

· 论 著 ·

# 宫颈 E6/E7 检测与 TCT 联合检测在宫颈癌筛查中的意义

孟凡祥<sup>1</sup>, 郑 超<sup>2△</sup>

(1. 苏州市永鼎医院检验科, 江苏苏州 215200; 2. 昆山市第三人民医院检验科, 江苏昆山 215300)

**摘要:**目的 评价在宫颈癌筛查中应用宫颈 E6/E7 检测检测与液基细胞学(TCT)联合检测的效果。方法 选取 2015 年 3 月至 2017 年 3 月间于苏州市永鼎医院就诊的 206 例宫颈癌高危患者, 分别采用宫颈 E6/E7 检测检测与 TCT 两种筛查方法, 并以病理学诊断作为金标准, 比较宫颈 E6/E7 检测检测、TCT 和联合检测宫颈癌的效能差异。结果 宫颈 E6/E7 检测的灵敏度和阴性预测值明显高于 TCT, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); TCT 的特异度明显高于宫颈 E6/E7 检测, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 联合诊断的准确度明显高于宫颈 E6/E7 检测、TCT 单独诊断, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 与宫颈 E6/E7 检测相比, 联合诊断的特异度和阳性预测值更高, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 联合诊断的灵敏度和阴性预测值明显高于 TCT, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。受试者工作特征曲线(ROC 曲线)显示, 联合诊断的曲线下面积(AUC)明显高于宫颈 E6/E7 检测与 TCT 单独诊断, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。结论 宫颈 E6/E7 检测具有较低的特异度, TCT 检查的灵敏度较低; 宫颈 E6/E7 检测与 TCT 联合检测具有较高的筛查准确度, 并能够提高单独诊断的灵敏度和特异度。

**关键词:** 宫颈癌; HPV E6/E7; 液基细胞学检查; 筛查

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2017.24.015

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2017)24-3398-03

## The significance of combined detection of cervical E6/E7 examination and Thin-Cytologic Test in cervical cancer screening

MENG Fanxiang<sup>1</sup>, ZHENG Chao<sup>2△</sup>

(1. Clinical Laboratory, Suzhou Yongding hospital, Suzhou, Jiangsu 215200, China; 2. Clinical Laboratory, The Third People's Hospital of Kunshan, Kunshan, Jiangsu 215300, China)

**Abstract: Objective** To evaluate the effect of combined detection of cervical E6/E7 and liquid based cytology (TCT) in the screening of cervical cancer. **Methods** A total of 206 cases of high-risk patients with cervical cancer from March 2015 to March 2017 in Yongding Hospital of Suzhou were taken the cervical E6/E7 detection and TCT two screening methods respectively, and the pathological diagnosis was taken as the gold standard, the efficiency difference among TCT, cervical E6/E7 detection, and the combined detection of cervical cancer was compared. **Results** The sensitivity and negative predictive value of E6/E7 were significantly higher than those of TCT ( $P < 0.05$ ). The specificity of TCT was significantly higher than that of cervical E6/E7 ( $P < 0.05$ ). The accuracy of combined diagnosis was significantly higher than that of cervical E6/E7 and TCT alone. The difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). Compared with the cervical E6/E7, the specificity and positive predictive value of the combined diagnosis were higher, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). The sensitivity and negative predictive value of the combined diagnosis were significantly higher than those of TCT, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). The receiver operating characteristic curve (ROC curve) showed that the area under the combined diagnostic curve (AUC) was significantly higher than that of the cervical E6/E7 and TCT alone, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Cervical E6/E7 detection has a low specificity, and sensitivity of TCT is low; the combined detection of cervical E6/E7 detection and TCT has a high screening accuracy, and can improve the sensitivity and specificity of individual diagnosis.

**Key words:** cervical cancer; HPV E6/E7; Thin-Cytologic Test; screening

宫颈癌是常见的女性生殖系统肿瘤, 随着性开放和社会发展水平提升, 我国宫颈癌的发病率明显升高(2015 年为 12.96/100 000)<sup>[1]</sup>。宫颈癌早期表现不典型, 患者常未给予足够重视, 具有较高的致死率(全世界每年 26 万人死于宫颈癌<sup>[2]</sup>); 早期发现并采取适宜的手术方式进行治疗, 宫颈鳞癌患者术后 5 年生存率较高, 生活质量有明显改善。细胞学和病毒学检查是常用的宫颈癌筛查方式, 但这 2 种筛查方式的诊断效能都存在一定的局限性; 高危型人类乳头瘤病毒(hr-HPV)相关致癌基因 E6 和 E7 在影响正常宫颈细胞代谢, 诱导癌变中有重要作用<sup>[3]</sup>。为了探究宫颈 E6/E7 检测检测联合液基细胞学(TCT)在宫颈癌筛查中的效能, 本课题组对 206 例宫颈癌高危人群进行了横断面调查, 现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2015 年 3 月至 2017 年 3 月间苏州市永鼎医院收治的宫颈癌高危患者 206 例, 年龄 23~61 岁, 平均年龄(43.5±8.8)岁, 未绝经患者 179 例, 绝经患者 27 例, 有宫颈癌家族史患者 8 例。高危患者标准: (1)具有多种宫颈癌高危因素, 如白带异常、外阴瘙痒、月经不调等症状的, 性生活频繁和或性伴侣较多, 吸烟, HPV 感染; (2)存在宫颈癌早期表现如白带增多、白带异常(血性, 伴有恶腥味)、阴道不规则出血、宫颈糜烂(尤其是经久不治者和绝经后仍存在)<sup>[4]</sup>。

**1.2 方法** (1)宫颈 E6/E7 检测检测: 采用专用采样器, 在宫颈外口和颈管内旋转进行采样, 之后折断刷柄, 将采样器头部植入专用保存液瓶中待用; 将样品高速离心后, 取沉积物进行

裂解细胞,在专用缓冲液中进行信号放大并加入荧光标记物,由相应试剂(美国 Hologic 公司)和配套 Panther 全自动一体化分子诊断平台进行自动检测。(2)TCT 检测:使用配套一次性宫颈采样拭子(美国 Hologic 公司)采集宫颈脱落细胞,采样后将采样拭子置于配套新柏氏细胞保存液进行漂洗;之后使用 TCT 液基薄层细胞制片系统制片,细胞学描述性诊断结论由 2 名病理学主治医师共同判定。(3)病理学检查根据《宫颈癌及癌前病变规范化诊疗指南(试行)》<sup>[5]</sup>中的流程和技术要求,在直视或阴道镜下取活检送病理检查;病理学诊断结论由 2 名病理学主治医师共同判定。以病理学检查结果为金标准。

**1.3 评价指标** 主要从准确度,灵敏度,特异度,阳性预测值,阴性预测值方面衡量联合检测的临床价值。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS 22.0 进行数据处理,计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料采用百分率(%)的形式表示,比较组间差异采用  $\chi^2$  检验。绘制受试者工作特征(ROC)曲线评价宫颈 E6/E7 检测检测与 TCT 单独和联合检测宫颈癌的诊断效能,以  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

**2 结 果**

**2.1 宫颈 E6/E7 检测检测的诊断情况** 病理学诊断宫颈癌 43 例,非宫颈癌 163 例。以病理学诊断结果为金标准,宫颈 E6/E7 检测检测在诊断宫颈癌中的诊断准确度为 84.95%,阳性病例 60 例,阴性病例 146 例,其中假阳性病例 24 例,假阴性病例 7 例。

**2.2 TCT 的诊断情况** 以病理学诊断结果为金标准,TCT 在诊断宫颈癌中的诊断准确度为 84.47%,阳性病例 35 例,阴性病例 171 例,其中假阳性病例 12 例,假阴性病例 20 例。

**2.3 宫颈 E6/E7 检测联合 TCT 的诊断情况** 以病理学诊断结果为金标准,TCT 在诊断宫颈癌中的诊断准确度为 93.20%,阳性病例 49 例,阴性病例 157 例,其中假阳性病例 10 例,假阴性病例 4 例。

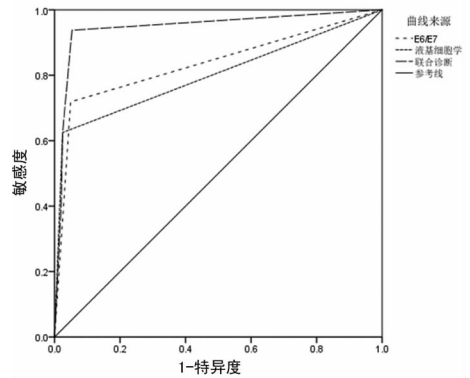
**2.4 各项诊断效能的对比** 宫颈 E6/E7 检测、TCT 单独检测和联合诊断宫颈癌的诊断效能比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ );宫颈 E6/E7 检测检测的灵敏度和阴性预测值明显高于 TCT,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );TCT 的特异度和特异度明显高于宫颈 E6/E7 检测检测,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );联合诊断的诊断准确度明显高于宫颈 E6/E7 检测检测、TCT 单独诊断,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );与宫颈 E6/E7 检测检测相比,联合诊断的特异度和阳性预测值更高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );联合诊断的灵敏度和阴性预测值明显高于 TCT,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 1。

**表 1 宫颈 E6/E7 检测、TCT 单独和联合诊断宫颈癌的各项诊断效能间的对比(%)**

方法	准确度	灵敏度	特异度	阳性预测值	阴性预测值
E6/E7	84.95*	83.72	85.28*	60.00*	95.21
TCT	84.47*	53.49*	92.64	65.71	88.30*
联合诊断	93.20	90.70	93.87	79.59	97.45

注:与联合诊断相比,\* $P < 0.05$ 。

**2.5 ROC 曲线诊断效能比较** ROC 曲线显示,宫颈 E6/E7 检测与 TCT 单独诊断的曲线下面积间比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ );联合诊断的 AUC 明显高于宫颈 E6/E7 检测与 TCT 单独诊断,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见图 1、表 2。



**图 1 E6/E7 与 TCT 单独和联合诊断宫颈癌的 ROC 曲线**

**表 2 宫颈 E6/E7 检测与 TCT 单独和联合诊断宫颈癌的曲线下面积**

诊断方法	AUC	标准误差	P	渐近 95% 置信区间	
				下限	上限
E6/E7	0.805	0.048	$< 0.001$	0.740	0.889
TCT	0.782	0.053	$< 0.001$	0.696	0.855
联合诊断	0.906	0.026	$< 0.001$	0.895	0.967

**3 讨 论**

我国民众对于宫颈癌危害性的认知逐步升高,但宫颈/阴道细胞学涂片检查作为最常用的宫颈癌筛查方式,其诊断效能较低,常出现多次取样无法确诊的情况,需经阴道镜下宫颈管刮术乃至宫颈锥切术进行明确<sup>[5]</sup>。本研究通过对 206 例宫颈癌高危患者采用宫颈 E6/E7 检测检测和 TCT 检测两种方式进行筛查,以病理学诊断作为“金标准”,共检出宫颈癌 43 例,检出率为 20.87%。对比两种筛查方式单独检测,宫颈 E6/E7 检测具有较高的灵敏度和阴性预测值,而 TCT 的特异度明显高于宫颈 E6/E7 检测。通过将两种诊断方式联合应用,联合诊断的诊断准确度明显高于宫颈 E6/E7 检测、TCT 单独诊断;与宫颈 E6/E7 检测相比,联合诊断提高了特异度和阳性预测值;与 TCT 相比,联合诊断的灵敏度和阴性预测值具有明显优势。

TCT 检查通过采集宫颈脱落细胞,使用新柏氏细胞保存液制成液基薄层细胞涂片,并进行细胞学描述性诊断。TCT 是一种简便、高效地宫颈癌细胞学检查技术,其细胞分布均匀,镜下图象清晰,与宫颈刮片染色涂片检查相比,异常细胞的检出率更高<sup>[6]</sup>。此外,TCT 对于癌前病变和微生物感染(如霉菌、滴虫、衣原体以及 HPV 病毒)等都有较高的检出率。TCT 检查依靠脱落细胞,无创无痛,简便易行,在大范围普查中有广泛应用<sup>[7]</sup>。但由于受取样时间、取样位置、取样操作不规范和样品保存、处理等因素影响,TCT 实际宫颈癌检出率较低,有报道显示,我国 TCT 筛查的假阴性率高达 50%<sup>[8]</sup>。

Hr-HPV 在宫颈癌的发生发展中有着重要作用,其宫颈感染情况与宫颈癌的发生风险高度相关<sup>[9]</sup>;但由于育龄期妇女具有较高的 HPV 感染率(超过 80%),以往 HPV-DNA 检查的灵敏度较低,制约了 HPV 相关检查在宫颈癌筛查中的应用<sup>[10]</sup>。E6、E7 基因是 hr-HPV 最重要的致癌基因,其在 HPV 感染早期(一过性 HPV 感染)处于静默期,E6/E7 mRNA 呈不表达或低表达<sup>[11]</sup>。当 HPV 持续感染,HPV 基因整合进人类基因后,E6/E7 基因被激活,大量转录 mRNA 并表达大量癌蛋白,大大

增加宫颈细胞发生癌变的风险<sup>[12]</sup>。大样本量的研究显示,与传统 HPV-DNA 检测相比,E6/E7 检测能够有效排除 HPV 一过性感染病例,显著降低筛查的假阳性率<sup>[13-14]</sup>。

通过 TCT 联合宫颈 E6/E7 检测进行筛查,能够将 TCT 高特异度和宫颈 E6/E7 检测检查高特异度的优点进行整合,从而大大提高了诊断效能<sup>[15-16]</sup>;而 ROC 曲线也显示,联合诊断的 AUC>0.9,属于较高诊断效能。但由于本研究纳入的病例数较少,且单中心研究易受取样、操作和判读等因素影响,联合筛查还需大样本量、多中心研究进一步验证。

综上所述,宫颈 E6/E7 检测具有较低的特异度,TCT 检查的灵敏度较低;宫颈 E6/E7 检测与 TCT 联合检测具有较高的筛查准确度,并能够提高诊断的灵敏度和特异度。

参考文献

[1] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 宫颈癌及癌前病变规范化诊疗指南(试行)[J/CD]. 中国医学前沿杂志(电子版),2013,14(8):40-49.

[2] Mcglynn KA, Petrick JL, London WT. Global epidemiology of hepatocellular carcinoma: an emphasis on demographic and regional variability[J]. Clin Liver Dis, 2015, 19(2): 223-238.

[3] Reid JL, Wright TC, Stoler MH, et al. Human papillomavirus oncogenic mRNA testing for cervical cancer screening: baseline and longitudinal results from the CLEAR study[J]. Am J Clin Pathol, 2015, 144(3): 473-483.

[4] Sawaya GF, Kulasingam S, Denberg TD, et al. Cervical cancer screening in average-risk women: best practice advice from the clinical guidelines committee of the American college of physicians[J]. Ann Intern Med, 2015, 162(12): 851-859.

[5] 王轶英,王悦,乔友林,等. 中国宫颈癌筛查未来之路—细胞学初筛的弃或守[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2017, 33(3): 324-326.

[6] Liang H, Fu M, Zhou J, et al. Evaluation of 3D-CPA, HR-HPV, and TCT joint detection on cervical disease screening[J]. Oncol Lett, 2016, 12(2): 887-892.

[7] Zhang Q, Xie W, Wang F, et al. Epidemiological investigation and risk factors for cervical lesions: cervical cancer screening among women in rural areas of Henan province China[J]. Med Sci Monit, 2016, 22(76): 1858-1865.

[8] 章文华. 如何提高子宫颈细胞学取样的质量—细胞学取样的要点和难点[J]. 中华妇产科杂志, 2017, 52(3): 211-212.

[9] 姚济荣,贺茂林,张京,等. 急性脑卒中吞咽障碍康复护理干预不同介入时间与远期功能改善效果的关系[J]. 中国慢性病预防与控制, 2012, 20(2): 158-160.

[10] Castle PE, Stoler MH, Wright TC, et al. Performance of carcinogenic human papillomavirus (HPV) testing and HPV16 or HPV18 genotyping for cervical cancer screening of women aged 25 years and older: a subanalysis of the Athena study[J]. Lancet Oncol, 2011, 12(9): 880-890.

[11] Zhang L, Yang B, Zhang A, et al. Association between human papillomavirus type 16 E6 and E7 variants with subsequent persistent infection and recurrence of cervical high-grade squamous intraepithelial lesion after conization [J]. J Med Virol, 2016, 88(11): 1982-1988.

[12] Ting J, Smith JS, Myers ER. Cost-Effectiveness of high-risk human papillomavirus testing with messenger RNA versus DNA under United States guidelines for cervical cancer screening[J]. J Low Genit Tract Dis, 2015, 19(4): 333-339.

[13] Castle PE, Cuzick J, Stoler MH, et al. Detection of human papillomavirus 16, 18, and 45 in women with ASC-US cytology and the risk of cervical precancer: results from the CLEAR HPV study[J]. Am J Clin Pathol, 2015, 143(2): 160-167.

[14] Monsonego J, Hudgens MG, Zerat L, et al. Risk assessment and clinical impact of liquid-based cytology, oncogenic human papillomavirus (HPV) DNA and mRNA testing in primary cervical cancer screening (the FASE study)[J]. Gynecol Oncol, 2012, 125(1): 175-180.

[15] 张博,张颖,牛力春,等. 液基细胞学联合 HPV mRNA 检测对宫颈癌的诊断价值[J]. 现代肿瘤医学, 2016, 24(1): 118-122.

[16] 郑文华,李可瑜,唐璇霓. 薄层液基细胞学联合 HPV 检测在宫颈癌筛查中的应用[J]. 广东医学, 2013, 34(14): 2189-2191.

(收稿日期:2017-07-18 修回日期:2017-09-25)

(上接第 3397 页)

with Early Dysregulation of Inflammatory Related Genes [J]. Plos Pathogens, 2009, 5(10): e1000604.

[8] Brody H. Influenza[J]. Przegląd Epidemiologiczny, 2011, 480(7376): 629-633.

[9] Dinarello CA. Immunological and Inflammatory Functions of the Interleukin-1 Family - cytokine, host defense, caspase-1, autoinflammatory, inflammasome[J]. Ann Rev Immun, 2009, 27(1): 519

[10] Nair H, Brooks WA, Katz M, et al. Global burden of respiratory infections due to seasonal influenza in young

children: a systematic review and meta-analysis. [J]. Lancet, 2011, 378(9807): 1917-1930.

[11] Pang IK, Iwasaki A. Inflammasomes as mediators of immunity against influenza virus [J]. Trends Immunol, 2011, 32(1): 34-41.

[12] Teijaro JR. The role of cytokine responses during influenza virus pathogenesis and potential therapeutic options [J]. Curr Top Microbiol Immunol, 2015, 38(6): 3-22.

(收稿日期:2017-05-24 修回日期:2017-08-13)