

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.06.005

肿瘤防治专题

HPV 分型检测联合血清 CCNA2、GATA2 对宫颈癌的早期诊断价值

吴丽娟, 周洁, 翟瑞芳, 窄静丽, 赵乐



基金项目: 山西省自然科学基金项目(山西省应用基础研究项目 201801D121224)

作者单位: 030001 太原, 山西医科大学(吴丽娟); 030001 太原, 山西医科大学第一医院检验科(周洁) 妇科(翟瑞芳、窄静丽、赵乐)

通信作者: 翟瑞芳, E-mail: ruifangzhai@163.com

【摘要】 目的 探究人乳头瘤病毒(HPV)分型检测联合血清细胞周期蛋白 A2(CCNA2)、GATA 结合蛋白 2(GATA2)对宫颈癌(CC)的早期诊断价值。方法 选取 2022 年 7 月—2025 年 7 月山西医科大学第一医院妇科诊治的 CC 患者 315 例作为 CC 组,宫颈良性病变患者 315 例作为对照组(N-CC 组)。采用 HPV 分型基因芯片技术检测宫颈分泌物中的 HPV 亚型;ELISA 法测定血清 CCNA2、GATA2 水平;受试者工作特征(ROC)曲线评估 HPV 分型检测、CCNA2、GATA2 对 CC 的早期诊断效能;Kappa 一致性检验分析 HPV 分型、CCNA2、GATA2 与病理诊断结果的一致性;Bootstrap 重复抽样技术进行模型内部验证,并结合 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验评价模型校准能力,综合验证诊断模型的稳健性;分析血清 CCNA2、GATA2 水平对 CC 患者早期诊断的交互作用。结果 CC 组总 HPV 阳性率高于 N-CC 组($\chi^2/P=264.829/<0.001$);CC 组血清 CCNA2、GATA2 水平高于 N-CC 组($t/P=13.355/<0.001$ 、 $13.731/<0.001$)。HPV 分型检测、CCNA2、GATA2 单独及三者联合早期诊断 CC 的曲线下面积(AUC)分别为 0.824、0.766、0.785、0.935,三者联合优于各自单独早期诊断 CC 的价值($Z/P=9.655/<0.001$ 、 $9.699/<0.001$ 、 $9.030/<0.001$)。HPV 分型、CCNA2、GATA2 三者联合检测共检出 CC 患者 293 例,与病理诊断具有高度一致性(Kappa=0.724 $P<0.001$);校准曲线分析表明预测风险与观测结果高度吻合,Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验结果进一步确认模型具备良好的校准特性($\chi^2/P=14.762/0.064$);CCNA2 与 GATA2 双高表达患者发生 CC 的风险是双低表达者的 12.26 倍,交互作用分析显示两者协同效应显著($RERI=7.03$, $SI=2.66$),且 57.00% 的患病风险可归因于 CCNA2 与 GATA2 的交互作用。结论 HPV 分型检测与血清 CCNA2、GATA2 水平联合分析在 CC 早期识别中具有优越的诊断效能。

【关键词】 宫颈癌;人乳头瘤病毒分型检测;细胞周期蛋白 A2;GATA 结合蛋白 2;诊断**【中图分类号】** R737.33 **【文献标识码】** A**The early diagnostic value of HPV typing detection united with serum CCNA2 and GATA2 for cervical cancer** Wu

Lijuan*, Zhou Jie, Zhai Ruifang, Zhai Jingli, Zhao Le.* Shanxi Medical University Shanxi, Taiyuan 030001, China

Funding program: Shanxi Provincial Natural Science Foundation Project (Shanxi Provincial Applied Basic Research Project 201801D121224)

Corresponding author: Zhai Ruifang, E-mail: ruifangzhai@163.com

【Abstract】 Objective To explore the early diagnostic value of human papillomavirus (HPV) typing detection combined with serum cyclin A2 (CCNA2) and GATA binding protein 2 (GATA2) for cervical cancer (CC). **Methods** A total of 315 patients with CC treated in the Department of Gynecology, First Hospital of Shanxi Medical University from July 2022 to July 2025 were consecutively enrolled as the CC group. Simultaneously, 315 patients with cervical benign lesions during the same period were selected as the control group (N-CC group). HPV genotyping gene chip technology was used to detect HPV subtypes in cervical secretions. ELISA was employed to determine serum levels of CCNA2 and GATA2. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was used to evaluate the early diagnostic efficacy of HPV genotyping, CCNA2, and GATA2 individually and in combination for CC. The Kappa consistency test was applied to analyze the agreement between the above indicators and pathological diagnosis results. The bootstrap resampling technique was used for internal validation of the model, combined with the Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test to assess model calibration capability, comprehensively verifying the robustness of the diagnostic model. The interaction between serum CCNA2 and GATA2 levels in the early diagnosis

of CC patients was analyzed. **Results** The HPV-positive rate was 15.24% in the N-CC group, which was significantly lower than that in the CC group (80.00%) ($\chi^2 = 264.829, P < 0.001$). Serum CCNA2 and GATA2 levels were significantly higher in the CC group than in the N-CC group (t for CCNA2 = 13.355, t for GATA2 = 13.731, both $P < 0.001$). The AUCs for early diagnosis of CC by HPV genotyping, serum CCNA2, GATA2, and their combination were 0.824, 0.766, 0.785, and 0.935, respectively. The combined diagnosis was superior to each method alone ($Z = 9.655, 9.699, 9.030$, all $P < 0.001$). HPV genotyping, serum CCNA2, and GATA2 individually detected 252, 232, and 238 CC cases, with agreement to pathological diagnosis being high (Kappa = 0.648), fair (Kappa = 0.397), and moderate (Kappa = 0.460), respectively. The combination of all three detected 293 CC cases, showing the highest agreement with pathological diagnosis (Kappa = 0.724, $P < 0.001$). Internal validation showed the calibration curve indicated a high consistency between predicted and observed risks, and the Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test ($\chi^2 = 14.762, df = 8, P = 0.064$) further confirmed good calibration of the model. Patients with co-high expression of CCNA2 and GATA2 had a 12.26 times higher risk of developing CC compared to those with low expression of both. Interaction analysis indicated a significant synergistic effect between the two (RERI = 7.03, SI = 2.66), with 57.00% of the disease risk attributable to the interaction between CCNA2 and GATA2. **Conclusion** HPV typing detection combined with serum CCNA2 and GATA2 demonstrates superior diagnostic efficiency in the early identification of CC.

【Key words】 Cervical cancer; Human papillomavirus typing detection; Cyclin A2; GATA binding protein 2; Diagnosis

宫颈癌(cervical cancer, CC)早期症状不典型,其阴道不规则出血等表现易与其他妇科疾病混淆,晚期可导致严重并发症^[1]。高危型人乳头瘤病毒(如HPV16/18)感染是其主要病因。通过HPV基因分型检测精准识别高危型别,对于实现宫颈癌的早期预警、风险分层及精准防治至关重要^[2-3]。细胞周期蛋白A2(cyclin A2, CCNA2)通过与CDK1/2结合驱动细胞周期进程,在宫颈癌组织中呈高表达,是其潜在的生物标志物^[4]。GATA结合蛋白2(GATA binding protein 2, GATA2)作为重要的转录因子,在宫颈癌组织中表达同样上调,参与调控细胞的增殖与分化等关键过程^[5-6]。研究提示,CCNA2与GATA2可能是宫颈癌病情发生发展中的重要调控因子,但HPV分型、CCNA2、GATA2联合检测在早期诊断中的价值尚未明确。本研究拟系统评估HPV分型联合血清CCNA2、GATA2水平检测对宫颈癌早期识别的诊断效能,以探索新型联合诊断标志物组合的临床应用潜力,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2022年7月—2025年7月山西医科大学第一医院妇科诊治的CC患者315例作为研究对象(CC组),宫颈良性病变患者315例作为对照组(N-CC组) 2组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表1。本研究已经获得医院伦理委员会批准(KY-2022-017),患者和/或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准: ①经病理组织学检查确诊为CC,且临床分期为FIGO I~II A期的早期患者; ②既往未接受过任何CC相关治疗; ③基线资料完整。(2) 排除标准: ①既往或目前患有其他任何

部位的恶性肿瘤; ②自身免疫性疾病或处于活动性感染期; ③关键数据缺失。

表1 N-CC组与CC组一般资料比较
Tab. 1 Comparison of general data between N-CC group and CC group

项目	N-CC组 (n=315)	CC组 (n=315)	t/ χ^2 值	P值
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	39.86±4.87	40.29±5.63	1.025	0.306
BMI($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	22.07±1.68	21.94±1.35	1.071	0.285
绝经[例(%)]	88(27.94)	110(34.92)	3.565	0.059
高血压[例(%)]	57(18.10)	69(21.90)	1.429	0.232
糖尿病[例(%)]	36(11.43)	53(16.83)	3.781	0.052
孕次[例(%)] >2次	179(56.83)	195(61.90)	1.684	0.194
≤2次	136(43.17)	120(38.10)		
产次[例(%)] >2次	167(53.02)	172(54.60)	0.160	0.689
≤2次	148(46.98)	143(45.40)		

1.3 观测指标与方法

1.3.1 HPV分型检测: 使用专用采样刷采集患者宫颈口及宫颈管脱落细胞,将刷头置入含细胞保存液的试管中漂洗,通过核酸提取试剂盒(货号:TSP413,北京擎科生物公司)提取样本DNA后,采用PCR扩增仪(型号:CFX Opus 96,伯乐生命医学产品公司)对HPV基因组靶序列进行扩增,最后通过基因芯片杂交或测序技术对扩增产物进行分析,通过与标准探针谱比对实现具体亚型的鉴别。

1.3.2 血清CCNA2、GATA2水平检测: 于患者入院后采集其空腹肘静脉血3ml,离心留取血清,以ELISA法检测血清CCNA2(货号:BR5589313,上海百生跃生物科技有限公司)、GATA2(货号:BR5583828,上海百生跃生物科技有限公司)水平。采用酶标仪(型号:

Multiskan FC (赛默飞世尔科技公司) 在 450 nm 波长下测定各孔吸光度值, 最终通过标准曲线拟合计算样品中 CCNA2、GATA2 水平。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 27.0 软件进行数据统计分析。计数资料以频数或构成比(%)表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 2 组间比较采用独立样本 t 检验; 受试者工作特征 (ROC) 曲线评估 HPV 分型及 CCNA2、GATA2 检测对 CC 的早期诊断效能; Kappa 一致性检验分析 HPV 分型、CCNA2、GATA2 与病理诊断结果的一致性; Bootstrap 重复抽样技术进行模型内部验证, 并结合 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验评价模型校准能力, 综合验证诊断模型的稳健性; 分析血清 CCNA2、GATA2 水平对 CC 患者早期诊断的交互作用。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组 HPV 分型比较 CC 组总 HPV 阳性率为 80.00%(252/315), 高于 N-CC 组的 15.24%(48/315), 差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 2。

2.2 2 组血清 CCNA2、GATA2 水平比较 CC 组血清 CCNA2、GATA2 水平高于 N-CC 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 3。

表 3 N-CC 组与 CC 组血清 CCNA2、GATA2 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{g/L}$)

Tab.3 Comparison of serum CCNA2 and GATA2 levels between N-CC group and CC group

组别	例数	CCNA2	GATA2
N-CC 组	315	5.28±1.42	3.39±1.49
CC 组	315	6.97±1.74	5.11±1.65
t 值		13.355	13.731
P 值		<0.001	<0.001

2.3 HPV 分型、CCNA2、GATA2 检测对 CC 的早期诊断效能 绘制 HPV 分型及 CCNA2、GATA2 检测对 CC 早期诊断的 ROC 曲线, 并计算曲线下面积 (AUC), 结果显示: HPV 分型、CCNA2、GATA2 单独及三者联合检

测早期诊断 CC 的 AUC 分别为 0.824、0.766、0.785、0.935, 三者联合优于各自单独早期诊断 CC 的价值 ($Z/P=9.655/<0.001$ 、 $9.699/<0.001$ 、 $9.030/<0.001$), 见表 4、图 1。

表 4 HPV 分型及 CCNA2、GATA2 检测对 CC 的早期诊断效能分析

Tab.4 Early diagnostic value of HPV typing combined with serum CCNA2 and GATA2 in CC patients

指标	截断值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登指数
HPV 分型检测	-	0.824	0.792~0.853	0.800	0.848	0.648
CCNA2	5.82 $\mu\text{g/L}$	0.766	0.731~0.799	0.737	0.660	0.397
GATA2	4.15 $\mu\text{g/L}$	0.785	0.751~0.817	0.756	0.705	0.461
三者联合		0.935	0.912~0.953	0.930	0.794	0.724

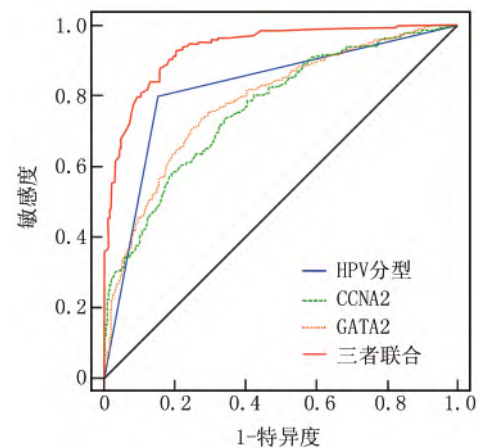


图 1 HPV 分型及 CCNA2、GATA2 检测早期诊断 CC 患者的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of HPV typing combined with serum CCNA2 and GATA2 for early diagnosis of CC patients

2.4 HPV 分型及 CCNA2、GATA2 检测与病理结果的一致性分析 将 HPV 分型阳性及高于血清 CCNA2、GATA2 水平 ROC 曲线截断值者判定为 CC, 反之判定为 N-CC。分析结果显示, HPV 分型检测出 252 例, 与病理诊断的一致性最高 (Kappa = 0.648, $P < 0.001$); 血

表 2 N-CC 组与 CC 组 HPV 分型阳性率比较 [例(%)]

Tab.2 Comparison of HPV typing between N-CC group and CC group

组别	例数	HPV-16	HPV-18	HPV-33	HPV-35	HPV-52	HPV-58	其他	总 HPV
N-CC 组	315	0	0	2(0.63)	18(5.71)	14(4.44)	6(1.90)	8(2.54)	48(15.24)
CC 组	315	38(12.06)	34(10.79)	36(11.43)	47(14.92)	42(13.33)	29(9.21)	26(8.25)	252(80.00)
χ^2 值		40.439	35.940	32.374	14.427	15.366	16.003	10.073	264.829
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.002	<0.001

清 GATA2 检测出 238 例,与病理诊断的一致性为中等 (Kappa = 0.460, $P < 0.001$); 血清 CCNA2 检测出 232 例,与病理诊断的一致性弱 (Kappa = 0.397, $P < 0.001$)。然而,将 3 项指标联合检测后,共检出 CC 患者 293 例,与病理诊断具有高度一致性 (Kappa = 0.724, $P < 0.001$),见表 5。

表 5 HPV 分型及 CCNA2、GATA2 检测与病理结果的一致性分析

Tab.5 Consistency analysis of HPV typing and serum CCNA2, GATA2 detection with pathological detection results

诊断方法	病理诊断结果		Kappa 值	P 值
	N-CC (n=315)	CC (n=315)		
HPV 分型			0.648	<0.001
N-CC	267(84.76)	63(20.00)		
CC	48(15.24)	252(80.00)		
血清 CCNA2			0.397	<0.001
N-CC	208(66.03)	83(26.35)		
CC	107(33.97)	232(73.65)		
血清 GATA2			0.460	<0.001
N-CC	222(70.48)	77(24.44)		
CC	93(29.52)	238(75.56)		
三者联合			0.724	<0.001
N-CC	250(79.37)	22(6.98)		
CC	65(20.63)	293(93.02)		

2.5 诊断模型内部验证 通过 Bootstrap 重复抽样 100 次对模型进行内部验证,校准曲线分析表明预测风险与观测结果高度吻合, Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验结果进一步确认模型具备良好的校准特性 ($\chi^2/P = 14.762/0.064$),见图 2。

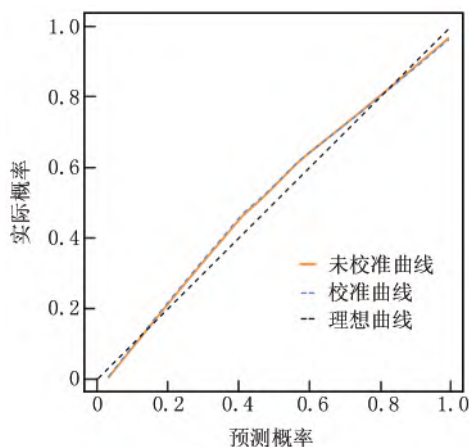


图 2 诊断模型内部验证图

Fig.2 Internal validation diagram of diagnostic model

2.6 血清 CCNA2、GATA2 水平对 CC 患者早期诊断的

交互作用 本研究对 315 例 CC 患者血清 CCNA2、GATA2 水平进行分析,按平均值将其划分为高、低表达组。交互作用分析发现,两者均高表达者患 CC 的风险是两者均低表达患者的 12.26 倍。进一步量化评估显示,两者存在显著的协同效应:其共同作用产生的超额相对危险度 (RERI) 为 7.03,协同效应指数 (SI) 达 2.66,表明联合效应远大于各自独立效应之和;在双高表达患者中,约 57% 的患病风险可归因于两者的交互作用。这提示 CCNA2、GATA2 在 CC 发生中并非简单共存,而是具有相互强化的协同致病效应,见表 6。

表 6 血清 CCNA2、GATA2 水平对 CC 患者早期诊断的交互作用

Tab.6 Interaction of serum CCNA2 and GATA2 levels on early diagnosis of CC patients

项 目	变 量		OR	95%CI	
	N-CC	CC		上限	下限
CCNA2/GATA2	315	315			
低表达/低表达	86(27.30)	25(7.94)	1	-	-
高表达/低表达	73(23.17)	101(32.06)	4.76	2.78	8.15
低表达/高表达	117(37.14)	50(15.87)	1.47	0.84	2.56
高表达/高表达	39(12.38)	139(44.13)	12.26	6.94	21.67

3 讨 论

CC 是一种典型的高发性与高致死性妇科恶性肿瘤,且近年来其发病年龄呈现明显的年轻化态势^[7]。CC 进展至晚期后临床疗效常不理想,复发风险显著增加,患者总体生存水平亟须提升。该疾病在早期阶段多缺乏特异性临床表现,诸如阴道异常出血与分泌物增多等症状易与多种良性妇科疾病相混淆,导致早期识别与确诊面临较大挑战^[8]。在此背景下,探寻高敏感度和高特异度的生物标志物以实现 CC 的早期筛查与诊断,已成为改善疾病预后、保障女性健康的关键环节。

HPV 分型检测在识别 CIN2 及以上病变方面敏感性优于宫颈细胞学,已被多国采用^[9]。本研究结果显示,N-CC 组 HPV 阳性率为 15.24%,CC 组 HPV 阳性率为 80.00%,CC 组显著高于 N-CC 组,这与以往研究结果一致^[10]。效能分析显示,敏感度为 0.800,特异度为 0.848,AUC 为 0.824,提示 HPV 分型检测对 CC 早期诊断具有一定的诊断效能,但其无法区分一过性感染与致病性感染,导致其特异度较低,易引发过度诊疗及不良临床后果,导致整体诊断效能受限^[11]。

CCNA2 在人体几乎所有组织中均有表达,可以激活 CDK2,从而促进 G1/S 期和 G2/M 期的转化。此外,有研究指出,CCNA2 可能通过影响上皮间质转化

(EMT) 和转移参与多种肿瘤发生和进展^[12-13]。在本研究中,CCNA2 在 CC 患者血清中显著升高,提示其可能参与 CC 病情发生发展。高危型 HPV 的长期感染是驱动 CC 发生的关键始动因素。其编码的 E6、E7 等癌蛋白通过干扰关键的细胞周期调控节点与 DNA 修复机制,诱发宿主细胞的基因组不稳定性及增殖失控,进而导致包括 CCNA2 在内的细胞周期相关蛋白表达水平异常上调。在肿瘤快速生长的过程中,内部区域常因血管供应相对不足而形成缺血缺氧的微环境,引发肿瘤细胞死亡(如坏死)或通过主动分泌机制(如外泌体),使原本主要位于细胞核内的 CCNA2 得以进入外周血液循环^[14]。此外,现有研究表明,CCNA2 的过表达与宫颈癌组织内特定免疫细胞亚群(例如 CD8⁺ T 细胞、CD4⁺ T 细胞及巨噬细胞)的浸润程度存在关联,这提示 CCNA2 可能不仅直接促进细胞增殖,还可能参与调控肿瘤局部免疫微环境的塑造,从而间接影响疾病的进展^[14]。效能分析结果显示,血清 CCNA2 对 CC 患者早期诊断的敏感度为 0.737,特异度为 0.660,AUC 为 0.766,提示血清 CCNA2 因其较高的敏感度,可能对 CC 早期诊断有一定价值。

GATA2 是一种关键的锌指转录因子,其分子结构包含 2 个锌指结构域、2 个反式激活结构域、1 个核定位信号及 1 个负调控结构域,它能够特异性识别并结合 GATA motif,精确调控下游靶基因的活性^[15]。在生理状态下,GATA2 主导造血干细胞的生成、存活、增殖与分化,并参与血管及淋巴管形成,是胚胎期造血系统发育的奠基者;而在病理条件下,其表达失调如异常升高会驱动细胞恶性增殖与分化阻滞^[16]。本研究结果显示,CC 患者血清中 GATA2 明显上升,与以往研究结果相似,提示 GATA2 可能是 CC 发生的重要调控因子^[6]。HPV 感染通过其癌蛋白(如 E6、E7)干扰宿主细胞的正常周期调控机制,导致细胞增殖失控。研究发现,宫颈癌组织中的 GATA2 表达水平显著高于正常宫颈组织或良性病变组织。作为一种关键的锌指转录因子,GATA2 在细胞增殖、分化和器官发育过程中扮演核心角色。其异常高表达会直接驱动细胞的异常增殖,从而加速宫颈癌的进展。在肿瘤快速生长的背景下,其内部常因血供不足而形成缺血缺氧的微环境,导致肿瘤细胞发生坏死或凋亡,从而使原本位于细胞内的 GATA2 蛋白被释放进入血液循环,这可能是导致其在血清中水平升高的机制之一^[17-18]。ROC 曲线分析表明,血清 GATA2 对 CC 患者早期诊断的敏感度为 0.756,特异度为 0.705,AUC 为 0.785,提示血清 GATA2 的高敏感度,在 CC 的早期识别环节显示出独

特的诊断优势。

为量化评估 HPV 分型、血清 CCNA2 及 GATA2 在 CC 早期识别中的诊断效能,本研究通过 ROC 曲线进行分析,并借助内部验证考察模型在不同参数设置下的稳定性与泛化性。结果显示,联合诊断模型的敏感度达 0.930,特异度为 0.794,AUC 为 0.935,其综合判别效能明显优于各单项检测指标,表明联合检测策略能够有效提升 CC 的早期诊断水平。校准曲线分析表明预测风险与观测结果高度吻合,Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验结果进一步确认模型具备良好的校准特性。Kappa 检验分析显示,HPV 分型、血清 CCNA2 与 GATA2 的联合检测方案(Kappa = 0.724)其诊断一致性显著优于任一单项检测,证实了该联合模型在临床诊断中具有更高的应用价值。交互作用分析证实,CCNA2 与 GATA2 在 CC 发生中存在显著协同效应。两者均高表达的患者,其患病风险是均低表达者的 12.26 倍。多项交互作用指标(RERI = 7.03,SI = 2.66,AP = 57.00%)一致表明,二者的联合效应大于其独立效应之和,并且约 57% 的患病风险可归因于此交互作用,提示在 CC 分子分型与风险评估中,将 CCNA2 与 GATA2 作为联合生物标志物具有重要临床价值。

4 结论

综上所述,本研究发现血清 CCNA2 与 GATA2 为 CC 新型循环标志物,并构建了“HPV + CCNA2 + GATA2”联合诊断模型。首次在血清层面系统验证了 CCNA2 与 GATA2 的诊断价值,并揭示二者存在强协同效应;所构建的联合模型效能显著优于单项检测,为 CC 的早期精准筛查提供了新策略。本研究的局限性在于:样本来自单中心,结论的普适性有待多中心研究验证;对 CCNA2 与 GATA2 释放入血的具体机制及其驱动癌变的生物学通路尚未深入探讨。未来需扩大样本量并开展机制研究,以推动该生物标志物组合的临床转化与应用。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

吴丽娟:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;周洁:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;翟瑞芳:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;窄静丽:进行统计学分析;赵乐:课题设计,论文撰写

参考文献

- [1] Lizano M, Carrillo-García A, De La Cruz-Hernández E, et al. Promising predictive molecular biomarkers for cervical cancer (Review) [J]. *Int J Mol Med*, 2024, 53(6): 50. DOI: 10.3892/ijmm.2024.5374.
- [2] 王小杰,张梦.血清标志物水平、HPV-DNA 分型对早期宫颈癌的诊断价值[J]. *实用癌症杂志*, 2022, 37(4): 675-678. DOI:

100-5930(2022) 04-0675-04.

[3] 王占英,刘晓梅,王智慧. 血清 Bmi-1 联合 HPV-DNA 分型检测对宫颈癌的诊断价值[J]. 临床和实验医学杂志, 2024, 23(24) : 2644-2647. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2024.24.018.

[4] Yang X, Zhou M, Luan Y, et al. Identification of key genes associated with cervical cancer based on bioinformatics analysis[J]. BMC Cancer, 2024, 24(1) : 897. DOI: 10.1186/s12885-024-12658-z.

[5] Jung MM, Tran VL, Xiong Y, et al. GATA2 decommissioning of enhancers: A mechanism to constrain inflammatory signaling[J]. Cell Rep, 2025, 44(10) : 116344. DOI: 10.1016/j.celrep.2025.116344.

[6] Wang R, Zhang F, Li J, et al. GATA2 promotes cervical cancer progression under the transcriptional activation of TRIP4[J]. Cell Signal, 2025, 132: 111778. DOI: 10.1016/j.celrep.2025.111778.

[7] Bedell SL, Goldstein LS, Goldstein AR, et al. Cervical cancer screening: Past, present, and future[J]. Sex Med Rev, 2020, 8(1) : 28-37. DOI: 10.1016/j.sxmr.2019.09.005.

[8] Rezende GAS, Rezende MT, Carneiro CM. Low-cost interventions to improve cervical cancer screening: An integrative review[J]. Oncol Nurs Forum, 2022, 50(1) : 59-78. DOI: 10.1188/23.ONF.59-78.

[9] Zagorianakou N, Mitrogiannis I, Konis K, et al. The HPV-DNA test in pregnancy: A review of the literature[J]. Cureus, 2023, 15(5) : e38619. DOI: 10.7759/cureus.38619.

[10] 倪红妙,曾慧,丁利胜. HPV-DNA 分型联合血清 NLR、DCLK1 对宫颈癌的早期诊断价值[J]. 中国现代医生, 2024, 62(8) : 12-16. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2024.08.003.

[11] Zhang L, Tan W, Yang H, et al. Detection of host cell gene/HPV DNA methylation markers: A promising triage approach for cervical cancer[J]. Front Oncol, 2022, 12: 831949. DOI: 10.3389/FONC.2022.831949.

[12] Jiang A, Zhou Y, Gong W, et al. CCNA2 as an immunological biomarker encompassing tumor microenvironment and therapeutic response in multiple cancer types[J]. Oxid Med Cell Longev, 2022, 2022: 5910575. DOI: 10.1155/2022/5910575.

[13] Cai Y, Yang W. PKMYT1 regulates the proliferation and epithelial-mesenchymal transition of oral squamous cell carcinoma cells by targeting CCNA2[J]. Oncol Lett, 2022, 23(2) : 63. DOI: 10.3892/ol.2021.13181.

[14] 李瑞, 应彦祺, 张文艺, 等. 宫颈癌关键基因及其机制的生物信息学分析[J]. 医学研究杂志, 2022, 51(6) : 134-139. DOI: 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.06.029.

[15] Bresnick EH, Jung MM, Katsumura KR. Human GATA2 mutations and hematologic disease: How many paths to pathogenesis[J]. Blood Adv, 2020, 4(18) : 4584-4592. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020002953.

[16] Wang D, Uyemura B, Hashemi E, et al. Role of GATA2 in human NK cell development[J]. Crit Rev Immunol, 2021, 41(2) : 21-33. DOI: 10.1615/CritRevImmunol.2021037643.

[17] 宋改让, 胡滨, 崔金全. ICAM-1、HPC2 及 GATA3 在宫颈癌中的表达及其临床意义[J]. 实用癌症杂志, 2020, 35(11) : 1793-1796. DOI: 1001-5930(2020) 11-1793-04.

[18] Singh P, Heer M, Resteu A, et al. GATA2 deficiency phenotype associated with tandem duplication of GATA2 and overexpression of GATA2-AS1[J]. Blood Adv, 2021, 5(24) : 5631-5635. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021005217.

(收稿日期: 2025-12-04)

(上接 662 页)

[12] Mirza MR, Avall Lundqvist E, Birrer MJ, et al. Niraparib plus bevacizumab versus niraparib alone for platinum-sensitive recurrent ovarian cancer (NSGO-AVANOVA2/ENGOT-ov24) : A randomised, phase 2, superiority trial[J]. Lancet Oncol, 2019, 20(10) : 1409-1419. DOI: 10.1016/S1470-2045(19) 30515-7.

[13] 孙晋瑞, 何玥, 吴玉梅. 贝伐珠单抗在晚期及复发性卵巢癌治疗中的研究进展[J]. 实用妇产科杂志, 2024, 40(6) : 464-468.

[14] 邓婷, 冯艳玲, 黄绮丹, 等. 含贝伐珠单抗联合方案治疗晚期卵巢癌的研究进展[J]. 癌症, 2022, 41(3) : 97-106.

[15] Monk BJ, Romero I, Graybill W, et al. Niraparib population pharmacokinetics and exposure-response relationships in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer[J]. Clin Ther, 2024, 46(8) : 612-621. DOI: 10.1016/j.clinthera.2024.06.001.

[16] 杨萌, 王晶晶, 邓少琼, 等. 安罗替尼联合尼拉帕利治疗铂耐药复发性卵巢癌的疗效及安全性分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2024, 46(7) : 696-702. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20231024-00224.

[17] Musacchio L, Palluzzi E, Di Napoli M, et al. Real world data of niraparib in platinum sensitive relapsed ovarian cancer: A multicenter experience of the MITO group[J]. Gynecol Oncol, 2024, 184: 24-30. DOI: 10.1016/j.ygyno.2024.01.022.

[18] Hirte H, Yao X, Ferguson SE, et al. Consolidation or maintenance systemic therapy for newly diagnosed stage II, III, or IV epithelial ovary, fallopian tube, or primary peritoneal carcinoma: A systematic review[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2021, 162: 103336. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2021.103336.

[19] 王婕, 樊雷, 刘婧, 等. 卵巢癌组织中 ADAM10、UBE2T 的表达及其与患者临床病理特征和预后的关系[J]. 疑难病杂志, 2025, 24(6) : 688-692. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2025.06.010.

[20] Zhao D, Long X, Wang J. Metabolism-related pharmacokinetic drug-drug interactions with poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors (Review) [J]. Oncol Rep, 2022, 47(1) : 20. DOI: 10.3892/or.2021.8231.

[21] 魏微. p53 依赖性自噬介导的 DNA 修复在阿帕替尼联合奥拉帕利治疗卵巢癌中的作用机制研究[D]. 大连: 大连医科大学, 2022.

[22] 王胜南, 马哲, 马雪娇. 不同剂量奥拉帕利联合贝伐珠单抗治疗老年复发性铂敏感型卵巢癌的效果分析[J]. 临床误诊误治, 2025, 38(4) : 43-49. DOI: 10.3969/j.issn.1002-3429.2025.04.009.

[23] 梅耀国, 龚敏勇, 石玲, 等. 帕博利珠单抗联合贝伐珠单抗治疗铂类耐药复发晚期卵巢癌患者的效果[J]. 中国当代医药, 2024, 31(8) : 71-75. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4721.2024.08.018.

[24] 陈李超, 朱华, 颜楠. 贝伐珠单抗致高血压不良反应与影响因素分析[J]. 实用药物与临床, 2023, 26(7) : 639-643. DOI: 10.14053/j.cnki.ppcr.202307013.

[25] 谷莹莹, 刘一, 黄琳, 等. 贝伐珠单抗致蛋白尿的潜在危险因素及保护因素分析[J]. 中国医院药学杂志, 2024, 44(20) : 2386-2390, 2432. DOI: 10.13286/j.1001-5213.2024.20.09.

(收稿日期: 2026-01-07)