

# 宫颈组织免疫组化染色检测 P16/Ki67 的表达在 LSIL 和 ASC-US 中的应用价值

杨海清<sup>1</sup>, 刘蕊婷<sup>1</sup>, 张月茹<sup>1</sup>, 李锡祥<sup>1</sup>, 党鸿蔚<sup>2</sup>, 任艳<sup>2</sup>, 崔晓宾<sup>2</sup>, 刘春霞<sup>2</sup>, 胡建明<sup>2</sup>

(1. 石河子大学医学院, 新疆石河子 832002; 2. 石河子大学医学院第一附属医院, 新疆石河子 832008)

**摘要:** 低级别鳞状上皮内病变 (low-grade squamous intraepithelial lesion, LSIL) 和非典型鳞状细胞 (atypical squamous cells of undetermined significance, ASC-US) 是宫颈病变的常见类型, 临床上主要采用 HPV-DNA 检测对 LSIL 和 ASC-US 进行分流, 但该分流方法存在漏诊率高等问题。目前, 迫切需要一些生物标记物和检测方法来预测 LSIL 和 ASC-US 病例的转归, 实现其分流管理。

**关键词:** 宫颈; P16; Ki67; 低级别鳞状上皮内病变; 非典型鳞状细胞

**中图分类号:** R737.33; R730.43 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2021) 01-001-06

**doi:** 10.3969/j.issn.1671-7414.2021.01.001

## Application Value of Immunohistochemical Staining of Cervical Tissue to Detect the Expression of P16/Ki67 in LSIL and ASC-US

YANG Hai-qing<sup>1</sup>, LIU Rui-ting<sup>1</sup>, ZHANG Yue-ru<sup>1</sup>, LI Xi-xiang<sup>1</sup>, DANG Hong-wei<sup>2</sup>, REN Yan<sup>2</sup>, CUI Xiao-bin<sup>2</sup>, LIU Chun-xia<sup>2</sup>, HU Jian-ming<sup>2</sup>

(1. Shihezi University School of Medicine, Xinjiang Shihezi 832002, China; 2. the First Affiliated Hospital of Medical College of Shihezi University, Xinjiang Shihezi 832008, China)

**Abstract:** Low grade squamous intraepithelial lesion (LSIL) and atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US) are common types of cervical lesion. Clinical determination of LSIL and ASC-US was mainly carried out by HPV-DNA detection, but this triage method has the problem of high rate of missed diagnosis. Nowadays, some biomarkers and detection methods were urgently needed to predict the outcome of LSIL and ASC-US, and achieve its distributive management.

**Keywords:** cervix uteri; P16; Ki67; LSIL; ASC-US

宫颈癌是常见的妇科恶性肿瘤之一, 其发病率在我国女性恶性肿瘤中仅次于乳腺癌, 全球每年宫颈癌的新发病例数大约为 53 万例, 中国的死亡病例数约为 2.6 万例<sup>[1]</sup>, 但宫颈癌的发生需要历经众多阶段, 及时、准确发现宫颈癌前病变, 预测其发展方向并选择恰当的诊治策略具有重要临床意义。宫颈上皮内病变 (cervical intraepithelial neoplasia, CIN) 与宫颈浸润癌密切相关, 是宫颈癌的癌前病变之一, 根据其病变程度可将其分为低级别鳞状上皮内病变 (LSIL, CIN I) 和高级别鳞状上皮内病变 (HSIL, CIN II, CIN III), 其中, 大部分低级别鳞状上皮内病变可自行消退或治愈, 少部分有向更高级别病变甚至宫颈癌发展的风险。未明确意义的非典型鳞状细胞 (atypical squamous cells of undetermined significance, ASC-US) 既可能提示着宫颈发生了 HPV 感染或其他恶性病变, 也可能仅代表炎症等良性反应发生, ASC-US 是细胞学诊断的

灰区。临床对于 LSIL 和 ASC-US 的干预与治疗仍处于困境之中。P16 蛋白和 Ki67 蛋白在细胞中的过表达提示细胞周期混乱, 免疫组织化学染色检测 P16 和 Ki67 阳性与 HR-HPV 感染有关, 大量研究已验证 P16, Ki67 染色在宫颈癌筛查应用中的可行性及检测结果的可靠性。本文对宫颈组织进行免疫组织化学染色检测 P16 和 Ki67 的表达在 LSIL 和 ASC-US 中的应用价值作综述。

### 1 P16 和 Ki67 的功能及其共表达

**1.1 P16 的功能及其表达意义** P16 通常由染色体 9p21 基因编码, 参与细胞周期调控, 发挥细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂的作用。P16 阻断了 CDK4 与 CDK6 介导的 pRb 磷酸化反应, 非磷酸化的 pRb 同转录因子 E2F 结合, 抑制细胞进入 S 期, 从而达到对细胞周期的负性调控作用<sup>[2]</sup>, 反之, 当 P16 基因失活时, CDK4 被细胞周期蛋白结合, 正常的 Rb 蛋白磷酸化抑制机制失调, 转录因子 E2F 与

**基金项目:** 国家自然科学基金 (NO:81760386); 石河子大学大学生研究训练计划资助项目 (SRP110)。

**作者简介:** 杨海清 (1998-), 女, 本科在读, 研究方向: 妇科, E-mail:1642175077@qq.com。

**通讯作者:** 党鸿蔚 (1970-), 女, 主治医师, 石河子大学医学院病理科细胞室负责人, 研究方向: 细胞病理学, E-mail:1518188752@qq.com。

磷酸化的 Rb 解离并活化,是细胞周期的转录基因被激活,形成异常细胞周期。因此正常细胞中 P16 基本不表达,当细胞周期调控机制异常时, P16 增殖活跃, P16 过表达通常提示细胞周期阻滞。在宫颈癌病变发生过程中, HPV 感染并整合至宿主细胞 DNA 致使 E6 和 E7 癌蛋白持续高表达,使细胞周期失衡, P16 蛋白随之呈现过度表达状态<sup>[3]</sup>,因此 P16 过表达可被认为提示了 E7 癌蛋白表达失调,当 P16 过表达并且在细胞内积聚时便提示发生了宫颈癌前病变,其表达可通过免疫组织化学染色方法来进行检测<sup>[4]</sup>。近年来, P16 免疫组织染色法逐渐被推荐用于区分 HSIL 和无关的肿瘤性疾病,研究表明 P16 免疫组化染色可作为预测 CIN 进展的特异性生物标志物<sup>[5]</sup>。但是, HERFS 等<sup>[6]</sup>的报道中指出,仅仅依靠 P16 检测并不能准确诊断宫颈上皮内瘤病变,要想达到明确诊断需要联合其他标记物。

**1.2 Ki67 的功能及其表达意义** Ki67 是一种增殖细胞的相关抗原,由染色体 10q25 基因编码。Ki67 在静止期细胞中基本不表达,而在增殖的细胞中普遍存在表达,在不同的细胞进展周期中发挥着不同的作用。Ki67 免疫组织化学染色阳性通常提示细胞处于细胞周期增殖期,因此它可作为肿瘤细胞增殖的标志物,预测肿瘤的恶性潜能, Ki67 表达越高,肿瘤恶性进展的风险也就越高<sup>[7]</sup>。在宫颈癌中, Ki67 能反映癌细胞的分化程度,对临床肿瘤诊断可起到辅助作用<sup>[8]</sup>, Ki67 标记指数 (LI) 会随着宫颈病变组织学分级的增加而增加<sup>[9]</sup>,同时 Ki67 的表达与病变的严重程度乃至生长速度之间存在一定关联,证实了 Ki67 表达在 HPV 引起的宫颈病变分析中具有一定的应用价值<sup>[10-11]</sup>,目前 Ki67 的检测被广泛作为宫颈癌前病变和其他癌症的辅助诊断<sup>[12]</sup>。

**1.3 P16/Ki67 的共表达** P16 和 Ki67 分别作为肿瘤抑制因子和细胞增殖标记物,在正常状态下 P16 的过表达和 Ki67 的表达相互排斥,通常不会发生于同一宫颈上皮细胞中,如果出现 P16, Ki67 共同表达则意味着高危型 HPV 诱导的细胞周期异常。共表达的 P16 和 Ki67 可作为预测高危型 HPV 诱导细胞转化和 CIN 高级别病变的标志<sup>[12]</sup>,因此免疫组织化学 P16/Ki67 双染检测法可被作为宫颈癌前病变和宫颈癌的筛查诊断手段。

## 2 P16/Ki67 双染检测法与其他方法比较

细胞学检测方法作为宫颈早期筛查手段已作为一项重大公共卫生决策被许多国家所接受并执行,但长期实践表明细胞学检测法在制片、诊断等方面均存在主观性强、依赖医生经验且无法判定 LSIL 和 ASCUS 患者的病变进展方向等不足。关于 P16/

Ki67 双染检测法与细胞学检测法在宫颈病变中的应用价值,不同研究存在不同的观点。WRIGHT 等<sup>[13]</sup>通过对 980 例病例进行 P16/Ki67 双染和 TCT 检测后发现,双染检测法对宫颈 CIN II 和 CIN III 病变诊断的敏感度和特异度均高于 TCT 检测,说明相比细胞学检测法,双染检测法在提高诊断准确度等方面可能具有更好的价值。WRIGHT 等<sup>[13]</sup>人的研究显示双染检测与细胞学检测法相比特异度相似,但其有更高的灵敏度,西班牙的一项研究与此相反, AREÁN-CUNS 等<sup>[14]</sup>的结果显示的是在对 HPV 阳性患者进行分流时,双染检测的灵敏度与细胞学检测方法相当,但其特异度显著超过细胞学检测法,这说明双染检测法在病变检测的灵敏度和特异度方面也存在一定的不稳定性,但总的来说,与细胞学检测方法相比,双染检测法在结果判定等方面相对客观,因而在筛查宫颈病变方面具有更大的潜力。

HPV 检测法是宫颈病变的检测方法之一,它被认为有较强的灵敏度。但 HPV 检测法仅能检测有无病毒,无法区分病毒的一过性感染和持续性感染,而一过性的 HPV 感染在宫颈恶性病变环节不发挥作用,持续性的 HPV 感染才是导致宫颈病变的原因。同时,宫颈病变诊断的目的是判断宫颈是否发生了病变,但 HPV 检测阳性不代表宫颈发生了病变,它仅能说明未来宫颈癌发生的风险增加。HPV DNA 检测用于宫颈癌诊断的灵敏度、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<sup>[15]</sup>。有关研究显示在异常宫颈病变的诊断中, P16/Ki67 双染在不降低灵敏度的同时提高了特异度,相对双染检测法具有更好的诊断效能。WENTZENSEN<sup>[16]</sup>的结果表明,在对 CIN II 及以上病变的诊断中, P16/Ki67 双染法比起 HPV 检测具有更高的特异度。同时,有研究显示,与 HPV 检测相比, P16/Ki67 双染检测法对于异常宫颈病变具有更好地分流能力<sup>[17]</sup>和费用效能<sup>[18]</sup>。

一些将 P16/Ki67 双染检测法、细胞学检测法和 HPV 检测法联合比较的研究也表明, P16/Ki67 双染法在检测宫颈病变时可以作为一种更有价值的检测手段。在 WANG 等<sup>[19]</sup>的研究中, P16/Ki67 双染法对异常宫颈病变检出的灵敏度明显高于 LBC 法和 HPV16/18 基因分型,在 GE 等<sup>[20]</sup>的研究中,双染检测法对 CIN II 及其以上病变的敏感度与 TCT 和高危型 HPV 筛查相当,但特异度显著高于其他两种,与此相同,黄美虹等<sup>[21]</sup>人的研究也证实了双染检测法在诊断 HSIL 时能在不降低灵敏度的同时提高特异度,且具有更高的阳性预测值,这说明双染检测法能够提高宫颈病变诊断的准确性。在对 HPV 检测阳性患者进行分流的应用中,贾漫漫等<sup>[22]</sup>



人证明 P16/Ki67 双染检测法也有较好的效能, 她们的研究以 CIN II 为疾病终点指标, 发现双染检测的灵敏度与 LBC 检测相等, 高于 HPV 检测, 特异度高于其他两种检测方法, 其阳性预测值和阴性预测值与其他两种方法相比也更占有优势, 具有更好地分流效能。

### 3 免疫组化染色检测 P16, Ki67 在 LSIL 中表达的应用

根据美国国家综合癌症网络 (NCCN) 宫颈癌筛查指南, LSIL 病例的治疗以临床观察为主<sup>[7]</sup>, 对 LSIL 的积极治疗可能导致了医疗资源的浪费, 造成患者的心理负担, 消极治疗又可能导致癌前病变进展为癌症, 但因约 10% 的 LSIL 会进展为 HSIL, 寻找一种适宜手段合理管理 LSIL 病例势在必行。

**3.1 P16 在 LSIL 中的应用价值** 多项研究表明, P16 免疫组织化学染色的阴阳性结果和阳性表达率对 LSIL 的进展倾向有预测价值。马新义等<sup>[7]</sup> 在研究过程中收集了 84 例 LSIL 病变病例和 22 例良性反应病例, 他们发现在 LSIL 病例中, P16 的阳性表达率高于宫颈正常和炎症病例, 这提示了 P16 可以作为区分 LSIL 和良性反应性改变的鉴别诊断因子。SARI 等<sup>[23]</sup> 人的研究提示在低级别宫颈上皮内瘤变中, P16 染色弥漫阳性病例更倾向于发展至高级别病变, P16 染色阴性则存在较高的倒退倾向, BENEVOLO 和 CHAROONWATANA 等<sup>[24-25]</sup> 的研究与此相同, BENEVOLO 等<sup>[24]</sup> 的研究发现 P16 染色弥漫阳性的 LSIL 病例有更高地可能性向高级别进展, CHAROONWATANA 等<sup>[25]</sup> 对 96 例 LSIL 的随访结果显示 P16 染色结果为阴性的病例仅有 3.6% 进展为高级别病变, 这说明宫颈组织 P16 染色结果对评估 LSIL 病变是否会向更高级别病变发展有着重要作用。另外一些研究证明, P16 染色的阳性率越高, LSIL 病例进展的可能性越大。马新义等<sup>[7]</sup> 在对 84 例 LSIL 随访 12 个月后发现, LSIL 进展组病例中 P16 阳性表达率为 76.9%, 高于持续组 (25.0%) 和消退组 (19.1%); NEGRI 等<sup>[26]</sup> 的研究与此相似, 在对 LSIL 进行随访后, 他们发现 P16 阴性和弥漫阳性的 LSIL 病变分别有 71.4% 和 37.8% 回归, 而 28.6% 和 62.2% 的阴性和弥漫阳性的 CIN I 病变进展为高级别病变, 这提示 P16 染色阳性率对判断 LSIL 病人在后期是否会向高级别病变进展具有预测作用。

**3.2 Ki67 在 LSIL 中的应用价值** Ki67 可作为宫颈病变的标记物, 其染色结果也可提示 LSIL 病例发展倾向。马新义等<sup>[7]</sup> 的研究同时显示 Ki67 阳性表达率均高于宫颈正常和炎症病例, Ki67 可以作为区分 LSIL 和良性反应性改变的鉴别诊断因子。

KRUSE 及其团队<sup>[27]</sup> 随访了 44 例 LSIL 病例, 发现 Ki67 染色结果预测 LSIL 发生进展的灵敏度为 100%, 特异度为 56%, 说明大部分的进展病例是能通过 Ki67 染色结果预测到的。马新义等<sup>[7]</sup> 在后期随访后发现 LSIL 进展组 Ki67 阳性表达率高于持续组和消退组, 赖婷等<sup>[28]</sup> 的研究与此相似也显示了 LSIL 进展患者的组织中 Ki67 的阳性表达率也明显高于 LSIL 未进展组, 由此可以看出, Ki67 的阳性表达率越高, LSIL 病例进展为高级别病例的可能性也就越大。ALSHENAWY 等<sup>[29]</sup> 人则发现 Ki67 的表达随 CIN 等级升高逐渐增加, 癌症组织中, Ki67 的表达率达到 100%, 因此, 不难得出结论, Ki67 的表达率可能是评估 LSIL 病变的有效预测因子。

**3.3 P16/Ki67 双染在 LSIL 中的应用价值** 国内外的多项研究表明 P16/Ki67 双染在 LSIL 中的转归具有预测意义。邱晓阳等<sup>[30]</sup> 通过对 LSIL 病例进行随访并结局分为进展、持续和消退三组, 他们发现 P16/Ki67 双染阳性的 LSIL 病变进展率是阴性的 3 倍, 双染阳性诊断 LSIL 病变持续率是阴性的 1.2 倍, 黄美虹等<sup>[23]</sup> 使用了相似的研究方法, 她们的研究显示 LSIL 病变进展的病例中, P16/Ki67 双染阳性病变进展是阴性的 2 倍, 这说明双染结果阳性可作为 LSIL 病例会发生进展的指征。在 VRDOLJAK-MOZETIC 等<sup>[31]</sup> 的研究中 P16/Ki67 阳性病例的进展率和阴性进展率分别为 30.8% 和 4.3%, 显著高于阴性病例的进展率, 也同样证实了 P16/Ki67 双染检测法对 LSIL 病例转归具有预测作用。此外, 也有很多研究表明, P16/Ki67 双染法对从 LSIL 病例中筛出高级病变有较好的特异度。LIAO 等<sup>[32]</sup> 表明 P16/Ki-67 双染可用于在低级别宫颈病变中诊断高级别病变, 周小会等<sup>[33]</sup> 在研究 P16/Ki67 双染在 LSIL 病例中筛查出 HSIL 病例的价值时指出, 虽然双染检测法的灵敏度与阴性预测值只与高危型人乳头瘤病毒 (HR-HPV) 检测相当, 但其特异度和阳性预测值显著超过了 HR-HPV 检测; 欧洲一项纳入了 27 349 例女性的研究<sup>[34]</sup> 也同样显示 P16/Ki67 双染在从 LSIL 病例中检出 HSIL 病例有较高阳性预测值。可见 P16/Ki67 联合染色对预测 LSIL 病变的转归以及从 LSIL 病变中筛检出高级别病变皆有较高的效能。

### 4 免疫组化染色检测 P16, Ki67 表达在 ASCUS 中的应用

在宫颈细胞检查中可经常观察到非典型鳞状细胞 (atypical squamous cells of undetermined significance, ASCUS), 其细胞异常特征明显多于炎症细胞改变, 但数量和质量不足以诊断为 CIN, 故成为细胞学诊断中的灰区。ASCUS 病例恶变的频率在 1.6% 和 9.0% 之间<sup>[35]</sup>, 如果 ASCUS 不能有效分流

则会错过最佳治疗时机,病变可能会继续发展到更高级别或鳞状细胞癌。然而,ZHU等<sup>[36]</sup>研究发现,在ASCUS中,CIN II+仅占18.0%,CIN III+仅占8.3%,且大多数ASCUS是CIN I或宫颈炎,如果所有ASCUS患者接受阴道镜检查则会过度治疗ASCUS。

目前针对检测到ASCUS的患者,临床管理策略是从中分流宫颈上皮内瘤变2级及以上(CIN II+)病变,主要采用HR-HPV检测法,但此法存在特异度低、阳性预测值低等问题。国内外很多研究表明P16/Ki67双染法比HR-HPV检测法更能提高诊断的特异度,在ZHU等<sup>[36]</sup>人的研究中,共有300例ASCUS患者接受了宫颈组织病理学诊断,HPV-DNA检测总阳性率为85.3%,P16/Ki67免疫细胞化学检测阳性率为32.0%,说明用P16/Ki67双染法代替HPV-DNA检测对ASCUS进行分型,可使阴道镜检查的转诊率降低53.3%。有研究<sup>[37-39]</sup>在对ASCUS患者进行分诊时发现,P16/Ki67对CIN II+的敏感度为86.36%,对CIN III+的敏感度为83.33%,与HR-HPV相似,而P16/Ki67的特异度均高于HR-HPV,提示P16/Ki67双染检测可作为我国宫颈癌筛查的有效方法。马春华等<sup>[40]</sup>人研究双染检测法在ASCUS的分流作用时发现,P16/Ki67双染检测法在检测诊断CIN II和CIN III病变时灵敏度(阳性符合率)达到了92%,特异度(阴性符合率)达到67.6%,双染检测结果与组织病理学结果符合率高。可见P16/Ki67双染检测能够优化临床医师对ASCUS患者的分层管理。

## 5 小结

综上所述,目前大部分研究证实了检测P16、Ki67蛋白在宫颈上皮内病变中的表达对LSIL病例的分流及预测转归具有意义;P16/Ki67免疫组织化学双染法对LSIL病例和ASCUS病例的分流有重要的临床价值。P16上皮弥漫阳性、Ki67高表达提示为高级别鳞状上皮内病变或鳞癌,在宫颈病变的诊断中,在形态学的基础上,辅以P16、Ki67免疫组化标记物检测,帮助实现宫颈病变判读、预测,促进临床医师对患者合理分流、分层管理。

## 参考文献:

- [1] BENARD V B, GREEK A, JACKSON J E, et al. Overview of centers for disease control and prevention's case investigation of cervical cancer study [J]. Journal of Women's Health (2002),2019,28(7):890-896.
- [2] SARMA U, BISWAS I, DAS A, et al. p16INK4a expression in cervical lesions correlates with histologic grading - a tertiary level medical facility based retrospective study[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2017, 18(10):2643-2647.
- [3] 徐书航,化定超,王新宇.生物标志物在子宫颈癌筛查中的应用进展[J].浙江医学,2019,41(8):854-858. XU Shuhang, HUA Dingchao, WANG Xinyu. Advances in the application of biomarkers in cervical cancer screening[J]. Zhejiang Medical Journal, 2019,41(8):854-858.
- [4] 马希,郝敏.P16、Ki67及FR $\alpha$ 预测低度宫颈上皮内瘤变转归的研究进展[J].现代肿瘤医学,2020,28(12):2168-2172. MA Xi, HAO Min. The research progress of the predictive effect of p16,Ki67 and FR  $\alpha$  on the evolution of low grade cervical intraepithelial neoplasia [J]. Journal of Modern Oncology, 2020,28(12):2168-2172.
- [5] ZHANG Xiaobo, SHEN Danhua. p16INK4a and Ki-67 measurement predict progression of cervical low-grade squamous intraepithelial lesion[J]. International Journal of Clinical and Experimental Pathology, 2018, 11(8):4109-4116.
- [6] HERFS M, YAMAMOTO Y, LAURY A, et al. A discrete population of squamocolumnar junction cells implicated in the pathogenesis of cervical cancer [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America,2012,109(26):10516-10521.
- [7] 马新义,许励,王桂花.P16和Ki67在宫颈低级别鳞状上皮内病变中的表达及与预后的关系[J].健康研究,2020,40(2):193-196. MA Xinyi, XU Li, WANG Guihua. Expression of P16 and Ki-67 in LSIL/CIN1 and its relationship with prognosis [J]. Health Research, 2020,40(2):193-196.
- [8] 周静,李智,周玉,等.宫颈癌组织中Ep-CAM和Ki67的表达及临床意义[J].现代检验医学杂志,2019,34(6):24-27. ZHOU Jing, LI Zhi, ZHOU Yu, et al. Expression and clinic value of Ep-CAM and Ki67 in the cervical carcinoma tissue[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2019,34(6):24-27.
- [9] SANGWAIYA A, GILL M, BAIRWA S, et al. Utility of P16/INK4a and Ki67 in preneoplastic and neoplastic lesions of cervix [J]. Iranian Journal of Pathology, 2018,13(3):308-316.
- [10] SARIAN L O, DERCHAIN S F, YOSHIDA A, et al. Expression of cyclooxygenase-2 (COX-2) and Ki67 as related to disease severity and HPV detection in squamous lesions of the cervix[J]. Gynecologic Oncology, 2006,102 (3):537-541.
- [11] CALIL L N, EDELWEISS M I A, MEURER L, et al. p16 INK4a and Ki67 expression in normal, dysplastic and neoplastic uterine cervical epithelium and human papillomavirus (HPV) infection[J]. Pathology, Research and Practice, 2014,210(8):482-487.
- [12] YU Li, FEI Lingyan, LIU Xubin, et al. Application of P16/Ki67 dual-staining cytology in cervical cancers [J]. Journal of Cancer, 2019,10(12):2654-2660.
- [13] WRIGHT T C, BEHRENS C M, RANGER-MOORE J, et al. Triaging HPV positive women with P16/Ki67 dual-stained cytology: Results from a sub-study nested into the ATHENA trial[J]. Gynecol

- Oncol,2017,144(1):51-56.
- [14] AREÁN-CUNS C, MERCADO-GUTIÉRREZ M, PANIELLO-ALASTRUEY I, et al. Dual staining for P16/Ki67 is a more specific test than cytology for triage of HPV-positive women[J]. Virchows Archiv, 2018,473(5):599-606.
- [15] 陈慎,杜明君,宋雅琴. 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[J]. 现代检验医学杂志,2019,34(3):42-46.
- CHEN Shen,DU Mingjun,SONG Yaqin.Value of combined detection of HPV DNA and serum levels of chemerin and leptin in early diagnosis of cervical cancer [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2019,34(3):42-46.
- [16] WENTZENSEN N, SCHWARTZ L, ZUNA R E, et al. Performance of p16/Ki-67 immunostaining to detect cervical cancer precursors in a colposcopy referral population [J]. Clinical Cancer Research,2012, 18(15):4154-62.
- [17] ZIEMKE P, MARQUARDT K, GRIESSER H. Predictive value of the combined p16 and Ki-67 immunocytochemistry in low-grade squamous intraepithelial lesions[J].Actacytologica,2014,58(5):489-494.
- [18] KILLEEN J L, DYE T, GRACE C,et al. Improved abnormal Pap smear triage using cervical cancer biomarkers[J]. Journal of Lower Genital Tract Disease,2014,18(1):1-7.
- [19] WANG Hairui, LI Yucong, GUO Huiqin,et al.A cocktail of P16INK4a and Ki67, P16INK4a and minichromosome maintenance protein 2 as triage tests for human papillomavirus primarycervical cancer screening[J].Oncotarget,2017,8(48):83890-83899.
- [20] GE Xuefei, ZHANG Ruiyi, YOU Ke, et al. Valuation of P16/Ki67 dual-stained cytology for detecting ervical precancerous disease[J].Chinese Journal of Family Planning,2017,25(12):855-859.
- [21] 黄美虹,许荣海,洪巧莲,等.P16/Ki67 联合双染在宫颈病变筛查中的分流意义[J].中国妇幼保健,2020,35(12):2174-2176.
- HUANG Meihong, XU Ronghai, HONG Qiaolian , et al. Shunt significance of p16/Ki67 double staining test in cervical lesions screening[J]. Maternal & Child Health Care of China, 2020,35(12):2174-2176..
- [22] 贾漫漫,赵冬梅,郭珍,等.P16/Ki67 双染检测在高危型人乳头瘤病毒阳性人群中的分流效果评价[J].中华预防医学杂志,2020,54(2):192-197.
- JIA Manman, ZHAO Dongmei, GUO Zhen, et al. Evaluation the triage performance of p16/Ki-67 dual staining for HR-HPV positive women [J]. Chinese Journal of Preventive Medicine, 2020,54(2):192-197.
- [23] SARI A F, SAFAEI A, POURJABALI M, et al. Evaluation of Ki67, p16 and CK17 markers in differentiating cervical intraepithelial neoplasia and benign lesions[J]. Iranian Journal of Medical Sciences, 2013, 38(1):15-21.
- [24] BENEVOLO M , Mottotese M , Marandino F , et al. Immunohistochemical expression of p16<sup>-sup>INK4a</sup> is predictive of HR-HPV infection in cervical low-grade lesions[J]. Modern Pathology,2006,19(3):384-391.
- [25] CHAROONWATANA T, BOONLIKIT S, YANARANOP M. Progression of precancerous cervical lesion predicted by P16 protein immunohistochemistry in rajavithi hospital[J]. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, 2019, 20(6):1809-1815.
- [26] NEGRI G, VITTADELLO F, ROMANO F, et al. P16(INK4a) expression and progression risk of low-grade intraepithelial neoplasia of the cervix uteri[J]. Virchows Archiv, 2004, 445(6): 616-620.
- [27] KRUSE A J, BAAK J P, JANSSEN E A,et al. Low-and high-risk CIN 1 and 2 lesions: prospective predictive value of grade, HPV, and Ki67 immuno-quantitative variables[J].J Pathol,2003,199(4):462-470.
- [28] 赖婷,朱燕,陈琳,等.HPV E6/E7 mRNA, P16, Ki67 在低级别宫颈鳞状上皮病变中的表达及意义[J].癌症进展,2020,18(2): 168-171.
- LAI Ting, ZHU Yan, CHEN Lin, et al. Expression and significance of human papilloma virus E6/E7 mRNA,p16 and Ki-67 in low-grade squamous intraepithelial lesion[J]. Oncology Progress, 2020,18(2):168-171.
- [29] ALSHENAWY H A . Evaluation of P16, human papillomavirus capsid protein L1 and Ki67 in cervical intraepithelial lesions: Potential utility in diagnosis and prognosis [J]. Pathology - Research and Practice, 2014, 210(12):916-921.
- [30] 邱晓阳,王少洪,郑璟,等.免疫细胞化学 P16/Ki67 双染检测对宫颈细胞学阴性且 HR-HPV 阳性病例的分流作用及组织学 LSIL 的转归预测价值[J].中国癌症杂志,2020,30(7):512-518.
- QIU Xiaoyang,WANG Shaohong, ZHENG Jing, et al. Predictive value of immunocytochemical p16/Ki-67 double staining for cervical cytology negative and HR-HPV positive shunting and histological LSIL prognosis[J]. China Oncology , 2020,30(7):512-518.
- [31] VRDOLJAK-MOZETIĆ D, KRAŠEVIĆ M, VERŠA OSTOJIĆ D, et al. HPV16 genotype, P16/Ki67 dual staining and koilocytic morphology as potential predictors of the clinical outcome for cervical low-grade squamous intraepithelial lesions [J].Cytopathology, 2015, 26(1):10-18..
- [32] LIAO Guangdong,KANG Leni,LI Jing,et al. The effect of P16/Ki67 and P16/mcm2 on the detection of cervical intraepithelial neoplasia: a prospective study from China [J].International Journal of Clinical and Experimental Pathology, 2018,11(8):4101-4108.
- [33] 周小会,王科芳,史艳丰,等.免疫细胞化学 P16/Ki67 双染法在宫颈不典型鳞状上皮细胞及低级别鳞状上皮内病变中的应用价值[J].中国妇幼保健,2019,34(21):5036-5038.
- ZHOU Xiaohui, WANG Kefang, SHI Yanfeng, et al. Application value of immunocytochemical P16/Ki67 double staining in cervical atypical squamous epithelial cells and low-grade squamous intraepithelial lesions[J]. Maternal & Child Health Care of China , 2019,34(21):5036-5038.