

p16/Ki-67 双染监测在高危型人乳头瘤病毒阳性人群中的分流效果评价

贾漫漫¹ 赵冬梅² 郭珍³ 吴泽妮⁴ 陈佩佩⁵ 郭沛沛⁶ 孙星媛⁵ 张韶凯⁵

¹郑州大学附属肿瘤医院 河南省肿瘤医院妇科 450008; ²郑州大学附属肿瘤医院 河南省肿瘤医院病理科 450008; ³郑州大学附属肿瘤医院 河南省肿瘤医院中心实验室 450008; ⁴国家癌症中心中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院流行病室, 北京 100021; ⁵郑州大学附属肿瘤医院 河南省肿瘤医院肿瘤防治研究办公室 450008; ⁶郑州大学第二附属医院生殖医学科 450014

通信作者: 张韶凯, Email: shaokaizhang@126.com

【摘要】 目的 评估 p16/Ki-67 双染检测在高危(HR)人乳头瘤病毒(HPV)阳性人群中的分流效果。方法 于 2016 年 4—12 月, 选取在郑州大学第二附属医院妇科就诊, 并进行阴道镜检查且 HPV DNA 检测结果为 HR-HPV 感染的女性为调查对象, 收集其宫颈脱落细胞标本, 并分别进行 p16/Ki-67 双染检测、HPV16/18 检测、LBC 检测和活检病理诊断。以活检病理结果为结局指标, 计算和比较 3 种检测分流 HR-HPV 阳性者的灵敏度、特异度、阳性预测值和阴性预测值。结果 共发现 HR-HPV 阳性女性 295 例, 年龄为(44.29±11.48)岁, 其中 p16/Ki-67 双染检测、HPV16/18 检测和 LBC 检测的阳性率分别为 70.17%(207 例)、56.95%(168 例)和 85.76%(253 例)。以 CIN2+ 为疾病终点指标时, 3 种检测方法中, p16/Ki-67 双染检测的灵敏度为 90.00%(95%CI: 85.06%~93.43%), 高于 HPV16/18 检测, 低于 LBC 检测; 特异度最高, 为 71.58%(95%CI: 61.81%~79.67%); 阳性预测值最高, 为 86.96%(95%CI: 81.69%~90.88%); 阴性预测值最高, 为 77.27%(95%CI: 67.49%~84.78%)。以 CIN3+ 为疾病终点指标时, p16/Ki-67 双染检测的灵敏度为 92.90%(95%CI: 87.74%~95.99%), 低于 LBC 检测, 高于 HPV16/18 检测; 特异度为 55.00%(95%CI: 46.74%~63.00%), 低于 HPV16/18 检测, 高于 LBC 检测; 阳性预测值为 69.57%(95%CI: 62.99%~75.43%), 低于 HPV16/18 检测, 高于 LBC 检测; 阴性预测值为 87.50%(95%CI: 78.99%~92.87%), 高于 HPV16/18 检测, 低于 LBC 检测。结论 p16/Ki-67 双染检测技术作为 HPV 阳性妇女分流措施的效果优于 HPV16/18 检测和 LBC 检测方法。

【关键词】 宫颈上皮内瘤样病变; 子宫颈; 高危型人乳头瘤病毒阳性; p16/Ki-67 双染; 实验性研究

基金项目: 国家自然科学基金(81502475); 河南省科技攻关计划项目(172102310067)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2020.02.015

Evaluation the triage performance of p16/Ki-67 dual staining for HR-HPV positive women

Jia Manman¹, Zhao Dongmei², Guo Zhen³, Wu Zeni⁴, Chen Peipei⁵, Guo Peipei⁶, Sun Xingyuan⁵, Zhang Shaokai⁵

¹Department of Gynecological Oncology, Henan Cancer Hospital, Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450008, China; ²Department of Pathology, Henan Cancer Hospital/Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450008, China; ³Central Laboratory, Henan Cancer Hospital/Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450008, China; ⁴Department of Cancer Epidemiology, National Cancer Center, Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China; ⁵Department of Cancer Epidemiology, Henan Cancer Hospital/Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450008, China; ⁶Department of Reproductive Medicine, the Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450014, China

Corresponding author: Zhang Shaokai, Email: shaokaizhang@126.com

【Abstract】 **Objective** This study aimed to evaluate the clinical performance of p16/Ki-67 dual

staining for triage high risk HPV (HR-HPV) infected women. **Method** Target objects were women who infected HR-HPV and received colposcopy examination between April and December of 2016 at the Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University. Gynecologists collected the cervical exfoliated cells from eligible women for p16/Ki-67 dual staining, LBC testing and HPV DNA testing. Histology diagnosis were used as gold standard. Sensitivities, specificities, positive predictive values (PPVs), negative predictive values (NPVs) of p16/Ki-67 dual staining, LBC testing and HPV16/18 testing for triage of HR-HPV positive population were calculated and compared. **Results** A total of 295 HR-HPV infected women were selected, and the mean age was (44.29±11.48) years old. Positive rates of p16/Ki-67 dual staining, HPV16/18 testing and LBC testing were 70.17% (207), 56.95% (168) and 85.76% (253), respectively. When CIN2+ as the endpoint, among the three triage methods, sensitivity of p16/Ki-67 dual staining was 90.00% (95%CI: 85.06%–93.43%), higher than the value of HPV 16/18 testing, but lower than the value of LBC testing. Specificity, PPV and NPV of p16/Ki-67 dual staining were the highest [71.58% (95%CI: 61.81%–79.67%), 86.96% (95%CI: 81.69%–90.88%) and 77.27% (95%CI: 67.49%–84.78%)]. When detection for CIN3+, sensitivity of p16/Ki-67 dual staining was 92.90% (95%CI: 87.74%–95.99%), lower than the value of LBC testing, but higher than the value of HPV16/18 testing. Specificity of p16/Ki-67 dual staining was 55.00% (95%CI: 46.74%–63.00%), lower than the value of HPV16/18 testing, but higher than the value of LBC testing. PPV of p16/Ki-67 dual staining was 69.57% (95%CI: 62.99%–75.43%), lower than the value of HPV 16/18 testing, but higher than the value of LBC testing. NPV of p16/Ki-67 dual staining was 87.50% (95%CI: 78.99%–92.87%), higher than value of HPV 16/18 testing, but lower than the value of LBC testing. **Conclusion** p16/Ki-67 dual staining has better clinical effects than HPV 16/18 testing and LBC testing for triage women with HR-HPV infection.

【Key words】 Cervical intraepithelial neoplasia; Ervix Uteri; HR-HPV positive; p16/Ki-67 dual staining; Experiment study

Fund programs: National Natural Science Foundation of China(81502475); The Science and Technology Project of Henan Province(172102310067)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2020.02.015

近年来,中国宫颈癌发病和死亡负担严重,且呈上升趋势^[1]。而宫颈癌筛查仍被认为是降低宫颈癌发病率和死亡率的最有效措施^[2]。目前,宫颈癌初筛的方法主要为人乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV)DNA检测^[3],但有研究显示,80%的HPV感染为一过性,故将高危型HPV(high rick human papilloma virus, HR-HPV)阳性者直接转诊进行阴道镜检查,势必会增加阴道镜检查的转诊率,造成过度创伤性检查^[4]。相关研究提出将HPV16/18检测或液基细胞学检测(liquid based cytology, LBC)作为HR-HPV感染人群的转诊措施^[3,5],但我国人群中HPV 16/18感染率较低^[6],其作为分流措施的灵敏度较低,而细胞学检测结果又很大程度取决于阅片医生的经验和制片技术^[7-8],因此需要寻找更优的人群分流方法。随着对HPV致癌机制的不断深入研究,发现p16^{INK4a}和Ki-67蛋白在细胞周期的调控中发挥重要作用^[9],为HR-HPV阳性人群的分流提供了新方法。本研究以医院门诊人群为基础,对p16/Ki-67细胞学双染技术在HPV阳性人群中的分流效果进行评估,为其作为HR-HPV阳性人群的分流措施提供科学依据。

对象与方法

一、对象

于2016年4—12月,选取在郑州大学第二附属医院妇科就诊,并进行阴道镜检查且HPV DNA检测结果为HR-HPV(HPV16/18/31/33/35/39/45/51/52/56/58/59/66/68)感染^[10]的妇女为调查对象,收集其宫颈脱落细胞标本进行相关检测。纳入标准:年龄在20~79周岁女性;签署知情同意书,同意采集用于本研究的宫颈上皮脱落细胞和宫颈组织;没有临床怀孕的可疑症状,孕妇在妊娠结束后8周可参加研究;无宫颈外科手术史(如子宫切除术)。排除标准:不符合上述任何入选条件之一者。本研究已获得河南省肿瘤医院机构评审委员会的批准(批准号:20150305)。

二、妇科检查

每名对象均进行妇科检查。由有经验的妇科医生对其外阴、阴道和宫颈进行妇科检查,并采集宫颈脱落细胞,保存于细胞保存液(PerservCy溶液,美国Hologic公司)中,然后转移至中国医学科学院肿瘤医院进行实验室检测。

三、实验室检测

将收集的脱落宫颈细胞在保存液中混匀,吸取

5 ml 液体进行 HPV DNA 检测, 剩余标本被同时制作为两张未染色的玻片, 分别用于进行 LBC 检测和 p16/Ki-67 双染检测。

1. HPV DNA 检测: 采用文献[11]中介绍的 cobas 4800 技术进行 HPV DNA 检测, 通过 PCR 反应结合不同荧光染料的探针同时检测 14 种 HR-HPV (16/18/31/33/35/39/45/51/52/56/58/59/66/68), 其中 HPV16/18 结果单独报告。

2. LBC 检测: 采用新柏液基细胞学技术 (thinprepcytologic test, TCT), 由细胞学医生采用 Bethesda 分级法进行细胞学阅片^[12], 其结果判断为无上皮内病变或恶性病变 (negative for intraepithelial lesion or malignancy, NILM) 时定义为阴性, 当判读为意义不明的不典型鳞状细胞 (atypical squamous cells of undetermined significance, ASC-US) 及以上时定义为阳性。

3. p16/Ki-67 双染检测: p16/Ki-67 双染检测采用德国 mtm 实验室研发的 CINtec PLUS 新技术, 利用免疫细胞化学双染法的原理进行检测, 细胞学医师在显微镜下阅片, 若视野中出现至少 1 个宫颈细胞的细胞质呈红色 (p16), 细胞核呈黄色或棕色 (Ki-67) 则判读为阳性, 其他情况为阴性^[13]。

4. 阴道镜检查与病理学诊断: 由有经验的妇科医生操作, 完整鳞柱交界可见为阴道镜暴露充分, 部分或未见鳞柱交界则为阴道镜暴露不充分。如果为阴道镜暴露充分且存在病变部位则于异常处取活检, 阴道镜暴露不充分则进行宫颈搔刮术 (endocervical curettage, ECC)。活检或 ECC 标本移送至郑州大学第二附属医院病理科进行病理诊断, 报告采用宫颈上皮内瘤样病变 (cervical intraepithelial neoplasia, CIN) 分级报告系统, 分为正常、CIN1、CIN2、CIN3 和宫颈癌。河南省肿瘤医院经过培训的有经验的病理医师对本标本进行复核, 若复核结果与初始判读结果不一致者, 标本将送至中国医学科学院肿瘤医院进行最终判读。

四、统计学分析

利用 Epidata 3.1 软件建立数据库, 双人双录入, 采用 Microsoft Visual Foxpro 9.0 软件进行两遍核对, 直到录入的数据完全一致; 采用 SPSS 19.0 软件进行数据的统计分析。采用 χ^2 检验分别比较不同病理学诊断级别间 p16/Ki-67 双染技术、HPV16/18 检测和 LBC 检测阳性率的差异。以病理诊断为金标准, 分别计算三种技术对 CIN2+ 和 CIN3+ 的灵敏度、特异度、阳性预测值和阴性预测值, 及其

95%CI 值。同时考虑女性围绝经期影响, 分别计算了以 45 岁为界值下不同年龄段的 HPV16/18、p16/Ki-67 双染和 LBC 检测的分流效果。

结 果

一、p16/Ki-67 双染检测、HPV16/18 检测和 LBC 检测的阳性率

共发现 HR-HPV 阳性女性 295 例, 年龄为 (44.29±11.48) 岁, 其中 p16/Ki-67 双染检测、HPV16/18 检测和 LBC 检测的阳性率分别为 70.17% (207 例)、56.95% (168 例) 和 85.76% (253 例)。病理诊断结果为正常者的 p16/Ki-67 双染检测和 HPV16/18 检测的阳性率较低, 分别为 22.08% (17/77) 和 29.87% (23/77), 但 LBC 检测的阳性率较高, 为 67.53% (52/77), 病理诊断为 CIN3+ 者 3 种检测阳性率均较高, 最高可达 100.00%。详见表 1。

二、三种检测方法对 HR-HPV 阳性者的分流效果

1. 以 CIN2+ 为疾病终点指标的分流效果: 以 CIN2+ 为疾病终点指标时, p16/Ki-67 双染检测分流 HR-HPV 阳性者的灵敏度为 90.00%, 高于 HPV16/18 检测的 68.50%, 但低于 LBC 检测的 92.50%; p16/Ki-67 双染检测的特异度为 71.58%, 高于 HPV16/18 检测 (67.37%) 和 LBC 检测 (28.42%)。p16/Ki-67 双染检测的阳性预测值为 86.96%, 与 HPV16/18 检测 (81.55%) 相当, 均高于 LBC 检测 (73.12%); 其阴性预测值为 77.27%, 与 LBC 检测 (64.29%) 相当, 均高于 HPV16/18 检测 (50.39%)。3 种检测方法分流不同年龄组女性 HR-HPV 阳性者的灵敏度和特异度与总体相似。详见表 2。

2. 以 CIN3+ 为疾病终点指标的分流效果: 以 CIN3+ 为疾病终点指标时, p16/Ki-67 双染检测和 LBC 检测的灵敏度分别为 92.90% 和 98.06%, 均高于 HPV16/18 检测 (78.06%)。p16/Ki-67 双染检测的特异度为 55.00%, 低于 HPV16/18 检测 (66.43%), 但均高于 LBC 检测 (27.86%)。p16/Ki-67 双染检测、HPV16/18 检测和 LBC 检测的阳性预测值分别为 69.57%、72.02% 和 60.08%, 阴性预测值分别为 87.50%、73.23% 和 92.86%。年龄组分层后, p16/Ki-67 双染检测在 HR-HPV 阳性人群中的灵敏度仍均高于 HPV16/18 检测, LBC 检测的特异度最低。详见表 3。

表 1 不同病理诊断级别调查对象 p16/Ki-67 双染检测、HPV16/18 检测和 LBC 检测的阳性率

病理诊断	调查例数	p16/Ki-67 双染检测		HPV16/18 检测		LBC 检测	
		阳性例数	阳性率(%)	阳性例数	阳性率(%)	阳性例数	阳性率(%)
正常	77	17	22.08	23	29.87	52	67.53
CIN1	18	10	55.56	8	44.44	16	88.89
CIN2	45	36	80.00	16	35.56	33	73.33
CIN3	106	97	91.51	80	75.47	103	97.17
SCC	43	42	97.67	35	81.40	43	100.00
ADC	6	5	83.33	6	100.00	6	100.00
合计	295	207	70.17	168	56.95	253	85.76

注: HPV: 人乳头瘤病毒; LBC: 液基细胞学; CIN: 宫颈上皮内瘤样病变; SCC: 鳞癌; ADC: 腺癌

表 2 以 CIN2+ 为终点时 p16/Ki-67 双染检测、HPV16/18 检测和 LBC 检测的临床效果评价 [n=295, % (95%CI)]

检测方法	灵敏度	特异度	阳性预测值	阴性预测值
<45 岁				
p16/Ki-67 双染检测	90.10(82.73~94.53)	63.64(50.42~75.07)	81.98(73.80~88.02)	77.78(63.73~87.46)
HPV16/18 检测	64.36(54.65~73.01)	63.64(50.42~75.07)	76.47(66.43~84.22)	49.30(38.00~60.66)
LBC 检测	93.07(86.38~96.60)	34.55(23.36~47.75)	72.31(64.06~79.28)	73.08(53.92~86.30)
≥45 岁				
p16/Ki-67 双染检测	89.90(82.40~94.42)	82.50(68.05~91.25)	92.71(85.71~96.42)	76.74(62.26~86.85)
HPV16/18 检测	72.73(63.23~80.53)	72.50(57.16~83.89)	86.75(77.81~92.44)	51.79(39.01~64.33)
LBC 检测	91.92(84.86~95.85)	20.00(10.50~34.76)	73.98(65.59~80.93)	50.00(28.00~72.00)
合计				
p16/Ki-67 双染检测	90.00(85.06~93.43)	71.58(61.81~79.67)	86.96(81.69~90.88)	77.27(67.49~84.78)
HPV16/18 检测	68.50(61.76~74.54)	67.37(57.43~75.96)	81.55(75.00~86.69)	50.39(41.81~58.95)
LBC 检测	92.50(88.00~95.40)	28.42(20.33~38.19)	73.12(67.34~78.21)	64.29(49.17~77.01)

注: HPV: 人乳头瘤病毒; LBC: 液基细胞学; CIN: 宫颈上皮内瘤样病变

表 3 以 CIN3+ 为终点时 p16/Ki-67 双染检测、HPV16/18 检测和 LBC 检测的临床效果评价 [n=295, % (95%CI)]

检测方法	灵敏度	特异度	阳性预测值	阴性预测值
<45 岁				
p16/Ki-67 双染检测	94.05(86.81~97.43)	55.56(44.09~66.46)	71.17(62.15~78.78)	88.89(76.50~95.16)
HPV16/18 检测	73.81(63.51~82.02)	68.06(56.61~77.67)	72.94(62.66~81.24)	69.01(57.52~78.56)
LBC 检测	96.43(90.02~98.78)	31.94(22.33~43.39)	62.31(53.74~70.17)	88.46(71.02~96.00)
≥45 岁				
p16/Ki-67 双染检测	91.55(82.76~96.07)	54.41(42.66~65.70)	67.71(57.83~76.22)	86.05(72.74~93.44)
HPV16/18 检测	83.10(72.74~90.06)	64.71(52.84~75.00)	71.08(60.57~79.73)	78.57(66.18~87.29)
LBC 检测	100.00(94.87~100.00)	23.53(15.03~34.86)	57.72(48.89~66.09)	100.00(80.64~100.00)
合计				
p16/Ki-67 双染检测	92.90(87.74~95.99)	55.00(46.74~63.00)	69.57(62.99~75.43)	87.50(78.99~92.87)
HPV16/18 检测	78.06(70.91~83.86)	66.43(58.26~73.72)	72.02(64.80~78.26)	73.23(64.93~80.16)
LBC 检测	98.06(94.46~99.34)	27.86(21.10~35.80)	60.08(53.94~65.92)	92.86(80.99~97.54)

注: HPV: 人乳头瘤病毒; LBC: 液基细胞学; CIN: 宫颈上皮内瘤样病变

讨 论

HR-HPV 持续感染是宫颈癌发生发展的重要因素^[10,14]。有研究发现 p16^{INK4a} 和 Ki-67 蛋白与宫颈细胞病变的进展密切相关^[15-16], 其中 p16^{INK4a} 蛋白是

细胞周期调控蛋白, 正常细胞中可抑制细胞分裂^[17]; 而 Ki-67 蛋白是细胞增殖蛋白 G0 期的休眠细胞, 一般不表达^[18]。正常情况下, 两者不能在同一细胞中表达, 但在细胞周期调控失常时, 可共同表达^[19-20]。利用 p16/Ki-67 双染检测宫颈癌前病变具

有较高的灵敏度和特异度,已受到了研究者的关注^[21-22]。

本研究结果显示,在 HR-HPV 阳性人群中,p16/Ki-67 双染检测技术的灵敏度在以 CIN2+ 和 CIN3+ 为终点时,均高于 HPV16/18 检测,特异度相似,分流效果优于 HPV16/18 检测。这与 Stanczuk 等^[23]和 Ebisch 等^[24]研究结论相似。亚洲和西方发达国家的人群中 HPV16/18 感染率相对较低^[6,25-26],且由于 HPV 疫苗的应用,HPV16/18 在人群中的感染呈现下降趋势^[27],因此以 HPV16/18 DNA 检测为 HR-HPV 阳性妇女的分流措施,将造成一定程度漏诊,而 p16/Ki-67 双染检测阳性表达在宫颈细胞病变过程中产生,因而在提高了特异度的同时保证了在人群中检测的灵敏度。

p16/Ki-67 双染检测与 LBC 检测在 HR-HPV 阳性人群分流中的灵敏度相似,但 p16/Ki-67 双染检测的特异度高于 LBC 检测。这与 Wentzensen 等^[28]和 Ebisch 等^[24]的研究结论相似。但基于美国人群的一项研究显示,p16/Ki-67 双染检测的灵敏度高于 LBC 检测,两者特异度相似^[29],也有研究提示 p16/Ki-67 双染检测的灵敏度高于 LBC 检测,但特异度低于 LBC^[23]。不同研究结论不同,可能由于细胞学诊断主要依赖于细胞学阅片医生的诊断经验引起的,尤其在在我国,不同地区细胞学诊断水平不同,农村地区的细胞学医生准确率远远低于经济发达地区^[12,30],这也限制了细胞学的推广和应用。但 p16/Ki-67 双染检测技术在显微镜下更容易判读,并且更为客观化,在农村地区的培训和推广更为容易。

本研究结果显示,p16/Ki-67 双染检测的阳性率较 LBC 检测低 15.59%,但远高于 HPV16/18 检测,依照目前转诊标准^[23],p16/Ki-67 双染检测技术大大减轻了阴道镜大夫的负担。我国政府为了控制宫颈癌疾病的发生,从 2009 年开始推行“两癌”筛查,即“宫颈癌和乳腺癌筛查”,每年接受筛查的妇女在日益增多,增加了临床阴道镜医生的工作量。利用 p16/Ki-67 双染检测作为分流措施,不仅降低了阴道镜医生的临床负担,同时也在一定程度上控制了女性接受过度检查问题。

本研究以医院门诊 HR-HPV 阳性人群为基础,宫颈癌患病率较高,一般人群中 p16/Ki-67 双染检测方法的灵敏度已达到 90% 以上^[16],故人群的改变对其灵敏度的影响较小,但本研究中 p16/Ki-67 双染检测的特异度可能会有低估,研究结论

并不能全部推广到自然人群中。另外本研究为横断面研究,并不能显示 p16/Ki-67 双染检测技术的远期效益。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132. DOI: 10.3322/caac.21338.
- [2] WHO. Screening as well as vaccination is essential in the fight against cervical cancer[EB/OL].[2019-09-01]. <http://www.who.int/reproductivehealth/topics/cancers/fight-cervical-cancer/en/>.
- [3] 赵方辉, 章文华, 潘秦镜, 等. 宫颈癌多种筛查方案的研究[J]. 中华肿瘤杂志, 2010, 32(6): 420-424. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2010.06.005.
- [4] Shanmugasundaram S, You J. Targeting persistent human papillomavirus infection[J]. Viruses, 2017, 9(8): 229. DOI: 10.3390/v9080229.
- [5] Wentzensen N, Schiffman M, Palmer T, et al. Triage of HPV positive women in cervical cancer screening[J]. J Clin Virol, 2016, 76 Suppl 1:S49-49S55. DOI: 10.1016/j.jcv.2015.11.015.
- [6] 董丽, 胡尚英, 张倩, 等. 山西省宫颈癌筛查队列中人乳头瘤病毒基因型别分布 10 年动态变化规律研究[J]. 中华流行病学杂志, 2017, 38(1): 20-25. DOI: 10.3760 / cma. j. issn.0254-6450.2017.01.004.
- [7] 赵方辉, 陈俊峰, 高晓虹, 等. 子宫颈癌筛查及早诊早治方案的绩效和卫生经济学评价[J]. 中华肿瘤杂志, 2012, 34(8): 632-636. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2012.08.017.
- [8] 赵雪莲, 热米拉·热扎克, 胡尚英, 等. 高危型 HPV DNA 单独检测及与薄层液基细胞学联合筛查对宫颈癌及宫颈高度病变的筛查效果比较[J]. 中华预防医学杂志, 2018, 52(5): 469-474. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2018.05.004.
- [9] Wentzensen N, von Knebel Doeberitz M. Biomarkers in cervical cancer screening[J]. Dis Markers, 2007, 23(4): 315-330. DOI: 10.1155/2007/678793.
- [10] Goodman A. HPV testing as a screen for cervical cancer[J]. BMJ, 2015, 350:h2372. DOI: 10.1136/bmj.h2372.
- [11] 陈汶, 于露露, 王红, 等. cobas4800 高危型人乳头瘤病毒检测技术在子宫颈癌前病变筛查和细胞学转诊中的应用[J]. 中华肿瘤杂志, 2012, 34(7): 543-548. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2012.07.014.
- [12] 潘秦镜, 李凌, 张询, 等. 液基细胞学筛查宫颈癌的研究[J]. 中华肿瘤杂志, 2001, 23(4): 309-312. DOI: 10.3760/j.issn:0253-3766.2001.04.012.
- [13] 王海瑞, 廖光东, 陈汶, 等. p16/Ki-67 免疫细胞化学双染在宫颈癌筛查中的应用价值[J]. 中华肿瘤杂志, 2017, 39(8): 636-640. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2017.08.015.
- [14] 中华预防医学会疫苗与免疫分会. 子宫颈癌等人乳头瘤病毒相关疾病免疫预防专家共识[J]. 中华预防医学杂志, 2019, 53(8): 761-803. DOI: 10.3760 / cma. j. issn. 0253? 9624.2019.08.001.
- [15] Wang HR, Li YC, Guo HQ, et al. A cocktail of p16INK4a and Ki-67, p16INK4a and minichromosome maintenance protein 2 as triage tests for human papillomavirus primary cervical cancer screening[J]. Oncotarget, 2017, 8(48): 83890-83899. DOI: 10.18632/oncotarget.19870.
- [16] Yu LL, Chen W, Lei XQ, et al. Evaluation of p16/Ki-67 dual staining in detection of cervical precancer and cancers: a

- multicenter study in China[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(16): 21181-21189. DOI: 10.18632/oncotarget.8307.
- [17] Silva DC, Gonçalves AK, Cobucci RN, et al. Immunohistochemical expression of p16, Ki-67 and p53 in cervical lesions -A systematic review[J]. *Pathol Res Pract*, 2017,213(7):723-729. DOI: 10.1016/j.prp.2017.03.003.
- [18] Scholzen T, Gerdes J. The Ki-67 protein: from the known and the unknown[J]. *J Cell Physiol*, 2000, 182(3): 311-322. DOI: 10.1002/(SICI)1097-4652(200003)182: 3<311:: AID-JCP1>3.0.CO;2-9.
- [19] Liao GD, Sellors JW, Sun HK, et al. p16INK4A immunohistochemical staining and predictive value for progression of cervical intraepithelial neoplasia grade 1: a prospective study in China[J]. *Int J Cancer*, 2014, 134(7): 1715-1724. DOI: 10.1002/ijc.28485.
- [20] 高燕, 岳文涛. 人乳头瘤病毒致癌机制及相关疫苗研究进展[J]. *国际病毒学杂志*, 2019,26(1):69-72. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4092.2019.01.020.
- [21] Tjalma W. Diagnostic performance of dual-staining cytology for cervical cancer screening: a systematic literature review[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2017,210:275-280. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2017.01.009.
- [22] Ikenberg H, Bergeron C, Schmidt D, et al. Screening for cervical cancer precursors with p16 / Ki-67 dual-stained cytology: results of the PALMS study[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2013,105(20):1550-1557. DOI: 10.1093/jnci/djt235.
- [23] Stanczuk GA, Baxter GJ, Currie H, et al. Defining optimal triage strategies for hrHPV screen-positive women-an evaluation of HPV 16/18 genotyping, cytology, and p16/Ki-67 Cytoimmunochemistry[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2017, 26(11): 1629-1635. DOI: 10.1158 / 1055-9965.EPI-17-0534.
- [24] Ebisch RM, van der Horst J, Hermens M, et al. Evaluation of p16 / Ki-67 dual-stained cytology as triage test for high-risk human papillomavirus-positive women[J]. *Mod Pathol*, 2017, 30(7):1021-1031. DOI: 10.1038/modpathol.2017.16.
- [25] Ouh YT, Min KJ, Cho HW, et al. Prevalence of human papillomavirus genotypes and precancerous cervical lesions in a screening population in the Republic of Korea, 2014-2016[J]. *J Gynecol Oncol*, 2018, 29(1): e14. DOI: 10.3802/jgo.2018.29.e14.
- [26] Dunne EF, Unger ER, Sternberg M, et al. Prevalence of HPV infection among females in the United States[J]. *JAMA*, 2007, 297(8):813-819. DOI: 10.1001/jama.297.8.813.
- [27] Markowitz LE, Hariri S, Lin C, et al. Reduction in human papillomavirus (HPV) prevalence among young women following HPV vaccine introduction in the United States, National Health and Nutrition Examination Surveys, 2003-2010[J]. *J Infect Dis*, 2013, 208(3): 385-393. DOI: 10.1093/infdis/jit192.
- [28] Wentzensen N, Fetterman B, Castle PE, et al. p16/Ki-67 Dual Stain Cytology for Detection of Cervical Precancer in HPV-Positive Women[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2015, 107(12): djv257. DOI: 10.1093/jnci/djv257.
- [29] Wright TC Jr, Behrens CM, Ranger-Moore J, et al. Triage HPV-positive women with p16 / Ki-67 dual-stained cytology: Results from a sub-study nested into the ATHENA trial[J]. *Gynecol Oncol*, 2017, 144(1): 51-56. DOI: 10.1016 / j. ygyo.2016.10.031.
- [30] 周爱芬, 张斌, 罗欣, 等. 武汉市 17 万农村妇女宫颈癌筛查方法效果评价[J]. *中国妇幼保健*, 2013,28(8):1238-1240. DOI: 10.7620/zgfybj.j.issn.1001-4411.2013.28.08.

(收稿日期:2019-02-27)

(本文编辑:梁明修)

《中华预防医学杂志》第十一届编辑委员会通讯编委名单

(以下按姓氏汉语拼音排序)

陈恩富 陈曦* 次仁央宗* 丁贤彬* 董光辉* 方利文* 冯福民 冯国双* 郭欢* 何云
 胡余明 黄芳 黄学勇* 贾曼红* 李霓 李秀红* 刘惠 刘楠 逯晓波* 马超峰* 马翔宇*
 毛琛* 孟玲慧* 潘安* 潘力军* 潘晓红* 潘雪莉 彭措次仁* 邱茂锋 沈冲* 史荔*
 史卫峰* 孙殿伟* 田怀玉* 王环宇* 王慧 王建东 王丽敏* 王鑫* 夏胜利* 徐健* 许松涛*
 许雅君* 杨文君* 姚应水* 尹卫东 袁建辉* 詹军 章树业* 张洁* 张茂俊 张晓燕 张严峻*
 张之伦 张志勇 郑景山* 周旺* 周翊峰

注:加*为新增通讯编委