

尖锐湿疣组织 HPV6b 和 11 型 L1 基因多态性及蛋白特性分析

欧琴¹, 石朝辉², 朱珊珊², 张丽芳²

(1. 鄞阳医学院 微生物学教研室, 湖北 十堰 442000; 2. 温州医学院 微生物学和免疫学教研室, 浙江温州 325035)

[摘要] 目的: 调查温州地区尖锐湿疣组织 HPV6b 和 11 型感染情况, 分析其 L1 基因多态性及蛋白特性变化, 为基因工程重组 L1 蛋白疫苗的应用提供理论依据。方法: 采用 HPV6b 和 11 型 L1 基因特异性引物对 31 份温州地区尖锐湿疣组织标本进行 PCR 扩增, 并各取 7 份阳性 PCR 产物直接测序, 用软件分析 HPV6b 和 11 型 L1 基因多态性及蛋白特性。结果: 31 份标本中, HPV6b 和 11 型阳性率分别为 35.5% 和 45.2%。与标准基因序列比较, HPV6b 和 11 型 L1 基因分别形成 5 和 6 种突变模式, 同源性分别为 99.8%~99.9% 和 99.7%~99.9%。HPV6b 型 L1 基因中仅 1 处碱基突变引起所编码氨基酸的变异(S→P), 但其编码蛋白在亲水性、表面可及性及抗原性上无明显变化; HPV11 型 L1 基因的碱基突变均为无义突变, 所编码氨基酸与标准株完全一致。结论: HPV6b 和 11 型是温州地区尖锐湿疣的主要感染型别; HPV6b 和 11 型 L1 基因序列高度保守。

[关键词] 人乳头瘤病毒; 尖锐湿疣; L1 基因; 突变; 基因多态性

[中图分类号] R373.9 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1000-2138(2008)05-0405-04

Analysis of L1 gene polymorphism and L1 protein property of HPV 6b and 11 types in condyloma acuminatum OU Qin*, SHI Zhao-hui, ZHU Shan-li, ZHANG Li-fang. *Department of Microbiology, Yuyang Medical College, Shiyang, 442000

Abstract: Objective: To study the viral types of Human Papillomavirus (HPV) in condylomata acuminata from Wenzhou area, and to analyze the changes of L1 gene polymorphism and protein property. Methods: The tissue DNA was extracted from 31 biopsy specimens of condylomata acuminata. The L1 gene of HPV was amplified with PCR by 6b and 11 type specific primers respectively. And seven positive L1 PCR products of each type were identified by sequencing. At last, it was L1 gene polymorphism and protein property that were analysed by biosoft. Results: The results of PCR showed that the positive rate of HPV6b and 11 L1 were 35.5 % and 45.2% respectively. Compared with standard L1 gene sequence, five mutations were found and gene homology were 99.8%~99.9% in HPV6b type, six mutations were found and gene homology were 99.7%~99.9% in HPV11 type. The gene mutation of HPV6b L1 from S to P formed the change at nucleic acid level, but there was no significant difference in hydrophilicity, surface probability and antigenicity. And the gene mutations of HPV11 L1 were all nonsense. Conclusion: HPV6b and 11 are the main infected types in the Wenzhou area, and the L1 gene sequence of HPV6b and 11 is highly conservative.

Key words: human papillomavirus; condylomata acuminata; L1 genes; mutation; gene polymorphism

尖锐湿疣(condylomata acuminata, CA)主要由人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV) 6 型和 11 型经性传播感染引起^[1]。HPV L1 基因可在杆状病毒-昆虫细胞系统中自行组装成病毒样颗粒(VLPs), 这种不含病毒 DNA 的空衣壳具有较强的抗原性和免疫原性, 可刺激 B 细胞产生中和抗体, 阻断病毒感染, 因而 L1 蛋白成为了基因工程疫苗

研究的重要靶抗原。在目前已分离的 100 多个 HPV 型别中, 其感染型别往往存在地区差异^[2]。本研究对温州地区 CA 组织标本进行了 HPV6 型和 11 型的型别鉴定及其 L1 基因序列全长测定, 并对其基因多态性及蛋白特性进行分析, 为基因工程重组 HPV L1 蛋白疫苗的应用提供理论依据。

1 材料和方法

1.1 标本 31 份 CA 组织标本来源于温州医学院第二附属医院皮肤科就诊的患者, 均经临床和病理诊断确诊为 CA。每份标本均无菌切取病变组织, -80

收稿日期: 2008-01-11

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30671882)。

作者简介: 欧琴(1980-), 女, 湖北钟祥人, 助教, 硕士。

通讯作者: 张丽芳, 教授, Email: wenzhouzlf@126.com。

℃保存备用。

1.2 主要试剂 PCR 试剂及 λ DNA/Hind III DNA marker 购于上海晶美生物工程有限公司, 动物组织 DNA 提取浓缩试剂盒购于大连 TaKaRa 公司, PCR 清洁试剂盒购于杭州维特洁生化技术有限公司。

1.3 方法

1.3.1 标本 DNA 的提取及 PCR 引物的设计: 按试

剂盒说明书操作提取 CA 组织标本 DNA。以 GENE BANK 中报道的 HPV6b (收录号为 NC 001355) 和 HPV11 (收录号为 M 14119) L1 基因序列为标准序列, 共设计 8 条引物 (见表 1), 分别用于 PCR 扩增 L1 完整开放读码框和基因序列测定。引物由北京三博生物技术有限公司合成。

1.3.2 HPV L1 基因扩增及型别鉴定: 以所提标本

表1 HPV6b 和 11 型 L1 基因 PCR 特异性引物及测序引物

引物号	扩增 HPV 型别	序列	用途
P1	HPV6b 型	5'-CGGGGATCCATGTGGCGGCCTAGCGACAGCAC-3'	PCR 扩增, 测序
P2	HPV6b 型	5'-CCCAAGCTTCCTTTTAGTTTGGCGCG-3'	PCR 扩增, 测序
P3	HPV6b 型	5'-GACACCTTTGGCACAACAG-3'	测序
P4	HPV6b 型	5'-CCATTACCTGTCAAAAGCC-3'	测序
P5	HPV11 型	5'-CCGGAATTCATGTGGCGGCCTAGCGAC-3'	PCR 扩增, 测序
P6	HPV11 型	5'-CCCAAGCTTGCTTACTTTTGGTTTGGTACG-3'	PCR 扩增, 测序
P7	HPV11 型	5'-CCTACCTCCAACCTGTGC-3'	测序
P8	HPV11 型	5'-GAACCTGTGCCTGATGACCTG-3'	测序

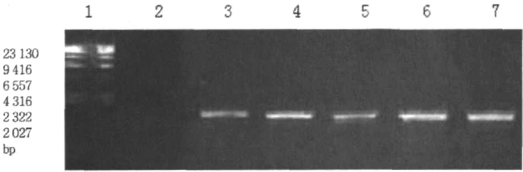
DNA 为模板, 分别用 HPV6b 和 11 型特异性引物行 PCR 扩增。扩增参数为: 95℃ 5 min; 95℃ 30 s, 55℃ 30 s, 72℃ 90 s, 30 个循环; 72℃ 10 min。PCR 产物经 1.0% 琼脂糖凝胶电泳鉴定。

1.3.3 HPV L1 基因序列测定及蛋白特性分析: PCR 产物经 PCR 清洁试剂盒纯化, 由北京三博远志生物技术有限公司用特异性引物进行 L1 基因全长序列测定。用 Vector NTI 8.0 和 DNASTar 软件对测序结果进行序列分析。

2 结果

2.1 HPV6b、11 型特异性引物 PCR 扩增检测结果 PCR 产物琼脂糖凝胶电泳结果如图 1 所示, 可见一约为 1500 bp 的扩增条带, 其大小与预计相符。31 份标本中 HPV6b 和 11 型 DNA 阳性检出率为 74.2% (23/31),

其中 HPV6b L1 DNA 阳性率为 35.5% (11/31), HPV11 L1 阳性率为 45.2% (14/31), HPV6b L1+HPV11 L1 阳性率为 6.5% (2/31)。



1: DNA 分子标准物; 2~7: 部分标本中 HPV6b L1 基因 PCR 产物
图1 PCR 扩增 CA 组织中 HPV6b L1 基因

2.2 HPV6b 和 11 L1 基因全长序列测定及同源性分析 分别取 7 份 HPV6b 和 11 L1 PCR 产物纯化后行全序列测定。与标准基因序列比较, 用 Vector NTI 8.0 软件分析基因多态性 (见表 2); 用 DNASTar 软件进行同源性分析 (见图 2)。

表2 尖锐湿疣组织 HPV6b、11 L1 基因多态性分析

HPV6b										HPV11									
核 苷 酸 位 点	标 准 株	测序标本							突 变 频 率 (%)	核 苷 酸 位 点	标 准 株	测序标本							突 变 频 率 (%)
		1	2	3	4	5	6	7				1	2	3	4	5	6	7	
5929	T	G	-	-	-	-	-	-	1/7(14.3)	6028	C	T	T	T	T	T	T	7/7(100)	
6256	A	-	C	-	-	-	-	-	1/7(14.3)	6214	T	-	-	-	-	C	-	1/7(14.3)	
6598	A	T	T	T	T	T	T	T	7/7(100)	6514	A	-	G	-	T	-	-	2/7(28.6)	
7099	G	-	A	A	A	-	-	A	4/7(57.1)	6589	G	A	-	-	-	-	-	1/7(14.3)	
7250	T	C	-	-	-	-	-	-	1/7(14.3)	6607	C	T	T	T	T	T	T	7/7(100)	
										7045	G	-	-	-	A	A	-	2/7(28.6)	

Percent Identity										Divergence	
	1	2	3	4	5	6	7	8			
1	■	99.9	99.8	99.8	99.9	99.9	99.9	99.9	1		HPV6b L1
2	0.1	■	99.8	99.9	100.0	100.0	99.9	99.9	2		1
3	0.2	0.2	■	99.7	99.8	99.8	99.9	99.9	3		2
4	0.2	0.1	0.3	■	99.9	99.9	99.9	99.9	4		3
5	0.1	0.0	0.2	0.1	■	100.0	99.9	99.9	5		4
6	0.1	0.0	0.2	0.1	0.0	■	99.9	99.9	6		5
7	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	■	100.0	7		6
8	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.0	■	8		7
	1	2	3	4	5	6	7	8			

Percent Identity										Divergence	
	1	2	3	4	5	6	7	8			
1	■	99.8	99.8	99.9	99.9	99.8	99.7	99.9	1		HPV11 L1
2	0.2	■	99.9	99.9	99.9	99.9	99.8	99.9	2		8
3	0.2	0.1	■	99.9	99.9	99.9	99.8	99.9	3		9
4	0.1	0.1	0.1	■	100.0	99.9	99.9	100.0	4		10
5	0.1	0.1	0.1	0.0	■	99.9	99.9	100.0	5		11
6	0.2	0.1	0.1	0.1	0.1	■	99.9	99.9	6		12
7	0.3	0.2	0.2	0.1	0.1	0.1	■	99.9	7		13
8	0.1	0.1	0.1	0.0	0.0	0.1	0.1	■	8		14
	1	2	3	4	5	6	7	8			

1~7: 7 份 HPV6b L1 PCR 产物测序标本; 8~14: 7 份 HPV6b L1 PCR 产物测序标本
图 2 分离自 14 份临床标本的 HPV L1 基因序列的同源性列表

2.3 HPV6b 和 11 L1 蛋白氨基酸一级结构分析 与标准氨基酸序列比较, 用 DNASTar 软件进行 L1 蛋白氨基酸变异分析。结果显示, 仅 1 例标本的 HPV6b L1 基因其第 725 处碱基发生突变, 其编码的氨基酸由丝氨酸(S)→脯氨酸(P), 为地方株; 而 HPV11 L1 蛋白氨基酸均未发生变异。

2.4 地方株 HPV6b L1 蛋白亲水性、表面可及性和

抗原性分析 用 DNASTar 软件对地方株 HPV6b L1 蛋白进行分析, 并与标准株比对进行分析。地方株 L1 蛋白在亲水性上无任何改变, 氨基酸序列第 488~500 肽段出现了一个表面可及性增强区, 第 52~66 肽段、256~282 肽段、391~400 肽段和 466~500 肽段抗原性增强, 第 143~151 肽段和 445~464 肽段抗原性减弱(见图 3)。

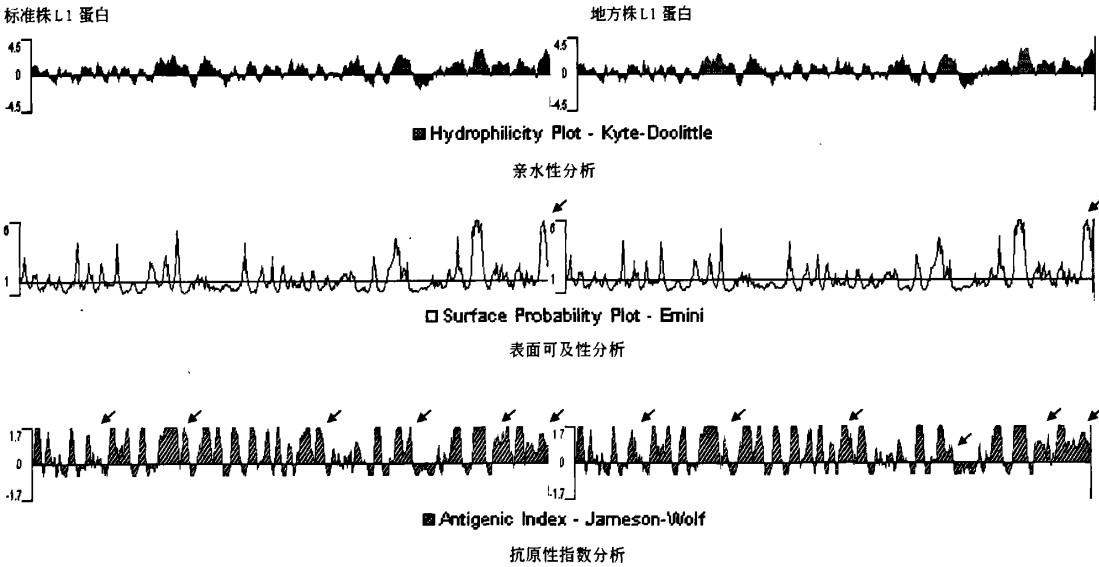


图 3 HPV6b 标准株与地方株 L1 蛋白亲水性、表面可及性和抗原性指数分析

3 讨论

2006 年 6 月, 美国食品与药物管理局(FDA)宣布, 世界上首个由 HPV6、11、16 和 18 型 VLPs 组成的四价 HPV 基因工程疫苗, 即 Gardasil 疫苗已获批准在美国上市, 可用于预防 HPV6、11、16 和 18 型所引起的生殖器疣、癌前病变及宫颈癌^[3]。这为预防 CA 带来了希望, 但 HPV 感染型别存在一定的地域差异^[2]。本研究检测的 31 份 CA 标本中, HPV6b 和 11 型的 DNA 总阳性率为 67.7% (21/31), 分别为 35.5%、45.2%; HPV6b L1+HPV11 L1 的阳

性率为 6.5%, 表明温州地区 CA 的 HPV 感染以 HPV6b 和 11 型为主。Christensen 等^[4]报道了美国费城 65 例 CA 标本 HPV6b 和 11 型 DNA 阳性率为 96.9% (63/65)。Abba 等^[5]报道阿根廷拉普拉塔市 100 份 CA 标本中, HPV 的阳性率为 86%, 其中 HPV6、11 为主要型别。Grce 等^[6]报道了欧洲克罗地亚地区 168 份 CA 标本中以 HPV6b 型感染为主。国内有关 CA 的 HPV 感染型别研究报道较多。洪少林等^[7]检测的北京地区 110 份 CA 标本中, HPV6 的阳性率为 60%, HPV11 的阳性率为 24.5%, 两者的混合阳性率为 10%, 其

它型别的阳性率为5.5%。蒋明军等^[8]报道北京地区201份CA标本中HPV6和11的阳性率分别为45.8%和56.2%。史庭燕等^[9]报道南京地区50份CA标本中, HPV6型阳性率为40%, HPV11型阳性率为48%, HPV6和HPV11型混合阳性率为6%。孙爱华等^[10]检测的107份杭州地区CA标本中, HPV6型阳性率为70.1%, HPV11型阳性率为23.4%, HPV6和HPV11型混合阳性率为6.5%。以上研究表明, 引起CA的HPV感染型别虽然因地区和人群有一定差异^[3], 但均以HPV6和11型感染为主。

分析HPV6b和11型L1基因序列变异和氨基酸序列改变, 掌握代表型抗原性基因的变化是发展基因工程疫苗的重要环节。本研究检测的HPV6b L1与标准株比较, 在基因水平上形成5种突变模式, 分别位于第5929(1/7)、6256(1/7)、6598(7/7)、7099(4/7)和7250(1/7)位, 且在第6598位均发生突变, 是突变的主流型, 除第7250位突变(S→P)外, 均为同义突变。表明来自不同标本的HPV6b型L1基因点突变发生较为广泛, 但多位于密码子第3位, 未影响氨基酸的改变。而地方株HPV6b L1的第488位氨基酸虽由丝氨酸变为脯氨酸, 即羟基类氨基酸变为亚氨基酸, 但其亲水性无任何改变, 表面可及性及抗原性强弱也基本一致。洪少林等^[7]人报道CA患者感染的HPV6b L1多态性分析, 发现26处变异, 多为同义突变, 其第6598和7099位碱基突变为主要的突变模式; Icenogle等^[11]人曾报道对美国 and 菲律宾两地分离的HPV6 L1的基因序列进行分析, 发现基因突变位点位于其基因的第6598、6625、6661位, 且所有标本的第6598位均发生了突变, 表明在第6598位基因突变发生较为广泛; Wanderley等^[12]对伦敦地区17例HPV6b临床检测的L1序列分析, 报道的变异高发区位于第5920~6075位、第6590~6670位、第7070~7230位。与本研究结果基本一致。

本研究HPV11 L1基因序列与标准株比较, 在基因水平形成了6种突变模式, 分别位于第6028(7/7)、6214(1/7)、6514(2/7)、6589(1/7)、6607(7/7)和7045(2/7)位, 同源率为99.7%~99.9%, 但6种突变模式并没有影响到氨基酸序列改变, 均属同义突变, 与国内2005年报道的东北地区HPV11 L1基因突变模式一致^[13], 表明HPV11 L1基因具有高度保守的特点。

本实验表明HPV6b和11型是温州地区尖锐湿疣的主要感染型别, 且其L1基因序列高度保守。因

此, 基于L1基因制备的基因工程疫苗可适用于温州地区HPV感染的预防。

参考文献:

- [1] Pisani P, Parkin DM, Bray F, et al. Estimates of the worldwide mortality from 25 cancers in 1990[J]. *Int J Cancer*, 1999, 83(1):18-29.
- [2] Clifford GM, Rana RK, Franceschi S, et al. Human papillomavirus genotype distribution in low-grade cervical lesions: comparison by geographic region and with cervical cancer[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2005, 14(5):1157-1164.
- [3] Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe, 2004[J]. *Ann Oncol*, 2005, 16(3):481-488.
- [4] Christensen ND, Reed CA, Cladel NM, et al. Monoclonal antibodies to HPV-6 L1 virus-like particles identify conformational and linear neutralizing epitopes on HPV-11 in addition to type-specific epitopes on HPV-6[J]. *Virology*, 1996, 224(2):477-486.
- [5] Abba MC, Gomez MA, Golijow CD. Human papillomavirus genotype distribution in cervical infections among women in La Plata, Argentina[J]. *Rev Argent Microbiol*, 2003, 35(2):74-79.
- [6] Grce M, Husnjak K, Skerlev M, et al. Detection and typing of human papillomaviruses by means of polymerase chain reaction and fragment length polymorphism in male genital lesions[J]. *Anticancer Res*, 2000, 20(3B):2097-2102.
- [7] 洪少林, 王家璧, 李平川, 等. 尖锐湿疣病变的人乳头瘤病毒6型L1序列多态性分析[J]. *病毒学报*, 2002, 18(2):102-107.
- [8] 蒋明军, 王书崎, 龚向东, 等. 尖锐湿疣皮损中人乳头瘤病毒基因分型研究[J]. *中华皮肤科杂志*, 2005, 38(5):262-264.
- [9] 史庭燕, 赵秀丽, 施燕峰, 等. 应用树突状DNA杂交(DDH)对生殖道尖锐湿疣中HPV DNA的分型和检测[J]. *病毒学报*, 2004, 20:12-16.
- [10] 孙爱华, 徐莹, 冯燕, 等. 尖锐湿疣组织中人乳头瘤病毒6和11型的感染率及其L1基因的表达[J]. *中华流行病学杂志*, 2006, 27(2):150-153.
- [11] Icenogle JP, Sathya P, Miller DL, et al. Nucleotide and amino acid sequence variation in the L1 and E7 open reading frames of human papillomavirus type 6 and type 16[J]. *Virology*, 1991, 184(1):101-107.
- [12] Caparros-Wanderley W, Savage N, Hill-Perkins M, et al. Intratype sequence variation among clinical isolates of the human papillomavirus type 6 L1 ORF: Clustering of mutations and identification of a frequent amino acid sequence variant[J]. *J Gen Virol*, 1999, 80(Pt 4):1025-1033.
- [13] 庄敏, 谷鸿喜, 魏兰兰, 等. 尖锐湿疣组织中HPV型别检测及HPV11型L1基因的克隆与测序[J]. *中国皮肤性病杂志*, 2005, 19(9):519-521.

(本文编辑: 毛文明)

尖锐湿疣组织HPV6b和11型L1基因多态性及蛋白特性分析

作者: [欧琴](#), [石朝辉](#), [朱珊珊](#), [张丽芳](#), [OU Qin](#), [SHI Zhao-hui](#), [ZHU Shan-li](#), [ZIIANG Li-fang](#)

作者单位: [欧琴, OU Qin \(鄱阳医学院, 微生物学教研室, 湖北, 十堰, 442000\)](#), [石朝辉, 朱珊珊, 张丽芳, SHI Zhao-hui, ZHU Shan-li, ZIIANG Li-fang \(温州医学院, 微生物学和免疫学教研室, 浙江, 温州, 325035\)](#)

刊名: [温州医学院学报](#) 

英文刊名: [JOURNAL OF WENZHOU MEDICAL COLLEGE](#)

年, 卷(期): 2008, 38 (5)

被引用次数: 1次

参考文献(13条)

1. [Pisani P;Parkin DM;Bray F](#) [Estimates of the worldwide mortality from 25 cancers in 1990](#)[外文期刊] 1999 (01)
2. [Clifford GM;Rana RK;Franceschi S](#) [Human papillomavirus genotype distribution in low-grade cervical lesions:comparison by geographic region and with cervical cancer](#) 2005 (05)
3. [Boyle P;Ferlay J](#) [Cancer incidence and mortality in Europe, 2004](#)[外文期刊] 2005 (03)
4. [Christensen ND;Reed CA;Cladel NM](#) [Monoclonal antibodies to HPV-6 L1 virus-like particles identify conformational and linear neutralizing epitopes on HPV-11 in addition to type-specific epitopes on HPV-6](#) 1996 (02)
5. [Abba MC;Gomez MA;Golijow CD](#) [Human papillomavirus genotype distribution in cervical infections among woman in La Plata, Argentina](#) 2003 (02)
6. [Grce M;Husnjak K;Skerlev MO](#) [Detection and typing of human papillomaviruses by means of polymerase chain reaction and fragment length polymorphism in male genital lesions](#)[外文期刊] 2000 (3B)
7. [洪少林;王家璧;李平川](#) [尖锐湿疣病变的人乳头瘤病毒型L1序列多态性分析](#)[期刊论文]-[病毒学报](#) 2002 (02)
8. [蒋明军;王书崎;龚向东](#) [尖锐湿疣皮损中人乳头瘤病毒基因分型研究](#)[期刊论文]-[中华皮肤科杂志](#) 2005 (05)
9. [史庭燕;赵秀丽;施燕峰](#) [应用树突状DNA杂交 \(DDH\) 对生殖道尖锐湿疣中HPV DNA的分型和检测](#)[期刊论文]-[病毒学报](#) 2004 (1)
10. [孙爱华;徐莹;冯燕](#) [尖锐湿疣组织中乳头瘤病毒6和11型的感染率及其L1基因的表](#)[期刊论文]-[中华流行病学杂志](#) 2006 (02)
11. [Icenogle JP;Sathya P;Miller DL](#) [Nucleotide and amino acid sequence variation in the L1 and E7 open reading frames of human papillomavirus type 6 and type 16](#) 1991 (01)
12. [Caparros-Wanderley W;Savage N;Hill-Perkins M](#) [Intratype sequence variation among clinical isolates of the human papillomavirus type 6 L1 ORF:Clustering of mutations and identification of a frequent amino acid sequence variant](#) 1999
13. [庄敏;谷鸿喜;魏兰兰](#) [尖锐湿疣组织中HPV型别检测及HPV11型L1基因的克隆与测序](#)[期刊论文]-[中国皮肤性病学杂志](#) 2005 (09)

本文读者也读过(10条)

1. [刘冬先. 谭凌玲. 江文. 陈兴平. 陈映玲. LIU Dong-xian. TAN Ling-ling. JIANG Wen. CHEN Xing-pin. CHEN Yin-lin](#) [卡介菌多糖核酸对尖锐湿疣患者外周血TCR \$\gamma\$ \$\delta\$ +T细胞的影响及临床疗效](#)[期刊论文]-[中国医师杂志](#) 2008, 10 (2)
2. [胡元庆. 路振香. 张训海. 金光明. 陈会良. HU Yuan-qing. LU Zhen-xiang. ZHANG Xun-hai. JIN Guang-ming. CHEN](#)

Hui-liang 鸡源NDV WF00C株F基因的测序与蛋白特性分析[期刊论文]-安徽科技学院学报2009, 23(1)

3. 王健, 赵巍, 王娅娜, 丁淑琴, WANG Jian, ZHAO Wei, WANG Ya-na, DING Shu-qin 宁夏人细粒棘球蚴延伸因子-1重组蛋白特性分析及抗原表位预测[期刊论文]-中国药理学杂志2008, 43(9)
4. 朱珊珊, 李文姝, 陈韶, 钟晓芝, 王鹏飞, 石朝辉, 张丽芳 密码子优化和蛋白加强免疫对CT-MOMP多表位基因重组质粒免疫原性的影响[会议论文]-2007
5. 袁江, 刘志军 白癣风与基因多态性的相关性研究进展[期刊论文]-中国麻风皮肤病杂志2008, 24(12)
6. 陈俊, 董海艳, 朱珊珊, 欧琴, 张丽芳, CHEN Jun, DONG Hai-yan, ZHU Shan-li, OU Qing, ZHANG Li-fang 温州地方株HPV16型L1基因多态性及蛋白特性分析[期刊论文]-温州医学院学报2009, 39(6)
7. 刘玉玲, 郑英, 赵虎, Liu Yuling, Zheng Ying, Zhao Hu 人乳头瘤病毒检测及分型基因芯片制备的初步研究[期刊论文]-中国实用妇科与产科杂志2005, 21(7)
8. 杨建民, 赵德明, 郝永新, 王辉暖, 李宁, YANG Jian-min, ZHAO De-ming, HAO Yong-xin, WANG Hui-nuan, LI Ning 奶牛PrPc结构蛋白多肽合成与免疫学特性分析[期刊论文]-中国兽医杂志2007, 43(1)
9. 尹晔华, 陈善娟, 涂亚庭, YIN Ye-hua, CHENG Shan-juan, TU Ya-ting 核转录因子NF- κ B和血管内皮生长因子在不同病程尖锐湿疣中的表达及其意义[期刊论文]-实用医学杂志2006, 22(18)
10. 蔡丙杰, 尹光文 信号传导和转录激活因子3及血管内皮生长因子在尖锐湿疣组织中的表达及意义[期刊论文]-中国实用医刊2010, 37(15)

引证文献(1条)

1. 陆丽君, 石朝辉, 孟锐锋, 朱珊珊, 肖敏, 张丽芳 密码子优化的HPV6b L1 DNA诱导BALB/c小鼠产生增强的免疫应答[期刊论文]-国际生物制品学杂志 2009(4)

引用本文格式: 欧琴, 石朝辉, 朱珊珊, 张丽芳, OU Qin, SHI Zhao-hui, ZHU Shan-li, ZHANG Li-fang 尖锐湿疣组织HPV6b和11型L1基因多态性及蛋白特性分析[期刊论文]-温州医学院学报 2008(5)