

人乳头状瘤病毒、单纯疱疹病毒 2 型和巨细胞病毒感染 与宫颈癌的相关性研究进展

阿尼克孜·阿不都艾尼¹ 玛依努尔·尼牙孜^{2△}

(1.新疆大学生命科学与技术学院 新疆 乌鲁木齐 830046 2.新疆维吾尔自治区人民医院 新疆 乌鲁木齐 830001)

摘要 宫颈癌是最常见的女性生殖道恶性肿瘤,人乳头状瘤病毒感染(HPV)是宫颈癌的主要致癌因素,此外其他病毒感染如单纯疱疹病毒 2 型(HSV-2) 人类巨细胞病毒(HCMV)也引起了人们的重视。作者对 HPV、HSV-2、HCMV 的感染途径,感染的人群,致癌机制与宫颈癌之间的相关性研究进展作一综述。

关键词 人乳头瘤病毒;单纯疱疹病毒 2 型;人巨细胞病毒;感染;宫颈癌

中图分类号 R737.33 **文献标识码** A **文章编号** 1673-6273(2012)04-742-04

Research Progress on the Relationship between Human Papillomavirus (HPV), Herpes Simplex virus II (HSV-2), Human Cytomegalovirus (HCMV) Infection and Cervical Cancer

Anikiz abduhini¹, Mynur niyaz^{2△}

(1.College of life Science and Technology, Xinjiang university, Urumqi 830046; 2.People's Hospital of Xinjiang Uyghur Autonomous Region, Urumqi Xinjiang, 830001)

ABSTRACT: Cervical cancer (CC) is an important public health problem worldwide. HPV are the primary etiologic agents of cervical cancer. However, HPV can not be found in every patient with the disease and other factors have been associated with cervical cancer. In recent years, studies have revealed that other sexually transmitted factors such as HSV-2, HCMV may be cofactors in the malignancy of cervical uterus. In this review, research progress were summarized on the infection way and infected people of HPV, HSV-2 and HCMV, as well as the relationship between their mechanism and cervical cancer.

Key words: Human papillomavirus; Herpes simplex virus II; Human cytomegalovirus; Infection; Cervical cancer

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

Article ID:1673-6273(2012)04-742-04

宫颈癌是一种常见的恶性肿瘤,是引起女性癌症死亡的第二位因素。全世界每年大约有 50 万人患病,而且 75%~80% 发生在发展中国家^[1]。宫颈癌的危险因素主要包括以下两个方面:第一类是行为危险因素,如性生活过早、多个性伴侣、多孕多产、性混乱及营养不良等;第二类是生物学因素,包括细菌、病毒和衣原体等各种微生物的感染^[2]。近年来宫颈癌在病因研究方面取得了很大的进展,特别是在生物病因方面取得了突破性进展。

大量的流行病学调查资料表明,人乳头状瘤病毒(human papillomavirus, HPV)感染是宫颈癌的主要致癌因素,此外其他病毒感染如单纯疱疹病毒 2 型(herpes simplex virus 2, HSV-2)、人类巨细胞病毒(human cytomegalovirus, HCMV)也引起人们的重视,本文对其相关研究进展作一综述。

1 人乳头状瘤病毒(HPV)与宫颈癌

HPV 属于乳头瘤多空病毒科乳头瘤病毒属,HPV 感染是

作者简介 阿尼克孜·阿不都艾尼,硕士研究生,研究方向:分子生物学, E-mail: ank1114@126.com

△通讯作者 玛依努尔·尼牙孜,博士生导师,教授,研究方向:妇科肿瘤, E-mail: mynr68@yahoo.com.cn

(收稿日期:2011-06-24 接受日期:2011-07-18)

最常见的性传播性疾病,约有 80% 的女性在其一生中的某个阶段曾经感染,宫颈 HPV 感染的高危因素有①主要通过性传播,其感染情况直接与女性的性伴侣数,性伙伴的性伴侣数有关。非性直接接触感染:通过接触病变部位及病人分泌物感染。间接接触:通过接触病人的衣物和用品感染。医源性感染:通过为病人检查、手术、上药等治疗时的接触感染。②年龄:据统计,每年新发现的 HPV 感染者中 74% 为年龄在 14~24 岁的群体^[3]。③免疫抑制:初次感染 HPV 大部分可自行消退,这与病毒的侵袭力和患者的免疫状态相关。当免疫功能减退时或病毒侵袭力较强时,感染的上皮细胞独立进行非宿主细胞周期依赖性复制,产生大量的子代病毒,引起扩散感染和上皮细胞的不典型增生,并且最终发展为宫颈癌^[4]。从不典型增生到宫颈癌是一个缓慢而渐进的过程,通常需 8-10 年,一旦形成浸润癌则生长迅速,如不及时治疗,患者 2~5 年内死亡。

HPV 基因组是一个双链环状 DNA 分子,分为 3 个功能区:早期区(E),晚期区(L)和上游调节区(upstream regulatory region, URR)或长控制区(long control region, LCR),亦称非编码区(noncoding region, NCR)^[5]。E 区和 L 区为编码基因区,含有一系列开放阅读框架(ORF)。早期区含 E1, E2, E4, E5, E6, E7 共 6 个基因,是维持病毒复制,编码病毒蛋白,维持细胞内

病毒的高拷贝数的基因。目前研究最多的是 E6 和 E7,其功能是能够改变机体角蛋白细胞的中未分化,破坏细胞周期的负调控,诱导细胞进入 S 相,从而使感染并表达 E6 和 E7 原癌蛋白的细胞绕过正常细胞周期检测位点,导致上皮细胞永生化和细胞生长,增殖失控,细胞凋亡异常,是 HPV 中介导宫颈癌发生的重要分子^[6]。

HPV 在长期的进化过程中与人类宿主的免疫系统相互作用,形成多种变异类型。目前世界上已发现的 HPV 型有 100 多种,90%宫颈癌组织中可检测出 HPV。根据 HPV 的致癌性可将其分为高危型和低危型,高危型有 16、18、31、33、35、45、51、52、56、58、61 亚型,主要导致 CIN II、CIN III 及子宫癌,低危型主要有 6、11、30、39、42、43、44,主要导致皮肤黏膜疣状病变和 CIN I 级。高危型 HPV 最为典型的特点是由 E6 和 E7 原癌蛋白来诱导终末分化细胞中 DNA 的合成,因此 E6 和 E7 被视为癌基因。研究表明与浸润性宫颈癌发病密切相关的是 HPV-16 和 HPV-18,其中 HPV-16 与宫颈鳞癌关系最大,而 HPV-18 主要引起宫颈腺癌^[5]。Clifford 等^[7]用 PCR 法调查了不同地区不同类型的 HPV 致宫颈癌的分布情况,以此来评估 HPV 与浸润性宫颈癌(Invasive cervical cancer, ICC)的相关性。在 8850 例宫颈鳞癌(Squamous cell carcinoma, SCC)中,HPV-16 是占主要的类型,占 46%~63%,其次是 HPV-18,占 10%~14%;在 1508 例宫颈腺癌和腺鳞癌(Adeno and adenosquamous carcinoma, ADC)中,HPV-18 是占主要的类型,占 37%~41%,其次是 HPV-16,占 26%~36%。他们还发现,在不同地区,HPV DNA 的检出率均约为 83%~89%,其中约有 1/4 的 ICC 病例与 HPV-16 相关。国际癌症研究组织(IARC)对世界 25 个国家(不包括东亚地区)的 3607 例宫颈癌组织标本的研究中发现了高危型 HPV,按照宫颈组织中检出的阳性率由高到低依次为 HPV-16 (53.8%), -18 (17.2%), -45 (6.7%), -31 (2.9%), -33 (2.6%), -52 (2.3%), -58 (2.2%), -35 (1.4%), -59 (1.3%), -56 (1.2%), -51 (1.0%), -39 (0.7%), -68 (0.6%), -73 (0.5%) 和 -82 (0.3%), 而我国宫颈癌密切相关主要病毒类型依次为 HPV16, -58 和 -18^[8]。新疆作为宫颈癌高发区之一,其患病率及死亡率均较高,尤其是新疆维吾尔族妇女的宫颈癌发病率明显高于其他各民族,平均发病年龄约 43 岁,古孜丽努尔·阿不力孜等^[9]研究发现新疆维吾尔族妇女 HPV 阳性的宫颈癌组织中 HPV 型出现的频率排序为:HPV16 (91.75%), -18 (6.19%), -68 (3.44%), -45 (3.44%), -58 (3.09%), -39 (1.72%), -31 (1.37%), -56 (1.37%), -59 (0.34%), -53 (0.34%), -6 (0.34%)。其中 HPV-16 感染率最高。

近年来,HPV 的变异越来越受到关注,尤其是 HPV16 型内变异,感染宫颈的 HPV-16 病毒存在多种突变模式,其中 2% 的突变位点位于编码区,5% 的突变位点位于非编码区。根据这些突变位点的差异,HPV-16 能进一步细分为 6 个分支:①欧洲型(E);②亚洲型(A₃);③亚美型(AA);④非洲 1 型(Af1);⑤非洲 2 型(Af2);⑥北美型(NA)。流行病学研究显示,不同的 HPV-16 分支具有不同的致癌潜能,可能会对临床结局产生不同的影响^[10]。目前认为,这种不同的致癌能力可能与某些重要序列突变有关,如上游调控序列(Upstream regulatory region, URR)的突变,癌基因 E6, E7 的突变,这些最终作用体现为 E6,

E7 蛋白转化活性的增强或宿主免疫对不同病毒抗原决定簇的反应间的差异^[11,12]。余劼,马正海等^[13]通过研究报道,中国新疆南部 HPV-16 URR 基因发生变异,HPV URR 的突变与 HPV-16 的系统发生以及新疆维吾尔族妇女高发宫颈癌存在一定关系。

2 单纯疱疹病毒 II 型(HSV-2)与宫颈癌

HSV 属于疱疹病毒科 α 病毒亚科。根据抗原性的差别目前将该病毒分为 1 型和 2 型。1 型主要由口唇病灶获得,2 型可从生殖器病灶分离到。感染是由于人与人的接触。从发生后四个月到数年被感染的人数可达人口总数的 50%~90%,是最易侵犯人的一种病毒,但在临床仅有一部份发病。此病可分为口唇性疱疹、疱疹性角膜炎、疱疹性皮肤炎、阴部疱疹、卡波西病等,有时也是脑膜炎、脑炎的病因。

在六七十年代人们将主要目光投向 HSV-2,它是最早认为在宫颈癌病因中起作用的一种病毒,其诱发宫颈癌是由于 HSV-DNA 可整合到正常组织的 DNA 中,使正常细胞转化为肿瘤细胞,从而导致宫颈细胞演变为不典型增生,原位癌或发展为浸润癌^[14]。

吴玉凤等^[15]用免疫组化法检测宫颈癌活检组织中 HSV-2 抗原,在 37 份标本中,有 32 份为抗原阳性,其阳性率为 86.49%;而且在 10 份宫颈不典型增生标本中,有 7 份检出 HSV-2 抗原,占 70%,但 25 例慢性宫颈炎标本中,则只有 9 份检出 HSV-2 抗原,占 36%,前二者与后者相比差异均有统计学意义。由此可见,HSV-2 感染与宫颈癌的发生发展有一定的关系。而董晓霞等^[2]用聚合酶链反应法, DNA 提取分型,模式液基超薄细胞检测等方法,对 40 份宫颈活检组织标本进行 HSV-2 检测,结果其感染率为 10%,在对照组中其感染率为 6.67%,统计学上没有意义。Galloway DA 等^[16]认为宫颈癌组织标本中 HSV-2 DNA 检出率相对较低,这可能是 HSV-2 在宫颈癌发生中起"打了就跑"的作用。

早在 1982 年, Zur Hausen 等^[17]认为 HPV-16 / 18 与 HSV-2 可能有协同致癌作用, HSV-2 可能作为"启动子"反复作用于宫颈上皮细胞, HPV-16 / 18 作为"促进子"使细胞发生癌变。大量体外试验也表明, HSV-2 中转化片段 Bgl II N 和 HPV-16 / 18 能转化人成纤维细胞或角质形成细胞。带有 Bgl II N 片段的质粒能使整合有 HPV-16 序列的生殖道上皮转化为鳞状细胞癌^[18]。其后庄坚等^[19]又对 HPV DNA、HSV-2 DNA 进行了相关性分析,结果显示 HPV 和 HSV-2 之间的感染有显著相关性,提示二者间的感染似有协同作用。Hildesheim 等^[20]通过研究拉丁美洲的 766 个妇女发现,宫颈单独感染 HSV-2 的妇女,与那些宫颈没有感染 HPV-16 / 18 的妇女相比,其患宫颈癌的相对危险度(RR)为 1.2%,宫颈只与 HPV-16 / 18 感染的妇女其患宫颈癌的相对危险度(RR)为 4.3%,宫颈合并 HPV-16 / 18 和 HSV-2 感染的妇女患宫颈癌的相对危险度(RR)为 8.8%。

3 人巨细胞病毒(HCMV)与宫颈癌

HCMV 属于疱疹病毒科,是引起人类感染性疾病最常见的病毒之一,1956 年 Margaret G. Smiths 首次从一个死婴儿的颌下腺组织中分离获得。HCMV 在人群中感染非常广泛,主要

传播途径为：①母婴传播②通过密切接触传播③医源性传播。HCMC 感染的流行病学和临床结果资料在不同国家之间是不相同的,且与其社会经济学背景有关。流行病学资料表明,在大多数发达国家,大约 50%的成年人口有既往感染 HCMV 的血清学史,在世界发展中地区,HCMV 感染在大龄儿童和成年人群中甚至高达 90%~100%。最近一项对我国华东地区随机选出的 3740 例人口进行的 HCMV 流行病学及危险因素分析统计显示,总体人口感染率 48.07%,内地地区高于发达地区,女性的感染率 (54.60%) 高于男性 (41.58%),农民 (61.54%) 和医生 (68.48%) 有较高的阳性率^[21]。HCMV 在初次感染后绝大多数为无症状的隐性感染,病毒可长期潜伏在体内,甚至终身带毒,但在免疫功能不成熟或缺陷的人群 (如艾滋病和器官移植患者等) 中,潜伏的 HCMV 可被激活而引起严重疾病。如由于器官移植受者免疫抑制剂的应用,引起严重的 HCMV 感染,往往导致移植失败,危及病人的生命。据报道,肾移植后失败者的 20%,死亡者的 25%和发热者的 30%均由 HCMV 感染所致。妊娠期宫内感染 HCMV 可对胎儿造成损害,容易发生自然流产和死胎或是早产。新生儿症状可见肝脾肿大,黄疸,肝炎,血小板减少性紫癜,溶血性贫血,神经系统的退行性变化,小头畸形,智力低下,及视力、听力障碍等。

HCMV 基因组通常可分为即刻早期 (IE) 基因、早期 (E) 基因和晚期 (L) 基因。目前已在 HCMV 基因组发现三个与诱导细胞转化相关的形态转化区 (morphological transforming regions, MTR), 在转化细胞及肿瘤组织中未检测到 MTR1 的编码蛋白,而 MTR2 和 MTR3 则已经转化试验证实为转化所必需的。HCMV 感染导致宿主细胞表达 MHC-I 和 MHC-II 类分子下调,抑制抗原递呈,有助于 HCMV 的免疫逃避^[22]。HCMV 感染还可干扰宿主的内源性和外源性细胞凋亡途径,调控抑癌基因 p53 和 p73 的表达,激活抗凋亡的 Ras / Raf / MEK / Erk 和 PI-3K 信号转导通路。

近年来,HCMV 与宫颈癌的关系引起了学者们的关注。王志洁等^[23]用紫外线灭活的 HCMV AD-169 株进行了诱癌试验,结果表明在诱癌过程中,小鼠的细胞免疫功能严重受损,反复感染小鼠宫颈以后,小鼠宫颈连续发生了从正常宫颈上皮变成异性上皮,再继续演变到浸润癌的组织病理变化。刘朝奇等^[24]用永生化的 HPV16 的宫颈鳞状上皮细胞为模型,转入 HCMVIE2 基因,首次在国内外应用细胞培养和动物试验直接证实了 HCMVIE2 是导致宫颈癌发生的协同因子之一,并证明了 HCMV 在宫颈癌发生发展中起着重要的作用。闵洁等^[25]采用 PCR 方法检测 30 例宫颈癌、30 例宫颈炎、8 例正常宫颈组织标本中 HCMV 早期 (IE)、晚期 (L) 基因片段、HCMV 79-aa ORF 癌基因及 HPV16、18、32、58 型 DNA,结果提示巨细胞病毒与宫颈癌的发生有关,可通过其 IE 基因启动、激活 HPV 的致癌作用,HCMV79-aa ORF 癌基因的整合也可能是致宫颈癌的一个不可忽视的重要因素。然而不同地区的研究报道有一等的差异,Mougin^[26]等用原位杂交技术检测 131 例 CIN 及宫颈癌的 HPV,HCMV,结果在 HPV 感染的宫颈病变中,有 40%患者可同时检测到 HCMV。但 Thompson^[27]等用 PCR 技术检测 103 例宫颈癌组织中 HCMV 的 IE mtr II 区,结果仅有 4 例检测阳性,

其中 3 例为鳞癌,1 例为腺癌,未发现 CMV 感染与肿瘤侵袭行为有关。有学者提出 HCMV 感染在宫颈癌的发生中可能也起 "打了就跑" 的作用,可能是由于在细胞转化阶段 HCMV 作用于细胞某一调控部位使细胞发生转化,此时可以检测到 HCMV DNA 序列,但在保持转化的表型时不需要 HCMV 基因的持续表达,此时就检测不到 HCMV DNA 序列^[28]。

近年来,国内外对于 HCMV、HSV-2 是作为单独的致癌因子还是作为诱导因子与 HPV 协同致癌的分子机制方面的报道较少。有关 HPV、HSV-2、HCMV 合并感染及其发病机制仍需作进一步的研究。

综上所述,本文对 HPV、HSV-2、HCMV 与宫颈癌的相关性进行了讨论,以后随着对 HPV、HSV-2、HCMV 流行病学和致癌机制方面研究的越来越深入及更进一步的认知,人们将会有更积极,更有有效的预防宫颈癌,阻断病程进展,对提高妇女健康有着重要的意义。

参考文献 (References)

- [1] Shanta V, Krishnamurthi S, Gajalakshmi CK, et al. Epidemiology of cancer of the cervix: global and national perspective [J]. J Indian Med Assoc, 2000, 98(2):49-52
- [2] 童晓霞,柳晓春,苏蓉卿. 宫颈常见病原体感染与宫颈癌相互关系的探讨[J]. 热带医学杂志, 2007, 7(12):1186-1189
Tong XX, Liu XC, Su RQ. Study on the cervical infection and the cervical cancer [J]. Journal Of Tropical Medicine, 2007, 7(12):1186-1189
- [3] Reisinger KS, Block SL, Lazcano-Ponce E, et al. Safety and persistent immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus types 6, 11, 16, 18 L1 virus-like particle vaccine in preadolescents and adolescents: a randomized controlled trial [J]. Pediatric Infectious Disease, 2007, 26(3): 201-209
- [4] 杨舟球. 人乳头状瘤病毒感染与宫颈癌发病关系的研究 [J]. 临床和实验医学杂志, 2010, 9(21):1653-1655
Yang ZC. Study of the relationship Human papillomavirus infection and cervical cancer [J]. Clinical and Experimental Medicine, 2010, 9(21):1653-1655
- [5] 刘克洲,陈智,主编. 人类病毒性疾病 [M]. 北京:人民卫生出版社, 2002.148
Liu KZ, Chen Z. Human viral diseases [M]. Beijing: People's Health Publishing House, 2002, 148
- [6] Defilippis RA, Goodwin EC, Wu L, et al. Endogenous human papillomavirus E6 and E7 proteins differentially regulate proliferation, senescence, and apoptosis in HeLa cervical carcinoma cell [J]. Virology, 2003, 77(2):1551-1563
- [7] Clifford GM, Smith JS, Plummer M, et al. Human papillomavirus type in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis [J]. Br J Cancer, 2003, 88(28):63-73
- [8] Bao YP, Li N, Smith JS, et al. Human papillomavirus type distribution in woman from asia: A Meta-Analysis [J]. Int J Gynecol Cancer, 2002, 2: 342-350
- [9] 帕提曼·米吉提, 古扎丽努尔·阿不力孜. HPV 各亚型在 350 例新疆维吾尔族宫颈癌患者中的分布研究[D]. 新疆医科大学硕士论文, 2008, 4
Patima Mijit, Guzalnur Abliz. Research on distribution of HPV

- subtypes in 350 Xinjiang Uygur women cervical cancer [D]. Xinjiang Medical University Master's thesis, 2008,4
- [10] 熊光武,袁杨,李萌,等. 北京地区宫颈癌 HPV16 上游调控序列、E6、E7 癌基因序列初步分析[J]. 遗传, 2010,32(4):339-347
- Xiong GW, Yuan Y, Li M, et al. Human papillomavirus type 16 variant analysis of upstream regulatory region and E6, E7 oncogene from cervical cancer patients in Beijing[J]. Hereditates, 2010,32(4): 339-347
- [11] Zehbe I, Tachezy R, Mytilineos J, et al. Human papillomavirus 16 E6 polymorphisms in cervical lesions from different European populations and their correlation with human leukocyte antigen class II haplotypes [J]. Int J Cancer, 2001,94(5): 711-716
- [12] Zehbe I, Mytilineos J, Wikström I, et al. Association between human papillomavirus 16 E6 variants and human leukocyte antigen class I polymorphism in cervical cancer of Swedish woman [J]. Hum Immunol, 2003, 64(5): 538-542
- [13] 余劲,马正海,王艳萍,等. 新疆维吾尔族妇女宫颈癌组织中人乳头状瘤病毒上游调控区 DNA 多态性分析 [J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2006,26(11):1000-1004
- Yu M, Ma ZH, Wang YP, et al. Polymorphism of HPV-16 Upstream regulatory region from cervical carcinoma biopsies in Uygur woman from Xinjiang [J]. Chin J Microbiol Immunol. 2006, 26(11): 1000-1004
- [14] 李小梅. 宫颈癌与性传播疾病的相关性分析 [J]. 实用医学杂志, 2008, 15(21): 2750-2751.
- Li XM. Analysis of the relevance between cervical cancer and natural dissemination disease[J]. The Journal of Practical Medicine, 2008, 15(21):2750-2751
- [15] 吴玉凤,兰中芬,尹少甫,等. 宫颈活检组织中单纯疱疹病毒 2 型 (HSV-2) 抗原的检测意义 [J]. 兰州医学院学报, 2001, 27(3): 11-13
- Wu YF, Lan ZF, Yi SF, et al. Detecting and meaning about antigen of herpes simplex virus type 2 (HSV-2) in cervical tissue[J]. J Lanzhou Med Coll, 2001, 27(3):11-13
- [16] Galloway DA, McDougall JK. The oncogenic potential of herpes simplex viruses: evidence for a "hit and ran" mechanism [J]. Nature, 1983, 302(5903): 21-24
- [17] Dipaolo JA, Woodworth CD, Coutlee F, et al. Relationship of stable integration of herpes simplex virus-2 Bg/II N subfragment Xho2 to malignant transformation of human papillomavirus-immortalized cervical keratinocytes [J]. Int J cancer, 1998, 76(6):865-871
- [18] Dipaolo JA, Woodworth CD, Popescu NC, et al. HSV-2- induced tumorigenicity in HPV16-immortalized human genital keratinocytes [J]. Virology, 1990,177(2): 777-779
- [19] 庄坚, 林莹. HPV, HSV-2 感染及 C-erbB-2 表达与宫颈癌关系 [J]. 汕头大学医学院学报, 2002, 15(4):197-199
- Zhuang J, Lin Y. Correlation among the infections of HPV, HSV2, the Expression of C-erbB-2 and the occurrence of cervical carcinoma[J]. Journal Of Shantou University Medical, 2002,15(4):197-199
- [20] Daling JR, Madeleine MM, McKnight B, et al. The relationship of human papilloma virus-related cervical tumors to cigarette smoking, oral contraceptive use, and prior herpes simplex virus type2 infection [J]. Cancer Epidemiol Biomark Prev, 1996,5(7): 541-548
- [21] 郭丽丽. 人巨细胞病毒感染的流行病学研究进展 [J]. 国际检验医学杂志, 2010,31(10):1131-1133
- Guo LL. The epidemiological research of Human cytomegalovirus infection [J]. Int J Lab Med, 2010,31(10):1131-1133
- [22] 黄文林 主编. 分子病毒学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002.411.
- Huang WL. Molecular Virology [M]. Beijing: People's Health Publishing House, 2002,411
- [23] 王志洁,孙瑜,鲁德银,等. 人巨细胞病毒对小鼠宫颈的诱癌作用 [J]. 中华试验和临床病毒学杂志, 1997,11(1):24-26
- Wang ZJ, Sun Y, Lu DY, et al. The carcinogenesis of human cytomegalovirus to mouse cervix [J]. Chinese Journal Of Experimental And Clinical Virology, 1997, 11(1): 24-26
- [24] 刘朝奇,李昆,司静懿,等. 人巨细胞病毒促进 HPV16 永生化的宫颈上皮细胞癌变研究 [J]. 实用医学进修杂志, 1999,27(1):16-19
- Liu CQ, Li Q, Si JY. Cellular and Molecular Biological Research on the Oncogenesis of Cervical Epithelial Cells Co-induced by Human Papillomavirus and Human Cytomegalovirus [J]. Journal of Practical Medical Education, 1999, 27 (1): 16-19
- [25] 闵洁, 林美华. 人巨细胞病毒感染与宫颈癌关系的研究 [J]. 同济医科大学学报, 2000,29(3):249-252
- Min J, Lin MH. Study on the relationship between human cytomegalovirus infection and cervical cancer [J]. Acta Universitatis Medicinæ Tongji, 2000,29(3):249-252
- [26] Mougin C, Schaal JP, Bassignot A, et al. Detection of human papillomavirus and human cytomegalovirus in cervical lesions by in situ hybridization using biotinylated probes [J]. Biomed Pharmacother, 1991,45(8):353-357
- [27] Thompson CH, Rose BR, Elliott PM. Cytomegalovirus and cervical cancer: failure to detect a direct association or an interaction with human papillomaviruses. Gynecologic Oncology [J]. 1994,54 (1): 40-46
- [28] 闵洁, 林美华. 巨细胞病毒感染与宫颈癌 [J]. 国外医学: 妇产科学分册, 1998,25(2):95-98
- Min J, Lin MH. Cytomegalovirus infection and cervical cancer [J]. Foreign Medical Science (Obstet Gynecol Fascicle), 1998,25(2): 95-98