临床研究 DOI：10.13406/j.cnki.cyxb.003679

比较HR-HPV E6/E7 DNA检测与HR-HPV E6/E7 mRNA检测在宫颈病变筛查中的临床意义

王 雅，何 敏
（重庆医科大学附属第一医院妇科，重庆 400016）

【摘 要】**目的**：探讨高危型人乳头瘤病毒（high risk-human papillomavirus，HR-HPV）E6/E7 DNA检测与E6/E7 mRNA检测在宫颈病变筛查中的临床价值。**方法**：回顾性分析754例患者HR-HPV E6/E7 DNA检测、E6/E7 mRNA检测、宫颈液基细胞学（liquid-based cytology，LBC）检查、阴道镜及组织病理检查结果；分别比较E6/E7 DNA检测及E6/E7 mRNA检测在不同细胞学诊断和病理组织学诊断中的阳性率；以病理组织学诊断为金标准，评估E6/E7 DNA检测和E6/E7 mRNA检测在高级别鳞状上皮内病变及以上病变（HSIL+）中的临床价值。**结果**：754例患者中HR-HPV E6/E7 DNA阳性检出率24.80%，E6/E7 mRNA阳性检出率17.9%，以HPV 52型、58型和16型为主；E6/E7 DNA和E6/E7 mRNA阳性检出率均随细胞学和组织病变级别升高而增加；E6/E7 DNA和E6/E7 mRNA在组织学为HSIL（+）病变的阳性检测率（93.75%、15/16，100%、16/16）均明显高于组织学诊断为LSIL（-）者（23.30%、172/738，16.12%、119/738），且均高于LBC在HSIL（+）和LSIL（—）的阳性检出率（81.25%、13/16，5.56%、41/738），*P*均<0.01。在筛查HSIL（+）病变时，E6/E7 DNA、E6/E7 mRNA、E6/E7 DNA+LBC和E6/E7 mRNA+LBC 4种方法均有相似的高灵敏度和阴性预测值（分别为93.80%、93.80%、100%、100%和99.80%、99.80%、100.00%、100.00%，*P*>0.05），E6/E7 mRNA和E6/E7 mRNA+LBC 2种方法的特异度、阳性预测值、约登指数和受试者工作特征（receiver operating characteristic，ROC）曲线下面积优于E6/E7 DNA和E6/E7 DNA+LBC 2种方法（*P*<0.01），且E6/E7 DNA、E6/E7 mRNA单独检查和与LBC联合筛查均无差异（*P*>0.05）。**结论**：HR-HPV E6/E7 DNA与E6/E7 mRNA检测阳性均与宫颈病变程度相关；在宫颈高级别鳞状上皮内病变及以上病变筛查中，2种方法均有较高的诊断效能，且HR-HPV E6/E7 mRNA检测优于HR-HPV E6/E7 DNA检测。

【关键词】E6/E7 DNA；E6/E7 mRNA；高危型人乳头瘤病毒；宫颈病变
【中图分类号】R737.33 【文献标志码】A 【收稿日期】2024-04-15

Clinical value of HR-HPV E6/E7 DNA and mRNA for cervical disease screening

Wang Ya，He Min
（*Department of Gynecology，The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University*）

【**Abstract**】***Objective***：To determine the clinical value of high-risk human papillomavirus（HR-HPV）E6/E7 DNA and mRNA for cervical disease screening. ***Methods***：We retrospectively analyzed 754 patients' results of HR-HPV E6/E7 DNA testing，E6/E7 mRNA testing，liquid-based cytology（LBC），colposcopy，and histopathological examination. The positive rates of E6/E7 DNA and E6/E7 mRNA by cytological diagnosis and histopathological diagnosis were compared. With histopathological diagnosis as the gold standard，the value of E6/E7 DNA and E6/E7 mRNA for detecting high-grade squamous intraepithelial lesions or severer conditions（HSIL+）was evaluated. ***Results***：Among the 754 patients，the detection rates of HR-HPV E6/E7 DNA and E6/E7 mRNA were 24.80% and 17.9%，respectively，in which HPV52，58，and 16 were most common. The positive rates of E6/E7 DNA and E6/E7 mRNA increased as cytological and histopathological grades increased. The positive rates of E6/E7 DNA and E6/E7 mRNA in patients with HSIL（+）（93.75%，15/16；100%，16/16）were significantly higher than those in patients with LSIL（-）（23.30%，172/738；16.12%，119/738），which were all significantly higher than the positive rates of LBC in patients with HSIL（+）and those with LSIL（-）（81.25%，13/16；5.56%，41/738；*P*<0.01）. For detecting HSIL（+），E6/E7 DNA，E6/E7 mRNA，E6/E7 DNA+LBC，and E6/E7 mRNA+LBC showed similar high sensitivities（93.80%，93.80%，100%，and 100%，respectively）and negative predictive values（99.80%，99.80%，100.00%，and 100.00%，respectively；*P*>0.05）. E6/E7 mRNA and E6/E7 mRNA+LBC were superior to E6/E7 DNA and E6/E7 DNA+LBC in terms of specificity，positive predictive value，the Yoden index，and the area under the receiver operating characteristic curve（*P*<0.01），and there were no significant differences between E6/E7 DNA and E6/E7 mRNA alone and their combinations with LBC（*P*>0.05）. ***Conclusion***：HR-HPV E6/E7 DNA and E6/E7 mRNA are related

作者介绍：王 雅，Email：530154103@qq.com，
研究方向：妇科肿瘤相关检查。
通信作者：何 敏，Email：454991580@qq.com。
基金项目：重庆市自然科学基金资助项目（编号：CSTB2022NSCQ-MSX0062）。
优先出版：https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20241226.1606.026（2024-12-27）

to the severity of cervical lesions, both with high diagnostic efficacy for HSIL(+) screening, and HR-HPV E6/E7 mRNA is superior to E6/E7 DNA.

【Key words】E6/E7 DNA; E6/E7 mRNA; high-risk human papillomavirus; cervical lesion

宫颈癌由高危型人乳头瘤病毒(high risk-human papillomavirus, HR-HPV)持续感染引起，近年来我国宫颈癌发病率持续升高且愈发年轻化，严重危害女性健康[1-2]。宫颈癌是目前唯一病因明确，并可实现早发现、早治疗的癌症，筛查癌前病变是预防的关键。宫颈癌筛查方法主要为LBC检查和HPV核酸检测；宫颈细胞学筛查方法明显提高了宫颈癌及癌前病变的检出率，具有较高的特异性，但是存在灵敏度不高、结果受临床取材、阅片医生主观影响等缺点[3]；随着分子生物学技术的快速发展，HPV核酸检测成为了宫颈癌筛查的重要方法。近年来宫颈癌筛查指南及专家共识将HR-HPV核酸检测作为宫颈癌筛查的主要方法[4-5]，这些核酸检测方法可以对HPV全基因组或某一片段（如：以L1 DNA、E6/E7 DNA或E6/E7 mRNA为检测靶点）进行检测[5]。

HR-HPV持续感染过程中病毒的E6/E7 DNA与宿主细胞DNA整合并被激活，转录大量E6/E7 mRNA，产生癌蛋白而导致宫颈上皮内瘤样病变甚至宫颈癌[6-7]；因此基于HR-HPV E6/E7 DNA和E6/E7 mRNA进行的核酸检测在宫颈癌筛查中有重要意义，然而二者在临床应用中的价值及区别少见报道。本研究回顾性分析了754例来院就诊并接受宫颈癌筛查的病例资料，以组织病理检查结果为金标准，探讨目前适用于临床的、以HR-HPV E6/E7 DNA和E6/E7 mRNA为检测靶点的2种核酸检测方法在宫颈癌及癌前病变筛查中的应用价值，旨在为探索高效的宫颈癌筛查策略提供更多理论依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集2022年12月至2023年11月在重庆医科大学附属第一医院妇科就诊并接受HR-HPV E6/E7 DNA检测、E6/E7 mRNA检测、LBC检查、阴道镜检查和宫颈组织病理检查，且同时符合以下条件的病例作为研究对象：非妊娠，未进行过宫颈锥切术或子宫切除术，既往无宫颈癌及癌前病变史；共收集到754例病例纳入研究，年龄20~82(42.00±1.01)岁。本研究获本院伦理委员会批准（批准号：K2024-106-01）。

1.2 研究方法

1.2.1 HR-HPV E6/E7 DNA检测 使用海尔施基因科技公司生产的人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)核酸检测及基因分析试剂盒(PCR毛细电泳片段分析法)进行检测。该试剂盒针对HPV基因组的E6/E7基因设计特异性引物，采用多重PCR和毛细电泳技术定性检测HPV核酸并鉴定基因型。实验操作人员具备相关基因扩增实验操作资格，严格按照操作说明书进行操作；实验以pcDNA作为内置反应内参，用来监控PCR反应过程，阳性对照的质控范围为峰高750 RFU-15600 RFU。本研究对WHO在2021年发布的《预防宫颈癌：宫颈癌前病变筛查和治疗指南》中列出的14种HR-HPV的E6/E7 DNA结果进行分析，14种HR-HPV包括：16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、66和68型[8]。

1.2.2 HR-HPV E6/E7 mRNA检测 使用美国Hologic公司生产的全自动核酸检测系统PANTHER和Aptima HPV检测试剂盒（捕获杂交法）定性检测14种HR-HPV（16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、66、68型）[8]的E6/E7 mRNA；HR-HPV E6/E7 mRNA检测阳性的标本，系统自动采用Aptima HPV-GT检测试剂盒（捕获杂交法）对16型和18/45型进行分型检测。操作严格按照说明书进行，检测过程由PANTHE全自动核酸检测系统自动完成；检测试剂盒包含内部质控品(internal control, IC)，与每批样本同时检测，用来监测靶标捕获、扩增和检测情况以及仪器或操作人员出现的错误。检测结果由PANTHE系统软件自动判读，根据IC RLU和相关分析物的S/CO，检测结果可为阴性、阳性或无效；对无效的检测结果进行重测。

1.2.3 液基细胞学检查(liquid based cytology, LBC) 使用LP-A1利普液基自动制片系统(Liqui-prep)制备细胞学玻片，由本科2名病理医师共同阅片，根据TBS分类系统[9]进行宫颈细胞学诊断，结果包括：未见上皮内病变或恶性病变(negative for intraepithelial lesion or malignancy, NILM)、意义不明的非典型鳞状细胞(atypical squamous cells of undetermined significance, ASC-US)、低级别鳞状上皮内病变(low-grade squamous intraepithelial lesion, LSIL)、高级别鳞状上皮内病变(high-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL)和宫颈癌等。本研究中将LBC结果为NILM定义为阴性，其余结果为阳性。

1.2.4 阴道镜及组织病理学检查 细胞学结果为ASC-US及以上或HR-HPV E6/E7 DNA、E6/E7 mRNA检测结果任一阳性或临床症状明显者行阴道镜检查；阴道镜由妇科宫颈疾病中心阴道镜医师操作，对阴道镜检查异常者行宫颈组织定点活检，若阴道镜评估不满意，则行宫颈管搔刮术。所取活检组织的病理诊断均由两名病理医师共同阅片完成，参照WHO分类标准[10]，病理诊断结果分为：正常、慢性炎症、低级别鳞状上皮内病变（包括CIN Ⅰ）为LSIL(-)，高级别鳞状上皮内病变（包括CIN Ⅱ、CIN Ⅲ、原位癌）、鳞癌、腺癌为HSIL(+)。LBC、E6/E7 mRNA和E6/E7 DNA检测结果均为阴性且无明显临床症状者，设定为无宫颈病变，组织学诊断视为正

常子宫颈，不行阴道镜检查及宫颈组织活检。

1.3 统计学方法

采用SPSS 20.0统计软件进行统计分析，计数资料用百分比或率表示，组间比较采用卡方检验，ROC曲线差异比较采用DeLong's test。检验水准α=0.05

2 结 果

2.1 HR-HPV E6/E7 DNA、E6/E7 mRNA检测和LBC检查结果分析

HR-HPV E6/E7 DNA检测共检出阳性187例（24.80%），以单一型别感染为主，共150例，其次为二重感染27例；感染型别前3位分别为52型（32.09%，60/187）、58型（20.86%，39/187）和16型（16.58%，31/187）。HR-HPV E6/E7 mRNA检测共检出阳性135例（17.90%），其中16型阳性15例、18/45型阳性7例、其他型别E6/E7 mRNA阳性113例。LBC检查共检出NILM 700例（92.84%）、ASC-US 37例（4.91%）、LSIL 13例（1.72%）、HSIL 4例（0.53%）。

如表1所示，LBC检查结果中，NILM、ASC-US、LSIL和HSIL患者的HR-HPV E6/E7 DNA阳性率分别为20.71%、75.68%、76.92%、100%，HR-HPV E6/E7 mRNA阳性率分别为13.14%、78.38%、76.92%、100%；E6/E7 DNA和E6/E7 mRNA阳性检出率随细胞学病变级别升级而增高。细胞学异常组（ASC-US、LSIL和HSIL组）分别与正常组（NILM组）比较，E6/E7 DNA和E6/E7 mRNA阳性率差异均有统计学意义（χ^2=59.10、P=0.000，χ^2=23.70、P=0.000，χ^2=14.98、P=0.000；χ^2=108.99、P=0.000，χ^2=42.35、P=0.000，χ^2=25.49、P=0.000）。细胞学结果为NILM组的患者，其E6/E7 DNA的阳性率（20.71%）明显高于E6/E7 mRNA（13.14%）阳性率，差异有统计学意义（χ^2=14.27，P=0.000）；细胞学结果为ASCUS、LSIL和HSIL组的患者中，E6/E7 DNA阳性率与E6/E7 mRNA阳性率相比，差异均无统计学意义（均P>0.05）。

2.2 不同组织病理结果中HR-HPV E6/E7 DNA、E6/E7 mRNA和LBC检出阳性率比较

以组织病理结果作为诊断金标准，分别比较HR-HPV E6/E7 DNA、E6/E7 mRNA和LBC 3种方法的阳性检出率，如表2所示，E6/E7 DNA、E6/E7 mRNA和LBC的阳性检出率均随组织病理分级升级而增高，LSIL组、HSIL组和宫颈癌组分别与正常组比较，3种方法阳性检出率均显著高于正常组，差异有统计学意义（均P=0.000）。组织病理分级为正常组中，LBC的阳性率为2.01%，以ASC-US为主（11例）；E6/E7 DNA和E6/E7 mRNA的阳性率分别为19.14%和11.51%，均显著高于LBC的阳性率，差异具有统计学意义（χ^2=88.29、P=0.000；χ^2=49.70、P=0.000）；E6/E7 DNA阳性率高于E6/E7 mRNA阳性率，差异有统计学意义（χ^2=7.74、P=0.005）。LSIL组中，E6/E7 DNA阳性率（90.70%）和E6/E7 mRNA阳性率（90.70%）也均高于LBC阳性检出率（62.79%），差异有统计学意义（χ^2=9.38，P=0.002；χ^2=9.38，P=0.002）；而E6/E7 DNA和E6/E7 mRNA的阳性检出率差异无统计学意义（P>0.05）。HSIL组和宫颈癌组，3种方法阳性检出率差异均无统计学意义（均P>0.05）。总之，E6/E7 DNA和E6/E7 mRNA在组织学为HSIL（+）病变的阳性检出率（93.75%、15/16；100%、16/16）均明显高于组织学诊断为LSIL（-）者（23.30%、172/738；16.12%、119/738）（χ^2=41.669，P=0.000；χ^2=74.953，P=0.000），且均高于LBC在LSIL（-）的阳性检出率（5.56%、41/738）（χ^2=95.156，P=0.000；χ^2=42.684，P=0.000）。

2.3 HR-HPV E6/E7 DNA、E6/E7 mRNA单独检测及联合LBC检测对HSIL（+）病变的诊断效能比较

将组织病理结果中正常或慢性炎症判读为阴性，其他结果判读为阳性；联合筛查时，任一种检测结果阳性即判读为阳性，所有结果均为阴性则判读为阴性。如表3所示，识别HSIL（+）病变时，在灵敏度比较中，E6/E7 DNA和E6/E7 mRNA单独筛查或联合LBC筛查，均具有相似的高灵敏度（93.80%，93.80%，100%，100%），差异无统计学意义（χ^2=8.94，P=0.062），且联合筛查的灵敏度略高于单独筛查。在特异度比较中，E6/E7 mRNA和E6/E7 mRNA+LBC检测特异度（88.50%，87.20%）均高于E6/E7 DNA和E6/E7 DNA+LBC检测特异度（80.90%，79.90%）（χ^2=128.97，P=0.000），但E6/E7 mRNA与E6/E7 mRNA+LBC比较、E6/E7 DNA与E6/E7

表1 不同细胞学HR-HPV E6/E7 DNA检测和E6/E7 mRNA检测阳性率比较（n，%）

细胞学诊断	总例数（n=754）	E6/E7 DNA		E6/E7 mRNA	
		阳性例数（n）	阳性率（%）	阳性例数（n）	阳性率（%）
NILM	700	145	20.71	92	13.14
ASC-US	37	28	75.68	29	78.38
LSIL	13	10	76.92	10	76.92
HSIL	4	4	100.00	4	100.00

表2 不同组织病理学分级中HR-HPV E6/E7 DNA、E6/E7 mRNA和LBC检测阳性率比较（n，%）

病理学诊断	例数（n=754）	E6/E7 DNA		E6/E7 mRNA		LBC	
		阳性例数（n）	阳性率（%）	阳性例数（n）	阳性率（%）	阳性例数（n）	阳性率（%）
正常及慢性炎症	695	133	19.14	80	11.51	14	2.01
LSIL	43	39	90.70	39	90.70	27	62.79
HSIL	11	11	100.00	11	100.00	8	72.73
宫颈癌	5	4	80.00	5	100.00	5	100.00

表3 HR-HPV E6/E7 DNA、E6/E7 mRNA检测及与LBC联合识别HSIL(+)病变的诊断效能评价(%)

筛查方法	灵敏度(%)	特异度(%)	PPV(%)	NPV(%)	YI
E6/E7 DNA	93.80	80.90	10.10	99.80	0.747
E6/E7 mRNA	93.80	88.50	15.80	99.80	0.823
E6/E7 DNA+ LBC	100.00	79.90	10.30	100.00	0.799
E6/E7 mRNA+LBC	100.00	87.20	15.20	100.00	0.872

注：PPV表示阳性预测值，NPV表示阴性预测值，YI表示约登指数

DNA+LBC比较，检测特异度差异均无统计学意义（均$P>0.05$）。阳性预测值比较中，E6/E7 mRNA和E6/E7 mRNA+LBC检测阳性预测值（15.80%，15.20%）高于E6/E7 DNA和E6/E7 DNA+LBC检测阳性预测值（10.10%，10.30%）（$\chi^2=29.957$，$P=0.000$），E6/E7 mRNA与E6/E7 mRNA+LBC比较、E6/E7 DNA与E6/E7 DNA+LBC比较，阳性预测值差异均无统计学意义（均$P>0.05$）。在阴性预测值比较中，E6/E7 DNA和E6/E7 mRNA单独筛查或联合LBC筛查，均有很好的阴性预测值（99.80%，99.80%，100.00%，100.00%），且差异无统计学意义（$\chi^2=7.296$，$P=0.121$）。对4种方案约登指数分析，结果显示E6/E7 mRNA+LBC检测的约登指数最高（0.872），E6/E7 DNA检测的约登指数最低（0.747），4种筛查方案均有很高的诊断真实性。总之，以上结果提示在识别HSIL(+)病变时，E6/E7 DNA和E6/E7 mRNA单独筛查或联合LBC筛查均有相似的高度的灵敏度和阴性预测值，E6/E7 mRNA和E6/E7 mRNA+LBC 2种筛查方案的特异度、阳性预测值和约登指数优于E6/E7 DNA和E6/E7 DNA+LBC 2种方案。

此外，本研究以组织病理学结果为金标准，绘制了4种筛查方案识别HSIL(+)病变的ROC曲线，如图1所示，E6/E7 mRNA、E6/E7 mRNA+LBC、E6/E7 DNA、E6/E7 DNA+LBC 4种方法的AUC分别为0.887、0.875、0.812和0.803（均$P<0.01$）；其中E6/E7 mRNA检测的AUC大于E6/E7 DNA检测的AUC（$Z=5.880$，$P=0.000$），E6/E7 mRNA+LBC检测的AUC大于E6/E7 DNA+LBC检测的AUC（$Z=5.875$，$P=0.000$）。因此本课题组认为在识别HSIL(+)病变患者时E6/E7 mRNA检测的准确性较E6/E7 DNA检测更高。

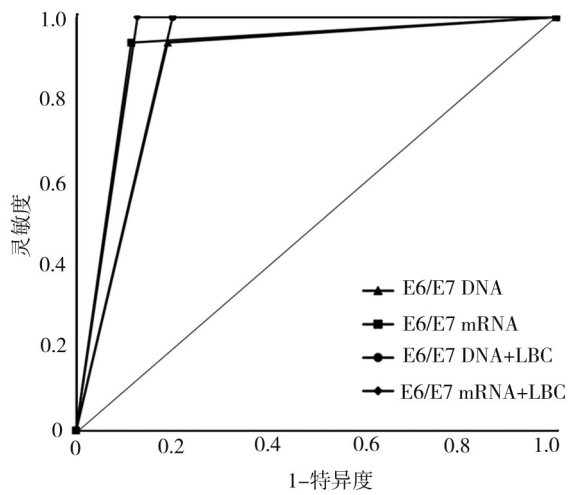


图1 4种方法识别HSIL(+)病变的ROC曲线

3 讨 论

HPV是一种具有嗜上皮性的环状双链小DNA病毒，基因组分为早期基因区（包含E1、E2、E4、E5、E6、E7、E8）、晚期基因区（包含L1和L2）及长调控区LCR；其中E6和E7基因是主要致癌基因，L1基因是预防性疫苗的主要靶抗原及DNA检测的主要检测靶点；根据HPV结构、功能和诱发癌变的潜力，分为高危型和低危型[7,11-12]。研究显示，在感染初始阶段HPV进入宿主细胞后处于游离状态，此阶段HPV感染普遍是一过性感染，90%感染者在感染HPV后6~12月可通过自身免疫系统清除病毒；随着高危型HPV持续感染，病毒E6/E7基因与宿主细胞DNA整合，产生的癌蛋白E6和E7分别与抑癌蛋白P53和Rbp结合协同促进细胞恶性增殖，最终导致宫颈上皮内瘤变甚至宫颈癌；而低危型HPV表达的E6和E7癌蛋白阻碍P53和Rbp功能弱于高危型，主要与良性增生相关[11]。因此，HR-HPV持续反复感染是宫颈发生高级别病变及癌变（HSIL+）的必要条件，检测HR-HPV在筛查宫颈癌及癌前病变中具有重要价值。

HR-HPV DNA整合进宿主DNA是发生宫颈癌及癌前病变的重要步骤，此过程中其L1基因可能会丢失，而E6/E7基因持续存在[13-14]。由于L1区域的高度保守性，目前我国用于临床的HPV核酸检测主要以L1 DNA为检测靶点进行核酸扩增，在进行宫颈癌筛查时能够发现绝大多数HPV感染，但整合过程中L1片段丢失可能会造成一些更晚期病变患者漏检[13-14]。随着分子生物学技术发展，近几年出现了以E6/E7 DNA和E6/E7 mRNA为检测靶点的新的HPV核酸检测方法，但二者在宫颈癌及癌前病变筛查中的临床价值及区别，临床该选择何种筛查方案才能更高效地检出宫颈病变，都还需要更多的理论依据支持。

本研究首先分析了HR-HPV E6/E7 DNA与E6/E7 mRNA阳性检出率，结果显示E6/E7 DNA阳性率高于E6/E7 mRNA阳性率，目前国内外研究结果也表明基于LI基因的HR-HPV DNA检测阳性率高于

E6/E7 mRNA 检测[15-18]。可能由于行宫颈癌筛查患者中，部分为一过性感染，此阶段 HR-HPV DNA 进入细胞后处于游离状态，不表达 E6/E7 mRNA，DNA 检测仅能反映病毒的感染情况，因此行宫颈癌筛查时 HR-HPV E6/E7 mRNA 检测的阳性率低于 DNA 检测。此外，HPV 感染型别与种族、地域等密切相关，中国女性感染 HPV 的主要型别为 HPV 16、52、58、18 和 33 型[19]；本研究 HR-HPV E6/E7 DNA 分型检测结果显示，感染前 3 位的分别为 HPV 52 型、58 型和 16 型，与重庆等西南地区相关报道结果一致[20-21]。以上结果提示 HPV E6/E7 DNA 检测与基于 LI 基因的 HPV DNA 检测意义相似，但与 E6/E7 DNA 检测相比，L1 DNA 检测是否增加宫颈高级别病变漏检率，还需进一步研究。

其次，本研究基于细胞学和组织病理学分析了 E6/E7 DNA 和 E6/E7 mRNA 阳性率，结果显示 E6/E7 DNA 与 E6/E7 mRNA 阳性检出率均随细胞学和组织病变程度增加而升高，与国内外 HPV DNA 和 E6/E7 mRNA 相关研究结果一致[15-18]。有研究者比较了 HR-HPV E6/E7 mRNA 与 HC2 HPV-DNA 2 种方法在 ASC-US 患者中的阳性检出率，结果显示 HPV-DNA 检测更易出现阳性结果[22]；而本研究中细胞学结果为 ASC-US 患者，E6/E7 DNA 与 E6/E7 mRNA 阳性检出率相当。细胞学结果为 ASC-US 患者的宫颈组织病理学结果差异很大，可以为正常、LSIL 或 HSIL 及以上病变，ASC-US 患者 E6/E7 DNA 阳性检出率理应高于 E6/E7 mRNA；但近期 1 项研究分析了 2 943 例 HR-HPV 阳性患者阴道镜病理结果，发现 E6/E7 mRNA 阳性组与同期 HPV DNA 阳性组 LSIL 病变发生率无差异，原因可能是研究为回顾性分析，而非随机对照研究，研究样本不可避免存在偏倚[23]。本研究可能存在类似原因，由于是回顾性分析可能存在样本偏倚，出现了细胞学结果为 ASC-US 患者中，绝大多数组织病理诊断为 LSIL 患者的 E6/E7 DNA 与 E6/E7 mRNA 均为阳性，组织病理诊断为正常及慢性炎症者 E6/E7 DNA 与 E6/E7 mRNA 均为阴性，从而导致 E6/E7 DNA 与 E6/E7 mRNA 在 ASC-US 患者中阳性检出率相当。此外，本研究组织病理学结果为 HSIL(+)和 LSIL(-)患者中，E6/E7 DNA 与 E6/E7 mRNA 检测阳性率均高于 LBC 检查，且 E6/E7 DNA 与 E6/E7 mRNA 检测在 HSIL(+)病变中的阳性率均明显高于 LSIL(-)，提示 E6/E7 DNA 和 E6/E7 mRNA 检测与宫颈高级别病变一致性较低级别病变高，因此本课题组认为 HR-HPV E6/E7 DNA 与 E6/E7 mRNA 检测在筛查宫颈 HSIL(+)病变中有好的临床价值。

临床上大多数 LSIL 病变可以自行消退，但宫颈高级别病变及癌变患者需要及时发现并治疗，HSIL(+)患者早诊早治也是宫颈癌三级预防的关键环节。HR-HPV 核酸检测及与细胞学联合筛查是发现 HSIL(+)的重要措施，本研究以组织病理结果为金标准，分析了 HR-HPV E6/E7 DNA 与 E6/E7 mRNA 检测及联合 LBC 检查识别 HSIL(+)病变的诊断效能，结果显示：E6/E7 DNA 与 E6/E7 mRNA 单独检测及联合 LBC 检测都有相似的、高的灵敏度和阴性预测值；E6/E7 mRNA 单独检测及联合 LBC 检测的特异度、阳性预测值、约登指数、ROC 曲线下面积均高于 E6/E7 DNA 单独检测及与 LBC 联合筛查；所有性能指标中，E6/E7 DNA 与 E6/E7 DNA+LBC、E6/E7 mRNA 与 E6/E7 mRNA+LBC 差异不明显。核酸检测要求有高度的临床灵敏度和阴性预测值，在保证较高检出率的同时尽量降低假阳性率[5]；近年来国内外相关研究普遍一致认为 HPV E6/E7 mRNA 检测较 HPV DNA 检测有相似的灵敏度和更高的特异性，更能识别出 HPV 感染者中可能发展为高级别病变的高危人群[15-16,24]。Yang ZJ 等[18]1 项有关 Aptima HPV E6/E7 mRNA 在中国大规模人群宫颈癌筛查的研究表明，HPV E6/E7 mRNA 较 HPV DNA 检测灵敏度相当，特异性、阳性预测值和阴性预测值更高；DNA 检测对正常宫颈组织、慢性宫颈炎和 LSIL 的检出率高于 E6/E7 mRNA 检测，而 E6/E7 mRNA 检测对 HSIL 和宫颈癌的检出率高于 DNA 检测。同样本研究结果提示在识别 HSIL(+)病变时，HR-HPV E6/E7 DNA 与 E6/E7 mRNA 检测都有很好的诊断效能，且 E6/E7 mRNA 检测优于 E6/E7 DNA 检测，两种方法单独检测和与 LBC 联合筛查意义无明显差异。

综上所述，HR-HPV E6/E7 DNA 检测与传统基于 LI 基因的 HPV DNA 检测方法临床意义相同，在进行宫颈癌病变筛查时，E6/E7 DNA 与 E6/E7 mRNA 检测均能很好识别 HSIL(+)病变，且 E6/E7 mRNA 检测效能优于 E6/E7 DNA 检测，而 2 种方法单独检测和与 LBC 联合筛查效果相当。我国宫颈癌初筛方法正从以细胞学为主向以 HPV 核酸检测为首转变[5]，HPV 核酸检测商品化试剂品牌繁多，监管亟待规范化，因此采用经国家药品监督管理局批准的且经临床性能验证的 HPV 核酸检测方法和试剂，严格按照说明书及批准适用范围使用，并且需要加强 HPV 核酸检测实验室与临床沟通，让临床医生清楚本院所采用的 HPV 核酸检测方法及试剂适用于哪些临床用途（比如：宫颈癌初筛、与细胞学联合筛查、ASC-US 分流等），以利于为患者提供有效高效的筛查方案。

参 考 文 献

[1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(1): 7-30.

[2] Qi JL, Li ML, Wang LJ, et al. National and subnational trends in cancer burden in China, 2005-20: an analysis of national mortality surveillance data[J]. Lancet Public Health, 2023, 8(12): e943-e955.

[3] 刘玲玲，李 丽，王丽凤，等. 宫颈细胞学质量控制及漏诊原因分析[J]. 中国药物与临床，2019，19(3)：504-506.
Liu LL, Li L, Wang LF, et al. Quality control of cervical cytology and analysis of reasons for missed diagnosis[J]. Chin Remedies Clin, 2019, 19(3): 504-506.

[4] 国家卫生健康委员会.《宫颈癌筛查工作方案》[EB/OL]. [2021-12-31]. http://www.nhc.gov.cn/fys/s3581/202201/cad44d88acca4ae49e12dab9176ae21c.shtml.
National Health Commission Cervical Cancer Screening Work Plan [EB/OL] [2021-12-31]. http://www.nhc.gov.cn/fys/s3581/202201/cad44d88acca4ae49e12dab9176ae21c.shtml.

[5] 中华预防医学会肿瘤预防与控制专业委员会，中国医师协会妇产科医师分会阴道镜与宫颈病变专业委员会，中国优生科学协会阴道镜和子宫颈病理学分会，等. 人乳头状瘤病毒核酸检测用于宫颈癌筛查中国专家共识(2022)[J]. 中华医学杂志，2023，103(16)：1184-1195.
Cancer Prevention and Control Professional Committee of the Chinese Preventive Medicine Association, Vaginal Endoscopy and Cervical Disease Professional Committee of the Obstetrics and Gynecology Branch of the Chinese Medical Association, Vaginal Endoscopy and Cervical Pathology Branch of the Chinese Eugenics Association, etc. Chinese expert consensus on the use of human papillomavirus nucleic acid testing for cervical cancer screening (2022)[J]. Natl Med J China, 2023, 103(16): 1184-1195.

[6] Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, et al. Human papillomavirus and cervical cancer[J]. Lancet, 2007, 370(9590): 890-907.

[7] Della Fera AN, Warburton A, Coursey TL, et al. Persistent human papillomavirus infection[J]. Viruses, 2021, 13(2): 321.

[8] Harlfinger J, Sommer I, Gartlehner G. WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancerous lesions for cervical cancer prevention (second edition)[J]. Gesundheitswesen, 2023, 85(7): 630-634.

[9] Nayar R, Wilbur DC. The Pap test and Bethesda 2014[J]. Cancer Cytopathol, 2015, 123(5): 271-281.

[10] Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, et al. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs[M]. 4th ed. Lyon: IARC, 2014.

[11] McBride AA. Human papillomaviruses: diversity, infection and host interactions[J]. Nat Rev Microbiol, 2022, 20(2): 95-108.

[12] de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, et al. Classification of papillomaviruses[J]. Virology, 2004, 324(1): 17-27.

[13] Tjalma WA, Depuydt CE. Cervical atypical glandular cells and false negative HPV testing: a dramatic reality of the wrong test at the right place[J]. Eur J Gynaecol Oncol, 2014, 35(2): 117-120.

[14] Morris BJ. Cervical human papillomavirus screening by PCR: advantages of targeting the E6/E7 region[J]. Clin Chem Lab Med, 2005, 43(11): 1171-1177.

[15] Arbyn M, Simon M, Peeters E, et al. 2020 list of human papillomavirus assays suitable for primary cervical cancer screening[J]. Clin Microbiol Infect, 2021, 27(8): 1083-1095.

[16] 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.
Liu XX, Liang JM, Su XY, et al. Comparison of the application value of HPV E6/E7 mRNA and HPV DNA detection in the diagnosis and treatment of cervical lesions[J]. J Int Obstet Gynecol, 2021, 48(4): 462-466.

[17] 陆 璐，成 建. 人乳头瘤病毒 DNA 基因分型和 E6/E7 mRNA 检测在宫颈癌筛查中的临床价值[J]. 南京医科大学学报(自然科学版)，2021，41(1)：122-125.
Lu L, Cheng J. Clinical value of human papillomavirus DNA genotyping and E6/E7 mRNA detection in cervical cancer screening[J]. J Nanjing Med Univ Nat Sci, 2021, 41(1): 122-125.

[18] Yang ZJ, Zhu WP, Liu Y, et al. Performance of aptima HPV E6/E7 mRNA test for detection of cervical lesions in a large Chinese population[J]. Iran J Public Health, 2022, 51(11): 2549-2554.

[19] Zhu B, Liu YY, Zuo TT, et al. The prevalence, trends, and geographical distribution of human papillomavirus infection in China: the pooled analysis of 1.7 million women[J]. Cancer Med, 2019, 8(11): 5373-5385.

[20] 李 乐，王 瑞. 14962 例体检女性 HPV 感染特征及联合 TCT 筛查宫颈病变的价值[J]. 第三军医大学学报，2020，42(15)：1548-1554.
Li L, Wang R. Characteristics of HPV infection and value of its combination with TCT in screening cervical lesions: report based on 14 962 women taking physical examination[J]. J Third Mil Med Univ, 2020, 42(15): 1548-1554.

[21] 方 莉，叶 红，许 媛，等. 四川东北部地区女性高危型人乳头瘤病毒感染情况分析[J]. 检验医学与临床，2017，14(3)：352-354.
Fang L, Ye H, Xu Y, et al. An investigation of high risk types of HPV infection among women in Northeast of Sichuan[J]. Lab Med Clin, 2017, 14(3): 352-354.

[22] 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.
Huang SS, Xu FJ, Cheng Y, et al. Joint detection of high-risk HPV E6/E7 mRNA and HC2 HPV-DNA in cervical lesions screening[J]. J Chin Pract Diagn Ther, 2020, 34(6): 577-580.

[23] 顾丽萍，周雪娟，王丹丹，等. 高危型人乳头瘤病毒阳性患者 2943 例阴道镜病理结果分析[J]. 中国实用妇科与产科杂志，2023，39(12)：1233-1236.
Gu LP, Zhou XJ, Wang DD, et al. Analysis of colposcopic pathologic findings in 2943 cases of high-risk human papillomavirus-positive patients[J]. Chin J Pract Gynecol Obstet, 2023, 39(12): 1233-1236.

[24] Liu JX, Yang T, Hu YB, et al. The value of HPV E6/E7 mRNA quantitative analysis in distinguishing high-grade cervical squamous intraepithelial lesions from low-grade cervical squamous intraepithelial lesions[J]. J Virol Methods, 2021, 289: 114014.

（责任编辑：周一青）