

DOI:10.13350/j.cjpb.220714

· 调查研究 ·

宫颈癌患者 HPV 基因型分布及 HPV52 编码基因突变情况分析

王利琼¹, 杨雅媚², 江毅敏¹, 袁芳桃¹, 张科荣^{2*}

(1. 川北医学院附属医院健康管理中心, 四川南充 637000; 2. 川北医学院附属医院妇产科)

【摘要】 **目的** 研究本地区宫颈癌患者 HPV 感染基因型分布特征和 HPV52 型 E6、E7 区基因突变情况, 为防治宫颈癌提供依据。 **方法** 收集本院就诊 169 例宫颈癌患者样本并进行检测分型。采用 PCR 热扩增, 检测 HPV52 型 E6、E7 区基因突变情况。 **结果** 169 例宫颈癌患者按年龄划分 ≤30 岁、30~40 岁、40~50 岁、50~60 岁、60~70 岁和 70 岁以上分别为 3、23、59、58、21 和 5 例。从样本中共分离出 217 株 HPV 病毒, HPV16 型 105 株、HPV18 型 35 株、HPV31 型 7 株、HPV33 型 9 株、HPV35 型 1 株、HPV39 型 4 株、HPV45 型 1 株、HPV51 型 4 株、HPV52 型 17 株、HPV56 型 3 株、HPV58 型 23 株、HPV59 型 3 株、HPV66 型 3 株、HPV68 型 1 株和 HPV82 型 1 株。134 例患者是单一感染; 29 例患者双重 HPV 感染, 5 例患者三种 HPV 类型病毒同时感染, 1 例患者四种 HPV 类型病毒同时感染。HPV52 型 E6 蛋白编码基因突变情况: 单一突变 9 株, 双重突变 1 株, 三重突变 1 株, 四重突变 3 株。共有 14 个碱基发生替代, 分别为: C114T、C140G、A204G、A232G、G233T、A264T、T272G、G350T、G356A、A379G、T415C、T417A、G425C、G502C 和 A524G。HPV52 型 E7 蛋白编码基因突变情况: 单一突变 3 株, 双重突变 3 株, 三重突变 3 株, 四重突变 3 株, 六重突变 1 株。共有 16 个碱基发生替代, 具体情况分别为: A577 C、G592 T、A599 G、C611 G、G655 A、G657 A、C662 T、A 690 T、C714 T、T739 A、G742 A、C747 T、C751 T、G 775 A、T 789 A 和 A 801 G。 **结论** HPV16、18、52、58 型是主要基因型, 40~60 岁是 HPV 感染高发人群。多数患者携带的 HPV52 型 E6、E7 区域的基因存在基因突变, 应加强对 HPV 感染和变异情况监测。

【关键词】 宫颈癌; HPV; 基因分型**【中图分类号】** R737.33**【文献标识码】** A**【文章编号】** 1673-5234(2022)07-0810-04

[Journal of Pathogen Biology. 2022 Jul. ;17(7):810-813.]

Analysis of HPV genotype distribution and HPV52 gene mutation in patients with cervical cancer

WANG Li-qiong¹, YANG Ya-mei², JIANG Yi-min¹, YUAN Fang-tao¹, ZHANG Ke-rong² (1. Health Management Center, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan 637000, China; 2. Department of Obstetrics and Gynecology, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College)*

【Abstract】 **Objective** To study the distribution characteristics of HPV infection genotypes and HPV52 E6 and E7 gene mutations in cervical cancer patients in this region, so as to provide basis for the prevention and treatment of cervical cancer. **Methods** The samples of 169 patients with cervical cancer in our hospital were collected and tested. The gene mutations in E6 and E7 regions of HPV52 were detected by PCR thermal amplification. **Results** According to age ≤30 years old, 30-40 years old, 40-50 years old, 50-60 years old, 60-70 years old and over 70 years old, 169 patients with cervical cancer were divided into 3 cases, 23 cases, 59 cases, 58 cases, 21 cases and 5 cases. A total of 217 strains of HPV virus were isolated from the samples, including 105 strains of HPV16, 35 strains of HPV18, 7 strains of HPV31, 9 strains of HPV33, 1 strain of HPV35, 4 strains of HPV39, 1 strain of HPV45, 4 strains of HPV51, 17 strains of HPV52, 3 strains of HPV56, 23 strains of HPV58, 3 strains of HPV59, 3 strains of HPV66, 1 strain of HPV68 and 1 strain of HPV82. 134 patients were single infection; 29 patients had double HPV infection, 5 patients were infected with three types of HPV viruses at the same time, and 1 patient was infected with four types of HPV viruses at the same time. Mutation of E6 protein coding gene of HPV52: 9 single mutations, 1 double mutation, 1 triple mutation and 3 quadruple mutations. A total of 14 bases were replaced, including C114T, C140G, A204G, A232G, G233T, A264T, T272G, G350T, G356A, A379G, T415C, T417A, G425C, G502C and A524G. Mutation of E7 protein coding gene of HPV52: 3 single mutations, 3 double mutations, 3 triple mutations, 3 quadruple mutations and 1 sixfold mutation. A total of 16 bases were replaced, including A577 C, G 592 T, A599 G, C 611G, G655A, G657A, C662 T, A 690 T, C714 T, T739 A, G742 A, C747

* **【通讯作者】** 张科荣, E-mail: zkr626386@163.com**【作者简介】** 王利琼(1987-), 女, 四川南充人, 医学硕士, 住院医师。研究方向: 妇科肿瘤方向。E-mail: jiangzhitun9@163.com

T, C751 T, G775 A, T 789 A and A 801 G. **Conclusion** HPV16, 18, 52 and 58 were the main genotypes, and people aged 40 to 60 were the people with high incidence of HPV infection. Most patients had gene mutations in E6 and E7 regions of hpv52, so we should strengthen the monitoring of HPV infection and variation.

【Key words】 cervical cancer; HPV; genotyping

医院妇科就诊的患者发病类型中, 宫颈类疾病是常见妇科病。宫颈癌是女性生殖道恶性肿瘤, 也是妇科常见的恶性肿瘤。宫颈癌的早期临床症状有阴道排液、阴道流血等, 随着病情发展还会引发贫血、下肢肿痛、尿急、尿频和尿毒症等。宫颈癌发病率和死亡率仅次于乳腺癌, 严重威胁着妇女的健康。2018年全球新发病例约 56.98 万, 约 31.14 万人死亡。欠发达的国家和地区发病人数约占 80%^[1]。近年来, 我国每年新发患者约 10.2 万和 15.3 万, 其中每年约有 3 万—5 万人死亡^[2-4]。因而, 宫颈癌防控对于我国有着重要意义。人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)是一种小环状双链 DNA 病毒, 属乳头多瘤空泡病毒科, 也是一种嗜黏膜和皮肤上皮性病毒。2008 年, 哈拉尔德·楚尔·豪森因发现某些类型的 HPV 是宫颈癌的病原体, 已有分子流行病学资料证实持续性特定亚型 HPV 感染可引起宫颈癌^[5]。在 2020 年美国癌症协会(American Cancer Society, ACS)制定的宫颈癌筛查指南中子宫颈癌筛查的首选方式是高危型 HPV 检测^[6]。HPV 感染机制复杂, 与种族、地域有关。已知的 HPV 亚型约有 100 多种, 依据造成感染特性可分为皮肤型和黏膜型。其中皮肤型有 HPV1、HPV2、HPV3 和 HPV4 等亚型。黏膜型有 HPV6、HPV11、HPV16 和 HPV18 等^[7]。HPV 也可以分为高危型和低危型。高危型 HPV 主要有 HPV16、18、31 和 33 等。低危型 HPV 主要有 HPV6 和 HPV11 等。国内外一些研究显示, 高危型 HPV 亚型感染存在一定地域性^[8-9]。HPV 基因组由早期基因区、晚期基因区和长调控区组成。研究显示早期基因区编码的 E6 和 E7 蛋白与 HPV 感染的细胞癌化有关^[10-11]。目前国内外对 HPV16、18 型的 E6 和 E7 蛋白研究较多, 而对 HPV52 型 E6 和 E7 蛋白研究较少。本文对本地区宫颈癌患者高危型 HPV 感染类型以及 HPV52 型 E6 和 E7 蛋白的突变情况进行调查研究, 为预防 HPV 感染和宫颈癌提供依据。

材料与方 法

1 材 料

1.1 一般资料 收集本院 169 例病理组织学诊断为宫颈癌的患者资料。患者年龄 27~73 岁, 平均(50.80±9.79)岁。按年龄划分≤30 岁、30~40 岁、40~50 岁、50~60 岁、60~70 岁和 70 岁以上分别为 3、23、

59、58、21 和 5 例。排除标准:(1)急性生殖道感染;(2)近一个月内使用抗生素和免疫抑制剂;(3)其他严重疾病。所有患者档案资料齐全, 并对本次研究知情。**1.2 仪器与试剂** Roche Light Cycle 480 II 扩增仪, 瑞士罗氏医学科技;核酸分子快速杂交仪, 香港凯普生物科技有限公司;Eppendorf 5810 R 高速冷冻离心机, 德国艾本德科技;ABI-7000 型荧光定量 PCR 分析仪, 美国 ABI 公司。HPV DNA 提取试剂盒、HPV 分型检测试剂盒, 香港凯普生物科技有限公司;PCR 酶 KOD Dash, 日本洋纺(TOYOBO)株式会社。

其他试剂, 宝日医生物科技(北京)有限公司产品。

2 方 法

2.1 HPV DNA 提取 将宫颈癌组织放入 1.5 ml EP 管中, 振荡混匀, 8 000 r/min(离心半径 8.7 cm)离心 1 min, 去上清。加入 200 μl 病毒裂解液, 充分振荡混匀后, 放入 100 °C 的金属浴中 10 min, 8 000 r/min(离心半径 8.7 cm)离心 3 min, 移液枪吸出中间层的 DNA 溶液, -20 °C 保存。操作步骤依据试剂盒说明书进行。

2.2 HPV 分型检测 引物设计参照 GenBank, 由上海生工合成。反应体系:DNA 模板液 4 μl, 10×PCR buffer 2 μl, 正反引物各 1 μl, KOD Dash 2.5 μl, dNTPs 混合液 4 μl, ddH₂O 补足 25 μl。反应条件:94 °C 8 min;94 °C 30 s, 55 °C 40 s, 72 °C 40 s, 循环 35 次;72 °C 8 min, 4 °C 保存。扩增产物经 1%琼脂糖凝胶电泳, 110 V 电泳 35 min, 经凝胶成像仪拍照观察结果。

2.3 HPV DNA 杂交 扩增产物放入 PCR 仪 95 °C 变性 8 min, 置入冰上 2 min, 放置杂交膜条, 加入杂交液 0.8 ml, 45 °C 预杂交 3 min, 排杂交液。加杂交液 0.5 ml 并混匀, 45 °C 预杂交 10 min, 排液并洗涤两次。加入 0.8 ml 显色液, 25 °C 避光显色 10 min, 取出杂交膜条放入溶液终止显色 5 min。吸取膜条水分进行扫描。

2.4 HPV 52 的 E6/E7 基因测序 引物设计参照 GenBank, 由生工生物工程(上海)股份有限公司合成。反应体系 10×PCR buffer 2 μl, 正反引物各 1 μl, dNTPs 混合液 4 μl, DNA 模板液 4 μl, Faststart Taq enzyme 酶 1.25 μl, ddH₂O 补足 25 μl。反应条件:94 °C 5 min;94 °C 30 s, 63 °C 50 s, 72 °C 30 s, 循环 30 次;72 °C 10 min, 4 °C 保存。PCR 产物经 SAP 酶纯

化,由生工生物工程(上海)股份有限公司进行双向测序。测序结果与以 X74481.1 为标准参考序列进行比对。

结 果

1 HPV 检出情况

本次研究中共分离出 217 株 HPV 病毒,其中 HPV 16 阳性例数 105 例,按照≤30 岁、31~40 岁、41~50 岁、51~60 岁、61~70 岁和>70 岁年龄组划分,阳性例数分别为 3、16、33、39、9 和 5 例。HPV 18 阳性例数 35 例,按年龄划分各组例数分别为 0、5、12、14、4 和 0 例。其中本次研究中 HPV16 是主要型别,HPV16 分离株数量占总数 48.39%。其次分别是 HPV18、HPV58 和 HPV52。在年龄分布上 41 岁~60 岁患者 HPV 阳性病例最多,这可能与这个年龄段人群的生活习惯有关。

2 HPV 感染情况

217 株 HPV 病毒中,HPV16 型 105 株、HPV18 型 35 株、HPV31 型 7 株、HPV33 型 9 株、HPV35 型 1 株、HPV39 型 4 株、HPV45 型 1 株、HPV51 型 4 株、HPV52 型 17 株、HPV56 型 3 株、HPV58 型 23 株、HPV59 型 3 株、HPV66 型 3 株、HPV68 型 1 株和 HPV82 型 1 株。

有 134 例患者是单一感染,病例数占 79.29%。具体情况为:HPV16 型 82 例,HPV18 型 22 例,HPV31 型 4 例,HPV33 型 6 例,HPV45 型和 HPV51 型各 1 例,HPV52 型 7 例,HPV58 型 9 例,HPV59 型 1 例和 HPV66 型 1 例。双重 HPV 感染共 17 种类型 29 例患者,病例数占 17.16%;三种 HPV 类型病毒同时感染患者共 5 种类型 5 例患者,病例数占 2.96%;四种 HPV 类型病毒同时感染患者共 1 种类型 1 例患者,病例数占 0.59%。

3 HPV52 的 E6 蛋白编码基因突变情况

17 份 HPV52 病毒样本中共有 14 份 E6 蛋白编码基因检出碱基发生替代,其中单一突变 9 株,双重突变 1 株,三重突变 1 株,四重突变 3 株。共有 14 个碱基发生替代,具体情况分别为:C114T、C140G、A204G、A232G、G233T、A264T、T272G、G350T、G356A、A379G、T415C、T417A、G425C、G502C 和 A524G,对应氨基酸突变分别为:P5S、H13Q、K35Q、K44R、K44N、R55stop、N57K、A83A、G85G、K93R、I105R、C106S、T108T、G134A 和 R141R。其中 A83A、T108T 和 R141R 为同义突变;R55stop 为无义突变;其他为错义突变。其中碱基位点 G356A 和 T415C 突变率最高,而 G356A 对应氨基酸突变为 G85G,属同义突变(表 1)。

表 1 HPV52 的 E6 基因突变情况
Table 1 The E6 gene mutation of HPV52

菌株编号 Strain number	114	204	232	233	264	272	350	356	379	415	417	425	502	524
T1	C	A	A	G	A	T	G	G	A	T	T	G	G	A
T2	C	A	A	G	A	T	T	G	A	T	T	G	G	A
T3	C	A	A	G	A	T	G	G	A	T	T	G	G	A
T4	C	G	A	G	A	G	G	G	G	C	T	G	G	A
T5	C	A	G	G	A	T	T	G	G	T	T	G	G	G
T6	C	A	A	G	A	T	T	G	A	T	T	G	G	A
T7	T	A	A	G	A	G	G	A	A	T	A	G	G	A
T8	C	A	A	G	T	T	G	G	A	T	T	G	G	A
T9	C	G	A	T	A	T	G	G	G	T	T	G	G	A
T10	C	A	A	G	A	T	T	G	A	T	T	G	C	A
T11	C	A	A	G	A	G	G	G	A	T	T	G	G	A
T12	C	A	A	G	A	T	G	G	G	T	T	G	G	A
T13	C	A	A	G	A	T	G	G	A	T	T	G	G	A
T14	C	A	A	G	A	T	G	A	A	T	T	G	G	A
T15	C	A	A	G	A	T	T	G	A	T	T	G	G	A
T16	C	A	A	G	A	T	G	G	G	T	T	G	G	A

4 HPV52 的 E7 蛋白编码基因突变情况

17 份 HPV52 病毒样本中共有 13 份 E7 蛋白编码基因检出碱基发生替代,其中单一突变 3 株,双重突变 3 株,三重突变 3 株,四重突变 3 株,六重突变 1 株。共有 16 个碱基发生替代,具体情况分别为:A 577 C、G 592 T、A 599 G、C 611 G、G 655 A、G 657 A、C 662 T、A 690 T、C 714 T、T 739 A、G 742 A、C 747 T、C 751 T、G 775 A、T 789 A 和 A 801 G,对应氨基酸突变分别为:K9Q、D14Y、Q16R、T20S、E35K、E35E、T37I、Q46H、Y54Y、C62S、D64N、S65S、A75T、R79R 和 Q83Q(表 2)。其中 E35E、Y54Y、S65S 和 Q83Q 是同义突变,其余为错义突变。其中 A 801 G 突变率最高,其次是 C 751 T。它们对应的氨基酸突变均为同义突变。

讨 论

宫颈癌是一个严重的公共卫生问题,它影响着妇女的健康,是常见妇科肿瘤。HPV 持续感染是诱发宫颈癌的重要因素,因而检测 HPV 成为防治宫颈癌的重要措施。HPV 亚型具有一定地域性和种族特征,在欧美 HPV16 和 18 是最常见的基因型,而在亚洲国家中 HPV52 型检出率高于其他区域^[12-13]。张磊等^[14]对青岛市中心医院和青岛市肿瘤医院就诊确诊为 CIN 和宫颈癌的患者 HPV 流行情况进行研究显示:在 CIN1 级患者中,HPV52(19.1%)是流行率最高的基因型;在 CIN2 级和 CIN3 级患者中,前 5 位的 HPV 基因型依次为 HPV16、HPV52、HPV31、HPV33、HPV58;在宫颈鳞癌患者中,HPV16(43.1%)是最常见的 HPV 基因型,随后依次是 HPV52(16.3%);在

表2 HPV52的E7基因突变情况
Table 2 The E7 gene mutation of HPV52

菌株编号 Strain number	577	592	599	611	655	657	662	690	714	739	742	747	751	775	789	801
T1	A	G	A	C	G	G	C	A	C	T	G	C	C	C	T	A
T2	A	G	A	C	G	G	C	A	C	T	G	C	T	A	T	G
T3	A	G	A	C	G	A	C	A	C	T	G	C	C	C	T	A
T4	A	T	A	C	G	G	C	A	C	T	G	C	T	C	T	G
T5	A	G	A	C	G	G	C	A	T	T	G	C	C	C	T	G
T6	C	G	A	G	A	G	C	A	C	T	G	C	T	C	T	G
T7	A	G	G	C	G	G	C	A	C	T	G	T	T	C	T	G
T8	A	G	A	C	G	G	C	A	C	A	G	C	T	A	A	A
T9	A	G	A	C	G	G	C	A	T	T	A	C	T	C	T	G
T10	A	G	A	C	G	G	T	A	C	T	G	C	C	C	T	G
T11	A	G	A	C	A	G	C	A	C	T	G	C	C	C	T	G
T12	A	G	A	C	G	G	C	A	C	T	G	C	C	C	T	A
T13	A	G	A	C	G	G	C	A	C	T	G	C	T	C	T	A
T14	A	G	A	C	G	G	C	A	C	T	G	C	C	C	T	A
T15	A	G	A	C	G	G	C	A	C	T	G	C	T	C	T	G
T16	A	G	A	C	G	G	C	A	C	T	G	C	C	C	T	A

宫颈腺癌患者中,前三位 HPV 基因型是 HPV18 (57.1%)、HPV16 (28.6%) 和 HPV52 (14.3%)。本次研究中宫颈癌样本中 HPV16 型、18 型、52 型和 58 型是主要感染类型,检出数量分别为:105 株 (62.13%)、35 株 (20.71%)、17 株 (10.06%) 和 23 株 (13.61%)。王志蕙等^[15]对 1978 年 9 月-2014 年 5 月山东、江苏和安徽等地宫颈腺癌患者 HPV 感染型别研究显示,HPV16 和 HPV18 是主要基因型。单一感染是主流,与多重感染比例为 1:0.71。年龄上 40 岁至 60 岁的感染频次较高。本次研究中共有 134 例患者是单一感染,病例数占 79.29%,因而单一 HPV 感染是主流。40 岁至 50 岁样本分离出 70 株病毒,50 岁至 60 岁样本分离出 77 株病毒,多于其他分组。HPV 的 E6 和 E7 蛋白在致癌过程中起到重要作用,能够使抑癌基因 p53 与 Rb 失去活性^[16]。HPV 的 E6、E7 区域的基因突变可能影响 HPV 感染后的临床症状和癌变过程。张姝等^[17]对 HPV 52 的研究中超过 90% E6 序列发生碱基颠换:G350T、G356A 和 A379G, E7 序列发生碱基颠换:C751T、A801G 和 A849C。HPV 疫苗对 HPV 感染具有预防作用,目前 HPV 疫苗有二价,四价和九价三种。二价 HPV 疫苗可以预防 HPV16 和 18 型,四价 HPV 疫苗可以预防 HPV6、11、16 和 18 型。HPV6、11 属于低危型 HPV,可以导致的生殖器疣。九价 HPV 疫苗在四价 HPV 疫苗基础上还可以预防 HPV31、33、45、52 和 58 型。目前世界上已有多个国家实施 HPV 疫苗免疫接种,我国也有多个地区开始实施二价 HPV 疫苗免疫接种。由于九价

HPV 疫苗接种费用较高和产能限制,因而未能广泛推广。

【参考文献】

[1] Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods[J]. *Int J Cancer*, 2019, 144(8):1941-1953.

[2] 顾秀琪,郑荣寿,孙可欣,等. 2014 年中国女性子宫颈癌发病与死亡分析[J]. *中华肿瘤杂志*, 2018, 40(4):241-246.

[3] Zhang Y, Yu M, Jing Y, et al. Baseline immunity and impact of chemotherapy on immune microenvironment in cervical cancer [J]. *Br J Cancer*, 2020, 124(2):414-424.

[4] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 宫颈癌诊疗规范(2018 年版)[J]. *肿瘤综合治疗电子杂志*, 2020, 6(3):33-43.

[5] 张姝,许国章,倪红霞,等. 妇女子宫颈感染人乳头瘤病毒高危亚型 HPV52 的遗传变异性分析[J]. *中国生物制品学杂志*, 2015, 28(12):1256-1260.

[6] Fontham ETH, Wolf AMD, Church TR, et al. Cervical cancer screening for individuals at average risk: 2020 guideline update from the American Cancer Society [J]. *CA Cancer J Clin*, 2020, 70(5):321-346.

[7] Munoz N, Bosch FX, de Sanjose, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer[J]. *N Engl J Med*, 2003, 348(6):518-527.

[8] Al-Eitan LN, Alghamdi MA, Tarkhan AH, et al. Genome wide tiling array analysis of HPV induced warts reveals aberrant methylation of protein coding and noncoding regions [J]. *Genes (Basel)*, 2019, 11(1):34.

[9] Castle P, Stoler M, Wright T, et al. Performance of carcinogenic human Papilloma virus (HPV) testing and HPV16 or HPV18 genotyping for cervical cancer screening of women aged 25 years and older: a subanalysis of the ATHENA study[J]. *Lancet Oncol*, 2011, 12(9):880-890.

[10] Persson MB, Wendel SL, Johansson BW, et al. High risk human papillomavirus E6/E7 mRNA and L1 DNA as markers of residual/recurrent cervical intraepithelial neoplasia [J]. *Oncol Rep*, 2012, 28(1):346-352.

[11] Discacciati MG, Reis LH, Zeferino LC. Prognostic value of DNA and mRNA E6/E7 of Human papillomavirus in the evolution of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 [J]. *Biomark Insights*, 2014, 9(1):15-22.

[12] Wang R, Guo XL, Wisman G, et al. Nationwide prevalence of human papillomavirus infection and viral genotype distribution in 37 cities in China [J]. *BMC Infect Dis*, 2015(15):257.

[13] Chan PK, Ho WC, Chan MC, et al. Meta-analysis on prevalence and attribution of human papillomavirus types 52 and 58 in cervical neoplasia worldwide [J]. *Plos One*, 2014, 9(9):e107573.

[14] 张磊,毕庆庆,陈文,等. 宫颈上皮内瘤变和宫颈癌患者人乳头瘤病毒基因型流行率和归因分析[J]. *中国全科医学*, 2019, 22(17):2042-2046.

[15] 王志蕙,郭凌川,耿建祥,等. 宫颈腺癌组织中 HPV 感染基因型别的研究[J]. *中国妇幼保健*, 2015, 30(36):6624-6628.

[16] Chan PK, Liu SJ, Cheung JL, et al. T-cell response to human papillomavirus type 52 L1, E6, and E7 peptides in women with transient infection, cervical intraepithelial neoplasia, and invasive cancer [J]. *J Med Virol*, 2011, 83(6):1023-1030.

[17] 张姝,许国章,倪红霞,等. 妇女子宫颈感染人乳头瘤病毒高危亚型 HPV52 的遗传变异性分析[J]. *中国生物制品学杂志*, 2015, 28(12):1256-1260.

【收稿日期】 2022-04-07 【修回日期】 2022-06-02