

论著 · 临床研究

孕妇发生胎儿染色体非整倍体疾病妊娠的风险因素研究*

谢建渝¹, 谢家宁^{2△}, 余海花¹, 邹光美¹, 兰 静¹, 黎 义¹, 徐公辉¹, 代 成¹, 张 芬¹

(1. 重庆华西妇产医院, 重庆 400039; 2. 重庆市中医院检验科, 重庆 400020)

摘 要:目的 探讨孕妇发生胎儿染色体非整倍体疾病妊娠的风险因素, 为制订干预措施提供科学依据。
方法 选取 2013 年 9 月至 2017 年 9 月重庆华西妇产医院产科门诊就诊的孕妇 3 685 例, 采用无创产前检测判断胎儿是否患有遗传性疾病。对检测结果提示胎儿存在该染色体异常高风险的孕妇再进行羊膜腔穿刺, 穿刺液细胞培养后进行胎儿染色体核型分析。采用成组病例对照方法, 对被确诊为染色体非整倍体疾病的胎儿父母及同时时间就诊且年龄相差不超过 5 个月的健康儿童的父母进行问卷调查。调查结果采用单因素和多因素 Logistic 回归模型分析。**结果** 检出胎儿染色体非整倍体疾病高风险孕妇 42 例, 阳性检出率为 1.14% (42/3 685)。胎儿为 21-三体综合征 31 例, 阳性检出率为 0.84% (31/3 685); 18-三体综合征 6 例, 阳性检出率为 0.16% (6/3 685); 性染色体异常高风险 5 例, 阳性检出率为 0.13% (5/3 685)。孕妇育龄 ≥ 35 岁、妊娠早期感染(发热、创伤、流血等)、接触化肥及农药、周围环境污染(笨、辐射、噪声、粉尘等)、家庭装修或购买新车家具、母亲美甲为孕妇发生胎儿染色体非整倍体疾病妊娠的风险因素($OR=5.43, 7.91, 11.85, 6.16, 6.93, 43.97$)。**结论** 孕妇育龄 ≥ 35 岁、妊娠早期感染、接触有害物质、周围环境污染等是孕妇发生胎儿染色体非整倍体疾病妊娠的主要风险因素。

关键词: 孕妇; 胎儿; 非整倍性; 染色体畸变; 无创产前检测

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.23.017 **中图法分类号:**R715.5

文章编号:1673-4130(2018)23-2911-05 **文献标识码:**A

The risk factors of fetal chromosome aneuploidy disease in pregnant women*

XIE Jianyu¹, XIE Jianing^{2△}, YU Haihua¹, ZOU Guangmei¹,

LAN Jing¹, LI Yi¹, XU Gonghui¹, DAI Cheng¹, ZHANG Fen¹

(1. Chongqing Huaxi Gynaecology Hospital, Chongqing 400039, China;

2. Chongqing Traditional Chinese Medicine Hospital, Chongqing 400020, China)

Abstract: **Objective** To explore the risk factors of fetal chromosome aneuploidy pregnancy in pregnant women and provide scientific basis for the intervention measures. **Methods** From September 2013 to September 2017, 3 685 pregnant women in a hospital were enrolled in Department of Obstetrics, and the Non-invasive Prenatal Testing (NIPT) was used to determine whether the fetus had inherited diseases. The detection results indicated that the pregnant women with the abnormal high risk of the chromosome had the amniocentesis of the amniotic cavity, fetal karyotype analysis was performed after the culture of puncture liquid cells. By using the method of group case-control was diagnosed with chromosome aneuploidy disease of fetus parents and see a doctor and at the same time not more than five months of age difference questionnaire survey to parents of normal children. The results of the survey were analyzed by single factor and multifactor Logistic regression. **Results** 42 cases of high-risk pregnant women with chromosome aneuploidy were detected, and the positive detection rate was 1.14% (42/3685). Among them, 31 cases was 21-Trisomy syndrome, and the positive detection rate was 0.84% (31/3685). There were 6 cases of 18-trisomy syndrome, and the positive detection rate was 0.16% (6/3685). Sex chromosome at high risk was found in 5 cases, and the positive detection rate was 0.13% (5/3685). Multifactor Logistic regression showed that Pregnant women's reproductive age (> 35 years old), early pregnancy infection (fever, trauma, bleeding, etc.), exposure to fertilizers and pesticides, environmental pollution (clumsiness, radiation, noise, dust, etc.), home decoration or purchase of new car fur-

* 基金项目: 重庆市九龙坡区科委社会发展类基金资助项目(201607)。

作者简介: 谢建渝, 男, 主任技师, 主要从事实验室诊断及分子生物学诊断方向的研究。 △ 通信作者, E-mail: 316359357@qq.com。

本文引用格式: 谢建渝, 谢家宁, 余海花, 等. 孕妇发生胎儿染色体非整倍体疾病妊娠的风险因素研究[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39

niture, and mother's nails were risk factors for pregnant women with fetal chromosomal aneuploidy disease ($OR=5.43, 7.91, 11.85, 6.16, 6.93, 43.97$). **Conclusion** Pregnant women's reproductive age (>35 years old), early pregnancy infection, exposure to harmful substances and environmental pollution are the main risk factors for pregnant women with fetal chromosomal aneuploidy.

Key words: pregnant women; fetus; aneuploidy; chromosome aberrations; risk factors; noninvasive prenatal detection

染色体非整倍体疾病指由染色体数目异常导致的疾病,常见的为 21-三体综合征(唐氏综合征或先天愚型)、18-三体综合征(爱德华氏综合征)、13-三体综合征(帕陶氏综合征),以及 X, Y 性染色体非整倍体等疾病。目前尚无治疗该类疾病的有效方法。产前筛查和产前诊断、及时中止妊娠是预防该类疾病的重要手段。探讨孕妇发生胎儿染色体非整倍体疾病的风险因素,尽可能避免这些风险因素,对预防这些疾病的发生具有重要意义。本研究选取 2013 年 9 月至 2017 年 10 月重庆华西妇产医院门诊就诊的 3 685 例孕妇,采用高通量基因组测序平台及生物信息分析技术,对母体静脉血中的游离 DNA 进行深度测序,采用无创产前检测(NIPT)获取胎儿染色体信息。对 NIPT 检测结果高风险的孕妇再进行胎儿染色体核型分析,确定胎儿染色体类型。将发生胎儿染色体非整倍体疾病的孕妇与同期未发生胎儿染色体非整倍体疾病已产妇进行对照,通过对孕妇和已产妇及其配偶的问卷调查,辅以必要的相关检查,探讨孕妇发生胎儿非整倍体染色体疾病妊娠的风险因素,旨在为制订相应预防措施提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 9 月至 2017 年 9 月重庆华西妇产医院产科门诊建档进行产前检查、自愿接受 NIPT 的孕妇 3 685 例,平均年龄(29.00 ± 8.73)岁,平均孕周(20.47 ± 5.14)周。根据年龄分为 A 组(<20 岁, 97 例)、B 组($20 \sim <25$ 岁, 1 013 例)、C 组($25 \sim <30$ 岁, 1 106 例)、D 组($30 \sim <35$ 岁, 934 例)、E 组($35 \sim <40$ 岁, 391 例)和 F 组($40 \sim 45$ 岁, 144 例)。以检查结果为胎儿非整倍体染色体疾病的孕妇为病例组($n=42$),同时随机选取在重庆华西妇产医院分娩,分娩时间相差不超过 5 个月,产前检查无胎儿非整倍体染色体疾病,并在分娩 1 年后随访婴儿确无染色体疾病的孕妇 106 例作为对照组。本研究获得重庆华西妇产医院医学伦理委员会批准,得到孕妇及家属的知情同意,并签署知情同意书。

1.2 仪器 (1)Ion Torrent I“on OneTouch™ 2 System”;(2)Ion Torrent“Ion Proton™ System”;(3)Ion Torrent“Torrent Server”;(4)Millipore“18 MΩ” water system;(5)Invitrogen“Qubit® 2.0 Fluorometer”;(6)Agilent“Agilent 2100 Bioanalyzer™”;(7)Ion Torrent“Ion Chip™ Minifuge”。

1.3 试剂 血浆游离 DNA 提取试剂盒、高通量测序文库构建 DNA 纯化试剂盒、胎儿染色体非整倍体可逆末端终止测序法(T21/T18/T13)检测试剂盒、NextSeq CN500 高通量测序试剂盒均由杭州贝瑞和康医疗器械有限公司提供。

1.4 方法

1.4.1 NIPT 检测 采集孕妇 10 mL 外周静脉血,收集血清中胎儿游离 DNA,利用大规模平行测序技术进行高通量测序分析,获取胎儿染色体信息。严格按照操作流程进行。实验结果以 $Z \geq 3$ 为切割值,当 21 号染色体 $Z \geq 3$ 时提示胎儿存在该染色体异常高风险。

1.4.2 胎儿染色体核型分析 对 NIPT 检测结果提示胎儿染色体异常高风险的孕妇,由重庆医科大学附属第一医院产前诊断中心或陆军军医大学西南医院产前诊断中心进行遗传咨询并告知相关风险,签署侵入性产前诊断知情同意书后进行羊膜腔穿刺,穿刺液细胞培养后进行胎儿染色体核型分析。严格按照标准进行操作,阳性结果均采用荧光原位杂交检测和全基因 SNP 分型芯片检测共同验证。

1.4.3 问卷调查 对染色体核型分析胎儿染色体非整倍体孕妇和从 2016 年 9—11 月在重庆华西妇产医院分娩的孕妇及配偶,经重庆华西妇产医院医学伦理委员会批准,得到孕妇及配偶的知情同意,并承诺为孕妇和配偶及亲友保密,签署知情同意书和承诺协议后进行问卷调查。参照国内外相关资料^[1],问卷内容包括孕、产妇和配偶的一般情况(民族、年龄、文化程度、职业),既往病史、家族疾病史、服药、饮食、生活习惯、接触有害物质情况,孕、产妇工作情况等。参与调查人员经统一严格培训,掌握调查技巧,熟悉问卷内容和问卷调查中常出现的问题及解决办法。

1.5 统计学处理 应用 EpiData3.0 软件建立数据库,应用 SPSS16.0 统计软件进行数据分析,计数资料以率表示,采用 χ^2 检验;影响因素分析采用多因素 Logistic 回归模型分析,检验水准 $\alpha=0.05, P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 孕妇发生胎儿染色体非整倍体疾病妊娠的检测结果 3 685 例孕妇中检出染色体非整倍体疾病高风险孕妇 42 例,阳性检出率为 1.14%(42/3 685)。21-三体综合征 31 例,阳性检出率为 0.84%(31/3 685);

18- 三体综合征 6 例, 阳性检出率为 0. 16%(6/3 685); 性染色体异常 5 例, 阳性检出率为 0. 13%(5/3 685), 未检测出 13-三体综合征。

2.2 不同年龄孕妇胎儿染色体非整倍体检出结果比较 不同年龄孕妇胎儿染色体非整倍体检出结果比较, 差异有统计学意义($\chi^2=12. 12, P=0. 00$)。见表 1。

表 1 不同年龄孕妇胎儿染色体非整倍体检出结果比较						
组别	<i>n</i>	21-三体 (<i>n</i>)	18-三体 (<i>n</i>)	性染色体 异常(<i>n</i>)	合计 (<i>n</i>)	阳性 检出率(%)
A 组	97	0	0	0	0	0. 00 ^a
B 组	1 013	4	1	1	6	0. 59 ^a
C 组	1 106	6	2	3	11	0. 99 ^a
D 组	5 934	8	2	1	11	1. 18 ^a
E 组	391	7	1	0	8	2. 05
F 组	144	6	0	0	6	4. 17
合计	3 685	1	6	5	42	1. 14

注: 与 E、F 组比较, $\chi^2=12. 12, ^aP=0. 00$

2.3 孕妇发生胎儿染色体非整倍体妊娠高风险的单因素分析 病例组孕妇和对照组产妇年龄、职业、家庭经济状况、携带乙型肝炎病毒比较, 差异均无统计学意义($P>0. 05$); 病例组孕妇孕期精神压力高, 长期过度疲劳、孕前及孕早期有明显感染史、孕前接触农药及化肥、周围环境污染重, 以及因装修房屋、买新家具、新车、母亲美甲, 孕前及孕早期未补充叶酸发生胎儿染色体非整倍体疾病妊娠率明显高于对照组, 差异均有统计学意义($P<0. 05$)。见表 2。

表 2 孕妇发生胎儿染色体非整倍体妊娠风险的单因素分析[<i>n</i> (%)]				
项目	病例组 (<i>n</i> =42)	对照组 (<i>n</i> =106)	χ^2	<i>P</i>
年龄(岁)			5. 97	0. 31
<20	0(0. 00)	8(7. 55)		
20~<25	6(14. 29)	25(23. 58)		
25~<30	11(26. 19)	26(24. 53)		
30~<35	11(26. 19)	19(17. 92)		
35~<40	8(19. 05)	16(15. 09)		
40~45	6(14. 29)	12(11. 32)		
职业			0. 49	1. 00
务工(包括农民工)	8(23. 5)	24(22. 64)		
务农	3(8. 8)	8(7. 54)		
经商	6(17. 6)	18(16. 98)		
家庭主妇	1(2. 9)	3(2. 83)		
医药卫生	5(14. 7)	13(12. 26)		
教师	3(8. 8)	10(9. 43)		
公务员	2(5. 9)	9(8. 49)		

续表 2 孕妇发生胎儿染色体非整倍体妊娠风险的单因素分析[<i>n</i> (%)]				
项目	病例组 (<i>n</i> =42)	对照组 (<i>n</i> =106)	χ^2	<i>P</i>
自由职业	6(17. 6)	21(19. 81)		
家庭经济状况(万元/年)			3. 71	0. 29
<5	6(14. 29)	23(21. 70)		
5~<10	8(19. 05)	31(29. 25)		
10~<20	17(40. 48)	36(33. 96)		
≥20	10(23. 81)	16(15. 09)		
携带乙型肝炎病毒			1. 54	0. 22
有	8(19. 05)	12(11. 32)		
无	34(80. 95)	94(88. 68)		
孕前及孕早期感染史(发热、创伤、流血等)			7. 25	0. 01
有	13(30. 95)	13(12. 26)		
无	29(69. 05)	93(87. 74)		
孕前接触农药、化肥			8. 76	0. 00
有	10(23. 81)	7(6. 60)		
无	32(76. 19)	99(93. 40)		
周围环境污染(笨、辐射、噪声、粉尘等)			10. 78	0. 00
有	15(35. 71)	13(12. 26)		
无	27(64. 29)	93(87. 74)		
装修房屋、买新家具及新车			13. 93	0. 00
有	19(45. 24)	17(16. 04)		
无	23(54. 76)	89(83. 96)		
母亲美甲			7. 08	0. 01
有	7(16. 67)	3(2. 83)		
无	35(83. 33)	103(97. 17)		
孕前及孕早期补充叶酸			7. 14	0. 01
有	19(45. 24)	73(68. 87)		
无	23(54. 76)	33(31. 13)		
孕期精神压力			9. 28	0. 01
经常	7(16. 67)	3 (2. 83)		
偶尔	10(23. 81)	26(24. 52)		
无	25(59. 52)	77(72. 64)		
孕前及孕期过度疲劳			14. 61	0. 00
经常	7(16. 67)	2(1. 89)		
偶尔	6(14. 29)	7(6. 60)		
无	29(69. 05)	97(91. 51)		

2.4 孕妇发生胎儿染色体非整倍体妊娠风险的多因素分析 母亲育龄(≥35 岁)、母亲孕前感染(发热、创伤、流血等)、接触化肥及农药、周围环境污染(笨、辐射、噪声、粉尘等)、家庭装修或购买新车家具、母亲美甲为孕妇发生胎儿染色体非整倍体妊娠的主要风险

因素。见表 3。

表 3 孕妇发生胎儿染色体非整倍体疾病影响因素的多因素 Logistic 回归模型分析

因素	偏回归系数	标准误	χ^2	<i>P</i>	OR	95%CI
母亲孕龄(≥35 岁)	1.97	0.81	5.43	0.014	5.43	1.29~24.02
孕前及孕早期感染	2.11	0.59	20.01	0.004	7.91	2.13~26.43
接触化肥及农药	2.04	0.71	9.44	0.002	11.85	2.38~65.01
周围环境污染	1.75	0.58	8.93	0.002	6.16	1.85~25.06
装修房屋、买新家具及新车	1.82	0.52	11.37	0.001	6.93	2.342~20.48
母亲美甲	3.56	1.17	9.52	0.002	43.97	4.02~438.75

3 讨 论

由染色体数目及结构异常导致的疾病称为染色体疾病,相关统计显示,染色体疾病占婴幼儿先天缺陷的 1/200~1/150^[1-2]。其中较为常见的是染色体数目异常,即染色体非整倍体导致的疾病,主要包括 21-三体综合征、18-三体综合征、13-三体综合征^[3],占染色体疾病的 80%~90%^[4]。

我国为新生儿出生缺陷高发国家,每年新生儿出生缺陷总数可达 120 万,占出生新生儿总数(1 600 万)的 4%~6%,占全世界每年 500 多万新出生先天性缺陷儿的 20%^[5-6]。在新生儿出生缺陷中染色体疾病是最为严重的出生缺陷之一,通常表现为发育畸形、外观异常、智力低下、生长发育迟缓及一些特征性疾病表现等。这些患儿若存活下来多为智力障碍或终生残疾,给社会和家庭带来巨大的经济负担。因此,研究孕妇发生胎儿染色体非整倍体疾病妊娠的机制,探讨其风险因素,对保护儿童健康、提高国民健康素质具有重要意义。

孕妇发生胎儿染色体非整倍体疾病妊娠的机制较复杂,涉及环境诱导的表现遗传修饰、遗传因素、基因环境和基因-营养相互作用^[7]。目前,对 21-三体综合征的发生机制研究较多,21-三体综合征在大多数情况下起源于 21 号染色体的完全三体,其余病例是由于 21 号染色体的镶嵌或遗传结构重排导致部分三体。完全三体 21 和镶嵌源于卵子、精子或胚胎发育过程中细胞分裂的错误,在配子形成过程中 21 号染色体不分离所致^[8]。ROSARIO 等^[9]研究表明,与调节神经元中 mRNA 的翻译和运输相关的脆性 X 智力低下 1 基因在人类卵母细胞减数分裂中具有调控作用。SHI 等^[10]采用 miRNA 芯片分析了 21-三体综合征胎儿海马组织中 miRNA 表达谱发现,hsa-mir-138 和 hsa-mir-409,特别是 hsa-mir-138 在海马发育中具有重要作用。为深入探讨孕妇发生胎儿染色体非整倍体疾病妊娠的机制提供了线索。

本研究对不同年龄段孕妇的胎儿染色体非整倍体结果进行了分析,结果显示,随孕妇年龄增高,阳性检出率明显增高。不同年龄孕妇胎儿染色体非整倍

体检出结果比较,差异有统计学意义($\chi^2=12.12, P=0.00$)。与国内外研究普遍认同孕妇高龄(≥35 岁)是染色体非整倍体疾病的危险因素的结论基本一致^[1]。有研究表明,母亲年龄越大,处于分裂前期的初级卵母细胞在母体内停留的时间越长,产生减数分裂不分离的风险越大^[7]。主要为在卵细胞分裂时由于老年性损伤的 DNA 和退化的黏合蛋白的堆积,使同源染色体不能正常分离^[11]。

孕妇孕前感染也是染色体非整倍体疾病的重要因素,孕妇在妊娠早期感染已知的可通过垂直传播的梅毒、巨细胞病毒、疱疹病毒 1 和 2、风疹、弓形虫等病原微生物胎儿均有发生染色体非整倍体疾病的风险^[12]。虽有乙型肝炎病毒也是发生 21-三体综合征的风险因素的文献报道,但尚无乙型肝炎病毒及其他病原微生物感染引起孕妇发生胎儿染色体疾病妊娠的确切依据。有研究表明,病原微生物感染所致的发热会影响孕妇卵细胞的发育,治疗感染所用的药物也可能会在胚胎形成的特定时期作用于某些染色体,导致染色体异常^[13]。

特定环境因素诱导也是孕妇发生胎儿染色体非整倍体疾病的重要风险因素。随着人类社会工业化和生活方式的变化,大量环境危险因素均可能影响孕妇,增加发生胎儿染色体疾病妊娠的风险^[14]。由于受精卵在其成熟的减数分裂阶段对外界环境敏感性高,所以,环境因素可影响配子的正常形成,与出生缺陷的发生密切相关。环境中不利的物理、化学、生物因素均可能导致细胞染色体的畸变,人们在生产、劳动和生活过程中接触有害物质,包括农药和杀虫剂、家庭装修或新车家具、美甲所产生的有毒物质均可能直接损害生殖细胞,导致染色体异常^[15]。

本研究结果显示,孕妇育龄≥35 岁、孕前及孕早期感染史、接触化肥及农药、周围环境污染、家庭装修或购买新家具、新车、母亲美甲是染色体非整倍体疾的主要风险因素。此结果与国内其他地区影响因素的报道相似^[1]。

针对以上孕妇发生胎儿染色体非整倍体疾病的风险因素,避免高龄妊娠,妊娠期间预防可通过垂直

传播的病原微生物感染,避免接触不利的物理、化学物质,加强优生优育知识的宣传教育,提高产前筛查和诊断技术,尽可能地减少染色体非整倍体疾病患儿的出生,是预防胎儿染色体非整倍体疾病的重要措施。

参考文献

- [1] 吴丹,钱云柯,吴秀娟,等.唐氏综合征影响因素的病例对照研究[J].中国儿童保健杂志,2015,23(1):61-63.
- [2] 吴怡,程蔚蔚.出生缺陷概况及产前筛查[J].中国计划生育和妇产科,2016,8(1):29-33.
- [3] 郑芳秀,周琴,陈英苹,等.高通量基因测序在胎儿性染色体非整倍体产前检测中的应用价值[J].南京医科大学学报(自然科学版),2015,35(12):1796-1798.
- [4] DERBANT A U, YANIK F F, INEGL GÜMÜ L, et al. Impact of thrombophilias on first and second trimester maternal serum markers for aneuploidy[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2012, 25(11): 2177-2181.
- [5] 郭可欣,杨丽,邓涛,等. NIPT 用于胎儿染色体微缺失/微重复检测的进展[J]. 中国优生与遗传杂志, 2016, 24(10): 10-12.
- [6] 陆蓉,许建娟. 孕妇外周血游离胎儿 DNA 诊断胎儿染色体异常的研究进展[J]. 中国优生与遗传杂志, 2013, 21(8): 1-3.
- [7] COPPEDÈ F. Risk factors for Down syndrome[J]. Arch Toxicol, 2016, 90(12): 2917-2929.
- [8] KARMILOFF-SMITH A, AL-JANABI T, D'SOUZA H, et al. The importance of understanding individual differ-

- ences in Down syndrome[J]. F1000 Res, 2016, 23: 5.
- [9] ROSARIO R, FILIS P, TESSYMAN V, et al. FMRP Associates with Cytoplasmic Granules at the Onset of Meiosis in the Human Oocyte[J]. PLoS One, 2016, 11(10): e0163987.
- [10] SHI W L, LIU Z Z, WANG H D, et al. Integrated miRNA and mRNA expression profiling in fetal hippocampus with Down syndrome[J]. J Biomed Sci, 2016, 23(1): 48.
- [11] ROWSEY R, KASHEVAROVA A, MURDOCH B, et al. Germline mosaicism does not explain the maternal age effect on trisomy[J]. Am J Med Genet A, 2013, 161A(10): 2495-2503.
- [12] SIMCHEN M J, TOI A, BONA M, et al. Fetal hepatic calcifications: prenatal diagnosis and outcome[J]. Am J Obstet Gynecol, 2002, 187(6): 1617-1622.
- [13] 周凤荣,陈志欣,张蓬,等. 山东省围产儿出生缺陷危险因素的病例对照研究[J]. 中国儿童保健杂志, 2005, 13(5): 398-400.
- [14] ASKARI S G, KHATBASREH M, EHRAMPOUSH M H, et al. The relationship between environmental exposures and hormonal abnormalities in pregnant women: An epidemiological study in Yazd, Iran[J]. Women Birth, 2018, 31(3): e204-209.
- [15] 赵小平,余红,黄燕,等. 唐氏综合征患儿出生率升高的影响因素分析[J]. 中国妇幼保健, 2010, 25(26): 3785-3786.

(收稿日期:2018-05-18 修回日期:2018-08-25)

(上接第 2910 页)

- [4] 张燕,王一,王建华,等. p16、Ki-67 在 440 例宫颈病变中的表达及其病理诊断价值[J]. 诊断病理学杂志, 2013, 20(3): 171-175.
- [5] DALLA PALMA P, GIORGI ROSSI P, COLLINA G, et al. The reproducibility of CIN diagnoses among different pathologists: data from histology reviews from a multi-center randomized study[J]. Am J Clin Pathol, 2009, 132(1): 125-132.
- [6] TINACCI G, BIGGERI A, PELLEGRINI A, et al. The use of digital images to evaluate the interobserver agreement on cervical smear readings in Italian cervical cancer screening[J]. Cytopathology, 2011, 22(2): 75-81.
- [7] WU J, LI X J, ZHU W, et al. Detection and pathological value of papillomavirus DNA and p16INK4A and p53 protein expression in cervical intraepithelial neoplasia[J]. Oncol Lett, 2014, 7(3): 738-744.
- [8] 胡幸,符青云,何凯宁,周劲媛,等. P16 和 Ki-67 免疫组化检测在宫颈上皮内病变病理诊断中的应用[J]. 广东医科大学学报, 2018, 36(1): 61-63.
- [9] JIN G, LANLAN Z, LI C, et al. Pregnancy outcome following loop electrosurgical excision procedure (LEEP) a systematic review and meta-analysis[J]. Arch Gynecol

- Obstet, 2014, 289(1): 85-99.
- [10] 徐本群,马娟,周琼,等. P16 与 Ki67 的表达在宫颈上皮内瘤变组织学诊断与分级中的临床意义[J]. 安徽医药, 2013, 17(9): 1540-1542.
- [11] SARI ASLANI F, SAFAEI A, POURJABALI M, et al. Evaluation of Ki67, p16 and CK17 markers in differentiating cervical intraepithelial neoplasia and benign lesions[J]. Iran J Med Sci, 2013, 38(1): 15-21.
- [12] 雷蕾,叶斌,王西川. p16、p53 和 Ki67 在宫颈癌中的表达及其临床意义[J]. 实用医院临床杂志, 2014, 11(4): 123-125.
- [13] 杨其昌,朱燕,刘宏斌,等. 宫颈上皮内瘤变 p16(INK4a) 和 p53 及 Ki-67 表达及其诊断价值探讨[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2011, 18(16): 1255-1258.
- [14] 丁莉利,牛海艳,杨丞,等. P16 和 Ki-67 在宫颈鳞状上皮内病变中的表达[J]. 重庆医学, 2018, 47(7): 969-971.
- [15] VAN BAARS R, GRIFFIN H, WU Z, et al. Investigating diagnostic problems of CIN1 and CIN2 associated with high-risk HPV by combining the novel molecular biomarker PanHPVE4 with P16INK4a[J]. Am J Surg Pathol, 2015, 39(11): 1518-1528.

(收稿日期:2018-04-30 修回日期:2018-08-19)