

本文引用格式:任玉峰,王兆辉,段秀芳,等.宫颈脱落细胞HPVE6/E7 mRNA检测在宫颈癌早期筛查与HPV分型诊断中的应用[J].安徽医学,2024,45(3):285-290.DOI:10.3969/j.issn.1000-0399.2024.03.004

宫颈脱落细胞HPVE6/E7 mRNA检测在宫颈癌早期筛查与HPV分型诊断中的应用

任玉峰 王兆辉 段秀芳 徐娜 张妍

[摘要] **目的** 研究宫颈脱落细胞E6/E7 mRNA检测在宫颈癌早期筛查与HPV分型诊断中的应用价值。**方法** 选取2018年3月至2020年3月安康市妇幼保健院收治的268例宫颈癌疑似病变患者作为研究对象,取宫颈脱落细胞作为实验标本,检测E6/E7 mRNA阳性率及拷贝数,并行HPV分型检查。以病理诊断为金标准,其中140例纳入宫颈癌组,128例为非宫颈癌组。并对268例患者进行HPV分型,高危型HPV组212例,低危型HPV组15例,低危混合型HPV组41例,记录宫颈癌发生率。采用多因素回归分析宫颈癌与高危型HPV的影响因素,利用受试者工作曲线(ROC)分析各影响因素单项和联合对检测宫颈癌与HPV分型的准确性。**结果** 宫颈癌组患者E6/E7 mRNA阳性率和拷贝数均高于非宫颈癌组,高危型HPV组患者E6/E7 mRNA阳性率和拷贝数均高于低危型及低危混合型HPV组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。多因素分析结果显示受教育程度初中及以下(95%CI:0.187~0.836)、孕次 ≥ 3 次(95%CI:1.079~1.625)、初次性生活时间 <18 岁(95%CI:1.075~1.611)、鳞状细胞癌抗原(SCC)(95%CI:1.058~1.782)及HPVE6/E7 mRNA阳性(95%CI:1.251~2.049)是宫颈癌的高危因素($P<0.05$)。年龄(35~65岁)(95%CI:1.134~1.436)、孕次 ≥ 3 次(95%CI:1.346~2.472)、性伴侣 ≥ 3 个(95%CI:1.526~2.386)、阴道分泌物异常(95%CI:1.021~1.778)及HPVE6/E7 mRNA阳性(95%CI:1.216~1.920)是高危型HPV的危险因素($P<0.05$)。ROC分析显示孕次、初次性生活时间、SCC及HPVE6/E7 mRNA多项联合检测宫颈癌的AUC为0.826,高于单项检测($P<0.05$)。年龄、孕次、性伴侣、阴道分泌物及HPVE6/E7 mRNA联合检测高危型HPV的AUC为0.880,高于单项检测($P<0.05$)。**结论** HPVE6/E7 mRNA阳性是宫颈癌和高危型HPV共同的独立影响因素,基于HPVE6/E7 mRNA的多项联合检测较单项检测能显著提高检测宫颈癌与HPV分型的准确性。

[关键词] 宫颈癌;脱落细胞;E6/E7 mRNA;HPV感染

doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2024.03.004

The application research of detection of E6/E7 mRNA of cervical exfoliated cells in early screening and HPV typing of cervical cancer

REN Yufeng¹, WANG Zhaohui², DUAN Xiufang³, XU Na⁴, ZHANG Yan²

1.Department of Pathology, Xi'an Labor Union Hospital, Xi'an 710100, China

2.Department of Pathology, Zaozhuang Municipal Hospital, Zaozhuang 277100, China

3.Department of Pathology, the Fifth People's Hospital of Ningxia, Shizuishan 753000, China

4.Department of Gynaecology, Ankang Maternal and Child Health Care Hospital, Ankang 725000, China

Funding project: Zaozhuang Medical and Health Development Plan of Shandong Province(No.202050)

[Abstract] **Objective** To study the application value of detection of E6/E7 mRNA of cervical exfoliated cells in early screening and HPV typing of cervical cancer. **Methods** A total of 268 patients with suspected cervical cancer admitted in Ankang Maternal and Child Health Care Hospital from March 2018 to March 2020 were randomly included as the study subjects, the cervical exfoliated cells were used as experimental samples to detect E6/E7 mRNA positive rate and copy number, and the HPV typing was checked. The incidence of cervical cancer was recorded with the pathological diagnosis taken as the gold standard of pathological diagnosis, 268 patients were confirmed by pathological biopsy, 140 patients included in the cervical cancer group, and 128 patients in the non cervical cancer group. Altogether 268 patients were classi-

基金项目:山东省枣庄市医药卫生发展计划(编号:202050)

作者单位:710100 陕西西安 西安工会医院病理科(任玉峰)

277100 山东枣庄 枣庄市立医院病理科(王兆辉,张妍)

753000 宁夏石嘴山 宁夏第五人民医院病理科(段秀芳)

725000 陕西安康 安康市妇幼保健院妇科(徐娜)

通信作者:张妍,624894238@qq.com

fied into HPV types, including 212 high-risk HPV group and 15 low-risk HPV group and 41 low-risk mixed HPV group. The logistic regression was used to analyze the influencing factors of cervical cancer and high risk HPV, and the accuracy of all influencing factors to predict the cervical cancer and HPV typing was analyzed by receiver operator characteristic (ROC) analysis. **Results** The E6/E7 mRNA positive rate and copy number of cervical cancer patients group were higher than those of non cervical cancer patients groups, the E6/E7 mRNA positive rate and copy number of high risk HPV patients were higher than those of low-risk and low-risk mixed HPV patients, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The results of logistic multivariate analysis showed that the high risk factors of cervical cancer were education level of junior high school or below (95%CI: 0.187~0.836), pregnancy times ≥ 3 times (95%CI: 1.079~1.625), the first sexual life time < 18 years (95%CI: 1.075~1.611), the squamous cell carcinoma antigen (SCC) (95%CI: 1.058~1.782) and the HPV E6/E7 mRNA positive (95%CI: 1.251~2.049) ($P < 0.05$). The Logistic multivariate analysis showed that the age (35~65 years old) (95%CI: 1.134~1.436), pregnancy times ≥ 3 times (95%CI: 1.346~2.472), the sexual partners ≥ 3 times (95%CI: 1.526~2.386), abnormal vaginal secretion (95%CI: 1.021~1.778), and HPV E6/E7 mRNA positive (95%CI: 1.216~1.920) were independent risk factors for high-risk HPV ($P < 0.05$). The ROC analysis showed that the AUC of multiple joint prediction probability of pregnancy, first sexual life time, SCC and HPV E6/E7 mRNA to predict the cervical cancer was 0.826, which was significantly higher than those of single detection ($P < 0.05$). The AUC of age, pregnancy times, sexual partners, vaginal secretions and HPV E6/E7 mRNA combined prediction probability to predict the high risk HPV was 0.880, which was significantly higher than those of single detection ($P < 0.05$). **Conclusions** The positive expression of HPV E6/E7 mRNA is an independent factor for cervical cancer and high-risk HPV. The combined monitoring based on HPV E6/E7 mRNA can significantly improve the accuracy of predicting cervical cancer and HPV typing compared with single detection.

[**Key words**] Cervical cancer; Exfoliated cells; E6/E7 mRNA; HPV infection

宫颈癌是妇科常见三大恶性肿瘤之一,近年来,年轻女性宫颈癌的发病率呈逐渐上升的趋势。临床研究表明,医学干预可有效预防宫颈癌的发生,及早筛查和诊断癌前病变且配合治疗,治愈率在 90% 以上^[1]。宫颈癌癌前病变早期缺乏特异性临床表现,不易察觉,早期筛查对患者的诊断显得尤为重要。人乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV)感染与宫颈癌的发生发展密切相关,尤其是高危型人乳头瘤病毒感染(high-risk human papilloma virus, HR-HPV)患者,癌变风险显著增加^[2]。HPV 内部的 E6/E7 癌基因表达产生 E6/E7 癌蛋白, E6 蛋白通过抑制 P53 而阻断凋亡, E7 蛋白抑制 pRB 使细胞周期失控,致使宫颈癌的发生。而 HPV E6/E7 mRNA 是 E6/E7 癌基因表达的直接产物,也是 E6/E7 癌蛋白合成的模板,是宫颈病变开始和进展为宫颈癌的必要条件。因此, HPV E6/E7 mRNA 检测是宫颈癌风险程度的重要评估方法^[3]。HPV E6/E7 mRNA 阳性率及拷贝数与宫颈癌中 HPV 的分型有无相关性,尚不明晰。本研究收集安康市妇幼保健院 268 例宫颈癌疑似患者的临床病历资料,探讨宫颈脱落细胞 E6/E7 mRNA 对宫颈癌与 HPV 分型的诊断价值,旨在为临床进一步病理活检和早期临床干预提供依据。报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 3 月至 2020 年 3 月安康市妇幼保健院收治的 268 例疑似患者作为研究对象。年龄 22~65 岁,平均(40.72 $\pm$ 9.147)岁;身体质量

指数(body mass index, BMI)为(20.35 $\pm$ 1.92)kg/m²。宫颈癌诊断标准以组织学诊断结果为金标准。根据病理诊断意见分为宫颈癌组($n=140$)和非宫颈癌组($n=128$);268 例患者根据 HPV 分型结果分为高危型组($n=212$)和非高危型组($n=56$,包括低危型组 15 例,低危混合组 41 例)。纳入标准:①患者可见接触性出血,绝经患者可见阴道不规则出血或白带带血;②B 超或 CT 检测发现宫颈赘生物;③白带增多;④患者及家属知情同意,并自愿签署知情同意书。排除标准:①患者术前进行过放化疗史;②合并急性妇科炎症者;③合并其它恶性肿瘤者。本研究通过伦理委员会审批(审批文件号:2018031)。

1.2 检查方法 宫颈脱落细胞收集:收集前 3 d 禁止性生活,并用生理盐水冲洗阴道。采用内窥镜扩张阴道,暴露宫颈。将宫颈细胞专用刷插入宫颈口,顺时针旋转 5 周,采集脱落宫颈细胞。留置在专用杯中,编号,冷冻保存备用。

HPV E6/E7 mRNA 检测:采用支链 DNA 技术(b-DNA)检测 HPV E6/E7 mRNA。取备用宫颈脱落细胞标本,离心取上清液送检。以 200 μ L 裂解液+400 μ L 双蒸水+5 μ L 蛋白酶 K 对标本进行裂解。将裂解后的标本液 50 μ L 加入样本检测孔,并加入 50 μ L 标本缓冲液,加载好后封闭,55 $^{\circ}$ C 孵育 3.5 h。完成后以洗脱液洗板,依次加入预放大和放大分子、探针标记物各 100 μ L,每孔,期间均行 55 $^{\circ}$ C 杂交处理。完成后 46 $^{\circ}$ C 孵育 0.5 h。采用冷光检测仪读取 HPV E6/E7 mRNA 拷贝数,以 E6/E7 >1.0 为结果阳性^[4]。

HPV 分型检查:采用 YN-H18 型全自动核酸分子

杂交仪检测 HPV E6/E7 mRNA,相应试剂盒购自亚能生物技术有限公司,操作严格按说明书进行。参照标准记录 HPV 分型^[5],以 HPV 16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、66、68、82 型为高危型 HPV,以 HPV 6、11、42、43、44、81 型为低危型 HPV。高危型病毒单独感染及存在高危型病毒的混合感染定义为高危组;低危型病毒单独感染定义为低危组;低危混合型为低危型病毒混合感染;低危型和低危混合型总归于非高危组。

1.3 确诊方法 宫颈癌需要两名主治医师及以上职称进行病理诊断采用双盲法进行确诊,对于安康市妇幼保健院及宁夏第五人民医院两家医院意见不一致者,由第三家医院枣庄市立医院做诊断,最后对结果进行讨论,最终结果作为宫颈癌确诊病例。

1.4 观察指标 记录 268 例研究对象一般资料(年龄、BMI、文化程度、孕次、产次、吸烟史、初次性生活时间、性伴侣个数、阴道分泌物情况、甲状腺疾病、CA125、SCC、HPV 分型)及 HPVE6/E7 mRNA 拷贝数并进行分

表 1 宫颈癌和非宫颈癌组年龄及 BMI 比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	年龄(岁)	BMI(kg/m ²)
宫颈癌组	140	40.03±8.665	20.43±2.051
非宫颈癌组	128	41.47±9.625	20.12±1.892
Z/t/ χ^2 值		0.319	0.259
P 值		0.750	0.796

表 2 宫颈癌组和非宫颈癌组 HPV E6/E7 mRNA 比较

组别	HPV E6/E7 mRNA(例)		HPV E6/E7 mRNA 拷贝数
	阳性	阴性	
宫颈癌组	134	6	78 459.24(20 794.22,133 258.71)
非宫颈癌组	60	68	50 76.58(1 502.26,2 1754.43)
χ^2/Z 值	79.795		4.281
P 值	<0.001		<0.001

2.3 宫颈癌 logistic 多因素回归分析 纳入单因素分析中差异有统计学意义的变量(年龄、文化程度、孕次、产次、吸烟史、初次性生活时间、性伴侣个数、CA125、SCC 及 HPV E6/E7 mRNA),进入多元模型,变量赋值见表 4。采用逐步向前选择变量,以宫颈癌为因变量

组比较。

1.5 统计学方法 选用 SPSS 20.0 软件进行统计学分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间行独立样本 t 检验,不符合正态分布时以 $M(P_{25},P_{75})$ 表示,组间行秩和检验;计数资料以例和率表示,组间行 χ^2 检验,多因素分析采用 logistic 回归分析,判断准确性采用受试者工作曲线(receiver operator characteristics, ROC)分析,结果以曲线下面积(area under the curve, AUC)表示,组间比较行 Z 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 宫颈癌和非宫颈癌组两组患者基本情况的比较 宫颈癌组与非宫颈癌组年龄及 BMI 的比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

2.2 不同患者 HPV E6/E7 mRNA 比较 宫颈癌与非宫颈癌组、不同 HPV 分型组 HPVE6/E7 mRNA 阳性率和拷贝数差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2、3。(否 0,是 1),结果显示:文化程度初中及以下、孕次 ≥ 3 次、初次性生活时间 <18 岁、鳞状细胞癌抗原(SCC) >2 ng/mL 及 HPVE6/E7 mRNA 阳性是宫颈癌的高危因素($P<0.05$)。见表 5。

2.3 高危型 HPV logistic 多因素回归分析 纳入单因素分析中差异有统计学意义的变量(年龄、文化程度、孕次、产次、吸烟史、性伴侣个数、疾病类型、阴道分泌物异常、SCC 及 HPV E6/E7 mRNA),进入多元模型,变量赋值。见表 4。采用逐步向前选择变量,以高危型 HPV 为因变量(否 0,是 1),结果显示:年龄(35~65 岁),孕次 ≥ 3 次、性伴侣 ≥ 3 个、阴道分泌物异常及 HPVE6/E7 mRNA 阳性是高危型 HPV 的独立危险因素($P<0.05$)。见表 6。

2.4 单项与联合检测宫颈癌的价值分析 以宫颈癌为状态变量,孕次、初次性生活时间、SCC、HPVE6/E7 mRNA 和多项联合为检测变量绘制 ROC 曲线,结果显示:孕次、初次性生活时间、SCC、HPVE6/E7 mRNA 及多项联合的 AUC 分别为 0.625、0.671、0.691、0.632 和 0.826,最佳截值分别为 1.14 次、47.76 岁、1.96 ng/

表 3 高危型 HPV 组、低危型 HPV 组及低危混合型 HPV 组 HPVE6/E7 mRNA 的比较

组别	HPV E6/E7 mRNA(例)		HPV E6/E7 mRNA 拷贝数
	阳性	阴性	
高危型 HPV 组	168	44	81 695.45(18 542.32,13 3258.71)
低危型 HPV 组	10	5	5 326.20(3 587.96,1 0228.33)
低危混合型 HPV 组	16	25	7 894.81(19 022.43,12 8753.69)
χ^2/H 值	28.066		2.913
P 值	<0.001		<0.001

表 4 变量赋值表

项目	赋值
年龄(岁)	0= $\leq$ 35 岁,1=35~65 岁
BMI(kg/m ²)	0= $\leq$ 24,1= $>$ 24.0
文化程度	0=初中及以下 1=高中及高中以上,
孕次	0=2 次及以下,1=2 次以上
产次	0=2 次及以下,1=2 次以上
吸烟史	0=无,1= $\geq$ 1 支及以上/d
初次性生活时间(岁)	0= $<$ 18 岁,1= $\geq$ 18 岁
性伴侣(个)	0=1 个,1=2 个及以上
CA125(U/mL)	0= $\leq$ 35,1= $>$ 35
SCC(ng/mL)	0= $\leq$ 2,1= $>$ 2
HPV E6/E7 mRNA	0=阴性,1=阳性
疾病类型	0=宫颈炎,宫颈息肉,CIN;1=宫颈癌
阴道分泌物异常	0=否,1=是
甲状腺疾病	0=否,1=是

mL、47 969 拷贝数、1.210。孕次、初次性生活时间、SCC、HPVE6/E7 mRNA 和多项联合具有良好的灵敏度和特异度,Z 检验显示联合检测概率的 AUC 显著高于其他单项检测指标($P<0.05$)。见表 7,图 1。

2.5 单项与联合检测高危型 HPV 的价值分析 以高危型 HPV 为状态变量,年龄、孕次、性伴侣、阴道分泌物、HPVE6/E7 mRNA 和多项联合为检测变量绘制 ROC 曲线,结果显示年龄、孕次、性伴侣、阴道分泌物、HPVE6/E7 mRNA 及多项联合的 AUC 分别为 0.639、0.662、0.642、0.648、0.631 和 0.880,最佳截值分别为 49.92 岁、1.207 次、3.025 个、阴道分泌物异常、51735 拷贝数、1.137。年龄、孕次、性伴侣、阴道分泌物、HPVE6/E7 mRNA 和多项联合具有良好的敏感度和特异性,Z 检验显示联合检测概率的 AUC 显著高于其他单项检测指标($P<0.05$)。见表 8 和图 2。

3 讨论

目前,宫颈癌是妇科仅次于乳腺癌的第二大恶性肿瘤。HPV 是具有双链环状结构的 DNA 病毒,当 HPV 感染宿主后以整合状态存在宿主细胞 DNA 后,可引起基因表达缺失或突变,同时影响抑癌基因正常表达^[6],在宫颈癌的发生发展中发挥重要作用^[7],成为宫颈癌变的诱因。本研究显示年龄 35~65 岁是高危型 HPV 高发群体,可能是因该阶段患者性生活活跃,受孕、流产次数较多,造成的机械性损伤使高危型 HPV 感染机率增加^[8]。临床也有学者发现高龄妇女因雌激素水平降低,机体免疫功能减退,使 HPV 防御能力下降,而年轻女性因对性行为认知的不同,性伴侣多,性行为时不注意安全卫生,高危型 HPV 感染率也在上升^[9]。综上所述,笔者认为年龄在高危型 HPV 感染中的影响无直接相关性,是多种复杂因素协同的结果,年轻患者主要与性伴侣多有关,这与本文中的研究结果一致。另外,本研究发现孕次、阴道分泌物异常也是高危型 HPV 的独立影响因素,这与既往报道一致^[10]。因而,改变不良生活习惯,注意身体卫生有助于降低 HPV 风险。但上述因素涉及个人隐私,可控性与稳定性较差^[11],临床有待更多的实验室指标检测及实验病例的扩充,以精准检测 HPV 分型和宫颈癌变风险。

宫颈脱落细胞学检查作为宫颈癌的早期筛查方法已在临床广泛应用,成为共识^[12]。而 E6、E7 是 HPV 早期编码区的基因,报道证明 E6 可能利用泛素-蛋白酶体系降解 PDZ 蛋白,进而加快棘细胞层细胞恶性增殖,而 E7 可竞争性结合 pRb CR2 区特殊结构结合位点,抑制 pRb 抑瘤活性,诱导细胞恶变^[13]。武振宇^[14]研究显示,FIS1 mRNA、HPV E6/E7 mRNA 表达水平与宫颈病变程度存在显著相关性,宫颈病变程度越严重,FIS1mRNA 表达量呈降低趋势,而 HPV E6/E7 mRNA

表 5 宫颈癌 logistic 回归分析

变量	单因素分析		多因素分析	
	OR(95%CI)值	P 值	OR(95%CI)值	P 值
年龄	0.768(0.341~1.730)	0.226	-	-
BMI(kg/m ²)	-	-	-	-
文化程度	0.387(0.228~0.657)	<0.001	0.512(0.187~0.836)	0.005
孕次	1.884(1.262~2.813)	0.008	1.324(1.079~1.625)	0.014
产次	1.561(1.334~1.827)	<0.001	1.203(0.925~1.565)	0.143
吸烟史	1.928(0.874~4.253)	0.090	-	-
初次性生活时间	1.824(1.308~2.544)	0.003	1.316(1.075~1.611)	0.015
性伴侣个数	-	-	-	-
CA125(U/mL)	2.873(1.585~5.208)	0.007	1.633(0.780~3.419)	0.139
SCC(ng/mL)	2.394(1.429~4.011)	0.007	1.373(1.058~1.782)	0.027
HPV E6/E7 mRNA	1.975(1.894~2.059)	<0.001	1.601(1.251~2.049)	0.001

表 6 高危型 HPV logistic 回归分析

变量	单因素分析		多因素分析	
	OR(95%CI)值	P 值	OR(95%CI)值	P 值
年龄	1.742(1.382~2.196)	0.000	1.276(1.134~1.436)	0.000
BMI(kg/m ²)	—	—	—	—
文化程度	0.734(0.187~2.881)	0.253	—	—
孕次	2.164(1.554~3.013)	0.000	1.824(1.346~2.472)	0.001
产次	1.521(0.875~2.644)	0.114	—	—
吸烟史	2.087(1.525~2.856)	0.000	1.076(0.924~1.253)	0.247
初次性生活时间	—	—	—	—
性伴侣个数	3.217(1.557~6.647)	0.013	1.908(1.526~2.386)	0.000
疾病类型	1.323(0.671~2.609)	0.249	—	—
阴道分泌物异常	1.847(1.332~2.561)	0.002	1.347(1.021~1.778)	0.045
CA125(U/mL)	—	—	—	—
SCC(ng/mL)	2.344(0.703~7.816)	0.110	—	—
HPV E6/E7 mRNA	2.697(1.434~5.072)	0.012	1.528(1.216~1.920)	0.002
甲状腺疾病	—	—	—	—

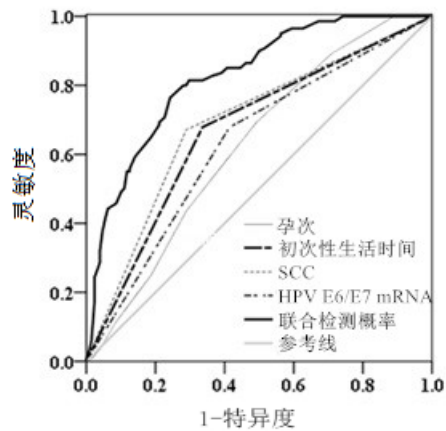


图 1 单项及联合检测判断宫颈癌的 ROC 曲线

表 7 单项及联合检测宫颈癌的价值分析

指标	AUC	灵敏度	特异度	95%CI	P 值
孕次	0.625	0.693	0.508	0.558 ~ 0.692	<0.001
初次性生活时间	0.671	0.679	0.664	0.606 ~ 0.736	<0.001
SCC	0.691	0.671	0.711	0.627 ~ 0.755	<0.001
HPV E6/E7 mRNA	0.632	0.680	0.586	0.565 ~ 0.699	<0.001
指标联合	0.826	0.786	0.734	0.777 ~ 0.875	<0.001

表达量呈上升趋势,与本文研究结果一致。相关研究显示,HPV E6/E7 mRNA 联合液基细胞学检查在宫颈癌筛查中有重要作用^[15-17]。此外,还有报道显示 E6、E7 参与了高危型 HPV 病毒免疫监视和免疫逃逸途径,使机体长期处于高危型 HPV 感染状态^[18],增加癌变机

表 8 单项及联合检测判断高危型 HPV 的价值分析

指标	AUC	灵敏度	特异度	95%CI	P 值
年龄	0.639	0.589	0.689	0.556 ~ 0.722	0.001
孕次	0.662	0.625	0.696	0.580 ~ 0.743	<0.001
性伴侣	0.642	0.661	0.623	0.561 ~ 0.723	0.001
阴道分泌物	0.648	0.589	0.708	0.565 ~ 0.732	0.001
HPV E6/E7 mRNA	0.631	0.630	0.637	0.549 ~ 0.713	0.003
指标联合	0.880	0.839	0.802	0.839 ~ 0.921	<0.001

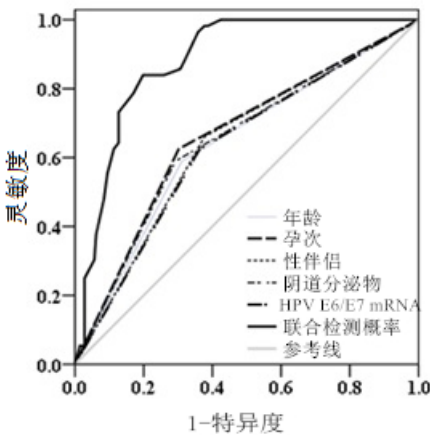


图 2 单项与联合检测判断高危型 HPV 的 ROC 曲线

率。朱行行等^[19]研究发现,高危型-HPV E6/E7 mRNA 检测在新疆维吾尔族妇女宫颈病变分层管理中有着重要应用价值,可当作二线筛查指标。王小红等^[20]研究发现,高危型 HPV E6/E7 mRNA 表达水平有助于筛查

宫颈癌变和 HPV 分型。这与本研究也发现 HPV E6/E7 mRNA 是宫颈癌与高危型 HPV 感染共同的高危因素,可能与此有关结果相一致。这也说明监测宫颈脱落细胞中 HPV E6/E7 mRNA 表达水平有助于筛查宫颈癌变和 HPV 分型。

本研究通过 logistic 多因素回归分析探讨宫颈癌与高危型 HPV 的独立影响因素,比较 HPV E6/E7 mRNA 单项与多项联合检测对检测宫颈癌与 HPV 分型的价值,结果发现 HPV E6/E7 mRNA 多项联合检测较单项检测 AUC 显著提高,提示 HPV E6/E7 mRNA 多项联合检测有助于提高判断宫颈癌与 HPV 分型的准确性,其在筛查宫颈癌与检测 HPV 分型方面具有可行性。

综上所述,基于 HPV E6/E7 mRNA 检测的多项联合检测概率可用于宫颈癌筛查和高危型 HPV 的诊断。

参考文献

- [1] 刘志红,邹艳芬.宫颈液基细胞学检查与高危型 HPV 检测早期筛查宫颈癌前病变的对比分析[J].现代肿瘤医学,2016,24(8):1269-1271.
- [2] 贾超颖,马伟红,王鹤.稳定表达人乳头瘤病毒 58 型(HPV58)E6/E7 融合基因的人宫颈癌细胞株 C33A 的构建及验证[J].生物医学工程学杂志,2017,34(4):100-106.
- [3] 方恋,樊利芳,肖凤仪.人乳头瘤病毒 HPV E6/E7 mRNA 检测用于宫颈癌术后随访的研究[J].实用妇科内分泌杂志,2016,3(22):28-30.
- [4] DUVLIS S, POPOVSKA-JANKOVIC K, ARSOVA Z S, et al. HPV E6/E7 mRNA versus HPV DNA biomarker in cervical cancer screening of a group of Macedonian women[J]. J Med Virol, 2015, 87(9):1578-1586.
- [5] MAGGINO T, SCIARRONE R, MURER B, et al. Screening women for cervical cancer carcinoma with a HPV mRNA test: first results from the Venice pilot program[J]. Brit J Cancer, 2016, 115(5):525-532.
- [6] 李元元,任洁,李娜,等.miR-504 和 G6PD 在宫颈癌中的表达及其与高危型 HPV 感染的相关性研究[J].病毒学报,2019,16(4):578-583.
- [7] 韩钦,郭红燕,耿力.宫颈癌机会性筛查人群中高危型 HPV 感染状况及其与宫颈病变关系的研究[J].实用妇产科杂志,2018,34(3):194-197.
- [8] 肖晗,孙红,向飞艳,等.武汉地区宫颈感染人乳头瘤病毒患者年龄分布及感染类型特征[J].中国感染控制杂志,2017,16(5):399-403.
- [9] 王月云,陈汶,胡尚英,等.2014-2016 年深圳市子宫颈癌筛查中 HPV 阳性者 HPV 高危亚型分布及相关因素[J].中华预防医学杂志,2018,52(5):480-485.
- [10] MENDEZ M S, GARCIA C M, JIMENEZ H E A, et al. Factors of the epidemiological triad that influence the persistence of human papilloma virus infection in women with systemic lupus erythematosus[J]. Lupus, 2018, 27(9):317-320.
- [11] 刘明月,崔璐,李晓枫,等.大连市某农村妇女高危型 HPV 持续感染的影响因素分析[J].中国现代医学杂志,2019,29(16):58-63.
- [12] 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):667-672.
- [13] 吴霞,桑学梅,宋瑞,等.早期宫颈癌组织中 ATG-12 表达与 HPV 16-E6/E7-DNA 病毒载量及预后的关系[J].临床肿瘤学杂志,2020,25(3):235-240.
- [14] 武振宇.FIS1 mRNA、HPV E6/E7 mRNA 表达水平与宫颈病变严重程度的关系研究[J].中国实验诊断学,2023,27(1):63-67.
- [15] 武振宇.HPV E6/E7 mRNA 联合液基细胞学检查在宫颈癌筛查中的应用[J].临床与病理杂志,2022,42(10):2414-2419.
- [16] 韦东霞,曾利红.HPV E6/E7 mRNA 联合 TCT 检测对宫颈癌早期病变筛查诊断效能的影响[J].实用妇科内分泌电子杂志,2022,9(1):65-67.
- [17] 刘端芳.HPV E6/E7 mRNA 联合液基薄层细胞学检测(TCT)在宫颈癌筛查中的实施价值[J].系统医学,2022,7(8):160-163.
- [18] 岳晚侠,吴利侠,蒙树勇.人乳头瘤病毒 E6/E7 mRNA 检测在年轻女性宫颈癌筛查及宫颈疾病诊治中的应用研究[J].临床和实验医学杂志,2019,18(1):70-72.
- [19] 朱行行,吕锡芳.高危型 HPV E6/E7 mRNA 检测在新疆维吾尔族妇女宫颈病变分层管理中的应用价值[J].中外医疗,2021,40(34):5-9.
- [20] 王小红,钱艺美,缪玲,等.高危型 HPV E6/E7 mRNA 与宫颈癌相关性分析[J].中华流行病学杂志,2016,37(7):1003-1005.

(2022-07-17 收稿)

(本文编校:崔月婷,张迪)