

网络出版时间: 2024-12-26 15:41:54 网络出版地址: <https://link.cnki.net/urlid/34.1065.r.20241226.1137.025>

合肥地区 478 例宫颈正常患者 HR-HPV 感染转归及其与宫颈细胞学关系

李青, 王青元, 张婉莹, 王文艳

(安徽医科大学第二附属医院妇产科, 合肥 230601)

摘要 目的 探讨合肥地区阴道镜检查宫颈为正常的患者感染高危型人乳头瘤病毒(HR-HPV)后转归的影响因素及持续HR-HPV感染与宫颈细胞学关系。方法 收集阴道镜检查的患者资料,选择经阴道镜检查为宫颈正常的478例HR-HPV感染的患者,记录其年龄、性伙伴数目、避孕方式等相关基本信息,随访2年,追踪其阴道使用干扰素、第1年和第2年的HR-HPV感染情况和宫颈液基薄层细胞学检查(LCT)结果,根据基本信息进行单因素和多因素分析,并绘制ROC曲线。结果 1年的HR-HPV清除率为59.41%,2年的清除率为66.75%,其他(31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、66、68)12种型感染较16型、18型多见。单因素及多因素分析显示,年龄>50岁、性伙伴数目≥2个、宫颈锥切手术史患者HR-HPV持续感染风险均增加($\chi^2_{\text{年龄}}=21.676, P<0.001$; $\chi^2_{\text{性伙伴数目}}=8.262, P=0.004$; $\chi^2_{\text{宫颈锥切手术史}}=11.267, P=0.001$),使用避孕套避孕及阴道使用干扰素患者HR-HPV感染风险降低,差异有统计学意义($\chi^2_{\text{使用避孕套}}=10.885, P=0.001$; $\chi^2_{\text{使用干扰素}}=4.099, P=0.043$)。利用高危因素构建ROC曲线模型,联合诊断HR-HPV持续感染的ROC曲线下面积(AUC)高于单独诊断的AUC,联合诊断AUC为0.737。HR-HPV持续感染为LCT异常的独立危险因素,模型预测LCT异常的AUC为0.755,HR-HPV持续感染2年未发现癌症患者,LCT异常比例高于HR-HPV转阴患者,差异有统计学意义($\chi^2=39.64, P<0.001$)。结论 对年龄>50岁、性伙伴多、有宫颈手术史、未用干扰素、未用避孕套构建的联合ROC模型对预测HR-HPV持续感染有一定价值,持续HR-HPV感染对LCT异常起到预测价值。

关键词 HR-HPV; 持续感染; 阴道镜检查; 宫颈细胞学; 转归; 液基细胞学

中图分类号 R 711

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2025)01-0173-07

doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2025.01.025

高危型人乳头瘤病毒(high-risk human papillomavirus, HR-HPV)持续感染是宫颈癌及癌前病变的主要致病因素,宫颈病变的早期发现和干预可有效抑制宫颈癌的发生发展。HPV感染亚型有几百种,与宫颈癌相关的HR-HPV亚型目前有14种^[1]。HPV疫苗可预防宫颈癌的发生,但目前HPV疫苗无法覆盖14种型HPV感染^[2-3],中国HPV预防性疫苗接种率严重偏低^[4],故探寻出影响HPV转归的高危因素至关重要。

组织病理为确诊宫颈病变的“金标准”^[5],然而,阴道镜仅能观察到局部病变,难以准确鉴定整个宫颈,且该检查容易受医师的主观判断等因素影响,故阴道镜取出的组织存在一定的漏诊率^[6]。持续

HR-HPV感染的患者,即使阴道镜检查正常,在临床中均应予以重视随访。该文通过回顾性分析阴道镜检查宫颈正常患者持续感染HR-HPV情况,并研究影响其转归的危险因素,构建风险预测模型,为管理合肥周边地区宫颈正常患者持续HR-HPV感染提供随访策略。根据液基薄层细胞学检查(liquid-based cytology test, LCT)结果,探究持续HR-HPV感染与宫颈脱落细胞学关系,并预测宫颈细胞学病变的可能性。

1 材料与方法

1.1 病例资料 收集2019年1月—2021年12月安徽医科大学第二附属医院行阴道镜检查的患者资料,选择阴道镜下检查宫颈图像正常或病理活检为宫颈正常的HR-HPV感染的患者478例,记录患者的年龄、性生活频率、性伙伴数目、避孕方式、初潮年龄、初次性生活年龄、性生活后清洗外阴、生育史、吸烟、饮酒情况、家族有无宫颈肿瘤病史、宫颈治疗手术史等项目资料,门诊或电话随访记录患者有无阴

2024-11-14 接收

基金项目: 国家自然科学基金(编号: 81100412); 安徽省自然科学基金(编号: 2008085MH283)

作者简介: 李青,女,博士研究生;

王文艳,女,博士,教授,主任医师,博士生导师,通信作者,

E-mail: wenyanautm@sina.com

道局部使用干扰素、第 1 年及第 2 年 HR-HPV 感染情况及 LCT 检查结果; LCT 为 2 年内最高级别结果。

1.2 排除标准 ① 排除全子宫切除患者; ② 未来自登记日至 12 个月和 24 个月内前分别完成 1 次和 2 次 HPV 及 LCT 随访的患者。

1.3 纳入标准 ① 患者长期定居合肥地区, 第 1 次登记时无外地连续 1 年及以上居住史; ② 阴道镜检查前感染 HR-HPV 患者; ③ 在接受我院第 1 次阴道镜检查后随访 2 年, 随访过程中均行 HR-HPV 和 LCT 检查; ④ 患者知情同意, 并签署阴道镜检查知情同意书; ⑤ 阴道镜检查医师均为我院有经验的主治医师 3 年以上者; ⑥ 第 1 次阴道镜检查评估宫颈图像正常或活检后病理未见宫颈上皮内病变及其以上的患者。

1.4 定义 ① HR-HPV 清除率: 第 1 次登记在册时 HR-HPV 阳性者在随访时间内转为阴性者除以总随访人数; ② HPV 持续感染: 第 1 次登记 HR-HPV 阳性者随访 2 年时间内仍为阳性; ③ HR-HPV 同型持续感染: 第 1 次登记 HR-HPV 阳性者随访 2 年时间内仍检出同型 HR-HPV 感染; ④ HR-HPV 异型感染: 第 1 次登记时 HR-HPV 阳性者随访 2 年时间内检出非同型 HR-HPV 感染; ⑤ HR-HPV 混合感染: 16 型合并 18 型或 16 型合并其他 12 种型(31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、66、68 型), 18 型合并其他 12 种型; ⑥ 其他 12 种型中的一种或多种 HR-HPV 感染均记录在其他 12 种型 HR-HPV 感染内; ⑦ 宫颈手术史: 既往因宫颈上皮内瘤病变或早期宫颈癌行宫颈锥切手术, 病理切缘为阴性者。⑧ LCT 类型: 依据 2014 年第 3 版宫颈脱落细胞学诊断的报告系统分为未见上皮内病变或恶性细胞(negative intraepithelial lesion or malignancy, NILM)、不能明确意义的非典型鳞状细胞(atypical squamous cell of undetermined significance, ASCUS)、非典型鳞状细胞不除外高度鳞状上皮内病变(atypical squamous epithelial cells-cannot exclude high-grade squamous in-

traepithelial lesion, ASC-H)、低度鳞状上皮内病变(low-grade squamous intraepithelial lesion, LSIL)、高度鳞状上皮内病变(high-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL)、非典型腺细胞(atypical glandular cells, AGC)、鳞状细胞癌(squamous cell carcinoma, SCC) 除 NILM 外, 其余均为 LCT 阳性。⑨ 阴道内使用干扰素: 重组人干扰素 α -2b 凝胶, 月经干净后第 3 天开始用药, 隔日 1 次, 1 g/次, 6~10 次为 1 个疗程。建议患者晚睡前使用, 清洁外阴后, 使用推进器将凝胶送入阴道深处, 1 个疗程及以上者记为使用。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 26.0 软件对数据进行统计分析, 计数资料用例 [n(%)] 描述, 计量资料对比采用 χ^2 检验。单因素分析采用连续校正 χ^2 检验, 多因素分析采用 Cox 回归分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。对有统计学意义的指标, 构建 HR-HPV 持续感染的分析模型, 绘制受试者工作特性(receiver operating characteristic, ROC) 曲线, 评价该模型预测持续 HR-HPV 感染 2 年的灵敏度和特异度, 分析 HR-HPV 持续感染 2 年的 LCT 类型, 并绘制预测 LCT 阳性 ROC 曲线。

2 结果

2.1 HR-HPV 感染的清除及持续情况 第 1 次完成随访的时间在 8.55~11.89 个月内, 中位数随访时间为 10.87 个月; 第 2 次完成随访时间在 19.26~23.94 个月, 中位数随访时间为 22.89 个月。1 年失访 37 例, 成功随访 441 例, 2 年失访 63 例, 成功随访 415 例。1 年的 HR-HPV 感染清除率为 59.41%, 持续率为 40.59%, 2 年的清除率为 66.75%, 持续率为 33.25%。2 年持续感染者 138 例, 同型感染均较异型感染多见, 在 3 种类型的感染及持续感染中其他 12 种型居首位, 16 型排第 2 位, 18 型排第 3 位, 混合感染少见。见表 1。

2.2 影响 HR-HPV 持续 2 年感染的单因素分析 单因素分析显示, 年龄 > 50 岁、性伙伴数目 ≥ 2 个、

表 1 HR-HPV 持续 1 年及 2 年感染的转归情况 [n(%)]

Tab. 1 Outcomes of HR-HPV persistent infection for 1 year and 2 years were analyzed [n(%)]

HR-HPV infection	1 year of HPV infection (n = 441)	2 years of HPV infection (n = 415)
Persistent infection	179 (40.59)	138 (33.25)
Type 16 homologous persistent infection vs heterotype	46 (10.43) vs 5 (1.13)	40 (9.63) vs 3 (0.72)
Type 18 homologous persistent infection vs heterotype	44 (9.98) vs 4 (0.91)	36 (8.67) vs 2 (0.48)
The other 12 homotypic persistent infection vs heterotypic	61 (14.83) vs 5 (1.13)	45 (10.84) vs 3 (0.72)
Mixed infection	14 (3.17)	7 (2.17)

宫颈手术史患者 HR-HPV 持续感染的风险均增加 ($\chi^2_{\text{年龄}} = 21.676, P < 0.001$; $\chi^2_{\text{性伙伴数目}} = 8.262, P = 0.004$; $\chi^2_{\text{宫颈锥切手术史}} = 11.267, P = 0.001$), 性生活佩戴避孕套、阴道内局部使用干扰素患者 HR-HPV 持续感染的风险均降低 ($\chi^2_{\text{使用避孕套}} = 10.885, P = 0.001$; $\chi^2_{\text{使用干扰素}} = 4.099, P = 0.043$), 差异有统计学意义; 性生活频率、初潮年龄、初次性生活年龄、性生活后清洗外阴、生育史、吸烟、饮酒及家族史未增加持续感染风险, 差异无统计学意义。见表 2。

2.3 HR-HPV 持续感染的多因素分析 对年龄、

性伙伴数目、是否使用避孕套、宫颈手术史、阴道使用干扰素进一步行 Cox 多因素回归分析, 显示年龄 > 50 岁、性伙伴数目 ≥ 2 个、未使用避孕套避孕、有宫颈手术史、阴道未使用干扰素均增加 HR-HPV 持续感染风险。见表 3。

2.4 HR-HPV 持续感染的预测效果 以年龄 > 50 岁、性伙伴数目、未使用避孕套、有宫颈手术史、未使用阴道干扰素危险因素作为指标, 绘制 HR-HPV 持续感染的 ROC 曲线, 模型联合预测持续 2 年感染的 AUC 数值为 0.737, 高于单独预测的 AUC 值。见图 1A。

表 2 HR-HPV 持续 2 年感染的单因素分析

Tab. 2 Univariate analysis of HR-HPV infection lasting for 2 years

Influencing factor	Totality (n = 415)	Persistent infection (n = 138)	Purger (n = 277)	Persistent infection rate(%)	χ^2 value	P value
Age (years)					21.676	<0.001
>50	180	82	98	59.42		
≤ 50	235	56	179	40.58		
Sexual frequency (times/week)					0.103	0.748
>2	134	46	88	33.33		
≤ 2	281	92	189	66.67		
Number of sexual partners					8.262	0.004
≥ 2	32	18	14	13.04		
1	383	120	263	86.96		
Contraceptive method					10.885	0.010
Condom	210	54	156	39.13		
In addition to condoms	205	84	121	60.87		
Age of menarche (years)					0.029	0.864
≥ 14	187	63	124	45.65		
<14	228	75	153	54.35		
Age of first sexual intercourse (years)					0.853	0.356
<18	43	17	26	12.32		
≥ 18	372	121	251	87.68		
Wash your vulva after sex					1.305	0.253
Yes	283	89	194	64.49		
No	132	49	83	35.51		
Reproductive abortion history (individual)					0.844	0.358
>2	132	48	84	34.78		
≤ 2	283	90	193	65.22		
Smoking history					0.563	0.453
Yes	23	6	17	4.48		
No	392	132	260	95.65		
Tipple					2.676	0.102
Yes	34	7	27	5.07		
No	381	131	250	94.93		
Family history of cervical lesions					2.736	0.098
Yes	19	3	16	2.17		
No	396	135	261	97.83		
Cervical surgical history					11.267	0.001
Yes	75	12	63	8.70		
No	340	126	224	91.30		
Vaginal use of interferon					4.099	0.043
Yes	142	38	104	27.53		
No	273	100	173	72.46		

表 3 持续 2 年感染的多因素分析

Tab. 3 Multivariate analysis of infections lasting 2 years

Variable	B	SE	Wald	OR value	95% CI lower limit	95% CI upper limit	P value
Age (>50)	1. 871	0. 344	29. 559	6. 497	3. 309	12. 757	<0. 001
Number of sexual partners (≥2)	2. 466	0. 511	23. 266	11. 773	4. 323	32. 065	<0. 001
Contraceptive method (other)	1. 117	0. 338	10. 939	3. 056	1. 576	5. 926	0. 001
History of cervical surgery (none)	1. 327	0. 383	11. 995	3. 771	1. 779	7. 992	0. 001
Vaginal administration (not)	0. 680	0. 257	6. 979	1. 974	1. 192	3. 271	0. 008

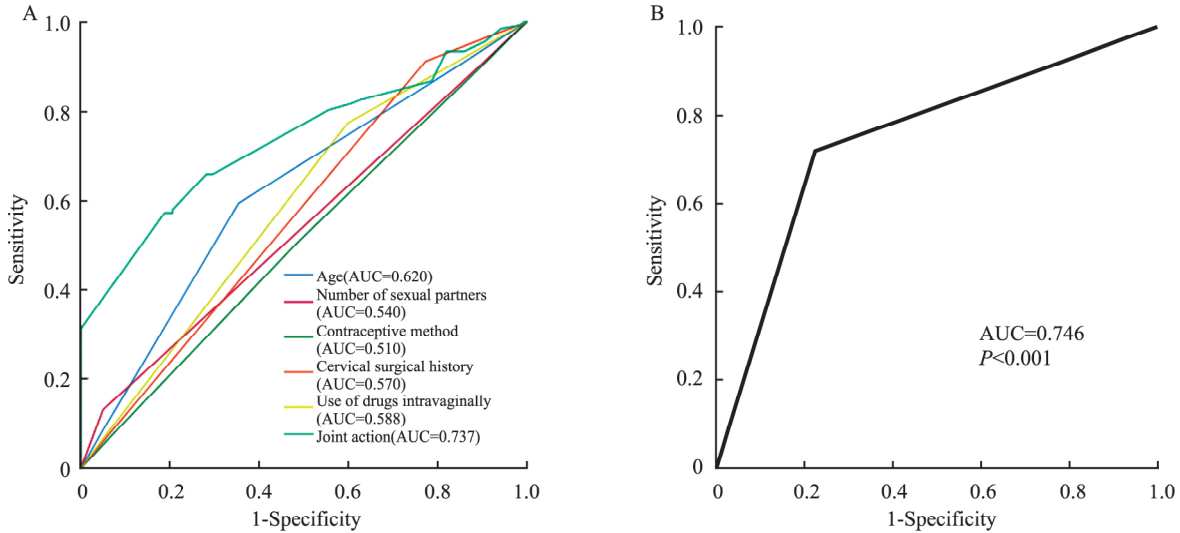


图 1 预测 HR-HPV 持续感染风险及 LCT 阳性的 ROC 曲线

Fig. 1 ROC curve for predicting the risk of HR-HPV persistent infection and LCT positivity

A: ROC curve of multiple factors predicting 2-year persistent HR-HPV infection; B: ROC curve of HPV persistent infection for 2 years predicting LCT positivity.

2.5 持续 HPV 感染患者细胞学结果 对 2 年内随访成功的 415 例患者进一步追踪 LCT 结果 89 例患者 LCT 呈阳性 326 例患者 LCT 呈阴性, 差异有统计学意义 ($P < 0.001$); HR-HPV 转阴性组 LCT 阳性者 25 例, 16 型感染组 LCT 阳性 18 例, 18 型感染组 LCT 阳性 19 例, 其他 12 型感染组 LCT 阳性 21 例, 混合感染组 LCT 阳性 6 例, 均差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。见表 4。不考虑其他影响因素的基础上用 HR-HPV 持续感染作为危险因素绘制 ROC 曲线, AUC 数值为 0.755, 见图 1B。

表 4 415 例患者细胞学情况 [n(%)]

Tab. 4 Cytological data of 415 patients [n(%)]

HPV infection types	Totality (n = 415)	LCT		χ^2 value	P value
		(-) (n = 326)	(+) (n = 89)		
negative	277	252 (60. 72)	25 (6. 02)	39. 64	<0. 001
Type 16	43	25 (6. 02)	18 (4. 34)	29. 74	<0. 001
Type 18	38	19 (4. 58)	19 (4. 58)	40. 77	<0. 001
Other 12 types	48	27 (6. 51)	21 (5. 06)	35. 14	<0. 001
Mixed infection	9	3 (0. 72)	6 (1. 45)	26. 48	<0. 001

2.6 89 例 LCT 阳性者具体分型 进一步对 LCT 阳性者进行分类, 结果发现持续感染和未持续感染者 2 年均未发现癌症患者, HSIL 共 4 例, LSIL 6 例, ASCUS 共 73 例, ASC-H 4 例, AGC 2 例。见表 5。

表 5 89 例 LCT 阳性患者具体分型 (n)

Tab. 5 Specific classification of 89 LCT positive patients (n)

HPV infection types	Totality	NILM	AGC	ASC-H	ASCUS	LSIL	HSIL	SCC
Negative	277	252	1	2	19	2	1	0
Type 16	43	25	1	1	15	1	0	0
Type 18	38	19	0	1	16	1	1	0
Other 12 types	48	27	0	0	19	1	1	0
Mixed infection	9	3	0	0	4	1	1	0

3 讨论

宫颈癌的发生是一个连续的过程, 一般要经历子宫上皮内瘤变、原位癌和宫颈癌三个阶段, 阶段的进展均因存在 HR-HPV 的持续感染, 但每个阶段具体的时间因人而异, 并且在每个阶段都可以发生终

止不再进展。自然 HPV 感染超过 90% 可在 5~7 年内消失,一般 2 年的自然清除率在 70% 左右,持续 HPV 感染发生在那些无法建立适应性免疫反应的个体中^[7]。女性常见的感染型别为 16 型、18 型和其他 12 种型,HPV-16 和 HPV-18 约占 70%^[8-9],该研究显示,合肥周边地区其他 12 种型感染较 16 型、18 型多见,同型持续感染较异型感染多见,1 年的 HPV 清除率为 59.41%,2 年的清除率为 66.75%。导致其它 12 种型感染多见和清除低的原因可能如下:① 该研究是基于第 1 次阴道镜检查登记,在登记前可能已感染数年;② 合肥地区较一线城市仍不发达,人们对 HPV、HPV 疫苗和常规筛查认识不足;③ 检测、调查方式以及人口特征不同。因此,在加强宣传宫颈筛查和 HPV 疫苗的接种的同时重视其他 12 种型病毒感染。

本研究表明,年龄 >50 岁,特别是绝经后妇女,增加 HR-HPV 持续感染的风险。So et al^[10] 研究表明绝经状态是 HR-HPV 感染的唯一显著独立预测因素,其研究发现持续性感染组平均年龄大于 HR-HPV 清除组,可能与绝经后妇女体内雌激素水平下降和免疫损伤导致机体消除 HR-HPV 感染的能力下降有关。另有研究^[11] 表明年龄 >35 岁是子宫颈锥切术后 HR-HPV 持续性感染的危险因素。因此,对感染 HR-HPV 的中老年妇女应密切随访,不同年龄段的持续感染的不同特征还需进一步研究。

有研究^[12] 表明宫颈锥切手术增加 HR-HPV 持续感染,术前感染干扰宫颈局部免疫状态导致局部感染清除率较低。本研究结果显示,宫颈锥切术后 2 年的持续感染率 8.7%,其中有 1 例患有结缔组织病口服强的松中,另 1 例患者合并有阴道上皮内病变(VIN1),此 2 例可能与持续感染率高有关。宫颈锥切手术时应考虑患者有无自身免疫性疾病,手术前是否存在子宫颈管病灶、阴道上皮内病变并结合患者年龄、生育要求等,通过阴道镜全面评估病灶后制定手术方案,以免因手术导致 HR-HPV 持续性感染或病灶残留^[13]。

该研究表明,使用避孕套组 HR-HPV 转阴率明显高于未使用避孕套组。有研究^[14] 表明长期放置宫内节育器可诱发宫颈糜烂,避孕药可能使体内激素紊乱,而避孕套阻碍了病毒及其他病原体的传播,维持阴道微生态环境,使其具有良好的预防疾病的免疫状态。性伴侣多会引起阴道内微生物环境改变,进一步可能引起 HPV 持续感染的概率增加^[15]。

该研究中,<18 岁的持续感染组初次性生活年龄在 16~18 岁之间,未发现 14 岁以下有初次性生活感染者,但因涉及隐私,此次对初次性生活年龄研究支持数据不足。因此,应对青年做好性教育,避免在婚前有多个性伙伴,在性生活中尽量使用避孕套避孕。

干扰素具有较强的抗病毒功能,在临床上广泛应用。在 He et al^[16] 的研究中阐述,干扰素受体在靶细胞表面,促进抗病毒蛋白的表达,抑制 HPV 的复制,降低病毒蛋白的表达水平,使感染部位恢复正常,治疗高危型 HPV 持续感染的临床疗效显著,不良反应小,可提高机体的免疫力,联合保妇康栓效果显著。本研究表明阴道内使用干扰素可降低 HR-HPV 持续感染的风险,但研究中使用干扰素一组中的年龄 68% 在 50 岁以下,所以对于阴道内局部使用干扰素的疗效尚需在排除年龄差异、有无联合使用其它药物、病毒的载量、使用周期等方面后做进一步细致分化研究。

本研究根据影响 HR-HPV 持续感染的单因素进一步行多因素的 Cox 回归和 ROC 曲线预测模型。Cox 回归显示,年龄 >50 岁、性伙伴 ≥2 个、宫颈锥切手术史、未使用避孕套、阴道未用干扰素均增加 HR-HPV 持续感染风险。该研究表明,女性吸烟、饮酒、宫颈疾病家族史、性生活频率、性生活后清洗外阴、初潮年龄、孕育产次均未增加 HR-HPV 持续感染风险,但在生活中女性尽量改掉不良生活习惯,注意卫生,尽量减少暴露于烟草烟雾、饮酒环境中,长期接触可导致免疫下降,进而导致 HPV 感染。从 ROC 曲线上看,联合预测模型的价值高于单独预测的模型,联合模型的 AUC 为 0.737,而单独的风险预测模型在 0.51~0.62。故在临床中需高度重视合并多个高危因素的患者,避免进一步发展为癌症。

从 HPV 持续感染与 LCT 阳性方面的研究分析显示,在排除年龄、避孕方式、性伴侣因素的基础上,HPV 感染与 LCT 异常独立相关,HR-HPV 持续感染导致 LCT 阳性的风险预测模型 AUC 为 0.755。该研究随访 2 年,时间有限,在 2 年时间内并未发现持续 HPV 感染患者有宫颈癌的发生;在 LCT 异常结果中,ASCUS 占很大一部分,但 HSIL 和 LSIL 的发生率明显高于阴性患者。在临床工作中,需重视 HR-HPV 的持续感染,特别对具有多个高危因素患者,早发现、早干预、早治疗以免进展为癌症。重视教育宣传,内容可包括 HPV 对女性危害、HPV 传播方式、HPV 筛查、避免过多性伴侣、正确使用避孕套等。

参考文献

- [1] Guo C, Qu X, Tang X, et al. Spatiotemporally deciphering the mysterious mechanism of persistent HPV-induced malignant transition and immune remodelling from HPV-infected normal cervix, precancer to cervical cancer: integrating single-cell RNA-sequencing and spatial transcriptome [J]. *Clin Transl Med*, 2023, 13(3): e1219. doi: 10.1002/ctm2.1219.
- [2] 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会. 子宫颈癌诊断与治疗指南(2021年版) [J]. *中国癌症杂志*, 2021, 31(6): 474-89. doi: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2021.06.06.
- [2] Chinese anti-Cancer Association Gynecological Oncology Committee. Guidelines for diagnosis and treatment of cervical cancer (2021 edition) [J]. *China Oncol*, 2021, 31(6): 474-89. doi: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2021.06.06.
- [3] 吴丹丹, 彭丽朵, 乔金平, 等. 合肥地区 2 558 例体检女性 HPV 感染及亚型分布情况 [J]. *安徽医科大学学报*, 2018, 53(12): 1903-6. doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2018.12.018.
- [3] Wu D D, Peng L D, Qiao J P, et al. The distribution of HPV infection and subtype distribution in 2 558 females in Hefei area [J]. *Acta Univ Med Anhui*, 2018, 53(12): 1903-6. doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2018.12.018.
- [4] 宋祎凡, 刘晓雪, 尹遵栋, 等. 2018—2020 年中国 9~45 岁女性人乳头瘤病毒疫苗估算接种率 [J]. *中国疫苗和免疫*, 2021, 27(5): 570-5. doi: 10.19914/j.CJVI.2021101.
- [4] Song Y F, Liu X X, Yin Z D, et al. Human papillomavirus vaccine coverage among the 9-45-year-old female population of China in 2018—2020 [J]. *Chin J Vaccines Immun*, 2021, 27(5): 570-5. doi: 10.19914/j.CJVI.2021101.
- [5] 李明珠, 魏丽惠, 隋龙, 等. 中国子宫颈癌筛查指南(一) [J]. *现代妇产科进展*, 2023, 32(7): 481-7. doi: 10.13283/j.cnki.xdfckjz.2023.07.001.
- [5] Li M, Wei L, Sui L, et al. Guidelines for cervical cancer screening (1) in China [J]. *Prog Obstet Gynecol*, 2023, 32(7): 481-7. doi: 10.13283/j.cnki.xdfckjz.2023.07.001.
- [6] 魏兵兵, 徐娜. TCT、HPV 检测联合阴道镜下宫颈活检在宫颈癌前病变及宫颈癌诊断中的应用价值 [J]. *实用妇科内分泌电子杂志*, 2023, 10(34): 111-3. doi: j.issn.2095-8803.2023.34.035.
- [6] Wei B B, Xu N. The application value of TCT and HPV detection combined with cervical biopsy under colposcopy in the diagnosis of cervical precancerous lesions and cervical cancer [J]. *Electron J Pract Gynecol Endocrinol*, 2023, 10(34): 111-3. doi: j.issn.2095-8803.2023.34.035.
- [7] Della Fera A N, Warburton A, Coursey T L, et al. Persistent human papillomavirus infection [J]. *Viruses*, 2021, 13(2): 321. doi: 10.3390/v13020321.
- [8] Zhu B, Liu Y, Zuo T, et al. The prevalence, trends, and geographical distribution of human papillomavirus infection in China: the pooled analysis of 1.7 million women [J]. *Cancer Med*, 2019, 8(11): 5373-85. doi: 10.1002/cam4.2017.
- [9] Basu P, Malvi S G, Joshi S, et al. Vaccine efficacy against persistent human papillomavirus (HPV) 16/18 infection at 10 years after one, two, and three doses of quadrivalent HPV vaccine in girls in India: a multicentre, prospective, cohort study [J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(11): 1518-29. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00453-8.
- [10] So K A, Lee I H, Kim T J, et al. Risk factors of persistent HPV infection after treatment for high-grade squamous intraepithelial lesion [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2019, 299(1): 223-7. doi: 10.1007/s00404-018-4936-9.
- [11] Ouh Y T, Cho H W, Kim S M, et al. Risk factors for type-specific persistence of high-risk human papillomavirus and residual/recurrent cervical intraepithelial neoplasia after surgical treatment [J]. *Obstet Gynecol Sci*, 2020, 63(5): 631-42. doi: 10.5468/ogs.20049.
- [12] Zang X, Jiang J, Gu J, et al. Circular RNA EIF4G3 suppresses gastric cancer progression through inhibition of β -catenin by promoting δ -catenin ubiquitin degradation and upregulating SIK1 [J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1): 141. doi: 10.1186/s12943-022-01606-9.
- [13] 赵超, 毕蕙, 赵昀, 等. 子宫颈高级别上皮内病变管理的中国专家共识 [J]. *中国妇产科临床杂志*, 2022, 23(2): 220-4. doi: 10.13390/j.issn.1672-1861.2022.02.038.
- [13] Zhao C, Bi H, Zhao Y, et al. China expert consensus on management of high-grade cervical intraepithelial lesions [J]. *Chin J Clin Obstet Gynecol*, 2022, 23(2): 220-4. doi: 10.13390/j.issn.1672-1861.2022.02.038.
- [14] Sun Z, Jiang Q, Li J, et al. The potent roles of salt-inducible kinases (SIKs) in metabolic homeostasis and tumorigenesis [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 150. doi: 10.1038/s41392-020-00265-w.
- [15] 任璐, 曹芹雪, 杨少琴, 等. 门诊健康体检妇女人乳头瘤病毒宫颈感染状况及持续性感染影响因素 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2022, 32(10): 1560-3. doi: 10.11816/en.ni.2022-211146.
- [15] Ren L, Cao Q X, Yang S Q, et al. Prevalence of cervical human papillomavirus infection among women receiving physical examination in outpatient department and influencing factors for persistent infection [J]. *Chin J Nosocomiology*, 2022, 32(10): 1560-3. doi: 10.11816/en.ni.2022-211146.
- [16] He C, Song C, Li M, et al. Meta-analysis of the effect and safety of recombinant human interferon α -2b combined with Baofukang suppository in the treatment of HPV infection [J]. *Am J Transl Res*, 2022, 14(11): 7632-42.

The outcome of HR-HPV infection and its relationship with cervical cytology in 478 patients with normal cervix in Hefei area

Li Qing , Wang Qingyuan , Zhang Wanying , Wang Wenyan

(Dept of Obstetrics and Gynecology ,The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University ,Hefei 230601)

Abstract Objective To investigate the factors affecting the outcome of high-risk human papillomavirus (HR-HPV) infection in patients with normal cervix examined by colposcopy in Hefei area and the relationship between persistent HR-HPV infection and cervical cytology. **Methods** Data of colposcopy patients were collected from 478 HR-HPV infected patients with normal cervix through colposcopy. Their age , number of sexual partners , contraceptive methods and other relevant basic information were recorded. Vaginal interferon use , HR-HPV infection at year 1 and year 2 , and cervical liquid-based cytology test (LCT) results were tracked , univariate and multivariate analyses were performed based on basic information , and ROC curves were plotted. **Results** The HR-HPV clearance rate at 1 year was 59.41% , and the clearance rate at 2 years was 66.75% . The other 12 types of infection (31 , 33 , 35 , 39 , 45 , 51 , 52 , 56 , 58 , 59 , 66 , 68) were more common than the 16 and 18 types. Univariate and multivariate analyses showed that age >50 years , number of sexual partners ≥ 2 , and history of cervical conectomy increased the risk of persistent HR-HPV infection ($\chi^2_{\text{age}} = 21.676 , P < 0.001$; $\chi^2_{\text{number of sexual partners}} = 8.262 , P = 0.004$; $\chi^2_{\text{history of cervical conectomy}} = 11.267 , P = 0.001$) . The risk of HR-HPV infection was significantly lower when condom or vaginal interferon was used ($\chi^2_{\text{condom use}} = 10.885 , P = 0.001$; $\chi^2_{\text{interferon use}} = 4.099 , P = 0.043$) . The area under the ROC curve (AUC) of combined diagnosis of HR-HPV persistent infection was higher than that of single diagnosis , and the AUC of combined diagnosis was 0.737. Persistent HR-HPV infection was an independent risk factor for abnormal LCT , and the AUC predicted by the model was 0.755. No cancer was found in patients with persistent HR-HPV infection for 2 years , and the proportion of abnormal LCT was higher than that in patients with negative HR-HPV. The difference was statistically significant ($\chi^2 = 39.64 , P < 0.001$) . **Conclusion** The combined ROC model constructed for patients >50 years old , with multiple sexual partners , history of cervical surgery , no vaginal interferon use , and no condom use has certain value in predicting persistent HR-HPV infection , and persistent HR-HPV infection has predictive value in predicting LCT abnormalities.

Key words HR-HPV; persistent infection; colposcopy; cervical cytology; outcome; liquid-based cytology

Fund programs National Natural Science Foundation of China (No. 81100412) ; Natural Science Foundation of Anhui Province (No. 2008085MH283)

Corresponding author Wang Wenyan , E-mail: wenyanautumn@sina.com