

## 人乳头状瘤病毒 E6/E7 诊断宫颈癌的应用价值

黄琼琼 许晓佳

(揭阳市妇幼保健计划生育服务中心, 广东 揭阳 522000)

**〔摘要〕** **目的:** 探讨人乳头状瘤病毒 (HPV) E6/E7 诊断宫颈癌的应用价值。**方法:** 选取 2019 年 1 月至 2019 年 12 月在揭阳市妇幼保健计划生育服务中心行宫颈病变筛查的受试者 100 例为研究对象。所有受试者均采用 HPV 脱氧核糖核酸 (DNA) 与 HPV E6/E7 信使核糖核酸 (mRNA) 进行检测, 并以阴道镜组织病理学的诊断结果为金标准, 比较两种检测方法的诊断效能, 并比较不同年龄段下两种检测方法的诊断结果。**结果:** HPV E6/E7 mRNA 的诊断灵敏度、特异度、阳性预测值均高于 HPV DNA, 差异均具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。两种检测方法下, 36~55 岁患者的阳性检出率均高于其他年龄段, 差异均具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。**结论:** 采用 HPV E6/E7 mRNA 检测宫颈癌的灵敏度、特异度、阳性预测值均高于 HPV DNA 检测, 临床诊断宫颈癌时, 除了需考虑阴道镜组织检查、HPV E6/E7 mRNA 及 HPV DNA 临床诊断结果外, 还需结合患者年龄因素进行综合判断, 避免漏诊。

**〔关键词〕** 宫颈癌; 人乳头状瘤病毒; E6/E7 基因

**〔中图分类号〕** R 737.33 **〔文献标识码〕** B

### Application Value of Human Papillomavirus E6/E7 in the Diagnosis of Cervical Cancer

HUANG Qiong-qiong, XU Xiao-jia

(Jieyang Maternal and Child Health Care Family Planning Service Center, Guangdong Jieyang 522000)

**〔Abstract〕** **Objective** To explore the application value of human papillomavirus (HPV) E6/E7 in the diagnosis of cervical cancer. **Methods** A total of 100 subjects who underwent cervical lesion screening in Jieyang Maternal and Child Health Care Family Planning Service Center from January 2019 to December 2019 were selected as the research objects. All subjects were detected using HPV DNA and HPV E6/E7 messenger RNA (mRNA). The diagnostic efficacy of the two detection methods and the diagnostic results at different ages were compared using colposcopic histopathology as the gold standard and the diagnostic results of the two tests were compared at different ages.. **Results** The diagnostic sensitivity, specificity and positive predictive value of HPV E6/E7 mRNA were higher than those of HPV DNA, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). Under the two detection methods, the positive detection rates of patients aged 36-55 were higher than those of other age groups, with statistical significance ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The sensitivity, specificity and positive predictive value of HPV E6/E7 mRNA detection for cervical cancer are higher than that of HPV DNA detection. In addition to colposcopy tissue examination, HPV E6/E7 mRNA and HPV DNA clinical diagnosis results, a comprehensive judgment should also be made based on the patient's age to avoid missed diagnosis in the clinical diagnosis of cervical cancer.

**〔Keywords〕** Cervical cancer; Human papillomavirus; E6/E7 genes

宫颈癌是由宫颈上皮内瘤变 (cervical intraepithelial neoplasia, CIN) 逐步发展为浸润癌的长期病变过程, 严重威胁女性身体健康和生命安全<sup>[1-2]</sup>。近些年, 临床研究<sup>[3]</sup>发现高危型人乳头状瘤病毒 (high-risk human papillomavirus, HR-HPV) 是导致宫颈癌和持续感染的重要原因, 而 HPV 感染可刺激 E6/E7 基因表达, 机体中的 E6/E7 mRNA 含量能够从某种程度反映出 E6/E7 蛋白

表达量及病变情况<sup>[4]</sup>。目前, 薄层液基细胞学检测 (thin-cytologic test, TCT) 是用于临床诊断宫颈癌及癌前病变常用的检测方法, 具有取样便捷、图片清晰及可定期复查等优点, 但 TCT 易受医师主观判断影响, 导致误诊或漏诊的情况出现<sup>[4]</sup>。有临床研究<sup>[5]</sup>发现通过 HPV E6/E7 mRNA 蛋白表达启动致癌过程, 其表达与病变严重程度具有密切的关联。因此, 临床认为对 E6/E7 mRNA 进

**〔收稿日期〕** 2021-10-27

**〔基金项目〕** 揭阳市卫生健康局医学科学技术研究立项项目 (2020042)

**〔作者简介〕** 黄琼琼, 女, 主治医师, 主要从事妇产科诊疗工作。

行检测，可作为宫颈癌筛查有效手段。鉴于此，本研究以病理结果为金标准，分析 HPV E6/E7 mRNA 在宫颈癌早期的诊断价值，详情报道如下。

### 1 资料与方法

#### 1.1 一般资料

选取 2019 年 1 月至 2019 年 12 月在揭阳市妇幼保健计划生育服务中心病理科行宫颈病变筛查的受试者 100 例作为研究对象，受试者年龄 20 ~ 68 岁，平均年龄 (43.24 ± 3.58) 岁，所有受试者经阴道镜组织病理学诊断，阳性患者 72 例，阴性患者 28 例。

#### 1.2 方法

1.2.1 常规 HPV DNA 检测 使用采样工具专用刷子于受试者宫颈管旋转 5 ~ 10 圈，收集宫颈口及宫颈管脱落的上皮细胞，将刷头置入专用保存液瓶中待检，采用第二代杂交捕获法 (Hybrid Capture 2, HC2) 检测 HR-HPV DNA，每份样本重复检测 3 次并取均值，RLU/CO > 1.0 判断为阳性。

1.2.2 HPV E6/E7mRNA 检测 用专用宫颈刷子于受试者宫颈管旋转 5 ~ 10 圈，收集宫颈口脱落的上皮细胞，将其置于专用保存液瓶中待检，使用冷光仪光度计和试剂盒检测已加入标记荧光物质、并经信号放大的底物，信号强度越强表示 mRNA 越多，每份样本重复检测 3 次并取均值。

#### 1.3 观察指标

(1) 以阴道镜组织病理学的诊断结果为金标准，将 HPV DNA、HPV E6/E7 mRNA 检测的结果与金标准比较，计算灵敏度、特异度和阳性预测值，并比较两种检测方法的诊断效能。灵敏度 = 真阳性 / (真阳性 + 假阴性) × 100 %；特异度 = 真阴性 / (真阴性 + 假阳性) × 100 %；阳性预测值 = 真阳性 / (真阳性 + 假阳性) × 100 %；(2) 比较不同年龄段下两种检测方法的诊断结果，包括 < 35 岁、36 ~ 55 岁、> 55 岁。

#### 1.4 统计学方法

采用 SPSS 19.0 软件进行数据处理，计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示，采用 *t* 检验，计数资料用百分比表示，采用  $\chi^2$  检验，*P* < 0.05 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

#### 2.1 两种检测方法的诊断效能比较

以阴道镜组织病理学的诊断结果为金标准，常规 HPV DNA 检测的检测结果见表 1，HPV E6/E7 mRNA 的检测结果见表 2。HPV E6/E7mRNA 的诊断灵敏度、特异度、阳性预测值均高于 HPV DNA，差异均具有统计学意义 (*P* < 0.05)，见表 3。

表 1 HPV DNA 检测结果与金标准比较 (例)

HPV DNA	阴道镜组织病理学		合计
	阳性	阴性	
阳性	54	7	61
阴性	18	21	39
合计	72	28	100

注：HPV 一人乳头状瘤病毒；DNA 一脱氧核糖核酸。

表 2 HPV E6/E7 mRNA 检测结果与金标准比较 (例)

HPV E6/E7 mRNA	阴道镜组织病理学		合计
	阳性	阴性	
阳性	71	2	73
阴性	1	26	27
合计	72	28	100

注：HPV 一人乳头状瘤病毒；mRNA 一信使核糖核酸。

表 3 两种检测方法的诊断效能比较 (%)

检测方法	灵敏度	特异度	阳性预测值
HPV DNA	75.00(54/72)	75.00(21/28)	88.52(54/61)
HPV E6/E7 mRNA	98.61(71/72) <sup>a</sup>	92.86(26/28) <sup>a</sup>	97.26(71/73) <sup>a</sup>

注：HPV 一人乳头状瘤病毒；DNA 一脱氧核糖核酸；mRNA 一信使核糖核酸。

与 HPV DNA 比较，<sup>a</sup>*P* < 0.05。

#### 2.2 两种检测方法对不同年龄段患者的诊断结果比较

两种检测方法下，36 ~ 55 岁患者的阳性检出率均高于其他年龄段，差异均具有统计学意义 (*P* < 0.05)，见表 4。

表 4 两种检测方法对不同年龄段患者的诊断结果比较 (n (%))

检测方法	<i>n</i>	< 35 岁	36 ~ 55 岁	> 55 岁
HPV DNA	54	9(16.67)	38(70.37) <sup>b</sup>	7(12.96)
HPV E6/E7 mRNA	71	10(14.08)	46(64.79) <sup>b</sup>	15(21.13)

注：HPV 一人乳头状瘤病毒；DNA 一脱氧核糖核酸；mRNA 一信使核糖核酸。

与同方法 < 35 岁、> 55 岁比较，<sup>b</sup>*P* < 0.05。

## 3 讨论

宫颈癌在全球女性常见癌症中的发病率高居第 4 位，高发群体多为 30 ~ 50 岁，2015 年我国癌症调查结果显示：每年宫颈癌发病人数 9.89 万人，死亡人数达每年 3.05 万人<sup>[5-6]</sup>。宫颈癌是临床最易被筛查出来的癌症，随着宫颈癌筛查引入社区后，宫颈癌发生率逐年下降。HPV 感染被认为是宫颈癌的重要诱因，有临床研究<sup>[7]</sup>发现 HPV 感染在性活动活跃女性中占比高达 80 %。HPV 感染发展至宫颈癌需较长时间，而这段时间对临床筛查和干预而言是较为重要的时间。虽然目前多价宫颈癌疫苗取得一定的成果，但宫颈癌风险仍需反复筛查，因此，临床早期筛查仍是预防宫颈癌发病和死亡的关键。

传统巴氏涂片、TCT 检查是传统的宫颈癌检查常见手段，但巴氏涂片细胞丢失率高、假阴性率高，限制了临床推广；TCT 检查虽较巴氏涂片的阅片清晰度有较大

改善,临床诊断准确率也更高,但也存在易受主观判断、细胞量采集不足等影响的局限性<sup>[8-9]</sup>。近些年,有临床研究发现 HPV E6/E7 mRNA 表达会随着宫颈病变级别升高而不断增加,E6/E7 蛋白可导致 HPV 免疫逃逸,促进了细胞增殖,影响细胞凋亡,诱发宫颈细胞恶变<sup>[10-11]</sup>。也有临床<sup>[12]</sup>报道在 CIN II 级、CIN III 级 / 宫颈癌患者中,HPV DNA 和 HPV E6/E7 mRNA 检测的灵敏度、特异度和阳性预测值比较,差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),提示 HPV E6/E7 mRNA 更适用于评估宫颈疾病恶化风险。笔者参考了以上研究,在其基础上开展了本研究,结果显示:以阴道镜组织病理学的诊断结果为金标准,HPV E6/E7 mRNA 检测的灵敏度、特异度、阳性预测值均高于 HPV DNA,差异均具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),与上述研究报道的结果基本相符。

在不同年龄阶段的宫颈病变检测方面,有临床研究报道<sup>[13]</sup>,高年龄组在 HPV E6/E7 mRNA 阳性率方面明显高于低年龄组,表明 HPV E6/E7 mRNA 对不同年龄段患者的检测价值可能有所不同,为了进一步了解 HPV E6/E7 mRNA 和 HPV DNA 两种检测方法对不同年龄阶段患者的宫颈病变筛查价值,本研究选取 20 ~ 68 岁行宫颈病变检查的女性患者为研究对象,结果显示:两种检测方法下,36 ~ 55 岁患者的阳性检出率均高于其他年龄段,差异均具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),提示 HPV E6/E7 mRNA 检测宫颈癌的阳性率,也受被检测者年龄的影响,究其原因,可能为随着年龄增大,女性雌激素水平开始不断下降,宫颈上皮逐渐变薄,而鳞柱交界渐进向颈管内转移有关,也可能为有可能与年轻人中局部免疫力状态有关以及性健康知识缺乏等因素有关<sup>[13-15]</sup>。因此,对于年龄较大的患者,临床一旦发现 HPV E6/E7 mRNA 筛查为阳性者,临床除考虑 TCT 检查结果外,还有必要进行活检,避免漏诊。

综上所述,HPV E6/E7 mRNA 和 HPV DNA 在宫颈癌患者的临床诊断中均具有一定的价值。如果宫颈病变阴道镜筛查结果为阴性,临床除要参考 TCT 检查结果外,同时还需考虑年龄因素的影响,如有必要,在患者自身条件允许情况下,可行宫颈管搔刮术及宫颈活检,降低临床漏诊率。

#### [参考文献]

(1) 薛春芬,韩延霞,陈莲萍. HPV E6/E7 mRNA 与薄层液基细

胞学检查联合检测在宫颈癌早期病变筛查中的应用价值分析 (J). 中国妇幼保健, 2019, 34(4): 757-759.

- (2) 王彤,黄仲禄,谢海容,等. HPV E6/E7 mRNA 联合 TCT 检查在宫颈癌早期筛查中的应用 (J). 中国妇幼保健, 2018, 33(18): 4272-4275.
- (3) 郭慧敏,朱镭,高景波,等. 流式细胞术检测人乳头瘤病毒 E6/E7 mRNA 对宫颈病变的诊断价值 (J). 中国综合临床, 2019, 35(6): 490-494.
- (4) 韩莉莉,刘玉华,米合日尼沙·买买提,等. HPV E6/E7 mRNA 检测在宫颈癌筛查中的意义 (J). 新疆医科大学学报, 2018, 41(9): 1128-1132.
- (5) 寿坚,吴鹏,张淑珍,等. 宫颈脱落细胞 HPV E6/E7 mRNA 检测与宫颈癌变的相关性 (J). 中国妇幼保健, 2019, 34(14): 3172-3175.
- (6) 陈红兰,吴怡,胡滔,等. 外周血 G6PD 活性检测对于感染高危型人乳头瘤病毒宫颈癌患者的诊断预后价值 (J). 昆明医科大学学报, 2022, 43(2): 89-95.
- (7) 李莉,王林,李菊晓,等. 宫颈细胞内 p16/Ki67 表达与宫颈癌及癌前病变的关系及其用于 HPV 阳性人群分流的诊断价值 (J). 中国肿瘤, 2018, 27(4): 311-315.
- (8) 单继烈,叶素梅,王兰英,等. 液基薄层细胞学检测,高危型人乳头状瘤病毒 -DNA 和人乳头状瘤病毒 E6/E7 mRNA 检测在宫颈癌早期筛查中的临床价值 (J). 中国卫生检验杂志, 2018, 28(6): 667-669, 672.
- (9) 徐凤英,徐水芳,何玉花,等. 人乳头瘤病毒 E6/E7 mRNA 联合细胞学检测对宫颈癌前病变及宫颈癌的预测价值 (J). 中国药物与临床, 2021, 21(19): 3236-3239.
- (10) 原亚莉,贺桂芳,马莉,等. 人乳头瘤病毒 16/18 型 E6 和 E7 蛋白在宫颈上皮内病变中的表达水平及临床价值 (J). 中日友好医院学报, 2018, 32(6): 352-355.
- (11) 薛鹏,沈洁,李莉,等. HPV E6/E7 mRNA mRNA 和 HPV DNA 检测技术在宫颈上皮内病变中的诊断价值分析 (J). 癌症进展, 2019, 17(10): 1160-1163, 1177.
- (12) 王彤,黄仲禄,谢海容,等. HPV E6/E7 mRNA 联合 TCT 检查在宫颈癌早期筛查中的应用 (J). 中国妇幼保健, 2018, 33(18): 197-200.
- (13) 金俊. 不同年龄段女性液基细胞学联合 HPV 检测筛查宫颈病变的检测效能分析 (J). 医药前沿, 2019, 9(2): 67-68.
- (14) 陈林龙. HPV E6/E7 mRNA 联合薄层液基细胞学检测在宫颈癌筛查中的应用价值 (J). 中国妇幼保健, 2020, 35(20): 3885-3887.
- (15) 陈思佳,穆宇松,张林月,等. 应用 CRISPR/Cas9 靶向细胞内整合的 HPV E6, E7 基因治疗宫颈癌 (J). 国际遗传学杂志, 2020, 43(2): 69-75.