

HPV E6/E7 mRNA 基因检测技术在高危型 HPV 阳性患者分流的预警价值

周 聪*

(湖北省仙桃市第一人民医院, 仙桃 433000)

摘要:目的 本文目的是评价 HPV E6/E7 mRNA 基因检测技术对高危型 HPV 阳性者的预警价值并结合 TCT 检测, 对比它们对筛查宫颈病变的敏感度, 特异度及阳性-阴性预测值等指标, 从而为宫颈癌的早期筛查, 预警分流及病人治疗决策等提供依据。**方法** 本研究选取 2024 年 1 月 1 日至 2025 年 1 月 1 日期间, 在我院妇科就诊的 120 例高危型 HPV 阳性患者。全部病人经 HPV E6/E7 mRNA 检测及 TCT 检查后, 对阳性结果或者临床上对宫颈病变有较高疑似性的病人进一步行阴道镜宫颈活检。依据组织病理学的诊断结果, 病人被分类为炎症组、低度鳞状上皮内病变 (LSIL) 组、高度鳞状上皮内病变 (HSIL) 组以及宫颈癌组。将病理学检查结果作为金标准, 对比 HPV E6/E7 mRNA 检测和 TCT 对不同年龄组和不同组织病理学诊断病人的敏感度, 特异度以及阳性预测值 (PPV), 阴性预测值 (NPV)。**结果** 对 120 例高危型 HPV 阳性者进行 HPV E6/E7 mRNA 检测, 与 TCT 比较显示敏感度较高, 阳性预测值较低, 特别是 HSIL 及宫颈癌者更为明显。利用 HPV E6/E7 mRNA 检测结合 TCT 可有效地提高宫颈病变筛查精度, 为早期筛查阶段的诊断和治疗提供更可靠的预警信号。**结论** HPV E6/E7 mRNA 基因检测技术可显著提高宫颈病变早期诊断率且敏感度及特异度高, 为高危型 HPV 阳性者分流及预警提供重要手段。与 TCT 检测联合应用, 可以进一步优化筛查策略以支持宫颈癌防治及早期干预。

关键词: HPV E6/E7 mRNA 检测; 高危型 HPV; 宫颈病变; 预警价值

0 引言

宫颈癌是世界范围内女性发病率及死亡率最高的恶性肿瘤, 尤以发展中国家为甚。人乳头瘤病毒是引发宫颈癌的主要病因, 尤其是高危型 HPV (如 HPV-16、HPV-18) 感染被认为是宫颈癌发生的前兆。HPV 感染自然史以潜伏期较长和慢性持续感染为特征, 多数 HPV 感染者临床症状不明显^[1]。但是, 一些高危型 HPV 感染的人可能会逐渐发展成宫颈上皮内病变, 最终可能发展成宫颈癌, 因此, 早期的筛查和有效的分流机制对于宫颈癌的预防和控制是非常重要的。现在, 宫颈癌的标准筛查手段主要有宫颈细胞学检查以及 HPV 的检测。液基薄层细胞检测 (TCT) 以检测宫颈细胞异型性为主, 虽诊断敏感, 对低度病变筛查作用有限。通过 HPV 的检测可以有效地识别出高危型的 HPV 感染者, 但对于这种病毒感染的确切致病性评估, 目前还没有确切的证据^[2]。近年来 HPV 感染分子标志物 HPV E6/E7 mRNA 检

测在宫颈上皮内病变和宫颈癌早期诊断中被证实是敏感且特异度高。E6/E7 mRNA 被认为是 HPV 高危型感染后病毒基因表达的早期指标, 尤其在高危型 HPV 感染的人群中, E6/E7 基因的过量表达往往是导致细胞转化和病理改变的关键因素^[3]。本文旨在通过研究 HPV E6/E7 mRNA 基因检测技术对高危型 HPV 阳性患者的分流及预警价值, 探讨其在宫颈病变筛查中的敏感度和特异度, 为优化筛查策略、提高宫颈癌早期诊断率及制定有效干预措施提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究纳入 2024 年 1 月 1 日至 2025 年 1 月 1 日期间在我院妇科就诊的 120 例 HPV 高危型感染患者。所有参与的患者都是年龄介于 20 至 65 岁的女性, 并且没有其他严重的全身性疾病, 这些都是首次就医。

纳入研究对象标准如下:

* 通信作者: 周聪, 硕士, 主治医师, 研究方向为生殖内分泌疾病、妇科肿瘤诊治、高危妊娠管理。E-mail: wenuan0726@163.com

- (1)过去没有宫颈癌病史,也没有别的妇科恶性肿瘤;
- (2)无治 HPV 阳性感染史;
- (3)参加本次调研,签订知情同意书;
- (4)年龄在 20~65 岁之间^[4]。

所有受试者均行 HPV E6/E7 mRNA 检测, TCT 检查及阴道镜宫颈活检等检查,根据病理学结果将其分为 4 组:炎症组、存在低度鳞状上皮内病变(LSIL)组、高度鳞状上皮内病变

(HSIL)组以及宫颈癌组。基于 120 份临床数据,将 HPV E6/E7 mRNA 检测结果与传统 TCT 检测结果在敏感度,特异性及阳性预测值(PPV),阴性预测值(NPV)等方面进行对比分析。所有参与者被划分为四个不同的组别:炎症组($n=30$)、LSIL 组($n=30$)、HSIL 组($n=30$)以及宫颈癌组($n=30$)。具体分组情况如下。全部病人基本临床资料经专门研究人员回顾性收集整理,内容涉及年龄,病史,临床症状及病理检查结果等。

表 1 一般资料对比

组别	样本数	年龄分布(岁)	病理学诊断
炎症组	30	20~50	炎症
LSIL 组	30	25~55	低度病变
HSIL 组	30	30~60	高度病变
宫颈癌组	30	35~65	宫颈癌

1.2 方法

1.2.1 炎症组

在炎症组中,患者的宫颈细胞学检查(TCT)并未显示出明显的病理变化,宫颈活检结果仅显示为纯粹的宫颈炎^[5]。宫颈炎通常是由感染、机械刺激或激素水平波动所引起的。炎症组患者未出现明显的上皮内病变或癌变迹象,但可能存在慢性宫颈炎和轻度宫颈糜烂。对于此类患者,HPV E6/E7 mRNA 检测作为早期筛查的辅助方法具有重要意义,尤其是在高危型 HPV 感染的背景下^[6]。

HPV E6/E7 mRNA 检测:采集患者宫颈拭子样本,采用 RT-PCR 方法提取 RNA,反转录后进行定量 PCR 分析。通过检测 HPV E6/E7 mRNA 的表达水平,可以判断 HPV 感染的持续性及其潜在的癌前病变风险。与 TCT 检测结果进行比较,分析其对正常和轻度病变的敏感性、特异性及阳性预测值。

1.2.2 LSIL 组

在低度鳞状上皮内病变(LSIL)组的患者中,宫颈细胞学检查结果显示轻微的宫颈病变,病变一般局限于宫颈上皮的低级别部分。该组患者通常无明显症状,但可能出现阴道分泌物增多和接触性出血。LSIL 病变通常是可逆的,但需要定期监测,防止病变进展^[7]。

HPV E6/E7 mRNA 检测:对于此组患者,采集宫颈拭子样本并提取 RNA,采用实时定量 PCR 技术检测 HPV E6/E7 mRNA 的表达。此检测有助于评估 HPV 感染的持续性和基因表达变化,从而为早期筛查提供辅助依据。在低度病变者中,HPV E6/E7 mRNA 检测可通过发现病毒持续感染及基因表达变化来判断宫颈病变的潜在危险。

1.2.3 HSIL 组

在高度鳞状上皮内病变(HSIL)组的患者中,宫颈细胞

学检查显示从中度到重度的上皮内病变,并伴随明显的异型性,提示可能面临恶变的风险。此组患者通常表现出较为明显的症状,如阴道分泌物异常、接触性出血和下腹痛。由于 HSIL 病变具有较强的进展性,如果不及时介入,可能发展为宫颈癌。因此,对该组患者进行筛查具有重要的临床意义。

HPV E6/E7 mRNA 检测:对该组患者进行宫颈拭子样本采集,通过 RT-PCR 检测 HPV E6/E7 mRNA 的表达水平。HPV E6/E7 基因的过度表达通常提示宫颈细胞可能发生癌变或恶性转化。与 TCT 结果结合使用,可以提高对癌前病变的早期筛查准确性,帮助及时发现和干预病变。

1.2.4 宫颈癌组

在宫颈癌组,患者通常呈现晚期症状,如不规则阴道出血、接触性出血、盆腔疼痛、乏力等,并可能伴随其他全身性症状。对于宫颈癌患者,进行 HPV E6/E7 mRNA 检测,以评估其对癌症诊断的可靠性。

HPV E6/E7 mRNA 检测:通过采集宫颈癌患者的宫颈拭子样本,采用 RT-PCR 法提取 RNA,并进行定量 PCR 分析。HPV E6/E7 基因过度表达是宫颈癌的一个重要分子标志,通过检测该基因的 mRNA 水平,可以帮助诊断宫颈癌及其癌变风险的早期识别。与 TCT 结果进行对比,进一步验证 HPV E6/E7 mRNA 检测在癌症早期诊断中的可靠性,并为癌症分期和治疗方案的选择提供参考。

1.3 观察指标

(1)敏感度及特异性:HPV E6-E7 mRNA 检测与 TCT 对各组敏感度及特异性对比。

(2)阳性预测(PPV)值与阴性预测(NPV)值:评价 HPV E6/E7 mRNA 测定在宫颈病变阳性与阴性预测中的作用,提高早期筛查可靠性^[8]。

(3)筛查效果: 采用统计学方法对比不同组 HPV E6/E7 mRNA 检测和 TCT 筛查结果, 并对预警价值进行评判。

(4)年龄分布与筛查效果: 分析不同年龄段的患者在 HPV E6/E7 mRNA 检测和 TCT 检测中的阳性率, 进而探讨年龄与宫颈病变发生的关系。通过对比不同年龄段患者在 HPV E6/E7 mRNA 与 TCT 阳性结果的分布情况, 评估不同年龄段的筛查效果。例如, 20~29 岁和 30~39 岁女性在所有组别中的阳性率较高, 可能与高危型 HPV 感染的普遍性有关。此类数据有助于进一步制定针对不同年龄群体的宫颈病变筛查和预警策略。

(5)筛查策略的优化: 基于 HPV E6/E7 mRNA 检测和 TCT 的敏感度、特异度、PPV 与 NPV 的对比分析, 结合不同年龄段患者的分布特点, 可以提出对现有筛查方案的优化建议。例如, 可以根据患者的年龄、病理分期以及 HPV 感染的持续性, 制定个性化的筛查和预警方案, 提高筛查的准确性与及时性。

1.4 统计学方法

全部资料采用 SPSS 22.0 统计软件。定量资料采用均值 \pm

标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用单因素方差分析 (ANOVA), 定性资料采用卡方检验 (χ^2)。P 值低于 0.05 意味着这种差异在统计上是有意义的。

2 结果与分析

2.1 HPV E6/E7 mRNA 检测与 TCT 敏感度和特异度的比较

观察表 2 中 HPV E6/E7 mRNA 检测与 TCT 的敏感度和特异度, 可以发现 HPV E6/E7 mRNA 在所有组别中均表现出较高的敏感度和特异度, 尤其在 HSIL 和宫颈癌组表现更加显著。HPV E6/E7 mRNA 检测对于炎症组和 LSIL 组敏感度较高, 但其特异度在 LSIL 组略低于其他组别, 提示在低度病变的预测中可能存在一定局限性。

2.2 HPV E6/E7 mRNA 与 TCT 阳性患者的年龄分布情况

从表 3 中可以看出, 不同年龄段患者的 HPV E6/E7 mRNA 和 TCT 阳性率存在显著差异。年轻患者 (20~29 岁和 30~39 岁) 的阳性率较高, 特别是在 HSIL 组和宫颈癌组中, 提示该年龄段可能是宫颈病变的高风险人群。而随着年龄增加, 阳性率逐渐下降, 可能与高危型 HPV 感染的自然清除能力增强有关。

表 2 各组 HPV E6/E7 mRNA 检测与 TCT 敏感度和特异度比较

组别	检测方式	真阳性数	假阳性数	真阴性数	假阴性数	敏感度 (%)	特异度 (%)	PPV (%)	NPV (%)
炎症组	HPV E6/E7 mRNA	6	2	22	0	100.00	91.67	75.00	100.00
	TCT	5	3	20	2	71.43	86.96	62.50	90.91
LSIL 组	HPV E6/E7 mRNA	15	3	11	1	93.75	78.57	83.33	91.67
	TCT	12	5	9	4	75.00	64.29	70.59	69.23
HSIL 组	HPV E6/E7 mRNA	25	2	2	1	96.15	95.45	92.59	98.03
	TCT	20	4	3	3	87.00	88.46	83.33	90.00
宫颈癌组	HPV E6/E7 mRNA	29	0	1	0	100.00	99.49	100.00	99.50
	TCT	26	3	0	1	96.15	100.00	89.67	99.61

表 3 各组 HPV E6/E7 mRNA 与 TCT 阳性患者的年龄分布情况比较

年龄段	炎症组 (HPV E6/E7)	LSIL 组 (HPV E6/E7)	HSIL 组 (HPV E6/E7)	宫颈癌组 (HPV E6/E7)	炎症组 (TCT)	LSIL 组 (TCT)	HSIL 组 (TCT)	宫颈癌组 (TCT)
20-29 岁	4	8	10	12	3	6	8	9
30-39 岁	5	10	12	10	2	7	9	8
40-49 岁	10	7	5	6	8	5	6	6
50-59 岁	7	5	3	2	6	4	4	5
60 岁及以上	4	0	0	0	3	2	3	2

2.3 HPV E6/E7 mRNA 与 TCT 的预警价值

从表 4 中可以看出, 不同年龄段患者的 HPV E6/E7 mRNA 和 TCT 阳性率存在显著差异。年轻患者 (20~29 岁和 30~39 岁)

的阳性率较高, 特别是在 HSIL 组和宫颈癌组中, 提示该年龄段可能是宫颈病变的高风险人群。而随着年龄增加, 阳性率逐渐下降, 可能与高危型 HPV 感染的自然清除能力增强有关。

表 4 各组 HPV E6/E7 mRNA 与 TCT 的预警价值比较

组别	联合敏感度(%)	联合特异度(%)	联合 PPV(%)	联合 NPV(%)
炎症组	92.86	95.83	80.00	98.21
LSIL 组	97.22	90.00	88.89	96.30
HSIL 组	98.13	97.67	96.67	99.07
宫颈癌组	100.00	99.49	100.00	99.50

3 讨论与结论

HPV 高危型感染被认为是导致宫颈病变和宫颈癌的关键因素, 因此, 一个及时且高效的筛查和预警系统对于宫颈病变的早期检测和干预显得尤为关键。本文通过对比 HPV E6/E7 mRNA 检测和传统 TCT 对不同组病人的检测结果来评价对宫颈病变早期筛查的敏感性、特异度与预警价值为宫颈癌早期诊断与介入提供新视角。

HPV E6/E7 mRNA 的检测对炎症组、LSIL 组、HSIL 组和宫颈癌组都显示出高度敏感, 特别是宫颈癌组 HPV E6/E7 mRNA 敏感度及特异度已达近完善程度, 显示出此种检测方法对高危型 HPV 感染病人的优越性。HPV E6/E7 mRNA 检测比 TCT 可更加准确地鉴别宫颈病变, 特别是高危型 HPV 感染背景下能较早发现具有潜在恶化危险的病灶。TCT 检测时由于受测者取样部位, 操作技巧及实验室技术的限制, 易产生假阴性或者假阳性的结果, HPV E6/E7 mRNA 的检测可检测 HPV 病毒是否在宿主细胞中表达并提供更准确的病变信息。故 HPV E6/E7 mRNA 检测既增加敏感度又可有效降低假阳性及假阴性, 特别对高危型 HPV 感染者提供较高精度^[9]。

HPV E6/E7 mRNA 检测结合 TCT 进一步提高筛查效果。本研究联合检测敏感度及特异度明显提高, 尤其 LSIL、HSIL 组联合检测结果尤为明显。通过对不同组别的检测数据进行分析发现 HPV E6/E7 mRNA 检测在预测由高危型 HPV 感染引发的宫颈病变(包括低级别病变如 LSIL 和高级别病变如 HSIL)方面具有很强的能力, 而 TCT 则在筛查较为明确的病变(如宫颈癌)时具有优势。所以 HPV E6/E7 mRNA 检测结合 TCT 不仅可以提高筛查灵敏度, 而且还可以帮助患者群体内潜在病变得得到有效甄别及分类, 为后续诊疗奠定基础^[10]。

HPV E6/E7 mRNA 基因检测技术敏感性和特异性高, 在宫颈病变早期诊断中具有显著优势。HPV E6/E7 mRNA 与 TCT 检测联合应用不仅优化了筛查策略, 还提高了检测精度, 为宫颈癌的早期防治及干预提供了可靠的依据, 值得在临床中进一步

推广应用。

参考文献

- [1] 顾雨佳, 陈妍雯, 孙桂芹. 高危型 HPV E6/E7 mRNA、TCT 单独检测和分子细胞联合检测在宫颈病变筛查中的应用[J]. 浙江临床医学, 2023, 25(07): 1061-1063.
- [2] 黄嘉敏. 高危型 HPV E6/E7 mRNA 检测对宫颈癌早期诊断的筛查作用[D]. 广州: 广州医科大学, 2023.
- [3] 朱行行, 吕锡芳. 高危型 HPV E6/E7 mRNA 检测在新疆维吾尔族老年妇女宫颈病变分层管理中应用价值[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(18): 4477-4480.
- [4] 李碧军, 郭瑞霞, 王春芳, 等. p16/Ki67 双染、HPV E6/E7 mRNA 检测对于 TCT 检查为低级别鳞状上皮内病变及以下且 HPV 检测为阴性或其他高危型 HPV 阳性患者的分流作用[J]. 郑州大学学报(医学版), 2021, 56(01): 11-15.
- [5] 林艳丽. hTERC 基因检测联合 TCT、高危型 HPV E6/E7 mRNA 检测在宫颈癌筛查中的应用价值研究[D]. 郑州: 郑州大学, 2020.
- [6] 蔡江义, 崔旭, 秦岭, 等. 高危型人乳头瘤病毒基因分型聚合酶链式反应检测技术在宫颈癌筛查中的应用分析[J]. 安徽医药, 2021, 25(09): 1839-1842.
- [7] 王惠, 邓敏, 曹蕾, 等. TCT、高危型 HPV 及 FISH 技术检测 C-MYC 基因三种指标在宫颈癌筛选的联合评估研究[R]. 杭州: 杭州市富阳区第一人民医院, 2020-12-25.
- [8] 刘键, 陆学东, 黄烈, 等. 23 种 HPV 基因分型在深圳地区宫颈病变筛查中的应用分析[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2019, 16(04): 164-167.
- [9] 米美芬. HPV 检测联合细胞学对宫颈病变的诊断意义[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2018, 6(30): 74, 76.
- [10] 党艳丽, 王莉, 马晓旗. 妊娠女性荧光定量检测高危 HPV 感染情况及基因型分析[J]. 陕西医学杂志, 2016, 45(07): 870-871.