

• 论 著 •

TAP 与 HPV E6/E7、TCT 联合应用在不同年龄段宫颈癌筛查中的价值及与组织病理学诊断的一致性

王亚通¹, 许 丹¹, 刘文旺², 张东霞¹, 袁玉亮^{1△}

1. 中国中医科学院广安门医院南区检验科, 北京 102627; 2. 北京市中西医结合医院检验科, 北京 100039

摘 要:目的 探讨肿瘤异常蛋白(TAP)与人乳头瘤病毒(HPV)E6/E7、液基薄层细胞学检查(TCT)联合用于不同年龄段宫颈癌筛查中的价值及与组织病理学诊断的一致性。方法 将于中国中医科学院广安门医院南区进行宫颈癌筛查的 126 例患者纳入研究。根据病理学检查结果, 确诊为宫颈癌的 57 例患者作为宫颈癌组, 69 例非宫颈癌的宫颈炎症患者作为对照组。对纳入研究对象进行 TAP 与 HPV E6/E7 检测及 TCT。采用 Logistic 回归模型得到 3 种方法联合用于宫颈癌筛查的新变量方程, 绘制受试者工作特征(ROC)曲线并分析各种方法单独及联合用于宫颈癌筛查的价值。结果 TAP、HPV E6/E7 及 TCT 联合用于宫颈癌筛查的新预测变量方程为 $\text{Log}(P)=0.612\text{TAP}+0.631\text{HPV E6/E7}+0.628\text{TCT}+0.734$ 。TAP、HPV E6/E7 及 TCT 单独及联合用于宫颈癌筛查的曲线下面积(AUC)均大于 0.85, 其中多种方法联合用于宫颈癌筛查的价值明显高于各方法单独使用($P<0.05$)。>40~50 年龄段患者 TAP、HPV E6/E7 检测、TCT 结果与组织病理学诊断的一致性均高于 90%, 且明显高于其他年龄段($P<0.05$)。结论 TAP 与 HPV E6/E7、TCT 联合用于筛查宫颈癌的 AUC 明显高于各指标单独应用, 其中>40~50 岁年龄段与组织病理学诊断的一致性最高。

关键词:肿瘤异常蛋白; 人乳头瘤病毒 E6/E7; 液基薄层细胞学检查; 不同年龄段; 宫颈癌; 组织病理学

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.13.022

中图法分类号:R737.33

文章编号:1673-4130(2022)13-1644-04

文献标志码:A

The value of combined detection of TAP, HPV E6 / E7 and TCT in cervical cancer screening in different ages and its consistency with histopathological diagnosis

WANG Yatong¹, XU Dan¹, LIU Wenwang², ZHANG Dongxia¹, YUAN Yuliang^{1△}

1. Department of Clinical Laboratory, Guang'anmen Hospital South Area, Chinese Academy of Traditional Chinese Medicine, Beijing 102627, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Beijing Integrated Traditional Chinese And Western Medicine Hospital, Beijing 100039, China

Abstract: Objective To investigate the value of tumor abnormal protein (TAP) combined with human papillomavirus (HPV) E6/E7 and thinprep cytologic test (TCT) in cervical cancer screening in different age groups and its consistency with histopathological diagnosis. **Methods** A total of 126 patients who underwent cervical cancer screening at Guang'anmen Hospital South Area of the Chinese Academy of Chinese Medical Sciences were enrolled in the study. According to the results of pathological examination, 57 patients diagnosed with cervical cancer were enrolled as the cervical cancer group, and 69 patients with cervical inflammation and without cervical cancer were enrolled as the control group. TAP and HPV E6/E7 detection and TCT were performed for the people in the study. The Logistic regression model was used to obtain a new variable equation for cervical cancer screening by combining three methods, and the ROC curve was drawn to analyze the value of each method alone and in combination for cervical cancer screening. **Results** The new variable equation for predicting cervical cancer using TAP, HPV E6/E7 and TCT is $\text{Log}(P)=0.612\text{TAP}+0.631\text{HPV E6/E7}+0.628\text{TCT}+0.734$. The AUC of cervical cancer predicted by TAP, HPV E6/E7 and TCT alone and in combination was greater than 0.85. The value of multiple methods combined for cervical cancer screening was significantly higher than that of each method alone ($P<0.05$). The consistency of TAP, HPV E6/E7 and TCT with histopathological diagnosis in patients aged >40—50 was higher than 90%, and the consistency of each index in patients aged >40—50 was significantly higher than that in other age groups ($P<0.05$). **Conclusion** The AUC of combined detection of TAP, HPV E6/E7 and TCT in screening cervical cancer is significantly higher than that of each index used alone, and the consistency with histopathological diagnosis in

>40—50 age group is the highest.

Key words: tumor abnormal protein; human papillomavirus E6/E7; thinprep cytologic test; different age groups; cervical cancer; histopathology

宫颈癌是现阶段临床中较为常见的女性恶性肿瘤,其临床发病率居于全球女性恶性肿瘤的第 4 位^[1]。有研究显示,目前我国宫颈癌的死亡率和发病率呈逐年增高趋势。现阶段宫颈癌对我国女性造成严重威胁,目前宫颈癌的临床防治已成为重要的研究内容^[2]。一般情况下,宫颈癌可通过早期预防和筛查,从而得到及时地干预,可显著提高患者临床疗效^[3]。在宫颈癌的发生和发展过程中,高危型人乳头瘤病毒(HPV)持续性感染是重要的影响因素^[4]。肿瘤异常蛋白(TAP)是肿瘤领域近年来的研究热点,有研究指出肺癌、乳腺癌、胃癌等多种肿瘤的发生、发展过程和 TAP 关系密切^[5]。有学者指出,HPV 感染后会导致体内致癌基因 E6、E7 转录表达,释放出的蛋白在宫颈癌的发生和发展过程中扮演重要角色^[6]。液基薄层细胞学检查(TCT)是目前临床中最为常见的宫颈癌筛查方案,随着涂片质量的不断优化其临床诊断效能显著提升^[7]。但目前 TAP 与 HPV E6/E7、TCT 联合检测在不同年龄段宫颈癌筛查中的价值仍鲜有报道,因此本研究以在中国中医科学院广安门医院南区进行宫颈癌筛查的患者作为研究对象,分析了 TAP 与 HPV E6/E7、TCT 联合检测在不同年龄段宫颈癌筛查中的价值及与组织病理学诊断的一致性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将中国中医科学院广安门医院南区收治的行宫颈癌筛查的 126 例患者纳入研究。其中,经病理学检查确诊为宫颈癌的患者 57 例作为宫颈癌组,69 例非宫颈癌的宫颈炎症患者作为对照组。宫颈癌组:年龄 30~78 岁、平均(46.39±11.92)岁,产次(1.82±0.23)次,初次性生活年龄(19.83±2.19)岁;对照组:年龄 30~75 岁、平均(47.01±12.19)岁,产次(1.81±0.31)次,初次性生活年龄(19.91±2.25)岁。两组患者年龄、产次、初次性生活年龄等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经中国中医科学院广安门医院南区伦理委员会审批通过。纳入研究者对本研究知情同意并签署知情同意书。纳入标准:有性生活史且年龄≥30 岁。排除标准:(1)离分娩结束时间小于 42 d;(2)经期或经期阴道流血患者;(3)有急性生殖系统炎症;(4)有盆腔放射性接触史;(5)合并严重宫颈息肉、宫颈糜烂;(6)有子宫切除史及宫颈手术史。

1.2 方法 纳入研究者入组后采集空腹指尖血后均匀涂片于玻片,置于 18~25 ℃ 环境下的工作台自然风干。采用 TAP 检测试剂盒进行检测,并利用 TAP 监测系统图像分析仪对 TAP 凝聚形态进行分析,计算覆盖面积。选用美国豪洛捷公司(Hologic)Aptima

E6/E7 mRNA 检测试剂盒检测 14 种高危型 HPV (16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、66、68)。用细胞采样器在充分暴露宫颈后沿宫颈管移行带顺时针转动,保存液对刷头洗刷 10 次,利用美国 Hologic 公司新柏氏液基细胞学系统进行制片,人工染色;病理医师对 TCT 结果进行判读,若未见恶性肿瘤细胞及上皮内病变则判定为阴性,若出现鳞癌、高级别鳞状上皮内瘤变、低级别鳞状上皮内瘤变、不典型鳞状细胞则判定为阳性。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件进行数据分析。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;采用 Logistic 回归模型建立多个方法联合诊断宫颈癌的预测变量方程;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析各方法单独及联合用于宫颈癌筛查的价值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各方法筛查宫颈癌的情况 采用 TAP、HPV E6/E7 及 TCT 筛查宫颈癌的阳性例数分别为 58 例、56 例及 61 例,见表 1。

表 1 各指标预测宫颈癌的结果(n)

方法	病理检查阳性($n=57$)		病理检查阴性($n=69$)	合计
TAP				
阳性	50	8	58	
阴性	7	61	68	
HPV E6/E7				
阳性	49	7	56	
阴性	8	62	70	
TCT				
阳性	51	10	61	
阴性	6	59	65	

2.2 各方法联合用于宫颈癌筛查 TAP、HPV E6/E7 及 TCT 联合用于宫颈癌筛查的新预测变量方程为 $\text{Log}(P) = 0.612\text{TAP} + 0.631\text{HPV E6/E7} + 0.628\text{TCT} + 0.734$,见表 2。

表 2 Logistic 回归模型建立各方法联合用于宫颈癌筛查的新预测变量方程

指标	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI	
						下限	上限
TAP	0.612	0.213	8.256	0.004	1.844	1.215	2.800
HPVE6/E7	0.631	0.205	9.474	0.002	1.879	1.258	2.809
TCT	0.628	0.224	7.860	0.005	1.874	1.208	2.907
常数项	0.734	0.129	32.375	<0.001	2.083	1.618	2.683

2.3 各方法单独及联合应用预测宫颈癌的价值 采用 TAP、HPV E6/E7 及 TCT 单独及联合用于宫颈癌筛查的 ROC 曲线的曲线下面积(AUC)均大于 0.85,其中多种方法联合使用的筛查价值明显高于各方法单独使用($P<0.05$),见表 3。

2.4 不同年龄段患者 TAP、HPV E6/E7 检测、TCT 结果与组织病理学诊断的一致性 $>40\sim 50$ 年龄段患者 TAP、HPV E6/E7 检测、TCT 结果与组织病理学诊断的一致性均高于 90%,且 $>40\sim 50$ 年龄段患者的各指标检测结果一致性明显高于其他年龄段

段($P<0.05$),见表 4。

表 3 各方法单独及联合用于宫颈癌筛查的价值					
指标	AUC	SE	P	95%CI	
				下限	上限
TAP	0.901	0.029	<0.001	0.844	0.958
HPV E6/E7	0.911	0.028	<0.001	0.856	0.966
TCT	0.877	0.033	<0.001	0.812	0.941
联合检测	0.942	0.026	<0.001	0.891	0.993

表 4 不同年龄段患者 TAP、HPV E6/E7 检测、TCT 结果与组织病理学诊断的一致性

年龄段	组织病理学诊断阳性(n)	TAP		HPV E6/E7		TCT	
		阳性数(n)	符合率(%)	阳性数(n)	符合率(%)	阳性数(n)	符合率(%)
30~40 岁	11	7	63.64	10	90.91	9	81.82
>40~50 岁	23	21	91.30	21	91.30	22	95.65
>50 岁~60 岁	14	9	64.29	13	92.86	11	78.57
>60 岁	9	3	33.33	5	55.56	7	77.78

3 讨 论

宫颈癌是目前临床中常见的妇科恶性肿瘤,有研究指出我国每年的新发宫颈癌患者占全球的 30%左右^[8]。临床采取及时、有效的筛查手段对患者进行宫颈癌的筛查具有十分重要的意义。现阶段临床医师主要以宫颈脱落细胞学检查作为最广泛、最基本的宫颈癌筛查方法,但有研究结果显示,采用常规的宫颈脱落细胞学检查的假阴性率相对较高,容易导致患者漏诊,错过最佳的干预时机^[9]。现阶段大量研究证实,采用 TCT 检查对宫颈癌进行筛查可有效降低宫颈癌的病死率,有助于给予患者及时的干预,提高患者预后及生活质量^[10]。高危型 HPV 筛查可有效筛查出宫颈癌高危患者,具有较高的临床应用价值^[11]。

本研究显示,采用 TAP、HPV E6/E7 及 TCT 筛查宫颈癌的阳性例数分别为 58 例、56 例及 61 例。进一步采用 Logistic 回归模型建立 3 种方法联合用于宫颈癌筛查的新变量方程: $\text{Log}(P) = 0.612\text{TAP} + 0.631\text{HPV E6/E7} + 0.628\text{TCT} + 0.734$ 。分析各方法单独及联合用于宫颈癌筛查的价值:采用 TAP、HPV E6/E7 及 TCT 单独及联合用于宫颈癌筛查的 AUC 均大于 0.85,其中 3 种方法联合用于宫颈癌筛查的价值明显高于各方法单独应用。对不同年龄段的患者各方法筛查宫颈癌与病理学检查的一致性进行分析,发现 $>40\sim 50$ 年龄段的患者 TAP、HPV E6/E7 检测、TCT 结果与组织病理学诊断的一致性均高于 90%,且 $>40\sim 50$ 年龄段患者的各方法检测结果与组织病理学诊断的一致性明显高于其他年龄段($P<0.05$)。目前,TCT 是较为主流的宫颈细胞学筛查方法,但其在临床应用中可能出现假阴性,且

其临床诊断结果多依靠病理科医师的临床经验。有学者指出,宫颈癌细胞形态异常多在晚期病变患者才有明显表现,因此对宫颈癌患者的早期诊断和评估时受到一定的限制^[12]。有学者指出,采用其他检测指标与 TCT 联合应用可有效弥补该方案的不足,具有较高的应用价值^[13]。研究发现,当组织出现明显的恶性病变后,会导致细胞内部糖苷酶等糖基化修饰酶、糖基转移酶等多种酶活性显著降低,并诱发细胞表面糖蛋白结构变化,增加 N-联聚糖分支,并大量合成和释放 TAP,当外周循环系统中 TAP 水平升高后会显著降低细胞黏附性,因此易出现肿瘤转移和浸润^[14]。有研究显示,若外周血呈现 TAP 阳性后多提示患者存在潜在的恶性肿瘤发生风险,因此在临床中可作为宫颈癌、卵巢癌等起病隐匿、发病率高的妇科肿瘤的筛查指标^[15]。相较于常规的血清肿瘤标志物,TAP 检查时仅需采集少量末梢血,利用载玻片进行检测,观察末梢血凝聚颗粒覆盖情况。其中树枝状、雪花状或年轮状形态多为阴性结果,阴性结果主要特征为颗粒间存在特征性的网格状花纹;而团块、类圆形等凝聚状态多为阳性结果,其典型性较强并伴随出现少量黑色颗粒附着。

综上所述,TAP 与 HPV E6/E7、TCT 联合用于筛查宫颈癌的 AUC 显著高于各方法单独应用,用于 $>40\sim 50$ 年龄段人群宫颈癌筛查的结果与组织病理学诊断的一致性最高。但本研究临床样本数量相对较少,且并未对患者进行长期随访追踪,还有待后续深入研究。

参考文献

[1] KUMAGAI K,TAKANASHI M,OHNO S I,et al. WA-

- PL induces cervical intraepithelial neoplasia modulated with estrogen signaling without HPV E6/E7[J]. *Oncogene*, 2021, 40(21):1-12.
 - [2] BIRON V L, MORRIS K, ANDRE I, et al. Detection of human papillomavirus type 16 in oropharyngeal squamous cell carcinoma using droplet digital polymerase chain reaction[J]. *Cancer*, 2019, 122(10):1544-1551.
 - [3] RATAJ O, HAEDICKE-JARBOUI J, STUBENRAUCH F, et al. Brd4 inhibition suppresses HPV16 E6 expression and enhances chemoresponse; a potential new target in cervical cancer therapy[J]. *Int J Cancer*, 2019, 144(9):2330-2338.
 - [4] 颢佳,王彩云,杨秀梅,等. 聚焦超声对宫颈高级别鳞状上皮内病变患者宫颈局部微环境的影响[J]. *中南医学科学杂志*, 2020, 48(2):187-190.
 - [5] BEATY B T, COSPER P F, BERIWAL S, et al. Why de-intensification is not possible in HPV-associated cervical cancer[J]. *Semin Radiat Oncol*, 2021, 31(4):339-348.
 - [6] SHI L, ZHANG D, TAM S, et al. Novel HPV-E7 immune modulators to activate HPV-specific T cells to eliminate cervical cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(15):e18027.
 - [7] 王蕊. TCT 与阴道镜下宫颈活检在宫颈癌诊断中的应用研究进展[J]. *医学理论与实践*, 2019, 32(7):975-977.
 - [8] ILISIU M B, HASHIM D, ANDREASSEN T, et al. HPV testing for cervical cancer in Romania: high-risk HPV prevalence among ethnic subpopulations and regions[J]. *Ann Glob Health*, 2019, 85(1):89.
 - [9] LEUNG T, TANG H, SIU M, et al. CD71⁺ population enriched by HPV-E6 protein promotes cancer aggressiveness and radioresistance in cervical cancer cells[J]. *Mol Cancer Res*, 2019, 17(9):1867-1880.
 - [10] JRADI H, BAWAZIR A. Knowledge, attitudes, and practices among Saudi women regarding cervical cancer, human papillomavirus (HPV) and corresponding vaccine[J]. *Vaccine*, 2019, 37(3):530-537.
 - [11] 白乘源, 单国平, 程晓龙, 等. 宫颈鳞癌术后放疗保留卵巢功能的剂量评估[J]. *中南医学科学杂志*, 2021, 49(4):406-409.
 - [12] REES C P, BRHLIKOVA P, POLLOCK A M. Will HPV vaccination prevent cervical cancer[J]. *J R Soc Med*, 2020, 113(2):930.
 - [13] MADHIVANAN P, BOKULICH N A, COUDRAY M, et al. Composition of the vaginal microbiome associated with high risk HPV infection and increased risk for cervical cancer[J]. *Cancer Epidem Biomar*, 2020, 29(3):696.
 - [14] KLOPP A H, HEDGE V, COURT K, et al. Immunoreactivity to HPV antigens during radiation therapy in cervical cancers[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2020, 108(3):e548.
 - [15] ROJO-LEON V, GARCIA C, VALENCIA C, et al. The E6/E7 oncogenes of human papilloma virus and estradiol regulate hedgehog signaling activity in a murine model of cervical cancer[J]. *Exp Cell Res*, 2019, 381(2):311-322.
-
- (收稿日期:2021-10-22 修回日期:2022-03-19)
- (上接第 1643 页)
- [11] FISHER W R. Heterogeneity of plasma low density lipoproteins manifestations of the physiologic phenomenon in man[J]. *Metabolism*, 1983, 32(3):283-291.
 - [12] MOORADIAN A D. Dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus[J]. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, 2009, 5(3):150-159.
 - [13] LIM Y, YOO S, LEE S A, et al. Apolipoprotein B is related to metabolic syndrome independently of low density lipoprotein cholesterol in patients with type 2 diabetes[J]. *Endocrinol Metab (Seoul)*, 2015, 30(2):208-215.
 - [14] 林杰, 陈力平, 孔维菊, 等. 2 型糖尿病患者血清小而密 LDL 胆固醇水平、脂类代谢紊乱情况以及胰岛素治疗对脂类代谢的影响[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2013, 29(12):1021-1025.
 - [15] DUVILLARD L, FLORENTIN E, LIZARD G, et al. Cell surface expression of LDL receptor is decreased in type 2 diabetic patients and is normalized by insulin therapy[J]. *Diabetes Care*, 2003, 26(5):1540-1544.
 - [16] 《中国成人血脂异常防治指南》修订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南(2016 年修订版)[J]. *中国循环杂志*, 2016, 31(10):937-953.
 - [17] 李建军. 全面强化血脂管理可进一步减少心血管残余风险[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2020, 22(7):673-674.
 - [18] HE S, WANG S, CHEN X, et al. Higher ratio of triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol may predispose to diabetes mellitus; 15-year prospective study in a general population[J]. *Metabolism*, 2012, 61(1):30-36.
 - [19] MELLOR D D, GEORGIOUSOPOULOU E N, D'CU NHA N M, et al. Association between lipids and apolipoproteins on type 2 diabetes risk; moderating effects of gender and polymorphisms; the ATTICA study[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2020, 30(5):788-795.
 - [20] KILGORE M, MUNTNER P, WOOLLEY J M, et al. Discordance between high non-HDL cholesterol and high LDL-cholesterol among US adults[J]. *J Clin Lipidol*, 2014, 8(1):86-93.
 - [21] 丁丽, 郭炫, 张志峰, 等. 非高密度脂蛋白胆固醇与 2 型糖尿病的相关性[J]. *西安交通大学学报(医学版)*, 2011, 32(2):261-263.
 - [22] 马亮, 袁源, 姜永玮, 等. 2 型糖尿病患者载脂蛋白 E 基因多态性与心肌梗死的相关性[J]. *中华检验医学杂志*, 2021, 44(10):926-930.
 - [23] KING R I, FLORKOWSKI C M, YEO J, et al. What is the best predictor of the atherogenic LDL subclass phenotype 'pattern B' in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Ann Clin Biochem*, 2011, 48(Pt 2):166-169.
 - [24] 张甜甜, 安军, 李伟, 等. 2 型糖尿病患者小而密低密度脂蛋白与其冠状动脉病变严重程度相关性研究[J]. *心血管病学进展*, 2021, 42(5):470-475.
- (收稿日期:2021-10-26 修回日期:2022-03-18)