• 论 著 •

HPV 分型及血清肿瘤标志物在宫颈癌诊断中的临床意义*

邱峰¹, 黄匡², 唐虹³, 徐建华^{1△}(1. 广州中医药大学第二附属医院检验科, 广州 510120; 2. 广东省江门市新会区妇女儿童医院
检验科 529100; 3. 广州中医药大学第二附属医院妇科, 广州 510120)

摘要:目的 探讨人乳头瘤病毒(HPV)分型及血清肿瘤标志物糖类抗原 125(CA125)、癌胚抗原(CEA)、鳞状上皮细胞癌抗原(SCC-Ag)在不同程度宫颈病变和宫颈癌的临床意义。**方法** 收集 72 例健康者和 296 例不同宫颈疾病类型的患者,检测患者血清 CA125、CEA、SCC-Ag 水平;分析 176 例 HPV 阳性患者的亚型在不同程度宫颈病变及宫颈癌的分布情况,探讨相关性。**结果** (1)患者中炎性组血清 CA125 水平明显高于其他各组($P < 0.01$),宫颈癌组血清 CEA、SCC-Ag 水平明显高于其他各组($P < 0.05$)。(2)176 例 HPV 阳性标本共检出 22 种亚型,其中检出频次较高的 5 种 HPV 亚型依次为 HPV52 型 58 例(33.0%), HPV16 型 47 例(26.7%), HPV58 型 22 例(12.5%), HPV39 型 14 例(8.0%), HPV35 型 12 例(6.8%)。不同程度的宫颈病变及宫颈癌 HPV 亚型分布不同,HPV16、52、58、39 亚型在不同程度宫颈病变的分布差异有统计学意义(HPV16/52/39: $P < 0.01$; HPV58: $P < 0.05$)。(3)5 种常见 HPV 亚型与宫颈病变的相关性:HPV16 感染率与宫颈病变严重程度呈正相关($R^2 = 0.445, P < 0.01$), HPV52 呈负相关($R^2 = -0.401, P < 0.01$);其余各亚型与宫颈病变严重程度均无相关性($P > 0.05$)。**结论** 宫颈癌患者血清 CEA 和 SCC-Ag 升高;HPV 分型可能与宫颈病变相关。

关键词: 宫颈癌; 人乳头瘤病毒分型; 肿瘤标志物

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2017.14.003 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2017)14-2011-04

The significance of HPV typing and the tumor markers in cervical cancers*

QIU Feng¹, HUANG Kuang², TANG Hong³, XU Jianhua^{1△}

(1. Department of Clinical Laboratory, the Second Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou, Guangdong 510120, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Women's and Children's Hospital of Xinhui Distrit, Jiangmen, Guangdong 529100, China; 3. Department of Gynecology, the Second Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou, Guangdong 510120, China)

Abstract: Objective To analyze the changes of human papilloma virus (HPV) typing and three serological tumor markers CA125, carcinoembryonic antigen (CEA) and squamous cell carcinoma antigen (SCC-Ag) in cervical lesions of various degrees and cervical cancers. **Methods** A total of 72 healthy subjects and 296 cases of patients with various cervical diseases were collected, and CA125, CEA and SCC-Ag in patients with cervical lesions of various degrees were detected. For 176 case of positive HPV patients, the distribution of HPV infection subtypes in cervical lesions of various degrees and cervical cancers was counted to analyze the correlation. **Results** (1) For patients with cervical lesions of various degrees and cervical cancers, the serum CA125 level was significantly higher in the inflammation group than that in other groups ($P < 0.01$), CEA, SCC-Ag in cervical cancers were higher than those in other groups ($P < 0.05$). (2) Altogether 22 subtypes were detected among the 176 cases of positive HPV patient samples, 5 most frequently detected HPV subtypes were HPV52 (58 cases, 33.0%), HPV16 (47 cases, 26.7%), HPV58 (22 cases, 12.5%), HPV39 (14 cases, 8.0%), and HPV35 (12 cases, 6.8%) successively. The distribution of HPV subtypes varied in cervical lesions of various degrees and cervical cancers, the subtypes HPV16, HPV52, HPV58 and HPV39 showed notable differences in cervical lesions of various degrees (HPV16/52/39: $P < 0.01$; HPV58: $P < 0.05$). (3) It could be figured out through analyzing the correlation among 5 common HPV subtype infection and cervical lesions of various degrees that HPV16 infection increased with the increase in cervical lesion severity ($R^2 = 0.445, P < 0.01$), while HPV52 infection decreased with the increase in cervical lesion severity ($R^2 = -0.401, P < 0.01$), and the remaining HPV subtype infection showed no distinct correlation with the cervical lesion severity ($P > 0.05$). **Conclusion** Changes of the serum CEA and SCC-Ag levels are rising in the serum of cervical cancer; HPV typing may be associated with cervical lesions.

Key words: cervical cancers; human papilloma virus typing; tumor markers

* 基金项目: 广东省科技厅科技计划资助项目(2014A020212681); 广东省中医药管理局资助项目(20161099); 广东省广州市科技计划项目(201510010044)。

作者简介: 邱峰, 副主任技师, 主要从事 HPV 与宫颈癌相关机制研究以及中药单体抗动脉粥样硬化机制研究。△ 通信作者, E-mail: jhxu@126.com。

宫颈癌的发生和发展经历从人乳头瘤病毒(HPV)持续感染导致的慢性宫颈炎至宫颈上皮内瘤变(CIN),再到早期浸润癌这一段较长的演变过程,在炎性期和宫颈病变早期,常无典型症状及体征,但当出现典型症状与体征后,一般已发展为浸润癌,且预后较差,而早期治疗宫颈病变疗效及预后远比宫颈癌的疗效理想。血清肿瘤标志物是在宫颈癌发生和发展过程中,由宫颈癌细胞所分泌或产生并释放至血液,能反映其发生和发展的一类物质;HPV持续性感染是CIN及宫颈癌发生的必要和关键因素^[1-2]。所以血清肿瘤标志物糖类抗原125(CA125)、癌胚抗原(CEA)、鳞状上皮细胞癌抗原(SCC-Ag)、HPV分型检测常被用于宫颈癌的早期诊断、疗效评价、预后判断等方面。现探讨HPV分型检测及血清肿瘤标志物在宫颈病变和宫颈癌中的检测意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集广东省中医院2015年1月1日至12月30日就诊的宫颈疾病患者296例,均不在妊娠或月经期,24h内无性生活,48h内无阴道用药史,参照宫颈癌诊断标准^[3]。根据患者阴道镜病理活检资料和液基薄层细胞学(TCT)结果,将患者分为4组:炎性组、CIN低级别病变组、CIN高级别病变组、宫颈癌组。炎性组患者148例,CIN低级别病变组(CIN I、CIN I~II)30例,CIN高级别病变组(CIN II、CIN II~III、CIN III)64例,宫颈癌组54例。另选取同期门诊体检健康女性72例作为健康对照组,HPV检测阴性,TCT结果阴性。

1.2 方法

1.2.1 HPV检查 采用棉拭子擦拭宫颈口多余的分泌物,将宫颈刷伸入宫颈口中,紧贴宫颈口转动4~5圈获取足量宫颈脱落细胞,置于保存液中(上海透景公司)。使用HPV DNA分型检测试剂盒(上海透景公司),在Luminex 200流式点阵仪(美国Luminex公司)上定性检测27种HPV型别。HPV型别特异性探针信号大于150,则判断为该探针对应的型为阳性。

1.2.2 CA125、CEA、SCC-Ag检查 各研究对象均在清晨空腹状态应用促凝管采集3 mL静脉血,4h内离心分离血清进行检测。CA125、CEA、SCC-Ag采用罗氏E601全自动电化学发光法免疫分析仪及其配套试剂定量检测。

1.3 统计学处理 采用SPSS23.0统计软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,各组别资料完全独立,采用单因素方差分析,多组间两两比较采用LSD-*t*检验;HPV亚型检出率及分布比较采用 χ^2 检验,用Spearman等级相关性分析计算HPV

亚型感染与宫颈病变程度的相关性, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组研究对象一般资料结果比较 研究对象368例包括72例健康者和296例患者。HPV阳性患者176例,年龄19~65岁,平均年龄(46.4 ± 9.2)岁;HPV阴性192例,年龄20~64岁,平均年龄(44.5 ± 6.4)岁。各组研究对象的年龄、性别等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

2.2 各组研究对象CA125、CEA、SCC-Ag水平结果比较 炎性组患者血清CA125水平高于其他各组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。宫颈癌组患者血清CEA、SCC-Ag水平明显高于其他各组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

2.3 HPV亚型在各患者组的检测结果比较 176例HPV阳性患者共检出22种亚型254次(双重感染和多重感染重复计算),其中单一感染患者占78.4%(138/176),双重感染占14.8%(26/176),多重感染占6.8%(12/176)。高危HPV亚型检出率为94.5%(240/254),其中检出较多的5种HPV亚型依次为HPV52型58例(33.0%),HPV16型47例(26.7%),HPV58型22例(12.5%),HPV39型14例(8.0%),HPV35型12例(6.8%)。HPV40、42、73等3种少见亚型未检出。按检出率高低次序,炎性组患者感染亚型分别为HPV52、39、16、58、44型;CIN低级别病变组分别为HPV16、52、51、56、43型;CIN高级别病变组分别为HPV16、58、33、35、52、82型;宫颈癌组分别为HPV16、58、39、52/35/18型。HPV16、52、58、39亚型在各患者组的检出率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),其余HPV亚型检出率在各组的检测率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表2。

表1 各组研究对象血清CA125、CEA、SCC-Ag水平结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (n)	CA125 (U/mL)	CEA (ng/mL)	SCC-Ag (ng/mL)
健康对照组	72	19.71 ± 1.0 [△]	1.52 ± 0.11*	0.00 ± 0.00
炎性组	148	40.45 ± 5.7	1.55 ± 0.07*	0.72 ± 0.01
CIN低级别病变组	30	23.27 ± 4.93	1.52 ± 0.16	1.08 ± 0.22
CIN高级别病变组	64	20.09 ± 2.29 [△]	1.76 ± 0.18	0.87 ± 0.04
宫颈癌组	54	12.84 ± 1.08 [△]	2.38 ± 0.48	2.84 ± 0.93

注:与炎性组比较,△ $P < 0.05$;与宫颈癌组比较,* $P < 0.05$

表2 HPV亚型在各患者组的检出结果比较[n(%)]

HPV亚型	炎性组 [n(%)]	CIN低级别病变组 [n(%)]	CIN高级别病变组 [n(%)]	宫颈癌组 [n(%)]	检出率 [% (n/n)]	χ^2	P
HPV16	8(9.1)	8(44.4)	11(26.2)	20(71.4)	26.7(47/254)	44.112	<0.05
HPV52	44(50.0)	8(44.4)	4(9.5)	2(7.1)	32.9(58/254)	31.530	<0.05
HPV58	8(9.1)	0(0.0)	8(19.0)	6(21.4)	12.5(22/254)	9.010*	<0.05
HPV39	10(11.4)	0(0.0)	0(0.0)	4(14.3)	7.9(14/254)	12.456*	<0.05
HPV35	4(4.5)	0(0.0)	6(14.3)	2(7.1)	6.8(12/254)	6.213*	>0.05
HPV82	6(6.8)	0(0.0)	4(9.5)	0(0.0)	5.6(10/254)	4.140*	>0.05
HPV18	6(6.8)	0(0.0)	0(0.0)	2(7.1)	4.5(8/254)	4.340*	>0.05

注:*表示似然比检验

2.4 HPV 亚型感染与宫颈病变程度的相关性 采用 Spearman 等级相关性分析计算 HPV 感染亚型与宫颈病变、宫颈癌的相关性,结果显示 HPV16 检出率与宫颈病变程度显著正相关($R^2=0.445, P<0.01$),即 HPV16 感染率随宫颈病变级别升高而明显上升;HPV52 检出率与宫颈病变程度存在显著负相关($R^2=-0.401, P<0.01$),即 HPV52 感染率随宫颈病变严重升高而下降;其余 HPV 亚型感染与宫颈病变严重程度均无相关性($P>0.05$)。

3 讨论

宫颈癌是危害女性的一种常见恶性肿瘤,现今发病率排行第 3 位^[4]。在我国妇科恶性肿瘤中排行第 2 位,发病率仅次于乳腺癌。我国每年约 75 000 例女性患宫颈癌,约 40 000 例女性病死^[5]。宫颈癌患病的高峰年龄为 40~60 岁,但近年来宫颈癌的发病年龄越来越趋于年轻化,其发生可通过及时查出并处理癌前病变得到有效控制。西方国家研究报道,宫颈癌的发生率在密切筛查的人群中减少了 70%~90%^[4]。所以通过早期筛查和正确干预癌前病变,对预防宫颈癌及减少癌症死亡率尤为重要。

血清肿瘤标志物反映肿瘤的发生和发展,其检测操作简便,可用于协助诊断和对治疗的疗效评价、病情监测和随访,但单独检测临床价值不高。本研究结果显示,CA125 水平在炎症组患者明显高于其他各组($P<0.01$),与相关的研究结果并不一致^[6-7]。原因是在纳入炎症组的病例中,存在一部分宫颈炎患者同时患有子宫肌瘤、卵巢囊肿、盆腔炎等其他疾病,而 CA125 可产生于卵巢、子宫内膜、子宫颈的上皮细胞,是卵巢包块、卵巢癌和子宫内膜癌的良好辅助诊断指标,因此检测炎症组患者血清 CA125 水平升高与纳入病例中合并此类疾病相关^[1]。血清 CEA 属于非器官特异性肿瘤相关抗原,在宫颈癌组患者中水平明显高于其他各组($P<0.05$),可用于病情判断、预后及疗效观察。血清 SCC-Ag 是宫颈鳞癌的重要血清学指标,宫颈癌以鳞癌为主,即 SCC-Ag 是宫颈癌筛查中最常用的血清学指标。结果显示宫颈癌组患者血清 SCC-Ag 水平明显高于其他各组($P<0.05$),证实 SCC-Ag 对宫颈癌有较高的辅助诊断价值,但对腺癌则诊断意义不大,其临床意义主要体现在对治疗疗效,以及复发和转移的监控上^[1]。本研究结果表明,血清 CEA 和 SCC-Ag 水平在健康者、宫颈炎患者、CIN 患者比较,差异无统计学意义($P>0.05$),提示这 2 种血清学指标在宫颈癌前病变中诊断价值有限,不建议将其用作宫颈癌前病变的早期筛查指标。所以在宫颈病变及宫颈癌的诊断中,单凭血清学指标无法早期预示宫颈病变的发生、发展过程。

HPV 持续性感染被确认为宫颈癌及癌前病变发生的首要危险因素^[2]。随着 HPV 与宫颈癌及癌前病变研究的日渐深入,HPV DNA 分型检测也成为重要的宫颈癌筛查方法。国内外大量有关宫颈癌筛查方法的效果研究已证实,将 HPV DNA 分型检测用于宫颈癌初筛,其灵敏度可达到 90%^[8-10]。有研究表明,HPV 的感染率及亚型分布存在一定地区性差异,我国总体以 HPV16、58、18、52、33 型为主,而 HPV16 占比逐渐少于以往报道。就广州地区而言,刘婷艳等^[11]和邱峰等^[12]之前都报道常见的 HPV 感染亚型依次为 HPV52、16、58。而本研究也显示,在宫颈病变患者中检出率较高的 HPV 亚型依次为 HPV52、HPV16、HPV58、HPV39、HPV 35,说明 HPV52 在本地区的感染率较高。对于 HPV 亚型在不同宫颈病变的分布

情况表明,不同宫颈病变及宫颈癌中常见的 HPV 感染型别也相同,其中 HPV16、52、58、39 亚型在不同程度宫颈病变比较,差异有统计学意义($P<0.05$),提示 HPV 感染率及感染亚型对宫颈上皮的致病力存在较大差异。为进一步明确 HPV 亚型感染与宫颈癌变病程的相关关系,本研究采用 Spearman 等级相关性分析比较前 5 种常见 HPV 亚型。结果显示,HPV16 和 HPV52 与宫颈病变级别高度相关。其中,HPV16 感染率随着宫颈病变级别加重而显著上升($R^2=0.445, P<0.01$); HPV52 感染情况随宫颈病变严重程度的升高而下降($R^2=-0.401, P<0.01$),由此证实虽然在广州地区宫颈病变常见的 HPV 感染为 HPV52 和 HPV16,但两者的疾病进展及预后不尽相同。感染 HPV52 亚型的患者进一步进展为高级别病变和宫颈癌的可能性较感染 HPV16 亚型的低。而 HPV16 致癌力较高,在检出后应高度重视,应结合其他检查指标综合考虑,必要的时候积极干预治疗预防。高致癌率的 HPV16 感染在宫颈癌发病机制中的作用值得进一步深入研究。炎症组中 HPV 亚型类别较多,但大部分都在随后复查中转阴,符合 HPV 感染通常是一过性,大部分会自然消退,仅 5.0%~10.0% 发展为持续感染甚至癌变^[13]。HPV58、39 感染率虽然与宫颈病变严重程度均无相关性($P>0.05$),但在宫颈癌组分别检出 6 例和 4 例,提示 HPV58 和 39 感染也应该在临床诊疗中高度重视。

本研究 2 例患者 HPV DNA 分型检测结果阴性但在 TCT 检查或者组织学病理检查中发现存在不典型挖空细胞,证实存在 HPV 感染,因此该病例纳入 HPV 阳性病例。提示 HPV DNA 分型检测虽然可作为筛查的简便有效指标,但不能作为绝对单一指标,还要结合 TCT 检查或者组织学病理检查和阴道镜等检查手段。同时,应综合分析患者 HPV DNA 分型与血清肿瘤标志物的检测结果,对宫颈病变和宫颈癌的不同疾病进展阶段的诊断和鉴别诊断具有重要的临床意义。

参考文献

- [1] 尚红,王毓三,申子瑜.全国临床检验操作规程[M].4版.北京:人民卫生出版社,2015:531-554.
- [2] No JH, Kim MK, Jeon YT, et al. Human papillomavirus vaccine; widening the scope for cancer prevention[J]. Mol Carcinog, 2011, 50(4):244-253.
- [3] Arbyn M, Castellsagué X, De Sanjosé S, et al. Worldwide burden of cervical cancer in 2008[J]. Ann Oncol, 2011, 22(12):2675-2686.
- [4] Arbyn M, Walker A, Meijer CJ. HPV-based cervical-cancer screening in China[J]. Lancet Oncology, 2010, 11(12):1112-1113.
- [5] 杨辉,郑君.联合检测血清 SCCA、CA19-9 及 CA125 对宫颈癌诊断及预后判断的临床意义[J]. 中国妇幼保健, 2013, 28(5):772-774.
- [6] Xu JL, Commins J, Partridge E, et al. Longitudinal evaluation of CA-125 velocity and prediction of ovarian cancer [J]. Gynecol Oncol, 2012, 125(1):70-74.
- [7] 赵方辉,章文华,潘秦镜,等.宫颈癌多种筛查方案的研究[J]. 中华肿瘤杂志, 2010, 32(6):420-424.
- [8] Cuzick J, Szarewski A, Mesher D, et (下转第 2016 页)

高质量的厌氧培养基(新鲜、营养丰富的含有还原剂的培养基、特殊培养基或选择培养基)。(4)可靠的厌氧培养设备(如厌氧培养罐、厌氧培养袋、厌氧手套箱等)。参与本研究的实验室具备厌氧培养的设备、试剂、技术,严格按照要求控制各个环节,但胆汁厌氧培养阳性率仍较低,推测原因:(1)社区获得性急性胆囊炎和社区获得性急性胆管炎患者的厌氧菌感染比例原本较低。(2)与需氧菌培养比较,厌氧菌培养对培养设备、培养技术、标本采集的要求更高。(3)本研究 80.9%(72/89)的急性胆囊炎和急性胆管炎患者在胆汁标本采集前使用了 1 次或以上的抗厌氧菌药物(甲硝唑或奥硝唑),5.6%(5/89)急性胆囊炎和急性胆管炎患者使用了 1 次或以上的兼具抗厌氧菌作用的抗菌药物(如哌拉西林钠/他唑巴坦等),厌氧菌对以上抗菌药物敏感。

为提高胆汁厌氧培养的阳性率,作如下改进措施:(1)急性胆道感染患者入院后,尽量压缩术前检查和准备时间,在不违反医学伦理学情况下,争取在使用抗厌氧菌药物之前取得胆汁标本。(2)严格在密闭情况下抽取和运送标本,避免接触空气或氧气,可考虑将采集的胆汁标本立即注入厌氧标本收集瓶或厌氧增菌瓶等运送标本。(3)取得胆汁标本后,尽可能短时间内送往实验室。(4)实验室收到标本后,立即严格按操作规程进行厌氧培养处理。(5)实验室采用厌氧工作站等较为先进的厌氧菌培养设备,以保障厌氧环境。有研究报道胆汁培养阴性者,可通过提取胆汁细菌群落 DNA,扩增胆汁细菌 16 S rDNA,进行终端限制性片段长度多态性(TRFLP)分析,了解胆汁的细菌种类^[4]。由于目前胆汁厌氧培养对设备和技术等要求较高,培养阳性率低,能否采用以上技术代替厌氧培养,以判断有无胆道厌氧菌感染及厌氧菌种类,值得临床进一步的研究。

综上所述,胆道疾病无论胆道感染与否,均有一定程度的厌氧菌存在。目前临床胆汁厌氧培养仍较困难,培养阳性率较低,对临床抗厌氧菌治疗的指导作用有限,因此有必要进一步研究和改善有关设备和技术,并加强人员培训。

参考文献

- [1] 王志刚,潘乐玉,徐金莲,等.胆道感染致病菌分布及耐药性的研究[J].中华实验外科杂志,2015,32(8):1973-1975.
 - [2] 赵登秋,邬叶锋,朱威,等.上海市金山地区胆道感染患者
- (上接第 2013 页)
- al. Long-term follow-up of cervical abnormalities among women screened by HPV testing and cytology-Results from the Hammersmith study[J]. Int J Cancer, 2008, 122(10):2294-2300.
 - [9] Ronco G, Dillner J, Elfström KM, et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials [J]. Lancet, 2014, 383(99):524-532.
 - [10] 张东红,林美珊.人乳头瘤病毒在国人宫颈病变中感染及型别分布特征的 Meta 分析[J].中国全科医学,2010,13

胆汁细菌感染及耐药分析[J].中华消化杂志,2010,30(8):522-524.

- [3] 陈秉烈,应福明,范天逸.胆道感染患者胆汁培养及药敏分析[J].中国药物与临床,2010,10(7):840-842.
- [4] 中华医学会外科学分会胆道外科学组.急性胆道系统感染的诊断和治疗指南(2011 版)[J].中华消化外科杂志,2011,10(1):9-13.
- [5] 贾文祥.医学微生物学[M].2 版.北京:人民卫生出版社,2013:171.
- [6] Rajan K, Subhas B. Infections of the Biliary Tract [J]. Gastrointest Endoscopy Clin N Am, 2013, 23(4):199-218.
- [7] 李凡,徐志凯.医学微生物学[M].8 版.北京:人民卫生出版社,2015:137-138.
- [8] 叶观瑞,李美荣,卢树荣,等.胆石病的胆汁病原菌培养及药敏分析[J].中华普通外科杂志,2002,17(8):478-480.
- [9] 吴晓春,侯章梅,成燕,等.2011—2013 年某院胆道感染病原菌与细菌耐药性分析[J].重庆医学,2015,44(30):4207-4209.
- [10] Mukaiya M, Hirata K, Katsuramaki T, et al. Isolated bacteria and susceptibilities to antimicrobial agents in biliary infections[J]. Hepatogastroenterology, 2005, 52(63):686-690.
- [11] Sung K, Lee K, Lee H, et al. The clinical epidemiology and outcomes of bacteremic biliary tract infections caused by antimicrobial-resistant pathogens[J]. Am J Gastroenterol, 2012, 107(3):473-483.
- [12] Yu H, Guo Z, Xing W, et al. Bile culture and susceptibility testing of malignant biliary obstruction via PTBD [J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2012, 35(5):1136-1144.
- [13] 邹雪飞,吴广利,王伟,等.胆石症合并急性胆管炎患者胆汁及血液病原菌培养及药敏分析[J/CD].中华实验和临床感染病杂志(电子版),2015,9(1):91-95.
- [14] 黄洁,丁绍晖,孙敏,等.117 例梗阻性黄疸患者胆汁细菌群落限制性片段多态性分析[J].中华消化杂志,2014,34(12):823-825.

(收稿日期:2017-01-27 修回日期:2017-03-29)

(12):1287-1290.

- [11] 刘婷艳,毛玲芝,孙小丽,等.不同 HPV 基因亚型单纯性感染与宫颈病变的关系[J].中国生育健康杂志,2015,26(3):211-215.
- [12] 邱峰,晁艳,袁丽娜,等.流式荧光杂交法检测 26 种 HPV 亚型在不同程度宫颈病变中的分布规律[J].临床检验杂志,2012,30(12):957-959.
- [13] 王银亮. HPV 分型检测在子宫颈病变诊断中的价值[J].中国冶金工业医学杂志,2015,32(6):624-625.

(收稿日期:2017-01-12 修回日期:2017-02-20)