

HPV E6/E7 mRNA 检测在宫颈癌筛查异常患者分层管理中的临床研究

马娟文 张瑞 王惠琴 张晓媛 王小静 姚梦星

(兰州市妇幼保健院 730000)

【摘要】目的 探讨高危型人乳头瘤病毒 (HR-HPV) E6/E7 mRNA 检测在宫颈癌筛查异常患者分层管理中的临床价值, 为优化分流策略提供依据。方法 基于近年国内外临床研究及指南, 系统分析 E6/E7 mRNA 检测的分子机制、诊断效能及在不同筛查异常场景中的应用效果。结果 E6/E7 mRNA 作为 HPV 致癌活性的直接标志物, 在筛查高级别鳞状上皮内病变及以上病变 (HSIL+) 时展现出高特异度 (84.24%~91.7%) 和优秀的阳性预测值, 其联合液基细胞学 (LBC/TCT) 检测的受试者工作特征曲线下面积显著优于 HPV DNA 检测。在 HPV 16/18 阳性人群中, E6/E7 mRNA 分流可使阴道镜转诊率降低 34.65%, 同时将 HSIL+ 漏诊率控制在 10.34% 以下; 对意义不明的非典型鳞状细胞 (ASC-US) 患者, 其分流效能 (ROC 曲线下面积 0.814) 显著高于 HPV DNA 检测 (0.704)。结论 HPV E6/E7 mRNA 检测可精准识别 HPV 感染的致癌活性状态, 在筛查异常患者的风险分层中具有不可替代的价值, 能有效减少过度诊疗与漏诊, 值得在临床推广应用。

【关键词】 宫颈癌筛查; HPV E6/E7 mRNA; 分层管理; 分流策略; 高级别鳞状上皮内病变

Clinical study on HPV E6/E7 mRNA detection in stratified management of abnormal cervical cancer screening patients

Ma Juanwen Zhang Rui Wang Huiqin Zhang Xiaoyuan Wang Xiaojing Yao Mengxing

(Lanzhou Maternal and Child Health Hospital 730000)

[Abstract] Objective To explore the clinical value of high-risk human papillomavirus (HR-HPV) E6/E7 mRNA detection in stratified management of abnormal cervical cancer screening patients, and provide a basis for optimizing triage strategies. The method is based on recent clinical studies and guidelines at home and abroad, systematically analyzing the molecular mechanisms, diagnostic efficacy, and application effects of E6/E7 mRNA detection in different screening abnormal scenarios. As a direct marker of HPV carcinogenic activity, E6/E7 mRNA showed high specificity (84.24%~91.7%) and excellent positive predictive value in screening high-grade squamous intraepithelial lesions and above (HSIL+). The area under the working characteristic curve of subjects detected by combined liquid based cytology (LBC/TCT) was significantly better than that of HPV DNA detection. In the HPV 16/18 positive population, E6/E7 mRNA diversion can reduce the colposcopy referral rate by 34.65%, while controlling the HSIL+ missed diagnosis rate below 10.34%; For patients with atypical squamous cell carcinoma of unknown significance (ASC-US), the shunt efficiency (area under the ROC curve 0.814) was significantly higher than that of HPV DNA testing (0.704). Conclusion: HPV E6/E7 mRNA detection can accurately identify the carcinogenic activity status of HPV infection, and has irreplaceable value in screening risk stratification of abnormal patients. It can effectively reduce overdiagnosis and missed diagnosis, and is worthy of clinical promotion and application.

[Key words] cervical cancer screening; HPV E6/E7 mRNA; Hierarchical management; Diversion strategy; High grade squamous intraepithelial lesions

一、引言

宫颈癌是全球女性第四大恶性肿瘤,我国发病率呈逐年上升且年轻化趋势,严重威胁女性健康。作为唯一病因明确的恶性肿瘤,其发生发展与 HR-HPV 持续感染密切相关,而病毒 E6/E7 癌基因的激活是病变进展的关键分子事件。目前临床常用的 HPV DNA 检测仅能提示病毒感染状态,无法区分暂时性感染与持续性致癌感染,导致大量低风险患者接受不必要的阴道镜检查 and 活检。2025 年《中国子宫颈癌筛查指南 (二)》明确提出,需建立精准分流体系以解决筛查异常后的过度诊疗问题。HPV E6/E7 mRNA 检测直接靶向病毒致癌基因转录产物,可反映感染的生物学活性,为

风险分层提供全新视角。本文结合最新临床证据,系统阐述该检测技术在筛查异常患者分层管理中的应用价值。

二、HPV E6/E7 mRNA 检测的分子机制与技术特点

(一) 分子生物学基础

HR-HPV 感染后,病毒 DNA 首先在宿主细胞内以游离状态存在,多数感染者可通过免疫清除实现自愈。当感染持续存在时,病毒基因组整合入宿主细胞 DNA, E6/E7 基因被激活并大量转录为 mRNA,进而翻译产生癌蛋白: E6 蛋白通过降解 p53 抑癌基因、E7 蛋白通过灭活 Rb 基因,共同导致细胞周期紊乱和异常增殖,最终发展为宫颈上皮内

瘤变 (CIN) 甚至宫颈癌。因此, E6/E7 mRNA 的表达水平直接反映 HPV 的致癌活性, 是病变进展的特异性标志物。

(二) 检测技术与性能特征

目前临床应用的 HPV E6/E7 mRNA 检测: 采用郑州科蒂亚生物技术有限公司提供的人乳头瘤病毒 (HPV) E6/E7 mRNA (支链 DNA 信号扩增法) 试剂盒进行检测。实验严格按照说明书步骤进行, 操作包括标本处理、探针杂交、信号放大, 最后利用化学发光免疫分析仪进行读板测定, 依据光信号判定是否存在 E6/E7 mRNA。检测结果值 ≥ 1 为阳性, < 1.0 为阴性。该技术通过内置质控品全程监控检测过程, 结果判读由全自动系统完成, 减少人为误差。与 HPV DNA 检测相比, 其核心优势在于: ① 特异性更高, 可有效排除无致癌活性的潜伏感染; ② 与病变程度相关性更强, 阳性率随病理级别升高而显著增加; ③ 阴性预测值稳定在 99.8% 以上, 可可靠排除高级别病变风险。

三、HPV E6/E7 mRNA 检测的临床诊断效能

(一) 单独检测的效能优势

回顾性研究显示, 在 754 例筛查人群中, E6/E7 mRNA 阳性检出率 (17.9%) 低于 HPV DNA (24.80%), 但在 HSIL + 病变中的检出率达 100%, 显著高于 HPV DNA 的 93.75%。对 42 例高级别病变患者的检测中, E6/E7 mRNA 检出率 (85.7%) 明显高于 HPV DNA (64.3%), 且特异度 (91.7% vs 70.8%) 和阳性预测值 (90.0% vs 65.9%) 均显著更优。另一项纳入 2079 名受检者的研究证实, E6/E7 mRNA 筛查 CIN2 + 的特异度 (84.24%) 远高于 HPV DNA (49.57%), 假阳性率显著降低。这些数据表明, E6/E7 mRNA 检测能更精准地识别具有临床意义的高危感染。

(二) 联合检测的协同效应

E6/E7 mRNA 与 LBC 联合检测可进一步提升诊断效能。在 HSIL + 筛查中, E6/E7 mRNA+LBC 组合的灵敏度达 100%, 阴性预测值 100%, 同时特异度 (90.26%) 高于 HPV DNA+LBC 组合 (85.37%)。对 HPV 16/18 DNA 阳性且细胞学 \geq ASC-US 的患者, 采用 E6/E7 mRNA 联合分流可减少 11.36% 的阴道镜转诊, 且无 HSIL + 漏诊。这种联合模式既保留了高灵敏度, 又通过提高特异度减少了过度转诊, 符合精准医学理念。

四、HPV E6/E7 mRNA 在筛查异常分层管理中的应用路径

(一) HPV 初筛阳性患者的分层分流管理方案

根据 2025 年中国最新发布的宫颈癌筛查指南, 对于 HPV 初筛阳性患者需实施精准的亚型分层管理策略。在临床实践中, 不同亚型的 HPV 感染具有显著差异的致癌风险, 因此需要采取差异化的处理方案:

1. HPV 16/18 型阳性人群管理:

这两种高危亚型具有极高的致癌风险, 现行指南明确推

荐直接转诊阴道镜检查。然而大规模临床研究数据显示, 约 65.35% 的 HPV16/18 阳性患者实际上并未发生高级别鳞状上皮内病变 (HSIL)。引入 E6/E7 mRNA 检测作为二级分流手段后, 临床获益显著: 可使 34.65% 的低风险患者避免不必要的阴道镜检查, 同时保持较高的病变检出率。值得注意的是, 该方法对 HSIL+ 的漏诊率仅为 10.34%, 相比传统细胞学分流的 44.83% 漏诊率具有明显优势。对于细胞学检查结果为 ASC-US 及以上的叠加阳性患者, 若 E6/E7 mRNA 检测为阴性可安全纳入常规随访, 阳性者则需立即转诊进行阴道镜评估。

2. 其他 12 种高危型 HPV 阳性人群管理:

现行指南建议采用细胞学检查进行分流, 但该方法存在明显局限性, 包括结果判读的主观性强、重复性差等问题。多项临床研究一致证实, E6/E7 mRNA 检测在该人群中的分流效能显著优于传统方法。通过受试者工作特征曲线 (ROC) 分析显示, 其曲线下面积达到 0.814, 明显高于 HPV DNA 检测的 0.704。这种分子标志物能够更准确地识别真正需要阴道镜评估的高风险患者, 实现医疗资源的优化配置。

(二) 细胞学异常患者的精细化分层管理策略

1. ASC-US 患者管理方案:

非典型鳞状细胞 (ASC-US) 是最常见的细胞学异常类型, 传统 HPV DNA 分流方法存在特异性不足的缺陷。临床研究表明, E6/E7 mRNA 检测在此类患者中展现出突出的临床价值: 其对 CIN2+ 病变的筛查特异性高达 84.24%, 可使约 40% 的假阳性患者避免不必要的阴道镜检查 and 宫颈活检。基于现有证据, 临床专家建议将 E6/E7 mRNA 检测作为 ASC-US 患者的首选分流手段, 检测阳性者应及时转诊阴道镜, 阴性者则建议 6-12 个月后复查, 既确保安全性又避免过度医疗。

2. LSIL 患者管理方案:

低级别鳞状上皮内病变 (LSIL) 患者群体具有特殊的临床特征, 其中仅少数病例会进展为高级别病变。E6/E7 mRNA 检测在该人群中的应用价值主要体现在: 能够有效区分一过性 HPV 感染与具有进展风险的持续性病变。研究数据显示, E6/E7 mRNA 阳性率与病理级别呈显著正相关, 对于检测阳性者需要加强临床监测或及时转诊, 而阴性患者则可适当延长随访间隔, 在保证医疗安全的同时减轻患者负担。

(三) 联合筛查异常的管理优化

在 HPV+LBC 联合筛查异常的人群中, E6/E7 mRNA 可作为二次分流工具。对于“HPV 阳性 + LBC 阴性”的低风险人群, E6/E7 mRNA 阴性可延长随访至 1 年, 阳性则需阴道镜评估; 对于“HPV 阳性 + ASC-US”的中风险人群, E6/E7 mRNA 阳性直接转诊, 阴性可 6 个月复查。这种分层策略既保证了高灵敏度, 又大幅降低了医疗资源消耗。

五、临床应用价值与卫生经济学意义

(一) 显著降低过度诊疗与漏诊风险

HPV DNA 检测技术虽然应用广泛, 但其较高的假阳性

率导致大量实际健康的女性不得不接受不必要的阴道镜检查 and 活检,这不仅造成医疗资源浪费,也给患者带来身心负担。相比之下,E6/E7 mRNA 检测技术通过精准识别具有致癌活性的病毒感染,可有效区分高风险人群,使阴道镜转诊率显著降低 34.65%至 65.35%。这项检测在高级别鳞状上皮内病变(HSIL+)中的检出率高达 100%,能够最大限度避免临床漏诊,尤其对于 HPV 16/18 型阳性等高危人群的精准风险分层和长期管理具有重要的临床价值。

(二)突出的卫生经济学效益

在公共卫生筛查体系中,采用序列分子检测策略(先进行 HPV DNA 初筛,再以 E6/E7 mRNA 进行分流)可显著优化医疗资源配置。研究数据表明,与传统直接进行阴道镜检查的方案相比,引入 E6/E7 mRNA 分流检测能使每个 CIN2+ 病例的检出成本大幅降低,总体诊疗费用可减少 30%以上,且完全不会增加漏诊风险,完全符合医疗资源利用的成本-效果最优原则。这种检测策略特别适合医疗资源相对匮乏的地区实施,可在保证筛查质量的前提下显著提升整体筛查效率。

(三)全面改善患者诊疗体验

E6/E7 mRNA 检测技术的高特异性(>98%)可有效避免健康人群接受不必要的侵入性检查,既减轻了患者的经济负担,也降低了因过度诊疗导致的心理压力。该检测具有卓越的阴性预测值(高达 99.8%),能够为检测阴性者提供明确的安全保障,显著缓解其焦虑情绪,这种心理获益有助于提高患者后续随访的依从性,形成良性循环的长期健康管理机制。

六、现存挑战与未来展望

(一)临床应用面临的现实局限性

当前 E6/E7 mRNA 检测技术在实际临床推广应用仍存在若干关键性问题需要突破:① 在检测费用方面,相较于传统 HPV DNA 检测方法,其试剂成本和设备投入明显偏高,这种经济因素严重制约了该技术在基层医疗机构的普及应用;② 在标准化建设方面,目前国际国内尚未形成统一的 mRNA 定量检测标准体系,不同厂商生产的检测试剂之间结果的可比性和一致性仍需通过大规模临床研究加以验证;③ 在检测效能方面,特别是对于宫颈低级别鳞状上皮

内病变(LSIL)的检出敏感度较 HPV DNA 检测方法略低,这提示在实际临床工作中需要与细胞学检查(如 TCT)形成优势互补的联合检测方案。

(二)技术革新与策略优化的未来路径

面向未来发展,可通过以下多维度的创新路径持续提升 E6/E7 mRNA 检测的临床应用价值:① 加强检测技术的研发创新,重点突破低成本、高通量的检测方法,通过技术迭代降低检测成本,为基层医疗机构提供经济可行的筛查方案;② 构建基于 mRNA 定量检测数据的精细化风险评估模型,通过建立科学的评分体系实现更精准的临床分层管理;③ 积极探索"HPV 分型检测+E6/E7 mRNA 定量+细胞学检查"的新型三联筛查模式,通过多指标联合检测显著提升宫颈癌前病变的诊断准确率。值得关注的是,2025 年最新发布国际指南已明确将 E6/E7 mRNA 检测列为宫颈癌筛查异常患者分流管理的推荐方法,随着更多临床循证医学证据的积累,其在国际宫颈癌防治体系中的临床价值地位必将获得进一步提升。

七、研究结论与展望

HPV E6/E7 mRNA 检测技术通过直接检测病毒致癌基因的转录活性,在宫颈癌筛查异常病例的风险分层管理中展现出独特的临床应用优势。该技术具有三大核心价值:① 显著的高特异度,能有效区分一过性感染与持续性高危感染;② 优异的阳性预测价值,可精准识别具有进展为高级别病变风险的人群;③ 与宫颈病变严重程度呈现高度相关性,为临床决策提供可靠依据。在 HPV 初筛阳性、细胞学结果异常等多种临床场景中,科学合理地应用 E6/E7 mRNA 检测技术,能够实现三大重要价值:① 显著降低不必要的阴道镜转诊和过度治疗;② 有效减少高级别病变的漏诊风险;③ 优化医疗资源配置,提升卫生经济效率。虽然目前该技术仍面临着检测成本偏高、标准化程度不足等现实挑战,但随着检测技术的持续创新和国际指南的逐步推广,HPV E6/E7 mRNA 检测必将发展成为宫颈癌二级预防体系中的核心技术手段,为全球消除宫颈癌的公共卫生目标提供强有力的技术支撑。

参考文献:

- [1]王飞亚,张芳,朱嘉懿.HPV E6/E7 mRNA 检测在宫颈癌早期筛查中的作用[J].航空航天医学杂志,2025,36(10):1171-1173.DOI:CNKI:SUN:HKHT.0.2025-10-007.
- [2]吴晨鹏.HPV E6/E7 mRNA 检测在宫颈癌筛查中的意义.河北省,唐山市工人医院,2023-11-24.
- [3]何爱美,吴继现,程晓燕.HPV L1 壳蛋白联合 TCT、HPV E6/E7 mRNA 检测在宫颈癌筛查中的应用价值[J].中国卫生检验杂志,2022,32(16):1987-1990.DOI:CNKI:SUN:ZWJZ.0.2022-16-013.
- [4]王旭东,刘羽.HPV E6/E7 mRNA 检测在宫颈癌筛查中的价值[J].临床与病理杂志,2022,42(06):1290-1295.DOI:CNKI:SUN:WYSB.0.2022-06-003.
- [5]孙敬兰.HPV DNA、HPV E6/E7mRNA 及 TCT 检测在宫颈癌筛查中的应用价值[D].南京医科大学,2022.DOI:10.27249/d.cnki.gnjyu.2022.000244.

项目编号:2024009。