

• 临床检验研究论著 •

女性宫颈细胞中 HPV 感染基因型别的分析^{*}

龙秀荣¹, 夏 林², 耿建祥^{2△}, 王宏景², 王旭波², 蔡为民², 仲玉英², 梅 静², 赵 雪²

(1. 江苏省南京市六合区人民医院病理科, 江苏南京 211500; 2. 南京中医药大学

第三附属医院病理科/江苏省 HPV 协作组, 江苏南京 210001)

摘要:目的 探讨女性宫颈细胞中 39 种人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)感染基因型别的分布情况及其临床意义。**方法** 从 434 例女性宫颈细胞标本中提取 39 种 HPV DNA, 采用基因扩增结合基因芯片技术对其细胞进行 39 种 HPV 基因型别的检测, 并对其患者进行临床资料分析。**结果** 434 例女性宫颈细胞标本中检出 HPV 阳性者 175 例, 总的 HPV 感染率 40.32%(175/434)。其中单一 HPV 感染 105 例, 阳性检出率为 24.19%(105/434), 多重 HPV 感染 70 例, 阳性检出率为 16.13%(70/434)。单一 HPV 感染中 HPV18 型为 31 例, 阳性检出率为 17.71%(31/175), 是最主要的感染型别; 其次是 HPV16 型, 共 12 例, 其阳性检出率为 6.86%(12/175), HPV52 型, 为 11 例, 其阳性检出率为 6.29%(11/175)。多重 HPV 感染中, HPV6+54 型、HPV18+52 型和 HPV51+68 型各 2 例, 各占多重感染的 2.86%(2/70), 它们是多重 HPV 感染的最主要型别。**结论** HPV16 型、18 型、52 型、6+54 型、18+52 型和 51+68 型感染是女性宫颈细胞的主要感染类型。基因扩增结合基因芯片技术是一种适合临床开展 HPV 分型诊断和行 HPV 感染的分子流行病学研究的方法。随着 HPV 检测型别的增加, HPV 感染率也随之增加, 其基因组合型别更趋多样化。

关键词: 宫颈细胞; 人乳头瘤病毒; 基因型; 基因芯片技术

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2014.23.003

文献标识码: A

文章编号:1673-4130(2014)23-3159-04

Analysis of HPV infection genotype spectrum in female cervical cells^{*}

Long Xiurong¹, Xia Lin², Geng Jianxiang^{2△}, Wang Hongjing², Wang Xubo²,

Cai Weimin², Zhong Yuying², Mei Jing², Zhao Xue²

(1. Department of Pathology, Liuhe District People's Hospital, Nanjing, Jiangsu 211500, China; 2. Department of Pathology, the Third Affiliated Hospital of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine / HPV Collaboration Group of Jiangsu Province, Nanjing, Jiangsu 210001, China)

Abstract: **Objective** To investigate the distribution of 39 kinds of human papillomavirus(HPV)infection genotypes in female cervical cells and its clinical significance. **Methods** 39 types of HPV DNA were extracted from 434 samples of female cervical cells. The gene amplification combined with the gene chip technique was adopted to detect 39 kinds of HPV genotype. And the clinical data of the patients were analyzed. **Results** Among 434 samples of female cervical cell, 175 cases were HPV positive, the total HPV infection rate was 40.32%(175/434). Among them, 105 cases were the single type HPV infection with the positive detection rate of 24.19%(105/434) and 70 cases were the multiple types HPV infection with the positive detection rate of 16.13%(70/434). Among single type HPV infection, 31 cases were the HPV18 infection with the positive detection rate of 17.71%(31/175), which was the main HPV infection type; followed by HPV16 in 12 cases with the positive detection rate of 6.86%(12/175) and HPV52 in 11 cases with the positive detection rate of 6.29%(11/175). Among the multi-type HPV infection, each 2 cases were HPV 6+54, HPV 18+52, HPV 51+68 infection respectively, each accounted for 2.86% of the multi-type HPV infection, which were the main infection types. **Conclusion** HPV 16, 18, 52 and HPV 6+54, HPV 18+52 and HPV 51+68 are the main HPV infection genotypes of female cervical cells. The gene amplification combined with the gene chips technique is a method suitable for clinically conducting the HPV genotyping diagnosis and the molecular epidemiologic research of HPV infection. Along with the increase of detected HPV genotypes, the HPV infection rate is also increased, its genotypes combinations trend towards diversification.

Key words: cervix cell; human papillomavirus; genotype; gene chip technique

宫颈癌是目前妇科恶性肿瘤中病因学及流行病学被解释得最为清楚的一种疾病。现已证明持续性人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)感染是宫颈癌发病的主要原因。已知 HPV 有百余种型别, 有 54 种可感染生殖道黏膜, 不同型别

的 HPV 感染可导致不同的临床病变, 根据 HPV 致病的差异性, 将其分为高危型和低危型两大类^[1-3]。由于 HPV 感染基因型分布具有地域性、种族性以及多样性的特点, 因此, 弄清楚女性宫颈细胞中 39 种 HPV 的感染率及基因型分布情况对宫

^{*} 基金项目:江苏省南京市卫生局中医专项资助项目(2009-92)。 作者简介:龙秀荣,女,副主任医师,主要从事 HPV 感染相关性疾病的。
[△] 通讯作者, E-mail: dyc720@163.com。

颈癌的防控以及疫苗的研发具有非常重要的指导意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2014 年 2~8 月来南京市中医院妇科门诊就诊的 434 例女性患者, 年龄 20~80 岁, 平均年龄 41. 26 岁。20~<30 岁 62 例、30~<40 岁 124 例、40~<50 岁 167 例、50~<60 岁 66 例、60~<70 岁 12 例、70 岁及以上 3 例。对就诊的 434 例女性行宫颈细胞 39 种 HPV 基因分型检测。并行临床病理资料复习。

1.2 仪器与试剂 AB Applied Biosystems 2720 型基因扩增仪购自(新加坡 Perkin Elmer 公司); Combi-H12 型分子杂交仪购自(韩国 Finepcr 公司); Eppendorf 5810R 型高速冷冻离心机(德国 Eppendorf 公司); BSC2A2-1102(上海瑞仰净化装备公司); HPV 分型基因检测试剂盒(亚能生物技术深圳公司)。每次实验时需当时配制显色液, 所要浓度用蒸馏水调配。

1.3 方法

1.3.1 标本的采集 采用窥阴器或阴道扩张器充分暴露宫颈, 用棉拭子擦去宫颈口过多的分泌物, 将采样宫颈刷置于宫颈口, 顺时针旋转宫颈刷 4~5 圈, 慢慢抽出, 以获得足够的宫颈上皮细胞标本, 然后沿刷柄折痕处折断刷头, 将刷尖向下垂直方向浸泡在细胞取样管的固定液内, 旋紧瓶盖后振荡摇晃, 然后将贴有标签的细胞取样瓶送到病理科作 HPV 分型检测。

1.3.2 提取 DNA 将宫颈刷头充分漂洗后, 放在振荡器上充分混匀, 混匀后将细胞保存液 1 μ L 转移至 1. 5 mL 离心管中, 用移液器吸取 50 μ L 的裂解液加入管内, 放入 100 $^{\circ}$ C 的金属浴中约 10 min, 随后 13 000 r/min 离心 10 min, 离心后用移液器吸取中层 DNA 溶液待测。整个实验操作步骤按照说明书进行。每份标本显色后根据杂交信号的有无, 来判断结果。

1.3.3 判定结果 (1) 观察膜条时每例膜条上都应该在 PC 点显出蓝圆点; (2) 除 PC 点外阴性质控品不应该在其他点上出现蓝圆点; (3) 除 PC 点外阳性质控品应该在某位置上出现蓝圆点; (4) 除 PC 点外膜条上还有 39 个 HPV 型别位点: ①23 种: 6、11、16、18、31、33、35、39、42、43、45、51、52、53、56、58、59、66、68、73、81、82、83 型; ②16 种: 26、30、34、40、44、54、55、61、62、67、69、70、71、72、84、89 型, 如杂交阳性时, 用肉眼可观察到某位置上出现小蓝色圆点; (5) 除 PC 点外如观察到 1 个蓝色圆点为单一感染, 看到 2 个蓝圆点为二重感染, 同时显示 2 个以上的蓝圆点为多重感染。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19. 0 统计软件包进行统计学分析, 组间比较采取 χ^2 检验, $P<0. 05$ 差异有统计学意义。

2 结 果

对 434 例宫颈鳞状上皮细胞标本进行 39 种 HPV 基因分型检测, HPV 阳性者为 175 例, HPV 阴性者 259 例, HPV 感染率 40. 32%(175/434), 其中单一 HPV 感染 105 例, 阳性检出率为 24. 19%(105/434), 多重 HPV 感染 70 例, 阳性检出率为 16. 13%(70/434)。单一 HPV 感染中 HPV18 型为 31 例, 阳性检出率为 17. 71%(31/175), 是最主要的感染型别; 其次是 HPV16 型, 共 12 例, 其阳性检出率为 6. 86%(12/175), HPV52 型, 为 11 例, 其阳性检出率为 6. 29%(11/175)。多重 HPV 感染中, HPV6+54 型、HPV18+52 型和 HPV51+68 型各 2 例, 各占多重感染的 2. 86%(2/70), 它们是多重 HPV 感染的最主要型别。

单一感染依次为: 18 型 31 例, 16 型 12 例, 52 型 11 例, 58 型 6 例, 62 型 5 例, 42 型 4 例, 43 型 4 例, 53 型 4 例, 33 型 3 例, 51 型 3 例, 66 型 3 例, 6 型 2 例, 35 型 2 例, 39 型 2 例, 54 型 2 例, 59 型 2 例, 61 型 2 例, 81 型 2 例, 40 型 1 例, 56 型 1 例, 68 型 1 例, 82 型 1 例, 89 型 1 例。二重感染 40 例, 多重感染 23 例, 四重感染 2 例, 五重感染 1 例, 六重感染 3 例, 九重感染 1 例。175 例 HPV 阳性者中 HPV 感染基因型总的出现频率为 294 次, 高危型出现频率为 187 次, 低危型出现频率为 107 次。除 60~<70 岁和 70 岁及以上年龄组因人数较少不参与比较外, 20~<30 岁、30~<40 岁、40~<50 岁和 50~<60 岁组间比较, χ^2 值为 0. 02~2. 00, $P>0. 05$, 4 组比较, 差异无统计学意义。175 例女性宫颈细胞 HPV 感染各型别出现频率情况的比较, 见表 1。

表 1 175 例女性宫颈细胞 HPV 感染各型别出现频率的比较情况

HPV 型别	出现次数(n)*	出现频率百分比(%)	HPV 型别	出现次数(n)	出现频率百分比(%)
6	10	3. 40	58	13	4. 42
11	5	1. 70	59	6	2. 04
16	23	7. 82	61	14	4. 76
18	43	14. 63	62	20	6. 80
30	3	1. 02	66	5	1. 70
33	11	3. 74	67	1	0. 34
35	3	1. 02	68	7	2. 38
39	3	1. 02	69	2	0. 68
40	3	1. 02	70	3	1. 02
42	10	3. 40	71	1	0. 34
43	9	3. 06	72	1	0. 34
45	1	0. 34	81	10	3. 40
51	12	4. 08	82	1	0. 34
52	35	11. 91	83	3	1. 02
53	13	4. 42	84	1	0. 34
54	13	4. 42	89	1	0. 34
56	8	2. 72	总计	294	100. 00

* : 对多重感染者, 各型别的阳性次数重复计算。

3 讨 论

绝大多数性活跃期的女性一生中至少都会有一次 HPV 的感染, 全球每年有 50 多万女性新发宫颈癌。HPV 的感染, 尤其是持续性感染是宫颈癌的诱因。HPV 主要的传播途径是经性交直接传播, 也可以通过经 HPV 污染的物品间接传播。与 HPV 阳性者一次性交后的 HPV 感染率为 50%, 同一个女性还可能同时感染多种型别的 HPV^[1,4,5]。HPV 型别众多, 依据 HPV 致癌风险性的高低, 将其分成两大类, (1) 低危型: 6、11、40、42、43、44、53、54、57、61、62、72、81、83 型等; (2) 高危型: 16、18、26、31、33、35、45、51、52、55、56、58、59、66、67、68、82 型等。了解女性宫颈细胞中 39 种 HPV 感染分布状况, 对宫颈癌的防治以及分子流行病学研究具有十分重要的意义。

在大多数情况下, 人体感染了 HPV 后无任何症状, 除与

患有生殖器疣的伴侣进行性行为后,在数星期内、数月后,可发生生殖器疣外,故大部分感染者并不知道是否感染了 HPV。一般来说,90%的 HPV 感染可被机体的细胞免疫和体液免疫清除,这一清除过程与感染的 HPV 型别以及宿主-病毒相互作用有关,低危型 HPV 清除时间需要 5~6 个月,而高危型 HPV 清除时间需要 8~24 个月。HPV 流行病学资料表明,高危型 HPV 诱发宫颈癌的几率约为 1%,而低危型 HPV 引起宫颈癌的几率仅为 0.1%^[1,6,7]。因此,行女性宫颈细胞 HPV 基因分型检测,对临床妇科医师判断持续性 HPV 感染以及高风险致癌型 HPV 意义重大。

本文女性宫颈细胞中 23 种 HPV 型别检测出了 21 种(除 31 型和 73 型外),占 23 种 HPV 型别的 91.30%;16 种 HPV 型别检测出了 12 种(除 26、34、44、55 型外),占 16 种 HPV 型别的 75.00%。(1)本研究显示女性宫颈细胞中 HPV 感染以单一感染为主,多重感染为辅,单一感染与多重感染之比为 1.5:1,而以往报告的宫颈细胞中 23 种 HPV 分型检测,单一感染与多重感染之比为 3:1,这可能与 HPV 分型检测型别的数量增多以及女性宫颈 HPV 感染率增加有关,因为随着女性宫颈 HPV 感染率以及 HPV 检测型别数量的增加,其感染型别的排列组合机会也随之增加,以致导致多重感染比例的增加^[1,8,9]。(2)年龄是影响 HPV 流行的重要因素。研究表明,年轻及性生活活跃的女性 HPV 感染率高。近年来,宫颈癌在世界范围内呈现出发病率增高和年轻化的趋势,这种现象说明 HPV 感染在全世界范围内和年轻女性中呈现出上升的态势。由于 HPV 感染属性传播疾病,宫颈癌发病率的上升与年轻宫颈癌构成比的上升和人群中性生活的改变密切相关。WHO/IARC(世界卫生组织/国际癌症研究机构)于 2006 年就世界范围内 HPV 感染的年龄分布进行了总结:欧洲地区 HPV 流行的最高峰主要集中在 25 岁以前,以后随着年龄的增加 HPV 感染率急剧降低,尤其是高危型 HPV 感染。拉丁美洲的情况则与欧洲不同,随着年龄的增加,HPV 总感染率及高危型 HPV 感染率逐渐降低,55 岁以后又出现回升,曲线图呈现“U”字型。亚洲各个地区之间,HPV 感染率年龄之间差别较大^[1,8,10]。本研究 39 种 HPV 感染率,在 20~<30 岁为 46.77%,30~<40 岁为 40.32%,40~<50 岁为 36.53%,50~<60 岁为 45.46%,从 4 组比较来看,曲线图和拉丁美洲的 HPV 感染情况类似,呈“U”字型,且 55 岁以后又出现回升。这种女性宫颈细胞 HPV 感染率随着年龄增加,且呈“U”字型曲线现象还有待于大样本的进一步验证。(3)育龄妇女特别是年轻妇女是 HPV 感染的最脆弱的群体,研究和临床诊断中发现 HPV 的潜伏期可能长达 15 年,宫颈病变发展缓慢,并不是所有 HPV 感染者的身体表面都会出现症状。因此,无症状的 HPV 感染者往往被忽视,尤其是持续性 HPV 感染者,一方面,她们将 HPV 传染给性伴侣,另一方面一旦女性 HPV 感染者机体免疫力下降,就会使得 HPV 基因表达活跃,最终导致宫颈上皮发生瘤变及癌变。我国宫颈癌的发病年龄,宫颈浸润性癌为 40~70 岁。天津市人民医院总结了我国 13 个省市宫颈癌防癌普查资料,患病率 50~54 岁达到高峰,以后逐渐下降^[11]。根据国际抗癌联盟统计,各国宫颈癌的发病率 40 岁以后显著增加,55~65 岁为最高发病率组^[1,11]。本文研究 30 岁以下的女性 HPV 感染率最高,其次是 50~<60 岁组,这表明

30 岁以下的女性绝大多数是一过性感染,而 30 岁以后的女性大多数是持续性感染,加上 HPV 的潜伏期可达 15 年以上,宫颈病变进展缓慢的特点,使得我国宫颈浸润性癌为 40 岁逐渐增多,50~54 岁达到高峰,我国这种宫颈癌年龄分布状态与本研究 50~<60 岁年龄组 HPV 高持续性感染状态相吻合,提示我国妇科医师要重视 30 岁以后女性,尤其要特别重视 50 岁年龄组的 HPV 感染情况。(4)研究表明,持续性 HPV 感染会使宫颈癌发生几率增加 5%,而 HPV16 型的持续性感染,则会使宫颈 CINⅢ 发生几率增加 40%^[1,10]。本研究高危型 HPV 出现频率前五位的依次是 18 型 43 次、52 型 35 次、16 型 23 次、53 和 58 型 13 次、51 型 12 次。它们占了高危型 HPV 出现频率 74.33%(139/187),16、18 型占了 35.29%(66/187),约 1/3 以上,而且这两型是最主要的致癌型别,应引起高度关注。因此,临床医师要特别重视对持续性 HPV 感染以及最常见高危型 HPV 的监控,这就需要我们开展 HPV 分型检测,以便为临床妇科医师提供 HPV 持续性的高低危型感染的基因背景资料,使得临床医师能够对患者进行正确、合理的治疗。(5)随着自然女性人群中 HPV 感染率的增加,随着临床上 HPV 分型检测型别的增加,HPV 感染率及多重感染的增加是必然的趋势,且多重的数量也随之增加,组合会出现多样化^[1,8,12]。本研究中单一感染与多重感染之比为 1.5:1,提示多重感染增加明显,出现了 1 例 9 种型别的感染,5 种型别以上的感染发现 5 例,20~29 岁年龄段占了 4 例,为 80%,分别是 5 型 1 例、6 型 2 例、9 型 1 例,40~<50 岁年龄段为 6 型 1 例。由此可见,HPV 多重感染与性活动有关,由于年轻女性处于性活跃期,因此,年轻女性多重感染比 40 岁以上的女性要多得多,尤其是 5 种以上的型别。

总之,HPV 感染是宫颈癌和宫颈上皮内瘤变发生的必要因素,也就是说没有持续性 HPV 感染,女性发生宫颈鳞癌的可能性几乎为零。因此,把 HPV 分型检测作为宫颈癌筛查和追踪管理宫颈病变是有效的、可行的。如果把持续性 HPV 感染作为追踪宫颈病变的源头,对 30 岁以上的女性行 HPV 分型追踪检测,如确定为 HPV 持续性感染,对这类感染者实行药物的干预治疗,是未来宫颈病变防控的发展方向。目前,还没有哪一种宫颈癌筛查方法能够做到百分之百的检出。因此,宫颈癌筛查需要联合使用检测项目,采用更加合理的宫颈癌五阶梯筛查法,最大限度地提高检出率,降低漏检率,这样宫颈癌将会成为一种可进行有效防控的癌症,这将造福于广大的女性患者^[1,13-15]。

参考文献

- [1] 耿建祥,王旭波.人乳头瘤病毒检测及其临床应用[M].北京:人民卫生出版社,2009:144-230.
- [2] 张金浩,耿建祥,樊志敏,等.肛管及肛门口尖锐湿疣组织中人乳头瘤病毒基因类型的研究[J].医学研究生学报,2011,24(11):1129-1132.
- [3] 兰建云,邵伟伟,袁苏娟,等.外耳道乳头状瘤中的人乳头瘤病毒检测及其临床意义[J].医学研究生学报,2010,23(4):391-393.
- [4] 李海,邓志勇,张阳,等.人乳头瘤病毒在阴茎鳞癌组织中的表达及意义[J].现代实用医学,2010,22(3):391-393.
- [5] 董云灿,耿建祥,张劲松,等.1 722 例已婚女性(下转第 3164 页)

形成与进展起着关键的作用,吸烟是其重要危险因素之一。那么吸烟对 LDL、CHOL 水平是否有影响? 它们是否和吸烟一样参与到 CHD 发病? 从表 1 结果发现吸烟组 LDL 水平较非吸烟组低,且差异有统计学意义($P<0.05$),这与研究[3]一致;烟草中尼古丁和 CO 可促进 TG 升高,尼古丁能使游离脂肪酸增加,后者涌入肝脏,可刺激肝脏大量合成 TG 和极低密度脂蛋白胆固醇(VLDL),同时脂蛋白脂肪酶(LPL)活性降低,使 VLDL 中 TG 降解减少,进一步促进 TG 升高。于是使 TG、CHOL 两组之间差异无统计学意义($P>0.05$),但吸烟组 TG、CHOL 略高于非吸烟组^[4],结合表 4 结果采用非参数 spearman 相关方法分析冠脉造影病变血管数级别与 LDL 相关性,发现病变血管数级别和 LDL 两变量呈正相关,即 LDL 水平越高,病变血管数越多;分析冠脉造影病变血管数与 CHOL 水平的相关性,发现随着病变血管数和 CHOL 呈正相关,即 CHOL 水平越高,病变血管数越多。说明对于动脉粥样硬化和 CHD 而言,即使在吸烟的条件下 CHOL、LDL 也是明确的危险的因子,尤其 CHOL 是独立危险因素^[5];且血浆的 CHOL、LDL 水平与 CHD 的病变血管呈明显的正相关。

基于上述发现吸烟及 CHOL、LDL 都参与 CHD 发生、发展中,那么吸烟对 LDL 和 CHOL 又如何影响? 本实验结果表明吸烟组 LDL $[(2.5\pm0.95)\text{mmol/L}]$ 较非吸烟组 LDL $[(3.1\pm1.34)\text{mmol/L}]$ 低,且差异有统计学意义($P<0.05$),说明吸烟可以影响血脂 LDL 异常,且采用非参数 spearman 相关方法分析吸烟级别与 LDL 相关性,发现吸烟级别和 LDL 呈负相关,即抽烟越多,LDL 越低;但吸烟对 CHOL 的影响及相关性均无统计学意义。CHOL 水平的 4.5 mmol/L(接近正常 5.2 mmol/L 边缘)的是个临界点, TG $[(2.5\pm1.49)\text{mmol/L}]$ 、HDL $[(0.99\pm0.29)\text{mmol/L}]$ 、LDL $[(3.6\pm1.13)\text{mmol/L}]$ 参数水平 CHOL $\geq 4.5\text{mmol/L}$ 组较 CHOL $< 4.5\text{mmol/L}$ 组 TG $[(1.8\pm1.23)\text{mmol/L}]$ 、HDL $[(0.88\pm0.20)\text{mmol/L}]$ 、LDL $[(2.2\pm0.69)\text{mmol/L}]$ 高,且差异有统计学意义,这和 Friedewald 公式较吻合^[6],当胆固醇大于 4.3 mmol/L,发现

TG、高密度脂蛋白、胆固醇任何一项变化或测定不准确都会影响 LDL,于是推测,CHOL 是一种独立于吸烟的危险因素,吸烟对自变量 LDL 影响比 CHOL 敏感。通常情况下,CHOL 与 LDL 密切相关,LDL 占总胆固醇成分的一部分,但当 CHOL $\geq 4.5\text{mmol/L}$ 吸烟对它们共同影响导致的脂质代谢紊乱使得 LDL 在 CHOL 主导作用也发生了变化。进一步推测,吸烟削弱了高密度脂蛋白^[7]对发生 CHD 的保护作用,反之可能增加 CHOL 和 CHD 之间的相关性,因此针对这些危险因素中的一个或者是两个进行干预,患者的获益可能会比预期大。

总之,吸烟是 CHD 的重要危害因素之一,血脂代谢在 CHD 的发生、发展中扮演重要角色,吸烟可能导致血脂代谢紊乱,进而促进 CHD 的发生、发展。因此,戒烟确实是切实可行、经济有效的防治 CHD 手段之一。

参考文献

[1] Farin HM, Abbasi F, Kim SH, et al. The relationship between insulin resistance and dyslipidaemia in cigarette smokers[J]. Diabetes Obes Metab, 2007, 20(1): 65-69.

[2] 马绒, 于欣, 杨虎伟, 等. 吸烟对 PCI 男性冠心病患者血细胞参数的影响[J]. 长治医学院学报, 2013, 6(2): 104-106.

[3] 孙小毛, 白洁, 赵宁, 等. 部队离退休老干部血脂水平调查及其与吸烟的关系分析[J]. 东南国防医药, 2012, 7, 14(4): 333-336.

[4] 何颖. 吸烟与血脂因素和冠心病的关系[J]. 检验医学与临床, 2007, 12, 4(12): 1191-1192.

[5] Jeppesen J, Hein HO, Suadicani P, et al. Triglyceride concentration and ischemic heart disease: an eight year followup in the Copenhagen male study[J]. Circulation, 1998, 97(10): 1029-1036.

[6] 李萍, 刘彬. 生物化学检验[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 216-219.

[7] 平昭, 赵润栓, 郭晔炳, 等. 吸烟对血清高密度脂蛋白胆固醇水平影响研究[J]. 中国健康教育, 2012, 28(8): 669-671.

(收稿日期: 2014-04-13)

(上接第 3161 页)

宫颈细胞中人乳头状瘤病毒基因的分型[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(7): 817-818, 820.

[6] 邹琳, 兰建云, 耿建祥, 等. 47 例宫颈腺癌中人乳头状瘤病毒感染基因分型的研究[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(4): 393-394, 397.

[7] 魏谨, 耿建祥, 朴正爱, 等. 已婚女性宫颈细胞中人乳头状瘤病毒感染基因分型研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2012, 22(23): 5202-5205.

[8] 任晓惠, 耿建祥, 李海, 等. 某市 2109 例女性宫颈细胞中 HPV 基因型别的研究[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(13): 1542-1544.

[9] 龙秀荣, 王志惠, 耿建祥, 等. 健康妇女及宫颈上皮癌瘤患者 HPV 感染基因型分布特征研究[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(24): 2958-2959, 2962.

[10] 钟茜, 赵霞. 人乳头瘤病毒生殖道感染的流行病学与临床[J]. 实用妇产科杂志, 2013, 29(3): 161-163.

[11] 李庭芳, 陈锐. 宫颈癌临床流行病学概述[J]. 实用医院临床杂

志, 2005, 2(1): 19-22.

[12] 王宏景, 刘忠伦, 耿建祥, 等. 苏州两医院女性宫颈 HPV 感染基因型别的对比研究[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(4): 404-406.

[13] Bruni L, Diaz M, Castellsague X, et al. Cervical human papilloma-virus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. J Infect Dis, 2010, 202(16): 1789-1799.

[14] 冷秀兰, 范雪梅, 耿建祥, 等. 宫颈鳞癌及腺癌组织中 HPV 感染基因型分布的比较研究[J]. 中国妇幼保健, 2014, 29(10): 1594-1596.

[15] Rodriguez AC, Schiffman M, Herrero R, et al. Longitudinal study of human papillomavirus persistence and cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3: critical role of duration of infection[J]. J Natl Cancer Inst, 2010, 102(5): 315-324.

(收稿日期: 2014-01-08)