

• 论 著 •

TCT 联合 Stathmin、p16^{INK4a} 对宫颈上皮内瘤变的诊断价值*刘 琴, 杨瑞娟, 赵 航, 李玉萍[△]

陆军第七十三集团军医院妇科, 福建厦门 361000

摘 要:目的 探讨液基薄层细胞学检查(TCT)联合 Stathmin、p16^{INK4a} 检测在宫颈上皮内瘤变(CIN)诊断中的应用价值。方法 选取 2019 年 8 月至 2021 年 7 月该院收治的 142 例 CIN 患者作为研究对象,将其中 85 例低级别鳞状上皮内病变(LSIL)患者作为 LSIL 组,57 例高级别鳞状上皮内病变(HSIL)患者作为 HSIL 组,同期选取 52 例慢性宫颈炎患者作为对照组。比较 3 组患者 TCT 及 Stathmin、p16^{INK4a} 检测结果,分析 TCT 及 Stathmin、p16^{INK4a} 检测对 CIN 的诊断效能。采用 Logistic 回归模型分析 HSIL 的影响因素,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 TCT 及 Stathmin、p16^{INK4a} 检测对 LSIL、HSIL 的鉴别价值。结果 LSIL 组、HSIL 组 TCT、Stathmin、p16^{INK4a} 阳性率高于对照组($P < 0.05$),且 HSIL 组 TCT、Stathmin、p16^{INK4a} 阳性率高于 LSIL 组($P < 0.05$);TCT、Stathmin、p16^{INK4a} 诊断 CIN 的灵敏度分别为 79.58%、56.34%、69.72%,特异度分别为 46.15%、78.85%、67.31%;ROC 曲线分析显示,TCT、Stathmin、p16^{INK4a} 三者联合检测诊断 CIN 的曲线下面积(AUC)为 0.744;Logistic 回归分析显示,TCT、Stathmin、p16^{INK4a} 检测阳性均为 HSIL 独立危险因素($P < 0.05$);ROC 曲线分析显示,TCT、Stathmin、p16^{INK4a} 三者联合检测鉴别 LSIL、HSIL 的 AUC 为 0.803,高于单项指标检测($P < 0.05$)。结论 Stathmin、p16^{INK4a} 具有作为宫颈病变和癌变初筛的潜能,TCT 联合 Stathmin、p16^{INK4a} 检测可提高 CIN 诊断效能及对 LSIL、HSIL 的鉴别价值,指导宫颈癌预防。

关键词:液基薄层细胞学检查; Stathmin; p16^{INK4a}; 宫颈上皮内瘤变; 低级别鳞状上皮内病变; 高级别鳞状上皮内病变

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.16.012

中图法分类号:R737.33

文章编号:1673-4130(2022)16-1975-06

文献标志码:A

Diagnostic value of TCT combined with Stathmin and p16^{INK4a} for cervical intraepithelial neoplasia*LIU Qin, YANG Ruijuan, ZHAO Hang, LI Yuping[△]

Department of Gynecology, the 73rd Army Hospital of the Chinese People's

Liberation Army, Xiamen, Fujian 361000, China

Abstract: **Objective** To explore the application value of thinprep cytologic test (TCT) combined with Stathmin and p16^{INK4a} expression detection in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia (CIN). **Methods** A total of 142 patients with CIN in our hospital from August 2019 to July 2021 were selected. Among them, 85 patients with low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL) were enrolled as the LSIL group, and 57 patients with high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL) were enrolled as HSIL group. At the same time, 52 patients with chronic cervicitis were selected as control group. The results of TCT, Stathmin and p16^{INK4a} in three groups were compared, and the diagnostic efficacy of TCT, Stathmin and p16^{INK4a} in detecting CIN was analyzed. Logistic regression model was used to analyze the influencing factors of HSIL, and the receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the value of TCT, Stathmin and p16^{INK4a} in the identification of LSIL and HSIL. **Results** The positive rates of TCT, Stathmin and p16^{INK4a} in the LSIL group and HSIL group were higher than those in the control group ($P < 0.05$), and the positive rates of TCT, Stathmin and p16^{INK4a} in HSIL group were higher than those in LSIL group ($P < 0.05$). The sensitivity of TCT, Stathmin and p16^{INK4a} in the diagnosis of CIN were 79.58%, 56.34%, 69.72%, the specificity were 46.15%, 78.85%, 67.31% respectively. ROC curve analysis showed that the AUC of the combined diagnosis of CIN by TCT, Stathmin and p16^{INK4a} was 0.744. Logistic regression analysis showed that the positive results of TCT, Stathmin and p16^{INK4a} were independent risk factors for HSIL ($P < 0.05$). ROC analysis showed that the AUC of TCT, Stathmin and p16^{INK4a} in the combined identification of LSIL and HSIL was

* 基金项目:福建省厦门市科学技术局项目(3502Z20209163)。

作者简介:刘琴,女,主治医师,主要从事妇科临床研究。△ 通信作者,E-mail:tosees81@21cn.com。

0.803, which was higher than that of single identification ($P < 0.05$). **Conclusion** Stathmin and p16^{INK4a} have potential as initial screening for cervical lesions and canceration. TCT combined with Stathmin and p16^{INK4a} could improve the diagnostic efficiency of CIN and the differential value of LSIL and HSIL, and guide the prevention of cervical cancer.

Key words: thinprep cytologic test; Stathmin; p16^{INK4a}; cervical intraepithelial neoplasia; low-grade squamous intraepithelial lesions; high-grade squamous intraepithelial lesions

宫颈癌是由宫颈上皮内瘤变(CIN)持续进展所致,而高危型人乳头瘤病毒(HPV)感染是 CIN 和宫颈癌主要致病因素^[1-2]。机体从感染 HPV 至宫颈癌需经历漫长的癌前病变期,在此阶段实施有效干预,是减少宫颈癌发病的重要手段^[3]。液基薄层细胞学检查(TCT)有效提高了细胞学筛查的准确性,已广泛用于宫颈癌前病变及宫颈癌诊断中,但单独应用 TCT 易造成漏检或出现假阴性、假阳性^[4]。Stathmin 具有癌蛋白功能,与多种恶性肿瘤进展及预后相关,且可用于 CIN 诊断及分级^[5]。p16^{INK4a} 基因又称多肿瘤抑制基因,有研究证明,肺癌、乳腺癌、食管癌等多种恶性肿瘤中存在 p16^{INK4a} 基因缺失及 p16^{INK4a} 蛋白低表达,而在 CIN 及宫颈癌中却呈现相反的结果^[6]。目前,Stathmin、p16^{INK4a} 参与 CIN 及宫颈癌的确切机制尚不清楚,且 TCT 联合 Stathmin、p16^{INK4a} 检测在 CIN 诊断及低级别鳞状上皮内病变(LSIL)与高级别鳞状上皮内病变(HSIL)鉴别中的价值,临床鲜有研究。基于此,本研究对此展开探讨,以期对宫颈癌预防提供临床依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 8 月至 2021 年 7 月本院收治的 142 例 CIN 患者作为研究对象,将其中 85 例 LSIL 患者作为 LSIL 组,57 例 HSIL 患者作为 HSIL 组,同期选取慢性宫颈炎^[7]患者 52 例作为对照组。纳入标准:LSIL 组、HSIL 组均经组织病理学检查确诊^[8]。排除标准:切除全子宫者;有盆腔放化疗史者;检查前 3 d 内有阴道冲洗与用药者;妊娠期或哺乳期女性;近期有激素使用史者;服用免疫抑制剂者;有严重肝、肾疾病史者。LSIL 组年龄 30~59 岁,平均(44.39±6.83)岁;孕次 1~5 次,平均(1.83±0.41)次;性伴侣 1 个 77 例,>1 个 8 例。HSIL 组年龄 30~58 岁,平均(43.75±6.62)岁;孕次 1~5 次,平均(1.86±0.40)次;性伴侣 1 个 52 例,>1 个 5 例。对照组年龄 30~62 岁,平均(44.51±7.26)岁;孕次 1~6 次,平均(1.80±0.39)次;性伴侣 1 个 49 例,>1 个 3 例。3 组年龄、孕次、性伴侣等一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经本院伦理委员会批准[2019(年)伦审第(106)号],所有患者对本研究知情并签署知情同意书。

1.2 方法 (1)TCT 检测:避开月经期,将宫颈取样毛刷插入子宫颈内,顺时针旋转 3~5 圈,取出毛刷,置于专用的脱落细胞保存瓶中。经 ThinPrep2000 系

统程序化处理瓶中细胞,过滤、吸附,制成薄层涂片,苏木素-伊红(HE)染色,阅片,采用伯塞斯达系统分类法进行分类诊断,≥非典型鳞状细胞记为阳性,<非典型鳞状细胞记为阴性。(2)Stathmin、p16^{INK4a} 检测:取宫颈活检及锥切标本,固定,脱水,石蜡包埋,切片(4 μm),HE 染色,光镜下观察。LEICA BOND-MAX 全自动免疫组化染色机(免疫组化法)检测 Stathmin、p16^{INK4a} 表达,用磷酸盐缓冲液代替一抗做阴性对照染色。阳性标准^[9]:细胞着色为无、<10%、10%~<50%、50%~70%、>70%分别记为 0、1、2、3、4 分,染色强度为不着色、淡黄色、棕黄色、棕褐色分别记为 0、1、2、3 分,以细胞着色与染色强度乘积>3 分为阳性表达。

1.3 观察指标 (1)3 组 TCT 及 Stathmin、p16^{INK4a} 检测结果。(2)TCT 及 Stathmin、p16^{INK4a} 检测对 CIN 的诊断效能。(3)HSIL 的影响因素。(6)TCT 及 Stathmin、p16^{INK4a} 检测对 LSIL、HSIL 的鉴别价值。

1.4 统计学处理 采用 SPSS21.0 统计软件进行数据分析,计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用 Logistic 回归分析影响因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析诊断价值,联合预测实施 Logistic 二元回归拟合,返回预测概率 Logit(P)作为独立检验变量。采用双侧检验,检验水准 $\alpha = 0.05$,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组 TCT 及 Stathmin、p16^{INK4a} 检测结果 LSIL 组、HSIL 组 TCT、Stathmin、p16^{INK4a} 阳性率高于对照组,且 HSIL 组 TCT、Stathmin、p16^{INK4a} 阳性率高于 LSIL 组($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 3 组 TCT 及 Stathmin、p16^{INK4a} 检测结果[n(%)]

组别	n	TCT 阳性	Stathmin 阳性	p16 ^{INK4a} 阳性
HSIL 组	57	51(89.47)	41(71.93)	50(87.72)
LSIL 组	85	62(72.94) ^a	39(45.88) ^a	55(64.71) ^a
对照组	52	28(53.85) ^{ab}	11(21.15) ^{ab}	15(28.85) ^{ab}
χ^2		17.389	28.215	40.467
P		<0.001	<0.001	<0.001

注:与 HSIL 组相比,^a $P < 0.05$;与 LSIL 组相比,^b $P < 0.05$ 。

2.2 TCT 及 Stathmin、p16^{INK4a} 检测对 CIN 的诊断效能 TCT、Stathmin、p16^{INK4a} 单独及联合检测诊断

CIN 的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.619、0.676、0.685、0.744, 联合检测 AUC 高于单独检测。见

表 2、图 1。

表 2 TCT 及 Stathmin、p16^{INK4a} 检测对 CIN 的诊断效能

指标	AUC	AUC 的 95%CI	SE	P	灵敏度(%)	特异度(%)	准确度(%)
TCT	0.619	0.547~0.688	0.039	<0.001	79.58	46.15	70.62
Stathmin	0.676	0.605~0.741	0.035	<0.001	56.34	78.85	62.37
p16 ^{INK4a}	0.685	0.657~0.750	0.038	<0.001	69.72	67.31	69.07
三者联合	0.744	0.676~0.803	0.040	<0.001	73.94	71.15	73.20

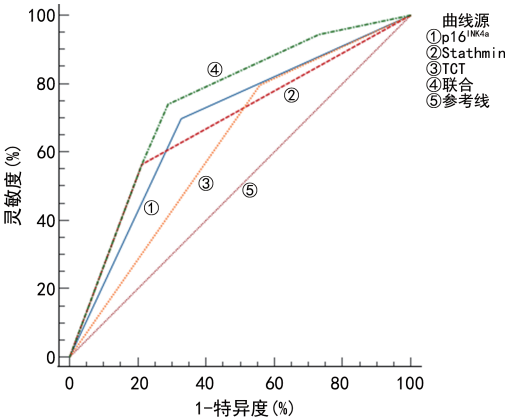


图 1 TCT 及 Stathmin、p16^{INK4a} 检测诊断 CIN 的 ROC 曲线

2.3 HSIL 发生的单因素分析 单因素分析结果显示,有症状(接触性出血、外阴瘙痒、白带增多等)、病灶多灶性及 TCT、Stathmin、p16^{INK4a} 阳性均为 HSIL 发生的影响因素($P<0.05$)。见表 3。

表 3 HSIL 发生的单因素分析

临床特征	HSIL 组 (n=57)	LSIL 组 (n=85)	χ^2	P
年龄(岁)			0.143	0.705
<45	21(36.84)	34(40.00)		
≥45	36(63.16)	51(60.00)		
症状			17.541	<0.001
无症状	12(21.05)	48(56.47)		
有症状	45(78.95)	37(43.53)		
病灶多灶性			7.772	0.005
是	35(61.40)	70(82.35)		
否	22(38.60)	15(17.65)		
病变大小(cm)			0.199	0.655
≤1	28(49.12)	45(52.94)		
>1	29(50.88)	40(47.06)		
阴道镜下醋白上皮			2.380	0.123
有	54(94.74)	85(100.00)		
无	3(5.26)	0(0.00)		
点状血管			0.005	0.944
有	11(19.30)	16(18.82)		

续表 3 HSIL 发生的单因素分析

临床特征	HSIL 组 (n=57)	LSIL 组 (n=85)	χ^2	P
无	46(80.70)	69(81.18)		
TCT			5.738	0.017
阳性	51(89.47)	62(72.94)		
阴性	6(10.53)	23(27.06)		
Stathmin			9.411	0.002
阳性	41(71.93)	39(45.88)		
阴性	16(28.07)	46(54.12)		
p16 ^{INK4a}			9.379	0.002
阳性	50(87.72)	55(64.71)		
阴性	7(12.28)	30(35.29)		

2.4 HSIL 发生的多因素分析 以 CIN 情况为因变量,将表 3 中差异有统计学意义的项目作为自变量(赋值见表 4)。Logistic 回归模型分析结果显示,将症状、病灶多灶性控制后,TCT、Stathmin、p16^{INK4a} 阳性均为 HSIL 发生独立危险因素($P<0.05$)。见表 5。

表 4 赋值表

变量	赋值
因变量	
CIN	LSIL=1, HSIL=2
自变量	
症状	无=0,有=1
病灶多灶性	否=0,是=1
TCT	阴性=0,阳性=1
Stathmin	阴性=0,阳性=1
p16 ^{INK4a}	阴性=0,阳性=1

2.5 TCT 及 Stathmin、p16^{INK4a} 检测对 LSIL、HSIL 的鉴别价值 以 HSIL 者 TCT 及 Stathmin、p16^{INK4a} 检测结果作为阳性,以 LSIL 者 TCT 及 Stathmin、p16^{INK4a} 检测结果作为阴性,绘制各指标鉴别 LSIL、HSIL 的 ROC 曲线,结果显示,TCT 及 Stathmin、p16^{INK4a} 联合检测鉴别 LSIL、HSIL 的 AUC 高于

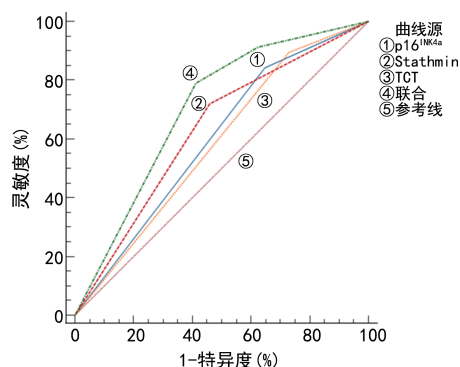
TCT、Stathmin、p16^{INK4a} 单独检测 ($P < 0.05$); TCT、Stathmin、p16^{INK4a} 单独检测鉴别 LSIL、HSIL 的 AUC 对比, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 6、图 2。

表 5 HSIL 发生的多因素分析

指标	β	SE	Wald χ^2	P	OR	OR 的 95%CI
TCT	1.421	0.615	5.337	0.002	4.140	2.614~6.557
Stathmin	1.529	0.603	6.433	<0.001	4.615	2.985~7.136
p16 ^{INK4a}	1.558	0.507	9.440	<0.001	4.748	3.259~6.918

表 6 TCT 及 Stathmin、p16^{INK4a} 检测对 LSIL、HSIL 的鉴别价值

指标	AUC	AUC 的 95%CI	χ^2	P	灵敏度 (%)	特异度 (%)
p16 ^{INK4a}	0.698	0.612~0.779	3.733	<0.001	84.21	35.29
Stathmin	0.730	0.645~0.810	4.216	<0.001	71.93	54.12
TCT	0.683	0.597~0.765	3.604	<0.001	89.47	27.06
联合	0.803	0.720~0.876	6.328	<0.001	78.95	58.82

图 2 TCT 及 Stathmin、p16^{INK4a} 检测鉴别 LSIL、HSIL 的 ROC 曲线

3 讨论

从 HPV 感染到宫颈癌需经历 CIN, 即 CIN 1 级、CIN 2 级、CIN 3 级, CIN 1 级归为 LSIL, 多数 LSIL 可自然消退 (80% 以上), CIN 2 级、CIN 3 级归为 HSIL, 自然消退率仅 20%~30%, 具有较高恶性转化风险^[10]。因此, 宫颈病变 (尤其 HSIL) 是宫颈癌二级预防的重点。TCT 是筛查宫颈癌前病变及宫颈癌的重要方法, 但其以脱落细胞学形态改变为判断依据, 难免受阅片医生主观因素影响, 准确性参差不齐, 一直存在灵敏度低、漏诊率高的缺陷, 尤其在实验室质量控制和对从业人员专业培训不足的发展中国家^[11-12]。本研究中, TCT 诊断 CIN 的灵敏度为 79.58%, 特异度仅为 46.15%, 与既往研究相近^[13]。

宫颈癌筛查正从细胞形态学逐渐转向分子生物学, 分子生物学改变通常早于细胞形态学改变^[14]。p16^{INK4a} 基因由肿瘤抑制基因 INK4a 编码, 是首个被发现的直接参与抑制细胞分裂及细胞周期调控的抑癌基因^[15]。有研究显示, p16^{INK4a} 基因突变、缺失、甲基化等原因可引起 p16^{INK4a} 蛋白失活, 进一步导致细

胞增殖失控, 进而促进恶性肿瘤发生与进展^[16-17]。有研究探讨 p16^{INK4a} 蛋白在 CIN 及宫颈癌中的表达情况发现, CIN 及宫颈癌患者 p16^{INK4a} 蛋白呈过表达现象^[18]。本研究结果显示, LSIL 组、HSIL 组 p16^{INK4a} 阳性率高于对照组, 且 HSIL 组 p16^{INK4a} 阳性率高于 LSIL 组, 与上述研究相似。分析相关机制: (1) p16^{INK4a} 蛋白过表达与高危 HPV 感染有关, HPV 有 2 个主要致癌蛋白 E6 和 E7, 在高危 HPV 感染的宫颈组织中, E7 结合视网膜母细胞瘤蛋白 (pRb), 解除 pRb 对 p16^{INK4a} 蛋白的负反馈抑制, 导致 p16^{INK4a} 蛋白异常高表达, 同时, E6 和 E7 整合进入宿主细胞染色体, 分别引起 p53、Rb 蛋白功能失调, 进一步导致 p16^{INK4a} 蛋白反馈性过表达, 使宫颈上皮细胞具有永生性的特点, 诱发癌变^[19]。(2) 宫颈癌进展过程中, p16^{INK4a} 基因失活形式主要是甲基化, 可能是 p16^{INK4a} 蛋白过表达的原因之一^[20]。(3) pRb 功能缺失, Rb-E2F 复合体合成减少, 游离 E2F 增多, 经反馈作用使 CyclinD-CDK 复合物增加, 进而反馈性刺激 p16^{INK4a} 蛋白表达升高^[21]。本研究中 ROC 曲线分析显示, p16^{INK4a} 诊断 CIN 的 AUC 为 0.685, 诊断效能较高。

Stathmin 是一种微管相关蛋白 (MAP), 相对分子质量为 19 000, 在细胞质中广泛存在, 可促进微管解聚, 参与细胞周期及细胞生长调节, 具有癌蛋白功能, 在多种肿瘤中呈高表达^[22]。本研究结果显示, LSIL 组、HSIL 组 Stathmin 阳性率高于对照组, 且 HSIL 组 Stathmin 阳性率高于 LSIL 组, 提示 Stathmin 可能参与 CIN 发生及病情进展。有研究显示, HPV 持续感染与 Stathmin 高表达有关^[23]。因此, 推测 HPV 持续感染可诱导 Stathmin 表达, 但具体机制仍需进一步分子生物学研究加以证实。ROC 曲线分

析显示, Stathmin 诊断 CIN 的 AUC 为 0.676, 具有一定诊断效能。TCT 及 Stathmin、p16^{INK4a} 检测联合诊断 CIN 的 AUC 为 0.744, 高于各项指标单独检测的 AUC, 因此, 条件允许的情况下, 可联合 TCT 及 Stathmin、p16^{INK4a} 检测, 为预测 CIN 诊断提供更有效的量化参考依据。

HSIL 恶性转化风险高, 早期检出可及时阻断罹患宫颈癌的风险^[24]。本研究 Logistic 回归分析显示, TCT、Stathmin、p16^{INK4a} 检查阳性均为 HSIL 独立危险因素, ROC 曲线分析显示, 三者联合鉴别 LSIL、HSIL 的 AUC 为 0.803。根据上述分析, TCT、Stathmin、p16^{INK4a} 检查阳性均可能与高危 HPV 持续感染有关, 而高危 HPV 持续感染是 CIN 持续进展的重要因素, 因此, 在综合评估病情时, 考虑 Stathmin、p16^{INK4a} 表达可为宫颈癌风险评估提供一定的意义和依据。

综上所述, Stathmin、p16^{INK4a} 可作为宫颈上皮内瘤变筛查及分流的重要标志物, 二者与 TCT 联合检测有助于 CIN 的诊断, 并可区分 LSIL 和 HSIL, 为临床治疗提供参考。本研究的不足之处在于, 尽管 TCT 及 Stathmin、p16^{INK4a} 在 CIN 诊断及 LSIL、HSIL 鉴别中有一定价值, 但 AUC 总体上偏低(<0.850), 这可能与选取病例有关, 仍需后期继续探讨。

参考文献

- [1] UCHITA K, KANENISHI K, HIRANO K, et al. Characteristic findings of high-grade cervical intraepithelial neoplasia or more on magnifying endoscopy with narrow band imaging[J]. *Int J Clin Oncol*, 2018, 23(4):707-714.
- [2] GONÇALVES C A, LOPES-JUNIOR L C, NAMPO F K, et al. Safety, efficacy and immunogenicity of therapeutic vaccines in the treatment of patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia associated with human papillomavirus: a systematic review protocol[J]. *BMJ Open*, 2019, 9(7):e026975.
- [3] 李涵, 薛艳, 郑伟, 等. 阴道微生态与宫颈上皮内瘤变的相关性研究[J]. *医学综述*, 2018, 24(10):1956-1960.
- [4] LIU L, WANG Y, MA Q, et al. Artificial classification of cervical squamous lesions in ThinPrep cytologic tests using a deep convolutional neural network[J]. *Oncol Lett*, 2020, 20(4):113.
- [5] 揭由坤, 叶璐, 屈晓辉, 等. 子宫颈鳞状上皮内病变中 Stathmin 表达及其与预后的关系[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2020, 36(5):577-579.
- [6] 段律芳, 杜辉, 肖爱民, 等. 宫颈癌早期诊断中细胞学 p16^{INK4a} 检测的价值[J]. *中华病理学杂志*, 2020, 49(8):812-815.
- [7] WORKOWSKI K A, BOLAN G A, Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015 [J]. *MMWR Recomm Rep*, 2015, 64(RR-03):1-137.
- [8] 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[M]. Geneva: World Health Organization, 2014.
- [9] WANG F, XUAN X Y, YANG X, et al. Stathmin is a marker of progression and poor prognosis in esophageal carcinoma[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(8):3613-3618.
- [10] BEKOS C, SCHWAMEIS R, HEINZE G, et al. Influence of age on histologic outcome of cervical intraepithelial neoplasia during observational management: results from large cohort, systematic review, Meta-analysis [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):6383.
- [11] 肖瑶, 常淑芳, 孙江川, 等. 阴道镜联合选择性液基细胞学检查对宫颈癌机会筛查人群的临床价值研究[J]. *重庆医科大学学报*, 2019, 44(1):30-34.
- [12] 张云清, 韩慧慧, 张冠军, 等. TCT 联合高危 HPV 检测在早期宫颈癌的筛查应用研究[J]. *中国妇产科临床杂志*, 2018, 19(5):435-436.
- [13] 陈标卫. HPV DNA、HPV E6/E7 mRNA 检测在宫颈癌前病变筛查中的应用价值[J]. *广州医科大学学报*, 2018, 46(6):44-47.
- [14] 奉泽锦, 韩志蓉, 范文川, 等. p16 和 Ki-67 在高危型 HPV 持续性感染的宫颈鳞状上皮内病变中的诊断价值分析[J]. *中国医刊*, 2019, 54(2):160-163.
- [15] VERMA L, SHAMSUNDER S, MALIK S, et al. To evaluate the role of p16^{INK4a} immunocytochemistry for detection of CIN2+ in women detected screen positive by visual inspection using acetic acid[J]. *J Cytol*, 2020, 37(2):82-86.
- [16] 陈志萍, 李金高, 彭世义, 等. 人乳头状瘤病毒相关性 p16INK4A 在口咽鳞状细胞癌中的表达及其疗效的影响[J]. *实用癌症杂志*, 2019, 34(12):1932-1936.
- [17] ZHENG Q, FAN H, MENG Z, et al. Histone demethylase KDM2B promotes triple negative breast cancer proliferation by suppressing p15^{INK4B}, p16^{INK4A}, and p57^{KIP2} transcription[J]. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2018, 50(9):897-904.
- [18] 李静然, 张志军, 王禹, 等. 阴道自取样 HPV 宫颈癌筛查联合宫颈细胞学 p16^{INK4a} 蛋白检测在精准筛查中的应用[J]. *中国妇产科临床杂志*, 2019, 20(4):321-325.
- [19] 康连杰, 郭胜香, 董昂. 宫颈上皮病变中高危型 HPV 感染与病变分级及 P53、p16^{INK4a} 和细胞周期蛋白表达的关系[J]. *临床和实验医学杂志*, 2020, 19(4):391-394.
- [20] 宋方彬, 杜辉, 肖爱民, 等. p16^{INK4a} 免疫细胞化学染色在子宫颈癌筛查中的应用价值[J]. *中华妇产科杂志*, 2020, 55(11):784-790.

(下转第 1983 页)

粒体 DNA 甲基化状态,表明 DNMT1 参与乙型肝炎的发病过程。薛立芝等^[19]研究发现,乙型肝炎血清 DNMT1 水平高于对照组,乙型肝炎 e 抗原(HBeAg)阳性组 DNMT1 水平高于 HBeAg 阴性组,CHB 患者血清 DNMT1 水平与肝组织炎症活动和肝纤维化存在紧密的关系,DNMT1 可能参与 CHB 的发病过程,血清 DNMT1 水平可反映肝功能损伤、炎症活动及肝纤维化程度等。上述研究与本研究结果基本一致。

综上所述,不同疾病进展期的 HBV 感染者血清 M-CSF、DNMT1 和 PD-1 水平存在差异,且 HBV 感染者血清 DNMT1 和 PD-1 水平与疾病进展存在相关性。

参考文献

- [1] SARMATI L, MALAGNINO V. HBV infection in HIV-driven immune suppression[J]. *Viruses*, 2019, 11(11): 1077.
- [2] 杨秀珍,耿爱文,肖丽,等.慢性乙型肝炎合并脂肪肝临床与肝组织病理学分析[J]. *实用肝脏病杂志*, 2017, 20(1): 101-102.
- [3] 宋雪,阮冰.无创影像学评估慢性乙型病毒性肝炎肝纤维化研究进展[J]. *中国实用内科杂志*, 2020, 40(5): 433-437.
- [4] 鲁凤民,王杰,陈香梅,等.新型血清指标在乙型肝炎创新药物研发中的应用[J]. *中华肝脏病杂志*, 2020, 28(8): 649-653.
- [5] LEE S, SHI X Q, FAN A, et al. Targeting macrophage and microglia activation with colony stimulating factor 1 receptor inhibitor is an effective strategy to treat injury-triggered neuropathic pain [J]. *Mol Pain*, 2018, 14: 1744806918764979.
- [6] HAN Y, LIU D, LI L. PD-1/PD-L1 pathway: current researches in cancer[J]. *Am J Cancer Res*, 2020, 10(3): 727-742.
- [7] 蔡本强,贺劲松,邢宇峰.补肾解毒方阻断程序性死亡受体 1/程序性死亡配体 1 信号通路对辅助慢性乙型肝炎树突状细胞疫苗抗乙型肝炎病毒的免疫效果与机制研究[J]. *河北中医*, 2019, 41(9): 1391-1396.
- [8] 中华医学会肝病学会,中华医学会感染病学会.慢性乙型肝炎防治指南(2015 年更新版)[J]. *临床肝胆病杂志*, 2015, 31(12): 1941-1960.
- [9] 黄刚,程莹.恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎(CHB)肝硬化失代偿期的临床分析[J]. *中国继续医学教育*, 2017, 9(27): 101-102.
- [10] 康瑜,陈建芳,曾甜.慢性乙型肝炎肝硬化患者 Th22 细胞和 IL-22 的表达及意义[J]. *免疫学杂志*, 2017, 33(2): 147-151.
- [11] DRAIJER C, PENKE L, PETERS-GOLDEN M. Distinctive effects of GM-CSF and M-CSF on proliferation and polarization of two major pulmonary macrophage populations[J]. *J Immunol*, 2019, 202(9): 2700-2709.
- [12] LUO Y, XIE C, BROCKER C N, et al. Intestinal PPAR α protects against colon carcinogenesis via regulation of methyltransferases DNMT1 and PRMT6 [J]. *Gastroenterology*, 2019, 157(3): 744-759.
- [13] MISHIMA Y, BRUECKNER L, TAKAHASHI S, et al. Enhanced processivity of Dnmt1 by monoubiquitinated histone H3[J]. *Genes Cells*, 2020, 25(1): 22-32.
- [14] 张海涛,赵晓飞,李宁,等.肝癌组织中 HBV 感染与甲基化转移酶表达的相关性研究[J]. *中西医结合肝病杂志*, 2017, 27(4): 205-208.
- [15] 谢巍,赵川,王容,等.慢性乙型肝炎患者外周血 T 淋巴细胞程序性死亡受体 1 表达与 HBV-DNA 水平的相关性[J]. *昆明医科大学学报*, 2020, 41(2): 82-86.
- [16] 赵金花,李俊峰,毛小荣. T 淋巴细胞表型对慢性 HBV 感染免疫状态的影响及应用价值[J]. *临床肝胆病杂志*, 2020, 36(5): 1019-1023.
- [17] 陆小凡,夏欢,计云霞,等. HIV-1 慢性感染者 CD8⁺ Tscm 异常免疫活化对 T 细胞耗竭的影响[J]. *北京医学*, 2018, 40(4): 323-327.
- [18] MADEDDU G, ORTU S, GARRUCCIU G, et al. DNMT1 modulation in chronic hepatitis B patients and hypothetical influence on mitochondrial DNA methylation status during long-term nucleos(t)ide analogs therapy [J]. *J Med Virol*, 2017, 89(7): 1208-1214.
- [19] 薛立芝,张思泉.慢性乙型肝炎患者血清 DNMT1 水平及临床意义[J]. *中国现代医学杂志*, 2020, 30(12): 119-122.
- [20] (收稿日期:2021-09-30 修回日期:2022-06-20)
- (上接第 1979 页)
- [21] WAGNER S, PRIGGE E S, WUERDEMANN N, et al. Evaluation of p16^{INK4a} expression as a single marker to select patients with HPV-driven oropharyngeal cancers for treatment de-escalation[J]. *Br J Cancer*, 2020, 123(7): 1114-1122.
- [22] 杨亮,许文婷,赵倩,等.腋窝淋巴结转移与无转移乳腺浸润性导管癌患者癌组织中差异表达蛋白的筛选与验证[J]. *山东医药*, 2019, 59(29): 5-8.
- [23] 宋艳亭. 宫颈上皮内瘤样变及宫颈癌中 p16^{INK4a} 甲基化及蛋白过表达的研究[D]. 泰安:泰山医学院, 2011.
- [24] 肖银平,陶祥,赵晨燕,等. LEEP 标本的切缘状态与全子宫标本中 HSIL 及以上病变残留关系的研究[J]. *中华妇产科杂志*, 2019, 54(1): 19-23.
- (收稿日期:2021-12-09 修回日期:2022-06-21)