

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.22.014

高危型人乳头瘤病毒 E6/E7 mRNA 和 DNA 检测对 2 级以上宫颈上皮内瘤变诊断价值的 Meta 分析

吴 双,朱月华[△]

(徐州医科大学附属淮海医院妇产科,江苏徐州 221000)

摘 要:目的 采用系统评价的方法对比高危型人乳头瘤病毒(HPV)E6/E7 mRNA 和 DNA 检测对 2 级以上宫颈上皮内瘤变的诊断价值。**方法** 检索数据库为 PubMed、Cochrane Library、中国生物医学文献数据库、CNKI、万方等。限定检索文献的时间为数据库建立到 2017 年 10 月 31 日。由两名研究者分别独立完成文献的筛查及数据信息的提取。采用 QUADAS 工具对最终纳入的文献进行质量评价。采用 Meta-disc 1.4 软件进行统计学分析。**结果** 最终共有 21 篇文章符合本研究的纳入排除标准。分析结果显示 HPV E6/E7 mRNA 和 DNA 诊断 2 级以上宫颈上皮内瘤变的灵敏度分别为 0.87 和 0.87,特异度分别为 0.73 和 0.60,阳性似然比分别为 2.52 和 1.54,阴性似然比分别为 0.25 和 0.34,诊断比值比分别为 10.28 和 4.73,受试者工作特征曲线的曲线下面积分别为 0.849 7 和 0.704 8, Q * 指数分别为 0.780 9 和 0.656 8。**结论** 相比 HPV DNA 检测, E6/E7 mRNA 检测可能具有更优的对 2 级以上宫颈上皮内瘤变的诊断价值。

关键词:人乳头瘤病毒; E6/E7 mRNA; DNA; 宫颈上皮内瘤变; 诊断; Meta 分析

中图法分类号:R737.33;R446.5

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2018)22-3371-06

The diagnostic value of human papilloma virus E6/E7 mRNA and DNA assay in screening of cervical intraepithelial neoplasia of grade 2 or more: a Meta analysis

WU Shuang, ZHU Yuehua[△]

(Department of Obstetrics and Gynecology, the Huaihai Hospital Affiliated of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu 221000, China)

Abstract: Objective To systematically review the diagnostic value of human papilloma virus (HPV) E6/E7 mRNA and DNA assay in screening of cervical intraepithelial neoplasia of grade 2 or more. **Methods** By searching PubMed, Cochrane library, China Biology Medicine Disc, CNKI and Wanfang database from establishment to 31 October 2017. All data were independently searched and extracted in duplicate by two investigators. The quality of each included literature was evaluated by QUADAS tools. Statistical analysis was conducted by the Meta-Disc 1.4 software. **Results** A total of 21 articles were conform to the inclusion and exclusion criteria. Significant heterogeneity was found between studies. The threshold effect was not the main source of heterogeneity. The pooled sensitivity, specificity, positive likelihood ratio, negative likelihood ratio, diagnostic odds ratio, AUC and Q * were 0.87, 0.73, 2.52, 0.25, 10.28, 0.849 7 and 0.780 9 for HPV E6/E7 mRNA assay. The pooled sensitivity, specificity, positive likelihood ratio, negative likelihood ratio, diagnostic odds ratio, AUC and Q * were 0.87, 0.60, 1.54, 0.34, 4.73, 0.704 8 and 0.656 8 for HPV DNA assay. **Conclusion** Compared with HPV DNA assay, HPV E6/E7 mRNA assay is a better method in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia of grade 2 or more.

Key words: human papilloma virus; E6/E7 mRNA; DNA; cervical cancer; diagnosis; Meta-analysis

宫颈癌是严重危害女性健康的最常见的恶性肿瘤之一,在全世界范围内,其发病率高居女性恶性肿瘤的第三位^[1]。该病在发展中国家女性中的发病率及病死率均高于发达国家^[2]。我国作为最大的发展中国家,每年约有 13 万宫颈癌新发病例,占全世界新发病例总数的 1/4 左右^[3]。大量研究表明人乳头瘤病毒(HPV)感染,特别是高危型 HPV 持续感染是引

起宫颈癌病变的主要原因和必要条件^[4]。因此,进行 HPV 检测已成为早期筛查和预防控制宫颈癌的重要手段之一。HPV 的 E6/E7 mRNA 检测法和 DNA 检测法是目前检测 HPV 的两种最主要的方法。有很多研究对这两种检测方法的诊断价值进行了对比分析,但各研究间的结果仍存在一定差异性。本研究是在前期研究的基础上,通过系统评价的方式对比这两种

检测方法在我国高级别宫颈癌[2 级以上宫颈上皮内瘤变(CIN2+)]中的诊断价值,以期为我国临床工作提供可能的循证医学方面的参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 纳入标准:(1)国内外公开发表的比较 HPV E6/E7 mRNA 和 HPV DNA 诊断 CIN2+ 的研究,截止至 2017 年 10 月 31 日;(2)以病理学诊断作为明确诊断的金标准;(3)诊断四格表数据可以直接提取或间接获得;(4)研究对象为我国患者。排除标准:(1)数据库间重复的文章;(2)数据不全的研究;(3)数据重复的研究;(4)非中英文发表的研究。

1.2 方法

1.2.1 检索策略 采用主题词和自由词相结合的方式通过计算机检索以下数据库:PubMed、Cochrane Library、中国生物医学文献数据库、CNKI、万方等。英文检索词:cervical precancerosis, cervical cancer, cervical disease, cervical lesion, CIN, cervical intraepithelial neoplasia, cervical carcinoma, human papilloma virus, HPV, DNA, mRNA, E6/E7。中文检索词:宫颈癌、宫颈上皮内瘤变、宫颈病变、CIN、人乳头瘤病毒、HPV、DNA、mRNA、E6/E7。此外,两名研究者还分别对纳入研究的参考文献进行了手工筛查。

1.2.2 文献筛查及数据提取 文献检索筛查过程由两名研究者基于 PRISMA(preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses)的流程独立完成。数据的提取也由两名研究者独立进行并各自获取相应的一份数据,而后将两份数据信息进行比较,若两者间存在分歧,则通过共同讨论的形式以达成一致。提取的主要资料信息:第一作者,发表年份,样本量,mRNA 检测方法,DNA 检测方法,患者的病理分级,真阳性、假阳性、假阴性和真阴性。

1.2.3 质量评价 由两名研究者采用 QUADAS 方法独立地对纳入研究进行质量评估^[5]。该评价方法共包含 14 项条目,每项条目均分为“是”“否”和“不清楚”。“是”为符合,“否”为不符合,“不清楚”为部分符合或无法获得足够的信息进行评价。若纳入研究符合全部 14 项条目,则评定为“A”;若有一项以上为“不清楚”,则评定为“B”;若出现一项以上为“否”时,则评定为“C”。

1.3 统计学处理 采用 Meta-disc 1.4 软件进行统计学分析。首先进行异质性检验:采用 I^2 值评价各研究间的异质性, $I^2 \geq 50\%$ 时采用随机效应模型, $I^2 < 50\%$ 则采用固定效应模型。其次,采用 Spearman 相关系数检验是否存在阈值效应, $P \geq 0.05$ 表示不存在阈值效应,异质性由其他来源产生。计算 HPV E6/E7 mRNA 和 HPV DNA 诊断 CIN2+ 的灵敏度、特异度、阳性似然比、阴性似然比和诊断比值比的数值及其 95%CI,绘制综合受试者工作特征(SROC)曲线,计算曲线下面积(AUC)及 Q* 指数。根据 mRNA 检测方法的不同、DNA 检测方法不同和样本量的大小进行亚组分析,并探究可能的异质性来源。

2 结果

2.1 纳入研究的一般特征 通过计算机检索各数据库,截止至 2017 年 10 月 31 日,共检索到文献 1 774 篇。按照 PRISMA 的文献筛选流程:(1)排除各数据库间相互重复的文献 239 篇;(2)通过读取文献的标题和摘要,排除文献 1 403 篇;(3)通过全文阅览排除文献 111 篇(非比较 HPV E6/E7 mRNA 和 HPC DNA 诊断 CIN2+ 的文献 84 篇、无法获取四格表数据的文献 26 篇、数据重复的文献 1 篇);最终符合纳入排除标准的文献共 21 篇^[6-26]。21 篇研究发表在 2010—2017 年,以英文发表 4 篇,以中文发表的 17 篇。样本量为 43~2 000 例,样本量 ≥ 100 例的研究 13 篇^[6,8,-11,13-16,18,21,23-25],样本量小于 100 例的研究 8 篇^[7,9,12,17,19-20,22,26]。以 Kodia 法进行 HPV E6/E7 mRNA 检测的研究 12 篇^[7,11-13,15-16,19-22,24,25]。以 Aptima 法进行 HPV E6/E7 mRNA 检测的研究 4 篇^[8,10,18,23]。以 Diacarta 法进行 HPV E6/E7 mRNA 检测的研究 2 篇^[6,9]。不清楚 HPV E6/E7 mRNA 检测的研究 3 篇^[14,17,26]。以杂交捕获法进行 HPV DNA 检测的研究 4 篇^[6,8-9,21]。以 PCR+膜杂交法进行 HPV DNA 检测的研究 4 篇^[11,19-20,24]。以 PCR+反向点杂交法进行 HPV DNA 检测的研究 5 篇^[13,15,18,23,25]。以实时荧光定量 PCR 法进行 HPV DNA 检测的研究 1 篇^[10]。不清楚 HPV DNA 检测的研究 7 篇^[7,12,14,16-17,22,26]。各项研究的详细信息见表 1。质量评定为 A 级的研究 2 篇^[8,25],质量评定为 B 级的研究 19 篇^[6-7,9-24,26]。质量评定详细信息见表 2。

表 1 纳入的 21 项研究的一般特征

第一作者	时间(年)	样本量 (n)	mRNA 检测	DNA 检测	病理分级(n)
LI 等 ^[6]	2016	318	Diacarta	杂交捕获法	<CIN1:169;CIN1:74;CIN2:40;CIN3:16;ICC:19
LIU 等 ^[7]	2014	92	Kodia	不清楚	<CIN1:30;CIN1:5;CIN2:1;CIN3:15;ICC:41
WU 等 ^[8]	2010	2 000	Aptima	杂交捕获法	<CIN1:1800;CIN1:173;CIN2:12;CIN3+:15
SHEN 等 ^[9]	2013	75	Diacarta	杂交捕获法	<CIN2:58;CIN2+:17
范莹莹等 ^[10]	2017	189	Aptima	实时荧光定量 PCR	<CIN1:16;CIN1:28;CIN2:64;CIN3:58;ICC:23
蒙志平等 ^[11]	2016	215	Kodia	PCR+膜杂交法	<CIN1:109;CIN1:44;CIN2:27;CIN3+:35

续表 1 纳入的 21 项研究的一般特征

第一作者	时间(年)	样本量 (<i>n</i>)	mRNA 检测	DNA 检测	病理分级(<i>n</i>)
黄宝英等 ^[12]	2013	43	Kodia	不清楚	<CIN1:22;CIN1:14;CIN2:2;CIN3:5
黄海燕等 ^[13]	2017	137	Kodia	PCR+反向点杂交法	<CIN1:67;CIN1:9;CIN2:13;CIN3+:48
李理 ^[14]	2014	160	不清楚	不清楚	<CIN1:32;CIN1:44;CIN2:67;CIN3:17
黄凌霄等 ^[15]	2015	426	Kodia	PCR+反向点杂交法	<CIN1:227;CIN1:56;CIN2:59;CIN3:66;ICC:18
郑智等 ^[16]	2016	311	Kodia	不清楚	<CIN1:126;CIN1:58;CIN2:51;CIN3:57;ICC:19
乔峤 ^[17]	2016	76	不清楚	不清楚	<CIN1:8;CIN1:11;CIN2:16;CIN3:22;ICC:19
叶丽君等 ^[18]	2017	280	Aptima	PCR+反向点杂交法	<CIN1:183;CIN1:42;CIN2:33;CIN3:15;ICC:7
刘佳佳等 ^[19]	2014	74	Kodia	PCR+膜杂交法	<CIN1:20;CIN1:10;CIN2:12;CIN3:20;ICC:12
陈海迎等 ^[20]	2015	69	Kodia	PCR+膜杂交法	<CIN1:26;CIN1:16;CIN2:16;CIN3:10;ICC:1
赵旭晔等 ^[21]	2014	172	Kodia	杂交捕获法	<CIN1:40;CIN1:30;CIN2~3:62;ICC:40
余兰等 ^[22]	2013	43	Kodia	不清楚	<CIN1:22;CIN1:14;CIN2:2;CIN3:5
杜彩英等 ^[23]	2015	163	Aptima	PCR+反向点杂交法	<CIN2:139;CIN2:10;CIN3:13;ICC:1
张永欣等 ^[24]	2016	371	Kodia	PCR+膜杂交法	<CIN1:191;CIN1:121;CIN2~3:55;ICC:4
张生枝等 ^[25]	2014	274	Kodia	PCR+反向点杂交法	<CIN1:58;CIN1:34;CIN2:80;CIN3:73;ICC:29
魏彩平 ^[26]	2017	274	不清楚	不清楚	<CIN1:58;CIN1:34;CIN2:80;CIN3:73;ICC:29

注:CIN 为宫颈上皮内瘤变;ICC 为宫颈癌

表 2 QUADAS 条目及纳入文献的质量评价(*n*)

条目	是	不清楚	否
1. 病例谱是否包含了各种疾病及易混淆的疾病病例?	21		
2. 研究对象的选择标准是否明确?	16	5	
3. 金标准是否能准确区分有病、无病状态?(参考标准)	21		
4. 金标准和待评价试验检测的间隔时间是否足够短,以避免出现疾病病情变化?	21		
5. 是否所有的标本或随机选择的标本均接受了金标准试验?	21		
6. 是否所有病例无论待评价试验的结果如何,都采用了相同的金标准试验?	21		
7. 金标准试验是否独立于待评价试验(即待评价试验不包括在金标准中)?	21		
8. 待评价试验的操作是否描述得足够清楚且可重复?	14	7	
9. 金标准试验的操作是否描述得足够清楚且可重复?	21		
10. 待评价试验的结果判读是否是在不知晓金标准试验结果的情况下进行?	6	15	
11. 金标准试验的结果判读是否是在不知晓金标准试验结果的情况下进行?	7	14	
12. 当解释试验结果时可获得临床资料是否与现实应用中获得临床资料一致?	21		
13. 是否报告了难以解释的中间试验结果?	21		
14. 对退出研究的病例是否进行了解释?	19	2	

表 3 HPV E6/E7 mRNA 和 DNA 诊断 CIN2+ 的比较

组别	<i>n</i>	检测方法	灵敏度	特异度	阳性似然比	阴性似然比	诊断比值比	AUC	Q* 指数
总的比较	21	E6/E7 mRNA	0.87	0.73	2.52	0.25	10.28	0.849 7	0.780 9
		DNA	0.87	0.60	1.54	0.34	4.73	0.704 8	0.656 8
按 Kodia 法分组	12	E6/E7 mRNA	0.85	0.51	1.96	0.30	7.32	0.753 4	0.696 3
		DNA	0.90	0.32	1.36	0.36	4.32	0.670 2	0.629 4
按杂交捕获法分组	4	E6/E7 mRNA	0.87	0.84	2.39	0.32	7.18	0.984 6	0.946 4
		DNA	0.91	0.76	1.93	0.26	7.43	0.938 9	0.876 1
按标本量大于 100 分组	13	E6/E7 mRNA	0.88	0.74	2.64	0.21	11.70	0.915 6	0.848 4
		DNA	0.90	0.61	1.67	0.25	6.55	0.854 3	0.785 3

2.2 统计学分析结果

2.2.1 异质性分析 采用 Meta-Disc 1.4 软件进行分析, HPV E6/E7 mRNA 和 HPV DNA 诊断 CIN2+ 的统计学分析存在一定异质性,故分析采用的是随机效应模型。为了探讨异质性的来源,首先进行了 Spearman 相关系数的检验,结果未发现阈值效应的存在,提示异质性可能由非阈值效应产生。我们还根据 mRNA 检测方法的不同、DNA 检测方法的不同和标本量的大小进行了亚组分析,也未发现异质性的主要来源。

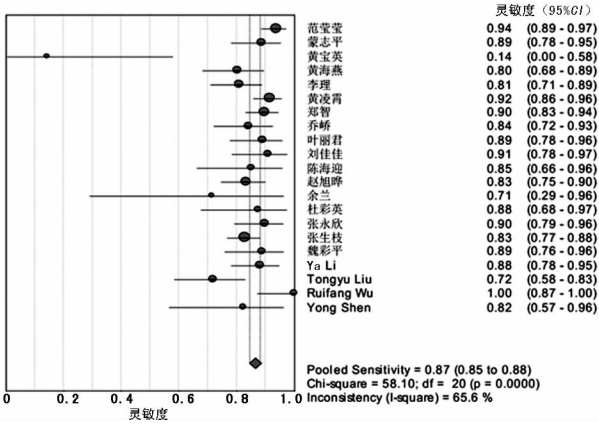


图 1 HPV E6/E7 mRNA 诊断 CIN2+ 的灵敏度

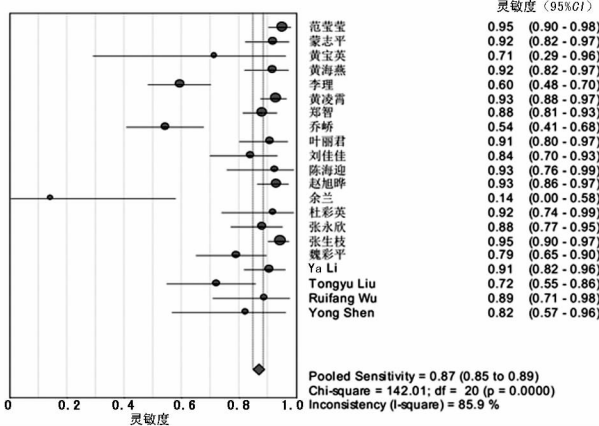


图 2 HPV DNA 诊断 CIN2+ 的灵敏度

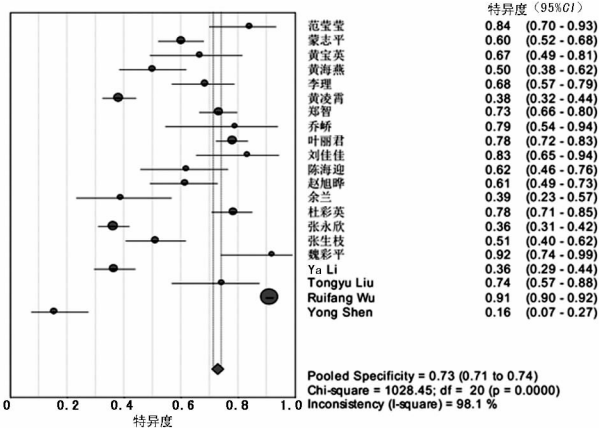


图 3 HPV E6/E7 mRNA 诊断 CIN2+ 的特异性

2.2.2 效应量的分析 HPV E6/E7 mRNA 和 DNA

诊断 CIN2+ 的灵敏度为 0.87(图 1)和 0.87(图 2)、特异性为 0.73(图 3)和 0.6(图 4)、阳性似然比为 2.52 和 1.54、阴性似然比为 0.25 和 0.34、诊断比值比为 10.28 和 4.73、SROC 曲线的 AUC 为 0.849 7(图 5)和 0.704 8(图 6)、Q* 指数为 0.780 9 和 0.656 8。此外,根据检测方法的不同和样本量的大小对主要的亚组进行了分析,并列出了亚组分析的数据,见表 3。

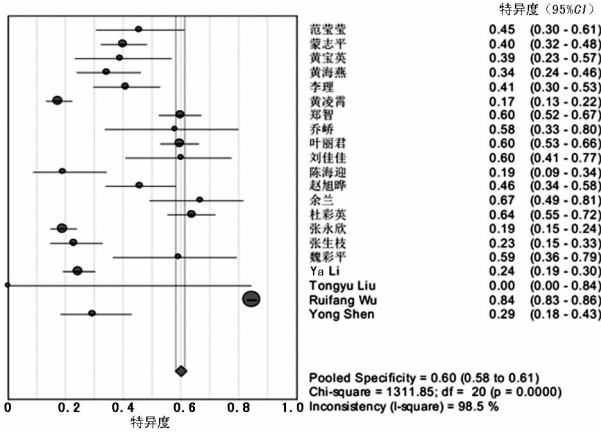


图 4 HPV DNA 诊断 CIN2+ 的特异性

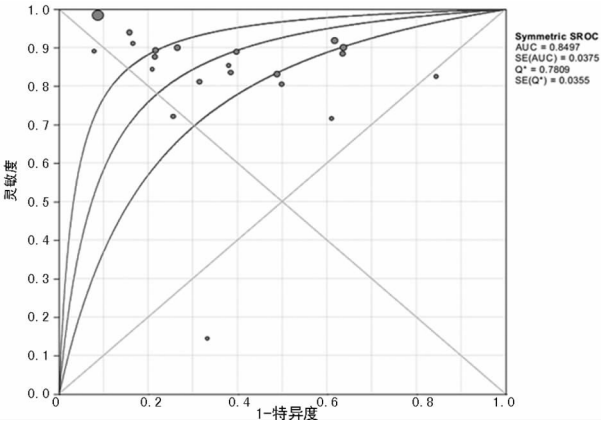


图 5 HPV E6/E7 mRNA 诊断 CIN2+ 的 SROC 曲线

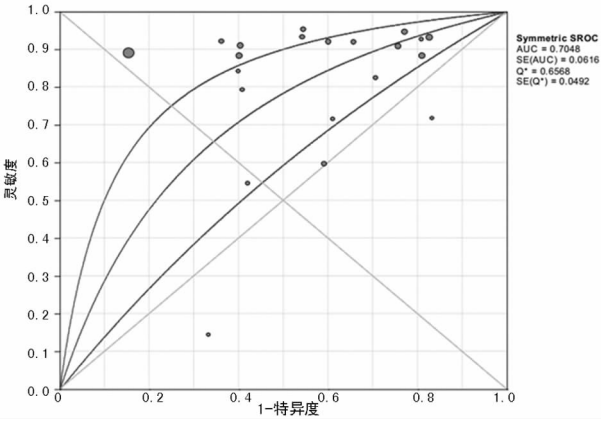


图 6 HPV DNA 诊断 CIN2+ 的 SROC 曲线

3 讨论

宫颈癌的发病率高居中国女性生殖道恶性肿瘤的第一位。HPV 持续感染是宫颈癌发生、发展的主要原因和必要条件,因此检测 HPV 的感染有助于宫颈癌的早期诊断和治疗^[4]。研究表明,99% 以上宫颈

癌患者均具有 HPV 感染^[3]。我国女性 HPV 的感染率为 16.8%,有 70%~80% 的女性一生中至少感染过 1 次 HPV。绝大多数女性患者的 HPV 感染是暂时性的,可以通过自身免疫机制的作用自行清除,感染平均持续时间为 8~12 个月,仅有少数患者无法通过自身免疫机制清除感染的 HPV,在持续感染的情况下逐渐发展成 CIN 甚至宫颈癌^[27]。

HPV DNA 检测是目前一种广泛应用与临床的用于宫颈癌筛查和随访的诊断方法,可以很好地监控病毒的基因组拷贝和分型。但只有很少一部分 HPV 感染的患者会发展成宫颈癌,HPV DNA 检测作为一种病因学诊断方法,无法对 HPV 感染阶段及病毒癌基因的活性进行判断,具有特异度较低的缺点,导致假阳性率较高,可能增加患者的心理负担,甚至出现过度治疗^[28]。HPV 引起致癌作用的基因主要为 E2、E6 和 E7,病毒 DNA 一旦整合于宿主细胞基因组中,使编码特异性 DNA 束缚蛋白的 E2 区缺失或灭活,从而引起 E6 和 E7 两种癌基因的转录,进而使编码的 2 种癌蛋白——E6 和 E7 过表达^[29]。E6 和 E7 蛋白通过抑制抑癌基因活性、激活端粒酶等机制,最终导致细胞周期失控,使正常宿主细胞向恶性化方向转化^[30]。很多研究表明,HPV E6/E7 mRNA 的表达与宫颈病变严重程度呈正相关^[31]。目前 HPV E6/E7 mRNA 已较为广泛地应用于临床,且取得了较好的效果。此外,值得注意的是,液基细胞学检测的剩余标本可以直接进行 HPV E6/E7 mRNA 检测,不需要纯化和扩增,简化了步骤并降低了检测过程中的污染概率^[13]。

有不少研究对 HPV E6/E7 mRNA 和 HPV DNA 两种诊断方法的诊断价值进行了对比分析,但各研究间的结果仍存在一定差异性。本研究对这两种检测方法诊断 CIN2+ 的诊断价值进行了系统评价,共纳入 21 项研究,结果显示:HPV E6/E7 mRNA 和 DNA 两种方法诊断的灵敏度相当,均为 0.87,存在一定的漏诊率(13%);HPV E6/E7 mRNA 法的特异度要高于 DNA 法(0.73 *vs.* 0.60),降低了 CIN2+ 的误诊率,消除了部分患者的心理负担及过度治疗的情况;HPV E6/E7 mRNA 法的阳性似然比(2.52 *vs.* 1.54)、阴性似然比(0.25 *vs.* 0.34)和诊断比值比(10.28 *vs.* 4.73)均优于 DNA 法,表明 HPV E6/E7 mRNA 法对 CIN2+ 的判别效果更好。SROC 曲线的 AUC 和 Q* 指数反映诊断试验的准确性,可以看出 HPV E6/E7 mRNA 法在准确性方面也优于 DNA 法(0.849 7 *vs.* 0.704 8;0.780 9 *vs.* 0.656 8),具有更高的诊断效能。笔者还根据这两种检测方法的不同和研究样本量的大小对主要的亚组进行了分析,以我国使用较多的 Kodja 法进行分组、以经过我国 SFDA 和美国 FDA 认证的杂交捕获法进行分组和以样本量大于 100 例的进行分组,结果均显示 HPV E6/E7

mRNA 法的诊断价值均优于 DNA 法。综合以上结果,相比 HPV DNA 法,E6/E7 mRNA 法可能是一种更优的诊断 CIN2+ 的方法。

但是本研究的结果存在一定的异质性,这在一定程度上限制了本研究结论的可靠性。经 Spearman 相关系数的检验,未发现阈值效应的存在,异质性可能来源于非阈值效应。虽然我们进行了亚组分析,但是仍然未发现异质性的主要来源。异质性的来源可能由以下原因造成:(1)地区不同、城市农村患者比例不同导致研究对象的存在差异性;(2)仪器设备及操作者水平不同导致检测过程存在差异;(3)不同研究者的设计方案和研究方法存在差异。除了研究间的异质性,本研究还存在部分研究的样本量偏少和整体质量不高的局限性。

综上所述,相比 HPV DNA 检测,E6/E7 mRNA 检测可能具有更优的诊断 CIN2+ 的价值。对于本研究存在的局限性,需要更多高质量的研究加以完善。

参考文献

- [1] ARBYN M, CASTELLSAGUÉ X, DE SANJOSE S, et al. Worldwide burden of cervical cancer in 2008[J]. *Ann Oncol*, 2011, 22(12): 2675-2686.
- [2] 乔友林, 赵宇倩. 宫颈癌的流行病学现状和预防[J/CD]. *中华妇幼临床医学杂志(电子版)*, 2015, 11(2): 1-6.
- [3] 单玮, 张涛, 张铁军, 等. 我国女性人乳头瘤病毒(HPV)感染的流行病学现状[J]. *中华疾病控制杂志*, 2017, 21(1): 89-93.
- [4] WALBOOMERS J M, JACOBS M V, MANOS M M, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide[J]. *J Pathol*, 1999, 189(1): 12-19.
- [5] WHITING P, RUTJES A W, REITSMA J B, et al. The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews[J]. *BMC Med Res Methodol*, 2003(3): 25-31.
- [6] LI Y, RONG S H, ZHI Y F, et al. Detection of cervical intraepithelial neoplasia with HPV E6/E7 mRNA among women with atypical squamous cells of unknown significance[J]. *Int J Gynecol Obstetrics*, 2017, 137(2): 145-149.
- [7] LIU T Y, XIE R, LUO L, et al. Diagnostic validity of human papillomavirus E6/E7 mRNA test in cervical cytological samples[J]. *J Virol Methods*, 2014(196): 120-125.
- [8] WU R, BELINSON S E, DU H, et al. Human papillomavirus messenger rna assay for cervical cancer screening: The shenzhen cervical cancer screening trial[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2010, 20(8): 1411-1414.
- [9] SHEN Y, GONG J M, HE Y X, et al. Quantivirus (R) HPV E6/E7 RNA 3.0 assay (bDNA) is as sensitive, but less specific than Hybrid Capture 2 test[J]. *J Virol Methods*, 2013, 187(2): 288-293.
- [10] 范莹莹, 张健, 徐冰. Aptima HPV 联合宫颈液基细胞学

- 筛查宫颈癌前病变的临床研究[J]. 陕西医学杂志, 2017, 46(2):162-164.
- [11] 蒙志平, 黎勇明, 杨玲, 等. HPV DNA 和 HPV E6/E7 mRNA 检测在宫颈癌筛查中的应用价值探讨[J]. 实用临床医学杂志, 2016, 20(11):76-79.
- [12] 黄宝英, 周伦顺, 富显果, 等. HPV E6/E7 mRNA 检测对宫颈癌筛查意义的初步评价[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2013, 20(14):1061-1064.
- [13] 黄海燕, 刘细荣, 李伟, 等. HPV E6/E7 mRNA 检测在宫颈病变进程中的临床应用研究[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(12):2582-2585.
- [14] 李理. HPV E6/E7 mRNA 检测在葫芦岛地区宫颈癌筛查中的应用[J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35(17):2285-2286.
- [15] 黄凌霄, 潘琼慧, 郑建琼, 等. HPV E6/E7 mRNA 在 CIN II 以上病变中的诊断价值[J]. 温州医科大学学报, 2015, 45(8):583-587.
- [16] 郑智, 曹晓恩, 张红萍. 高危型 HPV E6/E7 mRNA 检测对高级别宫颈病变的诊断价值[J]. 浙江医学, 2016, 38(14):1154-1157.
- [17] 乔峤. 高危型 HPV E6/E7 mRNA 检测在诊断宫颈病变方面的价值[J]. 当代医药论丛, 2016, 14(22):64-65.
- [18] 叶丽君, 喻长法, 蔡莎莎, 等. 高危型人乳头瘤病毒 E6/E7 mRNA 联合液基细胞学检查在宫颈病变诊断中的应用[J]. 中国慢性病预防与控制, 2017, 25(7):499-501.
- [19] 刘佳佳, 冯姝, 瞿全新, 等. 高危型人乳头瘤病毒 E6/E7 mRNA 在宫颈病变筛查中的作用研究[J]. 中国全科医学, 2014, 17(10):1140-1143.
- [20] 陈海迎, 郑小冬, 郭敏, 等. 高危型人乳头瘤病毒 E6/E7 mRNA 检测在宫颈细胞学 ASC-US 分流管理中的应用[J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(35):6186-6188.
- [21] 赵旭晔, 崔勇, 姜淑芳, 等. 高危型人乳头瘤病毒 E6/E7 mRNA 检测在宫颈癌筛查中的意义[J]. 中华医学杂志, 2014, 94(43):3432-3435.
- [22] 余兰, 周伦顺, 刘桐宇, 等. 闽东宫颈癌普查中 HPV E6/E7 mRNA 及 DNA 的应用研究[J]. 中国妇幼保健, 2013, 28(25):4241-4243.
- [23] 杜彩英, 李芳. 人乳头瘤病毒 DNA 及 E6/E7 mRNA 检测在宫颈病变诊断中的比较研究[J]. 中国优生与遗传杂志, 2015, 23(4):38-40.
- [24] 张永欣, 张璐. 人乳头瘤病毒 E6/E7 mRNA 检测在宫颈癌筛查中的意义[J]. 中国妇幼保健研究, 2016, 27(7):816-818.
- [25] 张生枝, 邵华江, 马建婷. 人乳头瘤病毒 E6/E7 mRNA 检测在宫颈病变筛查中的应用价值[J]. 中国实验诊断学, 2014, 18(4):582-585.
- [26] 魏彩平. 人乳头瘤病毒 E6/E7 蛋白在宫颈病变筛查中的应用[J]. 川北医学院学报, 2017, 32(5):670-672.
- [27] 周莉, 陈珊, 张帝开. 持续性人乳头瘤病毒感染与宫颈癌的研究进展[J]. 中国病理生理杂志, 2010, 26(12):2482-2486.
- [28] KWAN T T, CHEUNG A N, LO S S, et al. Psychological burden of testing positive for high-risk human papillomavirus on women with atypical cervical cytology: a prospective study[J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2011, 90(5):445-451.
- [29] TROPÉ A, SJØBORG K, ESKILD A, et al. Performance of human papillomavirus DNA and mRNA testing strategies for women with and without cervical neoplasia[J]. J Clin Microbiol, 2009, 47(8):2458-2464.
- [30] LIAO S, DENG D, HU X, et al. Hpv16/18 e5, a promising candidate for cervical cancer vaccines, affects scps, cell proliferation and cell cycle, and forms a potential network with e6 and e7[J]. Int J Mol Med, 2013, 31(1):120-128.
- [31] ANDERSSON S, HANSSON B, NORMAN I, et al. Expression of E6/E7 mRNA from 'high risk' human papillomavirus in relation to CIN grade, viral load and p16INK4a[J]. Int J Oncol, 2006, 29(3):705-711.

(收稿日期:2018-05-27 修回日期:2018-07-28)

(上接第 3370 页)

- Early detection of lung adenocarcinoma in sputum by a panel of microRNA markers[J]. Int J Cancer, 2010, 127(12):2870-2878.
- [15] ZHU J J, ZENG Y Y, XU C, et al. Expression profile analysis of microRNAs and downregulated miR-486-5p and miR-30a-5p in non-small cell lung cancer[J]. Oncol Rep, 2015, 34(4):1779-1786.
- [16] LIU R, LIAO J, YANG M, et al. Circulating mir-155 expression in plasma: a potential biomarker for early diagnosis of esophageal cancer in humans[J]. J Toxicol Environ Health A, 2012, 75(18):1154-1162.
- [17] BOUKOURIS S, MATHIVANAN S. Exosomes in bodily fluids are a highly stable resource of disease biomarkers[J]. Proteomics Clin Appl, 2015, 9(3/4, SI):358-367.
- [18] ENDZELINS E, BERGER A, MELNE V, et al. Detection of circulating miRNAs: comparative analysis of extracellular vesicle-incorporated miRNAs and cell-free miRNAs in whole plasma of prostate cancer patients[J]. BMC Cancer, 2017(17):730-736.
- [19] PATNAIK S K, KANNISTO E D, MALLICK R, et al. Whole blood microRNA expression may not be useful for screening non-small cell lung cancer[J]. PLoS One, 12(7):e0181926.
- [20] KOSAKA N, TAKESHITA F, YOSHIOKA Y, et al. Exosomal tumor-suppressive microRNA as novel cancer therapy: "exocure" is another choice for cancer treatment[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2013, 65(3):376-382.

(收稿日期:2018-02-27 修回日期:2018-05-28)