

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.10.023

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2017.10.023

# 人乳头瘤病毒感染与中国肺癌患者临床病理特征关系的 Meta 分析

刘晓俊<sup>1</sup>, 王宏坤<sup>2</sup>, 郑绘霞<sup>2</sup>

(山西医科大学 1. 第一临床医学院; 2. 第一医院病理科, 太原 030001)

**[摘要]** 目的: 应用Meta分析的方法评价人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)感染与中国肺癌患者及临床病理特征的关系。方法: 检索2017年4月以前收录在PubMed, CBM, CNKI和万方医学数据库等数据库中的英文和中文文献, 按纳入和排除标准对文献进行筛选并提取资料, 以OR及95%CI作为效应量, 采用Review Manager5.3软件进行Meta分析。结果: 最终纳入文献9篇, 共1 364例肺癌患者, 533例为正常对照组; 亚组分析显示应用HPV16/18特异性引物进行扩增的PCR法检测HPV组( $P<0.001$ )及应用通用型引物进行扩增的PCR检测HPV组( $P=0.0002$ ), HPV在肺癌组织的感染较正常对照组高, 虽然两亚组结果一致, 但组间有统计学异质性( $P=0.02$ ,  $I^2=82.6\%$ ); HPV感染与肺癌的分化程度( $OR=0.43$ ; 95%CI 0.29~0.64;  $P<0.001$ )及病理类型( $OR=2.91$ ; 95%CI 2.16~3.91,  $P<0.001$ )有相关性, 中/低分化组比高分化组HPV感染率高, 鳞状细胞癌组比腺癌组HPV感染率高; HPV感染与性别、年龄、吸烟、有淋巴结转移及临床分期无关; HPV阳性组p53蛋白的表达显著高于HPV阴性组( $OR=1.98$ ; 95%CI 1.46~2.67,  $P<0.001$ )。结论: HPV感染可能是中国肺癌患者的危险因素之一, 与肺癌的发生及分化有关, 且HPV感染相关性肺癌至少部分通过p53的突变来诱导其发生发展。

**[关键词]** 人乳头瘤病毒; 肺癌; p53; Meta分析

## Meta-analysis on association of human papillomavirus infection with clinicopathological features in Chinese lung cancer

LIU Xiaojun<sup>1</sup>, WANG Hongkun<sup>2</sup>, ZHENG Huixia<sup>2</sup>

(1. First Clinical Medical School; 2. Department of Pathology, First Hospital, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China)

**Abstract** **Objective:** To evaluate the relationship between human papillomavirus (HPV) infection and clinicopathological features of lung cancer patients in China by meta-analysis. **Methods:** The literatures were collected and retrieved in English literatures of PubMed and Chinese literatures of CBM, CNKI, Wanfang Medical Database before April 2017. Review Manager 5.3 was used to calculate the odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI).

收稿日期 (Date of reception): 2017-08-17

通信作者 (Corresponding author): 郑绘霞, Email: huixiazheng62@126.com

**Results:** Nine studies contain 1 364 patients and 533 controls; subgroup analysis showed that HPV infection in lung cancer was higher than that in the control group of PCR using HPV16/18 specific primers ( $P < 0.00001$ ) and so was the group of PCR using universal primers ( $P = 0.0002$ ). However, there was statistical heterogeneity in subgroups ( $P = 0.02$ ;  $I^2 = 82.6\%$ ); HPV infection was significantly correlated with the differentiation (OR = 0.43; 95% CI 0.29–0.64;  $P < 0.00001$ ) and pathological type of lung cancer (OR = 2.91; 95% CI 2.16–3.91;  $P < 0.00001$ ), but not correlated with sex, age, smoking, lymph node metastasis, and clinical stage; the expression of p53 protein in HPV positive group was significantly higher than that in HPV negative group (OR = 1.98; 95% CI 1.46–2.67;  $P < 0.00001$ ). **Conclusion:** HPV infection may be one of the risk factors for lung cancer in China and it is correlated with the occurrence and differentiation of lung cancer. The development of HPV-associated lung cancer is partially induced by p53 mutations at least.

**Keywords** human papillomavirus; lung cancer; p53; Meta-analysis

肺癌是我国常见的癌症之一,其发病原因较多,吸烟虽然是肺癌重要的危险因素,但最近非吸烟患者的数量不断增多,因此除吸烟之外的致癌病因的探索是很有必要的。Syrjänen等<sup>[1-2]</sup>提出HPV可引起肺鳞癌发生的假说,并首次确定支气管鳞癌中HPV-DNA检出率为5%<sup>[3]</sup>。肺癌患者携带HPV的检出率0~100%不等<sup>[4]</sup>。较高的检出率证明HPV在促进肺癌方面的作用<sup>[5]</sup>,但其在病理学中的作用仍有争议,涉及HPV感染的区域、组织差异及在肺癌中的发病机制。研究证明:p53是细胞周期的重要调节因子,在侵袭性肿瘤中经常观察到p53基因的改变<sup>[6]</sup>,且HPV E6蛋白能与p53结合并通过泛素途径引发其降解,促进增殖和抑制凋亡<sup>[7]</sup>。但在肺癌中HPV感染与p53蛋白表达之间的相关性也仍有争议。但是HPV感染是否确实与肺癌相关可能对肺癌的病因学预防及控制至关重要。本研究搜集HPV感染与我国肺癌患者相关性的回顾性研究进行Meta分析,以期能够明确HPV感染是否与肺癌相关,及其诱发肺癌的可能机制。

## 1 资料与方法

### 1.1 文献检索

以“lung cancer”和“human papillomavirus or HPV”为关键词检索PubMed等数据库发表的英文文献;同时以“肺癌”和“人乳头瘤病毒或HPV”为关键词,检索中国生物医学文献数据库(CBM)、中国知网(CNKI)数据库、万方医学数据库中搜索收录的中文文献。搜索时间为自建库至2017年4月,为避免漏检,对检索到的文献中的参考文献进行二次检索。

纳入标准:1)研究对象为临床确诊的中国肺癌患者;2)研究HPV的感染与肺癌及其临床病理特征关系的病例对照研究;3)HPV的检测方法为PCR,p53的检测方法为免疫组化,有明确的判定标准;4)试验设计科学,原始资料详尽,数据及结果表达明确。

排除标准:1)非组织标本的研究文献;2)细胞或动物实验等基础研究文献;3)非原始研究文献或综述;4)数据不完整,重复发表重复收录或资料雷同的研究只保留其中质量最好者。

### 1.2 文献质量评价

用纽卡斯尔-渥太华量表(the Newcastle-Ottawa Scale, NOS)评估观察性研究的质量,此表通常以☆代表分值,满分为9颗☆,7~9颗☆为相对高质量的文章,≥5颗☆质量中等(表1)。

### 1.3 资料提取

根据文献纳入及排除标准,设计资料提取表,并由两位研究者提取资料,如遇意见不一致,由第三研究者判断。资料提取情况如表1。

### 1.4 统计学处理

使用Revman5.3统计软件进行Meta分析检验。并以比值比(odds ratio, OR)及95%CI作为分析统计量。对各文献结果进行异质性检验, $P \leq 0.1$ , $I^2 \geq 50\%$ 为有异质性,采用随机效应模型(random effects models, REM)进行分析; $P > 0.1$ , $I^2 < 50\%$ 则使用固定效应模型(fixed effects model, FEM)分析。最后通过改变模型进行敏感性分析。发表偏倚通过绘制漏斗图进行评价,漏斗图不对称或不完整则提示可能存在发表偏倚。

表1 纳入文献及基本信息

Table 1 General characteristics of included trials

文献	地区	n	HPV+/%	分型	检测方法	组织类型	引物	病理类型	其他	NOS分值
Lu等 <sup>[8]</sup> , 2016	江苏	72	33 (45.83)	16, 18	PCR	冷冻	HPV 16E6, HPV 18E7	NSCLC (48 SQC, 24 AC)	分化程度, 淋巴转移	6☆
周颖等 <sup>[9]</sup> , 2015	秦皇岛	60	25 (41.66)	16, 18	PCR	冷冻	HPV 16E6, HPV 18E7	NSCLC (42 SQC, 18 AC)	分化程度, 淋巴转移	5☆
Fan等 <sup>[10]</sup> , 2015	上海	262	22 (8.40)	16, 18, 31, 58	PCR + reverse dot blot	石蜡	HPV16、18 sPefic Primers	NSCLC (134 SQC, 128 AC)	年龄, 性别, 病理类型	7☆
Wang等 <sup>[11]</sup> , 2008	武汉	313	138 (44.09)	16, 18	PCR, ISH, IHC	冷冻	HPV 16E6, HPV 18E7	NSCLC (215 SQC, 98 AC)	病理类型, 吸烟	7☆
Cheng等 <sup>[12]</sup> , 2001	台湾	141	77 (54.61)	16, 18	PCR, ISH	石蜡	MY09, MY11, L1区域侧翼	NSCLC (58 SQC, 83 AC)	吸烟, 性别	7☆
Yu等 <sup>[13]</sup> , 2015	西安	180	100 (55.56)	16, 18	PCR	石蜡	HPV 16E6, HPV 18E7, L1	88 SQC, 56 AC, 36 SCLC	病理类型, 吸烟	6☆
Yu等 <sup>[14]</sup> , 2013	西安	170	75 (44.12)	16, 18, 6	PCR+, Southern blot	石蜡	GS+/G6+	NSCLC (107 SQC, 63 AC)	病理类型, 吸烟	6☆
Li等 <sup>[15]</sup> , 2016	安徽	82	20 (24.39)	—	TelgenPlex™ HPV DNA试剂盒, Luminex技术, PCR	石蜡	L1	NSCLC (62 SQC, 21 AC)	分化程度, 淋巴转移, 吸烟	6☆
熊为旻等 <sup>[16]</sup> , 2016	福建	83	7 (8.43)	42, 51, 44, 多重	PCR	冷冻	L1	55 SQC, 20 AC, 8 其他	无	5☆

## 2 结果

### 2.1 文献检索结果

根据上述的检索方法初步检索到文献763篇, 其中英文文献525篇, 中文文献238篇。阅读摘要及全文后, 依据文献排除标准剔除754篇文章, 最终纳入文献9篇<sup>[8-16]</sup>, 其中英文7篇, 中文2篇(图1, 表1)。

### 2.2 肺癌组织中 HPV 的感染情况

8篇文献中肺癌患者共1 281例, 正常对照组共533例(图2)。

根据PCR法检测HPV所用的引物不同, 分为两个亚组, 即HPV16/18特异性引物组、通用引物组。两亚组分别纳入4个研究, 均提示肺癌组织中HPV感染率高于正常对照组织, 特异性引物组间存异质性较低( $\chi^2=1.29$ ,  $P=0.73$ ,  $I^2=0\%$ ), 而通用引物组组间统计学异质性较高( $\chi^2=19.23$ ,  $P=0.0002$ ,  $I^2=84\%$ ), 亚组间差异有统计学意义( $P=0.02$ ,  $I^2=82.6\%$ )。

根据所用组织类型不同, 分为两个亚组, 即冷冻组织组、石蜡组织组, 分别纳入4个研究, 两亚组间均存在统计学异质性, 采用随机效应模型, 结果均提示肺癌组织中HPV感染率高于正常对照组织( $P=0.007$ ,  $P=0.001$ )。

### 2.3 HPV 感染与肺癌患者各种临床病理特征的关系

#### 2.3.1 HPV 感染与性别的关系

共纳入8个研究, 其中男性746例, 女性349例, 固定效应模型Meta分析结果显示, HPV感染在男性与女性患者中的感染率无明显差异( $OR=0.97$ ;  $95\%CI 0.73\sim 1.29$ ;  $P=0.82$ ; 图3)。

#### 2.3.2 HPV 感染与吸烟的关系

共纳入8个研究, 其中吸烟681例, 非吸烟388例, 随机效应模型Meta分析结果显示, 两组间HPV感染率无明显差异( $OR=1.54$ ;  $95\%CI 0.78\sim 3.06$ ;  $P=0.21$ ; 图4)。

#### 2.3.3 HPV 感染与肺癌病理类型的关系

共纳入8个研究, 其中鳞状细胞癌(squamous carcinoma, SQC)716例, 腺癌(adenocarcinoma, AD)463例, 固定效应模型Meta分析结果显示, SQC患者HPV感染率显著高于AD( $OR=2.91$ ;  $95\%CI 2.16\sim 3.91$ ;  $P<0.0001$ ; 图5)。

#### 2.3.4 HPV 感染与肺癌分化程度的关系

共纳入6个研究, 其中高分化癌182例, 中/低分化癌660例, 固定效应模型meta分析结果显示, 中/低分化癌HPV感染率显著高于高分化癌( $OR=0.43$ ;

$95\%CI 0.29\sim 0.64$ ;  $P<0.0001$ ; 图6)。

#### 2.3.5 HPV 感染与肺癌淋巴结转移的关系

共纳入7个研究, 其中有淋巴结转移者541例, 无淋巴结转移者420例。

亚组分析结果显示: 特异性引物组纳入3个研究, 固定效应模型Meta分析, 有淋巴结转移的患者HPV感染率高于无淋巴结转移组的患者( $OR=2.33$ ;  $95\%CI 1.06\sim 5.12$ ;  $P=0.04$ ); 通用引物组纳入4个研究, 固定效应模型Meta分析, HPV感染与肺癌患者有无淋巴结转移无明显相关性( $OR=0.85$ ;  $95\%CI 0.47\sim 1.55$ ;  $P=0.60$ ; 图7)。

#### 2.3.6 HPV 感染与肺癌临床分期的关系

共纳入4个研究, 其中I+II期368例, III+IV期199例, 固定效应模型Meta分析结果显示: 两组间HPV感染率无明显差异( $OR=0.86$ ;  $95\%CI 0.58\sim 1.28$ ;  $P=0.47$ ; 图8)。

### 2.4 p53 蛋白表达与 HPV 感染的关系

共纳入5个研究, 其中HPV阳性的肺癌患者355例, HPV阴性的肺癌患者502例, 固定效应模型Meta分析结果显示: HPV阳性组P53蛋白的表达显著高于HPV阴性组( $OR=1.98$ ;  $95\%CI 1.46\sim 2.67$ ;  $P<0.00001$ ; 图9)。

### 2.5 敏感性分析

在肺癌组织中HPV感染情况的分析中, Yu等<sup>[14]</sup>试验样本量大, 权重为16.6%, 对结果影响较大。舍弃该组数据后重新分析, 异质性检验( $\chi^2=25.65$ ;  $P=0.0003$ ;  $I^2=77\%$ ; 表2), 采用随机效应模型, 与原分析结论一致, 敏感性分析说明本研究结论具有较好的可靠性。

HPV感染与肺癌临床病理学特征关系分析均采用与原模型相反的效应模型再次进行分析以评估敏感性。在评价HPV感染与患者是否吸烟的相关性时, 应用随机效应模型发现两者无相关性( $P=0.21$ ), 而应用固定效应模型发现两者具有相关性( $P<0.001$ ), 说明HPV感染与患者吸烟的相关性分析的敏感性较高。在随机效应模型去掉文献[11], 得到HPV感染与患者是否吸烟之间具无相关性( $P=0.44$ ), 因此Meta分析的结果以随机效应模型结果为准。

### 2.6 偏倚分析

对报道HPV在肺癌患者中的感染的8个研究进行漏斗图分析, 结果发现存在一定的发表偏倚(图10)。



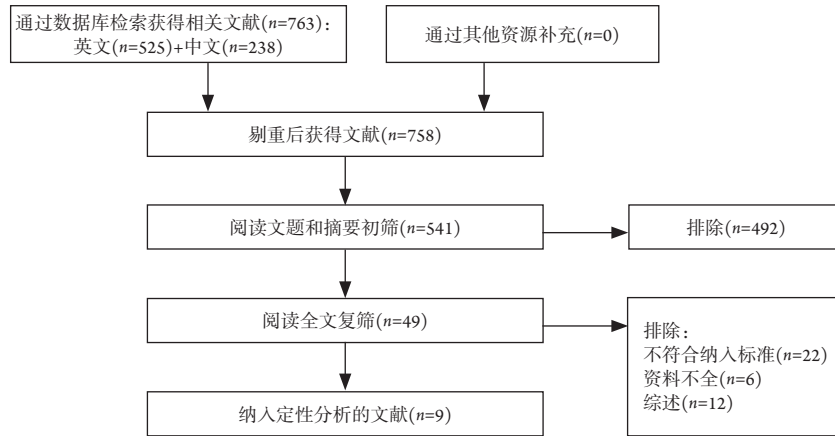


图1 纳入文献的筛选流程

Figure 1 Flow diagram of systematic literature search

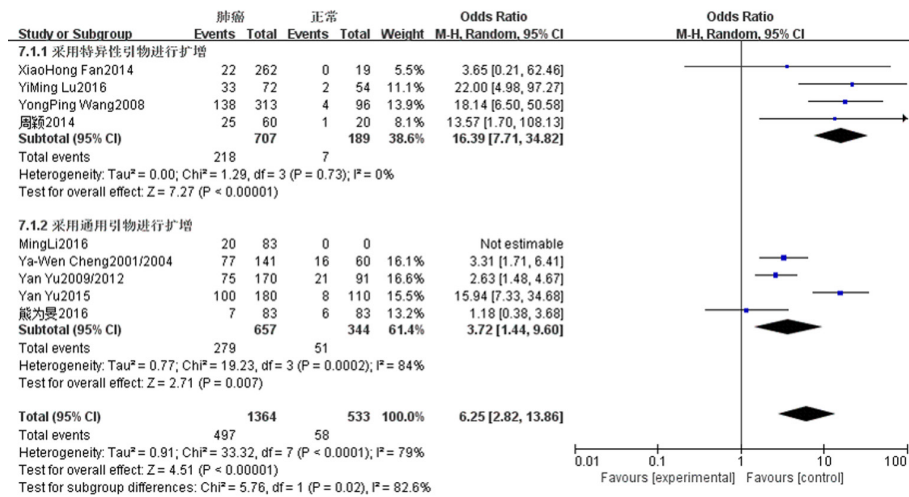


图2 肺癌组织和正常组织中HPV感染情况的Meta分析

Figure 2 Meta-analysis of HPV infection in lung cancer tissues and normal tissues

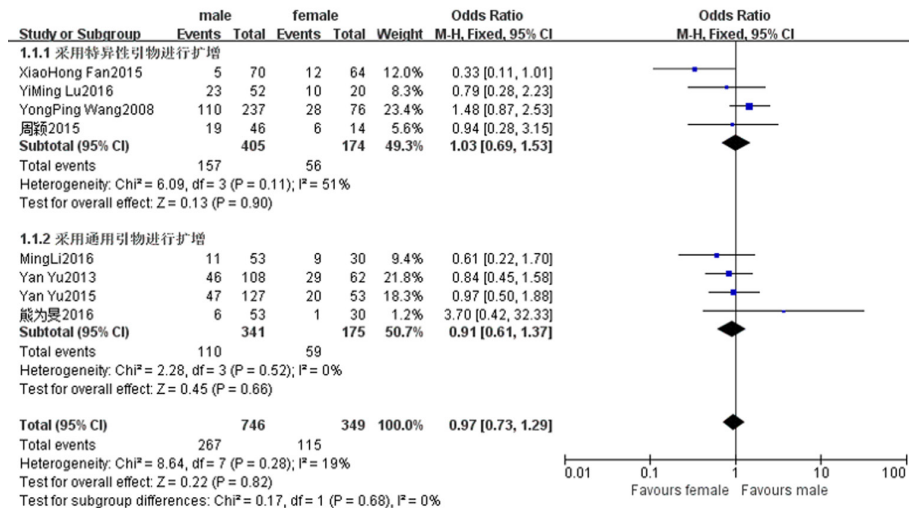


图3 HPV感染与肺癌患者性别关系的Meta分析

Figure 3 Meta-analysis of the relationship between HPV infection and the sex of lung cancer

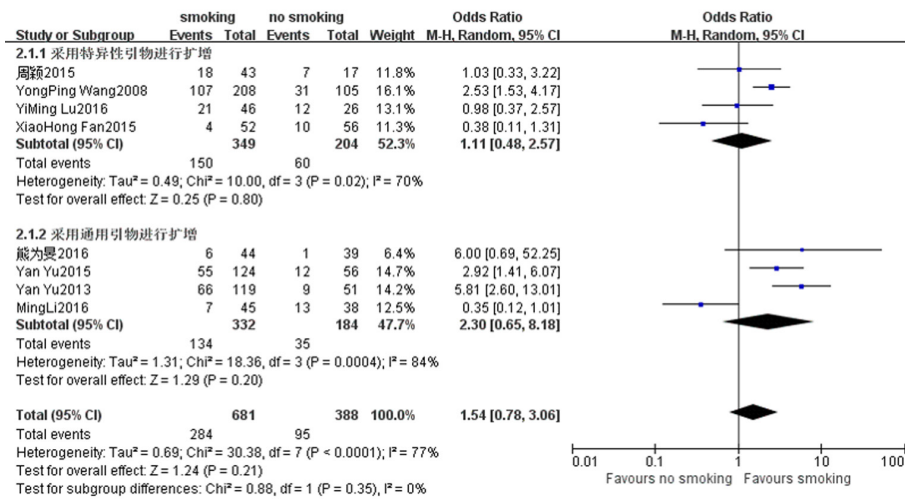


图4 HPV感染与肺癌患者吸烟关系的Meta分析

Figure 4 Meta-analysis of the relationship between HPV infection and smoking

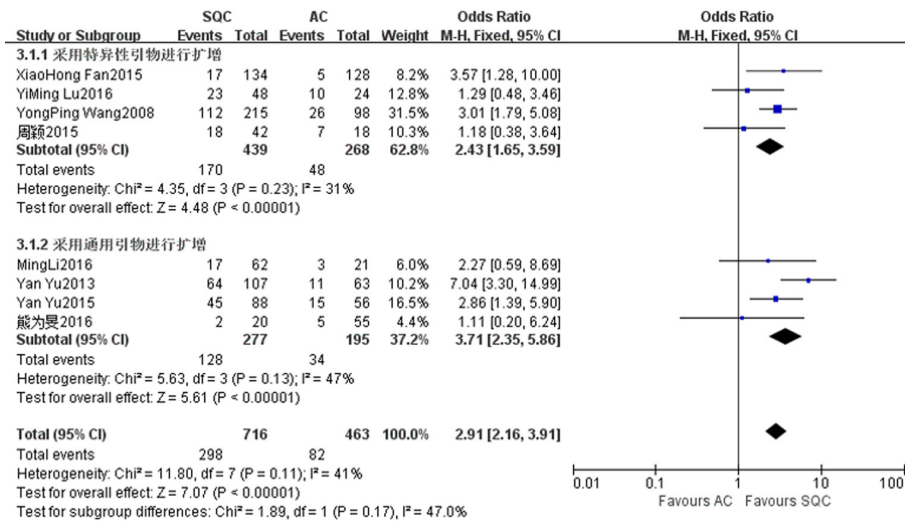


图5 HPV感染与肺癌病理类型的Meta分析

Figure 5 Meta-analysis of HPV infection and pathological types of lung cancer

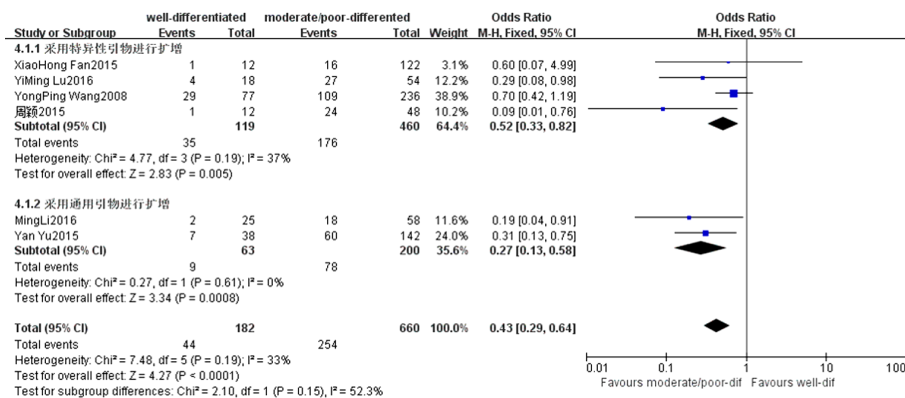


图6 HPV感染与肺癌分化程度的Meta分析

Figure 6 Meta-analysis of HPV infection and the differentiation of lung cancer

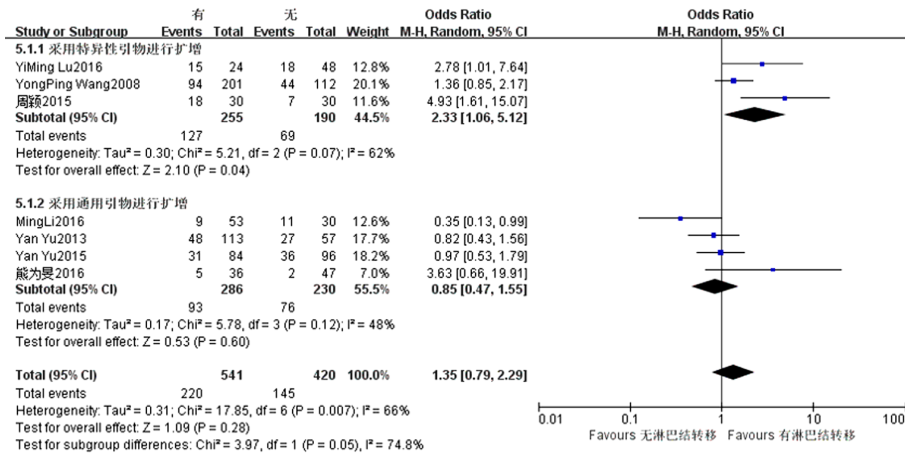


图7 HPV感染与肺癌淋巴结转移关系的Meta分析

Figure 7 Meta-analysis of the relationship between HPV infection and lymph node metastasis of lung cancer

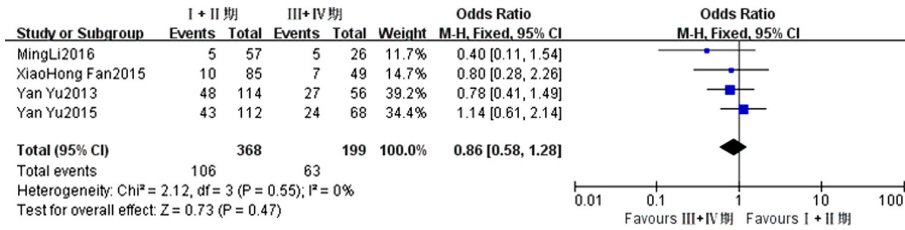


图8 HPV感染与肺癌临床分期关系的Meta分析

Figure 8 Meta-analysis of the relationship between HPV infection and clinical stage of lung cancer

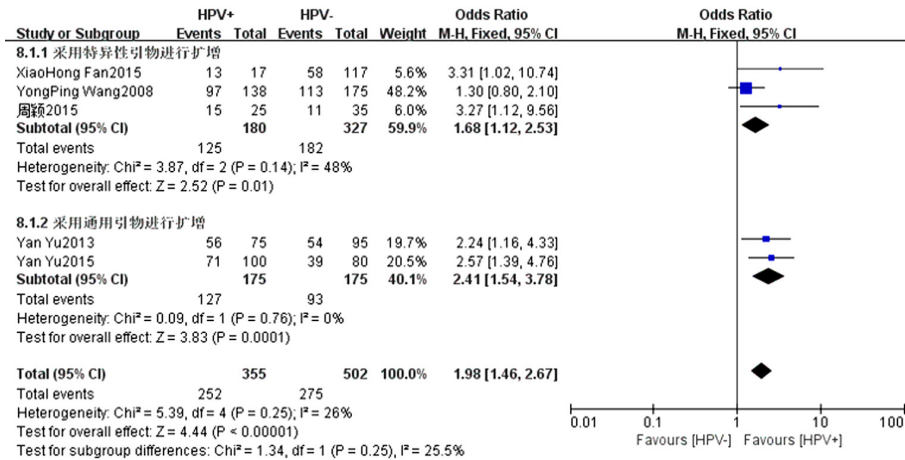


图9 p53蛋白表达与HPV感染关系的Meta分析

Figure 9 Meta-analysis of the relationship between p53 protein expression and HPV infection

表2 原模型与相反模型分析HPV感染与肺癌临床病理学特征关系情况对照表

Table 2 Analysis of HPV infection and clinicopathological features of lung cancer by the original model and the opposite model

病理特征	OR		95%CI		P	
	原模型	相反模型	原模型	相反模型	原模型	相反模型
性别	0.97	0.93	0.73~1.29	0.66~1.30	0.82	0.68
吸烟	1.54	1.94	0.78~3.06	1.46~2.58	0.21	<0.001
病理类型	2.91	2.68	2.16~3.91	1.75~4.08	<0.001	<0.001
分化程度	0.43	0.38	0.29~0.64	0.21~0.67	<0.001	0.001
淋巴结转移	1.35	1.24	0.79~2.99	0.96~1.23	0.28	0.13
临床分期	0.86	0.86	0.58~1.28	0.58~1.28	0.47	0.47

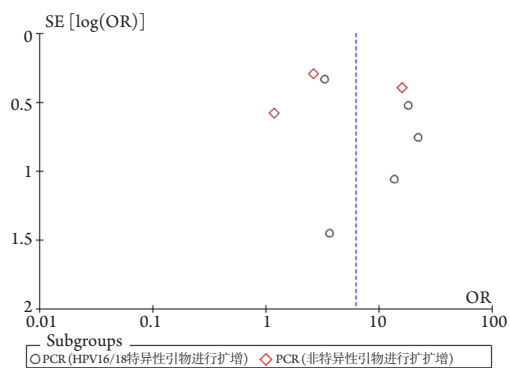


图10 偏倚分析漏斗图

Figure 10 Bias analysis funnel map

### 3 讨论

即使在亚洲人群中,也发现肺癌患者HPV感染患病率与地理变异和肿瘤类型的差异:中国的流行率11.8%~55.0%,日本在0.0~78.3%之间,而韩国、伊朗和印度分别为45.5%,25.6%和5.0%<sup>[17]</sup>。本研究分析的9篇文献均为中国患者,感染率为8.4%~55.64%,与文献[17]中的11.8%~55.0%接近。本研究虽然在一定程度上控制了地域及HPV检测方法对研究造成的异质性,但组间还是存在很大的异质性。当根据PCR法所用的引物分为两个亚组后,采用特异性引物扩增组组间异质性较低,而采用非特异性引物进行扩增组仍存在较高的统计学异质性,可能因为本研究所用Li等<sup>[16]</sup>和熊为旻等<sup>[17]</sup>使用的通用引物L1基因中的450 bp片段进行扩增,对肺肿瘤组织中HPV序列不太敏感,所检测的HPV感染率相对较低(24.0%,8.4%),而其他研究使用较短序列的HPV DNA(即200 bp,如MY09/

MY11, GP5+/GP6+)的引物进行扩增,对肺癌组织中所检测的HPV DNA序列更敏感,所检测的HPV感染率相对较高(44.2%,54.6%),两亚组的结果均提示:在肺癌中HPV的感染率显著高于正常组织,但两亚组间存在很大的统计学异质性。分析HPV感染与肺癌淋巴结转移的关系时,特异性引物组和通用引物组得出不同的结论,因此PCR法检测肺癌组织中的HPV感染所用引物不同也可能是产生异质性的重要原因之一,在今后的研究中应合理选择PCR引物,以期得出更准确的结论。但是根据使用的组织类型不同所分的两个亚组,即冷冻组织组、石蜡组织组,并没有解决研究之间的异质性。

关于HPV感染与肺癌临床病理特征的关系,各研究结果均有所不同,其中7个研究<sup>[8-10,13-16]</sup>分析了HPV感染与肺癌患者年龄的关系,由于各研究对年龄的划分不统一,本研究未对其进行统计分析,但纳入文献中Fan等<sup>[10]</sup>提出60岁以下的肺鳞状细胞癌患者HPV感染率明显高于60岁以上的患者;本研究的分析结果显示中/低分化组比高分化组HPV感染率高,这与文献[9,10,16]的研究结果一致;鳞状细胞癌组比腺癌组HPV感染率高,这与文献[11-12,14-15]的研究结果一致,提示HPV的感染与肺癌的病理类型及分化程度有关;而HPV感染与性别、吸烟、有淋巴结转移及临床分期无关,但文献[11,13]认为HPV感染在女性肺癌患者中的感染率高于男性患者,文献[12,14-16]认为吸烟患者HPV感染率明显高于非吸烟患者,而文献[13]认为HPV感染与非吸烟肺癌患者显著相关。Fan等<sup>[11]</sup>的研究中由于肺腺癌中HPV的感染率较低,因此只分析了HPV感染与肺鳞状细胞癌患者的临床病



理特征, 而Cheng等<sup>[13]</sup>的研究分层分析HPV16和HPV18与台湾肺癌患者性别及吸烟的关系, 发现60岁以上的非吸烟女性肺癌患者HPV16/18感染患病率高。Cheng等<sup>[18]</sup>在另一篇研究中也发现HPV6感染与临床病理参数研究中, 性别和吸烟状态显著相关, 经性别和吸烟状态分层后, 非吸烟男性患者肺部HPV6感染率高于非吸烟女性, 吸烟男性早期肿瘤患者的肺肿瘤患者HPV6检出率高于晚期, 因此今后的研究应进一步根据HPV的分型及肺癌的病理类型分层来分析HPV感染与肺癌临床病理特征的关系, 进而得出更准确的结论。

本研究还分析了HPV感染与p53蛋白的表达之间的相关性, 文献[10,12]的研究结果表明在HPV阳性的肺癌组织中p53蛋白的表达明显高于HPV阴性组织, Fan等<sup>[11]</sup>和Yu等<sup>[14-15]</sup>的研究发现肺鳞状细胞癌患者的有同样的结果, 而这种差异在肺腺癌组织中并没有发现, 并且Yu等<sup>[14]</sup>认为FHIT损失和p53突变可能协同作用促进HPV相关肺癌的发展。Ravir等<sup>[19]</sup>等认为HPV E6蛋白结合p53并通过泛素途径引发其降解, HIF-1 $\alpha$ 活性增强并通过调节众多的下游基因以维持或促进肿瘤的血管形成和肿瘤的发展, 而且可反馈接受肺癌生长过程中产生的因子或缺氧环境上调表达, 促进肺癌生长、浸润和转移<sup>[20]</sup>。因此我们认为HPV感染相关性肺癌至少部分通过p53的突变来诱导其发生发展。

本研究的局限性: 缺乏灰色文献, 可能会漏掉阴性结果的研究而导致发表偏倚, 而在肺癌组织中HPV的感染情况的漏斗图中也提示结果存在发表偏倚; 此外, 本研究仅涉及单因素研究, 未涉及HPV感染与其他因素的交互作用及HPV的多重感染。

## 参考文献

- Syrjänen KJ. Condylomatous changes in neoplastic bronchial epithelium. Report of a case[J]. *Respiration*, 1979, 38(5): 299-304.
- Syrjänen KJ. Epithelial lesions suggestive of a condylomatous origin found closely associated with invasive bronchial squamous cell carcinomas[J]. *Respiration*, 1980, 40(3): 150-160.
- Syrjänen KJ, Syrjänen SM. Human papillomavirus DNA in bronchial squamous cell carcinomas[J]. *Lancet*, 1987, 1(8525): 168-169.
- Syrjänen KJ. HPV infections and lung cancer[J]. *J Clin Pathol*, 2002, 55(12): 885-891.
- Isa SI, Kurahara Y, Yamamoto S, et al. Molecular analysis of human papillomavirus in never-smokers with non-small cell lung cancer[J]. *Oncol Lett*, 2015, 9(2): 927-929.
- Proctor I, Stoeber K, Williams GH. Biomarkers in bladder cancer[J]. *Histopathology*, 2010, 57(1): 1-13.
- Muraio K, Yoshioka R, Kubo Y. Human papillomavirus infection in Bowen disease: negative p53 expression, not p16(INK4a) overexpression, is correlated with human papillomavirus-associated Bowen disease[J]. *J Dermatol*, 2014, 41(10): 878-884.
- Lu Y, Yu LQ, Zhu L, et al. Expression of HIF-1 $\alpha$  and P-gp in non-small cell lung cancer and the relationship with HPV infection[J]. *Oncol Lett*, 2016, 12(2): 1455-1459.
- 周颖, 张辉, 谢永红, 等. 人乳头状瘤病毒感染、P53及缺氧诱导因子-1 $\alpha$ 蛋白表达与非小细胞肺癌的相关性[J]. *中国老年学杂志*, 2015, 35(2): 335-337.
- ZHOU Yin, ZHANG Hui, XIE Yonghong, et al. Correlation between human papillomavirus infection and the expression of P53 and hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  and non-small cell lung cancer[J]. *Chinese Journal of Gerontology*, 2015, 35(2): 335-337.
- Fan X, Yu K, Wu J, et al. Correlation between squamous cell carcinoma of the lung and human papillomavirus infection and the relationship to expression of p53 and p16[J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(4): 3043-3049.
- Wang Y, Wang A, Jiang R, et al. Human papillomavirus type 16 and 18 infection is associated with lung cancer patients from the central part of China[J]. *Oncol Rep*, 2008, 20(2): 333-339.
- Cheng YW, Chiou HL, Sheu GT, et al. The association of human papillomavirus 16/18 infection with lung cancer among nonsmoking Taiwanese women[J]. *Cancer Res*, 2001, 61(7): 2799-2803.
- Yu Y, Liu X, Yang Y, et al. Effect of FHIT loss and p53 mutation on HPV-infected lung carcinoma development[J]. *Oncol Lett*, 2015, 10(1): 392-398.
- Yu Y, Yang A, Hu S, et al. Significance of human papillomavirus 16/18 infection in association with p53 mutation in lung carcinomas[J]. *Clin Respir J*, 2013, 7(1): 27-33.
- Li M, Zhang XL, Deng F, et al. Involvement of TP53 and TP16 expression in human papillomavirus-associated non-small cell lung cancer. *Oncol Lett*. 2016, 12(5): 3330-3336.
- 熊为旻, 何斐, 肖仁栋, 等. 人乳头瘤病毒感染与原发肺癌相关性研究[J]. *中华流行病学杂志*, 2016, 37(12): 1658-1661.
- XIONG Weimin, HE Fei, XIAO Rndong, et al. Association between human papillomavirus infection and lung cancer[J]. *Chinese Journal of Epidemiology*, 2016, 37(12): 1658-1661.
- Srinivasan M, Taioli E, Ragin CC. Human papillomavirus type 16 and 18 in primary lung cancers—a meta-analysis[J]. *Carcinogenesis*, 2009, 30(10): 1722-1728.

18. Cheng YW, Chiou HL, Chen JT, et al. Gender difference in human papillomavirus infection for non-small cell lung cancer in Taiwan[J]. Lung Cancer, 2004, 46(2): 165-170.
19. Ravi R, Mookerjee B, Bhujwalla ZM, et al. Regulation of tumor angiogenesis by p53-induced degradation of hypoxia-inducible factor 1alpha[J]. Genes Dev, 2000, 14(1): 34-44.
20. van Diest PJ, Vleugel MM, van der Wall E. Expression of HIF-1alpha in human tumours[J]. J Clin Pathol, 2005, 58(3): 335-336.

**本文引用:** 刘晓俊, 王宏坤, 郑绘霞. 人乳头瘤病毒感染与中国肺癌患者临床病理特征关系的Meta分析[J]. 临床与病理杂志, 2017, 37(10): 2158-2167. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.10.023

**Cite this article as:** LIU Xiaojun, WANG Hongkun, ZHENG Huixia. Meta-analysis on association of human papillomavirus infection with clinicopathological features in Chinese lung cancer[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2017, 37(10): 2158-2167. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.10.023