

# HR-HPV 载量和 HR-HPV E6 或 E7 mRNA 在宫颈癌和癌前病变的表达和意义

王玲玲<sup>1</sup>, 吴宗丙<sup>2</sup>, 罗继敏<sup>1</sup>, 朱胜章<sup>1</sup>, 刘运麟<sup>1</sup>

(1. 黔南州人民医院病理科, 贵州 黔南 550008;

2. 黔南州中医院病理科, 贵州 黔南 550008)

**摘要:**目的 观察高危型人乳头瘤病毒(HR-HPV)载量和 HR-HPV E6 与 E7 mRNA 在宫颈癌和癌前病变的表达情况和意义。**方法** 选取 2020 年 5 月-2021 年 5 月在我院诊治的 89 例 HPV 持续感染患者为研究对象, 依据病理组织分为宫颈癌组 ( $n=33$ )、宫颈上皮内瘤变(CIN) I 组( $n=19$ )、CIN II 组( $n=17$ )、CIN III 组( $n=20$ ), 分别行 HR-HPV 载量、HR-HPV E6 或 E7 mRNA 检测, 比较各组 HR-HPV DNA 载量、HR-HPV E6 或 E7 mRNA 检出阳性率和表达水平, 分析不同 HR-HPV 载量各类型宫颈病变的发生率以及不同宫颈病变与 HR-HPV 载量、HR-HPV E6 或 E7 mRNA 的相关性。**结果** 各组 HR-HPV DNA 阳性率均大于阴性率, 宫颈癌组、CIN II 组、CIN III 组 HR-HPV E6 或 E7 mRNA 阳性率均大于阴性率, CIN I 组阳性率小于阴性率, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ); CIN II 组 HR-HPV DNA 载量阳性率与 HR-HPV E6 或 E7 mRNA 比较, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ); 宫颈癌组、CIN III 组 HR-HPV DNA 阳性率、HR-HPV E6 或 E7 mRNA 阳性率均大于 CIN I 组、CIN II 组, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ), 宫颈癌组与 CIN III 组比较, 差异无统计学意义( $P>0.05$ ), 但 CIN II 组大于 CIN I 组, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ); 宫颈癌组、CIN II 组、CIN III 组 HR-HPV DNA 载量、HR-HPV E6 或 E7 mRNA 水平均高于 CIN I 组, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ), 宫颈癌组与 CIN III 组比较, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ); CIN I 组 HR-HPV DNA 载量水平与 CIN II 组比较, 差异无统计学意义( $P>0.05$ ), CIN II 组 HR-HPV E6 或 E7 mRNA 水平高于 CIN I 组, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ); 不同 HR-HPV 载量组, CIN I、CIN II、CIN III 和宫颈癌的发生率比较, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ); HPV E6 或 E7 mRNA 和 HR-HPV DNA 间存在相关性, CIN I、CIN II 与其呈正相关( $P<0.05$ ), CIN III 与宫颈癌无相关性( $P>0.05$ )。**结论** 在宫颈上皮内瘤变 CIN I 阶段, HR-HPV 和 HR-HPV E6 或 E7 mRNA 均开始表达, 且随表达量升高, 病理分级升高, 进一步加速宫颈癌的发生。同时两者存在相关性, 揭示了 HPV 载量与病变严重程度的一致性。

**关键词:** HR-HPV; mRNA; 宫颈癌; 癌前病变

中图分类号: R737.33

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2022.08.023

文章编号: 1006-1959(2022)08-0097-04

## Expression and Significance of HR-HPV Load and HR-HPV E6 or E7 mRNA in Cervical Cancer and Precancerous Lesions

WANG Ling-ling<sup>1</sup>, WU Zong-bing<sup>2</sup>, LUO Ji-min<sup>1</sup>, ZHU Sheng-zhang<sup>1</sup>, LIU Yun-lin<sup>1</sup>

(1. Department of Pathology, the People's Hospital of Qiannan, Qiannan 550008, Guizhou, China;

2. Department of Pathology, Qiannan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Qiannan 550008, Guizhou, China)

**Abstract:** **Objective** To observe the expression and significance of the high risk human papillomavirus (HR-HPV) load and the expression of HR-HPV E6 and E7 mRNA in cervical cancer and precancerous lesions. **Methods** A total of 89 patients with persistent HPV infection diagnosed and treated in our hospital from May 2020 to May 2021 were selected and divided into cervical cancer group ( $n=33$ ), cervical intraepithelial neoplasia (CIN) I group ( $n=19$ ), CIN II group ( $n=17$ ), and CIN III group ( $n=20$ ) according to the pathological tissue. HR-HPV load, HR-HPV E6 or E7 mRNA were detected respectively, and the positive rates and expression levels of HR-HPV DNA load, HR-HPV E6 or E7 mRNA in each group were compared. The incidence of various types of cervical lesions with different HR-HPV loads and the correlation between different cervical lesions and HR-HPV loads, HR-HPV E6 or E7 mRNA were analyzed. **Results** The positive rate of HR-HPV DNA in each group was higher than the negative rate, the positive rate of HR-HPV E6 or E7 mRNA in cervical cancer group, CIN II group and CIN III group was higher than the negative rate, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). There was no significant difference in the positive rate of HR-HPV DNA load between CIN II group and HR-HPV E6 or E7 mRNA ( $P>0.05$ ); the positive rates of HR-HPV DNA and HR-HPV E6 or E7 mRNA in cervical cancer group and CIN III group were higher than those in CIN I group and CIN II group, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ), there was no significant difference between cervical cancer group and CIN III group ( $P>0.05$ ), but the CIN II group was greater than CIN I group, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). The HR-HPV DNA load, HR-HPV E6 or E7 mRNA levels in cervical cancer group, CIN II group and CIN III group were higher than those in CIN I group, and the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ); there was no significant difference between cervical cancer group and CIN III group ( $P>0.05$ ); there was no significant difference in HR-HPV DNA load between CIN I group and CIN II group ( $P>0.05$ ); the mRNA levels of HR-HPV E6 or E7 in CIN II group were higher than those in CIN I group, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). There was significant difference in the incidence of CIN I, CIN II, CIN III and cervical cancer among different HR-HPV loading groups ( $P<0.05$ ). There was a correlation between HPV E6 or E7 mRNA and HR-HPV DNA, and CIN I and CIN II were positively correlated ( $P<0.05$ ), there was no correlation between CIN III and cervical cancer ( $P>0.05$ ). **Conclusion** In the CIN I stage of cervical intraepithelial neoplasia, HR-HPV and HR-HPV E6 or E7 mRNA begin to be expressed, and with the increase of expression and pathological grade, the occurrence of cervical cancer is further accelerated. At the same time, there is a correlation between the HR-HPV and HR-HPV E6 or E7 mRNA, revealing the consistency between HPV load and the severity of lesions.

**Key words:** HR-HPV; mRNA; Cervical cancer; Precancerous lesion

作者简介: 王玲玲(1989-), 女, 贵州福泉人, 硕士, 主治医师, 主要从事病理诊断研究

宫颈癌(cervical cancer)是临床常见的恶性肿瘤之一,也是目前病因明确且可进行早期诊断和治疗的恶性肿瘤之一<sup>[1]</sup>。但是目前临床尚未形成统一的预防和筛查宫颈癌的标准,其漏诊、误诊率较高<sup>[2]</sup>。研究显示<sup>[3]</sup>,宫颈癌患者癌变组织中几乎都有人乳头状瘤病毒(HPV)的表达,并发现 HPV 感染也是引起宫颈癌的重要因素。由此可见,HPV 感染可能是宫颈癌的启动因子,围绕 HPV 开展相关生物学研究,了解基因表达情况,对宫颈癌癌前病变转化具有重要的价值<sup>[4]</sup>。E6 或 E7 基因是 HPV 主要致癌基因,其荷载量、表达水平等都被认为是癌变进展的重要生物学预警指标<sup>[5]</sup>。目前,临床关于 HR-HPV 载量和 HR-HPV E6 或 E7 mRNA 在宫颈癌和癌前病变中表达情况的相关研究较少,其表达水平与宫颈癌的相关性还需要不断探索<sup>[6]</sup>。本研究结合 2020 年 5 月-2021 年 5 月在我院诊治的 89 例 HPV 持续感染患者的临床资料,探究 HR-HPV 载量和 HR-HPV E6 或 E7 mRNA 在宫颈癌和癌前病变的表达和意义,现报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 5 月-2021 年 5 月在黔南州人民医院诊治的 89 例 HPV 持续感染患者为研究对象,年龄 33~64 岁,平均年龄(46.12±2.93)岁。依据病理组织分为宫颈癌组( $n=33$ )、宫颈上皮内瘤变(CIN) I 组( $n=19$ )、CIN II 组( $n=17$ )、CIN III 组( $n=20$ ),各组年龄比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。本研究经过医院伦理委员会批准,患者自愿参加本研究,并签署知情同意书。

1.2 纳入和排除标准 纳入标准:①均符合临床宫颈癌前病变 CIN 和宫颈癌诊断标准<sup>[7]</sup>;②均经病理学诊断确诊<sup>[8]</sup>;③纳入患者均为女性。排除标准:①合并严重器质性疾病者;②合并恶性肿瘤、自身免疫学疾病;③HIV 阳性<sup>[9]</sup>;④合并子宫或宫颈切除史。

1.3 方法 各组患者分别进行 HR-HPV 载量、HR-HPV E6 或 E7 mRNA 检测。

1.3.1 HR-HPV 载量 采用 PCR 荧光法,应用 PCR 扩增仪(Genesy96T,天隆科技)和 HR-HPV 核酸定量检测试剂盒,试剂盒均由上海生物科技有限公司提供,主要包括 16、18、31、33、45、52、56、58 型。于月经后半周期进行取样,采用阴道窥器暴露宫颈阴道部,干棉球拭净宫颈口过多黏液、血液、分泌物,贴紧宫颈口,将刷头置于宫颈管,顺时针旋转 3~5 圈,停留 5 s 取出,取下刷头,浸泡于含液基细胞学保存液的瓶中送检<sup>[10]</sup>。所有操作严格按照说明书进行,依据 HR-HPV 载量分组:低载量组: $10^4\sim 10^5$  copies/ml;中载量组: $10^5\sim 10^6$  copies/ml;高载量组: $10^6\sim 10^7$  copies/ml;超高载量组: $>10^7$  copies/ml<sup>[11]</sup>。

1.3.2 HR-HPV E6 或 E7 mRNA 采用 QuantiVirus™ 便携式冷光仪和 HR-HPV E6/E7 mRNA 检测试剂盒,试剂盒有北京生物有限公司提供,包括 16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、66、68 共 14 型。应用支链 DNA 信号扩增法,先将样品离心 5 min,去上清液,加入 2 ml 双蒸水清洗,再次离心,去上清液,加入裂解液混匀,再加入蛋白酶 K,65 °C 孵育 1 h,留取上清,再经过布板、信号放大、添加底物等过程<sup>[12]</sup>,采用冷光仪检测,得到光子数后经软件转化为 mRNA 拷贝数。

1.4 观察指标 比较各组 HR-HPV DNA 载量、HR-HPV E6 或 E7 mRNA 检出阳性率和表达水平;分析不同 HR-HPV 载量(低载量、中载量、高载量、超高载量)的不同类型宫颈病发生率以及不同宫颈病变与 HR-HPV 载量、HR-HPV E6 或 E7 mRNA 的相关性。

1.4.1 CIN 分级<sup>[13]</sup> CIN I:轻度非典型增生,排列不整齐,但仍保持极性,异常增生细胞仅占上皮层 1/3; CIN II:中度非典型增生,排列较紊乱,异常增生细胞占上皮层的 2/3; CIN III:重度非典型增生,失去极性,异常增生细胞扩展至上皮层的 2/3 以上。

1.4.2 检出阳性标准<sup>[14]</sup> HPV DNA:如果增长曲线不呈 S 型或循环阈值(Ct)为空白,则判样品的 HPV DNA 总含量小于检测下限,如果增长曲线呈 S 型且 Ct 值 $<40$ ,HPV DNA $>10^3$  copies/ml 为阳性;mRNA 拷贝数 $\geq 1$  copy/ml 为阳性。

1.5 统计学方法 采用统计软件包 SPSS 21.0 版本对本研究的数据进行统计学处理,符合正态分布的计量资料采用( $\bar{x}\pm s$ )表示,组间比较采用  $t$  检验;计数资料采用 $[n(\%)]$ 表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验;使用 Spearman 进行相关性分析, $P<0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 各组 HR-HPV DNA 载量、HR-HPV E6 或 E7 mRNA 检出阳性率比较 各组 HR-HPV DNA 阳性率均大于阴性率,宫颈癌组、CIN II 组、CIN III 组 HR-HPV E6 或 E7 mRNA 阳性率均大于阴性率,CIN I 组阳性率小于阴性率,差异有统计学意义( $P<0.05$ );CIN II 组 HR-HPV DNA 载量阳性率与 HR-HPV E6 或 E7 mRNA 比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );宫颈癌组、CIN III 组 HR-HPV DNA 阳性率、HR-HPV E6 或 E7 mRNA 阳性率均大于 CIN I 组、CIN II 组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),宫颈癌组 HR-HPV DNA 阳性率、HR-HPV E6 或 E7 mRNA 阳性率与 CIN III 组比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),CIN II 组 HR-HPV DNA 阳性率、HR-HPV E6 或 E7 mRNA 阳性率大于 CIN I 组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 1。

2.2 各组 HR-HPV DNA 载量、HR-HPV E6 或 E7 mRNA 表达水平比较 宫颈癌组、CIN II 组、CIN III 组 HR-HPV DNA 载量、HR-HPV E6 或 E7 mRNA 水平均高于 CIN I 组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );宫颈癌组 HR-HPV DNA 载量、HR-HPV E6 或 E7 mRNA 水平与 CIN III 组比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );CIN I 组 HR-HPV DNA 载量水平与 CIN II

组比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),CIN II 组 HR-HPV E6 或 E7 mRNA 水平高于 CIN I 组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 2。

2.3 不同 HR-HPV 载量的患者不同类型宫颈病变发生率比较 不同 HR-HPV 载量的患者 CIN I、CIN II、CIN III 和宫颈癌的发生率比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 3。

表 1 各组 HR-HPV DNA 载量、HR-HPV E6 或 E7 mRNA 检出阳性率比较[n(%)]

组别	n	HR-HPV DNA		HR-HPV E6 或 E7 mRNA		$\chi^2$	P
		阳性	阴性	阳性	阴性		
宫颈癌组	33	18(54.55)	15(45.45)	12(36.36)	21(63.63)	5.302	0.028
CIN I 组	19	12(63.16)	7(36.84)	13(68.42)	6(31.57)	0.563	0.416
CIN II 组	17	14(82.35)	3(17.64)	16(94.12)	1(5.88)	8.973	0.005
CIN III 组	20	17(85.00)	3(15.00)	19(95.00)	1(5.00)	12.086	0.000

表 2 各组 HR-HPV DNA 载量、HR-HPV E6 或 E7 mRNA 表达水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	HR-HPV DNA	HR-HPV E6 或 E7 mRNA
宫颈癌组	33	4.01 $\pm$ 2.31 <sup>*△</sup>	75 099.20 $\pm$ 899.30 <sup>*△</sup>
CIN I 组	19	2.40 $\pm$ 1.95 <sup>**</sup>	234.20 $\pm$ 10.45 <sup>△△</sup>
CIN II 组	17	2.49 $\pm$ 1.63 <sup>*</sup>	660.45 $\pm$ 7.89 <sup>*</sup>
CIN III 组	20	4.02 $\pm$ 2.29 <sup>*</sup>	23 319.12 $\pm$ 3870.06 <sup>*</sup>

注:与 CIN I 组比较,\* $P<0.05$ ;与 CIN III 组比较,<sup>△</sup> $P>0.05$ ;与 CIN II 组比较,<sup>\*\*</sup> $P>0.05$ ,<sup>△△</sup> $P<0.05$

表 3 不同 HR-HPV 载量的患者不同类型宫颈病变发生率比较[n(%)]

HR-HPV 载量	n	CIN I	CIN II	CIN III	宫颈癌
低载量	18	5(27.78)	6(33.33)	4(22.22)	2(11.11)
中载量	22	4(18.18)	6(27.27)	3(13.64)	9(40.91)
高载量	30	7(23.33)	3(10.00)	8(26.67)	12(40.00)
超高载量	19	2(10.53)	3(15.79)	4(21.05)	10(52.63)

2.4 不同宫颈病变患者 HR-HPV DNA 和 HPV E6 或 E7 mRNA 的相关性 CIN I、CIN II 患者中 HPV E6 或 E7 mRNA 和 HR-HPV DNA 均呈正相关( $r=0.431$ 、 $0.709$ , $P=0.000$ 、 $0.000$ ),CIN III 与宫颈癌患者中 HPV E6 或 E7 mRNA 和 HR-HPV DNA 无相关性( $r=0.152$ 、 $0.089$ , $P=0.098$ 、 $0.432$ )。

### 3 讨论

宫颈癌生物标志物多种多样,常规 HPV 基因检测灵敏度低,可一定程度降低宫颈癌漏诊率<sup>[15]</sup>。但是由于 HPV 感染的普遍性和自限性,导致 HPV 分型鉴别特异度低,仅能提示感染,不能准备判断是否存在宫颈病变,更无法对其严重程度进行准确判断<sup>[16]</sup>。因此,临床缺乏前瞻性预后指标,可能会错过 CIN 到浸润癌的关键节点。E6 或 E7 基因是 HPV 主要致癌基因,HPV 感染后可将 E6/E7 DNA 整合至宫颈上皮细胞基因,使其获得基因 E6/E7 DNA,并进一步激活,通过宿主细胞转录出 E6/E7 mRNA,进一步

翻译为癌蛋白 E6/E7 DNA<sup>[17]</sup>。因此,HR-HPV 载量和 HR-HPV E6 或 E7 mRNA 在宫颈癌和癌前病变的表达具有重要的价值。

本研究结果显示,各组 HR-HPV DNA 阳性率均大于阴性率,宫颈癌、CIN II、CIN III 各组 HR-HPV E6 或 E7 mRNA 阳性率均大于阴性率,CIN I 组阳性率小于阴性率( $P<0.05$ ),CIN II 组 HR-HPV DNA 载量阳性率与 HR-HPV E6 或 E7 mRNA 基本一致( $P>0.05$ ),提示在比 CIN I 高等级的宫颈上皮内瘤变患者中 HR-HPV E6 或 E7 mRNA 阳性率均大于阴性率。同时,各组 HR-HPV DNA 阳性率均大于阴性率,但是 CIN II 组和 CIN I 组比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),进一步表明 HR-HPV DNA 和 HR-HPV E6 或 E7 mRNA 参与宫颈癌发展,与宫颈病变程度密切相关,但是 HR-HPV DNA 和 HR-HPV E6 或 E7 mRNA 载量与疾病程度有关。本研究结果还显示,宫颈癌组、CIN III 组 HR-HPV DNA 阳性率、

HR-HPV E6 或 E7 mRNA 阳性率均大于 CIN I 组、CIN II 组 ( $P<0.05$ ), 宫颈癌组与 CIN III 组比较, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 但 CIN II 组大于 CIN I 组 ( $P<0.05$ ), 表明随着宫颈上皮内瘤变等级的升高, HR-HPV DNA、HR-HPV E6 或 E7 mRNA 阳性率有升高的趋势, 但是 CIN III 和宫颈癌差异不明显。因此, 临床可通过检测 HR-HPV DNA、HR-HPV E6 或 E7 mRNA 阳性率对宫颈癌和癌前病变进行筛查, 初步对宫颈病变进行分级。宫颈癌组、CIN II 组、CIN III 组 HR-HPV DNA 载量、HR-HPV E6 或 E7 mRNA 水平均高于 CIN I 组 ( $P<0.05$ ), 宫颈癌组与 CIN III 组比较、CIN I 组 HR-HPV DNA 载量水平与 CIN II 组比较, 差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ ), CIN II 组 HR-HPV E6 或 E7 mRNA 水平高于 CIN I 组, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ), 表明 HR-HPV DNA、HR-HPV E6 或 E7 mRNA 表达水平在不同疾病程度中的表达不同。但是在 CIN I 和 CIN II 之间存在的差异, 而 CIN III 和宫颈癌之间差异不明显。分析认为可能由于 CIN III 患者的 HR-HPV DNA、HR-HPV E6 或 E7 mRNA 已经处于较高水平表达, 与宫颈癌存在较多的交叉重叠情况, 从而差异分布不显著<sup>[18]</sup>。因此, 临床可通过检测 HR-HPV DNA、HR-HPV E6 或 E7 mRNA 表达水平, 来鉴别宫颈癌与癌前病变, 为临床的预防和治疗提供参考依据。

本研究显示, 不同 HR-HPV 载量患者 CIN I、CIN II、CIN III 和宫颈癌的发生率比较, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ), 表明不同 HR-HPV 载量的患者不同宫颈病变比例存在差异, 其中超高载量的患者变化最为明显。分析认为可能是由于宫颈癌病毒载量相对较高, 其变化趋势相对更显著<sup>[19]</sup>。此外, HPV E6 或 E7 mRNA 和 HR-HPV DNA 间存一定的相关性, 在 CIN I、CIN II 患者中, HPV E6 或 E7 mRNA 与 HR-HPV DNA 呈正相关, CIN III 与宫颈癌患者中两者无相关性, 该结论与吴萍等<sup>[20]</sup>的报道相似。因此, 临床定量测定 HPV E6 或 E7 mRNA 和 HR-HPV DNA, 可一定程度提高宫颈病变的灵敏度, 但是具体的诊断效能还需要进一步的临床研究证实。

综上所述, 对于持续 HPV 感染的患者, 应动态监测 HPV E6 或 E7 mRNA 和 HR-HPV DNA 水平; 对于较高 HPV 负荷的患者, 通常提示高级别 (CIN II 以上) 以及严重宫颈病变可能性增加, 需要加强监测和随访, 以最大化提高 HPV 清除率, 改善患者预后。

#### 参考文献:

- [1] 李婷媛, 吴泽妮, 姜明月, 等. 不同感染状态下高危型人乳头状瘤病毒载量与子宫颈病变发生的关系 [J]. 中华肿瘤杂志, 2018, 40(6): 475-480.
- [2] 夏艳, 金志军, 倪云翔, 等. 上海市人乳头瘤病毒感染及病毒分型与宫颈病变的探讨 [J]. 第二军医大学学报, 2017, 38(12): 1526-1531.

- [3] 应亚君, 张建民, 林艳. 温岭市已婚女性宫颈癌筛查结果分析 [J]. 预防医学, 2018, 30(3): 306-307, 310.
- [4] Zhang JJ, Cao XC, Zheng XY, et al. Feasibility study of a human papillomavirus E6 and E7 oncoprotein test for the diagnosis of cervical precancer and cancer [J]. J Int Med Res, 2018, 46(3): 1033-1042.
- [5] Hong D, Liu J, Hu Y, et al. Viral E6 is overexpressed via high viral load in invasive cervical cancer with episomal HPV16 [J]. BMC Cancer, 2017, 17(1): 136.
- [6] 李凤艳, 于利君. 高危型人乳头瘤病毒载量与宫颈癌前病变及宫颈癌的相关性分析 [J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(16): 3735-3737.
- [7] 杨小凤, 刘芳, 武明莉, 等. p16 和 Ki-67 蛋白在宫颈组织中的表达及其对宫颈早期癌变的预警作用 [J]. 广东医学, 2017, 28(17): 2641-2644.
- [8] 王宁. 农村妇女宫颈癌前病变筛查结果及预防干预对策 [J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(16): 3211-3213.
- [9] 卢丽华, 章武战. 液基细胞学联合人类乳头瘤病毒 DNA 分型检测在宫颈癌前病变筛查中的应用 [J]. 中国基层医药, 2017, 24(8): 1261-1264.
- [10] 夏作利. HPV E6 /E7 mRNA 联合液基细胞学检测在宫颈癌前病变筛查中的意义 [D]. 温州: 温州医科大学, 2016.
- [11] 沈晓斌, 包磊, 詹莹. HPV 检测在宫颈癌前病变筛查策略中的作用探讨 [J]. 中国妇幼保健研究, 2018, 29(10): 1345-1348.
- [12] 许惠忠, 石卫武, 徐玖飞, 等. HPV 基因分型在宫颈癌筛查风险分层管理中的价值 [J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2016, 30(1): 14-18.
- [13] Shi WJ, Liu H, Wu D, et al. E6/E7 proteins are potential markers for the screening and diagnosis of cervical pre cancerous lesions and cervical cancer in a Chinese population [J]. Oncol Lett, 2017, 14(5): 6251-6258.
- [14] 王庆华, 赵方辉, 赵昀, 等. 子宫颈癌等人乳头瘤病毒相关疾病免疫预防专家共识 [J]. 中华预防医学杂志, 2019, 53(8): 761-803.
- [15] 冯瑞梅, 陈汶, 乔友林. 高危型人乳头瘤病毒核酸体外检测试剂盒临床功能验证的中美指导原则解读 [J]. 中华肿瘤杂志, 2017, 39(7): 553-557.
- [16] 赵雪莲, 热米拉·热扎克, 胡尚英, 等. 高危型 HPV DNA 单独检测及与薄层液基细胞联合筛查宫颈癌及宫颈高度病变的筛查效果比较 [J]. 中华预防医学杂志, 2018, 52(5): 469-473.
- [17] Ou D, Garberis I, Adam J, et al. Prognostic value of tissue necrosis, hypoxia-related markers and correlation with HPV status in head and neck cancer patients treated with bioor chemo-radiotherapy [J]. Radiother Oncol, 2018, 126(1): 116-124.
- [18] 李俐, 丁玲, 吕元婧, 等. 阴道微环境改变与 HPV16 感染在宫颈上皮内瘤变中的作用及其交互效应 [J]. 中华流行病学杂志, 2018, 39(11): 1486-1490.
- [19] 潘智茵, 王刚, 林铁成, 等. FRD 联合 HR-HPV DNA、HPV E6/E7 mRNA 检测对宫颈上皮内瘤变的诊断意义 [J]. 国际检验医学杂志, 2022, 43(1): 56-58.
- [20] 吴萍, 王琳, 张秋红, 等. 宫颈 E6 /E7 mRNA 联合 TCT 检查在一般妇女宫颈病变早期筛查中的应用 [J]. 中华全科医学, 2018, 16(2): 258-260.

收稿日期: 2022-03-17; 修回日期: 2022-03-27

编辑/成森