

宫颈癌患者血清 LCN2 水平表达与 HPV 病毒载量及临床分期的相关研究

方 芳, 吴 玲, 魏善闯, 胡林义, 张春花 (淮安市妇幼保健院妇科, 江苏淮安 223002)

摘要: 目的 探究宫颈癌患者血清脂质运载蛋白 2 (lipocalin 2, LCN2) 水平, 分析其与高危型人乳头瘤病毒 (high risk-human papilloma virus, HR-HPV) 病毒载量及临床分期的相关性。方法 选取 2019 年 4 月~2021 年 2 月淮安市妇幼保健院收治的宫颈癌患者 64 例为研究对象 (宫颈癌组), 另选取同期治疗的宫颈上皮内瘤变患者 60 例 (宫颈上皮内瘤变组) 和体检健康女性 69 例 (正常对照组)。采用第二代杂交捕获技术 (hybrid capture II, HC-II) 进行 HR-HPV 病毒载量检测, 采用酶联免疫吸附试验 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 法检测血清 LCN2 水平, 采用 Pearson 法分析宫颈上皮内瘤变和宫颈癌患者 HR-HPV 病毒载量与血清 LCN2 水平相关性; 采用受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线分析 HR-HPV 病毒载量与血清 LCN2 水平对宫颈癌的诊断效能。结果 宫颈癌组、宫颈上皮内瘤变组、正常对照组 HR-HPV 病毒载量 ($1\ 173.51 \pm 264.37$, 669.61 ± 123.92 , 0.52 ± 0.15 RLU/CO) 及血清 LCN2 水平 (84.16 ± 26.95 , 43.67 ± 13.82 , 12.05 ± 4.31 pg/ml) 依次降低, 差异有统计学意义 ($F=825.576$, 282.028 , 均 $P=0.000$)。宫颈上皮内瘤变及宫颈癌患者 HR-HPV 病毒载量与血清 LCN2 水平均呈正相关 ($r=0.386$, $P=0.002$; $r=0.375$, $P=0.003$)。HR-HPV 病毒载量与血清 LCN2 水平联合检测对宫颈癌诊断的曲线下面积为 0.872 (95%CI: 0.790~0.928), 敏感度和特异度分别为 90.19% 和 83.00%。FIGO 分期 I, II 和 III 期患者 HR-HPV 病毒载量 ($1\ 018.82 \pm 101.27$, $1\ 181.64 \pm 124.73$, $1\ 294.37 \pm 113.06$ RLU/CO) 及血清 LCN2 水平 (66.55 ± 10.18 , 85.05 ± 15.66 , 98.04 ± 13.07) pg/ml 依次明显升高, 差异有统计学意义 ($F=28.574$, 29.060 , 均 $P=0.000$)。脉管浸润阳性、淋巴结转移患者 HR-HPV 病毒载量 ($1\ 293.51 \pm 113.17$, $1\ 294.37 \pm 113.06$ RLU/CO) 及血清 LCN2 水平 (97.31 ± 18.63 , 98.04 ± 13.07) pg/ml 明显高于脉管浸润阴性 ($1\ 101.05 \pm 139.84$ RLU/CO, 76.27 ± 12.06 pg/ml) 和无淋巴结转移患者 ($1\ 129.23 \pm 117.51$ RLU/CO, 79.14 ± 14.27 pg/ml), 差异均有统计学意义 ($F=5.851$, 4.619 , 3.927 , 3.722 , 均 $P=0.000$)。结论 宫颈癌患者血清 LCN2 水平明显升高, 与 HR-HPV 病毒载量升高、FIGO 分期升高、脉管浸润及淋巴结转移等进展有关, 可能作为标志物预示宫颈癌的发生发展。

关键词: 宫颈癌; 脂质运载蛋白 2; 高危型人乳头瘤病毒载量

中图分类号: R737.33; R730.43 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2022) 02-080-06

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2022.02.017

Correlation of Expression of Serum LCN2 Level with HPV Load and Clinical Stage in Patients with Cervical Cancer

FANG Fang, WU Ling, WEI Shan-chuang, HU Lin-yi, ZHANG Chun-hua

(Department of Gynecology, Huaian Maternal and Child Health Hospital, Jiangsu Huaian 223002, China)

Abstract: **Objective** To investigate the expression level of serum lipocalin 2 (LCN2) in patients with cervical cancer, and analyze the correlation between LCN2 and the viral load, clinical stage of high risk-human papilloma virus (HR-HPV). **Methods** From April 2019 to February 2021, 64 patients with cervical cancer in Huaian Maternal and Child Health Hospital were selected as the study objects (cervical cancer group). In addition, 60 cases of cervical intraepithelial neoplasia treated in the hospital at the same time (cervical intraepithelial neoplasia group) and 69 healthy women (normal control group) were selected. The second generation hybrid capture II (HC-II) was used to detect the viral load of HR-HPV, the expression level of serum LCN2 was detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Pearson method was used to analyze the correlation between HR-HPV load and serum LCN2 level in patients with cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer. In addition, receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the diagnostic efficacy of HR-HPV viral load and serum LCN2 level for cervical cancer. **Results** HR-HPV viral load (1173.51 ± 264.37 , 669.61 ± 123.92 , 0.52 ± 0.15 RLU/CO) and serum LCN2 level (84.16 ± 26.95 , 43.67 ± 13.82 , 12.05 ± 4.31 pg/ml) in cervical cancer group, cervical intraepithelial neoplasia group and

基金项目: 江苏省妇幼健康重点学科与建设项目 (编号 FXK201762); 江苏省妇幼健康重点人才、青年人才项目 (编号 FRC201728)。

作者简介: 方芳 (1982-), 女, 本科, 副主任医师, 研究方向: 妇科肿瘤, E-mail: fangfang2659@163.com。

通讯作者: 张春花 (1977-), 女, 硕士, 副主任医师, 研究方向: 妇科肿瘤, E-mail: hafyzh@126.com。

normal control group decreased in turn, the differences were statistically significant ($F=825.576, 282.028$, all $P=0.000$). There was a positive correlation between HR-HPV viral load and serum LCN2 level in cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer ($r=0.386, P=0.002$; $r=0.375, P=0.003$). The area under the curve of HR-HPV viral load combined with serum LCN2 level in the diagnosis of cervical cancer was 0.872 (95% CI: 0.790 ~ 0.928), the sensitivity and the specificity were 90.19% and 83.00%, respectively. The HR-HPV viral load ($1\ 018.82 \pm 101.27, 1\ 181.64 \pm 124.73, 1\ 294.37 \pm 113.06$ RLU/CO) and serum LCN2 level ($66.55 \pm 10.18, 85.05 \pm 15.66, 98.04 \pm 13.07$ pg/ml) in patients with FIGO stage I, II and III were significantly increased in turn, the differences were statistically significant ($F=28.574, 29.060$, all $P=0.000$). The HR-HPV viral load and serum LCN2 level in patients with positive vessel infiltration ($1\ 293.51 \pm 113.17, 1\ 294.37 \pm 113.06$ RLU/CO) and lymph node metastasis ($97.31 \pm 18.63, 98.04 \pm 13.07$ pg/ml) were significantly higher than those in patients with negative vessel infiltration ($1\ 101.05 \pm 139.84$ RLU/CO, 76.27 ± 12.06 pg/ml) and non lymph node metastasis ($1\ 129.23 \pm 117.51$ RLU/CO, 79.14 ± 14.27 pg/ml), the differences were statistically significant ($F=5.851, 4.619, 3.927, 3.722$, all $P=0.000$). **Conclusion** The level of serum LCN2 in patients with cervical cancer was significantly higher, which was related to the increase of HR-HPV viral load, the increase of FIGO stage, vascular invasion, lymph node metastasis and so on. It may be used as a marker to predict the occurrence and development of cervical cancer.

Keywords: cervical cancer; lipocalin 2; high risk human papilloma virus load

宫颈癌是女性常见恶性肿瘤之一,发病率和死亡率呈较高水平^[1],严重影响女性健康和生命安全。尽管近年来临床在治疗及预防方面取得了明显进展,但中晚期宫颈癌患者的年生存率仍处于较低水平^[2],因此探究宫颈癌发生发展中影响因子和机制并应用于临床是当前研究重点。研究发现,高危型人乳头瘤病毒(high risk-human papilloma virus, HR-HPV)是宫颈癌主要致病因素之一,且高HR-HPV病毒载量宫颈癌患者5年生存率明显降低、复发率增加^[3]。脂质运载蛋白2(lipocalin 2, LCN2)是一种分泌型糖蛋白,与肿瘤发生发展有关^[4]。研究发现高表达的LCN2与乳腺癌、卵巢癌等肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移有一定关系^[5]。而LCN2与宫颈癌发生发展关系尚不清楚,因此本研究检测宫颈癌及癌前病变患者血清中LCN2水平,通过分析其与HR-HPV病毒载量和临床分期关系,探究其在宫颈癌进展中的意义。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取2019年4月~2021年2月淮安市妇幼保健院收治的宫颈癌患者64例为研究对象(宫颈癌组),患者年龄32~53岁,平均年龄 41.89 ± 6.54 岁,平均身体质量指数(body mass index, BMI)为 22.72 ± 2.34 kg/m²;已婚47例;平均生产次数 1.86 ± 0.65 次;绝经33例;平均病程 8.95 ± 2.31 个月; <45岁有26例, ≥45岁有38例;肿瘤直径: <4 cm有39例, ≥4 cm有25例;病理类型:腺癌11例,鳞癌53例;分化程度:高分化18例,中分化25例,低分化21例;FIGO分期^[6]: I期35例, II期20例, III期9例;脉管浸润:阳性44例,阴性20例;有淋巴结转移9例,无淋巴结转移55例。纳入标准:①经临床及病理切片检查,确诊为宫颈癌^[6];②有性生活史;③入组前

未进行放、化疗等治疗。排除标准:①并发糖尿病、心血管疾病和自身免疫性疾病患者;②并发其他部位恶性肿瘤患者;③妊娠期患者。

另选取同期在本院治疗的宫颈上皮内瘤变患者60例作为宫颈上皮内瘤变组,年龄31~53岁,平均年龄 41.22 ± 6.03 岁;平均BMI为 22.41 ± 2.05 kg/m²;已婚45例,平均生产次数 1.65 ± 0.57 次;绝经32例,平均病程 9.36 ± 2.64 个月。纳入经液基细胞学及阴道镜活检,确诊为宫颈上皮内瘤变患者;排除并发恶性肿瘤、自身免疫性疾病等患者及妊娠期患者。选取体检健康女性69例作为正常对照组,年龄32~51岁,平均年龄 41.35 ± 6.28 岁;平均BMI为 22.38 ± 2.01 kg/m²;已婚49例,平均生产次数 1.67 ± 0.59 次;绝经36例。宫颈癌组、宫颈上皮内瘤变组及正常对照组年龄、BMI,生产次数及已婚、绝经比例比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经淮安市妇幼保健院伦理委员会批准同意,所有研究对象均签署知情同意书。

1.2 仪器与试剂 SS752-500型低温高速离心机购自河北慧采科技有限公司;HR-HPV病毒载量检测试剂盒(批号5198-1220)购自德国Qiagen公司;人酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) LCN2试剂盒(批号ab113326)购自美国Abcam公司。

1.3 方法

1.3.1 样本采集:入组宫颈癌及宫颈上皮内瘤变患者于入院后第2天清晨空腹采集外周静脉血5 ml(正常对照组于体检时清晨采集),4℃及4 000 r/min离心15 min(离心半径10 cm)后收集上清液(即血清),于-80℃条件下保存备用。

1.3.2 HR-HPV病毒载量检测:受试者于月经过后3~7天时采集宫颈上皮细胞于4℃保存待测。采用

第二代杂交捕获技术 (hybrid capture II, HC-II) 进行 HR-HPV 病毒载量检测, 严格按照试剂盒说明书进行操作。检测结果以病毒载量 < 1.0 RLU/CO 为阴性, ≥ 1.0 RLU/CO 为阳性; < 500 RLU/CO 为低载量, $500 \sim 1000$ RLU/CO 为中载量, > 1000 RLU/CO 为高载量^[7]。

1.3.3 血清 LCN2 水平检测: 采用 ELISA 法检测血清 LCN2 水平, 严格按照试剂盒说明书进行操作。

1.4 统计学分析 使用 SPSS 24.0 软件对本研究中数据进行分析, 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间比较采用独立样本 t 检验, 多组间比较采用单因素方差分析, 有统计学意义者进行两两比较采用 SNK- q 检验; 计数资料用 n (%) 表示, 采用 χ^2 检验; 采用 Pearson 法分析宫颈上皮内瘤变

和宫颈癌患者 HR-HPV 病毒载量与血清 LCN2 水平相关性; 采用受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线分析 HR-HPV 病毒载量与血清 LCN2 水平对宫颈癌的诊断效能。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 宫颈癌组、宫颈上皮内瘤变组及正常对照组 HR-HPV 病毒载量及血清 LCN2 水平比较 见表 1。宫颈癌组患者 HR-HPV 病毒载量及血清 LCN2 水平均明显高于宫颈上皮内瘤变组和正常对照组 ($t=23.723, 57.182, 18.193, 33.549$, 均 $P=0.000$); 宫颈上皮内瘤变组患者 HR-HPV 病毒载量及血清 LCN2 水平均明显高于正常对照组 ($t=32.06, 14.463$, $P=0.000$)。

表 1 各组患者 HR-HPV 病毒载量及血清 LCN2 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	宫颈癌组 ($n=64$)	宫颈上皮内瘤变组 ($n=60$)	正常对照组 ($n=69$)	F	P
HR-HPV 病毒载量 (RLU/CO)	1173.51 \pm 264.37	669.61 \pm 123.92	0.52 \pm 0.15	825.576	0.000
LCN2 (pg/ml)	84.16 \pm 26.95	43.67 \pm 13.82	12.05 \pm 4.31	282.028	0.000

2.2 宫颈上皮内瘤变和宫颈癌患者 HR-HPV 病毒载量与血清 LCN2 水平的相关性 宫颈上皮内瘤变及宫颈癌患者 HR-HPV 病毒载量与血清 LCN2 水平均呈正相关 ($r=0.386, P=0.002$; $r=0.375, P=0.003$)。

2.3 HR-HPV 病毒载量与血清 LCN2 水平对宫颈癌的诊断效能分析 见图 1。HR-HPV 病毒载量对宫颈癌诊断的曲线下面积为 0.780 (95%CI: 0.689 ~ 0.856), 当 HR-HPV 病毒载量取截断值 898.73 RLU/CO 时, 敏感度和特异度分别为 76.56% 和 85.00%。血清 LCN2 对宫颈癌诊断的曲线下面积为 0.756 (95%CI: 0.662 ~ 0.835), 当血清 LCN2 取截断值 65.71 pg/ml 时, 敏感度和特异度分别为 73.44% 和 87.50%。二者联合检测对宫颈癌诊断的曲线下面积为 0.872 (95%CI: 0.790 ~ 0.928), 敏感度和特异度分别为 90.19% 和 83.00%。

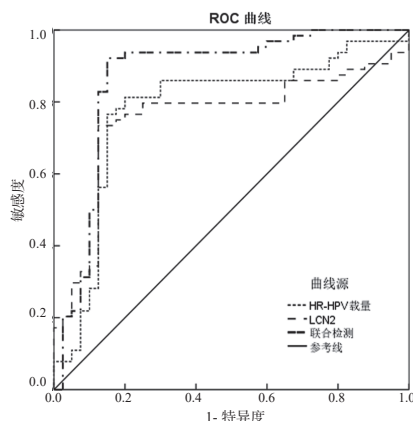


图 1 HR-HPV 病毒载量与血清 LCN2 水平对宫颈癌诊断效能的 ROC 曲线

2.4 HR-HPV 病毒载量、血清 LCN2 水平与宫颈癌患者临床病理特征关系 见表 2。不同年龄、肿瘤直径、病理类型、分化程度宫颈癌患者 HR-HPV 病毒载量及血清 LCN2 水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。FIGO 分期 I, II 及 III 期患者 HR-HPV 病毒载量及血清 LCN2 水平依次明显升高 ($P < 0.05$)。脉管浸润阳性、淋巴结转移患者 HR-HPV 病毒载量及血清 LCN2 水平明显高于脉管浸润阴性、无淋巴结转移患者 ($P < 0.05$)。

3 讨论

HR-HPV 主要包括 HPV16 和 HPV18 两种, HR-HPV 感染是影响癌前病变和宫颈癌发生的关键因素^[8-9], 研究报道, 全球约 80% 的女性被证实为 HPV 阳性, 但大部分可自行消除, 只有少数会持续性进展, 最终仅 1% 会发展为宫颈癌, 因此 HR-HPV 长期反复感染是宫颈细胞发生病变的主要原因^[10]。

研究表明, HPV 16 及 HPV18 等 HR-HPV 病毒载量变化与宫颈病变程度密切相关, 可作为 HPV 阳性女性的二次筛查指标^[11-12]。宫颈癌患者 HR-HPV 病毒载量明显高于宫颈上皮内瘤变患者, 是 HPV 感染引起的宫颈病变严重程度的评估指标^[13]。本研究结果显示, 宫颈癌组患者 HR-HPV 病毒载量明显高于宫颈上皮内瘤变组和正常对照组, 且宫颈上皮内瘤变组患者 HR-HPV 病毒载量明显高于正常对照组, 提示 HR-HPV 病毒载量变化与宫颈病变严重程度密切相关, 可能预示宫颈癌发生。HR-HPV 可能通过感染上皮基底层角质细胞, 刺激细胞异常

分裂并引起宫颈上皮内瘤变^[14]；同时 HR-HPV 基因表达可使抑癌基因 p53 等失去活性，促进宫颈癌发生^[15]。

表 2 HR-HPV 病毒载量、血清 LCN2 水平与宫颈癌患者临床病理特征关系 ($\bar{x} \pm s$)

类 别	<i>n</i>	HR-HPV 病毒载量 (RLU/CO)	<i>t/F</i>	<i>P</i>	LCN2 (pg/ml)	<i>t/F</i>	<i>P</i>	
年 龄 (岁)	< 45	26	1 193.62 ± 157.51	0.849	0.399	83.21 ± 27.72	0.214	0.831
	≥ 45	38	1 162.52 ± 134.03			84.66 ± 25.91		
肿瘤直径 (cm)	< 4	39	1 157.57 ± 139.82	0.810	0.421	83.04 ± 25.37	0.296	0.768
	≥ 4	25	1 185.51 ± 125.95			85.03 ± 27.54		
病理类型	腺癌	11	1 201.27 ± 142.29	0.774	0.442	84.79 ± 26.83	0.084	0.933
	鳞癌	53	1 167.19 ± 131.06			84.03 ± 27.46		
分化程度	高	18	1 139.22 ± 186.31	0.415	0.662	83.13 ± 21.38	0.034	0.966
	中	25	1 178.13 ± 221.57			84.23 ± 22.04		
	低	21	1 196.58 ± 179.82			84.96 ± 21.84		
FIGO 分期	I	35	1 018.82 ± 101.27	28.574	0.000	66.55 ± 10.18	29.060	0.000
	II	20	1 181.64 ± 124.73			85.05 ± 15.66		
	III	9	1 294.37 ± 113.06			98.04 ± 13.07		
脉管浸润	阳性	44	1 293.51 ± 113.17	5.851	0.000	97.31 ± 18.63	4.619	0.000
	阴性	20	1 101.05 ± 139.84			76.27 ± 12.06		
淋巴结转移	无	55	1 129.23 ± 117.51	3.927	0.000	79.14 ± 14.27	3.722	0.000
	有	9	1 294.37 ± 113.06			98.04 ± 13.07		

CHEN 等^[16]研究发现，宫颈癌术后存在残余病灶及复发患者的阴道镜活检组织中 HR-HPV 病毒载量明显升高，病毒载量 > 5.22 拷贝 /10000 细胞的女性可能有较高的病灶残留风险，应给予更积极的治疗和随访。本研究结果显示，当 HR-HPV 病毒载量取截断值 898.73 RLU/CO 时，诊断敏感度和特异度分别为 76.56% 和 85.00%，提示 HR-HPV 对宫颈癌诊断价值较高。而 FIGO 分期 I，II 及 III 期患者 HR-HPV 病毒载量依次明显升高，且脉管浸润阳性、淋巴结转移患者 HR-HPV 病毒载量明显高于脉管浸润阴性、无淋巴结转移患者，与 CHEN 等^[16]研究结果相似，提示高 HR-HPV 病毒载量可能预示患者出现脉管浸润、淋巴结转移和更高的 FIGO 分期，与宫颈癌发生发展均密切相关，临床需密切关注 HR-HPV 病毒载量变化，用于诊断和评估宫颈癌进展及改善患者预后。

脂质运载蛋白 (lipocalins, LCNs) 是一类以转运激素和脂类物质至细胞为主要功能的小分子蛋白^[17]。LCN2 属于 LCNs 蛋白家族，位于染色体 9q34.11 上，具有脂质、多种配体等结合位点，可参与细胞生长、代谢调节等生物学过程^[18]。研究表明，前列腺癌中 LCN2 作为促炎细胞因子表达上调，可增加癌细胞活性和增强肿瘤侵袭能力^[19]。

KUROZUMI 等^[20]研究报道，过表达的 LCN2 可通过上皮间充质转化 (EMT) 途径参与乳腺癌的发生、发展。本研究结果显示，LCN2 在正常对照组、宫颈上皮内瘤变组、宫颈癌患者血清中水平依次升高，提示血清 LCN2 水平升高可能与宫颈癌发生有关，LCN2 高表达可能通过调控 EMT 进程，促进肿瘤细胞产生、分化、增殖和迁移等，影响宫颈癌发生。LCN2 在乳腺癌患者癌组织中高表达，与高组织学分级、淋巴结转移等病情进展有关，其表达异常也与患者预后不良发生密切相关^[20]。LCN2 又称中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白，XU 等^[21]研究显示，子宫内膜癌组织中 LCN2 蛋白阳性率及 LCN2 mRNA 表达均明显高于不典型增生或增生性子宫内膜组织，且 LCN2 mRNA 表达水平与患者 FIGO 分期、分化水平及肌层浸润深度呈正相关，可作为早期诊断子宫内膜癌的新指标。本研究发现，不同 FIGO 分期宫颈癌患者血清 LCN2 水平比较，差异有统计学意义，且脉管浸润阳性、淋巴结转移患者血清 LCN2 水平明显高于脉管浸润阴性、无淋巴结转移患者，与 XU 等^[21]研究相似，提示血清 LCN2 水平升高预示肿瘤细胞过度分泌 LCN2，从而进一步促进其增殖、侵袭、转移，影响宫颈癌脉管浸润、淋巴结转移发生和 FIGO 分期升高。

研究显示 LCN2 由多种细胞类型释放, 是一种炎症及感染相关的生物标志物, 其水平升高与多种炎症及感染疾病的发生有关^[22]。VITKAUSKAITE 等^[23] 研究报道, HPV 阳性的宫颈癌患者血清 LCN2 表达水平明显高于 HPV 阴性的患者。本研究结果显示, 宫颈上皮内瘤变及宫颈癌患者 HR-HPV 病毒载量与血清 LCN2 水平均呈正相关, 与 VITKAUSKAITE 等^[23] 研究相似, 提示 HR-HPV 病毒载量与 LCN2 在参与宫颈病变的进展中存在一定关系。HR-HPV 病毒载量过高可能诱导 LCN2 高表达, 进而通过调控 EMT 进程, 促进宫颈上皮内瘤变及宫颈癌发生发展。本研究还发现, HR-HPV 病毒载量与 LCN2 联合检测对宫颈癌诊断价值较高, 可作为临床诊断宫颈癌的潜在指标。

综上所述, 宫颈癌患者血清 LCN2 水平明显升高, 与 HR-HPV 病毒载量升高、FIGO 分期升高、脉管浸润及淋巴结转移等进展有关, 可作为标志物预示宫颈癌发生发展。但由于本研究仅在其表达层面上探寻了相关性, 二者作用机制复杂, 还需纳入更多样本, 进行实验探究更进一步的机制。

参考文献:

- [1] 任思颖, 秦明芳, 陈杨, 等. 云南省肿瘤登记地区 2011-2015 年宫颈癌发病和死亡特征及时间趋势 [J]. 实用肿瘤学杂志, 2021, 35(1):13-17.
REN Siying, QIN Mingfang, CHEN Yang, et al. Characteristics and time trend of incidence and death of cervical cancer from 2011 to 2015 in cancer registration area of Yunnan province [J]. Practical Oncology Journal, 2021, 35(1):13-17.
- [2] 高红敏, 杨红英, 刘鑫. 血清中 microRNA-106b 对宫颈癌患者的早期诊断及预后预测价值 [J]. 现代检验医学杂志, 2020, 35(6):85-86, 182.
GAO Hongmin, YANG Hongying, LIU Xin. Value analysis of serum microRNA-106b in early diagnosis of cervical cancer [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2020, 35(6):85-86, 182.
- [3] CAO Meng, WANG Ying, WANG Depu, et al. Increased high-risk human papillomavirus viral load is associated with immunosuppressed microenvironment and predicts a worse long-term survival in cervical cancer patients[J]. American Journal of Clinical Pathology, 2020, 153(4): 502-512.
- [4] ZHAO Hui, DING Feng, ZHENG Guanghong. LncRNA TMPO-AS1 promotes LCN2 transcriptional activity and exerts oncogenic functions in ovarian cancer[J]. FASEB Journal, 2020, 34(9): 11382-11394.
- [5] SANTIAGO-SÁNCHEZ GS, PITA-GRISANTI V, QUIÑONES-DÍAZ B, et al. Biological functions and therapeutic potential of lipocalin 2 in cancer[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2020, 21(12): 4365.
- [6] 李静, 索红燕, 孔为民.《国际妇产科联盟(FIGO)2018 癌症报告: 宫颈癌新分期及诊治指南》解读 [J]. 中国临床医生杂志, 2019, 47(6):646-649.
- [7] LI Jing, SUO Hongyan, KONG Weimin. Interpretation of the 2018 cancer report of the international federation of obstetrics and gynecology (FIGO): A new stage and guidance for diagnosis and treatment of cervical cancer[J]. Chinese Journal for Clinicians, 2019, 47(6):646-649.
- [8] 谢春, 朱海东. 高危型 HPV 病毒载量与宫颈癌及癌前分型的相关性分析 [J]. 重庆医学, 2018, 47(9):1287-1289.
- [9] XIE Chun, ZHU Haidong. Correlation analysis of high-risk HPV viral load with cervical cancer and precancerous typing[J]. Chongqing Medicine, 2018, 47(9): 1287-1289.
- [10] PAŃCZYSZYN A, BONIEWSKA-BERNACKA E, GŁĄB G. Telomere length in leukocytes and cervical smears of women with high-risk human papillomavirus (HR HPV) infection[J]. Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology, 2020, 59(1): 51-55.
- [11] 张赛男, 王观凤, 郑丽娇, 等. hPygo2 在宫颈癌中表达及其与 HR-HPV 感染的相关性研究 [J]. 现代妇产科进展, 2018, 27(5):348-350.
- [12] ZHANG Sainan, WANG Guanfeng, ZHENG Lijiao, et al. Expression of hPygo2 in cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer and their relationship to viral load of high-risk human papillomavirus[J]. Progress in Obstetrics and Gynecology, 2018, 27(5):348-350.
- [13] ERNSTSON A, URDELL A, FORSLUND O, et al. Cervical cancer prevention among long-term screening non-attendees by vaginal self-collected samples for hr-HPV mRNA detection[J]. Infectious Agents and Cancer, 2020, 15(1): 10.
- [14] MANE A, PATIL L, LIMAYE S, et al. Characterization of major capsid protein (L1) variants of human papillomavirus type 16 by cervical neoplastic status in Indian women: Phylogenetic and functional analysis[J]. Journal of Medical Virology, 2020, 92(8): 1303-1308.
- [15] FAN Qiong, HUANG Ting, SUN Xiao, et al. HPV-16/18 E6-induced APOBEC3B expression associates with proliferation of cervical cancer cells and hypomethylation of Cyclin D1[J]. Molecular Carcinogenesis, 2021, 60(5): 313-330.
- [16] WANG Wei, ZHANG Xianhui, LI Mei, et al. Association between viral loads of different oncogenic human papillomavirus types and the degree of cervical lesions in the progression of cervical cancer[J]. Clinica Chimica Acta, 2018, 483(1): 249-255.
- [17] SIEGLER E, REICHMAN Y, KUGELMAN N, et al. Low-risk human papillomavirus types in cervical intraepithelial neoplasia 2-3 and in invasive cervical cancer patients[J]. Journal of Lower Genital Tract Disease, 2019, 23(4): 248-252.
- [18] CELEGATO M, MESSA L, GORACCI L, et al. A novel small-molecule inhibitor of the human papillomavirus E6-p53 interaction that reactivates p53 function and blocks cancer cells growth[J]. Cancer Letters, 2020, 470(1): 115-125.