

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.04.010

肿瘤防治专题

宫颈液基细胞学 p16 及其联合高危 HPV 检测 在宫颈癌和癌前病变筛查中的诊断价值

赵芳, 马德勇, 王婷婷, 张岩, 董颖, 赵健

基金项目: 国家重点研发计划资助项目(2020AAA0105200)

作者单位: 100035 北京积水潭医院妇产科(赵芳); 100034 北京大学第一医院妇产科(马德勇、张岩、赵健), 病理科(董颖);
100191 北京大学医学部(王婷婷)

通信作者: 赵健, E-mail: jianzhao@pku.edu.cn

【摘要】 目的 评价宫颈液基细胞学检测 p16 及其联合高危人乳头状瘤病毒(HR-HPV)检测在宫颈癌和癌前病变筛查中的诊断价值。方法 选取 2018 年 1 月—2019 年 8 月在北京大学第一医院妇产科就诊并接受液基细胞学 p16、液基细胞学检查(LBP)、高危 HPV 检测的女性 900 例分析筛查结果,阳性患者转诊阴道镜活检。根据活检病理结果,评估不同筛查策略对宫颈高级别病变的识别效能。结果 p16 表达阳性率随细胞学严重程度和宫颈病变程度的加重而升高。p16 识别高级别病变的敏感度和阴性预测值最高,分别为 0.969、0.995;LBP 敏感度最低(0.853),但特异度最高(0.859);HR-HPV 阳性预测值和准确率最低,分别为 0.328、0.700,差异有统计学意义($P < 0.05$)。HPV + LBP、p16 + HPV 2 种联合筛查模式敏感度分别为 0.969、0.992。特异度分别为 0.634、0.643,差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 单独 p16、p16 + HPV 均可以高效识别宫颈高级别病变。p16 方便易操作,有助于简化筛查策略,具有更好的推广和实际临床应用价值。

【关键词】 宫颈高级别病变;宫颈癌;生物标志物;液基细胞学检测;p16;高危型人乳头状瘤病毒**【中图分类号】** R737.33 **【文献标识码】** A

Diagnostic value of cervical liquid-based cytology p16 and its combination with high-risk HPV detection in screening cervical cancer and precancerous lesions Zhao Fang*, Ma Deyong, Wang Tingting, Zhang Yan, Dong Ying, Zhao Jian. *Department of Obstetrics and Gynecology, Beijing Jishuitan Hospital, Beijing 100035, China

Corresponding author: Zhao Jian, E-mail: jianzhao@pku.edu.cn

Funding program: National Key Research and Development Plan Funded Project (2020AAA0105200)

【Abstract】 Objective To evaluate the diagnostic value of cervical liquid-based cytology detection p16 and its combination with high-risk human papillomavirus (HR-HPV) detection in screening cervical cancer and precancerous lesions. **Methods** Select 900 women who received liquid-based cytology p16, liquid-based cytology (LBP) and high-risk HPV test in the Department of Obstetrics and Gynecology of Peking University First Hospital from January 2018 to August 2019 to analyze the screening results. Positive patients were referred to colposcopy biopsy. According to the pathological results of biopsy, evaluate the recognition efficiency of different screening strategies for high-level cervical lesions. **Results** The positive rate of p16 expression increased with the severity of cytology and the severity of cervical lesions. P16 has the highest sensitivity and negative predictive value for identifying high-level lesions, 0.969 and 0.995 respectively. LBP has the lowest sensitivity (0.853), but the highest specificity (0.859). HR-HPV positive predictive value and accuracy rate were the lowest, 0.328 and 0.700 respectively, with statistically significant difference ($P < 0.05$). The sensitivity of HPV + LBP and p16 + HPV combined screening modes was 0.960 and 0.992 respectively. The specificity was 0.634 and 0.643 respectively, with no significant difference ($P > 0.05$). **Conclusion** p16 and p16 + HPV alone can effectively identify high-level cervical lesions. p16 is convenient and easy to operate, helps to simplify the screening strategy, and has better promotion and practical clinical application value.

【Key words】 High-grade cervical lesions; Cervical cancer; Biomarkers; Liquid based cytology test; p16; HR-HPV

宫颈癌是由持续高危型人乳头状瘤病毒(HR- HPV)感染在内的多因素促成的疾病,尽管可以通过

疫苗接种、筛查和治疗癌前病变预防大部分宫颈癌,但该疾病仍然严重威胁中低收入国家的女性健康^[1-2]。我国积极响应世界卫生组织提出全球消除宫颈癌号召,在全国范围开展部署宫颈癌综合防治策略,尤其对 70% 的年龄 35 ~ 45 岁女性采取优化、精准、高效的筛查手段,最少的投入筛查出尽可能多的目标患者是降低宫颈癌病死率的关键^[3]。目前,基于液基细胞学检查(LBP)的缺点,如标本制备质量、细胞学病理医师的能力不足导致重复性差,漏诊率高,世界范围内宫颈癌的初筛正在从细胞学检测转变为 HR-HPV 检测。尽管 HR-HPV 检测有优异的阴性预测价值^[4],但特异度差,HR-HPV 在人群的感染率高,且不能区别一过性感染和持续感染,也不能客观反映疾病的严重程度,而导致过多转诊阴道镜检查 and 过度治疗^[5]。因此临床迫切需要可以反映 HR-HPV 致病性且特异度更高的生物学标志物的出现。

在细胞周期调控起关键作用的 p16(肿瘤抑制蛋白 p16INK4a),可延缓细胞自 G1 期进入 S 期进程,在 HR-HPV 感染的转化细胞中与 E7 结合进而抑癌能力失活,p16 过度表达,成为肿瘤转化指标。近年来 p16 作为宫颈癌和癌前病变生物学标志物,因其具有较高的敏感度和特异度而备受关注^[6]。

本研究应用新型液基细胞 p16 免疫细胞化学检测方法,对大样本的宫颈癌筛查液基细胞学检查剩余标本进行 p16 染色检测,比较液基细胞免疫组织化学 p16 与 HR-HPV、细胞学检查对癌前病变和宫颈癌的诊断效能,以及对现阶段以 HR-HPV 为筛查主导策略,评价不同联合筛查策略的效能,报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究人群 选取 2018 年 1 月—2019 年 8 月在北京大学第一医院妇产科就诊的 900 例女性,纳入标准:要求进行宫颈癌筛查的门诊就诊,年龄 21 ~ 69 岁。排除标准:除外妊娠、哺乳期,宫颈病变或宫颈癌手术史、放化疗史、宫颈手术史(包括子宫次全切术后);除外严重感染性外阴、阴道疾病或严重内外科疾病患者。本研究获得医院伦理委员会批准(20180104)。所有受试者均能够且自愿完成筛查所有流程,并签署知情同意书。妇科检查前,向筛查者进行有关人口特征等一般情况、妇产科相关疾病病史简短问卷调查,随后由妇科医师进行妇科检查并分别采集 2 份宫颈脱落细胞样本。第一份细胞刷收集,进行宫颈脱落液基细胞学检查和液基细胞学 p16 检测,第二份样本进行 HR-HPV 检测。

1.2 液基细胞学检查 采用美国的 SurePath 液基细

胞学系统(BD Diagnostics, Tripath, Burlington, NC)设备完成制染程序,玻片由经验丰富的细胞学医师进行阅片,按照 2014 年新修订的 TBS 标准进行判读^[7]。细胞学结果为不明确意义的非典型鳞状细胞(ASC-US⁺)及以上病变被认定为异常,或本研究中 LBP 阳性。异常的细胞学玻片由经验丰富的细胞学医师进行复验。

1.3 液基细胞 p16 检测 采用全自动免疫细胞染色机(JY-6000)和配套的 p16 抗体检测试剂盒(广州江元医疗科技有限公司生产)对 LBP 样本剩余的保存液制备第二张玻片并免疫染色。光学显微镜下,p16 阳性定义为:1 个或以上宫颈上皮细胞胞浆和细胞核呈棕黄色或细胞浆棕黄色。未见棕黄色着色为阴性。所有标本均由同一名经验丰富的细胞学诊断医师阅片诊断。

1.4 HR-HPV 检测 采用 HHM-2 型医用核酸分子快速杂交仪和 HPV 分型检测试剂盒(中国潮州凯普生物技术有限公司生产),应用 HybriMax 技术对所有样本进行 15 种常见的高危型(16、18、31、33、35、39、45、51、52、53、56、58、59、66、68)和 6 种低危型 HPV 检测。15 种高危型中的 1 个或多个型别检测结果阳性则为 HR-HPV 检测阳性。15 种 HR-HPV 均为阴性判读为阴性。

1.5 阴道镜检查及活检、组织病理学检查 阴道镜转诊指征:(1) LBP 阴性,但 HPV16 和/或 18 型阳性;(2) LBP 为 ASC-US 且 HR-HPV 阳性;(3) LBP 检测结果 ASC-US⁺;(4) 妇科检查时肉眼观察宫颈异常形态,如不对称或异常增生均转诊阴道镜。由经验丰富的阴道镜医师进行阴道镜检查,并根据阴道镜检查所见取活检:(1) 阴道镜检查满意在发现异常处至少 2 点活检;(2) 阴道镜结果不满意或者阴道镜结果满意但有 HPV 16、18 型感染或细胞学超过非典型鳞状细胞的高度病变,则在 3、6、9、12 点处进行多点活检;(3) 未发现明确病变,但可见部分区域血液循环丰富,则在血运丰富的区域活检,必要时包括宫颈管内膜诊刮(ECC)或内膜诊刮。

由 2 位专门的高年资病理医师对常规 HE 染色的切片判读阅片。每例标本均行 p16 和 Ki67 免疫组化染色(Roche 上海生产的抗 p16 鼠单克隆抗体;Dako 抗 Ki67 鼠单克隆抗体)。依照 2014 年第四版 WHO 女性生殖器肿瘤分类标准诊断术语进行判读^[8],组织学结果分为阴性、CIN I、CIN II、CIN III 和宫颈癌。

1.6 统计学方法 应用 SPSS13.0 统计软件,采用描述性统计分析一般情况,计数资料用频数或率(%)描

述,采用 χ^2 检验或 Mantel-Haenszel 法评估不同变量的关系;比较不同检测筛查策略识别高级别病变效能,统计敏感度和特异度、阴性和阳性预测值、准确率。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究人群的基本特征 符合纳入标准的女性共 900 例,年龄为 21 ~ 69(40.57 ± 10.77) 岁。p16 阳性率为 23.56% (212/900),略低于以细胞学诊断为 ASC-US⁺ 为阈值的细胞学异常率 24.22% (218/900)。在不同细胞学检查结果中,p16 的阳性率差异有统计学意义($\chi^2 = 423.052, P < 0.001$),从正常(normal)到 ASC-US、低度原位腺癌(LSIL)、高度原位腺癌(HSIL),随着细胞学诊断级别的上升,p16 的阳性率呈上升趋势。细胞学正常者中,p16 阳性率为 8.94%,LSIL 患者为 50.00%,而 HSIL 患者为 98.55%,见表 1。在不同组织病理学结果中,p16 的阳性率比较差异有统计学意义($\chi^2 = 571.598, P < 0.001$),随着宫颈病变程度的加重,p16 的阳性率呈增高趋势。900 例受试

者中,正常者 p16 阳性率为 14.62% (31/667) LSIL 患者为 26.42% (56/104),CIN II 患者为 98.11 (52/53) 和 CIN III 患者为 95.77% (68/71),5 例癌症患者为 100%,p16 从组织学病理 LSIL 到癌变呈现增加的相似趋势,见表 2。

表 1 900 例受试者不同液基细胞学 p16 的阳性情况

Tab. 1 The positive status of p16 in different liquid-based cytology of 900 examinees

LBP	例数	p16 阳性	
		例数	%
normal	682	61	8.94
ASC-US	74	29	39.19
LSIL	34	17	50.00
ASC-H	35	33	94.29
HSIL	69	68	98.55
AGC-NOS/FN	6	4	66.67
合计	900	212	23.56

注:normal. 正常组织;ASC-US. 意义不明确的非典型鳞状上皮细胞;LSIL. 低级别鳞状上皮内病变;ASC-H. 不除外高级别鳞状上皮内病变;HSIL. 高级别上皮内病变;AGC-NOS/FN. 非典型腺细胞/未分类。

表 2 900 例受试者 LBP、HR-HPV、p16 结果的组织病理学分布 [例(%)]

Tab. 2 Histopathological distribution of LBP, HR-HPV, p16 results in 900 patients

筛查方法	例数	组织病理学结果					
		正常	LSIL(CIN I, 炎性反应等)	CIN II	CIN III	癌	
LBP	normal	682	605(88.71)	58(8.50)	10(1.47)	7(1.03)	2(0.29)
	ASC-US	74	42(56.76)	20(27.03)	4(5.41)	8(10.81)	0
	LSIL	34	15(44.12)	8(23.52)	7(20.59)	4(11.76)	0
	ASC-H	35	3(8.57)	8(22.86)	10(28.57)	13(37.14)	1(2.86)
	HSIL	69	2(2.90)	6(8.70)	21(30.43)	39(56.52)	1(1.45)
	AGC-NOS/FN	6	0	4(66.67)	1(16.67)	0(0.00)	1(16.67)
HR-HPV	阳性	356	168(47.19)	71(19.94)	47(13.20)	68(19.10)	2(0.56)
	阴性	544	499(91.73)	33(6.07)	6(1.10)	3(0.55)	3(0.55)
p16	阳性	212	31(14.62)	56(26.42)	52(24.53)	68(32.08)	5(2.36)
	阴性	688	636(92.44)	48(6.98)	1(0.15)	3(0.44)	0
合计	900	667(74.11)	104(11.56)	53(5.89)	71(7.89)	5(0.56)	

注:LSIL. 低度上皮内瘤变;CIN I. 宫颈上皮内瘤变 I 级;CIN II. 宫颈上皮内瘤变 II 级;CIN III. 宫颈上皮内瘤变 III 级。LBP 与组织病理学比较, Mantel-Haenszel $\chi^2 = 474.124, P < 0.001$;p16 与组织病理学比较 $\chi^2 = 571.598, P < 0.001$;HPV 与组织病理学比较 $\chi^2 = 244.210, P < 0.001$ 。

表 3 各种检测方法单独筛查效能比较

Tab. 3 Comparison of individual screening effectiveness of various detection methods

检测方法		临床诊断(例)*		敏感度	特异度	阳性预测值	阴性预测值
		HSIL ⁺	HSIL ⁻				
p16	阳性	125	87	0.969	0.887	0.590	0.994
	阴性	4	684				
LBP	阳性	110	108	0.853	0.860	0.505	0.972
	阴性	19	663				
HR-HPV	阳性	117	239	0.907	0.690	0.329	0.978
	阴性	12	532				

注:* 诊断中的阳性,指组织病理学为 HSIL⁺ (包括 HSIL、AIS、SCC、CADC 及其他恶性病变) 病例;阴性指包括未取活检(阴道镜检查为未见异常和未见可疑异常情况),或组织病理学为慢性宫颈炎和 LSIL、息肉及各种良性增生病变的病例。

2.2 p16、HPV、LBP 三种筛查方法单独筛查效能比较

对检测宫颈 HSIL⁺ 病变, p16 的敏感度和阴性预测值最高, 分别为 0.969 和 0.994; LBP 敏感度最低 (0.853), 但特异度次高 (0.860), 低于 p16 的特异度; HR-HPV 阳性预测值和准确率最低, 分别为 0.329 和 0.700, 见表 3。

2.3 HPV + LBP、HPV + p16 两种筛查方案效能比较

HPV + LBP、HPV + p16 两种联合筛查模式, 敏感度分别为 0.969、0.992, 特异度分别为 0.634、0.643。HPV + LBP、HPV + p16 筛查方案对 HSIL⁺ 的筛查敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值比较, 差异无统计学意义 (P 均 > 0.05), 见表 4。

3 讨论

p16 作为多肿瘤抑制基因与宫颈癌的发生、发展及预后密切相关^[9], p16 是通过降调蛋白激酶活性, 直接参与调控细胞周期, 抑制细胞增殖分裂, 进而达到抑癌作用。细胞未感染状态时, p16 发挥抗增殖抑癌作用而不被免疫组化方法检测到, 但被持续高危 HPV 病毒基因整合转化的鳞状上皮细胞内, 病毒释放 E6、E7 蛋白与宿主抑癌的 p53、pRb 蛋白结合使其失活, 细胞增殖、新生血管进而癌变, 此时可以检测到 p16 高度表达。因此, p16 作为持续 HPV 感染转化的生物学标志物, 在细胞形态学发生异常之前检测出病变细胞, 实现早期诊断。研究表明, p16 在宫颈癌和高级别宫颈癌前病变中高表达, 而在炎症反应和低级别病变中呈低表达^[10], 并且 p16 表达随着宫颈病变的严重程度而升高。p16 蛋白检测已被普遍应用于宫颈活检组织病理学中, 作为提高 CIN 诊断准确性的辅助手段。尤其在仅凭形态学诊断判读困难或疑惑的病例, 通常将 p16 作为区分标准, p16 阴性样本归为 LSIL, p16 阳性样本归为 HSIL^[11]。研究表明, p16 具有非常优良的 HPV 阳性患者的分流价值, 并且 p16 蛋白的高表达代表了病毒活动整合活性, 反映细胞恶变增殖的能力, 预示恶性肿瘤的侵袭性, p16 阳性可用来警示疾病进展高风险, 指导高级别病变的预后^[12-13]。本研究发现 900 例

女性中, 细胞学正常者中 p16 阳性 61 例 (8.94%), LSIL 者中 p16 阳性 17 例 (50.00%), HSIL 者中 p16 阳性 68 例 (98.55%), 可见随着细胞学诊断级别的上升, p16 的阳性率呈一致性的增高趋势。

p16、LBP 和 HR-HPV 对高级别病变的阴性预测值都超过 95%。与 HR-HPV 比较, 本研究中 p16 检测对宫颈 HSIL⁺ 病变的敏感度和阴性预测值 (分别为 0.969 和 0.994) 均优于 HR-HPV (0.907 和 0.978), 而 p16 的特异度为 0.887, 远高于 HR-HPV 检测的 0.690, 与文献报道一致^[14]。本研究的 p16 与 LBP 检测相比, p16 的特异度 (0.887) 甚至略优于现行常见筛查方法中 LBP 的特异度 (0.860), 与 Song 等^[15] 的研究相似, 但敏感度 0.969 远超 LBP 的 0.853。

本研究发现, HR-HPV 检测对宫颈 HSIL⁺ 病变的阳性预测值仅为 0.328, 是 3 种单独筛查效能中最低的, 且具有不能识别持续 HPV 感染, 受 HPV 分型方式的影响, 临床操作分流复杂等缺点, 单独用于宫颈癌筛查有明显的局限性。几乎所有 HPV 阳性的宫颈癌和高级别病变出现 p16 阳性表达^[16], 因此鉴于本研究数据, p16 的特异度和敏感度均优于 HR-HPV 和 LBP, 且 p16 与宫颈疾病高度正相关, 作为筛查高级别病变的有效监测指标是行之有效的^[17-18]。但目前由于 p16 检测尚未普及, 评估 p16 作为筛查指标的文献较少, 研究结果也有一定差异, 尚待进一步大数据研究结果证实明确。

与传统的 HPV + LBP 比较, HPV + p16 筛查方案效能差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 尽管 p16 具有理想的敏感度和特异度, 但有些标本因萎缩、化生的鳞状细胞、LSIL 也会表达 p16 导致特异度达不到 0.900^[19]。随着宫颈癌联合筛查模式的不断更新探索, 更多的有 p16 参与的筛查模式应用于宫颈癌的筛查, 另有多项研究也证实无论单独使用 p16 还是 p16 与 HPV 联合使用, 都提高了检出高级病变的检出率, 可用于在宫颈癌筛查中分流管理 HR-HPV 阳性的女性^[20-22]。

本研究中 HPV + LBP、HPV + p16 2 种联合筛查模

表 4 两种联合筛查方案对 HSIL⁺ 病变的筛查能力比较

Tab. 4 Comparison of screening capabilities of two combined screening schemes for HSIL + lesions

筛查方案		组织病理学结果		敏感度	特异度	阳性预测值	阴性预测值
		HSIL ⁺	HSIL ⁻				
HPV + LBP 检测 (n = 900)	阳性	125	282	0.969	0.634	0.307	0.992
	阴性	4	489				
HPV + p16 检测 (n = 900)	阳性	128	275	0.992	0.643	0.318	0.998
	阴性	1	496				
χ^2 值				0.816	0.101	0.061	0.820
P 值				0.366	0.750	0.805	0.365

式对 HSIL 的筛查能力比较,敏感度分别为 0.969 和 0.992,特异度分别为 0.634 和 0.643,尽管相比较差异无统计学意义,但没有 LBP 参与的联合筛查方案 HPV + p16 的特异度和敏感度依然高于 LBP + HPV。LBP 作为初筛手段,无创、快捷、特异度高,在宫颈癌早期筛查中发挥了重要的作用。但由于取材因素差异、制片染色过程质控不足及阅片医师主观性和经验水平差异,出现重复性差、敏感度低 [0.729 (0.707 ~ 0.750)]^[23]、漏诊和误诊率高等问题。尤其漏诊容易发生在腺癌和鳞状细胞学诊断在 HSIL 以下者^[24],而 p16 取自 LBP 剩余标本,由同一病理医师阅片,使用技术革新的 JY-6000 全自动检测系统,免疫细胞化学染色方法,制片背景清晰,干扰少、对比度高,对 p16 结果判读基于简单的颜色判断,不依赖病理医师,相比 LBP 更为数字化、客观,弥补了 LBP 的不足,有替代 LBP 可能性。与组织学 p16 的检测相比较,组织学 p16 标本需要有创的阴道镜下活检,不能作为筛查手段。

总之,评价一个生物学筛查指标是否高效,重要的因素就是能否提供最大限度的检出例数,精准明确的目标人群,从而减少不必要的干预或治疗,减少医疗资源浪费。至今没有一种筛查方法或者联合筛查方案能做到不漏诊和“零”风险,任何筛查方法和联合方案的选择都是基于风险与获益之间的平衡。p16 表达与 HR-HPV 致癌基因作用直接相关,有很好的宫颈癌前病变和宫颈癌的预测能力,并且与疾病严重程度呈正相关,且具有上述的诸多优势,无论是操作流程还是结果判读的便捷性方面,还是识别高级别病变能力方面,均显示了更好的效能,因此具有更好的推广和实际临床应用价值,尤其在医疗资源有限的偏远地区更具需求。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

赵芳:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;马德勇、董颖、赵健:提出研究思路,论文审核;王婷婷:整理数据,统计学分析;张岩:资料收集整理,文献研究整理,论文修改

参考文献

- [1] Small W Jr, Bacon MA, Bajaj A, et al. Cervical cancer: A global health crisis [J]. *Cancer*, 2017, 123 (13): 2404-2412. DOI: 10.1002/encr.30667.
- [2] Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L, et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis [J]. *Lancet Glob Health*, 2020, 8 (2): e191-e203. DOI: 10.1016/S2214-109X(19)30482-6.
- [3] WHO. Comprehensive cervical cancer prevention and control: A healthier future for girls and women [J]. Geneva Switzerland WHO, 2013, 28 (3): 271-272.
- [4] 张玉敏,张师前.持续性高危型人乳头瘤病毒感染的处理 [J]. 中国实用妇科和产科杂志, 2020, 30 (7): 588-592. DOI: 10.19538/j.fk2020070104.
- [5] Nijhuis ER, Nathalie RP, Wisman GBA, et al. An overview of innovative techniques to improve cervical cancer screening [J]. *Cell Oncol*, 2006, 28 (5-6): 233-246. DOI: 10.1155/2006/273547.
- [6] Tabrizi SN, Tan SE, von Knebel Doeberitz C, et al. Evaluation of P16INK4a immunostaining for the detection of high-grade changes in cervical cytology [J]. *Pathology*, 2015, 47 (4): 314-319. DOI: 10.1097/PAT.0000000000000249.
- [7] Nayar R, Wilbur DC. The Bethesda System for reporting cervical cytology: A historical perspective [J]. *Acta Cytol*, 2017, 61 (4-5): 359-372. DOI: 10.1159/000477556.
- [8] Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, et al. WHO Classification of tumours of Female Reproductive Organs [M]. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2014: 170-171.
- [9] Barber BR, Biron VL, Klimowicz AC, et al. Molecular predictors of locoregional and distant metastases in oropharyngeal squamous cell carcinoma [J]. *J Otolaryngol Head Neck Surg*, 2013, 42 (1): 53. DOI: 10.1186/1916-0216-42-53.
- [10] Duangkaew P, Tapaneeyakorn S, Apiwat C, et al. Ultrasensitive electrochemical immunosensor based on dual signal amplification processes for p16 (INK4a) cervical cancer detection in clinical samples [J]. *Bioelectron*, 2015, 74 (3): 673-679. DOI: 10.1016/j.bios.2015.07.004.
- [11] Darragh TM, Colgan TJ, Thomas CJ, et al. The lower anogenital squamous terminology standardization project for HPV-associated lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2012, 136 (10): 1266-1297. DOI: 10.5858/arpa.LGT200570.
- [12] Rokita W, Skawhlski D, Zmelonek-Znamirowska A, et al. Results of pap smears and immunoocytochemical detection of the p16 and Ki67 proteins in women with cervical intraepithelial neoplasia and cervical Cancer [J]. *Ginekologia Polska*, 2012, 83 (11): 822-826.
- [13] Peeters E, Wentzensen N, Bergeron C, et al. Meta-analysis of the accuracy of p16 or p16/Ki-67 immunocytochemistry versus HPV testing for the detection of CIN2 + /CIN3 + in triage of women with minor abnormal cytology [J]. *Cancer Cytopathol*, 2019, 127 (3): 169-180. DOI: 10.1002/ency.22103.
- [14] Denton K, Bergeron C, Klement P, et al. The sensitivity and specificity of p16INK4a Cytology versus HPV Testing for detecting high-grade cervical disease in the triage of ASC-US and LSIL pap cytology results [J]. *Am J Clin Pathol*, 2010, 134 (1): 12-21. DOI: 10.1309/AJCP3CD9YKYFJDQL.
- [15] Song F, Du H, Xiao A, et al. Evaluating the performance of P16INK4a immunocytochemistry in cervical cancer screening [J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 9067-9075. DOI: 10.2147/CMAR.S273079.
- [16] Ishikawa M, Fujii T, Saito M, et al. Over expression of P16 as an indicator for human papillomavirus oncogenic activity in cervical squamous neoplasia [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2006, 16 (1): 347-353. DOI: 10.1111/j.1525-1438.2006.00355.x. (下转 401 页)

- chymal transformation and weakens the proliferation, invasion and migration of human breast cancer cells by activating STAT3 signaling pathway[J]. *Journal of Cell and Molecular Immunology*, 2022, 38 (8): 721-726. DOI:10.13423/j.cnki.cjemi.009398.
- [10] Zhang Y, Li Y, Yang X, et al. Uev1A-Ubc13 catalyzes K63-linked ubiquitination of RHBDF2 to promote TACE maturation [J]. *Cell Signal*, 2018, 42 (8): 155-164. DOI: 10.1016/j.cellsig.2017.10.013.
- [11] Wu Z, Shen S, Zhang Z, et al. Ubiquitin-conjugating enzyme complex Uev1A-Ubc13 promotes breast cancer metastasis through nuclear factor- κ B mediated matrix metalloproteinase-1 gene regulation [J]. *Breast Cancer Res*, 2014, 16(4): 75-84. DOI:10.1186/bcr3692.
- [12] Niu T, Wu Z, Xiao W. Uev1A promotes breast cancer cell migration by up-regulating CT45A expression via the AKT pathway [J]. *BMC Cancer*, 2021, 21 (1): 1012-1019. DOI: 10.1186/s12885-021-08750-3.
- [13] Bai Z, Wei M, Li Z, et al. Drosophila Uev1a is dually required for Ben-dependent DNA-damage response and fly mobility [J]. *Cell Signal*, 2020, 74 (8): 1097-1105. DOI: 10.1016/j.cellsig.2020.109719.
- [14] Wambecke A, Ahmad M, Morice PM, et al. The lncRNA UCA1 modulates the response to chemotherapy of ovarian cancer through direct binding to miR-27a-5p and control of UBE2N levels [J]. *Mol Oncol*, 2021, 15(12): 3659-3678. DOI:10.1002/1878-0261.13045.
- [15] Yan H, Ren S, Lin Q, et al. Inhibition of UBE2N-dependent CDK6 protein degradation by miR-934 promotes human bladder cancer cell growth [J]. *FASEB J*, 2019, 33(11): 12112-12123. DOI: 10.1096/fj.201900499RR.
- [16] Song TT, Xu F, Wang W. Inhibiting ubiquitin conjugating enzyme E2 N by microRNA-590-3p reduced cell growth of cervical carcinoma [J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2020, 36 (7): 501-507. DOI: 10.1002/kjm2.12204.
- [17] Chang J, Zhang Y, Ye X, et al. Long non-coding RNA (lncRNA) CASC9/microRNA (miR)-590-3p/sine oculis homeobox 1 (SIX1)/NF- κ B axis promotes proliferation and migration in breast cancer [J]. *Bioengineered*, 2021, 12(1): 8709-8723. DOI:10.1080/21655979.2021.1977555.
- [18] Wu X, Zhang W, Font-Burgada J, et al. Ubiquitin-conjugating enzyme Ubc13 controls breast cancer metastasis through a TAK1-p38 MAP kinase cascade [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111 (38): 13870-13879. DOI:10.1073/pnas.1414358111.
- [19] Shen T, Cai LD, Liu YH, et al. Ube2v1-mediated ubiquitination and degradation of Sirt1 promotes metastasis of colorectal cancer by epigenetically suppressing autophagy [J]. *J Hematol Oncol*, 2018, 11 (1): 95-103. DOI:10.1186/s13045-018-0638-9.
- [20] Shang M, Weng L, Xu G, et al. TRIM11 suppresses ferritinophagy and gemcitabine sensitivity through UBE2N/TAX1BP1 signaling in pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236 (10): 6868-6883. DOI:10.1002/jcp.30346.
- [21] Wu Z, Neufeld H, Torlakovic E, et al. Uev1A-Ubc13 promotes colorectal cancer metastasis through regulating CXCL1 expression via NF- κ B activation [J]. *Oncotarget*, 2018, 9(22): 15952-15967. DOI: 10.18632/oncotarget.24640.

(收稿日期:2022-12-17)

(上接 394 页)

- [17] 张文莉,王彩丽,冯彩霞,等. 宫颈鳞癌组织中 miR-448、KDM2B 表达水平与术后复发的相关性研究 [J]. *疑难病杂志*, 2022, 21 (4): 350-355. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2022.04.004.
- Zhang WL, Wang CL, Feng CX, et al. Correlation between the expression levels of miR-448 and KDM2B in cervical squamous cell carcinoma and postoperative recurrence [J]. *Chin J Diffic and Compl Cas*, 2022, 21 (4): 350-355. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.04.004.
- [18] 赵芳,马德勇,王婷婷,等. 液基薄层细胞 p16 免疫组化检测对宫颈非典型鳞状上皮的分流价值 [J]. *疑难病杂志*, 2020, 19(12): 1243-1247. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2020.12.014.
- Zhao F, Ma DY, Wang TT, et al. The value of p16 immunocytochemical stain of cervical cell in triaging cervical atypical squamous cells [J]. *Chin J Diffic and Compl Cas*, 2020, 19(12): 1243-1247. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2020.12.014.
- [19] 马德勇,冯慧,王婷婷,等. 细胞 P16 联合液基细胞学检测对子宫颈癌和癌前病变筛查价值探讨 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2020, 36(11): 1116-1119. DOI: 10.19538/j.fk2020110118.
- [20] Wright TC Jr, Behrens CM, Ranger-Moore J, et al. Triaging HPV-positive women with p16/Ki-67 dual-stained cytology: Results from a sub-study nested into the ATHENA trial [J]. *Gynecologic Oncol*, 2017, 144(1): 51-56. DOI:10.1016/j.ygyno.2016.10.031.
- [21] Wentzensen N, Clarke MA, Bremer R, et al. Clinical evaluation of human papillomavirus screening with p16/Ki-67 dual stain triage in a large organized cervical cancer screening program [J]. *JAMA Intern Med*, 2019, 179 (7): 881-888. DOI: 10.1001/jamainternmed.2019.0306.
- [22] Remila R, Yan W, Feng C, et al. Clinical evaluation of p16 INK4a immunocytology in cervical cancer screening: A population-based cross-sectional study from rural China [J]. *Cancer Cytopathol*, 2021, 129(9): 679-692. DOI:10.1002/cncy.22428.
- [23] Koliopoulos G, Nyaga VN, Santesso N, et al. Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in the general population [J]. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2017, 8(8): CD008587. DOI: 10.1002/14651858.CD008587.pub2.
- [24] Barken SS, Rebolj M, Andersen ES, et al. Frequency of cervical intraepithelial neoplasia treatment in a well-screened population [J]. *Int J Cancer*, 2012, 130(10): 2438-2444. DOI: 10.1002/ijc.26248.

(收稿日期:2022-10-19)