

尖锐湿疣患者血清及宫颈分泌物 HPV 6b E7 抗体检测方法的建立及流行病学意义

钟晓芝 陈韶 朱珊丽 薛向阳 李文妹 王乐丹 张丽芳

【摘要】目的 建立尖锐湿疣(CA)患者血清和宫颈分泌物人乳头瘤病毒(HPV) 6b 型 E7 特异性抗体检测方法。**方法** 利用 PCR 扩增 HPV 6b E7 全长基因,构建重组原核表达质粒 pET32a (+)/HPV 6b E7,原核表达产物采用 SDS-PAGE 和 Western blot 进行鉴定。进一步经镍螯合亲和层析法(Ni-NTA Agarose)纯化后作为包被抗原,以间接 ELISA 方法分别对 56 例 CA 患者、81 名健康对照者的血清和宫颈分泌物标本中的特异性抗体进行检测,另取 43 例宫颈癌患者的血清标本作为对照;同时用 PCR 方法对 56 例 CA 组织标本进行 HPV 6b DNA 的检测。**结果** 从 CA 组织标本中扩增的 HPV 6b E7 全长基因与标准序列(GenBank 登录号:NC001355) 同源性为 99.5%。HPV 6b E7 融合蛋白在原核表达系统中得到了较高效的表达(40 $\mu\text{g/ml}$)。经间接 ELISA 检测,CA 组血清特异性 IgG 抗体水平明显高于宫颈癌组和健康对照组($P < 0.05$),吸光度(A)均值分别为 1.82 ± 0.48 、 1.36 ± 0.39 和 1.39 ± 0.27 。CA 组宫颈分泌物特异性 sIgA 抗体水平亦显著高于健康对照组($P < 0.05$),A 值分别为 0.63 ± 0.26 和 0.53 ± 0.06 。经 PCR 检测,CA 患者组织 HPV 6b E7 DNA 阳性率为 78.6%(44/56)。与 PCR 检测结果比较,HPV 6b E7 特异性 IgG 和 sIgA 抗体用于检测 CA 患者 HPV 6b 感染的敏感性分别为 68.2%(30/44)、54.6%(24/44),特异性均为 100%(12/12)。**结论** CA 患者血清和宫颈分泌物 HPV 6b E7 特异性抗体,用于诊断 HPV 6b 感染具有一定的敏感性和较高的特异性,可用于 HPV 6b 感染的流行病学调查。

【关键词】 尖锐湿疣;人乳头瘤病毒;血清;宫颈分泌物;6b E7 抗体

Studies on the establishment of a method to detect HPV 6b E7-specific antibodies of serum and cervical secretion from patients with condyloma acuminatum and its epidemiological significance

ZHONG Xiao-zhi¹, CHEN Shao¹, ZHU Shan-li¹, XUE Xiang-yang¹, LI Wen-shu¹, WANG Le-dan², ZHANG Li-fang¹. 1 Department of Microbiology and Immunology, Institute of Molecular Virology and Immunology, Wenzhou Medical College, Wenzhou 325035, China; 2 Department of Obstetrics and Gynecology, the Second Affiliated Hospital of Wenzhou Medical College

Corresponding author: ZHANG Li-fang, Email: wenzhouzlf@126.com

This work was supported by a grant from the National Natural Science Foundation of China (No. 30671882); The Key Project for Medical Science and Technology of Zhejiang Province (No. 2005ZD011); Wenzhou Science and Technique Plan (No. Y20060081)

【Abstract】 Objective To establish a method for detection of the human papillomavirus (HPV) 6b E7-specific antibodies in serum and cervical secretion from patients with condyloma acuminatum (CA). **Methods** A full-length HPV 6b E7 gene was amplified by PCR from the CA tissue to construct the recombinant plasmid pET32a(+)/HPV 6b E7. The expression of prokaryotic protein was analyzed by SDS-PAGE and Western blot, then purified with Ni-NTA Agarose affinity column and used as an diagnostic antigen for establishing indirect ELISA method, to detect specific serum IgG and specific cervical secretion sIgA from 56 CA patients, 81 healthy control. Sera from 43 cervical cancer was served as control. HPV 6b DNA from 56 CA patients was identified by PCR. **Results** Data showed that the nucleotide homology of cloned sequence was 99.5%, compared to the standard sequences of HPV 6b E7 gene (GenBank accession number: NC001355). A high level expression of E7 fusion protein was obtained in prokaryotic expression system (40 $\mu\text{g/ml}$). Based on

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2010.02.019

基金项目:国家自然科学基金(30671882);浙江省医药卫生重点科技基金(2005ZD011);温州市科技计划项目(Y20060081)

作者单位:325035 温州医学院微生物学与免疫学教研室/分子病毒与免疫研究所(钟晓芝、陈韶、朱珊丽、薛向阳、李文妹、张丽芳);温州医学院附属第二医院妇产科(王乐丹)

通信作者:张丽芳, Email: wenzhouzlf@126.com

HPV 6b E7 fusion protein being used as coating antigen, results from ELISA showed that the absorbance rates (A) of serum IgG from CA, cervix cancer and healthy control groups were 1.82 ± 0.48 , 1.36 ± 0.39 and 1.39 ± 0.27 , respectively. The level of IgG antibody in the serum of CA group was significantly higher than that in cervix cancer group and healthy control ($P < 0.05$). The A values of cervical secretion sIgA in CA and healthy control groups were 0.63 ± 0.26 and 0.53 ± 0.06 , respectively, while the level of sIgA antibody in the cervical secretion of CA group was also significantly higher than that in healthy controls ($P < 0.05$). The positive rate of HPV 6b E7 DNA in CA tissue was 78.6% (44/56) by PCR method. When compared the results measured by PCR, the HPV 6b E7-specific IgG and sIgA antibodies by ELISA used to detect the patients infected with HPV 6b infection, showed that the sensitivity rates were 68.2% (30/44) and 54.6% (24/44) respectively, and the specificity were all 100% (12/12). **Conclusion** Based on the serum and cervical secretion specific HPV 6b E7 antibodies from patients with CA to diagnose HPV 6b infection, results showed medium sensitivity and high specificity, and could further be used to investigate the epidemiological characteristics of HPV 6b infection.

【Key words】 Condylomata acuminata; Human papillomavirus; Serum; Cervical secretion; 6b E7-specific antibodies

尖锐湿疣(CA)是常见的性传播疾病,由人乳头瘤病毒(HPV)6、11等低危型别感染所致^[1]。目前,主要通过基因检测诊断HPV感染,但操作复杂、成本昂贵、费时,并且对HPV感染的流行病学调查带来一定的影响。ELISA具有灵敏、特异、简单、快速、稳定及易于自动化操作等特点而适用于各种病原的普查,因此建立检测HPV感染的ELISA检测方法是当前研究的热点之一。鉴于HPV早期基因表达的蛋白E7具有较强的免疫原性,且在HPV相关肿瘤病变组织中呈高表达的特征^[2],本研究从临床CA组织标本中获取HPV 6b E7的全长基因,并利用原核表达系统制备了HPV 6b E7融合蛋白,进一步采用ELISA方法检测CA患者和健康对照者血清IgG及宫颈分泌物sIgA特异性抗体,以调查HPV 6b在CA患者和健康人群中感染的流行情况以及抗体检测情况。

材料与方 法

1. 标本来源:56例CA患者(年龄18~55岁,病史1个月~3年)血清及宫颈分泌物标本由温州医学院附属第二医院皮肤科、妇产科和温州地区平阳县医院提供;43例宫颈癌患者(经临床诊断和组织病理学检查证实)血清标本由温州医学院附属第一、第二医院提供;81名健康对照者(无CA体征、病史的体检者,年龄20~60岁)血清及宫颈分泌物标本由温州医学院附属第二医院提供。ELISA检测的HPV 6b E7阳性对照CA血清由本实验室保存。研究对象均取外周静脉血标本3 ml,分离血清,以常规消毒棉签取宫颈分泌物,用1.0 ml PBS洗涤后离心,并且采取CA患者组织标本约1 mm×1 mm×1 mm。血清、宫颈分泌物上清液(用于抗体检测)及

沉淀物(用于DNA检测)、CA患者组织标本均于-80℃保存备用。

2. 主要质粒和试剂:*Xho* I、*Eco*R I、异丙基-β-D-硫代半乳糖苷(sopropylthio-β-D-galactoside, IPTG)购自MBI公司;表达载体pET32a(+)和表达宿主菌*E.coli* BL21(DE3)由本实验室保存;组织DNA提取试剂盒购自TaKaRa公司;镍螯合亲和层析胶体(Ni-NTA Agarose)购自QIAGEN公司,兔抗His单克隆抗体购自ABR公司;HRP标记的羊抗兔IgG购自联科生物试剂公司,HRP标记的羊抗人IgG抗体购自拜尔迪生物公司;HRP标记的羊抗人sIgA抗体购自晶美生物公司。

3. HPV 6b E7基因扩增和重组质粒的构建:根据HPV 6b E7蛋白基因序列(GenBank登录号:NC001355),设计HPV 6b E7全长基因引物,委托北京三博公司合成。上游引物:5'-CCG GAA TTC ATG CAT GGA AGA CAT GTT ACC -3',下游引物:5'-CCG CTC GAG TTA GGT CTT CGG TGC GCA GAT -3';上下游引物分别引入*Xho* I、*Eco*R I的酶切位点。用组织DNA提取试剂盒从HPV 6b DNA阳性的CA组织标本(本室保存)中提取病毒DNA,以其为模板常规扩增HPV 6b E7基因。PCR扩增产物经*Xho* I、*Eco*R I酶切,将HPV 6b E7基因克隆入质粒pET32a(+)中,构建重组质粒pET32a(+)/HPV 6b E7,筛选阳性质粒,做酶切电泳分析和测序鉴定。

4. HPV 6b E7融合蛋白的制备、鉴定、纯化和抗原性分析:将阳性克隆单菌落转种至含有100 mg/ml 氨苄、1 mmol/L IPTG的LB培养液中37℃振荡培养10 h,诱导HPV 6b E7融合蛋白表达。收集菌体,经超声裂解和离心后,经10% SDS-PAGE电泳分析蛋

白表达情况,同时用兔抗 His 单克隆抗体(一抗)和 HRP 标记的羊抗兔 IgG(二抗)进行蛋白质印迹法(Western blot, WB)分析鉴定。将 IPTG 诱导表达的 HPV 6b E7 融合蛋白用 Ni-NTA Agarose 亲和层析柱进行纯化,按说明书操作。采用 10% SDS-PAGE 及核酸蛋白检测仪检测上述目的蛋白的表达量。为进一步检测其抗原特异性,采用 HPV 6b 阳性 CA 患者血清抗体(本室保存)作为一抗,以羊抗人 IgG 为二抗,用 SDS-PAGE 电泳及 WB 再次进行分析鉴定。

5. CA 患者组织 HPV DNA 检测:采用 Chelex-100 试剂常规提取 DNA,作为模板进行 PCR 扩增,方法同 3,确定 CA 患者 HPV 6b 感染情况。

6. ELISA 法检测 HPV 6b E7 特异性抗体: ELISA 抗原最佳包被浓度及血清最佳稀释度的确定参照参考文献[3]方法,即在 450 nm 读数处。间接 ELISA 方法检测结果显示,血清稀释度 1:100、融合蛋白抗原 0.5 ~ 1 μg/孔间的 A 值变化较为敏感,因此,以 0.50 μg/孔抗原包被量、1:100 血清标本、1:1 宫颈分泌物标本为本实验的最适浓度。进一步用 0.50 μg/ml HPV 6b E7 融合蛋白包被 96 孔酶标板,操作方法同上。所有标本均重复 3 孔检测,并设标准阳性、阴性和空白对照。每份标本 3 次读数的均值作为该标本 ELISA 血清或宫颈分泌物抗体检测的 A 值。以健康对照组的平均 $\bar{x} \pm 2s$ 为阳性临界值(cut off),测定孔 A 值 > 阳性界值为阳性,否则判为阴性^[3],同时计算各组阳性检出率。

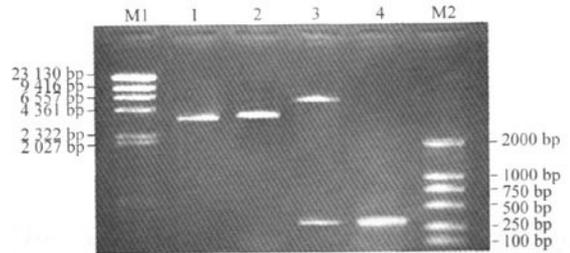
7. 统计学分析:用 SPSS 10.0 统计分析软件分析,所有 A 值以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间 A 值比较用 t 检验法,组间阳性率比较采用 χ^2 检验法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. HPV 6b E7 基因的扩增、重组质粒构建和序列分析: HPV 6b E7 扩增产物经 1% 琼脂糖凝胶电泳,在约 300 bp 位置可见一明显特异性条带,其大小与预期一致(图 1)。重组质粒 pET32a(+)/HPV 6b E7 由 Xho I、EcoR I 酶切,经 1% 琼脂糖凝胶电泳,分别在约 6000 bp 和 300 bp 处出现明显条带,表明重组质粒构建成功(图 1)。重组质粒测序结果与基因库中已知的 HPV 6b E7 蛋白基因序列(GenBank 登录号:NC001355)做对比分析,证实核苷酸序列同源性为 99.5%。

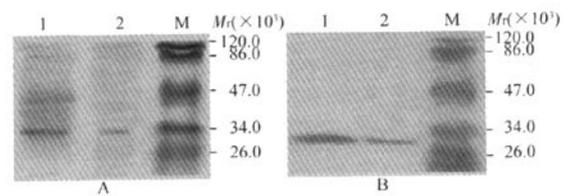
2. HPV 6b E7 融合蛋白的诱导、表达和鉴定: 1 mmol/L IPTG 诱导 10 h 表达的 E.coli BL21(DE3)

经超声破碎、离心取上清液,采用 Ni-NTA Agarose 亲和层析柱分离纯化和 SDS-PAGE 电泳分析后,通过核酸蛋白检测仪检测,HPV 6b E7 融合蛋白的浓度为 40 μg/ml。并以 HPV 6b 阳性 CA 患者的血清作为一抗,用 WB 方法进一步对纯化融合蛋白的 E7 抗原特异性进行分析鉴定,在相对分子质量(M_r)为 30 000 处显示出阳性信号条带(图 2)。



注: M1: λ DNA/Hind III Marker; 1: pET32a(+); 2: pET32a(+)/HPV 6b E7; 3: pET32a(+)/HPV 6b E7/Xho I EcoR I; 4: HPV 6b E7 PCR 产物(297 bp); M2: DL 2000 DNA Marker

图 1 pET32a(+)/HPV 6b E7 重组质粒的酶切鉴定



注: 1: IPTG 诱导表达的 HPV 6b E7 融合蛋白; 2: 经 Ni-NTA 提纯的 HPV 6b E7 融合蛋白; M: Protein Marker

图 2 HPV 6b E7 融合蛋白的 SDS-PAGE 电泳(A) 及 WB 分析(B)

3. CA 和宫颈癌患者血清特异性 IgG 抗体检测: 经 ELISA 检测, CA 组和宫颈癌组血清特异性 IgG 抗体的 A 值分别为 1.82 ± 0.48 和 1.36 ± 0.39 , 而健康对照组(81 名)为 1.39 ± 0.27 。CA 组与宫颈癌组及健康对照组比较, 差异有统计学意义($t=5.08, P < 0.05$; $t=5.91, P < 0.05$), 宫颈癌组与健康对照组比较则无统计学意义($t=-0.58, P > 0.05$)。根据健康对照组血清 IgG 抗体均值计算, 血清 HPV 6b E7 抗体 IgG 的 cut off 值为 1.93; 据此计算, CA 组、宫颈癌组和健康对照组的血清抗体 IgG 检测阳性率分别为 53.6% (30/56)、7.0% (3/43) 和 3.7% (3/81); CA 组较宫颈癌组及健康对照组 HPV 6b E7 血清 IgG 抗体检测阳性率差异均有统计学意义($\chi^2=47.53, P < 0.05$; $\chi^2=87.21, P < 0.05$), 而宫颈癌组较健康对照组 HPV 6b E7 血清 IgG 抗体检测阳性率差异无统计学意义($\chi^2=0.01, P > 0.05$)。

4. CA 患者宫颈分泌物特异性 sIgA 抗体检测: CA 组与健康对照组的宫颈分泌物特异性 sIgA 抗体 A 值分别为 0.63 ± 0.26 和 0.53 ± 0.06 , 两者差异有统计学意义 ($t=2.92, P<0.05$)。根据健康对照组宫颈分泌物抗体均值计算, 宫颈分泌物 HPV 6b E7 特异性 sIgA 抗体的 cut off 为 0.64, CA 组与健康对照组的宫颈分泌物 sIgA 抗体检出阳性率分别为 42.9% (24/56)、3.7% (3/81), CA 组较健康对照组 HPV 6b E7 sIgA 抗体检出阳性率差异有统计学意义 ($\chi^2=64.15, P<0.05$)。

5. HPV 6b DNA 阳性与阴性组的特异性抗体检测结果比较: 56 例 CA 患者湿疣组织经 PCR 检测, HPV 6b E7 DNA 阳性为 44 例, 阳性检出率为 78.6% (44/56), 血清 IgG 抗体的 A 值为 2.02 ± 0.28 ; 而 HPV 6b DNA 阴性共 12 例, 血清 IgG 抗体的 A 值为 1.07 ± 0.31 , 两者差异有统计学意义 ($t=10.24, P<0.05$)。CA 患者中湿疣组织 HPV 6b DNA 阳性组与阴性组的宫颈分泌物特异性 sIgA 抗体 A 值分别为 0.67 ± 0.28 和 0.48 ± 0.07 , 两者差异有统计学意义 ($t=3.98, P<0.05$)。

6. 敏感性和特异性分析: 以 CA 患者湿疣组织 HPV 6b DNA PCR 检测作为金标准, 通过 ELISA 检测 CA 组血清和宫颈分泌物标本, 发现 44 例 HPV 6b E7 DNA 阳性的 CA 患者中, 血清 HPV 6b E7 特异性 IgG 抗体阳性为 30 例, 阳性检出率为 68.2% (30/44); 12 例 HPV 6b E7 DNA 阴性的 CA 患者中无阳性结果。44 例 CA 患者中, 宫颈分泌物特异性 sIgA 抗体阳性为 24 例, 阳性检出率为 54.6% (24/44), 12 例 HPV 6b E7 DNA 阴性的 CA 患者中无阳性结果。采用 ELISA 法检测 CA 患者血清和宫颈分泌物中的相应抗体, 用于判断 CA 患者 HPV 6b 感染的敏感性分别为 68.2% (30/44) 和 54.6% (24/44), 特异性均为 100% (12/12)。

讨 论

HPV16、18 等高危型别与宫颈癌的发病密切相关^[4,5], 而 6、11 等低危型别感染则可引起的 CA 是生殖器官及附近组织上皮良性增生的一种常见性传播疾病, 其发病率有逐年上升的趋势, 部分 CA 患者也可引起细胞恶性转化^[6], 因此, 建立快速、经济、敏感性高、特异性强的检测方法, 用于 CA 的早期诊断和人群中 HPV 感染的流行病学调查, 一直是各国学者研究的热点内容之一。HPV 的晚期基因 (L1) 可在真核细胞中表达形成病毒样颗粒 (VLPs), 其在预

防 HPV 感染及其相关肿瘤即 CA 和宫颈癌方面已显示了非常强的保护作用^[7,8], HPV L1 VLPs 也是目前常用于分析 HPV 感染者血清抗体的理想抗原, 本实验室曾报道了用 HPV 6b L1 VLPs 作为诊断抗原, 检测 CA 患者血清和宫颈分泌物中的特异性抗体, 具有较高敏感性 (63.3%、50.0%) 和特异性 (97.8%、97.2%)^[9], 但由于利用真核系统制备的 VLPs 表达量较低, 制备技术要求高, 作为诊断抗原的应用受到了一定的限制。

HPV E6、E7 基因是主要转化基因, 在 HPV 相关的永生化和致瘤性中起着重要的作用, 且 E7 基因表达产物具有较强的抗原性, 适合于免疫治疗的靶抗原研究^[2]。国外学者研究表明, HPV 16 DNA 阳性宫颈癌患者的 HPV 16 E6 抗体水平显著高于 HPV 16 DNA 阴性患者, 可作为 HPV DNA 检测的补充手段^[10]。Achour 等^[11]报道, 以 HPV 16 E6、E7 蛋白作为 ELISA 抗原检测宫颈癌患者血清抗体, 阳性率分别为 37% 和 42%, 而 HPV 18 E6、E7 作为 ELISA 抗原, 检测宫颈癌患者血清抗体阳性率也可达 21% 和 20%。因此, HPV E6、E7 血清特异性抗体检测的研究对 HPV 感染及其相关肿瘤的诊断具有重要价值。本实验结果显示, CA 组 HPV 6b E7 血清抗体的阳性率为 53.6% (30/56), 宫颈癌组为 7.0% (3/43), 而健康对照组为 3.7% (3/81), CA 组较宫颈癌组及健康对照组差异均有统计学意义 ($P<0.05$), 后两组比较差异无统计学意义 ($P>0.05$), 表明 HPV E7 具有较强的特异性, 在高危和低危型别之间无交叉反应。

本实验室曾报道用原核表达的 HPV 11 E7 融合蛋白作 ELISA 抗原, 检测 CA 患者血清抗体, 阳性率为 76.3% (71/93)^[3], 本研究利用原核系统表达的 HPV 6b E7 融合蛋白作抗原, 通过 ELISA 法对 CA 患者进行血清 IgG 和宫颈分泌物 sIgA 检测, 发现 CA 患者 HPV 6b E7 特异性的血清 IgG 和宫颈分泌物 sIgA 抗体的阳性率及平均值, 均显著高于健康对照组 ($P<0.05$), 可见 HPV 感染的 CA 患者可产生全身和局部的抗体反应, 并且这种特异性抗体可以被抗原 HPV 6b E7 所结合, 因此, HPV 6b E7 特异性的血清 IgG 和宫颈分泌物 sIgA 的检测, 对 HPV 6b 感染的诊断均具有临床意义。

本研究 HPV 6b DNA 在 CA 患者湿疣组织中的检出率为 78.6% (44/56), 表明 HPV 6b 是引起 CA 的主要型别。应用 rHPV 6b E7-ELISA 检测发现, CA 患者 HPV 6b E7 DNA 阳性组血清特异性抗体 IgG 和宫颈分泌物特异性抗体 sIgA 的阳性检出率分别为

68.2% (30/44) 和 54.6% (24/44), 而 HPV 6b E7 DNA 阴性的 CA 患者中无阳性结果。以 HPV 6b DNA PCR 作为比较来评价所建立的 ELISA 方法的敏感性和特异性, 表明该检测方法具有一定的敏感性 (68.2%、54.6%) 和较高的特异性 (100%、100%), 且操作方便, 尤其检测局分泌物抗体具有简便易行, 无损伤的特点, 适合于 HPV 感染的流行病学调查研究。

参 考 文 献

[1] Favre M, Ramoz N, Orth G. Human papillomavirus: general features. *Clin Dermatol*, 1997, 15(2): 181-198.
 [2] Munger K, Basile JR, Duensing S, et al. Biological activities and molecular targets of the human papillomavirins E7 oncoprotein. *Oncogene*, 2001, 20: 7888-7898.
 [3] Zheng D, Zhang DY, Shi ZH, et al. Expression of human papillomavirus 11 type E7 protein in *E.coli* and its initial evaluation in diagnosis of condyloma acuminatum. *Chin J Lab Med*, 2007, 30(3): 276-279. (in Chinese)
 郑丹, 张德意, 石朝辉, 等. 人乳头瘤病毒 11 型 E7 蛋白在原核细胞的表达及其诊断尖锐湿疣的价值. *中华检验医学杂志*, 2007, 30(3): 276-279.
 [4] Clifford G, Franceschi S, Diaz M, et al. HPV type-distribution in women with and without cervical neoplastic diseases. *Vaccine*, 2006, 24: 26-34.
 [5] Smith JS, Lindsay L, Hoots B, et al. Human papillomavirus type

distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update. *Inter J Cancer*, 2007, 121 (3): 621-632.
 [6] Hicheri J, Jaber K, Dhaoui MR, et al. Giant condyloma (Buschke-Löwenstein tumor). A case report, *Acta Dermatovene APA*, 2006, 15(4): 181-183.
 [7] Stanley MA. Human papillomavirus vaccines. *Rev Med Virol*, 2006, 16(3): 139-149.
 [8] Zhang LF, Zhou J, Chen S, et al. HPV 6b virus like particles are potent immunogens without adjuvant in man. *Vaccine*, 2000, 18 (11): 1051-1058.
 [9] Chen S, Zhou K, Xia KD, et al. Significance of HPV 6b L1 VLPs for detecting serum and cervical secretion in patients with condyloma acuminatum. *J Wenzhou Med College*, 2003, 33: 79-81. (in Chinese)
 陈韶, 周凯, 夏克栋, 等. HPV 6b L1 检测尖锐湿疣病人血清和宫颈分泌物抗体的意义. *温州医学院学报*, 2003, 33: 79-81.
 [10] Kedzia W, Olejnik A, Schmidt M, et al. The level of antibody against E6 HPV 16 on coprotein in blood sera of women with chronic HPV 16 infection and cervical cancer. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2006, 27(1): 65-68.
 [11] Achour M, Zeghal D, Kochbati L, et al. Antibody response for L1, E6 and E7 HPV 16 and HPV 18 antigens in Tunisian women with cervical cancer and controls. *J Immunoassay and Immunochemistry*, 2008, 29: 266-280.

(收稿日期: 2009-06-03)

(本文编辑: 尹廉)

中华流行病学杂志第六届编辑委员会通讯编委名单

- | | | |
|---------------------|-------------------|------------------------|
| 陈 曦(湖南省疾病预防控制中心) | 奚丰满(成都市疾病预防控制中心) | 高 婷(北京市疾病预防控制中心) |
| 姜宝法(山东大学公共卫生学院) | 李 杰(北京大学医学部) | 李十月(武汉大学公共卫生学院) |
| 李秀央(浙江大学医学院公卫学院) | 廖苏芬(中国医学科学院基础医学院) | 林 玫(广西壮族自治区疾病预防控制中心) |
| 林 鹏(广东省疾病预防控制中心) | 刘爱忠(中南大学公共卫生学院) | 刘 刚(四川省疾病预防控制中心) |
| 刘 静(北京安贞医院) | 刘 莉(四川省疾病预防控制中心) | 刘 玮(军事医学科学院微生物流行病学研究所) |
| 鲁凤民(北京大学医学部) | 欧剑鸣(福建省疾病预防控制中心) | 彭晓昱(北京市疾病预防控制中心) |
| 邱洪斌(佳木斯大学) | 赛晓勇(解放军总医院) | 苏 虹(安徽医科大学公共卫生学院) |
| 汤 哲(首都医科大学附属宣武医院) | 田庆宝(河北医科大学公共卫生学院) | 王 蓓(东南大学公共卫生学院) |
| 王素萍(山西医科大学公共卫生学院) | 王志萍(山东大学公共卫生学院) | 谢 娟(天津医科大学公共卫生学院) |
| 徐爱强(山东省疾病预防控制中心) | 徐慧芳(广州市疾病预防控制中心) | 严卫丽(新疆医科大学公共卫生学院) |
| 阎丽静(中国乔治中心) | 杨春霞(四川大学华西公共卫生学院) | 余运贤(浙江大学医学院公共卫生学院) |
| 曾哲涛(北京安贞医院) | 张 波(宁夏回族自治区卫生厅) | 张宏伟(第二军医大学) |
| 张茂俊(中国疾病预防控制中心传染病所) | 张卫东(郑州大学公共卫生学院) | 赵亚双(哈尔滨医科大学公共卫生学院) |
| 朱 谦(河南省疾病预防控制中心) | 祖荣强(江苏省疾病预防控制中心) | |