

宫颈组织 HPV DNA 与血清 Chemerin, Leptin 水平 联合检测对宫颈癌早期诊断的价值分析*

陈 慎, 杜明君, 宋雅琴 (珠海市中西医结合医院检验科 珠海市第二人民医院, 广东珠海 519000)

摘要:目的 探讨人乳头状瘤病毒(human papillomavirus, HPV) DNA 联合趋化素(chemerin)、瘦素(leptin)检测用于宫颈癌早期诊断的特异度与敏感度。方法 以2015年3月~2018年3月期间于珠海市第二人民医院诊治的82例宫颈癌患者、78例宫颈上皮瘤变(cervical intraepithelial neoplasias, CIN)患者分别为宫颈癌组和CIN组, 76例同期于珠海市第二人民医院体检正常者为对照组。分析 HPV DNA, Chemerin 和 Leptin 单独及联合检测的敏感度及特异度。结果 宫颈癌组、CIN组和对照组的血清 Chemerin 水平依次降低, 差异均具有统计学意义($P < 0.05$); 三组的 HPV DNA 阳性率差异具有统计学意义($P < 0.05$), 经两两比较显示, 宫颈癌组高于 CIN 组和对照组($P < \alpha'$); 宫颈癌组的中位 Leptin 浓度高于 CIN 组和对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。HPV DNA+Chemerin+Leptin 平行联合检测的敏感度、特异度、准确度分别为 47.56%, 75.64% 和 61.25%, 其中特异度和准确度均高于其中任意两者平行联合检测。HPV DNA+Chemerin+Leptin 系列联合检测的敏感度、特异度、准确度分别为 74.39%, 74.36% 和 74.38%, 均高于任意两者系列联合检测。HPV DNA+Chemerin, Chemerin+Leptin, HPV DNA+Leptin 和 HPV DNA+Chemerin+Leptin 平行联合检测的受试者工作特征(receiver operating characteristic curve, ROC)曲线下面积依次为 0.735, 0.717, 0.654 和 0.818, ($P < 0.05$), 系列联合检测的 ROC 曲线下面积依次为 0.709, 0.697, 0.650 和 0.860, ($P < 0.05$)。结论 HPV DNA+Chemerin+Leptin 系列联合检测可提高宫颈癌诊断的灵敏度、特异度、准确度和 ROC 曲线下面积, 与平行联合检测相比, 特异度仅略有下降, 因此系列联合检测可有效提高诊断效能, 利于宫颈癌的早期发现, 及早干预。

关键词: 宫颈癌; 人乳头状瘤病毒 DNA; 趋化素; 瘦素; 特异度; 敏感度

中图分类号: R737.33; R730.43 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414(2019)03-042-05

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2019.03.010

Value of Combined Detection of HPV DNA and Serum Levels of Chemerin and Leptin in Early Diagnosis of Cervical Cancer

CHEN Shen, DU Ming-jun, SONG Ya-qin

(Department of Clinical Laboratory, Zhuhai Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Zhuhai Second People's Hospital, Guangdong Zhuhai 519000, China)

Abstract: **Objective** To study the specificity and sensitivity analysis of HPV DNA combined with Chemerin and Leptin detection in early diagnosis of cervical cancer. **Methods** From March 2015 to March 2018, 82 patients with cervical cancer and 78 patients with cervical intraepithelial neoplasia were treated in Zhuhai Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, and 76 cases of normal physical examination in Zhuhai Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine in the same period were selected as the control group. The sensitivity and specificity of HPV DNA, Chemerin and Leptin separately and combined detection were analyzed. **Results** The level of serum Chemerin in cervical cancer group, CIN group and control group decreased in turn, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The positive rate of HPV DNA in the three groups was statistically different ($P < 0.05$). The two-two comparison showed that the cervical cancer group was higher than the CIN group and the control group ($P < \alpha'$). The median concentration of Leptin in cervical cancer group was higher than that in CIN group and control group ($P < 0.05$). The sensitivity, specificity and accuracy of HPV DNA+Chemerin+Leptin parallel combined detection were 47.56%, 75.64% and 61.25% respectively, and the specificity and accuracy were higher than the parallel combined detection of any two of them. The sensitivity, specificity and accuracy of HPV DNA+Chemerin+Leptin series combined detection were 74.39%, 74.36% and 74.38% respectively, and they were higher than the series combined detection of any two of them. The areas under the ROC curve of HPV DNA+Chemerin, Chemerin+Leptin, HPV DNA+Leptin and HPV DNA+Chemerin+Leptin parallel combined test were 0.735, 0.717, 0.654 and 0.818, respectively ($P < 0.05$), and that under the ROC curve of the serial combined test were 0.709, 0.697, 0.650 and 0.860, respectively ($P < 0.05$). **Conclusion** HPV DNA+Chemerin+Leptin series combined detection can improve the sensitivity, specificity, accuracy and area under the ROC curve of cervical cancer diagnosis. Compared with parallel combined detection, the specificity was only slightly decreased. Therefore, the combined detection of HPV DNA+Chemerin+Leptin series can effectively improve the diagnostic efficiency, facilitate the early detection of cervical cancer,

* 作者简介: 陈 慎(1978—), 男, 汉, 本科, 主管技师, 研究方向: 临床检验, E-mail: Chenshenalien@126.com。

and early intervention.

Keywords: cervical cancer; human papillomavirus DNA; chemerin; leptin; specificity; sensitivity

宫颈癌是临床妇产科常见的恶性肿瘤之一,据世界卫生组织(WHO)的数据,每年约有新增病例53万,约有25万女性因该病死亡。在该病的发生发展过程中,历经癌前病变、早期浸润、浸润癌三个阶段。在早期阶段,临床表现不明显,不易引起患者注意,但早期诊断有利于及早采取有效治疗措施,控制病情发展,甚至可恢复患者健康^[1-3]。目前临床诊断宫颈癌的方式主要为阴道镜、宫颈刮片等传统方式,具有漏诊的可能,分子水平检测可避免由于取样位置偏差而导致的漏诊^[4]。提高宫颈癌分子诊断的灵敏度与特异度,对于早期发现癌变具有十分重要的意义。大量研究表明^[5-6],宫颈癌组织中的高危型HPV检出率可达99%,高危型HPV感染是宫颈癌发生和宫颈上皮瘤变(cervical intraepithelial neoplasias, CIN)的重要因素。趋化素(Chemerin)是脂肪因子家族成员,具有促进肿瘤细胞生长增殖的作用,在宫颈癌患者体内水平升高^[7]。瘦素(Leptin)具有调节能量代谢的作用,促进新生血管生成,参与肿瘤组织新生血管的形成过

程^[8]。Chemerin和Leptin均与FIGO分期、肿瘤的侵袭转移相关。本研究探讨HPV DNA, Chemerin和Leptin联合检测对宫颈癌的诊断意义。

1 材料与方法

1.1 研究对象 以2015年3月~2018年3月期间我院收治的82例宫颈癌患者为宫颈癌组,选取同期在我院门诊或体检诊断为宫颈上皮瘤变(cervical intraepithelial neoplasias, CIN)的78例患者为CIN组,另选同期于我院体检正常者76例为对照组。其中宫颈癌组患者根据2000年国际妇产科联盟(federation international of gynecology and obstetrics, FIGO)分期^[10] I A, I B, II A, II B和III期分别有19例、18例、22例、9例和14例。三组研究对象的年龄、BMI等一般资料差异无统计学意义,具有可比性($P>0.05$),见表1。本研究获得我院伦理委员会批准,所有研究对象已签署知情同意书。

表1 三组研究对象一般资料比较($\bar{x}\pm s$)

组别	宫颈癌组(n=82)	CIN组(n=78)	对照组(n=76)	F	P
年龄(岁)	45.13±7.35	44.37±7.92	44.79±8.03	0.192	0.825
BMI(kg/m ²)	22.04±4.27	21.93±3.64	21.82±3.77	0.062	0.939

纳入标准:①宫颈癌组患者均经过病理诊断符合宫颈癌及癌前病变规范化诊疗指南(试行)^[9]中关于宫颈癌的诊断标准;②宫颈癌组患者均为首次确诊为宫颈癌;③对照组的血细胞计数、肝肾功能、血脂等均正常。**排除标准:**①并发妊娠者;②入院前3个月内进行过免疫抑制相关治疗者;③并发其它部位恶性肿瘤或代谢性疾病(如糖尿病等);入院前进行过放疗或化疗者等。

1.2 方法

1.2.1 仪器、试剂和检测方法

1.2.1.1 HPV DNA检测:应用宫颈采样器于研究对象宫颈口顺时针旋转3~5圈后,立即置入含有保护剂的试管,操作中避免血液及其他宫颈分泌物污染,4℃下保存,14天内进行检测。采用第二代杂交捕获技术(HC2)检测研究对象的高危型HPV DNA的阳性率。

1.2.1.2 Chemerin检测:于清晨空腹时采用肝素抗凝真空采血管采集研究对象的肘静脉血4 ml, 4℃下3 000 r/min离心10 min,取上清液, -80℃下保存待测。应用酶联免疫吸附(ELISA)法测定血清Chemerin水平,检测试剂盒购自Peprotech公司,操作均严格按照试剂盒的操作说明进行,并

绘制标准曲线计算Chemerin,全部样品均设立复孔检测。

1.2.1.3 Leptin检测:于清晨空腹时采集研究对象的肘静脉血5 ml置于不抗凝管中,4℃下3 000 r/min离心10 min,取上清液, -80℃保存待测。应用酶联免疫吸附(ELISA)法测定血清Leptin水平,检测试剂盒购自Peprotech公司,操作均严格按照试剂盒的操作说明进行,并绘制标准曲线计算Leptin全部样品均设立复孔检测。

1.2.2 研究方案

1.2.2.1 比较宫颈癌组、CIN组和对照组三组的HPV DNA, Chemerin和Leptin的水平情况。

1.2.2.2 宫颈癌组中HPV DNA分别联合Chemerin和Leptin的灵敏度和特异度的比较。

1.2.2.3 三者联合诊断宫颈癌的灵敏度和特异度,并绘制ROC曲线进行分析比较。

1.3 结果判定标准 HPV DNA:14种HPV高危型(16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68)检出任一种即判定为阳性;Chemerin>1 865.42 ng/ml判定为阳性;Leptin>9.54 ng/ml判定为阳性;平行联合检测判定:检测方法中任一指标呈阳性即判定为阳性;系列联合检测判定:检

测方法中全部指标检测为阳性则判定为阳性。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 20.0 软件对数据进行分析。其中正态分布资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 LSD-*t* 检验;偏态分布资料以中位数、四分位数间距进行分布趋势的描述,组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验;计数资料以百分率(%)表示,采用 χ^2 检验进行统计分析,组间两两比较采用卡方分割法,调整后的检验水准 $\alpha' = (2 * \alpha) / [k * (k - 1) + 1] = 0.014$; HPV DNA, Chemerin 和 Leptin 的诊断效能评价以敏感度、特异度、准确度表示,同时通过绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析单独检测和

联合检测的诊断价值,采用 Hanley-McNeil 方法比较 ROC 曲线下面积。以 $\alpha = 0.05$ 为检验水准。

2 结果

2.1 HPV DNA, Chemerin, Leptin 水平比较

2.1.1 HPV DNA 和 Chemerin 组间比较:见表 2。三组的 Chemerin 水平比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),且宫颈癌组高于 CIN 组和对照组, CIN 组高于对照组,差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。经卡方检验,三组 HPV DNA 的阳性率不同($P < 0.05$),且两两比较,宫颈癌组高于 CIN 组和对照组,差异均具有统计学意义($P < \alpha'$), CIN 组与对照组差异无统计学意义($P > \alpha'$)。

表 2 三组研究对象的 HPV DNA, Chemerin 情况比较

项 目	宫颈癌组($n=82$)	CIN 组($n=78$)	对照组($n=76$)	χ^2/F	P
Chemerin($\bar{x} \pm s$, ng/ml)	2 157.36±203.45 ^{ab}	1 596.21±152.84 ^b	985.37±174.16	849.482	0.000
HPV DNA[$n(\%)$]	56(68.29) ^{cd}	5(6.41)	3(3.95)	107.905	0.000

注:Chemerin 水平,与 CIN 组比较,^a $P < 0.05$;与对照组比较,^b $P < 0.05$ 。HPV DNA 阳性,与 CIN 组比较,^c $P < \alpha'$;与对照组比较,^d $P < \alpha'$ 。

2.1.2 Leptin 浓度组间比较:见表 3。经统计分析,宫颈癌组的中位 Leptin 浓度高于 CIN 组和对照组,差异均具有统计学意义($P < 0.05$), CIN 组与对照组差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 HPV DNA, Chemerin 和 Leptin 分别单独检测的诊断效能 见表 4。以病理检查结果作为诊断的金标准,Leptin 单独检测的灵敏度最高; HPV

DNA 单独检测的特异度最高;Leptin 单独检测的准确度最高。

表 3 三组研究对象的血清 Leptin 情况比较(ng/ml)

组 别	n	中位数	四分位数间距
宫颈癌组	82	13.24	10.43~18.19
CIN 组	78	8.79	6.41~13.35
对照组	76	7.26	6.02~10.37

表 4 HPV DNA, Chemerin, Leptin 分别单独检测的诊断效能[% (n)]

项 目	灵敏度	特异度	准确度	阳性预测值	阴性预测值
HPV DNA	56.10(46/82)	66.67(52/78)	61.25(98/160)	63.89(46/72)	59.09(52/88)
Chemerin	51.22(42/82)	62.82(49/78)	56.88(91/160)	59.15(42/71)	55.06(49/89)
Leptin	59.76(49/82)	65.38(51/78)	62.50(100/160)	64.47(49/76)	60.71(51/84)

2.3 血清 HPV DNA, Chemerin 和 Leptin 联合诊断效能 以病理检查结果作为诊断的金标准,分析 HPV DNA+Chemerin, Chemerin+Leptin, HPV DNA+Leptin, HPV DNA+Chemerin+Leptin 平行联合检测和系列联合检测的灵敏度、特异度、准

确度,见表 5,表 6。HPV DNA+Chemerin+Leptin 平行联合检测的特异度较高,但敏感度较低, HPV DNA+Chemerin+Leptin 系列联合检测的敏感度和特异度均较高。

表 5 HPV DNA, Chemerin, Leptin 平行联合检测的诊断效能[% (n)]

项 目	灵敏度	特异度	准确度	阳性预测值	阴性预测值
HPV DNA+Chemerin	50(41/82)	69.23(54/78)	59.38(95/160)	63.08(41/65)	56.84(54/95)
HPV DNA+Leptin	48.78(40/82)	67.95(53/78)	58.13(93/160)	61.54(40/65)	55.79(53/95)
Leptin+Chemerin	47.56(39/82)	73.08(57/78)	60.00(96/160)	65.00(39/60)	57(57/100)

表 6 HPV DNA, Chemerin, Leptin 系列联合检测的诊断效能[% (n)]

项 目	灵敏度	特异度	准确度	阳性预测值	阴性预测值
HPV DNA+Chemerin	58.54(48/82)	69.23(54/78)	63.75(102/160)	66.67(48/72)	61.36(54/88)
HPV DNA+Leptin	67.07(55/82)	71.79(56/78)	69.38(111/160)	71.43(55/77)	67.47(56/83)
Leptin+Chemerin	69.51(57/82)	70.51(55/78)	70.00(112/160)	71.25(57/80)	68.75(55/80)

2.4 HPV DNA, Chemerin 和 Leptin 联合检测诊断宫颈癌的 ROC 曲线分析 HPV DNA +

Chemerin, Chemerin + Leptin, HPV DNA + Leptin, HPV DNA + Chemerin + Leptin 平行联合检测的 ROC 曲线下面积依次为 0.735, 0.717, 0.654 和 0.818, 三者平行联合检测的曲线下面积高于任

意两者平行联合检测 ($P < 0.05$), 见图 1。系列联合检测的 ROC 曲线下面积依次为 0.709, 0.697, 0.650 和 0.860, 三者系列联合检测的曲线下面积高于任意两者系列联合检测 ($P < 0.05$), 见图 2。

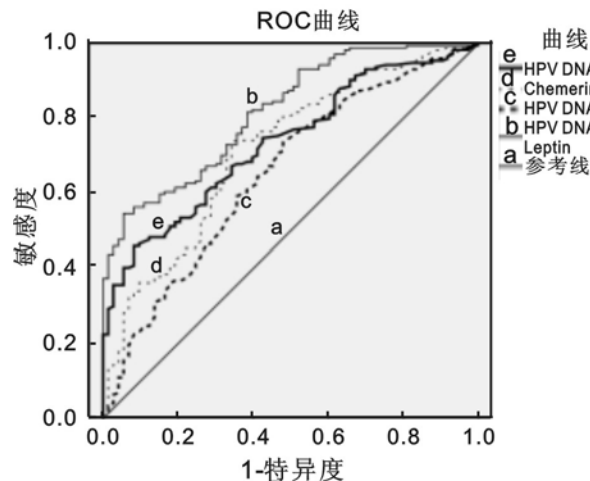


图1 平行联合检测 ROC 曲线图

3 讨论 宫颈癌是临床妇科的一种常见肿瘤,发生于女性生殖系统,其发病率与病死率均较高。据有关统计^[11-12],在发展中国家宫颈癌在女性恶性肿瘤中的发病率仅次于乳腺癌,死亡率仅次于乳腺癌与肺癌,我国每年新发病例约有 10 万,占世界新发病例的 1/5。宫颈癌早期筛查可早期发现病例,积极治疗,对于提高宫颈癌患者的生活质量及生存时间均具有重要意义。目前,临床主要的诊断方法有阴道镜、宫颈刮片等,但分子生物学检测,能够从血清水平对指标进行检测,从而避免由于视野局限或取样位置不准确等所造成的漏诊。

本研究结果显示,宫颈癌组的 HPV DNA 阳性率高于 CIN 组和对照组 ($P < 0.05$),反映出其与宫颈癌可能具有一定相关性。研究认为^[13], HPV 感染是诱发宫颈癌的重要启动因素,其持续感染导致机体免疫功能降低,宫颈局部微环境发生变化,HPV DNA 整合在宿主染色体脆位区,引起患者癌基因 E6, E7 过度表达,并在其他致癌因素辅助下抑制抑癌基因 p53, Rb 等表达,激活端粒酶活性,通过抑制细胞凋亡、逃逸机体免疫监视等导致细胞周期调控异常演化为癌细胞。韩钦^[14]的研究也显示, HPV 检测对宫颈癌具有诊断意义,可用于宫颈癌的早期筛查。

Chemerin 是脂肪因子家族的一员,具有趋化白细胞的功能,因此也被命名为趋化素,参与代谢综合征以及相关疾病的病理生理过程,亦可通过活化 G 蛋白偶联受体 ChemR23, 趋化不成熟的树突细胞、巨噬细胞到达肿瘤部位,参与肿瘤细胞的免疫过程;与内皮细胞膜上的 CMKLR1 受体集合,起到诱导内皮细胞增殖和促进新生血管丛形成的

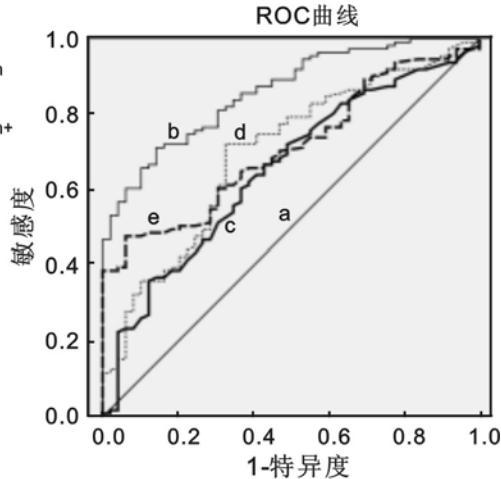


图2 系列联合检测 ROC 曲线图

作用,促进肿瘤细胞的增殖生长^[7,15]。本研究中,研究对象的血清 Chemerin 水平,宫颈癌组高于 CIN 组和对照组 ($P < 0.05$), CIN 组高于对照组 ($P < 0.05$),表明随着疾病的发生发展,患者的血清 Chemerin 水平升高,对于宫颈癌的预测有一定意义。刘雪峰等^[15]的研究也显示,宫颈癌患者的血清 Chemerin 水平明显升高,且与 FIGO 分期关系密切,对宫颈癌的进展具有指导作用。

Leptin 是一种非特异性促肿瘤细胞生长因子,具有促进血管生成、增加细胞的侵袭性、促进肿瘤细胞的增殖分化等作用,且还通过 JAK/STAT, HIF, TGF- β 等通路参与肿瘤的侵袭、转移等^[16]。本研究结果表明 Leptin 在三组中的水平有所不同 ($P < 0.05$),表明其可能参与宫颈癌的发生发展。张婧等^[16]学者通过对宫颈癌患者血清和肿瘤组织中 Leptin 的表达水平研究也发现,比正常人升高,与本研究结果类似。

本研究以病理诊断作为金标准,对 HPV DNA, Chemerin 和 Leptin 检测用于宫颈癌诊断进行分析发现,三者的灵敏度、特异度及准确度均不高,尚不足以作为单独检测诊断宫颈癌的依据。通过分析联合检测的诊断效能发现,三者系列联合检测的敏感度 (74.39%)、特异度 (74.36%) 和准确度 (74.38%) 高于任意两者系列联合检测,且敏感度与准确度均高于三者平行联合检测,特异度则相差无几,同时系列联合检测的 ROC 曲线下面积 (0.860) 高于平行联合检测 (0.818),因此三者系列联合检测诊断效能较高,具有较高的诊断价值,三者系列联合检测更加适用于宫颈癌的早期诊断。

综上所述, HPV DNA, Chemerin, Leptin 与宫

颈癌的发生发展密切相关,三者系列联合检测均可提高诊断效能,对于宫颈癌的早期诊断、及早干预具有积极意义。

参考文献:

- [1] SCHIFFMAN M, WENTZENSEN N, WACHOLDER S, et al. Human papillomavirus testing in the prevention of cervical cancer[J]. J Natl Cancer Inst, 2011, 103(5): 368-383.
- [2] 周琦, 吴小华, 刘继红, 等. 宫颈癌诊断与治疗指南(第四版)[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2018, 34(6): 613-622.
ZHOU Qi, WU Xiaohua, LIU Jihong, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of cervical cancer (4th Edition)[J]. Chinese Journal of Practical Gynecology and Obstetrics, 2018, 34(6): 613-622.
- [3] CHELMOW D. Cervical cancer screening and prevention[J]. Obstetrics & Gynecology, 2016, 127(1): e1-e20.
- [4] 王冰, 朱月蓉, 何玉杰, 等. 血清结合珠蛋白在宫颈癌诊断中的应用研究[J]. 现代检验医学杂志, 2017, 32(1): 106-108.
WANG Bing, ZHU Yuerong, HE Yujie, et al. Application of haptoglobin in cervical cancer diagnosis[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2017, 32(1): 106-108.
- [5] WARDAK S. Human papillomavirus (HPV) and cervical cancer[J]. Medycyna Doswiadczalna I Mikrobiologia, 2016, 68(1): 73-84.
- [6] 林丽慧, 唐梅, 于春玲, 等. HPV 阳性宫颈癌和 CIN 患者血浆 miR-150, SCCA 及 CA125 的表达及临床意义[J]. 现代检验医学杂志, 2018, 33(2): 62-65, 69.
LIN Lihui, TANG Mei, YU Chunling, et al. Expression and clinical significance of plasma miR-150, SCCA and CA125 in patients with HPV-positive cervical cancer and CIN[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2018, 33(2): 62-65, 69.
- [7] 吴孟水, 宁翠利, 刘宽芝. Chemerin 的研究进展[J]. 医学综述, 2016, 22(11): 2102-2106.
WU Mengshui, NING Cuili, LIU Kuanzhi. The research progress of Chemerin[J]. Medical Recapitulate, 2016, 22(11): 2102-2106.
- [8] 李杨, 刘亚航, 郭瑞芳. 瘦素及脂联素在消化系统肿瘤中的研究进展[J]. 肿瘤研究与临床, 2016, 28(12): 858-861.
LI Yang, LIU Yahang, GUO Ruifang. Progress of leptin and adiponectin in digestive system neoplasms[J]. Cancer Research and Clinic, 2016, 28(12): 858-861.
- [9] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 宫颈癌及癌前病变规范化诊疗指南(试行)[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2013, 5(8): 40-49.
National Health and Family Planning Commission of the People's Republic of China. Standardized diagnosis and treatment guidelines for cervical cancer and precancerous lesions[J]. Chinese Journal of the Frontiers of Medical Science (Electronic Version), 2013, 5(8): 40-49.
- [10] 郑建华. 子宫颈癌 FIGO 分期的修订及治疗[C]. // 第七届全国宫颈癌前病变、宫颈癌热点研讨会. 北京: 北京大学妇产科系(中国妇产科临床杂志社), 2010: 108-109.
ZHENG Jianhua. Revision and treatment of FIGO staging of cervical cancer[C]. // Proceedings of 7th National Symposium on Cervical Prelesions and Cervical Cancer. Beijing: Beijing University Department of Obstetrics. Chinese Journal of Clinical Obstetrics and Gynecology, 2010: 108-109.
- [11] 刘婷婷, 孔为民. 宫颈癌治疗现状及进展[J]. 中国医师进修杂志, 2016, 39(1): 82-84.
LIU Tingting, KONG Weimin. Current status and progress of treatment of cervical cancer[J]. Chinese Journal of Postgraduates of Medicine, 2016, 39(1): 82-84.
- [12] 曾婉琴, 殷霞, 狄文. 宫颈癌的免疫治疗进展[J]. 国际妇产科学杂志, 2017, 44(6): 681-685.
ZENG Wanqin, YIN Xia, DI Wen. Advances in immunotherapy for cervical cancer[J]. Journal International of Obstetrics and Gynecology, 2017, 44(6): 681-685.
- [13] 刘楚, 姜育桑. HPV mRNA 检测在宫颈癌诊断中的研究[J]. 标记免疫分析与临床, 2016, 23(10): 1233-1236.
LIU Chu, JIANG Yushen. HPV mRNA in diagnosis of cervical carcinoma[J]. Labeled Immunoassays and Clinical Medicine, 2016, 23(10): 1233-1236.
- [14] 韩钦, 韩红燕. 宫颈癌筛查中 HPV 检测初筛的分流检测[J]. 实用妇产科杂志, 2016, 32(8): 577-580.
HAN Qin, HAN Hongyan. Cervical cancer screening screening test for HPV screening[J]. Journal of Practical Obstetrics and Gynecology, 2016, 32(8): 577-580.
- [15] 刘雪峰, 李堰松. 血清 Chemerin 水平在宫颈上皮内瘤变及宫颈癌中的表达及临床意义[J]. 中国医师杂志, 2016, 18(1): 81-83.
LIU Xuefeng, LI Yansong. The expression and clinical significance of Chemerin in cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer[J]. Journal of Chinese Physicians, 2016, 18(1): 81-83.
- [16] 张婧, 朱明玥. 血清瘦素与宫颈癌发生的相关性[J]. 实用医学杂志, 2015, 31(14): 2357-2359.
ZHANG Jing, ZHU Mingyue. The correlations between the leptin levels and the prevalence of cervical cancer[J]. Journal of Practical Medicine, 2015, 31(14): 2357-2359

收稿日期: 2018-10-15

修回日期: 2018-11-07