

- [6] Datta S, Wattal C, Goel N, et al. A ten year analysis of multi-drug resistant blood stream infections caused by *Escherichia coli* & *Klebsiella pneumoniae* in a tertiary care hospital[J]. Indian J Med Res, 2012, 135(6): 907-912.
- [7] Deen J, Von Seidlein L, Andersen F, et al. Community-acquired bacterial bloodstream infections in developing countries in South and Southeast Asia: a systematic review[J]. Lancet Infect Dis, 2012, 12(6): 480-487.
- [8] Lai CC, Chen YH, Lin SH, et al. Changing aetiology of healthcare-associated bloodstream infections at three medical centres in Taiwan, 2000–2011[J]. Epidemiol Infect, 2014, 142(10): 2180-2185.
- [9] 徐丽慧, 王贤军, 吴盛海. 5 313 份血培养结果的阳性总结分析[J]. 中国卫生检验杂志, 2016, 3(26): 437-439.
- [10] 严佳斌, 马蔡昀. 2012–2014 年住院病人血培养阳性标本病原菌分布及耐药性分析[J]. 中国病原生物学杂志, 2015, 12(10): 1136-1139.
- [11] Dinakaran V, John L, Rathinavel AA, et al. Prevalence of bacteria in the circulation of cardiovascular disease patients, madurai, India [J]. Heart Lung and Circulation, 2012, 21(5): 281-283.
- [12] 白书媛, 闵嵘, 张丽丽, 等. 某三级医院连续 4 年血培养分离菌构成及耐药性[J]. 中国感染控制杂志, 2014, 13(2): 85-88.
- [13] De Francesco MA, Ravizzola G, Peroni L, et al. Prevalence of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* in an Italian hospital[J]. J Infect Public Health, 2013, 6(3): 179-185.
- [14] 张晓玲. 多重耐药鲍曼不动杆菌治疗药物的研究进展[J]. 医学综述, 2013, 19(21): 3968-3970.
- [15] 姜森, 徐元宏, 苏菲. 继发性免疫缺陷患者葡萄球菌血流感染 70 例临床及病原菌分析[J]. 中国感染与化疗杂志, 2015, 1(1): 11-16.
- [16] 张保荣, 刘根焰, 文怡, 等. 血培养检出病原菌的分布及耐药性分析[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2015, 35(6): 878-883.
- [17] Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, et al. Guidelines for treatment of candidiasis[J]. Clin Infect Dis, 2004, 38(2): 161-189.
- [18] Ge Y, Liu XQ, Xu YC, et al. Blood collection procedures influence contamination rates in blood culture: a prospective study[J]. Chin Med J, 2011, 124(23): 4002-4006.

(收稿日期: 2016-10-13 修回日期: 2016-12-14)



人乳头瘤病毒 E6/E7 mRNA 检测对宫颈病变筛查的意义

李 晶, 陈晓娟, 贝 宏

(广东省深圳市龙华区人民医院 518109)

摘 要:目的 探讨检测人乳头瘤病毒(HPV)E6/E7 mRNA 在宫颈病变筛查中的临床价值。方法 选取 2015 年 1 月至 2016 年 3 月经液基薄层细胞检测为慢性宫颈炎且 HPV DNA 呈阳性患者 164 例为研究对象, 采集宫颈脱落细胞行 HPV E6/E7 mRNA 检测, 并行组织病理学检验。以病理学结果为金标准, 观察 HPV E6/E7 mRNA 检测在宫颈病变筛查中的价值。结果 HPV E6/E7 mRNA 检测结果显示, 63 例呈阴性, 101 例呈阳性, 阳性率为 61.59%, 特异度为 54.72%, 灵敏度为 91.38%, 阴性预测值为 92.06%, 阳性预测值为 52.48%。慢性宫颈炎患者、宫颈上皮内瘤变(CIN) I 患者、CIN II 患者及 CIN III 患者 HPV E6/E7 mRNA 阳性率分别为 47.17%、80.00%、93.75%、90.91%, 慢性宫颈炎患者 HPV E6/E7 mRNA 阳性率显著低于 CIN I 患者、CIN II 患者及 CIN III 患者, 差异有统计学意义($P < 0.05$); CIN I 患者、CIN II 患者及 CIN III 患者 HPV E6/E7 mRNA 阳性率组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 HPV E6/E7 mRNA 检测具有较高灵敏度及特异度, 能对慢性宫颈炎及 CIN 患者进行有效鉴别, 在宫颈病变筛查中有确切价值。

关键词: 宫颈病变; 人乳头瘤病毒; 宫颈癌; HPV E6/E7 mRNA

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2017.10.048

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2017)10-1415-02

宫颈癌在临床中具有较高发病率, 是常见妇科恶性肿瘤。相比于其他恶性肿瘤, 宫颈癌具有病因明确, 可早期预防等特点, 且近年来由于宫颈细胞学筛查在临床中广泛运用, 该病发病率及患者死亡率有显著下降^[1]。HPV 在宫颈癌发生、发展中起到重要参与作用, 对 HPV 进行检测, 是目前宫颈病变筛查的重要方法。E6/E7 作为 HPV 的致癌基因片段, 能够对 p53、pRb 产生抑制作用, 从而促进细胞无规则生长。HPV E6/E7 mRNA 检测在宫颈病变筛查中的价值一直是临床研究的热点。本研究采集 164 例患者标本予以分析, 探讨了 HPV E6/E7 mRNA 检测的临床意义, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2015 年 1 月至 2016 年 3 月经液基薄层细胞检测为慢性宫颈炎且 HPV DNA 呈阳性患者 164 例为研究对象, 年龄 20~76 岁, 平均年龄(47.28±4.52)岁, 均有性生活史。纳入标准: 无宫颈手术史; 无盆腔放射治疗史; 3 d 内无性生活及阴道冲洗、用药史; 病历资料完整。排除标准: 妊娠期患者; 恶性肿瘤患者; 有宫颈上皮不典型增生(CIN)及免疫抑制治疗史者; 经期内患者。

1.2 方法 选择窥阴器将宫颈充分暴露, 在宫颈口插入宫颈脱落细胞专用采样刷, 旋转 3~5 周, 停留 10 s 后取出, 将采集

细胞涮洗在专用取样瓶中。所有样本以 3000 r/min 速度离心 5 min, 去上清液, 以 2 mL 蒸馏水清洗, 再次离心后, 去上清液。将 3 μ L 蛋白酶 K 与 300 μ L 裂解剂加入, 吹打混匀, 在 65 $^{\circ}$ C 恒温箱中放置 1 h, 期间进行 2 次震荡, 得到裂解液。选择美国 Diacarta Inc 提供的宫颈稳态试剂盒对 HPV E6/E7 mRNA 予以检测, 具体操作严格按试剂盒说明书进行。检测结果经计算机软件转换为拷贝值。所有患者均接受阴道镜检查, 对宫颈情况予以观察, 于图像异常区域取宫颈活体组织行病理学检验, 若镜下为正常转化区, 则分别于 3、6、9、12 点处取宫颈活体组织行病理学检验。

1.3 诊断标准^[2] 根据计算机软件显示拷贝值对 HPV E6/E7 mRNA 检测结果进行判定, 拷贝值 ≥ 1 为阳性。病理学检验结果由 2 名具有丰富经验医师进行判定, 诊断分为: 慢性宫颈炎、CIN I、CIN II、CIN III 及鳞癌。

1.4 统计学处理 选择 SPSS20.0 软件对数据进行统计学处理, 计数资料比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 检测结果 HPV E6/E7 mRNA 检测结果显示, 63 例呈阴性, 101 例呈阳性, 阳性率为 61.59% (101/164)。组织病理学检验结果显示, 106 例为慢性宫颈炎, 58 例为 CIN (CIN I 20 例, CIN II 16 例, CIN III 22 例); HPV E6/E7 mRNA 检测呈阴性患者经组织病理学检验证实有 5 例为 CIN。HPV E6/E7 mRNA 检测特异度为 54.72% (58/106), 灵敏度为 91.38% (53/58), 阴性预测值为 92.06% (58/63), 阳性预测值为 52.48% (53/101)。

2.2 不同病理分型患者 HPV E6/E7 mRNA 阳性率 慢性宫颈炎患者、CIN I 患者、CIN II 患者及 CIN III 患者 HPV E6/E7 mRNA 阳性率分别为 47.17%、80.00%、93.75%、90.91%, 慢性宫颈炎患者 HPV E6/E7 mRNA 阳性率显著低于 CIN I 患者、CIN II 患者及 CIN III 患者, 差异有统计学意义 (χ^2 值分别为 7.270、12.117、14.066, $P < 0.05$); CIN I 患者、CIN II 患者及 CIN III 患者 HPV E6/E7 mRNA 阳性率组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。

表 1 不同病理分型患者 HPV E6/E7 mRNA 阳性率对比			
病理分型	n	HPV E6/E7 mRNA 阳性例数(n)	阳性率(%)
慢性宫颈炎	106	50	47.17
CIN I	20	16	80.00
CIN II	16	15	93.75
CIN III	22	20	90.91

3 讨 论

宫颈癌是妇科高发恶性肿瘤, 对女性健康及生活质量有极大危害, 已成为严重公共卫生问题。研究发现, HPV 持续感染是导致宫颈癌发生最主要因素^[3-4]。有学者指出, HPV 在进入机体后, 可长时间潜伏, 多数感染患者可经自身免疫系统自行清除, 5%~10% 的高危持续感染患者可由慢性宫颈疾病发展为宫颈癌^[5]。高危 HPV 致癌过程较为缓慢, 其原因为恶性肿瘤发展需要 E6 及 E7 癌基因在 HPV 基因组中表达, E6 通过对抑癌基因 p53 进行抑制, 可促进不规则细胞生长, E7 同 pRb 结合后, 能减弱其抑癌基因活性, 并释放 E2F1, 从而加快

细胞增殖, 导致宿主细胞癌变。另有报道发现, E6 蛋白能够同 PDZ 蛋白结合, 使后者降解, 而 PDZ 蛋白水平降低被证实是宫颈癌发生危险因素^[6]。

E6 及 E7 基因的转录产物 E6/E7 mRNA 能对癌基因活性予以反映, 在宫颈癌早期筛查中具有较高价值。有学者对 301 例宫颈病变患者进行研究后发现, 在宫颈鳞状细胞癌及宫颈癌前病变患者中, HPV E6/E7 mRNA 特异性及阳性预测值显著高于 HPV DNA, 且慢性宫颈炎 HPV E6/E7 mRNA 阳性率显著低于宫颈上皮内瘤变患者^[7]。本研究对 164 例 HPV DNA 呈阳性的慢性宫颈炎患者进行 HPV E6/E7 mRNA 检测, 其特异度、灵敏度、阴性预测值及阳性预测值分别为 54.72%、91.38%、92.06%、52.48%, 结果同相关文献报道相符^[8]。且本研究结果显示, CIN I、II、III 患者 HPV E6/E7 mRNA 阳性率均显著较慢性宫颈炎患者高 ($P < 0.05$), 提示 HPV E6/E7 mRNA 检测能对不同病理分型的宫颈病变进行鉴别。有学者认为, 除定性检测外, 对 HPV E6/E7 mRNA 进行定量检测, 也可对病变程度予以反映, 从而为临床诊治提供参考依据^[9]。

综上所述, HPV E6/E7 mRNA 同宫颈病变有密切相关性, 对其予以检测, 可反映病变严重程度, 在宫颈癌筛查、预防以及治疗中, 具有重要价值。但本研究纳入样本量少, 结果还需更多大样本前瞻性研究进一步探讨。

参考文献

[1] 黄宝英, 周伦顺, 富显果, 等. HPV E6/E7 mRNA 检测对宫颈癌筛查意义的初步评价[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2013, 20(14): 1061-1064.

[2] 沈铿, 崔恒, 丰有吉. 常见妇科恶性肿瘤诊治指南[M]. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 20.

[3] 张生枝, 邵华江, 马建婷. 人乳头瘤病毒 E6/E7 mRNA 检测在宫颈病变筛查中的应用价值[J]. 中国实验诊断学, 2014, 18(4): 582-585.

[4] 杜伟平, 李颖, 李芳芹. 人乳头瘤病毒高危型感染与宫颈癌的研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36(7): 967-969.

[5] 蔡玉群, 万惠卿, 郭巧珍, 等. 高危型人乳头瘤病毒感染作为宫颈癌初筛的价值分析[J]. 肿瘤防治研究, 2015, 42(6): 610-613.

[6] 潘登华, 何融泉, 韦康来, 等. 人乳头状病毒 E6 蛋白与宫颈癌关系的研究进展[J]. 医学研究生学报, 2014, 27(11): 1229-1232.

[7] 李剑, 曲芃芃. HPV E6/E7 mRNA 与 HPV DNA 检测在宫颈癌早期筛查中的临床价值[J]. 天津医药, 2016, 44(4): 466-469.

[8] 周星, 刘丽华, 张金库, 等. 宫颈脱落细胞 HPV E6/E7 mRNA、HR-HPV DNA 在宫颈病变筛查中的应用[J]. 山东医药, 2014, 54(6): 54-56.

[9] 蒙志平, 黎勇明, 杨玲, 等. HPV DNA 和 HPV E6/E7 mRNA 检测在宫颈癌筛查中的应用价值探讨[J]. 实用临床医药杂志, 2016, 20(11): 76-79.