

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.09.033

高危型人乳头瘤病毒感染与女性生殖道常见病原菌和宫颈病变的关系*

张利元¹ 李燕² 祝绚¹ 许健¹ 张琴¹

(1 成都市妇女儿童中心医院检验科 四川 成都 610000; 2 成都市妇女儿童中心医院妇产科 四川 成都 610000)

摘要 目的:探讨高危型人乳头瘤病毒(HPV)感染与女性生殖道常见病原菌以及宫颈病变的关系。**方法:**选取2017年1月至2018年6月于成都市妇女儿童中心医院进行宫颈癌筛查的732例妇女为研究对象,所有受试者均行HPV检测、生殖道病原菌检测,判定宫颈病变程度,统计高危型HPV感染及亚型分布特征,分析高危型HPV感染与女性生殖道常见病原菌和宫颈病变的关系。**结果:**732例妇女HPV感染率为44.95%,高危型HPV占85.11%,HPV-16在高危型HPV中占比最高。生殖道常见病原菌中感染率最高的是沙眼衣原体,感染率为18.99%,存在女性生殖道常见病原菌感染者高危型HPV的检出率高于未感染者($P<0.05$),而低危型HPV检出率在女性生殖道常见病原菌感染者和未感染者无统计学差异($P>0.05$)。高危型HPV检出率随着宫颈病变程度加重而升高($P<0.05$)。**结论:**高危型HPV感染与女性常见生殖道病原菌感染和宫颈病变程度有关,高危型HPV感染率越高,发生宫颈癌的危险性越大。

关键词:人乳头瘤病毒;高危型;病原菌;宫颈病变

中图分类号:R737.33 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2019)09-1753-05

The Relationship between High Risk HPV Infection and Common Pathogenic Bacteria of Female Genital Tract and Cervical Lesions*

ZHANG Li-yuan¹, LI Yan², ZHU Xuan¹, XU Jian¹, ZHANG Qin¹

(1 Department of Laboratory Medicine, Chengdu Women's and Children's Central Hospital, Chengdu, Sichuan, 610000, China;

2 Department of Gynecology and Obstetrics, Chengdu Women's and Children's Central Hospital, Chengdu, Sichuan, 610000, China)

ABSTRACT Objective: To explore the relationship between high risk HPV infection and common pathogenic bacteria of female genital tract and cervical lesions. **Methods:** 732 cases of cervical cancer screening from January 2017 to June 2018 in Chengdu women's and children's Center Hospital were selected as the research subjects. All subjects underwent HPV test and genital tract pathogen detection, determine the degree of cervical lesions. The distribution characteristics of statistical high risk HPV infection and subtype were counted, the relationship between high risk HPV infection and common pathogens and cervical lesions in female genital tract were analyzed. **Results:** The rate of HPV infection in 732 women was 44.95%, high risk HPV accounted for 85.11%, HPV-16 was the highest in high risk HPV. The most common infection among genital tract pathogens was Chlamydia trachomatis, the infection rate was 18.99%, the prevalence of high risk HPV in female genital tract infections was higher than that in those without infection, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). There was no significant difference in the detection rate of low risk HPV among female genital tract pathogens and those without infection ($P>0.05$). The high risk HPV detection rate gradually increased with the severity of cervical lesions ($P<0.05$). **Conclusion:** High risk HPV infection is associated with the common genital tract infection and the degree of cervical lesions in women, and the higher the infection rate of high risk HPV, the greater the risk of cervical cancer.

Key words: High risk HPV; High risk type; Pathogenic bacteria; Cervical lesions

Chinese Library Classification(CLC): R737.33 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2019)09-1753-05

前言

宫颈癌患病率在全球恶性肿瘤排第三,是全世界女性癌症死亡的第四大原因,在女性癌症中发病率仅次于乳腺癌^[1-3]。我国子宫颈癌发病率由1990年的2.19/10万增长到2008年11.87/10万,增长速度达到8.7%/年,宫颈癌恶性程度高、预后差,已经成为威胁全球女性健康的公共卫生问题^[4-6]。人乳头瘤

病毒(Human papillomavirus, HPV)是一种具有组织和宿主高度特异性、种属特异性的嗜上皮性病毒,持续感染高危型HPV是宫颈癌和癌前病变的独立危险因素,HPV病毒载量与宫颈病变的严重程度呈正相关^[7-9]。女性生殖道合并常见病原体感染在宫颈癌以及癌前病变过程中起协同作用,是引起宫颈炎症、诱发宫颈癌的危险因素,但是由于高危型HPV感染受地区性差异的影响,各研究结果报道不一,HPV病毒载量与宫颈上皮内

* 基金项目:四川省卫生厅科研基金项目(1501544)

作者简介:张利元(1983-),女,硕士,主管检验技师,从事微生物学检验方面的研究,E-mail:fofoavh@163.com

(收稿日期:2018-09-12 接受日期:2018-09-30)

瘤变(Cervical intraepithelial neoplasia, CIN)以及宫颈癌的关系仍存在分歧^[10,11]。鉴于此,本研究拟探讨高危型 HPV 与女性生殖道常见病原菌、宫颈病变的关系,以期临床诊治宫颈癌提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

本研究已经获得成都市妇女儿童中心医院伦理委员会批准,选择自 2017 年 1 月至 2018 年 6 月于成都市妇女儿童中心医院行宫颈癌筛查的女性 732 例,年龄 26-53 岁,平均(39.05±9.73)岁。所有受试者均按照以下标准筛选,纳入标准:已婚女性;自愿参与筛查。排除标准:经期、妊娠期、哺乳期女性;近 10 d 内应用过抗生素或行阴道用药。

1.2 标本采集与制备

所有受试者均避开月经期,检查前 24-48 h 禁止阴道冲洗、用药,受检者采取膀胱截石位,0.5%碘伏消毒外阴,使用无菌阴道内窥镜(深圳金科威实业有限公司)充分显露宫颈部,于宫颈口采集适量分泌物或宫颈黏膜,分别置于加有 HPV 专用细胞保存液的取样管、干燥试管、载玻片中,HPV 标本管和病原菌试管置于 4℃ 的冷藏柜中保存待检,宫颈黏膜标本用 95%酒精固定 15 min,进行巴氏染色后待检。

1.3 检测方法

采用罗氏 z480 全自动荧光定量 PCR 分析仪(罗氏诊断产品(上海)有限公司)诊断 HPV 基因和分型,利用最新的阴道五

联检试剂(郑州安图生物工程股份有限公司)检测阴道假丝酵母菌、阴道毛滴虫、细菌性阴道病的感染情况,沙眼衣原体检测采用胶体金法,解脲支原体、人型支原体检测采用固相培养法,淋球菌检测采用淋菌培养法。宫颈刮片检查标本利用 BX43 高倍光学显微镜(购自日本奥林巴斯公司),宫颈病变程度(分为宫颈炎性病变组、CIN I 组、CIN II 组、CIN III 组、浸润性宫颈癌组)的判定根据巴氏分级法和国际癌症协会推荐(The Bethesda System, TBS)分级法进行分级^[12],CIN I 为宫颈上皮轻度异型增生,CIN II 为中度异型增生,CIN III 为重度异型增生和原位癌。检测结果显示,宫颈正常组 209 例、宫颈炎性病变组 168 例、CIN I 组 193 例、CIN II 组 86 例、CIN III 组 46 例、浸润性宫颈癌组 30 例。

1.4 统计学分析

采用 SPSS22.0 进行统计分析,计数资料以率(%)表示,实施 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HPV 感染情况

HPV 感染率为 44.95%(329/732),其中高危型 HPV 占 85.11%(280/329),低危型 HPV 占 14.89%(49/329),高危型 HPV 以 HPV-16 感染率最高,其次是 HPV-58、HPV-52、HPV-18、HPV-33、HPV-31,低危型 HPV 以 HPV-6 感染最常见,见表 1。

表 1 HPV 亚型感染分布
Table 1 Distribution of HPV subtype infection

HPV typing	n	Constituent ratio(%)
High risk HPV		
HPV-16	79	24.01
HPV-58	53	16.11
HPV-52	48	14.59
HPV-18	41	12.46
HPV-33	33	10.03
HPV-31	26	7.90
Low risk HPV		
HPV-6	16	4.86
HPV-11	11	3.34
HPV-42	10	3.04
HPV-43	8	2.43
HPV-44	4	1.22

2.2 生殖道常见病原菌检出情况以及与 HPV 感染的关系

沙眼衣原体感染率最高,为 18.99%(139/732),解脲支原体感染率为 13.39%(98/732),阴道假丝酵母菌感染率为 10.25%(75/732),淋病奈瑟菌感染率为 9.43%(69/732),细菌性阴道病感染率为 7.24%(53/732),阴道毛滴虫感染率为 6.83%(50/732),人型支原体感染率为 6.28%(46/732),存在沙眼衣原

体感染、解脲支原体感染、阴道假丝酵母菌感染、淋病奈瑟菌感染、细菌性阴道病感染、阴道毛滴虫感染、人型支原体感染患者的高危型 HPV 检出率明显高于未感染者,差异均具有统计学意义($P < 0.05$),低危型 HPV 检出率在女性生殖道常见病原菌感染者和未感染者无差异($P > 0.05$),见表 2。

2.3 宫颈正常组和不同程度的宫颈病变组高危型 HPV 感染分布

高危型 HPV 在宫颈正常组、宫颈炎性病变组、CIN I 组、CIN II 组、CIN III 组、浸润性宫颈癌组的检出率逐渐增高, 检出率整体比较差异有统计学意义 ($P<0.05$), 宫颈炎性病变组、CIN I 组、CIN II 组、CIN III 组、浸润性宫颈癌组高危型 HPV 感染率均高于宫颈正常组 ($P<0.05$), CIN II 组、CIN III 组、浸润性宫颈癌组高危型 HPV 感染率高于宫颈炎性病变组和 CIN I 组 ($P<0.05$), 见表 3。

表 2 女性生殖道常见病原菌与 HPV 感染的关系[n(%)]

Table 2 Relationship between common pathogenic bacteria in female genital tract and HPV infection[n(%)]

Pathogen infection		n	High risk HPV (n=280)			Low risk HPV (n=49)		
			Proportion	χ^2	P	Proportion	χ^2	P
Chlamydia	Yes	139	83(59.71)	33.457	0.000	8(5.76)	0.242	0.623
trachomatis	No	593	197(33.22)			41(6.91)		
Ureaplasma	Yes	98	49(50.00)	6.612	0.010	6(6.12)	0.509	0.808
urealyticum infection	No	634	231(36.44)			43(6.78)		
Mycoplasma hominis	Yes	46	26(56.52)	6.937	0.008	3(6.52)	0.002	0.961
infection	No	686	254(37.03)			46(6.71)		
Candida vagina	Yes	75	38(50.67)	5.453	0.020	5(6.67)	0.000	0.992
infection	No	657	242(36.83)			44(6.70)		
Trichomonas vaginalis	Yes	50	31(62.00)	13.548	0.000	3(6.00)	0.041	0.839
infection	No	682	249(36.51)			46(6.74)		
Bacterial vaginosis	Yes	53	29(54.72)	6.558	0.010	4(7.55)	0.195	0.594
	No	679	251(36.97)			45(6.63)		
Neisseria gonorrhoeae	Yes	69	37(53.62)	7.621	0.006	6(8.70)	0.489	0.485
infection	No	663	243(36.65)			43(6.49)		

表 3 宫颈正常组以及不同宫颈病变组高危型 HPV 检出率

Table 3 High risk HPV detection rate in normal cervix and different cervical lesions case

Groups	n	High risk HPV	
		Number of positive cases	Constituent ratio(%)
Normal cervical group	209	39	18.66
Cervicitis inflammatory group	168	49	29.17 ^a
CIN I group	193	61	31.61 ^a
CIN II group	86	64	74.42 ^{ab}
CIN III group	46	39	84.78 ^{ab}
Invasive cervical cancer group	30	28	93.33 ^{ab}
χ^2			23.682
P			0.000

Note: compared with the normal cervical group, ^a $P<0.05$; compared with the cervical inflammatory lesion and CIN I group, ^b $P<0.05$.

3 讨论

HPV 是一种双链环状 DNA 病毒, 到目前为止被发现的亚型多达 100 多种, 其中 40 多种可引起人类生殖道感染。HPV 根据致癌风险大小分为低危型和高危型两大类, 低危型 HPV 可导致低度鳞状上皮内病变及良性生殖器疣, 高危型 HPV 则导致高度鳞状上皮内病变和宫颈癌^[13,14]。HPV 感染在全球范围内感染率较高且存在地区差异性, 相关资料显示, 亚洲地区正

常女性和宫颈癌患者宫颈高危型 HPV 检出率分别为 14.4%、72.9%, 以日本、韩国高危型 HPV 检出率较高, 中国大陆、香港、台湾相对较低^[15]。本研究高危型 HPV 检出率 85.11%, 高于亚洲女性高危型 HPV 感染数据, 与 HPV 感染种族性、地域性差异有关。高危型 HPV 亚型分布差异较大, 高危型 HPV-16、18、33、45 和 31 是宫颈癌最常见的亚型, 其中亚洲地区 69.7% 的浸润性宫颈癌患者为 HPV-16 感染和 HPV-18 感染, 我国大陆地区高危型 HPV 分布相对广泛, 主要包括 HPV16、58、52、18、33、

31^[16]。宫颈癌患者中 HPV16 的感染率高达 60.54%，其次是 HPV18、58、52，正常女性以 HPV16 感染率最高，其次为 HPV52、58、18、31、33，有研究显示 HPV53、58 对宫颈病变的影响已经超越 HPV18^[17,18]，本研究中 HPV58 感染位居高危型 HPV 第二位，说明 HPV18 对女性宫颈病变的影响逐渐加深。

宫颈癌的发病机制尚不清楚，目前认为宫颈癌是多因素共同作用的结果，HPV 感染是公认的宫颈癌独立危险因素，但是多数 HPV 感染属于一过性，且对宫颈造成的损伤多为轻度，患者多可自行愈合，只有机体抵抗力下降，持续感染高危型 HPV 合并其他病原菌感染时会诱发宫颈癌^[19,20]。女性生殖道病原菌感染导致高危型 HPV 感染和宫颈癌的机制有以下三点：首先，女性生殖道生理解剖结构特殊，是 HPV 和其他病原菌的寄生之处，沙眼衣原体、解脲支原体、人型支原体等女性生殖道常见的病原菌多寄居在泌尿生殖道，刺激上皮细胞、巨噬细胞、单核细胞分泌白介素-8、白介素-6、肿瘤坏死因子等炎性介质，介导炎性细胞迁徙至宫颈鳞柱交界处的上皮细胞和内膜组织，发生浸润现象，诱发宫颈溃疡，引起上皮和内膜细胞增殖分化，产生自由基，破坏宫颈上皮和内膜细胞 DNA 发生突变，进而发展为宫颈癌^[21,22]。第二，宫颈处病原菌感染为高危型 HPV 感染提供了便利的场所和条件，由于宫颈鳞柱交界处宫颈黏膜皱襞较多，感染症状隐匿，不易清除，增加了 HPV 感染风险。第三，生殖道病原菌感染，破坏生殖道内环境，造成局部免疫和免疫状态的改变，引起其它病原体易感，降低机体免疫功能，抑制宿主的免疫清除作用，增加患者 HPV 感染风险^[23,24]。崔丽阳等人^[25,26]对生殖道感染和高危型 HPV 感染进行相关性分析，结果显示高危型 HPV 感染患者中支原体、衣原体、阴道毛滴虫、阴道假丝念珠菌病、细菌性阴道病感染率显著增加，高危型 HPV 感染与以上生殖道病原菌感染呈明显正相关，积极控制生殖道各种病原菌感染可降低高危型 HPV 感染的机率。本研究中存在女性生殖道常见病原菌感染者高危型 HPV 的检出率高于未感染者，而低危型 HPV 在病原菌感染者和未感染者之间无差异，说明女性生殖道病原菌的感染与高危型 HPV 感染之间存在密切的关系。

HPV 感染生殖道是一个漫长的过程，HPV 病毒可于初次感染后长期潜伏在细胞内，当机体免疫力低下时恢复活性^[27]。HPV 感染过程分为亚临床期、潜伏期、临床症状期和 HPV 相关的肿瘤期，而 CIN 进展至宫颈癌的时间为 10 年左右^[28,29]。本研究显示，宫颈炎症性病变组、CIN I 组、CIN II 组、CIN III 组、浸润性宫颈癌组高危型 HPV 感染率均高于正常宫颈组，CIN II 组、CIN III 组、浸润性宫颈癌组高危型 HPV 感染率高于宫颈炎症性病变组和 CIN I 组，提示宫颈病变的严重程度越高，高危型 HPV 的感染率越高。高危型 HPV 感染得以持续存在，进而促进宫颈癌的发生发展，同时宫颈病变程度越严重，高危型 HPV 亚型感染种类越多，这在高玉华等人的研究中也有关报道^[30]。

综上所述，高危型 HPV 在临床具有较高的检出率，且与生殖道病原菌感染、宫颈病变程度相关，生殖道感染越重、宫颈病变程度越重，高危型 HPV 感染率越高，临床应重视高危型 HPV 的检测，从而为筛查宫颈癌、判断癌前病变及患者治疗提供帮助。

参考文献 (References)

- [1] Elmajjaoui S, Ismaili N, El Kacemi H, et al. Epidemiology and outcome of cervical cancer in national institute of Morocco [J]. BMC Womens Health, 2016, 16(1): 62
- [2] Shoji T, Takeshita R, Mukaida R, et al. Safe administration of bevacizumab combination chemotherapy for the patients with recurrent cervical cancer after pelvic radiotherapy: Two case reports [J]. Mol Clin Oncol, 2018, 9(2): 173-177
- [3] Nakamura K, Nakayama K, Tatsumi N, et al. Prognostic significance of pre-treatment neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios in non-surgically treated uterine cervical carcinoma [J]. Mol Clin Oncol, 2018, 9(2): 138-144
- [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
- [5] Yu L, Zhang HF, Jiang DW, et al. Comparison of imaging features and diagnostic values of MRI, CT and contrast-enhanced ultrasonography in the diagnosis of cervical carcinoma staging [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22(15): 4784-4791
- [6] Zhou F, Wang W, Huang L. Metastatic Squamous Cell Carcinoma versus Primary High Grade Serous Carcinoma of the Ovary [J]. J Coll Physicians Surg Pak, 2018, 28(8): 648-650
- [7] 孙娟娟,宋晓婕,罗自娟,等.高危型 HPV 筛查与 TCT 联合检查在宫颈癌筛查中的临床应用 [J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(12): 2336-2338, 2263
- [8] Borges BES, Brito EB, Fuzii HT, et al. Human papillomavirus infection and cervical cancer precursor lesions in women living by Amazon rivers: investigation of relations with markers of oxidative stress[J]. Einstein (Sao Paulo), 2018, 16(3): eAO4190
- [9] Khanal S, Shumway BS, Zahin M, et al. Viral DNA integration and methylation of human papillomavirus type 16 in high-grade oral epithelial dysplasia and head and neck squamous cell carcinoma[J]. Oncotarget, 2018, 9(54): 30419-30433
- [10] Taylor JR, Fernandez DJ, Thornton SM, et al. Heterotetrameric annexin A2/S100A10 (A2t) is essential for oncogenic human papillomavirus trafficking and capsid disassembly, and protects virions from lysosomal degradation[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 11642
- [11] Garland SM, Jaura EA, Ault KA, et al. Human Papillomavirus Genotypes From Vaginal and Vulvar Intraepithelial Neoplasia in Females 15-26 Years of Age[J]. Obstet Gynecol, 2018, 132(2): 261-270
- [12] Herrington CS. The terminology of pre-invasive cervical lesions in the UK cervical screening programme[J]. Cytopathology, 2015, 26(6): 346-350
- [13] 吴翠霞,张艳红,葛小花,等.高危型 HPV 感染与宫颈癌前病变与宫颈癌的相关性研究 [J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(11): 2568-2570
- [14] Ponce-Benavente L, Rejas-Pinelo P, Aguilar-Luis MA, et al. Frequency and coinfection between genotypes of human papillomavirus in a population of asymptomatic women in northern Peru [J]. BMC Res Notes, 2018, 11(1): 530
- [15] Manini I, Montomoli E. Epidemiology and prevention of Human Papillomavirus[J]. Ann Ig, 2018, 30(4 Suppl 1): 28-32
- [16] 刘慧强.我国宫颈癌流行病学特征和高危因素分析[J].中国妇幼保健, 2016, 31(6): 1258-1260

- [17] 肖林林,赵卫卫,彭攸,等.区域内 HPV 亚型分布特点及其与宫颈病变的关系[J].国际检验医学杂志, 2017, 38(3): 360-362, 365
- [18] Mirbahari SG, Sadeghi M. The Prevalence of Genus Alpha Human Papillomavirus in Women with Uterine Cervical Infection and/or Inflammation in Western Iran[J]. *Mater Sociomed*, 2018, 30(2): 113-117
- [19] Oh J, Bae JY. Optimal cutoff level of serum squamous cell carcinoma antigen to detect recurrent cervic squamous cell carcinoma during post-treatment surveillance [J]. *Obstet Gynecol Sci*, 2018, 61 (3): 337-343
- [20] Irani S, Dehghan A. The Expression and Functional Significance of Vascular Endothelial-Cadherin, CD44, and Vimentin in Oral Squamous Cell Carcinoma[J]. *J Int Soc Prev Community Dent*, 2018, 8(2): 110-117
- [21] Lechner M, Vassie C, Kavasogullari C, et al. A cross-sectional survey of awareness of human papillomavirus-associated oropharyngeal cancers among general practitioners in the UK[J]. *BMJ Open*, 2018, 8(7): e023339
- [22] Zhang D, Li T, Chen L, et al. Epidemiological investigation of the relationship between common lower genital tract infections and high-risk human papillomavirus infections among women in Beijing, China[J]. *PLoS One*, 2017, 12(5): e0178033
- [23] Liang H, Pan Z, Cai X, et al. The association between human papillomavirus presence and epidermal growth factor receptor mutations in Asian patients with non-small cell lung cancer[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2018, 7(3): 397-403
- [24] Yu Y, Guo J, Li D, et al. Development of a human papillomavirus type 6/11 vaccine candidate for the prevention of condyloma acuminatum[J]. *Vaccine*, 2018, 36(32 Pt B): 4927-4934
- [25] 崔丽阳,岳天孚.高危型 HPV 持续感染的影响因素探讨[J].天津医科大学学报, 2014, 20(3): 209-212
- [26] Thapa N, Maharjan M, Shrestha G, et al. Prevalence and type-specific distribution of human papillomavirus infection among women in mid-western rural, Nepal-A population-based study [J]. *BMC Infect Dis*, 2018, 18(1): 338
- [27] Haeggblom L, Ursu RG, Mirzaie L, et al. No evidence for human papillomavirus having a causal role in salivary gland tumors [J]. *BMC Infect Dis*, 2018, 18(1): 338
- [28] Wang H, Chen L, Ma W, et al. Prediction and identification of human leukocyte antigen-A2-restricted cytotoxic T lymphocyte epitope peptides from the human papillomavirus 58 E7 protein [J]. *Oncol Lett*, 2018, 16(2): 2003-2008
- [29] 王铭,丁玲,刘学智,等.多环芳烃与高危型人乳头瘤病毒感染在宫颈上皮内瘤变中的作用及其交互效应 [J]. *中华流行病学杂志*, 2018, 39(5): 673-677
- [30] 高玉华,高岩,汤巍巍,等.高危型 HPV DNA 检测在宫颈病变诊治中意义的研究[J].中国妇幼保健, 2010, 25(11): 1548-1550

(上接第 1734 页)

- [24] Matsubara K, Sakuda K, Nunome H, et al. 128-slice dual-source CT coronary angiography with prospectively electrocardiography-triggered high-pitch spiral mode: radiation dose, image quality, and diagnostic acceptability[J]. *Acta Radiol*, 2016, 57(1): 25-32
- [25] Leone MB, Giannotta M, Palazzini M, et al. A new CT-score as index of hemodynamic changes in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension[J]. *Radiol Med*, 2017, 122(7): 495-504
- [26] Yagi M, Taniguchi H, Kondoh Y, et al. CT-determined pulmonary artery to aorta ratio as a predictor of elevated pulmonary artery pressure and survival in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Respirology*, 2017, 22(7): 1393-1399
- [27] Forte E, Monti S, Parente CA, et al. Image Quality and Dose Reduction by Dual Source Computed Tomography Coronary Angiography: Protocol Comparison [J]. *Dose Response*, 2018, 16 (4): 1559325818805838
- [28] Jariwala P, Ramesh G, Sarat Chandra K. Congenital anomalous/aberrant systemic artery to pulmonary venous fistula: closure with vascular plugs & coil embolization[J]. *Indian Heart J*, 2014, 66(1): 95-103
- [29] Said SA, Agoor A, Moons AH, et al. Incidental congenital coronary artery vascular fistulas in adults: Evaluation with adenosine-13N-ammonia PET-CT[J]. *World J Cardiol*, 2018, 10(10): 153-164
- [30] 邢媛媛,赵佳佳,曹宏伟,等.CT 肺动脉阻塞指数在急性肺栓塞患者病情评估中的作用[J].山东医药, 2018, 58(20): 50-52