

611例高危型人乳头瘤病毒感染转诊阴道镜患者的病理结果数据分析

赵彩^{1*}, 陶方月^{1*}, 杨会^{3*}, 秦娟^{2#}

¹贵州中医药大学第二临床医学院, 贵州 贵阳

²贵阳市妇幼保健院肿瘤妇科, 贵州 贵阳

³贵州医科大学临床医学院, 贵州 贵阳

收稿日期: 2024年11月18日; 录用日期: 2024年12月11日; 发布日期: 2024年12月18日

摘要

目的: 通过分析高危型人乳头瘤病毒感染转诊阴道镜患者的检查结果, 为临床提供依据。方法: 选取2019年9月至2020年11月贵阳市妇幼保健院宫颈癌筛查为HR-HPV感染并转诊阴道镜行组织活检的611例女性患者, 收集年龄、TCT、HPV及阴道镜下活检病理结果进行统计学分析。结果: HPV16/18阳性患者中, TCT(-)与TCT(+)相比较, 宫颈LSIL-、HSIL+占比差异均具有统计学意义($P < 0.05$); 其它16型HR-HPV阳性中, TCT(-)与TCT(+)患者中, 宫颈LSIL-、HSIL+占比差异均具有统计学意义($P < 0.05$); HR-HPV16/18型感染患者中宫颈HSIL+检出率高于其他16型HR-HPV感染患者, 有统计学意义($P < 0.05$)。将HR-HPV阳性者按照 ≤ 30 、31~40、41~50、51~60、 > 60 岁进行分组, 各年龄组间HSIL差异无统计学意义($P > 0.05$)。各年龄组间宫颈癌占比差异有统计学意义($\chi^2 = 45.133, P < 0.05$)。不同程度细胞学异常中宫颈活检为HSIL+的检出率差异有统计学意义($\chi^2 = 92.384, P < 0.05$)。结论: 1) 本中心宫颈HR-HPV阳性并转诊阴道镜患者中, 合并TCT阳性转阴道镜者HSIL+病检出率高; TCT阴性转诊阴道镜者可检出宫颈病变, 行HR-HPV、TCT联合阴道镜检查提高宫颈病变检出率, 并需长期规范管理该类人群。2) 宫颈癌的发生率随着年龄的增长呈明显上升趋势, 60岁以上人群检出率最高, 60岁后宫颈高级别病变检出率有降低趋势。故对于适龄女性, 注重宫颈癌三级预防的宣教。为降低宫颈病变的漏诊、误诊率及过度诊疗, 增加患者精神、心理、经济负担, 需根据患者病情增加相关实验室检查。

关键词

HR-HPV, TCT, 宫颈病变, 活检, 病理结果

*共同第一作者。

#通讯作者。

Analysis of Pathological Results in 611 Referral Patients with High-Risk Human Papillomavirus Infection Undergoing Colposcopy

Cai Zhao^{1*}, Fangyue Tao^{1*}, Hui Yang^{3*}, Juan Qin^{2#}

¹The Second Clinical Medical College of Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang Guizhou

²Oncology Gynecologic Department of Guiyang Maternal and Child Health Care Hospital, Guiyang Guizhou

³Clinical Medicine School of Guizhou Medical University, Guiyang Guizhou

Received: Nov. 18th, 2024; accepted: Dec. 11th, 2024; published: Dec. 18th, 2024

Abstract

Objective: To provide clinical evidence by analyzing the examination results of patients with high-risk human papillomavirus infection referred for colposcopy. **Methods:** 611 female patients who were screened for HR-HPV infection and referred for colposcopic tissue biopsy in Guiyang Maternal and Child Health Care Hospital from September 2019 to November 2020 were selected, and age, TCT, HPV and pathological results of colposcopic biopsy were collected for statistical analysis. **Results:** In HPV16/18 positive patients, there were significant differences in the proportion of cervical LSIL- and HSIL+ between TCT(-) and TCT(+) in HPV16/18 positive patients, there were significant differences in the proportion of cervical LSIL- and HSIL+ between TCT(-) and TCT(+) ($P < 0.05$). There was a significant difference in the proportion of cervical LSIL- and HSIL+ between TCT(-) and TCT(+) patients with other 16 types of HR-HPV, and the detection rate of cervical HSIL+ in patients with HR-HPV16/18 infection was significantly higher than that in other 16 HR-HPV infection patients ($P < 0.05$). The HR-HPV positive patients were divided into groups according to ≤ 30 , 31~40, 41~50, 51~60 and > 60 years old, and there was no statistically significant difference in HSIL among all age groups ($P > 0.05$). There was a significant difference in the proportion of cervical cancer among all age groups ($\chi^2 = 45.133$, $P < 0.05$). HSIL and SCC detected by colposcopy with different degree of TCT abnormalities were statistically significant ($\chi^2 = 92.384$, $P < 0.05$). **Conclusion:** 1) Among the patients with positive cervical HR-HPV and referred to colposcopy, the positive rate of HSIL+ in patients with positive TCT transferred to colposcopy is high; those with negative TCT referral to colposcopy can detect cervical lesions, and HR-HPV and TCT combined with colposcopy examination can improve the detection rate of cervical lesions, and it is necessary to regulate the management of this kind of population for a long time. 2) The incidence of cervical cancer increased obviously with the increase of age, the detection rate was the highest in people over 60 years old, and decreased after 60 years old. Therefore, for women of the right age, we should pay attention to the education of tertiary prevention of cervical cancer. In order to reduce the missed diagnosis, misdiagnosis rate and excessive diagnosis and treatment of cervical lesions, and increase the mental, psychological and economic burden of the patients, it is necessary to increase the relevant laboratory examination according to the patient's condition.

Keywords

HR-HPV, TCT, Cervix Lesions, Biopsy, Pathological Findings



1. 前言

宫颈癌(Cervical cancer)属于临床常见的妇科肿瘤性的疾病之一,有研究[1]表明 2019 年我国宫颈癌患病率为 7.72/10 万,55 岁为发病高峰。宫颈癌由多种因素导致,其中高危型人乳头瘤病毒(High-risk human papilloma virus, HR-HPV)感染是引起宫颈癌的主要病因,HPV 感染最常见于 18 至 30 岁的性活跃年轻女性,30 岁以后患病率下降[2][3]。目前临床采用宫颈液基细胞学(TCT)检查(和)或 HPV 检测、子宫颈或组织检查的“三阶梯”程序对宫颈癌进行筛查,以组织学为确诊依据。其中 HPV 检测准确率受 DHA 摄取含量、操作及 DHA 污染因素影响,而 TCT 检查受取材、制作质量、阅片经验影响,两者单独检测或联合检测在临床使用上均存在一定程度限制,增加了阴道镜检查率[4][5];阴道镜检查通过观察宫颈表面上皮、血管形态,对可疑病灶部位范围和类型进行评估,但该检查亦可发生漏诊和误诊,有经验的阴道镜医生会参考 HPV 及 TCT 结果,结合阴道镜下的异常图像,从而识别宫颈病变程度,联合检测可提高确诊率[6][7]。贵阳地区作为贵州省范围内经济相对发达区域,医疗卫生人力、设备资源集中,其优质的医疗条件吸引大量病患扎堆,而近年来 HR-HPV 感染人群呈上升趋势,故本文通过分析 2019 年 9 月至 2020 年 11 月贵阳市妇幼保健院宫颈癌筛查为 HR-HPV 感染并转诊阴道镜行组织活检的 611 例女性患者的检查结果,探究 HR-HPV 阳性患者的宫颈病变情况,为贵阳地区女性 HR-HPV 感染的预防及诊疗策略提供临床依据。

2. 资料和方法

2.1. 研究对象

收集 2019 年 9 月至 2020 年 11 月贵阳市妇幼保健接受 HPV 检测的患者,含 HPV16/18 型阳性者直接行阴道镜及宫颈活检病理检查;HR-HPV 持续 1 年以上阳性;非 HPV16/18 型 HR-HPV 感染,TCT 报告为意义不明确的非典型鳞状上皮细胞(Atypical squamous epithelial cells, ASC-US)及以上行阴道镜和病理组织学检查患者共 611 例。年龄 17~88 岁,平均(40.0±9.5)岁。纳入标准:① 有性生活史;② 非妊娠期及月经期;③ 认知功能正常;④ 自愿接受 TCT、HPV 及阴道镜检查。排除标准:① 存在宫颈、全子宫切除手术史;② 妊娠期及哺乳期妇女;③ 存在严重心、脑血管疾病或高危因素者;④ 依从性欠佳,不愿配合者。本研究经贵阳市妇幼保健院伦理委员会批准。

2.2. 方法

所有患者检查均避开妊娠期、月经期,受检者检查前 3 天内禁止性生活、冲洗阴道、阴道内用药和盆浴等注意事项,避免干扰检查结果。

2.2.1. HPV 检测

患者取膀胱截石位,充分暴露宫颈,使用一次性 HPV 宫颈刷深入宫颈管,顺时针旋转 5~8 圈,取出样本后立即将其置入保存液中,DNA 分型检测对细胞组织进行检测。检测 HR-HPV 类型含(16、18、26、31、33、35、39、45、51、52、53、56、58、59、66、68、73、82),HR-HPV 16/18 型单独标注出,其余均标注为 HR-HPV 其他 16 种类型。

2.2.2. TCT 检查

将宫颈刷伸入宫颈管，顺时针旋转 3~5 圈，刷取宫颈管和宫颈外口处的脱落细胞，将其置入液基细胞标本保存液中，通过分离技术多次离心获得细胞组织，将细胞组织固定于载玻片上并对样本进行染色、封片，采用光学显微镜对样本进行观察，TCT 诊断分级参照 TBS [8]报告系统：未见上皮内病变细胞和恶性细胞(NILM)、非典型鳞状上皮细胞(ASC)、低度鳞状上皮内病变(LSIL)、高度鳞状上皮内病变(HSIL)、宫颈癌(CA)。本研究将 NILM 称为 TCT(-)，其他细胞学异常的均称为 TCT(+).

2.2.3. 阴道镜检查及宫颈活组织病理检查方法

由专业阴道镜检查医师行阴道镜操作，使用一次性无菌医用棉签蘸取浓度为 3%~5%醋酸溶液涂抹宫颈表面、穹隆处，再使用浓度为 5%的碘化钾脱碘，评估碘着色情况和转化区细胞状态并进行阴道镜下初步诊断；阴道镜印象不满意者取宫颈 3、6、9、12 点活检，可疑病灶行单点或多点活检，取材不满意者行宫颈管搔刮术(ECC)。使用 10%甲醛溶液固定样本，送病理科由病理医师进行诊断。阴道镜镜结果照世界卫生组织分类标准：上皮内病变或恶性病变(NILM)、低度鳞状上皮内病变(LSIL)、高度鳞状上皮内病变(HSIL)和宫颈浸润癌(SCC)。本研究将宫颈正常或宫颈黏膜慢性炎症判定为 NILM，LSIL 称为 LSIL(-)，HSIL 以上的称为 HSIL(+).

2.3. 观察指标

(1) 比较不同原因转诊阴道镜的 HR-HPV16/18 感染和 HR-HPV 其他 16 种类型感染患者中的宫颈病变发病情况，分析高危型 HPV 感染与宫颈病变的关系。(2) 分析不同年龄 HR-HPV 感染患者宫颈病变中的情况，探究不同年龄组的宫颈病变构成比。(3) 统计不同程度细胞学异常中宫颈活检为 HSIL+的检出率，分析相关因素。

2.4. 统计学方法

运用 SPSS 26.0 统计学软件进行数据分析，计量资料用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示；计数资料用百分率[n (%)]表示，采用 χ^2 检进行数据的组间比较，当 $P < 0.05$ 时，表示差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 不同 TCT 结果下 HPV16/18 阳性、HR-HPV 其他 16 种类型患者的活检结果

Table 1. Comparison of pathological results of colposcopy for different reasons (n (%))
表 1. 不同原因转诊阴道镜病理结果比较(n (%))

不同原因转诊指征	组织活检结果	
	LSIL-	HSIL+
HPV16/18 阳性, TCT(-) (144)	117 (81.25)	27 (18.75)
HPV16/18 阳性, TCT(+) (111)	31 (30.69)	80 (79.21)
其它 16 型 HR-HPV 患者, TCT(-) (135)	122 (90.37)	13 (9.63)
其它 16 型 HR-HPV 患者, TCT(+) (221)	151 (68.33)	70 (31.67)

HPV16/18 阳性中，TCT(-)者占 56.47% (144/255)，TCT(+)者占 43.53% (111/255)，该部分患者活检结果中 HSIL+分别占 18.75% (27/144)，72.07% (80/111)。HR-HPV 其他 16 种类型中，TCT 者为(-)占 37.92% (135/356)，TCT(+)者占 62.08% (221/356)，活检结果为 HSIL+者分别占 9.63% (13/135)，31.67% (70/221)。

HPV16/18 阳性中, TCT(-)者与 TCT(+)相比较, 宫颈 LSIL-、HSIL+占比差异均俱有统计学意义($P < 0.05$)。HR-HPV 其他 16 种类型中, TCT(-)者与 TCT(+)患者中, 宫颈 LSIL-、HSIL+占比差异均俱有统计学意义($P < 0.05$)。HR-HPV16/18 型阳性患者中宫颈 HIS+检出率高于 HR-HPV 其他 16 种类型患者, 两者宫颈 LSIL-、HSIL+占比差异均俱有统计学意义($P < 0.05$), 见表 1。

3.2. 不同年龄 HR-HPV 阳性活检后病理结果的分析

将 HR-HPV 阳性者按照年龄进行分组(≤ 30 、31~40、41~50、51~60、 >60 岁), 不同年龄段中 HSIL 的比例分别为 19.61% (30/153)、24.86% (46/185)、29.01% (47/162)、32.88% (24/73)、18.42% (7/38), 各年龄组间 HSIL 占比差异无统计学意义($P > 0.05$)。不同年龄段中宫颈 SCC 的比例分别为 0.65% (1/153)、2.70% (5/185)、8.72% (13/162)、13.70% (10/73)、26.32% (10/38), 各年龄组间宫颈 SCC 占比差异有统计学意义($\chi^2 = 45.133, P < 0.05$), 见表 2, 图 1。

Table 2. Cervical lesions in HR-HPV infected patients of different ages (n (%))

表 2. 不同年龄 HR-HPV 感染患者的宫颈病变情况表(n (%))

年龄	n	NILM	LSIL	HSIL	宫颈癌
≤ 30 岁	153	71 (46.41)	51 (33.33)	30 (19.61)	1 (0.65)
31~40 岁	185	80 (43.24)	54 (29.19)	46 (24.86)	5 (2.70)
41~50 岁	162	70 (43.21)	32 (19.75)	47 (29.01)	13 (8.02)
51~60 岁	73	25 (34.25)	14 (19.18)	24 (32.88)	10 (13.70)
>60 岁	38	12 (31.58)	9 (23.68)	7 (18.42)	10 (26.32)

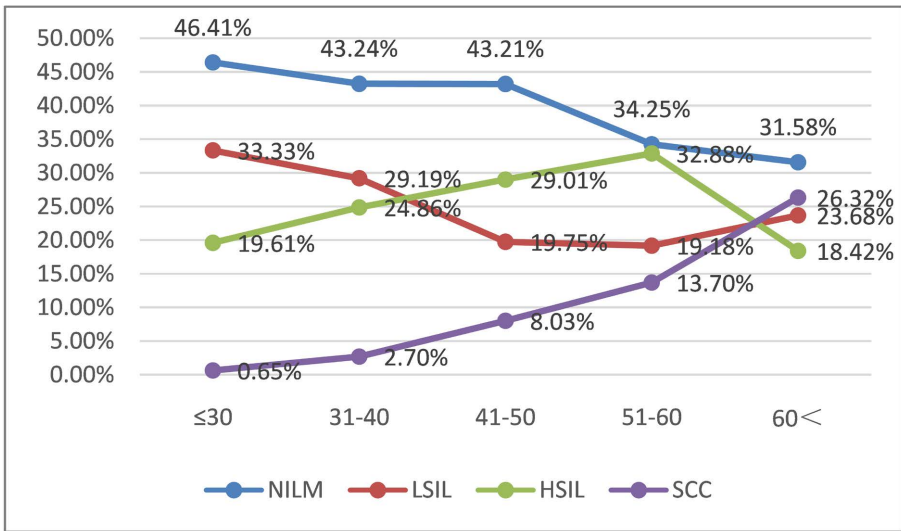


Figure 1. Pathological analysis of HPV positive cases with different subtypes

图 1. 不同亚型 HPV 阳性病例病理结果分析

3.3. 332 例不同程度细胞学异常中宫颈活检为 HSIL+的检出率

TCT 结果为 ASC-US、LSIL、ASC-H、HSIL 中, 宫颈活检为 HSIL+的检出率分别占 26.17% (28/107)、20.23% (18/89)、71.74% (33/46)、78.89% (71/90)。不同程度细胞学异常中宫颈活检为 HSIL+的检出率差异有统计学意义($\chi^2 = 92.384, P < 0.05$), 见表 3。

Table 3. The detection rate of cervical biopsy for HSIL+ in TCT abnormalities (n (%))
表 3. TCT 异常中宫颈活检为 HSIL+的检出率(n (%))

TCT	ASC-US	LSIL	ASC-H	HSIL
HSIL+例数与占比/n(%)	28 (26.17)	18 (20.23)	33 (71.74)	71 (78.89)

4. 讨论

宫颈癌是全球范围内危害女性的第四大癌症，诱发宫颈癌的危险因素涉及性生活过早、性生活紊乱、感染 HPV 病毒、多次怀孕、长期吸烟史及居住环境卫生不良等原因，其中持续 HR-HPV 被确定为 95% 以上宫颈癌的病因[9]-[11]。有研究[12] [13]显示我国 0~34 岁女性宫颈癌粗死亡率处于较低水平，主要集中在 35 岁以上人群，且随年龄增长死亡率增加，农村地区死亡率高于城市；农村及城市宫颈癌粗死亡率预估至 2027 年分别约 7.73/10 万和 7.38/10 万；目前临床针对宫颈癌的防治，遵循《加速消除子宫颈癌全球战略》倡议，积极推广宫颈癌“三级预防”，一级预防和二级预防是预防宫颈癌有效途径。

HR-HPV 持续感染是导致宫颈癌的主要原因，尤其是 HPV16/18 型感染与宫颈病变密切相关[14]。周静等[15]报告显示我国西部地区 77% 的宫颈癌与 HPV16/18 型感染有关。许成成[16]统计慈溪市 HR-HPV 阳性转诊阴道镜活检，HPV16/18 阳性者 CIN2+所占比率(17.02%)高于 HR-HPV 其他 12 种阳性(5.24%)。王化春[17]报告表明 HR-HPV 阳性转诊阴道镜活检，HPV16/18 阳性者 CIN2+所占比率为 13.54%，非 16/18HR-HPV 阳性 CIN2+所占所占比率占 7.18%。贾小平等[6]调查显示合并宫颈液基细胞学(TCT)异常的 HPV16/18 阳性和 HR-HPV 其他 12 种阳性的 HISL+检出率分别为 64.78%和 78.79%；TCT 未见异常的 HPV16/18 阳性和 HR-HPV 其他 12 种阳性的 HISL+检出率分别为 16.46%和 6.56%。本研究报告显示 HR-HPV 阳性不同原因转诊阴道镜患者中,HPV16/18 阳性及 HR-HPV 其他 16 型阳性合并 TCT 异常的 HSIL+检出率明显高于合并 TCT 正常的病例，且 HPV16/18 阳性 HSIL+检出率较 HR-HPV 其他 16 型阳性检出率显著增多；表明 HPV16/18 感染是导致宫颈 HSIL 及宫颈 SCC 的主要 HPV 亚型；本研究 HSIL+检出率数据与其他研究存在差异，可能与不同地区人口结构变化，生活地理环境及患者选择就诊医院的意愿存在偏倚有关。根据本研究结果，对于 HPV16/18 阳性患者，可直接行阴道镜活检，即使阴道镜活检为阴性，仍需作为重点人群进行长期管理；针对 HPV 其他 16 型阳性人群，即使 TCT 为阴性，亦可检出宫颈高级别病变病例，表明单纯行 HPV 联合 TCT 检查存在漏诊或误诊情况，故在临床上需进一步关注 HPV 其他 16 型阳性者，综合评估患者宫颈病变相关因素情况，必要时转诊阴道镜，实行个体化临床管理方案。依据“早预防、早发现、早治疗”的原则，在临床工作中，需加强宫颈癌知识的宣传力度，研究表明[18]预防子宫颈癌最有效的方法是在未发生过性生活前行 HPV 疫苗接种，其可有效阻断 HPV 感染；对于适宜人群应积极接种 HPV 疫苗，尽可能覆盖多重 HPV 亚型，联合宫颈癌筛查，降低子宫颈癌的发生率及病死率。

我国行宫颈癌筛查老年女性仅占该部分人群的少部分，有研究[19] [20]表明 9.91%的老年女性因发现不及时而延误病情，且随着年龄增大，子宫颈癌治疗效果和预后较差；2020 年数据显示中国子宫颈癌发病率占同期子宫颈癌发病的 29.8%，65 岁老年女性新发子宫颈癌人数达 17,886 例，死亡人数达 18,110 例，且农村高于城市。本研究结果显示贵阳地区 HR-HPV 感染妇女中，60 岁前宫颈高级别病变逐年上升，60 岁以上宫颈高级别病变检出率降低；宫颈癌的发生率随着年龄的增长呈明显上升趋势，尤其在 60 岁以上中老年患者中检出率最高。对于 60 岁以上患者宫颈高级别病变检出率降低，而 60 岁以上中老年患者中宫颈癌检出率最高的现象，考虑可能与以下几个方面有关：(1) 部分 60 岁以上妇女宫颈高级别病变转变成宫颈癌；(2) 60 岁以上老年人群均为未行 HPV 疫苗接种，无 HPV 相关特异性中和抗体保护，且

绝经后雌激素水平持续降低,阴道微生态失衡,免疫功能减退,HPV病毒清除能力降低,HPV病毒呈持续性感染,最终导致宫颈癌的发生。

Li K 等[21]研究显示我国西部地区 65 岁以上老年妇女人群中 HPV 感染达 94%,表明老年女性为 HR-HPV 感染高发人群。有研究显示[22][23]高年龄是 HPV 持续感染的独立危险因素,与本研究相符,鉴于此,在临床工作中,需加强宫颈癌筛查的宣传力度,尤其对于绝经后老年人群需要引起重视,对筛查异常患者适当放宽转诊阴道镜检查、子宫颈活检及宫颈搔刮指征,制定规范诊疗方案并长期随访管理;对于既往未规范行宫颈癌筛查老年女性,若筛查无异常,可根据不同个体适当缩短筛查年限或增加实验室检查,以降低以下因素导致漏诊误诊,延误病情:(1) HR-HPV DNA 拷贝数极低未检测出来;(2) 早期宫颈外观正常,好发癌前病变及子宫颈癌部位病灶退缩隐匿于宫颈管深部,常规筛查取材不准或困难;(3) HR-HPV 阳性而组织形态学异型性不明显,病理取材难以区分良恶性病变区域等。本研究中,HR-HPV 感染者,TCT 为 LSIL 及以上级别越高,阴道镜下宫颈活检检出 HSIL+的概率越大,与董珍珠等[24]研究结果一致,且不同细胞学级别均存在检出 HSIL+可能,说明 TCT 结果与阴道镜下宫颈活检的符合率存在一定的差异,其原因可能与取材困难、取材不充分或在对本样本进行观察时未能很好地识别潜在病变有关;因此,随着 TCT 检查结果严重程度增加,TCT 诊断医师和临床医师需更加关注患者宫颈情况,尤其对于绝经后 HR-HPV 感染妇女人群,由于特殊生理状态,宫颈鳞柱交界内移,妇检常见宫颈外观光滑,无明显临床症状体征,接触性出血亦较少,对 TCT 标本采集不满意或不能准确识别病变的情况下,可根据实际情况增加阴道镜检查,弥补取材方法及制片技术带来的不足,以便准确、及时、高效作出判断并拟定诊疗方案。

近年来,随着对宫颈癌发病机制的研究不断深入,为寻找具有更高灵敏度和特异度的检查方法来协助宫颈疾病的诊断,子宫颈癌筛查技术不断发展,如 DNA 甲基化检测、HPV E6/E7mRNA 检测、P16、P53、Ki67 表达水平及人工智能筛查技术等。其中 HPV E6/E7mRNA 检测可降低因 HPV DNA 检测无法识别一过性 HR-HPV 感染导致的过度诊疗,对具有进展为高级别病变可能的 HR-HPV 感染病例,具有较高的灵敏度(79.59%, 86%)和特异性(70.83%, 97%), HPV E6/E7mRNA 阳性建议转诊阴道镜活检[25][26]。Ikenberg H 等[27]认为非 16/18 型 HR-HPV 阳性而 TCT 正常者,可行 p16/Ki-67 双染色法检查进行宫颈癌筛查分流。白菊萍等[28]研究显示 P16、P53 及 Ki67 表达水平可在一定程度上反映出宫颈病变程度,可用于防治宫颈癌。《老年女性子宫颈病变筛查及异常管理中国专家共识(2023 年版)》提倡适当补充 p16/Ki-67 双染色法检测,提高 CIN 2+级筛查敏感度。《2024 子宫颈癌筛查和早期精准诊断现状白皮书》调研指出:子宫颈癌的发生、发展与 DNA 甲基化相关,子宫颈细胞产生癌变状态时即可出现基因甲基化异常,其具有客观、高重复性及信号放大检测等特点,筛查效能高于 HPV DNA 检测和细胞学检查,能更精准预测子宫颈癌的风险,避免漏诊或过度诊疗,还可用于评估疾病复发/进展风险;有助于患者得到更精准的诊疗方案。

综上所述,根据本研究结果,存在一定的局限性,如下所述:对于 HPV16/18 阳性而阴道镜活检为阴性者,非 HPV16/18 型 HR-HPV 阳性、TCT 阴性或 TCT 异常而阴道镜活检为阴性患者,尤其是老年女性人群,尚未根据病情需要缩短筛查年限及增加筛查方法,结合实际情况制定详细合理的个体化管理方案。

目前临床工作中,个体化管理方案制定亟待解决的主要问题是预测宫颈 HR-HPV 阳性患者的宫颈病变发展趋势,本研究下一步将通过分析 P16、P53 及 Ki67 表达水平及开展 DNA 甲基化检测,探究不同检测方法对宫颈病变筛查的准确度;对因宫颈病变行切除性手术治疗人群及期待治疗人群进行长期随访,分析 HR-HPV 转阴率及病理转归情况,以优化本地区女性宫颈癌筛查和诊疗方案,实现筛查利益最大化,风险最小化,减轻患者经济、精神、心理负担。

参考文献

- [1] 姜丹凤, 朱孟秀, 赵清娟, 等. 中国女性生殖系统肿瘤发病率和死亡率分析[J]. 现代肿瘤医学, 2023, 31(23): 4426-4431.
- [2] Burd, E.M. (2003) Human Papillomavirus and Cervical Cancer. *Clinical Microbiology Reviews*, **16**, 1-17. <https://doi.org/10.1128/cmr.16.1.1-17.2003>
- [3] 肖琳琳, 孙江川, 常淑芳, 等. 门诊机会筛查患者 HPV 感染现状分析[J]. 重庆医学, 2016, 45(14): 1945-1947.
- [4] 缪文莉. HR-HPV、TCT 联合电子阴道镜下宫颈活检在宫颈癌前病变及宫颈癌诊断中的价值分析[J]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2021, 8(32): 77-79.
- [5] 魏艳杰. HPV 联合 TCT 检测在早期宫颈癌诊断中的价值分析[J]. 中国医疗器械信息, 2021, 27(22): 14-15+92.
- [6] 贾小平, 吴婵玉, 周静, 等. TCT 与阴道镜在 HR-HPV 阳性女性子宫颈高级别及以上鳞状上皮内病变诊断中的应用价值[J]. 妇产与遗传(电子版), 2023, 13(1): 25-29.
- [7] 沈洁, 高丽丽, 张月, 等. 北京市宫颈癌筛查妇女中高危型 HPV 感染状况及在宫颈癌前病变中的分布[J]. 中华预防医学杂志, 2018, 52(5): 493-497.
- [8] 谢幸, 孔北华, 段涛. 妇产科学[M]. 第 9 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 402-403.
- [9] 孙君华, 叶永生, 徐小晶. 中青年宫颈癌患者预后影响因素分析[J]. 医药论坛杂志, 2024, 45(6): 637-640.
- [10] 孙宇虹, 朱正英. 液基细胞学检查和高危性人类乳头状瘤病毒 DNA 检测对宫颈病变的诊断价值[J]. 安徽医药, 2017, 21(1): 109-112.
- [11] Zhao, S., Huang, L., Basu, P., Domingo, E.J., Supakrapongkul, W., Ling, W.Y., et al. (2022) Cervical Cancer Burden, Status of Implementation and Challenges of Cervical Cancer Screening in Association of Southeast Asian Nations (ASEAN) Countries. *Cancer Letters*, **525**, 22-32. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2021.10.036>
- [12] 张莉, 李银河. 我国城乡宫颈癌死亡率趋势分析及预测[J]. 现代肿瘤医学, 2024, 32(5): 927-932.
- [13] 田继红. 中老年宫颈癌患者 5 年生存情况及影响因素[J]. 中国卫生工程学, 2021, 20(5): 779-780.
- [14] Xia, L., Zheng, R., Xu, Y., Xu, X., Zhang, S., Zeng, H., et al. (2019) Incidence and Mortality of Primary Bone Cancers in China, 2014. *Chinese Journal of Cancer Research*, **31**, 135-143. <https://doi.org/10.21147/j.issn.1000-9604.2019.01.08>
- [15] 周静, 玛依努尔·尼亚孜, 周琦, 等. 我国西部地区宫颈癌患者 HPV 感染现状及影响因素分析[J]. 中国妇产科临床杂志, 2020, 21(1): 13-16.
- [16] 许成成. 2063 例感染高危人乳头瘤病毒女性转诊阴道镜的临床分析[J]. 现代实用医学, 2024, 36(1): 49-52.
- [17] 王化春. 2045 例高危型 HPV 感染转诊阴道镜患者的宫颈病变数据分析[D]: [硕士学位论文]. 苏州: 苏州大学, 2022.
- [18] 中国子宫颈癌综合防控路径建设专家共识[J]. 中国预防医学杂志, 2022, 23(10): 721-726.
- [19] 段玉坤, 刘桂兰. 宫颈病变与 HPV 感染的相关性及 HPV 感染危险因素分析[J]. 当代医药论丛, 2020, 18(12): 20-22.
- [20] Xie, S., Pan, S., Zou, S., Zhu, H. and Zhu, X. (2020) Characteristics and Treatments of Patients Aged 65 Years or over with Cervical Cancer. *Clinical Interventions in Aging*, **15**, 841-851. <https://doi.org/10.2147/cia.s255305>
- [21] Li, K., Yin, R., Wang, D. and Li, Q. (2017) Human Papillomavirus Subtypes Distribution among 2309 Cervical Cancer Patients in West China. *Oncotarget*, **8**, 28502-28509. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.16093>
- [22] 鲍亚玲, 贾维宁, 杨子娇. 高危型 HPV 感染患者阴道微生态特点及 miR-155、miR-222 表达水平的相关性分析[J]. 中国病原生物学杂志, 2024, 19(6): 648-652.
- [23] Peng, J., Yuan, Y., Shen, F., Wang, Y., Chen, L., Liao, D.J., et al. (2017) Cervical Cancers Manifest a High Rate of Infection by a High-Risk Human Papilloma Virus Subtype but a Very Low Rate of Infection by a Low-Risk Subtype in the Guiyang District of China. *Journal of Cancer*, **8**, 1263-1270. <https://doi.org/10.7150/jca.17120>
- [24] 董珍珠, 游盛俊, 饶靖红. 4169 例绝经后妇女宫颈癌筛查方案分析[J]. 中国医药指南, 2024, 22(14): 131-134.
- [25] 李锦花, 梁晓燕, 刘银凤. 阴道镜阴性象限活镜检查结合高危 HPV mRNA 诊断宫颈癌的价值[J]. 中国计划生育和妇产科, 2024, 16(4): 37-40+46+113.
- [26] Bruno, M.T., Bonanno, G., Sgalambro, F., Cavallaro, A. and Boemi, S. (2023) Overexpression of E6/E7 mRNA HPV Is a Prognostic Biomarker for Residual Disease Progression in Women Undergoing LEEP for Cervical Intraepithelial Neoplasia 3. *Cancers*, **15**, 4203-4213. <https://doi.org/10.3390/cancers15174203>
- [27] Ikenberg, H., Bergeron, C., Schmidt, D., Griesser, H., Alameda, F., Angeloni, C., et al. (2013) Screening for Cervical

Cancer Precursors with P16/KI-67 Dual-Stained Cytology: Results of the PALMS Study. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, **105**, 1550-1557. <https://doi.org/10.1093/jnci/djt235>

- [28] 白菊萍, 徐星榕, 边芸. P16, P53 及 Ki67 在宫颈鳞状细胞癌(SCC), 宫颈上皮内瘤变(CIN)及慢性炎症中表达水平及临床意义[J]. 中国妇产科临床杂志, 2022, 23(5): 474-476.