

CA19-9 与 hTERC 基因联合检测在宫颈上皮内瘤变诊断中的价值^{*}

卢 笛,雷志英[△],黄金台,梁月秀,何丽桥(右江民族医学院附属医院妇产科,广西百色 533000)

【摘要】 目的 探讨血清糖类抗原 19-9(CA19-9)联合人端粒酶 RNA 基因(hTERC)在诊断宫颈上皮内瘤变中的价值。**方法** 选取 2010 年 1 月至 2014 年 11 月右江民族医学院附属医院妇科门诊采集的 392 例宫颈脱落细胞标本作为研究对象,利用全自动酶免疫分析系统测定血清 CA19-9 的变化水平,荧光原位杂交(FISH)方法检测 hTERC 基因的表达水平。**结果** CA19-9 的总体阳性率 38.78%(152/392);hTERC 的总体阳性率 26.79%(105/392);HPV 检测阳性率 64.54%(253/392); χ^2 趋势检验显示,随着宫颈病变病理级别的升高,CA19-9 和 hTERC 阳性率均呈现逐步上升的趋势($\chi^2_{CA19-9} = -4.089, P < 0.05$; $\chi^2_{hTERC} = 7.795, P < 0.05$);Spearman 分析结果显示,CA19-9 水平和 hTERC 基因表达均与宫颈病变的程度呈正相关关系($r_{CA19-9} = 0.308, P < 0.05$; $r_{hTERC} = 0.256, P < 0.05$);CA19-9 水平的检测灵敏度 71.64%,hTERC 基因的检测灵敏度 65.67%,CA19-9 联合 hTERC 基因的检测灵敏度则可达 92.54%,联合检测策略的灵敏度明显高于单独 CA19-9 或 hTERC 基因检测($\chi^2_{CA19-9} = 6.292, P < 0.05$; $\chi^2_{hTERC} = 5.121, P < 0.05$);CA19-9 和 hTERC 基因检测有 4 种类型结果,分别是:CA19-9(+)/hTERC(+),CA19-9(+)/hTERC(-),CA19-9(-)/hTERC(+)和 CA19-9(-)/hTERC(-)。检测结果 CA19-9(+)/hTERC(+)的构成比随宫颈病变级别的增高而逐渐增加($P < 0.05$)。**结论** CA19-9 联合 hTERC 检测有助于提高宫颈上皮内瘤变诊断的灵敏度。

【关键词】 宫颈上皮内瘤变; 人端粒酶 RNA 基因; 糖类抗原 19-9; 灵敏度; 特异度

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2016.09.016 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2016)09-1195-04

Study on the value of detection of human telomerase RNA component gene combined with CA19-9 in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia^{*} LU Di, LEI Zhi-ying[△], HUANG Jin-tai, LIANG Yue-xiu, HE Li-qiao (Department of Obstetrics and Gynecology, Affiliated Hospital of Youjiang Medical College For Nationalities, Baise, Guangxi 533000, China)

【Abstract】 Objective To explore the combination of serum carbohydrate antigen 19-9(CA19-9)and human telomerase RNA component gene(hTERC)in the clinical diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia. **Methods** Totally 392 samples of cervical exfoliated cells were selected as the research object from January 2010 to November 2014 in the hospital. The level of serum CA19-9 was detected by using full automatic enzyme immunoassay system, and the expression of hTERC was evaluated by fluorescence in situ hybridization(FISH). **Results** The total positive rate of CA19-9 was 38.78%(152/392);the total positive rate of hTERC was 26.79%(105/392);the total positive rate of HPV was 64.54%(253/392);Chi square trend test showed that, with the increase of pathological grade of cervical lesions, the positive rate of CA19-9 and hTERC showed a gradual upward trend($\chi^2_{CA19-9} = -4.089, P < 0.05$; $\chi^2_{hTERC} = 7.795, P < 0.05$);Spearman analysis showed that, CA19-9 level and hTERC gene expression were positively correlated with the degree of cervical lesions($r_{CA19-9} = 0.308, P < 0.05$; $r_{hTERC} = 0.256, P < 0.05$);The detection sensitivity of CA19-9 was 71.64%, the sensitivity of detection of hTERC gene was 65.67%, but the sensitivity of CA19-9 and hTERC genes was 92.54%, sensitivity of the joint detection was significantly higher than that of single CA19-9 or hTERC gene detection($\chi^2_{CA19-9} = 6.292, P < 0.05$; $\chi^2_{hTERC} = 5.121, P < 0.05$); There were four types of results on the detection of CA19-9 and hTERC genes, CA19-9(+)/hTERC(+), CA19-9(+)/hTERC(-), CA19-9(-)/hTERC(+) and CA19-9(-)/hTERC(-), respectively. The constituent ratio of CA19-9(+)/hTERC(+) also increased with the level of cervical lesions increased gradually($P < 0.05$). **Conclusion** CA19-9 combined with hTERC may help to improve the sensitivity of diagnosis on the cervical intraepithelial neoplasia.

【Key words】 cervical intraepithelial neoplasia; human telomerase RNA component gene; carbohydrate antigen 19-9; sensitivity; specificity

宫颈肿瘤是全球女性第 3 大恶性肿瘤,每年新发患者约 50 万,其中 85%发生在发展中国家。我国每年新增宫颈肿瘤

^{*} 基金项目:2014 年广西自然科学基金项目(2014jjBA40530)。

作者简介:卢笛,女,主治医师,本科,主要从事妇科肿瘤、生殖内分泌疾病的研究。 [△] 通讯作者, E-mail: zhiyinglei@yeah.net。

患者超过 10 万例,发病率和病死率占世界范围的 1/5,严重威胁我国女性健康^[1]。早期宫颈肿瘤的 5 年治愈率可达 85% 以上,因此,早期筛查是防治宫颈肿瘤的重要方式^[2]。宫颈上皮内瘤变(CIN)是宫颈肿瘤癌前病变的主要组织病理学改变。研究表明,人端粒酶 RNA 基因(hTERT)的异常扩增是宫颈肿瘤癌前病变的早期事件^[3-4],而糖类抗原 19-9(CA19-9)则是与 CIN 发生、发展及预后紧密相关的血清肿瘤标志物^[5]。据此,本研究探讨 hTERT 和 CA19-9 联合检测在诊断 CIN 中的价值。现将有关情况报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2010 年 1 月至 2014 年 11 月,右江民族医学院附属医院妇科门诊采集的 392 例宫颈脱落细胞标本为研究对象,患者年龄 29~58 岁,平均年龄(51.93±8.84)岁;孕 0~5 次,平均(2.11±0.65)次;产 0~4 次,平均(1.17±0.19)次。纳入标准:(1)无子宫切除或宫颈手术史;(2)无 CIN 疾病史;(3)未接受任何放疗或化疗;(4)无妊娠或怀孕。本研究方案经本院伦理委员会批准且所有研究对象均签署知情同意书。采用 2015 年国际癌症协会 TBS 诊断标准,并以病理学诊断的结果为“金标准”^[6]。其中,宫颈炎即病理未见 CIN 或肿瘤化 70 例(17.86%),CIN I 级 112 例(28.57%),CIN II 级 97 例(24.74%),CIN III 级 50 例(12.76%),CIN IV 级 35 例(8.93%),宫颈浸润肿瘤 28 例(7.14%)。液基薄层细胞学检查结果分别为:未见上皮内病变细胞或恶性细胞(NILM)67 例(17.09%),意义不明的非典型鳞状细胞(ASCUS)141 例(35.97%),鳞状上皮低度病变(LSIL)96 例(22.49%),鳞状上皮高度病变(HSIL)68 例(17.35%)和鳞状细胞肿瘤(SCC)20 例(5.10%)。

1.2 方法

1.2.1 血清 CA19-9 水平检测 所有研究对象采集清晨空腹静脉血 3 mL,离心分离出血清后,采用美国 Abbott 公司 IMX 全自动酶免疫分析系统测定血清 CA19-9 的变化水平。检测试剂均购自于美国 Abbott 公司,操作过程由专业检验人员完成。以 CA19-9 水平大于 37 kU/L 认定为阳性。

1.2.2 hTERT 基因表达检测 采用荧光原位杂交(FISH)方法检测 hTERT 基因的表达水平。FISH 探针购自于广州安必平医药科技有限公司。所有活检的组织标本均经甲醛固定过夜,脱水和常规石蜡包埋;65℃ 烤片后室温条件下利用二甲苯、无水乙醇预处理,沸水浴 20 min,晾干,加入蛋白酶 K 工作液消化,镜下观察,待消化合适时加入 SCC 缓冲溶液漂洗,梯度乙醇脱水,室温风干;避光滴加 10 μL 杂交探针过夜 42℃ 杂交,放入 SCC 缓冲溶液中洗涤 2 次,滴加 DAPI 复染,孵育 20 min 后荧光显微镜下观察。信号判定:hTERT 基因为红色信号,对照探针为绿色信号。健康细胞红、绿信号小于或等于 2 个,异常细胞红色信号大于 2 个。分别随机计数 100 个细胞核,并计算 hTERT 基因扩增的异常细胞百分比,阈值计算值为 11.10%。结果判定:若异常细胞百分比大于阈值或信号融合成簇,定义阳性,若小于阈值则定义阴性,若等于阈值则适当增加观察的细胞核数目。

1.2.3 人乳头状病毒(HPV)检测 将提取的宫颈分泌物细胞 DNA,采用核酸快速杂交基因分型试剂盒(购自于广东凯普生物科技股份有限公司)进行病毒分型,同时检测高危型 HPV 16、18、31、33、35、39、45、51、52、53、56、58、59、66、68 和低危型

HPV 6、11、42、43、44 的阳性情况。

1.3 统计学处理 所有数据均采取双录入的方式输入 SPSS 17.0 软件,并建立数据库。统计学分析依据数据的类型分为:计数资料的组间比较应用 χ^2 检验,不同病变级别间阳性率的趋势采用 χ^2 趋势检验;利用 Spearman 分析法进行相关性分析,以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义;同时,分别计算单独 hTERT 基因检测、单独 CA19-9 检测以及 2 种方法联合测定的灵敏度和特异度。

2 结果

2.1 CA19-9 水平与病理学“金标准”的结果比较 CA19-9 的总体阳性率 38.78%(152/392);其中,宫颈炎症反应患者中 CA19-9 阳性 10 例,阳性率 14.29%;CIN I~IV 级中 CA19-9 阳性率分别 25.00%(28/112)、39.18%(38/97)、58.00%(29/50)和 68.57%(24/35);肿瘤中 23 例阳性数,阳性率 82.14%(23/28)。 χ^2 趋势检验显示,随着宫颈病变病理级别的升高,CA19-9 阳性率也呈现逐步上升的趋势($\chi^2=-4.089, P<0.05$)。Spearman 分析结果显示,CA19-9 水平与宫颈病变的程度呈正相关关系($r=0.308, P<0.05$)。见表 1。

表 1 CA19-9 水平与病理学“金标准”的结果比较

病理诊断	n	CA19-9 阴性[n(%)]	CA19-9 阳性[n(%)]
炎症反应	70	60(85.71)	10(14.29)
CIN I 级	112	84(75.00)	28(25.00)
CIN II 级	97	59(60.82)	38(39.18)
CIN III 级	50	21(42.00)	29(58.00)
CIN IV 级	35	11(31.43)	24(68.57)
肿瘤	28	5(17.86)	23(82.14)
合计	392	240(61.22)	152(38.78)

2.2 hTERT 基因表达水平与病理学“金标准”的结果比较 所有研究对象中 hTERT 基因阳性数共 105 例,总体阳性率 26.79%(105/392),其中,宫颈炎症反应患者中 hTERT 基因阳性数 6 例,阳性率 8.57%;CIN I~IV 级中 hTERT 基因阳性率分别 16.07%(18/112)、22.68%(22/97)、42.00%(21/50)和 48.57%(17/35);肿瘤中 21 例阳性数,阳性率 75.00%(21/28),呈现逐步增加的趋势,差异具有统计学意义($\chi^2=7.795, P<0.05$)。Spearman 分析结果显示,hTERT 基因表达水平与宫颈病变的程度呈正相关关系($r=0.256, P<0.05$)。见表 2。

表 2 hTERT 基因表达水平与病理学“金标准”的结果

病理诊断	n	hTERT 阴性 [n(%)]	hTERT 阳性 [n(%)]
炎症反应	70	64(91.43)	6(8.57)
CIN I 级	112	94(83.93)	18(16.07)
CIN II 级	97	75(77.32)	22(22.68)
CIN III 级	50	29(58.00)	21(42.00)
CIN IV 级	35	18(51.43)	17(48.57)
肿瘤	28	7(25.00)	21(75.00)
合计	392	287(73.21)	105(26.79)

2.3 CA19-9 和 hTERT 基因检测与 HPV 检测结果比较

HPV 检测阳性共 253 例,阳性率 64.54%(253/392),其中 HPV(+)与 hTERT(+)有 99 例(25.26%,99/392),HPV(+)与 CA19-9(+)有 110 例(28.06%,110/392),两者间比较差异无统计学意义($\chi^2=0.789, P>0.05$)。CA19-9(+)/hTERT(+)共 79 例,其中 HPV(+)96.20%(76/79),显著高于 2 种单独检测方法($\chi^2_{CA19-9}=17.843, P<0.05$; $\chi^2_{hTERT}=21.227, P<0.05$)。见表 3。

表 3 CA19-9 和 hTERT 基因检测与 HPV 检测结果(n)			
检测指标	HPV(+)	HPV(-)	合计
hTERT(-)	154	133	287
hTERT(+)	99	6	105
CA19-9(-)	143	9	152
CA19-9(+)	110	130	240
CA19-9(+)/hTERT(+)	76	3	79

2.4 CA19-9 联合 hTERT 基因检测的诊断情况 CA19-9 水平的检测灵敏度为 71.64%,hTERT 基因的检测灵敏度为 65.67%,但 CA19-9 联合 hTERT 基因的检测灵敏度则可达到

92.54%。 χ^2 检验结果显示,联合检测策略的灵敏度显著高于单独 CA19-9 或 hTERT 基因检测($\chi^2_{CA19-9}=6.292, P<0.05$; $\chi^2_{hTERT}=5.121, P<0.05$);虽然联合检测方法的特异度低于单独 hTERT 基因和 CA19-9 检查,但差异无统计学意义($\chi^2_{CA19-9}=1.831, P>0.05$; $\chi^2_{hTERT}=2.092, P>0.05$)。见表 4。

表 4 CA19-9 联合 hTERT 基因检测效果(%)			
指标	CA19-9 水平	hTERT 基因	CA19-9 联合 hTERT 基因
灵敏度	71.64	65.67	92.54
特异度	81.60	93.60	71.20
假阳性率	19.40	7.40	28.90
假阴性率	28.36	34.33	7.46

2.5 CA19-9 和 hTERT 基因检测结果类型与宫颈病变的相关性 CA19-9 和 hTERT 基因检测有 4 种类型结果,分别是:CA19-9(+)/hTERT(+),CA19-9(+)/hTERT(-),CA19-9(-)/hTERT(+)和 CA19-9(-)/hTERT(-)。4 种检测结果中的 CA19-9(+)/hTERT(+)构成比随着宫颈病变级别的增高而逐渐增加,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 5。

表 5 CA19-9 和 hTERT 基因检测结果类型与宫颈病变的相关性				
病理诊断	CA19-9(+)/hTERT(+)	CA19-9(+)/hTERT(-)	CA19-9(-)/hTERT(+)	CA19-9(-)/hTERT(-)
炎症反应[n(%)]	0(0.00)	10(14.29)	6(8.57)	54(77.14)
CIN I 级[n(%)]	12(10.71)	16(14.29)	6(5.36)	78(69.64)
CIN II 级[n(%)]	14(14.43)	24(24.74)	8(8.25)	51(52.58)
CIN III 级[n(%)]	18(36.00)	11(22.00)	3(6.00)	18(36.00)
CIN IV 级[n(%)]	15(42.86)	9(25.71)	2(5.71)	9(25.71)
肿瘤[n(%)]	20(71.43)	3(10.71)	1(3.57)	4(14.29)
χ^2	33.591	1.596	0.847	35.585
P_1	<0.05	0.174	0.455	<0.05
r	0.475	0.037	0.056	-0.366
P_2	<0.05	0.285	0.273	<0.05

注: P_1 表示 χ^2 检验 P 值; P_2 表示相关性分析 P 值。

3 讨 论

临床和随访结果显示,尽管多数患者由 CIN 进展至宫颈肿瘤需经历近 10 年的漫长时间,但若能早期检出并采取针对性治疗,低级 CIN 患者的治愈率可高达 90%,5 年生存率甚至达到 100%^[7]。因此,早期宫颈肿瘤的筛查诊断是降低其发病率和病死率的关键。然而,目前宫颈肿瘤的主要筛查方法受到取材限制、涂片质量差、薄片细胞数量不足、缺乏诊断背景等因素的影响,诊断灵敏度和特异度普遍不高,且多存在与组织病理学检测不一致的情况^[8-9]。临床实践发现,血清肿瘤标志物水平的改变是反映宫颈肿瘤发生与发展状况的主要指标,在宫颈肿瘤的诊断、治疗及预后判定方面均具有良好的辅助参考价值,且检测方便、快速、微创、灵敏度高,结果也相对稳定,是提高宫颈肿瘤筛查诊断率的潜在策略^[10-12]。CA19-9 是糖类抗原的 1 种,其水平的升高与诸多肿瘤的发生密切相关。有研究结果发现,胰腺肿瘤患者中 CA19-9 的水平有高达 85%~95%呈大于 37 kU/L 的阳性值,并且在直肠肿瘤、胃肿瘤和肝肿瘤等消化系统肿瘤中也有较高的阳性率^[13]。近年的研究相继证

实,CA19-9 对宫颈肿瘤的诊断也具有优良的指示作用,其检测水平与肿瘤的临床分期和组织学分型亦呈现正相关关系^[14]。而且,CA19-9 在宫颈肿瘤术后及化疗后的水平可出现迅速降低,表明其水平可能还与肿瘤的大小紧密相关^[14]。本研究结果发现,随着宫颈病变病理级别的升高,CA19-9 阳性率也呈现逐步上升的趋势,这也充分印证了 CA19-9 的检测作为 CIN 诊断辅助指标的重要作用。CA19-9 阳性率还与病理学检查结果呈现正相关关系,表现出 CA19-9 阳性率越高,宫颈病理损伤程度更严重。此结果提示,在临床上早期检测 CA19-9 的水平可在一定程度上预警宫颈病变的严重程度,同时,随访中若观察到 CA19-9 水平的持续升高,应予以高度警惕,以防止进一步肿瘤化的可能性。

hTERT 位于人类 3 号染色体长臂 2 区 6 带,主要负责编码合成端粒重复序列的模板 hTR,是决定端粒酶活性的核心元件^[15]。宫颈细胞由 CIN 向宫颈肿瘤转变的过程中几乎都伴有 hTERT 的扩增^[16]。因此,hTERT 基因也被认为是一个与宫颈病变程度密切相关的遗传标志物和预测恶性变潜能的分

子标志物^[17]。既往研究发现, hTERT 基因扩增率在健康组织中仅有 7%, 而在宫颈肿瘤组织中可高达 100%, 并且随着 CIN 级别的升高, hTERT 基因阳性率也可逐步增加, hTERT 基因扩增患者的恶性转化率也可达到 60% 以上^[18]。本研究结果也同样显示, 在宫颈炎至肿瘤化的病理变化过程中, hTERT 基因阳性率呈现逐步增加的趋势, 并且相关分析结果发现, hTERT 基因表达水平与宫颈病变的程度呈现正相关关系。该结果充分表明, hTERT 基因是一个可靠的预测宫颈病变进展的生物标志。更重要的是, 在灵敏度和特异度的检测中也发现, 单独 hTERT 基因和 CA19-9 检测的检出率并不高, 当 2 种方法联合应用于检测时, 灵敏度可迅速上升至 92.54%, 表明 hTERT 基因联合 CA19-9 检测可提高宫颈肿瘤的筛查检出率, 并且对特异度亦无明显影响。在 hTERT 基因和 CA19-9 检测结果构成比也相应发现, CA19-9(+) / hTERT(+) 的比例随着宫颈病变级别的增高而逐渐增加。这些结果充分提示, 在临床实践中联合这 2 种检测方法对于早期宫颈肿瘤或肿瘤前病变的筛查、诊断和治疗具有重要价值。然而, 临床上在应用 CA19-9 和 hTERT 联合检测时仍有一定的局限性, 需特别注意以下几点: (1) CA19-9 作为早期肿瘤标志物, 检测的结果只能是提示存在恶性变的可能, 起到筛查的作用, 但要确诊宫颈肿瘤仍需要依赖传统的病理检查“金标准”予以验证; (2) hTERT 基因扩增患者的恶性变率可显著提高, 但在临床诊断中仍需结合患者实际病情和组织病理学的结果综合考虑; (3) 2 种方法联合应用的检出效率尽管可高达 90% 以上, 但该结果无法真正排除其他干扰因素的影响, 存在一定假阳性率。

参考文献

- [1] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013 [J]. CA A Cancer Journal for Clinicians, 2013, 63(1): 11-30.
- [2] Singh M, Ranjan R, Das B, et al. Knowledge, attitude and practice of cervical cancer screening in women visiting a tertiary care hospital of Delhi [J]. Indian Journal of Cancer, 2014, 51(3): 319-323.
- [3] Zhao XY, Cui Y, Jiang SF, et al. Human telomerase gene and high-risk human papillomavirus infection are related to cervical intraepithelial neoplasia [J]. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, 2015, 16(2): 693-697.
- [4] 朱园园, 冯定庆, 沈国栋, 等. FISH 检测 2 种基因在宫颈癌筛查中的价值 [J]. 检验医学与临床, 2014, 11(15): 2065-2067.
- [5] 邱令法, 华雪尔, 王素萍, 等. CEA、CA19-9 在宫颈癌治疗及预后中的价值 [J]. 中国妇幼保健, 2012, 27(15): 2266-2267.
- [6] Brister KJ, Singh RS, Wang HH. Reporting thyroid FNA before and after implementation of the Bethesda system-one institution's experience [J]. Diagnostic Cytopathology, 2015, 43(1): 28-31.
- [7] Swanick S, Windstar-Hamlin K, Zwickey H. An alternative treatment for cervical intraepithelial neoplasia II, III [J]. Integrative Cancer Therapies, 2009, 8(2): 164-167.
- [8] Wang Y, Yu YH, Shen K, et al. Cervical cancer screening and analysis of potential risk factors in 43 567 women in Zhongshan, China [J]. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, 2014, 15(2): 671-676.
- [9] Lynge E, Rygaard C, Baillet MV, et al. Cervical cancer screening at crossroads [J]. APMIS, 2014, 122(8): 667-673.
- [10] Iida M, Banno K, Yanokura M, et al. Candidate biomarkers for cervical cancer treatment: potential for clinical practice (review) [J]. Molecular and Clinical Oncology, 2014, 2(5): 647-655.
- [11] 莫甲光, 卢文生, 黄家财. TCT 联合 HPV 及肿瘤标志物检测在宫颈癌中的意义 [J]. 检验医学与临床, 2012, 9(10): 1213-1214.
- [12] 胡敏华, 陈燕, 林莺莺, 等. 4 种肿瘤标志物联合检测在宫颈鳞癌患者中的临床应用 [J]. 检验医学与临床, 2012, 9(13): 1598-1599.
- [13] Suh YJ, Kim MJ, Kim J, et al. Tumor markers in fine-needle aspiration washout for cervical lymphadenopathy in patients with known malignancy: preliminary study [J]. American Journal of Roentgenology, 2011, 197(4): 730-736.
- [14] Ikeda S, Yoshimura K, Onda T, et al. Combination of squamous cell carcinoma-antigen, carcinoembryonic antigen, and carbohydrate antigen 19-9 predicts positive pelvic lymph nodes and parametrial involvement in early stage squamous cell carcinoma of the uterine cervix [J]. Journal of Obstetrics and Gynaecology Research, 2012, 38(10): 1260-1265.
- [15] Bin H, Ruifang W, Ruizhen L, et al. Detection of HPV L1 capsid protein and hTERT gene in screening of cervical cancer [J]. Iranian Journal of Basic Medical Sciences, 2013, 16(6): 797-802.
- [16] Xiuhui Z, Peihe L, Yingru Z, et al. Clinical significance of hTERT gene detection in exfoliated cervical epithelial cells for cervical lesions [J]. International Journal of Gynecological Cancer, 2013, 23(5): 785-790.
- [17] Li L, Jiang W, Zeng SY, et al. Prospective study of hTERT gene detection by fluorescence in situ hybridization (FISH) in cervical intraepithelial neoplasia 1 natural prognosis [J]. European Journal of Gynaecological Oncology, 2014, 35(3): 289-291.
- [18] Zhao XY, Cui Y, Jiang SF, et al. Human telomerase gene and high-risk human papillomavirus infection are related to cervical intraepithelial neoplasia [J]. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, 2015, 16(2): 693-697.