

• 论 著 •

HPV23 分型与 HPV2+12 检测在宫颈癌筛查中的诊断价值评估

张珍珠, 王秋菊, 潘锦桑, 赵桂梅, 谢丹丹[△]

联勤保障部队第九一〇医院检验科, 福建泉州 362000

摘要:目的 评估两种人乳头瘤病毒(HPV)核酸检测方法(HPV23 分型和 HPV2+12)在宫颈癌筛查项目中的诊断价值,以期寻找更精准的宫颈癌筛查分流方案。方法 回顾性收集 2018—2021 年在联勤保障部队第九一〇医院进行宫颈癌筛查的 16 076 例患者资料,统计分析高危型 HPV(hrHPV)的感染情况和型别分布。分析检测与“金标准”的一致性,比较其灵敏度、特异度和准确度。结果 泉州地区宫颈高度病变患者常见的感染型别为 HPV16、58、52、18、33、31 型。两种检测方法与“金标准”的一致性均为一般(Kappa 值分别为 0.684 和 0.598)。HPV23 分型检测的特异度高于 HPV2+12 型($P<0.01$),灵敏度和准确度比较差异无统计学意义($P>0.05$)。以 HPV6 种型别(HPV16、18、33、52、58、31 型)作为诊断界值,灵敏度、特异度、准确度分别为 90.30%、66.97%、74.8%。结论 HPV23 分型检测的特异度高于 HPV2+12。泉州地区以 HPV16、58、52、18、33、31 型这 6 种型别作为宫颈癌筛查分流更精准有效。

关键词:人乳头瘤病毒; 宫颈癌筛查; 精准分流

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.07.011

中图法分类号:R446.6

文章编号:1673-4130(2023)07-0827-06

文献标志码:A

Evaluation of diagnostic value of HPV23 typing and HPV2+12 detection in cervical cancer screening

ZHANG Zhenzhu, WANG Qiuju, PAN Jinshen, ZHAO Guimei, XIE Dandan[△]

Department of Clinical Laboratory, 910th Hospital of the Chinese People's Liberation Army Joint Logistics Support Force, Quanzhou, Fujian 362000, China

Abstract: **Objective** To evaluate the diagnostic value of human papilloma virus (HPV) 23 typing and HPV2+12 detection in cervical cancer screening, and to find a more accurate cervical cancer screening shunting program. **Methods** The data of totally 16 076 patients who underwent cervical cancer screening in 910th Hospital of the Chinese People's Liberation Army Joint Logistics Support Force from 2018 to 2021 were retrospectively collected and analyzed. The infection status and subtype distribution of high-risk HPV (hrHPV) were statistically analyzed, and the consistency between human papilloma virus 23 typing and HPV2+12 detection and the gold standard diagnosis were analyzed respectively. The sensitivity, specificity and accuracy of the two were compared. **Results** The common types of HPV infection in patients with high cervical lesions in Quanzhou area were HPV16, 58, 52, 18, 33, 31. The consistency between the two test items and gold standard was average (Kappa values were 0.684 and 0.598, respectively). The specificity of HPV23 typing was significantly higher than that of HPV2+12 typing ($P<0.01$), and there was no significant difference in sensitivity and accuracy ($P>0.05$). Taking HPV6 subtypes (HPV16, 18, 33, 52, 58, 31) as the diagnostic threshold, sensitivity, specificity and accuracy were 90.30%, 66.97% and 74.8%, respectively. **Conclusion** The specificity of HPV23 typing detection is higher than that of HPV2+12 detection. HPV16, 58, 52, 18, 33, 31 subtypes are more accurate and effective in screening and shunting cervical cancer in Quanzhou area.

Key words: human papilloma virus; cervical cancer screening; precise shunting

宫颈癌在全球女性肿瘤新发病例和癌症死亡病例中均居第 4 位。中国宫颈癌新增人数 11 万例,宫颈癌死亡人数约 6 万例,发病率高居世界第 2 位,仅次于智利^[1]。宫颈癌的早期诊断和治疗可以有效延长患者的生存期,探索合理且有效的筛查方案已成为临床研究的重点^[2]。

目前,人乳头瘤病毒(HPV)检测、宫颈细胞学检测(TCT)是常规的宫颈癌筛查方法。病理组织学宫颈活检则为宫颈上皮内瘤变(CIN)和宫颈癌的诊断“金标准”。然而,由于 TCT 作为一种形态学的检查项目,对取材和制片的质量要求高,受判读者的主观因素影响大^[3]。综合大量研究数据表明,HPV 检测

的灵敏度高于 TCT,漏诊率低。单纯的 HPV 检测与联合筛查的结果差别不大,且更经济。在中国优生科学协会阴道镜和宫颈病理学分会(CSCCP)关于中国宫颈癌筛查及异常管理相关问题专家共识中将 HPV16/18 分型作为分流阳性标准^[4]。国际癌症研究机构(IARC)最新定义的明确与癌症相关的 12 种高危型 HPV(hrHPV)型别为 HPV16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59 型。目前中国针对部分区域的 HPV 进行流行病学研究,数据显示 HPV 感染存在地区型别差异特异性^[5],仅将 HPV16/18 分型作为依据的分流方案未必完全适合中国的国情。医疗工作者有必要考虑泉州地区 HPV 感染型别分布的特点,做出更精准的宫颈癌筛查分流标准方案。

目前市面上 HPV 基因检测的产品很多,检测方法包括杂交捕获、酶切信号放大、荧光定量聚合酶链反应(PCR)和环介导等温扩增与微流控相结合技术等。针对 HPV 检测又有分型和未分型之分。本院 HPV 基因检测项目有两种,即分别使用 HPV23 分型和 HPV2+12 的核酸检测试剂盒。前者检测原理为 PCR-反向点杂交法,后者为杂交捕获-化学发光法。本研究回顾性收集 2018—2021 年在本院进行宫颈癌筛查的共 16 076 例标本,分析 HPV23 分型和 HPV2+12 检测与“金标准”的一致性,比较其灵敏度、特异度和准确度,并进一步探讨这两种检测方法的优劣,以及宫颈癌筛查分流方案。

表 1 两种 HPV 检测方法的比较

检测方法	检验原理	检测型别
HPV23 分型	PCR-反向点杂交法	hrHPV:16、18、31、33、35、39、45、51、52、53、56、58、59、66、68、73 和 82 型;低危型 HPV (lrHPV):6、11、42、43、81 和 83 型
HPV2+12	杂交捕获-化学发光法	混合分型:HPV16/18 型,其余 12 种 hrHPV:HPV31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、66、68 型

1.2.3 阴道镜病理活检 阴道镜下病理组织学结果为诊断宫颈癌的“金标准”。月经干净 3~7 d 后进行阴道镜检查,并取病变最严重位置进行宫颈组织活检。组织病理学报告的结果为正常或者宫颈炎,低度鳞状上皮内病变(LSIL),高度鳞状上皮内病变(HSIL,包括 CIN2、CIN3 和原位癌)和宫颈癌。

1.3 评价指标 统计分析 hrHPV 感染情况、型别分布及与宫颈病变程度的关系,以灵敏度、特异度和准确度作为评价指标,比较两种 HPV 检测方法的优劣,进一步探讨宫颈癌筛查分流方案。

1.4 统计学处理 用 SPSS25.0 软件进行数据处理及统计分析。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;计数资料采用频数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Kappa 检验一致性,以组织病理结果作为“金标准”进行比较,分别分析 HPV23 分型和 HPV2+12 检测与“金

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2018—2021 年在本院体检中心进行宫颈癌筛查的 16 076 例女性患者资料作为研究对象。年龄 17~83 岁,平均(41.89±9.66)岁。纳入标准为满足以下一项即可:(1)妇科进行 HPV 核酸检测和阴道镜指导下行宫颈组织病理学检查;(2)体检中心进行 HPV 核酸筛查。排除标准:(1)既往有宫颈病变治疗史(药物、手术、物理治疗等);(2)既往接种过 HPV 疫苗;(3)妊娠期;(4)有乳腺疾病、子宫肌瘤;(5)合并其他肿瘤。本研究通过本院医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 标本采集与保存 HPV23 分型和 HPV2+12 检测的标本类型和采集方法相同。常规消毒阴道口后,将宫颈采样器插入宫颈口 1.0~1.5 cm,直到外刷毛接触宫颈,沿逆时针方向旋转 3 周。慢慢取出宫颈采样器,放入专用标本保存液中,立即送检或放置于 4℃冰箱中,7 d 内检验。

1.2.2 检测方法 2018—2019 年本院 HPV 检测方法使用深圳亚能生物技术有限公司的 HPV 基因分型检测试剂盒,简称 HPV23 分型检测;2020—2021 年本院 HPV 检测方法使用杭州德同生物技术有限公司的 HPV 核酸检测试剂盒,简称 HPV2+12 检测。见表 1。

标准”的一致性,Kappa≤0.4 为一致性差,0.4<Kappa<0.7 为一致性一般,Kappa≥0.7 为一致性好,采用 McNemar 检验显著性。检验均为双侧检验,*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 纳入体检中心人群特征和检验结果 2018—2019 年,共 7 551 例女性在本院体检中心进行 HPV23 分型检测。年龄 17~83 岁,平均(41.39±9.24)岁。纳入人群中,6 128 例(81.15%)为 HPV 阴性,1 423 例(18.85%)为 HPV 阳性。其中 1 146 例(15.18%)为 HPV 单一感染,277 例(3.67%)为 HPV 多重感染。1 090 例(14.44%)为 hrHPV 感染,其中 832 例(11.02%)为单一 hrHPV 感染。HPV16/18 分型阳性共 195 例,占 hrHPV 阳性总数的 17.89%,占筛查总例数的 2.58%。单一 hrHPV 感染的具体型别分布见表 2。阳性率排名前 4 位的型别是

HPV52、53、58 和 16 型,HPV18 型阳性率排第 7 位。

2020—2021 年,共 7 610 例女性在本院体检中心进行 HPV2 + 12 检测。年龄 19 ~ 75 岁,平均(42.31±9.87)岁。纳入人群中,6 882 例(90.43%)为 hrHPV 阴性,728 例(9.57%)为 hrHPV 阳性。其中,118 例(1.55%)为 HPV16/18 阳性,545 例(7.16%)为 HPV16/18 阴性但其他 12 型阳性,65 例(0.85%)为 HPV16/18 阳性且其他 12 型阳性。HPV16/18 感染占 hrHPV 阳性总例数的 25.13%,占筛查总例数的 2.40%。

表 2 2018—2019 年体检人群 hrHPV 单一感染
型别分布情况

HPV 型别(型)	<i>n</i>	占比(%)
HPV52	198	23.80
HPV53	83	9.98
HPV58	79	9.50
HPV16	71	8.53
HPV51	71	8.53
HPV68	61	7.33
HPV18	46	5.53
HPV56	45	5.41
HPV59	35	4.21
HPV66	34	4.09
HPV39	28	3.37
HPV31	24	2.88
HPV33	20	2.40
HPV35	16	1.92
HPV45	16	1.92
HPV73	3	0.36
HPV82	2	0.24
总计	832	100.00

2.2 纳入门诊住院患者特征分析和检验结果

2018—2019 年,纳入妇科的研究对象共有 492 例女性患者。年龄 17 ~ 70 岁,平均(41.38±10.62)岁。病理活检结果显示,203 例(41.26%)为宫颈炎;124 例(25.20%)为 LSIL;142 例(28.86%)为 HSIL,23 例(4.67%)为宫颈癌。160 例(32.52%)为 HPV 阴性,332 例(67.48%)为 HPV 阳性。HPV 感染与病理组织学活检异常程度的分布情况见表 3。宫颈炎、LSIL 和宫颈高度病变(包括 HSIL 和宫颈癌)的 HPV 阳性率分别为 28.57%、89.52%、98.79%。宫颈病变程度越高,HPV 阳性率越高。针对宫颈高度病变患者(包括 HSIL 和宫颈癌)的数据资料进行分析,共 165 例宫颈高度病变,2 例(1.81%)为 HPV 阴性,106 例(63.86%)为单一 hrHPV 感染(无单一 hrHPV 感染),57 例(34.34%)为 HPV 多重感染。阳性率排名

前 5 位的型别是 HPV16、58、52、18 和 33 型。见表 4。

表 3 2018—2019 年病理组织学活检异常程度与 HPV
感染结果分析(*n*)

HPV	病理组织学活检				总计
	宫颈炎	LSIL	HSIL	宫颈癌	
阳性	58	111	141	22	332
阴性	145	13	1	1	160
总计	203	124	142	23	492

表 4 宫颈高度病变中单一 HPV 感染型别分布情况

HPV 型别(型)	<i>n</i>	占比(%)
HPV16	44	41.51
HPV58	18	16.98
HPV52	14	13.21
HPV18	7	6.60
HPV33	7	6.60
HPV31	4	3.77
HPV59	3	2.83
HPV39	2	1.89
HPV66	2	1.89
HPV35	1	0.94
HPV45	1	0.94
HPV51	1	0.94
HPV56	1	0.94
HPV73	1	0.94
总计	106	100.00

2020—2021 年,共 423 例女性患者在本院妇产科同时进行 HPV2 + 12 检测和病理组织活检。年龄 17 ~ 82 岁,平均(43.90±11.11)岁。病理活检结果显示,153 例(36.17%)为宫颈炎,165 例(39.00%)为 LSIL,95 例(22.46%)为 HSIL,10 例(2.36%)为宫颈癌。131 例(30.97%)为 hrHPV 阴性,69.03%为 hrHPV 阳性。其中,71 例(16.78%)为 HPV16/18 阳性但其他 12 型阴性,160 例(37.83%)为 HPV16/18 阴性但其他 12 型阳性,61 例(14.42%)为 HPV16/18 阳性且其他 12 型阳性。HPV 感染与病理组织学活检异常程度的分布情况见表 5。宫颈炎、LSIL 和宫颈高度病变(包括 HSIL 和宫颈癌)的 HPV 阳性率分别为 32.03%、84.85%、98.10%。宫颈病变程度越高,HPV 阳性率越高。同样对宫颈高度病变(包括 HSIL 和宫颈癌)的数据进行单独分析,共有 105 例宫颈高度病变,2 例(1.90%)为 hrHPV 阴性,103 例(98.1%)为 hrHPV 阳性。其中 22 例(20.95%)为 HPV16/18 阳性,55 例(52.38%)为 HPV16/18 阴性但其他 12 型阳性,26 例(24.76%)为 HPV16/18 阳性且其他 12 型阳性。

表 5 2020—2021 年病理组织学活检异常程度与 HPV 感染结果分析(n)

HPV	病理组织学活检				总计
	宫颈炎	LSIL	HSIL	宫颈癌	
阳性	49	140	94	9	292
阴性	104	25	1	1	131
总计	153	165	95	10	423

2.3 评价指标分析

2.3.1 一致性分析 定义宫颈炎为未患病,LSIL 及以上病变为患病。HPV23 分型和 HPV2+12 检测方法与“金标准”组织病理活检项目结果一致性均为一般(Kappa 值分别为 0.684 和 0.598, $P<0.01$)。

表 6 HPV23 分型和 HPV2+12 检测的评价指标比较[% (n/n)]

HPV 型别	检测方法	灵敏度	特异度	准确度
hrHPV	HPV23	97.02(163/168)	51.68(169/327)	67.48(332/492)
	HPV2+12	98.10(103/105)	40.57(129/318)	54.85(232/423)
	χ^2	0.206	8.010	0.252
	P	0.650	0.005	0.615
HPV16/18	HPV23	52.12(86/165)	82.57(270/327)	72.35(356/492)
	HPV2+12	45.71(48/105)	73.58(234/318)	66.67(282/423)
	χ^2	1.054	7.618	3.490
	P	0.305	0.006	0.062

注:以≤CIN1 为未患病,≥CIN2 为患病。

3 讨 论

2020 年全球宫颈癌新发病例 60 万例,死亡例数 34 万例。研究表明,超过 70% 的女生在一生中都曾感染过 HPV,且通过自身的免疫系统可在两年内成功清退病毒;只有 10%~15% 的患者因持续感染 hrHPV,导致宫颈上皮细胞连续发生不同程度的癌前病变,最终进展为宫颈癌^[6]。

而一项全球数据分析显示,宫颈癌的发病率正逐渐年轻化^[7],因此宫颈癌早筛早防的重要性不言而喻。根据不同国家不同地区 HPV 流行病学调查报道显示,健康人群的 HPV 阳性率在 1.4%~25.6%。2020 年我国研究者得出 HPV 的总体阳性率为 23.5%,且不同地域 HPV 的阳性率存在较大差异^[8]。研究结果显示,福州地区 HPV 的阳性率为 15.7%^[9],福清地区为 13.9%^[10],福建地区为 10.45%^[11],南平地区为 22.64%^[12],厦门地区为 18.06%^[13]。阳性率的差异,究其可能原因,一方面是地区差异性,以及研究对象不同。比如体检人群和妇科、皮肤科的患者,前者 HPV 阳性率会明显低于后者。为此,本研究将体检人群和门诊住院患者分开统计,希望能够更精确地分析数据。另一方面,不同检

2.3.2 灵敏度、特异度、准确度分析 分别以 hrHPV、HPV16/18 为阳性标准,以宫颈高度病变(≥CIN2)为患病(高级别的 CIN 进展为宫颈癌的概率很大,LSIL 极少发展为浸润癌),比较两种检测方法的灵敏度、特异度、准确度,见表 6。HPV23 分型检测的特异度高于 HPV2+12 检测($P<0.05$),两种检测方法灵敏度和准确度比较差异无统计学意义($P>0.05$)。根据宫颈高度病变患者的 HPV 常见感染型别为 HPV16、58、52、18、33、31 型,以检测 HPV16、18、33、52、58 型和 HPV16、18、33、52、58、31 型作为分流阳性的标准,灵敏度、特异度、准确度分别为 87.88%、67.28%、74.19% 和 90.30%、66.97%、74.8%

测方法得出的数据也可能存在差异。2018—2019 年体检人群单一,HPV 阳性率前 5 位的型别是 52、53、58、16 和 51 型,非体检人群则是 16、52、58、18 和 33 型。数据说明不同 HPV 型别致病性不同,某些型别只引起一过性感染。

HPV23 分型和 HPV2+12 检测的结果跟“金标准”比较,一致性均为一般(Kappa 值分别为 0.684 和 0.598),HPV23 分型检测结果一致性更优。一致性不高的可能原因是 HPV 为一过性感染,在健康人群中尚有 1.4%~25.6% 的阳性率。在纳入 2018—2021 年的非体检人群中,存在 2 例宫颈癌患者 HPV 阴性(HPV23 分型和 HPV2+12 检测各 1 例)。分析其原因可能是:(1)取样、检测试剂和方法不同;(2)病毒整合入宿主细胞,细胞内无游离状态的 HPV 存在;(3)其他因素引起的宫颈病变。

目前宫颈癌筛查方案中,HPV16/18 阳性者直接转诊阴道镜,其他 brHPV 阳性结果则需再结合 TCT 结果。分析中国的宫颈癌初筛数据,得出 HPV16、18、33、52、58 型均是导致宫颈癌的高风险因子和常见的感染型别。有学者提出 HPV5+9 拓展分型检测可能是更适合中国国情的精准的宫颈癌筛查分流方案。

从本研究数据看,若以 HPV16/18 作为诊断界值,灵敏度只有 52.12%。但若以 hrHPV 阳性作为分流阳性标准,虽然灵敏度高达 97.02%,但是特异度只有 51.68%,存在接近 50%的误诊率,这不仅可能导致过度治疗,还将造成大部分患者恐慌。本研究结果显示,宫颈高度病变患者中阳性率最高的是 16 型(41.51%),随后是 58 型(16.98%)、52 型(13.21%),18、33 型并列第 4(6.60%),HPV31 型位于第 6 位。以 HPV16、58、52、18、33、31 型 6 种型别为阳性标准的宫颈癌筛查方案更适合泉州地区进行更精准有效地分流。

全球宫颈癌的发病率和死亡率居高不下,受限于筛查技术的成熟度、应检人群筛查覆盖率、当地医疗卫生条件及个人主观因素等多方面。一部分女性碍于传统观念羞于进行盆腔检查。研究者试图评估尿液中 HPV DNA 和其在宫颈组织中的相似性^[14-15]。为了让更多女性参与到筛查中来,世界卫生组织还建议偏远地区的人群进行“自采”标本。由于技术原因,自采标本收集到的病毒量较有经验的工作者更少。第二代测序(NGS)是一项很有前景的技术。该技术特异度和灵敏度较杂交法和 PCR 技术更高,即使标本中的病毒量少也能得到清晰的结果^[16]。随着计算机技术的迅猛发展,人工智能(AI)技术在医疗领域的应用成为当前的热点。近年来,研究者利用 AI 技术在宫颈细胞学筛查的应用解决了 TCT 的瓶颈,释放出巨大潜力^[16-20]。

本研究评估了两种 HPV 检测方法在宫颈癌筛查中的诊断价值,不同人群可考虑不同的检测方法,具有一定的创新性。本研究存在的不足之处主要为单中心、研究样本量少,涉及的时间跨度小。下一步研究将荟萃泉州地区多中心、大样本量数据研究予以验证,进一步研究将探究 HPV 阳性患者尿液和宫颈组织中 HPV 的相关性。

综上所述,对于健康人群进行宫颈癌初筛,HPV23 分型和 HPV2+12 检测方法无明显差异。而对存在一定妇科症状的患者进行宫颈筛查,HPV23 分型检测的诊断价值高于 HPV2+12 检测。泉州地区以 HPV16、58、52、18、33、31 6 种型别检测作为宫颈癌筛查分流更精准有效。医疗工作者应了解更多新兴检测技术,探究其在宫颈癌筛查中的价值,为全世界明天的“无宫颈癌”铺平道路。

参考文献

[1] CAO W, CHEN H D, YU Y W, et al. Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: a secondary analysis of the global cancer statistics 2020[J]. Chinese Med J, 2021, 134(7): 783-791.

[2] 陈顺泰, 花宝金. 中医药防治宫颈癌人乳头瘤病毒感染的

研究进展[J]. 吉林中医药, 2020, 40(2): 275-277.

[3] GOODMAN A. HPV testing as a screen for cervical cancer [J]. BMJ, 2015, 350: 2372.

[4] 赵昀, 魏丽惠. CSCO 关于中国宫颈癌筛查及异常管理相关问题专家共识解读[J]. 实用妇产科杂志, 2018, 34(2): 101-104.

[5] GARG A, SURI V, NIJHAWAN R, et al. Prevalence of human papilloma virus infection in young primiparous women during postpartum period: study from a tertiary care center in Northern India[J]. JCDR, 2016, 10(10): 6-9.

[6] MESHER D, PANWAR K, THOMAS S L, et al. The impact of the national HPV vaccination program in England using the bivalent HPV vaccine: surveillance of type-specific HPV in young females, 2010-2016[J]. J Infect Dis, 2018, 218(6): 911-921.

[7] ARBYN M, WEIDERPASS E, BRUNI L, et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis[J]. Lancet Glob Health, 2020, 8(2): e191-e203.

[8] LIAO G, JIANG X, SHE B, et al. Multi-infection patterns and co-infection preference of 27 human papillomavirus types among 137 943 gynecological outpatients across China[J]. Front Oncol, 2020, 10: 449.

[9] 杨阳, 陈良远, 曹鹏驹, 等. 福州地区体检女性 HPV 感染及基因亚型分析[J]. 检验医学, 2019, 34(2): 144-147.

[10] 陈晓颖, 陈航, 谢书琳, 等. 福建省福清地区 10 971 例女性 HPV 感染状况及基因型流行病学分析[J]. 中国当代医药, 2021, 28(6): 160-162.

[11] 吴凯. 福建地区女性 HPV 感染的流行病学特征与宫颈早期病变的关系[J]. 临床合理用药杂志, 2019, 12(22): 165-167.

[12] 林蓉金, 池细弟, 戴晓凤. 南平市女性 HPV 感染特征调查分析[J]. 湖北民族大学学报(医学版), 2020, 37(1): 58-61.

[13] 陈婷婷, 汤雅玲. 厦门地区 49 652 例女性高危型 HPV 感染情况及年龄分布[J]. 中国现代医生, 2021, 59(15): 62-64.

[14] SABEENA S, KURIAKOSE S, BINESH D, et al. The utility of urine-based sampling for cervical cancer screening in low-resource settings[J]. Asian Pacific J Cancer Prevent, 2019, 20(8): 2409-2413.

[15] BERNAL S, PALOMARES J C, ARTURA A, et al. Comparison of urine and cervical samples for detecting human papillomavirus (HPV) with the Cobas 4800 HPV test [J]. J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol, 2014, 61(4): 548-552.

[16] FAN Y, MENG Y, YANG S, et al. Screening of cervical cancer with self-collected cervical samples and next-generation sequencing[J]. Dis Markers, 2018, 2018: 4826547.

[17] BAO H L, BI H, ZHANG X S, et al. Artificial intelligence-assisted cytology for detection of cervical intraepithelial neoplasia or invasive cancer: a multicenter, clinical-based, observational study[J]. Gynecol Oncol, 2020, 159(1): 171-178.

参考文献

[1] 王彬苏,周秋明,盛望望,等. 中国妊娠期糖尿病危险因素及妊娠结局的调查分析[J]. 中国医刊,2019,54(9):1014-1019.

[2] 汝首杭,杨贵芳,冯永亮,等. 高龄产妇妊娠期并发症及母婴结局分析[J]. 中国计划生育和妇产科,2020,12(5):52-57.

[3] LEAN S C, DERRICOTT H, JONES R L, et al. Advanced maternal age and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis [J]. PLoS One, 2017,12(10):e0186287.

[4] 吴杭玉,叶梅,张宜生. 妊娠期糖尿病的研究进展[J]. 浙江医学,2018,40(13):1512-1515.

[5] 范玉婷,厉平. 早发妊娠期糖尿病研究进展[J]. 中国医师杂志,2021,23(4):623-626.

[6] 潘宝龙,马润玫. 血清脂肪因子 omentin-1、chemerin 的水平与妊娠期糖尿病的相关性[J]. 南方医科大学学报,2016,36(9):1231-1236.

[7] 汤路路,韩秋峪,孟琳,等. 血清 SFRP4、SFRP5 与妊娠期糖尿病的相关性研究[J]. 医学研究杂志,2021,50(5):96-99.

[8] 兰俊,杨健睿,张军,等. 血清 miR-16-5p、miR-17-5p 和 miR-330-3p 联合检测对妊娠期糖尿病的诊断价值[J]. 国际检验医学杂志,2021,42(9):1121-1124.

[9] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(十四):妊娠糖尿病与糖尿病合并妊娠[J]. 中国社区医师,2012,28(8):1-9.

[10] PLOWS J F, STANLEY J L, BAKER P N, et al. The pathophysiology of gestational diabetes mellitus[J]. Int J Mol Sci,2018,19(11):3342.

[11] 成德翠,李菲菲,周学欣,等. 高龄、肥胖、早孕期体重增长、一级亲属糖尿病家族史单因素及复合因素对妊娠期糖尿病发病的影响[J]. 现代妇产科进展,2021,30(5):341-345.

[12] 中华医学会妇产科学分会产科学组,中华医学会围产医学分会,中国妇幼保健协会妊娠合并糖尿病专业委员会. 妊娠期高血糖诊治指南(2022)[第一部分][J]. 中华妇产科杂志,2022,57(1):3-12.

[13] 中华医学会妇产科学分会产科学组,中华医学会围产医学分会,中国妇幼保健协会妊娠合并糖尿病专业委员会. 妊娠期高血糖诊治指南(2022)[第二部分][J]. 中华妇产科杂志,2022,57(2):81-90.

[14] 郑凯,袁晶. 脂肪因子与妊娠期糖尿病及糖脂代谢[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志,2021,40(5):431-435.

[15] ABELL S K, SHORAKAE S, HARRISON C L, et al. The association between dysregulated adipocytokines in early pregnancy and development of gestational diabetes [J]. Diabetes Metab Res Rev,2017,33(8):e2926.

[16] 边秀平,吴艳莉,李茹,等. 脂肪因子 Omentin-1 与妊娠期糖尿病的研究进展[J]. 中国生育健康杂志,2021,32(6):590-592.

[17] PAPATHEODOROU S, GELAYE B, WILLIAMS M A. Association between omentin-1 and indices of glucose metabolism in early pregnancy: a pilot study[J]. Arch Gynecol Obstet,2022,305(3):589-596.

[18] 李根霞,谢明坤,郭淑华,等. 脂肪因子分泌型卷曲相关蛋白 5 与超重肥胖及妊娠期糖尿病的相关性[J]. 中华围产医学杂志,2018,21(5):334-337.

[19] KOEBNICK C, BLACK M H, WU J, et al. A diet high in sugar-sweetened beverage and low in fruits and vegetables is associated with adiposity and a pro-inflammatory adipokine profile[J]. Br J Nutr, 2018, 120 (11): 1230-1239.

[20] 崔玲玲. 妊娠期糖尿病患者胰岛素抵抗与血清细胞因子的相关性[J]. 医药论坛杂志,2021,42(15):57-60.

[21] 谢奇君,刘岚. MiRNAs 与妊娠期糖尿病发病机制的研究进展[J]. 国际妇产科学杂志,2019,46(4):402-406.

[22] 叶志鑫,陈渡波,陈培松,等. 血浆分泌体 miRNAs 与妊娠期糖尿病的关系[J]. 中山大学学报(医学科学版),2021,42(3):381-391.

[23] 刘聪,刘肃. miR-17-5p 调控低氧诱导因子 1 α 介导脂肪细胞分化及血管生成的分子机制[J]. 中国组织工程研究,2021,25(7):1069-1074.

[24] HROMADNIKOVA I, KOTLABOVA K, DVORAKOVA L, et al. Diabetes mellitus and cardiovascular risk assessment in mothers with a history of gestational diabetes mellitus based on postpartal expression profile of microRNAs associated with diabetes mellitus and cardiovascular and cerebrovascular diseases[J]. Int J Mol Sci, 2020,21(7):2437.

[25] 邹瑞芳,刘岑,程华. 胰岛素抵抗及胰岛细胞功能与妊娠期糖尿病发生风险的相关性研究[J]. 中国性科学,2022,31(2):83-86.

(收稿日期:2022-08-05 修回日期:2022-12-20)

(上接第 830 页)

[18] BAO H L, SUN X R, ZHANG Y, et al. The artificial intelligence-assisted cytology diagnostic system in large-scale cervical cancer screening: a population-based cohort study of 0.7 million women[J]. Cancer Med, 2020, 9 (18):6896-6906.

[19] TANG H P, CAI D, KONG Y Q, et al. Cervical cytology screening facilitated by an artificial intelligence microscope: a preliminary study[J]. Cancer Cytopathol, 2021, 129(9):693-700.

[20] WENTZENSEN N, LAHRMANN B, CLARKE M A, et al. Accuracy and efficiency of deep-learning-based automation of dual stain cytology in cervical cancer screening [J]. J Natl Cancer Inst, 2021, 113(1):72-79.

(收稿日期:2022-08-02 修回日期:2022-12-29)