

高危型人乳头瘤病毒感染与宫颈癌前病变的相关性研究

王晓丹 汤丽荣

摘要 目的 探讨高危型人乳头瘤病毒(HR-HPV)与宫颈癌前病变的关系。方法 选取2019年6~12月于笔者医院妇科门诊手术室行阴道镜检查及宫颈活检手术的918例患者作为研究对象,所有患者均于笔者医院妇科行细胞学检查和HR-HPV检测及阴道镜下宫颈定位活检并明确术后病理诊断,并根据阴道镜检查指征将其分为细胞学异常组和HR-HPV阳性组。绘制ROC曲线并比较两组患者的宫颈癌前病变的检出率。结果 HR-HPV阳性组患者高级别鳞状上皮内病变的发生率明显高于细胞学异常组,差异有统计学意义($P < 0.05$);而宫颈原位腺癌的发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。HR-HPV阳性组异常阴道镜所见的检出率明显高于细胞学异常组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。HPV分型敏感度为92.7%,特异性为84.6%,曲线下面积为0.685;阴道镜敏感度为95.1%,特异性为85.7%,曲线下面积为0.709;联合诊断敏感度为99.4%,特异性为89.7%,曲线下面积为0.881。联合诊断曲线下面积明显高于其他,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 HR-HPV检测阳性时应引起重视,对于有阴道镜检查指征者应及时行阴道镜检查,其感染与高级别鳞状上皮内病变的发病密切相关,但对于宫颈原位腺癌的致病高危因素及如何提高检出率有待于开展进一步的研究。

关键词 高危型人乳头瘤病毒 阴道镜 宫颈癌前病变

中图分类号 R711.74

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2020.09.030

Relationship between High Risk Human Papillomavirus Infection and Cervical Precancerous Lesions. Wang Xiaodan, Tang Lirong.
Department of Gynecology Clinic, Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital, Capital Medical University, Beijing 100026, China

Abstract Objective To investigate the relationship between HR-HPV and cervical precancerous lesions. **Methods** From June 2019 to December 2019, 918 female patients were selected from 1608 patients who underwent colposcopy and cervical biopsy in our gynecological outpatient department. All patients underwent TCT, HR-HPV and cervical biopsy under colposcopy. According to the indication of colposcopy, the patients were divided into two groups: the group with abnormal cytology and the group with positive HR-HPV. ROC curve was drawn and the detection rate of cervical precancerous lesions was compared between the two groups. **Results** The incidence of HSIL in HR-HPV positive group was significantly higher than that in abnormal cytology group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of AIS between two groups($P > 0.05$). The detection rate of abnormal colposcopy in HR-HPV positive group was significantly higher than that in abnormal cytology group ($P < 0.05$). The sensitivity of HPV typing was 92.7%, and the specificity was 84.6%, the area under the curve was 0.685. The sensitivity of colposcopy was 95.1%, and the specificity was 85.7%, and the area under the curve was 0.709. The sensitivity of combined diagnosis was 99.4%, and the specificity was 89.7%, and the area under the curve was 0.881. The area under the combined diagnosis curve was significantly higher than the other two, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** We should pay more attention to the positive detection of HR-HPV, and do colposcopy in time for the patients with colposcopy indications. The infection is closely related to the incidence of HSIL. However, further study is needed on the risk factors of AIS and how to improve the detection rate.

Key words High risk human papillomavirus; Colposcopy; Cervical precancerous lesions

宫颈癌仍然是当代严重威胁女性健康的妇科恶性肿瘤。2014年末我国人口13.7亿,其中女性约6.67亿,35~64岁女性约2.93亿,宫颈癌的防治工作任重而道远^[1]。宫颈癌前病变是一种临床较为常

见的生殖系统病变,该病变与宫颈浸润癌密切相关,严重威胁了女性的身心健康^[2]。宫颈癌前病变发生的原因较为复杂,高危型人乳头瘤病毒(HR-HPV)感染目前被认为与癌前病变密切相关,且是导致宫颈癌的重要原因^[3]。本研究所指宫颈癌前病变包括高级别鳞状上皮内病变(HSIL)及宫颈原位腺癌

(AIS)^[4,5]。本研究旨在回顾性分析宫颈癌前病变的发生与 HR-HPV 感染的相关性,探讨 HR-HPV 检测联合阴道镜下定位活检对提高宫颈癌前病变检出率的价值,为临床工作提供依据。

资料与方法

1. 一般资料及病例纳入、排除标准:选取 2019 年 6~12 月于笔者医院妇科门诊手术室行阴道镜检查及宫颈活检手术的 918 例患者作为研究对象。所有患者均符合以下标准:①所有患者均于笔者医院妇科行细胞学检查及 HR-HPV 检测,并均具有阴道镜检查的指征^[6-9]。按照不同的阴道镜检查指征将其分为两组,即细胞学异常组和 HR-HPV 阳性组。细胞学异常组患者以细胞学筛查异常行阴道镜检查,且细胞学异常为低级别鳞状上皮内病变(LSIL)或至少间隔 6 个月的连续 2 次 ASC-US,HR-HPV 阴性;HR-HPV 阳性组患者以 HR-HPV 阳性行阴道镜检查,包括 HPV-16 阳性、HPV-18 阳性和除 16、18 型之外的其余 12 种高危型 HPV(12HR-HPV)阳性,其中 12HR-HPV 需持续 1 年及以上,细胞学筛查正常;②所有患者均经过阴道镜下定位活检后由笔者医院病理科行病理诊断;③所有患者均自愿参与本研究并签署知情同意书,研究经笔者医院医学伦理学委员会审批。排除标准:①合并有其他妇科良恶性疾病的患者,包括异常子宫出血、子宫内膜癌、卵巢良恶性肿瘤、多囊卵巢综合征、异位妊娠及子宫肌瘤等;②HR-HPV 阳性组排除既往曾感染过 HR-HPV,1 年复查阴性后复阳者;③曾因宫颈病变行宫颈冷冻、锥切术或 LEEP 术者;④合并有呼吸、循环、消化、泌尿及免疫等系统严重功能异常的患者;⑤合并有精神、神经系统疾病、无法进行沟通及配合研究的患者;⑥病历资料不全的患者。

2. 临床资料:(1)细胞学检查方法:使用美国 Hologic 公司指定、宁波华莱斯医疗器械有限公司生产的一次性使用宫颈采样拭子采集宫颈细胞样本。将已经刷取下脱落细胞的宫颈刷放入 ThinPrep 新柏氏细胞保存液瓶中进行涮洗,使细胞转移到保存液瓶中。将保存液瓶放入全自动细胞制备机,将样本细胞通过混匀、过滤、转移,最后贴附到玻片上。将玻片进行染色制片固定,最后由笔者医院病理科医生在显微镜下进行观察诊断。(2)HR-HPV 分型及检测:采集方法同细胞学检查的样本采集方法,将样本转移至保存液中。将保存液瓶放入全自动 HPV 检测机,检测 HPV 基因亚型。检测结果分为 HPV-16 型阳性/

阴性、HPV-18 型阳性/阴性,除此两种高危型之外的其余 12 种高危型未单独分型检测,统一归为 12HR-HPV 阳性/阴性。(3)阴道镜检查:所有患者均于月经结束后 7~14 天内行阴道镜检查。放置窥器,充分暴露宫颈及穹隆,使用德国 Leisegang 牌阴道镜,型号为 3ML LED,在 7.5 倍低倍镜下观察宫颈,使用 0.9% 氯化钠注射液棉球湿敷宫颈,在阴道镜 15 倍放大下使用绿光观察宫颈有无异常血管及类型。使用以深圳安多福消毒高科技股份有限公司生产的 EDAN 牌 5% 冰醋酸浸润的大棉球湿敷宫颈 1~2min,动态观察宫颈上皮醋酸后的颜色变化,判断转化区正常与否及转化区类型。使用以深圳安多福消毒高科技股份有限公司生产的 EDAN 牌卢戈氏溶液浸润的小棉球涂布宫颈,观察宫颈被覆上皮的碘染色,结合 0.9% 氯化钠注射液、冰醋酸及碘染色下的宫颈上皮的变化做出阴道镜印象的评估,并行宫颈活检,必要时行宫颈管内膜搔刮术(ECC)。阴道镜图像分类及描述参照魏丽惠、赵昀主译的《现代阴道镜学》(第 3 版)^[10]。(4)病理结果判读:所有患者阴道镜定位活检后所取材组织均由笔者医院病理科医生制片、判读,判读标准均参照石一复编写的《第 4 版 WHO 女性生殖器官肿瘤组织学分类》解读^[11]。

3. 统计学方法:采用 SPSS 22.0 统计学软件对数据进行统计分析,分类资料的组间比较采用 χ^2 检验;计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两两比较采用 t 检验;绘制 ROC 曲线,获得曲线下面积及界值点,评价诊断效能,曲线下面积比较采用非参数 Z 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 细胞学异常组和 HR-HPV 阳性组患者的一般资料比较:患者年龄 25~79(40.41 ± 11.65)岁。细胞学异常组患者 66 例,患者年龄 33~57(44.3 ± 6.7)岁;HR-HPV 阳性组患者 852 例,患者年龄 25~79(40.1 ± 11.8)岁,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2. 细胞学异常组和 HR-HPV 阳性组患者的癌前病变检出率比较:细胞学异常组患者 66 例中,5 例(7.57%)经病理确诊为 HSIL,0 例(0%)经病理确诊为 AIS,确诊为宫颈癌前病变者共 5 例(7.57%)。HR-HPV 阳性组患者 852 例中,186 例(21.83%)经病理确诊为 HSIL,6 例(0.70%)经病理确诊为 AIS,确诊为宫颈癌前病变者共 192 例(22.53%)。HR-HPV 阳性组患者 HSIL 的发生率明显高于细胞学异常组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。HR-HPV 阳

性组患者 AIS 的发生率未明显高于细胞学异常组,差异无统计学意义($P>0.05$)。

3. 细胞学异常组和 HR-HPV 阳性组患者阴道镜检查结果比较:HR-HPV 阳性组阴道镜检查异常的表现中提示鳞状细胞高级别病变的典型征象(醋

酸白上皮、点状血管、镶嵌)的检出率明显高于细胞学异常组,差异有统计学意义($P<0.05$),但在提示宫颈癌的非典型血管及非特异性异常阴道镜所见的白斑的检出率中二者比较,差异无统计学意义($P>0.05$,表 1)。

表 1 细胞学异常组和 HR-HPV 阳性组患者的阴道镜检查结果比较[$n(\%)$]

组别	<i>n</i>	镶嵌	点状血管	非典型血管	醋酸白上皮	白斑
细胞学异常组	66	1(1.51)	2(3.03)	2(3.03)	3(4.54)	1(1.51)
HR-HPV 阳性组	852	106(12.44)*	114(13.38)*	48(5.63)	132(15.49)*	13(1.52)

与细胞学异常组比较,* $P<0.05$

4. HR-HPV 检查及阴道镜下宫颈定位活检对于宫颈癌前病变检出率的比较:HR-HPV 及阴道镜在鉴别诊断价值的曲线下面积相近,联合诊断曲线下面积明显高于其他二者,差异有统计学意义($P<0.05$,表 2,图 1)。

表 2 HR-HPV、阴道镜下宫颈定位活检及二者联合的诊断价值比较

检查方法	敏感度(%)	特异性(%)	曲线下面积	95% CI
HR-HPV	92.7	84.6	0.685	0.607~0.763
阴道镜	95.1	85.7	0.709	0.654~0.764
HR-HPV+阴道镜	99.4	89.7	0.881	0.804~0.958

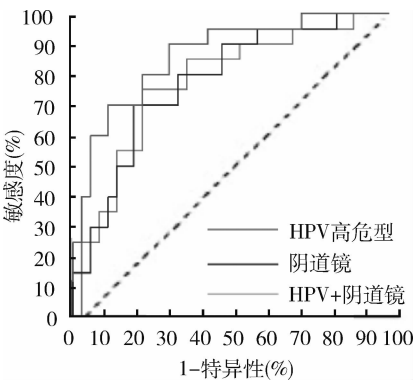


图 1 HR-HPV、阴道镜及二者联合的 ROC 曲线

讨 论

宫颈癌是女性最常见的恶性肿瘤之一,发病高峰年龄为 35~55 岁,严重影响女性的生活质量及身心健康,且发病年龄有年轻化趋势,宫颈腺癌的发生率呈逐年增加趋势。目前,临床上宫颈癌诊断的主要方法为三阶梯法,即细胞学、阴道镜及组织病理学检查^[12]。世界卫生组织/国际癌症研究机构(WHO/IARC)发布的数据显示,我国 2012 年宫颈癌新发病

例占全球新发病例的 12%,约为 62000 例,死亡病例占全球死亡病例的 11%,约为 30000 例^[13]。中国国家癌症中心最新的公布数据显示,我国 2015 年宫颈癌新发病例约为 98900 例,死亡病例约为 30500 例^[14]。目前我国总体人群宫颈癌筛查率处于低水平,2010 年的统计数据显示,全国城市平均宫颈癌筛查率约为 29.1%,中东部经济发达地区约为 31.3%,而在农村等经济欠发达地区筛查率仅约为 16.9%^[15]。因此,宫颈癌的防治工作是我国医疗卫生事业的重大挑战之一,我国的宫颈癌防治形势相当严峻。一般来说,患者感染 HPV 病毒后部分人可以自行清除 HPV 病毒,清除不掉的人群在感染后至少 24 个月以后会进展为宫颈癌前病变,如果不加干预,或虽加干预,但病毒仍持续作用于宫颈,大约 7% 的 HPV 感染患者在 5~10 年后会进展为宫颈癌^[16]。因此,宫颈癌前病变的早期诊断及治疗对于防治宫颈癌具有重要意义。本研究旨在回顾性分析宫颈癌前病变的发生与 HR-HPV 的相关性,探讨 HR-HPV 检测联合阴道镜下定位活检对提高宫颈癌前病变检出率的价值,为临床工作提供依据。

HPV 属于环状 DNA 病毒,其感染类型及感染持续时间与宫颈病变程度相关^[17]。本研究中 HR-HPV 阳性组患者的 HSIL 的发生率明显高于细胞学异常组,其可能原因为 HPV 感染导致内皮分化并向上皮移动,并出现感染表现。机体因病毒感染出现炎症反应,并发挥一定的清除作用;当免疫防御反应无法清除病毒时,病毒数量到达一定程度可出现 HPV 的 DNA 独立复制,进一步损伤内皮,出现恶性循环,导致宫颈癌前病变^[18,19]。

阴道镜是妇科内镜的一种,阴道镜检查是在冷光源照明、放大(4~40 倍)、涂醋酸后直接观察宫颈等

部位(外阴、阴道、宫颈)上皮和血管的变化,评价有无病变和病变程度,在可疑部位定点活检,进行病理学检查,可有效提高阳性检出率,指导临床工作。阴道镜检查是宫颈癌筛查和宫颈病变诊断中不可缺少的重要技术^[5,20,21]。同时,阴道镜下顺序以0.9%氯化钠注射液、5%冰醋酸、复方碘溶液涂抹宫颈、阴道壁有助于病变出现特异性的图像,提高确诊率。阴道镜诊断宫颈病变的主要依据为血管形态及血管间距的改变,常见的异常图像包括镶嵌、点状血管、非典型血管、醋酸白色上皮、内部边界征、隆起征及白斑等^[5]。癌前病变患者此类异常图像的出现率高,在每个象限病变最重处取材有助于提高诊断的阳性率^[22,23]。

从美国阴道镜和宫颈病理学会(ASCCP)及中国优生科学协会阴道镜和宫颈病理学分会(CSCCP)目前所制定的阴道镜检查的指征来看,细胞学阴性、12HR-HPV阳性仍然不是阴道镜检查的首选指征,因为这反映的仅是机体处于HPV感染的状态。只有HPV-16、HPV-18阳性才建议行阴道镜检查,这主要是从医疗资源的利用率、机会事件、成本效益和循证医学的证据等多方面考虑,以尽量减少不必要的阴道镜检查,避免阴道镜检查前、预约等待阴道镜检查的过程中以及阴道镜检查后等待病理结果回报的时间内患者可能出现的焦虑、恐慌情绪的出现,尽量减少阴道镜检查所带来的负面影响。在细胞学阴性的前提下,如果既往无HR-HPV感染,首次感染12HR-HPV可不行阴道镜检查,以随访为主,而随访结果显示其预后是安全的。但如果HPV-16、HPV-18感染或12HR-HPV持续感染1年及以上,是需要及时行阴道镜检查的。

本研究表明,细胞学阴性、HR-HPV阳性者HSIL的发生率高达22.53%。探究该部分患者HSIL发生率较高的原因可能为我国人口众多,各省市地区宫颈癌起始筛查的年龄、筛查方法、筛查间隔不统一。具体表现在:(1)起始筛查时间不统一:经济发达地区宫颈癌筛查开始时间早,起始筛查年龄小,一般25~30岁开始筛查;而经济欠发达地区宫颈癌筛查起始年龄不确切,多为35~50岁,甚至绝经后出现异常子宫出血才开始行宫颈癌筛查,有的偏远地区的女性,终生未行宫颈癌筛查。(2)筛查方法不统一:经济发达地区筛查方法多为细胞学与HR-HPV联合筛查,且能做到每年定期复查,如有异常可及时发现;而经济欠发达地区由于经济原因限制,女性自主筛查意识淡薄,其筛查项目多为国家宫颈癌普查,常为2~

3年1次的宫颈细胞学检查,有患者几乎从未做过HPV检查。(3)筛查间隔不统一:经济发达地区以及自我保健意识较强的女性,筛查间隔一般为1年;经济欠发达地区筛查间隔可能为2~5年,或随机筛查。以上3点原因可能为本研究HR-HPV阳性组HSIL发生率高的原因,因为可能有部分患者HR-HPV持续感染的时间远超过检查所显示的1年的时间,可能一直持续感染,只是既往没有行HR-HPV检测,近1年行HR-HPV检测发现感染HPV病毒,但因其持续感染,宫颈病变已进展为癌前病变。而在AIS的发生率的比较中可以看到,两组发生率之间比较差异无统计学意义。这可能与AIS本身发生率低于HSIL,且病灶多位于宫颈管内,病变呈多中心或跳跃性特征,细胞学取材可能存在部分漏诊情况有关,而且AIS不在阴道镜检查范围内,其病变在阴道镜下的改变常无特异性,如阴道镜医生术中由于患者疼痛、无法配合或宫颈管粘连无法分离等情况行宫颈管搔刮时刮取深度不够或所刮取样本量较少导致病理科医生无法满意阅片,则均可能造成AIS的诊断不足^[5,12]。故仍需进一步开展相关回顾性研究,探讨AIS发病的相关高危因素及如何提高AIS的检出率。HR-HPV检查联合阴道镜检查后,对宫颈癌前病变诊断的敏感度及特异性均进一步上升。

综上所述,HR-HPV感染与宫颈癌前病变密切相关,其持续感染是HSIL的主要致病因素,本研究中HR-HPV阳性组患者细胞学检查均阴性,此部分患者如仅行细胞学检查,则有近1/4的比例无法及时发现宫颈癌前病变,在宫颈癌筛查中宫颈细胞学与HR-HPV联合检测可提高宫颈筛查的特异性和检出率,HR-HPV的检测及阴道镜定位活检在提高宫颈癌前病变检出率中均具有一定的价值,联合诊断有利于进一步提高诊断准确性。因此,定期检测HR-HPV感染情况及HR-HPV持续感染及时行阴道镜检查及宫颈定位活检对HSIL的早期检出及预防其进一步进展为宫颈癌具有重要的意义。AIS发病的相关高危因素及如何提高AIS的检出率仍需开展进一步研究予以证实。

参考文献

- 1 魏丽慧,沈丹华,赵方辉,等.中国宫颈癌筛查及异常管理相关问题专家共识(一)[J].中国妇产科临床杂志,2017,18:190
- 2 乔友林.中国宫颈癌防治任重道远[J].中华肿瘤杂志,2018,40(10):721-723
- 3 赵爽,赵雪莲,胡尚英,等.汉族和蒙古族女性HPV感染率及型别分布的差异分析[J].中华流行病学杂志,2019,40(11):1439-1444

(转第5页)

内的恶性肿瘤患者数量巨大、发生率持续上升的严峻形式。国家《健康中国行动(2019~2030年)》的发布和实施,进一步强调我国的应对肺癌等恶性肿瘤的模式应以“治病”为中心向以“健康”为中心转变。早发现、早诊断、早治疗已成为现今癌症防治的有效手段,是降低肺癌和其他恶性肿瘤患者病死率、延长患者生存率的关键措施,相信以科学的态度、不懈的努力、严谨的工作一定能够做好早期肺癌诊疗的临床工作。

参考文献

- 1 陈宏达, 郑荣寿, 王乐, 等. 2019年中国肿瘤流行病学研究进展[J]. 中华疾病控制杂志, 2020, 48(4): 373-379
- 2 卫生部全国肿瘤防治研究办公室. 中国恶性肿瘤死亡调查研究[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1980: 148-174
- 3 郑荣寿, 孙可欣, 张思维, 等. 2015年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2019, 41(1): 19-28
- 4 邹小农, 赵平. 中国癌症态势七十年分析[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2019, 26(10): 1153-1161
- 5 陈万青, 张思维, 邹小农, 等. 2004-2005年中国肺癌死亡情况分析[J]. 中华预防医学杂志, 2010, 44(5): 378-382
- 6 Zeng H, Zheng R, Guo Y, et al. Cancer survival in China, 2003-2005: a population-based study [J]. Int J Cancer, 2015, 136(8): 1921-1930
- 7 李冰, 黎均耀. 中国恶性肿瘤的死亡情况和分布特点[J]. 中华肿瘤杂志, 1980, 2(1): 1-10
- 8 李连弟, 鲁凤珠, 张思维, 等. 1990-1992年中国恶性肿瘤死亡流行分布情况分析[J]. 中华肿瘤杂志, 1996, 18(6): 403-408
- 9 陈竺. 全国第三次死因回顾抽样调查报告[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2008: 256-261
- 10 陈万青, 郑荣寿, 张思维, 等. 2003-2007年中国肺癌发病与死亡分析[J]. 实用肿瘤学杂志, 2012, 26(1): 6-10
- 11 Meng Q, Xu L, Zhang Y, et al. Trends in access to health services

- and financial protection in China between 2003 and 2011: a cross-sectional study [J]. Lancet, 2012, 379(9818): 805-814
- 12 陈万青, 李霓, 曹毛毛, 等. 2013-2017年中国城市癌症早诊早治项目基线结果分析[J]. 中国肿瘤, 2020, 29(1): 1-6
 - 13 Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(1): 115-132
 - 14 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 非小细胞肺癌诊疗指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2020: 1-169
 - 15 Sawada S, Yamashita N, Sugimoto R, et al. Long term outcomes of patients with ground~glass opacities detected using CT scanning[J]. Chest, 2017, 151(2): 308-315
 - 16 苏雷, 支修益, 张毅, 等. 亚厘米肺结节的外科诊疗分析[J]. 中国微创外科杂志, 2017, 17(1): 11-14
 - 17 Honda Y, Oka S, Chikaishi Y, et al. Mediastinal lymph node metastases in lung cancer presenting as pure ground~glass nodules: a surgical case report[J]. Int J Surg Case Rep, 2020, 70(1): 5-7
 - 18 中华医学会呼吸病学分会肺癌学组, 中国肺癌防治联盟专家组. 肺部结节诊治中国专家共识2018年版[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2018, 41(10): 763-771
 - 19 苏雷. 社区原发性肺癌高危群体筛查的全科医师培养[J]. 中国医学前沿杂志, 2017, 7(2): 15-17
 - 20 苏雷, 支修益, 张毅, 等. 56例循环肿瘤细胞检测阳性的亚厘米肺结节患者术后病理分析[J]. 医学研究杂志, 2019, 48(5): 51-54
 - 21 王俊, 李运, 刘军, 等. 全胸腔镜下肺叶切除治疗早期非小细胞肺癌[J]. 中华胸心血管外科杂志, 2008, 24(3): 147-150
 - 22 ZengH, ChenW, ZhengR, et al. Changing cancer survival in China during. 2003-15: a pooled analysis of 17 population-based cancer registries[J]. J Lancet Global Health, 2018, 6(5): e555-e567
 - 23 Dong H, Duan S, Bogg L, et al. The impact of expanded health system reform on governmental contributions and individual copayments in the new Chinese rural cooperative medical system[J]. Int J Health Plann Manage, 2016, 31(1): 36-48

(收稿日期: 2020-07-19)

(修回日期: 2020-07-29)

(接第140页)

- 4 吕倩灵, 张玲, 林伟平. 高危型人乳头状瘤病毒及病毒载量对宫颈癌前病变的相关性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(4): 804-805
- 5 毕蕙, 赵更力. 宫颈癌综合防控技术培训教程[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 79, 55, 4, 83
- 6 魏丽惠, 沈丹华, 赵方辉, 等. 中国宫颈癌筛查及异常管理相关问题专家共识(二)[J]. 中国妇产科临床杂志, 2017, 18: 286
- 7 王临虹, 魏丽惠. 妇女常见病筛查技术指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013
- 8 魏丽惠, 吴久玲. 宫颈癌检查质量保障及质量控制指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015
- 9 WHO. WHO guidelines for screening and treatment of precancerous lesions for cervical cancer prevention[EB/OL]. [2016-03-27]. <http://www.who.int/reproductivehealth/publications/cancers/screening-and-treatment-of-precancerous-lesions/en/>.
- 10 魏丽惠, 赵昀. 现代阴道镜学[M]. 3版. 北京: 北京大学医学出版社, 2016: 164-249
- 11 石一复. 《第4版WHO女性生殖器官肿瘤组织学分类》解读[J]. 国际妇产科学杂志, 2014, 41: 697-704
- 12 乔友林, 赵宇倩. 宫颈癌的流行病学现状和预防[J]. 中华妇幼临床医学杂志: 电子版, 2015, 11(2): 1-6
- 13 Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1. 0, Cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase No. 11.

Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013 [EB/OL]. [2014-11-20]. <http://globocan.iarc.fr>.

- 14 陈万青, 郑荣寿, 张思维, 等. 2012年中国恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. 中国肿瘤, 2016, 5: 1-8
- 15 Wang B, He M, ChaoA, et al. Cervical cancer screening among adult women in China[J]. Oncologist, 2015, 20: 627-634
- 16 陈春林. 中国宫颈癌临床诊疗与大数据[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2018, 34(1): 25-29
- 17 靳大川, 梁彦玲, 左雨点, 等. HPV分子生物学检测方法研究进展[J]. 医学研究杂志, 2019, 48(2): 1-4, 82
- 18 黄晓澜, 王冬冬, 杨清. 阴道炎症与宫颈癌发生的相关性研究进展[J]. 中国微生态学杂志, 2019, 31(4): 485-489
- 19 张爱凤, 韩娜, 胡玉玲. 北京通州地区妇女HPV亚型分布及感染状况及危险因素分析[J]. 公共卫生与预防医学, 2019, 30(6): 95-98
- 20 武利涛, 郭楠, 李宝萍, 等. 北京2183例女性高危型HPV感染状况分析[J]. 中国实验诊断学, 2019, 23(10): 1711-1714
- 21 张奇, 冯力民. 阴道内镜在门诊宫腔镜的应用[J]. 实用妇产科杂志, 2019, 35(11): 801-803
- 22 颀佳, 张岱, 毕蕙. 阴道镜下活检遗漏宫颈浸润癌的阴道镜图像特点分析[J]. 中国性科学, 2019, 28(8): 45-49
- 23 李娜. 联合检测TCT与阴道镜在宫颈癌前病变诊断中的价值分析[J]. 河北医学, 2019, 25(12): 2071-2075

(收稿日期: 2020-03-23)

(修回日期: 2020-03-26)