

宫颈人乳头瘤病毒检测方法的研究进展

刘珺珺¹, 许宝霖¹, 张丽^{2*}

¹济宁医学院临床医学院, 山东 济宁

²济宁医学院附属医院妇科, 山东 济宁

收稿日期: 2023年2月13日; 录用日期: 2023年3月9日; 发布日期: 2023年3月15日

摘要

宫颈癌是女性群体的高发疾病之一, 我国每年宫颈癌新发病例约10万例, 是威胁女性健康的重大疾病。宫颈癌筛查是促进其早诊断早治疗的有效措施, 基于细胞学的检测是以往筛查方案的基石, 但近年来国内外均建议选择基于HPV的检测作为初级筛查的方案之一, 随着对人乳头瘤病毒(HPV)检测方法的更新, 各种检测方法的优缺点及适用范围均需得到进一步剖析, 本文将对其进展展开研究与讨论。

关键词

人乳头瘤病毒, HPV检测, 宫颈癌筛查, 分子标志物, 综述

The Research Progress Laboratory Diagnostics Methods of Human Papillomavirus

Junjun Liu¹, Baolin Xu¹, Li Zhang^{2*}

¹Clinical Medical College, Jining Medical University, Jining Shandong

²Department of Gynecology, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining Shandong

Received: Feb. 13th, 2023; accepted: Mar. 9th, 2023; published: Mar. 15th, 2023

Abstract

Cervical cancer is one of the high-incidence diseases in the female population, and there are about 100,000 new cases of cervical cancer in China every year, which is a major disease that threatens women's health. Cervical cancer screening is an effective measure to promote its early diagnosis

*通讯作者。

and early treatment, cytology-based detection is the cornerstone of the previous screening program, but in recent years, it is recommended to choose HPV-based detection as one of the primary screening programs at home and abroad, with the update of the human papillomavirus (HPV) detection method, the advantages and disadvantages of various detection methods and the scope of application need to be further analyzed, this article will carry out research and discussion on its progress.

Keywords

Human Papillomavirus (HPV), HPV Detection, Cervical Cancer Screening, Molecular Markers, Review

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

宫颈癌的发病率居我国女性恶性肿瘤的第2位,我国每年宫颈癌新发病例约10万例,防治形势相当严峻[1]。开展宫颈癌筛查是促进宫颈癌早诊断早治疗的有效措施,也是我国基本公共卫生服务重点项目。随着宫颈癌筛查的逐渐普及、女性对健康意识的提高,对宫颈癌筛查方法进行评估至关重要。宫颈癌通常由低级别或高级别的鳞状上皮内病变演变而来,因此早期宫颈癌筛查对预防宫颈癌的发生发展显得十分重要[2]。基于细胞学的检测一直是以往筛查方案的基石,然而,由于高危型人乳头瘤病毒(HR-HPV)持续感染是导致女性宫颈癌的主要元凶,且HPV检测比细胞学检查具有更高的敏感性和可重复性,因此近年来欧洲指南强烈推荐选择基于HPV的检测作为初级筛查的首选[3]。2022年我国国家卫健委发布的《宫颈癌工作筛查方案》也明确提出可以使用基于高危型HPV的检测作为初筛方案之一。本文对目前国内外HPV筛查方法的研究进展进行综述,探讨各种HPV检测方法的临床应用价值。

2. HPV感染致病原理

HPV病毒由早期基因、晚期基因和一个不翻译的上游调节区3部分组成,它对鳞状上皮具有趋向性,因此可引起皮肤或者粘膜的感染。早期基因E1~E7分别编码E1~E7蛋白,HPV DNA的整合可引起病毒基因E6和E7调节异常,使正常细胞向恶性转化。E6和E7蛋白可分别通过黏附肿瘤抑制因子p53和pRB基因使细胞生长抑制基因失活[4];此外,有相关国外学者发现,HPV16,18,62,84的E6E7蛋白上调了IL-6细胞因子的过度表达,导致促炎症与高度增殖的微环境,增加细胞癌变发生的可能性,低风险病毒中虽然也有IL-6的表达,但上调幅度不大[5]。因此,如何发现HPV病毒的感染状态,并着重于高危型HPV的检测,有助于降低阴道镜的过度检查,提高宫颈癌筛查的敏感性。

3. 目前已有筛查项目及其特点

3.1. HPV-DNA检测

在2021年世界卫生组织发布的关于预防宫颈癌的癌前病变筛查与治疗指南中指出:无论是在一般人还是HIV感染患者中,均建议使用HPV DNA检测作为初筛项目。与细胞学筛查相比,它不依赖于结果的形态学解释、具有更长的筛查间隔时间,利于节省医疗资源[6]。在M. Arbyn等人在2020年适用于

初级宫颈癌筛查的 HPV 检测清单中指出[7]: hrHPV DNA 检测完全符合当前标准, 在今天使用临床医生收集的宫颈样本进行基于 HPV 的宫颈癌筛查时可以推荐使用的方法有: HC2、GP5+/6+ PCR-EIA、Abbott RealTime、Alinity、Anyplex HR、Cobas 4800 PapilloCheck、Onclarity、HPV-Risk and Xpert HPV。这些方法具有各自不同的特点及适用性。

3.1.1. HC2 (杂交捕获法 2 代)

该方法是一种基于杂交的固体检测, 作为 FDA 批准的第一种 HPV 诊断方法(2003 年), 属于第一代检测技术, 使用 RNA 探针与 HPV DNA 杂交, 可以检测出 13 种高危型 HPV (16/18/31/33/35/39/45/51/52/56/58/59/68); 5 种低风险类型(6/11/42/43/44); 但却不能确定具体亚型[8], 在一项对同一人群和同一样本进行的 HC2 和 Cobas 测试的平行比较发现, 检出的 HPV 阳性率分别为 9.8%和 7.4% ($p < 0.0001$), 后期通过 L1 和 E6/E7 基因分型, 发现约 80%的不一致样本(HC2 阳性/Cobas 阴性)为 HR-HPV 阴性, 所以 HC2 检测出的非 HR-HPV 类型(与非 HR-HPV 类型的交叉杂交)增加了其 HPV 检测阳性率[9]。

3.1.2. careHPV 检测

其工作原理与 HC II 相同, 同为第一代检测技术, 使用便携式和自动化检测仪器。检测系统使用电池作为电源, 测试时不需要额外的试剂, 操作简单, 但其检测范围仅包括 14 种高危亚型, 它适用于偏远、欠发达和农村地区[10]。

3.1.3. GP5+/6+PCR

基于 PCR 的 GP5+/6+酶免疫分析(EIA)是经临床验证用于初级筛查的 HPV 测试之一, 有学者提出[11]同样基于 GP5/6PCR 的 LMNX 基因分型试剂盒, 表现出与 EIA 同等的临床效益。此外, LMNX 具有高输出量和对 hrHPV 进行全基因分型的能力, 可能有助于识别特定类型的持续性 HPV 感染, 而且测试性能和样品质量可以通过使用内部对照来验证。但其全基因分型的价值尚不清楚, 而且 hrHPV 检测的临床验证国际指南规定, 样本应来自于结合或不结合细胞学检测的筛查队列, 其研究仅使用了一个基于细胞学的筛查队列。

3.1.4. 线性阵列 HPV 基因分型分析(Linear Array Genotyping Test)

为第二代检测技术, 采用集合引物组与固定在尼龙条上的 37 种 HPV 基因型的特异性探针进行杂交, 来鉴定 37 种 HPV 基因型, 在同行评议的文献中拥有最丰富的数据, 被列为最经常使用的测试之一, 但因其操作复杂, 容易造成 PCR 产物污染, 主要用于 HPV 流行病学研究, 在临床环境中很少使用[10], 同时有研究表明[12] HPV 基因型 86、87 和 114 在 LA 测试中与 HPV84 交叉杂交, HPV102 与 HPV83 探针交叉反应, 从而导致了其测验中 HPV 83 和 84 型的感染率被高估。

3.1.5. Cervista HPV HR 检测法

它是一种基于实时定量 PCR 的 HR-HPV 检测方法, 由 Cleavase 酶特异性的识别并切割目标 DNA, 通过信号放大直接检测特定核苷酸序列, 无须基因扩增。其优势主要在于, 可以将 HPV16 和 18 与其他高危亚型区分开来, 与 HC2 试验相比, 对 HR-HPV 具有更高的分析特异性[13]; 并且可评估细胞样本是否充足, 对降低筛查的假阴性率有重要的意义。但该方法仅被 FDA 批准用于 30 岁或 30 岁以上的女性, 作为对 14 种高危 HPV 类型的阳性 HPV 筛查的随访测试[14]。除此之外, 同样也无法确定为哪种亚型感染[8]。

3.1.6. Cobas

cobas 4800 HPV 检测是一种基于 PCR 的实时检测方法, 属于第三代检测技术, 是一项经临床验证的

HPV 筛查试验。它识别 HPV 16/18 型, 检测出的 12 种 HR-HPV 类型(31/33/35/39/45/51/52/56/58/59/66/68) 归为非 HPV16/18 型组。在一项临床试验中表明: 它具有比 HC2 更高的特异性, 可降低假阳性率及阴道镜转诊率[9]。它是目前在美国唯一被批准用于 25 岁以上的 HPV 初筛的测试[8]。上述研究中发现: HPV68 型是 HC2 和 Cobas 的目标类型, 但约 10% 的不一致样本(HC2 阳性/Coba 阴性)在 RLB 分型中呈 HPV68a 阳性(没有 HPV68b 阳性病例), 因此, 此研究尚不能确定 Cobas 检测 HPV68a 和 HPV68b 是否具有相同的灵敏度[9], 仍有待大量临床数据证实。另有研究[15]提示由 p 480 v2 和 cobas 6800 仪器组成的新 cobas 平台上进行的 HPV 检测, 结果显示与正在使用的 cobas 4800 系统高度一致, 具有较高的内部和内部可重复性, 同时在工作流程和实验室生产率方面具有较高的性能, 其适用于以人口为基础的宫颈癌筛查项目中的大型集中式实验室。

3.1.7. MeltPro® HPV 检测试剂盒

在当前几代检测方案以外, 国外有学者建议使用 MeltPro® HPV 检测试剂盒, 这是一种在实时 PCR 平台上工作的半自动全 hrHPV 基因分型分析, 它可以在一次反应中单独鉴定 14 种 hrHPV 基因型, 并且在从偏远和不发达地区到大型筛查中心的各种环境中都很强大, 结合了第一代的简单性、第二代的完整基因分型能力和第三代的自动化操作, 还具有成本低和易于使用等额外的优点, 已用于 HPV 流行病学研究以及各种条件下 HPV 疫苗接种策略的预研究, 但在应用于宫颈癌前筛查之前, 仍需根据 Meijer 的国际指南和 VALGENT 或 VALHUDES 方案对其进行进一步验证研究[10]。

3.1.8. BD Onclarity™ HPV 检测法(Onclarity)

是由 Becton Dickinson 最近开发的一种检测 hrHPV 的新方法, 属于第三代检测技术, 于 2018 年为 FDA 批准, 这是一种基于 RT-PCR 和荧光探针技术的定性靶向扩增试验, 用于检测 HPV 基因组的 E6 和 E7 DNA 区域, 同时检测 13 种高危型和一种可能致癌的 HPV 基因型(HPV66), 提供了六种单独基因型(HPV 16, 18, 31, 45, 51, 52)的基因分型信息, 并将其余的 HPV 基因型分成三个不同的组(33/58、35/39/68 和 56/59/66)。其扩展基因分型能力便于对 HPV 阳性的妇女进行更精细的管理, 所使用的 Viper LT 仪器操作方便, 试剂可在室温下储存, 测试完全自动化, 满足对 HPV 检测的敏感性和特异性要求。其缺点为不是所有的 HPV 基因型都被单独报告, 各组的阳性率可能会对解释产生混淆[16]。

3.1.9. PEI-NWs 检测尿 HPV

国外一项基于使用聚乙烯亚胺结合聚吡咯纳米线(PEI-NWs)检测尿液 HPV 研究提出[17]: 宫颈癌的发生通常伴随着 HPV DNA 插入癌细胞基因组, 假设此步骤会诱发热力学或结构不稳定, 从而在突变点附近产生游离 DNA (cfDNA), 导致癌症患者液体样本(如血浆、痰液、尿液)中 cfDNA 的水平升高。PEI-NWs 能分离出尿液中的 cfDNA 使得相关的探针能够进入并与互补的目标序列进行杂交, 而不需要热变性步骤, 即使使用少量尿液(200 μ L)也可以分离和检测多种致癌 HPV 基因型, 其检测尿液和宫颈拭子之间的 hrHPV 一致率高达 90.4%。然而, 目前仍需要进行更多的研究来评估其检测宫颈癌前病变或 CIN2/3+ 的临床准确性; 以及在更大的队列中进行进一步验证, 以区分高危 HPV 人群。

3.2. 分子标志物相关检测

3.2.1. HPV E6/E7 mRNA 检测

据有关学者报道: E6 蛋白作用于 p53 基因, 控制基因表达过程中的各个环节。E7 基因编码的蛋白结合到肿瘤抑制蛋白 Rb 上而引起了 Rb 降解, 激活相关基因使细胞呈增殖状态。宫颈 HPV DNA 检测阳性只能表明病毒存在, 而 HPV E6/E7 mRNA 检测阳性可说明病毒已整合入宫颈上皮细胞基因组内并发生了基因表达, 处于持续性感染的状态[2]。有国外学者提出: HPV E6/E7 mRNA 检测对检测 CIN2+ 具有诊

断相关性,可以在没有组织学检测设施的地区考虑[18]。除具有诊断价值外,由于 CIN 病变程度与 HPV E6、E7 mRNA 转录水平间具有相关性,若使用定量检测,可根据其转录数来判断病变的进展程度及细胞的恶性转化,但其定量检测的最佳诊断临界点有待通过大量研究工作统一制定[19]。

3.2.2. HPV E6/E7 蛋白检测

由于病毒基因 E6 和 E7 在宫颈癌发展过程中的特殊作用,有国外学者一项研究中指出:E6 和 E7 蛋白可能是识别 HR HPV 的关键,成为一种潜在的新的生物标志物[20]。在蒋杰等学者[21]的研究下指出,对于某些高危型 HPV,如 16、18 型,E6/E7 蛋白检测的敏感性要高于 E6/E7 mRNA 的敏感性。然而,目前并非所有类型的抗 E6/E7 单克隆抗体均显示出高特异性。所以他也提出可以联合 E6/E7 mRNA 和蛋白质双重测试方案的或许可以改善筛查的特异性和敏感性。而且接下来仍需要大样本和多中心的临床研究来评估 HPV E6/E7 蛋白检测的效率,是否可以作为筛查和诊断宫颈癌的新指标。有学者猜测,待 HPV E6/E7 蛋白检测逐渐成熟,HPV E6/E7 蛋白可能是具有令人满意的 HPV 16 和 18 型诊断价值的潜在新生物标志物。

3.3. 自采样模式

因为在许多地区,因为文化障碍或者抗拒妇科检查导致大量病人在可治愈阶段延误了诊断与治疗,对于很大一部分从未筛查过或不定期筛查的女性,也可以采取将自采样材料邮寄到家的模式。在一定程度上,它可以提高人口覆盖率,或许可以扩展改良生殖器和宫颈癌预防策略以及监测和管理生殖器癌前病变的可能性[22]。

3.3.1. 阴道自采样

在国外一项医务人员阴道自我取样和宫颈取样检测 HPV 和 CIN2 比较的研究中证实[23]:将 FTA 卡作为存储介质联合基于 PCR 的 HPV 检测的阴道自采样方式,与医疗专业人员的采样相比,HPV 的检测率相似;并且一项大型荟萃分析指出,与临床医生所取样本相比,基于 PCR 的 HPV 检测对自身样本中的 CIN2 和 CIN3 检测同样敏感,同时考虑到卫生经济学方面,建议可以在宫颈癌初步筛查中考虑应用自身样本。在中国农村实行的一项横断面研究表明[24]:自我收集阴道样本进行基于 PCR 的高危 HPV 检测试验,后续对 HPV 阳性者进行 HPV 16/18 基因分型,阴道镜检查分诊,然后进行热消融治疗可能是中国农村地区合适的筛查措施。该计划降低了成本,能提高筛查覆盖率,同时提高了后续护理的合规性。

3.3.2. 尿液 HPV 自采样

近年来有国内外学者指出[22],尿液 HPV 的检测可能成为一种最有前途的工具,它采用患者自采样模式获得生物材料(尿液等),并随后进行 HPV 生物标志物检查。不仅具有低成本特点,更是避免了将取样试剂盒插入阴道的动作,其非侵入性具有更加良好的可接受性。但是由于现今缺乏尿液收集、保存、取尿时机及检测方法的标准化,所以暂不能为其广泛使用提供强有力的证据[25]。无论国内国外,为了应用以上自采样模式,均应进一步研究替代模式的测试精度和成本效益分析,评估自我抽样在初筛中的可行性和有效性。

对于 HPV 检测来说,有国内有学者证实:因为取材不标准,受杂质影响或取材过少,或者许多引起致病的亚型并不在检测技术范围之内,或部分特殊类型的宫颈癌患者的疾病发生与 HPV 病毒并无直接关系,从而造成检测结果的偏倚。而且由于 HPV-DNA 检测仅能表明患者有无 HPV 病毒感染,无法证明宿主细胞中是否有病毒整合,因此在宫颈高级别病变患者甚至宫颈癌患者中仍存在较高的阴性率[26]。

HPV 疫苗接种逐渐走入大众视野,新的多价疫苗开发需要最新 HPV 流行病学数据的支持。在人口流动和社会经济因素的影响下,同一地区流行的 HPV 基因型可能会发生变化[10]。而未来自我取样方法

的完善和普及,加上快递物流和移动互联网连接,将改变宫颈癌前筛查的模式。因此,持续而高效的 HPV 基因型监测对于各个国家和地区至关重要。WHO 在《全球消除宫颈癌行动呼吁》中建议,到 2030 年,每个国家至少应对 70% 的 35 岁和 45 岁的女性进行高性能 HPV 检测。随着目前学者们对于 HPV 检测方法的研究以及采样方法的扩展,仍需更多的大样本多中心随机研究来判定最佳的方案。无论是细胞学检查、分子标志物检测,或是 HPV 相关的检测,单种检测方式均难以达到理想的筛查效果,可以根据本地区医疗资源以及经济水平选择合适的筛查方式,同时保证筛查的推广与质量。

基金项目

济宁市重点研发计划项目(2020YXNS009)。

参考文献

- [1] 刘晓旭, 梁建梅, 苏学艳, 等. HPV DNA 和 HPV E6/E7 mRNA 检测在宫颈病变诊治中应用价值的比较[J]. 国际妇产科学杂志, 2021, 48(4): 462-466.
- [2] 王侠. p16/Ki67 和 E6/E7 mRNA 在宫颈癌筛查中的研究进展(综述) [J]. 安徽卫生职业技术学院学报, 2021, 20(3): 122-124.
- [3] Maver, P.J. and Poljak, M. (2020) Primary HPV-Based Cervical Cancer Screening in Europe: Implementation Status, Challenges, and Future Plans. *Clinical Microbiology and Infection*, **26**, 579-583. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.09.006>
- [4] 杨文娟, 叶君, 陈炎, 等. HPV E6/E7 mRNA 与 HPV-23 分型检测用于宫颈脱落细胞学阳性女性的临床价值[J]. 浙江医学, 2021, 43(14): 1509-1512.
- [5] Artaza-Irigaray, C., Molina-Pineda, A., Aguilar-Lemarroy, A., et al. (2019) E6/E7 and E6(*) from HPV16 and HPV18 Upregulate IL-6 Expression Independently of p53 in Keratinocytes. *Frontiers in Immunology*, **10**, 1676. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01676>
- [6] 魏丽惠, 李明珠, 王悦. 《世界卫生组织子宫颈癌癌前病变筛查和治疗指南(第 2 版)》解读[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2021, 13(9): 44-48.
- [7] Arbyn, M., Simon, M., Peeters, E., et al. (2021) 2020 List of Human Papillomavirus Assays Suitable for Primary Cervical Cancer Screening. *Clinical Microbiology and Infection*, **27**, 1083-1095. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.04.031>
- [8] Bhatla, N. and Singhal, S. (2020) Primary HPV Screening for Cervical Cancer. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, **65**, 98-108. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2020.02.008>
- [9] Mongia, A., Pompeo, G., Sani, C., et al. (2021) Hybrid Capture 2 and cobas® 4800: Comparison of Performance of Two Clinically Validated Tests for Human Papillomavirus Primary Screening of Cervical Cancer. *Journal of Medical Screening*, **28**, 472-479. <https://doi.org/10.1177/0969141321992820>
- [10] Liao, Y. and Li, Q. (2019) Profile of MeltPro(R) HPV Test for Human Papillomavirus Genotyping and Cervical Pre-cancer Screening. *Expert Review of Molecular Diagnostics*, **19**, 857-862. <https://doi.org/10.1080/14737159.2019.1662299>
- [11] Geraets, D.T., Cuschieri, K., De Koning, M.N., et al. (2014) Clinical Evaluation of a GP5+/6+-Based Luminex Assay Having Full High-Risk Human Papillomavirus Genotyping Capability and an Internal Control. *Journal of Clinical Microbiology*, **52**, 3996-4002. <https://doi.org/10.1128/JCM.01962-14>
- [12] Artaza-Irigaray, C., Flores-Miramontes, M.G., Olszewski, D., et al. (2019) Cross-Hybridization between HPV Genotypes in the Linear Array Genotyping Test Confirmed by Next-Generation Sequencing. *Diagnostic Pathology*, **14**, 31. <https://doi.org/10.1186/s13000-019-0808-2>
- [13] Zhao, G., Tian, Y., Du, Y., et al. (2019) Comparison of CerviHPV and Hybrid Capture 2 HPV Tests for Detection of High-Risk HPV Infection in Cervical Swab Specimens. *Diagnostic Cytopathology*, **47**, 439-444. <https://doi.org/10.1002/dc.24134>
- [14] 邹普润, 周卫华, 夏柳, 等. 宫颈癌早期筛查方法的研究进展[J]. 湖北民族大学学报(医学版), 2020, 37(4): 48-51.
- [15] Frayle, H., Gori, S., Rizzi, M., et al. (2019) HPV Testing for Cervical Cancer Screening: Technical Improvement of Laboratory Logistics and Good Clinical Performance of the Cobas 6800 in Comparison to the 4800 System. *BMC Women's Health*, **19**, 47. <https://doi.org/10.1186/s12905-019-0743-0>
- [16] Bottari, F. and Iacobone, A.D. (2019) Profile of the BD HPV OnclarityTM Assay. *Expert Review of Molecular Diag-*

- nostics*, **19**, 565-570. <https://doi.org/10.1080/14737159.2019.1622415>
- [17] Lee, H., Choi, M., Jo, M., *et al.* (2020) Assessment of Clinical Performance of an Ultrasensitive Nanowire Assay for Detecting Human Papillomavirus DNA in Urine. *Gynecologic Oncology*, **156**, 641-646. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.11.031>
- [18] Derby, A., Mekonnen, D., Woldeamanuel, Y., *et al.* (2020) HPV E6/E7 mRNA Test for the Detection of High Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN2+): A Systematic Review. *Infectious Agents and Cancer*, **15**, 9. <https://doi.org/10.1186/s13027-020-0278-x>
- [19] 顾青, 赵艳. 子宫颈 HPV E6、E7mRNA 检测的临床诊断及预后评估价值研究进展[J]. 诊断学理论与实践, 2019, 18(2): 228-232.
- [20] Shi, W.J., Liu, H., Wu, D., *et al.* (2017) E6/E7 Proteins Are Potential Markers for the Screening and Diagnosis of Cervical Pre-Cancerous Lesions and Cervical Cancer in a Chinese Population. *Oncology Letters*, **14**, 6251-6258. <https://doi.org/10.3892/ol.2017.6932>
- [21] 蒋杰, 毕玉晰, 李志茹, 等. 人乳头瘤病毒 E6/E7 在宫颈癌中的研究进展[J]. 临床误诊误治, 2018, 31(11): 101-105.
- [22] Daponte, A., Michail, G., Daponte, A.I., *et al.* (2021) Urine HPV in the Context of Genital and Cervical Cancer Screening-An Update of Current Literature. *Cancers (Basel)*, **13**, 1640. <https://doi.org/10.3390/cancers13071640>
- [23] Aarnio, R., Isacson, I., Sanner, K., *et al.* (2021) Comparison of Vaginal Self-Sampling and Cervical Sampling by Medical Professionals for the Detection of HPV and CIN2+: A Randomized Study. *International Journal of Cancer*, **148**, 3051-3059. <https://doi.org/10.1002/ijc.33482>
- [24] Zhao, X.L., Xu, X.Q., Duan, X.Z., *et al.* (2020) Comparative Performance Evaluation of Different HPV Tests and Triaging Strategies Using Self-Samples and Feasibility Assessment of Thermal Ablation in “Colposcopy and Treat” Approach: A Population-Based Study in Rural China. *International Journal of Cancer*, **147**, 1275-1285. <https://doi.org/10.1002/ijc.32881>
- [25] 王志强. 尿液人乳头瘤病毒检测在宫颈病变筛查中的应用前景[J]. 实用妇产科杂志, 2016, 32(2): 103-105.
- [26] 厉瑶, 胡旻, 胡美旭, 等. HPV E6/E7 mRNA 检测在宫颈高级别病变筛查中的应用分析[J]. 浙江临床医学, 2021, 23(3): 417-419.