

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.20.007

· 临床研究 ·

P16 蛋白与 HPV-DNA、TCT 联合应用在宫颈癌病变筛查的研究 *

聂君儿^{1,2} 许慧杰³ 欧阳东成⁴ 屈群峰⁵ 黄珊珊² 杨细飞^{1,6Δ} 刘腾飞^{7Δ}

(1 南方医科大学公共卫生学院 广东 广州 510515; 2 广东岭南职业技术学院 广东 广州 510640;

3 广州市白云区妇幼保健院 广东 广州 510410; 4 广州华夏职业学院 广东 广州 510935;

5 广州凯普医学检验所有限公司 广东 广州 510700;

6 深圳市疾病预防控制中心深圳市现代毒理学重点实验室 深圳市卫生毒理学医学重点学科 广东 深圳 518020;

7 南方医科大学基础医学院病理学系 广东省肿瘤分子病理学重点实验室 广东 广州 510515)

摘要 目的:探讨 P16 蛋白与 HPV-DNA、TCT 联合应用在宫颈癌病变筛查的价值研究。**方法:**回顾性分析 2023 年 02 月至 2023 年 12 月在广州市某地区妇幼保健院就诊疑似患者 3952 例,并行 P16 蛋白检测与 HPV-DNA 筛查、液基薄层细胞(TCT)以及宫颈癌病理切片(HE)鉴定,分析、比较不同年龄段组女性 P16 蛋白免疫组化、HPV-DNA 分型以及 TCT 检测结果相关性。**结果:**P16 蛋白检测阳性率随着 HPV-DNA 筛查增高有递增趋势(差异具有统计学意义, $P<0.05$)。P16 蛋白检测随着 TCT 诊断结果分级 NILM 与 ASC-US、ASC-H、LSIL、HSIL、SCC 组别的升高有递增趋势(差异具有统计学意义, $P<0.05$)。P16 蛋白检测随着宫颈癌病理切片 HE 染色分级增高有递增趋势(差异具有统计学意义, $P<0.05$)。P16 蛋白检测阳性率与患者年龄关系密切。按年龄分组结果:发病年龄 30 岁以后有上升趋势,41-50 岁是发病高峰年龄段,60 岁以后发病率下降,年龄呈抛物线向上及下趋势;宫颈癌发病还有呈年轻化趋势。**结论:**P16 蛋白与 HPV-DNA、TCT 联合应用提高了宫颈癌及其癌前病变筛查的准确度。

关键词:P16 蛋白;宫颈癌; HPV-DNA; 液基薄层细胞 TCT; 癌前病变

中图分类号:R737.33 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2024)20-3839-06

Research of Screening for Cervical Cancer Lesions in the Application of Combined with P16 Protein HPV-DNA and TCT *

NIE Jun-er^{1,2}, XU Hui-jie³, OUYANG Dong-cheng⁴, QU Qun-feng⁵, HUANG Shan-shan², YANG Xi-fei^{1,6Δ}, LIU Teng-fei^{7Δ}

(1 School of Public Health, Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong, 510515, China;

2 Guangdong Lingnan Institute of Technology, Guangzhou, Guangdong, 510640, China;

3 Baiyun District Maternal and Child Health Hospital, Guangzhou, Guangdong, 510410, China;

4 Guangzhou Huaxia Vocational College, Guangzhou, Guangdong, 510935, China;

5 Guangzhou Hybridio Medical Laboratory Limited, Guangzhou, Guangdong, 510700, China;

6 Shenzhen Key Laboratory of Modern Toxicology, Shenzhen Medical Key Discipline of Health Toxicology, Shenzhen Center for Disease Control and Prevention, Shenzhen, Guangdong, 518020, China;

7 Guangdong Provincial Key Laboratory of Molecular Tumor Pathology, Department of Pathology,

School of Basic Medical Sciences, Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong, 510515, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effect P16 protein combined with HPV-DNA and TCT in screening cervical cancer lesions. **Methods:** A retrospective analysis was conducted on 3952 suspected patients who visited a women's and children's health hospital in a certain area of Guangzhou from February 2023 to December 2023. Parallel P16 protein detection, HPV-DNA screening, Thin-prep cytologic test(TCT), and cervical cancer histopathological section (HE) identification were performed. The correlation between P16 protein immunohistochemistry, HPV-DNA typing, and TCT test results in different age groups of women was analyzed and compared. **Results:** The positive rate of P16 protein detection tended to increase with the increase in HPV-DNA screening (the difference was statistically significant, $P<0.05$). P16 protein detection tended to increase with the grading of TCT diagnosis results from NILM to ASC-US, ASC-H, LSIL, HSIL, and SCC groups (the difference was statistically significant, $P<0.05$). P16 protein detection tended to

* 基金项目:国家自然科学基金项目(82171583);深圳市基础研究重点项目(JCYJ20200109150717745)

作者简介:聂君儿,在读硕士研究生,研究方向:毒理学,E-mail: 271371153@qq.com

Δ 通讯作者:杨细飞,博士,研究员,博士生导师,研究方向:毒理学,E-mail: xifeiyang@gmail.com;

刘腾飞,博士,副研究员,硕士生导师,研究方向:病理学,E-mail: ltf1968@smu.edu.cn

(收稿日期:2024-05-12 接受日期:2024-06-24)

increase with the grading of cervical cancer histopathological sections by HE staining (the difference was statistically significant, $P < 0.05$). The positive rate of P16 protein detection was closely related to patient age. Grouped by age, the onset age tended to increase after 30 years old, peaked at 41-50 years old, and decreased after 60 years old, showed an upward and downward parabolic trend with age; the onset of cervical cancer also showed a trend of younger age. **Conclusion:** The combination of P16 protein, HPV-DNA, and TCT improved the accuracy of cervical cancer and precancerous lesion screening.

Key words: P16 protein; Cervical cancer; HPV-DNA; Thin-prep cytologic test; Precancerous lesions

Chinese Library Classification(CLC): R737.33 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2024)20-3839-06

前言

宫颈癌是造成妇女高死亡率的主要原因之一,在2020年全球死亡率超过50%^[1,2]。Tsiambas等人^[3]力求提高宫颈癌的检测率如P16蛋白检测,降低它的发病率和死亡率。Harald等人^[4]提出HPV与宫颈癌两者之间有相关性的设想,证实宫颈癌前病变或诱发宫颈癌的主要原因是高危人乳头瘤病毒HR-HPV的持续感染引起的病理变化。目前,可用于临床检测宫颈癌的筛查方法有很多种,主要利用了HPV-DNA筛查、液基薄层细胞检测TCT以及其病理切片染色HE鉴定的相匹配的高危宫颈癌标本,这三种方法是目前临床上的常用检测方法,联合应用检测易于操作,判读简单,灵敏度、特异度、准确度较高。结合P16蛋白免疫组化,分析、比较不同年龄段组女性P16蛋白免疫组化、HPV-DNA分型以及TCT检测结果相关性,探讨P16蛋白对HPV-DNA、TCT联合应用在宫颈癌及癌前病变筛查中的相关性,提高临床实践中对宫颈癌检出的阳性率,优化宫颈癌筛查策略,为临床检测提供一定的参考依据。结合P16蛋白免疫组化,分析、比较不同年龄段组女性P16蛋白免疫组化、HPV-DNA分型以及TCT检测结果相关性,探讨P16蛋白对HPV-DNA、TCT联合应用在宫颈癌及癌前病变筛查中的相关性,提高临床实践中对宫颈癌检出的阳性率,优化宫颈癌筛查策略,为临床检测提供一定的参考依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集2023年02月至2023年12月期间在广州市某地区妇幼保健院就诊并送检于凯普检验所检测项目HPV-DNA筛查、液基薄层细胞(TCT)以及其病理切片染色HE鉴定的相匹配的高危宫颈癌标本,结合P16蛋白免疫组化,搜索患者的宫颈癌体检结果,列入研究对象的数目有3952例。

1.2 实验方法

1.2.1 HPV-DNA 筛查 将采集到的宫颈上皮脱落细胞作为样本进行HPV-DNA筛查,再经过核酸纯化。判读结果:如果膜质控位置有一个蓝色圆圈,并且没有显示其他位置,则测试结果应为阴性。膜质控位置相对应位点显示蓝色圆圈,则为阳性(+). HPV-DNA试剂盒购自潮州凯普生物化学有限公司。

1.2.2 TCT 检测 采用较先进的液基薄层细胞Thin-prep cytologic test, TCT,在显微镜下观测宫颈上皮脱落细胞,因宫颈发生癌变最早是从宫颈上皮脱落细胞的异变开始的,因此查看宫颈上皮脱落细胞是否有异常。由两位资历高且临床经验丰富的病理医师共同阅片,病理切片结果随机进行双盲复诊。诊断结

果按照《子宫颈细胞学Bethesda报告系统》标准^[5],分为6组:无上皮内病变或无恶性病变组(Negative for Intraepithelial Lesion or Malignancy, NILM)、意义不明的非典型鳞状细胞组(Atypical squamous cell of undetermined significance, ASC-US)、不排除高级别鳞状上皮内病变组(Atypical squamous cells-cannot exclude HIS, ASC-H)、低级别鳞状上皮内病变组(Low-grade squamous intraepithelial lesion, LSIL)、高级别鳞状上皮内病变组(High-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL)、鳞状细胞癌组(Squamous cell carcinoma, SCC)。

1.2.3 P16 蛋白检测 免疫组织化学法P16蛋白检测,试剂盒购于广州江元科技有限公司。严格按照说明书将P16蛋白脱落物染色,步骤为:制片、封闭、一抗(鼠抗人P16单克隆抗体)、二抗、DAB显色液显色、脱水、透明、封片。阳性对照用已确诊宫颈癌脱落细胞。阴性对照用PBS代替一抗。P16蛋白阳性判断标准:细胞核或整个细胞出现棕黄色颗粒为阳性,否则正常着色为阴性。细胞核被染成黄色为阳性(+),棕黄色(++),棕色(+++)^[6,7]。

1.2.4 病理组织切片 病理学诊断结果:NILM组、LSIL组、HSIL组、SCC组^[8]。宫颈病理报告(包括HE和P16),由两位资历高且临床经验丰富的病理医师共同阅片,病理切片结果随机进行双盲复诊。

1.2.5 统计学方法 采用SPSS 22统计软件系统,计数资料以百分率表示,采用 χ^2 检验。所有的统计检验都是双侧的, $P < 0.05$ 差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 P16 蛋白检测

在3952名妇女中,P16蛋白检测结果阳性有1983名,阳性率约50.18%,NILM组阳性率是15.40%(228/1481)、ASC-US组阳性率是54.19%(110/203)、ASC-H组阳性率是63.25%(561/887)、LSIL组阳性率是75.51%(672/890)、HSIL组阳性率是81.09%(326/402)、SCC组阳性率是96.63%(86/89),P16的检测率是逐级递增趋势(差异具有统计学意义, $P < 0.05$)。

2.2 P16 蛋白与 HPV-DNA 型别筛查

在3952名妇女中,P16蛋白免疫组化的HPV-DNA阴性组、HPV-DNA其它15型阳性组、HPV-DNA52/16/58阳性组对应的P16蛋白阳性率分别是:35.84%(1020/2846)、50.00%(180/360)、85.25%(636/746)。P16蛋白检测阳性率随着HPV-DNA型别筛查增高有递增趋势(差异具有统计学意义, $P < 0.05$)。

2.3 P16 蛋白与液基薄层细胞(TCT)的筛查

在 3952 名妇女中,其中检测结果阳性有 1528 名,阳性率约 38.66%,由两位资历高且临床经验丰富的病理医师共同检测,结果随机进行双盲复诊。如图 1、2。NILM 组阳性率是 17.20%(268/1558)、ASC-US 组阳性率是 38.12%(324/850)、ASC-H 组阳性率是 42.14%(413/980)、LSIL 组阳性率是

85.33%(157/184)、HSIL 组阳性率是 95.38%(289/303)、SCC 组阳性率是 100%(77/77)。P16 蛋白检测阳性率随着 TCT 筛查诊断结果分级递增。除 NILM 组以外,ASC-US;ASC-H;LSIL;HSIL;SCC 组别的升高有递增趋势(差异具有统计学意义, $P < 0.05$)。

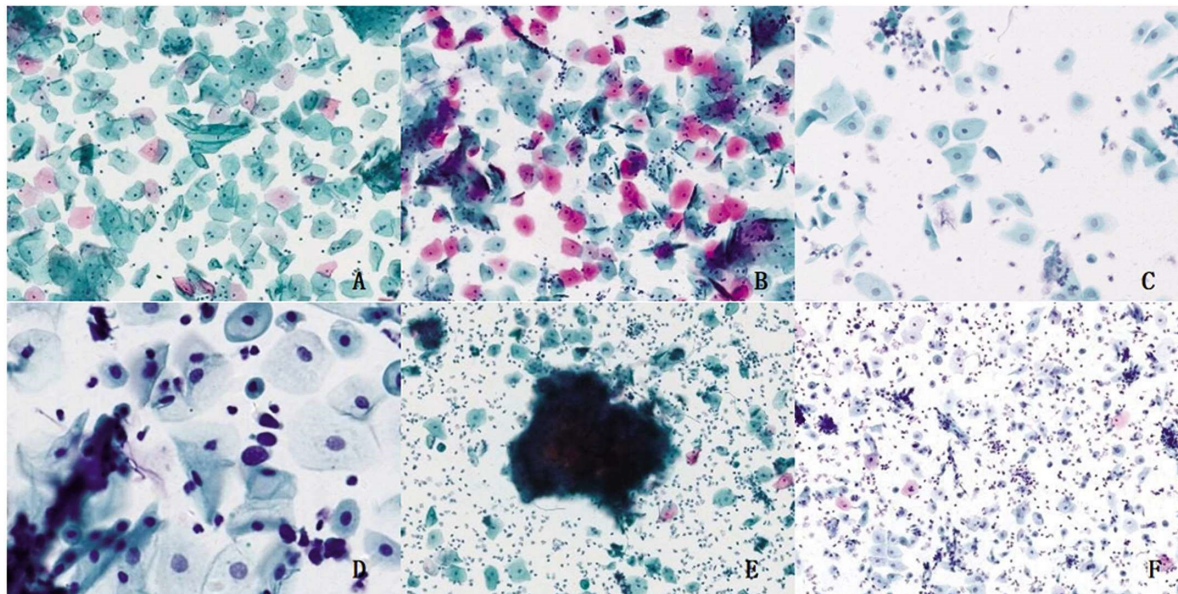


图 1 NILM(A)、ASC-US(B)、ASC-H(C)、LSIL(D)、HSIL(E)、SCC(F)的液基细胞学诊断结果(巴氏染色法,200×)

Fig. 1 Diagnosis results of TCT of NILM (A), ASC-US (B), ASC-H (C), LSIL (D), HSIL (E), SCC (F) (Papanicolaou stain, 200×)

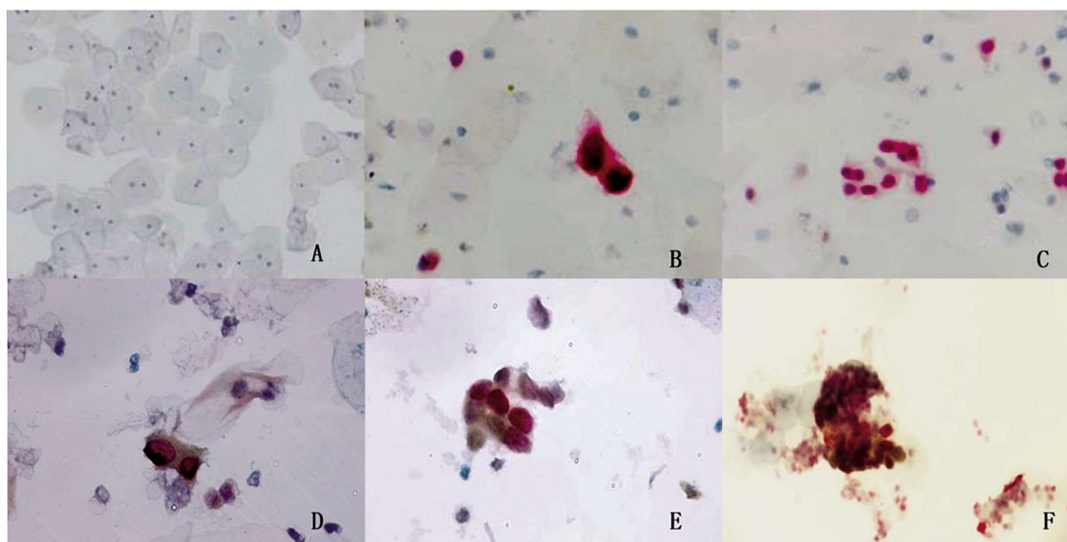


图 2 NILM(A)、ASC-US(B)、ASC-H(C)、LSIL(D)、HSIL(E)、SCC(F)的 P16 蛋白免疫组化诊断结果(200×)

Fig.2 Diagnosis results of P16 Protein immunohistochemistry of NILM (A), ASC-US (B), ASC-H (C), LSIL (D), HSIL (E), SCC (F) (200×)

2.4 P16 蛋白与宫颈癌病理切片 HE 鉴定

NILM 组、LSIL 组、HSIL 组、SCC 组对应的 HE 染色及 P16 蛋白鉴定,宫颈癌的病理切片是检验确诊的金标准。如图 3、4。图 3、4 是取相同部位的宫颈病理组织,两种不同染色方法。

2.5 P16 蛋白检测与患者年龄

P16 蛋白检测阳性率与患者年龄关系密切;在 3952 例妇女中 P16 蛋白检测结果阳性有 1983 名,P16 蛋白阳性率约

50.18%。按年龄(≤ 30 岁 31-40岁 41-50岁 51-60岁 > 60 岁)分组,结果发现发病年龄 30 岁以后有上升趋势,41~50 岁是发病高峰年龄段,60 岁以后发病率下降,年龄呈抛物线向上及下趋势;宫颈癌发病还有呈年轻化趋势。如图 5。

3 讨论

宫颈癌主要的病理特征是糜烂型、外生菜花型、内生浸润

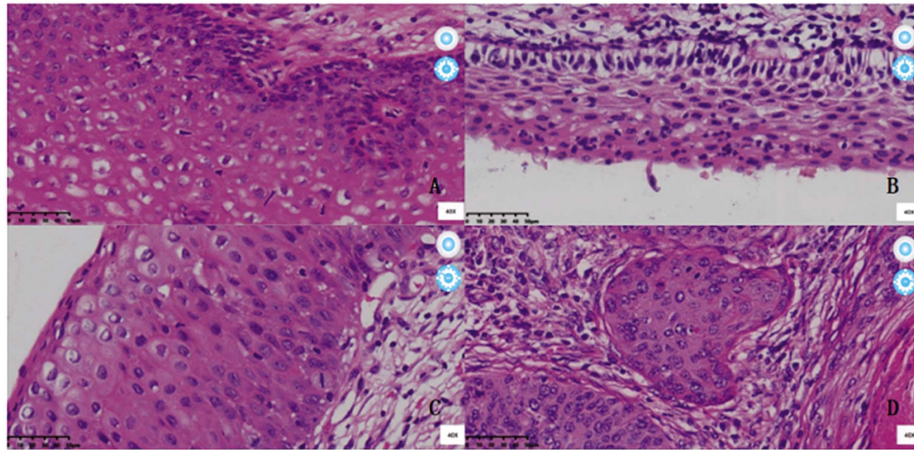


图 3 NILM (A)、LSIL (B)、HSIL (C)、SCC (D)的病理学诊断结果(HE 染色,400×)

Fig.3 Pathological diagnosis results of NILM (A), LSIL (B), HSIL (C), SCC (D) (HE staining, 400×)

注:A.NILM 组显示正常宫颈鳞状上皮,显示从基底到表层细胞的正常成熟顺序。B.LSIL 组显示宫颈鳞状上皮基底层细胞核浆比增大,细胞具有轻度的异型性,下 1/3 层偶见核分裂像,中表层可见挖空样细胞。C.HSIL 组显示宫颈鳞状上皮缺乏正常的成熟现象,排列极向紊乱,细胞核增大、深染,染色质增粗,上 2/3 层核分裂像增多。D.SCC 组显示宫颈鳞状上皮细胞异型性明显,排列紊乱,核大、深染,染色质粗,核分裂像易见,并可见间质浸润。

Note: A: The NILM group showed normal cervical squamous epithelium, displayed the normal maturation sequence from basal to superficial cells; B: The LSIL group showed an increased nucleus-to-cytoplasm ratio in the basal layer of cervical squamous epithelium, with mild cellular atypia. Nuclear division figures were occasionally seen in the lower one-third layer, and koilocytes were visible in the middle to superficial layers; C: The HSIL group showed a lack of normal maturation in cervical squamous epithelium, with disturbed polarity and disorganized arrangement. The nuclei were enlarged, deeply stained, and the chromatin was coarse. Nuclear division figures were increased in the upper two-thirds of the epithelium; D: The SCC group showed significant atypia in cervical squamous epithelial cells, with disordered arrangement. The nuclei were large, deeply stained, and had coarse chromatin. Nuclear division figures were easily observed, and stromal invasion was also visible.

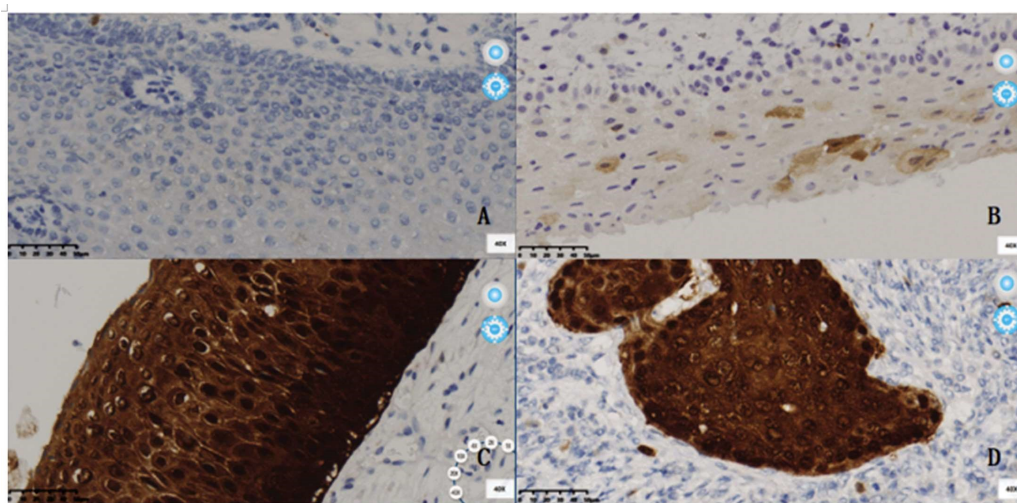


图 4 NILM (A)、LSIL (B)、HSIL (C)、SCC (D)的 P16 蛋白阳性表达结果(400×)

Fig. 4 Positive expression results of P16 protein of NILM (A), LSIL (B), HSIL (C), SCC (D) (400×)

注:A. NILM 组免疫组化显示宫颈鳞状上皮细胞 P16 阴性。B. LSIL 组免疫组化显示宫颈鳞状上皮细胞散在 P16 细胞核斑驳阳性。C. HSIL 组免疫组化显示宫颈鳞状上皮细胞全层 P16 弥漫阳性。D. SCC 组免疫组化显示宫颈鳞状细胞癌间质浸润处 P16 弥漫阳性。

Note: A: The immunohistochemical staining in the NILM group showed negative of P16 expression in cervical squamous epithelial cells;

B: The immunohistochemical staining in the LSIL group showed scattered and patchy positivity of P16 nuclear in cervical squamous epithelial cells.

C: The immunohistochemical staining in the HSIL group showed diffuse positivity of P16 throughout the full layer of cervical squamous epithelial cells.

D: The immunohistochemical staining in the SCC group showed diffuse positivity of P16 in the stromal invasion areas of cervical squamous cell carcinoma.

型、溃疡型四种。组织病理学类型主要以鳞状细胞癌居多,约占 90%以上。高危型 HPV 感染的发生会随着宫颈鳞状细胞癌变程度的加重而升高^[9]。宫颈癌是由慢性宫颈炎引起的上皮内瘤变,如果不进行干预,它可能发展为宫颈上皮内瘤变(CIN)

甚至是癌症^[10]。研究发现,其发病与 HPV 感染密切相关,尤其与高危型 HPV16、52、58 显著相关^[11]。我国年龄段在 35~64 岁的妇女宫颈癌筛查的参与率仅为 36.8%,宫颈癌筛查远低于发达国家的水平^[12]。

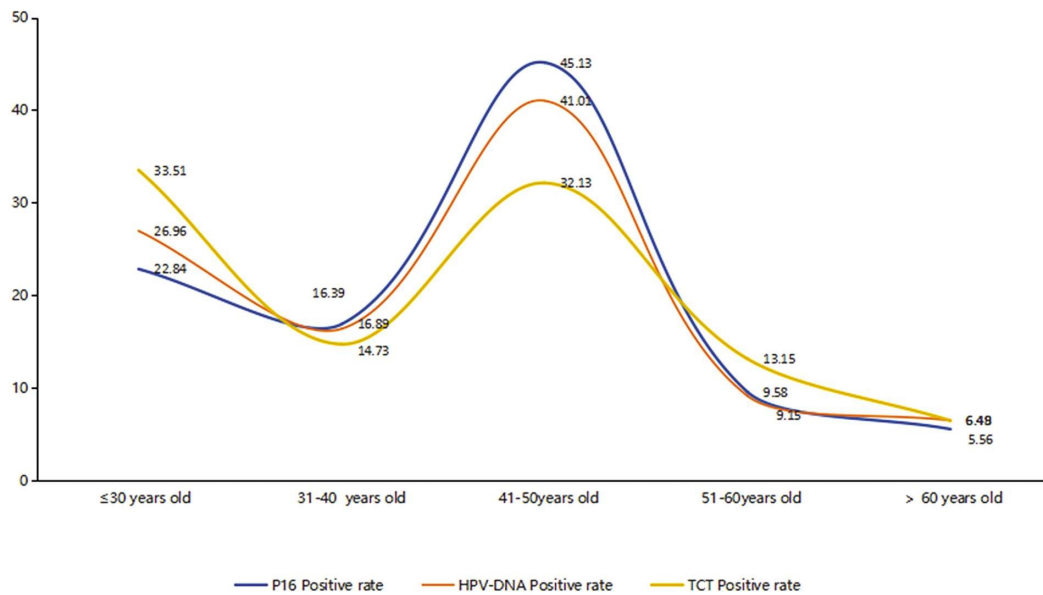


图 5 P16 蛋白、HPV-DNA 和 TCT 检测呈正相关,其阳性率与患者年龄关系

Fig.5 Positive correlation between P16 protein, HPV-DNA, and TCT detection, and their positivity rate is related to patient age

发达国家女性宫颈癌病变主要以 HPV-DNA 筛查为主^[13,14]。HPV-DNA 分型筛查技术发展日渐成熟,是宫颈癌及其癌前病变的重要检测手段^[15]。流行病学研究显示,99%以上宫颈癌患者可以检测到不同高危型别的 HPV^[16]。高危型 HPV 阳性持续感染是导致宫颈癌发病的关键因素之一,利用 HPV-DNA 技术可用来筛查早期宫颈癌变,可以明确诊断与筛查。表明 HPV-DNA 筛查可检测出阳性病例,准确度高。根据我国现实情况,每 5 年一次的 HPV-DNA 宫颈癌筛查是目前最有效的防控方法^[17]。截止到 2020 年,世界各国市场上有超过 200 多种的 HPV-DNA 基因检测试剂盒^[18]可供选择,得到市场的认可。目前,HPV-DNA 检测技术准确度高^[19],可检测包括宫颈上皮内瘤样病变 2 级及以上的病变,且灵敏度可达 95%以上^[20]。因此,HPV-DNA 检测技术对于宫颈癌筛查值得临床应用与推广。

我国主要使用 TCT 细胞学检测,是目前最主要的筛查方法^[21]。在常规的筛查项目里,TCT 宫颈筛查快捷而实用^[22]。TCT 检测是早期筛查宫颈癌的一种重要技术方法,其特点是操作简单,效率高,质量好,可读性强。TCT 细胞涂片检测结果采用 TBS 系统报告方式,检测结果判读简单^[23]。自 1996 年起,美国药监局 FDA 就批准 TCT 检测技术应用于临床实践,与传统的宫颈刮片巴氏涂片检查相比明显提高了标本的满意度及宫颈异常细胞检出率。TCT 宫颈防癌细胞学检查对宫颈癌细胞的检出率为 87.04%^[24],同时还能发现癌前病变,确保女性的健康。

免疫组化 P16 蛋白,是参与调控细胞正常周期蛋白依赖性激酶-4 的一种新型抗癌蛋白,在宫颈癌细胞中高度表达,是宫颈癌前细胞病变的重要调控分子标志物,其表达强度与宫颈癌病变程度呈正相关^[25,26]。P16 蛋白的产生预示宫颈细胞变异、失控而高度表达,提示宫颈细胞发生癌变的可能^[27]。P16 蛋白染色法是单染色剂,灵敏度高,操作便捷,判读性强,易于推广。目前,P16 蛋白主要被用于宫颈活体组织病理学检查。在本研究发现,NILM 组、ASC-US 组、ASC-H 组、LSIL 组、HSIL 组、SCC 组,结果显示 P16 蛋白的阳性检测率呈现逐级递增趋势,与癌变程度呈正相关。因此,P16 蛋白免疫组化对于筛查早期宫颈

癌具有很高的可信度,为明确宫颈癌的诊断与鉴定奠定基础。

本研究结果还显示,P16 蛋白检测阳性率随着 HPV-DNA 筛查增高有递增趋势;随着 TCT 诊断结果分级 NILM 与 ASC-US、ASC-H、LSIL、HSIL、SCC 组别的升高有递增趋势;随着宫颈癌病理切片 HE 染色分级增高有递增趋势。P16 蛋白检测阳性率与患者年龄关系密切;结果表明 P16 蛋白、HPV-DNA 与 TCT 联合检测提高了宫颈癌病变的阳性率^[28]。因此,将这些技术整合到筛查项目中,可以尽早发现宫颈癌前病变,有助于预防和鉴定疾病。基于以上研究观点,P16 蛋白、HPV-DNA 与 TCT 联合应用为宫颈癌筛查提供了新方法。

综上所述,利用 P16 蛋白与 HPV-DNA、TCT 联合应用提高了宫颈癌及其癌前病变筛查的准确度,为明确宫颈癌的诊断与鉴定奠定基础。

参考文献(References)

- [1] 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.
- [2] Zayed S, Nguyen T, Beriwal S, et al. Red Blood Cell Transfusion Practices for Cervix Cancer Patients Undergoing Radiotherapy: An International Delphi Consensus Study [J]. JAMA Netw Open, 2020, 108(3S): e465-e465.
- [3] Tsiambas E, Riziotis C, Mastronikolis NS, et al. Comparative P16 IKN4A expression in laryngeal carcinoma and cervical cancer precursors: a real-time grid-based immuno cytochemistry analysis[J]. Anticancer Res, 2018, 38(10): 5805-5810.
- [4] Cohen, PA, Jhingran A, Oaknin A, et al. Cervical cancer [J]. Lancet, 2019, 393(10167): 169-182.
- [5] Nayar R, Wilbur D C. The Pap Test and Bethesda 2014: "the reports of my demise have been greatly exaggerated." (after a quotation from Mark Twain)[J]. J Am Cytopathol Soc, 2015, 59(2): 121-132.
- [6] 李丽,鲁艳菊,胡俊波,等.湖北省武汉市女性高危型 HPV 的感染状态及其分型与宫颈病变的相关分析[J].数理医药学杂志, 2021, 34(1): 59-61.

- [7] 许玉,程忠平. 基于类器官模型的宫颈癌铂类化疗药物敏感性的免疫组化指标分析与探索[J]. 同济大学学报(医学版), 2021, 42(1): 68-73.
- [8] Cree IA, White VA, Indave BI, et al. Revising the WHO classification: female genital tract tumours[J]. *Histopathology*, 2020, 76(1): 151-156.
- [9] Mestrovic T, Ljubin-Sternak S, Bozic evic I, et al. Human papillomavirus (HPV) prevalence, temporal dynamics and association with abnormal cervical cytology findings in women from Croatia: is there a compounding effect of low-risk / high-risk HPV Co-infection? [J]. *Clin Lab*, 2020, 66(12): 19-27.
- [10] Mirabello L, Yeager M, Yu K, et al. HPV16 E7 Genetic Conservation Is Critical to Carcinogenesis[J]. *Cell*, 2017, 170(6): 1164-1174.
- [11] 孟俊,许啸声,陆一一,等. 2017年至2020年上海地区妇女宫颈脱落细胞 HPV 感染亚型 调查分析 [J]. *诊断学理论与实践*, 2021, 20(06): 567-572.
- [12] Zhang M, Zhong Y, Wang L, et al. Cervical cancer screening coverage-China, 2018-2019[J]. *China CDC Weekly*, 2022, 4(48): 1077.
- [13] US Preventive Services Task Force, Curry SJ, Krist AH, et al. Screening for cervical cancer: US preventive services task force recommendation statement[J]. *JAMA*, 2018, 320(7): 674-686.
- [14] Canfell K, Saville M, Caruana M, et al. Protocol for compass: A randomised controlled trial of primary HPV testing versus cytology screening for cervical cancer in HPV-unvaccinated and vaccinated women aged 25-69 years living in Australia [J]. *BMJ Open*, 2018, 8: e016700.
- [15] 樊凌云,王欢,韩毅敏. 人乳头瘤病毒新型检测及分型方法的研究进展 [J]. *现代肿瘤医学*, 2022, 30(03): 525-528.
- [16] Brant A C, Menezes A N, Felix S P, et al. Preferential expression of a HPV genotype in invasive cervical carcinomas infected by multiple genotypes[J]. *Genomics*, 2020, 112(5): 2942-2948.
- [17] WHO. Guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention[M/OL]. 2nd edition. [2023-09-05].
- [18] Poljak M, Ostrbenk Valenc ak A, Gimpelj Domjanic G, et al. Commercially available molecular tests for human papillomaviruses: a global overview[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2020, 26(9): 1144-1150.
- [19] Akar S, Harmankaya I, Ugras S, et al. Expression and clinical significance of nicotinamide N-Methyltransferase in cervical squamous cell carcinoma[J]. *Int J Gynecol Pathol*, 2020, 39(3): 289-295.
- [20] Bhatla N, Singhal S. Primary HPV screening for cervical cancer[J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2020, 65: 98-108.
- [21] Peto J, Gilham C, Fletcher O, et al. The cervical cancer epidemic that screening has prevented in the UK[J]. *Lancet*, 2004, 364(9430): 249-256.
- [22] Pyo JS, Kang G, Yoon HK, et al. Diagnostic test accuracy review of cytology for squamous intraepithelial lesion and squamous cell carcinoma of uterine cervix[J]. *J Korean Med Sci*, 2019, 34 (2): e16.
- [23] 张爱华. TCT 和 HPV-DNA 检测在宫颈癌前病变筛查中的临床应用[J]. *中华现代妇产科学杂志*, 2005, 2(11): 1039-1040.
- [24] 潘琪,杨二姣,韩大芬,等. TCT 联合 HPV 检测诊断宫颈病变的临床价值分析[J]. *现代生物医学进展*, 2015, 15(01): 80-83.
- [25] Cohen E, Coviello C, Menaker S, et al. P16 and humanpapillomavirus in sinonasal squamous cell carcinoma [J]. *Head Neck*, 2020, 42(8): 2021-2029.
- [26] Li M, Yang J, Liu K, et al. P16 promotes proliferation in cervical carcinoma cells through CDK6-HuR-IL1A axis[J]. *J Cancer*, 2020, 11(6): 1457-1467.
- [27] 邱晓阳,王少洪,郑璟,等. 免疫细胞化学 P16 /Ki-67 双染检测对宫颈细胞学阴性且 HR-HPV 阳性的分流 作用及组织学 LSIL 的转归 预测价值[J]. *中国癌症杂志*, 2020, 30(7): 512-518.
- [28] Yingxun WANG, Tian ZHANG, Zhihao CAI, et al. Multi-UAV coordination control by chaotic grey wolf optimization based distributed MPC with event-triggered strategy [J]. *Chinese Journal of Aer onautics*, 2020, 33(11): 2877-2897.

(上接第 3817 页)

- [19] Terzi EM, Sviderskiy VO, Alvarez SW, et al. Iron-sulfur cluster deficiency can be sensed by IRP2 and regulates iron homeostasis and sensitivity to ferroptosis independent of IRP1 and FBXL5[J]. *Sci Adv*, 2021, 7(22): eabg4302.
- [20] Xue R, Yang J, Wu J, et al. Coenzyme Q10 inhibits the activation of pancreatic stellate cells through PI3K/AKT/mTOR signaling pathway [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(54): 92300-92311.
- [21] Kurashiki T, Horikoshi Y, Kamizaki K, et al. Molecular mechanisms underlying the promotion of wound repair by coenzyme Q10: PI3K/Akt signal activation via alterations to cell membrane domains [J]. *J Clin Biochem Nutr*, 2022, 70(3): 222-230.
- [22] Abd El-Aal SA, Abd El-Fattah MA, El-Abhar HS. CoQ10 Augments Rosuvastatin Neuroprotective Effect in a Model of Global Ischemia via Inhibition of NF- κ B/JNK3/Bax and Activation of Akt/FOXO3A/ Bim Cues[J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 735.
- [23] Choi H, Park HH, Lee KY, et al. Coenzyme Q10 restores amyloid beta-inhibited proliferation of neural stem cells by activating the PI3K pathway[J]. *Stem Cells Dev*, 2013, 22(15): 2112-2120.
- [24] Yang J, Nie J, Ma X, et al. Targeting PI3K in cancer:mechanisms and advances in clinical trials[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 26.
- [25] Guney Eskiler G, Ozturk M. Therapeutic potential of the PI3K inhibitor LY294002 and PARP inhibitor Talazoparib combination in BRCA-deficient triple negative breast cancer cells [J]. *Cell Signal*, 2022, 91: 110229.