此类疫苗具有类似病毒的自然结构和良好的抗原性和免疫原性,可以刺激机体产生中和抗体,但它不含 HPV DNA,不会在机体内引发因接种疫苗而导致的病毒感染,可达到很好的预防 HPV 感染的效果。预防性疫苗对于控制 HPV 流行、降低宫颈癌患病率和死亡率非常重要。目前面市的已有两种子宫颈癌预防性疫苗,一种是由默克公司生产的四价疫苗(针对 HPV6, 11, 16, 18 亚型),一种是由葛兰素史克生产的双价疫苗(针对 HPV16, 18 亚型),临床实践证明两者均可有效预防宫颈癌的发生^[25]。

此外,还应积极宣传性病防治知识,提倡晚婚少育,提高妇女的健康意识,尽早开展高危易感人群子宫颈癌筛查,同时加强 HPV 感染妇女的随访,解除其精神恐惧,提高自身免疫并重视其他高危因素都是子宫颈癌预防的重要措施。

5 展望

随着对 HPV 病毒研究的不断广泛和深入,可以确定,HPV 是子宫颈癌发生的首要病因,子宫颈癌也日益引起社会人群的广泛关注。尽管现今对 HPV 的结构、分型及致癌机理方面的研究已取得长足进展,但对 HPV 的某些感染途径、癌变进展中各癌基因分子间某些协同作用的机理和结果仍未阐明,并且目前许多国内外文献热点讨论有关雌激素的长期刺激与 HPV 感染同导致子宫颈癌发生的相关性等,还有待于进一步的深入研究。在防治方面,加强多效价联合疫苗的研制是预防 HPV 感染及其相关病变的主体方向,各种治疗性疫苗的开发和应用也是现在研究的热点,利用治疗性疫苗来遏制癌前或浸润前病变,

随着技术的日趋成熟,有望于未来几年内实现,而利用免疫疗法治疗 HPV 感染也是一个新的领域,亟待相关科研人员的探索。

参考文献(References)

- [1] Human papilloma virus and carcinoma of the cervix vaccines against the human papilloma virus-promise of an efficacious prevention Klin Mikrobiol Infekc Lek, 2006,12(3):91-7
- [2] Parkin D M, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics 2002, CA Cancer J Clin, 2005,55(2):74-108
- [3] 万磊,万建平,张燕玲等.子宫颈癌年轻化趋势的临床分析[J].中国肿瘤临床,2004,31(10):547
- [4] Parkin D M, Bray F. Chapter 2: the burden of HPV related cancers [J]. Vaccine, 2006,24(Suppl 3):S11-S25
- [5] Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, et al. Quadrivalent human papilloma virus vaccine: recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). MMWR Recomm Rep, 2007,56(RR-2): 1-24
- [6] Wang Q, Griffin H, Southern S, et al. Functional analysis of the human papilloma virus type 16 E1-E4 protein provides a mechanism for in vivo and in vitro keratin filament reorganization. J Virol, 2004,78(2): 821-33
- [7] Lang JH. To receive the global challenge and opportunity for preventing cervical cancer[J]. Chin J Obstet Gynecol, 2002,37:129-231
- [8] zur Hausen H. Papilloma viruses and cancer: from basic studies to clinical application[J]. Nat Rev Cancer, 2002, 2(5):342-350
- [9] Zur Hausen H. Papillomaviruses in the causation of human cancers-a brief historical account [J]. Virology, 2009, 384(2):260-265
- [10] Munoz N, Bosch FX. Epidemiologic classification of human papilloma virus types associated with cervical cancer. N Engl J Med, 2003,348: 518-27
- [11] Altekruze SF, Lacey JV Jr, Brinton LA, et al. Comparison of human papilloma virus genotypes, sexual, and reproductive risk factors of cervical adenocarcinoma and squamous cell carcinoma: Northeastern United State. Am J Obstet Gynecol, 2003, 188:657-663
- [12] Winer RL, Le SK, Hughes JP, et al. Genital human papilloma virus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students[J]. Am J Epidemiol, 2003,157(3):218-226
- [13] Syrjanen S, Puranen M. Human papilloma virus infections in children: the potential role of maternal transmission [J]. Crit Rev Oral Biol Med, 2001, 11(2):259-274
- [14] Stoler MH. Advances in cervical screening technology [J]. Mod Pathol, 2000, 13(3):275-284
- [15] Steenbergen RDM, De Wilde J, Wilting S M, et al. HPV mediated transformation of the anogenital tract [J]. Clin Virol, 2005,32S(1): s25-s33
- [16] McLaughlin2DrubinME, Munger K. The human papillomavirus E7 oncoprotein[J]. Virology, 2009, 384 (2) : 335-344
- [17] McLaughlin2DrubinME, Huh KW, Munger K. Human papilloma virus type 16 E7 oncoprotein associates with E2F6 [J]. J Virology, 2008, 82 (17) : 8695-8705
- [18] Thompson DA, Zacny V, Belinsky GS, et al. The HPV E7 oncoprotein inhibits tumor necrosis factor alpha-mediated apoptosis in normal human fibroblasts. Oncogene, 2001,20(28):3629-40

(下转第 1372 页)

- short-term versus long-term prophylactic intravesical instillation chemotherapy for recurrence after transurethral resection of Ta/T1 transitional cell carcinoma of the bladder[J]. J Urol, 2004, 171: 153-157
- [14] Kuroda M, Nijima T, Kotake T, et al. effect of prophylactic treatment with intravesical epirubicin on recurrence of superficial bladder cancer. The 6th Trial of the Japanese Urological Cancer Research Group (JUCRG): a randomized trial of intravesical epirubicin at dose of 20mg/40ml, 30mg/40ml, 40mg/40ml [J]. Eur Urol, 2004, 45: 600-605
- [15] Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD, et al. Maintenance bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for recurrent Ta, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study [J]. J Urol, 2000, 163: 1124-1129
- [16] Sylvester RJ, van der Meijden AP, Lamm DL. Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials [J]. J Urol, 2002, 168: 1964-1970
- [17] Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials [J]. Eur Urol, 2006, 49: 466-477
- [18] Millan RF, Chechile TG, Salvador BJ, et al. Multivariate analysis of the prognostic factors of primary superficial bladder cancer [J]. J Urol, 2000, 163: 73-78
- [19] Jakse G, Hall R, Bono A, et al. Intravesical BCG in patients with carcinoma in situ of the urinary bladder: long-term results of EORTC GU Group phase protocol 30861 [J]. Eur Urol, 2001, Aug; 40(2): 144-150
- [20] Losa A, Hurler R, Lembo A. Low dose bacillus Calmette-Guerin for carcinoma in situ of the bladder: long-term results [J]. J Urol, 2000, 163(1): 68-71; discussion 71-72
- [21] Hudson MA and Herr HW. Carcinoma in situ of the bladder [J]. J Urol, 1995, 153(3 Pt 1): 564-572
- [22] Gunlusoy B, Degirmenci T, Arslan M, et al. Recurrence and progression of T1G3 transitional cell carcinoma of the bladder treated with intravesical bacillus Calmette-Guerin [J]. Urol Int, 2005, 75: 107-113
- [23] Gacci M, Bartolotti R, Cai T, et al. Intravesical gemcitabine in BCG-refractory T1G3 transitional cell carcinoma of the bladder: a pilot study [J]. Urol Int, 2006, 76: 106-111
- [24] Thalmann GN, Markwalder R, Shahin O, et al. Primary T1G3 bladder cancer: organ preserving approach or immediate cystectomy? [J]. J Urol, 2004, 172: 70-75
- [25] Manoharan M, Soloway MS. Optimal management of the T1G3 bladder cancer [J]. Urol Clin North Am, 2005, 32: 133-145
- [26] Zhang YH. Collection of anticancer traditional Chinese drugs [M]. Nanjing: Jiangsu Scientific and Technical Publishers, 2000, 34 425 Chinese
- [27] Lu Z, Yeh T K, Tsai M, et al. Paclitaxel-loaded gelatin nanoparticles for intravesical bladder cancer therapy [J]. Clin Cancer Res, 2004, 10(22): 7677-7684

(上接第 1387 页)

- [19] Xu M, Luo W, Elzi DJ, et al. NFX1 interacts with mSin3A /histone deacetylase to repress hTERT transcription in keratinocytes [J]. Mol Cell Biol, 2008, 28 (15) : 4819-4828
- [20] Madkan VK, Cook-Norris RH, Steadman MC, et al. The oncogenic potential of human papilloma virus: a review on the role of host genetics and environmental cofactors [J]. Br J Dermatol, 2007, 157(2): 228-41
- [21] Weruess B A, Levine A J, Howley P M. Association of human papilloma virus type 16 and 18 E6 proteins with P53 [J]. Science, 1990, 248: 76-79
- [22] Pett M, Coleman N. Integration of high risk human papilloma virus: a key event in cervical carcinogenesis [J]. J Pathol, 2007, 212 (4): 356-367
- [23] Tong X, Howley P M. The bovine papilloma virus E6 oncoprotein interacts with paxillin and disrupts the actin cytoskeleton [J]. PNAS, 1997, 94: 4412-4417
- [24] Boulet G, Horvath C, Vanden Broeck D, et al. Human papilloma virus: E6 and E7 oncogenes [J]. Int J Biochem Cell Biol, 2007, 39 (11): 2006-2011
- [25] Stanley M. Prevention strategies against the human papillomavirus: the effectiveness of vaccination [J]. Gynecol Oncol, 2007, 107 (Suppl 1): S19-S23