宫颈病变与 HPV E6/E7、P16、Ki67 的关系

侯任¹(通信作者*), 刘丹²

(1. 桂林医学院附属医院, 广西 桂林 541000; 2. 桂林医学院, 广西 桂林 541000)

摘要: 宫颈癌是最常见的妇科恶性肿瘤之一, 其发病率和死亡率均居所有女性恶性肿瘤的第 4 位。已证实高危型人乳头瘤病毒 (HR-HPV) 的持续感染是宫颈癌发生的重要因素, 但从 HR-HPV 感染发展为宫颈癌需经历近 10 年的时间。早期发现宫颈病变并根据宫颈病变恶性程度进行相应的处理, 对预防宫颈癌的发生尤为重要。有研究发现 HPV E6/E7、P16 和 Ki67 对宫颈病变的预测与分级有一定作用, 本文主要对这三种免疫标志物与宫颈病变的关系做一综述。

关键词: 宫颈病变; HPV E6/E7; P16; Ki67

中图分类号: R71 **文献标识码:** A **DOI:** 10.3969/j.issn.1671-3141.2021.62.025

本文引用格式: 侯任, 刘丹. 宫颈病变与 HPV E6/E7、P16、Ki67 的关系 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2021, 21(62): 83-84, 86.

Relationship between Cervical lesions and HPV E6/E7, P16, Ki67

HOU Ren^{1*}, LIU Dan²

(1. Affiliated Hospital of Guilin Medical College, Guilin Guangxi 541000; 2. Guilin Medical College, Guilin Guangxi 541000)

ABSTRACT: Cervical cancer is one of the most common gynecological malignant tumor, its incidence and mortality in the fourth of all female malignant tumors. Confirmed the continuous type of high-risk human papilloma virus infection is the most important factor in cervical cancer occurrence, but from high-risk human papilloma virus infection for the development of cervical cancer experience nearly a decade. The early detection of cervical lesions and the corresponding processing according to the malignant degree of cervical lesions, to prevent the happening of the cervical cancer is particularly important. Studies have found that HPV E6/E7, P16 and Ki67 prediction and classification of cervical lesions in a role, this article mainly is immune to these three markers and the relationship between cervical lesions.

KEY WORDS: cervical lesions; HPV E6/E7; P16; Ki67

0 引言

宫颈癌是妇科常见肿瘤, 其发病率和死亡率均居所有女性恶性肿瘤的第 4 位, 每年全球约有新发宫颈癌病例 57 万、死亡宫颈癌病例 31.1 万^[1], 且宫颈癌发病率有逐年年轻化的趋势^[2]。宫颈癌由高危型人乳头瘤病毒 (High-risk human papillomavirus, HR-HPV) 持续感染引起^[3], 从 HPV 感染发展至宫颈癌需经历近十年^[4], 这就为临床早期预防宫颈癌的发生提供了窗口期。宫颈病变包括宫颈上皮内瘤变 (Cervical intraepithelial neoplasia, CIN) 和宫颈癌, CIN 是与宫颈癌密切相关的一组疾病。2014 年世界卫生组织女性生殖器肿瘤分类建议将子宫颈上皮内瘤变三级分类法 (CIN1、CIN2 和 CIN3 级) 更新为二级分类法, 即低级别上皮内病变 (Low-grade squamous intraepithelial lesions, LSIL) 与高级别上皮内病变 (High-grade intraepithelial lesion, HSIL)^[5], LSIL 可自然消退, HSIL 则有发展成宫颈癌可能^[5,6], 因此对 HSIL 的发展情况预测和及时处理是降低宫颈癌发病率的重要措施。

HSIL 的处理依据精准的病理分级, 为更准确预判宫颈病变病理分级与恶性进展关系, 为临床处理的选择提供依据。近年来科研工作者把目光聚集在免疫标志物上, 已有大量研究证明 HPV E6/E7、P16 和 Ki67 对宫颈病变恶性进展有预测作用, 为了解这三种免疫标志物在预测宫颈病变中的具作用, 现对宫颈病变与 HPV E6/E7、P16 和 Ki67 的关系做一综述。

1 宫颈病变与 HPV E6/E7 的关系

宫颈癌的主要病因是 HR-HPV 的持续感染^[3], 目前已知的人类乳头状瘤病毒类型繁多, 约 200 余种, 50 余种与宫颈病变密切相关^[7], 其中 15 种 (即 HPV16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、68、73 和 82 型) 极有可能导致癌症, 这 15 种类型被称为 HR-HPV^[8]。HPV 是一种小型双链 DNA 病毒, 病毒为二十面体对称的无包膜核衣壳病毒, 呈球形, 其基

因组仅包含 8000 个碱基对, 排列成一个圆圈, 包含六个“早期”基因 (E6、E7、E1、E2、E4、E5)、两个“晚期”基因 (L1、L2) 和调控区 (Long control region, LCR)^[8,9]。HPV 基因组在宫颈组织中以三种形式存在 (环状游离型, 整合到宿主基因组中, 或者两者共存的混合型)^[10]。HPV 不包含复制酶的编码基因, 它们依赖于宿主细胞进行复制^[8]。HPV 刚感染时, 病毒基因组为环状游离型, 此时 E2 基因为病毒抑癌基因, 抑制 E6、E7 基因表达, 当病毒基因整合到宿主细胞时, E2 基因的开放阅读框被破坏, 则 E6、E7 过表达^[11], 从而干扰细胞周期^[8]。

E6 基因的致癌作用与 P53 有关。P53 是一种抑癌基因, 在正常情况下对细胞分裂起着减慢或监视的作用。细胞 DNA 变异程度不高时, P53 表达增高, 细胞周期停止于 G1 期, 促使细胞自我修复, 当 DNA 损伤超过细胞自身修复能力时, P53 则诱导细胞凋亡, 避免细胞突变发生^[12]。当 HPV 基因组整合到宿主细胞时, E6 蛋白过表达, 与 E6 相关蛋白 (E6-associated protein, E6-AP) 连接, 形成一个选择性结合 P53 的复合物, 导致 P53 泛素依赖性蛋白质水解。于 P53 过度降解, 细胞生长不受控制, 致细胞恶性转化^[9,13,14]。

E7 基因的致癌作用与 Rb 有关。Rb 是抑癌基因, E7 蛋白主要通过阻止 Rb 蛋白与转录因子 E2F 结合从而降低 Rb 蛋白活性。E2F 是细胞增殖所必需的, 它是调节细胞周期和 DNA 合成的转录因子, 在细胞周期 G1 期至 S 期转换及 DNA 复制中起至关重要作用^[8,9]。正常细胞 DNA 受到损伤时, Rb 蛋白与 E2F 结合, 抑制 E2F 的转录活性, 使细胞周期停滞于 G1 期, 从而使细胞有时间修复受损的 DNA, 则受损细胞不能下传。HR-HPV DNA 整合感染的细胞, E7 蛋白持续过度表达, E7 蛋白能与 Rb 蛋白结合, 与 E7 蛋白结合的 Rb 蛋白不能与转录因子 E2F 结合, 使后者游离并活化, 因此细胞在 DNA 受损后仍能由 G1 期向 S 期进展, 细胞仍持续不断地增殖而最终发生癌变^[11]。

E6、E7 蛋白分别与抑癌蛋白 P53 和 Rb 结合,导致 P53 和 Rb 蛋白失活,细胞恶性增殖,最终导致宫颈(癌前病变)癌^[15]。因此,早期区域中 E6、E7 基因的表达是宫颈病变发生的关键^[9],而 E6、E7 的表达表明 HPV 基因组开始整合,即 HPV 基因组的整合为宫颈病变发生关键。有研究发现:CIN2 级及以上(CIN2+)中 HPV E6/E7 mRNA 的表达水平高于低度病变或正常病例(CIN1)^[15],且 HPV E6/E7mRNA 阳性的女性比 HPV E6/E7 mRNA 阴性的女性更易发生高级别宫颈上皮内瘤变(HSIL)^[16]。

当检测出 HPV E6/E7 蛋白表达时表明 HPV E2 基因发生断裂^[17],DNA 已经不再是游离状态,而是处于混合状态或完全整合状态。因此,HPV E6/E7 可用于预测宫颈病变的发展情况。

2 宫颈上皮内瘤变与 P16 的关系

在宫颈病变中,P16 的过表达始动因素为 E7 蛋白过表达,E7 蛋白过表达则表明 HR-HPV 基因组已整合到宫颈细胞,即弥漫性 P16 阳性可被视为 HR-HPV 存在的替代标记^[18],并且绝大多数 HR-HPV 阳性的 CIN 严重病变患者显示 P16 的高表达,因此 P16 的免疫组化染色被广泛评价为宫颈癌生物标志物^[19]。

P16 蛋白是在细胞周期调控中起关键作用的抑癌蛋白^[13,19],是细胞周期蛋白依赖性激酶 4(CDK-4)抑制剂^[13]。Rb 蛋白受 CDK4 调控,当 cyclinD1 与 CDK4 结合时,Rb 蛋白能与转录因子结合促进细胞分化^[20],相反,P16 蛋白通过与 cyclinD1 竞争,结合 CDK4,特异性地抑制 CDK4 的活性,导致 Rb 蛋白去磷酸化(失活状态)、细胞周期阻滞和增殖抑制^[21],即 P16-CDK4-Rb 通路抑制细胞增殖。HPV E7 蛋白过表达,E7 不仅与 Rb 结合,还使 Rb 蛋白失活^[18],因此 CDK4 不能作用于 Rb 蛋白,导致 P16-CDK4-Rb 通路不能运行,则 P16 蛋白无消耗而增多^[18,20],最终导致宫颈病变发生。

正常宫颈鳞状上皮中的 P16 染色常被报道为完全缺失或偶尔呈灶性阳性,在没有 CIN 情况下,宫颈炎和化生鳞状上皮中通常没有表达^[18],P16 可用于预测宫颈病变恶性进展程度^[22]。Kanjana 等^[23]研究结果支持以上结论,结果表明:CIN2/3 和 CIN1 的表达差异有统计学意义,CIN1 与非异型增生和癌症与 CIN2/3 之间的差异无统计学意义。

P16 可用于分流 HSIL 与 LSIL,但不适用于区分宫颈病变与非宫颈病变,亦不能用 P16 区分宫颈癌前病变与癌,故准确预测宫颈恶性进展需联合其他检测方法。

3 宫颈上皮内瘤变与 Ki67 的关系

Ki67 是一种细胞增殖标志物,存在于增殖活跃的细胞中^[24],预示着细胞的增殖状态^[19,25]。仅在分裂细胞(G1、S、G2 和 M 期)中检测到,在静止细胞(G0 期)中检测不到^[23],Ki67 水平在 G1 期和 S 期较低,在有丝分裂早期达到高峰,在有丝分裂后期,Ki67 水平急剧下降^[25,26]。

Ki67 的表达增加与 CIN 病理级别升高有关,是区分宫颈病变级别的高度敏感的生物标志物^[6]。Ki67 在正常宫颈组织、CIN 及宫颈癌组织中的表达水平逐步升高,而且在 CIN1 级、2 级、3 级之间 Ki67 的阳性表达也存在着统计学差异^[27]。因此,Ki67 可用于预测宫颈病变恶性程度。

4 总结与展望

HPV E6/E7 是 HPV 持续性感染的标志^[15],P16 是 E6/E7 表达的一个生物标志物^[28],Ki67 是细胞增殖标志物^[24],三者可以在一定程度上预测宫颈病变进展程度,但具体作用则各有侧重。HPV E6/E7 表达表明 HPV 基因已整合到宿主细胞,是宫颈病变开始的标志。HPV E6/E7mRNA 检测方法一般用于宫颈病变筛查,初步判断宫颈病变与非宫颈病变。P16 过

表达表明 HPV E6/E7 表达,可用于分流 HSIL 与 LSIL,但不适用于区分宫颈病变与非宫颈病变,亦不能用 P16 区分宫颈癌前病变与癌。Ki67 表达预示着细胞增殖活跃,可用于预测宫颈病变恶性进展。目前对 P16 与 Ki67 双重染色的研究表明,此两种检测方法结合与单独进行的两种方法相比,有可能增加特异性或敏感性^[29,30]。综上,联合 HPV E6/E7 mRNA、p16 与 Ki67 检测对精准病理分级以及宫颈病变恶性进展起到较大的预测作用,但如何在临床中合理使用以上三种方法还需要大量研究与实践支持。

参考文献

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.
- 郑昌婧, 张立红. 宫颈癌发病高危因素与预防策略分析[J]. 心理月刊, 2019, 14(16): 234+161.
- Luttmer R, De Strooper LM, Steenbergen RD, et al. Management of high-risk HPV-positive women for detection of cervical (pre) cancer[J]. Expert Rev Mol Diagn, 2016, 16(9): 961-74.
- 李乐, 彭丽秀. 不同型别高危 HPV 感染与 CIN 及宫颈癌的时效性研究[J]. 湘南学院学报(医学版), 2020, 22(01): 9-13.
- 邓雷, 庞晓燕, 窦磊, 等. 宫颈上皮内瘤变累及腺体的研究进展[J]. 中国医科大学学报, 2020, 49(04): 369-372.
- Xing Y, Wang C, Wu J. Expression of geminin, p16, and Ki67 in cervical intraepithelial neoplasm and normal tissues[J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(26): e7302.
- 刘群香, 王莉, 李江丽. 持续感染状态的 HPV-16 及 HPV-58 亚型在宫颈病变中的分布及危险因素[J]. 河北医学, 2020, 26(04): 541-545.
- Stiasny A, Kuhn C, Mayr D, et al. Immunohistochemical Evaluation of E6/E7 HPV Oncoproteins Staining in Cervical Cancer[J]. Anticancer Res, 2016, 36(6): 3195-8.
- 李洪瑞, 李艳华. HPV E6/E7 与宫颈病变关系的研究进展[J]. 四川生理科学杂志, 2018, 40(03): 214-219.
- 刘霞, 张乔, 张慧杰. 人乳头瘤病毒 16 型 DNA 整合对宫颈病变的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(09): 28-33.
- 薛亚娟, 符兆英. 人乳头瘤病毒致癌特性及其 E6 和 E7 蛋白致癌机制的研究进展[J]. 吉林大学学报(医学版), 2018, 44(05): 1096-1099.
- Mirzayans R, Andraiss 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.
- Li Y, Liu J, Gong L, et al. Combining HPV DNA load with p16/Ki-67 staining to detect cervical precancerous lesions and predict the progression of CIN1-2 lesions[J]. Virol J, 2019, 16(1): 117.
- 曹洁琼, 王晓宇, 赵焱. p16、E6/E7 蛋白与宫颈癌及癌前病变相关性的研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2020, 40(02): 443-447.
- Ren C, Zhu Y, Yang L, et al. Diagnostic performance of HPV E6/E7 mRNA assay for detection of cervical high-grade intraepithelial neoplasia and cancer among women with ASCUS Papanicolaou smears[J]. Arch Gynecol Obstet, 2018, 297(2): 425-432.
- Liu X, Johansson H, Bjelkenkrantz K, et al. Presence of High-Risk HPV mRNA in Relation to Future High-Grade Lesions among High-Risk HPV DNA Positive Women with Minor Cytological Abnormalities[J]. Plos One, 2015, 10(4): e0124460.
- 侯任, 卢剑, 杨晓宇, 等. HPV16/18 基因 DNA 存在状态与宫颈病变发展的研究[J]. 现代妇产科进展, 2021, 30(01): 45-49.
- O'Neill CJ, McCluggage WG. p16 expression in the female genital tract and its value in diagnosis[J]. Adv Anat Pathol, 2006, 13(1): 8-15.
- Zhu Y, Ren C, Yang L, et al. Performance of p16/Ki67 immunostaining, HPV E6/E7 mRNA testing, and HPV DNA assay to detect high-grade cervical dysplasia in women with ASCUS[J]. BMC Cancer, 2019, 19(1): 271.
- 何莲芝, 王秀明. Brg1 蛋白在宫颈鳞癌中的表达及其与 P16、Rb 蛋白的关系[J]. 中国病理生理杂志, 2009, 25(05): 1018-1021.
- Chen GD, Qian DY, Li ZG, et al. Down-regulation of p16 and MGMT promotes the anti-proliferative and pro-apoptotic effects of 5-Aza-dC and radiation on cervical cancer cells[J]. Cell Biochemistry and Function, 2017, 35(8): 488-496.

观察组总有效率明显高于对照组,观察组血浆 SS、MTL、VIP 水平低于对照组,血浆 SP 水平高于对照组,观察组排便时间、排便频率、排便困难程度积分均低于对照组,生活质量评分高于对照组。彭曼丽^[18]对穴位埋线疗法治疗阴虚肠燥型 STC 进行临床疗效观察,经治疗后发现研究组有效率优于对照组,症状缓解时间先于对照组,患者生活质量评分高于对照组。韩维斌^[19]观察健脾润燥方穴位贴敷治疗脾虚肠燥型 STC 的疗效,经治疗后,发现治疗组有效率高于对照组,治疗组便秘主要症状积分、复发率低于对照组。

3.4 中医联合疗法

王波等^[20]以针灸配合胃痛消痞方加减治疗 STC 患者,结果针药组总有效率为 96.7%,优于中药组和西药组。陈泰宇等^[21]以针药联合法治肺脾气虚型 STC 患者,治疗 4 周后,针药联合组临床有效率高于针灸组和西药组,针药联合组疗程结束 8 周内复发率低于针灸组及西药组,针药联合组血清 VIP 水平低于针灸组及西药组,SP 水平明显高于针灸组及西药组。佟驰等^[22]将小柴胡汤化裁合穴位埋线疗法治疗 STC 患者,研究发现观察组效果优于对照组,且便秘各症状评分均低于对照组。皮茂等^[23]以益气润肠法通过中药口服和直肠滴入双重给药途径治疗气虚型 STC 患者,治疗组总有效率明显高于对照组,中医证候积分改善优于对照组。冯智等^[24]观察八髎穴埋线联合黄芪增液汤对 STC 患者的临床疗效,发现治疗组总有效率高于对照组,治疗组便秘症状积分及生活质量改善均优于对照组。

4 小结

关于 STC 的治疗,西医疗法一般包括泻剂、促胃肠动力药、促分泌剂、微生态制剂、结肠水疗、生物反馈疗法等手段,但长期效果欠佳,副作用较多。而中医疗法则有中药口服、针刺、艾灸、推拿、穴位埋线等手段,中医治疗 STC 不论是中药内服还是外治法,都具有疗效佳、副作用小、价格便宜等优势,现代各医家对 STC 的治疗方式众多,经验丰富,展现出了中医的特色与优势,关于中医治疗 STC 机制的研究也愈加增多,为中医治疗 STC 提供了更多实验依据。

参考文献

- [1] 张声生,沈洪,张露,等.便秘中医诊疗专家共识意见(2017)[J].中医杂志,2017,58(15):1345-1350.
- [2] 刘宝华,刘沂.国内外便秘诊治指南比较分析[J].第三军医大学学报,2019,41(19):1846-1851.
- [3] 中国慢性便秘专家共识意见(2019,广州)[J].中华消化杂志,2019(09):577-578.
- [4] 马雪巍,刘传佳,唐学贵.增液汤对慢传输型便秘大鼠

- 结肠 AQP3 和血清中 NOS 的影响[J].中华中医药学刊,2020,38(05):64-68.
- [5] 马雪巍,刘传佳,唐学贵.增液汤对慢传输型便秘大鼠结肠 AQP3 的影响及血清中 5-HT 的表达变化[J].中华中医药学刊,2020,38(04):125-129.
- [6] 陈思敏,丽娜,庞峻,等.生白术对慢传输型便秘模型大鼠结肠水通道蛋白表达影响的研究[J].新中医,2019,51(06):12-16.
- [7] 王伟松,夏旭婷,刘富林,等.枳术丸对脾虚证慢传输型便秘小鼠肠道运动及 PLC- γ ₁/PLC- γ ₂ 信号通路的影响[J].中国实验方剂学杂志,2019,25(10):8-14.
- [8] 王建民,李明,唐冉,等.益气健脾通便方对慢传输型便秘大鼠结肠组织 ICC 及 SCF/c-kit 信号通路的影响[J].中华中医药学刊,2019,37(01):154-158.
- [9] 刘芳,魏先鹏,唐学贵.枳实导滞丸加减治疗慢传输型便秘热积秘证的临床观察[J].中国实验方剂学杂志,2020,26(02):92-97.
- [10] 周盼,曾莉,钱海华,等.不同剂量白术在通便汤中量效关系的临床研究[J].中华中医药学刊,2019,37(10):2460-2463.
- [11] 宋攀.香砂六君子汤加味治疗脾虚型慢传输型便秘的临床研究[J].中国现代医药杂志,2018,20(12):50-52.
- [12] 王亮,王鹏达,齐玉珍,等.健脾通便汤治疗慢传输型便秘的临床观察[J].宁夏医学杂志,2019,41(12):1095-1097.
- [13] 童景飞.四磨汤治疗慢传输型便秘疗效观察及对血浆 ET、TNF- α 水平的影响[J].新中医,2016,48(10):77-79.
- [14] 陈慧,柯晓,李春平,等.子午流注择时入髎穴揸针治疗气滞型慢传输型便秘的临床疗效及对患者脑肠肽的影响[J].上海中医药大学学报,2020,34(05):26-30.
- [15] 刘春强,王梦迪,黄业保,等.针刺壮医脐内环穴治疗慢传输型便秘(气秘型)临床观察[J].广西中医药,2019,42(06):26-28.
- [16] 吴双.开通玄府针刺法联合电针刺刺激神经治疗慢传输型便秘临床观察[J].实用中医药杂志,2019,35(11):1378-1380.
- [17] 刘安利.穴位埋线治疗慢传输型便秘疗效观察[J].上海针灸杂志,2019,38(05):505-509.
- [18] 彭曼丽.穴位埋线治疗慢性功能性便秘(阴虚肠燥型)的临床观察[J].中国医药指南,2020,18(10):189-190.
- [19] 韩维斌.穴位贴敷治疗脾虚肠燥型慢传输型便秘临床研究[J].上海针灸杂志,2018,37(12):1359-1362.
- [20] 王波,陈艳萍,陈苏宁.针灸联合胃痛消痞方加减治疗慢传输型便秘临床观察[J].中国针灸,2017,37(02):130-134.
- [21] 陈泰宇,蒋小东,唐诗宇,等.基于“玄府理论”研究针灸联合中药口服对肺脾气虚型慢性传输型便秘患者肠神经递质水平及焦虑抑郁状态的影响[J].时珍国医国药,2020,31(01):131-133.
- [22] 佟驰,于永铎.小柴胡汤化裁联合穴位埋线疗法治疗慢传输型便秘临床观察[J].山西中医,2019,35(12):15-17.
- [23] 皮茂,李理.益气润肠法治气虚型慢传输型便秘 40 例临床观察[J].湖南中医杂志,2020,36(09):6-8.
- [24] 冯智,李毅忠,王俊.八髎穴埋线联合黄芪增液汤治疗结肠慢传输型便秘 37 例[J].现代中医药,2020,40(02):57-61.

(上接第 84 页)

- [22] Alshenawy HA. Evaluation of p16, human papillomavirus capsid protein L1 and Ki-67 in cervical intraepithelial lesions: potential utility in diagnosis and prognosis[J]. Pathol Res Pract, 2014, 210(12): 916-21.
- [23] Kanthiya K, Khunnarong J, Tangjitgamol S, et al. Expression of the p16 and Ki67 in Cervical Squamous Intraepithelial Lesions and Cancer[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2016, 17(7): 3201-6.
- [24] Zhou Y, Hu W, Chen P, et al. Ki67 is a biological marker of malignant risk of gastrointestinal stromal tumors: A systematic review and meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(34): e7911.
- [25] Yang C, Zhang J, Ding M, et al. Ki67 targeted strategies for cancer therapy[J]. Clin Transl Oncol, 2018, 20(5): 570-575.
- [26] Li L, Jiang TG, Chen Q, et al. Ki67 is a promising molecular target in the diagnosis of cancer (review) [J]. Mol Med Rep, 2015, 11(3): 1566-72.
- [27] 马志君,吉洁. Ki67 与肿瘤关系的研究进展[J].中国医疗前沿, 2012, 7(07): 15-17.
- [28] Nicol AF, de Andrade CV, Gomes SC Jr, et al. The distribution of novel biomarkers in carcinoma-in-situ, microinvasive, and squamous cell carcinoma of the uterine cervix[J]. Ann Diagn Pathol, 2019, 38: 115-122.
- [29] Tay TKY, Lim KL, Hilmy MH, et al. Comparison of the sensitivity and specificity of p16/Ki-67 dual staining and HPV DNA testing of abnormal cervical cytology in the detection of histology proven cervical intraepithelial neoplasia grade 2 and above (CIN 2+)[J]. Malays J Pathol, 2017, 39(3): 257-265.
- [30] Ovestad IT, Dalen I, Hansen E, et al. Clinical value of fully automated p16/Ki-67 dual staining in the triage of HPV-positive women in the Norwegian Cervical Cancer Screening Program[J]. Cancer Cytopathol, 2017, 125(4): 283-291.