

本文引用格式:孙晓娟,周高英,王羽.核转录因子 κ B家族蛋白及HPV E6/E7 mRNA与早期宫颈癌复发的关系[J].安徽医学,2024,45(3):342-347.DOI:10.3969/j.issn.1000-0399.2024.03.016

核转录因子 κ B家族蛋白及HPV E6/E7 mRNA与早期宫颈癌复发的关系

孙晓娟 周高英 王 羽

[摘要] 目的 探讨核转录因子 κ B(NF- κ B)家族蛋白表达及人乳头瘤病毒(HPV)E6/E7 mRNA水平与早期宫颈癌复发的关系。方法 收集2017年1月至2020年12月在开滦总医院妇产科接受宫颈癌根治术的163例早期宫颈癌患者的临床资料,设为宫颈癌组;另收集医院同期收治的101例非宫颈癌患者的临床资料,设为非宫颈癌组,根据病理结果分为3个亚组:对照组(子宫肌瘤患者, $n=31$)、低度鳞状上皮内瘤变(LSIL)组($n=26$)、高度鳞状上皮内瘤变(HSIL)组($n=44$)。比较宫颈癌组与非宫颈癌组及非宫颈癌3个亚组间宫颈组织中c-Rel、p65、p50核表达及HPV E6/E7 mRNA表达情况,分析c-Rel、p65、p50核表达及HPV E6/E7 mRNA在不同临床病理特征宫颈癌患者中的差异性表达,采用Kaplan-Meier法分析c-Rel、p65、p50及HPV E6/E7 mRNA表达与宫颈癌术后无复发生存的关系,Cox法分析宫颈癌术后复发的影响因素。结果 宫颈癌组c-Rel、p65、p50及HPV E6/E7 mRNA阳性率均高于对照组($P<0.05$),HSIL组c-Rel、p50及HPV E6/E7 mRNA阳性率均高于对照组($P<0.05$),LSIL组HPV E6/E7 mRNA阳性率高于对照组($P<0.05$)。c-Rel表达与脉管浸润程度有关,p65表达与FIGO分期、宫旁浸润及淋巴结转移有关,p50表达与间质浸润有关,HPV E6/E7 mRNA表达与肿瘤直径、宫旁浸润及间质浸润有关($P<0.05$)。随访36(12~75)个月期间,163例宫颈癌患者复发率为19.63%(32/163),Kaplan-Meier结果显示,c-Rel、p50阳性患者与阴性患者的无复发生存率差异无统计学意义(LogRank $\chi^2=0.820$ 、3.181, $P=0.367$ 、0.075),p65、HPV E6/E7 mRNA阴性患者无复发生存率分别优于阳性患者(LogRank $\chi^2=10.597$ 、4.474, $P=0.001$ 、0.034)。多因素Cox回归分析显示,FIGO分期IIa期、淋巴结转移、p65阳性、HPV E6/E7 mRNA阳性可增加宫颈癌术后复发风险($HR=1.617$ 、1.506、3.180、1.460, $P<0.05$)。结论 转录因子NF- κ B家族核表达、HPV E6/E7 mRNA表达在宫颈病变进展过程中存在差异,其表达水平与早期宫颈癌多种病理特征有关,且p65、HPV E6/E7 mRNA可影响宫颈癌术后复发,可作为评估早期宫颈癌术后复发的可靠参考指标。

[关键词] 宫颈癌;复发;核转录因子 κ B;人乳头瘤病毒E6/E7

doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2024.03.016

人乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV)感染会导致宫颈癌发病风险显著增加,宫颈鳞状上皮细胞受HPV感染后癌基因E6/E7能持续表达^[1],因此HPV E6/E7 mRNA水平常作为宫颈癌发生的可靠预测指标。HPV在宫颈癌术后仍可能持续感染^[2],HPV E6/E7表达水平是否可能对宫颈癌术后复发产生影响尚需要研究。研究证实,系统慢性炎症参与宫颈癌的发生和发展,HPV感染诱导的炎症反应与肿瘤进展密切相关^[3-4]。核转录因子 κ B(nuclear transcription factor- κ B, NF- κ B)是免疫炎症信号通路的关键因子,c-Rel、p65、p50是NF- κ B的主要成员,参与细胞增殖、迁移等多种生物学作用,其在肺癌^[5]、前列腺癌^[6]等多种恶性肿瘤细胞内表达水平异常升高,可能参与癌细胞恶性进展,但NF- κ B家族成员与早期宫颈癌术后复发的关系尚不明确。本研究通过检测不同程度宫颈病变及宫颈癌患者NF- κ B家族c-Rel、p65、p50核表达及HPV E6/E7 mRNA表达水平,旨在探讨其与宫颈病变及宫颈

癌根治术后复发的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2017年1月至2020年12月在开滦总医院妇产科接受宫颈癌根治术的163例早期宫颈癌患者为研究对象,设为宫颈癌组。纳入标准:①病理诊断明确为宫颈癌^[7];②首诊,术前未接受新辅助治疗;③国际妇产科联盟(International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO)^[8]分期I~IIa期;④能够耐受手术,接受根治性子宫切除术、盆腔淋巴结清扫术治疗;⑤临床资料完整。排除标准:①合并类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮等疾病者;②合并严重心、肝、肾脏功能障碍者;③慢性肝炎、艾滋病等活动期传染患者;④围术期死亡者;⑤转移性宫颈癌者。另收集医院同期收治的101例非宫颈癌患者的临床资料,设为非宫颈癌组,根据病理结果分为3个亚组:对照组(子宫肌瘤患者, $n=31$)、低度鳞状上皮内瘤变(low-grade squa-

mous intraepithelial lesion, LSIL)组($n=26$)、高度鳞状上皮内瘤变(high-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL)组($n=44$)。宫颈癌组与非宫颈癌组基线资料匹配($P>0.05$)。见表 1。本研究获得医院伦理委员会审批(16051907)。

表 1 两组基线资料比较

组别	例数	年龄(岁)	分娩次数(例)	
			<2 次	≥2 次
非宫颈癌组	101	46.17±9.43	76	25
宫颈癌组	163	47.11±8.20	115	48
t/χ^2 值		0.854	0.687	
P 值		0.394	0.407	

1.2 方法

1.2.1 转录因子 NF- κ B 家族核表达检测 ①免疫组化法测定转录因子 NF- κ B 家族(c-Rel、p65、p50)表达情况:取 4 组患者的宫颈组织石蜡标本,连续切片(厚度 5 μ m),经脱蜡、水化后,置 0.3% 过氧化氢灭活,室温放置 30 min,山羊血清封闭,滴加 1:200 稀释的鼠抗人 c-Rel、p65、p50(美国 Abcam),4℃过夜;加入辣根过氧化物酶标记羊抗鼠免疫球蛋白 G 二抗(美国 Abcam)室温孵育,DAB 显色、复染、封片,光镜下观察,二抗及显色试剂盒购自北京中杉金桥公司。②读片:由两名对病理结果不知情的专家独立阅片,若有分歧则协商一致;由于核转录因子在细胞质中的染色缺乏特异性,本研究仅对细胞核染色情况做出判定。③评分标准^[9]:以着色程度与着色范围两方面评分的乘积作为最终积分,其中着色程度为无、轻度、中度、强,着色范围:<

5%、≥5%~<25%、≥25%~<75%、≥75%,分别记为 0~3 分,将最终积分 0 分定义为阴性,1~4 分为弱阳性,>5 分为强阳性。

1.2.2 HPV E6/E7 mRNA 表达检测 应用专用刷于宫颈外口取宫颈组织标本,采用支链 DNA 扩增技术,严格按照 HPV E6/E7 mRNA 检测试剂盒(蒂亚生物技术有限公司)说明书操作检测 HPV E6/E7 mRNA 拷贝数,以<1 拷贝/毫升定义为阴性,≥1 拷贝/毫升为阳性^[10]。

1.2.3 随访 以门诊为主,辅助电话、短信、住院等,随访频率为术后 1 年内 3 个月 1 次,之后半年 1 次。怀疑复发者经 CT/MRI、病理学检查证实,以随访日期截止或出现失访、复发为终点事件。截止随访日期为 2022 年 7 月 31 日。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 21.0 进行统计分析,正态分布计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以例或百分比表示,行 χ^2 检验;以 Kaplan-Meier 法分析 c-Rel、p65、p50 及 HPV E6/E7 mRNA 表达与宫颈癌术后无复发生存的关系,Cox 法分析宫颈癌术后复发的影响因素。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 c-Rel、p65、p50 蛋白阳性率及 HPV E6/E7 mRNA 阳性率比较 宫颈癌组 c-Rel、p65、p50 及 HPV E6/E7 mRNA 阳性率均高于非宫颈组($P<0.05$)。见表 2。HSIL 组 c-Rel、p50 及 HPV E6/E7 mRNA 阳性率均高于对照组($P<0.05$),LSIL 组 HPV E6/E7 mRNA 阳性率高于对照组($P<0.05$)。见表 3。

表 2 宫颈癌组与非宫颈癌组 c-Rel、p65、p50 蛋白阳性及 HPV E6/E7 mRNA 阳性情况比较[例(%)]

组别	例数	c-Rel 阳性	p65 阳性	p50 阳性	HPV E6/E7 mRNA 阳性
非宫颈癌组	101	58(57.43)	49(48.51)	54(53.47)	54(53.47)
宫颈癌组	163	124(76.07)	103(63.19)	119(73.01)	125(76.69)
χ^2 值		10.127	5.498	10.542	15.404
P 值		0.001	0.019	0.001	0.000

注:HPVE6/E7 为人乳头瘤病毒 E6/E7 基因区。

表 3 非宫颈癌 3 个亚组患者 c-Rel、p65、p50 蛋白阳性及 HPV E6/E7 mRNA 阳性情况比较[例(%)]

组别	例数	c-Rel 阳性	p65 阳性	p50 阳性	HPV E6/E7 mRNA 阳性
对照组	31	11(35.48)	13(41.94)	12(38.71)	7(22.58)
LSIL 组	26	14(53.85)	14(53.85)	13(50.00)	15(57.73) ^①
HSIL 组	44	33(75.00) ^①	22(50.00)	29(65.91) ^①	32(72.73) ^①
χ^2 值		11.799	0.872	5.577	18.633
P 值		0.003	0.647	0.062	0.000

注:HPVE6/E7 为人乳头瘤病毒 E6/E7 基因区;①与对照组比较, $P<0.05$ 。

2.2 各因子在不同临床病理特征宫颈癌患者中的表达情况 c-Rel 表达与脉管浸润程度有关,p65 表达与 FIGO 分期、宫旁浸润及淋巴结转移有关,p50 表达与间质浸润有关,HPV E6/E7 mRNA 表达与肿瘤直径、宫旁浸润及间质浸润有关($P<0.05$)。见表 4。

2.3 宫颈癌组织 c-Rel、p65、p50 及 HPV E6/E7 mRNA 表达与复发的关系 163 例宫颈癌患者随访期间 7 例失访,随访率 95.71%,随访时间 36(12~75)个月。截至 2022 年 7 月,共有 32 例复发。c-Rel 阳性患者复发 26 例、失访 5 例,c-Rel 阴性患者复发 6 例、失访 2 例;p50 阳性患者复发 27 例、失访 5 例,p50 阴性患者复发

表 4 各因子在不同临床病理特征宫颈癌患者中的表达情况

项目	例数	c-Rel			p65			p50			HPV E6/E7 mRNA		
		阳性	χ^2 值	P 值	阳性	χ^2 值	P 值	阳性	χ^2 值	P 值	阳性	χ^2 值	P 值
年龄			2.442	0.118		1.312	0.252		2.484	0.115		3.186	0.074
<46 岁	91	65			54			62			65		
≥46 岁	72	59			49			57			60		
FIGO 分期			1.217	0.270		4.639	0.031		0.958	0.328		3.061	0.080
Ia~Ib 期	105	77			60			74			76		
IIa 期	58	47			43			45			49		
病理类型			2.308	0.129		0.985	0.321		0.015	0.902		0.250	0.617
鳞癌	138	102			85			101			104		
其他	25	22			18			18			20		
肿瘤直径			0.740	0.390		0.835	0.361		0.889	0.346		6.017	0.014
≤4 cm	121	90			74			86			87		
>4 cm	42	34			29			33			38		
分化程度			2.313	0.128		2.088	0.148		2.630	0.105		1.102	0.294
高/中分化	83	59			48			56			66		
低分化	80	65			55			63			58		
宫旁浸润			2.399	0.121		6.105	0.013		0.241	0.624		4.222	0.040
无	137	102			81			99			101		
有	26	23			22			20			24		
间质浸润			1.822	0.177		2.140	0.144		4.023	0.045		5.398	0.020
无	41	28			22			25			26		
有	122	96			81			94			99		
脉管浸润			5.384	0.020		1.011	0.315		0.894	0.344		1.780	0.182
<1/2	129	93			79			92			96		
≥1/2	34	31			24			27			29		
淋巴结转移			2.913	0.088		6.912	0.009		0.542	0.359		1.423	0.233
无	98	70			54			69			72		
有	65	54			49			50			53		

注:HPVE6/E7 为人乳头瘤病毒 E6/E7 基因区;FIGO 为国际妇产科联盟。

5 例、失访 2 例。Kaplan-Meier 法分析,c-Rel、p50 阳性患者与阴性患者无复发生存率比较,差异无统计学(LogRankχ²=0.820, P=0.367; LogRankχ²=3.181, P=0.075)。见图 1A、1C。

p65 阳性患者复发 27 例、失访 6 例,p65 阴性患者复发 5 例、失访 1 例;HPV E6/E7 mRNA 阳性患者复发 29 例、失访 5 例,HPV E6/E7 mRNA 阴性患者复发 3 例、失访 2 例。Kaplan-Meier 法分析,p65 阴性患者无复发生存率优于阳性患者(LogRankχ²=10.597, P=0.001);HPV E6/E7 mRNA 阴性患者无复发生存率优于阳性患者(LogRankχ²=4.474, P=0.034)。见图 1B、1D。

2.4 宫颈癌术后复发的 Cox 回归分析 以宫颈癌术后是否复发为因变量(否=0,是=1),以年龄(<46=0,≥46=1)、分娩次数(<2=0,≥2=1)、FIGO 分期(Ia~Ib=0,IIa=

1)、病理类型(鳞癌=0,其他=1)、肿瘤直径(≤4=0,>4=1)、分化程度(高/中分化=0,低分化=1)、宫旁浸润(无=0,有=1)、间质浸润(无=0,有=1)、脉管浸润(<1/2=0,≥1/2=1)、淋巴结转移(无=0,有=1)、术后辅助治疗(有=0,无=1)、c-Rel(阴性=0,阳性=1)、p65(阴性=0,阳性=1)、p50(阴性=0,阳性=1)、HPV E6/E7 mRNA(阴性=0,阳性=1)可能影响宫颈癌术后复发的因素为自变量进行单因素和多因素 Cox 回归分析(逐步后退法,α_进=0.05,α_出=0.10),单因素 Cox 回归分析显示,FIGO 分期 IIa 期、非鳞癌、低分化、脉管浸润≥1/2、淋巴结转移、术后未辅助治疗、p65 阳性、p50 阳性、HPV E6/E7 mRNA 阳性表达是宫颈癌术后复发的危险因素(P<0.05);进一步将上述 9 个因素纳入多因素 Cox 回归分析,结果显示 FIGO 分期 IIa 期、淋巴结转移、p65 阳性、HPV E6/E7 mRNA 阳性可增加宫颈癌术后复发风险

($HR=1.617、1.506、3.180、1.460,P<0.05$)。见表 5。

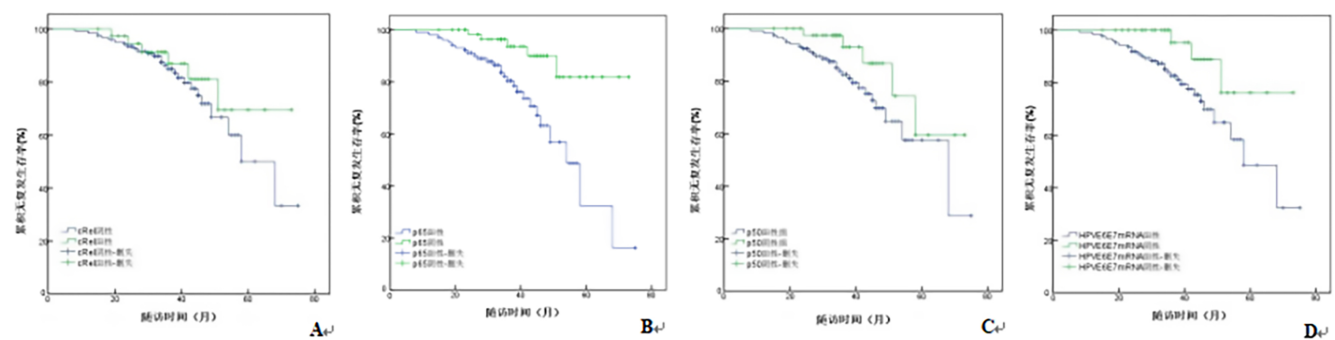


图 1 不同 c-Rel、p65、p50、HPV E6/E7 mRNA 表达宫颈癌患者无复发生存曲线

表 5 宫颈癌术后复发的 Cox 回归分析

项目	单因素分析			多因素分析		
	P 值	HR 值	95%CI	P 值	HR 值	95%CI
年龄(岁)	0.504	0.647	0.219~2.032			
分娩次数(次)	0.122	0.926	0.634~1.234			
FIGO 分期	0.024	1.435	1.119~2.091	0.012	1.617	1.356~3.351
病理类型	0.031	1.230	1.030~1.914	0.132	0.301	0.026~0.637
肿瘤直径(cm)	0.085	0.813	0.504~1.073			
分化程度	0.010	1.504	1.109~2.879	0.187	0.807	0.517~1.205
宫旁浸润	0.326	0.732	0.516~1.031			
间质浸润	1.224	0.530	0.422~0.826			
脉管浸润	0.027	1.415	1.016~2.227	0.055	0.897	0.422~1.118
淋巴结转移	0.005	2.036	1.579~5.040	0.013	1.506	1.134~3.221
术后辅助治疗	0.035	1.410	1.055~1.980	0.068	0.764	0.503~0.984
c-Rel	0.481	0.747	0.504~0.946			
p65	<0.001	3.208	1.160~7.705	<0.001	3.180	1.164~7.631
p50	0.042	1.125	1.005~1.267	0.060	0.813	0.554~1.036
HPV E6/E7 mRNA	0.001	2.351	1.509~5.210	0.015	1.460	1.097~2.145

注:HPVE6/E7 为人乳头瘤病毒 E6/E7 基因区;FIGO 为国际妇产科联盟。

3 讨论

我国早期宫颈癌在临床中检出率逐年升高,但其 5 年生存率仍较低,宫颈癌的转移和复发是其治疗失败的重要原因^[11]。“高危 HPV 感染—上皮细胞癌化”是宫颈病变演变路径,其中细胞内癌基因 E6/E7 表达与此演变路径密切相关^[12]。有报道称,E6/E7 mRNA 高表达可增加 HSIL 宫颈锥切术后复发风险,其机制可能为残留 HPV 在宫颈管深部病灶中隐藏,术后病毒再感染,从而增加局部复发风险^[13-14]。此外,NF-κB 家族核表达是多种恶性肿瘤演变路径的关键因素。早期宫颈癌根治术后复发已成为棘手问题,但影响其复发的危险因素尚未完全统一^[15-16],探讨宫颈癌术后复发的机制,寻找可靠的早期评估指标对延长患者生存期尤为重要。

本研究发现,宫颈癌组 c-Rel、p65、p50 及 HPV E6/E7 mRNA 阳性率均高于非宫颈癌组,与对照组相比,HSIL 组 c-Rel、p50 及 HPV E6/E7 mRNA 阳性率及 LSIL 组 HPV E6/E7 mRNA 阳性率均升高,提示 NF-κB 家族核表达、HPV E6/E7 mRNA 可能参与宫颈病变。Gupta 等^[17]研究显示,舌鳞状细胞癌(tongue squamous cell carcinoma,TSCC)合并 HPV16 感染者癌组织中 c-Rel、p50 上调,c-Rel 与 p50 形成二聚体,从而增加 DNA 结合活性,促进 TSCC 恶性侵袭过程。E6/E7 转录水平是判断肿瘤恶性程度的重要参考指标。本研究结果显示,c-Rel 表达与脉管浸润程度有关,p65 表达与 FIGO 分期、宫旁浸润及淋巴结转移有关,p50 表达与间质浸润有关。分析原因,E6/E7 转录水平越高,宫颈癌细胞恶性程度越高,癌细胞侵袭周围组织能力越强,导

致宫旁浸润、淋巴结转移风险越大,FIGO分期越高。本研究发现 HPV E6/E7 mRNA 与肿瘤直径、宫旁浸润、间质浸润有关。分析原因,肿瘤直径越大,提示癌细胞向病灶旁侵袭的风险越高,随之 HPV 隐匿性感染病灶残端的几率越高^[18]。因此,宫颈病变尤其是早期宫颈癌患者术后治疗后,通过观察 HPV 消退情况可能作为预测病灶复发的参考指标。

本研究宫颈癌复发率 19.63%,KAPLAN-MEIER 分析显示,C-REL、P50 表达对无复发生存无明显影响,P65、HPV E6/E7 mRNA 阴性患者累计无复发生存率分别优于 P65、HPV E6/E7 mRNA 阳性患者,提示 p65、HPV E6/E7 mRNA 可影响宫颈癌术后复发。进一步应用 Cox 回归分析证实,FIGO 分期 IIa 期、淋巴结转移、p65 阳性、HPV E6/E7 mRNA 阳性的确可增加宫颈癌术后复发风险。Singh 等^[19]报道显示,葡萄膜黑色素瘤(uveal melanoma, UM)组织发现 NF- κ B 家族 c-Rel、p65、p50 蛋白的高核免疫反应性,且 p65 和 p50 的核免疫反应性与 UM 患者的存活率有关,但 c-Rel 与预后存活无关,提示 p65、p50 可能参与 UM 恶性肿瘤学行为。有研究显示,CIN2+/HSIL+较 CIN1/LSIL 患者 HPV E6/E7 mRNA 水平更高^[20],与本研究结果相符,在其研究中另发现,HPV E6/E7 mRNA 高表达是预测锥切手术失败(残留/复发)的可靠指标,但在 LSIL 随访中未发现预测价值。NF- κ B 和 HPV E6/E7 mRNA 高表达可促进宫颈癌术后复发,但其具体机制尚不明确,国外有研究报道了 HPV15 型感染能够干扰人皮肤角质细胞中 NF- κ B 活性^[21];Jia 等^[22]报道称 HPV 感染后可介导 NF- κ B 通路 I κ B 激酶 α/β 和 p65 级联反应,从而促进宫颈癌顺铂耐药。由此推测,HPV E6/E7 mRNA 高表达可能通过介导 p65 激活,从而参与宫颈癌预后转归。

综上所述,转录因子 NF- κ B 家族核表达、HPV E6/E7 mRNA 表达在宫颈病变进展过程中存在差异,其表达水平与早期宫颈癌多种病理特征有关,且 p65、HPV E6/E7 mRNA 可影响宫颈癌术后复发,可作为识别早期宫颈癌术后复发的可靠参考指标。

参考文献

- [1] OKUNADE K S. Human papillomavirus and cervical cancer [J]. J Obstet Gynaecol, 2020, 40(5):602-608.
- [2] RUIZ F J, INKMAN M, RASHMI R, et al. HPV transcript expression affects cervical cancer response to chemoradiation [J]. JCI Insight, 2021, 6(16):e138734.
- [3] AHN S, KIM G J, DO S I, et al. High-sensitivity c-reactive protein and regression of low-grade squamous intraepithelial lesion: the role of low-grade inflammation in cervical carcinogenesis [J]. J Epidemiol, 2021, 31(12):615-620.
- [4] 刘霞. 宫颈癌患者血清中环加氧酶-2 表达水平研究[J]. 山西医药杂志, 2021, 50(1):86-88.
- [5] DIMITRAKOPOULOS F D, KOTTOROU A E, KALOFONOU M, et al. The fire within: NF- κ B Involvement in non-small cell lung cancer [J]. Cancer Res, 2020, 80(19):4025-4036.
- [6] MU H Q, HE Y H, WANG S B, et al. MiR-130b/TNF- α /NF- κ B/VEGFA loop inhibits prostate cancer angiogenesis [J]. Clin Transl Oncol, 2020, 22(1):111-121.
- [7] 张为远, 吴玉梅. 宫颈病变与宫颈癌[M]. 北京:人民卫生出版社, 2012:25-26.
- [8] PECORELLI S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium [J]. Int J Gynaecol Obstet, 2009, 105(2):103-104.
- [9] WANG X, GAO P, WANG M, et al. Feedback between E2F1 and CIP2A regulated by human papillomavirus E7 in cervical cancer: implications for prognosis [J]. Am J Transl Res, 2017, 9(5):2327-2339.
- [10] 朱远航, 任琛琛, 张小安, 等. HPV E6/E7 mRNA 检测对 ASCUS 患者临床分层处理价值评价[J]. 实用妇产科杂志, 2017, 33(8):595-598.
- [11] 刘慧强. 我国宫颈癌流行病学特征和高危因素分析[J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(6):1258-1260.
- [12] PARK K J. Cervical adenocarcinoma: integration of HPV status, pattern of invasion, morphology and molecular markers into classification [J]. Histopathology, 2020, 76(1):112-127.
- [13] CARCEA F, VAVOULIDIS E, PETOUSIS S, et al. Diagnostic performance of HPV E6/E7 mRNA testing towards HPV-DNA testing and p16/Ki67 immunostaining as a biomarker of high-risk HPV recurrence in Greek women surgically treated for their cervical lesions [J]. J Obstet Gynaecol Res, 2021, 47(10):3607-3617.
- [14] CARCEA F, DANIILIDIS A, VAVOULIDIS E, et al. A cohort retrospective study of high-risk HPV recurrence in Greek women after cervical lesion treatment through detection of viral E6/E7 mRNA expression [J]. J Buon, 2020, 25(1):99-107.
- [15] 颜文娟, 朱慧婷. 宫颈癌患者根治性手术辅助放疗后复发的早期死亡影响因素分析[J]. 医学研究生学报, 2021, 34(10):1073-1076.
- [16] LEVINSON K, BEAVIS A L, PURDY C, et al. Beyond sedlis—a novel histology-specific nomogram for predicting cervical cancer recurrence risk: an NRG/GOG ancillary analysis [J]. Gynecol Oncol, 2021, 162(3):532-538.
- [17] GUPTA S, KUMAR P, KAUR H, et al. Constitutive activation and overexpression of NF- κ B/c-Rel in conjunction with p50 contribute to aggressive tongue tumorigenesis [J]. Oncotarget, 2018, 9(68):33011-33029.
- [18] 陈丽梅, 张宏伟, 汪清, 等. 阴道内视镜在隐匿性阴道顶角高级别鳞状上皮内病变诊治中的应用[J]. 中华妇产科杂志,

- 2021,56(8):569–575.
- [19] SINGH M K, SINGH L, PUSHKER N, et al. Identification of canonical NF κ B (C-NF κ B) pathway in uveal melanoma and their relation with patient outcome [J]. Clin Exp Metastasis, 2019, 36(3):271–290.
- [20] PERSSON M, BRISMAR WENDEL S, et al. High-risk human papillomavirus E6/E7 mRNA and L1 DNA as markers of residual/recurrent cervical intraepithelial neoplasia [J]. Oncol Rep, 2012, 28(1):346–352.
- [21] PAOLINI F, ZACCARINI M, FRANCESCONI A, et al. Beta HPV type 15 can interfere with NF- κ B activity and apoptosis in human keratinocytes [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2020, 10:111.
- [22] JIA Q P, YAN C Y, ZHENG X R, et al. Upregulation of MTA1 expression by human papillomavirus infection promotes CDDP resistance in cervical cancer cells via modulation of NF- κ B/APOBEC3B cascade [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2019, 83(4):625–637.
- (2023-07-24收稿)
(本文编校:刘菲,胡欣)

读者·作者·编者

《安徽医学》关于来稿伦理问题的说明

临床试验研究应遵循“有利原则”和“不伤害原则”。当论文的主体以人为研究对象时,应说明遵循的程序是否符合所在机构伦理审查委员会制订的伦理学标准,并提供该委员会的批准文件(批准文号著录于论文中)及受试对象或其亲属的知情同意书。根据《学术出版规范 期刊学术不端行为界定(CY/T174-2019)》论文涉及的研究未按规定获得伦理审批,或者超出伦理审批许可范围,或者违背研究伦理规范,应界定为违背研究伦理。违背研究伦理的表现形式:

1. 所涉及的研究未获得相应的伦理审批,或未能提供相应的审批证明;
2. 研究超出伦理审批许可的范围;
3. 研究中存在不当伤害研究参与者,违背知情同意原则等问题;
4. 研究泄露了被试者或被调查者的隐私。

我刊投稿作者需严谨治学,凡涉及人的医学研究(不论前瞻还是回顾)和涉及实验动物的研究均应经过作者单位或上级单位医学伦理委员会审批,投稿时须附相关审批文件,并在论文中说明,标注审批文号;文章录用后,还需将伦理审批文件寄至编辑部存档。

《安徽医学》编辑部