

高危型 HPV E7 蛋白在宫颈鳞状上皮内病变中的表达及意义

乔娟 虞红珍 吴强

摘要 目的 检测细胞蜡块、组织蜡块中宫颈鳞状上皮内病变中 E7 表达及与 P16 和 Ki-67 表达的相关性,探讨 E7 在辅助诊断宫颈鳞状上皮内病变中的临床意义。**方法** 应用免疫组化方法检测 E7、P16 和 Ki-67 在 71 例宫颈液基细胞蜡块及相对组织蜡块中的表达,其中未见上皮内病变或细胞(NILM)组 11 例、低度鳞状上皮内病变(LSIL)组 34 例[包括非典型鳞状细胞-不能明确意义(ASC-US)12 例及 LSIL22 例]、高度鳞状上皮内病变及以上病变(HSIL⁺)组 26 例,包括非典型鳞状细胞-不除外高度鳞状上皮内病变(ASC-H)2 例、高度鳞状上皮内病变(HSIL)20 例及鳞状细胞癌(SCC)4 例。**结果** 在宫颈细胞蜡块 NILM、LSIL、HSIL⁺组中,E7 的阳性率分别为 0、0 和 61.5%;P16 的阳性率分别为 0、0 和 50.0%;Ki-67 的阳性率分别为 0、5.9% 和 76.9%。在相对应的组织蜡块 NILM、LSIL、HSIL⁺组中,E7 的阳性率分别为 6.7%、51.9% 和 89.7%;P16 的阳性率分别为 0、18.5% 和 89.7%;Ki-67 的阳性率分别为 0、18.5% 和 86.2%。与 NILM 组及 LSIL 组比较,无论在细胞蜡块或组织蜡块中,HSIL⁺组 E7、P16 和 Ki-67 的表达均显著增高($P < 0.05$),并且 E7 与 P16/Ki-67 的表达均呈正相关。E7 检测较 P16/Ki-67 检测有较高的敏感度,E7 联合 P16/Ki-67 检测的敏感度和阴性预测值高于 P16/Ki-67 检测。**结论** E7 可用于 HSIL⁺的诊断和鉴别诊断,E7 有望成为 P16/Ki-67 在辅助诊断 HSIL⁺的补充标志物。

关键词 宫颈 液基细胞学 细胞蜡块 E7 P16/Ki-67

中图分类号 R73 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2020.07.031

Significance of High-risk HPV E7 Protein Expression in Cervical Squamous Intraepithelial Lesions. Qiao Juan, Yu Hongzhen, Wu Qiang. Department of Pathology, Anhui Medical University Affiliated Second Hospital, Anhui 230032, China

Abstract Objective To detect the expression of E7 protein in cellular wax block of cervical liquid-based cytology and cervical tissue wax block and its correlation with the expression of P16 and Ki-67, and to study the clinical significance of E7 protein in assistant diagnosis of high-grade squamous intraepithelial lesions of cervical. **Methods** The expression of E7, P16 and Ki-67 were detected by immunohistochemistry in 71 cases of cellular wax block of cervical liquid-based cytology and corresponding tissue wax block, including 11 cases of negative for intraepithelial lesion or malignancy(NILM), 34 cases of low-grade squamous intraepithelial lesion(LSIL)[including 12 cases of atypical squamous cells of undetermined significance(ASC-US), 22 cases of LSIL], 26 cases of high-grade squamous intraepithelial lesion and above(HSIL⁺)[including 2 cases of atypical squamous cells cannot exclude HSIL(ASC-H), 20 cases of high-grade squamous intraepithelial lesion(HSIL) and 4 cases of squamous cells cancer(SCC)]. **Results** In cellular wax block of cervical liquid-based cytology, the E7 positive rates for NILM, LSIL and HSIL⁺ groups were 0, 0, 61.5% respectively, the P16 positive rates were 0, 0, 50.0% respectively and the Ki-67 positive rates were 0, 5.9%, 76.9% respectively. In corresponding tissue wax block, the E7 positive rates for NILM, LSIL and HSIL⁺ groups were 6.7%, 51.9%, 89.7% respectively, the P16 positive rates were 0, 18.5%, 89.7% respectively and the Ki-67 positive rates were 0, 18.5%, 86.2% respectively. Compared with NILM group and LSIL group, the expressions of E7, P16 and Ki-67 in HSIL⁺ group were significantly increased($P < 0.05$) and the expressions of E7 and P16/Ki-67 were in a positive correlation in cellular wax blocks and tissue wax blocks. The sensitivity of E7 was higher than that of P16/Ki-67. The sensitivity and negative predictive value of E7 combined with P16/Ki-67 were higher than the ones of P16/Ki-67. **Conclusion** E7 can be used in the diagnosis and differential diagnosis of HSIL⁺ and E7 is expected to be a complementary marker for P16/Ki-67 in the auxiliary diagnosis of HSIL⁺.

Key words Cervix; Liquid-based cytology; Cellular wax block; E7; P16/Ki-67

作者单位:230601 合肥,安徽医科大学第二附属医院病理科(乔娟、虞红珍);230022 合肥,安徽医科大学第一附属医院病理科(吴强)

通讯作者:吴强,教授,博士生导师,电子信箱:aydjohn@yahoo.com

宫颈癌是世界上女性最常见的恶性肿瘤之一。高危型人乳头瘤病毒(HR-HPV)持续感染是引起宫颈上皮内病变及宫颈癌的主要原因。病毒癌基因E7表达编码E7蛋白(E7)通过其结合和灭活视网膜母细胞瘤蛋白(retinoblastoma protein, Rb)的能力来刺激细胞生长周期失控,导致宫颈癌的发生^[1,2]。HR-HPV E7癌基因活性可通过检测E7 mRNA或蛋白或间接检测宿主P16蛋白的表达来监测,而P16的表达受HR-HPV E7及其上调的影响^[3,4]。研究表明P16/Ki-67的表达是鉴别HSIL的有效标志物^[5-7]。虽然P16/Ki-67辅助诊断LSIL及HSIL已广泛应用于临床,但是仍有一部分病例难以诊断,尤其是CIN II的病例,P16/Ki-67的染色仍然难以鉴别LSIL及HSIL^[8]。近年来研究发现,E7对宫颈癌的早期诊断有较高潜在价值,但尚未应用于临床诊断^[9]。本研究利用宫颈液基细胞学剩余标本制成细胞蜡块,采用免疫组化方法检测宫颈细胞蜡块及相对应组织蜡块中E7、P16及Ki-67的表达,探讨E7对宫颈鳞状上皮内病变的辅助诊断价值。

资料与方法

1. 一般资料:71例宫颈标本来源于2018年7月~2019年6月在安徽医科大学第二附属医院病理科行宫颈液基细胞学检查并行宫颈组织学病理检查的患者,患者年龄20~68岁,中位年龄45岁。所有病例均无宫颈上皮内病变(CIN)史、宫颈癌史且均未接受过放、化疗,无子宫全切术史,目前无妊娠,检查前3天内无阴道冲洗及用药史。根据2014年TBS宫颈细胞学报告系统进行细胞学诊断并分组:未见上皮内病变或细胞(negative for intraepithelial lesion or malignancy, NILM)11例,非典型鳞状细胞-不能明确意义(atypical squamous cells of undetermined significance, ASC-US)12例,低度鳞状上皮内病变(low-grade squamous intraepithelial lesion, LSIL)22例,非典型鳞状细胞-不排除高度上皮内病变(atypical squamous cells cannot exclude HSIL, ASC-H)2例,高度鳞状上皮内病变(high-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL)20例,鳞状细胞癌(squamous cells cancer, SCC)4例。组织学诊断标准参考《WHO分类女性生殖器官肿瘤》(第4版),诊断结果包括黏膜慢性炎(NILM)、LSIL、HSIL及SCC(LSIL包括CIN I, HSIL包括CIN II、CIN III和原位癌)^[10]。其中NILM、LSIL、HSIL及SCC的病例均选取细胞学与组织学诊

断结果一致的病例,细胞学诊断为ASC-US及ASC-H的病例,组织学诊断结果详见表1。

表1 71例宫颈细胞学诊断结果与组织学的对照

细胞学诊断	n	组织学诊断			
		黏膜慢性炎	LSIL	HSIL	SCC
NILM	11	11	0	0	0
ASC-US	12	4	5	3	0
LSIL	22	0	22	0	0
ASC-H	2	0	0	2	0
HSIL	20	0	0	20	0
SCC	4	0	0	0	4

2. 主要试剂:P16鼠抗人单克隆抗体(AbM51100-10)、Ki-67兔抗人单克隆抗体(SP6)购自广州安必平医药科技股份有限公司,二抗(通用型试剂盒PV-6000)、DAB显色试剂盒均购自北京中杉金桥生物技术有限公司,HPV E7兔抗人单克隆抗体(AT-RMA034和AT-RMA139)购自苏州艾托金生物有限公司。

3. 细胞蜡块制备:将宫颈液基细胞保存液瓶中的剩余液体收集在离心管中,以2500r/min离心5min,弃上清;加入95%乙醇混匀,以2500r/min离心5min,固定30min,弃上清;可见成团的细胞沉渣,用包埋纸包好,常规脱水、石蜡包埋。

4. 免疫组化染色:组织及细胞蜡块4μm厚连续切片,免疫组化步骤如下:①放入65℃烤箱烤片2h,常规二甲苯、梯度乙醇脱蜡、水化;②柠檬酸钠缓冲液高压抗原修复切片,室温下冷却20min,自来水小水冲淋使之冷却至室温,PBS漂洗;③滴加内源性过氧化物酶阻断剂(3% H₂O₂),室温孵育10min,PBS冲洗;④滴加一抗(E7/P16/Ki-67),37℃孵育60min,PBS冲洗;⑤滴加二抗,室温孵育20min,PBS冲洗;⑥滴加新鲜配制的DAB显色液,室温下孵育3~5min,光镜观察染色结果,蒸馏水冲洗终止染色;⑦苏木精复染,返蓝,脱水,透明,封片。

5. 结果判定:以细胞中出现棕黄或棕褐色着色为阳性,P16以细胞核或胞质着色为阳性,Ki-67以细胞核着色为阳性,E7以细胞质或少数细胞核着色为阳性;在宫颈细胞蜡块中,根据免疫组化检测阳性上皮细胞的百分比评分,分为0分(-,阳性肿瘤细胞<5%)、1分(+,阳性肿瘤细胞为≥5%且<25%)、2分(++ ,阳性肿瘤细胞为≥25%且<50%)、3分(+++ ,阳性肿瘤细胞为≥50%);在宫颈组织蜡块中,分为0分(-,全层细胞无阳性表达或局限于

上皮的基底及副基底层)、1 分(+ , 阳性细胞小灶区分布或位于上皮下 1/3)、2 分(+ + , 阳性细胞弥漫分布或位于上皮下 2/3)、3 分(+ + + , 阳性细胞弥漫分布或位于上皮下 2/3 以上乃至全层); ≥ 2 分为阳性。

6. 统计学方法:采用 SPSS 22.0 统计学软件对数据进行统计分析。计数资料用率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验、Fisher 确切概率,两两比较时经过 Bonferroni 法校正 P 值。有序分类变量的相关性用 Kendall's Tb 系数表示,二分类变量的相关性用 Kappa 系数表示,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

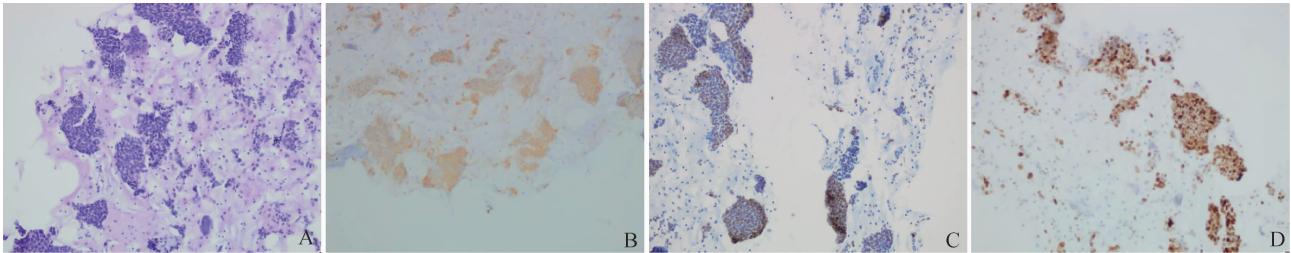


图 1 宫颈高度鳞状上皮内病变细胞蜡块 HE 及免疫组化染色(×200)
A. HE 染色;B. E7 染色阳性;C. P16 染色阳性;D. Ki-67 染色阳性

表 2 宫颈细胞蜡块中 E7、P16 和 Ki-67 的检测结果[n (%)]

项目	n	NILM 组	LSIL 组	HSIL ⁺ 组	χ^2	P
E7					35.748	0.000
阴性	55(77.5)	11(100.0)	34(100.0)	10(38.5)		
阳性	16(22.5)	0(0) ^Δ	0(0) ^Δ	16(61.5) ^{*#}		
P16					—	0.000 [▲]
阴性	58(81.7)	11(100.0)	34(100.0)	13(50.0)		
阳性	13(18.3)	0(0) ^Δ	0(0) ^Δ	13(50.0) ^{*#}		
Ki-67					40.615	0.000
阴性	49(69.0)	11(100.0)	32(94.1)	6(23.1)		
阳性	22(31.0)	0(0) ^Δ	2(5.9) ^Δ	20(76.9) ^{*#}		

两两比较经过 Bonferroni 法校正 P 值,与 NILM 组比较,* $P < 0.05$;与 LSIL 组比较,# $P < 0.05$;与 HSIL⁺ 组比较,^Δ $P < 0.05$;[▲] Fisher 确切概率

2. E7、P16 和 Ki-67 在宫颈组织蜡块中的检测结果:HSIL⁺ 组 E7、P16 和 Ki-67 的阳性率均明显高于 LSIL 组及 NILM 组,差异有统计学意义($P < 0.05$);LSIL 组与 NILM 组 P16 和 Ki-67 的阳性率比

较,差异无统计学意义($P > 0.05$);LSIL 组 E7 的阳性率明显高于 NILM 组,差异有统计学意义($P < 0.05$, 图 2,表 3)。

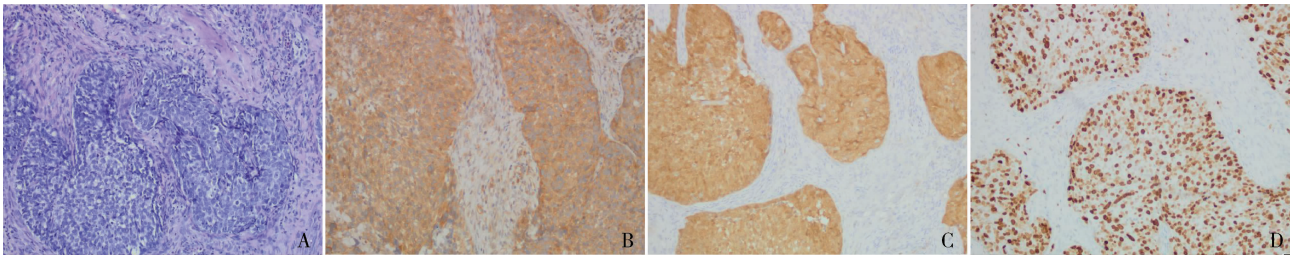


图 2 宫颈鳞状细胞癌组织蜡块 HE 及免疫组化染色(×200)
A. HE 染色;B. E7 染色阳性;C. P16 染色阳性;D. Ki-67 染色阳性

结 果

1. E7、P16 和 Ki-67 在宫颈细胞蜡块中的检测结果:ASC-US 组和 LSIL 组 E7、P16 和 Ki-67 的表达比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),ASC-H 组仅 2 例且组织学诊断均为 HSIL,故共分为 3 组进行统计学分析,即 NILM 组、LSIL 组(包括 ASC-US、LSIL)及 HSIL⁺ 组(包括 ASC-H、HSIL、SCC)。HSIL⁺ 组 E7、P16 和 Ki-67 的阳性率均明显高于 LSIL 组及 NILM 组,差异有统计学意义($P < 0.05$);LSIL 组与 NILM 组 E7、P16 和 Ki-67 的阳性率比较差异均无统计学意义($P > 0.05$,图 1,表 2)。

表 3 宫颈组织蜡块中 E7、P16 和 Ki-67 的检测结果[n(%)]

项目	n	NILM 组	LSIL 组	HSIL ⁺ 组	χ^2	P
E7					28.526	0.000
阴性	30(42.3)	14(93.3)	13(48.2)	3(10.3)		
阳性	41(57.7)	1(6.7) ^{#Δ}	14(51.8) ^{*Δ}	26(89.7) ^{**}		
P16					43.503	0.000
阴性	40(56.3)	15(100.0)	22(81.5)	3(10.3)		
阳性	31(43.7)	0(0) ^Δ	5(18.5) ^Δ	26(89.7) ^{**}		
Ki-67					40.171	0.000
阴性	41(57.7)	15(100.0)	22(81.5)	4(13.8)		
阳性	30(42.3)	0(0) ^Δ	5(18.5) ^Δ	25(86.2) ^{**}		

两两比较经过 Bonferroni 法校正 P 值,与 NILM 组比较,^{*}P<0.05;与 LSIL 组比较,[#]P<0.05;与 HSIL⁺ 组比较,^ΔP<0.05

3. E7 与 P16、P16/Ki-67 表达的一致性:在宫颈细胞蜡块及组织蜡块中,E7 与 P16 的表达均有良好的一致性(Kendall's Tb 系数分别为 0.741 和 0.719,P=0.000);E7 与 P16/Ki-67 的表达均有良好的一致性(Kappa 值分别为 0.773 和 0.591,P=0.000),详见表 4、表 5。

表 4 E7 与 P16 表达的一致性

P16	E7					Kendall's Tb 系数	P
	-	+	++	+++	++++		
细胞学	-	20	10	0	0	0.741	0.000
	+	7	9	1	2		
	++	4	3	5	3		
组织学	+++	1	1	2	3	0.719	0.000
	-	13	5	3	2		
	+	2	8	6	2		
	++	1	0	5	8		
	+++	0	1	0	15		

表 5 E7 与 P16/Ki-67 表达的一致性

P16/Ki-67	E7		Kappa 系数	P
	阴性	阳性		
细胞学	非同时阳性	55	0	0.773
	同时阳性	5	11	
组织学	非同时阳性	29	1	0.591
	同时阳性	14	27	

4. E7、P16/Ki-67 及 E7 与 P16/Ki-67 联合检测的诊断效能:在宫颈胞蜡块中 E7 检测的敏感度均较 P16/Ki-67 检测高,两者联合检测的敏感度和阴性预测值均高于 P16/Ki-67 单独检测(表 6)。

讨 论

宫颈脱落细胞学检查是宫颈癌筛查中应用最为广泛的筛查方法。近年来,薄层液基细胞学技术的应用,能够更好地指导临床,但细胞学筛查易受标本质量及主观因素例如操作和读取结果的影响,具有一定

表 6 E7、P16/Ki-67 及 E7 与 P16/Ki-67 联合检测的诊断效能

项目	敏感度(%)	特异性(%)	PPV(%)	NPV(%)	Youden 指数
E7	55.2	100.0	95.2	76.4	0.552
P16/Ki67	37.9	100.0	100.0	70.0	0.379
E7 + P16/Ki67	44.8	100.0	100.0	72.4	0.448

PPV. 阳性预测值;NPV. 阴性预测值

的局限性。宫颈脱落细胞学标本只能保存 20 余天,将剩余标本制备成细胞蜡块,可长期保存,并且能够进行多项免疫组化辅助诊断,并且免疫组化技术成熟,操作简便易行,检测成本较低,有助于临床广泛应用。有研究表明,在标准化细胞蜡块中进行免疫组化标记比常规细胞学具有更好的诊断准确性,并可用于初步筛选^[5]。本研究是应用免疫组化染色检测 E7、P16/Ki-67 在宫颈细胞学蜡块及对应组织学蜡块中的表达。

P16 是一种肿瘤抑制基因,是一种细胞周期依赖激酶抑制因子,负向调节细胞的增殖与分裂,其过表达与 HR-HPV 感染密切相关;Ki-67 是一种与细胞增殖周期相关的细胞核抗原,表达于除 G₀ 期外的增殖期细胞的细胞核内,常用于反映细胞的增殖活性^[11]。研究显示,P16/Ki-67 的表达在宫颈上皮内病变中随着病变程度的增强而增强,可以有效鉴别 HSIL 与 LSIL^[12]。本研究结果显示,P16/Ki-67 的表达在 NILM 组、LSIL 组及 HSIL⁺ 组中的表达依次增高,且 HSIL⁺ 组的表达显著高于 NILM 组及 LSIL 组,差异有统计学意义(P<0.05),本研究结果与 Calil 等^[7,12]的研究结果相符。但是仍有部分病例 P16/Ki-67 的检测难以诊断,有无标志物能够辅助 P16/Ki-67 对 HSIL 与 LSIL 的鉴别,本研究对此进行了探讨。

HR-HPV 能够引起宫颈高度上皮内病变或宫颈癌。E6 和 E7 是 HPV 中最重要的致癌基因, E6/E7mRNA 是癌基因的转录产物, E6/E7 蛋白反应基因表达活性与宫颈病变的严重程度^[1]。有研究表明, HPV E6/E7mRNA 检测在诊断 HSIL⁺ 方面具有重要价值^[13-16]。但 mRNA 的检测不仅技术要求及成本高, 而且 mRNA 易降解, 检测稳定性差, 不适用于临床筛查及广泛应用。E7 蛋白是关键的致癌蛋白之一, 因此本研究探讨 E7 蛋白能否作为辅助诊断 HSIL⁺ 的有效指标。

本研究结果表明, 宫颈细胞蜡块及相对应组织蜡块中 E7 的阳性率随病变级别增高而升高, 且在 HSIL⁺ 组明显增高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); E7 与 P16/Ki-67 的表达具有较好的一致性。Shi 等^[15] 开展的研究中 E6/E7 检测对 HSIL⁺ 的敏感度和特异性分别为 71.3% 和 67.6%, 而 E6 的敏感度仅为 42.4%, 低于 E6/E7 的检测, 但 E6 的检测具有 99.1% 的特异性。本研究中细胞蜡块中 E7 对 HSIL⁺ 检测的敏感度、特异性分别为 55.17% 和 100.00%, 敏感度较低但特异性高, 与 Shi 等^[15] 的研究结果一致。在细胞蜡块及相对应组织蜡块中 E7 的敏感度均较 P16/Ki-67 提高, 而且 E7 联合 P16/Ki-67 检测比 P16/Ki-67 单独检测有较高的敏感度和特异性。

综上所述, 宫颈 E7 蛋白检测在辅助诊断宫颈高度鳞状上皮内病变中具有潜在的临床诊断价值, 有望成为 P16/Ki-67 辅助诊断宫颈病变的重要补充标志物, 为临床病理医师的诊断提供又一客观指标, 在一定程度上降低诊断难度、提高诊断效率具有重要意义。

参考文献

- 1 Pan D, Zhang CQ, Liang QL. An efficient method that combines the ThinPrep cytologic test with E6/E7 mRNA testing for cervical cancer screening[J]. Cancer Manag Res, 2019, 11:4773-4780
- 2 Zhang WY, Che Q, Tan HS, et al. Marine streptomyces sp derived antimycin analogues suppress HeLa cells via depletion HPV E6/E7 mediated by ROS-dependent ubiquitin-proteasome system[J]. Sci Rep, 2017, 7:42180
- 3 Bruno MT, Ferrara M, Fava V, et al. A prospective study of women with ASCUS or LSIL pap smears at baseline and HPV E6/E7 mRNA positive: a 3-year follow-up[J]. Epidemiol Infect, 2018, 146

- (5):612-618
- 4 童婷婷, 马杰, 董丽杰, 等. 宫颈鳞癌患者宫颈液基脱落细胞中 p16、p53 蛋白及 HPV E6/E7mRNA 的表达[J]. 郑州大学学报:医学版, 2017, 52(5):637-640
- 5 Desai F, Singh LS, Majachunglu G. Diagnostic accuracy of conventional cell blocks along with P16^{INK4} and Ki67 biomarkers as triage tests in resource-poor organized cervical cancer screening programs[J]. Asian Pac J Cancer Preve, 2019, 20(3):917-923
- 6 Gustinucci D, Giorgi RP, Cesarini E, et al. Use of cytology, E6/E7 mRNA, and P16^{INK4a}-Ki-67 to define the management of human papillomavirus (HPV)-positive women in cervical cancer screening[J]. Am J Clin Pathol, 2016, 145(1):35-45
- 7 Calil LN, Edelweiss MI, Meurer L, et al. P16^{INK4a} and Ki67 expression in normal, dysplastic and neoplastic uterine cervical epithelium and human papillomavirus (HPV) infection[J]. Path Res Prac, 2014, 210(8):482-487
- 8 Xing Y, Wang CJ, Wu J. Expression of geminin, p16, and Ki67 in cervical intraepithelial neoplasm and normal tissues[J]. Medicine, 2017, 96(26):e7302
- 9 罗雯. 癌胚抗原、鳞状细胞癌抗原、HPV-E7 蛋白检测对宫颈癌诊断的价值[J]. 中国生化药物杂志, 2016, 36(6):185-187
- 10 Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, et al. WHO classification of tumours of female reproductive organs [M]. 4th ed. Lyon: International Agency for research on Cancer, 2014:172-182
- 11 孙丽艳, 陶萍萍, 杨宾烈, 等. 宫颈 HPV16 持续感染阶段宫颈 p16 和 Ki67 的表达及其与宫颈癌变的关系[J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(21):4103-4106
- 12 刘镜文, 吴球良. P16/Ki-67 含量检测在宫颈上皮内病变临床诊断中的意义[J]. 诊断学理论与实践, 2017, 16(2):195-198
- 13 Origoni M, Cristoforoni P, Carminati G, et al. E6/E7mRNA testing for human papilloma virus-induced high-grade cervical intraepithelial disease (CIN2/CIN3): a promising perspective[J]. Ecancermed Sci, 2015, 9:533
- 14 Liu TY, Xie R, Luo L, et al. Diagnostic validity of human papilloma-virus E6/E7mRNA test in cervical cytological samples[J]. J Virol Methods, 2014, 196:120-125
- 15 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 Let, 2017, 14(5):6251-6258
- 16 Han LL, Husaiyin S, Zhao FH, et al. Clinical value of human papil-lomavirus E6/E7mRNA detection in screening for cervical cancer in women positive for human papillomavirus DNA or with abnormal thin-prep cytology test results[J]. Clin Lab, 2018, 64(9):1363-1371

(收稿日期:2019-12-23)

(修回日期:2020-02-05)