

【文章编号】1006-6233(2019)04-0543-05

## 老年宫颈鳞癌患者 HPV16/18 感染与癌组织 PDGFR- $\alpha$ 和 PDGFR- $\beta$ 蛋白表达的关系

张玉芳<sup>1</sup>, 任春丽<sup>1</sup>, 侯敬<sup>1</sup>, 张金环<sup>1</sup>, 郭艳巍<sup>1</sup>, 唐明霞<sup>2</sup>

(1.承德医学院附属医院妇产科, 河北 承德 067000

2.河北省承德市人民政府机关门诊部, 河北 承德 067000)

**【摘要】目的:**在老年宫颈鳞癌患者中探索 HPV16/18 感染与癌组织血小板衍生生长因子受体  $\alpha$  (platelet-derived growth factor receptor- $\alpha$ , PDGFR- $\alpha$ ) 和血小板衍生生长因子受体  $\beta$  (platelet-derived growth factor receptor- $\beta$ , PDGFR- $\beta$ ) 蛋白表达的关系以及三者之间的相互关系。**方法:**选取老年宫颈鳞癌患者 75 例、正常子宫颈组织 32 例, 分别采用原位杂交技术检测 HPV16/18 感染, 用免疫组织化学染色检测 PDGFR- $\alpha$  和 PDGFR- $\beta$  蛋白。**结果:**老年宫颈鳞癌患者中 HPV16/18 感染率高达 69.33% (52/75), 而正常对照组为 18.75% (6/32), 老年宫颈鳞癌患者 HPV16/18 的感染率均显著高于对照组 ( $P < 0.05$ )。在对照组中检测到 1 例 PDGFR- $\alpha$  蛋白的表达, 表达阳性率 3.13%, 而老年宫颈鳞癌患者组织中检测到 59 例 PDGFR- $\alpha$  蛋白的阳性表达, 表达阳性率 78.67%, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); PDGFR- $\alpha$  蛋白的阳性表达率与宫颈鳞癌患者临床分期有关 ( $P < 0.05$ ); 在对照组中 PDGFR- $\beta$  蛋白阳性表达率较低为 6.25%, 而宫颈鳞癌患者组织中 PDGFR- $\beta$  蛋白表达率较高为 62.67%, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); PDGFR- $\beta$  蛋白表达量与宫颈鳞癌临床分期 ( $P < 0.05$ ); 在 72 例宫颈鳞癌组织中, HPV16/18 感染阳性患者共有 47 例, 表达阳性率 62.67%, 其中 PDGFR- $\alpha$  蛋白阳性有 45 例, 表达阳性率 95.74%, PDGFR- $\beta$  蛋白阳性有 40 例, 表达阳性率 85.11%, 显著高于未感染 HPV16/18 的宫颈鳞癌患者, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), Spearman 相关性分析发现 PDGFR- $\alpha$  与 PDGFR- $\beta$  蛋白的表达与宫颈鳞癌患者 HPV16/18 感染呈显著正相关 ( $r_s = 0.428, P < 0.05; r_s = 0.562, P < 0.05$ ); 此外, 在宫颈鳞癌患者中, PDGFR- $\alpha$  与 PDGFR- $\beta$  蛋白表达水平也呈显著正相关 ( $r_s = 0.639, P < 0.05$ )。**结论:**老年宫颈鳞癌的发生与 HPV16/18 感染关系密切, 在 HPV16/18 感染的宫颈鳞癌组织中 PDGFR- $\alpha$  与 PDGFR- $\beta$  蛋白表达水平显著增高, 并且在宫颈鳞癌发生、发展中起着协同作用, 共同促进宫颈鳞癌的发展。

**【关键词】** 老年宫颈鳞癌; HPV16/18; PDGFR- $\alpha$ ; PDGFR- $\beta$

【文献标识码】 A

【doi】10.3969/j.issn.1006-6233.2019.04.005

## Relationship between HPV16/18 Infection and Expression of PDGFR- and PDGFR- beta Protein in Cancer Tissues of Elderly Patients with Cervical Squamous Cell Carcinoma

ZHANG Yufang, REN Chunli, HOU Jing, et al

(The Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Hebei Chengde 067000, China)

**【Abstract】Objective:** The relationship between the expression of HPV16/18 infection and the expression of platelet derived growth factor receptor alpha (platelet-derived growth factor receptor- $\alpha$ , PDGFR- $\alpha$ ) and platelet derived growth factor receptor beta (platelet-derived growth factor receptor- $\beta$ , PDGFR- $\beta$ ) in the elderly patients with squamous cell carcinoma of the cervix and the expression of platelet derived growth factor receptor beta (platelet-derived growth factor receptor- $\alpha$ , PDGFR- $\beta$ ) and the relationship between the three The relationship between each other.**Methods:** 75 cases of senile cervical squamous cell carcinoma and 32 of normal cervical tissue were selected. In situ hybridization was used to detect HPV16/18 infection, and PDGFR- $\alpha$  and PDGFR- $\beta$  protein were detected by immunohistochemistry. **Results:** The infection rates of HPV16/18 in cervical squamous cell carcinoma group and control group were 69.33% (52/

75) and 18.75% (6/32) respectively. The infection rate of HPV16/18 in elderly patients with cervical squamous cell carcinoma was significantly higher than that in the control group ( $P < 0.05$ ). One case of PDGFR- $\alpha$  protein expression was detected in the control group, Positive expression rate 3.13%. In the elderly patients with cervical squamous cell carcinoma, 59 cases of PDGFR- $\alpha$  protein were detected positively, Positive expression rate 78.67%, and the difference was statistically significant. ( $P < 0.05$ ); The positive expression rate of PDGFR- $\alpha$  protein was related to the clinical stage of cervical squamous cell carcinoma patients ( $P < 0.05$ ); The positive expression rate of PDGFR- $\beta$  protein was lower in the control group was 6.25%, and the cervical squamous cell carcinoma patients The expression rate of PDGFR- $\beta$  protein in tissues was 62.67%, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). The expression of PDGFR- $\beta$  protein was correlated with the clinical stage of cervical scales ( $P < 0.05$ ); Among 72 cases of cervical squamous cell carcinoma, 47 cases (Positive expression rate 62.67%) were HPV16/18 positive, 45 cases (Positive expression rate 95.74%) were PDGFR- $\alpha$  protein positive, 40 cases (Positive expression rate 85.11%) were PDGFR- $\beta$  protein positive. The number of HPV16/18 positive cervical squamous cell carcinoma patients was significantly higher than that of non-HPV16/18 positive cervical squamous cell carcinoma patients ( $P < 0.05$ ). Spearman correlation analysis showed that the expression of PDGFR- $\alpha$  and PDGFR- $\beta$  protein was positively correlated with HPV16/18 infection in patients with cervical cancer ( $r_s = 0.428, P < 0.05$ ;  $r_s = 0.562, P < 0.05$ ). PDGFR- $\alpha$  was positively correlated with the expression of PDGFR- $\beta$  protein in cervical cancer patients ( $r_s = 0.639, P < 0.05$ ). **Conclusions:** Senile cervical squamous cell carcinoma is closely related to HPV16/18 infection. The expression of PDGFR- $\alpha$  and PDGFR- $\beta$  protein in HPV16/18 infected cervical squamous cell carcinoma is significantly increased. It plays a synergistic role in the occurrence and development of cervical squamous cell carcinoma.

**【Key words】** Elderly cervical squamous cell carcinoma; HPV16/18; PDGFR- $\alpha$ ; PDGFR- $\beta$

宫颈癌是死亡率很高的恶性肿瘤,每年有45万新发病例,且发展中国家新发病例占全球80%<sup>[1]</sup>。目前研究证实宫颈癌发病率日趋年青化,关于宫颈癌的死亡率和发病率我国占全世界的30%之多。因此改善宫颈癌患者生活质量及降低宫颈癌死亡率的关键是尽可能在宫颈癌的早期诊断出病情,以便及时采取治疗措施。引起宫颈癌发生关键的危险因素为人乳头瘤病毒(HPV)感染。在临床上根据HPV亚型对人体感染引起组织病变的能力的不同分为低、中、高等危险型<sup>[2]</sup>。HPV18病毒和HPV16病毒属于高危型HPV病毒。其持续感染能引起人类70%的宫颈癌发生,同时在宫颈癌患者的相关组织中,有90%以上的HPV基因组DNA能被检测到<sup>[3]</sup>。PDGFR- $\alpha$ 与PDGFR- $\beta$ 是生长因子受体家族重要成员之一,为酪氨酸激酶受体跨膜蛋白,向胞内传导生长信号,在胃癌、胰腺癌、乳腺癌等中发现有PDGFR表达并发挥着重要的生理功能<sup>[4]</sup>。但是在老年宫颈癌中的作用鲜有报道,本文通过研究宫颈癌中HPV16/18感染以及PDGFR- $\alpha$ 与PDGFR- $\beta$ 在宫颈癌组织中的表达,探索三者与宫颈癌发生发展过程中的相互关系以及生理功能,现将结果报道如下。

## 1 对象与方法

**1.1 研究对象:**选取我院妇产科2015年3月~2017

年9月老年宫颈癌患者癌组织石蜡组织切片75例,鳞癌TNM病理分期,其中I期21例,II期34例,III期及以上共20例。对照组则选取32例正常子宫组织因患子宫肌瘤行全切行术患者HE切片病理科专家复检确认,研究对象的年龄均在65岁以上,术前均未接受任何放疗、化疗以及免疫治疗。

**1.2 组织切片中HPV16/18检测:**武汉博迈德生物科技有限公司购进试剂盒,HPV18/16的检测严格按照试剂盒操作说明书进行,阴性对照采用蒸馏水代替探针进行,参考HPV16阳性的子宫颈组织切片为阳性对照。

**1.3 原位杂交结果判定:**采用双盲研究,原位杂交显示HPV18/16感染为挖空细胞,核深染为蓝紫色颗粒状物,阴性细胞核正常不可见,或核较小周边无透亮晕且颜色较淡。对照组观察定位鳞状上皮;鳞癌定位于癌灶。一张切片中若发现1个阳性细胞以上则判定为HPV16/18感染的标准为一张切片中发现1个以上阳性细胞。

**1.4 免疫组织化学染色:**将组织予以酒精梯度清洗以前先通过二甲苯对石蜡切片进行两次脱蜡,5min二甲苯孵育,将二甲苯弃去,再增加新二甲苯孵育5min,3min无水乙醇II洗涤,3min无水乙醇洗涤,95%乙醇洗涤3min,80%乙醇洗涤3min,而后PBS洗涤三次,每

次3min;将切片至含有0.01M的柠檬酸缓冲液中,对切片进行恢复,并放入微波炉,加热15min,冷却至室温;将石蜡片取出,置入时为10~15min含有3%的H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>中,为防止内源性过氧化物酶损伤切片组织,采用1×PBS缓冲液每次3分钟共冲洗3次;按照1:500的比例加入PDGFR-α抗体,对石蜡组织切片进行室温孵育1h或者4℃孵育过夜,之后用1×PBS缓冲液冲洗3次,每次3min;按照1:1000的比例加入HRP二抗,对石蜡组织切片进行室温孵育40min,之后用1×PBS缓冲液冲洗3次,每次3min;加入DAB试剂盒中的显色剂,室温孵育5~10min,然后清水冲洗;再进行苏木精复染室温孵育3~5min,清水冲洗;对染色后的切片进行梯度酒精水化处理,采用树胶封片观察。同法对组织切片中的PDGFR-β进行免疫组织化学染色观察。免疫组织化学染色的阴性对照为一抗孵育采用1×PBS缓冲液。PDGFR-α和PDGFR-β蛋白阳性的细胞,通过免疫组织化学染色,细胞核内有棕黄色颗粒;对每张病理切片随机选取5个高倍镜视野

(400x),计算PDGFR-α和PDGFR-β阳性细胞所占总细胞数目的比例,阳性表达的细胞数目小于10%为阴性,大于10%为阳性;同时使用Image Pro Plus6.0处理分析显微成像系统拍出的图片,将染色阳性颗粒的灰度单位转换为吸光单位,并测量其密度(Optical Density, OD)值,以此作为其阳性表达的半定量。

**1.5 统计分析:**用SPSS22.0统计学软件进行数据处理,以(n,%)表示定性资料,通过χ<sup>2</sup>检验组间比较组间差异,采用Kendall等级相关进行关联性分析,检验水准为α<0.05(P<0.05)为差异显著。

## 2 结果

**2.1 HPV16/18原位杂交结果:**结果发现HPV16/18感染率与宫颈鳞癌的临床分期均显著相关性(C=0.490, P=0.000);对照组和宫颈鳞癌组各分期的HPV16/18感染率比较,对照组HPV16/18感染率显著低于宫颈鳞癌组患者,差异有统计学意义(P<0.05),见表1。

表1 HPV16/18在宫颈鳞癌各临床分期感染的比较

| 组别    | 临床分期   | HPV16/18 原位杂交 |           | χ <sup>2</sup> | P     |
|-------|--------|---------------|-----------|----------------|-------|
|       |        | 阳性            | 阴性        |                |       |
| 宫颈鳞癌组 | I      | 11(52.38)     | 10(47.62) | 6.9872*        | <0.05 |
|       | II     | 23(67.65)     | 11(32.35) | 16.0007*       | <0.05 |
|       | III+IV | 18(90.00)     | 2(10.00)  | 25.1411*       | <0.05 |
| 对照组   |        | 6(18.75)      | 26(81.25) |                |       |

注:\* 与对照组比较,校正检验水准α'<0.00833

表2 PDGFR-α和PDGFR-β蛋白阳性表达比较 n(%)

| 组别             | 例数 | PDGFR-α 阳性 | PDGFR-β 阳性 |
|----------------|----|------------|------------|
| 对照组            | 32 | 1(3.13)    | 2(6.25)    |
| 宫颈鳞癌组          | 75 | 59(78.67)  | 47(62.67)  |
| χ <sup>2</sup> |    | 51.97      | 28.76      |
| P              |    | <0.05      | <0.05      |

**2.2 PDGFR-α和PDGFR-β蛋白在各组中阳性表达率的比较:**通过免疫组织化学的方法,检测两组中PDGFR-α和PDGFR-β蛋白的表达情况,对照组中检测PDGFR-α阳性表达显著低于宫颈鳞癌组,PDGFR-α蛋白在两组之间的表达差异有统计学意义(P<0.05),见表2、图1;宫颈鳞癌组阳性表达相比于对照组

表达显著升高,差异有统计学意义(P<0.05),见表2、图2。

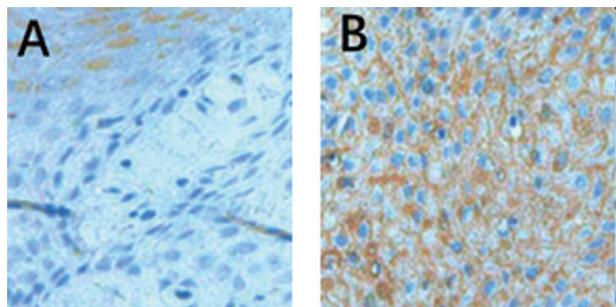


图1 PDGFR-α蛋白免疫组织化学结果:1A正常组PDGFR-α免疫染色结果,1B宫颈鳞癌组PDGFR-α免疫染色结果

表3 PDGFR- $\alpha$  和 PDGFR- $\beta$  蛋白表达与宫颈鳞癌发展的关系 n(%)

| 组别       | 临床指标   | 例数 | PDGFR- $\alpha$ 阳性 | PDGFR- $\beta$ 阳性 |
|----------|--------|----|--------------------|-------------------|
| 宫颈鳞癌组    | I      | 21 | 12(57.12)          | 8(38.10)          |
|          | II     | 34 | 28(82.35)          | 22(64.71)         |
|          | III+IV | 20 | 19(95.00)          | 17(85.00)         |
| $\chi^2$ |        |    | 9.252              | 9.744             |
| P        |        |    | 0.010              | 0.008             |

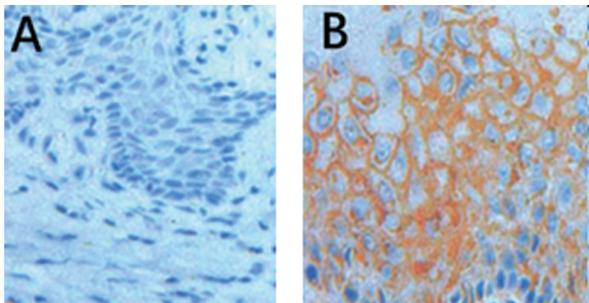


图2 PDGFR- $\beta$  蛋白免疫组织化学结果:2A 正常组 PDGFR- $\beta$  免疫染色结果,2B 宫颈鳞癌组 PDGFR- $\beta$  免疫染色结果

**2.3 PDGFR- $\alpha$  和 PDGFR- $\beta$  蛋白表达与宫颈鳞癌临床分期的关系:**进一步分析 PDGFR- $\alpha$  和 PDGFR- $\beta$  蛋白表达与宫颈鳞癌 TNM 分期关系发现,在 I 期患者中,PDGFR- $\alpha$  蛋白阳性表达率均低于 II 期、III 期患者,各时期相比差异具有统计学意义( $\chi^2=9.252, P=0.010$ ),即随着宫颈鳞癌的发展,PDGFR- $\alpha$  蛋白的阳性表达率逐渐提高;同样地,在 I 期患者中,PDGFR- $\beta$  蛋白阳性表达率均低于 II 期、III 期患者,各时期相比差异具有统计学意义( $\chi^2=9.744, P=0.008$ ),即随着宫颈鳞癌的发展,PDGFR- $\beta$  蛋白的阳性表达率逐渐提高,见表 3。

**2.4 PDGFR- $\alpha$  和 PDGFR- $\beta$  在宫颈鳞癌组织中表达的关系:**在 75 例宫颈鳞癌组织,其中 PDGFR- $\alpha$  阳性表达有 59 例,表达阳性率 78.67%;PDGFR- $\beta$  阳性表达有 47 例,表达阳性率 62.67%,通过 Spearman 相关性分析发现,PDGFR- $\alpha$  和 PDGFR- $\beta$  表达存在显著正相关( $r_s=0.338, P<0.05$ ,表 4);其中 PDGFR- $\alpha$  蛋白阳性以及 PDGFR- $\beta$  蛋白阳性的患者一共 42 例,进一步对其表达水平的相关性进行分析发现,在宫颈鳞癌组织 PDGFR- $\alpha$  蛋白的表达水平与 PDGFR- $\beta$  蛋白的表达水平呈线性正相关( $r_s=0.639, P<0.05$ ,图 3),即随着 PDGFR- $\alpha$  蛋白的表达升高,PDGFR- $\beta$  蛋白的表

达水平也逐渐增加,表明其可能在宫颈鳞癌的发展中起着协同作用,共同促进癌症的发展。

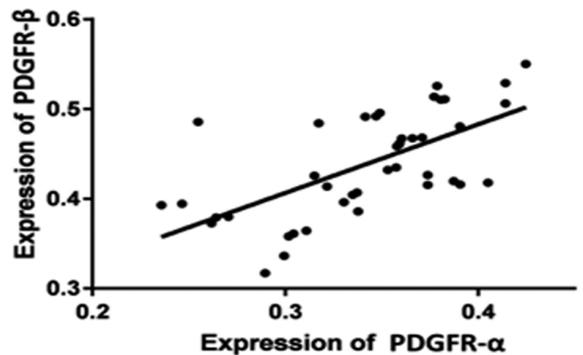


图3 宫颈鳞癌组织中 PDGFR- $\alpha$  和 PDGFR- $\beta$  表达的相关性

**2.5 HPV16/18 感染与 PDGFR- $\alpha$  和 PDGFR- $\beta$  表达的相关性:**在 75 例宫颈鳞癌组织,HPV16/18 感染 47 例,感染率 62.67%;其中 PDGFR- $\alpha$  表达阳性为 45 例,PDGFR- $\beta$  表达阳性为 40 例。通过 Coefficient of contingency 相关性分析发现,在老年宫颈鳞癌组织中 HPV16/18 感染与 PDGFR- $\alpha$  蛋白表达阳性存在显著正相关( $C=0.428, P<0.05$ );同样地,在老年宫颈鳞癌组织中 HPV16/18 感染阳性与 PDGFR- $\beta$  蛋白的表达也存在显著正相关( $C=0.562, P<0.05$ )。

### 3 讨论

宫颈癌的发生与 HPV 病毒感染有重要关联,在临床上根据 HPV 亚型对人体感染引起组织病变的能力的不同分为低、中、高等危险型<sup>[5]</sup>。其中 HPV45、HPV16、HPV39、HPV18、HPV35、HPV33、HPV31 属于 HPV 高危型病毒;HPV66、HPV53、HPV26 等属 HPV 中危型病毒;HPV43、HPV6、HPV42、HPV40、HPV11 为 HPV 低危型病毒。

有研究发现,导致宫颈细胞病变的主要危险因素是高危型 HPV 病毒 HPV16 和 HPV18 的两个编码基

因,HPV 高危病毒 HPV18 和 HPV16 的阳性率根据病变组织的程度加深而明显升高。关于其引起细胞病变的原理,有研究显示可能是与宿主染色体结合的 HPV 病毒通过对细胞周期的干预来影响宫颈癌的发生<sup>[6]</sup>。

PDGFR- $\alpha$  将多种蛋白质的磷酸激活,促进 DNA 合成诱导多种基因表达,促进细胞增殖与分裂导致肿瘤血管的生成。其中癌相关成纤维细胞(cancer associated fibroblast, CAFs)是在肿瘤的恶性进程中成纤维细胞被血小板衍生生长因子等转化而成,CAFs 可促进肿瘤的生长、转移、侵袭和发生。DGFR- $\alpha$  参与肿瘤细胞迁移与增殖是 CAFs 重要的两个生物学标记。在多种恶性肿瘤中 PDGFR- $\alpha$  都呈异常高表达,如肺癌和乳腺癌等。PDGFR- $\beta$  是 CAFs 另一重要生物学标记物,相关研究报道,在肺癌、结肠癌、胃癌等恶性肿瘤间质的成纤维细胞中 PDGFR- $\beta$  均呈异常高表达<sup>[7]</sup>。非小细胞肺癌的分化程度与 PDGFR- $\beta$  蛋白表达关系密切;肺癌组织中 I 期表达显著低于 III 期和 II 期,表明肺癌的临床分期与 PDGFR- $\beta$  的过表达呈正相关。

本研究结果表明在老年宫颈癌患者癌组织中存在高比例的 HPV16/18 感染,相比于对照组差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),并且病毒感染率在不用临床分期的宫颈鳞癌患者中,差异显著( $P < 0.05$ );在对照组中仅检测到 1 例 PDGFR- $\alpha$  蛋白表达阳性,而在老年宫颈鳞癌患者中,检测到 59 例 PDGFR- $\alpha$  蛋白的阳性表达,表达阳性率 78.67%,相比于对照组差异有统计学意义( $P < 0.05$ );并且 PDGFR- $\alpha$  蛋白的阳性表达率与在不同分期宫颈鳞癌患者中,差异显著( $P < 0.05$ ),表明 PDGFR- $\alpha$  蛋白的表达与老年宫颈癌患者癌症的发展相关;同时在对照组中仅检测到 2 例 PDGFR- $\beta$  蛋白表达阳性,而在老年宫颈鳞癌患者中,检测到 47 例 PDGFR- $\alpha$  蛋白的阳性表达,表达阳性率 62.67%,相比于对照组差异有统计学意义( $P < 0.05$ );PDGFR- $\beta$  蛋白的阳性率与在不同分期宫颈鳞癌患者中,差异显著( $P < 0.05$ ),表明 PDGFR- $\beta$  蛋白的表达也与老年宫颈癌患者癌症的发展相关;在老年宫颈癌患者中,对 PDGFR- $\alpha$  与 PDGFR- $\beta$  蛋白阳性率进行分析发现,PDGFR- $\alpha$  与 PDGFR- $\beta$  蛋白呈显著正相关( $r_s = 0.338, P < 0.05$ );进一步在 42 例 PDGFR- $\alpha$  蛋白以及 PDGFR- $\beta$  蛋白均为阳性的患者中,对其蛋白的表达

水平进行分析发现,两者的蛋白表达水平线性正相关( $r_s = 0.639, P < 0.05$ ),表明两种蛋白存在着相互协同作用;在 75 例宫颈癌患者中,进一步分析 HPV16/18 感染与 PDGFR- $\alpha$ 、PDGFR- $\beta$  蛋白表达的相关性发现,PDGFR- $\alpha$  表达的阳性率与 HPV16/18 感染呈显著正相关( $C = 0.428, P < 0.05$ );PDGFR- $\beta$  表达的阳性率与 HPV16/18 感染呈显著正相关( $C = 0.562, P < 0.05$ ),暗示着三者在宫颈癌的发生发展中起着相互协调的作用,共同促进癌症的发生与发展。

综上所述,在老年宫颈鳞癌的发生与 HPV16/18 感染、PDGFR- $\alpha$  蛋白以及 PDGFR- $\beta$  蛋白的高表达密切相关,在宫颈鳞癌发生、发展中两者起着协同作用,共同促进宫颈鳞癌的发生发展。此外,在 HPV16/18 感染的老年宫颈癌患者中,PDGFR- $\alpha$  蛋白与 PDGFR- $\beta$  蛋白阳性表达率较高,暗示其在老年宫颈癌患者组织中的表达可能会受到 HPV16/18 病毒的调控,但具体的分子机制还不是十分清楚,尚需要进一步研究。

#### 【参考文献】

- [1] 杨莉,程玺.宫颈癌分子靶向治疗的研究进展[J].中国癌症杂志,2015,25(1):73~80.
- [2] Lazcanoponce E, Herrero R, MuNoz N, et al. Epidemiology of HPV infection among Mexican women with normal cervical cytology.[J]. International Journal of Cancer, 2015,91(3):412~420.
- [3] 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.
- [4] 徐衍杰,郑智,刘鹏,等.胃癌组织中 CAP70 和血小板源性生长因子受体  $\beta$  的表达及其与预后的关系[J].中华普通外科杂志,2015,30(10):813~814.
- [5] Bhogireddy V, Roston A, Chor J, et al. Cervical intraepithelial neoplasia and cancer in women 35 years and older. [J]. Journal of Lower Genital Tract Disease, 2016,18(1):41~45.
- [6] 邱笑飞,林敏,姚招男,等.宫颈上皮内瘤变及宫颈癌 I 期患者高危型人乳头瘤病毒的变化情况[J].中华医院感染学杂志,2017,27(7):1597~1600.
- [7] 唐婉容,李丽华,喻洁,等.TGF- $\beta$ 1 对口腔鳞癌相关成纤维细胞 FAP 表达的影响[J].安徽医科大学学报,2017,52(9):1293~1297.