

• 论 著 •

高危型 HPV DNA 和 HPV E6/E7 mRNA 检测对 宫颈高级别鳞状上皮内病变的筛查价值*

侯书宁,程文国,陆红梅,李莹莹,沈倩云,曹 月

扬州大学医学院附属医院扬州市妇幼保健院检验科,江苏扬州 225002

摘要:目的 探讨高危型人乳头瘤病毒(HR-HPV) DNA 和 HPV E6/E7 mRNA 检测两种方法对宫颈高级别鳞状上皮内病变(HSIL, 包含宫颈上皮内瘤变Ⅱ级及以上病变)的筛查价值。**方法** 回顾性选择 2020 年 6 月至 2021 年 7 月在扬州市妇幼保健院因宫颈炎症、接触性出血等原因就诊的疑似宫颈病变而转阴道镜活检的 639 例患者为研究对象,患者均行 HR-HPV DNA 和 HPV E6/E7 mRNA 检测、液基薄层细胞学检查及宫颈活体组织检查。比较不同细胞病理学和组织病理学分级患者 HR-HPV DNA、HPV E6/E7 mRNA 阳性率。以组织病理学检查结果为金标准,分析 HR-HPV DNA、HPV E6/E7 mRNA 检测对 HSIL 的筛查价值。**结果** HR-HPV DNA 总阳性率为 81.06%,明显高于 HPV E6/E7 mRNA 的 52.58% ($P < 0.05$)。不同细胞病理学分级患者比较,未见上皮内瘤变或恶性病变(NILM)、不能明确意义的非典型鳞状上皮细胞(ASCUS)、低级别鳞状上皮内病变(LSIL)和 HSIL 患者间 HR-HPV DNA、HPV E6/E7 mRNA 阳性率差异均有统计学意义 ($P < 0.05$);相同细胞病理学分级患者比较,NILM、ASCUS、LSIL 患者的 HR-HPV DNA 阳性率高于 HPV E6/E7 mRNA 阳性率 ($P < 0.05$),而 HSIL 患者的 HPV DNA 阳性率与 HPV E6/E7 mRNA 阳性率差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。不同组织病理学分级患者比较,HR-HPV DNA、HPV E6/E7 mRNA 阳性率均随组织病理学分级增高而升高 ($P < 0.05$),且相同组织病理学分级患者 HR-HPV DNA 阳性率均高于 HPV E6/E7 mRNA 阳性率 ($P < 0.05$)。HR-HPV DNA、HPV E6/E7 mRNA 检测筛查 HSIL 的受试者工作特征曲线下面积分别为 0.587、0.755,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** HPV E6/E7 mRNA 检测筛查 HSIL 的临床价值高于 HR-HPV DNA,可为宫颈癌前病变分流提供依据。

关键词:高危型人乳头瘤病毒 DNA; 乳头瘤病毒 E6/E7 mRNA; 宫颈高级别鳞状上皮内病变; 筛查

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.15.014

中图法分类号:R737.33

文章编号:1673-4130(2022)15-1854-05

文献标志码:A

Screening value of high-risk HPV DNA and HPV E6 / E7 mRNA detection in cervical high-grade squamous intraepithelial lesions*

HOU Shuning, CHENG Wenguo, LU Hongmei, LI Yingying, SHEN Qianyun, CAO Yue

Department of Clinical Laboratory, Yangzhou Maternal and Child Health Hospital, Affiliated
Hospital of Medical School of Yangzhou University, Yangzhou, Jiangsu 225002, China

Abstract: Objective To investigate the screening value of high-risk human papilloma virus (HR-HPV) DNA and HPV E6/E7 mRNA detection methods for cervical high-grade squamous intraepithelial lesions (HSIL, including cervical intraepithelial neoplasia Ⅱ and above lesions). **Methods** A total of 639 patients with suspected cervical lesions referred for colposcopy biopsy due to cervical inflammation, contact bleeding and other reasons in Yangzhou Maternal and Child Health Hospital from June 2020 to July 2021 were retrospectively selected as the research subjects. They were examined by HR-HPV DNA and HPV E6/E7 mRNA detection, liquid-based thin-layer cytology and cervical biopsy. The positive rates of HR-HPV DNA and HPV E6/E7 mRNA in patients with different cytopathological and histopathological grades were compared. Taking the results of histopathological examination as the gold standard, the screening value of HR-HPV DNA and HPV E6/E7 mRNA detection for HSIL was analyzed. **Results** The total positive rate of HR-HPV DNA was 81.06%, which was significantly higher than 52.58% of HPV E6/E7 mRNA ($P < 0.05$). Comparison of pa-

* 基金项目:江苏省扬州市科技计划项目(YZ2020119)。

作者简介:侯书宁,男,副主任技师,主要从事分子生物学方面的研究。

tients with different cytopathological grades, there were statistically significant differences in the positive rates of HR-HPV DNA and HPV E6/E7 mRNA among the patients with negative for intraepithelial lesion or malignancy (NILM), atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS), low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL) and HSIL ($P < 0.05$); comparison of patients with same cytopathological grades, the positive rates of HR-HPV DNA were significantly higher than those of HPV E6/E7 mRNA in patients with NILM, ASCUS and LSIL ($P < 0.05$), while there were no statistically significant differences in the positive rates of HPV DNA and HPV E6/E7 mRNA in HSIL patients ($P > 0.05$). Comparison of patients with different histopathological grades, the positive rates of HR-HPV DNA and HPV E6/E7 mRNA increased with the increase of histopathological grades ($P < 0.05$), and the positive rates of HR-HPV DNA were all higher than those of HPV E6/E7 mRNA in patients with same histopathological grades ($P < 0.05$). The area under the receiver operating characteristic curve of HR-HPV DNA and HPV E6/E7 mRNA detection for HSIL was 0.587 and 0.755, respectively, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** The clinical value of HPV E6/E7 mRNA detection on HSIL screening is higher than that of HR-HPV DNA, which can provide the basis for the division of cervical precancerous lesions.

Key words: high-risk human papilloma virus DNA; human papilloma virus E6/E7 mRNA; cervical high-grade squamous intraepithelial lesions; screening

宫颈癌是指发生于宫颈鳞-柱状上皮移行带的女性恶性肿瘤。2018 年 WHO 统计结果显示:宫颈癌是全球女性第 4 大癌症,发生率为 13.1/10 万,2018 年全球大约有 57 万例宫颈癌患者,死亡病例约 31.1 万例^[1]。人乳头瘤病毒(HPV)是女性常见生殖道感染病原体,为一种黏膜微小共价双链环状 DNA 病毒,呈球形、无包膜,表面有 72 个壳微粒,主要由早期基因区(E 区)、晚期基因区(L 区)和长控制区(LCR)组成。HPV 主要感染皮肤和黏膜组织的上皮细胞,与生殖器疣变、宫颈上皮内瘤变(CIN)和宫颈癌发生密切相关,明显的持续性感染可表现为单一型别感染、多型别感染。HPV 检测虽能检测出是否有高危型 HPV (HR-HPV)感染,但不能区分是短暂感染还是持续性感染。研究表明,HPV E6/E7 mRNA 的转录表达是宫颈组织 HPV 持续感染和恶变所必需的,可作为反映宫颈病变进展的临床标志物^[2-3]。本研究通过比较分析 HR-HPV DNA、HPV E6/E7 mRNA 检测在宫颈高级别鳞状上皮内病变(HSIL)患者中的检测结果,探讨其在 HSIL 筛查中的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性选择 2020 年 6 月至 2021 年 7 月在扬州市妇幼保健院因宫颈炎、接触性出血等原因就诊的疑似宫颈病变而转阴道镜活检的 639 例患者作为研究对象,年龄 16~73 岁,平均(38.8±10.1)岁。按照年龄将患者分为≤25 岁组、>25~35 岁组、>35~45 岁组、>45~55 岁组、>55 岁组。纳入标准:患者均行 HR-HPV DNA、HPV E6/E7 mRNA 检测、液基薄层细胞学检查(TCT)和宫颈活体组织检查。排除标准:既往患有宫颈癌前病变患者;近期有激素使用史的患者。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 在非月经期,统一由培训合格的医师采用宫颈刷采集研究对象宫颈脱落细胞,方法:取膀胱截石位,充分暴露宫颈,抹去分泌物,取样器置于宫颈鳞柱状交界处同一方向旋转 3~5 圈,并停留 6~8 s 后连同刷子一起浸泡于 2 mL 保存液中送检。

1.2.2 TCT 采用三瑞集团液基薄层细胞制片机进行程序化处理,制成直径约为 2 cm 的细胞涂片,使用 95%乙醇固定,进行巴氏染色,然后镜检。宫颈细胞病理学诊断按照国际癌症学会推荐的 2001 年 Bethesda 体系(TBS)分级:(1)未见 CIN 或恶性病变(NILM);(2)不能明确意义的非典型鳞状上皮细胞(ASCUS)和不能明确意义的非典型腺上皮细胞(AGUS);(3)低级别鳞状上皮内病变(LSIL);(4)HSIL;(5)鳞状细胞癌(SCC)和腺癌(AC)。细胞学阳性诊断是指 ASCUS/AGUS 及以上的病变。

1.2.3 HR-HPV DNA 分型(PCR-导流杂交法) 采用潮州凯普生物化学有限公司生产的 37 种 HPV 核酸检测试剂盒,检测试剂与对照系统灵敏度为 99.5%,特异度为 97.7%,可信区间下限均高于 96%。按照试剂盒说明书进行操作,通过基因扩增技术和导流杂交技术,以核酸分子快速杂交仪为平台通过反向杂交检测扩增产物与包被有型特异性探针膜杂交结果,对 37 种 HPV 基因型进行分型检测,其中包括 14 种 HR-HPV(16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、66 和 68)。整个实验步骤包括:HPV DNA 提取、PCR 扩增、杂交、洗膜、显色和结果判断。检测结果阳性点为清晰可见的蓝紫色圆点,根据膜条上各型 HPV 探针排列,判断阳性点为何种 HPV 类型。判断标准:任何一种 HR-HPV 亚型阳性即为阳性。

1.2.4 HPV E6/E7 mRNA 检测 采用分支链 DNA 信号扩增技术对标本中的 14 种 HR-HPV(16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、66 和 68)E6/E7 mRNA 进行半定量检测,试剂盒购自河南科蒂亚生物有限公司,检测结果=RLU/cut-off(其中 RLU 为冷光仪读数,cut-off=空白对照均值与空白对照标准差的 3 倍之和),检测结果值 ≥ 1.0 为阳性。

1.2.5 组织病理学检查 活检标本常规制成石蜡切片,HE 染色,由病理科医师阅片并做出病理诊断,以该诊断结果为金标准。组织病理学诊断:(1)慢性宫颈炎;(2)LSIL,包括 CIN1;(3)HSIL,包括 CIN2, CIN3 和宫颈癌。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件对进行分析。计数资料用频数、率表示,组间比较采用 χ^2 检验或者 Fisher 精确概率法;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。灵敏度、特异度使用传统四格表计算。采用受试者工作特征(ROC)曲线评价 HR-HPV DNA、HPV E6/E7 mRNA 单独和联合检测对 HSIL 筛查的诊断价值,曲线下面积(AUC)比较采用 Z 检验。所有检验均为双侧检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HR-HPV DNA、HPV E6/E7 mRNA 检测结果比较 对 639 例疑似宫颈病变患者分别进行 HR-HPV DNA、HPV E6/E7 mRNA 检测,HR-HPV DNA 总阳性率为 81.06%(518/639),明显高于 HPV E6/E7 mRNA 的 52.58%(336/639),差异有统计学意义($\chi^2 = 116.910, P < 0.05$)。

2.2 不同年龄段患者 HR-HPV DNA、HPV E6/E7 mRNA 检测结果比较 不同年龄段患者 HR-HPV DNA、HPV E6/E7 mRNA 阳性率差异均无统计学意义($P > 0.05$);相同年龄段患者 HR-HPV DNA 阳性率均高于 HPV E6/E7 mRNA($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 不同年龄段患者 HR-HPV DNA、HPV E6/E7 mRNA 检测结果比较[n(%)]

组别	n	HR-HPV DNA	HPV E6/E7 mRNA	χ^2	P
≤ 25 岁组	52	49(94.23)	31(59.62)	17.550	< 0.001
$> 25 \sim 35$ 岁组	215	175(81.40)	123(57.21)	29.559	< 0.001
$> 35 \sim 45$ 岁组	198	152(76.77)	94(47.47)	36.101	< 0.001
$> 45 \sim 55$ 岁组	143	115(80.42)	70(48.95)	30.995	< 0.001
> 55 岁组	31	27(87.10)	18(58.06)	6.565	0.021
χ^2		9.043	6.079		
P		0.060	0.193		

2.3 不同细胞病理学分级患者 HR-HPV DNA、HPV E6/E7 mRNA 检测结果比较 不同细胞病理学分级患者比较,HR-HPV DNA、HPV E6/E7 mRNA

阳性率差异均有统计学意义($P < 0.05$);相同细胞病理学分级患者比较,NILM、ASCUS、LSIL 患者的 HR-HPV DNA 阳性率均高于 HPV E6/E7 mRNA 阳性率($P < 0.05$),而 HSIL 患者的 HPV DNA 阳性率与 HPV E6/E7 mRNA 阳性率差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 不同细胞病理学分级患者 HR-HPV DNA、HPV E6/E7 mRNA 检测结果比较[n(%)]

细胞病理学分类	n	HR-HPV DNA	HPV E6/E7 mRNA	χ^2	P
NILM	515	401(77.86)	251(48.74)	94.033	< 0.001
ASCUS	64	61(95.31)	41(64.06)	19.306	< 0.001
LSIL	46	43(93.48)	33(71.74)	7.566	0.012
HSIL	14	13(92.86)	11(78.57)	1.167	0.596*
χ^2		17.787	16.999		
P		< 0.001	0.001		

注:* 为采用 Fisher 确切概率法比较。

2.4 不同组织病理学分级患者 HR-HPV DNA、HPV E6/E7 mRNA 检测结果比较 不同组织病理学分级患者比较,HR-HPV DNA、HPV E6/E7 mRNA 阳性率均随组织病理学分级增高而升高($P < 0.05$);相同组织病理学分级患者比较,HR-HPV DNA 阳性率均高于 HPV E6/E7 mRNA 阳性率($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 不同组织病理学分级患者 HPV E6/E7 mRNA、HPV DNA 检测结果比较[n(%)]

组织病理学分级	n	HR-HPV DNA	HPV E6/E7 mRNA	χ^2	P
慢性炎症	538	420(78.07)	256(47.58)	107.027	< 0.001
LSIL	66	64(96.97)	51(77.27)	11.411	< 0.001
HSIL	35	34(97.14)	29(82.86)	3.968	0.046
χ^2		19.921	34.395		
P		< 0.001	< 0.001		

2.5 HR-HPV DNA、HPV E6/E7 mRNA 检测筛查 HSIL 的价值 以组织病理学诊断结果为金标准,即 HSIL 为阳性,慢性炎症及 LSIL 为阴性。HR-HPV DNA 检测筛查 HSIL 的灵敏度为 97.14%,高于 HPV E6/E7 mRNA 的 82.86%($\chi^2 = 3.968, P < 0.05$);HR-HPV DNA 检测筛查 HSIL 的特异度为 19.87%,低于 HPV E6/E7 mRNA 的 49.17%($\chi^2 = 114.736, P < 0.05$)。见表 4。

2.6 HR-HPV DNA、HPV E6/E7 mRNA 单独和联合检测筛查 HSIL 的价值 以 HSIL 筛查结果为状态变量(HSIL=1,慢性炎症及 LSIL=0),以 HR-HPV DNA 二分类结果及 HPV E6/E7 mRNA 半定量结果为检验变量制作 ROC 曲线,结果显示,HR-HPV

DNA、HPV E6/E7 mRNA 单独和联合检测筛查 HSIL 的曲线下面积(AUC)分别为 0.587(95%CI: 0.507~0.667)、0.755(95%CI: 0.671~0.838)、0.770(95%CI: 0.693~0.847),二者联合检测及 HPV E6/E7 mRNA 单独检测筛查 HSIL 的 AUC 大于 HR-HPV DNA 单独检测的 AUC($Z=5.102$ 、 3.964 , $P<0.05$)。见图 1。

表 4 HR-HPV DNA、HPV E6/E7 mRNA 筛查 HSIL 的结果

组织病理学 诊断结果	HR-HPV DNA		HPV E6/E7 mRNA		合计
	阳性	阴性	阳性	阴性	
阳性	34	1	29	6	35
阴性	484	120	307	297	604
合计	518	121	336	303	639

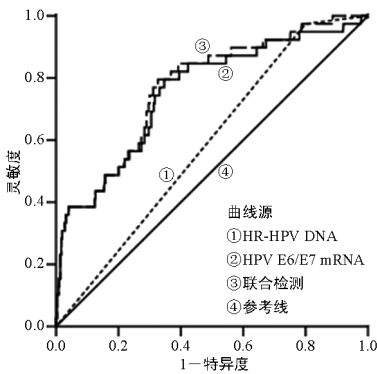


图 1 HR-HPV DNA、HPV E6/E7 mRNA 单独和联合检测筛查 HSIL 的 ROC 曲线

3 讨论

目前宫颈癌常用的筛查方法为 HPV DNA 检测和 TCT。TCT 的受影响因素较多,通常与病理诊断医师的经验有关,容易漏检。宫颈癌细胞发生形态异常通常为晚期,限制了 TCT 对宫颈癌的早期诊断^[4]。也有研究报道,TCT 与传统巴氏涂片法相比,其诊断 HSIL 的灵敏度和特异度均无明显优势^[5]。HPV 检测相对于细胞学检查有较高的灵敏度和可重复性,是筛查宫颈癌和癌前病变的重要手段^[6-7]。2010 年欧洲生殖道感染和肿瘤研究组织(EUROGIN)推荐 HPV DNA 检测可用于宫颈癌的初步筛查。国内研究表明,采用二代杂交捕获技术检测 HPV DNA 可作为宫颈癌筛查的初步手段。HPV DNA 检测只能说明患者有无感染 HPV,并不能说明病毒有无整合入宿主细胞而引发持续性感染。HR-HPV 持续感染是导致癌前病变和宫颈癌的重要致病因素^[8-9]。HR-HPV 感染后,DNA 基因整合到宿主细胞染色体中,E6/E7 表达的癌基因蛋白有抑制抑癌蛋白 p53 和 Rb 功能,影响感染细胞的生长周期,导致细胞向癌变方向发展^[10-11]。HPV E6/E7 mRNA 检测可反映 HPV 致癌基因 E6/E7 活动度,判断病毒基因是否整合到宿主基

因组中以及区分 HPV 状态,在早期宫颈癌筛查中具有重要意义。REN 等^[12]研究表明 HPV E6/E7 mRNA 定量分析是 ASCUS 分流的一种有价值的检测方法。

本研究发现,随着细胞病理学级别升高,HR-HPV DNA、HPV E6/E7 mRNA 阳性率也升高,且 HR-HPV DNA 总体阳性率明显高于 HPV E6/E7 mRNA($P<0.05$),表明部分 HPV 感染未引起宿主细胞的病理性变化。在组织病理学检查结果中 HPV E6/E7 mRNA 阳性率低于 HR-HPV DNA 阳性率($P<0.05$),这与 BARON 等^[13]的研究结果一致,这可能是由于大多数 HPV 感染是一过性感染,病毒基因未整合到宿主基因中或者整合程度低,HPV E6/E7 mRNA 检测呈阴性,表示宫颈细胞无恶变转化风险或者处于静止期,但 HPV DNA 检测仍可以检测到 HPV 的存在。HPV E6/E7 mRNA 检测可以降低一过性 HPV 感染出现的假阳性,提高病理诊断符合率。

本研究显示,HPV E6/E7 mRNA 检测筛查 HSIL 的 AUC 大于 HR-HPV DNA($P<0.05$),表明 HPV E6/E7 mRNA 较 HR-HPV DNA 筛查 HSIL 的效能更高,筛查宫颈癌前病变的效果更好。由于 HPV E6/E7 mRNA 只表达于感染活跃的细胞,且其负电荷与疾病进展有关,故推测 HPV E6/E7 mRNA 对于 HSIL 的检测更为特异,对宫颈病变的发生、发展有很好的预测意义,是临床诊疗中更高效、可靠的筛查方法。BRUNO 等^[14]研究表明,在 3 年的随访中,HPV E6/E7 mRNA 检测阳性的患者宫颈病变恶性发展的风险更高。

本研究可能存在一定局限性,需积累更多样本进一步验证 HPV DNA 和 HPV E6/E7 mRNA 对 HSIL 的诊断效能;还应避免因样本容量不足,导致检验效能降低,出现假阴性结果,影响诊断试验评价结果的真实性。

目前我国针对宫颈癌遵循“三阶梯”诊断程序进行临床诊断,即宫颈细胞病理学检查和 HR-HPV 检测、阴道镜检查及组织病理学检查^[15],细胞病理学检查阳性合并 HR-HPV DNA 阳性患者转诊阴道镜检查及组织病理学诊断。因此,提高“三阶梯”筛查模式中第一阶段的灵敏度和特异度对提升整个宫颈癌早期筛查质量至关重要。HPV E6/E7 mRNA 的特异度相对较高,其与 HR-HPV DNA 联合检测对 HSIL 具有较高的筛查价值,可降低因较高 HR-HPV DNA 阳性率的细胞学轻度异常患者的阴道镜转诊率,为宫颈鳞状上皮癌前病变的分流提供相关证据。

综上所述,HR-HPV DNA 检测筛查 HSIL 的灵敏度比 HPV E6/E7 mRNA 高,但特异度较低,而 HPV E6/E7 mRNA 检测对 HSIL 的临床筛查价值高

于 HR-HPV DNA, 可为宫颈癌前病变分流提供依据。

参考文献

- [1] ARBYN M, WEIDERPASS E, BRUNI L, et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis[J]. *Lancet Glob Health*, 2020, 8(2): e191-e203.
 - [2] WANG H Y, KIM H, PARK K H. Diagnostic performance of the E6/E7 mRNA-based optimygene HR-HPV RT-qDx assay for cervical cancer screening[J]. *Int J Infect Dis*, 2019, 78: 22-30.
 - [3] 何晓青, 唐跃华, 胡惠军, 等. 惠州地区高危型 HPV E6/E7 mRNA 检测在宫颈癌筛查中的意义[J]. *检验医学与临床*, 2016, 13(3): 334-335.
 - [4] 韩少聪, 史惠蓉, 肖静文, 等. 人乳头瘤病毒 E6/E7mRNA 检测联合薄层液基细胞学检测在宫颈病变筛查中的应用价值[J]. *肿瘤基础与临床*, 2020, 33(1): 30-33.
 - [5] 孙宇虹, 朱正英. 液基细胞学检查和高危性人类乳头状瘤病毒 DNA 检测对宫颈病变的诊断价值[J]. *安徽医药*, 2017, 21(1): 109.
 - [6] GRADISSIMO A, BURK R D. Molecular tests potentially improving HPV screening and genotyping for cervical cancer prevention[J]. *Expert Rev Mol Diagn*, 2017, 17(4): 379-391.
 - [7] REBOLJ M, RIMMER J, DENTON K, et al. Primary cervical screening with high risk human papillomavirus testing: observational study[J]. *BMJ*, 2019, 364: 1240.
 - [8] 陈飞, 任琛琛, 杨立, 等. HPV E6/E7mRNA、p16/Ki67 检测在 ASCUS 中的诊断价值[J]. *现代妇产科进展*, 2019, 28(1): 54-57.
 - [9] 梁馨元, 谢杏美, 肖小敏. HPV E6/E7mRNA 检测在宫颈癌筛查中应用价值的 Meta 分析[J]. *实用妇产科杂志*, 2018, 34(6): 454-458.
 - [10] SHAIKH F, SANEHI P, RAWAL R. Molecular screening of compounds to the predicted protein-protein Interaction site of Rb1-E7 with p53-E6 in HPV[J]. *Bioinformatics*, 2012, 8(13): 607-612.
 - [11] TAGHIZADEH E, JAHANGIRI S, ROSTAMI D, et al. Roles of E6 and E7 human papillomavirus proteins in molecular pathogenesis of cervical cancer[J]. *Curr Protein Pept Sci*, 2019, 20(9): 926-934.
 - [12] 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.
 - [13] BARON C, HENRY M, TAMALET C, et al. Relationship between HPV 16, 18, 31, 33, 45 DNA detection and quantitation and E6/E7 mRNA detection among a series of cervical specimens with various degrees of histological lesions[J]. *J Med Virol*, 2015, 87(8): 1389-1396.
 - [14] BRUNO M T, FERRARA M, FAVA V, et al. A prospective study of women with ASCUS or LSIL pap smears at baseline and HPV E6/E7 mRNA positive: a 3-year follow-up[J]. *Epidemiol Infect*, 2018, 146(5): 612-618.
 - [15] 黄美园, 杨珍玉, 邓爽, 等. 高危型 HPV E6/E7mRNA 在不同年龄段宫颈病变筛查中的应用价值[J]. *临床与病理杂志*, 2020, 40(5): 1179-1184.
- (收稿日期: 2021-07-05 修回日期: 2022-05-24)
-
- (上接第 1853 页)
- [9] LI Z, ZHAO R, CUI Y, et al. The dynamic change of neutrophil to lymphocyte ratio can predict clinical outcome in stage I - III colon cancer[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 9453.
 - [10] FAN Z, ENQIANG C, YAO D L, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio predicts short term mortality in patients with hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure treated with an artificial liver support system[J]. *PLoS One*, 2017, 12(4): e0175332.
 - [11] YOON N B, SON C, UM S J. Role of the neutrophil-lymphocyte count ratio in the differential diagnosis between pulmonary tuberculosis and bacterial community-acquired pneumonia[J]. *Ann Lab Med*, 2013, 33(2): 105-110.
 - [12] DOGAN M, AKYEDL A, BILGIN M, et al. Can admission neutrophil to lymphocyte ratio predict infarct-related artery patency in ST-segment elevation myocardial infarction[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2015, 21(2): 172-176.
 - [13] PENG Y, LI Y, HE Y, et al. The role of neutrophil to lymphocyte ratio for the assessment of liver fibrosis and cirrhosis: a systematic review[J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2018, 12(5): 503-513.
 - [14] 张正林, 杨志林. 外周血中性粒细胞与淋巴细胞比值在非酒精性脂肪肝诊断中的应用[J]. *检验医学与临床*, 2016, 13(23): 3323-3324.
 - [15] KHOURY T, MARI A, NSEIR W, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio is independently associated with inflammatory activity and fibrosis grade in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2019, 31(9): 1110-1115.
 - [16] KANG H S, CHA Y S, PARK K H, et al. Delta neutrophil index as a promising prognostic marker of emergent surgical intervention for acute diverticulitis in the emergency department [J]. *PLoS One*, 2017, 12(11): e0187629.
- (收稿日期: 2021-09-02 修回日期: 2022-06-08)