

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2022.21.004
文章编号: 1005-8982 (2022) 21-0018-06

子宫和子宫颈肿瘤专题·论著

CD44v6与人乳头状瘤病毒L1衣壳蛋白 在宫颈鳞癌及癌前病变中的诊断价值*

何苗, 洪颖, 蔡良良, 谢绮

(江南大学附属医院 妇产科, 江苏 无锡 214122)

摘要: **目的** 探讨CD44v6与人乳头状瘤病毒(HPV)L1衣壳蛋白在宫颈鳞癌及癌前病变中的诊断价值。**方法** 收集2017年1月—2022年1月江南大学附属医院102例手术切除的宫颈鳞癌及癌前病变组织石蜡标本, 其中宫颈鳞癌组织石蜡标本41例, 癌前病变组织石蜡标本61例 [宫颈低级别上皮内病变(LSIL)标本30例, 宫颈高级别上皮内病变(HSIL)组织31例], 另选取同期49例因子宫肌瘤行子宫切除的正常宫颈组织石蜡标本为对照。采用免疫组织化学法检测不同组织中CD44v6与HPV L1衣壳蛋白表达, 绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析CD44v6、HPV L1衣壳蛋白在宫颈鳞癌及癌前病变中的诊断价值。**结果** 正常宫颈组织、LSIL组织、HSIL组织、宫颈鳞癌组织中CD44v6阳性表达率比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 宫颈鳞癌组织高于正常宫颈组织、LSIL组织及HSIL组织 ($P < 0.05$), HSIL组织高于正常宫颈组织和LSIL组织 ($P < 0.05$)。正常宫颈组织、LSIL组织、HSIL组织、宫颈鳞癌组织中HPV L1衣壳蛋白阳性表达率比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 宫颈鳞癌组织低于HSIL组织、LSIL组织、正常宫颈组织($P < 0.05$), HSIL组织低于LSIL组织、正常宫颈组织($P < 0.05$)。ROC曲线分析结果显示, 宫颈鳞癌组织中CD44v6、HPV L1衣壳蛋白及两者联合诊断宫颈鳞癌的敏感性分别为70.73% (95% CI: 0.543, 0.834)、75.61% (95% CI: 0.594, 0.871)、70.73% (95% CI: 0.543, 0.834), 特异性分别为77.05% (95% CI: 0.642, 0.865)、73.77% (95% CI: 0.607, 0.838)、90.16% (95% CI: 0.792, 0.959), AUC分别为0.746 (95% CI: 0.648, 0.844)、0.742 (95% CI: 0.638, 0.846)、0.907 (95% CI: 0.848, 0.966)。ROC曲线分析结果显示, 癌前病变组织中CD44v6、HPV L1衣壳蛋白及两者联合诊断HSIL的敏感性分别为74.19% (95% CI: 0.551, 0.875)、70.96% (95% CI: 0.518, 0.851)、70.96% (95% CI: 0.518, 0.851), 特异性分别为76.67% (95% CI: 0.573, 0.894)、73.33% (95% CI: 0.538, 0.870)、90.00% (95% CI: 0.723, 0.974), AUC分别为0.748 (95% CI: 0.649, 0.847)、0.726 (95% CI: 0.627, 0.825)、0.890 (95% CI: 0.820, 0.959)。**结论** CD44v6在宫颈病变组织中异常高表达, 且随着宫颈病变程度的加重, CD44v6表达水平呈升高趋势, HPV L1衣壳蛋白的变化与CD44v6相反, 两者联合诊断宫颈鳞癌及癌前病变价值较高。

关键词: 宫颈鳞癌; 癌前病变; CD44v6; 人乳头状瘤病毒L1衣壳蛋白; 诊断效能

中图分类号: R737.33

文献标识码: A

Diagnostic value of CD44v6 and HPV L1 capsid protein in cervical squamous cell carcinoma and precancerous lesions*

Miao He, Ying Hong, Liang-liang Cai, Qi Xie

(Department of Obstetrics and Gynecology, Affiliated Hospital of Jiangnan University,
Wuxi, Jiangsu 214122, China)

Abstract: Objective To investigate the diagnostic value of CD44v6 and human papillomavirus (HPV) L1

收稿日期: 2022-03-15

* 基金项目: 江苏省自然科学基金(No: BK20191141)

[通信作者] 洪颖, E-mail: hongying@nju.edu.cn; Tel: 13952005219

capsid protein in cervical squamous cell carcinoma and precancerous lesions. **Methods** A total of 102 cases of paraffin specimens of cervical squamous cell carcinoma and precancerous lesions resected in the hospital from January 2017 to January 2022 were collected. Among them, 41 were paraffin specimens of cervical squamous cell carcinoma, 30 were cervical low-grade intraepithelial lesion (LSIL) specimens in precancerous lesions, and 31 were cervical high-grade intraepithelial lesion (HSIL) specimens. Another 49 cases of normal cervical tissue paraffin specimens that underwent hysterectomy due to uterine fibroids were selected as controls. The expression of CD44v6 and HPV L1 capsid protein in different tissue samples was determined by immunohistochemistry. The diagnostic value of CD44v6 and HPV L1 capsid protein in cervical squamous cell carcinoma and precancerous lesions was analyzed. **Results** The positive expression rate of CD44v6 in normal cervical tissue, LSIL tissue, HSIL tissue, and cervical squamous cell carcinoma tissue was significantly different ($P < 0.05$). The positive expression rate of CD44v6 in cervical squamous cell carcinoma was higher than that in LSIL tissue and normal cervical tissue ($P < 0.05$). The positive expression rate of CD44v6 in HSIL tissue was higher than that in normal cervical tissue ($P < 0.05$). The positive expression rate of HPV L1 capsid protein in normal cervical tissue, LSIL tissue, HSIL tissue, and cervical squamous cell carcinoma tissue was significantly different ($P < 0.05$). The positive expression rate of HPV L1 capsid protein in cervical squamous cell carcinoma tissue was lower than that in HSIL tissue, LSIL tissue and normal cervical tissue ($P < 0.05$), and the positive expression rate of HPV L1 capsid protein in HSIL tissue was lower than that in LSIL tissue and normal cervical tissue ($P < 0.05$). The results of ROC curve analysis showed that the sensitivity of CD44v6 and HPV L1 capsid protein in cervical squamous cell carcinoma and precancerous lesion tissue samples for diagnosing cervical squamous cell carcinoma was 70.73% (95% CI: 0.543, 0.834), 75.61% (95% CI: 0.594, 0.871), 70.73% (95% CI: 0.543, 0.834), specificities were 77.05% (95% CI: 0.642, 0.865), 73.77% (95% CI: 0.607, 0.838), 90.16% (95% CI: 0.792, 0.959), AUCs were 0.746 (95% CI: 0.648, 0.844), 0.742 (95% CI: 0.638, 0.846), 0.907 (95% CI: 0.848, 0.966). The results of ROC curve analysis showed that the sensitivities of CD44v6 and HPV L1 capsid proteins in the precancerous lesion tissue samples for the diagnosis of HSIL were 74.19% (95% CI: 0.551, 0.875), 70.96% (95% CI: 0.518, 0.851), 70.96% (95% CI: 0.518, 0.851), the specificity was 76.67% (95% CI: 0.573, 0.894), 73.33% (95% CI: 0.538, 0.870), 90.00% (95% CI: 0.723, 0.974), AUC were 0.748 (95% CI: 0.649, 0.847), 0.726 (95% CI: 0.627, 0.825), 0.890 (95% CI: 0.820, 0.959). **Conclusion** CD44v6 is abnormally highly expressed in cervical lesions, and the expression level of CD44v6 increases with the severity of cervical lesions. The changes of HPV L1 capsid protein are opposite to that of CD44v6. The combined diagnosis of cervical squamous cell carcinoma and precancerous lesions is of high value.

Keywords: cervical squamous cell carcinoma; precancerous lesions; CD44v6; human papillomavirus L1 capsid protein; diagnosis

宫颈鳞癌是全球范围内第二高发妇科肿瘤, 发病率仅次于乳腺癌, 全球每年约 9% 的女性癌症患者死于宫颈鳞癌^[1-2]。从宫颈癌前病变发展到宫颈鳞癌大约需要 10~20 年, 高危型人乳头状瘤病毒 (high-risk human papillomavirus, HR-HPV) 长期持续感染可导致癌前病变, 进而恶化为宫颈鳞癌^[3]。因此, 早期准确诊断宫颈鳞癌及癌前病变, 及早开展对症治疗对改善宫颈病变患者预后意义重大。目前临床诊断宫颈病变的方法主要有 HR-HPV 测定和液基薄层细胞学检测, 此类诊断对设备、技术要求颇高, 临床普及有限^[4-5]。

目前国内外研究^[6-7]证实, 细胞增殖与凋亡程序失控, 恶性细胞大量增殖, 导致宫颈癌前病变,

进一步发展为宫颈鳞癌。CD44v6 是 CD44 的拼接变异体之一, 在肿瘤细胞增殖、新生淋巴管形成、肿瘤侵袭转移等方面具有重大作用^[8]。HPV L1 衣壳蛋白是 HPV 病毒主要的衣壳蛋白, 其表达情况与 HPV 病毒早期感染及病情进展密切相关^[9]。有研究^[10-11]证实, CD44v6、HPV L1 衣壳蛋白在宫颈鳞癌及癌前病变诊断中具有一定价值。笔者推测 CD44v6 联合 HPV L1 衣壳蛋白诊断宫颈鳞癌及癌前病变可能效能更佳, 但目前尚缺乏相关研究验证, 鉴于此, 本研究分析 CD44v6、HPV L1 衣壳蛋白及两者联合在宫颈鳞癌及癌前病变中的诊断价值, 以期临床早期诊断宫颈病变提供参考, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2017 年 1 月—2022 年 1 月江南大学附属医院 102 例手术切除的宫颈鳞癌及癌前病变组织石蜡标本。其中,宫颈鳞癌组织石蜡标本 41 例,患者年龄 26~65 岁,平均(49.04±6.28)岁;癌前病变组织石蜡标本 61 例,其中,宫颈低级别上皮内病变(low grade intraepithelial lesions, LSIL)30 例,年龄 24~62 岁,平均(48.21±5.99)岁,宫颈高级别上皮内病变(high grade squamous intraepithelial lesion, HSIL)31 例,年龄 23~66 岁,平均(47.83±6.01)岁;另选取同期 49 例因子宫肌瘤行子宫切除的正常宫颈组织石蜡标本为对照,年龄 22~64 岁,平均(47.36±5.82)岁。所有标本均由 3 名从业 10 年以上的病理医师经病理诊断确诊(诊断意见不一致时通过讨论达成一致意见)。纳入标准:①经病理科证实病理类型;②年龄>18 岁;③术前未接受任何形式治疗;④临床资料完整。排除标准:①伴有其他部位恶性肿瘤、阴道炎;②重要脏器功能不全;③伴有免疫缺陷性疾病、传染性疾病、性病;④哺乳或妊娠者。

1.2 免疫组织化学法检测宫颈鳞癌组织、LSIL 组织、HSIL 组织、正常宫颈组织中 CD44v6、HPV L1 衣壳蛋白表达

各组织标本石蜡包埋、切片、灭活、微波抗原修复、洗涤,添加鼠抗人 CD44v6 单克隆抗体、HPV L1 衣壳蛋白抗体(美国 Abcam 公司),4℃孵育过夜,第 2 天采用磷酸盐缓冲液冲洗,滴加二氨基联苯显色液(四川海诺威科技有限公司),苏木精复染、脱水、封片。染色程度为无色(0 分)、淡黄色(1 分)、黄

色(2 分)、棕黄色(3 分),染色范围<5%、5%~<25%、25%~<50%、50%~<75%、≥75%,分别记为 0 分、1 分、2 分、3 分、4 分,计算染色程度与染色范围评分乘积,将结果为 0 分者记为阴性(-)表达,否则记为阳性(+)表达(1~4 分记为+,5~8 分记为++,>8 分记为+++)

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 18.0 统计软件。计数资料以例(%)表示,多组间比较用 χ^2 检验,进一步两两比较检验水准 $\alpha'=0.008$;等级资料采用秩和检验;绘制受试者工作特征(ROC)曲线。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同组织中 CD44v6 阳性表达率的比较

正常宫颈组织、LSIL 组织、HSIL 组织、宫颈鳞癌组织中 CD44v6 阳性表达率比较,经 χ^2 检验,差异有统计学意义($P<0.05$),宫颈鳞癌组织中 CD44v6 阳性表达率高于正常宫颈组织、LSIL 组织及 HSIL 组织($P<0.05$),HSIL 组织中 CD44v6 阳性表达率高于正常宫颈组织和 LSIL 组织($P<0.05$)。见表 1。

2.2 不同组织中 HPV L1 衣壳蛋白阳性表达率的比较

正常宫颈组织、LSIL 组织、HSIL 组织、宫颈鳞癌组织中 HPV L1 衣壳蛋白阳性表达率比较,经 χ^2 检验,差异有统计学意义($P<0.05$),宫颈鳞癌组织中 HPV L1 衣壳蛋白阳性表达率低于正常宫颈组织、LSIL 组织及 HSIL 组织($P<0.05$),HSIL 组织中 HPV L1 衣壳蛋白阳性表达率低于正常宫颈组织和 LSIL 组织($P<0.05$)。见表 2。

表 1 不同组织中 CD44v6 表达的比较 例(%)

组别	n	CD44v6				
		(-)	(+)	(++)	(+++)	(+)~(+++)
正常宫颈组织	49	44(89.80)	5(10.20)	0(0.00)	0(0.00)	5(10.20)
LSIL 组织	30	21(70.00)	2(6.67)	5(16.67)	2(6.67)	9(30.00)
HSIL 组织	31	13(41.94)	2(6.45)	7(22.58)	9(29.03)	18(58.06) ^{①②}
宫颈鳞癌组织	41	8(19.51)	6(14.63)	12(29.27)	15(36.59)	33(80.49) ^{①②③}
Z/ χ^2 值				6.013		49.936
P 值				0.000		0.000

注:①与正常宫颈组织比较, $P<0.008$;②与 LSIL 组织比较, $P<0.008$;③与 HSIL 组织比较, $P<0.008$ 。

表 2 不同组织中 HPV L1 衣壳蛋白表达的比较 例(%)

名称	n	HPV L1 衣壳蛋白				
		(-)	(+)	(++)	(+++)	(+) ~ (+++)
正常宫颈组织	49	4(8.16)	11(22.45)	14(28.57)	20(40.82)	45(91.84)
LSIL 组织	30	8(26.67)	10(33.33)	9(30.00)	3(10.00)	22(73.33)
HSIL 组织	31	22(70.97)	5(16.13)	4(12.90)	0(0.00)	9(29.03) ^{①②}
宫颈鳞癌组织	41	41(100.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00) ^{①②③}
Z/ χ^2 值				7.237		87.288
P 值				0.000		0.000

注: ①与正常宫颈组织比较, $P < 0.008$; ②与 LSIL 组织比较, $P < 0.008$; ③与 HSIL 组织比较, $P < 0.008$ 。

2.3 宫颈鳞癌组织中 CD44v6、HPV L1 衣壳蛋白对宫颈鳞癌的诊断效能

ROC 曲线分析结果显示, 宫颈鳞癌组织中 CD44v6、HPV L1 衣壳蛋白及二者联合诊断宫颈鳞癌的敏感性分别为 70.73% (95% CI: 0.543, 0.834)、75.61% (95% CI: 0.594, 0.871)、70.73% (95% CI: 0.543, 0.834); 特异性分别为 77.05% (95% CI:

0.642, 0.865)、73.77% (95% CI: 0.607, 0.838)、90.16% (95% CI: 0.792, 0.959); AUC 分别为 0.746 (95% CI: 0.648, 0.844)、0.742 (95% CI: 0.638, 0.846)、0.907 (95% CI: 0.848, 0.966)。二者联合诊断宫颈鳞癌的 AUC 大于 CD44v6、HPV L1 衣壳蛋白单一诊断 ($Z = 5.621$ 和 5.647 , 均 $P = 0.000$)。见表 3 和图 1。

表 3 宫颈鳞癌组织中 CD44v6、HPV L1 衣壳蛋白诊断宫颈鳞癌的诊断效能分析

指标	最佳截断值	敏感性/ %	95% CI		特异性/ %	95% CI		AUC	95% CI	
			下限	上限		下限	上限		下限	上限
CD44v6	6.05 分	70.73	0.543	0.834	77.05	0.642	0.865	0.746	0.648	0.844
HPV L1 衣壳蛋白	4.87 分	75.61	0.594	0.871	73.77	0.607	0.838	0.742	0.638	0.846
二者联合	-	70.73	0.543	0.834	90.16	0.792	0.959	0.907	0.848	0.966

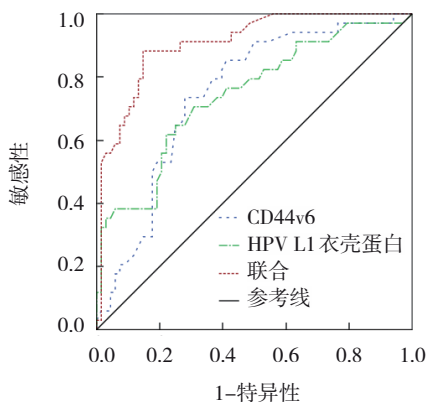


图 1 CD44v6、HPV L1 衣壳蛋白诊断宫颈鳞癌的 ROC 曲线

2.4 癌前病变组织中 CD44v6、HPV L1 衣壳蛋白对 HSIL 的诊断效能

ROC 曲线分析结果显示, 癌前病变组织中 CD44v6、HPV L1 衣壳蛋白及二者联合诊断 HSIL 的敏感性分别为 74.19% (95% CI: 0.551, 0.875)、70.96% (95% CI: 0.518, 0.851)、70.96% (95% CI: 0.518, 0.851), 特异性分别为 76.67% (95% CI: 0.573, 0.894)、73.33% (95% CI: 0.538, 0.870)、90.00% (95% CI: 0.723, 0.974), AUC 分别为 0.748 (95% CI: 0.649, 0.847)、0.726 (95% CI: 0.627, 0.825)、0.890 (95% CI: 0.820, 0.959)。二者联合诊断 HSIL 的 AUC 值高于 CD44v6、HPV L1 衣壳蛋白单一诊断 ($Z = 5.303$ 和 5.424 , 均 $P = 0.000$)。见表 4 和图 2。

表 4 癌前病变组织中 CD44v6、HPV L1 衣壳蛋白诊断 HSIL 的诊断效能分析

指标	最佳截断值	敏感性/ %	95% CI		特异性/ %	95% CI		AUC	95% CI	
			下限	上限		下限	上限		下限	上限
CD44v6	2.04分	74.19	0.551	0.875	76.67	0.573	0.894	0.748	0.649	0.847
HPV L1 衣壳蛋白	1.83分	70.96	0.518	0.851	73.33	0.538	0.870	0.726	0.627	0.825
二者联合	-	70.96	0.518	0.851	90.00	0.723	0.974	0.890	0.820	0.959

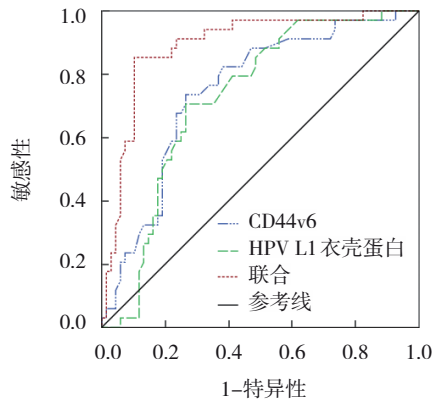


图 2 CD44v6、HPV L1 衣壳蛋白诊断 HSIL 的 ROC 曲线

3 讨论

宫颈鳞癌的病因至今尚未完全明确, 该病的发生与基因、病毒感染、过早性生活等有关^[12]。HPV 作为一种具有高度特异性的嗜上皮性病毒, 人体是其唯一宿主, HR-HPV 持续感染的宫颈病变进展为宫颈鳞癌的概率大幅度提升, 在宫颈癌前病变发展期间及时筛查、准确诊断并给予对症治疗对降低宫颈鳞癌发生率、病死率意义重大, 临床需要更多高效、安全的生化因子辅助早期准确诊断宫颈鳞癌及癌前病变。CD44 是具有高特异性的单链跨膜糖蛋白, 广泛存于细胞表面, 其拼接变异体 CD44v6 与恶性肿瘤细胞侵袭、转移关系密切^[13]。HPV L1 衣壳蛋白属于 LR 区编码的核蛋白, HPV 病毒复制后在表层细胞中异常高表达, 当 HPV 脱氧核糖核酸与宿主细胞相互结合后, HPV L1 衣壳蛋白表达水平降低^[14]。虽然目前已有研究^[10-11]指出, CD44v6、HPV L1 衣壳蛋白在宫颈鳞癌及癌前病变诊断中具有一定价值, 但关于两者联合诊断宫颈鳞癌及癌前病变的价值尚缺乏报道。

本研究显示, 宫颈鳞癌组织中 CD44v6 的阳性表达率高于正常宫颈组织、LSIL 组织及 HSIL 组织, HSIL 组织中 CD44v6 阳性表达率高于正常宫颈组织

和 LSIL 组织, 提示 CD44v6 在宫颈病变组织中异常高表达, 且随着宫颈病变的严重程度增加, CD44v6 表达水平呈升高趋势。编码 CD44 的基因位于人体 11 号染色体, CD44 基因包含 20 个外显子、19 个内含子, mRNA 能够和 10 个标准外显子组装在一起, 第 6 个变体外显子编码 CD44v6, CD44v6 参与细胞生长、凋亡、迁移及血管生成等多种生物过程。CD44v6 对透明质酸的亲和力优于 CD44, CD44v6 直接增强酪氨酸蛋白激酶相关的信号通路, 并作为表皮生长因子、血管内皮生长因子等各种细胞因子的辅助受体, 介导细胞增殖、凋亡和血管生成等过程, 透明质酸和 CD44v6 相互作用可刺激基质金属蛋白酶 2、基质金属蛋白酶 9 产生, 修饰细胞外基质成分, 进而增强恶性肿瘤细胞的侵袭、定植。

本研究显示宫颈鳞癌组织中 HPV L1 衣壳蛋白的阳性表达率低于正常宫颈组织、LSIL 组织及 HSIL 组织, HSIL 组织中 HPV L1 衣壳蛋白的阳性表达率低于正常宫颈组织和 LSIL 组织, 说明 HPV L1 衣壳蛋白在宫颈病变组织中异常低表达, 且随着宫颈病变的严重程度增加, HPV L1 衣壳蛋白表达水平呈下降趋势。HPV L1 衣壳蛋白属于外来抗原类, 是免疫细胞攻击 HPV 病毒及 HPV 病毒感染细胞的重要靶位, HPV L1 衣壳蛋白能够与 T 细胞及部分组织相容物结合为免疫复合物, 激活人体免疫反应, 免疫清除 HPV 病毒, 宫颈病变出现自愈倾向。HPV 脱氧核糖核酸与宿主细胞发生整合后, HPV 病毒片段可永久进入宿主染色体中, 激活病毒癌基因, 并随着细胞分裂持续表达, 造成上皮细胞无法成熟化, 病毒完整周期不能完成, HPV L1 衣壳蛋白表达降低直至消失, 无法有效刺激机体免疫反应, 病变细胞免疫逃逸, 最终导致宫颈病变或病变进展。李娜等^[15]指出, 随着宫颈病变严重程度的增加, HPV L1 衣壳蛋白的表达水平呈现下降

趋势, HPV L1 衣壳蛋白表达降低提示 HPV 病毒持续感染, 发生宫颈病变风险明显升高。

ROC 曲线分析结果显示, 宫颈鳞癌组织中 CD44v6、HPV L1 衣壳蛋白及二者联合诊断宫颈鳞癌的敏感性分别为 70.73%、75.61% 和 70.73%, 特异性分别为 77.05%、73.77% 和 90.16%, AUC 分别为 0.746、0.742 和 0.907; 癌前病变组织中 CD44v6、HPV L1 衣壳蛋白及二者联合诊断 HSIL 的敏感性分别为 74.19%、70.96% 和 70.96%, 特异性分别为 76.67%、73.33% 和 90.00%, AUC 分别为 0.748、0.726 和 0.890。提示 CD44v6 联合 HPV L1 衣壳蛋白诊断宫颈鳞癌、不同级别癌前病变的效能优于单一诊断, 二者联合诊断宫颈鳞癌及癌前病变价值较高。

综上所述, 对宫颈不同病变组织行 CD44v6 与 HPV L1 衣壳蛋白检测, CD44v6 在宫颈病变组织中异常高表达, 且随着宫颈病变的严重程度增加, CD44v6 表达水平呈升高趋势, HPV L1 衣壳蛋白的变化与 CD44v6 相反, 两者联合诊断宫颈鳞癌及癌前病变价值较高。本研究不足之处在于为单中心研究, 样本量有限, 后期希望能够扩大样本量进一步佐证本研究结论。

参 考 文 献 :

- [1] FERRALL L, LIN K Y, RODEN R B S, et al. Cervical cancer immunotherapy: facts and hopes[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(18): 4953-4973.
- [2] MAVROMMATIS E, LYTSIKAS-SARLIS P, TROUPIS T. Historical pearls of HPV research: from condyloma to cervical cancer[J]. *Infez Med*, 2021, 29(2): 278-283.
- [3] 刘霞, 张乔, 张慧杰. 人乳头瘤病毒 16 型 DNA 整合对宫颈癌变的影响[J]. *中国现代医学杂志*, 2020, 30(9): 28-33.
- [4] BEDELL S L, GOLDSTEIN L S, GOLDSTEIN A R, et al. Cervical cancer screening: past, present, and future[J]. *Sex Med Rev*, 2020, 8(1): 28-37.
- [5] MA X W, YANG M. The correlation between high-risk HPV infection and precancerous lesions and cervical cancer[J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(9): 10830-10836.

- [6] WEYERS S, GARLAND S M, CRUICKSHANK M, et al. Cervical cancer prevention in transgender men: a review[J]. *BJOG*, 2021, 128(5): 822-826.
- [7] 胡尚英, 赵雪莲, 张勇, 等. «预防宫颈癌:WHO 宫颈癌前病变筛查和治疗指南(第二版)»解读[J]. *中华医学杂志*, 2021, 101(34): 2653-2657.
- [8] XIE H Y, WANG Y, YU T, et al. High expression of Dll4 and CD44V6 is associated with clinicopathological characteristics and poor prognosis in osteosarcoma patients[J]. *Transl Cancer Res*, 2021, 10(2): 1065-1072.
- [9] HAN K H. Evaluation of human papillomavirus (HPV) genotyping assays using type-specific HPV L1 reference DNA[J]. *Genes Genomics*, 2021, 43(7): 775-781.
- [10] HU H Y, ZHAO J J, YU W, et al. Human papillomavirus DNA, HPV L1 capsid protein and p16^{INK4a} protein as markers to predict cervical lesion progression[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2019, 299(1): 141-149.
- [11] ROY R, MANDAL S, CHAKRABARTI J, et al. Downregulation of hyaluronic acid-CD44 signaling pathway in cervical cancer cell by natural polyphenols plumbagin, pongapin and karanjin[J]. *Mol Cell Biochem*, 2021, 476(10): 3701-3709.
- [12] HOQUE M R, HAQUE E, KARIM M R. Cervical cancer in low-income countries: a Bangladeshi perspective[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2021, 152(1): 19-25.
- [13] KHAN F, GURUNG S, GUNASSEKARAN G R, et al. Identification of novel CD44v6-binding peptides that block CD44v6 and deliver a pro-apoptotic peptide to tumors to inhibit tumor growth and metastasis in mice[J]. *Theranostics*, 2021, 11(3): 1326-1344.
- [14] BUGNON VALDANO M, MASSIMI P, BRONIARCZYK J, et al. Human papillomavirus infection requires the CCT chaperonin complex[J]. *J Virol*, 2021, 95(11): e01943-20.
- [15] 李娜, 张改花, 李娇, 等. HPV L1 壳蛋白联合 HR-HPV 分型、TCT 检测对宫颈鳞前病变及宫颈癌的诊断价值分析[J]. *中国妇产科临床杂志*, 2022, 23(1): 12-14.

(张西倩 编辑)

本文引用格式: 何苗, 洪颖, 蔡良良, 等. CD44v6 与人乳头状瘤病毒 L1 衣壳蛋白在宫颈鳞癌及癌前病变中的诊断价值[J]. *中国现代医学杂志*, 2022, 32(21): 18-23.

Cite this article as: HE M, HONG Y, CAI L L, et al. Diagnostic value of CD44v6 and HPV L1 capsid protein in cervical squamous cell carcinoma and precancerous lesions[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2022, 32(21): 18-23.