

• 论 著 •

FRD 联合 HR-HPV DNA、HPV E6/E7 mRNA 检测对宫颈上皮内瘤变的诊断意义*

潘智茵¹, 王 刚^{2△}, 林铁成¹, 谢 咏¹1. 广东省佛山市第一人民医院肿瘤妇科, 广东佛山 528000; 2. 四川省妇幼保健院
妇产科, 四川成都 610032

摘 要:目的 探讨叶酸受体介导的宫颈特殊染色法(FRD)联合高危人乳头状瘤病毒(HR-HPV)DNA、人乳头状瘤病毒(HPV)E6/E7 mRNA 检测对宫颈上皮内瘤变(CIN)的诊断意义。方法 以 2018 年 5 月至 2020 年 4 月佛山市第一人民医院进行诊治的 200 例 CIN 患者作为观察组,另选取同期 100 例健康妇女作为对照组。对所有受试者进行 FRD、HR-HPV DNA、HPV E6/E7 mRNA 检测,比较 2 组受试者及不同病理分级 CIN 患者的检测结果。采用 Spearman 相关分析 CIN 诊断、病理分级与 FRD、HR-HPV DNA、HPV E6/E7 mRNA 检测阳性率的相关性,采用受试者工作特征(ROC)曲线评价 FRD、HR-HPV DNA、HPV E6/E7 mRNA 单独和联合检测对 CIN 的诊断效能。结果 FRD 检测 CIN 的假阳性率为 3.00%,假阴性率为 8.00%,2 组 FRD 诊断 CIN 的准确率差异无统计学意义($P>0.05$);CIN II 级、III 级患者 FRD 检测的阳性率均高于 CIN I 级($P<0.05$)。2 组 HR-HPV DNA、HPV E6/E7 mRNA 检测诊断 CIN 准确率比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);CIN II 级、III 级患者 HR-HPV DNA、HPV E6/E7 mRNA 检测的阳性率均高于 CIN I 级($P<0.05$)。CIN 诊断、病理分级与 FRD、HR-HPV DNA、HPV E6/E7 mRNA 检测的阳性率均呈正相关($r>0, P<0.05$)。FRD、HR-HPV DNA、HPV E6/E7 mRNA 联合检测诊断 CIN 的曲线下面积(AUC)、灵敏度和特异度均明显高于单独检测诊断的 AUC、灵敏度和特异度($P<0.05$)。结论 FRD、HR-HPV DNA、HPV E6/E7 mRNA 联合检测对 CIN 具有较高的诊断效能,值得临床推广。

关键词:叶酸受体介导的宫颈特殊染色法; 高危人乳头状瘤病毒 DNA; 人乳头状瘤病毒 E6/E7 mRNA; 宫颈上皮内瘤变

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.01.012

中图法分类号:R737.33

文章编号:1673-4130(2022)01-0056-05

文献标志码:A

Diagnostic significance of FRD combined with HR-HPV DNA and HPV E6/E7 mRNA detection in cervical intraepithelial neoplasia*

PAN Zhiyin¹, WANG Gang^{2△}, LIN Tiecheng¹, XIE Yong¹

1. Department of Oncology and Gynecology, First People's Hospital of Foshan, Foshan, Guangdong 528000, China; 2. Department of Obstetrics and Gynecology, Sichuan Provincial Maternity and Child Health Hospital, Chengdu, Sichuan 610032, China

Abstract: Objective To investigate the diagnostic significance of folate receptor-mediated tumor detection (FRD) combined with high-risk human papillomavirus (HR-HPV) DNA and human papillomavirus (HPV) E6/E7 mRNA in cervical intraepithelial neoplasia (CIN). **Methods** A total of 200 patients with CIN treated in the First People's Hospital of Foshan from May 2018 to April 2020 were selected as the observation group, and 100 healthy women in the same period were selected as the control group. FRD, HR-HPV DNA and HPV E6/E7 mRNA were detected in all subjects, and the detection results of the two groups of subjects and CIN patients with different pathological stages were compared. Spearman correlation was used to analyze the correlation between the diagnosis and pathological stage of CIN and the positive rates of FRD, HR-HPV DNA and HPV E6/E7 mRNA. The diagnostic efficacy of FRD, HR-HPV DNA and HPV E6/E7 mRNA alone and in combination for CIN was measured by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** The false posi-

* 基金项目:广东省佛山市卫生和计划生育局医学科研课题(20170010)。

作者简介:潘智茵,女,副主任医师,主要从事妇科肿瘤方面的研究。△ 通信作者, E-mail:bjnkso@126.com。

本文引用格式:潘智茵,王刚,林铁成,等. FRD 联合 HR-HPV DNA、HPV E6/E7 mRNA 检测对宫颈上皮内瘤变的诊断意义[J]. 国际检验医学杂志, 2022, 43(1): 56-60.

tive rate of FRD for CIN detection was 3.00%, and the false negative rate was 8.00%. There was no statistical significance in the accuracy difference of the two groups of FRD for CIN diagnosis ($P > 0.05$). The positive rate of FRD in patients with CIN II and III was higher than that of CIN I ($P < 0.05$). Comparison of the accuracy of HR-HPV DNA and HPV E6/E7 mRNA in the diagnosis of CIN between the two groups, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The positive rates of HR-HPV DNA and HPV E6/E7 mRNA in patients with CIN II and III were higher than those in CIN I ($P < 0.05$). The diagnosis and pathological stage of CIN were positively correlated with the positive rates of FRD, HR-HPV DNA and HPV E6/E7 mRNA ($r > 0, P < 0.05$). The area under the curve (AUC), sensitivity and specificity of the combined detection of FRD, HR-HPV DNA and HPV E6/E7 mRNA in the diagnosis of CIN were significantly higher than the AUC, sensitivity and specificity of the single diagnosis ($P < 0.05$). **Conclusion** The combined detection of FRD, HR-HPV DNA and HPV E6/E7 mRNA has a high diagnostic efficiency for CIN and is worthy of clinical promotion.

Key words: folate receptor-mediated tumor detection; high-risk human papillomavirus DNA; human papillomavirus E6/E7 mRNA; cervical intraepithelial neoplasia

宫颈癌作为一种女性常见的恶性肿瘤,每年新患病人数约 50 万,4/5 的新发病例位于发展中国家。宫颈癌新发数量占肿瘤总的新发数量的 5%,其发病率位于全世界女性所患恶性肿瘤的第 2 位^[1]。每年因宫颈癌死亡的女性约有 26 万人之多,其中中、低居民收入的国家病死率最高,我国女性患宫颈癌的发病率和病死率也在逐年上升,宫颈癌正威胁着我国女性的身体健康^[2]。宫颈癌的癌前病变为宫颈上皮内瘤变(CIN),对 CIN 的早期诊断和治疗有利于减低宫颈癌的发病率和病死率。叶酸受体介导的宫颈特殊染色法(FRD)是一种上皮组织染色技术,该方法具有简单、便捷、无创、价格低的特点,可以对患者快速分流,且易于被患者接受。但是由于其特异性较差,容易出现假阳性,所以寻找一些生物标志物具有重要意义。近年来有研究显示有诸多分子生物学检查也可应用于 CIN 和早期宫颈癌的诊断^[3-4]。本研究分析 FRD 联合分子生物学指标[高危人乳头状瘤病毒(HR-HPV)DNA、人乳头状瘤病毒(HPV)E6/E7 mRNA]检测对 CIN 的诊断意义,为临床治疗提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究采取前瞻性研究,以 2018 年 5 月至 2020 年 4 月在佛山市第一人民医院进行诊治的 200 例 CIN 患者作为观察组,另选取同期 100 例健康妇女作为对照组。患者纳入标准:(1)所有患者均符合 2014 年世界卫生组织发布的《CIN II ~ III 与 AIS 治疗指南》中 CIN II ~ III 级的诊断标准^[5];(2)患者性生活史 > 1 年,无急性炎症及其他生殖系统禁忌证;(3)患者的卡式评分均在 60 分以上。排除标准:(1)排除精神异常患者;(2)无法正常沟通患者;(3)哺乳期或妊娠期患者;(4)其他生殖系统疾病患者。观察组年龄 40 ~ 49 岁、平均(45.57 ± 2.09)岁,平均体质质量指数(24.25 ± 2.18) kg/m²;对照组年龄 41 ~ 50 岁、平均(44.64 ± 2.43)岁,平均体质质量指数(23.64 ±

2.54) kg/m²。2 组研究对象一般资料差异无统计学意义($P > 0.05$)。所有受试者均签署知情同意书,本研究经佛山市第一人民医院医学伦理委员会论证通过。

1.2 方法

1.2.1 FRD 对所有受试者取膀胱截石位,使用一次性扩阴器暴露宫颈。宫颈染色:用大棉签蘸取 FRD 上皮组织特殊染色液(陕西高源医疗器械有限公司生产),然后在宫颈表面用力涂抹 5 圈,再在宫颈外口按压 10 s,取出棉签并迅速观察颜色。宫颈管染色:使用专用小棉签蘸取适量染色液,然后将小棉签插入宫颈管,深度约为 1.5 ~ 3.0 cm,并紧贴宫颈管内壁旋转 5 圈,取出棉签并迅速观察颜色。以棉签颜色最深的部位作为判断依据,并采取双人判读模式。判断标准:(1)阳性,棉签颜色为蓝色、蓝黑色、蓝绿色、黑色;(2)阴性,棉签颜色为棕色、绿色、淡黄色。

1.2.2 分子生物学诊断 (1)HR-HPV DNA 检测:在受试者月经干净且未有性生活 3 d 后,使用专用采样器收集宫颈分泌物,对分泌物中细胞的 DNA 进行提取,用 PCR-反向点杂交技术检测 HR-HPV DNA,所有操作过程严格按照 HPV 基因检测设备(深圳市亚能生物科技有限公司)说明书手动操作。(2)HPV E6/E7 mRNA 检测:用专用刷收集宫颈表面标本,将所获标本置入保存管中。采用中美合资 Cotia 生物技术有限公司生产的 Quanti Virus TM 诊断试剂盒和 Quanti Virus TM 冷光仪器,以支链 DNA 技术检测 HPV E6/E7 mRNA,严格按照试剂盒说明书操作。

1.2.3 观察指标 观察并比较 2 组受试者及不同病理分级 CIN 患者的 FRD、HR-HPV DNA、HPV E6/E7 检测结果,分析 CIN 的诊断、病理分级与 FRD 阳性检出率、分子生物学指标的相关性,分析 FRD、HR-HPV DNA、HPV E6/E7 mRNA 单独和联合检测对 CIN 的诊断效能。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 软件进行数据分

析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 2 组间比较采用 t 检验。计数资料以频数、率表示, 组间比较采用 χ^2 检验。采用 Spearman 相关进行相关性分析, 采用受试者工作特征 (ROC) 曲线分析诊断效能。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组受试者 FRD 诊断结果比较 FRD 检测 CIN 的假阳性率为 3.00%, 假阴性率为 8.00%, 2 组 FRD 诊断 CIN 的准确率差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。

表 1 2 组受试者 FRD 诊断结果比较

组别	<i>n</i>	阳性[<i>n</i> (%)]	阴性[<i>n</i> (%)]	准确率(%)
对照组	100	3(3.00)	97(97.00)	97.00
观察组	200	184(92.00)	16(8.00)	92.00
χ^2				2.81
<i>P</i>				0.09

2.2 不同病理分级 CIN 患者的 FRD 诊断结果比较 不同病理分级 CIN 患者 FRD 检测的阳性率差异

有统计学意义 ($P < 0.05$); 两两比较, CIN II 级、III 级患者 FRD 检测的阳性率均高于 CIN I 级 ($P < 0.05$), CIN II 级、III 级阳性率差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 2。

表 2 不同病理分级 CIN 患者的 FRD 诊断结果比较

CIN 病理分级	<i>n</i>	阳性(<i>n</i>)	阴性(<i>n</i>)	阳性率(%)
I 级	45	34	11	75.56
II 级	92	89	3	96.74 ^a
III 级	63	60	3	95.24 ^a
χ^2				19.09
<i>P</i>				<0.01

注: 与 CIN I 级比较, ^a $P < 0.05$ 。

2.3 2 组受试者的分子生物学指标检测结果比较 HR-HPV DNA 检测诊断 CIN 的假阳性率为 1.00%, 假阴性率为 17.50%; HPV E6/E7 mRNA 检测诊断 CIN 的假阳性率为 1.00%, 假阴性率为 22.50%。2 组 HR-HPV DNA、HPV E6/E7 mRNA 检测诊断 CIN 的准确率比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 3 2 组受试者 HR-HPV DNA、HPV E6/E7 mRNA 检测结果比较

组别	<i>n</i>	HR-HPV DNA			HPV E6/E7 mRNA		
		阳性[<i>n</i> (%)]	阴性[<i>n</i> (%)]	准确率(%)	阳性[<i>n</i> (%)]	阴性[<i>n</i> (%)]	准确率(%)
对照组	100	1(1.00)	99(99.00)	99.00	1(1.00)	99(99.00)	99.00
观察组	200	165(82.50)	35(17.50)	82.50	155(77.50)	45(22.50)	77.50
χ^2			136.56			204.21	
<i>P</i>			<0.01			<0.01	

2.4 不同病理分级 CIN 患者分子生物学指标检测结果比较 不同病理分级 CIN 患者 HR-HPV DNA、HPV E6/E7 mRNA 检测的阳性率差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 两两比较, CIN II 级、III 级患者 HR-HPV DNA、HPV E6/E7 mRNA 检测的阳性率均高于 CIN I 级 ($P < 0.05$), CIN II 级、III 级的阳性率差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 4。

表 4 不同病理分级 CIN 患者 HR-HPV DNA、HPV E6/E7 mRNA 检测结果比较

CIN 分级	<i>n</i>	HR-HPV DNA			HPV E6/E7 mRNA		
		阳性 (<i>n</i>)	阴性 (<i>n</i>)	阳性率 (%)	阳性 (<i>n</i>)	阴性 (<i>n</i>)	阳性率 (%)
I 级	45	30	15	66.67	27	18	60.00
II 级	92	81	11	88.04 ^a	78	14	84.78 ^a
III 级	63	54	9	85.71 ^a	50	13	79.37 ^a
χ^2			10.22			10.83	
<i>P</i>			0.01			<0.01	

注: 与 CIN I 级比较, ^a $P < 0.05$ 。

2.5 CIN 诊断、病理分级与 FRD、分子生物学指标检测阳性率的相关性 经 Spearman 相关分析显示, CIN 诊断、病理分级与 FRD、HR-HPV DNA、HPV E6/E7 mRNA 检测的阳性率均呈正相关 ($r > 0$, $P < 0.05$), 见表 5。

表 5 CIN 诊断、病理分级与 FRD、分子生物学指标的相关性

指标	CIN 诊断		CIN 病理分级	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
FRD 阳性	0.276	<0.01	0.384	<0.01
HR-HPV DNA 阳性	0.152	0.03	0.187	0.01
HPV E6/E7 mRNA 阳性	0.211	<0.01	0.245	<0.01

2.6 FRD、HR-HPV DNA、HPV E6/E7 mRNA 单独和联合检测对 CIN 的诊断效能 FRD、HR-HPV DNA、HPV E6/E7 mRNA 联合检测诊断 CIN 的曲线下面积 (AUC)、灵敏度和特异度均明显高于单独检测诊断的 AUC、灵敏度和特异度 ($P < 0.05$), 见表 6、

图 1。

表 6 FRD、HR-HPV DNA、HPV E6/E7 mRNA 单独和联合检测对 CIN 的诊断效能

项目	真阳性数(n)	假阳性数(n)	真阴性数(n)	假阴性数(n)	准确率(%)	灵敏度(%)
FRD	155	48	52	45	69.00	77.50
HR-HPV DNA	156	42	58	44	71.33	78.00
HPV E6/E7 mRNA	144	45	55	56	66.33	72.00
3 项联合	190	5	95	10	95.00	95.00

项目	特异度(%)	阳性预测值(%)	阴性预测值(%)	SE	AUC(95%CI)	P
FRD	52.00	76.35	53.61	11.231	0.775(0.520~0.872)	0.017
HR-HPV DNA	58.00	78.79	56.86	1.027	0.792(0.762~0.870)	<0.001
HPV E6/E7 mRNA	55.00	76.19	49.55	3.222	0.692(0.607~0.816)	<0.001
3 项联合	95.00	97.44	90.48	0.027	0.978(0.762~0.869)	<0.001

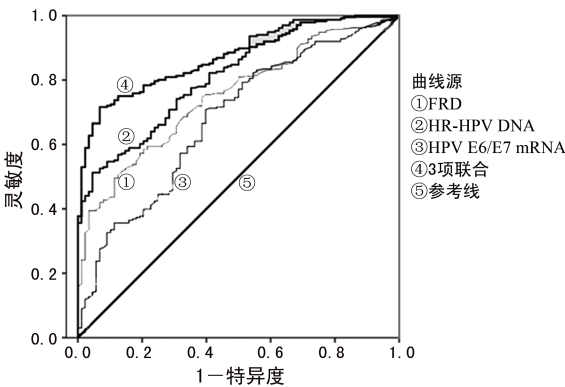


图 1 FRD、HR-HPV DNA、HPV E6/E7 mRNA 单独和联合检测诊断 CIN 的 ROC 曲线

3 讨 论

宫颈癌前病变无明显体征,一般认为宫颈癌前病变进展至宫颈癌需要经历增生、上皮内瘤变、原位癌、早期浸润癌等阶段^[6]。为了能够有效减少宫颈癌的发生,需要及时地发现宫颈癌早期病变并给予及时的治疗^[7]。在宫颈癌筛查方面,随着科学技术的不断发展,存在着多种对 CIN 的检测方法,常见的有液基薄层细胞学检查、HR-HPV DNA 和 HPV E6/E7 mRNA 等检查。在长期的应用过程中,上述检测方法的特异度或灵敏度都有所降低^[8]。而 FRD 检测作为一种新型宫颈癌前病变的筛查方法,其检测较为迅速,耗材成本较低,操作简便并且属于无创检测,患者依从性高,易于推广^[9]。

本研究中,FRD 检测 CIN 的假阳性率为 3.00%,假阴性率为 8.00%,观察组与对照组诊断准确率差异无统计学意义($P>0.05$);在观察组中,随着 CIN 患者的病理分级等级升高,FRD 检测的阳性率也升高,该结果与现有研究结果一致^[10]。用于 FRD 检测的上皮组织特殊染色液是一种活细胞染色剂,由叶酸复合物、亚甲蓝等组成,而叶酸受体在正常细胞中较少表

达,却在肿瘤细胞中高表达,且肿瘤细胞与亚甲蓝有高度亲和性^[11],故可用于 CIN 的检测。但 FRD 检测 CIN 有假阳性,其对 CIN 的诊断有一定的局限性。FRD 对 CIN 的检测极易受到分泌物和血液的影响,在临床上单纯通过 FRD 诊断 CIN,容易造成假阳性的产生^[12]。所以在临床上通常还对患者的生物标志物进行分析,这对于患者的诊断具有重要价值。由于 HPV 检测是一种基于宫颈癌病因学的检测手段,客观性强,可重复性高,因此,虽然 HPV 检测技术出现较晚,但已逐渐成为宫颈癌前病变的主要初期筛查手段之一^[13-14]。本研究结果显示,不同病理分级 CIN 患者 HR-HPV DNA、HPV E6/E7 mRNA 检测的阳性率差异有统计学意义($P<0.05$),两两比较显示,CIN II 级、III 级患者 HR-HPV DNA、HPV E6/E7 mRNA 检测的阳性率均高于 CIN I 级($P<0.05$),CIN II 级、III 级的阳性率差异无统计学意义($P>0.05$),说明随着 CIN 患者的病理分级等级升高,其 HR-HPV DNA、HPV E6/E7 mRNA 检测的阳性率也明显提升。笔者分析认为,在以往的临床研究发现,HPV 高危感染处是宫颈癌的主要病变部位,90%以上的宫颈癌患者病变区域 HPV 检测呈阳性,特别是 HR-HPV 感染与宫颈癌进展存在密切关系^[15]。

FRD 检测属于形态学检查的一种,而形态学改变多出现在 HPV 感染后,且多种因素均能影响形态学特点,进而影响 FRD 检测的灵敏度。HR-HPV DNA、HPV E6/E7 mRNA 检测可以反映机体是否存在 HPV 感染和病毒癌基因,而对是否存形态学改变不能确定,不能揭示复发及进展情况^[16-17]。单独使用 FRD、HR-HPV DNA、HPV E6/E7 mRNA 检测对 CIN 均具有一定诊断效能,相关性分析结果显示,CIN 的诊断、病理分级与 FRD、HR-HPV DNA、HPV E6/E7 mRNA 检测阳性率均呈正相关($r>0, P<0.05$)。

本研究还发现, FRD、HR-HPV DNA、HPV E6/E7 mRNA 联合检测的 AUC、灵敏度和特异度均高于单独检测诊断的 AUC、灵敏度和特异度($P < 0.05$), 说明联合检测可提高对 CIN 的诊断效能。但本研究样本量有限, 对于 CIN 患者的临床诊断具有一定的局限性, 有待在今后的研究中改善。

综上所述, FRD、HR-HPV DNA、HPV E6/E7 mRNA 联合检测对 CIN 具有较高的诊断效能, 值得临床推广。

参考文献

- [1] 刘萍. 中国大陆 13 年宫颈癌临床流行病学大数据评价[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2018, 34(1): 41-45.
- [2] 王宇, 宋淑芳, 刘凤. 我国宫颈癌流行病学特征和发病高危因素的研究进展[J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(5): 1207-1209.
- [3] 谭先杰. 宫颈癌的筛查和癌前病变的处理[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2010, 26(9): 11-13.
- [4] ZHAO C Q, 毛瑛玉. 美国最新子宫颈癌筛查异常女性的临床处理指南介绍[J]. 中华妇产科杂志, 2014, 49(1): 73-77.
- [5] World Health Organization. WHO guidelines for treatment of cervical intraepithelial neoplasia 2-3 and adenocarcinoma in situ; cryotherapy, large loop excision of the transformation zone, and cold knife conization[S]. Geneva, World Health Organization; 2014.
- [6] DE OLIVEIRA C M, LEVI J E. The biological impact of genomic diversity in cervical cancer development[J]. Acta Cytol, 2016, 60(6): 513-517.
- [7] KANG W D, JU U C, KIM S M. A human papilloma virus (HPV)-16 or HPV-18 genotype is a reliable predictor of residual disease in a subsequent hysterectomy following a loop electrosurgical excision procedure for cervical intraepithelial neoplasia 3[J]. J Gynecol Oncol, 2016, 27(1): e2.
- [8] 周宇涵, 樊伍峰, 董金菊, 等. 宫颈鳞状细胞癌预测指标的模型建立与分析[J]. 现代肿瘤医学, 2016, 24(14): 2289-2293.
- [9] LU M H, HU L Y, DU X X, et al. An special epithelial staining agents: folic acid receptor-mediated diagnosis (FRD) effectively and conveniently screen patients with cervical cancer[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(5): 7830-7836.
- [10] 陈昕, 胡敏, 徐珍珍, 等. FRD 特殊染色技术在宫颈疾病筛查中的结果分析[J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(32): 6269-6271, 6279.
- [11] 苏敏君, 袁爱萍, 余春英, 等. FRD 特殊染色技术在宫颈病变检查中的意义[J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(7): 1538-1540.
- [12] 王皓洁, 王君, 宋菁华, 等. 宫颈特殊染色法在宫颈病变筛查中价值的研究[J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(4): 835-837.
- [13] MITTAL S, BASU P, MUWONGE R, et al. Risk of high-grade precancerous lesions and invasive cancers in high-risk HPV-positive women with normal cervix or CIN 1 at baseline: a population-based cohort study[J]. Int J Cancer, 2017, 140(8): 1850-1859.
- [14] WALKER H, BURRELL M, FLATLEY J, et al. A metabolite profiling method for diagnosis of precancerous cervical lesions and HPV persistence[J]. Bioanalysis, 2017, 9(8): 601-608.
- [15] 王红蕾. 人乳头瘤病毒(HPV)检查和宫颈液基薄层细胞学检测(TCT)联合阴道镜在筛查宫颈癌前病变中的应用价值[J]. 临床合理用药杂志, 2018, 11(2): 143-144.
- [16] 裴雪梅. 高危型 HPV 定量检测在宫颈上皮内瘤变术后随访中的临床价值[J]. 中国优生与遗传杂志, 2015, 20(6): 74-75.
- [17] 乌云. 不同方法对宫颈上皮内瘤样病变Ⅲ级和宫颈癌的诊断价值对比[J]. 实用癌症杂志, 2016, 31(12): 2060-2062.
- [18] (收稿日期: 2021-04-29 修回日期: 2021-08-22)
- [19] (上接第 55 页)
- [20] YANG Y, IAHAK GABRA M B, HANSE E A, et al. MiR-135 suppresses glycolysis and promotes pancreatic cancer cell adaptation to metabolic stress by targeting phosphofructokinase-1[J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 809.
- [21] 于伟, 赵娜. PG I、PG II、CEA、CA242、CA19-9 和 CA72-4 在胃癌诊断中的应用价值[J]. 实用癌症杂志, 2019, 34(12): 2017-2019.
- [22] YIN L, XU G, ZHU Y, et al. Expression of miR-23a and miR-135 and tumor markers in gastric cancer patients and the significance in diagnosis[J]. Oncol Lett, 2019, 18(6): 5853-5858.
- [23] MIN C, ZHANG A, QIN J. Increased expression of miR-601 is associated with poor prognosis and tumor progression of gastric cancer[J]. Diagn Pathol, 2019, 14(1): 107.
- [24] 李利义, 涂富洋, 尤孙武, 等. EGFL6 在胃癌中的表达及其与预后的关系[J]. 温州医科大学学报, 2021, 51(1): 45-48.
- [25] 吴朝旭, 王寅, 栗泉杰, 等. 基于 SEER 数据库的老年晚期胃癌预后因素分析[J/OL]. 重庆医科大学学报, (2021-01-06)[2021-02-20]. <https://doi.org/10.13406/j.cnki.cyx.002733>.
- [26] (收稿日期: 2021-03-03 修回日期: 2021-10-20)