

- tomy for renal cell carcinoma[J]. PLoS One, 2014, 9(3): e91978
- 2 Jin SJ, Park JY, Kim DH, *et al.* Comparison of postoperative pain between laparoscopic and robot - assisted partial nephrectomies for renal tumors: a propensity score matching analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(29): e7581
 - 3 Nasrallah G, Souki FG. Perianesthetic management of laparoscopic kidney surgery[J]. Curr Urol Rep, 2018, 19(1): 1
 - 4 Elsharkawy H, El - Boghdadly K, Barrington M. Quadratus lumborum block; anatomical concepts, mechanisms, and techniques [J]. Anesthesiology, 2019, 130(2): 322 - 335
 - 5 Li H, Shi R, Wang Y. A modified approach below the lateral arcuate ligament to facilitate the subcostal anterior quadratus lumborum Block [J]. J Pain Res, 2021, 14: 961 - 967
 - 6 Ko A, Harada MY, Smith EJ, *et al.* Pain assessment and control in the injured elderly[J]. Am Surg, 2016, 82(10): 867 - 871
 - 7 Vukovic N, Dinic L. Enhanced recovery after surgery protocols in major urologic surgery[J]. Front Med (Lausanne), 2018, 5: 93
 - 8 Sondekoppam RV, Ip V, Johnston DF, *et al.* Ultrasound - guided lateral - medial transmuscular quadratus lumborum block for analgesia following anterior iliac crest bone graft harvesting: a clinical and anatomical study[J]. Can J Anaesth, 2018, 65(2): 178 - 187
 - 9 Dam M, Moriggl B, Hansen CK, *et al.* The pathway of injectate spread with the transmuscular quadratus lumborum block: a cadaver Study[J]. Anesth Analg, 2017, 125(1): 303 - 312
 - 10 Elsharkawy H, El - Boghdadly K, Kolli S, *et al.* Injectate spread following anterior sub - costal and posterior approaches to the quadratus lumborum block: a comparative cadaveric study[J]. Eur J Anaesthesiol, 2017, 34(9): 587 - 595
 - 11 Kwak KH, Baek SI, Kim JK, *et al.* Analgesic effect of ultrasound - guided preoperative unilateral lateral quadratus lumborum block for laparoscopic nephrectomy: a randomized, double - blinded, controlled trial[J]. J Pain Res, 2020, 13: 1647 - 1654
 - 12 Li X, Xu ZZ, Li YT, *et al.* Analgesic efficacy of two approaches of ultrasound - guided quadratus lumborum block for laparoscopic renal surgery: a randomised controlled trial[J]. Eur J Anaesthesiol, 2021, 38(3): 265 - 274
 - 13 Irwin R, Stanescu S, Buzaianu C, *et al.* Quadratus lumborum block for analgesia after caesarean section: a randomised controlled trial [J]. Anaesthesia, 2020, 75(1): 89 - 95
 - 14 Blanco R, Ansari T, Girgis E. Quadratus lumborum block for postoperative pain after caesarean section: a randomised controlled trial[J]. Eur J Anaesthesiol, 2015, 32(11): 812 - 818
 - 15 Blanco R, Ansari T, Riad W, *et al.* Quadratus lumborum block versus transversus abdominis plane block for postoperative pain after caesarean delivery: a randomized controlled trial [J]. Reg Anesth Pain Med, 2016, 41(6): 757 - 762
 - 16 Yousef NK. Quadratus lumborum block versus transversus abdominis plane block in patients undergoing total abdominal hysterectomy: a randomized prospective controlled trial [J]. Anesth Essays Res, 2018, 12(3): 742 - 747
 - 17 Wikner M. Unexpected motor weakness following quadratus lumborum block for gynaecological laparoscopy [J]. Anaesthesia, 2017, 72(2): 230 - 232
 - 18 刘超, 赵伟, 王宇, 等. 超声引导下腰方肌阻滞对全髋关节置换患者术后疼痛和恢复质量的影响[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2020, 19(11): 839 - 844

(收稿日期: 2021 - 10 - 22)

(修回日期: 2021 - 11 - 10)

HPV16/18 E6 和 TRIM25 蛋白在不同 宫颈组织中的表达及意义

许月欣 经 莉 闫洪超 孙洁芸 严园园 杨凌辰

摘要 目的 研究不同宫颈组织中 HPV16/18 E6 和 TRIM25 蛋白表达水平及意义。方法 选取宫颈癌患者 105 例、CINI I ~ III 患者 62 例、CIN I 患者 58 例和慢性宫颈炎患者 50 例,免疫组织化学方法检测在各宫颈组织中 HPV16/18 E6 和 TRIM25 的表达情况。用 Spearman 相关分析法分析 HPV16/18 E6 和 TRIM25 表达在宫颈癌组织中的相关性。用 Kaplan - Meier 法分析 HPV16/18 E6 和 TRIM25 表达水平与宫颈癌患者预后的关系;COX 回归分析法分析宫颈癌患者预后的危险因素。结果 HPV16/18 E6、TRIM25 在不同宫颈组织中表达比较,差异有统计学意义。HPV16/18 E6 和 TRIM25 在宫颈癌组织中表达水平呈负相关。HPV16/18 E6 表达与组织分化程度、淋巴结转移、肿瘤直径有关,TRIM25 表达与组织分化程度、淋巴结转移有关。HPV16/18 E6 阳性表达患者的总生存期短于阴性表达患者。TRIM25 阴性表达患者的总生存期短于阳性表达患者。淋巴结转移、HPV16/18 E6 可作为宫颈癌患者预后的独立危险因素,TRIM25 可作为宫颈癌患者预后的独立保护因素。结论 HPV16/18

基金项目:江苏省妇幼保健协会科研项目(FYX202023)

作者单位:221002 徐州医科大学研究生院(许月欣、严园园、杨凌辰);221002 徐州医科大学附属医院(经莉、闫洪超、孙洁芸)

通信作者:经莉,硕士生导师,电子邮箱:jl446796327@163.com

E6、TRIM25 表达与不同宫颈病变的发生、发展及预后有关,有望成为 HPV 感染及宫颈癌辅助基因治疗的靶点。

关键词 宫颈癌 HPV16/18 E6 TRIM25 免疫逃逸

中图分类号 R71

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.04.029

Expression and Clinical Significance of HPV16/18 E6 and TRIM25 Proteins in Different Cervical Tissues. XU Yuexin, JING Li, YAN Hongchao, et al. Graduate School of Xuzhou Medical University, Jiangsu 221002, China

Abstract Objective To observe the expression changes of HPV16/18 E6 and TRIM25 in different cervical tissues and their significance. **Methods** A total of 105 patients with cervical cancer, 62 patients with CIN II - III, 58 patients with CINI and 50 patients with chronic cervicitis were selected to detect the expression of HPV16/18 E6 and TRIM25 in cervical tissues by immunohistochemistry. Spearman correlation analysis was used to analyze the correlation between the two factors. Kaplan - meier method was used to analyze the relationship between HPV16/18 E6 and TRIM25 expression levels and survival of cervical cancer patients. COX proportional hazard model to explore the prognostic risk factors of patients. **Results** The expression of HPV16/18 E6 and TRIM25 in different cervical tissues was significantly different. HPV16/18 E6 and TRIM25 expression levels were negatively correlated in cervical cancer tissues. The expression of HPV16/18 E6 was related to the degree of tissue differentiation, lymph node metastasis and tumor size, and TRIM25 was related to the degree of tissue differentiation and lymph node metastasis. The overall survival of patients with positive HPV16/18 E6 expression was shorter than that of patients with negative HPV16/18 E6 expression. The overall survival of patients with negative expression of TRIM25 was shorter than that of patients with positive expression. Lymph node metastasis and HPV16/18 E6 could be independent risk factors, and TRIM25 could be independent protective factors for prognosis of cervical cancer patients. **Conclusion** The expression of HPV16/18 E6 and TRIM25 is related to the occurrence, development and prognosis of different cervical lesions, which is expected to be the target of HPV infection and cervical cancer assisted gene therapy.

Key words Cervical cancer; HPV16/18 E6; TRIM25; Immune escape

高危型 HPV 持续感染是宫颈癌发生的主要原因^[1]。研究表明,人类乳头瘤病毒的流行包括偶发感染和缺乏清除持续感染的混合,80% 女性中一生有 HPV 感染,但在感染两年内自然消退的女性占 90% 左右,发展为子宫颈癌前病变和子宫颈癌的女性仅为 1%^[2]。当 HPV - DNA 整合到宿主染色体时,HPV 不易清除而呈现持续性的感染,发展为宫颈癌前病变和宫颈癌^[3]。研究显示,由 HPV16 和 18 亚型导致的宫颈癌占 60% ~ 70%^[4]。E6/E7 为病毒早期癌基因,其过度合成及功能启动为宫颈癌发生、发展的关键因素^[5]。此外,宿主免疫状态也与 HPV 感染、宫颈癌发生、发展密切相关^[6]。TRIM25 是 TRIM 家族成员之一,其作为双重调节因子,在宿主抗病毒免疫和恶性肿瘤的演变过程中发挥重要作用^[7]。因此 TRIM25 可能对 HPV 感染的宫颈疾病发挥抗病毒免疫,甚至在阻止宫颈上皮恶变中发挥作用。本研究通过检测不同宫颈组织中 HPV16/18 E6 和 TRIM25 蛋白表达情况,探讨两者在宫颈癌中的联系及与患者临床病理资料和预后的关系。

资料与方法

1. 一般资料:选取 2014 年 6 月 ~ 2016 年 6 月于徐州医科大学附属医院妇科治疗的 105 例宫颈癌患者,患者年龄 28 ~ 68 岁,平均年龄 48 岁,同期收集 50

例慢性宫颈炎组,患者年龄 38 ~ 54 岁,平均年龄 46 岁;58 例 CINI、62 例 CIN II ~ III 组,患者年龄 26 ~ 60 岁,平均年龄 45 岁。所有患者病例资料完整。纳入标准:①所以标本均由病理明确;②无合并其他类型的恶性肿瘤;③术前无接受放化疗史。排除标准:①存在影响预后的慢性疾病史;②临床资料不完整。患者均签署知情同意书,且征得医院医学伦理学委员会的批准(伦理审批号:XYFY2021 - KL219)。

2. 试剂:超敏两分法检测试剂盒(PV - 9001)、DAB 试剂盒选自徐州康美生物科技公司;HPV16/18 E6 及 TRIM25 抗体选自北京博奥森生物技术有限公司。

3. 实验方法:采用免疫组化法检测,主要实验步骤:石蜡切片标本置于烘箱中(70℃,1h);二甲苯及梯度乙醇脱蜡水化;柠檬酸钠缓冲液高压修复 15min;3% 过氧化氢阻断内源性过氧化物酶活性 10min;滴加一抗 4℃ 孵育过夜;37℃ 孵育二抗;DAB 对比显色,阴性对照中采用 PBS 缓冲液替代一抗处理;苏木精复染;常规脱水、透明、封片、阅片。

4. 免疫组化结果判断标准:HPV16/18 E6 阳性结果表现为细胞核中出现棕黄色颗粒。TRIM25 阳性结果表现为细胞质中出现棕黄色颗粒。由两名高年资病理科医生采用双盲法进行显微镜下阅片。随机选取 5 个高倍镜视野(×400),每个视野计数 100 个细

胞,阳性细胞数百分比(PP): <5%计0分,5%~25%计1分,26%~50%计2分,51%~75%计3分,>75%计4分。染色强度(SI):无着色0分,淡黄色1分,深黄色2分,棕褐色3分。最后综合阳性细胞数及细胞染色强度决定最终的评分,总得分:0分、1~4分、5~8分、9~12分分别表示-、+、++、+++。

5. 统计学方法:采用SPSS 24.0统计学软件对数据进行处理分析。计数资料组间比较用 χ^2 检验;相关性分析用Spearman相关分析;绘制Kaplan-Meier曲线进行生存分析;COX回归分析影响患者预后的危险因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. HPV16/18 E6 和 TRIM25 蛋白在不同宫颈组织中的表达情况:HPV16/18 E6 蛋白阳性率表达在不同宫颈组织中比较差异有统计学意义。宫颈癌组中 HPV16/18 E6 蛋白表达阳性率高于 CIN II~III、CIN I 和慢性宫颈炎组,HPV16/18 E6 蛋白表达在 CIN II~III 组中阳性率高于慢性宫颈炎组;TRIM25 蛋白阳性率表达在不同宫颈组织中差异有统计学意义。TRIM25 蛋白表达阳性率在宫颈癌组低于 CIN I 和慢性宫颈炎组,详见表 1。

表 1 不同宫颈组织中 HPV16/18 E6 与 TRIM25 的阳性率比较[n(%)]

组别	n	HPV16/18 阳性	TRIM25 阳性
慢性宫颈炎组	50	4(8.00)	46(92.00)
CIN I 组	58	11(18.97)	52(89.66)
CIN II~III 组	62	18(29.03)*	49(79.03)
宫颈癌组	105	57(54.29)*# Δ	75(71.43)*#
χ^2		45.833	13.005
P		0.000	0.005

与慢性宫颈炎组比较,* $P < 0.05$;与 CIN I 组比较,# $P < 0.05$;与 CIN II~III 组比较, $\Delta P < 0.05$

2. HPV16/18 E6 和 TRIM25 在宫颈癌组织中表达的相关性:HPV16/18 E6 和 TRIM25 在宫颈癌组织中表达呈负相关($r = 0.453$),差异有统计学意义($P < 0.005$)。

3. HPV16/18 E6、TRIM25 的表达与宫颈癌患者临床病理特征的关系:105 例宫颈癌患者中 85 例行手术治疗,术中清扫淋巴结;20 例接受放化疗等抗肿瘤治疗,宫颈癌患者 HPV16/18 E6 的表达与组织分化程度、淋巴结转移、肿瘤直径有关(P 均 < 0.05);TRIM25 的表达与组织分化程度、淋巴结转移有关(P 均 < 0.05),详见表 2。

表 2 HPV16/18 E6 和 TRIM25 表达与宫颈癌临床病理参数的关系(n)

病理参数	n	HPV16/18 E6		χ^2	P	TRIM25		χ^2	P
		阳性	阴性			阳性	阴性		
年龄				0.113	0.737			2.581	0.108
未绝经	55	29	26			43	12		
绝经	50	28	22			32	18		
组织学类型				0.614	0.433			0.292	0.589
鳞癌	84	44	40			61	23		
非鳞癌	21	13	8			14	7		
分化程度				8.444	0.004			6.750	0.009
高分化	56	23	33			46	10		
中、低分化	49	34	15			29	20		
淋巴结转移				4.811	0.028			5.406	0.020
无	53	27	26			41	12		
有	32	24	8			17	15		
肿瘤直径(cm)				7.292	0.007			1.082	0.298
<4	36	13	23			28	8		
≥ 4	69	44	25			47	22		
FIGO 分期				0.466	0.792			2.074	0.354
I	55	31	24			38	17		
II	31	17	14			25	6		
III	19	9	10			12	7		

4. HPV16/18 E6 和 TRIM25 蛋白的表达与宫颈癌患者预后的关系:对 105 例宫颈癌患者进行门

诊、电话等多种方式随访,随访时间为 3~60 个月。利用 Kaplan-Meier 生存分析方法,HPV16/18 E6 蛋

白阳性表达患者的平均生存时间显著短于阴性表达患者 ($P < 0.05$)。TRIM25 蛋白阳性表达患者的

平均生存时间显著长于阴性表达患者 ($P < 0.05$, 图 1)。

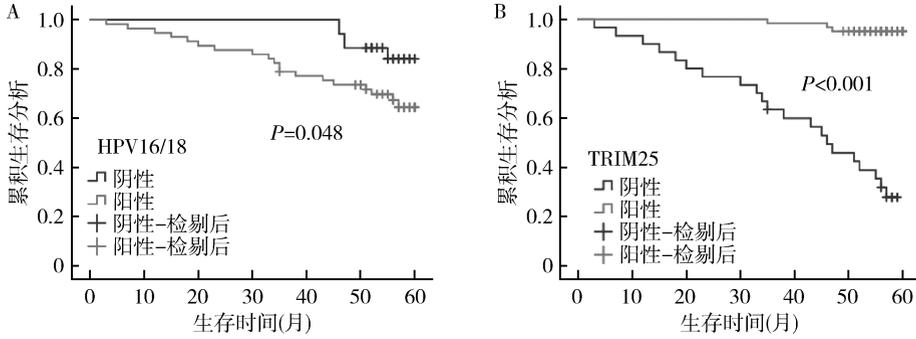


图 1 HPV16/18 E6、TRIM25 表达与总体生存率关系

A. HPV16/18 E6 表达与总体生存率关系; B. TRIM25 表达与总体生存率关系

4. 探讨宫颈癌患者预后相关影响因素:单因素回归分析结果显示,患者组织分化程度、淋巴结转移、FIGO 分期、HPV16/18 E6 和 TRIM25 的表达与患者

预后相关 (P 均 < 0.05)。COX 多因素生存分析,淋巴结转移、HPV16/18 E6 是影响患者生存的独立危险因素,TRIM25 是影响患者生存的独立保护因素(表 3)。

表 3 COX 回归分析宫颈癌患者的预后影响因素

项目	单因素			多因素		
	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P
年龄	1.486	0.660 ~ 3.348	0.339	1.363	0.520 ~ 3.570	0.529
组织学类型	1.524	0.605 ~ 3.839	0.372	0.964	0.277 ~ 3.360	0.955
分化程度	2.517	1.043 ~ 6.073	0.040	1.449	0.457 ~ 4.595	0.528
淋巴结转移	5.028	2.080 ~ 12.155	0.000	18.157	3.582 ~ 92.044	0.000
肿瘤直径	0.634	0.282 ~ 1.428	0.272	0.701	0.211 ~ 2.332	0.563
FIGO 分期 (ref = I 期)			0.038			0.140
II	0.960	0.333 ~ 2.767	0.940	1.739	0.495 ~ 6.115	0.388
III	2.864	1.121 ~ 7.317	0.028	5.983	1.002 ~ 35.738	0.050
HPV16/18 E6	2.705	1.008 ~ 7.257	0.048	11.284	1.406 ~ 90.569	0.023
TRIM25	0.045	0.013 ~ 0.150	0.000	0.049	0.012 ~ 0.196	0.000

讨 论

宫颈癌是女性第 4 位常见癌症,据统计,在我国宫颈癌发生率位居我国女性恶性肿瘤第 2 位,仅次于乳腺癌^[8]。人乳头瘤病毒感染和病毒基因组整合到宿主染色体是宫颈肿瘤进展的早期事件^[9]。E6 是 HPV 主要致癌蛋白,一旦整合,病毒蛋白质破坏宿主细胞,通过多种机制在宫颈恶性发展中发挥作用。P53 是人体重要的抑癌基因,P53 促进 DNA 修复而维持基因组完整性。在宫颈病变中,E6 蛋白过度表达将导致 P53 蛋白降解,细胞不能修复受损 DNA,抑制细胞凋亡,导致细胞恶性转化^[10]。其次 E6 与端粒酶活性升高有关。癌细胞上调端粒酶,可以无限增殖或具有永生特性。E6 蛋白通过抑制 Myc 相关锌指蛋白、使 hTERT 启动子区 CpG 岛的 DNA 碱基低甲基化

而上调端粒酶^[11]。近年来研究发现,E6 参与病毒免疫逃逸,当机体感染病毒后,干扰素调节因子与病毒反应元件和干扰素刺激元件结合,发挥抗病毒作用,E6 通过下调干扰素调节因子,导致细胞无法做出抗病毒反应^[9]。深入研究 HPV E6 致癌机制,针对 HPV E6 靶向治疗有望在宫颈癌防治中发挥重要作用^[12]。

HPV16/18 E6 反应病毒在人体细胞内活性状态,HPV16/18 E6 阳性率与宫颈病变程度呈正相关。这与国内外研究一致,HPV16/18 E6 阳性率的升高提示癌前病变及宫颈癌发病风险的提高^[13]。进一步研究发现 HPV16/18 E6 阳性率与宫颈癌组织分化程度、淋巴结转移、肿瘤直径相关。推测在低分化和大瘤体宫颈癌组织中 E6 蛋白复制速率高,阻断细胞凋

亡,逃避细胞周期检查点而使细胞无限制增殖。血管生成发生在癌前阶段,引起内皮细胞增殖、分化和迁移,与肿瘤侵袭及转移有关^[14]。本研究还发现HPV16/18 E6蛋白阳性表达的宫颈癌患者的总生存时间短于阴性者,其过表达与宫颈癌患者不良预后有关。

TRIM25是TRIM家族成员之一,可催化多种靶蛋白PTEN、P53、维甲酸诱导基因1(RIG-1)等多聚泛素化修饰,调控细胞增殖与迁徙、调节人体内天然免疫、防御病毒等。TRIM25在雌激素相关的细胞增殖和器官发育中不可或缺,因此又称雌激素反应性指蛋白。研究发现TRIM25与雌激素反应相关的乳腺癌增殖有关,且与乳腺癌患者的预后不良具有相关性^[15]。TRIM25在子宫正常生长与分化中发挥作用。研究发现当破坏小鼠TRIM25基因后,小鼠子宫对雌激素反应下降,出现子宫不发育情况^[16]。此外,TRIM25蛋白在卵巢癌、肝癌、胃癌和肺癌等肿瘤中呈过表达,但在子宫内膜癌中低表达,在多种恶性肿瘤中发挥重要作用^[17,18]。同时TRIM家族蛋白参与抗病毒固有免疫,发挥非特异广谱杀病毒功能并启动适应性免疫应答。TRIM25介导RIG-1泛素化启动,促进RIG-1与MAVS的相互作用。RIG-1是一种重要的模式识别受体,即细胞质RNA传感器,它能感知病毒,并与线粒体适配器MAVS相互作用,触发信号级联,导致I型干扰素(IFNs)的产生。研究发现,一种新的HPV介导的免疫逃避机制,HPV E6癌蛋白靶向RIG-1的上游激活因子TRIM25和泛素特异性蛋白酶15(USP15),促进TRIM25降解,抑制RIG-1激活和抗病毒信号转导^[19-21]。

TRIM25可能在HPV感染相关宫颈癌发生、发展中发挥作用。本研究结果显示,随着宫颈病变程度增加,TRIM25阳性率下降,提示在HPV感染早期机体TRIM25表达发挥抗病毒作用,病毒在持续感染过程中,E6癌基因组整合,TRIM25降解导致病毒免疫逃逸的发生,从而加剧细胞恶性转化。Spearman相关分析显示,宫颈癌组中HPV16/18 E6蛋白和TRIM25蛋白表达呈负相关,HPV16/18 E6和TRIM25共同参与宫颈病变的发生、发展。进一步研究分析发现TRIM25阳性表达率在宫颈癌组织中随着组织分化程度降低、淋巴结转移而呈下降趋势。本研究还发现宫颈癌患者TRIM25蛋白阴性表达的总生存时间短于阳性者,TRIM25蛋白低表达与宫颈癌患者不良预后有关。

综上所述,HPV16/18 E6和TRIM25共同参与了

从CIN到宫颈癌的发生过程,有望成为评估宫颈病变进展及预后指标。TRIM25抗病毒通路可能成为HPV感染及宫颈癌靶向治疗的潜在靶点。本研究仅从临床角度探究其表达意义,其是否具有阻止肿瘤细胞分化和促进细胞凋亡的作用仍需开展深入实验予以进一步证实。

参考文献

- Mittal S, Basu P, Muwonge R, *et al.* Risk of high-grade precancerous lesions and invasive cancers in high-risk HPV-positive women with normal cervix or CIN 1 at baseline - A population-based cohort study[J]. *Int J Cancer*, 2017, 140(8): 1850-1859
- 中华医学会妇科肿瘤学分会, 中国优生科学协会阴道镜和宫颈病理学分会, 马丁, 等. 人乳头瘤病毒疫苗临床应用中国专家共识[J]. *协和医学杂志*, 2021, 12(2): 189-201
- 丁璐. HPV致宫颈癌机制研究进展[J]. *同济大学学报: 医学版*, 2020, 41(3): 388-393
- Mendes de Oliveira C, Levi JE. The biological impact of genomic diversity in cervical cancer development[J]. *Acta Cytol*, 2016, 60(6): 513-517
- Bhat S, Kabekkodu SP, Varghese VK, *et al.* Aberrant gene-specific DNA methylation signature analysis in cervical cancer[J]. *Tumour Biol*, 2017, 39(3): 474-478
- Barrios De Tomasi J, Opata MM, Mowa CN. Immunity in the cervix: interphase between immune and cervical epithelial cells[J]. *J Immunol Res*, 2019, 17(5): 472-475
- 李三中, 唐旭东. TRIM25在抗病毒天然免疫及恶性肿瘤发生发展中作用的研究进展[J]. *生命科学*, 2020, 32(4): 359-365
- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, *et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249
- Balasubramaniam SD, Balakrishnan V, Oon CE, *et al.* Key molecular events in cervical cancer development[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2019, 55(7): 384
- Mirzayans R, Andrais B, Kumar P, *et al.* Significance of wild-type p53 signaling in suppressing apoptosis in response to chemical genotoxic agents: impact on chemotherapy outcome[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(5): 928
- Wu SX, Ren XY, Pan YL, *et al.* Effects of ALA-PDT on HPV16-immortalized cervical epithelial cell[J]. *Neoplasia*, 2017, 64(2): 175-181
- Smalley Rumfield C, Pellom ST, Morillon Li YM, *et al.* Immunomodulation to enhance the efficacy of an HPV therapeutic vaccine[J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(1): e000612
- Schweizer J, Lu PS, Mahoney CW, *et al.* Feasibility study of a human papillomavirus E6 oncoprotein test for diagnosis of cervical precancer and cancer[J]. *J Clin Microbiol*, 2010, 48(12): 4646-4648
- Apte RS, Chen DS, Ferrara N. VEGF in signaling and disease: beyond discovery and development[J]. *Cell*, 2019, 176(6): 1248-1264

(下转第143页)

化及早期无明显包块形成的乳腺癌的敏感度较低^[5,11]。但 MRI 在显示病灶范围与周围组织受侵犯情况方面优于超声,在乳腺癌分期、分级、术前评估中发挥重要作用。此外,磁共振波谱分析(MRS)、磁共振弹性成像(MRE)等新技术可辅助常规 MRI 检查多方位判断肿块性质,提高 MRI 诊断早期乳腺癌的准确性^[12-14]。

本研究采用多模态超声联合 MRI 诊断乳腺癌的总体阳性率为 71.68%,阳性符合率为 96.34%,敏感度为 98.75%;特异性为 92.00%、准确度为 90.27%,各项诊断效能指标较多模态超声或 MRI 单独检查均有提升,有效降低了乳腺癌的漏误诊。目前通过影像学检查,乳腺导管原位癌的检出率仍较低^[15]。本研究中 5 例病理类型为乳腺导管原位癌,经多模态超声及 MRI 各检出 1 例,二者联合诊断检出 2 例。有报道称,及时发现并治疗的乳腺原位癌患者 5 年生存率高达 100%,若未及时发现和治疗,肿块可进行性发展,患者 5 年生存率明显下降^[16]。如何提高影像学检查诊断此类乳腺恶性肿瘤的效能,防止其进一步发展为浸润性乳腺癌,仍有待于进一步研究。

综上所述,多模态超声可与 MRI 优势互补,二者联合诊断能进一步提高乳腺癌的检出率、准确性,降低漏误诊,能为临床诊疗提供更好的参考价值。

参考文献

- 1 余之刚. 应重视我国乳腺癌的预防[J]. 中华医学杂志, 2010, 90(8): 505-507
- 2 史双, 路潜, 杨萍, 等. 乳腺癌就诊延误的研究现状[J]. 中华护理杂志, 2015, 50(4): 468-471
- 3 Evans A, Trimboli RM, Athanasion A, et al. Breast ultrasound: recommendations for information to women and referring physicians - by the European Society of Breast Imaging [J]. Insights Imaging, 2018, 9(4): 449-461
- 4 刘覃俊, 余松远. 常规超声 BI-RADS 分类结合超声造影在乳腺肿块恶性风险分层评估中的应用研究[J]. 中国超声医学志,

- 2019, 35(10): 886-889
- 5 D'Orsi C, Morris E, Mendelson E. ACR BI-RADS atlas, breast imaging reporting and data system [M]. Reston (VA): American College of Radiology, 2013
- 6 许萍, 黄淑演, 汪晓虹, 等. BI-RADS 4B 类乳腺肿块的超声造影诊断[J]. 中国医学计算机成像志, 2013, 19(5): 442-445
- 7 刘健, 高云华, 苟凌云, 等. 实时超声造影对提高乳腺肿瘤 BI-RADS 分类准确性的价值[J]. 中国医学影像学杂志, 2016, 24(4): 281-284, 288
- 8 Li Q, Hu M, Chen Z, et al. Meta-analysis: contrast-enhanced ultrasound versus conventional ultrasound for differentiation of benign and malignant breast lesions [J]. Ultrasound Med Biol, 2018, 44(5): 919-929
- 9 李静, 王芳, 吴国柱, 等. 乳腺超声检查征象对不典型浸润性导管癌的诊断效能[J]. 山东医药, 2021, 61(24): 10-14
- 10 Du J, Wang L, Wan CF, et al. Differentiating benign from malignant solid breast lesions: combined utility of conventional ultrasound and contrast enhanced ultrasound in comparison with magnetic resonance imaging [J]. Eur J Radiol, 2012, 81(12): 3890-3899
- 11 Zhang XX, Zhan WW, Jia Y. Color doppler ultrasound in differential diagnosis of benign and malignant breast mass [J]. Chin J Med Imaging Techn, 2014, 30(12): 1844-1847
- 12 Moon M, Cornfeld D, Weinred J. Dynamic contrast enhanced breast MR imaging [J]. Magn Reson Imaging Clin N Am, 2009, 17(2): 351-362
- 13 Tan SL, Rahmat K, Rozalli FI, et al. Differentiation between benign and malignant breast lesions using quantitative diffusion weighted sequence on 3T MRI [J]. Clin Radiol, 2014, 69(1): 63-71
- 14 李洪义, 邵建民, 胡明成, 等. MRI 在早期乳腺癌诊断中的临床价值[J]. 现代肿瘤医学, 2016, 24(23): 3814-3818
- 15 王艳丽. 超声联合钼靶 X 线在乳腺原位癌诊断中的价值及检出率、敏感度分析 [J]. 影像研究与医学应用, 2021, 5(10): 177-178
- 16 Koh VCY, Lim JCT, Thike AA, et al. Behaviour and characteristics of low-grade ductal carcinoma in situ of the breast: literature review and single centre retrospective series [J]. Histopathology, 2019, 74(7): 970-987

(收稿日期: 2021-10-20)

(修回日期: 2021-10-29)

(上接第 131 页)

- 15 陶诗诗, 陈亮. 新型内质网应激诱导蛋白 TRIM25 在乳腺癌细胞中的作用研究 [J]. 集成技术, 2020, 9(1): 45-54
- 16 Inoue S, Orimo A, Hosoi T, et al. Genomic binding-site cloning reveals an estrogen-responsive gene that encodes a RING finger protein [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1993, 90(23): 11117-11121
- 17 Orimo A, Inoue S, Minowa O, et al. Underdeveloped uterus and reduced estrogen responsiveness in mice with disruption of the estrogen-responsive finger protein gene, which is a direct target of estrogen receptor alpha [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1999, 96(21): 12027-12032

- 18 周丹丹, 余娇娇, 胡卓伟, 等. TRIM25 增强 EGFR 稳定性及信号促进肺癌发展 [J]. 药理学报, 2019, 54(6): 1026-1035
- 19 任伟, 王志维. E3 泛素连接酶三基序 25 的研究进展 [J]. 广西医学, 2018, 40(21): 2589-2592
- 20 Chiang C, Pauli EK, Biryukov J, et al. The Human papillomavirus E6 oncoprotein targets USP15 and TRIM25 to suppress RIG-I-mediated innate immune signaling [J]. J Virol, 2018, 92(6): e01737-17
- 21 万晓琪, 蔡国杰, 王艳. 模式识别受体与 HPV 感染及宫颈癌的相关研究进展 [J]. 医学综述, 2021, 27(12): 2354-2359

(收稿日期: 2021-10-09)

(修回日期: 2021-10-14)