

wsl, 2017, 5(24):167-168.

- [2] 杨文强, 陈静, 盛杰, 等. 布氏杆菌脊柱炎患者临床特征及影像学表现[J]. 新疆医科大学学报, 2018, 41(12):1480-1484.
- [3] 黄玉萍, 宗俊, 熊长辉, 等. 江西省 2011—2017 年人间布鲁氏菌病疫情分析[J]. 中华疾病控制杂志, 2019, 23(4):407-411.
- [4] 张宁, 梁凤, 刘静, 等. 国外动物布鲁氏菌病监测系统研究进展[J]. 医学动物防制, 2017, 33(11):1117-1121.
- [5] 邱宇鹤, 王锦, 何淑云. 人布鲁氏菌病的流行、检测与防治研究进展[J]. 实用检验医师杂志, 2015, 7(3):187-188.
- [6] 牛桓彩, 田国忠. 中国布鲁氏菌耐药机制与药物敏感性研

究现状[J]. 疾病监测, 2015, 30(7):604-608.

- [7] 张江为, 朱小丽. 血清学检验联合细菌学检验对布氏菌病患者的诊断价值[J]. 临床医学研究与实践, 2019, 4(9):117-119.
- [8] MANGALGI S S, SAJJAN A G, MOHITE S T, et al. Brucellosis in occupationally exposed groups[J]. J Clin Diagn Res, 2016, 10(4):DC24-DC27.
- [9] 矫杨. 布氏菌感染方面应用血清检验和细菌检验的结果比较[J]. 现代医用影像学, 2018, 27(6):2094-2095.

(收稿日期:2020-06-30 修回日期:2021-01-15)

• 临床探讨 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.05.017

高危型 HPV-E6/E7 mRNA 检测在宫颈病变筛查中的临床价值*

黄强¹, 钱永红², 梁宝权², 葛海云^{2△}

1. 江苏省苏州市独墅湖医院, 江苏苏州 215123; 2. 南京医科大学附属苏州医院, 江苏苏州 215002

摘要:目的 探讨高危型人乳头瘤病毒(HR-HPV)-E6/E7 mRNA 在宫颈病变筛查中的临床价值。

方法 回顾性选择 2018 年 5 月至 2018 年 10 月于南京医科大学附属苏州医院妇科就诊患者 388 例作为研究对象, 其中行阴道镜活检者 388 例, HPV 分型检测者 325 例, HR-HPV-E6/E7 mRNA 检测者 167 例。以阴道镜活检病理结果为金标准进行统计分析。**结果** HPV 阳性患者中阴道镜活检结果为正常或炎症者少于 HPV 阴性者, 而 HPV 阳性者中 CIN1、CIN2、CIN3、ICC 检出率高于 HPV 阴性者, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。HR-HPV-E6/E7 mRNA 阳性患者中阴道镜活检结果为正常或炎症者少于 HR-HPV-E6/E7 mRNA 阴性者, 而 HR-HPV-E6/E7 mRNA 阳性者中 CIN1、CIN2、CIN3 检出率高于 HR-HPV-E6/E7 mRNA 阴性者, 除 ICC 外差异均有统计学意义($P < 0.05$)。在正常或炎症病理结果中 HR-HPV-E6/E7 mRNA 阳性率低于 HPV 的阳性率, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。HR-HPV-E6/E7 mRNA 阳性与宫颈病理分级(CIN1、CIN2、CIN3)呈正相关($r = 0.69, 0.53, 0.61, P$ 均 < 0.05)。**结论** HR-HPV E6/E7 mRNA 阳性与宫颈病变病理结果相关, HR-HPV-E6/E7 mRNA 检测可能可以更准确地判断 CIN 的严重程度、预后及发展转归。

关键词: 宫颈病变; 人乳头瘤病毒; 高危型人乳头瘤病毒 E6/E7 mRNA

中图分类号: R733.33

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2021)05-0636-03

宫颈癌的发病率位于女性癌症的第 4 位, 发展中国家宫颈癌的发生率高于发达国家^[1]。高危型人乳头瘤病毒(HR-HPV)的持续感染是宫颈癌癌前病变和宫颈癌的主要病因^[2]。目前已经发现的 HPV 有 150 多种, 其中的 40 多种可以导致宫颈病变。HPV 检测已被广泛用于宫颈癌的筛查, 并且明显降低了宫颈癌的发病率和病死率。液基细胞学检查及 HPV DNA 检测是筛查宫颈病变的两种最常用的方法^[3], 但有研究表明这两种方法的特异度较低, 且不能提示患者的预后^[4]。有研究报道检测 HR-HPV-E6/E7 mRNA 的表达水平在宫颈病变的筛查中更有优势^[5-6]。

E6/E7 为 HR-HPV 的早期蛋白, 可影响抑癌基因从而导致宫颈癌的发生^[7], 并且 E6/E7 在宫颈癌细胞中持续表达, 因此, HR-HPV-E6/E7 mRNA 用于宫颈癌的筛查在理论上是可行的^[8-9]。本研究通过检测可疑人群的 HR-HPV-E6/E7 mRNA 表达水平, 探讨其在宫颈病变筛查中的临床意义及应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性选择 2018 年 5 月至 2018 年 10 月于南京医科大学附属苏州医院妇科就诊的患者 388 例作为研究对象, 患者年龄 31~62 岁, 平均(37.89±6.18)岁。其中行阴道镜检查者 388 例, HPV 分型检测者 325 例, HR-HPV-E6/E7 mRNA 检

* 基金项目:江苏省青年医学重点人才项目(QNRC2016243);江苏省妇幼保健科研项目(F201680)。

△ 通信作者, E-mail: gehaiyun2002@163.com。

测者 167 例。纳入标准:(1)既往无宫颈癌或癌前病变;(2)既往无宫颈治疗史;(3)有 2 年以上性生活史。

1.2 方法

1.2.1 HPV 检测 采用 HPV 专用取样刷于宫颈处采集标本,放置于保存液中,采用透景公司的高危型流式点阵荧光分析仪 luminex200 检测 HPV 分型。可检测 17 种高危型(HPV16、18、26、31、33、35、39、45、51、52、53、56、58、59、66、68、82)。

1.2.2 HR-HPV-E6/E7 mRNA 检测 采用豪洛捷 PANTHER 全自动核酸检测系统,对 HPV16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、66、68 进行 HR-HPV-E6/E7 mRNA 的定性检测。操作过程由经过培训的操作员严格按照操作说明书进行,检测程序主要包括靶标捕获、靶标扩增和检测步骤,由内部质控监测此反应的 3 个步骤。

1.2.3 阴道镜活检 由妇产科医生在可疑病变部位取组织活检,必要时行宫颈搔刮。2 名病理科医生双盲阅片诊断。分类:(1)正常或炎症;(2)宫颈上皮内瘤变(CIN),分为 CIN1(低级别鳞状上皮内病变),CIN2(高级别鳞状上皮内病变),CIN3(高级别鳞状上皮不典型增生和原位鳞癌);(3)宫颈浸润癌(ICC),包括宫颈浸润鳞癌和腺癌。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件对数据进行处理分析。计数资料以频数、率表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。采用 Spearman 相关进行相关性分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同 HPV 检测结果中阴道镜活检结果比较 按 HPV 检测结果(阴性、阳性)分组进行比较,HPV 阳性患者中阴道镜活检结果为正常或炎症者少于 HPV 阴性者,而 HPV 阳性者中 CIN1、CIN2、CIN3、ICC 检出率高于 HPV 阴性者,差异均有统计学意义

($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 不同 HPV 检测结果中阴道镜活检结果比较(n)

HPV	阴道镜活检					合计
	正常或炎症	CIN1	CIN2	CIN3	ICC	
阴性	130	7	3	4	1	145
阳性	60	65	23	27	5	180
P	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	

2.2 不同 HR-HPV-E6/E7 mRNA 检测结果中阴道镜活检结果比较 按 HR-HPV-E6/E7 mRNA 检测结果(阴性、阳性)分组进行比较,HR-HPV-E6/E7 mRNA 阳性患者中阴道镜活检结果为正常或炎症者少于 HR-HPV-E6/E7 mRNA 阴性者,而 HR-HPV-E6/E7 mRNA 阳性者中 CIN1、CIN2、CIN3 检出率高于 HR-HPV-E6/E7 mRNA 阴性者,除 ICC 外差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 不同 HR-HPV-E6/E7 mRNA 检测结果中阴道镜活检结果比较(n)

HR-HPV-E6/E7 mRNA	阴道镜活检					合计
	正常或炎症	CIN1	CIN2	CIN3	ICC	
阴性	80	4	2	0	1	87
阳性	16	37	12	13	2	80
P	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	>0.05	

2.3 不同阴道镜活检结果中 HPV、HR-HPV-E6/E7 mRNA 阳性率比较 在阴道镜活检结果为正常或炎症的患者中 HR-HPV-E6/E7 mRNA 的阳性率低于 HPV 的阳性率,差异有统计学意义($P < 0.05$),而阴道镜活检结果为 CIN1、CIN2、CIN3、ICC 的患者中 HPV、HR-HPV-E6/E7 mRNA 阳性率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

表 3 不同阴道镜活检结果中 HPV、HR-HPV-E6/E7 mRNA 阳性率比较[% (n/n)]

检测项目	阴道镜活检				
	正常或炎症	CIN1	CIN2	CIN3	ICC
HPV 阳性	31.6(60/190)	90.3(65/72)	88.5(23/26)	87.1(27/31)	83.3(5/6)
HR-HPV-E6/E7 mRNA 阳性	16.7(16/96)	90.2(37/41)	85.7(12/14)	100.0(13/13)	66.7(2/3)
P	<0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

2.4 HR-HPV-E6/E7 mRNA 阳性与宫颈病变病理分级的关系 选择 HR-HPV-E6/E7 mRNA 阴性、阳性中阴道镜活检病理结果异常且差异有统计学意义的指标(CIN1、CIN2、CIN3),采用 Spearman 相关分析 HR-HPV-E6/E7 mRNA 阳性与这些指标的关系,发现 HR-HPV-E6/E7 mRNA 阳性与病理分级(CIN1、CIN2、CIN3)呈正相关($r = 0.69、0.53、0.61$,

P 均 < 0.05)。见表 4。

表 4 HR-HPV-E6/E7 mRNA 与宫颈病变病理分级的关系

参数	CIN1	CIN2	CIN3
r	0.69	0.53	0.61
P	<0.05	<0.05	<0.05

3 讨 论

HR-HPV 首先感染宿主细胞,将其 E6/E7 DNA 整合入宿主细胞基因组中,在外界致癌因素刺激下,经过一系列过程,生成癌蛋白 E6/E7,造成抑癌蛋白失活,最终导致宫颈癌的发生^[10]。由于 E6/E7 基因的转录、翻译是 HR-HPV 感染宫颈后造成恶变的重要过程,因此,HR-HPV-E6/E7 可以作为预测宫颈癌发生的重要标志物^[11]。

有研究报道,在 30 岁以下的女性中,6% 的良性病例,22% 的 CIN1,83% 的 CIN2 和 93% 的 CIN3 病例 HR-HPV-E6/E7 mRNA 检测结果为阳性^[12]。同样,本研究发现,HR-HPV-E6/E7 mRNA 阳性者宫颈高级别病变发生率较阴性者增高,除 ICC 外差异均有统计学意义($P < 0.05$),且 HR-HPV-E6/E7 mRNA 阳性与宫颈病理分级呈正相关($r = 0.69, 0.53, 0.61, P$ 均 < 0.05)。宫颈癌的筛查对降低宫颈癌的发病率及病死率起着重要作用^[13],HPV 分型检测和宫颈细胞学检测是两种最常用的筛查方法^[14]。HPV 分型检测具有较高灵敏度等优点,但是许多女性一生中曾感染过 HPV,其中大多数在 2 年内自发消失,不会引起宫颈病变。单独行 HPV 分型检测可能会导致过度转诊阴道镜,造成过度医疗。使用薄层液基细胞学检测,可以对 HPV 阳性妇女进行分流,一定程度上提高了宫颈病变筛查的准确率^[15]。但是细胞学结果的准确程度依赖于病理医生的临床水平,由于检测设备和人员的差异,结果差异较大。因此,寻找一种可以对 HPV 阳性妇女进行分流,且主观因素影响较小的方法非常重要。本研究中发现,HR-HPV-E6/E7 mRNA 阳性可以预测宫颈高级别病变,且在正常或炎症病理结果中 HR-HPV-E6/E7 mRNA 的阳性率低于 HPV 分型检测中 HR-HPV-E6/E7 mRNA 的阳性率($P < 0.05$)。HR-HPV-E6/E7 mRNA 阳性代表 HR-HPV 致癌基因的表达,其判断标准不仅是 HR-HPV 感染,而是 HR-HPV 感染是否处于致癌活动期,故其被推荐应用于 30 岁以下年轻妇女宫颈癌风险评估。与细胞学检测结果相比,其结果不依赖于病理医生,因此可能更加客观。在一些医疗资源贫乏地区,可以替代细胞学检测作为筛查方法。

综上所述,HR-HPV-E6/E7 mRNA 阳性与宫颈异常病理结果相关,与 HPV 分型检测相比,能在不降低宫颈病变检出率的前提下减少一过性 HPV 感染的检出,对高危妇女行 HR-HPV-E6/E7 mRNA 检测可能可以更准确地判断 CIN 的严重程度、预后及发展转归。但本研究的样本量较小,且为单中心研究,还需要大样本、多中心严格的病例对照研究,从而探讨出更合理的宫颈病变筛查方案。

参考文献

[1] TORRE L A, BRAY F, SIEGEL R L, et al. Global cancer

statistics, 2012 [J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65 (2): 87-108.

- [2] BAUSSANO I, ELFSTRÖM K M, LAZZARATO F, et al. Type-specific human papillomavirus biological features: validated model-based estimates [J]. PLoS One, 2013, 8(11): e81171.
- [3] 赵清平, 梁家智, 夏春, 等. 宫颈癌及癌前病变筛查方法 [J]. 中国计划生育和妇产科, 2017, 9(5): 36-39.
- [4] COX J T. History of the use of HPV testing in cervical screening and in the management of abnormal cervical screening results [J]. J Clin Virol, 2009, 45(Suppl 1): S3-S12.
- [5] MUNKHDELGER J, KIM G, WANG H Y, et al. Performance of HPV E6/E7 mRNA RT-qPCR for screening and diagnosis of cervical cancer with thinprep pap test samples [J]. Exp Mol Pathol, 2014, 97(2): 279-284.
- [6] 钞晓培, 谭先杰. 人乳头瘤病毒癌基因 E6/E7 mRNA 检测及其在宫颈病变筛查中的应用价值 [J]. 中国计划生育和妇产科, 2016, 8(10): 15-18.
- [7] BRIMER N, VANDE POL S B. Papillomavirus E6 PDZ interactions can be replaced by repression of p53 to promote episomal human papillomavirus genome maintenance [J]. J Virol, 2014, 88(5): 3027-3030.
- [8] WANG H Y, KIM H, PARK K H. Diagnostic performance of the E6/E7 mRNA-based optimygene HR-HPV RT-qDx assay for cervical cancer screening [J]. Int J Infect Dis, 2019, 78: 22-30.
- [9] 何晓清, 唐跃华, 胡惠军, 等. 惠州地区高危型 HPV E6/E7 mRNA 检测在宫颈癌筛查中的临床意义 [J]. 检验医学与临床, 2016, 13(3): 334-335.
- [10] DOORBAR J. Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer [J]. Clin Sci (Lond), 2006, 110(5): 525-541.
- [11] REN C, ZHU Y, YANG L, et al. Diagnostic performance of HPV E6/E7 mRNA assay for detection of cervical high-grade intraepithelial neoplasia and cancer among women with ASCUS Papanicolaou smears [J]. Arch Gynecol Obstet, 2018, 297(2): 425-432.
- [12] PIERRY D, WEISS G, LACK B, et al. Intracellular human papillomavirus E6, E7 mRNA quantification predicts CIN2⁺ in cervical biopsies better than Papanicolaou screening for women regardless of age [J]. Arch Pathol Lab Med, 2012, 136(8): 956-960.
- [13] MOYER V A. Screening for ovarian cancer: U. S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement [J]. Ann Intern Med, 2012, 157(12): 900-904.
- [14] FRANCESCHI S, DENNY L, IRWIN K L, et al. Eurogin 2010 roadmap on cervical cancer prevention [J]. Int J Cancer, 2011, 128(12): 2765-2774.
- [15] 陈颖, 林文毅, 周萍. TCT 联合 HPV E6/E7 在宫颈癌筛查中的应用 [J]. 检验医学与临床, 2017, 14(15): 2216-2218.