

• 综 述 •

HPV 自采样法在宫颈癌筛查中的应用进展

徐 燕,朱燕妮,吴学菊 综述,王延洲[△] 审校

中国人民解放军陆军军医大学第一附属医院妇产科,重庆 400038

摘 要:宫颈癌是全球女性中第四大常见癌症,目前有多种筛查方法可供选择,与其他筛查方法相比,人乳头瘤病毒(HPV)的 DNA 检测被认为是最有效的技术。然而,发展中国家缺乏有组织的宫颈癌筛查计划和设施,导致 HPV 的有效筛查难以实施,从而延误病情预判,使宫颈癌高发。为提高宫颈癌筛查女性覆盖率,需要一种简单、省时、非侵入性的筛查方法。目前,越来越多的证据支持自我采样法(自采样法)作为初级 HPV 筛查替代方法的有效性和实用性,该文从阴道样本自我采集、初次排尿样本自我采集和月经血样本自我采集 3 个层面,对 HPV 自采样法在宫颈癌筛查中的应用进展进行综述。

关键词:宫颈癌筛查; 人乳头瘤病毒; 自采样

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.18.016

中图法分类号:R446.5;R737.33

文章编号:1673-4130(2024)18-2264-06

文献标志码:A

Advances in HPV self-sampling for cervical cancer screening

XU Yan, ZHU Yanni, WU Xueju, WANG Yanzhou[△]

1. Department of Obstetrics and Gynecology, the First Affiliated Hospital of Army Medical University of the People's Liberation Army, Chongqing 400038, China

Abstract: Cervical cancer is the fourth most common cancer among women worldwide, and several screening methods are currently available, with DNA testing for human papillomavirus (HPV) considered to be the most effective technique compared to other screening methods. However, due to the lack of organized screening programs and facilities in developing countries, effective screening of cervical cancer is difficult to implement, thereby delaying disease prediction and contributing to the high incidence of cervical cancer. In order to improve cervical cancer screening coverage in women, a simple, time-saving and non-invasive screening method is needed. At present, more and more evidence supports the validity and practicability of self-sampling as an alternative method for primary HPV screening. In this paper, we reviewed the application progress of HPV self-sampling in cervical cancer screening from three aspects: vaginal self-collection, initial urine sample self-collection and menstrual blood sample self-collection.

Key words: cervical cancer screening; human papillomavirus; self-sampling

宫颈癌是全世界女性中第四大最常见的癌症,在女性癌症死亡率中排第二位^[1]。世界卫生组织(WHO)提出,通过在 2030 年前实现三大目标,即 90% 的 15 岁女孩接种人乳头瘤病毒(HPV)疫苗、70% 的女性接受 2 次筛查、90% 的癌前及浸润性癌症接受治疗,有望在本世纪初消除宫颈癌^[2]。巴氏试验细胞学筛查是宫颈癌或癌前病变应用最广泛的筛查方法,但其灵敏度和特异度各不相同,在全球范围内,80% 的宫颈癌发生在发展中国家,这些地区的女性无法有效地进行细胞学检查,在一定程度上导致宫颈癌的持续高发病率^[3]。如果要让 70% 的女性人口接受筛查,就需要制订一项能够覆盖大多数农村人口的策略^[4]。高危 HPV(hrHPV)检测进行宫颈癌筛查比细胞学筛查有更高的灵敏度和阴性预测值^[5],并且

hrHPV 检测具有高度可重复性,对检测者的依赖性较低,提高了筛查效率,同时通过延长 HPV 阴性女性的筛查间隔时间减轻了医疗系统的负担^[6]。近年来,从宫颈样本中检测 HPV,特别是高危亚型的检测,已被广泛采用,并迅速成为公认的初级筛查方法。hrHPV 筛查通常在医疗机构进行,并要求女性接受妇科检查,这种检查既具有侵入性又可能带来不适,同时也需要占用大量医疗资源^[7]。

对女性自己收集的阴道样本进行 HPV 检测,称为自我采样(自采样)。自采样是一种安全且简单的方法,在高收入、低收入和中等发达国家,就易用性、便利性、隐私性及身心舒适度而言,自采样是一种高度可接受的宫颈癌筛查样本采集方法,与由医疗机构专业人员进行样本采集相比,hrHPV 自采样在增加

[△] 通信作者, E-mail: w. y. z@foxmail. com.

筛查机会、减缓不舒适感等方面更具有优势^[8-9]。目前,WHO 将自采样纳入最近发布的健康自我干预指南,作为宫颈癌筛查工作的一部分,国际癌症研究机构更新的宫颈癌筛查方法也支持这一推荐^[10]。根据文献和官方文件的系统性评价,以及 WHO 会员国磋商,在 48 个采用基于 HPV 检测的宫颈癌筛查方针的国家中,有 17 个国家(35%)已将自采样纳入筛查计划^[11]。

对于自采样的 HPV 检测,人们使用了宫颈阴道液、灌洗液、尿液等多种样本,以及涤纶拭子、棉签、卫生棉条和细胞刷等采集方法^[12]。本文拟探讨不同自采样方案的接受度,并比较其在 HPV 检出的有效性及对 2 级宫颈上皮内瘤样病变(CIN)2+或更严重的 CIN 诊断的准确性。

1 阴道样本自我采集

有研究发现,与临床医生采样相比,女性通过自我采集阴道样本的方式,使参与宫颈癌筛查的可能性几乎高出 1 倍^[11]。一项涵盖全球 154 项研究、涉及 482 271 名女性的荟萃分析,通过比较不同的样本采集策略(包括直接邮寄到家、挨家挨户分发或由诊所/药房提供)和设备类型(如刷子、拭子、灌洗器、卫生棉条),以及筛查状态(从未筛查或筛查不足与一般人群相比),探讨哪种方式的 HPV 阴道自采样具有更高的接受度^[12]。上门拜访、告知女性有关宫颈癌筛查的信息并提供自采样的 HPV 检测试剂盒,能够使宫颈癌筛查的接受率增加 7 倍,这种方法有效提升了落后地区的筛查率。从环境、物流和经济角度来看,直接将自采样工具包寄送到女性家中,或在药房或诊所领取,则是提高资源丰富地区未充分筛查女性参与宫颈癌筛查的有效策略^[13-14]。此外,HPV 自采样设备的类型可能在女性对宫颈癌筛查策略的接受度和偏好方面发挥重要作用。在用于收集宫颈阴道脱落细胞以进行 hrHPV 检测的几种设备类型中,刷子和拭子的使用率明显更高^[15-16]。NISHIMURA 等^[17]研究表明,相较于其他工具设备,女性对拭子的偏好更高。

正确使用自采样设备进行样本收集是女性最关心的问题。缺乏对收集可靠样本的信心是女性倾向选择临床医生采集样本的主要原因^[17-19]。虽然医疗机构人员可以当面推荐女性 HPV 自我采集阴道样本,并现场解答她们对使用说明和 hrHPV 自采样测试可靠性的疑问(这种方式通常依赖于女性对医疗保健人员的信任),但大多数女性仍然更愿意在家中而非在诊所进行自采样^[17]。因此,在实施自我采集阴道样本策略时,需要向女性清晰地表述自采样的全过程,以解决她们的疑虑。2024 年由北京大学深圳医院(PUSH)与国际预防肿瘤组织(POI)合作开发了社区参与式宫颈癌筛查模式,居住在深圳的女性可通过网站注册参与,符合条件的女性使用提供的试剂盒并参

照图解指导自行采集阴道样本,检测结果可通过参与者的个人账户在网站上查阅。该研究共有 1 712 名申请者注册参与,平均年龄(41.1±7.6)岁,99.9%的人注册完整且资料齐全。在没有现场工作人员指导或帮助的情况下,83.3%的人提供了自采样本进行检测,99.7%的样本检测合格,且不同年龄段的失败率没有明显差异^[20]。无论是纸质印刷的指南、离线参考资料还是在线图形采样指南,都能有效指导女性正确地进行阴道样本自我采集,而无需大量现场人员提供自采样指导、确认样本质量和保存样本^[20]。

除了女性最关心的正确使用自采样设备进行样本收集以外,其他一些因素也可能会影响阴道自采样的准确性,如采集设备和存储介质、样本处理和分析方法等。使用基于 PCR 的 HPV 检测进行检测时,无论是将样本置于液体中,还是放置在含有可裂解细胞和保护 DNA 的固体卡中,自我采集的阴道样本与医生采集的宫颈样本在灵敏度上表现一致,特异度仅有轻微但可以接受的损失^[21]。一项包括来自中国台湾三家医疗中心的 1 210 名 21~65 岁女性的研究结果表明,在获取有效样本和识别 HPV 方面,自采样与医生收集的样本一样有效,两种方法的一致性为 88%, κ 值为 0.75^[22]。对自我收集与临床医生收集样本的 HPV 检测之间的一致性进行荟萃分析,结果显示,总体一致性为 88.7%,阳性一致性为 84.6%,阴性一致性为 91.7%, κ 为 0.72。进一步的亚组荟萃分析表明,与基于信号放大的 DNA 或 RNA 检测相比,基于靶标扩增的 DNA 检测的总体一致性更高^[23]。

一项大型荟萃分析显示,与临床医生样本相比,基于 PCR 的 HPV 检测对自我样本的 CIN 2+和 CIN 3+检测同样敏感,因此可以在初步筛查中考虑自采样^[24]。POLMAN 等^[25]研究采用高效随机非劣效性设计,对所有 HPV 阳性女性进行交叉测试(配对筛查阳性设计),在检测 CIN 2+或 CIN 3+方面,使用干式自采样设备和经过临床验证的 PCR HPV 检测,自采样和临床医生采集样本的 CIN 2+的检测率相同。该项研究中,对 HPV 阳性女性随访时采用细胞学检查,而另一项随机对照试验对 HPV 阳性女性的随访则采用重复 HPV 自采样^[26]。总之,自采样和医务人员采样显示,HPV 患病率和组织学中 CIN 2+和 CIN 3+的检出率几乎相同。

尽管自我采集的阴道样本能够避免个人尴尬,并在时间和地点上提供灵活性和便利性,但采样设备需要放置在生殖器官内,这一事实仍然让一些女性感到不适,特别是相对保守和落后地区^[27-28]。因此,阴道样本自我采集相关认知、概念的推广普及工作尚需医务工作者持续推进。

2 初次排尿样本自我采集

初次排尿通常含有女性生殖器官和宫颈脱落细

胞的碎片和黏液,含高水平的 HPV DNA,并且使用尿液检测 HPV DNA 价格低廉、无创、易于采集^[29]。排出的尿液通常含有:(1)无细胞和细胞相关的 HPV DNA;(2)渗出或排出的免疫球蛋白,包括 HPV 基因型特异度抗体;(3)甲基化病毒和人类 DNA;(4)在有效 HPV 感染情况下的 HPV 病毒体^[30]。一项探讨阴道拭子和尿液自采样用于 HPV 筛查测试的可接受性研究表明,95%的参与者表示他们对尿液检测感到满意,而 82%的参与者表示对阴道拭子的自采样感到满意^[31]。虽然大多数女性对尿液样本采集持肯定态度,但仍有少数人对尿液样本采集的有效性表示不信任,无法想象用这种方法会收集到足够的“样本”^[28]。

尿液样本中的 HPV DNA 较宫颈样本更不稳定,因尿液中存在核酸酶,可能影响 HPV DNA 的检测,需在样本收集/运输介质中加入防腐剂。有研究发现,使用 Colli-pee 装置或防腐剂溶液收集尿液时,HPV 检测的灵敏度更高,但是进一步的多元回归分析表明,在控制 hrHPV 检测效果后,这些并不是影响检测准确性的重要因素^[32]。此外,首次排尿的准确性明显高于中段或随机尿液样本^[33],通过比较早晨第一次在家排尿、和在诊所初始、中段尿液之间的 HPV 检测准确性,发现 hrHPV 阳性率在早晨首次排尿和诊所初始尿液相似,而中段尿样本的 hrHPV 阳性率较低^[34]。由此可见,用于 HPV 检测的尿液样本类型或排尿量对其 HPV 病毒载量存在较大影响。因此,在使用尿液样本进行 HPV 检测时,需要优化尿液采集和储存方法,以尽量减少对检测 HPV 灵敏度和特异度的影响。(1)使用尿液收集装置收集初次尿液;(2)立即将初次尿液与保存液混合;(3)提供足够的初次尿流量以便随后进行样品浓缩;(4)使用符合宫颈癌筛查标准的 HPV 检测方法;(5)采集样本前不清洁生殖器区域^[35]。对尿液中的 HPV 进行检测时,基于 PCR 目标扩增的 HPV 检测在尿液中表现出比基于信号放大或信使 RNA(mRNA)更高的准确性^[36],可能是因为尿液中脱落的宫颈细胞数量不足,HPV 的 DNA 载量相对较低。HPV 检测技术中的引物设计和 DNA 提取方法也可能导致尿液检测准确性的变化^[37]。

有研究显示,通过优化采集、保存和检测方法,首次尿液与临床医生采集的宫颈样本之间,在 HPV 基因分型及基因型特异度病毒载量方面都存在良好的一致性^[38]。根据最新的荟萃分析结果,从首次尿液样本中检测任何 HPV 的综合灵敏度和特异度分别为 87%和 89%,检测高危 HPV 的精确度的灵敏度为 78%,特异度为 89%,检测 HPV16 和 18 的灵敏度为 77%,特异度为 98%^[39]。CHO 等^[37]比较了使用尿液和临床医生采集的阴道样本进行的 HPV 检测 CIN

2+或更严重的 CIN 的诊断精度,与使用医生采集的样本相比,使用尿液样本进行的 HPV 检测的相对灵敏度显著降低了 16%,相对特异度增加了 6%。使用尿液样本进行 HPV 检测 CIN 2+的综合绝对灵敏度和特异度分别为 79%和 55%。相比之下,使用临床医生采集的阴道样本进行 HPV 检测检测 CIN 2+的绝对灵敏度和特异度分别为 94%和 50%。最近, DNA 甲基化标记在首次尿液样本中证实了其在辨别临床相关疾病方面的临床价值^[40-41]。这些研究进一步支持自我样本作为宫颈癌筛查计划的可靠性,有可能通过分子分类为筛查不足的女性提供支持并避免过度转诊。

首次尿液作为基于 HPV 的宫颈癌筛查计划中临床医生采集的宫颈和自我采集的宫颈阴道标本的有效替代品具有巨大潜力。许多市售的 HPV DNA 检测试剂,包括美国 FDA 批准的 Onclarity HPV 检测试剂(BD Diagnostics, 马里兰州斯帕克斯)和 Cobas 6800 HPV 检测试剂(Roche Molecular Systems, 新泽西州布兰奇堡),以及 WHO 预审合格的 RealTime 高危 HPV 检测试剂(Abbott Molecular, 伊利诺伊州德斯普兰斯),均显示使用在家自行采集的首次尿液样本和临床医生采集的宫颈样本对 CIN 2+或更高级别的 CIN 具有相当的临床灵敏度和特异度。

3 月经血样本自我采集

无论是通过月经杯还是改良的月经垫收集,月经血已被证明与许多常用的血清检测具有良好的相关性,如血红蛋白 A1C 和促甲状腺激素^[42]。此外,与载玻片、尿液、月经垫中的血液或基于液体的宫颈阴道样本相比,干血斑块更易于运输,不需要冷链存储,不被视为危险材料,并且在收集后稳定性较高,这大大减少了将样本运输到 HPV 检测实验室所需的基础设施和物流成本^[43-44]。

使用月经垫进行 HPV 检测是一种非侵入性的方式,消除了对侵入性方法的担忧,同时节省时间并提高便利性^[45]。血液可以反映体内的多种状况,人们普遍认为处理和运输自己的血液并不困难^[24]。基于这些原因,相较于尿液检测 HPV,女性通常更愿意接受月经垫作为一种新的筛查方法。WONG 等^[46]评估了女性对提供月经血作为样本的接受度,向 5 000 名具有不同社会人口背景的女性发送了问卷,其中 3 700 名(74%)曾接受过巴氏涂片检查,2 516 名(68%)因疼痛和尴尬在检查过程中感到不适,4 350 名(87%)女性愿意使用月经垫上采集的月经血样本进行 HPV 检测,4 900 名(98%)女性认为这种 HPV 检测方法无痛、省时且不会感到尴尬。尽管多数女性接受将月经血作为 HPV 检测样本,但有 2 200 名(44%)女性表示不愿意将月经血样本邮寄到实验室,在有医务人员运送样本的情况下,80%女性愿意参与筛查^[47]。卫生

工作者的介入不仅可以克服女性因尴尬等原因而产生的障碍,还能够通过打破女性(特别是农村人口)对月经血的羞耻感和禁忌,提高筛查的接受度和认识^[47]。

hrHPV 患者病毒载量可能会随着月经的进展而减少,与月经期第 2 天相比,在月经第 1 天月经血 hrHPV 检测的灵敏度、特异度、阴性预测值和阳性预测值及 hrHPV 检测一致率更高^[48]。斯坦福大学医学中心妇科诊所招募的一般筛查的女性(包括有和无 hrHPV 感染史的女性)的研究显示,对于间隔小于 2 个月的临床医生采集的样本与包含可拆卸干血斑条的月经垫样本之间的一致性为 94%,对于高危 HPV 检测呈阳性的女性,月经垫和临床医生收集的标本一致性为 100%;值得关注的是,该研究有 8 例月经垫检出高危型 HPV 而自行采集的阴道拭子和临床医生采集的标本均未检出,作者推测 hrHPV 可能位于宫颈较高部位,而临床医生和自己收集的阴道拭子都没有到达该部位,但月经血流经宫颈管并带出 hrHPV,或者亦无法证实是否由于肛周的 hrHPV 感染^[44]。一项涵盖中国、韩国和印度等亚洲国家的荟萃分析评估了月经血作为宫颈癌筛查计划中 HPV 检测样本的准确性^[49]。所有研究均要求女性提供使用过的月经垫,印度的一项研究还包括了月经期间穿的衣物,以及月经垫中附带的过滤片^[50]。HPV DNA 检测使用 DNA 试剂盒,根据干血斑方案或制造商的方案进行 DNA 提取,并通过 PCR 法进行 DNA 扩增,或使用 HPV 捕获杂交方法后再进行 PCR 扩增。PCR 方法中引物设计主要针对 L1 主要衣壳基因的 185 个碱基对和 108 个碱基对,包括 My11 和 My09、L1、L2、GP6 及 β -肌动蛋白,或者从 GenBank 获得了 15 种 hrHPV 全基因组序列,并利用集成 DNA 技术靶向捕获测序来确定月经血中的 hrHPV 基因型^[51]。上述 5 项研究荟萃,月经血检测 hrHPV 的灵敏度为 82.8%~97.7%,特异度为 50.0%~98.0%。这些研究之间由于未使用标准化的月经血样本采集方法、DNA 提取方法以及 HPV 检测的特定类型、病毒检测区域(L1、E1/E2 和 E6/E7)的不同而存在差异。此外,HPV 阳性和(或)不同程度的宫颈病变(从 CIN 1 到 CIN 3)对检查灵敏度也有影响,与宫颈 hrHPV 病毒载量相对较低的挖空细胞、CIN 1+ 和 CIN 2+ 相比,宫颈 hrHPV 病毒载量较高的 CIN 3+ 或更严重的 CIN 与月经血中 hrHPV 的存在率更高有关,这可能与不同的病毒载量相关^[49]。未来还需要大样本的研究将月经血 HPV 检测与其他自采样 HPV 检测技术进行比较。

4 小 结

在过去十年中,HPV 自采样设备的质量显著提升,为女性提供了一种无忧参与宫颈癌筛查计划的方式。这种方法不仅能提高女性的筛查接受度,让她们

无需离开家或工作即可轻松参与筛查,而且只有筛查结果呈阳性的女性才需要进一步进行妇科检查,这有效解决了许多中低收入国家面临的医疗资源紧缺问题。在筛查计划完善的国家,HPV 自采样也可以提高筛查覆盖率,增加筛查不足女性的参与率。尽管 HPV 自采样具有许多潜在好处,但其实施仍面临挑战。不同背景的女性需要关于宫颈癌筛查的详细信息和患者教育,包括培训医护人员向参与的女性充分解释自采样程序、HPV 自采样结果呈阳性的改善沟通和管理。此外,还需解决样本收集后的运输问题,以及实验室技术处理宫颈和阴道样本之间的差异。未来的努力应集中在克服这些困难,以实现 HPV 自采样在全球范围内的广泛应用和有效实施。

参考文献

- [1] MURTHY S S, TRAPANI D, CAO B, et al. Premature mortality trends in 183 countries by cancer type, sex, WHO region, and World Bank income level in 2000-19: a retrospective, cross-sectional, population-based study[J]. *Lancet Oncol*, 2024, 25(8): 969-978.
- [2] World Health Organization. WHO guidelines for self-care interventions for health and well-being [R]. Geneva: World Health Organization, 2021.
- [3] CAO W, QIN K, LI F, et al. Socioeconomic inequalities in cancer incidence and mortality: an analysis of GLOBOCAN 2022[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2024, 137(12): 1407-1413.
- [4] THOMPSON E L, GALVIN A M, DALEY E M, et al. Recent changes in cervical cancer screening guidelines: U. S. women's willingness for HPV testing instead of Pap testing[J]. *Prev Med*, 2020, 130: 105928.
- [5] RONCO G, DILLNER J, ELFSTRÖM K M, et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials[J]. *Lancet*, 2014, 383: 524-532.
- [6] AVIAN A, CLEMENTE N, MAURO E, et al. Clinical validation of full hrHPV genotyping HPV selfy assay according to the international guidelines for HPV test requirements for cervical cancer screening on clinician-collected and self-collected samples[J]. *J Transl Med*, 2022, 20(1): 231.
- [7] FUJITA M, NAGASHIMA K, SHIMAZU M, et al. Effectiveness of self-sampling human papillomavirus test on precancer detection and screening uptake in Japan: the ACCESS randomized controlled trial[J]. *Int J Cancer*, 2024, 155(5): 905-915.
- [8] ARBYN M, VERDOODT F, SNIJDERS P J F, et al. Accuracy of human papillomavirus testing on self-collected versus clinician-collected samples: a meta-analysis [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15: 172-183.
- [9] SERRANO B, IBÁÑEZ R, ROBLES C, et al. Worldwide

- use of HPV self-sampling for cervical cancer screening [J]. *Prev Med*, 2021, 154:106900.
- [10] BILIR E, SAÇNTI K G, KACPERCZYK-BARTNIK J, et al. FDA approves the first HPV self-collection solutions [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2024:ijgc-2024-005784.
 - [11] KHOO S P, LIM W T, RAJASURIAR R, et al. The acceptability and preference of vaginal selfsampling for human papillomavirus (HPV) testing among a multi-ethnic Asian female population[J]. *Cancer Prev Res*, 2020, 14: 105-112.
 - [12] JACKSON S S, OCALLAGHAN S, WARD E, et al. Rationale and design of the Self-TI Study protocol: a cross-sectional human papillomavirus self-testing pilot study among transgender adults in England [J]. *BMJ Open*, 2024, 14(7):e086099.
 - [13] DI GENNARO G, LICATA F, TROVATO A, et al. Does self-sampling for human papilloma virus testing have the potential to increase cervical cancer screening? An updated meta-analysis of observational studies and randomized clinical trials[J]. *Front Public Health*, 2022, 10:1003461.
 - [14] NISHIMURA Y, MATSUURA M, TERADA N, et al. Mailing human papillomavirus self-sampling kits to women under-screened for cervical cancer improved detection in cervical cancer screening in a general population study in Japan[J]. *BMC Public Health*, 2023, 23(1):473.
 - [15] VAUGHAN L, GARY D, SHAH M, et al. Variables that impact HPV test accuracy during vaginal self collection workflow for cervical cancer screening[J]. *Gynecol Oncol Rep*, 2024, 54:101421.
 - [16] MACDONALD E J, GELLER S, SIBANDA N, et al. Reaching under-screened/never-screened indigenous peoples with human papilloma virus self-testing: a community-based cluster randomised controlled trial[J]. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 2021, 61(1):135-141.
 - [17] NISHIMURA H, YEH P T, OGUNTADE H, et al. HPV self-sampling for cervical cancer screening: a systematic review of values and preferences[J]. *BMJ Glob Heal*, 2021, 6:e003743.
 - [18] DANAN E R, AMUNDSON E C, GOWDY-JAEHNIG A, et al. "It feels like health care with the patient in mind": VA patient and staff perspectives on self-collected HPV testing[J/OL]. *Womens Health Issues*, 2024 [2024-07-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38890078/>.
 - [19] SUKKASAME P, JAREEMIT N, PUNYASHTHIRA A, et al. Attitude toward human papillomavirus self-sampling and associated factors among Thai women undergoing colposcopy [J]. *Obstet Gynecol Sci*, 2024, 67(3):286-295.
 - [20] ZHANG Y, DU H, WANG C, et al. Feasibility and applicability of self-sampling based online cervical cancer screening: findings from the China online cervical cancer screening trial[J]. *Infect Agent Cancer*, 2024, 19(1):16.
 - [21] SOOKAROMDEE P, WIWANITKIT V. Assessing the accuracy of self-specimen collection in HPV testing: implications for clinical laboratory practice[J]. *Clin Lab*, 2024, 70(7):240203.
 - [22] YANG C Y, CHANG T C, CHOU H H, et al. Evaluation of a novel vaginal cells self-sampling device for human papillomavirus testing in cervical cancer screening: a clinical trial assessing reliability and acceptability[J]. *Bioeng Transl Med*, 2024, 9(4):e10653.
 - [23] ARBYN M, CASTLE P E, SCHIFFMAN M, et al. Meta-analysis of agreement/concordance statistics in studies comparing self- vs clinician-collected samples for HPV testing in cervical cancer screening [J]. *Int J Cancer*, 2022, 151(2):308-312.
 - [24] ARBYN M, SMITH S B, TEMIN S, et al. Detecting cervical pre-cancer and reaching underscreened women by using HPV testing on selfsamples: updated meta-analyses [J]. *BMJ (Clin Res Ed)*, 2018, 363:k4823.
 - [25] POLMAN N J, EBISCH R M F, HEIDEMAN D A M, et al. Performance of human papillomavirus testing on self-collected versus cliniciancollected samples for the detection of cervical intraepithelial neoplasia of grade 2 or worse: a randomised, paired screen-positive, noninferiority trial[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(2):229-238.
 - [26] AARNIO R, ISACSON I, SANNER K, et al. Comparison of vaginal self-sampling and cervical sampling by medical professionals for the detection of HPV and CIN 2+: a randomized study[J]. *Int J Cancer*, 2021, 148(12):3051-3059.
 - [27] BRANDT T, WUBNEH S B, HANDEBO S, et al. Genital self-sampling for HPV-based cervical cancer screening: a qualitative study of preferences and barriers in rural Ethiopia[J]. *BMC Public Health*, 2019, 19(1):1026.
 - [28] HALD S R, TATARI C R, KIRKEGAARD P, et al. "Well, that was pretty clever!"-ethnic minority women's views on HPV self-sampling devices for cervical cancer screening: attitudes to brushes, first-void urine, and menstrual blood devices[J/OL]. *J Racial Ethn Health Disparities*, 2024 [2024-05-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38472631/>.
 - [29] DAPONTE A, MICHAIL G, DAPONTE A, et al. Urine HPV in the context of genital and cervical cancer screening: an update of current literature[J]. *Cancers*, 2021, 13: 1640.
 - [30] SETAYESH T, NERSESYAN A, KUNDI M, et al. Impact of infections, preneoplasia and cancer on micronucleus formation in urothelial and cervical cells: a systematic review[J]. *Mutat Res Rev Mutat*, 2020, 787:108361.
 - [31] SY A U, HERNANDEZ B Y, TAREG A, et al. Acceptability and feasibility of a community based participatory research project comparing cytology and urine HPV DNA testing for cervical cancer screening in Yap, Federated States of Micronesia [J]. *Cancer Epidemiol*, 2017, 50 (Pt B): 283-288.

[32] NILYANIMIT P, CHAITHONGWONGWATTHANA S, ORANRATANAPHAN S, et al. Comparable detection of HPV using real-time PCR in paired cervical samples and concentrated first-stream urine collected with Colli-Pee device[J]. *Diagn Micro Infec Dis*, 2023, 108(3):116160.

[33] VAN KEER S, PATTYN J, TJALMA W A A, et al. First-void urine: a potential biomarker source for triage of high-risk human papillomavirus infected women[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2017, 216:1-11.

[34] JORDAENS S, ZWAENEPOEL K, TJALMA W A, et al. Urine biomarkers in cancer detection: a systematic review of preanalytical parameters and applied methods[J]. *Int J Cancer*, 2023, 152, 2186-2205.

[35] LEEMAN A, DEL PINO M, MOLIJN A, et al. HPV testing in first-void urine provides sensitivity for CIN 2+ detection comparable with a smear taken by a clinician or a brush-based self-sample: cross-sectional data from a triage population[J]. *BJOG*, 2017, 124:1356-1363.

[36] XU H F, ZHAO X L, ZHAO S, et al. Clinical performance of a newly developed domestic urine-based HPV test for cervical cancer screening in China[J]. *J Med Virol*, 2023, 95(4):e28705.

[37] CHO H W, SHIM S R, LEE J K, et al. Accuracy of human papillomavirus tests on self-collected urine versus clinician-collected samples for the detection of cervical precancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Gynecol Oncol*, 2021, 33(1):e4.

[38] MIAZGA W, TATARA T, WNUK K, et al. The impact of urine-sample HPV testing on the effectiveness of screening for cervical cancer: an umbrella review [J]. *Cancers(Basel)*, 2024, 16(12):2244.

[39] BOBER P, FIRMENT P, SABO J. Diagnostic test accuracy of first-void urine human papillomaviruses for presence cervical HPV in women: systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2021, 18:1331.

[40] VAN KEER S, VAN SPLUNTER A P, PATTYN J, et al. Triage of human papillomavirus infected women by methylation analysis in first-void urine[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1):7862.

[41] VAN DEN HELDER R, STEENBERGEN R D M, VAN SPLUNTER A P, et al. HPV and DNA methylation testing in urine for cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer detection[J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(10):2061-2068.

[42] NASERI S, AVRUTSKY M I, CAPATI C, et al. Concordance of hemoglobin A1c and reproductive hormone levels in menstrual and venous blood[J]. *F S Rep*, 2023, 5(1):33-39.

[43] REE R G, HILLMANN A R, NATION M, et al. Remote dried blood spot collection for inflammatory markers in older adults is feasible, reliable, and valid[J]. *Brain Behav Immun*, 2024, 120:545-553.

[44] NASERI S, YOUNG S, CRUZ G, et al. Screening for high-risk human papillomavirus using passive, self-collected menstrual blood [J]. *Obstet Gynecol*, 2022, 140(3):470-476.

[45] TSANG H F, CHEUNG Y S, YU C A, et al. Menstrual blood as a diagnostic specimen for human papillomavirus genotyping and genital tract infection using next-generation sequencing as a novel diagnostic tool[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2024, 14(7):686.

[46] WONG S C C, AU T C C, CHAN S C S, et al. Menstrual blood human papillomavirus DNA and TAP1 gene polymorphisms as potential biomarkers for screening and monitoring of cervical squamous intraepithelial lesion[J]. *J Infect Dis*, 2018, 218(11):1739-1745.

[47] BUDUKH A, MAHESHWARI A, BAGAL S, et al. Factors influencing women to participate in cervical cancer screening by providing menstrual pads: a population-based study from rural areas of Maharashtra state, India [J]. *Indian J Cancer*, 2022, 59(4):462-468.

[48] LIU S H, BROTMAN R M, ZENILMAN J M, et al. Menstrual cycle and detectable human papillomavirus in reproductive-age women: a time series study[J]. *J Infect Dis*, 2013, 208(9):1404-1415.

[49] CHAKRAVARTI P, MAHESHWARI A, TAHLAN S, et al. Diagnostic accuracy of menstrual blood for human papillomavirus detection in cervical cancer screening: a systematic review[J]. *Ecancermedalscience*, 2022, 16:1427.

[50] TANZI E, BIANCHI S, FAPPANI C, et al. Detection of human papillomavirus in fresh and dried urine through an automated system for cervical cancer screening in low- and middle-income countries[J]. *J Med Virol*, 2023, 95(5):e28802.

[51] ZHANG J, TIAN X, CHEN Y, et al. Feasibility and accuracy of menstrual blood testing for high-risk human papillomavirus detection with capture sequencing[J]. *JAMA Netw Open* 2021, 4(12):e2140644.