

HPV E6/E7 mRNA联合薄层液基细胞学 在宫颈癌筛查中的应用

霍媛媛*, 王欢, 景彩萍, 张玉#

延安市人民医院病理科, 陕西 延安

收稿日期: 2024年8月10日; 录用日期: 2024年10月8日; 发布日期: 2024年10月16日

摘要

目的: 本文主要探讨HPV E6/E7 mRNA与薄层液基细胞学检测(Thinprep Cytologic Test, TCT)结合在子宫颈癌及癌前病变筛查中的价值。方法: 选取2018年1月~2022年12月期间在延安市人民医院就诊的均进行过HPV E6/E7 mRNA、TCT的宫颈异常患者674例, 以活检组织病理结果为金标准, 分析不同检查方法对宫颈癌及癌前病变的筛查价值。结果: 674例活检阳性的病例中: HPV E6/E7 mRNA检出阳性448例, TCT检出阳性371例; HPV E6/E7、TCT检查的诊断一致性为63.35%; 与联合检测比较, HPV E6/E7 mRNA、TCT在宫颈癌前病变的检测中符合率均较低, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论: 将HPV E6/E7 mRNA与TCT联合检测用于女性宫颈病变筛查中具有较高价值, 优于单一检测。

关键词

人乳头瘤病毒, 宫颈液基细胞学, 宫颈癌

Value of Combined HPV E6/E7 and Thinprep Cytologic Test in the Screening of Cervical Cancer

Yuanyuan Huo*, Huan Wang, Caiping Jing, Yu Zhang#

Department of Pathology, People's Hospital of Yan'an, Yan'an Shannxi

Received: Aug. 10th, 2024; accepted: Oct. 8th, 2024; published: Oct. 16th, 2024

Abstract

Objective: To analyze clinical application value of HPV E6/E7 mRNA and Thinprep cytologic test

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 霍媛媛, 王欢, 景彩萍, 张玉. HPV E6/E7 mRNA 联合薄层液基细胞学在宫颈癌筛查中的应用[J]. 亚洲急诊医学病例研究, 2024, 12(4): 129-133. DOI: 10.12677/acrem.2024.124020

(TCT) detection in screening for cervical lesions. Methods: A total of 674 patients with cervical abnormalities who underwent HPV E6/E7 mRNA and TCT in Yan'an people's Hospital from January 2018 to December 2022 were selected. With the histopathological results as the gold standard, the screening value of different examination methods for cervical cancer was analyzed. **Results:** Histopathological biopsies showed that the diagnostic concordance of HPV E6/E7 and TCT was 62.42%, and the sensitivity, specificity and accuracy of HPV E6/E7, TCT and colposcopy in detecting HSIL + SCC were all lower compared with the combined test, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** The combination of HPV E6/E7 mPNA and TCT improve the value of screening for cervical cancer and may help in better clinical diagnosis and treatment.

Keywords

Human Papillomavirus, Thinprep Cytologic Test, Cervical Cancer

Copyright © 2024 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

宫颈癌在全球女性常见恶性肿瘤中稳居第四, 据统计, 2018 年全球约有 57 万妇女被诊断为宫颈癌, 约 31.1 万名妇女死于该疾病, 严重危害妇女身体健康[1]。Arbyn [1]等人认为, 在所有年龄段的女性中, 宫颈癌的发病率是所有癌症的三倍。故而早期筛查和有效诊断可以将宫颈癌发病率和病死率降低 90% 以上[2]。在宫颈癌的整个病程中人乳头瘤病毒(Human Papilloma Virus, HPV)起着重要作用。HPV 作为一种感染源, 它的成功不在于引起疾病的能力, 而在于与机体建立长期感染的关系, 并通过癌蛋白 E6、E7 的表达来驱动肿瘤的发生。1995 年, 世界卫生组织(WHO)指出高危型人乳头瘤病毒(HPV)长期感染可使患宫颈癌的风险增加 250 倍[3] [4]。本文旨在通过 HPV E6/E7 mRNA 检测及薄层液基细胞学检测(Thinprep Cytologic Test, TCT)及两者联合检测在宫颈癌早期筛查中的数据分析, 寻找到一种高符合率的检测方法, 来提升宫颈癌早期的检出率。

2. 资料与方法

2.1. 一般资料

选取 2018 年 1 月~2022 年 12 月于延安市人民医院进行宫颈癌筛查且宫颈活检为阳性的 674 例患者作为研究对象。纳入标准: 1) 在同一时间采集标本进行 HPV E6/E7 mRNA 和宫颈液基细胞学(TCT)检查的宫颈异常的患者; 2) 年龄在 20~60 岁; 3) 既往未接受过任何形式的宫颈治疗; 4) 非妊娠女性。排除标准: 1) 既往有 HPV 感染史或宫颈治疗史; 2) 有免疫抑制治疗史者; 3) 存在其他脏器恶性肿瘤; 4) 标本采集不满意的患者。

2.2. 方法

2.2.1. HPV E6/E7 mRNA 检测

采用宫颈稳态检测试剂盒(郑州科蒂亚生物技术有限公司)进行检测, 该试剂盒是基于转录介导的恒温扩增技术, 以 HPV 致癌基因 E6/E7 的 mRNA 为检测靶标, 通过对标本裂解、目的 mRNA 捕获转录介导的等温扩增和杂交保护测定对扩增物进行化学发光检测。16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、

58、59、66、68 高危型可被检测到。其检测探针是针对 14 种高危 HPV 的 E6/E7 mRNA，只要其中任何一种存在就显示阳性。严格按照试剂盒说明进行操作，定性检测标本是否存在 HPV mRNA。

根据 E6/E7 mRNA 的拷贝数、产品临床实验阈值等由配套软件自动判读检测结果， ≥ 1.0 为阳性， < 1.0 为阴性。

2.2.2. TCT

在宫颈充分暴露的情况下，检测者将无菌采样器置于受检者宫颈管的移行带，并将其顺时针旋转数圈后将刷头置于保存液中并充分震荡，确保细胞能最大限度地进入保存液中，后经自动化系统处理制成涂片，再经 95% 酒精固定及巴氏染色，最后根据 TBS 细胞学分析系统进行细胞病理诊断[5]。NILM 为阴性，除此之外均为阳性。

2.2.3. 病理活检

标本经 10% 的中性福尔马林固定，常规脱水、石蜡包埋、制片及光镜观察。结果分为阴性和阳性，正常和慢性炎症属于阴性，其余为阳性。

2.2.4. 结果判定

该切片均由两位高级职称的病理诊断医师进行复阅，诊断准确。

2.2.5. 统计学处理

以 SPSS 20.0 统计软件展开相关数据分析处理，以百分比表示计数资料，用 χ^2 检验进行比较，检验水准 $\alpha = 0.05$ 。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. HPV E6/E7、TCT 检查结果分析

本组研究显示：HPV E6/E7 mRNA 448 例呈现阳性表达、226 例呈现阴性表达，阳性符合率 66.47%；TCT 371 例呈现阳性表达，303 例呈现阴性表达，阳性符合率 55.04% (表 1)。

Table 1. Analysis of HPV E6/E7 and TCT test results (n)

表 1. HPV E6/E7、TCT 检查结果分析(n)

方法	结果	合计
HPV E6/E7	阳性	448
(n = 674)	阴性	226
TCT	阳性	371
(n = 674)	阴性	303
合计		674

3.2. HPV E6/E7 与 TCT 检查结果一致性分析

HPV E6/E7、TCT 检查结果的一致性为 63.35% (427/674)，其中：两种方法均呈现阳性表达为 286 例、两种方法均呈现阴性表达为 141 例、呈现 TCT 阴性表达而 HPV E6/E7 阳性表达为 162 例，呈现 TCT 阳性表达而 HPV E6/E7 阴性表达为 85 例(表 2)。

3.3. HPV E6/E7、TCT 对宫颈病变价值分析比较

HPV E6/E7、TCT 相对于两者联合检测分析阳性符合率较低，差异存在统计学意义($P < 0.05$) (表 3)。

Table 2. Consistency analysis of HPV E6/E7 and TCT test results (*n*)**表 2.** HPV E6/E7、TCT 检查结果一致性分析(*n*)

TCT (<i>n</i> = 674)	E6/E7 (<i>n</i> = 674)		合计
	阳性	阴性	
阳性	286	85	371
阴性	162	141	303
合计	448	226	674

Table 3. Comparison of diagnostic value of HPV E6/E7 and TCT for cervical lesion (%)**表 3.** HPV E6/E7、TCT 对宫颈病变诊断价值比较(%)

方法	阳性	阴性	符合率
HPV E6/E7 (<i>n</i> = 674)	448	226	66.47%
TCT (<i>n</i> = 674)	371	303	55.04%
联合检测(<i>n</i> = 674)	553	141	79.08%
χ^2			41.762
<i>P</i>			<0.05

4. 讨论

宫颈癌是世界上常见的妇科肿瘤之一，发生率和死亡率居女性恶性肿瘤前列，近年来发病人群年轻化趋势明显。目前研究认为，宫颈癌的发生与 HPV 的持续感染存在密切关联[6] [7]。HPV 作为一种感染源，它的成功不在于引起疾病的能力，而在于与机体建立长期感染的关系，99% 以上的宫颈癌是由高危人乳头瘤病毒(HR-HPVs)持续感染导致的[6] [7]。

HPV 介导转化的关键驱动因素是癌蛋白 E5、E6 和 E7。它们共同作用是延长细胞周期进程，延缓分化和抑制宿主角质形成细胞的凋亡，以产生一个允许病毒复制的环境[8] [9]。且 Sotirija 等[10]的动物实验也发现 HPV E6、E7 蛋白过度表达会抑制抑癌基因表达而激活端粒酶，影响细胞周期的调控，使细胞增殖率上升，发生癌变。有研究报道 HPV E6/E7 mRNA 检测在宫颈癌筛查中有较高价值，可作为宫颈癌病变启动监测指标[11] [12]。WHO 宫颈癌前病变筛查和治疗指南明确提出增加 HPV E6/E7 mRNA 检测作为宫颈癌的筛查项目[13]。本研究显示 674 名宫颈病变患者 HPV E6/E7 阳性患者 448 例，符合率为 66.47%。

液基薄层细胞学检查(TCT)作为一种应用较普遍的细胞学检查技术，已广泛应用。但由于其检测结果受检测者的主观意识影响，符合率只有 60.25% [14]。本研究中 TCT 阳性 371 例，阴性 303 例，组织符合率为 55.04%，漏诊的机率较高，与文献报道相似[14] [15]。由此可以看出仅靠 TCT 难于完成宫颈病变的筛查。

研究显示 HPV E6/E7 mRNA 检测及薄层液基细胞学检测(Thinprep Cytologic Test, TCT)联合检测符合率明显高于单一检查，提示此方法可以让两者互补，提高检出率，降低漏诊率。

综上所述，本研究表明两者联合使用可以优势互补并有助于宫颈癌早检查、早发现、早治疗，降低癌症的发生。

基金项目

延安市科技计划项目(SL2022SLSFGG-013)。

参考文献

- [1] Arbyn, M., Weiderpass, E., Bruni, L., de Sanjosé, S., Saraiya, M., Ferlay, J., *et al.* (2020) Estimates of Incidence and Mortality of Cervical Cancer in 2018: A Worldwide Analysis. *The Lancet Global Health*, **8**, e191-e203. [https://doi.org/10.1016/s2214-109x\(19\)30482-6](https://doi.org/10.1016/s2214-109x(19)30482-6)
- [2] Brisson, M., Kim, J.J., Canfell, K., Drolet, M., Gingras, G., Burger, E.A., *et al.* (2020) Impact of HPV Vaccination and Cervical Screening on Cervical Cancer Elimination: A Comparative Modelling Analysis in 78 Low-Income and Lower-Middle-Income Countries. *The Lancet*, **395**, 575-590. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30068-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30068-4)
- [3] Hu, Z. and Ma, D. (2018) The Precision Prevention and Therapy of HPV-Related Cervical Cancer: New Concepts and Clinical Implications. *Cancer Medicine*, **7**, 5217-5236. <https://doi.org/10.1002/cam4.1501>
- [4] Chorny, J.A., Frye, T.C., Fisher, B.L. and Remmers, C.L. (2018) Human Papillomavirus Detection with Genotyping by the Cobas and Aptima Assays: Significant Differences in HPV 16 Detection? *Diagnostic Cytopathology*, **46**, 568-571. <https://doi.org/10.1002/dc.23930>
- [5] Buskwofie, A., David-West, G. and Clare, C.A. (2020) A Review of Cervical Cancer: Incidence and Disparities. *Journal of the National Medical Association*, **112**, 229-232. <https://doi.org/10.1016/j.jnma.2020.03.002>
- [6] Tommasino, M. (2014) The Human Papillomavirus Family and Its Role in Carcinogenesis. *Seminars in Cancer Biology*, **26**, 13-21. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2013.11.002>
- [7] 吴赛青, 程平, 胡丽娟, 等. HPV E6/E7mRNA 与 DNA 检测法在子宫颈癌前病变筛查中的对比分析[J]. 临床与实验病理学杂志, 2022, 38(8): 985-987.
- [8] Xue, P., Ng, M.T.A. and Qiao, Y. (2020) The Challenges of Colposcopy for Cervical Cancer Screening in LMICs and Solutions by Artificial Intelligence. *BMC Medicine*, **18**, Article No. 169. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01613-x>
- [9] Gutiérrez-Hoya, A. and Soto-Cruz, I. (2020) Role of the JAK/STAT Pathway in Cervical Cancer: Its Relationship with HPV E6/E7 Oncoproteins. *Cells*, **9**, Article No. 2297. <https://doi.org/10.3390/cells9102297>
- [10] Duvlis, S., Popovska-Jankovic, K., Arsova, Z.S., Memeti, S., Popeska, Z. and Plaseska-Karanfilska, D. (2015) HPV E6/E7 mRNA versus HPV DNA Biomarker in Cervical Cancer Screening of a Group of Macedonian Women. *Journal of Medical Virology*, **87**, 1578-1586. <https://doi.org/10.1002/jmv.24199>
- [11] 梁馨元, 谢杏美, 肖小敏, 等. HPV E6/E7 mRNA 检测在宫颈癌筛查中应用价值的 Meta 分析[J]. 实用妇产科杂志, 2018, 34(6): 454-458.
- [12] Sørbye, S.W., Fismen, S., Gutteberg, T.J., Mortensen, E.S. and Skjeldestad, F.E. (2016) Primary Cervical Cancer Screening with an HPV mRNA Test: A Prospective Cohort Study. *BMJ Open*, **6**, e011981. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-011981>
- [13] 胡尚英, 赵雪莲, 张勇, 等. 《预防宫颈癌: WHO 宫颈癌前病变筛查和治疗指南(第二版)》解读[J]. 中华医学杂志, 2021, 101(34): 2653-2657.
- [14] 姜娜, 王璐璐. HPV E6/E7mRNA 联合薄层液基细胞学检查在宫颈癌筛查中的应用价值[J]. 中国科技期刊数据库医药, 2023(5): 19-21.
- [15] 邵均均, 李胜泽. 宫颈癌分子靶向药物研究及临床应用进展[J]. 实用医学杂志, 2015, 31(24): 4143-4145.