

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2026.04.001

DNA 倍体分析与 HPV E6/E7 mRNA 检测在宫颈 HR-HPV 感染患者分流诊断中的应用*

闵保华, 马旭辉[△], 林华龙, 李建波, 任晓艳

空军军医大学第二附属医院妇产科生殖医学中心/全军优生优育技术中心, 陕西西安 710038

摘要:目的 探讨 DNA 倍体分析与人乳头瘤病毒(HPV)E6/E7 mRNA 检测在宫颈高危型人乳头瘤病毒(HR-HPV)感染患者分流诊断中的应用,比较 2 种方法在不同级别宫颈病变中的诊断效能。方法 回顾性分析该院 2022 年 12 月至 2024 年 12 月收治的 580 例 HPV 感染患者的临床资料。分析不同宫颈组织病理学分级中 HPV E6/E7 mRNA 检测与 DNA 倍体分析的阳性率;以宫颈组织病理学检查为金标准,分析并比较 DNA 倍体分析与 HPV E6/E7 mRNA 检测在宫颈病变中的诊断效能。结果 580 例患者经 HR-HPV 分型检测初筛均为阳性。组织病理学检查结果显示,580 例患者中炎症或单纯 HPV 感染 291 例(50.17%)、低级别鳞状上皮内病变(LSIL)206 例(35.52%)、高级别鳞状上皮内病变(HSIL)+宫颈癌 83 例(14.31%)。DNA 倍体分析结果显示,580 例患者中阳性 459 例(79.14%),其中炎症或单纯 HPV 感染患者 DNA 倍体分析阳性率为 74.91%(218/291),LSIL 患者阳性率为 83.01%(171/206),HSIL+宫颈癌患者阳性率为 84.34%(70/83)。在不同组织病理学分级患者中,DNA 倍体分析阳性率随宫颈病变程度加重呈递增趋势($\chi^2_{趋势}=8.364, P_{趋势}=0.004$)。HPV E6/E7 mRNA 结果显示,580 例患者中阳性 401 例(69.14%),其中炎症或单纯 HPV 感染患者的 HPV E6/E7 mRNA 检测阳性率为 47.08%(137/291),LSIL 患者阳性率为 89.81%(185/206),HSIL+宫颈癌患者阳性率为 95.18%(79/83)。在不同组织病理学分级患者中,HPV E6/E7 mRNA 阳性率随宫颈病变程度加重呈逐步升高趋势($\chi^2_{趋势}=104.776, P_{趋势}<0.001$)。在炎症或单纯 HPV 感染患者中,DNA 倍体分析阳性率显著高于 HPV E6/E7 mRNA 检测($P<0.001$);在 LSIL 及 HSIL+宫颈癌患者中,HPV E6/E7 mRNA 检测阳性率均明显高于 DNA 倍体分析($P<0.05$)。HPV E6/E7 mRNA 检测的灵敏度、特异度、阳性预测值及阴性预测值均高于 DNA 倍体分析($P<0.05$)。一致性检验结果显示,DNA 倍体分析与组织病理学检查结果一致性较差(Kappa=0.085, $P<0.05$),HPV E6/E7 mRNA 检测与组织病理学检查结果中度一致(Kappa=0.442, $P<0.05$)。结论 HPV E6/E7 mRNA 检测在宫颈 HR-HPV 感染患者分流中具有更高的诊断效能,可有效区分一过性感染与持续性致癌感染,减少过度诊疗。

关键词:宫颈癌; DNA 倍体分析; HPV E6/E7 mRNA; 分流诊断; 灵敏度; 高危型人乳头瘤病毒
中图分类号:R711.74;R446 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2026)04-0433-07

Application of DNA ploidy analysis and HPV E6/E7 mRNA detection in shunt diagnosis of patients with cervical HR-HPV infection*

MIN Baohua, MA Xuhui[△], LIN Hualong, LI Jianbo, REN Xiaoyan

Reproductive Medicine Center, Department of Obstetrics and Gynecology, Second Affiliated Hospital of Air Force Military Medical University/Technical Center for Prenatal and Postnatal Care of Entire Military, Xi'an, Shaanxi 710038, China

Abstract: Objective To explore the shunt diagnostic application of DNA ploidy analysis and HPV E6/E7 mRNA detection in the patients with cervical high-risk human papillomavirus (HR-HPV) infection, and to compare the diagnostic efficiency of the two methods in cervical lesions of different grades. **Methods** A retrospective analysis was conducted on the clinical data of 580 patients with HPV infection admitted and treated in

* 基金项目:国家自然科学基金项目(82404635)。

作者简介:闵保华,男,主管技师,主要从事生殖内分泌、辅助生殖技术及男性生育力的相关检测和心理问题疏导。 [△] 通信作者, E-mail:1289368130@qq.com。

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1167.r.20260202.1556.002\(2026-02-03\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1167.r.20260202.1556.002(2026-02-03))

引用格式:闵保华,马旭辉,林华龙,等. DNA 倍体分析与 HPV E6/E7 mRNA 检测在宫颈 HR-HPV 感染患者分流诊断中的应用[J]. 检验医学与临床, 2026, 23(4):433-438.

this hospital from December 2022 to December 2024. The positive rates of HPV E6/E7 mRNA detection and DNA ploidy analysis in different cervical tissue pathological grades were analyzed. Taking the cervical tissue pathological examination as the gold standard, the diagnostic efficiencies of DNA ploidy analysis and HPV E6/E7 mRNA detection in cervical lesions was analyzed and compared. **Results** All 580 patients tested positive in the initial screening via HR-HPV genotyping. The results of histopathological detection showed that among the 580 patients, 291 cases (50.17%) had inflammation or simple HPV infection, 206 cases (35.52%) had low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL), and 83 cases (14.31%) had high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL) + cervical cancer. The results of DNA ploidy analysis showed that among the 580 patients, 459 cases (79.14%) were positive, the positive rate of DNA ploidy analysis in the patients with inflammation or simple HPV infection was 74.91% (218/291), which in LSIL patients was 83.01% (171/206), and which in HSIL + cervical cancer patients was 84.34% (70/83). In the patients with different tissue pathological grades, the positive rate of DNA ploidy analysis showed the progressive increase trend with the increase of cervical lesion severity ($\chi^2_{\text{trend}}=8.364, P_{\text{trend}}=0.004$). The results of HPV E6/E7 mRNA showed that among the 580 patients, 401 cases (69.14%) were positive, the positive rate of HPV E6/E7 mRNA detection in the patients with inflammation or simple HPV infection was 47.08% (137/291), which in LSIL patients was 89.81% (185/206), and which in HSIL + cervical cancer patients was 95.18% (79/83). In the patients with different tissue pathological grades, the positive rate of HPV E6/E7 mRNA showed the gradual increasing trend with the severity of cervical lesions ($\chi^2_{\text{trend}}=104.776, P_{\text{trend}}<0.001$). In the patients with inflammation or simple HPV infection, the positive rate of DNA ploidy analysis was significantly higher than that of HPV E6/E7 mRNA detection ($P<0.001$); in LSIL and HSIL + cervical cancer patients, the positive rate of HPV E6/E7 mRNA detection were significantly higher than that of DNA ploidy analysis ($P<0.05$). The sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value of HPV E6/E7 mRNA detection were all higher than those of DNA ploidy analysis ($P<0.05$). The consistency test results showed that the consistency between DNA ploidy analysis and histopathological examination results was poor ($\text{Kappa}=0.085, P<0.05$), while the HPV E6/E7 mRNA detection had the moderate accordance with histopathological examination results ($\text{Kappa}=0.442, P<0.05$). **Conclusion** HPV E6/E7 mRNA detection has the higher diagnostic efficiency in the shunt of the patients with cervical HR-HPV infection, could effectively distinguish the transient infection from persistent carcinogenic risk and reduce the excessive diagnosis and treatment.

Key words: cervical cancer; DNA ploidy analysis; HPV E6/E7 mRNA; shunt diagnosis; sensitivity; high-risk human papillomavirus

高危型人乳头瘤病毒 (HR-HPV) 感染是宫颈癌及癌前病变的主要致病因素, 其致癌机制与病毒 E6、E7 癌基因持续表达导致的宿主细胞周期调控异常密切相关^[1]。世界卫生组织 (WHO) 2022 年数据显示, 全球宫颈癌新发病例约 66.2 万例, 死亡病例约 34.9 万例; 2020 年我国宫颈癌新发病例、死亡病例约占全球病例的 18.2%、17.3%, 且年轻化趋势显著^[2-3]。精准区分一过性感染与致癌风险较高的持续性感染, 成为宫颈癌二级预防的核心挑战。现行宫颈癌筛查策略以细胞学联合人乳头瘤病毒 (HPV) 检测为主。但 HPV 分型检测难以区分一过性感染与持续性感染, 易将低风险感染者纳入转诊队列, 导致阴道镜检查过度应用。WHO 2021 年指南建议, 对 HPV 阳性人群需通过分流检测进一步筛选高风险个体, 以减少不必要的侵入性检查, 减轻患者心理负担^[4]。目前临床常用的分流手段包括细胞学复查、p16/Ki-67 双染、病毒

学标志物 (HPV16/18 分型或 E6/E7 mRNA) 检测及 DNA 倍体分析等。其中, DNA 倍体分析通过定量检测宫颈脱落细胞核 DNA 含量, 反映染色体数目异常和基因组不稳定性, 其结果可作为恶性转化的早期辅助指标^[5]。现有 HPV 筛查虽具备高灵敏度的优势, 但其特异度相对偏低, 难以精准区分感染的临床意义, 易造成后续分流决策的困扰, 而 DNA 倍体分析可通过量化细胞遗传学改变, 辅助识别真正具有进展风险的病例, 减少对单纯 HPV 阳性人群的过度干预^[6]。多项研究显示, DNA 倍体异常与宫颈高级别鳞状上皮内病变 (HSIL) 及癌变的相关性显著, 其检测效能可在区分一过性感染与持续性感染中具有独特价值, 可作为 HPV 阳性人群分流的重要补充手段^[7]。HPV E6/E7 mRNA 检测可直接评估病毒癌基因转录活性^[8]。HPV E6/E7 mRNA 作为病毒致癌活性的功能标志物, 可通过检测癌基因转录状态, 有效排除一

过性感染,降低假阳性率^[9]。现行 HPV DNA 筛查虽灵敏度高,但无法区分一过性感染与持续性致癌感染,导致 20%~30% 的 HPV 阳性女性被过度转诊阴道镜^[10]。分流诊断是在 HR-HPV 阳性人群中,通过生物标志物检测或临床指标评估,将患者划分为不同病变风险等级,以筛选出真正需要阴道镜检查或活检的高危个体,同时避免对低风险人群的过度医疗干预^[11]。本研究基于育龄期 HR-HPV 感染人群,通过回顾性分析 580 例患者的临床数据,系统比较 DNA 倍体分析与 HPV E6/E7 mRNA 检测在不同级别宫颈病变中的分流诊断效能,旨在为优化宫颈癌筛查路径提供循证依据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2022 年 12 月至 2024 年 12 月本院收治的 580 例 HPV 感染患者作为研究对象。纳入标准:(1)育龄期女性,年龄 20~49 岁;(2)同时接受 HR-HPV 分型检测、DNA 倍体分析、HPV E6/E7 mRNA 检测及宫颈活检组织病理学检查;(3)临床资料完整;(4)自愿参与本研究。排除标准:(1)既往有宫颈手术史或放化疗史;(2)合并其他生殖系统恶性肿瘤。患者平均年龄(37.2±8.5)岁。本研究经本院医学伦理委员会审核批准(第 K-HG-202507-04 号)。所有患者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 标本采集与处理 所有研究对象就诊时,满足非月经期、无阴道局部用药、3 d 内无性生活条件后采集标本,操作均由专业妇科医师标准化执行,共采集 2 类标本,即宫颈脱落细胞标本和宫颈组织标本。后续的 HR-HPV 分型检测、HPV E6/E7 mRNA 检测、DNA 倍体分析均采用同一宫颈脱落细胞标本,宫颈组织病理学检查采用宫颈组织标本。具体采集与处理流程如下:

1.2.1.1 宫颈脱落细胞标本 以无菌医用棉拭子伸入患者宫颈口 1~2 cm,顺时针旋转 1 周停留 10 s,充分采集宫颈脱落细胞;取出拭子后,将拭子头置入 1 mL 无菌生理盐水内,反复浸泡并贴壁挤干,充分洗脱细胞;取上述细胞洗脱液 0.5 mL,与等体积专用标本保存液混匀,制成 1.0 mL 细胞悬液,置于 2~8 °C 冰箱冷藏保存,4 h 内送至实验室完成检测,避免标本降解干扰结果。

1.2.1.2 宫颈组织标本 对受试者进行宫颈四象限活检联合宫颈管搔刮术,于宫颈病变可疑部位或宫颈 3、6、9、12 点常规取材,每例取 2~3 块病变组织,单块组织大小约 0.3 cm×0.3 cm×0.2 cm;标本采集后立即置入 10% 中性福尔马林固定液中,固定时间≥6 h,固定完毕后送病理科,用于后续组织病理学检查。

1.2.2 HR-HPV 分型检测 取上述宫颈脱落细胞

悬液标本,采用 HPV 分型核酸检测试剂盒(27 型,上海透景生命科技股份有限公司)进行检测,扩增仪器选用美国伯乐 Bio-Rad 100 型 PCR 扩增仪,杂交检测仪器选用美国多功能流式荧光点阵仪 Luminex 200,检测覆盖 27 种 HPV 亚型,重点明确 16、18、31、33 等常见 HR-HPV 感染分型情况,实验全程严格按照试剂盒说明书规范操作。

1.2.3 HPV E6/E7 mRNA 检测 取同一宫颈脱落细胞悬液标本,采用实时荧光定量反转录聚合酶链反应技术检测 HPV E6/E7 mRNA,试剂盒选用 HR-HPV E6/E7 区 mRNA 检测试剂盒(广州凯普生物科技有限公司)。严格按照试剂盒说明书提取细胞内总 RNA,经反转录合成互补脱氧核糖核酸(cDNA)后,进行目的基因片段扩增,定量分析宫颈脱落细胞中 HPV E6/E7 mRNA 表达量,本研究设定阳性阈值为 $\geq 1.0 \times 10^3$ copy/ μ L。

1.2.4 DNA 倍体分析 取同一宫颈脱落细胞悬液标本,对宫颈细胞行 Feulgen 染色,染色完成后采用全自动数字分析系统(湖南品信生物工程有限公司,型号:CR-SA120)测定细胞 DNA 指数(DI)。本研究阳性判定标准为 DI >5c 或单样本异倍体细胞数≥5 个。

1.2.5 宫颈组织病理学检查 将经 10% 中性福尔马林固定的宫颈组织标本,依次进行脱水、石蜡包埋、连续切片、苏木素-伊红(HE)染色处理。由 2 名资深病理医师采用双盲法阅片,依据 WHO 女性生殖器官肿瘤分类(2020 年第 5 版)^[12] 及美国阴道镜和宫颈病理学会(ASCCP)指南^[13] 中女性下生殖道肿瘤分级标准,将病理检查结果分为 4 类:炎症或单纯 HPV 感染、低级别鳞状上皮内病变(LSIL)、HSIL 及宫颈癌。因 LSIL 存在病情进展风险且需临床干预,本研究将 LSIL 及更高级别病变统一定义为“疾病阳性”。

1.3 观察指标 (1)统计各方法的检测结果;(2)分析不同宫颈组织病理学分级中 HPV E6/E7 mRNA 检测与 DNA 倍体分析的阳性率及差异;(3)以宫颈组织病理学检查为金标准,分析并比较 DNA 倍体分析与 HPV E6/E7 mRNA 检测在宫颈病变中的诊断效能。

1.4 统计学处理 采用 SPSS26.0 软件分析数据。计数资料以例数、百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验,阳性率趋势分析采用 Mantel-Haenszel 趋势 χ^2 检验;通过诊断四格表分析 DNA 倍体分析与 HPV E6/E7 mRNA 检测在宫颈病变中的诊断效能,2 种检测方法的灵敏度、特异度、阳性预测值及阴性预测值比较采用 McNemar 检验;采用 Kappa 一致性检验评估 DNA 倍体分析、HPV E6/E7 mRNA 检测与组织病理学检查结果的一致性,Kappa < 0.4 为一致性较差、0.4~0.6 为中度一致、> 0.6 为高度一致。检验

水准 $\alpha=0.05$, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 不同组织病理分级中 HPV E6/E7 mRNA 检测与 DNA 倍体分析结果对比 纳入的 580 例患者经 HR-HPV 分型检测初筛均为阳性。组织病理学检查结果显示, 580 例患者中炎症或单纯 HPV 感染 291 例(50.17%)、LSIL 206 例(35.52%)、HSIL+宫颈癌 83 例(14.31%)。

HPV E6/E7 mRNA 结果显示, 580 例患者中阳性 401 例, 阳性率为 69.14%。炎症或单纯 HPV 感染患者的 HPV E6/E7 mRNA 检测阳性率最低, 为 47.08%(137/291), LSIL 患者阳性率为 89.81%(185/206), HSIL+宫颈癌患者阳性率最高, 为 95.18%(79/83)。在不同组织病理学分级患者中,

HPV E6/E7 mRNA 阳性率随宫颈病变程度加重呈逐步升高趋势($\chi^2_{趋势}=104.776, P_{趋势}<0.001$)。

DNA 倍体分析结果显示, 580 例患者中阳性 459 例, 阳性率为 79.14%。炎症或单纯 HPV 感染患者 DNA 倍体分析阳性率为 74.91%(218/291), LSIL 患者阳性率为 83.01%(171/206), HSIL+宫颈癌患者阳性率为 84.34%(70/83)。在不同组织病理学分级患者中, DNA 倍体分析阳性率随宫颈病变程度加重呈递增趋势($\chi^2_{趋势}=8.364, P_{趋势}=0.004$)。

在炎症或单纯 HPV 感染患者中, DNA 倍体分析阳性率显著高于 HPV E6/E7 mRNA 检测($P<0.001$); 在 LSIL 及 HSIL+宫颈癌患者中, HPV E6/E7 mRNA 检测阳性率均明显高于 DNA 倍体分析($P<0.05$)。见表 1。

表 1 不同组织病理学分级中 HPV E6/E7 mRNA 检测与 DNA 倍体分析结果对比[n(%)]

| 组织病理学分级 | n | HPV E6/E7 mRNA 检测 | | DNA 倍体分析 | | χ^2 | P |
|---------------|-----|-------------------|------------|------------|------------|----------|--------|
| | | 阳性 | 阴性 | 阳性 | 阴性 | | |
| 炎症或单纯 HPV 感染 | 291 | 137(47.08) | 154(52.92) | 218(74.91) | 73(25.09) | 47.385 | <0.001 |
| LSIL | 206 | 185(89.81) | 21(10.19) | 171(83.01) | 35(16.99) | 4.051 | 0.044 |
| HSIL+宫颈癌 | 83 | 79(95.18) | 4(4.82) | 70(84.34) | 13(15.66) | 5.308 | 0.021 |
| 合计 | 580 | 401(69.14) | 179(30.86) | 459(79.14) | 121(20.86) | — | — |
| $\chi^2_{趋势}$ | | 104.776 | | 8.364 | | | |
| $P_{趋势}$ | | <0.001 | | 0.004 | | | |

注: 合计项不做组间 χ^2 检验, 故标注—, 表示无数据; 组间对比为同病理分级中 2 种检测方法阳性率的统计学分析。

2.2 DNA 倍体分析与 HPV E6/E7 mRNA 检测在宫颈病变中的诊断效能比较 以组织病理学检查为金标准, HPV E6/E7 mRNA 检测的灵敏度、特异度、阳性及阴性预测值均高于 DNA 倍体分析, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2、3。一致性检验结果显示, DNA 倍体分析与组织病理学检查结果一致性较差(Kappa=0.085, $P<0.05$), HPV E6/E7 mRNA 检测与组织病理学检查结果中度一致(Kappa=0.442, $P<0.05$)。

表 2 2 种检测方法与组织病理学检查结果的诊断四格表(n)

| 检测方法 | 组织病理学检查 | | 合计 |
|-------------------|-------------------|------------------|-----|
| | 阳性(LSIL+HSIL+宫颈癌) | 阴性(炎症或单纯 HPV 感染) | |
| DNA 倍体分析 | | | |
| 阳性 | 241 | 218 | 459 |
| 阴性 | 48 | 73 | 121 |
| 合计 | 289 | 291 | 580 |
| HPV E6/E7 mRNA 检测 | | | |
| 阳性 | 264 | 137 | 401 |
| 阴性 | 25 | 154 | 179 |
| 合计 | 289 | 291 | 580 |

表 3 DNA 倍体分析与 HPV E6/E7 mRNA 检测在宫颈病变中的诊断效能比较(%)

| 检测方法 | 灵敏度 | 特异度 | 阳性预测值 | 阴性预测值 |
|-------------------|-------|--------|--------|--------|
| DNA 倍体分析 | 83.39 | 25.09 | 52.51 | 60.33 |
| HPV E6/E7 mRNA 检测 | 91.35 | 52.92 | 65.84 | 86.03 |
| χ^2 | 7.234 | 42.156 | 18.672 | 35.928 |
| P | <0.05 | <0.05 | <0.05 | <0.05 |

3 讨 论

HR-HPV 感染是宫颈癌发生、发展的核心驱动因素, 约 10% 的持续性感染者可进展为高级别癌前病变甚至浸润癌, 这一生物学特性使得精准区分一过性感染与持续性致癌感染成为临床管理的难点^[14-16]。《中国子宫颈癌筛查指南(2025 版)》明确提出, 精准筛查是消除宫颈癌的第一道防线, 需通过优化分流方法提高病变检出率并减少过度干预^[17]。本研究通过对比 DNA 倍体分析与 HPV E6/E7 mRNA 检测在 HR-HPV 感染人群中的分流效能, 揭示了 2 种技术在宫颈病变分层中的差异化价值, 为优化筛查路径提供了重要依据。

本研究结果显示,HPV E6/E7 mRNA 检测在 LSIL 和 HSIL+宫颈癌患者中的阳性率高于 DNA 倍体分析,且灵敏度与阴性预测值更优,而在炎症或单纯 HPV 感染患者中,DNA 倍体分析阳性率(74.91%)显著高于 HPV E6/E7 mRNA 检测(47.08%),同时 DNA 倍体分析特异度仅 25.09%,明显低于 HPV E6/E7 mRNA 检测,此发现与 GUP-TA 等^[18]及最近多中心研究^[19]的结果一致,证实 HPV E6/E7 mRNA 可直接反映病毒癌基因转录活性,与病变进展的生物学关联更为紧密。分析其原因:一方面,E7 蛋白通过降解 pRb 释放 E2F 转录因子,解除 G₁/S 期检查点抑制,驱动细胞异常增殖;E6 蛋白通过泛素化降解 p53,抑制细胞凋亡^[20],这些分子事件在高级别病变中高度活跃,促使 mRNA 表达量显著升高,进而提升该检测方法的灵敏度;同时,HPV16、18、58 等高危亚型感染与高级别病变关联性更强^[21],而 HPV E6/E7 mRNA 检测对这类高危亚型相关病变的识别能力更突出,这也是其整体诊断效能更优的重要原因。另一方面,炎症状态下易诱导宫颈细胞异常增殖,引发 DNA 非整倍体改变,而 DNA 倍体分析仅能识别染色体数量异常,无法区分该异常是病毒致癌基因驱动还是炎症刺激导致,进而出现大量假阳性结果。这与王莉等^[22]的研究结论一致,其发现炎症相关 DNA 倍体异常占假阳性结果的 68.2%,而本研究中 DNA 倍体分析特异度较低的特点,也可能与其对炎症或修复性病变中反应性细胞增生的误判有关^[23-24]。该机制提示,DNA 倍体分析在临床应用中需结合炎症标志物检测,以区分病理性与反应性 DNA 异常,因此更适用于辅助评估高级别病变风险,而非单独用于宫颈病变的初筛分流^[25]。

DNA 倍体分析通过直接检测染色体数目异常(非整倍体)反映基因组不稳定性,但因其检测灵敏度限制,在 DNA 含量异常不显著的早期病变中可能漏检部分病例。LI 等^[26]的研究指出,DNA 倍体分析对 LSIL 的检出率仅为 62.3%,显著低于 HPV E6/E7 mRNA 检测的 87.5%,与本研究中 2 种检测方法在 LSIL 中的阳性率差异(83.01% vs. 89.81%)高度吻合。E6/E7 mRNA 的表达可能受宿主表观遗传调控的影响^[27-28],近期研究发现 miR-143 等非编码 RNA 可通过靶向调控 E6/E7 基因转录影响检测结果^[29],未来研究需结合这类表观遗传标志物进一步优化 mRNA 检测的特异性。

在本研究组织病理学检查结果为 HSIL+宫颈癌的患者中,DNA 倍体分析阳性 70 例、阴性 13 例,HPV E6/E7 mRNA 检测阳性 79 例、阴性 4 例,出现明显的 HPV E6/E7 mRNA 阳性而 DNA 倍体分析阴性情况,而在炎症或单纯 HPV 感染患者中 2 种方法检测结果却出现翻转。结合本研究分层检出结果及

相关机制研究^[22],该现象可能与炎症因素干扰密切相关。炎症微环境中的氧化应激反应可诱导 DNA 损伤修复通路激活,导致细胞核 DNA 含量异常,但此类改变通常不伴随恶性转化,炎性渗出物中的坏死细胞碎片也可能被误判为异常倍体细胞。相比之下,HPV E6/E7 mRNA 检测直接定量病毒致癌基因的转录活性,E6/E7 基因的激活是 HPV 持续性感染进展为宫颈上皮内瘤变乃至宫颈癌的关键环节,其阳性率随宫颈病变程度加重而呈升高趋势,HSIL+宫颈癌患者阳性率为 95.18%,LSIL 患者阳性率为 89.81%,且在 LSIL 及 HSIL+宫颈癌患者中,HPV E6/E7 mRNA 检测的阳性率均显著高于 DNA 倍体分析,充分体现其更高的检测特异性。HPV E6/E7 mRNA 检测可有效区分具有致癌风险的持续性 HPV 感染与无致癌潜能的一过性感染,减少炎症等无关因素导致的假阳性干扰,对宫颈病变的精准分层诊断更具临床价值。

本研究表明,HPV E6/E7 mRNA 检测在分流 HR-HPV 阳性人群时,能够更精准地识别高风险个体,同时减少对低风险人群的过度干预。这一策略既符合 WHO“基于风险分层管理”理念,也与《中国子宫颈癌筛查指南(2025 版)》推荐的分流原则高度契合^[17],有望降低阴道镜转诊率及患者焦虑。从卫生经济学角度分析,尽管 HPV E6/E7 mRNA 检测单次费用高于 DNA 倍体分析,但因其能显著减少不必要的阴道镜检查 and 活检,降低综合医疗成本^[30],尤其在公立医疗体系中更具推广价值。然而,该技术的检测敏感性高度依赖于所用平台,需严格标准化操作流程以避免假阴性^[31],且在低资源地区的可及性仍有待提高。

综上所述,HPV E6/E7 mRNA 检测在宫颈病变中的诊断效能更高,且与组织病理学检查结果一致性更优,提示其作为首要分流指标的价值。因此,笔者建议当 HPV E6/E7 mRNA 检测与 DNA 倍体分析共阳性时,避免过度诊疗,优先结合宫颈细胞学(TCT)结果做进一步分层分析。对于 HPV 阳性但 DNA 倍体分析阴性者,仍需警惕高级别病变风险,建议缩短随访周期或直接活检。若 HPV E6/E7 mRNA 检测阴性、DNA 倍体分析阳性,可暂缓侵入性检查,通过 6 个月联合复查降低假阳性干扰,建议先进行抗炎治疗,若炎症控制后仍为 DNA 倍体阳性,需进一步做阴道镜活检以排除漏诊。临床上可采用“HPV E6/E7 mRNA 初筛→DNA 倍体分析补充”的分流路径,对 HPV E6/E7 mRNA 阳性者优先活检,HPV E6/E7 mRNA 阴性但 DNA 倍体阳性者联合 TCT 复查。本研究的局限性在于回顾性研究无法完全控制混杂因素,如 HPV 亚型分布差异,且未结合 p16/Ki-67 双染等细胞学标志物进行多维度验证。未来需开展多中心、前瞻性队列研究,整合病毒学、宿主基因组及表观

遗传标志物,构建更完善的风险预测模型,进一步提高宫颈病变筛查的精准度。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献 闵保华:负责实验操作、数据记录和收集、论文撰写;马旭辉:负责论文修改和统计分析;林华龙:负责费用支出和预算把控;李建波:负责数据收集和分类;任晓艳:负责实验方案设计、进度把控。

参考文献

- [1] 李婵玉. 高危型 HPV 在宫颈癌发生发展中的作用机制[J]. 实用癌症杂志, 2021, 36(3): 519-522.
- [2] 蔡会龙, 原伟光. 全球及我国宫颈癌流行现状及防治策略[J]. 临床肿瘤学杂志, 2023, 28(1): 90-93.
- [3] WOLF J, KIST L F, PEREIRA S B, et al. Human papillomavirus infection: epidemiology, biology, host interactions, cancer development, prevention, and therapeutics[J]. Rev Med Virol, 2024, 34(3): e2537.
- [4] 温静, 朱慧娟, 吕晓芳. 感染 HR-HPV 的 CIN 与宫颈癌患者阴道微生态、血清肿瘤标志物变化及预测价值分析[J]. 中国计划生育和妇产科, 2024, 16(9): 93-97.
- [5] 杨圆圆, 刘恩杰, 张云飞, 等. DNA 倍体分析对液基细胞学在良恶性胸腹水诊断中的支持价值[J]. 现代肿瘤医学, 2024, 32(11): 2069-2073.
- [6] 刘燕翔, 戴欣, 郑玉双, 等. DNA 倍体分析、液基细胞学检测对宫颈高危型 HPV 感染患者分流的应用分析[J]. 标记免疫分析与临床, 2024, 31(8): 1427-1430.
- [7] 郭莉, 李杨. 病变鳞状上皮细胞 DNA 倍体分析对宫颈上皮内瘤变的诊断和预后分析[J]. 中国性科学, 2023, 32(10): 74-77.
- [8] PENG Q, WANG L J, ZUO L, et al. HPV E6/E7: insights into their regulatory role and mechanism in signaling pathways in HPV-associated tumor[J]. Cancer Gene Ther, 2024, 31(1): 9-17.
- [9] 王燕, 杨宏英, 李丽萍, 等. HPV E6/E7 mRNA 检测在宫颈病变筛查中的临床效果[J]. 现代妇产科进展, 2023, 32(10): 743-746.
- [10] 陈琼, 涂媛, 章培. HPV E6/E7 mRNA 联合细胞学检查用于子宫颈癌早期筛查的初步评价[J]. 西部医学, 2024, 36(5): 755-759.
- [11] 林婷婷, 吴丹, 陈丽平. 人乳头瘤病毒 E6/E7 mRNA 检测在宫颈癌病变分流诊断中的应用[J]. 吉林医学, 2022, 43(2): 523-524.
- [12] 宋艳, 刘爱军. 第五版 WHO 女性生殖器官肿瘤分类解读[J]. 诊断病理学杂志, 2021, 28(1): 1-4.
- [13] WAXMAN A G, CONAGESKI C, SILVER M I, et al. ASCCP colposcopy standards: how do we perform colposcopy? Implications for establishing standards[J]. J Low Genit Tract Dis, 2017, 21(4): 235-241.
- [14] HUANG R J, LIU Z M, SUN T S, et al. Cervicovaginal microbiome, high-risk HPV infection and cervical cancer: mechanisms and therapeutic potential [J]. Microbiol Res, 2024, 287: 127857.
- [15] KUSAKABE M, TAGUCHI A, SONE K, et al. Carcinogenesis and management of human papillomavirus-associated cervical cancer[J]. Int J Clin Oncol, 2023, 28(8): 965-974.
- [16] 苑蕾蕾, 兰什, 王逸群. 不同年龄女性 HR-HPV 感染现状及液基细胞学 TBS+DNA 双智能诊断系统在宫颈癌筛查中的应用探讨[J]. 循证医学, 2024, 24(5): 295-303.
- [17] 隋龙. 中国子宫颈癌筛查指南(2025 版)深度解读[J]. 中华妇产科杂志, 2025, 60(5): 321-326.
- [18] GUPTA S M, WARKE H, CHAUDHARI H, et al. Human papillomavirus E6/E7 oncogene transcripts as biomarkers for the early detection of cervical cancer[J]. J Med Virol, 2022, 94(7): 3368-3375.
- [19] WANG Y, CHEN L, ZHANG H, et al. Comparative efficacy of HPV E6/E7 mRNA and DNA ploidy analysis in triaging HR-HPV positive women[J]. J Gynecol Oncol, 2023, 34(4): e45.
- [20] 任香梅, 王月皎, 金庆元. 门诊宫颈防癌筛查女性 HPV 感染情况及 HR-HPV 持续性感染的 Logistic 回归分析[J]. 中国性科学, 2024, 33(9): 95-99.
- [21] LI J, WANG Q, ZHOU Y, et al. High performance of human papillomavirus 16/18/58 genotyping combined with cytology in the initial screening of cervical cancer in China[J]. Eur J Gynaecol Oncol, 2025, 46(2): 289-295.
- [22] 王莉, 赵敏, 李娟. 炎症因素对宫颈 DNA 倍体分析结果的干扰及机制探讨[J]. 中国妇幼保健, 2023, 38(12): 2265-2268.
- [23] 马灵云, 张汝倩, 赵君, 等. HR-HPV 感染对宫颈阴道微生态、miR-21、CDK5 表达的影响[J]. 临床误诊误治, 2023, 36(10): 112-116.
- [24] 孙珍, 郭夏娜. sICOS 和 sPD-1 在 HR-HPV 感染、CIN 及宫颈癌中的表达及临床意义[J]. 医学理论与实践, 2023, 36(8): 1272-1275. (下转第 444 页)

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2026.04.002

血清 MMP-13、CTHRC1 对骨质疏松性椎体压缩性骨折术后骨折延迟愈合的预测价值*

冯育旻, 张卫东, 张国平, 刘亭亭

山西省吕梁市第一人民医院骨科一病区, 山西吕梁 033000

摘要:目的 探讨血清基质金属蛋白酶-13(MMP-13)、胶原三螺旋重复蛋白-1(CTHRC1)对骨质疏松性椎体压缩性骨折(OVCF)患者术后骨折延迟愈合的预测价值。方法 选取 2020 年 9 月至 2022 年 3 月该院收治的 OVCF 患者 124 例作为研究对象,根据术后 3 个月骨折愈合情况分为愈合组和未愈合组。比较 2 组血清 MMP-13、CTHRC1 水平及骨密度 T 值、椎体功能、伤椎前缘丢失高度和伤椎后凸 Cobb 角。采用 Pearson 相关分析愈合组患者血清 MMP-13 与 CTHRC1 水平的相关性及二者与骨密度 T 值、椎体功能相关指标的相关性;采用多因素 Logistic 回归分析 OVCF 患者术后骨折延迟愈合的影响因素;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 MMP-13、CTHRC1 对 OVCF 患者术后骨折延迟愈合的预测价值。结果 未愈合组血清 MMP-13、CTHRC1 水平均高于愈合组($P < 0.05$)。未愈合组骨密度 T 值低于愈合组($P < 0.05$),Oswestry 功能障碍指数问卷表(ODI)评分、伤椎前缘丢失高度和伤椎后凸 Cobb 角均明显大于愈合组($P < 0.05$)。愈合组患者血清 MMP-13 水平与 CTHRC1 水平呈正相关($P < 0.05$);血清 MMP-13、CTHRC1 水平与 ODI 评分、伤椎前缘丢失高度及伤椎后凸 Cobb 角均呈正相关($P < 0.05$),与骨密度 T 值呈负相关($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,血清 MMP-13 水平升高、血清 CTHRC1 水平升高、伤椎前缘丢失高度增大和伤椎后凸 Cobb 角增大均为 OVCF 患者术后骨折延迟愈合的危险因素($P < 0.05$),骨密度 T 值升高为 OVCF 患者术后骨折延迟愈合的保护因素($P < 0.05$)。血清 MMP-13、CTHRC1 单项及联合预测 OVCF 患者术后骨折延迟愈合的曲线下面积(AUC)分别为 0.894、0.852、0.937,2 项联合预测的 AUC 大于 MMP-13、CTHRC1 单项预测的 AUC ($Z = 1.987, 1.867$, 均 $P < 0.05$)。结论 OVCF 术后骨折延迟愈合患者血清 MMP-13、CTHRC1 水平升高,2 项联合可以更好地预测患者术后骨折延迟愈合。

关键词:基质金属蛋白酶-13; 胶原三螺旋重复蛋白-1; 骨质疏松; 椎体压缩性骨折; 骨折延迟愈合
中图分类号:R683.2;R446.1 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2026)04-0439-06

Predictive value of serum MMP-13 and CTHRC1 for postoperative delayed fracture healing of osteoporotic vertebral compression fracture*

FENG Yumin, ZHANG Weidong, ZHANG Guoping, LIU Tingting

The First Department of Orthopedics, Lvliang First People's Hospital, Lvliang, Shanxi 033000, China

Abstract: Objective To investigate the predictive value of serum matrix metalloproteinase-13 (MMP-13) and collagen triple helix repeat-containing protein-1 (CTHRC1) for postoperative delayed fracture healing in the patients with osteoporotic vertebral compression fracture (OVCF). **Methods** A total of 124 patients with OVCF admitted and treated in this hospital from September 2020 to March 2022 were selected as the research subjects and divided into the healing group and non-healing group according to the fracture healing status in postoperative three months. The serum MMP-13 and CTHRC1 levels, bone mineral density (BMD) T-score, vertebral function, injured vertebral anterior edge lost height and local kyphotic Cobb angle were compared between the two groups. The Pearson correlation was used to analyze the correlation between serum MMP-13 and CTHRC1 levels in the healing group, as well as their correlations with BMD T-score and vertebral function-related indicators. The multivariate Logistic regression was used to analyze the influencing factors of delayed fracture healing in OVCF patients after surgery. The receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the predictive value of serum MMP-13 and CTHRC1 for delayed fracture healing in OVCF

* 基金项目:山西省吕梁市重点研发计划(社会发展领域)项目(2019SHFZ52)。

作者简介:冯育旻,男,副主任医师,主要从事脊柱外科、创伤骨科方向的研究。

引用格式:冯育旻,张卫东,张国平,等.血清 MMP-13、CTHRC1 对骨质疏松性椎体压缩性骨折术后骨折延迟愈合的预测价值[J]. 检验医学与临床,2026,23(4):439-444.