

高危型HPVE6/E7mRNA检测在宫颈病变筛查过程中的临床应用价值

赵倩倩¹, 阿比达·阿布都卡德尔^{2*}

¹新疆医科大学, 新疆 乌鲁木齐

²新疆医科大学第一附属医院, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年1月14日; 录用日期: 2023年2月10日; 发布日期: 2023年2月17日

摘要

宫颈癌是女性生殖系统常见的妇科肿瘤之一, 近年发病率呈逐渐上升, 严重威胁女性健康。高危型人乳头瘤病毒(HPV)持续性感染与宫颈癌的发生密切相关, 但自HPV感染发展为宫颈癌需要多年, 因此宫颈癌早期筛查尤为重要。近年来HR-HPVE6/E7mRNA检测是一种新开发的宫颈癌筛查工具, 其检测程序主要包括靶标俘获、转录介导型扩增、杂交保护测定(HPA)检测扩增产物, 能够检测HPV感染并同时预测宫颈病变的变化, 目前全球部分地区已经使用, 为无创操作, 有良好的安全性。HPVE6/E7mRNA检测对宫颈癌筛查、提高女性生活质量具有重要意义, 随着HPVE6/E7mRNA检测的推广及应用, 将有更多女性远离宫颈癌困扰。

关键词

人乳头瘤病毒, 宫颈病变, 宫颈癌, 筛查

Clinical Value of High-Risk HPVE6/E7mRNA Test in Screening for Cervical Lesions

Qianqian Zhao¹, Abida·Abudoukadeer^{2*}

¹Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

²The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Jan. 14th, 2023; accepted: Feb. 10th, 2023; published: Feb. 17th, 2023

Abstract

Cervical cancer is one of the common gynecological tumors in the female reproductive system. In

*通讯作者。

文章引用: 赵倩倩, 阿比达·阿布都卡德尔. 高危型HPVE6/E7mRNA检测在宫颈病变筛查过程中的临床应用价值[J]. 临床医学进展, 2023, 13(2): 2195-2199. DOI: 10.12677/acm.2023.132308

recent years, the incidence has gradually increased, posing a serious threat to women's health. Persistent infection of high-risk human papillomavirus (HPV) is closely related to the occurrence of cervical cancer, but it takes many years for HPV infection to develop into cervical cancer, so early screening of cervical cancer is particularly important. In recent years, HR-HPV E6/E7 mRNA detection is a newly developed cervical cancer screening tool, its detection program mainly includes target capture, transcription-mediated amplification, hybridization protection determination (HPA) detection amplification products, can detect HPV infection and predict the change of cervical lesions at the same time, some parts of the world have been used, for non-invasive operation, have good safety. HPV E6/E7 mRNA testing is of great significance for cervical cancer screening and the improvement of women's quality of life. With the promotion and application of HPV E6/E7 mRNA testing, more women will stay away from cervical cancer problems.

Keywords

Human Papillomavirus, Cervical Disease, Cervical Cancer, Screening

Copyright © 2023 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

对于妇女全球癌症分布的研究和分析中发现,目前宫颈癌(cervical cancer, CC)位居女性因癌症死亡的第4位,是最为普遍和威胁着妇女健康及其生命安全的恶性肿瘤之一[1] [2] [3]。尽管宫颈癌在目前是所有已知的癌症中可以预防的恶性肿瘤之一,但新的宫颈癌患者的病例总量仍在持续增加,且其患病率也日益年轻化[4] [5]。根据孟令昊等人研究显示,自1990年的4.07万人增长至2019年10.98万人,期间30年,中国宫颈癌发病人数增长了169.78%,粗发病率较30年前增长122.00% [6]。宫颈癌的发生主要取决于人乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV)对宫颈的持续性感染,其进展为宫颈癌需要持续多年甚至数十年不等。HPV的某些高危型致癌菌株与宫颈癌之间的关联已得到很好的确立。多项研究发现,在宫颈病变、宫颈癌的早期发生和其它的进展中,HR-HPV的不断反复感染发挥着重要作用[7];研究表明,HPV E6/E7 mRNA检测可以提高对宫颈高级别上皮内病变的诊断效能[8]。本文就高危型 HPV E6/E7 mRNA检测在宫颈病变中的价值研究作一综述。

2. HPV

人乳头瘤病毒(HPV),呈椭圆形,无包膜,直径约为45~55 nm,基因长约8.0 kb,大约含有8000个碱基对,分为3个不同的区域,包括早期基因编码区域(E区)、晚期基因编码区域(L区)和调控区域(LCR区)。其中E基因区包括E1、E2、E4~E7共6个功能蛋白,主要发挥调控功能[9]。具体负责编码病毒复制过程中满足自身需要的一些蛋白及对人体有害的致癌蛋白;其中E6和E7,它们促进细胞增殖、延长细胞周期进程、防止细胞凋亡,允许病毒行多次复制,一个细胞内可以产生数百甚至数千个HPV基因组[10]。E1与E2连接后可以通过控制宿主细胞DNA复制机制和诱导HPV DNA病毒转录来控制病毒复制。且E2蛋白可以通过与E6、E7启动子附近的识别位点结合,有效地阻断病毒癌基因的转录。在转化过程中,致癌性HPV可以逃避这种负调控。即在超过80%的宫颈癌中,HPV DNA整合到宿主染色体中,通常会导致病毒E2基因的破坏,从而由于逃避E2介导的转录抑制而导致E6、E7表达增加[11]。其中,E6基因序列长约18 kD,编码150多个氨基酸,同时E6蛋白具有锌指结构,其功能与宫颈上皮细胞的癌

基因的过度表达、恶性变存在密切的关系。而 E7 基因能够编码具有 100 个氨基酸左右的蛋白, 主要作用使得 HPV 向细胞外转运[12]。E6 和 E7 是最后通过刺激细胞生长、抑制细胞分化和诱导染色体不稳定性而被激活的基因。HPV 的 E6 和 E7DNA 整合可形成新的肿瘤, 肿瘤会增殖并侵入新组织[13]。相关研究也显示, E6 及 E7 编码的致癌蛋白可与多种因子相互作用, 参与宫颈癌的发生发展[14]。

3. HPV 与宫颈癌的关系

宫颈癌是指发生于宫颈鳞-柱状上皮移行带的女性恶性肿瘤。2018 年 WHO 统计结果显示: 宫颈癌是全球女性第 4 大癌症, 发生率为 13.1/10 万, 死亡病例约 31.1 万例[15]。大约 95%~99% 的宫颈癌病例与高危(HR)-HPV 的生殖器感染有关[16]。HPV 主要感染皮肤和黏膜组织的上皮细胞, 与生殖器疣变、子宫颈鳞状上皮内病变(Cervical squamous intraepithelial lesion, SIL)和宫颈癌(CC)发生密切相关, 大多数女性在性生活后不久就会经历这种感染活跃期[17]。HR-HPV 的持续感染是宫颈癌及其前驱病变的主要原因[18]。除了宫颈癌, HR-HPV 还与很大一部分其他类型的癌症(肛门、外阴、阴道和阴茎)以及越来越多的头颈部肿瘤有关[19]。目前, 已经对超过 150 种不同的 HPV 进行了表征和完全测序。其中约有 40 种通过性传播并感染生殖器[20]。HPV 16 型和 18 型在全球所有宫颈癌病例中占比 > 70% [21]。

4. 宫颈癌的筛查

目前我国针对宫颈癌遵循“三阶梯”诊断程序进行临床诊断, 即宫颈细胞病理学检查和 HR-HPV 检测、阴道镜检查及组织病理学检查[22], 细胞病理学检查阳性合并 HR-HPV DNA 阳性患者转诊阴道镜检查及组织病理学诊断。因此, 提高“三阶梯”筛查模式中第一阶段的灵敏度和特异度对提升整个宫颈癌早期筛查质量至关重要。HPVDNA 检测虽能检测出是否有高危型 HPV (HR-HPV)感染, 但不能区分是短暂感染还是持续性感染。获得具有合理诊断性能的工具仍然是全球抗击宫颈癌的挑战。鉴于现有方法的不足, 加上细胞学和 HPVDNA 检测的使用限制(包括但不限于敏感性/特异性问题以及无法表明进展为癌症的风险), 长期以来人们一直致力于开发新的宫颈癌筛查工具[23]。目前正在进行许多发现 HPV 相关宫颈癌筛查生物标志物的发现方法, 其中 HR-HPV E6/E7mRNA 检测是一种很有前途的非侵入性生物标志物, 能够检测 HPV 感染并同时预测宫颈病变的变化[8] [24]。

有研究报道, HPV-E6/E7mRNA 和 HPV-DNA 检测在 77.6%~92.5%检测宫颈病变方面的一致性。与基于 DNA 的检测相比, 这仅表明病毒的存在或不存在, 检测 HPV E6/E7mRNA 可以更深入地了解病毒活性, 并暗示其临床相关性(与病变的严重程度相关性更好)。既往研究表明, 对 HPV-E6/E7mRNA 的定性分析可用于宫颈肿瘤的鉴别诊断, 以区分宫颈上皮内瘤变(Cervical intraepithelial neoplasia, CIN)与宫颈癌[25]。因此, 后者是识别有发展为宫颈癌风险的妇女的一个潜在标志[26]。在这些初步发现的支持下, 本研究是一项 HR-HPV E6/E7mRNA 检测技术对宫颈病变筛查的纵向研究, 以更好地评估 RNA 检测作为临床结果预测因素的作用。

5. 结语与展望

宫颈癌作为一种可通过早筛查、早发现、早干预得到有效防控的妇科恶性肿瘤, 其筛查方法的选择虽尚未得到统一定论, 但 HPV 检测一直作为筛查方法中有前途的一种。国际中一直认可的便是 HPV DNA 检测, 但其存在特异性低和阳性预测值高的缺陷。HR-HPV E6/E7mRNA 检测方法的应用, 能够获得优越的灵敏度和更高的特异性, 可显著减少诊疗过程中 HPV 短暂性感染造成的假阳性结果, 帮助临床医生对病情进展进行更加准确的判别, 在减轻患者的精神压力和经济负担的同时, 对宫颈病变演变趋势的预判具有重要的预警作用。

参考文献

- [1] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., *et al.* (2021) Global Cancer Statistics 2020: Globocan Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [2] 李岩. 高危型人乳头瘤病毒感染患者宫颈病变程度与阴道内环境的关系[J]. 南昌大学学报(医学版), 2015, 55(2): 47-50.
- [3] 张华东, 张显峰, 刘桂琴, 等. miR-128-3p 在宫颈癌中的表达及其发病机制[J]. 临床与病理杂志, 2018, 38(7): 1405-1410.
- [4] 刘伟姣, 罗一平, 曾燕. 阴道乳酸杆菌数量、高危型人乳头瘤病毒载量与宫颈病变的关系[J]. 黑龙江医学, 2016, 40(6): 512, 513.
- [5] 张旭梅, 李芹, 柳露, 等. 阴道微生态与高危型 HPV 感染和宫颈病变的关系[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(8): 1739-1741.
- [6] 孟令昊, 胥秋艳, 李科, 等. 1990~2019 年中国女性宫颈癌疾病负担变化的分析[J]. 中国循证医学杂志, 2021, 21(6): 648-653.
- [7] 谈红英, 马建婷. 阴道微生态变化与宫颈人乳头瘤病毒感染的相关性研究进展[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2017, 37(5): 418-422.
- [8] Fontecha, N., Carmen Carmen, M., Andia, D., *et al.* (2017) RNA Extraction Method Is Crucial for Human Papillomavirus E6/E7 Oncogenes Detection. *Virology Journal*, **14**, Article No. 50. <https://doi.org/10.1186/s12985-017-0720-x>
- [9] 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>
- [10] Stanley, M. (2010) Pathology and Epidemiology of HPV Infection in Females. *Gynecologic Oncology*, **117**, S5-S10. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2010.01.024>
- [11] McBride, A.A. and Warburton, A. (2017) The Role of Integration in Oncogenic Progression of HPV-Associated Cancers. *PLOS Pathogens*, **13**, e1006211. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006211>
- [12] Mighty, K.K. and Laimins, L.A. (2014) The Role of Human Papillomaviruses in Oncogenesis. In: Chang, M. and Jeang, K.T., Eds., *Viruses and Human Cancer*, Vol. 193, Springer, Berlin, Heidelberg, 135-148. https://doi.org/10.1007/978-3-642-38965-8_8
- [13] Yeo-The, N.S.L., Ito, Y. and Jha, S. (2018) High-Risk Human Papillomaviral Oncogenes E6 and E7 Target Key Cellular Pathways to Achieve Oncogenesis. *International Journal of Molecular Sciences*, **19**, Article 1706. <https://doi.org/10.3390/ijms19061706>
- [14] Luo, R.Z., Chen, S.L., Li, M., *et al.* (2021) HPV E6/E7 mRNA in Situ Hybridization in Endocervical Adenocarcinoma: Implications for Prognosis and Diagnosis. *Cancer Cell International*, **21**, 19-29. <https://doi.org/10.1186/s12935-021-02349-1>
- [15] Arbyn, M., Weiderpass, E., Bruni, L., *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)
- [16] WHO (2013) Guidelines for Screening and Treatment of Precancerous Lesions for Cervical Cancer Prevention, 2013: World Health Organization, Geneva.
- [17] Maine, D., Hurlburt, S. and Greeson, D. (2011) Cervical Cancer Prevention in the 21st Century: Cost Is Not the Only Issue. *American Journal of Public Health*, **101**, 1549-1555. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2011.300204>
- [18] WHO (2016) Human Papillomavirus (HPV) and Cervical Cancer. <http://210.26.175.175:8088/ssnppnb2hi4dthixs64dvmjwkwzbonzrwe2jonzwg2ltonfuc4z3pov9/28146625/>
- [19] Bruni, L., *et al.* (2017) ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 2017. <http://www.hpvcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf>
- [20] Doorbar, J., *et al.* (2012) The Biology and Life-Cycle of Human Papillomaviruses. *Vaccine*, **30**, F55-F70. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.06.083>
- [21] Kim, G. (2017) Harald zur Hausen's Experiments on Human Papillomavirus Causing Cervical Cancer (1976-1987). In: *Embryo Project Encyclopedia*. <https://embryo.asu.edu/pages/harald-zur-hausens-experiments-human-papillomavirus-causing-cervical-cancer-1976-1987>
- [22] Khoury, T., Mari, A., Nseir, W., *et al.* (2019) Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Is Independently Associated with Inflammatory Activity and Fibrosis Grade in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *European Journal of Gastroenterology*

-
- & *Hepatology*, **31**, 1110-1115. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001393>
- [23] Tian, Q.F., *et al.* (2014) MicroRNA Detection in Cervical Exfoliated Cells as a Triage for Human Papillomavirus-Positive Women. *Journal of the National Cancer Institute*, **106**, dju241. <https://doi.org/10.1093/jnci/dju241>
- [24] Fontecha, N., Hernandez, S., Anda, D. and Cisterna, R. (2016) Assessment of Human Papillomavirus E6/E7 Oncogene Expression as Cervical Disease Biomarker. *BMC Cancer*, **16**, Article No. 852. <https://doi.org/10.1186/s12885-016-2885-x>
- [25] 叶丽君, 喻长法, 蔡莎莎, 等. 高危型人乳头瘤病毒 E6/E7mRNA 联合液基细胞学检查在宫颈病变诊断中的应用 [J]. *中国慢性病预防与控制*, 2017, 25(7): 499-501.
- [26] Broccolo, F., *et al.* (2013) Comparison of Oncogenic HPV Type-Specific Viral DNA Load and E6/E7 mRNA Detection in Cervical Samples: Results from a Multicenter Study. *Journal of Medical Virology*, **85**, 472-482. <https://doi.org/10.1002/jmv.23487>