

- 11 Singh S, Kumar PU, Thakur S, *et al.* Expression/localization patterns of sirtuins (SIRT1, SIRT2, and SIRT7) during progression of cervical cancer and effects of sirtuin inhibitors on growth of cervical cancer cells[J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(8):1-13
- 12 Massarelli E, Papadimitrakopoulou Y, Welsh J, *et al.* Immunotherapy in lung cancer[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2014, 3(1):53-63
- 13 Sanchez de Cos Escuín J. Diagnosis and treatment of neuroendocrine lung tumors[J]. *Arch Bronconeumol*, 2014, 50(9):392-396
- 14 Simmons GE, Pruitt W, Kevin P. Diverse roles of SIRT1 in cancer biology and lipid metabolism[J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(1):950-965
- 15 马威, 卢颖, 毛俊, 等. SIRT1 基因在肿瘤中的作用机制[J]. *国际肿瘤学杂志*, 2015, 42(1):40-42
- 16 Zhang T, Rong N, Chen J, *et al.* SIRT1 Expression is associated with the chemotherapy response and prognosis of patients with advanced NSCLC[J]. *PLoS One*, 2013, 8(11):e79162
- 17 Chung SY, Jung YY, Park IA, *et al.* Oncogenic role of SIRT1 associated with tumor invasion, lymph node metastasis, and poor disease-free survival in triple negative breast cancer[J]. *Clin Exp Metastasis*, 2016, 33(2):179-185
- 18 Benard A, Goossens-Beumer IJ, Hoessel AQ, *et al.* Nuclear expression of histone deacetylases and their histone modifications predicts clinical outcome in colorectal cancer[J]. *Histopathology*, 2015, 66(2):270-282
- 19 Napetschnig J, Wu H. Molecular basis of NF- κ B signaling[J]. *Annu Rev Biophys*, 2013, 42(1):443-468
- 20 He F, Yang R, Li XY, *et al.* Single nucleotide polymorphisms of the NF- κ B and STAT3 signaling pathway genes predict lung cancer prognosis in a Chinese Han population[J]. *Cancer Genet*, 2015, 208(6):310-318
- 21 Skunca Z, Planinc-Peraica A. Prognostic role of NF- κ B expression in diffuse large B-cell lymphoma subgroups[J]. *Acta Med Croatica*, 2015, 69(1):25-32
- 22 Yeung F, Hoberg JE, Ramsey CS, *et al.* Modulation of NF- κ B-dependent transcription and cell survival by the SIRT1 deacetylase[J]. *EMBO J*, 2004, 23(12):2369-2380
- 23 Ghosh HS, Spencer JV, Ng B, *et al.* Sirt1 interacts with transducin-like enhancer of split-1 to inhibit nuclear factor κ B-mediated transcription[J]. *Am J Trop Med Hygiene*, 2007, 408(1):105-111
- 24 蒋中秀, 刘洋, 李宁, 等. SIRT1、NF- κ B 在非小细胞肺癌中的表达及意义[J]. *国际肿瘤学杂志*, 2015, 4(7):504-507

(收稿日期:2016-04-08)

(修回日期:2014-04-25)

高危型 HPV E6/E7 mRNA 检测在 ASC-US 分流中的诊断价值

张月辉 潘婧微 张红萍 吕杰强

摘 要 **目的** 探讨高危型人乳头瘤病毒(high-risk human papilloma virus, HR-HPV) E6/E7 mRNA 检测在无明确诊断意义的不典型鳞状细胞(atypical squamous cell of undetermined significance, ASC-US)分流中的诊断价值。**方法** 对 320 例 ASC-US 患者进行 HR-HPV E6/E7 mRNA 和 HR-HPV DNA 检测,同时行阴道镜检查 and 宫颈活检,结合病理学诊断资料进行统计学分析。**结果** HR-HPV E6/E7 mRNA 在宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)和宫颈癌中的阳性率与 HR-HPV DNA 比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);CIN II+级和 CIN III+级的 HR-HPV E6/E7 mRNA 阳性率分别高于 CIN II-级和 CIN III-级,差异均有统计学意义(P 均 < 0.05)。HR-HPV E6/E7 mRNA 与 HR-HPV DNA 检测 CIN II+级和 CIN III+级的敏感度、阳性预测值、阴性预测值比较,差异无统计学意义(P 均 > 0.05);两者特异性比较,差异有统计学意义(P 均 < 0.05);利用受试者工作特征(ROC)曲线,HR-HPV E6/E7 mRNA 检测诊断 CIN II+级和 CIN III+级的效能比 HR-HPV DNA 更佳,差异均有统计学意义(P 均 $= 0.000$)。<30 岁组的 HR-HPV DNA 阳性率明显高于 ≥ 30 岁组,差异有统计学意义($P < 0.01$);两个年龄组的 HR-HPV E6/E7 mRNA 阳性率差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** HR-HPV E6/E7 mRNA 检测可作为 ASC-US 患者是否需要阴道镜转诊的更确切有效的指标,其特异性和诊断价值更佳。

关键词 E6/E7 mRNA 人乳头瘤病毒 无明确诊断意义的不典型鳞状细胞 宫颈上皮内瘤变

中图分类号 R71 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.11.040

作者单位:325000 温州医科大学第三临床学院、温州市人民医院妇产科(张月辉、潘婧微、张红萍);325000 温州医科大学附属第二医院妇产科(吕杰强)

通讯作者:吕杰强,主任医师,硕士生导师,电子信箱:Jieqianglu@126.com

Diagnostic Value of High - risk HPV E6/E7 mRNA Test in Triage of ASC - US. Zhang Yuehui, Pan Qiangwei, Zhang Hongping, et al. *Department of Obstetrics and Gynecology, The Third Clinical College of Wenzhou Medical University, Wenzhou People's Hospital, Zhejiang 325000, China*

Abstract Objective To investigate the diagnostic value of high - risk human papilloma virus (HR - HPV) E6/E7 mRNA test in triage of atypical squamous cell of undetermined significance (ASC - US). **Methods** Three hundred and twenty patients with ASC - US had colposcopy and cervical biopsy, HR - HPV E6/E7 mRNA and HR - HPV DNA testing. The testing results combined with pathological diagnosis were analyzed. **Results** In cervical intraepithelial neoplasia (CIN) and cervical cancer, the positive rates of HR - HPV E6/E7 mRNA and HR - HPV DNA were statistically significant ($P < 0.05$). The positive rate of HR - HPV E6/E7 mRNA for CIN II + and CIN III + were higher than that of CIN II - and CIN III -, and the difference was statistically significant ($P = 0.000$). There was no significantly difference ($P > 0.05$) in sensitivity, positive predictive value and negative predictive value between HR - HPV E6/E7 mRNA test and HR - HPV DNA test for detection of CIN II + and CIN III +. But the specificity showed statistically significant difference ($P = 0.000$). According to ROC curve, the diagnostic power of HR - HPV E6/E7 mRNA test for CIN II + and CIN III + was higher than that of HR - HPV DNA. The positive rate of HR - HPV DNA in the age group younger than 30 years was significantly higher than the group aged 30 years and older ($P < 0.05$). There was no statistically significance in the positive rate of HR - HPV E6/E7 mRNA between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** HR - HPV E6/E7 mRNA test is a better effective triage method for colposcopy referral in women with ASC - US cytology. Because of its higher specificity and better diagnostic value.

Key words E6/E7 mRNA; Human papilloma virus; Atypical squamous cell of undetermined significance; Cervical intraepithelial neoplasia

宫颈癌是全球妇女中第3大常见的恶性肿瘤,全世界每年宫颈癌新发病例约有53万,其病死率约55%,在中国每一年大约有13万新发病例^[1,2]。如何及早筛查和预防宫颈癌就尤为重要。无明确诊断意义的不典型鳞状细胞(atypical squamous cell of undetermined significance, ASC - US)是最常见的宫颈细胞学异常结果,同时存在宫颈癌前病变,甚至宫颈癌的可能^[3]。如何对ASC - US患者进行分流处理一直是宫颈病变诊治中存在的难点和争论点。本研究对320例ASC - US患者同时检测高危型人乳头瘤病毒(high - risk human papilloma virus, HR - HPV) E6/E7 mRNA和HR - HPV DNA,并行阴道镜检查 and 宫颈活检,以评价HR - HPV E6/E7 mRNA检测在宫颈细胞学ASC - US分流中的诊断价值。

资料与方法

1. 一般资料:选取2013年10月~2015年4月在温州市人民医院妇科门诊就诊,宫颈癌筛查项目中液基薄层细胞学检查(thinprep cytologic test, TCT)结果为ASC - US的患者320例,患者年龄21~65岁,中位年龄37岁,均无宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)史、盆腔放射治疗史、子宫切除史,排除妊娠,取材前3天内无性生活史。所有研究对象均知情同意并签署知情同意书,本研究经本院伦理委员会审核通过。

2. TCT检测:宫颈刷插入宫颈外口旋转5周,采集宫颈表面及宫颈管内脱落细胞,将细胞洗脱在新柏

氏膜式液基液中,用TCT专用制片机制成薄层涂片,经巴氏染色后镜检。显微镜下观察分析脱落细胞形态,按照2001年TBS(the Bethesda system)系统标准诊断为ASC - US。将剩余标本置于8~25℃保存。

3. HPV E6/E7 mRNA检测:采用TCT剩余标本, Quantivirus法支链DNA杂交捕获原理定量检测14种HR - HPV(16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、66和68) E6/E7 mRNA的表达,试剂盒购自河南中美合资科蒂亚生物技术有限公司,结果经电脑软件换算为拷贝数,以拷贝数 ≥ 1 copy/ml为阳性。

4. HPV DNA检测:采用DNA导流杂交基因芯片技术,使用HPV分型基因芯片检测系统(上海凯普生物化学有限公司),检测21种HPV亚型,其中13种高危亚型(16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59和68),1种HR - HPV阳性即为阳性。

5. 阴道镜检查及宫颈活检:由笔者医院妇产科阴道镜专科医师对本组患者行阴道镜检查,并对可疑病灶进行定位活检,未见明显异常者行宫颈3、6、9、12点常规活检和宫颈管搔刮。根据病理检查结果分为正常/炎症、CIN I级、CIN II级、CIN III级、宫颈癌。以病理诊断为金标准,以CIN II + 级(包括CIN II级、CIN III级和宫颈癌)和CIN III + 级(包括CIN III级和宫颈癌)为研究终点,分别以CIN II - 级(包括正常/炎症和CIN I级)和CIN III - 级(包括正常/炎症、CIN I级和CIN II级)为对照组。按年龄段分成<30岁组和 ≥ 30 岁组。

6. 统计学方法:采用 SPSS 17.0 软件进行统计分析。不同级别宫颈病变和年龄段的 HR-HPV E6/E7 mRNA 和 HR-HPV DNA 阳性率的比较采用 χ^2 检验;绘制受试者工作特征(receptor operating characteristic,ROC)曲线,ROC 曲线下面积的比较用手工 Z 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 病理结果与 HR-HPV E6/E7mRNA、HR-HPV DNA 检测的阳性结果比较:由表 1 可见 HR-HPV E6/E7 mRNA 在 CIN 和宫颈癌中的阳性率(56.15%)低于 HR-HPV DNA 的阳性率(70.77%),差异有统计学意义($\chi^2 = 5.988, P < 0.05$);各组间 HR-HPV E6/E7 mRNA 阳性率比较,差异有统计学意义($\chi^2 = 70.121, P = 0.000$)。CIN II+级和 CIN III+级的 HR-HPV E6/E7 mRNA 阳性率分别高于 CIN II-级和 CIN III-级,差异均有统计学意义($\chi^2 = 68.042、28.567, P$ 均 = 0.000);CIN II+级与 CIN III+级的 HR-HPV E6/E7 mRNA 阳性率比较,差异无统计学意义(因最小理论频数为 $4.3 < 5$,校正 $\chi^2 = 0.268, P = 0.605$)。HR-HPV E6/E7 mRNA 和 HR-HPV DNA 两种方法对 CIN II+级检出率比较差异无统计学意义($\chi^2 = 1.040, P > 0.05$,表 1)。

表 1 320 例 ASC-US 患者的病理结果与两种检测方法的阳性结果比较 [n(%)]

病理结果	n	HR-HPV E6/E7 mRNA 阳性	HR-HPV DNA 阳性
正常/炎症	190	45(23.7)	65(34.2)
CIN I 级	68	22(32.4)	37(54.4)
CIN II 级	38	30(78.9)	33(86.8)
CIN III 级	23	20(87.0)	21(91.3)
宫颈腺癌	1	1(100.0)	1(100.0)
合计	320	118(36.9)	157(49.1)

2. HR-HPV E6/E7 mRNA 和 HR-HPV DNA 检测对 CINII+级和 CINIII+级的诊断价值比较:(1)两方法检测 CINII+级和 CINIII+级的敏感度、阳性预测值(positive predictive value,PPV)、阴性预测值(negative predictive value,NPV)差异均无统计学意义(P 均 > 0.05),但 HR-HPV E6/E7 mRNA 检测 CINII+级和 CINIII+级的特异性均高于 HR-HPV DNA 检测,差异均有统计学意义($P = 0.000$,表 2)。(2)HR-HPV E6/E7 mRNA 检测诊断 CINII+级和 CINIII+级的 ROC 曲线下面积是 0.874(95% CI:0.811~0.938)和 0.872(95% CI:0.782~0.962),分别显著大于 HR-HPV DNA 检测的 0.746(95% CI:0.684~0.807)和 0.730(95% CI:0.646~0.815),差异均有统计学意义($Z = 4.34、4.65, P$ 均 = 0.000,图 1、图 2)。

表 2 两种检测方法对 CINII+级和 CINIII+级诊断的敏感度、特异性和预测值比较

宫颈病变级别	亚组	HR-HPV E6/E7 mRNA 检测	HR-HPV DNA 检测	χ^2	P
CIN II+级	敏感度(95% CI)	82.3(74.8~89.8)	88.7(82.4~94.9)	1.500	0.219
	特异性(95% CI)	74.0(65.4~82.6)	60.5(50.8~70.0)	29.640	0.000
	PPV(95% CI)	43.2(32.6~52.9)	35.0(25.7~44.3)	1.907	0.167
	NPV(95% CI)	94.6(90.2~99.0)	95.7(91.7~99.7)	0.255	0.614
CIN III+级	敏感度(95% CI)	87.5(81.0~94.0)	91.7(86.3~97.1)	0.223	0.637
	特异性(95% CI)	67.2(58.0~76.4)	54.4(44.3~63.9)	32.810	0.000
	PPV(95% CI)	17.8(10.3~25.3)	14.0(7.3~20.8)	0.731	0.392
	NPV(95% CI)	98.5(97.3~99.7)	98.8(97.9~99.7)	0.044	0.833

3. 不同年龄段 ASC-US 患者两种检测方法的阳性结果比较:<30 岁组和 ≥ 30 岁组的 HR-HPV E6/E7 mRNA 阳性率比较,二者差异无统计学意义($\chi^2 = 0.026, P > 0.05$);<30 岁组的 HR-HPV DNA 阳性率明显高于 ≥ 30 岁组,差异有统计学意义($\chi^2 = 9.813, P < 0.01$,表 3)。

讨 论

ASC-US 在宫颈细胞学结果中约占 4%~5%,ASC-US 的诊断标准为细胞出现比单纯反应性改变更加显著的异常特征,但未达到诊断鳞状上皮内病变

的程度,其可能提示慢性宫颈炎、CIN,甚至是宫颈癌^[3-5]。故应十分重视和加强对 ASC-US 患者及时、有效地评价和管理,防止宫颈浸润癌的发生。目前宫颈 TCT 为 ASC-US 的患者临床处理较为棘手,对其是先 HPV 检测,还是重复细胞学检查,或直接阴道镜转诊一直存在争议。近年将 HR-HPV DNA 检测用于 ASC-US 患者的分流已被普遍用于临床。尽管如此,这项技术也存在诸多限制,主要问题是特异性低,因其无法区分病毒将会自行清除还是会持续存在,故在某种形式上需要第 2 种分流方式。

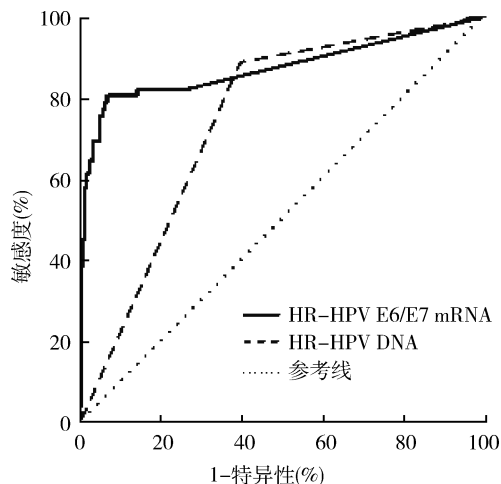


图1 两种检测方法诊断 CIN II + 级的 ROC 曲线

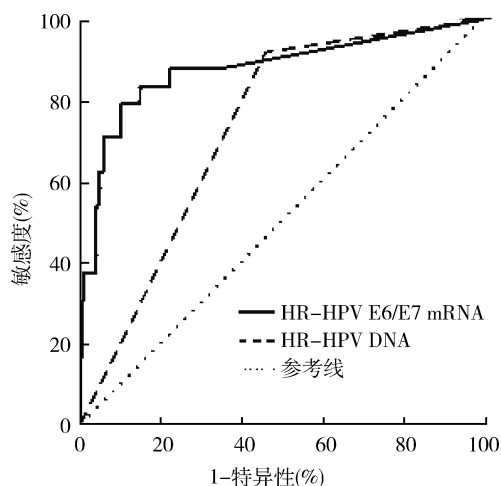


图2 两种检测方法诊断 CIN III + 级的 ROC 曲线

表3 不同年龄段 ASC-US 患者两种检测方法阳性结果比较 [n(%)]

年龄(岁)	n	HR-HPV E6/E7 mRNA 阳性	HR-HPV DNA 阳性
<30	83	30(36.1)	53(63.9)
≥30	237	88(37.1)	104(43.9)
χ^2	-	0.026	9.813
P	-	0.873	0.002

研究已证实,HPV 产生的早期蛋白 E6/E7 在宿主细胞中的过度表达是导致宫颈癌的关键因素。其主要机制为 HPV 感染宿主细胞后,其 E6/E7 致癌基因可显著抑制 p53 和 Rb 这两种抑癌蛋白,从而干扰细胞周期调节,促使细胞无规则生长^[6]。其中,E6 蛋白通过结合宿主细胞 p53 抑癌基因使之失活,导致细胞凋亡途径失能促使细胞永生;E7 蛋白通过使 Rb 失活,影响细胞周期,启动端粒酶基因,从而使细胞永生,癌变发生^[7]。而 HR-HPV E6/E7 mRNA 正是病

毒癌基因的转录产物,其表达会导致宿主细胞最终向恶性方向转化^[8]。HPV DNA 检测阳性,可能仅为一次性感染,容易出现假阳性,而 HR-HPV E6/E7 mRNA 更能准确地反映 HPV 病毒在宿主细胞内复制转录的活动状态,对于预测宫颈病变恶性转化和宫颈癌早期筛查具有重要临床意义。且近几年多项国外研究亦发现在 ASC-US 中,HR-HPV E6/E7 mRNA 检测高级别宫颈病变的特异性和阳性预测值高,相比以 HR-HPV DNA 检测作为分流指标,显著减少了阴道镜转诊率,减少了医疗资源浪费和患者心理负担,所以 HR-HPV E6/E7 mRNA 是一个非常有吸引力的分流指标^[9,10]。

本研究中 CIN II + 级和 CIN III + 级的 HR-HPV E6/E7 mRNA 阳性率分别明显高于 CIN II - 级和 CIN III - 级,这与 Ratnam 等^[11]的报道一致。这表明在 ASC-US 患者中,HR-HPV E6/E7 mRNA 表达水平增加,预示着宫颈病变进展可能性大。而 HR-HPV E6/E7 mRNA 和 HR-HPV DNA 检测相比,对 CIN II + 的检出率差异无统计学意义($P > 0.05$),在两种检测结果均阳性的情况下,HR-HPV E6/E7 mRNA 表达水平就在宫颈病变严重程度的评估和处理方法的指导上具有更重要的意义。而 CIN II + 级与 CIN III + 级的 HR-HPV E6/E7 mRNA 阳性率比较,差异无统计学意义,这与 Shen 等^[12]的报道一致。因所有的 CIN II + 级均需要治疗,可见 HR-HPV E6/E7 mRNA 表达水平对于鉴别是短暂的宫颈异常还是有可能进一步发展的宫颈病变有很大意义,对宫颈疾病的发生、发展有预测作用。

最近国外几项关于 ASC-US 分流的研究中,采用 HC2 法进行 HR-HPV DNA 的检测,同时用 Aptima 法检测 HPV E6/E7 mRNA,以 CIN II + 级为研究终点,均揭示两者敏感度和阴性预测值相似,但 HPV E6/E7 mRNA 特异性明显提高,其用于 ASC-US 分流能提高宫颈癌筛查效率的同时并没有增加额外的风险^[13,14]。本研究发现两种 HPV 检测方法具有相似的敏感度、阳性预测值和阴性预测值,但 HR-HPV E6/E7 mRNA 检测的特异性明显提高,这与很多研究结果均相同。

通过检测患者宫颈标本中 HR-HPV E6/E7 mRNA 表达,可在一定程度上反应 HR-HPV E6/E7 癌蛋白表达和病变活跃程度。HR-HPV E6/E7 mRNA 检测相对更高的特异性决定了其排除可疑或低度病变的能力更强。HR-HPV E6/E7 mRNA 检测与 HR-HPV DNA 检测相当的敏感度也保证了对

ASC-US 高级别病变具有较高的辨别能力,使其漏诊的风险并不比 HR-HPV DNA 检测增加。另一方面,与 HR-HPV DNA 检测相似的阳性预测值和阴性预测值也保证其判定有无病变进展高危风险的准确性,具有较高的诊断可信度。

本研究通过两者的 ROC 曲线下面积比较发现 HR-HPV E6/E7 mRNA 对 CIN II+ 级和 CIN III+ 级的诊断效能更佳。可以总结,相比 HR-HPV DNA 检测,HPV E6/E7 mRNA 检测对高级别 CIN 的诊断价值更高。因此可以认为,若将 HR-HPV E6/E7 mRNA 检测用于 ASC-US 的分流,可比 HR-HPV DNA 检测减少阴道镜转诊率的同时并不降低敏感度即高级别宫颈病变的检出率,在 ASC-US 分流中表现出较高的特异性和诊断价值。

本研究发现,HR-HPV E6/E7 mRNA 在 CIN 和宫颈癌中的阳性率低于 HR-HPV DNA,有 13 例 HR-HPV DNA 阳性的 CIN I、CIN II 患者 HPV E6/E7 mRNA 为阴性,有文献报道大部分 CIN I 级可自行逆转,甚至 32% 的 CIN II 级也可自行消退。所以 HR-HPV E6/E7 mRNA 阴性可能预示着疾病的逆转,但这部分病例仍需严密随访。

本研究中两种检测方法在正常/炎症的阳性率比较,二者差异有统计学意义($\chi^2 = 5.118, P < 0.05$)。这提示慢性宫颈炎患者中有部分病例 HR-HPV DNA 阳性但未检测到 HR-HPV E6/E7 mRNA,这与 HPV 一过性感染的自然进程相符合。尤其在 <30 岁妇女中,因该年龄段妇女常合并 HPV 感染能自动清除,因此 HR-HPV DNA 检测对于 <30 岁妇女的检测意义不大。且本研究中对 320 例 ASC-US 患者的 HR-HPV DNA 检测结果进行了分析,结果发现 <30 岁组的 HPV 感染率高达 63.9%,显著高于 ≥30 岁组的 43.9%,然而各年龄组间 HR-HPV E6/E7 mRNA 检测的阳性率差异无统计学意义($P > 0.05$)。可能女性在 30 岁以前由于宫颈上皮修复功能尚不成熟,当女性性生活频繁时,其 HPV 感染的概率相对增加;在年轻女性中 HPV 感染即使是 HR-HPV 感染也更具备普遍性和短暂性,故若 HR-HPV DNA 检测用于 30 岁以下女性的 ASC-US 分流,会使更多的女性转诊阴道镜检查 and 进一步治疗,然而这部分年轻女性的过度诊疗对其将来的生育等方面影响更大。因此 HR-HPV DNA 检测对年轻女性的 ASC-US 分流价值更加有限。由于 DNA 检测不能区分一过性感染与有转化潜在危险的感染。因此 HR-HPV E6/E7 mRNA

检测对诊疗和预后的判断更有价值。但 HR-HPV E6/E7 mRNA 在 30 岁以下妇女中的应用价值,仍需要大样本研究来证实。

综上所述,HR-HPV E6/E7 mRNA 检测作为 ASC-US 的分流指标具有较大的临床应用前景。相比 HR-HPV DNA 检测,HR-HPV E6/E7 mRNA 检测可作为 ASC-US 患者是否需要阴道镜转诊的更确切有效的指标,其特异性和诊断价值更佳。

参考文献

- Forouzanfar MH, Foreman KJ, Delossantos AM, *et al.* Breast and cervical cancer in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis[J]. *Lancet*, 2011, 378(9801): 1461-1484
- 李亚里. 人乳头瘤病毒感染与宫颈癌前病变的临床研究进展[J]. *武警医学*, 2012, 23(2): 93-96
- Eversole GM, Moriarty AT, Schwartz MR, *et al.* Practices of participants in the college of American pathologists interlaboratory comparison program in cervicovaginal cytology, 2006 [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2010, 134(3): 331-335
- 谢红, 杨菊芳, 谢懿, 等. 宫颈细胞学涂片为 ASCUS 的处理方法探讨[J]. *实用医学杂志*, 2006, 22(6): 699-700
- 曾晓琴, 武秋林, 李萍, 等. 两种宫颈涂片细胞学分类法的应用研究[J]. *国外医学: 妇幼保健分册*, 2005, 16(6): 346-348
- Shaikh F, Sanahi P, Rawal R. Molecular screening of compounds to the predicted protein-protein interaction site of Rb1-E7 with p53-E6 in HPV[J]. *Bioinformation*, 2012, 8(13): 607-612
- Belyaeva TA, Nicol C, Cesur O, *et al.* An RNA aptamer targets the PDZ-binding motif of the HPV16 E6 oncoprotein [J]. *Cancers*, 2014, 6(3): 1553-1569
- Rampias T, Boutati E, Pectasides E, *et al.* Activation of Wnt signaling pathway by human papillomavirus E6 and E7 oncogenes in HPV16-positive oropharyngeal squamous carcinoma cells [J]. *Mol Cancer Res*, 2010, 8(3): 433-443
- Verdoodt F, Szarewski A, Halfon P, *et al.* Triage of women with minor abnormal cervical cytology: meta-analysis of the accuracy of an assay targeting messenger ribonucleic acid of 5 high-risk human papillomavirus types[J]. *Cancer Cytopathol*, 2013, 121(12): 675-687
- Sorbye SW, Fisman S, Gutteburg J, *et al.* HPV mRNA is more specific than HPV DNA in triage of women with minor cervical lesions[J]. *PLoS One*, 2014, 9(11): e112934
- Ratnam S, Coutlee F, Fontaine D, *et al.* Clinical performance of the pre test Hpv-Proofer E6/E7 mRNA assay in comparison with that of the hybrid capture 2 test for identification of women at risk of cervical cancer[J]. *J Clin Microbiol*, 2010, 48(8): 2779-2785
- Shen Y, Gong J, He Y, *et al.* Quantivirus(R) HPV E6/E7 RNA 3.0 assay(bDNA) is as sensitive, but less specific than Hybrid capture 2 test [J]. *J Virol Methods*, 2013, 187(2): 288-293
- Stoler MH, Wright TC, Cuzick J, *et al.* APTIMA HPV assay performance in women with atypical squamous cells of undetermined significance cytology results[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2013, 208(2): 144.e1-144.e8
- Waldstrom M, Ornskov D. Comparison of the clinical performance of an HPV mRNA test and an HPV DNA test in triage of atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US) [J]. *Cytopathology*, 2012, 23(6): 389-395

(收稿日期: 2016-03-17)

(修回日期: 2016-03-31)