

• 论 著 •

女性外阴尖锐湿疣组织中 HPV 感染型别的回顾性研究*

单慧敏¹, 曹佩霞², 耿建祥^{3△}, 蔡为民⁴, 施启丰³, 龙秀荣³, 夏 林³, 王宏景³, 赵 雪³

(1. 江苏省大丰市人民医院病理科 224100; 2. 江苏省常州市中医医院妇产科 213003; 3. 南京中医药大学第三附属医院病理科/江苏省 HPV 协作组 210001; 4. 江苏省常熟市第一人民医院病理科 215500)

摘 要:目的 探讨女性外阴尖锐湿疣(外阴 CA)组织中人乳头瘤病毒(HPV)感染型别的分布状况及临床意义。方法 采用基因芯片结合聚合酶链式反应(PCR)技术对 322 例外阴 CA 组织行 23 种 HPV 基因型检测,并分析患者的临床病理资料。结果 322 例外阴 CA 组织中检出 HPV 阳性者 279 例,HPV 感染率为 86.65%(279/322),单一型感染率 56.52%(182/322),多型感染率 30.12%(97/322)。结论 HPV 感染与外阴 CA 的发病密切相关,HPV 11 和 6 型是单一型感染最主流的型别,而 11+18、11+16、6+11 和 6+16 型是多型感染最常见型别。基因芯片联合 PCR 技术适用于临床开展 HPV 分型诊断,敏感性好、特异性高,对女性外阴 CA 的临床诊断、治疗及其疫苗研究意义重大。

关键词:外阴; 组织; 尖锐湿疣; 人乳头瘤病毒; 基因型

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2016.21.008

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2016)21-2970-04

HPV infection types in female vulva condyloma acuminata: a retrospective study*

SHAN Huimin¹, CAO Peixia², GENG Jianxiang^{3△}, CAI Wiemin³, SHI Qifeng³,
LONG Xiurong³, XIA Lin³, WANG Hongjing³, ZHAO Xue³

(1. Department of Pathology, People's Hospital of Dafeng City, Dafeng, Jiangsu 224100, China; 2. Department of Obstetrics and Gynecology, Traditional Chinese Medicine Hospital of Changzhou, Changzhou, Jiangsu 213003, China; 3. Department of Pathology, the Third Affiliated Hospital of Nanjing Traditional Chinese Medical University/HPV Collaboration of Jiangsu Province, Nanjing, Jiangsu 210001, China; 4. Department of Pathology, the First People's Hospital of Changshu City, Changshu, Jiangsu 215500, China)

Abstract: Objective To discuss the distribution of human papillomavirus(HPV) genotypes in tissues of condyloma acuminata (CA) of vulva and its clinical significance. **Methods** Gene chips and polymerase chain reaction(PCR) technology were utilized for the detection of 23 kinds of HPV genotypes in vulva CA tissue specimens from 322 cases. And pathological data of all subjects were analyzed. **Results** In 322 women with vulva CA, the infection rate of HPV was 86.65%(279/322). Single genotype infection rate of HPV was 56.52%(182/322) and multiple genotypes infection rate of HPV was 30.12%(97/322). **Conclusion** HPV infection is intimately related to aetiological agent of vulva CA. HPV11 and HPV 6 genotype are main single type infection. Moreover, HPV 11+18, HPV 11+16, HPV 6+11 and HPV 6+16 are the most common types in multiple types' infection. Gene-chips combined polymerase chain reaction(PCR) technology are the method which is applicable to HPV typing diagnosis for clinical application, and the method has high sensitivity and specificity. Detection of HPV genotypes could be used to clinical diagnosis and treatment of vulva CA, which can also be used to supply reference for the research and development of HPV vaccine in women.

Key words: vulva; tissue; condyloma acuminata; human papillomavirus; genotype

外阴部湿疣性病变主要包括尖锐湿疣(CA)和扁平湿疣,两者均由人乳头瘤病毒(HPV)感染所致,仅在病理组织形态学上存在某些差异性^[1-4]。扁平湿疣比 CA 更为常见,但由于其病变扁平而不显著,没有引起临床医师和患者的重视。由于 HPV 感染普遍,CA 病变显著,且通过性传播引起,因此,临床上女性外生殖器 CA 十分常见。目前,国内女性外生殖器 CA 组织中 HPV 感染分型研究的大样本资料十分匮乏。本研究采用聚合酶链式反应(PCR)联合基因芯片技术,以 23 种常见高危型和低危型 HPV 作为感染源,对 322 例女性外阴 CA 组织标本进行 25 年的回顾性基因分型研究,并对其患者外阴 CA 组织中 HPV 感染基因型及年龄分布状况进行分析。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 1991 年 9 月至 2015 年 12 月南京中医

药大学第三附属医院和江苏省常熟市第一人民医院妇产科手术切除的女性外阴 CA 病变常规石蜡组织标本 322 例,年龄 17~69 岁,中位数 30.38 岁;20 岁以下 10 例,20~29 岁 179 例,30~39 岁 69 例,40~49 岁 43 例,50~59 岁 14 例,60~69 岁 7 例。由 2 位病理医师结合临床,依据外阴 CA 病变大体和显微镜组织形态学特征作出符合外阴 CA 的诊断,并复习其临床病理资料。

1.2 仪器与试剂 HPV 基因分型检测试剂盒购自深圳亚能公司;基因扩增仪为 Gene Amp PCR system 2400 型,购自新加坡;分子杂交仪为 FYY-3 型,购自江苏省兴化分析仪器厂;高速冷冻离心机为 Eppendorf 5810 R 型,购自德国;生物安全柜为 BHC-1300 II A2 型,购自苏州安泰公司;−20 ℃冰箱购自青岛海尔公司。显色液须即用即配,根据需要的水平用蒸馏水

* 基金项目:江苏省南京市卫生和计划生育委员会中医专项资助项目(2009-92)。

作者简介:单慧敏,女,副主任医师,主要从事 HPV 感染相关性疾病的研究。△ 通讯作者,E-mail:dyc720@163.com。

调配。

1.3 方法

1.3.1 标本采集 所有外阴 CA 石蜡组织标本:先去除每例石蜡组织周边多余的石蜡,将其石蜡组织切成 4 μm 厚的切片,切 3~5 例石蜡组织即可。用专用镊子轻轻夹取,放入小离心管中,切第 2 例石蜡组织前,用次氯酸钠溶液擦刀片及镊子各 3 次。

1.3.2 DNA 的提取 将切下的石蜡组织片放入 1.5 mL 离心管中,加入裂解液 150 μL,充分振荡混匀,然后在金属浴中加热 100 ℃ 10 min,立即 13 000 r/min 离心 10 min 后,取中间层 DNA 溶液待用。PCR 扩增、杂交、孵育和显色按说明书进行规范操作。每例标本显色后根据杂交信号的有无判断结果。

1.4 统计学处理 外阴 CA 组织中 HPV 感染率及各 HPV 型别的比例采用 HPV 分型统计软件(由南京倍宁医疗器械有限公司提供)进行分析,对分析出来的相关数据,采用统计软件包 SPSS13.0 对相关数据进行统计学处理,率的比较采用 χ^2 检验或确切概率法,以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

从 322 例外阴 CA 石蜡组织标本中检测出 HPV 阳性者 279 例,阴性者 43 例,总 HPV 感染率 86.65%(279/322)。其中单一型 HPV 感染者 182 例,占总 HPV 感染率 56.52%(182/322),单一型 HPV 感染中,HPV 11 型 97 例,其阳性检出率为 30.12%(97/322),是最主要感染型别;其次为 HPV 6 型 76 例,其阳性检出率为 23.60%(76/322);HPV 16 型 4 例,其阳性检出率为 1.24%(4/322)。多型 HPV 感染者 97 例,其 HPV 感染率为 30.12%(97/322),多型 HPV 感染中,HPV 11+18 型 8 例、HPV 11+16 型 6 例、HPV 6+11 型 5 例和 HPV 6+16 型 4 例,分别占多型感染的 8.25%(8/97)、6.19%(6/97)、5.16%(5/97)和 4.12%(4/97),是多型感染的最主要型别。2 种型感染者 57 例,3 种型感染者 25 例,4 种型感染者 9 例,5 种型感染者 3 例,6 种型感染者 3 例。322 例外阴 CA 患者 HPV 阳性检出不同型别出现频率数合计 440 次,其中低危型 HPV 出现频率 313 次,高危型 HPV 出现频率 127 次。见表 1、2。

表 1 外阴 CA HPV 感染者不同型别感染出现频率及比例[n(%)]

HPV 型别	外阴 CA	HPV 型别	外阴 CA
HPV 6	123(27.96)	HPV 52	13(2.96)
HPV 11	158(35.91)	HPV 53	4(0.91)
HPV 16	158(35.91)	HPV 56	4(0.91)
HPV 18	15(3.41)	HPV 58	6(1.36)
HPV 31	7(1.59)	HPV 59	5(1.14)
HPV 33	8(1.82)	HPV 66	4(0.91)
HPV 35	2(0.46)	HPV 68	2(0.46)
HPV 39	2(0.46)	HPV 73	4(0.91)
HPV 42	12(2.73)	HPV 81	4(0.91)
HPV 43	16(3.64)	HPV 82	2(0.46)
HPV 45	2(0.46)	HPV 83	2(0.46)
HPV 51	11(2.50)	合计	440(100.00)

注:对多重感染者,各型别的阳性率重复计算。

表 2 外阴 CA 不同年龄组 HPV 感染者感染人数及比例[n(%)]

年龄组(岁)	单一型感染	多型感染	合计
<20	3(0.93)	4(1.24)	7(2.17)
20~29	96(29.81)	59(18.32)	155(48.14)
30~39	43(13.35)	19(5.90)	62(19.26)
40~49	24(7.45)	12(3.73)	36(11.18)
50~59	10(3.11)	2(0.62)	12(3.73)
60~69	6(1.86)	1(0.31)	7(2.17)

3 讨 论

生殖器部位 CA 是全球流行最广的性传播性疾病之一。在我国 CA 已成为仅次于淋病的性传播性疾病。随着我国避孕套的广泛使用,国内女性外生殖器 CA 的发病率呈逐步下降趋势。CA 病原体为 HPV,因此,女性在患外阴 CA 时,大都伴有阴道和宫颈 CA。HPV 是 1 种小分子环状双链 DNA 病毒,对人体皮肤和黏膜具有高度亲嗜性,根据其 L1 基因序列的差异性,目前已经发现 HPV 有 200 多种型别、亚型和变异性,其中感染泌尿生殖道的 HPV 约有 50 种。按照 HPV 致癌致癌的差异性,将其分为高危型和低危型。低危型一般为 HPV 6、11、42、43、44、81 型等,是诱发各种疣类病变和低度上皮内瘤变的主要病原体;高危型主要有 HPV 16、18、31、33、35、39、45、51、52、53、56、58、59、66、68 型等,是致高度上皮内瘤变和宫颈癌的重要病原体^[1,5-7]。现研究证实,高危型 HPV 比低危型 HPV 更容易导致女性的持续性感染,是引起女性宫颈瘤变和癌变的主要致病因素^[8-9]。由于 HPV 致病性的强弱与其型别密切相关,因此,研究我国女性外阴 CA 组织中 HPV 的型别及其比例,对 HPV 感染相关疾病的诊断、治疗、试剂及疫苗的研发都具有重要临床意义。

CA 肉眼所见常呈多部位发生或 1 个部位多个病灶,表现为灰红或灰褐色细颗粒型的疣状、乳头状或菜花状突起,或呈扁平斑块状突起,质硬。镜下所见典型 CA 病变具有以下特征:(1)鳞状上皮呈疣状、乳头状增生,常伴有上皮脚(钉突)延长、增宽,甚至呈假上皮瘤样增生。(2)鳞状上皮表皮角化不全,常伴有角化不全层细胞核增大及轻度异型。(3)棘细胞层及基底细胞层可见不同程度增生肥厚。(4)表皮内可见挖空细胞,此为 CA 的特征性病变。(5)真皮乳头部毛细血管增生扩张,血管上移靠近表皮。(6)真皮质内有数量不等的慢性炎性细胞浸润,可见少数中性及嗜酸性白细胞。目前,CA 的病理诊断主要是依据患者病史、组织学特征和基因检测相结合的诊断模式^[5,10-11]。因此,熟悉并掌握其病变的组织学特征是明确 CA 诊断的重要环节。

本研究显示:(1)322 例外阴 CA 患者中,HPV 阳性者 279 例,阴性者 43 例,总 HPV 感染率 86.65%(279/322),其中单一型 HPV 感染者 182 例,占总 HPV 感染率的 56.52%(182/322)。单一型 HPV 感染中,HPV 11 型 97 例,其阳性检出率为 30.12%(97/322),是最主要感染型别;其次为 HPV 6 型 76 例,其阳性检出率为 23.60%(76/322);HPV 16 型 4 例,其阳性检出率为 1.24%(4/322)。多型 HPV 感染者 97 例,其 HPV 感染率为 30.12%(97/322),多型 HPV 感染中,HPV 11

+18 型 8 例、HPV 11+16 型 6 例、HPV 6+11 型 5 例和 HPV 6+16 型 4 例,分别占多型感染的 8.25%(8/97)、6.19%(6/97)、5.16%(5/97)和 4.12%(4/97),是多型感染的最主要型别。(2)322 例外阴 CA 组织中单一型 HPV 感染者 182 例,多型 HPV 感染者 97 例。外阴 CA 组织中单一型和多型感染之比为 1.88 : 1.00;与蔡为民等^[5]报道的宫颈 CA 组织中单一型和多型感染比相(2.83 : 1.00)比较,宫颈 CA 组织的单一型 HPV 感染比例显著升高,此结果是否与女性生殖道内外环境作用相关,仍需要大样本研究加以证明。(3)从外阴 CA 组织 HPV 感染分类来看,322 例外阴 CA 患者中,低危型 HPV 感染者 192 例,高低危型 HPV 感染者 80 例,高危型 HPV 感染者 7 例,表明外阴 CA 组织中 HPV 感染呈低危型感染、高低危型、高危型感染人数逐步降低,提示外阴 CA 组织是以低危型感染为主,高低危型感染为次,高危型感染为末的感染模式。外阴 CA 伴高危型 HPV 感染者占 HPV 总感染的 31.18%(87/279),值得关注。(4)自 2006 年,西方国家开始使用预防性 HPV 疫苗^[1,12-13]。目前中国大陆地区尚未使用预防性 HPV 疫苗。如我国使用第 1 代预防性 HPV 疫苗(HPV 6、11、16、18 型预防性四价疫苗)可保护本研究中 72.40%(202/279,单一型感染者 177 例,多型感染者 25 例)外阴 CA 女性。HPV 感染者因 HPV 感染而诱发外阴 CA,过半女性外阴 CA 感染者可从中受益。(5)CA 是由 HPV 感染所致,通过性接触或其他方式交叉感染而发病。其发病高峰年龄为 20~30 岁。70% 为 30 岁以下患者,但老年及儿童亦可染病^[14-15]。本研究中,小于 20 岁组患者比例为 3.11%,20~29 岁组为 55.59%,30~39 岁组为 21.43%,40~49 岁组为 13.35%,50~59 岁组为 4.35%,60~69 岁组为 2.17%,提示 20~29 岁组单一型、多型和总感染都处于感染高峰值。6 组年龄段比较,小于 20 岁组、50~59 岁组、60~69 岁组组间比较差异无统计学意义(χ^2 分别为 0.69、0.54、2.41, $P>0.05$),其他各组之间比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。这可能与 20~49 岁女性处于性活跃期有关,其中 20~29 岁组 HPV 感染率最高。随着女性年龄增加,性活动减少,HPV 感染率降低,致外阴 CA 患者比例下降。30 岁以下 CA 患者占 58.70%,40 岁以下 CA 患者占 80.13%,表明外阴 CA 患者主要人群可推至 39 岁。(6)322 例外阴 CA HPV 感染者中,低危型出现频率 314 次,高危型出现频率 127 次,低高危型感染频率比为 2.47 : 1.00。虽然外阴 CA 以低危型 HPV 感染为主,但高危型 HPV 感染出现频率超过 1/4。由于外阴 CA 与性活动有关,HPV 在感染外阴的同时,也伴有女性阴道和宫颈 HPV 感染。对伴有高危型 HPV 感染的外阴 CA 患者,特别是 30~49 岁年龄段女性而言,高危型 HPV 感染是致高级别鳞状上皮内瘤变和鳞状细胞癌的重要因素。因此,应对外阴 CA 行 HPV 分型检测,如发现有高危型 HPV 感染,即对患者行宫颈 HPV 分型检测,了解其感染情况,可浓缩高风险人群,有利于妇产科医师缩小随访 HPV 感染的外阴 CA 患者范围,便于医师对外阴 CA 病变发展趋势做出正确预判。(7)本研究外阴 CA 组织中 HPV 感染率为 86.65%,并未达到 90.00%,有以下影响因素:本研究使用的部分石蜡组织标本保存时间超过 20 年,可能导致其石蜡组织中的 HPV DNA 碎片化,无法正确检测;制作包埋的病变石蜡组织标本需要经过脱水、浸蜡和包埋等高温处理过程,可能会引起部分石蜡组织内的 HPV DNA 降解;由于外阴 CA 发生在

外阴皮肤,容易发现,某些石蜡组织小,可能导致 HPV DNA 拷贝数达不到检测最低拷贝数;本研究检测试剂只包含 23 种高低危型 HPV,可能存在 23 种以外的 HPV 型别;目前,HPV 检测大量用于宫颈细胞检测,而石蜡组织只作为科研研究,使得各种组织 HPV DNA 的提取方法间存在一定差异性,影响 HPV 检出率;本研究检测试剂的敏感性约为 95.00%,存在少量 HPV 感染者漏检。

总之,女性外阴 CA 是 1 种性传播性疾病,病原体为 HPV,以低危型 HPV 感染为主,高低危型 HPV 感染为辅,伴有少量高危型 HPV 感染。HPV 感染与鳞状上皮内瘤变的发生发展有着密切关联。鳞状上皮内病变可单独发生,也可在 CA 病变中发生。外阴 CA 可合并外阴上皮内瘤变、宫颈上皮内瘤变(CIN),常见外阴 CA 合并 CIN I~II 级。本研究 HPV 感染者中有 31.18%伴有高危型 HPV 感染,应引起临床妇产科医师高度关注。女性外阴 CA 治疗后,周围皮肤中仍存在 HPV 抗原和 HPV DNA,可能为外阴 CA 复发根源。另有部分外阴 CA 患者可继发鳞状上皮细胞癌变,主要由高危型 HPV 感染所致,常见 HPV 16、HPV 18 型等型别^[16-17]。因此,妇产科医师需对外阴 CA 患者行外阴 CA 病变活组织检查,明确诊断,及时发现有无伴有癌情况,对 HPV 16 和 HPV 18 型感染患者,即使其活组织检查正常,也要给予定期随访。这有利于临床妇产科医师对女性外阴 CA 患者疾病发展趋势作出正确预判,了解外阴 CA 患者宫颈 HPV 感染状态,以便追踪和随访^[18-20]。临床上患者如用鬼臼脂治疗 CA,可引起病变组织细胞异型性和非典型增生,易误判为鳞状细胞癌,故医师需了解患者病史便于做出正确病理诊断。

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,2009:381-427.
- [2] 周伟,耿建祥,韩惦梅,等. 原位杂交 HPV DNA 检测技术应用及体会[J]. 临床与实验病理学杂志,2009,25(4): 446-447.
- [3] 张金浩,耿建祥,樊志敏,等. 肛管及肛门区尖锐湿疣组织中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.
- [4] 张金浩,耿建祥,樊志敏,等. 257 例肛门及肛管尖锐湿疣组织中 HPV 感染的基因分析[J]. 临床与实验病理学杂志,2013,29(5):520-523.
- [5] 蔡为民,阚延静,耿建祥,等. 宫颈尖锐湿疣组织中 HPV 感染基因型别分布的研究[J]. 临床与实验病理学杂志,2015,31(4):395-399.
- [6] 朱小珏,耿建祥. 308 例宫颈瘤组织中 HPV 感染基因型分布的对比研究[J]. 国际检验医学杂志,2014,35(23): 3180-3182.
- [7] 梁晓东,蔡为民,耿建祥,等. 宫颈正常细胞与 ASC-US 中 HPV 感染型别的对比研究[J]. 国际检验医学杂志,2014,35(13):1699-1701.
- [8] 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的基因分型研究[J]. 中华医院感染学杂志,2012,22(23):5202-5205.
- [9] 施启丰,韩春荣,耿建祥,等. 女性宫颈(下转第 2975 页)

3 讨 论

人体内锑水平没有统一的正常值范围,一般认为人体内各组织中锑水平低于 1.00 $\mu\text{g/L}$ ^[4],其中肺、淋巴结、头发锑水平较高,血液中锑水平低于头发中锑水平^[2]。近年来,国内文献关于非职业人群血锑水平报道极少,石杰等^[3]对某锑厂 30 例锑接触工人血锑水平采用化物发生-原子荧光法进行测定,结果为 10.20~49.20 $\mu\text{g/L}$,平均 23.70 $\mu\text{g/L}$;非职业人群则平均为 16.10 $\mu\text{g/L}$ 。相关文献报道河北承德 581 例普通人群血锑水平为 0.13~14.80 $\mu\text{g/L}$ ^[5],广东佛山 862 例非职业人群血锑水平为 3.38~7.38 $\mu\text{g/L}$ ^[6]。2015 年,文献报道采用 ICP-MS 法对湖南省株洲、岳阳、邵阳、张家界 4 个市的 1 168 例普通人群进行 33 种元素检测,其中血锑水平平均数为 3.20 $\mu\text{g/L}$,中位数未检出, $P5\sim P95$ 范围为 ND~29.5 $\mu\text{g/L}$ ^[7]。本次研究取自湘潭市区的新生儿、婴幼儿、学生、食品从业人员、医务人员等作为非职业暴露人群为研究对象,采用微波消解-原子荧光光谱法测定其全血中锑水平,平均水平为 19.60 $\mu\text{g/L}$,中位数为 18.70 $\mu\text{g/L}$, $P5\sim P95$ 范围为 ND~45.00 $\mu\text{g/L}$ 。其检测结果与上述地区血锑水平比较,非职业人群血锑水平处于较高水平。

从本次研究结果来看,本地区非职业暴露人群血锑水平与其他地区存在一定差异。分析其原因可能为:(1)中国土壤中锑背景值为 1.06 mg/kg^[8],而湖南土壤中锑的背景值为 2.98 mg/kg^[9],提示本地区土壤存在重金属锑的生态危害,直接影响到农产品中的重金属锑水平。但是否通过食物链进入人体,导致人体内锑水平较高,尚需进一步研究。(2)各地区非职业人群膳食结构差异导致重金属锑摄入量不同,本地区膳食结构中是否存在锑富集食物,尚需深入研究。(3)由检测仪器及试剂、测定方法等方面实验室内差异造成。血锑预处理方法主要有常压湿消化法、微波消解、萃取法、提取液提取法等,其性能

参数(检出限、精密度、敏感性、线性测量范围等)各不相同,可能导致检测结果出现差异。

综上所述,通过对本地区非职业人群血锑水平的分析,初步掌握其血锑暴露水平,建立该地区非职业人群血锑水平数据库,可为防控重金属锑污染及健康危害提供基础数据。

参考文献

[1] 霍学义,黄丽春,陈家玉,等. 锑冶炼工人生物材料中锑含量分析[J]. 工业卫生与职业病,1995,21(6):375-376.

[2] 戈兆凤,韦朝阳. 锑环境健康效应的研究进展[J]. 环境与健康杂志,2011,28(7):649-653.

[3] 石杰,郭玮,秦文华,等. 血液中锑的原子荧光法测定法[J]. 中华劳动卫生职业病杂志,2007,25(2):113-114.

[4] 倪文庆. 有毒重金属锑在环境及人体分布[J]. 国外医学:医学地理分册,2012,33(4):256-260.

[5] 姜薇. 承德某县一般人群 19 种全血微量元素调查研究[D]. 石家庄:河北医科大学,2013.

[6] 劳少泉,邓雪凝,唐学玲,等. 佛山市三水区正常人群全血中 13 种重金属本底含量研究[J]. 职业卫生与应急救援,2013,31(2):59-63.

[7] 王瑶,张素静,王跃进,等. 湖南省人群血液中 33 种元素的正常值范围[J]. 法医学杂志,2015,31(2):117-122.

[8] 中国环境监测总站. 中国土壤元素背景值[M]. 北京:中国环境科学出版社,1990.

[9] 潘佑民,杨国治. 湖南土壤背景值及研究[M]. 北京:中国环境科学出版社,1988.

(收稿日期:2016-02-06 修回日期:2016-04-26)

(上接第 2972 页)

人乳头瘤病毒多重感染的基因型对比研究[J]. 中华医院感染学杂志,2014,24(19):4708-4710.

[10] 唐永发,耿建祥,张金浩,等. 196 例肛门及肛管尖锐湿疣病变中 HPV 感染的研究[J]. 国际检验医学杂志,2012,33(11):1303-1304.

[11] 曹嫵,邵馨,耿建祥,等. 287 例肛门及肛管尖锐湿疣组织 HPV 感染基因型的研究[J]. 国际检验医学杂志,2014,35(8):969-970.

[12] 徐妍婷,蔡为民,耿建祥,等. 健康妇女及宫颈鳞癌患者 HPV 感染基因型分布的研究[J]. 国际检验医学杂志,2014,35(22):3022-3024.

[13] 夏林,龚培尧,耿建祥,等. 徐州地区女性宫颈细胞中 HPV 感染基因型分析[J]. 国际检验医学杂志,2015,36(7):882-884.

[14] 徐建妹,张金浩,耿建祥,等. 女性肛门尖锐湿疣组织中 HPV 感染的回顾性研究[J]. 中国妇幼保健,2015,30(31):5329-5331.

[15] 张金浩,蔡为民,耿建祥,等. 女性肛门及肛管尖锐湿疣组织 HPV 感染基因型谱的分析[J]. 国际检验医学杂志,2015,36(1):30-32.

[16] 赵敏,董汉生,陈雷,等. 尖锐湿疣组织 HPV 基因芯片分型及型别分析[J]. 中国皮肤性病学杂志,2006,20(8):490-491.

[17] 蔡为民,王宏景,耿建祥,等. 宫颈正常细胞和宫颈鳞状细胞癌及腺癌组织中 HPV 感染基因型的分布[J]. 临床与实验病理学杂志,2014,30(8):854-857.

[18] 龙秀荣,王志蕙,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.

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

[20] Li H, Wang XB, Geng JX, et al. Clinical study of styping detection of human papillomavirus (HPV) infection with microarray from paraffinembedded specimens of cervical cancer and precursor lesions[J]. J Nanosci Nanotechnol, 2015, 15(9):6423-6428.

(收稿日期:2016-05-04 修回日期:2016-06-24)