

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.17.003

高危型人乳头瘤病毒感染的危险因素分析及列线图预测模型构建^{*}

许翠红, 刘 暲

江西中医药大学第二附属医院妇产科, 江西南昌 330012

摘 要:目的 探讨女性感染高危型人乳头瘤病毒(HR-HPV)的危险因素及构建列线图预测模型的价值。**方法** 选取 2021 年 1—12 月该院收治的接受 HR-HPV 感染筛查的 146 例 HR-HPV 阳性患者作为观察组和 146 例 HR-HPV 阴性者作为对照组。收集并比较两组的一般资料及 HR-HPV 感染问卷调查结果。采用 Logistic 回归分析 HR-HPV 感染的危险因素,并在此基础上构建列线图预测模型。**结果** 与对照组比较,观察组使用洗剂进行外阴清洁、有清洗阴道习惯、初次性生活的年龄较小、性生活频繁、已育、阴道分泌物数量和性状异常的患者比例更高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。Logistic 回归分析发现,HR-HPV 感染与多种因素相关,有生育史、洗剂清洁外阴、过早进行性生活、阴道分泌物量和性状异常是感染 HR-HPV 的独立危险因素($P<0.05$)。内部验证结果显示,列线图模型预测感染 HR-HPV 的 C-index 为 0.753(95%CI:0.741~0.832),有较好的预测性能。列线图模型预测风险阈值 >0.16 ,列线图模型提供临床净收益且均高于单个独立危险因素。**结论** HR-HPV 感染与多种因素相关,构建预测模型能够有效地对感染 HR-HPV 患者进行风险评估。

关键词:人乳头瘤病毒; 高危型; 危险因素; 感染

中图法分类号:R737.33

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)17-2473-04

Analysis of risk factors of high-risk human papilloma virus infection and construction of nomograph prediction model^{*}

XU Cuihong, LIU Jing

Department of Obstetrics and Gynecology, the Second Affiliated Hospital of Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang, Jiangxi 330012, China

Abstract: **Objective** To explore the risk factors of high-risk human papilloma virus (HR-HPV) infection in women and the value of construction of nomograph prediction model. **Methods** A total of 146 HR-HPV positive patients who underwent HR-HPV infection screening in this hospital from January to December 2021 were selected as the observation group, and 146 HR-HPV negative women were selected as the control group. The general data and the results of HR-HPV infection questionnaire were collected and compared between the two groups. Logistic regression analysis was used to analyze the risk factors of HR-HPV infection, and a nomogram prediction model was constructed on this basis. **Results** Compared with the control group, the observation group had a higher proportion of patients who used lotion for vulvar cleaning, had the habit of cleaning vagina, had a younger age of first sexual life, had frequent sexual life, had children, had abnormal quantity and character of vaginal secretions, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). Logistic regression found that HR-HPV infection was related to a variety of factors, and the independent risk factors for HR-HPV infection included childbearing history, improper cleaning vaginal, premature sexual life, and abnormal vaginal secretion volume and character ($P<0.05$). Internal validation results showed that the C-index of the nomograph model for predicting HR-HPV infection was 0.753 (95%CI:0.741—0.832), which had good predictive performance. The nomograph model predicted a risk threshold >0.16 , and the nomograph model provided a net clinical benefit and was higher than individual independent risk factor. **Conclusion** HR-HPV infection is related to variety of factors, and construction of prediction model can effectively evaluate the risk of HR-HPV infection in patients.

Key words: human papilloma virus; high risk type; risk factor; infection

^{*} 基金项目:江西省卫生健康委员会科技计划项目(202130227)。

作者简介:许翠红,女,主治医师,主要从事妇产方向研究。

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.r.20230809.0854.002.html>(2023-08-10)

宫颈癌属于妇科高发恶性肿瘤,位居全球女性肿瘤死亡榜第 4 位,患者预后一般较差。相关研究表明,患者持续感染高危型人乳头瘤病毒(HR-HPV)会增加罹患癌症的概率,这也是诱发宫颈癌发生的危险因素^[1-2]。HR-HPV 是一种乳头瘤空泡病毒,患者感染后会诱发皮肤黏膜出现鳞状上皮增殖形成寻常疣和生殖器疣。因此需要高度重视 HR-HPV 感染。近年来相关卫生部门也在提倡适龄女性在性生活开始前主动接种 HPV 疫苗。Nomogram 预测模型在医学中常被用于评估疾病预后,其在肿瘤方面应用广泛,可整合不同危险因素满足生物和临床的预测模型需求,推动个性化医疗,协助临床决策^[3]。本研究采用病例对照方法,探讨 HR-HPV 感染的危险因素并构建列线图预测模型,以期为宫颈癌预防提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院妇产科 2021 年 1—12 月收治的接受 HR-HPV 感染筛查的 HR-HPV 阳性者 146 例为观察组和 HR-HPV 阴性者 146 例为对照组。纳入标准:(1)年龄≥18 岁;(2)有性生活史;(3)HPV 感染筛查报告结果明确。排除标准:(1)妊娠期、哺乳期或月经期者;(2)绝经期者;(3)72 h 内有性生活或行阴道上药及冲洗者;(4)经子宫切除术者;(5)患有其他器官及系统重大疾病者;(6)阴道镜检查与病理活检确诊为宫颈癌者。所有研究对象自愿参与本研究,且签署知情同意书。

1.2 数据收集 自设 HR-HPV 感染问卷调查,包含:卫生状况(清洁外阴方式、是否使用护垫、是否有清洗阴道习惯)、性生活情况(初次性生活的年龄、性生活频率、避孕方式)、月经情况(是否规律)、婚育情况、既往阴道炎史、阴道分泌物情况、妇科检查时外阴及宫颈口的情况。问卷由专科医生辅助研究对象进行客观填写。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行数据分析,计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。使用 Logistic 回归分析 HR-HPV 感染的危险因素。使用校正曲线对列线图模型进行内部验证,应用决策曲线评估列线图模型的预测效能。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组问卷调查结果比较 观察组使用洗剂进行外阴清洁、有清洗阴道习惯、初次性生活年龄为 18~20 岁、性生活频繁、已育、阴道分泌物量和性状异常者比例高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组问卷调查结果比较[n(%)]				
项目	观察组 (n=146)	对照组 (n=146)	χ^2	P
清洁外阴方式				
清水	122(83.56)	141(96.58)	2.568	0.015
洗剂	24(16.44)	5(3.24)		
使用护垫				
是	84(57.53)	98(67.12)	0.285	0.816
否	62(42.47)	48(32.88)		
清洗阴道习惯				
有	50(34.25)	19(13.01)	3.486	0.001
无	96(65.75)	127(86.99)		
初次性生活年龄(岁)				
18~20	41(28.08)	14(9.59)	8.565	0.035
>20	105(71.92)	132(90.41)		
性生活频率				
频繁(≥3 次/周)	105(71.92)	58(39.73)	10.853	<0.001
不频繁(<3 次/周)	41(28.08)	88(60.27)		
避孕方式				
不规范及不避孕	22(15.07)	20(13.70)	0.256	0.912
规范避孕	124(84.93)	126(86.30)		
月经规律				
是	111(76.03)	124(84.93)	1.258	0.086
否	35(23.97)	22(15.07)		
已婚				
是	116(79.45)	112(76.71)	1.234	0.816
否	30(20.55)	34(23.29)		
孕育情况				
已育	102(69.86)	78(53.42)	2.008	0.041
未育	44(30.14)	68(46.58)		
既往阴道炎史				
是	86(58.90)	76(52.05)	0.562	0.752
否	60(41.10)	70(47.95)		
阴道分泌物量				
正常	61(41.78)	123(84.25)	18.556	<0.001
异常	85(58.22)	23(15.75)		
阴道分泌物性状				
正常	15(10.27)	110(75.34)	46.556	<0.001
异常	131(89.73)	36(24.66)		
宫颈口脓性分泌物				
是	11(7.53)	0(0.00)	1.265	0.094
否	135(92.47)	146(100.00)		
外阴及阴道瘙痒灼痛				
是	7(4.79)	4(2.74)	0.853	0.642
否	139(95.21)	142(97.26)		

2.2 感染 HR-HPV 影响因素的 Logistic 回归分析 将是否感染 HR-HPV 作为因变量,赋值如下:感染=1,未感染=0。将表 1 中差异有统计学意义的指标作为自变量,赋值如下:初次性生活年龄 18~20 岁=1,初次性生活年龄>20 岁=0;洗剂清洁外阴=1,清水清洁外阴=0;有清洗阴道习惯=1,无清洗阴道习惯=0;性生活频繁=1,性生活不频繁=0;已育=1,未育=0;阴道分泌物量异常=1,阴道分泌物量正常=0;阴道分泌物性状异常=1,阴道分泌物性状正常=0,以此建立 Logistic 回归分析模型。结果显示,初次性生活年龄 18~20 岁、洗剂清洁外阴、已育、阴道分泌物量异常、阴道分泌物性状异常是感染 HR-HPV 的危险因素($P<0.05$)。见表 2。

表 2 感染 HR-HPV 影响因素的 Logistic 回归分析

因素	β	SE	Wald χ^2	OR	95%CI	P
初次性生活年龄 18~20 岁	0.193	0.063	9.385	1.213	1.103~2.544	<0.001
洗剂清洁外阴	0.134	0.039	11.805	1.143	1.609~3.215	<0.001
有清洗阴道习惯	0.562	0.246	5.219	1.754	0.652~2.636	0.058
性生活频繁	0.242	0.096	6.355	1.274	0.145~3.647	0.086
已育	0.293	0.103	8.092	1.340	1.147~2.998	0.013
阴道分泌物量异常	0.387	0.078	24.617	1.473	1.142~3.541	<0.001
阴道分泌物性状异常	0.229	0.067	11.682	1.257	1.059~2.786	<0.001

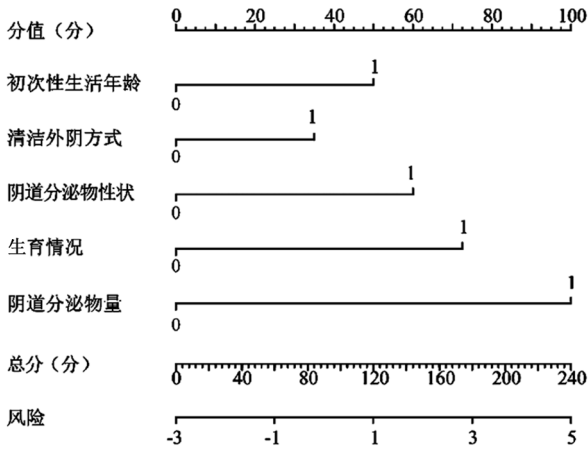


图 1 列线图模型

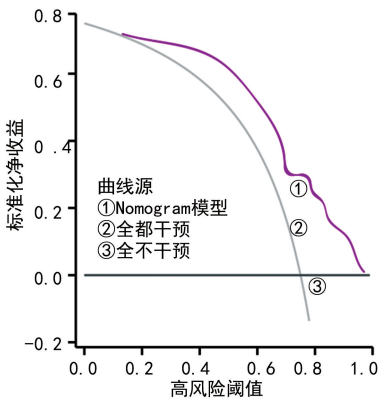


图 3 决策曲线

2.3 列线图模型的构建 采用表 2 中差异有统计学意义的分类变量构建预测模型: $Z=0.193\times X_1+0.134\times X_2+0.293\times X_3+0.387\times X_4+0.229\times X_5$, 其中 X_1 表示初次性生活年龄, X_2 表示清洁外阴方式, X_3 表示生育情况, X_4 表示阴道分泌物量, X_5 表示阴道分泌物性状。见图 1。

2.4 列线图模型校正曲线及临床净收益分析 内部验证结果显示,列线图模型 C-index 为 0.753(95%CI:0.741~0.832),有较好的预测性能。见图 2。决策曲线示列线图模型预测风险阈值>0.16,列线图模型提供临床净收益;此外,列线图模型临床净收益均高于单个独立危险因素。见图 3。

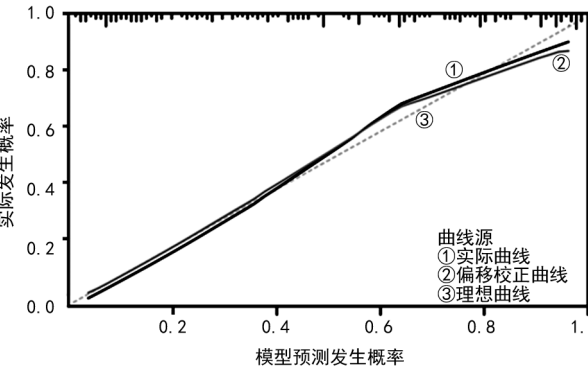


图 2 列线图校正模型

3 讨论

HR-HPV 感染虽然是宫颈病变发生、发展的必要因素,但感染 HR-HPV 并不等于宫颈病变。HR-HPV 为宫颈癌病变的前置条件,但实际发病却需要其他危险因素协同作用,再经过癌前病变最终形成癌症^[4-5]。数据显示有 80% 的女性一生中会感染 HR-HPV,但感染 HR-HPV 的患者中约 90% 可以在 2 年内通过自身免疫清除该病毒;但若病毒持续感染,则有 7% 的感染者在 5~10 年进展为宫颈癌^[6]。相关研究表明患宫颈癌的危险因素是持续感染 HR-HPV,而 HR-HPV 主要感染途径是性传播,以及多种因素协同作用^[7]。研究 HR-HPV 感染的独立危险因素,

旨在减少宫颈癌的发病率,阻断癌前病变。且已知 HR-HPV 感染的影响因素有初次性生活年龄、妊娠及流产次数、性伴侣数、避孕方式、泌尿生殖道感染情况等^[8]。

本研究中,与对照组比较,观察组使用洗剂进行外阴清洁、有清洗阴道的习惯、初次性生活的年龄为 18~20 岁、性生活频繁、已育、阴道分泌量和性状异常患者比例更高,差异均有统计学意义($P<0.05$),这与赵云霞等^[9]的研究结果一致。Logistic 回归模型结果显示初次性生活年龄较小、洗剂清洁外阴、已育、阴道分泌物量异常、阴道分泌物性状异常是感染 HR-HPV 的危险因素($P<0.05$)。初次性生活年龄为 18~20 岁是感染 HR-HPV 的独立危险因素($P<0.05$),原因可能为初次性生活年龄偏小的女性自我保护系统发育不完全,抗病毒能力较弱,易感染 HR-HPV。已育为感染 HR-HPV 的独立危险因素($P<0.05$),可能是由于分娩过程的损伤包含生殖道黏膜被破坏,使其失去保护,增加 HR-HPV 持续感染风险^[10]。清洁习惯与 HR-HPV 感染具有较强的关联性。本研究中使用洗剂清洁外阴是感染 HR-HPV 的独立危险因素($P<0.05$),提示不正确的清洁习惯往往是破坏阴道微生态环境的罪魁祸首,但过分清洁也可增加感染 HR-HPV 的概率^[11],提示社区和医院应采用健康教育、印制健康知识手册来科普 HPV 感染原因、传播途径与宫颈癌之间的联系,或可减少 HR-HPV 感染的发生。阴道分泌物量和性状的异常均为感染 HR-HPV 的独立危险因素($P<0.05$),阴道分泌物状态异常是阴道微生态环境被破坏的表现之一。阴道微生态环境被破坏会导致机体清除病毒的能力降低,使其暴露并感染 HR-HPV,最终导致宫颈病变^[12-13]。而 HR-HPV 感染又会导致阴道微生态环境的异常,二者互为因果,相互作用。提示按时进行常规体检、及时有针对性地进行干预或可减少 HR-HPV 感染的发生。本研究通过 Logistic 回归分析筛选出感染 HR-HPV 的危险因素,将其作为预测因子构建列线图模型。列线图模型预测感染 HR-HPV 的 C-index 为 0.753(95%CI:0.741~0.832),有较好的预测性能。列线图模型预测风险阈值 >0.16 ,提供临床净收益;此外,列线图模型临床净收益均高于单个独立危险因素。因此,该列线图模型可以早期识别易感染 HR-HPV 者,为预防 HR-HPV 的感染提供依据。

综上所述,HR-HPV 感染与多种因素相关,有生

育史、洗剂清洁外阴、过早进行性生活、阴道分泌物量和性状异常是感染 HR-HPV 的独立危险因素($P<0.05$),构建预测模型能有效地对感染 HR-HPV 的患者进行风险评估。

参考文献

- [1] 赵塔娜,曾茵茹,王瑞,等.中国女性 HPV 感染危险因素的 Meta 分析[J].中国艾滋病性病,2022,28(11):1334-1338.
- [2] 单玮,张涛,张铁军,等.我国女性人乳头瘤病毒(HPV)感染的流行病学现状[J].中华疾病控制杂志,2017,21(1):89-93.
- [3] BALACHANDRAN V P, GONEN M, SMITH J J, et al. Nomograms in oncology: more than meets the eye[J]. Lancet Oncol, 2015, 16(4):173-180.
- [4] 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.
- [5] 张娜,肖雁冰.阴道微生态与宫颈 HPV 感染的研究进展[J].局解手术学杂志,2023,32(2):174-178.
- [6] 苏航,范雪,艾浩.不同生育期女性高危型 HPV 感染调查及相关危险因素分析[J].陕西医学杂志,2021,50(8):1023-1026.
- [7] 曹立娟,邓雪琴,杨斐,等.某综合医院妇科门诊宫颈高危型 HPV 感染危险因素分析[J].皮肤病与性病,2018,40(2):208-211.
- [8] 孟婷婷,高丽,岳婷,等.生殖道 HPV 感染与阴道混合性感染相关危险因素的研究[J].实用妇产科杂志,2018,34(1):30-34.
- [9] 赵云霞,保妮娜,李渊渊,等.孕期 HPV 感染液基薄层细胞制片术检查及其不良妊娠结局的危险因素分析[J].中国性科学,2019,28(12):45-49.
- [10] 谢春丽,王央玲,沈家慧,等.高龄产妇产褥期 HPV 高危型感染的危险因素 Logistic 回归分析及预防建议[J].中国性科学,2019,28(11):52-56.
- [11] 刘笑.阴道清洁度与高级别宫颈上皮内瘤变宫颈锥切术后复发、HPV 感染的危险因素分析[D].沈阳:中国医科大学,2019.
- [12] 黄聪.阴道微生态环境、阴道免疫状态和人乳头状瘤病毒感染与宫颈病变的相关性[J].慢性病学杂志,2020,21(12):1845-1848.
- [13] 杨珊珊,路永环,湛文博. HPV 感染与阴道微生态的相关性及其危险因素分析[J/CD].实用妇科内分泌电子杂志,2022,9(11):31-34.

(收稿日期:2022-12-16 修回日期:2023-04-07)