

· 基础研究 ·

P16/Ki-67对宫颈细胞学正常的高危型HPV阳性患者预后的价值

方 钦, Soul Hassanati, 房园园, 邢 燕*

南京医科大学第一附属医院妇产科, 江苏 南京 210029

[摘要] 目的:探讨p16/Ki-67双染检测对宫颈细胞学正常的高危型HPV阳性患者病情转归的预测意义。方法:收集2017年5—7月在南京医科大学第一附属医院妇产科就诊的168例宫颈薄层液基细胞学检查(thinprep cytologic test, TCT)正常的高危型人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)阳性并排除宫颈病变的患者,进行为期2年的随访,根据转归结果评估p16/Ki-67双染检测与病情进展的关系。结果:①转归结局:88例(52.4%)消退,54例(32.1%)持续,26例(15.5%)进展;②单因素分析:患者年龄、初次HC2 HPV检测值、初次cobas HPV的分型结果与TCT正常的高危型HPV患者病情进展无明显相关关系($P > 0.05$),而p16/Ki-67双染检测阳性与病情进展明显相关($P < 0.001$);多因素分析:p16/Ki-67双染检测阳性是TCT正常的高危型HPV阳性患者病情进展的危险因素;③55例p16/Ki-67双染检测阳性患者中19例(34.5%)病情进展,113例p16/Ki-67双染检测阴性患者中7例(6.2%)病情进展,二者差异有统计学意义($P < 0.05$)。p16/Ki-67双染检测阳性预测病情进展的灵敏度为73.1%,特异度为74.7%,阳性预测值为34.5%,阴性预测值为93.8%;④高危型HPV的自然变化:152例患者完成2年随访,HPV转阴率随时间增加,P16/Ki-67双染检测阴性组患者高危型HPV转阴率均高于阳性组患者($P < 0.05$)。结论:P16/Ki-67双染检测阳性是宫颈细胞学正常的高危型HPV阳性患者病情进展和HPV转阴的危险因素,对病情进展有一定的预测价值,可用于该类患者的分流。

[关键词] p16/Ki-67;细胞学正常;人乳头瘤病毒;随访

[中图分类号] R711.74

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2020)12-1768-06

doi: 10.7655/NYDXBNS20201205

Predictive value of p16/Ki-67 in high-risk HPV-positive patients with negative cytology

FANG Qin, Soul Hassanati, FANG Yuanyuan, XING Yan*

Department of Obstetrics and Gynecology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

[Abstract] **Objective:** This study aims to explore the predictive value of p16/Ki-67 in the progression of high-risk HPV-positive patients with negative cytology. **Methods:** One hundred and sixty-eight high-risk HPV-positive women with negative cytology were enrolled from May 2017 to June 2017 in the Department of Gynecology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University. Follow up were conducted for a period of 2 years to analyze the relationship between the progression and p16/Ki-67 dual staining. **Results:** ①Outcome: 88 cases (52.4%) had regressed, 54 cases (32.1%) persisted, 26 cases (15.5%) progressed; ②Univariate analysis showed that age of patient, HC2 HPV value and high-risk HPV genotyping were not risk factors of the progression ($P > 0.05$), positive p16/Ki-67 dual staining showed higher rates of progression ($P < 0.001$). Multivariable logistic analysis showed that positive p16/Ki-67 dual staining was related to the progression; ③55 cases had positive p16/Ki-67 dual staining, 19 cases (34.5%) of them progressed; 113 cases had negative p16/Ki-67 dual staining, 7 cases (6.2%) of them progressed. There were significant difference in progression between patients with positive p16/Ki-67 dual staining and patients with negative p16/Ki-67 dual staining ($P < 0.05$). The sensitivity of p16/Ki-67 in prognosis was 73.1%, the specificity was 74.7%, the positive predictive value was 34.5%, the negative predictive value was 93.8%; ④High-risk HPV natural changes: 152 patients finished the 2-year follow up. The negative conversion ratio at 6, 12, 18, 24 months for women with negative results of p16/Ki-67 dual staining were higher than those with positive results ($P < 0.05$). **Conclusion:** Positive p16/Ki-67 dual staining result was a risk factor for progression and negative high-risk HPV conversion. P16/Ki-67 dual

[基金项目] 江苏妇幼健康重点课题(F201718)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: 13951891712@163.com

staining had predictive value for progression and showed good risk stratification for TCT-negative and high-risk HPV-positive women.

[Key words] P16/Ki-67; normal cytology; human papillomavirus; follow-up

[J Nanjing Med Univ, 2020, 40(12): 1768-1773]

临床上针对宫颈薄层液基细胞学检查(thin-prep cytologic test, TCT)正常合并高危型人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)阳性患者的处理有不同的管理方案,包括立即转诊阴道镜、6~18个月内重复筛查等。若这类患者阴道镜检查无异常发现,则门诊密切随访,临床预后存在不确定性。

p16/Ki-67双染检测是近年出现的宫颈疾病的辅助诊断方法,若p16在细胞中过表达,提示该细胞处于细胞周期阻滞期,若Ki-67过表达,提示该细胞处于细胞周期增殖期,若二者同时表达,提示细胞周期失调^[1]。为探讨p16/Ki67双染检测对于宫颈细胞学正常合并高危型HPV感染患者临床转归的预测价值,本研究选择宫颈细胞学正常的高危型HPV阳性患者作为研究对象,进行为期2年的随访,了解该类患者的转归结果,分析p16/Ki-67双染检测与该类患者病情进展的相关性,评价p16/Ki-67双染检测在该类患者中预测病情进展的价值,同时分析该类患者HPV的变化规律,为临床决策提供依据。

1 对象和方法

1.1 对象

收集2017年5—7月在南京医科大学第一附属医院妇产科门诊就诊的符合本研究纳入标准的患者。纳入标准:①初次TCT结果正常且HC2法HPV检测结果为阳性,纳入患者经阴道镜及病理诊断后排除宫颈病变;②非妊娠状态;③既往宫颈筛查结果正常,无宫颈手术史,无任何其他恶性肿瘤史;④无自身免疫性疾病或正在接受免疫抑制治疗;⑤患者本人知情同意且具备随访条件。本研究通过南京医科大学第一附属医院伦理委员会审查,参与患者均已签署知情同意书。最后共纳入168例患者作为研究对象。

1.2 方法

1.2.1 宫颈脱落细胞检查

按TCT要求取样、固定、制片和染色宫颈脱落上皮细胞,依据2001年子宫颈细胞学Bethesda分类系统(TBS)进行细胞学诊断^[2]。

1.2.2 HC2 HPV检测

使用一次性取样毛刷插入宫颈管,顺时针方向旋转5圈,将沾有宫颈分泌物的毛刷取出后置于特定的保存液中,使用第2代杂交捕获技术检测13种HPV(16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、68型)。检测结果以相对光单位/临床阈值(relative light units/cut off, Rlu/Co)表示。化验比值Rlu/Co \geq 1.0为阳性, < 1.0为阴性。

1.2.3 Cobas HPV检测

采集患者宫颈脱落细胞,保存于细胞培养液中,使用罗氏Cobas 4800 HPV检测仪对细胞标本中HPV DNA的含量进行测定。Cobas 4800可检测14种高危型HPV并分为16、18及其他12种型别3类,任一类为阳性即为HPV阳性。

1.2.4 阴道镜检查 and 病理诊断

所有患者均进行阴道镜检查及病理诊断。依据阴道镜操作规范,参照2017年国际子宫颈病理与阴道镜联盟的阴道镜术语描述并诊断阴道镜图像^[3]。对阴道镜下可疑病变部位活检,不满意阴道镜图像者行宫颈管搔刮术。将留取组织依据2014年WHO《女性生殖器官肿瘤分类》(4版)^[4]行病理诊断,将宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial lesion, CIN)1级归为低级别鳞状上皮内病变(low-grade squamous intraepithelial lesion, LSIL),将CIN2、CIN2-3、CIN3归为HSIL。

1.2.5 p16/Ki-67双染检测

采用免疫细胞化学方法,选用CINtec PLUS细胞学试剂盒(罗氏公司,德国)。将患者的子宫颈脱落上皮细胞进行处理后立即BS SurePath样本制备,经过95%酒精固定、清洗、封固等过程,最终镜下观察并记录。双染检测结果判读:若在同一焦距下观察到至少1个细胞的细胞质为棕色染色(p16)且细胞核为红色染色(Ki-67),无论细胞学形态如何,即判读为p16/Ki-67双染检测阳性^[5-6]。

1.2.6 随访

对纳入患者仅进行正确的生活方式指导。每6个月随访1次持续2年,随访内容为宫颈细胞学检查及高危型HPV检测。若随访结果为细胞学异常,

行阴道镜检查,必要时行病理检查,并终止随访,按照宫颈病变诊治规范进行诊治;若随访结果为细胞学正常,继续随访,至第24个月最后一次随访时,若患者宫颈细胞学正常的高危型HPV阳性,行阴道镜检查,必要时行病理检查。

1.2.7 转归结局判断

2年随访结束时,依据转归结局将随访结果分为消退、持续、进展。消退指随访未发现宫颈病变,宫颈细胞学正常,HPV转阴。持续指随访宫颈细胞学正常,HPV阳性,但阴道镜及病理检查结果未发现LSIL及以上级别病变。进展指随访发现宫颈细胞学异常或不伴HPV阳性,或阴道镜下宫颈活检或宫颈搔刮术后病理结果为LSIL及以上级别病变。

1.3 统计学方法

应用SPSS 24.0软件对本文数据进行统计学分析。采用例数和百分比表示计数资料,采用 χ^2 检验和二元Logistic回归法分析影响因素与病情进展、HPV转阴的关系。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床资料

初次检查结果:168例TCT正常伴HPV阳性患者

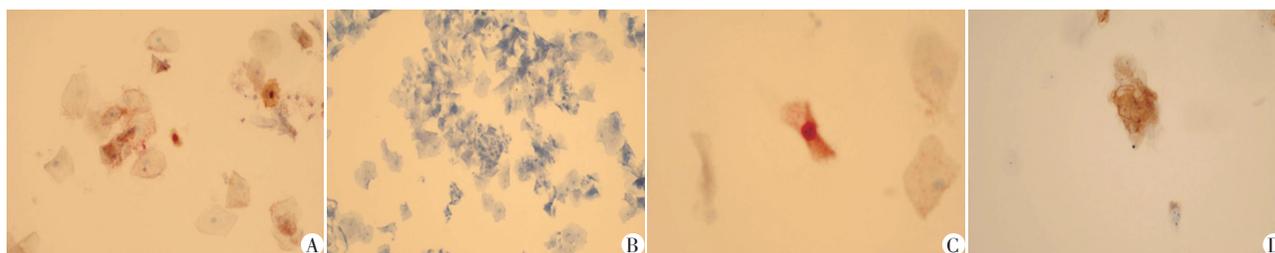
均明确并无宫颈病变;患者年龄为22~67岁,平均41岁;患者HC2 HPV检测值范围为1.03~2 166.47 Rlu/Co;患者Cobas HPV检测结果共5类,分别为HPV16型感染20例,HPV18型感染8例,HPV16型合并其他12型HPV感染15例,HPV18型合并其他12型HPV感染5例,其他12型HPV感染120例。随访复查结果:168例患者中,最终随访结果TCT正常、HPV阴性者88例;最终随访结果TCT正常、HPV阳性者64例,阴道镜及病理检查未发现宫颈病变者54例,LSIL(CIN1)者9例,HSIL(CIN2-3)1例;随访期间TCT异常伴或不伴HPV阳性者共16例,阴道镜及病理检查诊断为正常宫颈组织者共3例,LSIL(CIN1)共4例,HSIL共9例(2例CIN2,4例CIN2-3,3例CIN3)。88例(52.4%)转归结果提示消退,54例(32.1%)转归结果提示持续,26例(15.5%)转归结果提示进展。

2.2 p16/Ki-67双染检测结果

168例患者的宫颈脱落细胞均采用免疫细胞化学方法行p16/Ki-67双染检测,其中55例检测结果为阳性,113例检测结果为阴性(图1)。

2.3 转归进展的危险因素分析

选择患者年龄、初次HC2 HPV检测值、初次Co-



p16/Ki-67双染检测阳性:A x100,B x200;p16/Ki-67双染检测阴性:C x100,D x200。

图1 p16/Ki-67双染检测结果

Figure 1 Results of p16/Ki-67 dual staining

bas HPV结果、p16/Ki-67双染检测结果等4个因素对168例患者进行分析。单因素分析显示,患者年龄、初次HC2 HPV检测值、初次cobas HPV的分型结果与TCT正常合并高危型HPV患者病情进展无明显相关关系($P > 0.05$),而p16/Ki-67双染检测阳性与病情进展明显相关($P < 0.001$,表1)。多因素分析应用二元Logistic回归分析,上述4个因素中,p16/Ki-67双染检测为入选模型。结果提示,p16/Ki-67双染检测阳性是TCT正常合并高危型HPV阳性患者病情进展的危险因素($OR=7.992, 95\%CI: 3.105\sim 20.572, P < 0.001$)。

2.4 p16/Ki-67双染检测对转归进展的预测价值

55例p16/Ki-67双染检测阳性患者中,19例(34.5%)病情进展,22例(40.0%)病情持续,14例(25.5%)病情消退;113例p16/Ki-67双染检测阴性患者中,7例(6.2%)病情进展,32例(28.3%)病情持续,74例(65.5%)病情消退。p16/Ki-67双染检测阳性的TCT正常合并高危型HPV阳性患者的病情进展率是p16/Ki-67双染检测阴性患者的5.58倍,差异有统计学意义($P < 0.05$)。p16/Ki-67双染检测阳性预测TCT正常合并高危型HPV阳性患者病情进展的灵敏度为73.1%,特异度为74.7%,阳性预测值为

表1 TCT正常合并高危型HPV阳性者中病情进展的单因素分析

Table 1 Univariate analysis of progression in high-risk HPV-positive patients with normal TCT

影响因素	例数	病变进展		χ^2 值	P值
		例数	百分率(%)		
年龄(岁)				6.770	0.080
≤30	21	4	19.0		
31~40	58	14	24.1		
41~50	68	7	10.3		
≥51	21	1	4.8		
HC2 HPV检测值				7.780	0.051
1.00~9.99	65	5	7.7		
10.00~99.99	44	6	13.6		
100.00~999.99	49	12	24.5		
≥1 000.00	10	3	30.0		
HPV分型				4.214	0.378
HPV16	20	2	10.0		
HPV18	8	2	25.0		
其他12型	120	19	15.8		
HPV16、其他12型	15	1	6.7		
HPV18、其他12型	5	2	40.0		
p16/Ki-67双染检测				20.615	<0.001
阳性	55	19	34.5		
阴性	113	7	6.2		

34.5%, 阴性预测值为93.8%。

2.5 随访期间HPV的自然变化

168例TCT正常伴HPV阳性患者随访过程中,

16例患者在随访期间出现TCT异常伴或不伴HPV阳性, 终止随访, 共152例患者最终完成2年随访。58例(38.2%)6个月随访时提示HPV转阴, 74例(48.7%)12个月随访时提示HPV转阴, 83例(54.6%)18个月随访时提示HPV转阴, 88例(57.9%)24个月随访时提示HPV转阴, 转阴率随时间增加。4例患者在2年内出现HPV感染的波动, 3例6个月随访时转阴后于12个月随访时再次转阳, 1例6个月随访时转阴后于18个月随访时再次转阳。进一步分析发现, 年龄在31~40岁组患者4次随访的高危型HPV转阴率高于≤30岁、41~50岁、≥50岁组的患者, 但差异并无统计学意义($P > 0.05$, 表2), p16/Ki-67双染检测阴性组患者4次随访的高危型HPV转阴率随时间增加, 且均高于阳性组患者($P < 0.05$, 表3)。

3 讨论

流行病学资料提示大部分高危型HPV感染为一过性, 约70%的高危型HPV感染可在1年内转阴, 90%在2年内转阴, 但仍有部分患者高危型HPV感染将持续存在^[7-9]。年龄、性生活习惯、生育史、吸烟、生殖道炎症以及宿主免疫情况均是影响HPV感染自然转归的因素^[10-12]。持续性高危型HPV感染是导致宫颈癌前病变和宫颈癌的主要原因。Petry等^[13]的回顾性分析报道, TCT正常合并高危型HPV阳性患者在随访过程中有3%~7%的可能将会发展

表2 不同年龄TCT正常合并高危型HPV患者随访不同时间的转阴率

Table 2 Negative conversion rate of high-risk HPV patients with normal TCT results in different ages

年龄(岁)	总例数	6个月		12个月		18个月		24个月	
		例数	百分率(%)	例数	百分率(%)	例数	百分率(%)	例数	百分率(%)
≤30	19	5	26.3	7	36.8	11	57.9	11	57.9
31~40	49	21	42.9	27	55.1	29	59.2	34	69.4
41~50	64	26	40.6	30	46.9	33	51.6	33	51.6
≥51	20	6	30.0	10	50.0	10	50.0	10	50.0
χ^2 值		2.317		1.972		0.907		4.219	
P值		0.509		0.579		0.824		0.239	

表3 不同p16/Ki-67双染检测结果的TCT正常合并高危型HPV患者随访不同时间的转阴率

Table 3 Negative conversion rate of high-risk HPV patients with normal TCT and different p16/Ki-67 dual staining results

p16/Ki-67 双染检测	总例数	6个月		12个月		18个月		24个月	
		例数	百分率(%)	例数	百分率(%)	例数	百分率(%)	例数	百分率(%)
阳性	41	9	22.0	12	29.3	14	34.1	14	34.1
阴性	111	49	44.1	62	55.9	69	62.2	74	66.8
χ^2 值		6.249		8.472		9.480		12.990	
P值		0.012		0.004		0.002		<0.001	

为高级别病变。Margot等^[14]的队列研究发现TCT正常合并高危型HPV阳性患者在随访过程中有12.2%的概率发展为CIN2及以上病变。因此,如何预测TCT正常合并高危型HPV阳性患者的病情转归有重要的临床意义,以便于对高危人群进行分层管理。

p16、Ki-67在近年宫颈病变的研究中备受关注。正常细胞内的细胞周期抑制因子p16及细胞增殖相关核抗原Ki-67相互排斥,当宫颈上皮细胞内p16和Ki-67同时表达时,理论上可推断相应细胞出现细胞周期调控失常。本研究对患者年龄、初次HC2 HPV检测值、初次Cobas HPV分型结果、p16/Ki-67双染检测结果等4个因素进行了分析,发现p16/Ki-67双染检测阳性是TCT正常合并高危型HPV阳性患者病情进展的独立危险因素,年龄与该类患者病情进展无明显的相关性,但HPV的HC2法检测值高,或HPV16或HPV18型感染,患者病情进展的概率增加,但差异并无统计学意义。高危型HPV载量的升高是否会增加病情进展,既往研究并未达成一致观点^[15-16],但文献均提示HPV16或18型感染将提高HSIL的发生率^[14,17-18]。本研究同时发现p16/Ki-67双染阳性患者的病情进展率为34.5%,阴性者的进展率为6.2%,差异存在统计学意义。p16/Ki-67双染检测阳性预测TCT正常合并高危型HPV阳性患者病情进展的灵敏度为73.1%,特异度为74.7%,阳性预测值为34.5%,阴性预测值为93.8%,提示p16/Ki-67双染检测在TCT正常合并高危型HPV阳性患者的随访中具有临床意义。Petry等^[13]也研究了p16/Ki-67双染检测在该类患者随访中的预测价值,结果显示p16/Ki-67双染检测阳性在该类患者随访过程中发现CIN2及以上病变的灵敏度为91.9%,特异度为82.1%。同样,Margot等^[14]的队列研究提示p16/Ki-67双染检测阳性在该类患者随访过程中发现CIN3及以上病变的灵敏度为73.3%,特异度为70.0%,与本研究的结论相一致。

本研究同时分析了TCT正常合并高危型HPV患者在随访过程中高危型HPV的变化规律,发现对患者进行正确的生活方式指导后,HPV转阴率随时间增加,而年龄在31~40、41~50岁的患者HPV转阴率较≤30岁及≥51岁患者高,但差异并无统计学意义。考虑虽然随年龄增加,HPV清除能力减弱,但年轻女性性生活频繁,可能导致本研究中≤30岁女性的HPV转阴率偏低。这与Kim等^[19]的HPV感染者年龄呈“V”字型分布的发现相符。同时,本研究发现初次筛查时p16/Ki-67双染检测阴性患者在随

访中HPV转阴率高于阳性患者($P < 0.05$),提示p16/Ki-67双染检测对HPV转阴可能存在一定的预测意义。

因此在宫颈TCT正常合并高危型HPV阳性患者临床随访的过程中,宫颈脱落细胞学的p16/Ki-67双染检测结果可用于分流患者,检测结果阳性是病情进展和高危型HPV持续感染的危险因素,阳性患者应作为高危人群密切随访。

[参考文献]

- [1] WENTZENSEN N, VON KNEBEL DOEBERITZ M. Biomarkers in cervical cancer screening [J]. *Dis Markers*, 2007, 23(4): 315-330
- [2] DAVEY D D, NEAL M H, WILBUR D C, et al. Bethesda 2001 implementation and reporting rates: 2003 practices of participants in the College of American Pathologists Interlaboratory Comparison Program in Cervicovaginal Cytology [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2004, 128(11): 1224-1229
- [3] KHAN M J, WERNER C L, DARRAGH T M, et al. ASC-CP colposcopy standards: Role of colposcopy, benefits, potential harms, and terminology for colposcopic practice [J]. *J Low Genit Tract Dis*, 2017, 21(4): 223-229
- [4] KURMAN R J, CARCANGUI M L, HERRINGTON G S, et al. WHO classification of tumours of female reproductive organs [M]. 4th ed. Lyon: LARC Press, 2014: 172-182
- [5] BERGERON C, IKENBERG H, SIDERI M, et al. Prospective evaluation of p16/Ki-67 dual-stained cytology for managing women with abnormal Papanicolaou cytology: PALMS study results [J]. *Cancer Cytopathol*, 2015, 123(6): 373-381
- [6] 方钦, 房园园, 戎荣, 等. P16/Ki-67在ASCUS合并HPV阳性患者中对宫颈高级别鳞状上皮内病变的检测意义 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2019, 39(10): 1459-1463
- [7] 耿建祥, 王旭波. 人乳头瘤病毒检测及其临床应用 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 381-427
- [8] STENSEN S, KJAER S K, JENSEN S M, et al. Factors associated with type-specific persistence of high-risk human papillomavirus infection: a population-based study [J]. *Int Cancer*, 2016, 138(2): 361-368
- [9] LEE S L, TAMERU A M. A mathematical model of human papillomavirus (HPV) in the United States and its impact on cervical cancer [J]. *J Cancer*, 2013, 3: 262-268
- [10] 杨瑾, 陈洪波, 李柱南, 等. 下生殖道感染与子宫颈高危型HPV感染及转归的相关性 [J]. *中华妇产科杂志*, 2014, 49(3): 222-223
- [11] 何玥, 吴玉梅, 阴赅宏, 等. 未见上皮内病变或恶性病

- 变妇女高危型HPV的自然变化[J]. 中华妇产科杂志, 2017, 52(11):740-744
- [12] SHI N, LU Q, ZHANG J, et al. Analysis of risk factors for persistent infection of asymptomatic women with high-risk human papillomavirus[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2017, 13(6):1-7
- [13] PETRY K U, SCHMIDT D, SCHERBRING S, et al. Triaging Pap cytology negative, HPV positive cervical cancer screening results with p16/Ki-67 Dual-stained cytology[J]. *Gynecol Oncol*, 2011, 121(3):505-509
- [14] MARGOT H, NICOLE J, BIRGIT I, et al. Triaging HPV-positive women with normal cytology by p16/Ki-67 dual-stained cytology testing: baseline and longitudinal data[J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(10):2361-2368
- [15] LOUVANTO K, RINTALA M A, SYRJANEN K J, et al. Genotype-specific persistence of genital human papillomavirus(HPV)infections in women followed for 6 years in the Finnish Family HPV Study[J]. *J Infect Dis*, 2010, 202(3):436-444
- [16] ZHANG G, LANG J, SHEN K, et al. High-risk human papillomavirus infection clearance following conization among patients with cervical intraepithelial neoplasm grade 3 aged at least 45 years[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2017, 136(1):47-52
- [17] KATKI H A, SCHIFFMAN M, CASTLE P E, et al. Five-year risks of CIN3+ and cervical cancer among women who test Pap-negative but are HPV positive[J]. *J Low Genit Tract Dis*, 2013, 17(5):S56-S63
- [18] GUO M, KHANNA A, DAWLETT M, et al. Efficacy of reflex HPV16/18 genotyping in predicting CIN3/VAIN3 in women with HPV+/Pap- results[J]. *J Am Soc Cytopathol*, 2016, 5(1):31-36
- [19] KIM K, KIM J J, KIM S M, et al. Prevalence and determinants of high-risk human papillomavirus infection in women with high socioeconomic status in Seoul, Republic of Korea[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2012, 13(1):269-273

[收稿日期] 2020-03-19

(上接第1767页)

- HAND2-AS1 inhibits cancer cell proliferation, migration, and invasion in esophagus squamous cell carcinoma by regulating microRNA-21[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(6):9564-9571
- [14] CHEN J, LIN Y, JIA Y, et al. LncRNA HAND2-AS1 exerts anti-oncogenic effects on ovarian cancer via restoration of BCL2L1 as a sponge of microRNA-340-5p[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(12):23421-2343
- [15] LIU Z, ZHAO X, SHAN H, et al. microRNA-520c-3p suppresses NLRP3 inflammasome activation and inflammatory cascade in preeclampsia by downregulating NLRP3[J]. *Inflamm Res*, 2019, 68(8):643-654
- [16] MA L, SHEN F, JUN K, et al. Integrin β 8 deletion enhances vascular dysplasia and hemorrhage in the brain of adult Alk1 heterozygous mice[J]. *Transl Stroke Res*, 2016, 7(6):488-496
- [17] HIROTA S, CLEMENTS T P, TANG L K, et al. Neuropilin 1 balances β 8 integrin-activated TGF β signaling to control sprouting angiogenesis in the brain[J]. *Development*, 2015, 142(24):4363-4373

[收稿日期] 2020-05-30