



中国科技论文统计源期刊
中国科技核心期刊

ISSN 1672-1861
CN 11-4967/R

中国妇产临床杂志

ZHONGGUO FUCHANKE LINCHUANG ZAZHI

CHINESE JOURNAL
OF CLINICAL OBSTETRICS
AND GYNECOLOGY

2017 第18卷 第2期
Vol.18 No.2

ISSN 1672-1861



主管 中华人民共和国教育部
主办 北京大学

中国妇产科临床杂志 吴阶平题

CHINESE JOURNAL OF CLINICAL OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

双月刊 2000年5月创刊 第18卷 第2期 2017年3月15日出版

主管

中华人民共和国教育部

主办

北京大学

编辑

中国妇产科临床杂志编辑委员会

100044 北京市西城区西直门南大街11号

电话: (010) 88324270、88324179

传真: (010) 88324179

Email: zgog@163.net

主编

魏丽惠

编辑部主任

李静然

出版

北京大学医学出版社

100191 北京市海淀区学院路38号

电话: (010) 82801249

传真: (010) 82801249

Email: bjb@mail.bjmu.edu.cn

印刷

北京佳信达欣艺术印刷有限公司

广告代理

北京平凡互动广告有限公司

100089 北京市海淀区长春桥路5号

新起点嘉园2-909

电话: (010) 82565671/72/73

广告经营许可证

京西工商广字第0420号(1-1)

订购

全国各地邮电局

邮发代号: 80-248

定价

每期15.00元, 全年90.00元

中国标准刊号

ISSN 1672-1861

CN 11-4967/R

2017年本刊所载文章版权归《中国妇产科临床杂志》社所有

本刊如有印装质量问题, 可向本刊编辑部调换
本刊网址: www.obgyncn.com

目次

述评

浅论如何选择盆底重建手术方式 王建六 (97)

专家论坛

值得重视的妇科慢性盆腔疼痛 朱兰 毛萌 (99)

盆底重建手术网片相关并发症的预防与处理

..... 杨欣 王建六 (102)

论著

生物补片与化学合成网片在全盆重建手术中的临床疗效分析

..... 曹婷婷 杨欣 孙秀丽 王建六 (105)

全子宫切除术后穹窿疝的手术处理及临床分析

..... 秦美英 夏志军 (109)

经阴道应用化学合成网片行盆底重建术后复发18例临床分析

..... 胡清 夏志军 刘丹 林特 (113)

子宫颈癌患者Ⅲ型子宫切除术后盆底功能状况调查 (117)

吕爱明 孙秀丽 华克勤 易晓芳 吴瑞芳 李环 刘娟

胡丽娜 张红真 洪莉 张菊新 林忠 史玉林 田永杰

岳青芬 夏志军 谢臻薇 林仲秋 张西忠 王建六

基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱和HPV基因测序分型

检测阴道自取样本用于子宫颈癌筛查的有效性研究

..... 罗红学 卞苏环 杜辉 刘志红 (120)

王桂香 王纯 周艳秋 吴瑞芳

2008—2014年北京市子宫颈癌筛查数据分析

..... 高丽丽 沈洁 张月 韩历丽 (124)

人乳头瘤病毒E7蛋白检测子宫颈上皮内病变的价值

..... 杨光 陈青 洪颖 郑金榆 (128)

阴道微生态异常与高危型人乳头瘤病毒感染的相关性研究

..... 夏玉洁 王辰 王颖梅 张丽琴 薛凤霞 (131)

改良子宫内窥镜采集器在阴道内窥镜下的临床应用 李奇迅 (134)

徐云 郭蕾 余秋蓉 徐兰枝 杨保军 赵卫红 孔令蕊 冯力民

18例静脉内平滑肌瘤病临床病理分析 祝洪澜 (137)

李佳 李艺 王悦 鲍冬梅 沈丹华 崔恒

人乳头瘤病毒 E7 蛋白检测子宫颈上皮内病变的价值

杨光 陈青 洪颖 郑金榆

【摘要】 目的 探讨人乳头瘤病毒 (HPV) E7 蛋白检测宫颈病变的临床应用价值。方法 选取 180 例高危型 HPV 阳性妇女, 采用免疫细胞化学方法检测宫颈脱落细胞 HPV E7 蛋白。结果 ① 病理高级别宫颈上皮内病变 (HSIL) 及浸润癌组 HPV E7 蛋白阳性率 (77.8%, 56/72) 显著高于低级别宫颈上皮内病变 (LSIL) 组 (52.1%, 25/48; $P=0.003$), 病理 LSIL 组阳性率显著高于宫颈炎组 (26.7%, 16/60; $P=0.007$); ② 对于细胞学为 ASCUS 和 LSIL 的妇女, HPV E7 蛋白诊断 HSIL 及宫颈癌的灵敏度、特异度、阳性预测值及阴性预测值分别为 97.1%、52.1%、58.9% 和 96.2%; ③ HPV E7 蛋白和 TCT 诊断 LSIL 及以上病变的灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值分别为 67.5% vs 51.7%、73.3% vs 58.3%、83.5% vs 71.3%、53.0% vs 37.6%, 除特异度外, E7 蛋白诊断的价值优于 TCT ($P<0.05$)。结论 HPV E7 蛋白在检测宫颈病变, 尤其是在细胞学轻度异常患者的分流中, 具有一定的临床应用价值。

【关键词】 人乳头瘤病毒; E7 蛋白; 宫颈病变; 免疫细胞化学染色法

The application value of HPV E7 oncoprotein on detecting cervical lesions

YANG Guang, CHEN Qing, HONG Ying, ZHENG Jinyu.

(Department of Obstetrics and Gynecology, Drum Tower Hospital Affiliated to Medical College of Nanjing University, Nanjing 210008, China)

【Abstract】 Objectives To evaluate the value of E7 oncoprotein as a method in cervical lesions detection. Methods 180 women with positive high-risk human papillomavirus (HPV) recruited in this study. TCT and HPV E7 protein were detected before colposcopy, final diagnosis was according to pathologic results. Results ① The positive rate of HPV E7 protein test increased along with pathologic grades and positive rate of HSIL. The positive rate of HPV E7 protein in cervical cancer group (77.8% 56/72) was obviously higher than that of LSIL group (52.1% 25/48) ($P=0.003$), also it was much higher in LSIL group compared to that of cervicitis group (26.7% 16/60) ($P=0.007$); ② For women who have ASCUS, LSIL cytology results, the sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value of HPV E7 protein in the diagnosis of HSIL and more severe lesions were 97.1%, 52.1%, 58.9% and 96.2% respectively. ③ The sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value of HPV E7 protein and TCT in the diagnosis of CIN and cervical cancer were 67.5% vs 51.7%, 73.3% vs 58.3%, 83.5% vs 71.3% and 53.0% vs 37.6%, the diagnostic value of HPV E7 protein test was superior to TCT ($P<0.05$). Conclusions HPV E7 protein test has certain application value in cervical lesion detection, especially in the triage of patients with mildly abnormal cytology results.

【Keywords】 human papilloma virus; E7 protein; cervical lesion; immunocytochemistry

Chin J Clin Obstet Gynecol, 2017, 18:128-130

宫颈癌是危害女性健康的主要恶性肿瘤之一。研究显示, 从感染高危型人乳头瘤病毒 (HPV) 引起宫颈病变到发生宫颈癌, 至少需要 5~15 年的时

间, 这为宫颈癌的早期发现和干预提供了有利时机。宫颈癌筛查的目的是识别高风险人群和发现高级别宫颈上皮内病变 (HSIL) 并及时处理^[1]。因此, 如何采用更精准的筛查技术和分流方案、提高宫颈癌筛查的综合效益, 一直是临床关注的问题。当 HPV 持续性感染并与宿主细胞染色体发生整合后, 其癌基因 E6/E7 超量表达的致癌蛋白是诱导宫颈上皮细胞转化并发生癌变的关键因素^[2-3], 检测

doi:10.13390/j.issn.1672-1861.2017.02.010

基金项目: 国家卫计委科教司公益性行业科研专项项目 (201502004); 南京市医学科技发展项目 (YKK14079)

作者单位: 210008 南京 南京大学医学院附属鼓楼医院妇产科 (杨光、陈青、洪颖), 病理科 (郑金榆)

通信作者: 洪颖 Email: hongying@nju.edu.cn

HPV E6/E7 表达产物判断病毒的致癌活性及宫颈癌发生的风险成为近年来研究的热点。目前已有有一些商业化的 HPV E6/E7 mRNA 的检测, 其临床应用价值逐渐被认可, 但检测 HPV E6/E7 蛋白的方法较少。本研究采用免疫细胞化学技术检测宫颈脱落细胞中的 HPV E7 蛋白表达, 结合 TCT 检测和阴道镜术后病理探讨其临床价值。

资料与方法

一、研究对象

选择 2016 年 8 月至 2016 年 10 月在北京大学医学院附属鼓楼医院接受阴道镜 + 宫颈组织病理检查的 180 例妇女 (细胞学 ≥ ASC 伴高危型 HPV-DNA 阳性 117 例; HPV 16/18 阳性 63 例) 为研究对象, 平均年龄 (41.4 ± 9.3) 岁, 其中病理为宫颈炎 (宫颈鳞状上皮增生、化生和挖空细胞形成等) 60 例, 宫颈低级别上皮内病变 (LSIL) 48 例, HSIL 64 例 (24 例 CIN2, 40 例 CIN3) 宫颈浸润癌 8 例。入组标准: ① 有完整宫颈、无盆腔放疗史; ② 非妊娠状态。排除标准: ① 无法采集细胞标本; ② 临床资料不齐全或有误。本研究经本院伦理委员会批准, 所有研究对象均签署知情同意书并自愿参与研究。

二、研究方法

1. 标本采集: 干棉球拭去宫颈表面黏液及分泌物, 在阴道镜配合下, 使用无菌宫颈刷采集宫颈移行区和病变部位的脱落细胞, 放入装有细胞保存液的小瓶内 (美国 Hologic 公司) 供 TCT 检查和 HPV E7 蛋白检测。

2. TCT 检查: 按新柏氏 TCT 要求经自动细胞制片器 (美国 Hologic 公司) 制片后, 由本院专职细胞病理医师团队给出 TBS 分类诊断, 分为正常、不能明确意义的非典型鳞状细胞 (ASCUS)、LSIL 和 HSIL (包括 2 例 ASC-H 和 1 例 LSIL 不能除外

HSIL) 组。

3. 免疫细胞化学染色法检测 HPV E7 蛋白: TCT 检测后的剩余样本按同样方法制片后立即放入 95% 的乙醇中固定 10~60 min, 并风干 20 min 以上后进行 HPV E7 蛋白检测。按照 HPV E7 蛋白检测试剂盒方法 (苏州艾托金生物医药公司) 严格操作。根据染色后宫颈脱落细胞中是否出现棕色染色, 并结合细胞形态学进行判读, 若出现宫颈异型细胞, 一个以上即为阳性。采用 HPV16/18 阳性的 Ca Ski 细胞和 HPV 阴性的 C-33A 细胞作为质控样本。

4. 阴道镜及病理学检查: 由专门从事阴道镜的专家进行检查并获取宫颈组织样本, 标本经 HE 染色后由专业的病理医师给出病理诊断。

三、统计学分析

采用 SPSS 19.0 数据包进行分析, 计数资料采用百分比表示, 采用 χ^2 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、HPV E7 蛋白检测情况

180 例患者中, E7 蛋白阳性 97 例 (53.9%)。其中细胞学正常组、ASCUS 组、LSIL 组和 HSIL 组的阳性比率分别为 38.7% (36/93)、66.7% (46/69)、10/13 和 5/5; 异常组 (ASCUS、LSIL、HSIL) 的阳性率明显高于正常组 ($\chi^2 = 17.841, P < 0.001$)。病理学宫颈炎组、LSIL 组、HSIL 及宫颈癌组 E7 蛋白阳性率分别为 26.7% (16/60)、52.1% (25/48)、77.8% (56/72), HSIL 及宫颈癌组阳性率显著高于 LSIL 组 ($\chi^2 = 8.667, P = 0.003$), LSIL 组阳性率显著高于宫颈炎组 ($\chi^2 = 7.315, P = 0.007$)。

二、HPV E7 蛋白用于细胞学异常的分流价值

180 例患者中, ASCUS 69 例, LSIL 13 例, HPV E7 蛋白分流细胞学轻度异常的价值, 见表 1。

表 1 HPV E7 蛋白辅助宫颈细胞学异常分流的价值

细胞学	总例数	≥ LSIL		< LSIL		灵敏度 (%)	特异度 (%)	+PV (%)	-PV (%)
		例数	HPV E7 蛋白阳性数	例数	HPV E7 蛋白阴性数				
ASCUS/ LSIL	82	57	48	25	17	84.2	68.0	85.7	65.4
ASCUS	69	48	39	21	14	81.3	66.7	84.8	60.9
细胞学	总例数	≥ HSIL		< HSIL		灵敏度 (%)	特异度 (%)	+PV (%)	-PV (%)
		例数	HPV E7 蛋白阳性数	例数	HPV E7 蛋白阴性数				
ASCUS/ LSIL	82	34	33	48	25	97.1	52.1	58.9	96.2
ASCUS	69	29	28	40	22	96.6	55.0	60.9	95.7

注: ≥ LSIL、< LSIL、≥ HSIL、< HSIL 均为病理学分级; +PV、-PV 分别代表阳性预测值、阴性预测值。

三、HPV E7 蛋白与 TCT 的诊断价值比较

180 例患者中, 病理为 LSIL 及以上者 120 例, 其中 E7 蛋白阳性 81 例, 细胞学 ASCUS 及以上 62 例; 病理为宫颈炎 60 例, 其中 E7 蛋白阴性 44 例, 细胞学正常 35 例。E7 蛋白诊断 LSIL 及以上的灵敏度、+PV、-PV 均优于 TCT 检测 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 HPV E7 蛋白和 TCT 的诊断价值比较 (%)

项目	灵敏度	特异度	+PV	-PV
HPV E7 蛋白	67.5	73.3	83.5	53.0
TCT	51.7	58.3	71.3	37.6

讨 论

HPV 导致宫颈癌发生的分子机制尚不十分清楚, 但大量研究已证实, HPV E7 蛋白过度表达是其致癌的关键机制之一^[1]。E7 蛋白能够通过失活 pRb 功能、激活端粒酶等机制干扰细胞周期调控, 诱导细胞过度增殖, 导致细胞的永生性, 促进宫颈癌的发生^[5]。因此, 检测 HPV E7 蛋白理论上能够判断 HPV 是否具有致癌活性。

动物实验表明, E6 基因主要与癌变的晚期阶段有关, 而 E7 基因主要在癌变的早期阶段有关^[4]。本研究显示 E7 蛋白阳性率随 TCT 及病理诊断级别的提高呈递增趋势, 细胞学结果异常组显著高于正常组 ($P < 0.001$), 病理学 LSIL 组显著高于宫颈炎组, HSIL 及宫颈癌组显著高于 LSIL 组 ($P < 0.05$), 提示 HPV E7 蛋白可能在宫颈癌甚至 LSIL 早期即开始发挥作用, 与宫颈上皮内病变及宫颈癌的发生、发展具有密切的关系。

研究显示, HPV E6/E7 mRNA 检测宫颈病变的灵敏度与 HPV DNA 相当, 但特异度和阳性预测值更高^[7]。本研究中, 对于细胞学轻度异常 (ASCUS 和 LSIL) 患者, E7 蛋白分流 HSIL 时的灵敏度、特异度、阳性预测值和阴性预测值分别为 97.1%、52.1%、58.9% 和 96.2%。提示 E7 蛋白可进行分流, 在保证灵敏度的前提下, 也能提高细胞学轻度异常人群联合筛查的阳性预测值和特异度, 减少阴道镜检查数。

本研究还显示, E7 蛋白检测的灵敏度、特异度、阳性预测值和阴性预测值均优于 TCT, 尽管

TCT 使用的标本为短期内重复取样所得, 存在一定的假阴性, 但由于和 HPV E7 蛋白是同一份标本, 所以仍然具有可比性。因大约 85% 的新生宫颈癌发生于欠发达地区^[8], 而其又缺乏专业细胞病理医师和相应设备, E7 蛋白检测要求相对简单, 对这些落后地区也是一种可考虑的办法。宫颈癌筛查和预防新版指南中建议高危型 HPV 初筛后阳性人群采用 HPV 分型检测做进一步分流, 若 HPV16/18 阳性转诊阴道镜, 若其他高危型别阳性则需细胞学再次分流^[9]。然而, 由于 HPV 分型的检测靶点 L1 基因片段在病毒整合时会丢失及短期内多次重复取样会造成细胞学检查的假阴性, 该分流管理方法的准确性值得商榷。HPV E6/E7 mRNA 或蛋白检测, 则为 HPV 初筛方案提供了一种可能的理想分流办法。

综上所述, HPV E7 蛋白检测表现了较高的灵敏度和特异度, 在宫颈病变检测尤其是细胞学轻度异常者的分流中具有较好的应用价值。

参 考 文 献

- [1] Saslow D, Solomon D, Lawson HW, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *Am J Clin Pathol*. 2012, 137: 516-542.
- [2] Yagawa T, Kiyono T. Molecular mechanisms of cervical carcinogenesis by high-risk human papillomaviruses: novel functions of E6 and E7 oncoproteins. *Rev Med Virol*. 2009, 19: 97-113.
- [3] Ghittori R, Accardi R, Hasan U, et al. The biological properties of E6 and E7 oncoproteins from human papillomaviruses. *Virus Genes*. 2010, 40: 1-13.
- [4] Marisawa-Saito M, Kiyono T. Basic mechanisms of high-risk human papillomavirus-induced carcinogenesis: roles of E6 and E7 proteins. *Cancer Sci*. 2007, 98: 1505-1511.
- [5] Wang J, Sangath A, Raychandhuri P, et al. Both E6 and E7 are regulated by the ubiquitin proteasome pathway in HPV-containing cervical tumor cells. *Oncogene*. 2001, 20: 4740-4749.
- [6] Song S, Pitot H, Lambert PF. The human papillomavirus type 16 E6 gene alone is sufficient to induce carcinomas in transgenic animals. *J Virol*. 1999, 73: 5887-5893.
- [7] Heddle J, Iftner T. A review of the clinical performance of the Aptima HPV assay. *J Clin Virol*. 2016, 76 (Suppl 1): S40-S48.
- [8] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2015, 65: 87-108.
- [9] 薛凤霞, 刘宏图, 刘朝晖, 等. 女性下生殖道人乳头瘤病毒感染诊治专家共识. *中国实用妇科与产科杂志*. 2015, 31: 894-897.

(收稿日期: 2016-11-28)