

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.15.005

高危型 HPV 病毒载量与不同宫颈病变的相关性分析

祁德波¹, 张丽冉¹, 赵东曼¹, 谢凤祥¹, 彭德志¹, 姜玲波¹, 王姣姣^{2△}1. 济南全域医学检验中心实验诊断部, 山东济南 250101; 2. 山东大学生殖医学研究中心
检验科, 山东济南 250001

摘要:目的 通过高危型人乳头状瘤病毒(hrHPV)载量与不同宫颈病变的相关性分析,进一步研究病毒载量在 hrHPV 阳性女性中的分流作用。**方法** 回顾性分析 544 例宫颈上皮内瘤变(CIN)1, 668 例 CIN2/3, 115 例宫颈原发浸润癌与 hrHPV 病毒载量间的相关性,以同期 3 253 例无宫颈病变女性作为正常对照。**结果** CIN1、CIN2/3 和浸润癌的 hrHPV 阳性率均明显高于正常女性($P < 0.05$),且 CIN2/3 和浸润癌均明显高于 CIN1($P < 0.05$)。CIN1、CIN2/3 和浸润癌在 hrHPV 低载量(1.00~9.99)组所占比例明显低于正常女性($P < 0.05$),在高载量(≥ 100.00)组所占比例则明显高于正常女性($P < 0.05$),而在中载量(10.00~99.99)组中正常女性和各宫颈病变患者所占比例间差异无统计学意义($P > 0.05$)。另外,CIN1、CIN2/3 和浸润癌患者的病毒载量均明显高于正常女性($P < 0.05$),且浸润癌要明显高于 CIN1 和 CIN2/3($P < 0.05$),但 CIN1 和 CIN2/3 间差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 病毒载量对区分 hrHPV 阳性的宫颈正常女性和异常者有较好价值,但对 CIN1,特别是 CIN2/3 和浸润癌的分流存在不一致性。hrHPV 病毒载量与不同宫颈病变的相关性,尚需进一步证实。

关键词: 宫颈癌; 筛查; 宫颈上皮内瘤变; 高危型人乳头状瘤病毒; 病毒载量

中图法分类号: R737.33

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2019)15-2127-05

Correlations between high risk human papillomavirus loads and different cervical lesions

QI Debo¹, ZHANG Liran¹, ZHAO Dongman¹, XIE Fengxiang¹, PENG Dezhi¹,
JIANG Lingbo¹, WANG Jiaojiao^{2△}1. Department of Laboratory Diagnosis, Jinan Jinyu Medical Laboratory
Center, Jinan, Shandong 250101, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Research Center for
Reproductive Medicine, Shandong University, Jinan, Shandong 250001, China

Abstract: Objective To analyze the correlations between high risk human papillomavirus (hrHPV) loads and different cervical lesions, and to further study the shunting effect of viral loads in hrHPV-positive females. **Methods** The correlation between hrHPV viral load with 544 cases of cervical intraepithelial neoplasia (CIN)1, 668 cases of CIN2/3 and 115 cases of primary invasive cervical carcinoma was retrospectively analyzed. Contemporaneous 3 253 females of non-cervical lesions served as the normal controls. **Results** The hrHPV positive rates of CIN1, CIN2/3 and invasive carcinoma was significantly higher than that of normal females ($P < 0.05$), moreover which of CIN2/3 and invasive cancer was also significantly higher than that of CIN1 ($P < 0.05$). The proportion of CIN1, CIN2/3 and invasive cancer in the hrHPV low-load (1.00-9.99) group was significantly lower than that of normal females ($P < 0.05$), while which in the high-load (≥ 100.00) group was significantly higher than that of normal females ($P < 0.05$), while there was no significant difference between normal females of medium-load (10.00-99.99) group and different cervical lesions ($P > 0.05$). In addition, the viral loads of CIN1, CIN2/3 and invasive cancer were significantly higher than those of normal females ($P < 0.05$), moreover the viral loads of invasive cancer were significantly higher than those of CIN1 and CIN2/3 ($P < 0.05$). However, no significant difference was demonstrated between CIN1 and CIN2/3 ($P > 0.05$). **Conclusion** Viral loads have better value for differentiating hrHPV positively females with normal cervix and abnormal females, but shunt of CIN1, especially CIN2/3 and invasive cancer, has the inconsistency. The correlation between viral loads and different cervical lesions needs further confirmation.

Key words: cervical cancer; screening; cervical intraepithelial neoplasia; high-risk human papillomavirus; viral loads

高危型人乳头状瘤病毒(hrHPV)感染是女性宫颈癌和外阴癌、男性阴茎癌、男女性肛门癌等的主要病因之一^[1]。研究显示,宫颈癌中90%以上的鳞癌和60%~80%的腺癌与hrHPV感染密切相关^[2-3]。hrHPV检测用于一线筛查时,其对宫颈癌前病变和浸润癌的敏感性要明显优于细胞学筛查^[4-7]。另外,人乳头状瘤病毒(HPV)的分子检测更为便捷和客观,更容易自动化,能提高宫颈癌筛查效率。目前,hrHPV检测作为宫颈癌一线筛查手段,在多个发达国家已被批准应用于临床^[8]。

但是,女性hrHPV感染率较高且通常为一次性,这导致hrHPV检测用于宫颈癌一线筛查时有一定局限性。笔者之前的研究显示,山东省女性hrHPV阳性率高达20%以上,而这其中只有少数持续性感染最终会进一步发展为宫颈癌前病变和浸润癌^[9-10]。临床研究证实,与细胞学筛查相比,hrHPV检测的特异性和阳性预测值偏低^[7]。这提示需要新的辅助标志物,将真正患有宫颈上皮内瘤变(CIN)2/3或宫颈癌的人群从大量hrHPV阳性人群中进一步分流出来,以提高筛查准确性,并减少过度阴道镜检查和治疗,节约医疗资源。已有一些临床研究报道,hrHPV病毒载量与病毒持续感染、进展为宫颈癌前病变和宫颈癌风险密切相关,并且病毒载量越高,宫颈病变的级别越高^[11-12]。这些结果提示,病毒载量可能对hrHPV阳性女性的分流有一定指导作用,但目前尚存在争议^[13-14],也尚未获得宫颈癌筛查指南推荐^[15]。本研究旨在通过分析hrHPV病毒载量与不同宫颈病变的相关性,对病毒载量在hrHPV阳性女性中的分流作用开展进一步研究。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2015年1月至2018年10月诊治的宫颈病变患者,包括被组织病理学诊断为CIN1患者544例,平均年龄为(40.3±9.6)岁;被诊断为CIN2/3患者668例,平均年龄为(40.5±9.0)岁;被诊断为宫颈原发浸润癌患者115例,平均年龄为(47.2±9.5)岁。以同时期被细胞学或组织活检证实为阴性,同时有hrHPV检测结果的3253例女性作为正常对照,平均年龄为(42.5±10.6)岁。正常女性、CIN1患者和CIN2/3患者的年龄均明显低于浸润

癌患者的年龄($P<0.01$)。

1.2 仪器与试剂 HPV检测试剂盒、化学发光免疫分析仪分别由杭州德同生物技术有限公司和厦门天众达科技股份有限公司提供。

1.3 hrHPV检测 采用杭州德同生物技术有限公司新一代杂交捕获-化学发光法进行hrHPV DNA检测。该HPV检测试剂盒能同时检测14种hrHPV亚型,包括HPV16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、66和68。检测到任一亚型即为阳性,但不能具体分型。新一代杂交捕获-化学发光法的基本原理和实验流程如下:标本中的HPV DNA经变性分解成单链,单链DNA与特异性RNA探针结合为DNA-RNA杂合体,DNA-RNA杂合体与捕获微孔板上的特异性抗体结合固定在捕获微孔板上,再与偶联有碱性磷酸酶的抗DNA-RNA杂合体的特异性抗体结合。碱性磷酸酶与底物反应后会产生荧光,用化学发光免疫分析仪检测荧光强度。若标本中检出的hrHPV DNA ≥ 1.0 pg/mL,比值 ≥ 1 时即判读为阳性。在操作过程中,严格设立阴性对照、阳性对照和hrHPV质控标本对照。将女性按不同病毒载量分为4组:正常(< 1.00)组、低载量(1.00~9.99)组、中载量(10.00~99.99)组和高载量(≥ 100.00)组^[11-12,16]。

1.4 统计学处理 使用SPSS19.0软件对检测数据进行统计学分析。不同宫颈病变的hrHPV阳性率,以及hrHPV阳性的各宫颈病变患者和正常女性在低、中和高载量中分布情况的比较采用趋势 χ^2 检验;不同宫颈病变病毒载量的比较采用Kruskal-Wallis秩和检验^[11-12,16]。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 正常女性和不同宫颈病变患者中hrHPV阳性率分布 如表1所示,hrHPV阳性率在正常女性、CIN1、CIN2/3和浸润癌中呈明显逐级增高趋势(趋势 $\chi^2 = 2091.696, P<0.01$),阳性率分别为14.5%、82.0%、95.4%和94.8%。CIN1、CIN2/3和浸润癌的阳性率均明显高于正常女性($P<0.05$),且CIN2/3和浸润癌的阳性率均明显高于CIN1($P<0.05$),但CIN2/3和浸润癌两组间hrHPV阳性率差异无统计学意义($P=0.788$)。

表1 正常女性和不同宫颈病变患者中hrHPV阳性率分布

项目	总病例数(n)	hrHPV 阴性			hrHPV 阳性		
		n	构成比(%)	95% CI	n	构成比(%)	95% CI
正常女性	3 253	2 781	85.5	84.3~86.7	472	14.5	13.3~15.7
CIN1	544	98	18.0	14.8~21.2	446	82.0	78.8~85.2
CIN2/3	668	31	4.6	3.0~6.2	637	95.4	93.8~97.0
浸润癌	115	6	5.2	1.2~9.3	109	94.8	90.7~98.8

2.2 hrHPV阳性的正常女性和各宫颈病变患者在

不同病毒载量组中的分布比较 如表2所示,hrHPV

阳性的正常女性和各宫颈病变(CIN1、CIN2/3、浸润癌)在低、中和高病毒载量组中的分布趋势有明显差异(趋势 $\chi^2 = 134.985, P < 0.01$)。宫颈无病变但 hrHPV 阳性女性在低、中和高载量组中的比例无明显差别,而 hrHPV 阳性的 CIN1、CIN2/3 和浸润癌患者在低、中、高载量组中的比例均呈明显升序排列。不同组间比较, CIN1、CIN2/3 和浸润癌患者在低载量

组所占比例明显低于正常女性($P < 0.05$),在高载量组所占比例则明显高于正常女性($P < 0.05$),而在中载量组正常女性和各宫颈病变患者所占比例间差异无统计学意义($P > 0.05$)。各宫颈病变间比较,除低载量组中 CIN2/3 的占比要明显低于 CIN1($P < 0.05$)外, CIN1、CIN2/3 和浸润癌患者在不同病毒载量中的分布差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 2 hrHPV 阳性的正常女性和各宫颈病变在各病毒载量组中的分布 [% (95% CI)]

项目	总病例数 (n)	低载量组		中载量组		高载量组	
		n	构成比	n	构成比	n	构成比
正常女性	472	181	38.3(34.0~42.7)	146	30.9(26.8~35.1)	145	30.7(26.6~34.9)
CIN1	446	77	17.3(13.8~20.8)	104	23.3(19.4~27.2)	265	59.4(54.9~64.0)
CIN2/3	637	58	9.1(6.9~11.3)	184	28.9(25.4~32.4)	395	62.0(58.2~65.8)
浸润癌	109	11	10.1(4.4~15.7)	25	22.9(15.0~30.8)	73	67.0(58.1~75.8)

2.3 hrHPV 阳性的正常女性和不同宫颈病变患者平均病毒载量比较 如表 3 所示, hrHPV 阳性的正常女性和不同宫颈病变患者的平均病毒载量差异有统计学意义($F = 33.616, P < 0.01$)。两两比较, CIN1、CIN2/3 和浸润癌的病毒载量均明显高于正常女性($P < 0.05$),且浸润癌的病毒载量要明显高于 CIN1 和 CIN2/3($P < 0.05$),但 CIN1 和 CIN2/3 间差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 3 hrHPV 阳性的正常女性和不同宫颈病变患者的平均病毒载量

项目	n	平均病毒载量(最小值~最大值)
正常女性	472	200.50(1.06~3 382.93)
CIN1	446	536.40(1.19~2 553.08)
CIN2/3	637	438.00(1.03~2 634.79)
浸润癌	109	717.20(1.04~4 552.07)

3 讨 论

目前中国宫颈癌负担仍然十分严峻,2012 年中国女性宫颈癌的新发病例和死亡病例分别占全世界的 12% 和 11%,且发病率和病死率在 2003—2010 年均呈逐年增长趋势^[17]。究其原因,一方面我国目前虽然开展了一些大型宫颈癌筛查项目,但宫颈癌筛查特别是在农村或边远地区并没有得到足够重视和推广;另一方面,我国宫颈癌筛查目前仍然缺乏专业的细胞学培训机构,从业人员严重不足,细胞学质量控制体系尚不健全,从而导致宫颈癌筛查效率较低,漏诊率也居高不下。为进一步提高我国宫颈癌筛查效率,除了加快细胞病理学医生的培养,建立和完善细胞学质量控制体系外,也需要寻求新的筛查手段,逐步减少对细胞学筛查的依赖。

持续的 hrHPV 感染是诱发宫颈癌的主要病因,这奠定了 hrHPV 可以用于宫颈癌筛查的理论基础^[1]。近年的随机对照临床研究均显示,采用 hrH-

PV 作为宫颈癌一线筛查方法,能更多和更及时发现宫颈癌及其癌前病变,并进一步降低宫颈癌的患病风险,延长筛查间隔,从而减少巴氏涂片检测次数和降低筛查成本^[18-20]。笔者之前的回顾性研究也显示, hrHPV 检测对宫颈浸润癌的敏感性要明显高于细胞学检查(94.4% vs. 85.3%)^[2]。本研究的结果也显示, CIN2/3 和浸润癌的 hrHPV 阳性率分别为 95.4% 和 94.8%,均明显高于正常女性(14.5%)和 CIN1(82.0%)。因此,在缺乏合格宫颈癌筛查体系的我国农村和偏远地区,采用 hrHPV 检测作为宫颈癌一线筛查手段有一定的实用性。

但是,单独采用 hrHPV 检测作为宫颈癌一线筛查手段有一定的局限性。通常大部分女性感染的 HPV 都会在短期内自动被机体清除,仅少数持续感染者才有发展为宫颈癌或癌前病变的可能^[1]。在以人群为基础的宫颈癌筛查中,笔者之前的研究数据显示,山东省女性 hrHPV 阳性率为 20% 以上^[9-10],但只有 0.4%~0.6% 的女性被最终诊断为宫颈癌或癌前病变^[18-20]。按指南^[8]要求, hrHPV 阳性女性需进一步接受阴道镜或细胞学检查进行分流。如此庞大但可依靠自身免疫力清除病毒感染的人群,会给临床医生制订进一步的处理方案带来困扰,也引发了对瞬时 HPV 感染的过度阴道镜检查 and 治疗的担忧。因此,这需要寻找新的辅助标志物,将 hrHPV 阳性女性中的 CIN2/3 或宫颈癌病例分流出来,从而提高筛查效率。多项研究显示, hrHPV 病毒载量与宫颈病变的程度之间明显相关,这提示 hrHPV 病毒载量可能是一个有效的分流标志物^[11-12,16,21-23]。本研究结果显示,在经组织活检或细胞学检查证实宫颈无病变的 hrHPV 阳性女性,其在低、中和高载量组的占比差异无统计学意义($P > 0.05$),分别为 38.3%、30.9% 和 30.7%。而 hrHPV 阳性的 CIN2/3 和浸润癌在低、中、高载量组中的比例均呈明显升序排列, CIN2/3 和

浸润癌在高载量组所占比例均明显高于正常女性,且 CIN2/3 和浸润癌女性的平均病毒载量也均明显高于正常女性。这些结果说明,将病毒载量作为分流标志物去进一步分流 hrHPV 阳性人群,可提高宫颈癌和 CIN2/3 的检出率。另外有研究显示,即使宫颈无病变的正常女性,hrHPV 中、高载量者远期 CIN2/3 和浸润癌的发生率也明显高于低载量者^[12,22]。这提示病毒载量可作为风险预测标志物,指导临床对高风险的 hrHPV 阳性女性重点追踪随访。

本研究也应注意到,对于 hrHPV 病毒载量是否可以用于 hrHPV 阳性女性的分流目前尚存有争议,也尚未获得指南^[15]推荐应用于临床实践。有研究报道,病毒载量与是否有宫颈病变以及病变严重程度无关^[13-14]。本研究的数据显示,9.1% 的 CIN2/3 和 10.1% 的浸润癌位于低病毒载量组,而 30.7% 的正常女性和 59.4% 的 CIN1 位于高载量组。李淑敏等^[23]的结果显示,CIN1、CIN2 和 CIN3 的平均病毒载量也无明显差别,这也和本研究中 CIN1 和 CIN2/3 的病毒载量均值无明显差异的结果一致。以上这些结果表明,通过病毒载量尚无法完全将 CIN2/3 和浸润癌与 CIN1 和 hrHPV 阳性的正常女性明确区分开来,而将二者明确区分有重要临床意义。即 CIN1 患者和 hrHPV 阳性的宫颈正常女性随访即可,而 CIN2/3 和浸润癌患者则需进一步手术处理。

另外,目前要将病毒载量用于 hrHPV 检测作为宫颈癌一线筛查手段的分流,还需解决取材差异和检测结果标准化问题。受病变所在位置、采样工具和采样手法的影响,不同宫颈部位刷取到的病变细胞量差异较大,导致检测到的 HPV 拷贝数很多情况下并不能精确反映宫颈病变部位大小和病毒载量高低。目前各种 hrHPV 检测方法尚难以准确提供 HPV 载量数值,也不能标准化,这使不同检测方法和实验室间无法直接交换和对比数据。最新研究报道,不同 hrHPV 亚型的病毒载量与宫颈病变级别的严重程度呈现出不同的趋势^[21-22],这可能是病毒载量尚无法将 CIN2/3 和浸润癌与 CIN1 和 hrHPV 阳性的宫颈正常女性明确区分开来的原因之一。

综上所述,hrHPV 检测作为宫颈癌一线筛查手段时,不同病毒载量对区分宫颈正常女性和异常者有较好价值,但对宫颈 CIN1,特别是 CIN2/3 和浸润癌的分流存在不一致性,尚需更多临床研究进一步证实。

参考文献

[1] CROSBIE E J, EINSTEIN M H, FRANCESCHI S, et al. Human papillomavirus and cervical cancer [J]. *Lancet*, 2013, 382(9895): 889-899.

[2] ZHANG L R, XIE F X, WANG X, et al. Previous cervical cytology and high-risk human papillomavirus testing in a cohort of patients with invasive cervical carcinoma in Shandong Province, China [J]. *PLoS One*, 2017, 12(6):

e180618.

- [3] ABUDUKADEER A, DING Y, NIYAZI M, et al. Distribution of HPV genotypes in uterine cervical lesions among the Uighur women in Xinjiang province of China [J]. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2010, 31(3): 315-318.
- [4] RONCO G, DILLNER J, ELFSTRÖM K M, et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials [J]. *Lancet*, 2014, 383(9916): 524-532.
- [5] CASTLE P E, STOLER M H, WRIGHT T C, et al. Performance of carcinogenic human papillomavirus (HPV) testing and HPV16 or HPV18 genotyping for cervical cancer screening of women aged 25 years and older: a sub-analysis of the Athena study [J]. *Lancet Oncol*, 2011, 12(9): 880-890.
- [6] ZHAO F H, LIN M J, CHEN F, et al. Performance of high-risk human papillomavirus DNA testing as a primary screen for cervical cancer: a pooled analysis of individual patient data from 17 population-based studies from China [J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(12): 1160-1171.
- [7] KATKI H A, KINNEY W K, FETTERMAN B, et al. Cervical cancer risk for women undergoing concurrent testing for human papillomavirus and cervical cytology: a population-based study in routine clinical practice [J]. *Lancet Oncol*, 2011, 12(7): 663-672.
- [8] HUH W K, AULT K A, CHELMOW D, et al. Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: Interim clinical guidance [J]. *Gynecol Oncol*, 2015, 136(2): 178-182.
- [9] 田欣欣, 姜玲波, 张丽冉, 等. 山东省 4 161 例女性人乳头瘤病毒感染及其亚型分析 [J/CD]. *中华临床实验室管理电子杂志*, 2017, 5(3): 176-182.
- [10] JIANG L B, TIAN X X, PENG D Z, et al. HPV prevalence and genotype distribution among women in Shandong Province, China: Analysis of 94, 489 HPV genotyping results from Shandong's largest independent pathology laboratory [J]. *PLoS One*, 2019, 14(1): e210311.
- [11] 徐小倩, 张莉, 胡尚英, 等. HPV 载量在阴道镜下随机活检中的作用分析 [J]. *中华预防医学杂志*, 2018, 52(5): 475-479.
- [12] 康乐妮, 赵方辉, 陈凤, 等. 高危型人乳头瘤病毒载量预测宫颈病变和分流人乳头瘤病毒阳性人群的价值 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2014, 36(4): 316-320.
- [13] SHERMAN M E, WANG S S, WHEELER C M, et al. Determinants of human papillomavirus load among women with histological cervical intraepithelial neoplasia 3: dominant impact of surrounding low-grade lesions [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2003, 12(10): 1038-1044.
- [14] CARCOPINO X, HENRY M, MANCINI J, et al. Two years outcome of women infected with high risk HPV having normal colposcopy following low-grade or equivocal cytological abnormalities: are HPV16 and 18 viral load clinically useful predictive markers [J]. *J Med Virol*, 2012, 84(6): 964-972.

法检测 1,5-AG 的 LoB 为 0.35 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。LoD 是可以检测到的分析物最低水平,也称为最小检出水平或检测低限,本实验建立的 LoD 为 0.64 $\mu\text{g}/\text{mL}$,FS 为 0.960 $\mu\text{g}/\text{mL}$,均小于厂商声明的灵敏度 3 $\mu\text{g}/\text{mL}$,厂商声明的灵敏度性能得到验证确认。本实验参照 NCCLS EP17-A 文件得出 LoB、LoD 和 FS,与常规方法相比具有很大的优势,多次重复检验,可令实验结果的精密度更高、更可靠。根据 EP17-A 方案,可根据实验数据是否符合正态分布,再选择参数检验或非参数检验估计 LoB 和 LoD,有效避免统计方法的局限性;使用分析水平计算,而不选择原始信号结果计算,符合实验室需要^[10-12]。

综上所述,本实验室西门子 ADVIA2400 生化分析仪检测系统采用吡喃糖氧化酶法测定 1,5-AG 的 LoB、LoD 和 FS 得到了验证。本检测系统能够为临床提供准确、可靠的低水平 1,5-AG 检测结果。

参考文献

[1] WARREN B, LEE A K, BALLANTYNE C M, et al. Diagnostic performance of 1,5-Anhydroglucitol compared to 2-H glucose in the atherosclerosis risk in communities study[J]. *Clin Chem*, 2018, 64(10): 1536-1537.

[2] WANG Y, YUAN Y E, ZHANG Y L, et al. Serum 1,5-anhydroglucitol level as a screening tool for diabetes mellitus in a community-based population at high risk of diabetes[J]. *Acta Diabetol*, 2017, 54(5): 425-431.

[3] JURASCHEK S P, MILLER E R, APPEL L J, et al. Effects of dietary carbohydrate on 1,5-anhydroglucitol in a population without diabetes: results from the omniCarb

trial[J]. *Diabet Med*, 2017, 34(10): 1407-1413.

- [4] WELTER M, BORITZA K C, ANGHEBEM-OLIVEIRA M I, et al. Data for serum 1,5 anhydroglucitol concentration in different populations[J]. *Data Brief*, 2018, 20: 753-760.
- [5] YING L W, MA X J, YIN J, et al. The metabolism and transport of 1,5-anhydroglucitol in cells[J]. *Acta Diabetol*, 2018, 55(3): 279-286.
- [6] National Committee for Clinical Laboratory Standards. Protocols for determination of limits of detection and limits of quantitation; approved guideline: EP17-A [S]. Wayne, PA, USA: NCCLS, 2004.
- [7] 杨有业, 张秀明. 临床检验方法学评价[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 142-167.
- [8] ZHOU Z, ZHAO L, WANG Z, et al. Colorimetric detection of 1,5-anhydroglucitol based on graphene quantum dots and enzyme-catalyzed reaction[J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, 112(112): 1217-1224.
- [9] 白晶, 王治海, 杨大伟, 等. TRFIA 全血降钙素原检测试剂盒的性能评价[J]. *检验医学与临床*, 2017, 14(22): 3313-3315.
- [10] SADLER W A. Using the variance function to estimate limit of blank, limit of detection and their confidence intervals[J]. *Ann Clin Biochem*, 2016, 53(1): 141-149.
- [11] 2012 医学实验室质量和能力认可准则: ISO 15189[S]. 北京: 中国合格评定国家认可委员会, 2012.
- [12] ARMBRUSTER D, PRY T. Limit of blank, limit of detection and limit of quantitation[J]. *Clin Biochem Rev*, 2008, 29(Suppl 1): S49-S52.

(收稿日期: 2019-02-25 修回日期: 2019-05-08)

(上接第 2130 页)

[15] MASSAD L S, EINSTEIN M H, HUH W K, et al. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors[J]. *J Low Genit Tract Dis*, 2013, 17(5 Suppl 1): S1-S27.

[16] 赵方辉, 胡尚英, 王少明, 等. 高危型人乳头瘤病毒载量与子宫颈病变的关系[J]. *中华预防医学杂志*, 2009, 43(7): 565-570.

[17] DI J, RUTHERFORD S, CHU C. Review of the cervical cancer burden and Population-Based cervical cancer screening in China[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015, 16(17): 7401-7407.

[18] XIE F, LI Z, ZHANG L, et al. Systemic cervical cytology training and quality control programs can improve the interpretation of Papanicolaou tests[J]. *J Am Soc Cytopathol*, 2019, 8(1): 27-33.

[19] 谢凤祥, 张丽冉, 王新国, 等. 山东东明县 23 088 名已婚

女性宫颈癌筛查结果分析[J/CD]. *中华临床实验室管理电子杂志*, 2018, 6(3): 157-161.

- [20] 张丽冉, 谢凤祥, 王新国, 等. 传统涂片与液基细胞学筛查宫颈癌阳性率的差异分析与临床意义[J/CD]. *中华临床实验室管理电子杂志*, 2017, 5(2): 98-102.
- [21] 李婷媛, 吴泽妮, 姜明月, 等. 不同感染状态下高危型人乳头瘤病毒载量与子宫颈病变发生的关系[J]. *中华肿瘤杂志*, 2018, 40(6): 475-480.
- [22] DONG L, WANG M Z, ZHAO X L, et al. Human papillomavirus viral load as a useful triage tool for non-16/18 high-risk human papillomavirus positive women: A prospective screening cohort study[J]. *Gynecol Oncol*, 2018, 148(1): 103-110.
- [23] 李淑敏, 章文华, 吴令英, 等. 人乳头状瘤病毒负荷量与子宫颈癌及其癌前病变关系的初步研究[J]. *中华妇产科杂志*, 2004, 39(6): 42-44.

(收稿日期: 2019-01-22 修回日期: 2019-04-10)