

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2022.10.019

❖ 临床研究 ❖

# HPVE6/E7mRNA 和 HPV-DNA 检测在宫颈癌筛查中的价值

武振宇

(张家口市妇幼保健院微生物科,河北 张家口 075000)

**【摘要】目的:**探讨高危型人乳头瘤病毒(HPV)E6/E7mRNA 和 HPV-DNA 检测在宫颈癌筛查中的价值。**方法:**选取 975 名行宫颈癌筛查并获得病理结果者为研究对象,均行 HPVE6/E7mRNA 和 HPV-DNA 检测。分析不同组织病理学分级中 HPVE6/E7mRNA 与 HPV-DNA 检测结果的阳性率;以病理检测结果为金标准,评价 HPV E6/E7mRNA、HPV-DNA 检测及两者联合检测诊断上皮细胞内瘤变(CIN)≥ I 级的敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值及准确性。**结果:**随着组织病理学级别的升高,HPVE6/E7mRNA、HPV-DNA 阳性率均呈逐渐上升的趋势( $P < 0.05$ )。对 ≥ CIN I 的诊断,HPVE6/E7mRNA 检测的特异性、阳性预测值及准确性均高于 HPV-DNA 检测( $P < 0.05$ );敏感性低于 HPV-DNA 检测( $P < 0.05$ );两种检测方法的阴性预测值无统计学差异( $P > 0.05$ )。两者联合检测的敏感性、阴性预测值高于两者单独检测( $P < 0.05$ )。**结论:**HPVE6/E7mRNA 和 HPV-DNA 检测对宫颈癌的筛查均有指导价值,HPVE6/E7mRNA 检测辅助 HPV-DNA 检测使用,可弥补 HPV-DNA 检测特异性、阳性预测值等不足,提高诊断效能。

**【关键词】**HPVE6/E7mRNA;高危型人乳头瘤病毒;宫颈癌;筛查

**【中图分类号】**R372 **【文献标志码】**A

## The value of HPVE6/E7 mRNA and HPV-DNA in cervical cancer screening

WU Zhen-yu

(Department of Microbiology, Zhangjiakou Maternal and Child Health Hospital, Zhangjiakou 075000, Hebei, China)

**【Abstract】Objective:** To investigate the clinical value of high-risk human papillomavirus (HPV) E6/E7 mRNA and HPV-DNA detection in cervical cancer screening. **Methods:** A total of 975 women who underwent cervical cancer screening and obtained pathological results were selected as subjects. All subjects underwent HPVE6/E7 mRNA and HPV-DNA detection. The positive rates of HPVE6/E7 mRNA and HPV-DNA detection results in different histopathological grades were analyzed. The sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value and accuracy of HPV E6/E7 mRNA detection, HPV-DNA detection and combined detection in the diagnosis of CIN I and above were evaluated by pathological examination results as the gold standard. **Results:** With the increase of histopathological level, the positive rates of HPVE6/E7 mRNA and HPV-DNA were gradually increased ( $P < 0.05$ ). For the diagnosis of CIN I and above, the specificity, positive predictive value and accuracy of HPVE6/E7 mRNA detection were higher than those of HPV-DNA detection ( $P < 0.05$ ). The sensitivity of HPVE6/E7 mRNA detection was lower than that of HPV-DNA detection ( $P < 0.05$ ). The negative predictive values of the two detection methods were not statistically significant ( $P > 0.05$ ). The sensitivity and negative predictive value of combined detection were significantly higher than those of single detection ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** HPVE6/E7 mRNA and HPV-DNA detection have obvious guiding value for cervical cancer screening. HPVE6/E7 mRNA detection assisted with HPV-DNA detection can compensate for the lack of specificity and positive predictive value of HPV-DNA detection, and improve the diagnostic efficiency.

**【Key words】**HPVE6/E7mRNA; High-risk human papillomavirus; Cervical cancer; Screening

宫颈癌是全世界高发的严重危害女性身心健康的恶性肿瘤。在全球范围内,每年新发病例和死亡病例分别约为 53 万和 27.5 万<sup>[1]</sup>,且全球数据表明,宫颈癌的新发病例呈现越来越年轻化趋势<sup>[2]</sup>。有研究<sup>[3]</sup>表明,高危型人乳头瘤病毒(HPV)的持续性

或反复性感染是宫颈癌的主要致病原因。宫颈癌可防可治,从宫颈癌癌前病变到宫颈癌确诊需要 5 ~ 12 年,因此,早筛查早治疗对宫颈癌的防治具有重要意义<sup>[4]</sup>。组织细胞学联合 HPV-DNA 检测是目前我国筛查宫颈癌的主要方案<sup>[5]</sup>,HPV-DNA 检测的

敏感性较高,但其特异性和阳性预测值较低<sup>[6-7]</sup>。研究<sup>[8]</sup>表明,HPV E6/E7 mRNA 基因在癌基因的转录表达中发挥作用,可作为宫颈癌病变发展的早期标志物,其与 HPV-DNA 检测相比,具有更高的特异性和相似的敏感性,能弥补 HPV-DNA 检测的不足,具有较高的宫颈癌筛查价值。本研究通过分析不同组织病理学级别中 HPV E6/E7 mRNA 和 HPV DNA 检测结果的差异,探讨 HPV E6/E7mRNA 和 HPV-DNA 检测对宫颈癌的筛查价值。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择 2021 年 1 月至 2021 年 7 月在张家口市妇幼保健院 975 例进行宫颈癌筛查并获得病理结果者为研究对象,其中年龄 20 ~ 70 岁,平均 (41.50 ± 2.00) 岁。本研究经医院伦理委员会审核并批准,研究对象均自愿接受宫颈癌各项筛查方法并签署知情同意书。纳入标准:(1)检查前 3 d 无阴道用药治疗史、无性生活;(2)月经结束后 3 ~ 7 d;(3)未进行宫颈锥切术或子宫切除术。排除标准:(1)已经确诊为宫颈癌前病变或宫颈癌者;(2)子宫切除术后或其他宫颈手术者;(3)盆腔放射治疗史者;(4)合并妊娠者;(5)合并其他恶性肿瘤者;(6)有自身免疫性疾病或正在接受免疫抑制治疗者。

### 1.2 方法

1.2.1 HPV E6/E7mRNA 检测 使用郑州 Kodia 生物技术公司生产的宫颈稳态检测试剂盒,采用支链 DNA 杂交捕获技术(操作严格按照试剂盒说明书进行)定量检测 14 种高危型 HPV,分别为 HPV16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、66 和 68 型。其检测探针是针对这 14 种高危型 HPV 病毒的 E6/E7mRNA,只要任何一种存在即阳性。检测结果由计算机软件根据 E6/E7mRNA 的拷贝数、产品临床实验阈值等自动计算,结果 < 1 为阴性,≥ 1 为阳性。

1.2.2 HPV-DNA 检测 采用杭州德同生物技术有限公司提供的 HPV 核酸检测试剂盒,在 HPV 取样管中加入变性试剂,65 °C 水浴 45 min 后室温保存,将样本吸取至已经加入探针试剂的杂交板孔内,65 °C 孵育 60 min。降至室温后将上述样本转移至对应捕获板中振荡 60 min,然后移除捕获板中液体并拍干,加入检测试剂 25 °C 孵育 45 min。接着移除液体、使用清洗液洗板并拍干,加入底物试剂,室温避光 15 min 后于化学发光免疫分析仪上读数。通过杂交捕获-化学发光方法对 14 种 HPV 型[2 种极度高危型(HPV16、HPV18)、12 种高危型(HPV31、HPV33、HPV35、HPV39、HPV45、HPV51、HPV52、

HPV56、HPV58、HPV59、HPV66、HPV68)] 进行检测,检测到其中 ≥ 1 种 HPV 型者为阳性,未检测到者为阴性。

1.2.3 组织病理学检查 医师借助深圳市金科威公司生产的光电一体电子阴道镜进行组织活检。对无异常者进行 3、6、9、12 点取材,对于有异常者进行区域多点取材。病理标本由两名资深的病理医师进行阅片并作出病理诊断。按照病理学诊断标准<sup>[9]</sup>进行宫颈病变分型:(1)正常或炎症;(2)宫颈上皮细胞内瘤变 I 级(CIN I);(3)CIN II;(4)CIN III 或原位癌;(5)宫颈浸润癌。将正常或炎症判定为阴性,其他诊断结果判定为阳性。

### 1.3 统计学分析

采用 SPSS 22.0 软件对数据进行分析与处理。计量资料以 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示,采用 *t* 检验;计数资料以 [ *n* (%) ] 表示,采用  $\chi^2$  检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 不同组织病理学结果分级中 HPV-DNA 和 HPV E6/E7mRNA 检测结果比较

975 名研究对象中,HPV E6/E7mRNA 检测阳性 405 例,阳性率 41.83%; HPV-DNA 检测阳性 564 例,阳性率 57.84%; 阴道镜组织病理学检查结果为正常或炎症 515 例、CIN I 200 例、CIN II 129 例、CIN III 或原位癌 123 例、宫颈浸润癌 8 例。两种检测方法的阳性率随着宫颈组织病理学级别的增高呈逐渐上升的趋势 (*P* < 0.05); 在正常或炎症中 HPV-DNA 检测的阳性率高于 HPV E6/E7mRNA 检测 (*P* < 0.05); 在 CIN I 级中,HPV-DNA 检测的阳性率高于 HPV E6/E7mRNA 检测 (*P* < 0.05); 在 CIN II、CIN III 或原位癌、宫颈浸润癌中,两种检测方法比较差异无统计学意义 (*P* > 0.05)。见表 1。

### 2.2 HPV-DNA、HPV E6/E7mRNA 检测及两者联合检测结果比较

病理学检查结果中,将正常或炎症判定为阴性,其他诊断结果判定为阳性。两者联合检测时任何一种检测结果阳性即判定结果为阳性,两种检测结果均为阴性则判定结果为阴性。见表 2。

### 2.3 HPV-DNA、HPV E6/E7mRNA 检测及两者联合检测对宫颈癌的筛查价值

HPV-DNA 检测的敏感性高于 HPV E6/E7mRNA 检测 (*P* < 0.05); 特异性、阳性预测值及准确性均低于 HPV E6/E7mRNA 检测 (*P* < 0.05); 两种检测方法的阴性预测值比较,差异无统计学意义 (*P* > 0.05)。两者联合检测的敏感性及阴性预测值高于

两者单独检测 ( $P < 0.05$ ); 特异性低于两者单独检测 ( $P < 0.05$ ); 两者联合检测的阳性预测值及准确性有所降低, 但与 HPV-DNA 检测比较, 差异无统计

学意义 ( $P > 0.05$ ), 与 HPV E6/E7 mRNA 检测比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 1 不同组织病理学分级中 HPV-DNA 检测和 HPV E6/E7 mRNA 检测结果比较 [ $n(\%)$ ]

组织病理学分级	HPV-DNA 检测		HPV E6/E7 mRNA 检测		$\chi^2$ 值	P 值
	阳性	阴性	阳性	阴性		
正常或炎症 ( $n = 515$ )	187 (36.31)	328 (63.69)	82 (15.92)	433 (84.08)	55.473	0.001
CIN I ( $n = 200$ )	152 (76.00) *	48 (24.00)	98 (49.00) *	102 (51.00)	31.104	0.001
CIN II ( $n = 129$ )	106 (82.17) *	23 (17.83)	101 (78.29) *	28 (21.71)	0.611	0.434
CIN III 或原位癌 ( $n = 123$ )	111 (90.24) *#	12 (9.76)	116 (94.31) *# $\Delta$	7 (5.69)	1.426	0.232
宫颈浸润癌 ( $n = 8$ )	8 (100.00) *	0	8 (100.00) *#	0	-	-

\*  $P < 0.05$ , 与同组间正常或炎症相比; #  $P < 0.05$ , 与同组间 CIN I 相比;  $\Delta P < 0.05$ , 与同组间 CIN II 相比。

表 2 HPV-DNA、HPV E6/E7 mRNA 检测及两者联合检测结果比较 (例)

检测方法	病理学检查结果		合计
	阳性	阴性	
HPV-DNA 检测			
阳性	377	187	564
阴性	83	328	411
合计	460	515	975
HPV E6/E7 mRNA 检测			
阳性	323	82	405
阴性	137	433	570
合计	460	515	975
HPV-DNA 联合 HPV E6/E7 mRNA 检测			
阳性	423	237	660
阴性	37	278	315
合计	460	515	975

表 3 HPV-DNA、HPV E6/E7 mRNA 检测及两者联合检测对宫颈癌的筛查价值 (%)

指标	HPV-DNA 检测	HPV E6/E7 mRNA 检测	HPV-DNA 联合
			HPV E6/E7 mRNA 检测
敏感性	81.96	70.22 *	91.96 *#
特异性	63.69	84.08 *	53.98 *#
阳性预测值	66.84	79.75 *	64.09#
阴性预测值	79.66	76.38	88.25 *#
准确性	72.14	77.86 *	71.90#

\*  $P < 0.05$ , 与 HPV-DNA 检测相比; #  $P < 0.05$ , 与 HPV E6/E7 mRNA 检测相比。

### 3 讨论

宫颈癌是严重危害女性健康的恶性肿瘤之一, 通过早期发现 CIN 并采取合适的治疗措施, 可使宫颈癌的发病率和死亡率明显降低, 且患者预后良好<sup>[10]</sup>。有研究表明, 高危型 HPV 持续或反复感染是宫颈癌前病变及宫颈癌发生发展的必要条件, 因此检测 HPV-DNA 有助于宫颈癌的筛查和诊断, 但 HPV 感染往往是一过性且无害的, HPV-DNA 检测仅能诊断是否出现 HPV 感染, 对病毒的活跃状态及宫颈病变的严重程度并不明确<sup>[11]</sup>。PVE6/E7 mRNA 是 HPV 致癌基因表达的直接标志物, 是致癌蛋白合成的模板, 是宫颈病变开始和进展的必经之路。有

研究<sup>[12]</sup>指出, HPV E6/E7 mRNA 是 HPV 病毒活跃的指标, 其表达水平提升提示 HPV 病毒与机体 DNA 发生整合, 细胞恶化启动。

本研究中, 随着宫颈癌组织病理学级别的升高, 两种检测方法的检出阳性率随之增加 ( $P < 0.05$ ), 在宫颈浸润癌, 两种检测方法的阳性率均达到 100%, 说明 HPV-DNA 及 HPV E6/E7 mRNA 表达水平与病变程度呈正相关, 随着宫颈癌级别加重呈上升趋势。有研究<sup>[13]</sup>证实, 绝大多数宫颈癌患者早期均有 HPV 感染, 且多有反复或长期感染。HPV 在机体定植后会与体内特异的基因组合并高度表达, 促进宫颈癌细胞的增殖, 宫颈癌组织病理学级别越高, 机体 HPV-DNA 表达水平越高。在宫颈炎组、CIN I 组、CIN II 组、CIN III 组及宫颈癌组中随着病理学级别的升高, HPV-DNA 的检出阳性率随着升高, 与谌琼华<sup>[14]</sup>的研究结果一致。HPV E6/E7 是 HPV 的基因编码的致癌蛋白, 是导致宫颈细胞癌变的重要因子, 其可使宫颈被感染的细胞无限增殖并恶化<sup>[15]</sup>。HPV E6/E7 mRNA 的表达水平是细胞高级别恶变的一个生物学标志, 在各级别组织病理学检查结果中, 级别越高, HPV E6/E7 病毒载量随之升高<sup>[16]</sup>。也有研究<sup>[17]</sup>表明, 随着宫颈组织病理学级别升高, HPV E6/E7 mRNA 检出阳性率随之升高。在正常或炎症及 CIN I 中, HPV-DNA 的阳性检出率高于 HPV E6/E7 mRNA 检测, 这是因为在正常或炎症及 CIN I 中, 大部分 HPV 病毒呈游离态, 尚未与机体 DNA 发生整合, 即大多数 HPV 感染者可能是一过性的并未出现持续感染, 部分 HPV-DNA 的阳性者可能出现 HPV E6/E7 mRNA 检测阴性<sup>[18]</sup>。因此, HPV E6/E7 mRNA 检测的假阳性率相对较低, 能减少一过性感染的检出率。在 CIN II 及以上级别中, 两种检测方法的阳性率差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 可能是因为随着 HPV 的持续感染, 病毒与机体 DNA 发生整合, 癌基因表达活跃, 大量癌蛋白 E6E7 产生, 宫颈癌风险增加。

本研究中, HPV-DNA 检测的敏感性高于 HPV E6/E7 mRNA 检测 ( $P < 0.05$ ), 说明 HPV-DNA 检测具有较高的敏感性, 在宫颈癌筛查中不易发生漏诊, 与既往研究<sup>[19]</sup>相符。HPV E6/E7 mRNA 检测的特异性、阳性预测值及准确性高于 HPV-DNA 检测 ( $P < 0.05$ ), 与雷冬梅等<sup>[20]</sup>的研究结果一致。HPV-DNA 检测仅说明感染了 HPV, 有些患者的 HPV 感染是一过性的, 可自行消退, 仅有小部分高危型 HPV 持续或反复感染者才发展为宫颈恶性肿瘤。因此, 相对来说, HPV-DNA 检测对宫颈癌的特异性不高, 风险预测过早, 易造成某些仅感染 HPV 但未发展为宫颈癌者的误诊, 而 HPV E6/E7 mRNA 检测有较高的特异性, 可降低一过性感染者的过度医疗行为<sup>[21]</sup>。HPV E6/E7 mRNA 检测能弥补传统 HPV-DNA 检测特异度和阳性预测值不高的问题, 能更精确反映癌变风险。两种检测方法的阴性预测值比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 可能与本研究样本量小有关。赵涌等<sup>[1]</sup>也指出, HPV E6/E7 mRNA 检测有较高的敏感性、特异性、阳性预测值和阴性预测值。因此, HPV E6/E7 mRNA 和 HPV-DNA 检测均对宫颈癌筛查具有较高的指导价值, 当两种检测均为阳性时, 应行宫颈癌组织病理学检查及早明确诊断, 早期进行干预<sup>[22]</sup>。本研究结果还显示, 两种检测方法联合使用, 能提高检测的敏感性及阴性预测值, 具有较好的诊断效能 ( $P < 0.05$ )。

综上, HPV-DNA 检测用于宫颈癌一线筛查中, 可提高筛查的敏感性和阳性检测率。对一线筛查阳性者进行 HPV E6/E7 mRNA 二线筛查, 能将一过性感染者及低风险者重新纳入常规筛查管理中, 以减少不必要的检查和治疗, 两者联合具有良好的筛查价值。

#### 参考文献

[1] 赵涌, 强克萍, 马纪红, 等. 高危型人乳头瘤病毒 E6/E7 mRNA 检测在宫颈癌筛查中的分流意义[J]. 实用医学杂志, 2020, 36(15): 2143 - 2146.

[2] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2018, 68(6): 394 - 424.

[3] 谢幸, 沈源明. 宫颈癌预防和治疗中的争议及其对策[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2019, 56(10): 1081 - 1084.

[4] Rebol JM, Rimmer J, Denton K, et al. Primary cervical screening with high risk human papillomavirus testing: observational study[J]. BMJ, 2019, 364(23): 1240 - 1240.

[5] 赵艺蕾, 李腾, 张芳, 等. HPV 感染与 TCT 和 DNA 倍体分析在绝经前后宫颈癌筛查中的分析[J]. 中华医院感染学杂志,

2019, 54(11): 1699 - 1703.

[6] Zhao X, Zhao S, Hu S, et al. Role of human papillomavirus dna load in predicting the long-term risk of cervical cancer; a 15-year prospective cohort study in China[J]. J Infect Dis, 2019, 219(2): 215 - 222.

[7] Taghizadeh E, Jahangiri S, Rostami D, et al. Roles of E6 and E7 human papillomavirus proteins in molecular pathogenesis of cervical cancer[J]. Curr Protein Pept Sci, 2019, 20(9): 926 - 934.

[8] 陈飞, 任琛琛, 杨立, 等. HPV E6/E7 mRNA, p16/Ki67 检测在 ASCUS 中的诊断价值[J]. 现代妇产科进展, 2019, 28(1): 1204 - 1206.

[9] 中华医学会病理学分会女性生殖系统疾病学组, 中国优生科学协会阴道镜与宫颈病理学会病理学组. 宫颈癌及癌前病变病理诊断规范[J]. 中华病理学杂志, 2019, 48(4): 265 - 269.

[10] 黄珊珊, 徐凤娟, 成雁, 等. 高危型 HPV E6/E7 mRNA 与 HC2 HPV-DNA 联合检测在宫颈病变筛查中价值[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2020, 34(6): 577 - 580.

[11] Dabeski D, Duvlis S, Basheska N, et al. Comparison Between HPV DNA Testing and HPV E6/E7 MRNA Testing in Women with Squamous Cell Abnormalities of the Uterine Cervix[J]. Prilozi, 2019, 40(3): 51 - 58.

[12] 余杨, 付艳丽, 卫玮, 等. 高危型人乳头瘤病毒载量和调节性 T 细胞对宫颈癌诊断阈值的确定和意义[J]. 实用医学杂志, 2019, 35(5): 703 - 708.

[13] 李利玲, 王少帅, 汪向红, 等. HPV 感染宫颈癌患者 Hippo-YAP 通路改变及其与临床特征的关系[J]. 中华医院感染学杂志, 2021, 31(9): 1415 - 1418.

[14] 湛琼华. HPV DNA 分型检测在宫颈病变及宫颈癌鉴别诊断中的价值[J]. 检验医学, 2019, 34(6): 498 - 501.

[15] Sun T, Zhou ZY, Xu KJ, et al. Research on the application value of liquid-based thin layer technology in cervical cancer screening[J]. China Foreign Medical Treatment, 2020, 39(8): 23 - 25.

[16] 吴霞, 桑学梅, 宋瑞, 等. 早期宫颈组织中 ATG-12 表达 HPV16-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.

[17] 吴永茂, 吴季兰, 练惠织, 等. HPV 癌基因 E6/E7 mRNA 在宫颈癌及癌前病变诊断中的临床价值[J]. 中国妇幼保健, 2020, 12(4): 235 - 237.

[18] 陈丹, 张晓兰, 周淑君. 宫颈癌患者 HPV-E6/E7 mRNA HPV-DNA 检测及临床意义[J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(20): 4808 - 4811.

[19] 薛鹏, 沈洁, 李莉, 等. HPV E6/E7 mRNA 和 HPV DNA 检测技术在宫颈上皮内瘤变中的诊断价值分析[J]. 癌症进展, 2019, 17(10): 1160 - 1163.

[20] 雷冬梅, 林艳丽, 郭瑞霞, 等. TCT, HPV E6/E7 mRNA 与 hTERT 基因联合检测在宫颈癌筛查中的应用价值研究[J]. 现代妇产科进展, 2020, 22(5): 349 - 352.

[21] 刘晓旭, 梁建梅, 苏学艳, 等. HPV DNA 和 HPV E6/E7 mRNA 检测在宫颈病变诊治中应用价值的比较[J]. 国际妇产科学杂志, 2021, 48(4): 462 - 466.

[22] 田莉, 陈文, 骆元斌, 等. HPV E6/E7 mRNA 与 HPV E6/E7 DNA 在筛查宫颈鳞状上皮内病变中的应用价值[J]. 中国病理生理杂志, 2020, 36(12): 2300 - 2304.

(收稿日期: 2022 - 03 - 02

修回日期: 2022 - 03 - 29)