

肿瘤临床研究

DOI:10.13406/j.cnki.cyx.002966

慢性阴道炎并发外阴上皮内瘤变的危险因素分析及预测模型构建

金钰钊, 刘 苑, 许 静, 鲁潇凝, 李亚敏
(昆明医科大学第一附属医院妇科, 昆明 650031)

【摘要】目的:探讨阴道炎患者发生外阴上皮内瘤变(vulvar intraepithelial neoplasia, VIN)的危险因素并构建预测模型。**方法:**采用回顾性分析,收集 2015 年 2 月至 2020 年 2 月昆明医科大学第一附属医院妇科门诊收治的 368 例慢性阴道炎且疑似 VIN 患者临床资料。根据患者病理组织检查确诊是否发生 VIN 分为 VIN 组($n=46$)和非 VIN 组($n=322$)。对 2 组来院诊治的临床资料进行单因素分析和多因素 logistic 回归分析,并构建预测模型。用灵敏度、特异度、受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic, ROC)曲线下面积及预测正确率评价模型的效能。**结果:**VIN 组与非 VIN 组的年龄、人类乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)感染、白介素-17(interleukin-17, IL-17)、中性粒细胞与淋巴细胞的比值(ratio of neutrophils to lymphocytes, NLR)、巨噬细胞集落刺激因子(macrophage colony stimulating factor, M-CSF)、白蛋白(serum albumin, Alb)相比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。经多因素 logistic 回归分析发现,HPV 感染($OR=29.254$, $95\%CI=4.124\sim153.574$)、IL-17($OR=4.604$, $95\%CI=2.209\sim97.683$)、NLR($OR=2.835$, $95\%CI=1.357\sim5.405$)、M-CSF($OR=2.361$, $95\%CI=1.135\sim3.975$)和 Alb($OR=1.099$, $95\%CI=1.015\sim1.263$)均是慢性阴道炎并发 VIN 的危险因素 ($P<0.05$)。根据危险因素得出预测模型的表达式: $Prob=1/(e^{-Y})$, $Y=40.507-3.376 \times HPV \text{ 感染}-1.527 \times IL-17-1.042 \times NLR-0.859 \times M-CSF-0.095 \times Alb$ 。验证得出模型的灵敏度为 86.90%, 特异度为 85.70%, 正确率为 85.90%。**结论:**慢性阴道炎患者发生 VIN 的危险因素有 HPV 感染、IL-17 高表达、NLR 高表达、M-CSF 高表达、Alb 低表达,以此构建的预测模型区分能力良好,能有效评估阴道炎发生 VIN 的风险。

【关键词】阴道炎;外阴上皮内瘤变;危险因素;预测模型**【中图分类号】**R737.35**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2020-06-24

Analysis of risk factors and predictive model construction of chronic vaginitis complicated with vulvar intraepithelial neoplasia

Jin Yuni, Liu Wan, Xu Jing, Lu Xiaoning, Li Yamin

(Department of Gynecology, First Affiliated Hospital of Kunming Medical University)

【Abstract】Objective: To explore the risk factors of vulvar intraepithelial neoplasia(VIN) in patients with vaginitis and construct a predictive model. **Methods:** Using retrospective analysis, clinical data of 368 patients with chronic vaginitis and suspected VIN admitted to the gynecological clinic of the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University from February 2015 to February 2020 were collected in the study. Patients were divided into VIN group($n=46$) and non-VIN group($n=322$) according to the diagnosis of VIN based on histopathological examination. Single factor analysis and multivariate logistic regression analysis were performed on the clinical data of the two groups when they came to the hospital, and a predictive model was built. Sensitivity, specificity, area under the receiver operating characteristic(ROC) curve and prediction accuracy were used to evaluate the effectiveness of the model. **Results:** The comparison of the age of VIN and non-VIN groups, human papillomavirus(HPV) infection, interleukin 17(IL-17), ratio of neutrophils to lymphocytes(NLR), macrophage colony stimulating factor(M-CSF) and serum albumin(Alb) indicators showed statistical differences ($P<0.05$). After multi-factor logistic regression analysis, it was found that, HPV infection ($OR=29.254$, $95\%CI=4.124\sim153.574$), IL-17($OR=4.604$, $95\%CI=2.209\sim97.683$), NLR($OR=2.835$, $95\%CI=1.357\sim5.405$), M-CSF($OR=2.361$, $95\%CI=1.135\sim3.975$) and Alb($OR=1.099$, $95\%CI=1.015\sim1.263$) were risk factors for chronic vaginitis complicated with VIN($P<0.05$). According to the risk factors, the expression equation of the predictive model was derived: $Prob=1/(e^{-Y})$, $Y=40.507-3.376 \times HPV \text{ infection}-1.527 \times IL-17-1.042 \times NLR-0.859 \times M-CSF-0.095 \times Alb$. After verification, the sensitivity of the model was 86.90%, the specificity was 85.70%, and the accuracy was 85.90%. **Conclusion:** The risk factors for VIN in patients with chronic vaginitis include HPV infection, high expression of IL-17, high expression of NLR, high expression of M-CSF and low expression of Alb, thereby building a prediction

作者介绍:金钰钊, Email: 394663203@qq.com,

研究方向:阴道炎并发外阴上皮内瘤变。

通信作者:李亚敏, Email: liyaming858@163.com。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20211221.2054.028.html>

(2021-12-23)

model, with good distinguishing ability, which can effectively assess the risk of vaginitis complicated by VIN.

【Key words】vaginitis; vulvar intraepithelial neoplasia; risk factor; predictive model

慢性阴道炎是妇科常见疾病,具有病程长、反复发作的特点,常见临床表现为阴道分泌物增多、异味、性交痛等^[1]。阴道分泌物过多会使外阴上表皮组织长期处于阴暗、潮湿、浸渍的环境,从而引起外阴瘙痒不适和烧灼感,触发外阴上皮内瘤变(vulvar intraepithelial neoplasia, VIN)。人类乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)感染是诱发 VIN 的关键因素^[2], HPV 与阴道微环境改变的关系也已被证实^[3-4]。VIN 是指外阴表皮内未向周围产生间质浸润和转移的癌前病变,大部分患者早期确诊并及时规范治疗,可完全消退^[5-6],但若未能被确诊与规范治疗,其癌变率高达 87.5%^[7]。能否寻找慢性阴道炎发生 VIN 的一些危险因素指标来构建预测模型,提高慢性阴道炎发生 VIN 的确诊率? 本研究选择昆明医科大学第一附属医院收治的慢性阴道炎患者作为研究对象,对其临床资料进行单因素和多因素分析,旨在找出慢性阴道炎患者发生 VIN 的危险因素并构建预测模型,以期降低慢性阴道炎发生 VIN 概率提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用回顾性分析,选取 2015 年 2 月至 2020 年 2 月来昆明医科大学第一附属医院妇科门诊就诊的 368 例慢性阴道炎女性且疑似 VIN 患者作为分析对象。纳入标准:临床资料完整;来院就诊前 3 个月未接受过任何药物治疗;患者同意进一步外阴病理检查,且签署知情同意书。排除标准:合并呼吸系统感染、消化系统感染及血液系统疾病;合并其他恶性肿瘤;合并宫颈瘤变;心、脑、肝、肾功能不全;孕妇或哺乳期女性。以患者病理组织检查确诊是否发生 VIN 作为分组依据,将发生 VIN 的 46 例患者纳入 VIN 组,未发生 VIN 的 322 例患者纳入非 VIN 组。本研究已取得本院医学伦理批准:伦审(L1546 号)。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 通过查阅患者的电子病例,获取纳入对象首次在本院妇科门诊的就诊信息,包括年龄、体质指数(body mass index, BMI)、妊娠次数、分娩次数、是否绝经、阴道炎类型、外阴瘙痒评分、外阴疼痛、外阴破溃、HPV 感染、白介素-17(interleukin, IL-17)、白细胞计数(leukocyte, white blood cell, WBC)、单核细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞、中性粒细胞与淋巴细胞的比值(ratio of neutrophils to lymphocytes, NLR)、巨噬细胞集落刺激因子(macrophage colony stimulating factor,

M-CSF)、白蛋白(serum albumin, Alb)等。

1.2.2 外阴瘙痒评估 采用瘙痒评分量表^[8]对患者瘙痒情况进行测评,该量表共 4 个条目,即瘙痒分布部位(计分范围 1~3 分)、瘙痒严重程度(计分范围 1~5 分)、瘙痒频率(计分范围 1~5 分)、瘙痒对睡眠影响(计分范围 1~6 分);量表总分为 4 个条目的总评分,得分越高表明瘙痒状况越严重。

1.2.3 VIN 诊断评估 病理诊断参照《妇产科诊断病理学》中的 VIN 诊断标准^[9]。普通型 VIN:表皮增厚伴角化不全,由大的鳞状细胞组成,胞浆丰富嗜酸性,细胞间桥清楚,细胞核呈空泡状,核仁明显,常可见到角化不良细胞,越靠近基底越明显,有时可见角珠形成。分化型 VIN:正常表皮出现成熟性消失,表层细胞的核浆比例增加,细胞染色加深,出现多型性,有时可见多核细胞、核分裂现象。细胞学诊断标准按伯塞斯达(the bethesda system, TBS)报告系统(2001 年版)进行描述性细胞学诊断^[10]。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 17.0 软件进行数据统计。计数资料用率(%)表示,采用卡方检验;计量资料用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;采用单因素分析及 logistic 回归分析找出慢性阴道炎发生 VIN 的危险因素并构建模型;采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线确定诊断点及评价模型预测效果;以建模样本进行混淆矩阵回代分析检验模型正确率。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 慢性阴道炎发生 VIN 的单因素分析

单因素结果表明, VIN 组与非 VIN 组 BMI、妊娠次数、分娩次数、是否绝经、外阴疼痛、外阴破溃、阴道炎类型、外阴瘙痒评分、WBC、单核细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞相比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。VIN 组与非 VIN 组年龄、HPV 感染、IL-17、NLR、M-CSF、Alb 相比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 慢性阴道炎患者并发 VIN 的 logistic 回归分析及模型构建

将单因素分析中具有统计学意义的指标作为自变量,以患者是否并发 VIN(是=1,否=0)作为因变量进行多因素 logistic 回归分析。结果显示, HPV 感染、IL-17、NLR、M-CSF、Alb 均是慢性阴道炎患者并发 VIN 的危险因素(表 2)。根据回归系数与常数项构建预测模型,得出模型表达方程: $\text{Prob}=1/(e^{-Y})$, $Y=40.507-3.376 \times \text{HPV 感染}-1.527 \times \text{IL-17}-1.042 \times \text{NLR}-0.859 \times \text{M-CSF}-0.095 \times \text{Alb}$ 。经 Hosmer and Lemeshow Test 检验,统计值为 2.409($P>0.05$),说明拟合方程与真实方程间的差异没有统计学意义,模型拟合度较好。

2.3 ROC 曲线评价预测模型的效果

ROC 曲线评价慢性阴道炎发生 VIN 预测模型,以 Prob 作为检验指标,结果显示模型灵敏度为 86.90%,特异度为

85.70%, 曲线下面积为 0.904, 说明模型具有较好的预测价值 (图 1)。将模型 ROC 曲线中指标 Prob 的临界值(0.51)作为依据, 当 Prob $\geq$ 0.51 时表明发生 VIN, 当 Prob $<$ 0.51 时表明不发生 VIN。以纳入的模型样本进行混淆矩阵回代检验, 结果

发现该模型预测 46 例已发生 VIN 患者与实际情况符合率为 86.90%(40/46), 预测 322 例未发生 VIN 与实际情况的符合率为 85.70%(276/322), 总体正确率为 85.90%(316/368)。具体见表 3。

表 1 阴道炎发生 VIN 的单因素分析 ($n, \%; \bar{x} \pm s$)

因素	VIN 组 ($n=46$)	非 VIN 组 ($n=322$)	χ^2/t 值	P 值
年龄/岁			4.006	0.045
<45	27 (10.31)	235 (89.69)		
≥ 45	19 (17.92)	87 (82.08)		
BMI/($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$)			1.163	0.281
>24	11 (9.65)	103 (90.35)		
≤ 24	35 (13.78)	219 (86.22)		
妊娠次数			0.158	0.691
≥ 4	21 (13.29)	137 (86.71)		
<4	25 (11.90)	185 (88.10)		
分娩次数			1.152	0.283
≥ 3	17 (15.32)	94 (84.68)		
<3	29 (11.28)	228 (88.72)		
是否绝经			2.856	0.091
是	15 (17.86)	69 (82.14)		
否	31 (10.92)	253 (89.08)		
外阴疼痛			0.562	0.419
是	12 (10.43)	103 (89.57)		
否	34 (13.44)	219 (86.56)		
外阴破溃			0.397	0.529
有	8 (10.39)	69 (89.61)		
无	38 (13.06)	253 (86.94)		
HPV 感染			5.464	0.019
阳性	28 (16.97)	137 (83.03)		
阴性	18 (8.87)	185 (91.13)		
阴道炎类型			0.595	0.743
细菌性	21 (13.38)	136 (86.62)		
霉菌性	17 (12.98)	114 (87.02)		
滴虫性	8 (10.00)	72 (90.00)		
外阴瘙痒评分	5.17 $\pm$ 1.32	4.85 $\pm$ 1.15	1.732	0.084
IL-17/($\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$)	38.74 $\pm$ 6.31	35.95 $\pm$ 5.94	2.957	0.003
WBC/(10^9 个 $\cdot \text{L}^{-1}$)	6.28 $\pm$ 1.34	6.41 $\pm$ 1.42	0.585	0.559
单核细胞/(10^9 个 $\cdot \text{L}^{-1}$)	0.57 $\pm$ 0.13	0.59 $\pm$ 0.14	0.914	0.361
嗜酸性粒细胞/(10^9 个 $\cdot \text{L}^{-1}$)	0.19 $\pm$ 0.04	0.18 $\pm$ 0.05	1.298	0.195
嗜碱性粒细胞/(10^9 个 $\cdot \text{L}^{-1}$)	0.12 $\pm$ 0.02	0.13 $\pm$ 0.04	1.665	0.097
NLR	3.28 $\pm$ 0.85	2.51 $\pm$ 0.71	6.704	< 0.001
M-CSF/($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)	328.92 $\pm$ 29.78	296.68 $\pm$ 25.73	7.789	< 0.001
Alb/($\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	32.81 $\pm$ 5.56	35.85 $\pm$ 4.86	3.895	< 0.001

表 2 logistic 回归分析结果

因素	β	SE	Wald χ^2	P	OR (95%CI)
HPV 感染	3.376	1.308	6.662	0.014	29.254 (4.124 ~ 153.574)
IL-17	1.527	0.473	10.422	< 0.001	4.604 (2.209 ~ 97.683)
NLR	1.042	0.328	10.092	< 0.001	2.835 (1.357 ~ 5.405)
M-CSF	0.859	0.337	6.497	0.015	2.361 (1.135 ~ 3.975)
Alb	0.095	0.046	4.265	0.046	1.099 (1.015 ~ 1.263)
常量	-40.507	10.829	13.992	< 0.001	-

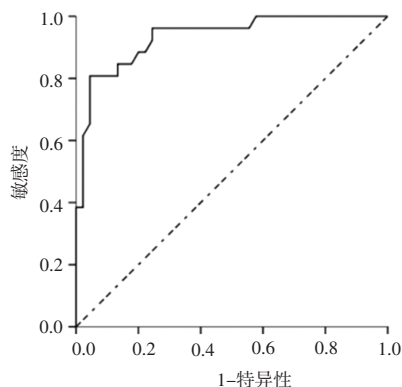


图 1 慢性阴道炎发生 VIN 预测模型的 ROC 曲线分析

表 3 logistic 回归模型预测值与实际值 (n, %)

实际值	预测值	
	发生 VIN	未发生 VIN
发生 VIN (n=46)	40 (86.96)	6 (13.04)
不发生 VIN (n=322)	46 (14.29)	276 (85.71)

3 讨论

慢性阴道炎呈慢性进展,伴反复发作。阴道炎引起的瘙痒、疼痛、烧灼感会导致外阴萎缩、粘连、瘢痕形成,甚至外阴丧失正常解剖及功能,局部发生癌变的风险亦有所升高。本文对 368 例慢性阴道炎患者的临床资料进行分析,发现慢性阴道炎并发 VIN 与未发生患者的 BMI、妊娠次数、分娩次数、是否绝经、外阴疼痛、外阴破溃、外阴瘙痒指标的比较无统计学差异。这一结果提示仅靠患者的基本信息和症状表现,难以明确鉴别阴道炎患者是否发生 VIN。然而, VIN 在早期不能被确诊,其癌变风险极高^[11-13]。为提高 VIN 确诊率,基于流行病学和临床资料分析,通过 logistic 回归构建其发生 VIN 风险模型,可为早期预测 VIN 发生提供依据。

本研究发现 VIN 发生组与未发生组年龄、HPV 感染、IL-7、ALC、NLR、M-CSF、Alb 指标存在统计学差异。将这些因素纳入 logistic 回归分析,结果发现 HPV 感染、IL-7、ALC、NLR、M-CSF、Alb 是慢性阴道炎患者并发 VIN 的危险因素。究其原因, HPV 是一组体积较小且无包膜的双链环状 DNA 病毒,对人类皮肤具有高度亲和力。陈锐等^[14]报道 HPV 感染与阴道微生态存在密切关系。研究表明,80% 的 VIN 患者伴有 HPV 感染^[15-16]。可见, HPV 感染是阴道炎和 VIN 的共同致病因素。 HPV 在 VIN 发生发展过程中,主要通过邻近区域直接传播,当阴道炎患者携带 HPV 病毒,可潜伏于外阴基底细胞,在基底细胞通过“分化—成熟—退化”过程,逐步完成向表皮角质层的浸润,并于表皮上细胞完成复制^[17],寄生于人

体表皮细胞核中,从而引发细胞核突变,使受 HPV 感染的细胞核迅速分裂,诱导机体上皮组织快速增殖。复制过程所释放毒素可抑制细胞生长调控因子,造成上皮细胞分化增殖与凋亡失衡,导致棘细胞增殖、角化不完全、过度角化等异常病变^[18]。随局部感染病毒不断增殖,最终形成瘤变。 IL-17 作为 Th17 类细胞因子的代表,能加速中性粒细胞的募集、活化,还可诱导粒-巨细胞刺激因子、IL-6、前列腺素 E2,协同肿瘤坏死因子- α ,增强促炎效应^[19]。阴道炎症对外阴产生局部刺激,可释放外阴组织中的细胞因子 IL-17,上调 IL-17 表达,而 IL-17 具有增强促炎效应功能,可使病情进一步恶化,最终形成瘤变。 NLR 是外周全血 GRA 与 ALC 的比值,临床易于获取。有研究证实, NLR 与 VIN 的病灶大小存在相关性^[20]。可能是 ALC 减少造成抗肿瘤反应性降低,从而有利于肿瘤细胞的增殖和转移; GRA 可生成血管内皮细胞生长因子,这种因子过度表达,也同样会使肿瘤血管生成,有利于肿瘤细胞增殖、转移^[21]。 M-CSF 是一种具有多种生物学功能的细胞因子,其高表达会促进肿瘤细胞增殖、侵袭。研究表明, HPV 感染所致的宫颈上皮内瘤变,患者体内的 HPV 病毒并不会直接诱导肿瘤细胞增殖,而是先激活 M-CSF,建立一个自分泌循环,促使 HPV 病毒向宫颈上皮内瘤变过渡^[22]。 HPV 病毒是 VIN、宫颈皮内瘤变及阴道炎的共同致病因素,本文也发现阴道炎发生 VIN 的患者 M-CSF 水平明显高于未发生 VIN 患者。因此,可以推测 HPV 病毒感染所致 VIN,极可能是经 M-CSF 过渡完成的。人体中血浆蛋白中 50%~65% 为 Alb, Alb 具有维持血管内胶体渗透压、解毒、抗炎、抗氧化、清除氧自由基等多种生理作用^[23]。在 VIN 发生发展中, Alb 能发挥机体的免疫增强活性及抗肿瘤效应。前期病症逐步向肿瘤演变的过程会消耗体内大量的 Alb,导致人体代谢功能紊乱,造成 Alb 分解代谢升高,合成代谢下降,从而使循环血液 Alb 水平降低。

由此可知慢性阴道炎并发 VIN 受多种因素影响。本研究根据上述危险因素变量的回归系数与常数项建立风险预测模型,发现该模型有较高的灵敏度和特异度。究其原因:首先从独立样本进行验证,过滤掉一些不相关或相关不大的指标,避免了模型的过拟合现象,降低不相关特征对模型的影响。将显著相关的各种指标组合起来,能确切地实现信息互补,增强诊断的灵敏度和特异度。经验证,该模型预测的总体正确率为 85.90%。这说明通过各危险因素来构建慢性阴道炎患者并发 VIN 的风险预测模型能提高预测效能,为临床发现高危患者提供指导。这

也佐证了临床变量的组学数据模型预测效果具有一定实用价值,尤其对开展病理组织检查条件有限的基层医院,可通过这些指标组合诊断来提高诊断效能。

综上所述,HPV 感染、IL-17 高表达、NLR 高表达、M-CSF 高表达、Alb 低表达均是阴道炎患者发生 VIN 的危险因素。据此危险因素构建预测模型,能有效评估阴道炎发生 VIN 的风险。但本研究病例均来自一家医院,属单中心研究,难免存在一些偏倚。今后将进行多中心研究,进一步增强研究结果的可靠性。

参 考 文 献

- [1] 邓燕杰,肖冰冰,廖秦平. 中国妇产微生态学研究进展概述[J]. 中国微生态学杂志,2019,31(10):1160-1163.
- [2] Deng YJ,Xiao BB,Liao QP. Overview of the research progress of Chinese obstetrics and gynecology microecology[J]. Chin J Microecol,2019,31(10):1160-1163.
- [3] Serrano B,De Sanjosé S,Tous S,et al. Human papillomavirus genotype attribution for HPV6,11,16,18,31,33,45,52 and 58 in female anogenital lesions[J]. Eur J Cancer,2015,51(13):1732-1741.
- [4] Liu JH,Liu WW,Liu Y,et al. Prevalence of microorganisms co-infections in human papillomavirus infected women in Northern China[J]. Arch Gynecol Obstet,2016,293(3):595-602.
- [5] 梁月娟,曾月,陈梦捷,等. 阴道微生态与 CIN 及 HPV 感染相关性的研究[J]. 广西医科大学学报,2019,36(11):1751-1755.
- [6] Liang YJ,Zeng Y,Chen MJ,et al. Research on the correlation between vaginal microecology and CIN and HPV infection[J]. J Guangxi Med Univ,2019,36(11):1751-1755.
- [7] Rivero RC,Garcia D,Hammes LS,et al. Carcinogenesis of vulvar lesions:morphology and immunohistochemistry evaluation[J]. J Low Genit Tract Dis,2017,21(1):73-77.
- [8] Jin C,Liang S. Differentiated vulvar intraepithelial neoplasia;a brief review of clinicopathologic features[J]. Arch Pathol Lab Med,2019,143(6):768-771.
- [9] Menguellet SA,Collinet P,Debarge VH,et al. Management of multicentric lesions of the lower genital tract[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol,2007,132(1):116-120.
- [10] Pereira MP,Ständer S. Assessment of severity and burden of pruritus[J]. Allergol Int,2017,66(1):3-7.
- [11] 陈乐真. 妇产科学诊断病理学[M]. 2 版. 北京:人民军医出版社,2010:54-55.
- [12] Chen LZ. Diagnostic gynecology & obstetrics pathology[M]. 2nd ed. Beijing:People's Military Medical Publishing House,2010:54-55.
- [13] 赵澄泉,梅敏. 妇科细胞病理学诊断与临床处理[M]. 北京:北京科学技术出版社,2011:9-11.
- [14] Zhao CQ,Yang M. Gynecological cytopathology diagnosis and clinical management[M]. Beijing:Beijing Science & Technology Press,2011:9-11.
- [15] Bigby SM,Eva LJ,Fong KL,et al. The natural history of vulvar intraepithelial neoplasia,differentiated type:evidence for progression and diagnostic challenges[J]. Int J Gynecol Pathol,2016,35(6):574-584.
- [16] Nygård M,Hansen BT,Dillner J,et al. Targeting human papillomavirus to reduce the burden of cervical,vulvar and vaginal cancer and pre-invasive neoplasia;establishing the baseline for surveillance[J]. PLoS One,2014,9(2):e88323.
- [17] van der Meijden WI,Boffa MJ,Ter Harmsleet WA,et al. 2016 European guideline for the management of vulvar conditions[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol,2017,31(6):925-941.
- [18] 陈锐,冯岩岩,吕涛,等. HR HPV 感染与阴道微生态的相关性研究[J]. 现代妇产科进展,2020,29(5):360-362.
- [19] Chen R,Feng YY,Lü T,et al. Study on the correlation between HR HPV infection and vaginal microecology disorder[J]. Prog Obstet Gynecol,2020,29(5):360-362.
- [20] del Pino M,Rodríguez-Carunchio L,Ordi J. Pathways of vulvar intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma[J]. Histopathology,2013,62(1):161-175.
- [21] 肖雪琼,郑莉萍,钟文英. 不同型别人乳头状瘤病毒感染与外阴上皮内瘤变的相关分析[J]. 临床合理用药杂志,2017,10(36):147-148.
- [22] Xiao XQ,Zheng LP,Zhong WY. Correlation analysis between different types of human papillomavirus infection and vulvar intraepithelial neoplasia[J]. Chin J Clin Ration Drug Use,2017,10(36):147-148.
- [23] Ayakannu T,Murugesu S,Taylor AH,et al. The impact of focality and centrality on vulvar intraepithelial neoplasia on disease progression in HIV+ patients;a 10-year retrospective study[J]. Dermatology,2019,235(4):327-333.
- [24] Maniar KP,Ronnett BM,Vang R,et al. Coexisting high-grade vulvar intraepithelial neoplasia (VIN) and condyloma acuminatum;independent lesions due to different HPV types occurring in immunocompromised patients[J]. Am J Surg Pathol,2013,37(1):53-60.
- [25] 冯宗昊,刘朝晖,张旭,等. 外阴硬化性苔藓外阴上皮局部免疫状态初探[J]. 现代妇产科进展,2019,28(7):509-513.
- [26] Feng ZH,Liu ZH,Zhang X,et al. Study on the local immunization status of vulvar lichen sclerosis[J]. Prog Obstet Gynecol,2019,28(7):509-513.
- [27] 刘万清,赖曾珍,魏琴. 中性粒细胞与淋巴细胞比值在外阴鳞癌与外阴鳞状上皮内瘤变术前鉴别诊断中的临床意义[J]. 河北医药,2017,39(23):3546-3549.
- [28] Liu WQ,Lai ZZ,Wei Q. Clinical significance of neutrophil/lymphocyte ratio in differential diagnosis before operation between vulvar squamous cell carcinoma and vulvar intraepithelial neoplasia[J]. Hebei Med J,2017,39(23):3546-3549.
- [29] 黄丹,崔树娜,李士华. 中性粒细胞与淋巴细胞比值影响妇科恶性肿瘤预后的研究进展[J]. 现代免疫学,2019,39(6):500-504.
- [30] Huang D,Cui SN,Li SH. The research progress of the ratio of neutrophils to lymphocytes affecting the prognosis of gynecological malignant tumors[J]. Curr Immunol,2019,39(6):500-504.
- [31] 惠玉洁,尉艳芹,李卫民,等. 宫颈上皮内瘤变患者血清鳞状细胞癌抗原、巨噬细胞集落刺激因子、趋化素水平变化及意义[J]. 实用预防医学,2020,27(1):119-121.
- [32] Hui YJ,Wei YQ,Li WM,et al. Changes and significance of serum squamous cell carcinoma antigen,macrophage colony stimulating factor and chemokine levels in patients with cervical intraepithelial neoplasia[J]. Pract Prev Med,2020,27(1):119-121.
- [33] Guizado TR. Analysis of the structure and dynamics of human serum albumin[J]. J Mol Model,2014,20(10):2450.

(责任编辑:冉明会)