

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.15.013

阴道镜阴性象限活检联合高危 HPV E6/E7 mRNA 对宫颈癌的诊断价值及其与病理检查诊断的一致性*

游 维, 靳凤英, 王玲玲

广安市人民医院妇科, 四川广安 638000

摘 要:目的 探讨阴道镜阴性象限活检联合高危人乳头瘤病毒(HPV)E6/E7 mRNA 检测对宫颈癌的诊断价值及其与病理检查诊断的一致性。**方法** 选取 2022 年 1 月至 2023 年 1 月在该院进行子宫颈防癌筛查异常的 115 例女性患者作为研究对象,均进行阴道镜阴性象限活检及高危 HPV E6/E7 mRNA 检测,并且因病情需要进行宫颈锥切术。以宫颈锥切术病理检查作为“金标准”,分析两种诊断方式单独及联合检测对 HSIL+[宫颈上皮内瘤变(CIN)Ⅱ级、CINⅢ级记为宫颈高级别病变(HSIL),HSIL 及以上级别病变记为 HSIL+]的诊断价值;比较不同宫颈病变级别患者阴道镜 Reid 评分、高危 HPV E6/E7 mRNA 表达水平;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析二者对宫颈癌的诊断价值。**结果** 115 例女性患者组织病理检查结果显示,CINⅠ级患者 26 例,HSIL+患者 89 例。阴道镜阴性象限活检共检出 CINⅠ级患者 34 例,HSIL+患者 81 例,与组织病理检查结果的 Kappa 值为 0.644($P<0.05$),诊断准确度为 73.04%;高危 HPV E6/E7 mRNA 检测共检出 CINⅠ级患者 26 例,HSIL+患者 89 例,与组织病理检查结果的 Kappa 值为 0.453($P<0.05$),诊断准确度为 80.87%;阴道镜阴性象限活检、高危 HPV E6/E7 mRNA 联合检测共检出 CINⅠ级患者 40 例,HSIL+患者 75 例,与组织病理检查结果的 Kappa 值为 0.708($P<0.05$),诊断准确度为 87.83%。宫颈癌患者阴道镜 Reid 评分、高危 HPV E6/E7 mRNA 表达水平均高于 HSIL 患者和 CINⅠ级患者,HSIL 患者又高于 CINⅠ级患者,差异均有统计学意义($P<0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,阴道镜 Reid 评分、高危 HPV E6/E7 mRNA 表达水平联合检测诊断宫颈癌的曲线下面积为 0.887,相对于二者单独诊断的效果更明显,重新分类指数为 0.885(95%CI: 0.351~1.205),改善指数为 0.182(95%CI: 0.024~0.317)。**结论** 宫颈癌诊断中阴道镜阴性象限活检、高危 HPV mRNA 联合检测与组织病理检查结果有较高的一致性,对宫颈癌有一定的诊断价值。

关键词: 宫颈癌; 阴道镜; 人乳头瘤病毒; Reid 评分; 一致性

中图法分类号:R737.33;R446.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2024)15-2204-05

Diagnostic value of colposcopy-negative quadrant biopsy combined with high-risk HPV E6/E7 mRNA in cervical cancer and its consistency with pathological diagnosis*

YOU Wei, JIN Fengying, WANG Lingling

Department of Gynecology, Guang'an People's Hospital, Guang'an, Sichuan 638000, China

Abstract: **Objective** To investigate the diagnostic value of colposcopy-negative quadrant biopsy combined with high-risk human papillomavirus (HPV) E6/E7 mRNA detection in cervical cancer and its consistency with pathological diagnosis. **Methods** A total of 115 female patients with abnormal cervical cancer screening in the hospital from January 2022 to January 2023 were selected as the research objects. All of them underwent colposcopic negative quadrant biopsy and high-risk HPV E6/E7 mRNA detection, and cervical conization was needed because of their condition. Taking the pathological examination of cervical conization as the "gold standard", the diagnostic value of the two diagnostic methods alone and in combination for HSIL+[cervical intraepithelial neoplasia (CIN) grade Ⅱ and CINⅢ were defined as high-grade cervical lesion (HSIL), and HSIL or higher grade lesions were defined as HSIL+] was analyzed. The Reid score of colposcopy and the expression level of high-risk HPV E6/E7 mRNA in patients with different grades of cervical lesions were compared. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the diagnostic value of the two indicators for cervical cancer. **Results** The pathological examination results of the 115 female patients showed that 26 cases of CINⅠ and 89 cases of HSIL+. Colposcopy-negative quadrant biopsy detected 34 cases of CINⅠ and 81 cases of HSIL+, the Kappa value was 0.644 compared with the pathological examination ($P<0.05$), and the diagnostic accuracy was 73.04%. High-risk HPV E6/E7 mRNA detection detected 26 cases of

* 基金项目:2021 年四川省医学(青年创新)科研课题(Q21210)。

作者简介:游维,男,主治医师,主要从事妇科肿瘤方面的研究。

CIN I 和 89 例 HSIL+, 的 Kappa 值为高危 HPV E6/E7 mRNA 检测与病理学检查结果的一致性为 0.453 ($P < 0.05$), 且诊断准确性为 80.87%, 40 例 CIN I 和 75 例 HSIL+ 均经阴道镜阴性象限活检联合高危 HPV E6/E7 mRNA 检测, 的 Kappa 值为阴道镜阴性象限活检联合高危 HPV E6/E7 mRNA 检测的一致性为 0.708 ($P < 0.05$) 且诊断准确性为 87.83%。The Reid score of colposcopy and the expression level of high-risk HPV E6/E7 mRNA in cervical cancer patients were higher than those in HSIL patients and CIN I patients, and HSIL patients were higher than CIN I patients, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The results of ROC curve analysis showed that the area under the curve of colposcopy Reid score combined with high-risk HPV E6/E7 mRNA expression level in the diagnosis of cervical cancer was 0.887, which was more obvious than that of the two indicators alone, and the reclassification index was 0.885 (95% CI: 0.351–1.205), and the improvement index was 0.182 (95% CI: 0.024–0.317). **Conclusion** Colposcopy-negative quadrant biopsy combined with high-risk HPV mRNA detection has a high consistency with pathological examination in the diagnosis of cervical cancer, which has certain diagnostic value for cervical cancer.

Key words: cervical cancer; colposcopy; human papillomavirus; Reid score; consistency

宫颈癌发病是渐进性、多阶段的过程, 相关数据显示, 90% 的宫颈癌皆因宫颈人乳头瘤病毒 (HPV) 持续感染引发宫颈上皮内瘤变, 尤其是高危型 HPV 感染, 逐渐转变为鳞状细胞浸润性癌变, 导致宫颈癌发生, 这一过程可能需历经 8~10 年或更久时间, 因此, 有效的筛查对预防和治疗宫颈癌十分重要^[1]。现阶段, HPV 检测、阴道镜检查、液基薄层细胞检测等均是宫颈疾病常见的诊断方法, 阴道镜检查在宫颈癌预防和治疗中最重要的作用是对筛查异常人群进行评估, 并进行宫颈组织活检, 进而明确宫颈病变性质^[2]。但阴道镜活检取材部位受限, 组织采集可能并非病变组织, 可能产生漏诊。有研究发现, HPV E6/E7 mRNA 表达水平可反映 HPV 转录活性, 可判断宫颈癌风险, 能有效评估 HPV 感染的发生情况^[3]。将多种方式联合应用于宫颈癌筛查成为目前的主要研究趋势, 基于此, 本研究旨在探讨阴道镜阴性象限活检结合高危 HPV mRNA 检测在宫颈癌筛查中的价值, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2022 年 1 月至 2023 年 1 月在本院进行子宫颈防癌筛查异常的 115 例女性患者作为研究对象, 年龄 28~56 岁, 平均 (43.26±5.74) 岁, 体质指数 21~27 kg/m², 平均 (23.93±1.04) kg/m²; 孕次 1~3 次, 平均 (2.11±0.29) 次; 产次 0~3 次, 平均 (1.37±0.58) 次。纳入标准: (1) 既往无子宫疾病史 (子宫肌瘤、子宫内膜炎等); (2) 经宫颈锥切术 (宫颈环形电切术或冷刀锥切术) 明确病理组织诊断结果; (3) 近 6 个月内无相关药物治疗史、激素类药物用药史; (4) 子宫完整的已婚女性; (5) 近 3 年无高级别子宫颈病变筛查史; (6) 非经期展开阴道镜阴性象限活检及高危 HPV E6/E7 mRNA 检测; (7) 检查前 24 h 内无性行为。排除标准: (1) 存在确诊的恶性肿瘤; (2) 6 个月内存在生殖道炎症反应、异常子宫出血等; (3) 近期有重大手术史; (4) 已有抗肿瘤治疗史;

(5) 存在心理疾病或精神异常; (6) 子宫发育不良; (7) 产褥期或妊娠期女性。所有患者及家属均知情同意并签署知情同意书。本研究经本院医学伦理委员会审核批准 (2021090025)。

1.2 方法

1.2.1 阴道镜阴性象限活检 采用 KapsKP3000 型阴道镜于经期过后 3~7 d 由 2 名工作 3 年以上的专职阴道镜检验医生操作, 使宫颈充分暴露, 清除阴道分泌物, 观察宫颈状态, 宫颈以醋酸棉球进行 1 min 湿敷, 观察鳞状上皮、血管改变情况, 将宫颈表面自 3 点至 9 点方向、12 点到 6 点方向划分成 4 个象限, 观察各象限情况并各采集 1 份活检标本。观察病灶颜色、血管结构、形态、位置、碘反应、边界等, 进行阴道镜 Reid 评分^[4]; Reid 评分 ≥ 1 分为阳性, 其中 1~3 分、4~8 分、> 8 分分别判定为宫颈上皮内瘤变 (CIN) I 级、CIN II~CIN III 级、宫颈癌。病变分级^[5]: 将 CIN I 级计为宫颈低级别病变 (LSIL), CIN II 级、CIN III 级计为宫颈高级别病变 (HSIL), HSIL 及以上级别病变计为 HSIL+。

1.2.2 高危 HPV E6/E7 mRNA 检测 于非月经期采集宫颈细胞样本送检, 采用 Branch DNA 法, 进行标本离心 (3 000 r/min, 5 min) 弃上清液, 加入 DD20 重悬后加入细胞裂液, 孵育裂解细胞 (65 °C, 1 h), 经杂交捕获 mRNA, 采用 Quanti-Virus™ 冷光仪 (成都诺森医学检验有限公司) 检测底物发光反应。转换进行 E6/E7 mRNA 拷贝值计算 (Diacarta 公司软件), 拷贝值 > 1 为阳性。

1.3 观察指标 (1) 统计组织病理检查结果; (2) 分析阴道镜阴性象限活检诊断 HSIL+ 的价值; (3) 分析高危 HPV E6/E7 mRNA 诊断 HSIL+ 的价值; (4) 分析阴道镜阴性象限活检、高危 HPV E6/E7 mRNA 联合诊断 HSIL+ 的价值; (5) 比较不同宫颈病变级别阴道镜 Reid 评分、高危 HPV E6/E7 mRNA 表达水平; (6) 分析阴道镜 Reid 评分、高危 HPV E6/E7 mRNA

表达水平诊断宫颈癌的价值,综合判断改善指数(IDI)、净重新分类指数(NRI)。

1.4 统计学处理 采用 SPSS23.0 统计软件对数据进行分析处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,多组间两两比较采用 LSD-*t* 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Kappa 检验评价阴道镜阴性象限活检、高危 HPV E6/E7 mRNA 检测、阴道镜阴性象限活检联合高危 HPV E6/E7 mRNA 检测与组织病理检查结果的一致性,0.4≤Kappa 值<0.7 为中度一致,Kappa 值≥0.7 为高度一致。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析阴道镜 Reid 评分、高危 HPV E6/E7 mRNA 表达水平对宫颈癌的诊断价值。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 组织病理检查结果 115 例女性患者组织病理检查结果为:CIN I 级患者 26 例,其中 58 岁的患者唐某组织病理检查图片见图 1;HSIL+患者 89 例。89 例 HSIL+患者中 CIN II 级患者 25 例,其中 28 岁的患者杨某组织病理检查图片见图 2;CIN III 级患者 28 例,其中 39 岁的患者姜某组织病理检查图片见图 3;宫颈癌患者 36 例。36 例宫颈癌患者中鳞癌患者 28 例,其中 68 岁的患者陈某组织病理检查图片见图 4;腺癌患者 8 例,其中 59 岁的患者王某组织病理检查图片见图 5。

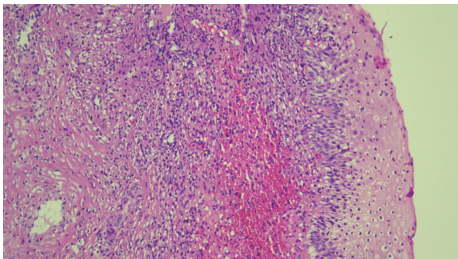


图 1 CIN I 级患者组织病理检查图片(×100)

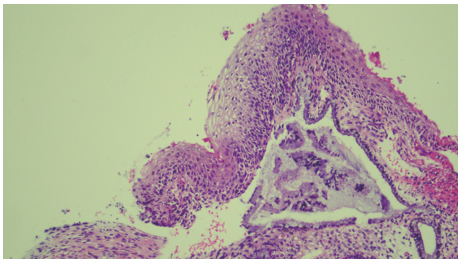


图 2 CIN II 级患者组织病理检查图片(×100)

2.2 阴道镜阴性象限活检对 HSIL+的诊断价值 阴道镜阴性象限活检共检出 CIN I 级患者 34 例,HSIL+患者 81 例,其中 CIN II 级患者 33 例,CIN III 级患者 28 例,宫颈癌患者 20 例。阴道镜阴性象限活检诊断 HSIL+的准确率为 73.04%,一致性分析结果显示,阴道镜阴性象限活检与组织病理检查结果的 Kappa 值为 0.644(95%CI:0.541~0.746,*P*<0.001)。见表 1。

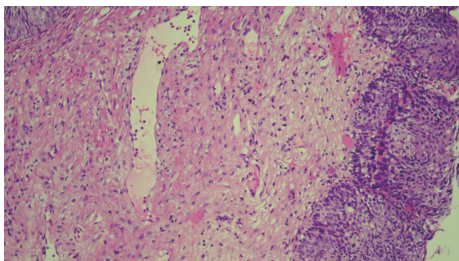


图 3 CIN III 级患者组织病理检查图片(×100)

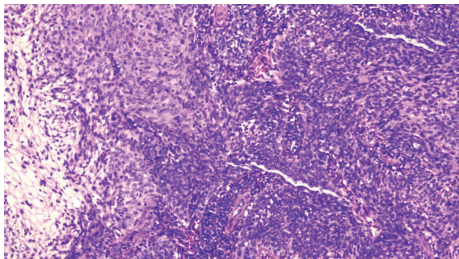


图 4 宫颈鳞癌患者组织病理检查图片(×100)

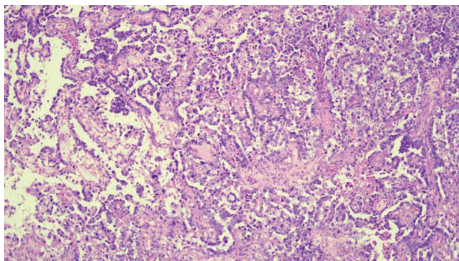


图 5 宫颈腺癌患者组织病理检查图片(×100)

表 1 阴道镜阴性象限活检诊断 HSIL+的价值(*n*)

阴道镜阴性象限活检	组织病理检查				
	CIN I 级	CIN II 级	CIN III 级	宫颈癌	合计
CIN I 级	26	5	3	0	34
CIN II 级	0	20	7	6	33
CIN III 级	0	0	18	10	28
宫颈癌	0	0	0	20	20
合计	26	25	28	36	115

2.3 高危 HPV E6/E7 mRNA 检测对 HSIL+的诊断价值 高危 HPV E6/E7 mRNA 检测共检出 CIN I 级患者 26 例,HSIL+患者 89 例。高危 HPV E6/E7 mRNA 检测诊断 HSIL+的准确率为 80.87%,一致性分析结果显示,高危 HPV E6/E7 mRNA 检测与组织病理检查结果的 Kappa 值为 0.453(95%CI:0.281~0.636,*P*<0.001)。见表 2。

2.4 阴道镜阴性象限活检、高危 HPV E6/E7 mRNA 联合检测对 HSIL+的诊断价值 阴道镜阴性象限活检、高危 HPV E6/E7 mRNA 联合检测共检出 CIN I 级患者 40 例,HSIL+患者 75 例。阴道镜阴性象限活检、高危 HPV E6/E7 mRNA 联合检测诊断 HSIL+的准确率为 87.83%,一致性分析结果显示,阴道镜阴性象限活检、高危 HPV E6/E7 mRNA 联合检测与组织病理检查结果的 Kappa 值为 0.708(95%

$CI:0.533\sim0.883,P<0.001$)。见表 3。

表 2 高危 HPV E6/E7 mRNA 检测诊断 HSIL+ 的价值(n)

高危 HPV E6/E7 mRNA 检测	组织病理检查		
	CIN I 级	HSIL+	合计
CIN I 级	15	11	26
HSIL+	11	78	89
合计	26	89	115

表 3 阴道镜阴性象限活检、高危 HPV E6/E7 mRNA 联合检测诊断 HSIL+ 的价值(n)

阴道镜阴性象限活检、高危 HPV E6/E7 mRNA 联合检测	组织病理检查		
	CIN I 级	HSIL+	合计
CIN I 级	26	14	40
HSIL+	0	75	75
合计	26	89	115

2.5 不同宫颈病变级别阴道镜 Reid 评分、高危 HPV E6/E7 mRNA 表达水平比较 宫颈癌患者阴道镜 Reid 评分、高危 HPV E6/E7 mRNA 表达水平均高于 HSIL 患者、CIN I 级患者,HSIL 患者又高于 CIN I 级患者,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

表 5 阴道镜 Reid 评分、高危 HPV E6/E7 mRNA 表达水平对宫颈癌的诊断价值

指标	最佳截断值	AUC(95%CI)	灵敏度(%)	特异度(%)	P
阴道镜 Reid 评分	8.02 分	0.731(0.627~0.820)	97.22	49.06	<0.001
高危 HPV E6/E7 mRNA 表达水平	2.03	0.746(0.643~0.832)	69.44	73.58	<0.001
二者联合	—	0.887(0.802~0.944)	80.56	86.79	<0.001

注:—表示无数据。

3 讨 论

CIN 可反映宫颈增生、原位癌、浸润癌等癌前病理改变。相关数据表明,65% 的 LSIL 患者进行宫颈炎症处理、定期随诊,可恢复正常,进展为浸润癌的风险较低,而 HSIL+ 患者则需要手术干预抑制其进展为宫颈癌^[6-7]。E6 基因、E7 基因是 HPV 的主要致癌基因,在 HPV 感染者机体细胞内的表达是宫颈癌发生、进展的重要环节;宿主上皮细胞恶变原因在于 E6/E7 mRNA 是 HPV 癌基因的转录产物,其表达水平增加与 HPV 感染者上皮细胞恶变有关^[8-9]。E6/E7 mRNA 检测作为宫颈癌新型风险评估手段,可通过定量检测 E6/E7 mRNA 表达水平推测 HPV 感染者的细胞癌变风险及癌基因活性^[10-11]。有报道指出,E6、E7 等致癌蛋白能激活恶性肿瘤的上皮-间质转化,促使恶性细胞侵袭性增强,进一步导致恶性肿瘤浸润转移^[12]。本研究结果显示,宫颈癌患者阴道镜高危 HPV E6/E7 mRNA 表达水平高于 HSIL 患者和 CIN I 级患者,HSIL 患者又高于 CIN I 级患者,由此表明高危 HPV E6/E7 mRNA 表达参与宫颈癌的病

2.6 阴道镜 Reid 评分、高危 HPV E6/E7 mRNA 表达水平对宫颈癌的诊断价值 以宫颈癌患者作为阳性样本,HSIL 患者作为阴性样本,绘制阴道镜 Reid 评分、高危 HPV E6/E7 mRNA 表达水平诊断宫颈癌的 ROC 曲线,结果显示,二者单独诊断的 AUC 分别为 0.731、0.746,二者联合诊断的 AUC 为 0.887,大于二者单独诊断的 AUC,差异均有统计学意义($Z=2.301,2.059,P=0.021,0.040$)。见表 5。进一步分析 NRI、IDI 结果显示,与各项指标单独诊断比较,阴道镜 Reid 评分、高危 HPV E6/E7 mRNA 表达水平联合检测对宫颈癌的诊断效果改善明显,NRI 为 0.885(95% $CI:0.351\sim1.205,P=0.018$),IDI 为 0.182(95% $CI:0.024\sim0.317,P=0.010$)。

表 4 不同宫颈病变级别阴道镜 Reid 评分、高危 HPV E6/E7 mRNA 表达水平比较($\bar{x}\pm s$)

病变级别	n	阴道镜 Reid 评分(分)	高危 HPV E6/E7 mRNA 表达水平
CIN I 级	26	2.05±0.51	1.24±0.35
HSIL	53	7.43±0.46	1.65±0.48
宫颈癌	36	8.84±0.59	2.52±0.57
F		1 424.204	59.164
P		<0.001	<0.001

变过程。E6 致癌蛋白可与 HPV 感染者细胞 p53 蛋白特异性结合,利用泛素降解机制快速降解 p53 蛋白,阻碍细胞凋亡,致细胞永生化^[13-14]。E7 致癌蛋白可抑制细胞周期调控蛋白,使细胞周期失控;同时,E7 具有将 Rb 复合物、E2F 解离的作用,致 Rb 通路丧失活性,进一步引起癌变^[15]。吴赛青等^[16]研究结果表明,HPV E6/E7 mRNA 与液基薄层细胞检测联合筛查对 HSIL 的诊断价值更高,有利于避免 HPV 一过性感染而造成阴道镜过度转诊。本研究结果与吴赛青等^[16]观点相似,高危 HPV E6/E7 mRNA 单独检测与组织病理检查结果的 Kappa 值为 0.453,而与阴道镜阴性象限活检联合检测与组织病理检查结果的 Kappa 值为 0.708,诊断效能明显提高。

临床证实阴道镜 Reid 评分实用价值较大,结果可靠^[17]。本研究结果显示,宫颈癌患者阴道镜 Reid 评分明显升高,HSIL 患者次之,CIN I 级患者最低。因机体长期处于 HPV 感染状态大量消耗免疫细胞,且免疫细胞新生受到抑制,导致机体免疫监控系统失效,使宫颈癌细胞逃逸,侧面加速 HSIL 向宫颈癌的

进展过程^[18]。本研究创新性采用阴道镜 Reid 评分、高危 HPV E6/E7 mRNA 表达水平联合检测诊断宫颈鳞癌的 AUC 为 0.887,相对于二者单独诊断的效能明显改善。行阴道镜阴性象限活检时,可通过 10 倍镜直观、清晰观察宫颈上皮血管及组织的细微改变,进而对高度可疑部位进行醋酸试验,在发生醋酸白反应处采集组织标本进行病理学活检,以明确病变类型^[19-20]。但阴道镜阴性象限活检所取病理组织较少,且受癌前病变特点影响,存在一定漏诊、误诊可能,故本研究中阴道镜阴性象限活检与组织病理检查结果的一致性处于中度水平,Kappa 值为 0.644。与单独检测比较,阴道镜阴性象限活检与高危 HPV E6/E7 mRNA 联合检测既不影响诊断特异度,又可弥补单一方法诊断的缺陷,对感染危险性、病变性质、病情进展预后等进行评估,可提高癌前病变及宫颈癌的诊断效能,有望成为 HSIL+诊断的可靠方案,为临床诊断和治疗提供有利参考。

综上所述,阴道镜阴性象限活检联合高危 HPV E6/E7 mRNA 检测诊断宫颈癌与组织病理检查结果具有较高的一致性,对宫颈癌的临床诊断有一定价值。

参考文献

[1] MAYADEV J S,KE G H,MAHANTSHETTY U,et al. Global challenges of radiotherapy for the treatment of locally advanced cervical cancer[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2022,32(3):436-445.

[2] COOLE J B,BRENES D,POSSATI-RESENDE J C,et al. Development of a multimodal mobile colposcope for real-time cervical cancer detection[J]. *Biomed Opt Express*,2022,13(10):5116-5130.

[3] HU C C,LIU T Y,HAN C Y,et al. HPV E6/E7 promotes aerobic glycolysis in cervical cancer by regulating IGF2BP2 to stabilize m6A-MYC expression[J]. *Int J Biol Sci*,2022,18(2):507-521.

[4] 曹丹,许玲,陈华. CMV 联合 HPV 与 Reid 阴道镜评分指数对高级别宫颈鳞状上皮内病变进展为宫颈癌联合诊断预评估价值[J]. *中国妇产科临床杂志*,2022,23(1):69-70.

[5] 卢珊珊,沈丹华. 第 5 版 WHO 女性生殖器官肿瘤分类的更新及解读[J]. *中华妇产科杂志*,2021,56(8):588-592.

[6] PONIEWIERZA P,PANEK G. Cervical cancer prophylaxis-state-of-the-art and perspectives [J]. *Healthcare (Basel)*,2022,10(7):1325.

[7] 郭艳平,王丽,全诗敏,等. 高危型 HPV E6/E7 mRNA 检测对宫颈高级别病变的预警分流价值[J]. *现代肿瘤医学*,2022,30(12):2228-2232.

[8] SHARMA B,LAKHANPAL V,SINGH K,et al. Evaluation of HPV E6/E7 mRNA detection in clinically suspected cases of cervical cancer with abnormal cytology: time

to upgrade the screening protocols[J]. *J Lab Physicians*, 2022,14(3):336-342.

[9] YANG Z J,ZHU W P,LIU Y,et al. Performance of aptima HPV E6/E7 mRNA test for detection of cervical lesions in a large Chinese population [J]. *Iran J Public Health*,2022,51(11):2549-2554.

[10] TANG J M,LI M Z,ZHAO C,et al. Therapeutic DNA vaccines against HPV-Related malignancies: promising leads from clinical trials[J]. *Viruses*,2022,14(2):239.

[11] XU Y T,SUN Y H,CHANG H,et al. The expression of HPV E6/E7 mRNA in situ hybridization in HPV typing-negative cervical cancer[J]. *Int J Gynecol Pathol*,2023,42(1):11-20.

[12] 陈丹,张晓兰,周淑君. 宫颈癌患者 HPV-E6/E7mRNA HPV-DNA 检测及临床意义[J]. *中国妇幼保健*,2021,36(20):4808-4811.

[13] CHEN T T,ZHANG Y,CHENG H X,et al. Value of high-risk HPV E6/E7 mRNA in situ hybridization in grading of cervical intraepithelial neoplasia [J]. *Chin J Pathol*,2022,51(7):608-614.

[14] BRUNO M T,CASSARO N,VITALE S G,et al. Possible role of negative human papillomavirus E6/E7 mRNA as a predictor of regression of cervical intraepithelial neoplasia 2 lesions in hr-HPV positive women[J]. *Virol J*, 2022,19(1):95.

[15] YU T T,WANG C Y. Clinical significance of detection of human papilloma virus DNA and E6/E7 mRNA for cervical cancer patients[J]. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 2022,67(6):155-159.

[16] 吴赛青,程平,胡丽娟,等. HPV E6/E7 mRNA 与 DNA 检测法在子宫颈癌前病变筛查中的对比分析[J]. *临床与实验病理学杂志*,2022,38(8):985-987.

[17] SAFOORAH A,KANAGAL D,D' CUNHA P. Colposcopic analysis of cervical lesions using popular scoring systems: reid versus swede [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2021,304(5):1253-1258.

[18] CASAJUANA-PÉREZ A,RAMÍREZ-MENA M,RUIPÉREZ-PACHECO E,et al. Effectiveness of prophylactic human papillomavirus vaccine in the prevention of recurrence in women conized for HSIL/CIN 2-3: the Venus study[J]. *Vaccines (Basel)*,2022,10(2):288.

[19] 周佳慧. 阴道镜阴性象限活检宫颈管搔刮术及液基薄层细胞检测在宫颈高级别病变检出中的应用价值[J]. *中国妇幼保健*,2020,35(24):4862-4864.

[20] TANG M Y,YOU Z X. Optimizing biopsy procedures during colposcopy and detection of high-grade cervical lesions[J]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*, 2021, 56(3): 192-199.