

生殖系疾病

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002308

CIN2⁺ 病变风险预测模型构建及临床验证

陈 娴,常淑芳,孙江川,张潇元,丹 阳,肖琳琳,冯 庆
(重庆医科大学附属第二医院妇产科、宫颈疾病诊治中心,重庆 400010)

【摘要】目的:构建宫颈上皮内瘤变 2 级及其以上(cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or worse, CIN2⁺)病变的风险预测模型,为宫颈病变治疗提供指导。**方法:**回顾分析 2015 年 1 月到 2017 年 12 月在门诊进行宫颈活检的 1 266 例患者的临床病理资料。以组织学病理诊断结果为金标准,通过 logistic 回归分析确定预测 CIN2⁺ 的风险因素,构建患病风险预测模型,建立个体化预测列线图模型,评估模型的预测性能和符合度。**结果:**①单因素卡方检验显示,吸烟史($\chi^2=29.92, P=0.000$)、液基薄层细胞检测(thinprep cytology test, TCT)($\chi^2=172.89, P=0.000$)、人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)($\chi^2=147.03, P=0.000$)、阴道镜印象诊断($\chi^2=340.85, P=0.000$)、病变面积/宫颈面积($\chi^2=206.22, P=0.000$)为检出 CIN2⁺ 的风险因素。②多因素 logistic 回归分析分别建立回归模型,计算模型的 AUC 为 0.88。③构建列线图模型,对其进行内部验证后得到的一致性指数(index of concordance, C-index)为 0.878。**结论:**本研究基于吸烟史、TCT、HPV、阴道镜印象诊断及病变面积/宫颈面积这 5 项风险因素建立的回归模型拟合效果较好,预测 CIN2⁺ 病变风险准确性较高,有助于制定个体化治疗方案。

【关键词】宫颈上皮内瘤变;风险因素;预测模型;列线图

【中图分类号】R711.74

【文献标志码】A

【收稿日期】2019-03-04

Development and validation of the risk prediction model for cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or worse

Chen Xian, Chang Shufang, Sun Jiangchuan, Zhang Xiaoyuan, Dan Yang, Xiao Linlin, Feng Qing
(Department of Obstetrics and Gynecology, the Second Affiliated Hospital, Cervical Diseases Diagnosis and Treatment Center, Chongqing Medical University)

【Abstract】Objectives: To develop and validate the risk prediction model for cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or worse (CIN2⁺), and provide guidance for the treatment of cervical lesion. **Methods:** The clinical and pathological data of 1 266 patients who underwent cervical biopsy from January 2015 to December 2017 were retrospectively analyzed, and histopathological examination was used as the golden standard for the final diagnosis. A logistic regression analysis was used to identify the risk factors for predicting CIN2⁺, the disease risk prediction model and individualized prediction nomogram were developed, and the predictive performance and concordance of the model and nomogram were evaluated, respectively. **Results:** ①The results of chi-square test showed that the risk factors for CIN2⁺ were smoking history($\chi^2=29.92, P=0.000$), ThinPrep cytology test(TCT)($\chi^2=172.89, P=0.000$), human papillomavirus (HPV)($\chi^2=147.03, P=0.000$), colposcopy results($\chi^2=340.85, P=0.000$), and the ratio of lesion area to cervical area($\chi^2=206.22, P=0.000$). ②The regression model was developed through multivariate logistic regression analysis, and the area under the curve of the model was 0.88. ③The nomogram was developed, and its index of concordance was 0.878 after internal validation. **Conclusion:** The regression model developed in the study is based on the five risk factors of smoking history, TCT, HPV, colposcopy results, and the ratio of lesion area to cervical area, with good performance and accuracy in predicting CIN2⁺ risk, and can help to establish individualized treatment plans.

【Key words】 cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or worse; risk factors; logistic regression model; nomogram

宫颈癌是妇科常见的恶性肿瘤之一,也是目前唯一病因明确、可通过筛查早期发现及接种 HPV 疫苗

进行预防的恶性肿瘤。HPV 疫苗作为预防宫颈癌的首选已在全世界多个国家和地区使用,而我国内地于 2017 年正式上市宫颈癌疫苗。因此,我国宫颈癌防治工作的重点仍然是以宫颈癌筛查、早诊断早治疗相辅相成的二级预防。

目前我国宫颈癌筛查仍采用三阶梯方法,即

作者介绍:陈 娴,Email:360962708@qq.com,

研究方向:妇科疾病的诊断与治疗。

通信作者:常淑芳,Email:shfch2005@163.com。

优先出版:http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20190918.1548.007.html

(2019-09-19)

TCT/HPV 作为初筛,根据筛查结果评估转诊阴道镜检查,对可疑病变活检^[1-2]。由于点活检存在漏诊可能,故对点活检结果与细胞学筛查结果不一致时,需要结合活检前的细胞学结果制定下一步处理方案。宫颈癌筛查的目的是发现并治疗存在发展为浸润癌的高风险人群,并避免对低风险人群过度治疗,一般原则低级别病变以随访为主,高级别病变需积极治疗。故如果在宫颈活检前可预测患者发生 CIN2+ 病变风险,则可对高风险人群进行即查即治,中风险人群进行多点活检,对低风险人群观察随访,从而避免患者因活检往返诊疗的时间及经济花费,减少患者失访。但目前 CIN2+ 病变风险预测模型尚未见文献报道。本研究通过分析患者发生 CIN2+ 病变的高危因素,构建 CIN2+ 病变风险预测模型^[3],并对模型的预测准确性进行内部验证和校正,为宫颈病变的个体化治疗提供指导。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾 2015 年 1 月到 2017 年 12 月在重庆医科大学附属第二医院宫颈门诊进行宫颈活检患者。纳入标准:非妊娠、非哺乳期妇女,25 岁 ≤ 年龄 ≤ 65 岁;既往无宫颈病变手术史,宫颈完整;具有明确宫颈组织学诊断结果及宫颈癌筛查结果。排除标准:妊娠或哺乳期妇女,年龄 < 25 岁或 > 65 岁;临床或病理资料不完整;有子宫全切史、盆腔放疗史或恶性肿瘤史。共纳入符合条件患者 1 266 例。

1.2 资料收集方法

回顾性收集患者的一般资料[包括孕产史、体质指数 (body mass index, BMI)、吸烟史]、术前宫颈癌筛查结果 (包括 TCT、HPV、阴道镜影像诊断、阴道镜检查充分与否、宫颈转化区类型、病变面积/宫颈面积)及宫颈组织病理诊断结果。吸烟史根据患者吸烟程度进行定义。不吸烟:调查对象与共同居住的家人均无吸烟情况。仅被动吸烟:调查对象不吸烟,共同居住的家人在室内每天至少吸 1 支,连续达 6 个月或以上。仅主动吸烟:调查对象每天主动地吸 1 支或 1 支以上,持续时间达半年或以上,但共同居住的家人在室内不吸烟。主动及被动吸烟:指每天至少吸 1 支且共同居住的家人有吸烟情况。TCT 的检查结果采用国际癌症协会制定的 TBS 分级报告系统。HPV 的检查结果按 HPV 分型情况进行分类,包括 HPV 阴性、HPV 低危型阳性、HPV 16/18 之外的其他高危型阳性、HPV 16/18 阳性。组织学病理诊断结果分类包括慢性宫颈炎或宫颈息肉、宫颈上皮内瘤变 (包括 CIN1、CIN2、CIN3)、鳞状上皮细胞癌 (squamous cell carcinoma, SCC)、微

小浸润癌、原位腺癌 (in situ adenocarcinoma, AIS) 和腺癌 (adenocarcinoma, ACC),高级别上皮内病变,低级别上皮内病变。其中 2014 年 WHO 提出的女性生殖器官肿瘤分类中将宫颈癌前病变正式由三级分类改为与细胞学诊断相一致的二级分类,即低级别病变 (LSIL-CIN1、非典型挖空细胞、伴有/不伴有轻度非典型、扁平湿疣)和高级别鳞状上皮内病变 (HSIL-CIN2、CIN3)^[4]。由于病理科所出具的结果将 2 种分类混杂使用,故将病检结果中出现 CIN2、CIN3、高级别上皮内病变、SCC、微小浸润癌、AIS 或 ACC 者归为 ≥ CIN2 (即 CIN2+)。对同一患者宫颈病检结果中出现不同部位病检结果性质不同时,以病变性质最严重的病检结果进行统计。通过 logistic 回归模型构建风险预测模型,并建立列线图模型。

1.3 统计学处理

应用 SPSS 20.0 及 R Studio 软件进行统计分析,计量资料用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,将各临床风险因素进行卡方检验及单因素 logistic 回归分析,检验水准 $\alpha=0.05$,纳入多因素 logistic 回归模型,并绘制 ROC 曲线,计算曲线下面积。将独立风险因素引入 R Studio 建立个体化预测 CIN2+ 病变风险预测的列线图模型,采用 Bootstrap 自抽样法,对列线图模型进行内部验证,结果以一致性系数 (C-index) 和校准曲线来衡量模型的预测性能及符合度。

2 结果

2.1 一般资料及病理结果

纳入病例 1 266 例,所有参与者年龄 25~65 岁,平均年龄 (40.27 ± 9.25) 岁。1 266 名门诊患者中病理诊断结果:慢性宫颈炎或宫颈息肉共 661 名, CIN1 134 名, CIN2 77 名, CIN3 127 名,低级别上皮内病变 170 名、高级别上皮内病变 51 名,原位癌累及腺体 3 名,宫颈癌 43 名 (其中鳞状上皮细胞癌 25 名、微小浸润癌 13 名、腺癌 4 名、腺鳞癌 1 名), ≥ CIN2 共 301 名。

2.2 纳入研究对象的临床特征及单因素分析

本研究通过单因素分析显示:吸烟史、TCT、HPV、阴道镜印象诊断、病变面积/宫颈面积为检出 CIN2+ 的独立风险因素。而孕产史、BMI、阴道镜检查充分与否及宫颈转化区类型对 CIN2+ 的检出无统计学意义。见表 1。

2.3 单因素及多因素 logistic 回归分析

以单因素筛选出有统计学意义的风险因素作为自变量,进行多因素 logistic 分析得出回归方程中的 5 个独立风险因素:吸烟史 ($\chi^2=29.92, P=0.000$); TCT ($\chi^2=172.89, P=0.000$); HPV ($\chi^2=147.03, P=0.000$); 阴道镜影像诊断 ($\chi^2=340.85, P=0.000$); 病变面积/宫颈面积 ($\chi^2=206.22, P=0.000$)。通过卡方检验及单因素 logistic 回归分析可以得出,患者随着暴露在烟雾中的程度增加,患 CIN2+ 的风险也增加,较之不吸烟患者,被动吸烟、主动吸烟、主动又被动吸烟者患 CIN2+ 病变的风险

表 1 纳入研究患者的临床特征

风险因素	赋值	例数	<CIN2	≥CIN2	χ^2 值	P 值
怀孕次数					2.30	0.316
0	0	93	74	19		
1~3	1	745	575	170		
≥4	2	428	316	112		
生产次数					5.29	0.071
0	0	182	145	37		
1~2	1	1 010	771	239		
≥3	2	74	49	25		
BMI(kg/m ²)					2.16	0.340
过轻: < 18.5	0	158	118	40		
正常: 18.5~23.9	1	906	685	221		
过重: ≥24.0	2	202	162	40		
吸烟史					29.92	0.000
不吸烟	0	298	240	58		
仅被动吸烟	1	691	547	144		
仅主动吸烟	2	102	70	32		
主动又被动吸烟	3	175	108	67		
年龄(岁)					2.38	0.497
25~35	0	443	339	104		
36~45	1	468	365	103		
46~55	2	280	207	73		
56~65	3	75	54	21		
TCT					172.89	0.000
< ASC-US	0	865	729	136		
ASC-US	1	227	154	73		
LSIL	2	88	61	27		
ASC-H	3	27	10	17		
HSIL、AGC、AIS、SCC	4	59	11	48		
HPV					147.03	0.000
HPV 阴性	0	370	349	21		
HPV 低危型阳性	1	71	60	11		
HPV 16/18 之外的其他	2	464	352	112		
高危型阳性						
HPV16/18 阳性	3	361	204	157		
阴道镜影像诊断					340.85	0.000
正常或炎症	0	464	442	22		
低度 CIN 病变	1	641	485	156		
高度 CIN 病变	2	148	37	111		
可疑浸润癌	3	13	1	12		
病变面积 / 宫颈面积					206.22	0.000
≤1/3	0	1148	938	210		
1/3~2/3	1	99	25	74		
≥2/3	2	19	2	17		
阴道镜检查					1.63	0.202
不充分	0	600	467	133		
充分	1	666	498	168		
宫颈转化区					4.48	0.106
I 型	1	317	238	79		
II 型	2	443	326	117		
III 型	3	506	401	105		

注: $P < 0.05$, 差异有统计学意义; $P < 0.01$, 差异有显著统计学意义

可分别增加 1.09 倍(95%CI=0.78~1.53)、1.89 倍(95%CI=1.14~3.14)、2.57 倍(95%CI=1.69~3.90)。病变面积/宫颈面积中较之病变面积≤1/3 的患者,病变面积为 1/3~2/3,及超过 2/3,患 CIN2⁺病变的风险可分别增加 13.22 倍(95%CI=8.20~21.31)、37.97 倍(95%CI=8.71~165.59),可见随着病变面积的增加,发生 CIN2⁺病变概率增高(表 2)。虽然在多因素分析中吸烟史这一风险因素显著性不明显($P=0.131$),但在卡方检验及多因素分析中和目前发表的文章中,均将其纳入为独立的风险因素,因此本研究建模时仍将其纳入。

2.4 建立 CIN2⁺病变风险预测模型

2.4.1 模型构建 模型表达式为: $\text{logit } P = \log\left(\frac{P}{1-P}\right) = -4.60 +$

$0.21 \times \text{仅被动吸烟} + 0.27 \times \text{仅主动吸烟} + 0.43 \times \text{主动又被动吸烟} + 0.76 \times \text{ASC-US} + 0.91 \times \text{LSIL} + 1.81 \times \text{ASC-H} + 2.42 \times (\text{HSIL、AGC、AIS、SCC}) + 1.08 \times \text{HPV 低危型阳性} + 1.58 \times \text{HPV 16/18 之外的其他高危型阳性} + 2.35 \times \text{HPV 16/18 阳性} + 0.89 \times \text{低度 CIN 病变} + 2.68 \times \text{高度 CIN 病变} + 3.26 \times \text{可疑浸润癌} + 1.88 \times \text{病变面积/宫颈面积}(1/3 \sim 2/3) + 2.31 \times \text{病变面积/宫颈面积}(\geq 2/3)$ 。

2.4.2 CIN2⁺模型的拟合度 该模型的 Hosmer and Lemeshow Test 统计量 $\chi^2=5.00$, $P=0.758$ 。说明模型对本研究中的数据拟合良好。

2.4.3 CIN2⁺模型准确性 绘制预测模型的受试者工作特征曲线(ROC 曲线),并计算曲线下面积 AUC 为 0.88(95%CI=0.86~0.90),通过 ROC 曲线可确定 Youden 指数为 0.574,此时的 Cut-off 为 0.245,提示模型对 CIN2⁺的预测准确性较高。其中该模型诊断的一致率为 81.0%,阳性预测值为 57.7%;阴性预测值为 91.2%,灵敏度为 74.4%,特异度为 83.0%。

2.5 列线图模型的建立与评估

根据多因素 logistic 回归分析中筛选出的风险因素建立预测 CIN2⁺病变风险的列线图模型。将 5 项指标具体分值相加后得出总分,对应概率线即可得出该患者发生 CIN2⁺的具体概率值(图 1)。

列线图模型在经过 1 000 次 Bootstrap 自抽样内部验证后,预测 CIN2⁺病变风险的一致性指数(C-index)为 0.878,分辨率良好,其校准曲线(图 2)显示,通过此列线图所得预测与实际观察有很好的-致性。预测值与真实值之间符合度的平均绝对误差为 0.006,预测风险接近实际风险,预测符合度高。

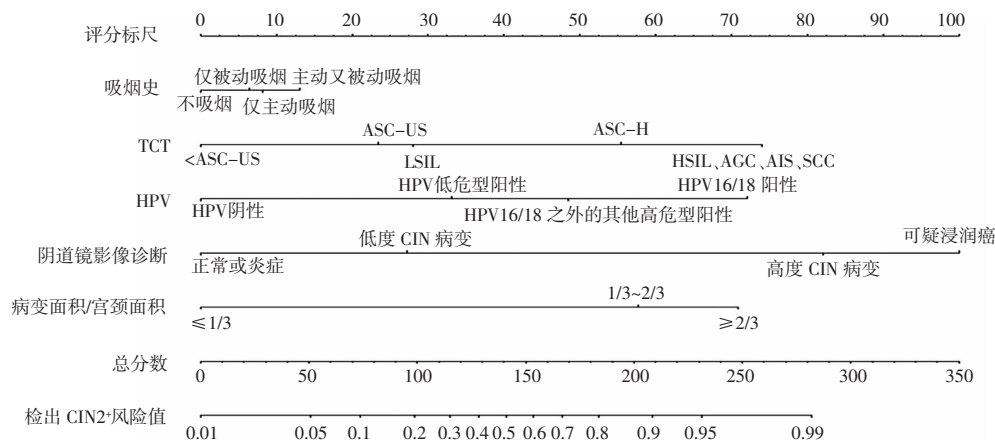
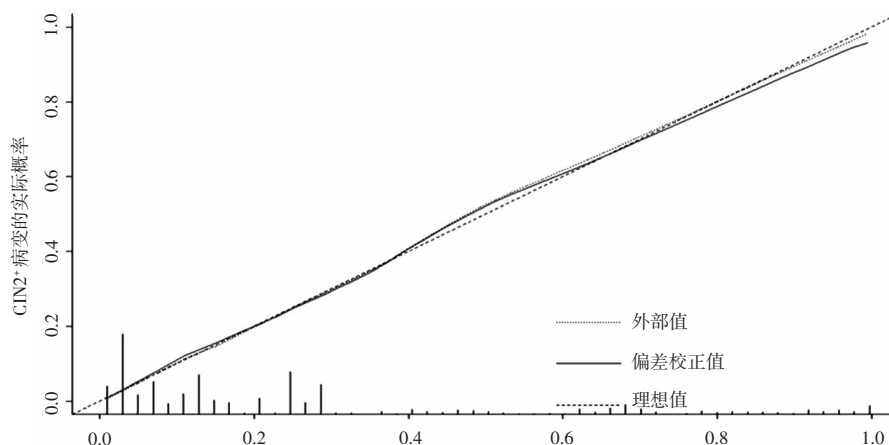
2.6 列线图模型的应用

例如,1 例患者年龄为 33 岁,吸烟史为仅被动吸烟,TCT 筛查结果为 LSIL,HPV 结果为 HPV 16/18 之外的其他高危型阳性,阴道镜影像诊断为高度 CIN 病变,病变面积/宫颈面积为 2/5,则患者对应的列线图模型的总分为 $6+28+48+82+58=222$,患 CIN2⁺的风险为 93.5%,门诊医生有足够的理由相信该患者患 CIN2⁺的概率高,允许不活检,直接进行治疗可减少医疗成本和避免随访丢失。

表 2 CIN2⁺ 患者的单因素和多因素 logistic 回归分析

风险因素	患 CIN2 ⁺ 情况	单因素		多因素	
		OR (95%CI)	P	OR (95%CI)	P
怀孕次数			0.317	—	—
0	19/93	1			
1~3	170/745	1.15(0.68~1.96)			
≥4	112/428	1.38(0.80~2.39)			
生产次数			0.074	—	—
0	37/182	1			
1~2	239/1010	1.22(0.82~1.79)			
≥3	25/74	2.00(1.10~3.65)			
BMI(kg/m ²)			0.342	—	—
过轻: < 18.5	40/158	1			
正常: 18.5~23.9	221/906	0.95(0.65~1.41)			
过重: ≥24.0	40/202	0.73(0.44~1.20)			
吸烟史			0.000		0.131
不吸烟	58/298	1		1	
仅被动吸烟	144/691	1.09(0.78~1.53)		1.24(0.79~1.93)	
仅主动吸烟	32/102	1.89(1.14~3.14)		1.31(0.69~2.49)	
主动又被动吸烟	67/175	2.57(1.69~3.90)		1.53(0.89~2.64)	
年龄(岁)			0.498	—	—
25~35	104/443	1			
36~45	103/468	0.92(0.68~1.25)			
46~55	73/280	1.15(0.81~1.62)			
56~65	21/75	1.27(0.73~2.20)			
TCT			0.000		0.000
< ASC-US	136/865	1		1	
ASC-US	73/227	2.54(1.82~3.55)		2.15(1.42~3.25)	
LSIL	27/88	2.37(1.46~3.87)		2.49(1.40~4.45)	
ASC-H	17/27	9.11(4.09~20.33)		6.09(2.20~16.87)	
HSIL、AGC、AIS、SCC	48/59	23.39(11.85~46.18)		11.20(4.85~25.88)	
HPV			0.000		0.000
HPV 阴性	21/370	1		1	
HPV 低危型阳性	11/71	3.05(1.40~6.64)		2.95(1.12~7.79)	
HPV 16/18 之外的其他高危型阳性	112/464	5.29(3.24~8.62)		4.86(2.53~9.32)	
HPV16/18 阳性	157/361	12.79(7.86~20.82)		10.49(5.38~20.45)	
阴道镜影像诊断			0.000		0.000
正常或炎症	22/464	1		1	
低度 CIN 病变	156/641	6.46(4.06~10.28)		2.43(1.47~4.02)	
高度 CIN 病变	111/148	60.27(34.18~106.28)		14.53(7.79~27.13)	
可疑浸润癌	12/13	241.09(29.99~1938.39)		26.11(2.53~269.39)	
病变面积 / 宫颈面积			0.000		0.000
≤1/3	210/1148	1		1	
1/3~2/3	74/99	13.22(8.20~21.31)		6.57(3.65~11.84)	
≥2/3	17/19	37.97(8.71~165.59)		10.10(1.86~54.72)	
阴道镜检查			0.202	—	—
不充分	133/600	1			
充分	168/666	1.19(0.91~1.54)			
宫颈转化区			0.107	—	—
I 型	79/317	1			
II 型	117/443	1.08(0.78~1.51)			
III 型	105/506	0.79(0.57~1.10)			

注: “—” 表示该因素未进行多因素分析

图 1 预测 CIN2⁺ 病变风险的列线图模型图 2 预测 CIN2⁺ 病变风险列线图模型的较准曲线

3 讨论

宫颈癌三阶梯筛查是降低宫颈癌发生率及死亡率的重要手段,但由于各地区经济发展不平衡,WHO 提出宫颈癌三阶梯筛查和即查即治^[5]2 种模式,后一种模式主要是根据患者筛查结果即进行治疗,优点是节约活检医疗成本及患者往返医院的时间,不足之处在于若临床医生对患者发生 CIN2⁺ 病变风险把握不足,可导致过度治疗。2017 年美国阴道镜和子宫颈病理学会(ASCCP)提出了基于风险评估的阴道镜检查,并根据初筛及阴道镜结果将患者分为高风险、中风险及低风险人群,对高风险人群建议直接进行治疗以减少医疗成本和避免随访丢失。相反,如果风险极低时,随访细胞学和 HPV 即可,不必行活检。就中风险人群而言,在醋白部位处取多点活检可提高癌前病变的检出率。但该方法在我国尚未实施,其临床获益尚待进一步验证^[6]。此外,由于患者年龄、病变面积、患者基本状况均可能

与患者病变程度相关,若通过多因素回归分析确定 CIN2⁺ 的相关风险因素并建立预测模型,阴道镜医师则可通过该模型快速给予处理建议,避免治疗过度及不足,节约医疗资源及成本。

基于我国一项 meta 分析显示,与宫颈癌相关的主要危险因素如下:①社会人口统计:年龄和教育水平;②生活方式行为:饮食消费、吸烟状况、个人卫生;③性行为:伴侣数量(自我和伴侣),婚姻数量,初次性行为年龄,初次婚姻年龄;④妊娠因素:首次妊娠年龄、妊娠总数、避孕方法;⑤筛查及病史:宫颈筛查、妇科疾病、家族史等疾病。研究显示除 HPV 感染外,其他危险因素对宫颈癌的影响存在很大的异质性^[7]。同时我国女性吸烟率低,但被动吸烟的暴露率较高,且有多项国际流行病学研究表明,吸烟可增加宫颈鳞癌的风险^[8],且长时间持续吸烟是 HPV 持续感染的危险因素^[9]。

因此,从基于宫颈癌及癌前病变的风险因素的预防控制角度出发,本课题回顾性分析 1 266 例宫颈活检患者一般资料、术前宫颈癌筛查结果及宫颈

组织病理诊断结果,以组织病理结果为金标准,探索 CIN2⁺病变相关风险因素。结果发现吸烟史、TCT、HPV、阴道镜影像诊断、CIN 病变所占宫颈面积与 CIN2⁺病变密切相关。根据表 2 可得出患者随着暴露在烟雾中程度的增加,患 CIN2⁺的风险也增加,校正混杂因素后,较之不吸烟患者,被动吸烟、主动吸烟、主动又被动吸烟者患 CIN2⁺病变的风险可分别增加 1.24、1.31、1.53 倍。其中 TCT 筛查结果为 ASC-US、LSIL、ASC-H 及 $\geq$ HSIL,相应的患者检出宫颈病变 $\geq$ CIN2 的概率明显上升,其风险较 ASC-US 分别增加 2.15、2.49、6.09、11.20 倍。Sung 等^[10]研究提示,高级别病变的发生与细胞学严重程度密切相关,与本研究结果相符。本研究同时发现,HPV 感染型别及病变面积/宫颈面积也与 CIN2⁺病变相关。控制混杂因素后,较之 HPV 阴性,HPV 低危型阳性、HPV 16/18 之外的其他高危型阳性和 HPV16/18 阳性的患者,患 CIN2⁺风险可分别增加 2.95、4.86、10.49 倍。而病变面积/宫颈面积 1/3~2/3 者及 $\geq$ 2/3,较病变面积/宫颈面积 $\leq$ 1/3 者检测出宫颈病变 CIN2⁺的概率可分别增加 6.57、10.10 倍,可见病变面积占比越大,发生 CIN2⁺病变概率越高。

但由于 logistic 预测模型为方程式,需要进行公式换算得出预测值,与临床工作的繁琐不适配,而列线图模型能将其图形化、可视化,易于临床推广应用^[11]。现国内外研究已证实列线图模型可用于预测宫腔粘连患者妊娠概率、产后发生静脉血栓栓塞风险、胃肠道间质瘤术后复发及急性心肌梗死风险等^[12-15]。在临床应用中,阴道镜医师则可通过将风险因素对应的分数相加得出总分求得患 CIN2⁺的概率,从而快速给予处理建议,避免治疗过度及不足,节约医疗资源及成本,有助于医患沟通和治疗的个体化选择。

本研究存在的不足之处:该列线图模型目前仅经过内部验证,仍需进行外部验证;与宫颈癌及癌前病变相关的危险因素较多,而该研究选取的变量不够全面,如性行为因素、阴道微生态对 HPV 感染的协同因素等未纳入,可能存在偏倚。

综上所述,本研究基于吸烟史、TCT、HPV、阴道镜影像诊断、病变面积/宫颈面积这 5 项预测 CIN2⁺病变的独立风险因素,建立的列线图模型具有良好的区分度与精确度,可实现个体化预测,有助于指导临床医生更好地筛选出高危人群并制定随访计

划及诊疗策略,实现健康管理。

参 考 文 献

- [1] Massad LS, Einstein MH, Huh WK, et al. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors[J]. *Obstet Gynecol*, 2013, 17(4): 829-846.
- [2] Lawson HW. Practice bulletin No. 157: cervical cancer screening and prevention[J]. *Obstet Gynecol*, 2016, 127(1): e1.
- [3] 于红,魏玮,沈杨,等. 子痫前期高危因素的 Logistic 回归分析[J]. *实用妇产科杂志*, 2010, 26(4): 273-275.
- [4] 卢朝辉,陈杰. WHO 女性生殖器官肿瘤学分类(第 4 版)解读[J]. *中华病理学杂志*, 2014, 43(10): 649-650.
- [5] Aue-Aungkul A, Punyawatanasin S, Natprathan A, et al. "See and treat" approach is appropriate in women with high-grade lesions on either cervical cytology or colposcopy[J]. *Asian Pac J Cancer Prevent Apjcp*, 2011, 12(7): 1723-1726.
- [6] Wentzensen N, Schiffman M, Silver MI, et al. ASCCP colposcopy standards: risk-based colposcopy practice[J]. *J Low Genit Tract Dis*, 2017, 21: 230-234.
- [7] Jiang Y, Hu SY, Hernandez Donoso L, et al. A systematic literature review on risk factors for cervical cancer in chinese population[J]. *Value Health*, 2014, 17: A733-734.
- [8] International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer, Appleby P, Beral V, et al. Carcinoma of the cervix and tobacco smoking: collaborative reanalysis of individual data on 13,541 women with carcinoma of the cervix and 23,017 women without carcinoma of the cervix from 23 epidemiological studies[J]. *Int J Cancer*, 2006, 118: 1481-1495.
- [9] Sukvirach S, Smith JS, Tunsakul S, et al. Population-based human papillomavirus prevalence in Lampang and Songkla, Thailand[J]. *J Infect Dis*, 2003, 187: 1246-56.
- [10] Sung CO, Oh YL, Song SY. Cervical cytology of atypical squamous cells, cannot exclude high-grade squamous intra-epithelial lesion: significance of age, human papillomavirus DNA detection and previous abnormal cytology on follow-up outcomes[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2011, 159(1): 155-159.
- [11] 陶立元,张华,赵一鸣. 列线图的制作要点及其应用[J]. *中华儿科杂志*, 2017, 55(5): 323.
- [12] 孙冬华,何援利,张冬梅,等. 预测宫腔粘连患者妊娠概率列线图模型建立的研究[J]. *实用妇产科杂志*, 2017, 33(11): 830-833.
- [13] Sultan AA, West J, Grainge MJ, et al. Development and validation of risk prediction model for venous thromboembolism in postpartum women: multinational cohort study[J]. *BMJ*, 2016, 355: i6253.
- [14] 田晓文,梁小波,王振华,等. 胃肠道间质瘤术后复发危险因素及列线图的应用价值[J]. *中华消化外科杂志*, 2017, 16(1): 71-76.
- [15] Li W, Li Y, Zhang Z, et al. Predictive nomogram of RAGE genetic polymorphisms and metabolic risk factors for myocardial infarction risk in a Han Chinese population[J]. *Angiology*, 2017, 68(10): 877.

(责任编辑:唐秋姗)