

·论 著·

HPV 宫颈癌检出率影响因素及阴道体外定性 HPV-DNA 检测在 HPV16/18 分流筛查中的应用

梅丽丽, 管丽红, 郭平平, 祝小欢

(中国人民解放军联勤保障部队第九〇八医院健康医学科, 南昌 330000)

[摘要] 目的 探讨人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)宫颈癌检出率影响因素及阴道体外定性 HPV-DNA 检测在 HPV16/18 分流筛查中的应用。方法 采用分层整群随机抽样的横断面调查方法对 5 217 例体外定性 HPV-DNA 核酸检测患者检测结果进行分析。记录患者临床资料,分析影响 HPV 宫颈癌阳性检出率的危险因素。基于危险因素构建列线图模型并利用受试工作者(receiver operating characteristic, ROC)曲线和校准曲线评价模型的应用效果。结果 5 217 例患者经阴道体外定性 HPV 宫颈癌筛查并经阴道镜病理诊断检查,结果显示,HPV 真阳性 2 187 例,真阴性 2 248 例,假阳性 495 例,假阴性 287 例;准确性为 85.01%,敏感性为 88.40%,特异性为 81.95%,阳性预测值为 81.54%,阴性预测值为 88.68%。年龄>45 岁,伴有糖尿病、高血压、高血脂、子宫内膜炎、乳腺增生、阴道炎、卵巢囊肿、乳腺炎的阳性检出率较高,是 HPV-DNA 宫颈癌结果阳性检出率的影响因素。ROC 曲线下和校准曲线显示模型应用效果良好。结论 阴道体外定性 HPV-DNA 宫颈癌筛查具有较高的准确性,可应用于分流筛查 HPV16/18 分型。

[关键词] 阴道体外定性; HPV-DNA 宫颈癌筛查; HPV16/18 分流筛查

[中图分类号] R737.3 **[文献标识码]** A **DOI:** 10.12019/j.issn.1671-5144.2023.01.006

Influencing Factors of HPV 16/18 Cervical Cancer Detection Rate and Application Effect of Vaginal In Vitro Qualitative HPV-DNA Detection Screening Model

MEI Li-li, GUAN Li-hong, GUO Ping-ping, ZHU Xiao-huan

(Department of Health Medicine, the 908th Hospital of PLA Joint Logistic Support Force, Nanchang 330000, China)

Abstract: Objective To explore the factors influencing the detection rate of human papillomavirus (HPV) cervical cancer and the application of in vitro qualitative HPV-DNA test in HPV16/18 shunt screening. **Methods** The results of 5 217 patients with in vitro qualitative HPV-DNA nucleic acid testing were analyzed by stratified cluster random sampling cross-sectional investigation. The clinical data of patients were recorded and the risk factors affecting the positive detection rate of HPV cervical cancer were analyzed. The nomogram model was constructed based on the risk factors, and the application effect of the model was evaluated by the receiver operating characteristic (ROC) curve and calibration curve. **Results** A total of 5 217 patients were screened by vaginal in vitro qualitative HPV cervical cancer screening mode and pathological diagnosis by colposcopy. The results showed that there were 2 187 true positive cases,

[基金项目] 2019 年医院苗子基金课题项目(20191933);2022 年度江西省卫生健康委科技计划项目(SKJP_220219716)。

[作者简介] 梅丽丽(1982-),女,江西九江人,医学学士,主治医师,主要研究方向为体检人群女性疾病的筛查及防治。

[通讯作者] 管丽红, Tel:0791-88848418, E-mail:2327237811@qq.com。

2 248 true negative cases, 495 false positive cases, and 287 false negative cases. The accuracy, sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value of HPV were 85.01%, 88.40%, 81.95%, 81.54%, and 88.68%, respectively. Age >45 years, diabetes mellitus, hypertension, hyperlipidemia, endometritis, mammary hyperplasia, vaginitis, ovarian cysts, and mastitis influenced the positive detection rate of HPV-DNA cervical cancer. The ROC curve and calibration curve showed that the model had a good application effect. **Conclusions** In vitro vaginal HPV DNA cervical cancer screening has high accuracy and can be used in shunt screening for HPV16/18 types.

Key words: in vitro qualitative identification of vagina; HPV-DNA cervical cancer screening; HPV16/18 shunt screening

宫颈癌是女性最常见的恶性肿瘤之一,人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)^[1]是其主要致病因子。大多数宫颈癌在癌变期间并无明显临床特征,不易被发现,晚期常表现为阴道流血、浸润、转移,若能在疾病进展到晚期前及时发现,将通过治疗的方式防止其向宫颈癌进展。宫颈癌筛查计划提出,有效降低了宫颈癌的死亡率,具有划时代的意义^[2]。近年来,宫颈癌的筛查覆盖率及方式的下降,导致发病率有缓慢上升趋势^[3]。目前地区间医疗水平发展不均衡、目标人群覆盖率低、取样方式复杂等问题均是筛查工作的影响因素,也是当今筛查工作需解决的问题。阴道体外定性 HPV-DNA 检查具有便利性,可重复性且操作简单,有效改善筛查的覆盖率,进而患者可及时治疗,降低该病的发病率和死亡率^[4-5]。研究报道,约超过 30% 的女性 HPV 宫颈癌是 HPV16、18 亚型^[6],因此,分析 HPV 宫颈癌检出率影响因素及阴道体外定性 HPV-DNA 检测在 HPV16/18 分流筛查中的应用对宫颈癌的普及筛查具有重要指导意义,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性选取 2019 年 1 月至 2021 年 1 月于中国人民解放军联勤保障部队第九〇八医院健康体检中心通过体外定性 HPV-DNA 核酸检测法进行宫颈癌筛查的 5 217 例健康患者作为研究对象,排除妊娠期患者。

1.2 方法

1.2.1 一般资料收集

通过医院电子档案收集患者一般资料,包括年龄、糖尿病、高血压、高血脂、吸烟、饮酒、子宫内膜炎、乳腺增生、阴道炎、卵巢囊肿、乳腺炎。

1.2.2 阴道体外定性 HPV-DNA 检测宫颈癌

HPV-DNA 检测:采用 HPV 核酸杂交捕获-化学

发光法 DNA 检测(杭州德同生物技术有限公司)检测 14 种 HPV 亚型,包括 HPV16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、66、68 型;HPV 检测中设立内质控,如提示检测失败,定义为取样不合格,即联系患者重新取样。

1.3 诊断标准

HPV-DNA 检测^[7]:光亮度数 ≥ 1.0 判断为阳性。阴道镜活检病理检测^[8]:子宫颈上皮不典型增生(cervical epithelial atypical hyperplasia, CIN) I、CIN II、CIN III、宫颈鳞状细胞癌(squamous cell carcinoma, SCC)判断为阳性。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 22.0 软件进行统计分析。计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,计数资料以率表示,采用 χ^2 检验进行比较。多因素 logistic 回归分析影响 HPV 宫颈癌检出率的独立危险因素;采用 R 软件根据独立危险因素构建列线图模型,受试工作者特征(receiver operating characteristic curve, ROC)曲线和校准曲线评价模型的应用效果。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同临床特征 HPV 宫颈癌阳性结果比较

不同临床特征患者 HPV 宫颈癌阳性检出率存在明显差异,年龄 >45 岁,伴有糖尿病、高血压、高血脂、子宫内膜炎、阴道炎、卵巢囊肿、乳腺炎的患者的阳性检出率较高($P < 0.05$),见表 1。

2.2 多因素 logistic 回归分析影响 HPV 宫颈癌检出率的危险因素

年龄 >45 岁,伴有糖尿病、高血压、高血脂、子宫内膜炎、阴道炎、卵巢囊肿、乳腺炎是影响 HPV 宫颈癌检出率的危险因素($P < 0.05$),见表 2。

2.3 构建预测影响 HPV 宫颈癌检出率的列线图模型

将 2.2 中独立危险因素纳入并构建列线图模

表1 不同临床特征 HPV 宫颈癌阳性结果比较

Tab.1 Comparison of positive results of HPV cervical cancer with different clinical features

Variables	<i>n</i>	Colposcopically positive (<i>n</i> =2 474)	Positive detection rate/(%)	χ^2	<i>P</i>
Age				4.908	0.027
>45 year	3 478	1 687	48.50		
≤45 year	1 739	787	45.26		
Diabetes				48.686	0.000
Yes	1 206	678	56.22		
No	4 011	1 796	44.78		
Hypertension				10.015	0.002
Yes	1 165	600	51.50		
No	4 052	1 874	46.25		
Hyperlipidemia				19.804	0.000
Yes	1 126	600	53.29		
No	4 091	1 874	45.81		
Smoking history				0.947	0.331
Yes	2 325	1 120	48.17		
No	2 892	1 354	46.82		
Alcohol used				1.702	0.192
Yes	2 020	935	46.29		
No	3 197	1 539	48.14		
Endometritis				24.894	0.000
Yes	1 267	678	53.51		
No	3 950	1 796	45.47		
Mammary glands				0.155	0.694
Yes	1 934	924	47.78		
No	3 283	1 550	47.21		
Vaginitis				10.153	0.001
Yes	1 522	774	50.85		
No	3 695	1 700	46.01		
Ovarian cyst				30.471	0.000
Yes	1 325	715	53.96		
No	3 892	1 759	45.20		
Mastitis				18.675	0.000
Yes	2 064	1 055	51.11		
No	3 153	1 419	45.00		

表2 多因素 logistic 回归分析影响 HPV 宫颈癌结果准确性的危险因素

Tab.2 Risk factors affecting the accuracy of HPV cervical cancer results in multivariate logistic regression analysis

Variables	β	SE	Wald χ^2	95%CI	OR	<i>P</i>
Age>45 year	0.443	0.102	18.897	1.025~3.281	1.558	0.001
Diabetes	0.523	0.158	10.955	1.065~3.699	1.687	0.000
Hypertension	0.313	0.126	6.185	1.025~3.999	1.368	0.003
Hyperlipidemia	0.424	0.122	12.076	1.112~3.697	1.528	0.000
Endometritis	0.700	0.164	18.199	1.265~4.016	2.013	0.000
Vaginitis	0.672	0.189	12.639	1.654~4.297	1.958	0.002
Ovarian cyst	0.797	0.122	42.635	1.524~4.667	2.218	0.000
Mastitis	0.861	0.137	39.516	1.264~4.873	2.366	0.001

缩写:SE,标准误;CI,可信区间。

Abbreviated: SE, stander error; CI, confidence interval.

型,见图 1,通过自变量回归系数计算各指标对应得分,分别为 62 分(年龄>45 岁)、37 分(糖尿病)、48 分(高血压)、33 分(高血脂)、58 分(子宫内膜炎)、54 分(阴道炎)、42 分(卵巢囊肿)、74 分(乳腺炎),将各个变量的单项得分相加获得对应总分,总分对应预测 HPV 宫颈癌阳性检出率。

2.4 模型评价观测值预测值

应用 ROC 曲线和校准曲线对列线图模型进行评价,结果显示,曲线下面积为 0.869 [95% 可信区间 (confidence interval, CI) 0.774~0.902, $P=0.001$], 灵敏度为 82.4%, 特异度为 83.3%, 约登指数为 0.657,校准曲线显示模型拟合度良好,见图 2。

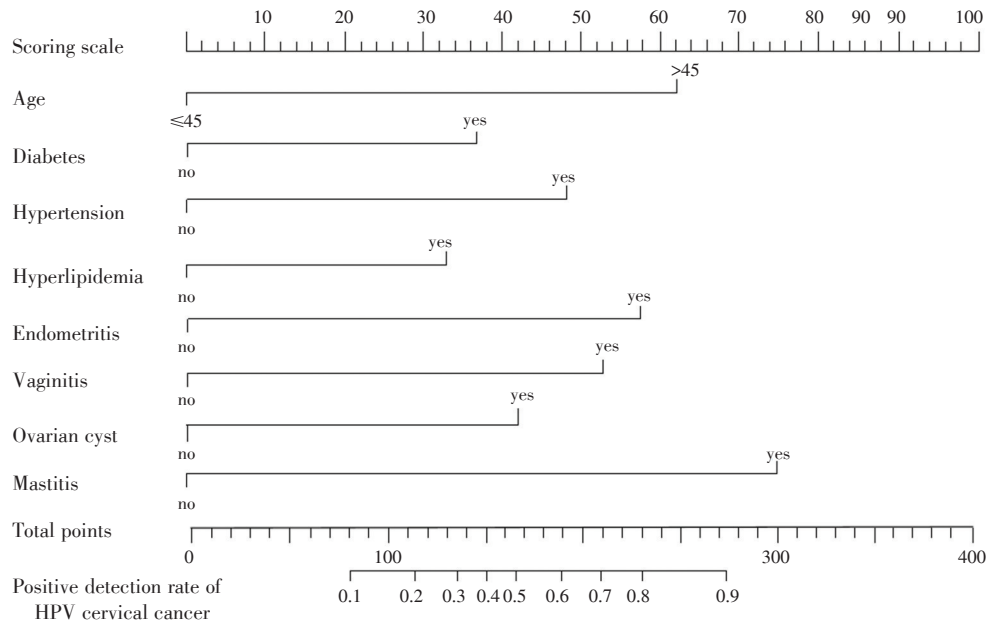


图 1 预测 HPV 宫颈癌筛查阳性检出率的列线图模型

Fig.1 A nomogram model predicting the positive detection rate of HPV cervical cancer screening

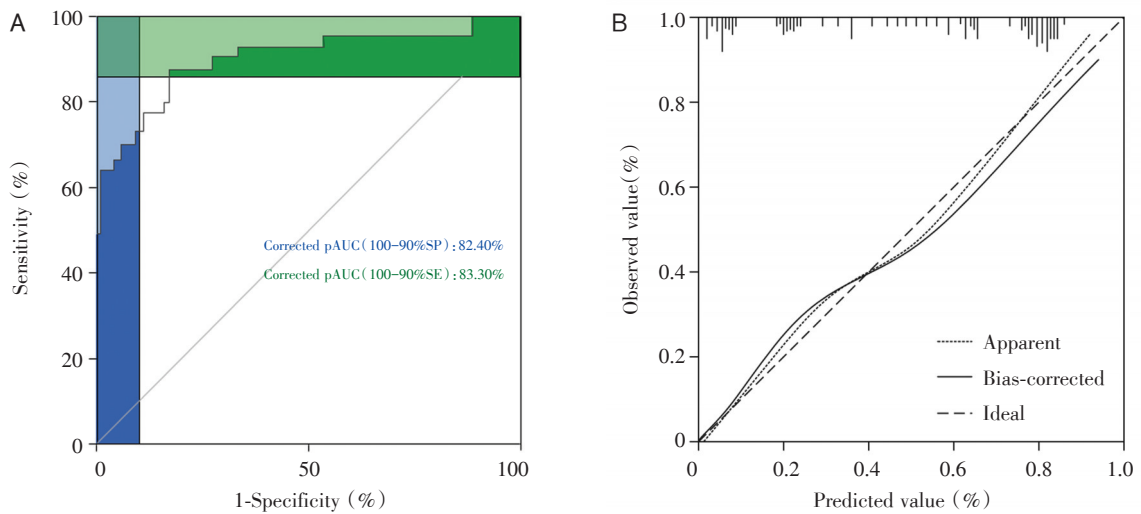


图 2 列线图模型评价

Fig.2 Evaluation of the nomogram model

注: A: ROC 曲线; B: 校准曲线。

Note: A: ROC curve; B: Calibration curve.

2.5 阴道体外定性HPV-DNA检测结果

5 217例患者经阴道体外定性HPV-DNA宫颈癌筛查模式筛查,以阴道镜病理诊断作为金标准,结果显示,阴性2 743例,CIN I为772例,CIN II为632例,CIN III为748例,SCC为322例。HPV-DNA检测结果显示,阴性2 535例,阳性

2 682例。HPV-DNA诊断宫颈癌的准确性为85.01%(4 435/5 217),敏感性为88.40%(2 187/2 474),特异性为81.95%(2 248/2 743),阳性预测值为81.54%(2 187/2 682),阴性预测值为88.68%(2 248/2 535),详见表3。

表3 阴道体外定性HPV-DNA与病理诊断结果分布

Tab.3 Distribution of qualitative HPV-DNA and pathological diagnosis in vitro of vagina

HPV-DNA diagnose	Pathological diagnosis					Total
	Negative	CIN I	CIN II	CIN III	SCC	
Negative	2 248	87	90	70	40	2 535
Positive	495	685	542	678	282	2 682
Total	2 743	772	632	748	322	5 217

2.6 体外定性HPV-DNA宫颈癌筛查在HPV16/18分流筛查中的应用

分流筛查的结果显示,HPV亚型主要是16、18分型,16、18、其他(包括31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、66、68)分型分别有2 729例、

2 102例、386例,灵敏度分别为80.84%、68.91%、61.32%;特异度分别为65.71%、75.85%、67.50%;阳性预测值分别为67.17%、75.80%、41.67%;阴性预测值分别为79.80%、63.18%、82.17%;准确率分别为72.74%、72.22%、65.80%,见表4。

表4 体外定性HPV-DNA宫颈癌筛查模式在HPV16/18分流筛查中的应用

Tab.4 Application of in vitro qualitative HPV-DNA cervical cancer screening mode in HPV16/18 shunt screening

HPV subtype	HPV-DNA result	Colposcopy screening results		Sensitivity	Specificity	Positive predictive value	Negative predictive value	Accuracy
		Positive	Negative					
16	Positive	1 526	1 025	80.84%	65.71%	67.17%	79.80%	72.74%
	Negative	1 203	243					
18	Positive	1 000	758	68.91%	75.85%	75.80%	63.18%	72.22%
	Negative	1 102	342					
Others	Positive	156	65	61.32%	67.50%	41.67%	82.17%	65.80%
	Negative	230	41					

3 讨论

宫颈癌发病率近年来居高不下,严重威胁女性的身体健康。在中低收入地区,由于医疗条件不完善,HPV宫颈癌检出率明显降低^[9-11]。另外,取样方式复杂不便等因素也可以导致筛查检出率低等情况,研究表明^[12],体外定性HPV-DNA检查具有便利性,可重复性且操作简单,有效改善筛查的覆盖率,进而患者可及时治疗,降低该病的发病率和死亡率^[13]。本研究选取了收治于我院的5 217例患者经阴道体外定性HPV宫颈癌筛查模

式筛查,结果显示,HPV阳性2 682例,并进一步阴道镜检查,其中,真阳性2 187例,真阴性2 248例,假阳性495例,假阴性287例;准确性为85.01%,敏感性为88.40%,特异性为81.95%,阳性预测值为81.54%,阴性预测值为88.68%。说明体外定性HPV-DNA宫颈癌筛查模式具有较高的准确度,有必要进行相关医疗知识的普及工作,促进更为标准规范的HPV-DNA宫颈癌筛查,如果进展顺利,就可以降低筛查成本,提高筛查率及检出率,降低发病率,使得患者能够得到及时有效的治疗。

本研究结果显示,不同临床特征 HPV 宫颈癌患者阳性检出率存在明显差异,年龄>45 岁,伴有糖尿病、高血压、高血脂、子宫内膜炎、阴道炎、卵巢囊肿、乳腺炎的患者的 HPV-DNA 阳性率较高,经多因素 logistic 回归分析,上述因素是 HPV-DNA 宫颈癌阳性检出率的危险因素。有数据显示^[14],我国女性的更年期年龄大部分在 45~55 岁之间,有 70% 的女性在此年龄段有各种生理问题,加上部分女性平时生活作息不规律,内分泌激素水平紊乱^[15],很容易导致各种妇科疾病。另一方面可能是因为年龄<45 岁的女性处于性活跃期和生育年龄高峰阶段,在经历妊娠、分娩、避孕等过程中,于医院妇科门诊就诊机会较多,故可能导致宫颈癌阳性潜在患者较少。年龄较大的患者多合并糖尿病、高血压和高血脂等基础疾病,故可能导致伴有糖尿病、高血压、高血脂的患者阳性检出率较高。子宫内膜炎、阴道炎患者大多伴有阴道微生态失衡,部分厌氧菌在机体免疫力下降时,在体内大量繁殖,导致该类患者感染 HPV 的概率显著增大,这与吴鸿滨^[16]的研究一致。卵巢囊肿、乳腺炎的患者的阳性检出率较高可能与不良的生活习惯以及身体的各项病变均可以使得机体内部生理生化指标出现异常,加重 HPV 的感染程度,使得宫颈癌的病情加重。因此,如能尽早进行阴道体外定性 HPV-DNA 宫颈癌筛查,且确定不同的危险因素^[17],对患者进行适时合理的干预措施,做到早期发现,诊断和治疗,也可以降低筛查的成本,降低 HPV 宫颈癌的发病率。

HPV 主要亚型有 16 分型和 18 分型,对于 HPV 感染患者的筛查,能够做到分流筛查,确定 HPV 亚型,从而进行有针对性的治疗至关重要^[18]。本研究分流筛查的结果显示,HPV 亚型主要是 16、18 分型,16、18、其他(包括 31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、66、68)分型分别有 2 729 例、2 102 例、386 例,灵敏度分别为 80.84%、68.91%、61.32%;特异度分别为 65.71%、75.85%、67.50%;阳性预测值分别为 67.17%、75.80%、41.67%;阴性预测值分别为 79.80%、63.18%、82.17%;准确率分别为 72.74%、72.22%、65.80%。说明阴道体外定性 HPV-DNA 宫颈癌筛查模式对于筛查 HPV 的主要分型具有较高的准确度,本文不足之处在于,样本量较少且研究对象均来自于我院,较为单一,可能导致实验结果出现偏倚,后续还需多中心大样本的深入研究。

综上,阴道体外定性阴道体外定性 HPV-DNA 宫颈癌筛查具有较高的准确性,可应用于分流筛查 HPV16/18 分型。

[参 考 文 献]

- [1] HUA W, XIAO T, JIANG X, et al. Lymph-vascular space invasion prediction in cervical cancer: Exploring radiomics and deep learning multilevel features of tumor and peritumor tissue on multiparametric MRI [J]. *Biomed Signal Process Control*, 2020, 58(3):101-108.
- [2] GE Y, ZHONG S, REN M, et al. Prevalence of human papillomavirus infection of 65, 613 women in East China [J]. *BMC Public Health*, 2019, 19(1):178.
- [3] RODRIGUEZ N M. Participatory innovation for human papillomavirus screening to accelerate the elimination of cervical cancer [J]. *Lancet Glob Health*, 2021, 9(5):e582-e583.
- [4] ZHANG C, ZHANG J, WANG Z, et al. Prognostic evaluation of human papillomavirus and p16 in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2020, 133(6):751-752.
- [5] KURIAKKOSE S, SABEENA S, DAMODARAN B, et al. Comparison of two self-sampling methods for human papillomavirus (HPV) DNA testing among women with high prevalence rates [J]. *J Med Virol*, 2020, 92(12):3884-3888.
- [6] CARNALLA M, TORRES-IBARRA L, BARRIENTOS-GUTIÉRREZ T, et al. Reduction of HPV16/18 prevalence in young women after eight years of three- and two-dose vaccination schemes [J]. *Vaccine*, 2021, 39(32):4419-4422.
- [7] LI Y, LIU J, GONG L, et al. Combining HPV DNA load with p16/Ki-67 staining to detect cervical precancerous lesions and predict the progression of CIN1-2 lesions [J]. *Virol J*, 2019, 16(1):117.
- [8] LU Q, ZHANG Z Y. Interpretation of staging criteria of cervical cancer in 2018 edition of International Federation of Obstetrics and Gynecology [J]. *Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2019, 54(10):718-720. [鲁琦, 张震宇. 国际妇产科联盟 2018 年版子宫颈癌分期标准的解读 [J]. *中华妇产科杂志*, 2019, 54(10):718-720.]
- [9] TSAI S C, HUANG J, LINC C, et al. The association between human papillomavirus infection and head and neck cancer [J]. *Medicine*, 2020, 98(7):1-6.
- [10] Davey D D. American Cancer Society signals transition in cervical cancer screening from cytology to HPV tests [J]. *Cancer Cytopathol*, 2021, 129(4):259-261.
- [11] LI J, LI L, PENG P, et al. Cervical cancer screening in 84, 162 rural women in Shanghai [J]. *China Cancer*, 2022, 31(5):361-366. [朱丽均, 李力, 彭艾平, 等. 84162 名上海农村妇女宫颈癌筛查研究 [J]. *中国肿瘤*, 2022, 31(5):361-366.]

[12] FENG Q H, WSNQ Y. Research progress of human papillomavirus in vitro for preliminary screening of cervical cancer [J]. Chinese Journal of Clinical Obstetrics and Gynecology, 2020, 21(6):656-659. [冯琦慧, 王悦. 人乳头瘤病毒阴道体外定性用于子宫颈癌初筛的研究进展[J]. 中国妇产科临床杂志, 2020, 21(6):656-659.]

[13] LI J R, ZHANG Z J, WANG Y U. Application of vaginal in vitro qualitative HPV cervical cancer screening combined with cervical cytology p16INK4a protein detection in accurate screening [J]. Chinese Journal of Clinical Obstetrics and Gynecology, 2019, 20(4): 321-326. [李静然, 张志军, 王禹. 阴道体外定性 HPV 宫颈癌筛查联合宫颈细胞学 p16INK4a 蛋白检测在精准筛查中的应用[J]. 中国妇产科临床杂志, 2019, 20(4):321-326.]

[14] MA J L, MI Q, REN Y X, et al. Study on the relationship between sex hormone levels and nonvalvular atrial fibrillation in postmenopausal women [J]. Chinese Journal of Evidence-based Cardiovascular Medicine, 2020, 12(8): 1010-1013. [马俊丽, 米琴, 任艳霞, 等. 绝经后女性性激素水平与非瓣膜病性心房颤动的相关性研究[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2020, 12(8): 1010-1013.]

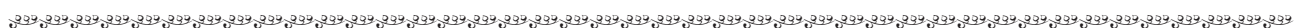
[15] KANA O H, AOKI Y, OMI M, et al. Laparoscopic pelvic exenteration and laterally extended endopelvic resection for postradiation recurrent cervical carcinoma: Technical feasibility and short-term oncologic outcome [J]. Gynecol Oncol, 2021, 161(1):34-38.

[16] WU H B, XUE F X. Study on the relationship between persistent cervical HPV infection and bacterial vaginosis and vaginal microecology [J]. Maternal and Child Health Care of China, 2020, 35(5):797-800. [吴鸿滨, 薛凤霞. 宫颈高危型 HPV 持续感染与细菌性阴道病和阴道微生态相关性研究[J]. 中国妇幼保健, 2020, 35(5):797-800.]

[17] WEI F, XIA N, REBECA O, et al. Age-specific prevalence of anal and cervical human papillomavirus infection and high-grade lesions in 11 177 women by human immunodeficiency virus status: a collaborative pooled analysis of 26 studies [J]. J Infect Dis, 2023, 227(4):488-497.

[18] CHEN H X, ZHOU D X, DUAN Q Z. Analysis of 2389 women with cervical HPV infection and HPV subtypes [J]. Laboratory Medicine and Clinic, 2021, 18(10): 1470-1472. [程海霞, 周德祥, 段清珍. 2389 例女性宫颈 HPV 感染情况及 HPV 亚型分析[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(10): 1470-1472.]

[收稿日期] 2022-10-27



《循证医学》致谢专家名单

(按姓氏拼音排名)

责任编委: 周 清

邀稿专家: 董晓荣, 苏春霞, 赵明芳, 钟文昭, 周 清

审稿专家: 董忠谊, 李济宾, 刘兆兰, 马贞玉, 牛飞玉, 张 燕