

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.05.017

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.05.017>

高危型 HPV E6/E7 mRNA 在不同年龄段宫颈病变筛查中的应用价值

黄美园, 杨珍玉, 邓爽, 陈栋良

(中南大学湘雅医学院附属株洲医院病理科, 湖南 株洲 412007)

[摘要] 目的: 探讨高危型HPV E6/E7 mRNA检测在女性不同年龄段宫颈病变筛查中的临床诊断价值。方法: 选取2014年2月至2018年12月在株洲市中心医院妇科门诊行宫颈液基细胞学检测结果为未明确意义的非典型鳞状上皮细胞(atypical squamous cells of undetermined significance, ASCUS)或ASCUS以上的患者760例, 均行HPV DNA检测、高危型HPV E6/E7 mRNA检测和阴道镜下活检组织病理学检查。按年龄段分成<30岁组、30~40岁组、41~50岁组和>50岁组, 以组织病理学结果为金标准, 进行统计学分析。结果: 760例患者中, HPV E6/E7 mRNA阳性率68.4%, HPV DNA分型阳性率69.9%, 两者差异无统计学意义($P>0.05$)。E6/E7 mRNA阳性率随病理分级严重程度增高而增高, 且阳性率差异有统计学意义($P<0.05$)。在宫颈正常或低级别鳞状上皮内病变(<HSIL)中E6/E7 mRNA的阳性率显著低于HPV DNA的阳性率, 但是各年龄组之间E6/E7 mRNA阳性率差异无明显统计学意义($P>0.05$); 在宫颈高级别鳞状上皮内病变(high-level squamous intraepithelial lesions, HSIL)和浸润癌(\geq HSIL)中E6/E7 mRNA的阳性率与HPV DNA差异无统计学意义($P>0.05$); 各年龄组之间E6/E7 mRNA阳性率差异无统计学意义($P>0.05$), 但是30~40岁组中E6/E7 mRNA阳性率显著高于HPV DNA分型阳性率, 差异有统计学意义($P<0.05$), 其余组差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论: HPV E6/E7 mRNA与宫颈病变的关联性较强, 与HPV DNA检测相比, 在保证宫颈HSIL检出率无差异的同时, 降低了宫颈低级别鳞状上皮内病变的过诊率, 适用于不同年龄段女性宫颈病变的筛查应用。此外, 对30~40岁妇女人群, HPV E6/E7 mRNA较HPVDNA分型检测更为敏感, 对这一人群, 应更重视HPV E6/E7 mRNA的筛查。

[关键词] E6/E7 mRNA; 宫颈高级别病变; 人乳头瘤病毒; 年龄段

Application value of high-risk human papillomavirus E6/E7 mRNA in screening cervical lesions of different ages

HUANG Meiyuan, YANG Zhenyu, DENG Shuang, CHEN Dongliang

(Department of Pathology, The Affiliated Zhuzhou Hospital, Xiangya School of Medicine, Central South University, Zhuzhou Hunan 412007, China)

收稿日期 (Date of reception): 2019-07-09

通信作者 (Corresponding author): 陈栋良, Email: 1156080708@qq.com

基金项目 (Foundation item): 株洲市医疗卫生领域科技计划项目 [株科通字 (2012)13 号]。This work was supported by the Zhuzhou Science and Technology Guidance Plan Project, China [Zhu Ke Tong Zi (2012) 13].

Abstract **Objective:** To investigate the clinic diagnostic value of detecting high risk human papillomavirus (HPV) E6/E7 mRNA in screening cervical lesions of different age of women. **Methods:** A total of 760 thinprep cytologic test specimens of patients were used to detect the HPV DNA and HPV mRNA, the histopathological results by cervical colposcopy biopsy were followed-up. The patients were diagnosed with atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS) or over ASCUS in Gynaecological Outpatient Clinic of Zhuzhou Central Hospital from February 2014 to December 2018. And they were divided into <30 years old groups, 30 to 40 years old group, 41 to 50 years old group and >50 years old group according to age. Each group test results were statistical analyzed. **Results:** In 760 patients, the positive rate of HPV E6/E7 mRNA was 68.4%, and the positive rate of HPV DNA classification was 69.9%. There was no significant difference between the positive rate. In addition, statistical analysis showed that the positive rate of E6/E7mRNA increased with the level of pathological classification degree, and the positive rate was statistically different. The positive rate of E6/E7 mRNA in Normal or low-level scaly epithelial lesions in the cervix (< HSIL) was significantly lower than the positive rate of HPV DNA, but there was no statistical difference in the positive rate of E6/E7 mRNA in different age groups. Besides, there was also no significant difference between the positive rate of E6/E7 mRNA and HPV DNA in cervical high-level squamous epithelial lesions and invasive carcinoma (\geq HSIL), the same as the positive rate of E6/E7 mRNA in different age groups. However, in the 30–40 age group, the positive rate of E6/E7 mRNA was statistically significant higher compared with the positive rate of HPV DNA classification, and there was no statistical difference in the remaining groups. **Conclusion:** HPV E6/E7 mRNA has a strong correlation with intradermal lesions of cervicitis. Compared with the HPV DNA test, it can ensure that there is no difference in the detection rate of high-level squamous intraepithelial lesions (HSIL) of the cervix. It can also reduce the rate of diagnosis of low grade squamous epithelial lesions in the cervix, and is suitable for screening and application of cervical lesions in women of different ages. In addition, HPV E6/E7 mRNA is more sensitive than HPV DNA classification for women aged 30–40 years. For this group, more attention should be paid to HPV E6/E7 mRNA screening.

Keywords E6/E7 mRNA; cervical high grade squamous intraepithelial lesion; human papillomavirus; age group

随着防癌筛查的普及, 宫颈癌的发病率和病死率在近几十年稳步下降。然而, 宫颈癌仍是全世界妇女中第三大最常见的恶性疾病。根据世界卫生组织的统计数据^[1], 在每年新增的宫颈癌病例中, 估计有75 000例发生在中国。近年来, 宫颈癌新发病例呈现年轻化趋势, 因此, 早期发现宫颈癌和癌前病变对降低宫颈癌病死率和保护妇女生殖健康非常重要。

近年来研究^[2]发现: 高危型人类乳头状瘤病毒(human papillomavirus, HPV)基因组整合到宿主细胞基因组是宫颈癌发生过程中关键性的早期事件, 是宫颈细胞恶性转化的重要因素。高危HPV基因组整合时, E1和E2开放阅读框架(open reading frame, ORF)缺失可能决定宫颈组织的恶性进程。E2基因中断, E6和E7基因表达增强, 转录产生大量的E6/E7 mRNA, 继而翻译成E6和E7癌蛋白, 通过失活P53和PRb发挥作用, 使细胞生长失控从而引发癌变^[3-4]。国内外多项研究^[5-6]表明:

E6/E7 mRNA表达水平与宫颈病变严重程度相关, 尤其是宫颈高级别病变具有较好的预测价值。高危型HPV E6/E7 mRNA检测不仅对未明确意义的非典型鳞状上皮细胞(atypical squamous cell of undetermined significance, ASCUS)患者高级别鳞状上皮内病变具有较高的辨别能力, 能更好地筛查出真正的高危人群, 并且对于排除可疑或宫颈低级别鳞状上皮内病变的能力更强^[7-8]。

此外, 虽然宫颈癌高发年龄为45~55岁^[9], 但是近来有研究^[10]表明: 高危型HPV E6/E7 mRNA检测的敏感度和特异性与年龄因素相关, 在50岁以下的患者中, 高危型HPV E6/E7 mRNA检测敏感度和特异性随着年龄的增加而增加。还有学者^[11]发现: 高龄组HPV E6/E7 mRNA检测阳性率高于低龄组。这可能提示在不同年龄段, 高危型HPV E6/E7 mRNA检测可能有不同的临床诊断价值。因此, 本研究选取760例细胞学筛查结果为ASCUS及其以上的样本, 测定HPV E6/E7mRNA的表达量,

并与组织病理学结果相对照, 并将患者按年龄分组, 探讨高危型HPV E6/E7 mRNA检测在女性不同年龄段宫颈病变筛查中的临床诊断价值。

1 对象与方法

1.1 对象

选取2014年2月至2018年12月在株洲医院妇科门诊行宫颈薄层液基细胞学(thinprep cytologic test, TCT)检测结果未明确意义的ASCUS及其以上的患者760例, 年龄19~81(39.30±9.60)岁, 均行HPV DNA检测、高危型HPV E6/E7 mRNA检测和阴道镜下活检组织病理学检查。按年龄段分成<30岁组、30~40岁组、41~50岁组和>50岁组。排除标准: 取材前曾阴道用药或阴道冲洗者; 有宫颈癌及癌前病变史者; 妊娠期患者。患者均签署知情同意书。研究方案及试验设计经过株洲医院医学伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 液基细胞学检测

患者排空膀胱后取膀胱截石位, 充分暴露宫颈, 用专用宫颈刷置入宫颈内鳞柱状上皮交界处顺时针旋转360°刷3~5周, 将取好的宫颈细胞放至放置泰普保存液中, 贴上标签, 采用沉降式液基超薄技术和离心沉淀技术进行固定、离心、沉降、制片、染色后, 由病理科医生按照国际癌症协会推荐的TBS(2001)进行病理诊断, 诊断分为: 无上皮内病变或恶性病变(negative for intraepithelial lesion or malignancy, NILM); 未明确诊断的ASCUS; 低度鳞状上皮内病变; 高度鳞状上皮内病变(high-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL); ASCUS+即转诊阴道镜。

1.2.2 HPV DNA 检测

HPV DNA检测采用潮州凯普生物化学有限公司的试剂盒, 采用基因扩增技术及导流杂交原理, 对21种HPV基因型(6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 42, 43, 44, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68和CP8304)进行分型检测。检测具体步骤见说明书, 包括: 1)DNA分离提取; 2)PCR扩增; 3)杂交过程; 4)显色过程; 5)结果判定, 以检出14种高危型别(HPV16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68)结果为阳性, 其他结果为阴性。

1.2.3 HPV E6/E7 mRNA 检测

HPV E6/E7 mRNA检测是采用郑州科蒂亚生

物技术有限公司的Quantivirus试剂盒, 通过支链DNA杂交捕获的技术原理检测样本中的16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66和68型别的人乳头瘤病毒(HPV)的E6/E7致癌基因片段mRNA(信使RNA)。检测具体步骤见说明书, 包括1)脱落细胞样本漂洗; 2)样本细胞裂解; 3)布板; 4)信号放大; 5)仪器读取光子信号; 6)判读结果, 检测结果经检测系统软件计算转换为阳性度, 阳性度 ≥ 1.0 为阳性。

1.2.4 阴道镜检查及宫颈活检

由门诊妇科医生进行阴道镜下检查, 对宫颈可疑病灶多点活检和未见明显异常者3, 6, 9, 12点常规活检和宫颈管搔刮取材, 送病理科制石蜡切片。组织病理学诊断: 所有病理标本均由本院2名高年资病理医师阅片, 根据2014年版WHO组织学分类标准, 将检查结果分为未见NILM、低级别鳞状上皮内病变、HSIL、宫颈浸润癌(cervical infiltration cancer, ICC)。以组织病理学结果为金标准, 分别以<HSIL和 \geq HSIL为研究终点。

1.3 统计学处理

采用GraphPad Prism 6.00软件进行统计学分析。采用 χ^2 检验进行组间比较。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组织病理学级别中E6/E7 mRNA与HPV DNA分型的阳性率

760例患者中, HPV E6/E7 mRNA阳性者520例, 阳性率68.4%, HPV DNA分型检测阳性者531例, 阳性率69.9%, 两者差异无统计学意义($P > 0.05$, 表1), 根据组织病理学结果分为四组级别, E6/E7 mRNA阳性率随病理分级严重程度增高而增高, 且阳性率比较, 差异有统计学意义($\chi^2 = 30.460$, $P < 0.05$)。

2.2 不同年龄段宫颈病变中E6/E7 mRNA与HPV DNA分型的阳性率

所有受检者按年龄分为4组, 在宫颈正常或低级别鳞状上皮内病变(<HSIL)中E6/E7 mRNA阳性率仅为65.5%, 显著低于HPV DNA分型的阳性率74.6%($P < 0.05$), 但各年龄组间E6/E7 mRNA阳性率差异无统计学意义($P > 0.05$, 表2)。

表 1 不同组织病理学结果 E6/E7 mRNA 与 HPV DNA 分型阳性率比较

Table 1 Comparison of positive rates between E6 / E7 mRNA and HPV DNA in different histopathological results

组织病理学级别	n	HPV E6/E7 mRNA 阳性 / [例 (%)]	HPV DNA 分型阳性 / [例 (%)]
NILM	389	231 (59.4)	239 (61.4)
LSIL	170	135 (79.4)	147 (86.5)
HSIL	188	144 (76.6)	135 (71.8)
ICC	13	10 (76.9)	10 (76.9)

表 2 不同年龄组在正常或低级别鳞状上皮内病变 (<HSIL) 中 E6/E7 mRNA 与 HPV DNA 分型阳性率比较

Table 2 Comparison of positive rate between E6/E7 mRNA and HPV DNA in normal or low grade squamous epithelial lesions (<HSIL) in different age groups

年龄组别	n	HPV E6/E7 mRNA 阳性 / [例 (%)]	HPV DNA 分型阳性 / [例 (%)]
<30 岁	108	74 (68.5)	85 (78.7)
30~40 岁	198	120 (60.6)	144 (72.7)
41~50 岁	188	131 (69.7)	137 (72.9)
>50 岁	65	41 (63.1)	51 (78.5)

在宫颈高级别鳞状上皮内病变和浸润癌 (\geq HSIL) 中 E6/E7 mRNA 的阳性率与 HPV DNA 差异无统计学意义 ($P>0.05$); 各年龄组之间 E6/E7 mRNA 阳性率差异无统计学意义 ($P>0.05$),

但是 30~40 岁组中 E6/E7 mRNA 阳性率显著高于 HPV DNA 分型阳性率, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 其余组差异无统计学意义 ($P>0.05$, 表 3)。

表 3 不同年龄组在宫颈高级别鳞状上皮内病变及浸润癌 (\geq HSIL) 中 E6/E7 mRNA 与 HPV DNA 分型阳性率比较Table 3 Comparison of positive rate between E6/E7 mRNA and HPV DNA in high-level squamous intradermal lesions and cervical infiltration cancer (\geq HSIL) in different age groups

年龄组别	n	HPV E6/E7 mRNA 阳性 / [例 (%)]	HPV DNA 分型阳性 / [例 (%)]
<30 岁	32	24 (75.0)	23 (71.9)
30~40 岁	71	59 (83.1)	45 (63.4)
41~50 岁	72	53 (73.6)	54 (75.0)
>50 岁	26	18 (69.2)	21 (80.8)

3 讨论

高危型 HPV 持续感染是宫颈癌发生的首要原因, 但高危型 HPV 感染多为一过性, 一般会在 8 个月至 2 年内被自身免疫系统清除, 仅约 10% HPV 感染可促使宫颈病变恶性进展, 发展为宫颈高级别病变和宫颈癌^[12]。因此, 宫颈癌筛查的关键在于通过有效的筛查手段早期发现宫颈癌前病变, 尤其是进展风险高的宫颈高级别鳞状上皮内病变。

目前国际上通用的宫颈癌及宫颈上皮内病变

的诊断主要遵循“三阶梯式”诊断程序, 即宫颈细胞学、阴道镜及组织病理学检查。宫颈细胞学检查和高危型 HPV DNA 检测是普遍应用的宫颈癌及宫颈上皮内病变的筛查手段。但受方法学所限, 宫颈细胞学检查存在一定的漏诊及误诊率。高危型 HPV DNA 检测具有灵敏度高的突出优势, 但特异性较低, 其阳性只能表明病毒的存在, 却无法分辨病毒是否整合到宿主 DNA 中, 不能有效监控宫颈病变进程, 易导致 HPV 一过性感染的过度诊疗^[13]。单纯检测 HPV DNA 并不能很好地预测

宫颈癌的发病风险, E6, E7 mRNA 是病毒癌基因的转录产物, 其在感染的细胞中持续表达是导致细胞向更高级别病变进展的必要步骤^[14]。

Molden等^[15]认为: 作为细胞学辅助手段的 HPV E6/E7mRNA检测对于宫颈癌的筛查具有重要价值, 与HPV DNA检测相比, HPV E6/E7mRNA检测到的阳性患者在未来2年内有5.7倍的CIN II+风险。一项对细胞学检测结果正常的女性进行的为期2年的跟踪研究^[16]发现: 与HPV DNA检测相比, HPV E6/E7mRNA检测在预测疾病方面的敏感度较低, 但特异性较高。

本研究对760例细胞学 \geq ASCUS患者行HPV DNA检测、HPV E6/E7 mRNA检测和组织病理学诊断, 以组织病理学结果为金标准, 对比分析了不同年龄段中HPV E6/E7 mRNA与HPV DNA阳性率, 结果发现, 在宫颈正常或低级别鳞状上皮内病变(<HSIL)中E6/E7 mRNA的阳性率显著低于HPV DNA的阳性, 可能是因为HPV DNA检测仅仅是一种病毒感染性检测, 无法区分HPV一过性感染和持续性感染。此外, 有研究^[17]显示: HPV E6/E7 mRNA阳性率随宫颈疾病病变程度增高而上升, 这与我们的研究结果也是一致的。因此宫颈 HPV E6/E7mRNA检测, 可以对宫颈上皮内病变的进展进行有效的风险评估, 能更准确的判断宫颈上皮内病变的程度及预后发展。还有些研究^[18-19]显示: CIN I及以上的HPV E6/E7 mRNA阳性率显著高于正常或良性组, 差异具有统计学意义, 对于高级别CIN, HPV E6/E7 mRNA检测具有更好的特异性。这与本研究结果稍有出入, 可能是由于本研究入组样本较少; 另外, 还有可能与HPV E6/E7 mRNA和HPV DNA分型检测方法本身相关, 例如取两种检测标本时的取样误差, 目前所用HPV DNA分型检测试剂盒不能全面检测致癌HPV型别, 此外, HPV E6/E7mRNA检测方法还存在假阳性的可能等。宫颈病变本身的发生及进展与宿主自身免疫功能、合并其他病毒感染、多个性伴侣、吸烟及环境等因素均相关^[20], 过程复杂, 因此可能导致不同的研究结果。

在对年龄因素的研究中, 有学者^[11]发现: 不同年龄组HPV E6/E7 mRNA阳性率存在差异, 高年龄组HPV E6/E7 mRNA阳性率高于低年龄组。该研究分析原因可能是年龄<30岁的患者清除HPV病毒的能力较老年人高。还有学者^[10]发现: 在50岁以下的患者中, 高危型HPV E6/E7 mRNA检测敏感度和特异性随着年龄的增加而增加。这些结论与本研究结论稍有不符, 本研究对入组的760例患者按

年龄分为4组, 结果显示: 不同年龄组间HPV E6/E7 mRNA 检测阳性率无明显差异, 但是30~40岁组中E6/E7 mRNA阳性率显著高于HPV DNA分型阳性率。导致结果与其他研究有差异的原因可能有以下几个因素: 首先, 不同的研究划分的年龄组不尽相同; 其次, 本研究入组的患者中30~40岁组这一年龄组样本数较多, 与其他年龄组样本数有一定的差异。但这一结果也提示, 对这一年龄组的人群; HPV E6/E7 mRNA较HPV DNA分型检测更为敏感, 对这一人群, 应更重视HPV E6/E7 mRNA的筛查。

综上所述, HPV E6/E7 mRNA检测可考虑作为细胞学检测的有效补充, 适用于不同年龄段女性宫颈病变的筛查应用。对30~40岁妇女人群, 应更重视HPV E6/E7 mRNA的筛查。但限于本研究样本数量有限, 后续实验将进一步扩大样本规模来验证这一结果。

参考文献

1. Kyrgiou M, Kalliala IE, Mitra A, et al. Immediate referral to colposcopy versus cytological surveillance for minor cervical cytological abnormalities in the absence of HPV test[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 1(1): CD009836.
2. Pett M, Coleman N. Integration of high-risk human papillomavirus: a key event in cervical carcinogenesis?[J]. *J Pathol*, 2007, 212: 356-367.
3. Saunier M, Monnier BS, Mauny F, et al. Analysis of human papillomavirus type 16 (HPV16) DNA load and physical state for identification of HPV16-infected women with high-grade lesions or cervical carcinoma[J]. *J Clin Microbiol*, 2008, 46(11): 3678-3685.
4. 黄莎莎, 郝登再, 张岩, 等. 高危型HPV DNA 整合导致宫颈癌的作用机制和临床检测进展[J]. *遗传*, 2017, 39: 1-9.
HUANG Shasha, HAO Dengzai, ZHANG Yan, et al. Mechanism of high-risk HPV DNA integration and clinical detection of cervical cancer[J]. *Hereditas*, 2017, 39: 1-9.
5. 李晓林, 夏宝国, 欧慧慧, 等. 高危型人乳头瘤病毒E6 / E7 mRNA 与其DNA检测在子宫颈病变中的对比研究[J]. *中国妇产科临床杂志*, 2017, 18(4): 320-323.
LI Xiaolin, XIA Baoguo, OU Huihui, et al. Comparative study of high-risk human papillomavirus E6/E7 mRNA and its DNA detection in cervical lesions[J]. *Chinese Journal of Clinical Obstetrics and Gynecology*, 2017, 18(4): 320-323.
6. Benevolo M, Vocaturo A, Caraceni D, et al. Sensitivity, Specificity, and clinical value of human papillomavirus (HPV) E6/E7 mRNA assay as a triage test for cervical cytology and HPV DNA test[J]. *J Clin Microbiol*,

- 2011, 49(7): 2643-2650.
7. Cattani P, Zannoni GF, Ricci C, et al. Clinical performance of human papillomavirus E6 and E7 mRNA testing for high-grade lesions of the cervix[J]. *J Clin Microbiol*, 2009, 47(12): 3895-3901.
 8. 吕涛, 吴忱, 廖秦平, 等. 高危型人乳头瘤病毒E6/E7 mRNA在宫颈细胞学ASCUS/LSIL/ASC-H分流中的意义[J]. *现代妇产科进展*, 2017, 26(9): 670-673.
LÜ Tao, WU You, LIAO Qinqing, et al. The significance of high-risk human papilloma virus E6/E7 mRNA in cervical cytology ASCUS/LSIL/ASC-H shunt[J]. *Progress in Obstetrics and Gynecology*, 2017, 26(9): 670-673.
 9. Campbell LM, Pitta DR, Assis AMD, et al. Retrieval of HPV oncogenes E6 and E7 mRNA from cervical specimens using a manual open technology protocol[J]. *Springerplus*, 2013, 2(1): 1-7.
 10. Dominik P, Sonja MK, Anna L, et al. Sensitivity and specificity of HR HPV E6/E7 mRNA test in detecting cervical squamous intraepithelial lesion and cervical cancer[J]. *Ginekol Pol*, 2019, 90(2): 66-71.
 11. 聂小倩, 张维娜, 张盛苗, 等. 人乳头瘤病毒E6/E7信使核糖核酸表达与宫颈病变病理级别相关性分析[J]. *中国计划生育和妇产科*, 2018, 10(4): 40-44.
NIE Xiaoqian, ZHANG Weina, ZHANG Shengmiao, et al. Correlation between expression level of human papillomavirus E6/E7 mRNA and pathological grades of cervical lesions[J]. *Chinese Journal of Family Planning & Gynecotokology*, 2018, 10(4): 40-44.
 12. 石一复. 子宫颈人乳头瘤病毒感染的相关问题[J]. *中国计划生育和妇产科*, 2015, 7(12): 1-2.
SHI Yifu. Related issues of cervical human papilloma virus infection[J]. *Chinese Journal of Family Planning & Gynecotokology*, 2015, 7(12): 1-2.
 13. 王临虹, 魏丽惠. 妇女常见病筛查技术指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013.
WANG Linhong, WEI Lihui. Technical guide to screening for common diseases of women[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2013.
 14. Vince A, Lepej SZ. Diagnostic methods and techniques in cervical cancer prevention Part II: Molecular diagnostics of HPV infection[J]. *Med Glas (Zenica)*, 2010, 7(1): 18-25.
 15. Molden T, NygaRd JE, Kraus I, et al. Predicting CIN2+ when detecting HPV mRNA and DNA by PreTect HPV-proofer and consensus PCR: A 2-year follow-up of women with ASCUS or LSIL pap smear[J]. *Int J Cancer*, 2005, 114(6): 973-976.
 16. Cuschieri KS, Whitley MJ, Cubie HA. Human papillomavirus type specific DNA and RNA persistence—implications for cervical disease progression and monitoring[J]. *J Med Virol*, 2004, 73(1): 65-70.
 17. 汪萍, 宛传丹, 崔燕红, 等. 人乳头瘤病毒18型E6/E7基因在宫颈脱落细胞中的表达研究[J]. *现代预防医学*, 2018, 45(10): 186-188.
WANG Ping, WAN Chuandan, CUI Yanhong, et al. Genetic variability of human papillomavirus 18 E6/E7 gene and its expression in cervical exfoliated cell[J]. *Modern Preventive Medicine*, 2018, 45(10): 186-188.
 18. 汤华晓, 赵涛, 王海燕, 等. DNA倍体分析和HPV E6/E7检测诊断宫颈ASCUS的价值[J]. *中国妇幼健康研究*, 2018, 29(3): 363-367.
TANG Huaxiao, ZHAO Tao, WANG Haiyan, et al. Value of DNA ploidy analysis and HPV E6/E7mRNA in diagnosis of cervical ASCUS[J]. *Chinese Journal of Woman and Child Health Research*, 2018, 29(3): 363-367.
 19. Jesus B, Leslie N, Adriana P, et al. Regulation of the Wnt/ β -catenin signaling pathway by human papillomavirus E6 and E7 oncoproteins[J]. *Viruses*, 2015, 7(8): 4734-4755.
 20. 朱滔, 朱笈青, 高永良. 宫颈癌诊治现状与进展[J]. *中国肿瘤*, 2013, 22(12): 970-974.
ZHU Tao, ZHU Jianqing, GAO Yongliang. Current status and progress of cervical cancer diagnosis and treatment[J]. *Chinese Tumor*, 2013, 22(12): 970-974.

本文引用: 黄美园, 杨珍玉, 邓爽, 陈栋良. 高危型HPV E6/E7 mRNA在不同年龄段宫颈病变筛查中的应用价值[J]. *临床与病理杂志*, 2020, 40(5): 1179-1184. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.05.017

Cite this article as: HUANG Meiyuan, YANG Zhenyu, DENG Shuang, CHEN Dongliang. Application value of high-risk human papillomavirus E6/E7 mRNA in screening cervical lesions of different ages[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2020, 40(5): 1179-1184. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.05.017