

临床研究

DOI:10.13406/j.cnki.cyx.003169

HPV E6/E7 mRNA 对宫颈上皮内瘤变 I 级转归的预测价值

何 萍,周德平

(重庆医科大学附属妇女儿童医院/重庆市妇幼保健院妇产科,重庆 400112)

【摘要】目的:评估人乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV)E6/E7 mRNA 预测宫颈上皮内瘤变 I 级(cervical intraepithelial neoplasia grade I, CIN I)转归的应用价值。**方法:**选取2017年10月至2020年3月在重庆医科大学附属妇女儿童医院妇科门诊就诊,液基细胞学检测(thinprep cytology test, TCT)、HPV DNA 检测和 HPV E6/E7 mRNA 检测中一项结果异常行阴道镜检查,病检结果为 CIN I 的患者208例,1年后复查TCT、HPV DNA、HPV E6/E7 mRNA,检测中一项结果异常再次阴道镜下行宫颈活检,随访患者病变消退、持续存在或进展,分析 HPV E6/E7 mRNA 对宫颈上皮内瘤变 I 级进展风险的预测价值。**结果:**①208例 CIN I 患者中有17例进展为 CIN II 或 CIN III,进展率8.2%,进展患者中 TCT 阳性率为58.8%、HPV DNA 阳性率为100%, HPV E6/E7 mRNA 阳性率为100%;②Cox 回归分析中, TCT 的风险比(hazard ratio, HR)为9.184, HPV DNA 的 HR 为158.675, HPV E6/E7 mRNA 的 HR 为293.650,说明 HPV E6/E7 mRNA 对 CIN I 进展的预测价值最大;③HPV DNA 和 HPV E6/E7 mRNA 的敏感度最高, TCT 的特异度最高, HPV E6/E7 mRNA 特异度次之, HPV DNA 的特异度较差, HPV E6/E7 mRNA 既有最高的敏感度,又有较高的特异度;④TCT 的受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线下面积(area under the curve, AUC)为0.633, HPV DNA 的 AUC 为0.427, HPV E6/E7 mRNA 的 AUC 为0.772,说明 HPV E6/E7 mRNA 对 CIN I 进展的诊断价值最大。两两联合检测中, HPV DNA 联合 HPV E6/E7 mRNA 的 ROC 曲线下 AUC 为0.777, HPV DNA 联合 TCT 的 ROC 曲线下 AUC 为0.728, HPV E6/E7 mRNA 联合 TCT 的 ROC 曲线下 AUC 为0.839,说明 HPV E6/E7 mRNA 联合 TCT 对 CIN I 进展的诊断价值最大。**结论:**HPV E6/E7 mRNA 检测对预测 CIN I 转归有一定意义,可用于 CIN I 的随访分流管理,值得在临床推广和应用。

【关键词】人乳头瘤病毒;DNA;E6/E7 mRNA;宫颈上皮内瘤变 I 级;预测价值

【中图分类号】R711.74

【文献标志码】A

【收稿日期】2022-09-15

Predictive value of HPV E6/E7 mRNA for the outcome of cervical intraepithelial neoplasia grade 1

He Ping, Zhou Deping

(Department of Gynaecology and Obstetrics, Women and Children's Hospital of Chongqing Medical University/
Chongqing Health Center for Women and Children)

【Abstract】Objective: To evaluate the application value of human papilloma virus (HPV) E6/E7 mRNA in predicting the outcome of cervical intraepithelial neoplasia grade I (CIN I). **Methods:** From October 2017 to March 2020, a total of 208 patients admitted to the Outpatient Department of Chongqing Health Center for Women and Children with abnormalities in one of the results of thinprep cytology test (TCT), HPV DNA and HPV E6/E7 mRNA tests and then diagnosed as CIN I by colposcopy were randomly selected. A year later, these patients were retested of TCT, HPV DNA and HPV E6/E7 mRNA tests. Cervical biopsy was performed through colposcopy again for one abnormal result. Patients were followed up for regression, persistence, or progression of the lesion. It was in this way that we tried to analyze the predictive value of HPV E6/E7 mRNA for the risk of progression of CIN I. **Results:** ① Among the 208 patients with CIN I, 17 patients progressed to CIN II or CIN III, with progression rate of 8.2%. The positive rate of TCT was 58.8%, and the positive rate of both HPV DNA and HPV E6/E7 mRNA was 100% in patients with progression. ② The hazard ratio (HR) value of TCT, HPV DNA, and HPV E6/E7 mRNA in the Cox regression analysis was 9.184, 158.675, and 293.650, respectively. The HR value of HPV E6/E7 mRNA was the highest, indicating that HPV E6/E7 mRNA had the greatest predictive value for CIN I progression. ③ HPV DNA and HPV E6/E7 mRNA had the highest sensitivity. TCT

作者介绍:何 萍, Email: 836089062@qq.com,
研究方向:宫颈疾病和生殖道感染。

通信作者:周德平, Email: heping750622@163.com。

基金项目:重庆市科委资助项目(编号: cstc2017shmsA130078)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20230220.0905.004.html>
(2023-02-21)

had the highest specificity, followed by the HPV E6/E7 mRNA. HPV DNA had poor specificity. Thus, HPV E6/E7 mRNA had both the highest sensitivity and high specificity. ④The area under the curve (AUC) value of TCT, HPV DNA, and HPV E6/E7 mRNA in the ROC curve was 0.633, 0.427, and 0.772, respectively. The AUC value of HPV E6/E7 mRNA was the highest, indicating that HPV E6/E7 mRNA had the greatest diagnostic value for CIN I progression. The AUC value of HPV DNA combined with HPV E6/E7 mRNA, HPV DNA combined with TCT, and HPV E6/E7 mRNA combined with TCT in the ROC curve was 0.777, 0.728, and 0.839, respectively. The AUC value of HPV E6/E7 mRNA combined with TCT was the highest, indicating that HPV E6/E7 mRNA combined with TCT had the greatest diagnostic value for CIN I progression. **Conclusion:** The HPV E6/E7 mRNA test has certain significance in predicting the outcome of CIN I, which can be used for the follow-up shunt management of CIN I, and is worthy of clinical promotion and application.

[Key words] human papilloma virus; DNA; E6/E7 mRNA; cervical intraepithelial neoplasia grade I; predictive value

宫颈癌是女性最常见的恶性肿瘤之一,其病死率仅次于乳腺癌及肺癌。宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)是与宫颈浸润癌密切相关的一组癌前病变,反映宫颈癌发生发展的连续过程。CIN I 通常被认为是致癌性或非致癌性人乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV)感染的组织病理学表现,CIN I 主要以随访的方式进行临床观察^[1]。有报道指出,CIN I 有 64.6% 自然消退,19.8% 持续存在,进展的比例为 15.6% 左右^[2]。目前还没有检测手段识别哪些 CIN I 可自然消退,哪些持续不变或哪些进展。有研究认为,HPV E6/E7 mRNA 表达水平高代表向高级病变进展,临床也可以依据该变化对患者病变程度进行初步评估^[3]。现以重庆医科大学附属妇女儿童医院 208 例有完整随访临床资料的 CIN I 患者为研究对象,探讨 HPV E6/E7 mRNA 检测对 CIN I 进展的预测价值,可望作为 CIN I 患者随访分流的一个有效指标。

1 研究对象和实验方法

1.1 研究对象

2017 年 10 月至 2020 年 3 月在重庆医科大学附属妇女儿童医院妇科门诊就诊的 21~65 岁有性生活女性,平均年龄(39.6 ± 14.1)岁,行液基细胞学检测(thinprep cytology test, TCT)、HPV DNA 检测和 HPV E6/E7 mRNA 检测,其中一项结果异常者行阴道镜检查,宫颈活检结果提示 CIN I 患者 208 例。本研究经医院伦理委员会批准和患者知情同意。

1.2 入组标准

21~65 岁有性生活的妇女,既往无宫颈癌及癌前病变病史,不合并其他部位恶性肿瘤。建档信息问卷包括基本信息、月经及婚育史、避孕史、既往疾病史、肿瘤家族史、性行

为、生活饮食习惯、家庭收入和教育背景等。采取封闭式问卷,调查对象为自愿参加,并签署知情同意书。

1.3 实验方法

1.3.1 TCT 月经干净 3 d 后采集标本,采用专用宫颈刷插入子宫颈口,在宫颈外口鳞柱状上皮交界处,均匀旋转 5 周,取出宫颈刷,立即放入细胞保存液中充分漂洗。标本经 Thinprep 2000 系统程序化处理、制片、染色,由病理医师阅片诊断。细胞学诊断标准采用 2001 版贝塞斯达系统(the Bethesda system, TBS)分类法,选取诊断为良性反应性改变、未明确诊断意义的不典型鳞状细胞(atypical squamous cell of undetermined significance, ASCUS)、低度鳞状上皮内病变(low-grade squamous intraepithelial lesion, LSIL)患者为研究对象,其中良性反应性改变患者为阴性结果,其余患者为阳性结果。

1.3.2 HPV DNA 分型定量检测 月经干净后采样,采集标本前 3 d 内禁止性生活。将宫颈采样刷伸入宫颈口鳞柱状上皮交界处,顺时针或逆时针旋转 3~5 圈采集宫颈脱落细胞,将标本采集器刷头推入标本固定液内。行 HPV 分型定量检测(包括 13 种高危型:HPV16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、68;5 种中危型:HPV26、53、66、73、82;3 种低危型:HPV6、11、81)。

1.3.3 HPV E6/E7 mRNA 检测 采用宫颈专用刷于宫颈鳞、柱交界部位逆时针旋转 5 周,停留 10 s,将得到的标本置于标本保存管中。结果经电脑软件换算为拷贝数,以 HPV E6/E7 mRNA 拷贝数<1 拷贝/mL 为阴性,≥1 拷贝/mL 为阳性。

1.3.4 阴道镜检查及宫颈活检 由专业阴道镜医师完成阴道镜检查及评估,按照 2010 阴道镜最新诊断标准及术语评估下生殖道病变。电子阴道镜检查结果异常者行选择性多点组织活检,必要时加行宫颈管搔刮。病理学结果分宫颈炎、CIN I、CIN II、CIN III、宫颈浸润癌。病理诊断为金标准,以 CIN I 患者为研究对象,1 年后随访 TCT、HPV DNA、HPV E6/E7 mRNA,其中一项检查结果异常并再次行阴道镜下宫颈活检。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 26.0 软件对数据进行统计分析。计数资料用百分率(%)表示,组间比较采用卡方检验或 Fisher 确切概率法。使用 Cox 回归分析评估 HPV DNA、TCT、HPV E6/E7 mRNA 对疾病进展的预测价值。使用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评估 HPV DNA、TCT、HPV E6/E7 mRNA 对疾病进展的诊断价值。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 CIN I 患者进展为高级别病变 HPV DNA、HPV E6/E7 mRNA、TCT 的阳性率比较

208 例 CIN I 患者中有 17 例进展为高级别病变(CIN II 或 CIN III),进展率为 8.2%。随访 1 年发现,进展患者中 TCT 阳性率为 58.8%, HPV DNA 阳性率为 100%, HPV E6/E7 mRNA 阳性率为 100%, 每组比较均有统计学意义($P<0.001$)。见表 1。

表 1 HPV DNA、HPV E6/E7 mRNA、TCT 阳性与有无进展的比较 (n, %)

| 检测指标 | 无进展 (n=191) | 有进展 (n=17) | χ^2 值 | P 值 |
|-------------------|----------------|---------------|------------|--------|
| HPV DNA 阳性 | 54(28.3) | 17(100.0) | 35.722 | <0.001 |
| HPV E6/E7 mRNA 阳性 | 41(21.5) | 17(100.0) | 47.879 | <0.001 |
| TCT 阳性 | 18(9.4) | 10(58.8) | 32.701 | <0.001 |

2.2 CIN I 患者 HPV DNA、HPV E6/E7 mRNA、TCT 的 Cox 回归分析比较

208 例 CIN I 患者 Cox 回归分析发现, TCT 的风险比(hazard ratio, HR)值为 9.184, HPV DNA 的 HR 值为 158.675, HPV E6/E7 mRNA 的 HR 值为 293.650。HPV E6/E7 mRNA 的 HR 值最大,说明它对 CIN I 进展的预测价值最大。见表 2。

2.3 CIN I 患者 HPV DNA、HPV E6/E7 mRNA、TCT 的敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值比较

208 例 CIN I 患者中, HPV DNA 和 HPV E6/E7 mRNA 敏感度、阴性预测值最高, TCT 稍低, 但 TCT 特异度、阳性预测值最高, HPV E6/E7 mRNA 仅次于 HPV DNA 最差, 由此可得 HPV E6/E7 mRNA 有最高的敏感度、阴性预测值和较高的特异度、阳性预测值。见表 3。

2.4 CIN I 患者 ROC 曲线 TCT、HPV DNA、HPV E6/E7 mRNA、两两联合检测的 AUC 值比较

208 例 CIN I 患者 ROC 曲线的 AUC 值中, TCT 为 0.633, HPV DNA 为 0.427, HPV E6/E7 mRNA 为 0.772。单独 3 种检测方法比较, HPV E6/E7 mRNA 预测进展的诊断价值最大。3 种检测方法两两联合的 AUC 值中, HPV DNA 联合 HPV E6/E7 mRNA 为 0.777, HPV DNA 联合 TCT 为 0.728, HPV E6/E7 mRNA 联合 TCT 为 0.839, 由此可得 TCT 联合 HPV E6/E7 mRNA 检查对 CIN I 预测进展的诊断价值最大。见表 4、图 1。

表 2 HPV DNA、HPV E6/E7 mRNA、TCT 回归分析

| 检测指标 | B | SE | Wald | 显著性 | HR | HR 的 95%CI | |
|----------------|-------|-------|--------|-------|---------|------------|------------|
| | | | | | | 下限 | 上限 |
| HPV DNA | 5.067 | 2.226 | 5.181 | 0.023 | 158.675 | 2.021 | 12 456.236 |
| HPV E6/E7 mRNA | 5.682 | 2.607 | 4.750 | 0.029 | 293.650 | 1.773 | 48 645.696 |
| TCT | 2.217 | 0.493 | 20.246 | 0.000 | 9.184 | 3.496 | 24.126 |

表 3 HPV DNA、HPV E6/E7 mRNA、TCT 的敏感度和特异度

| 组别 | 敏感度 | 特异度 | 正确指数 | 符合率 | 阳性预测值 | 阴性预测值 |
|----------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| HPV DNA | 1.000 | 0.000 | 0.658 | 0.740 | 0.717 | 1.000 |
| HPV E6/E7 mRNA | 1.000 | 0.545 | 0.721 | 0.802 | 0.785 | 1.000 |
| TCT | 0.706 | 0.560 | 0.865 | 0.879 | 0.905 | 0.588 |

表 4 TCT、HPV DNA、HPV E6/E7 mRNA、两两联合检测的 ROC-AUC

| 检测指标 | 敏感度 | 特异度 | cut off 值 | ROC-AUC | |
|------------------------|-------|-------|-----------|--------------------|--------|
| | | | | AUC(95%CI) | P 值 |
| HPV DNA | 1.000 | 0.000 | 0.000 | 0.427(0.301~0.553) | 0.317 |
| HPV E6/E7 mRNA | 1.000 | 0.545 | 1.500 | 0.772(0.695~0.850) | <0.001 |
| TCT | 0.706 | 0.560 | 1.500 | 0.633(0.500~0.767) | 0.069 |
| HPV DNA+ HPV E6/E7mRNA | 1.000 | 0.555 | 0.083 | 0.777(0.701~0.854) | <0.001 |
| HPV+ TCT | 0.706 | 0.707 | 0.110 | 0.728(0.614~0.842) | 0.002 |
| E6E7+ TCT | 1.000 | 0.545 | 0.044 | 0.839(0.770~0.908) | <0.001 |

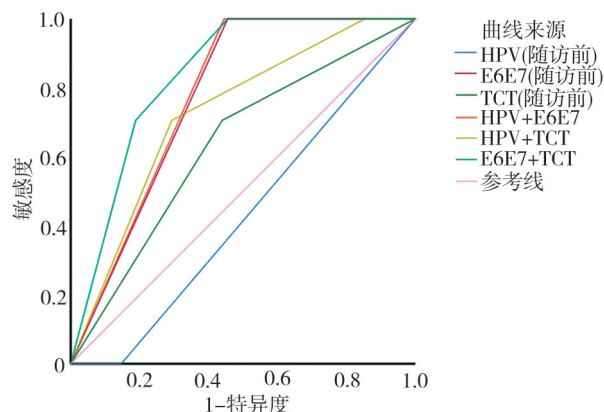


图1 TCT、HPV DNA、HPV E6/E7 mRNA、两两联合检测的 ROC 曲线

3 讨论

现已明确宫颈癌与 CIN 的发生发展主要由高危型 HPV 持续感染所致。HPV DNA 检测只是病因学诊断,虽然具有较高的敏感度,但特异度相对较低^[4],不能判断宫颈 HPV 的感染阶段以及病毒癌基因的活性。研究认为,HPV 的致癌机制是持续感染 HPV 以及机体免疫功能下降和宫颈局部微环境改变因素使 HPV DNA 整合于宿主染色体脆位区,引起 E6 和 E7 种癌基因过表达,在其他辅助致癌因素协同作用下通过抑制 p53、Rb 等抑癌基因功能,端粒酶活性激活,抑制细胞凋亡和逃逸正常免疫监视等机制最终导致细胞周期失控并最终永生化为癌细胞。因此,HPV 的致癌作用与 HPV DNA 基因组的整合有关,HPV DNA 在宫颈良性病变中主要以游离状态存在,在恶性病变中以整合状态为主^[5]。HPV 本身没有 RNA,只有将其 E6/E7 DNA 整合入宿主细胞内才可转录 E6/E7 mRNA,因此,只要检测到 E6/E7 mRNA,即说明 HPV 癌基因已整合入受感染细胞,并有可能逐步发展为恶性病变。对宫颈癌细胞系及癌组织样本的研究均表明,E6/E7 基因的持续性表达是宫颈上皮细胞发生恶性转化及持续进展为宫颈浸润癌的必要条件^[6-7]。

宫颈癌的发生过程可划分为不同的阶段,主要包括 HPV 持续感染—CIN I—CIN II—CIN III—宫颈癌等,其中 CIN I 环节很关键,也和宫颈癌发生存在密切关系,因此 CIN I 的治疗及随访对宫颈癌的预防具有极为重要的意义。CIN I 在大多数个体为 HPV (包括高危型及低危型)一过性感染,持续约 1

年,大部分可被机体免疫系统清除,所以 CIN I 并非单向的病理生理学发展过程,具有较高的自然转归率^[8]。既往受对 CIN I 认识误区的影响,存在 CIN I 过度治疗的现象。美国《阴道镜与子宫颈病理协会 (American Society of Colposcopy & Cervical Pathology ASCCP) 处理指南 (2006)》推荐:对于阴道镜检查结果满意的 CIN I,强调单纯随访,细胞学随诊为唯一被推荐的处理选择。但目前还无检测手段识别哪些 CIN I 可自然消退、哪些持续不变或哪些进展,患者在随访过程中容易出现紧张焦虑情绪或失访率较高等负面因素。另外,即使满意的阴道镜下宫颈多点活检亦可漏诊部分 CIN II 或 CIN III,甚至宫颈浸润癌,故单纯随访存在一定医疗风险。目前临床推荐对 CIN I 患者的随访采取 TCT 联合 HPV DNA 检查。但是 TCT 依赖医师对细胞形态学的主观判断,缺少客观标准,容易受主观因素影响及受制于取材质量而造成诊断结果不明确,使 TCT 准确性存在一定局限性,有漏诊高级别病变的可能^[9]。另有一项对初次诊断 CIN I 不采取治疗,仅对生活方式进行随访干预 2 年的研究发现,高危型 HPV 阳性与阴性的转归结局无统计学差异^[10]。因此,临床中希望能够引入一种检测手段来制定分流分层的精细诊治方案,提高有效转诊率,避免过度治疗及有可能引起的并发症。叶建红等^[11]研究发现,当宫颈病变进展时 HPV E6/E7 mRNA 表达水平明显增高。Pruski D 等^[12]研究表明,HPV E6/E7 mRNA 水平与肿瘤病变和宫颈癌进展具有高度相关性、高敏感性和特异性。

目前,HPV E6/E7 mRNA 评估 CIN I 转归预测价值的研究在国内外均未见报道。本研究发现 208 例 CIN I 患者中有 17 例进展为 CIN II 或 CIN III,进展率为 8.2%,随访 1 年观察发现进展患者中 TCT 阳性率为 58.8%、HPV DNA 阳性率为 100%,HPV E6/E7 mRNA 阳性率为 100%,进展为高级别病变的患者 HPV DNA 和 HPV E6/E7 mRNA 均为阳性。对 TCT、HPV E6/E7 mRNA、HPV DNA 进行 Cox 回归分析发现,HPV E6/E7 mRNA 的 HR 值远远大于 TCT 和 HPV DNA,由此可得 HPV E6/E7 mRNA 对 CIN I 进展到高级别病变的预测价值最大。CIN I 患者的随访中,HPV DNA 和 HPV E6/E7 mRNA 敏感度最高,而 TCT 敏感度较低而特异度最高,HPV E6/E7 mRNA 特异度次之,HPV DNA 的特异度最差。虽然 TCT 的

特异度最好,阳性预测值最高,但它的敏感度较低,而 HPV DNA 敏感度较高,但是特异度差,综合以上考虑 HPV E6/E7 mRNA 有最高的敏感度,又具有较高的特异度,用于 CIN I 患者预后的诊断价值最大。ROC 曲线中发现 3 个检测指标中 HPV E6/E7 mRNA 的 AUC 最大,因此 HPV E6/E7 mRNA 预测 CIN I 患者进展的诊断价值最大,从中推测在 CIN I 患者中如果 TCT 或 HPV DNA 异常,但 HPV E6/E7 mRNA 阴性,进展为高级别病变的可能性更小,这样可以缓解患者紧张、焦虑的情绪。本研究还发现在 3 种方法两两联合检测 ROC 曲线 AUC 中,HPV E6/E7 mRNA 联合 TCT 的 AUC 最大。秦艳等^[13]研究表明,TCT 联合 HPV E6/E7 mRNA 检测 CIN II 及以上病变的诊断灵敏度高达 95%;雷冬梅等^[14]研究表明,TCT 联合高危型 HPV E6/E7 mRNA 检测 CIN II 及以上病变的诊断敏感度为 97.47%,阴性预测值为 87.50%。本研究及以上研究结果一致,由此认为两两联合检查中 TCT 联合 HPV E6/E7 mRNA 检查对 CIN I 进展的诊断价值最大,可降低宫颈高级别病变的漏诊率和假阴性率,减少过度治疗。由此认为 HPV E6/E7 mRNA 对 CIN I 病变转归预测有较高的应用价值,为分流管理提供支持,对制定 CIN I 患者的干预或随访策略有积极指导作用。

但是,本研究随访病例数不多,随访时间过短,HPV E6/E7 mRNA 对 CIN I 转归的预测价值还需要长期随访观察。

参 考 文 献

- [1] 赫芳芳,高英,魏力. p16、Ki-67 在宫颈鳞状上皮病变分级诊断中的意义[J]. 现代肿瘤医学,2016,24(8):1271-1274.
He FF, Gao Y, Wei L. The significance of p16 and Ki-67 testing in grading diagnosis of cervical squamous intraepithelial lesions[J]. J Mod Oncol, 2016, 24(8): 1271-1274.
- [2] 王春丽,胡仲秋. 430 例宫颈疾病治疗实例分析[J]. 当代医学,2013,19(1):71-73.
Wang CL, Hu ZQ. Analysis of 430 cases of cervical disease [J]. Contemp Med, 2013, 19(1): 71-73.
- [3] 曾冰微,黄种心,张东妹. 高危型 HPV E6/E7 mRNA 在宫颈病变筛查中的价值探讨[J]. 中国妇产科临床杂志,2018,19(1):9-11.
Zeng BW, Huang ZX, Zhang DM. The probe value of high-risk HPV E6/E7 mRNA in screening cervical lesions[J]. Chin J Clin Obstet Gynecol, 2018, 19(1): 9-11.
- [4] Molden T, Kraus I, Skomedal H, et al. PreTect™ HPV-Proofer: real-time detection and typing of E6/E7 mRNA from carcinogenic human papillomaviruses[J]. J Virol Methods, 2007, 142(1/2): 204-212.
- [5] 蓝碧波,冉爱冬,沈少俊. HPV E6/E7 mRNA 与 HPV DNA 检测在宫颈癌早期筛查中的临床价值[J]. 中外女性健康研究,2019(21): 11-12.
Lan BB, Ran AD, Shen SJ. Clinical value of HPV E6/E7 mRNA and HPV DNA in the early screening of cervical cancer[J]. Women's Health Res, 2019(21): 11-12.
- [6] Hausen HZ. Papillomavirus infections: a major cause of human cancers[J]. Biochim Biophys Acta BBA Rev Cancer, 1996, 1288(2): F55-F78.
- [7] Zur HH. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application[J]. Nat Rev Cancer, 2002, 2(5): 342-350.
- [8] 刘从容. HPV 感染的宫颈病理学进展[J]. 现代妇产科进展, 2011, 20(5): 337-339.
Liu CR. Progress in cervical pathology of HPV infection[J]. Prog Obstet Gynecol, 2011, 20(5): 337-339.
- [9] Hu HY, Zhao JJ, Yu W, et al. Human papillomavirus DNA, HPV L1 capsid protein and p16INK4a protein as markers to predict cervical lesion progression[J]. Arch Gynecol Obstet, 2019, 299(1): 141-149.
- [10] 王宇华,原杰彦,杨宾烈,等. P16/Ki67 在宫颈低级别鳞状上皮内病变中的表达水平及对随访的指导价值[J]. 临床和实验医学杂志,2017,16(11):1064-1066.
Wang YH, Yuan JY, Yang BL, et al. Study on the expression of P16/Ki67 in low-grade squamous intraepithelial lesion and its guidance value for follow-up[J]. J Clin Exp Med, 2017, 16(11): 1064-1066.
- [11] 叶建红,陈雪红,包丽丽,等. HPV E6/E7 mRNA 及 HPV L1 蛋白表达与宫颈病变的关系及其诊断价值[J]. 中国妇幼保健研究, 2018, 29(2): 170-173.
Ye JH, Chen XH, Bao LL, et al. Relationship between expressions of HPV E6/E7 mRNA and HPV L1 protein and cervical lesions and their diagnostic value[J]. Chin J Woman Child Health Res, 2018, 29(2): 170-173.
- [12] Pruski D, Millert-Kalinska S, Lewek A, et al. Sensitivity and specificity of HR HPV E6/E7 mRNA test in detecting cervical squamous intraepithelial lesion and cervical cancer[J]. Ginekol Pol, 2019, 90(2): 66-71.
- [13] 秦艳,朱怡. HPV E6/E7 mRNA 联合 TCT 检测在宫颈癌筛查的临床应用价值[J]. 中国妇幼保健研究,2020,31(5):665-670.
Qin Y, Zhu Y. Clinical application value of HPV E6/E7 mRNA combined with TCT in cervical carcinoma screening[J]. Chin J Woman Child Health Res, 2020, 31(5): 665-670.
- [14] 雷冬梅,林艳丽,郭瑞霞,等. TCT、HPV E6/E7 mRNA 与 hTERT 基因联合检测在宫颈癌筛查中的应用价值研究[J]. 现代妇产科进展,2020,29(5):349-352,359.
Lei DM, Lin YL, Guo RX, et al. Study on the application value of combined detection of TCT, HPV E6/E7 mRNA and hTERT gene in cervical cancer screening[J]. Prog Obstet Gynecol, 2020, 29(5): 349-352, 359.

(责任编辑:唐秋姗)