

HPV52 *E6* 和 *E7* 基因多态性与宫颈上皮内瘤变相关性

王巧祎¹, 赵希芹², 郭雨辰³, 张璐³, 李晓欣³, 王云¹

(青岛大学, 山东 青岛 266071 1 基础医学院病原生物学系; 2 附属医院检验科;

3 基础医学院 2018 级临床医学专业)

[摘要] **目的** 探讨人乳头瘤病毒 52 型(HPV52)*E6* 和 *E7* 基因多态性与宫颈上皮内瘤变(CIN)的相关性。**方法** 收集来自青岛地区的 177 例 HPV52 阳性且进行宫颈活检病人的宫颈脱落细胞样本,采用 PCR 直接测序法检测 *E6* 和 *E7* 基因序列,在 GenBank 中剪切 HPV52 标准株和变异株序列,应用 Lasergene 和 MEGA 软件对序列进行比对和系统进化树分析。比较正常、低级别上皮内瘤变(CIN1)和高级别上皮内瘤变(CIN2/3)样本中 *E6* 和 *E7* 基因变异型的分布。**结果** 138 例样本成功获得 *E6* 和 *E7* 基因序列。与标准株比较,132 例(95.7%)样本在 *E6* 区同时出现 1 处错义突变(K93R)和 1 处同义突变(g350t),经系统进化树分析,确定为 B 变异型;其余样本有 5 例(3.6%)属于 A 变异型,1 例(0.7%)属于 C 变异型。135 例(97.8%)样本在 *E7* 区同时出现 2 处同义突变(c751t 和 a801g),为 B 变异型;其余样本有 2 例(1.5%)属于 A 变异型,1 例(0.7%)属于 C 变异型。正常、CIN1 和 CIN2/3 样本之间 *E6* 和 *E7* 变异型的分布差异均无显著性($P>0.05$)。**结论** 来自青岛地区正常及 CIN 样本中 HPV52 *E6* 和 *E7* 基因均以亚洲株 B 变异型为主,*E6* 和 *E7* 基因多态性可能与 CIN 发生发展无明显相关性。

[关键词] 人乳头瘤病毒 52;乳头瘤病毒 *E6* 蛋白质类;乳头瘤病毒 *E7* 蛋白质类;宫颈上皮内瘤样病变;多态性,单核苷酸

[中图分类号] R373.9;R711.74

[文献标志码] A

[文章编号] 2096-5532(2022)05-0667-05

doi: 10.11712/jms.2096-5532.2022.58.136

[开放科学(资源服务)标识码(OSID)]



[网络出版] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/37.1517.r.20220713.1040.006.html>; 2022-07-14 13:37:34

RELATIONSHIP BETWEEN *E6* AND *E7* GENE POLYMORPHISMS OF HUMAN PAPILLOMAVIRUS TYPE 52 AND CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA WANG Qiaoyi, ZHAO Xiqin, GUO Yuchen, ZHANG Lu, LI Xiaoxin, WANG Yun
(Department of Pathogenic Biology, School of Basic Medicine, Qingdao University, Qingdao 266071, China)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the relationship between the *E6* and *E7* gene polymorphisms of human papillomavirus type 52 (HPV52) and cervical intraepithelial neoplasia (CIN). **Methods** We collected the cervical exfoliated cell samples from 177 patients who were positive for HPV52 and underwent cervical biopsy in Qingdao, China. The *E6* and *E7* gene sequences of the samples were determined by PCR-based direct sequencing. With the sequences of standard and variant HPV52 strains obtained from GenBank, sequence alignment and phylogenetic analysis were carried out using Lasergene and MEGA software. The distributions of *E6* and *E7* variants were compared between normal, low-grade intraepithelial neoplasia (CIN1), and high-grade intraepithelial neoplasia (CIN2/3) samples. **Results** The *E6* and *E7* sequences of 138 samples were obtained. Compared with the standard strain, 132(95.7%) samples had a missense mutation (K93R) and a synonymous mutation (g350t) both in the *E6* region, belonging to lineage B variant as demonstrated by the phylogenetic tree; in addition, 5(3.6%) and 1(0.7%) samples belonged to lineage A and C variants, respectively. One hundred and thirty-five (97.8%) samples had two synonymous mutations (c751t and a801g) both in the *E7* region, belonging to lineage B variant; 2(1.5%) and 1(0.7%) samples belonged to lineage A and C variants, respectively. There were no significant differences in the distributions of *E6* and *E7* variants between normal, CIN1, and CIN2/3 samples ($P>0.05$). **Conclusion** The HPV52 *E6* and *E7* variants in normal and CIN samples from Qingdao predominantly belong to Asian lineage B. *E6* and *E7* gene polymorphisms may not be related to the development of CIN.

[KEY WORDS] human papillomavirus 52; papillomavirus *E6* proteins; papillomavirus *E7* proteins; cervical intraepithelial neoplasia; polymorphism, single nucleotide

[收稿日期] 2021-12-06; **[修订日期]** 2022-04-03

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(81171571)

[第一作者] 王巧祎(1997-),女,硕士研究生。

[通信作者] 王云(1970-),女,博士,教授,硕士生导师。E-mail: qdwangyun@aliyun.com。

宫颈癌是严重威胁女性生命的恶性肿瘤之一,2020 年研究数据显示,宫颈癌的发病率和病死率在全球女性恶性肿瘤中位居第 4 位^[1]。宫颈上皮内瘤变(CIN)是反映宫颈癌持续发展的重要指标,而持

续人乳头瘤病毒(HPV)感染是导致 CIN 和宫颈癌发生发展的关键因素^[2]。HPV 有 200 余种基因型,不同地区及不同宫颈疾病人群中 HPV 的感染率和基因型分布均存在差异。以往的个例报道和 Meta 分析数据均表明,在我国 HPV 52 型(HPV52)是与宫颈病变发生有关的一种重要的 HPV 基因型^[3-6]。HPV 编码基因存在多态性,E6 和 E7 是 HPV 致癌的关键蛋白,其多态性与宫颈病变发生的相关性备受关注。但目前对 HPV52 E6 和 E7 基因多态性的研究相对较少,其与宫颈病变的关系尚无明确结论^[7-12]。本研究分析比较青岛地区正常和不同级别 CIN 样本中 HPV52 E6 和 E7 基因多态性,为丰富 HPV52 分子流行病学资料和明确 HPV52 基因变异在宫颈病变中的作用提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2019 年 6 月—2020 年 12 月于青岛大学附属医院中心实验室行 HPV 基因型检测并进行阴道镜下宫颈活检的门诊、住院病人及体检女性为研究对象。首先采集宫颈脱落细胞样本,采用 HPV 分型检测试剂盒(亚能生物技术深圳有限公司)进行 HPV 检测,样本采集和检测步骤均严格按照试剂盒说明书的要求操作,并留取 HPV52 单独阳性标本—20℃冻存。然后利用病人门诊号(唯一号)通过医院医渡云科研平台检索留取样本病例的病理检测结果,选取其中首次进行宫颈活检的病例,并进一步检索或咨询其年龄、户籍和民族等相关信息。最后纳入 177 例样本进行 HPV52 E6 和 E7 基因序列检测和分析,其中病理结果显示正常者 68 例,CIN1 者 57 例,CIN2/3 者 52 例;病人年龄 21~77 岁,平均(43.02±11.40)岁;病人均为青岛地区户籍,汉族,有性生活史,无子宫切除、宫颈手术及 HPV 感染治疗史。177 例样本经序列检测后共 138 例样本成功获得 E6 和 E7 基因序列,其中病理结果正常者 47 例,CIN1 者 46 例,CIN2/3 者 45 例。正常组年龄为 22~77 岁,平均(44.45±12.10)岁;CIN1 组年龄 21~67 岁,平均(43.44±12.36)岁;CIN2/3 组年龄 21~65 岁,平均(40.91±10.53)岁,3 组之间年龄差异无统计学意义($F=1.100,P=0.336$)。

1.2 E6 和 E7 基因序列检测

采用 Primer-BLAST(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/tools/primer-blast/>)在线设计引物,扩增

区域包括 E6 编码区(nt 102~548)和 E7 编码区(nt 553~852)。引物名称、序列、扩增片段大小及其在基因组中的位置见表 1。先以 HPV52-F1 和 HPV52-R1 为引物进行 PCR 扩增,出现扩增条带的直接测序;如果没有出现扩增条带,则以该扩增产物为模板进行第 2 轮扩增,扩增引物为 HPV52-F2 和 HPV52-R2,出现扩增条带者进行测序。PCR 扩增反应体系内含有:Taq Green PCR Master Mix(美国赛默飞世尔科技公司)15.0 μL,上下游引物各 1.2 μL,DNA 模板 2.0 μL,用水补足至 30.0 μL。循环条件:94℃预变性 3 min;94℃变性 30 s,55℃退火 30 s,72℃延伸 1 min,共 35 个循环;72℃延伸 10 min。取 3 μL 的 PCR 产物进行 20 g/L 琼脂糖凝胶电泳,观察扩增条带。每次 PCR 反应均设阴性对照和阳性对照,阴性对照为 HPV 阴性的宫颈癌细胞系 C-33A 提取的 DNA,阳性对照为已知 HPV52 阳性标本 DNA。

取上述 PCR 产物 25 μL 送北京华大基因有限公司测序,测序所用引物为 HPV52-F2、HPV52-R2 和 HPV52-R3,采用末端终止法进行双向测序。以 HPV52 标准株 X74481(GenBank 收录号 X74481)序列作参比,采用 Lasergene 软件(version 7.0)进行序列剪接和对排。

表 1 HPV52 E6 和 E7 基因变异检测所用 PCR 和测序引物

引物	序列(5'→3')	扩增片段长度(bp)	在基因组中位置
HPV52-F1	GCACGGCCATGTTTGAGGA	1 074	94~ 112
HPV52-R1	CTACACCATCTTGCCCAGCA		1 167~1 148
HPV52-F2	TGAGGATCCAGCAACACGAC	806	107~ 126
HPV52-R2	AGCCTGTACATCCCTCCCTT		912~ 893
HPV52-R3	GCTTTGTCTCCACGCATGAC	—	569~ 560

1.3 系统进化树分析

从 GenBank 中获取 HPV52 变异型或亚型 A2、B1、B2、C1、C2 和 D 代表株 E6、E7 序列,这些代表株 GenBank 收录号分别为 HQ537739、HQ537740、HQ537743、HQ537744、HQ537746 和 HQ537748^[7],标准株 X74481 为 A1 变异亚型。用 MEGA 7.0 软件,将本研究所获得的 E6 和 E7 序列及上述代表株序列,用 Clastal W 方法进行比对和同源性分析,邻接法(Neighbor-joining)绘制系统进化树^[13]。

1.4 统计学分析

应用 SAS 9.4 统计软件进行数据分析。采用 Fisher 确切概率法比较不同组间 HPV52 E6 和 E7 基因变异型的分布。以 $P<0.05$ 为差异有显著性。

2 结 果

2.1 E6 基因序列多态性

与标准株比较,138 例标本中除 2 例在 E6 基因编码区未出现变异,其余标本均出现单核苷酸突变,未见插入或缺失。共出现 6 处错义突变和 10 处同义突变。错义突变中,K93R 见于 134 例样本(4 例样本核苷酸 a378c 和 a379g 突变导致氨基酸 K93R 突变,130 例 a379g 突变导致 K93R 突变),其中 1 例样本还出现 K93G 突变(核苷酸 a378g 和 a379g 突变);N122K(c467a)突变见于 2 例样本;Q38H(a215t)、F45R(t235a)和 L67V(c300g)同时出现于 1 例样本;W132R(t495c)见于 1 例样本。同义突变中,g350t 见于 133 例样本,g356a 见于 15 例样本,t191c 和 g356a 突变各见于 2 例样本,a180c、a278t、t309c、g371a、a422g 和 a530g 各见于 1 例样本。

本文 138 例样本共出现 15 条不同序列,将这 15 条不同基因序列与 GenBank 中 A1、A2、B1、B2、C1、C2 和 D 代表序列共同绘制系统进化树(图 1),结果显示,2 例样本序列属于 A1 变异亚型,与代表株 X74481-A1 序列相同;3 例样本序列属于 A2 变异亚型,与代表株 HQ537739-A2 比较,均出现错义突变 K93R,但是未出现同义突变 a251g;132 例样本序列属于 B 变异型,与代表株 HQ537740-B1 和 HQ537743-B2 的序列相同,均同时出现错义突变 K93R(1 例为 K93G)和同义突变 g350t;1 例样本序列属于 C2 变异亚型,与代表株 HQ537746-C2 比较,出现同义突变 a530g,但在氨基酸 83 仅出现核苷酸 g350t 突变,而代表株同时出现核苷酸 g350t 和 c348g 突变导致氨基酸 L83V 突变。

正常、CIN1 和 CIN2/3 组 E6 基因各变异型分布差异无统计学意义($P=0.741$),3 组均以 B 变异型为主。见表 2。

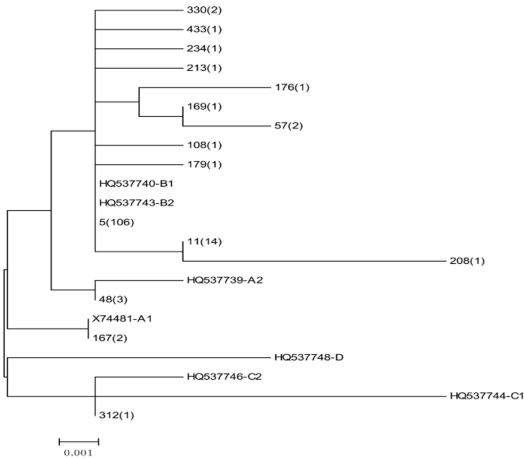
2.2 E7 基因序列多态性

与标准株比较,138 例标本中除 2 例标本在 E7 基因编码区未出现变异,其余标本均出现单核苷酸突变,未见插入或缺失。共出现 12 处错义突变和 7 处同义突变。在错义突变中,M1T(t554c)和 Y11C(a584g)同时出现于 1 例样本;T37I(c662t)、S52D(a706g、g707a)、Y59D(a728g)、H61Y(c733t)、D64N(g742a)和 L99R(t848g)同时见于 1 例样本,其中 D64N 还见于另外 2 例样本;M84I(g804t)见于 1 例样本。在同义突变中,a801g 出现于 136 例样

本,c751t 出现于 133 例样本,t583g、a681g、t765c、a793t 和 c837g 各见于 1 例样本。

本文 138 例样本共出现 12 条不同序列,将这 12 条不同基因序列与 GenBank 中 A1、A2、B1、B2、C1、C2 和 D 代表序列共同绘制系统进化树(图 2),结果显示,2 例样本序列与代表株 X74481-A1 和 HQ537739-A2 序列均相同,在系统树中属于 A 变异型,这 2 条序列与 E6 基因属于 A1 变异亚型的 2 条序列来源于同一样本;135 例样本序列与代表株 HQ537740-B1 和 HQ537743-B2 比较,均同时出现同义突变 c751t 和 a801g,属于 B 变异型;1 例样本序列属于 C 变异型,其与 E6 基因属于 C 变异型的序列来源于同一样本,该序列与 HQ537746-C2 的序列相同,出现 6 处错义突变(T37I、S52D、Y59D、H61Y、D64N 和 L99R)和 2 处同义突变(t583g 和 a801g)。除 3 例在 E6 区属于 A2 变异亚型的序列在 E7 区属于 B 变异型外,其余序列在 E6 和 E7 区的变异型分类一致。

正常、CIN1 和 CIN2/3 组中 E7 基因各变异型分布差异无统计学意义($P=0.472$),3 组均以 B 变异型为主。见表 3。



图中 X74481-A1、HQ537739-A2、HQ537740-B1、HQ537743-B2、HQ537744-C1、HQ537746-C2 和 HQ537748-D 为代表株,标本名称以阿拉伯数字表示,标本名称后括号中数字表示与该标本序列相同的标本数量。

图 1 HPV52 E6 基因系统进化树

表 2 HPV52 E6 变异型在正常、CIN1 和 CIN2/3 组中的分布(例(%))

组别	n	A	B	C
正常组	47	2(4.3)	45(95.7)	0(0)
CIN1 组	46	1(2.2)	44(95.6)	1(2.2)
CIN2/3 组	45	2(4.4)	43(95.6)	0(0)

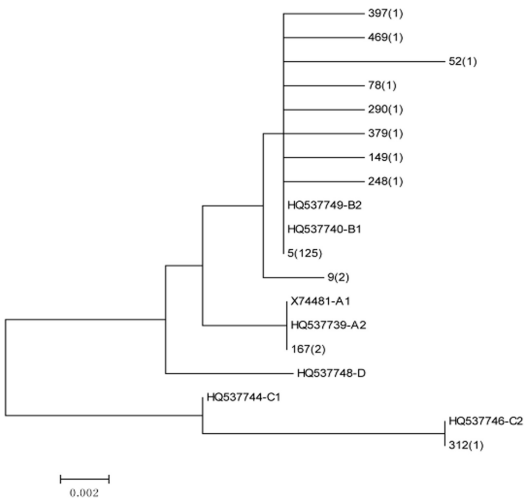


图 中 X74481-A1、HQ537739-A2、HQ537740-B1、HQ537743-B2、HQ537744-C1、HQ537746-C2 和 HQ537748-D 为代表株,标本名称以阿拉伯数字表示,标本名称后括号中数字表示与该标本序列相同的标本数量。

图 2 HPV52 E7 基因系统进化树

表 3 HPV52 E7 变异型在正常、CIN1 和 CIN2/3 组中的分布(例(%))

组别	n	A	B	C
正常组	47	0(0)	47(100.0)	0(0)
CIN1 组	46	1(2.2)	44(95.6)	1(2.2)
CIN2/3 组	45	1(2.2)	44(97.8)	0(0)

3 讨 论

HPV52 编码基因具有多态性,根据其编码的 E6、E7、主要衣壳蛋白 L1 和长控制区(LCR)基因多态性,将 HPV52 分为 A、B、C、D 等 4 种基因变异型,进一步分为 A1、A2、B1、B2、C1、C2 和 D 等 7 种变异亚型^[7]。以往研究显示,HPV52 变异型的分布具有地域差异,亚洲以 B 变异型为主,欧洲、美洲和非洲均以 A 变异型为主,C 和 D 变异型在各地域检出率均较低^[8-9,14-21]。本研究首次对来自青岛地区正常和 CIN 样本中 HPV52 E6 和 E7 基因进行检测,结果显示本地区样本 E6 和 E7 基因均以 B 变异型为主,分别占 95.7%和 97.8%。这与日本、我国四川、上海和北京等地的检测结果相似,2 篇来自日本的研究中 B 变异型检出率分别为 96.2%(50/52)和 92.3%(36/39),四川为 97.6%(41/42),上海为 96.3%(52/54),北京为 90.0%(45/50)^[9,14-17]。但本研究样本中 HPV52 E6 和 E7 变异型的分布与台湾和湖北荆州的检测数据存在明显差异,台湾 280 例样本中 A、B 和 C 变异型的检出率分别为 0.7%、

88.2%和 11.1%,湖北荆州 168 例样本中 B、C 和 D 变异型的检出率分别为 85%、5%和 10%^[18-19],这两个地区 B 变异型的检出率相对较低,C 或者 D 变异型的检出率相对较高。上述各地区 HPV52 B 变异型的检出率均高于越南(73.7%,28/38)和菲律宾(62.5%,20/32)^[9]。可见亚洲不同地域或国内不同地域 HPV52 E6 和 E7 基因变异型的分布存在差异,对不同地域样本的检测可为全面了解 HPV52 的分子流行病学特征提供有价值的信息。

HPV 基因变异与宫颈病变的关系是 HPV 致癌机制研究的热点问题之一。有研究比较同一地区不同程度宫颈病变或细胞学异常人群与正常人群中 HPV52 E6 和(或)E7 基因变异情况,结果显示不同宫颈病变人群及正常人群之间基因变异型或基因突变分布无明显差异,从而认为 HPV52 E6 和 E7 基因变异与宫颈病变发病风险或病变严重程度不相关^[9,22-23]。本研究结果显示,HPV52 E6 和 E7 基因变异型分布在正常、CIN1 和 CIN2/3 组中差异无显著性,且多数样本序列相同,提示 HPV52 E6 和 E7 基因多态性与 CIN 发生发展无明显相关性。但也有研究结果显示,HPV52 E6 和 E7 基因某变异型或特定突变增加了 CIN 或宫颈癌患病风险,如韩国的一项研究中,HPV52 E6 基因以 B 变异型和 C 变异型为主,而且 B 变异型 E6 基因的 K93R(A379G)突变与宫颈恶性病变相关^[10];加拿大的一项研究亦表明,LCR 的 t7744c 和 E6 的 K93R 突变增加了 CIN2/3(与 CIN1+正常比较)的发生风险^[24];台湾一项研究显示,E6 和 E7 的 C 变异型增加了高级别鳞状细胞内病变及宫颈癌的发生风险^[18];美国最新的一项病例对照研究采用全基因组测序检测 50 例 CIN3 和 39 例正常女性宫颈样本,发现 C2 变异亚型与 CIN3 高风险有关^[21];ZHANG 等^[8]的研究显示,与 A 型比较,B 型和 C 型增加了 CIN3 及宫颈癌的发生风险。与 HPV52 E6 和 E7 变异增加患病风险不同,江苏地区的一项研究和广州地区的一项研究分别显示,宫颈病变(CIN1/2/3 和宫颈癌合并)样本 HPV52 E6 基因的突变频率显著低于正常样本,从而认为 E6 基因突变可能阻碍宫颈病变和宫颈癌的发生发展或降低 HPV 的致癌作用^[11-12]。由此可见,HPV52 E6 和 E7 基因多态性与宫颈病变的相关性目前尚不能得出明确结论。导致不同研究结论不一致的原因,可能与研究样本例数偏少、纳入研究病种不一致、疾病分组不一致和地域局限等有关。

总之,本研究表明,来自青岛地区宫颈细胞样本中 HPV52 E6 和 E7 基因主要为 B 变异型,且 E6 和 E7 基因多态性可能与 CIN 发生发展无明显相关性。本研究结果为了解该地区 HPV52 分子流行病学特征以及进一步明确 HPV52 基因变异与宫颈病变的关系提供了数据支持。

[参考文献]

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2021,71(3):209-249.
- [2] BRUSSELAERS N, SHRESTHA S, VAN DE WIJGERT J, et al. Vaginal dysbiosis and the risk of human papillomavirus and cervical cancer: systematic review and meta-analysis[J]. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2019, 221(1):9-18.e8.
- [3] GUO C L, DU H, BELINSON J L, et al. The prevalence and distribution of human papillomavirus among 10,867 Chinese Han women[J]. Infectious Agents and Cancer, 2021,16(1): 21.
- [4] BAO H L, JIN C, WANG S, et al. Prevalence of cervicovaginal human papillomavirus infection and genotypes in the pre-vaccine era in China: a nationwide population-based study[J]. The Journal of Infection, 2021,82(4):75-83.
- [5] 韦梦娜,余艳琴,徐慧芳,等. 中国大陆地区不同宫颈病变人群中人乳头瘤病毒感染率及亚型分布的系统研究[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2020,27(2):133-137.
- [6] 赵希芹,宋海洋,孙有湘,等. 青岛市部分地区女性 HPV 感染现状分析[J]. 精准医学杂志, 2021,36(5):428-432.
- [7] CHEN Z G, SCHIFFMAN M, HERRERO R, et al. Evolution and taxonomic classification of human papillomavirus 16 (HPV16)-related variant genomes: HPV31, HPV33, HPV35, HPV52, HPV58 and HPV67[J]. PLoS One, 2011,6(5):e20183.
- [8] ZHANG C Q, PARK J S, GRICE M, et al. Geographical distribution and risk association of human papillomavirus genotype 52-variant lineages[J]. The Journal of Infectious Diseases, 2014,210(10):1600-1604.
- [9] ISHIZAKI A, MATSUSHITA K, HOANG H T, et al. E6 and E7 variants of human papillomavirus-16 and-52 in Japan, the Philippines, and Vietnam[J]. Journal of Medical Virology, 2013,85(6):1069-1076.
- [10] CHOI Y J, KIE Y, ZHANG C Q, et al. Analysis of sequence variation and risk association of human papillomavirus 52 variants circulating in Korea[J]. PLoS One, 2016, 11(12): e0168178.
- [11] 王本敬,刘敏娟,李文静,等. 人乳头瘤病毒 52 型 E6 和 E7 基因突变与宫颈癌及癌前病变关系的研究[J]. 中国计划生育和妇产科, 2018,10(6):24-30.

- [12] 秦燕萍,夏小璐,杨丽芳. HPV52 型 E6 和 E7 基因突变位点分布及与宫颈癌和癌前病变的相关性[J]. 中国病案, 2020,21(5):83-86.
- [13] KUMAR S, STECHER G, TAMURA K. MEGA7: molecular evolutionary genetics analysis version 7.0 for bigger datasets[J]. Molecular Biology and Evolution, 2016,33(7):1870-1874.
- [14] TENJIMBAYASHI Y, ONUKI M, HIROSE Y, et al. Whole-genome analysis of human papillomavirus genotypes 52 and 58 isolated from Japanese women with cervical intraepithelial neoplasia and invasive cervical cancer[J]. Infectious Agents and Cancer, 2017,12:44.
- [15] SONG Z L, CUI Y R, LI Q F, et al. The genetic variability, phylogeny and functional significance of E6, E7 and LCR in human papillomavirus type 52 isolates in Sichuan, China[J]. Virology Journal, 2021,18(1):94.
- [16] ZHAO J W, ZHAN Q, GUO J H, et al. Phylogeny and polymorphism in the E6 and E7 of human papillomavirus: alpha-9 (HPV16, 31, 33, 52, 58), alpha-5 (HPV51), alpha-6 (HPV53, 66), alpha-7 (HPV18, 39, 59, 68) and alpha-10 (HPV6, 44) in women from Shanghai[J]. Infectious Agents and Cancer, 2019,14:38.
- [17] 李颖,周玲,廖秦平,等. 北京地区收集的人乳头瘤病毒 52 型基因突变和型下分类的研究[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2016,30(6):558-561.
- [18] CHANG Y J, CHEN H C, LEE B H, et al. Unique variants of human papillomavirus genotypes 52 and 58 and risk of cervical neoplasia[J]. International Journal of Cancer, 2011, 129(4):965-973.
- [19] LI S, YE M X, CHEN Y L, et al. Genetic variation of E6 and E7 genes of human papillomavirus 52 from Central China[J]. Journal of Medical Virology, 2021,93(6):3849-3856.
- [20] FRATI E R, BIANCHI S, AMENDOLA A, et al. Genetic characterization of variants of HPV-16, HPV-18 and HPV-52 circulating in Italy among general and high-risk populations [J]. Molecular Medicine Reports, 2020,21(2):894-902.
- [21] BEE K J, GRADISSIMO A, CHEN Z G, et al. Genetic and epigenetic variations of HPV52 in cervical precancer[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2021,22(12):6463.
- [22] DING T, WANG X Y, YE F, et al. Distribution of human papillomavirus 58 and 52 E6/E7 variants in cervical neoplasia in Chinese women[J]. Gynecologic Oncology, 2010,119(3): 436-443.
- [23] SUN Z R, LU Z T, LIU J H, et al. Genomic polymorphism of human papillomavirus type 52 in women from Northeast China [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2012, 13(11):14962-14972.
- [24] FORMENTIN A, ARCHAMBAULT J, KOUSHIK A, et al. Human papillomavirus type 52 polymorphism and high-grade lesions of the uterine cervix[J]. International Journal of Cancer, 2013,132(8):1821-1830. (本文编辑 马伟平)