•专题研究：肿瘤•

南京市雨花台区宫颈癌筛查效能年龄分层研究

张金红[1]，江　静[2]，白　静[1]，祝丽珺[3]，樊雪梅[4]，金　意[2*]，李　强[5*]

[1]南京市雨花台区妇幼保健所妇女保健部，江苏　南京　210012；[2]南京医科大学附属妇产医院（南京市妇幼保健院）信息中心，[3]医学研究中心，[4]护理部，江苏　南京　210004；[5]南京大学医学院附属鼓楼医院（南京鼓楼医院）妇产科，江苏　南京　210008

［摘　要］ **目的：**探讨女性高危型人乳头瘤病毒（high-risk human papillomavirus，hrHPV）感染年龄分层特征，比较3种筛查方案在不同年龄组对宫颈癌（cervical cancer，CC）及癌前病变检出效能的差异，为优化CC筛查策略提供依据。**方法：**回顾性分析2023—2024年南京“两癌”筛查项目中22 540例35~64岁女性CC筛查数据，以平均绝经年龄50岁为界，分为35~49岁组（11 539例）和50~64岁组（11 001例），比较hrHPV 16/18阳性率、宫颈上皮内瘤样病变2级（cervical intraepithelial neoplasia 2，CIN2）及以上病变（简称CIN2+）的检出率差异。按筛查方案分3组：液基细胞学检测（ThinPrep cytologic test，TCT）初筛组、hrHPV初筛组、hrHPV与TCT联合筛查（简称“联合筛查”）组，比较3组的CIN2+检出率，并按年龄分层进一步分析。采用卡方检验比较组间阳性率及检出率差异，若组间差异有统计学意义，采用Bonferroni法校正检验水准（α'=0.016 7）进行两两比较。进一步通过Logistic回归分析校正混杂因素，评价不同方案年龄分层后的筛查效能差异。**结果：**按年龄分层比较，50~64岁组hrHPV 16/18阳性率显著高于35~49岁组（2.1% *vs.* 1.6%，χ^2=4.668，P=0.031），两个年龄组CIN2+检出率差异无统计学意义（0.4% *vs.* 0.5%，χ^2=0.210，P=0.647）。3种筛查方案CIN2+检出率比较差异有统计学意义（χ^2=23.411，P < 0.001），经Bonferroni校正后两两比较，hrHPV初筛和联合筛查的CIN2+检出率均显著高于TCT初筛（校正后P均<0.001，$P < \alpha'$），hrHPV初筛与联合筛查的CIN2+检出率差异无统计学意义（校正后P=0.174，$P > \alpha'$）。年龄分层后：35~49岁组，联合筛查CIN2+检出率显著高于hrHPV初筛（0.9% *vs.* 0.5%，χ^2=4.372，P=0.037）；而50~64岁组，两种方案CIN2+检出率差异无统计学意义（0.6% *vs.* 0.4%，χ^2=0.536，P=0.464）。经多因素Logistic回归校正后，上述年龄分层结果保持一致。**结论：**35~49岁女性推荐联合筛查以提高CC及癌前病变的检出率，而50~64岁女性可优先选择hrHPV初筛。年龄分层策略有助于提高CC筛查的精准性及资源利用效率。

［关键词］ 宫颈癌；人乳头瘤病毒；筛查；年龄分层；南京

［中图分类号］ R737.33　　［文献标志码］ A　　［文章编号］ 1007-4368（2026）11-1603-08

doi：10.7655/NYDXBNSN251427

Age-stratified analysis of cervical cancer screening effectiveness in Yuhuatai District, Nanjing

Zhang Jinhong[1], Jiang Jing[2], Bai Jing[1], Zhu Lijun[3], Fan Xuemei[4], Jin Yi[2*], Li Qiang[5*]

[1]Department of Women's Health Care, Yuhuatai District Maternity and Child Health Care Hospital, Nanjing 210012; [2]Department of Information Center, [3]Medical Research Center, [4]Department of Nursing, the Affiliated Obstetrics and Gynaecology Hospital of Nanjing Medical University (Nanjing Women and Children's Healthcare Hospital), Nanjing 210004; [5]Department of Obstetrics and Gynecology, the Drum Tower Hospital Affiliated to Nanjing University Medical School (Nanjing Drum Tower Hospital), Nanjing 210008, China

［**Abstract**］ **Objective:** To investigate the age-stratified characteristics of high-risk human papillomavirus (hrHPV) infection in women and compare the detection efficacy of three screening protocols in detecting cervical cancer (CC) and precancerous lesions across different age groups, to provide a basis for optimizing CC screening strategies. **Methods:** A retrospective analysis was conducted on CC screening data from 22 540 women aged 35-64 years enrolled in Nanjing's cervical and breast cancer screening program from 2023 to 2024. Participants were divided into two age groups using the average menopausal age of 50 years as the cut-off: 35-49 years (n=

［基金项目］ 国家自然科学基金（72204123）；南京市卫生科技发展专项资金项目（YKK22094）

*通信作者（Corresponding author），E-mail：jinyi-sz@126.com（ORCID：0009-0009-3717-3371）；somdrlee@163.com（ORCID：0000-0002-3603-6764）

11 539) and 50-64 years (n=11 001). The positive rates of hrHPV 16/18 and the detection rates of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 (CIN2) or worse (CIN2+) were compared between the two age groups. Three screening protocols were compared: ThinPrep cytologic test (TCT)-based initial screening, hrHPV-based initial screening, and combined hrHPV and TCT initial screening (referred to as "combined screening"). The CIN2+ detection rates were compared among the three protocols followed by further age-stratified analysis. The chi-square test was used to compare positive rates and detection rates between groups, and Bonferroni correction (α' = 0.016 7) was used for pairwise comparisons if there was a statistically significant difference, with further age-stratified analysis. Logistic regression analysis was applied to adjust for confounding factors and evaluate the differences in screening effectiveness after age stratification. **Results:** Age-stratified comparison showed that the positive rate of hrHPV 16/18 was significantly higher in the 50-64 age group than in the 35-49 age group (2.1% *vs.* 1.6%, χ^2=4.668, P=0.031), while there was no statistically significant difference in the CIN2+ detection rate between the two age groups (0.4% *vs.* 0.5%, χ^2=0.210, P=0.647). There was a statistically significant difference in the CIN2+ detection rate among the three screening protocols (χ^2=23.411, P < 0.001). After Bonferroni correction, pairwise comparisons indicated that both combined screening and hrHPV initial screening had significantly higher CIN2+ detection rates than TCT initial screening (corrected P < 0.001 for both, $P < \alpha'$), and there was no statistically significant difference between hrHPV initial screening and combined screening (corrected P=0.174, $P > \alpha'$). After age stratification, in the 35-49 age group, the CIN2+ detection rate of combined screening was higher than that of hrHPV initial screening (0.9% *vs.* 0.5%, χ^2=4.372, P=0.037), whereas in the 50-64 age group, there was no significant difference in the CIN2+ detection rates between the two protocols (0.6% *vs.* 0.4%, χ^2=0.536, P=0.464). The aforementioned age-stratified results were consistent after multivariate logistic regression adjustment. **Conclusion:** Combined screening is recommended for women aged 35-49 to improve the detection rate of CC and precancerous lesions, while hrHPV initial screening may be prioritized for women aged 50-64. An age-stratified screening strategy can enhance the precision of CC screening and improve resource utilization efficiency.

[**Key words**] cervical cancer; human papillomavirus; screening; age stratification; Nanjing

[J Nanjing Med Univ, 2026, 46(11): 1603-1609, 1618]

宫颈癌(cervical cancer, CC)是全球女性生殖系统第2大恶性肿瘤[1],高危型人乳头瘤病毒(high-risk human papillomavirus, hrHPV)持续感染是其核心病因[2]。筛查早诊早治与疫苗接种是国际公认的主要防控策略[3-4]。我国"两癌"筛查项目自2009年实施以来成效显著,但筛查方案存在区域差异,有待持续优化[5]。近年来CC筛查主要采用以下3种方案:液基细胞学检测(ThinPrep cytologic test, TCT)初筛(简称"TCT初筛")、hrHPV初筛以及hrHPV与TCT联合筛查(简称"联合筛查")[6-7]。联合筛查可提高CC及癌前病变的检出率[8],但较高成本限制其在基层广泛应用,因此筛查方案仍需探索。

当前,世界卫生组织(World Health Organization, WHO)及国际专业机构关于CC筛查起始年龄及最佳方法的指南仍存争议。部分国家/地区对30岁以下及30岁以上人群采用分层筛查策略,但30~65岁人群内部多采用统一方案,忽略该年龄段内部的异质性。不同国家与地区推荐的筛查方法不一致,提示30~65岁人群的最优筛查策略仍不明确。我国现行指南将35~64岁女性纳入免费筛查范围,并采用统一方案。该年龄段跨越育龄期和绝经期,女性在激素水平、生殖系统状态、人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)感染率和CC发病风险方面存在显著差异,且HPV感染呈年龄双峰分布,50~60岁为第2高峰[9-11]。Bao等[12]研究显示,按35~54岁与55~64岁分层时,HPV初筛与TCT筛查对宫颈上皮内瘤样病变2级(cervical intraepithelial neoplasia grade 2, CIN2)及以上病变(CIN2+)的检出效能存在年龄异质性,提示对35~64岁人群进行年龄分层筛查具有重要价值。

结合HPV感染双峰特征,本研究以平均绝经年龄50岁为界[13],回顾性分析南京雨花台区2023—2024年的筛查数据,比较3种方案在35~49岁与50~64岁人群中的筛查效能,为优化筛查策略、提高筛查精准性和资源利用效率提供循证依据。

1　对象和方法

1.1　对象

本研究为回顾性分析,数据来源于2023年3月—2024年9月参加南京市雨花台区免费CC筛查项目的35~64岁女性,共22 540例。数据经负责筛查工作的管理员进行脱敏处理(去除直接身份标志信

息）后移交分析。纳入标准：符合2023、2024年江苏省及南京市卫生健康委员会《妇女“两癌”筛查工作通知》要求的辖区内适龄女性；签署参加“两癌”筛查知情同意书；完成规定筛查流程。排除标准：未完成筛查流程者；转诊至外院检查且无结果反馈者。本研究经南京市雨花医院医疗伦理委员会审核批准（伦理审批号：YYLL-25001）。

1.2 方法

1.2.1 筛查方案

筛查任务由南京市雨花台区妇幼保健所根据辖区常住适龄女性人口比例分配至初筛单位（人口比例分配原则）。受试者通过微信公众号预约，筛查当日方被告知具体方案，方案切换时间节点及分配人数不予公开（盲法实施原则）。2023年任务分配：TCT初筛8 028例，联合筛查4 370例。2024年根据南京市卫生健康委员会要求，全区统一采用hrHPV初筛方案（10 142例）。3种方案操作流程严格遵循江苏省、南京市卫生健康委员会当年发布的《妇女“两癌”筛查工作通知》及雨花台区妇幼保健所传达的对应流程图，并实施全程质量控制。

1.2.2 检查方法

①妇科检查及样本采集：用规范妇科检查方法进行检查，TCT或HPV专用毛刷按标准取样法取样并及时送检。②宫颈TCT检查：标本经液基薄层制片仪制片、染色后，由南京医科大学附属妇产医院统一培训的专业病理医师阅片诊断。③HPV高危分型检测：采用凯普公司hrHPV核酸检测试剂盒提取并扩增DNA，采用实时荧光定量聚合酶链式反应（real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction，RT-PCR）仪检测14种hrHPV（16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、66、68）。④阴道镜和病理活检：本研究中阴道镜检查及病理活检的指征，严格遵循国家卫生健康委员会《宫颈癌筛查工作方案（2022年版）》及江苏省、南京市卫生健康委员会《妇女“两癌”筛查工作通知》的统一规范，具体为在“TCT初筛”流程中，TCT结果为“不能除外高度鳞状上皮内病变的非典型鳞状细胞（atypical squamous cells cannot exclude high grade intraepithelial lesion，ASC-H）、低度鳞状上皮内病变（low grade squamous intraepithelial lesion，LSIL）、高度鳞状上皮内病变（high grade squamous intraepithelial lesions，HSIL）、不典型腺细胞（atypical glandular cell，AGC）及以上”直接转诊至阴道镜检查；TCT结果为“非典型鳞状细胞（atypical squamous cells of undetermined significance，ASC-US）”不直接行阴道镜检查，采用“HPV分流检测”策略，若HPV检测结果为阳性（含16/18型或其他高危型），转诊至阴道镜检查。在“HPV初筛”流程中，hrHPV 16/18型阳性者无论TCT结果是否正常，直接转诊至阴道镜检查；非16/18 hrHPV阳性，采用“细胞学分流检测”策略，若TCT结果为ASC-US及以上异常，转诊至阴道镜检查。对符合阴道镜检查指征者转诊至南京市雨花台区妇幼保健所或南京市雨花医院，行阴道镜检查（按最新标准评估）。对评估阳性者行宫颈定位活检，组织样本送南京医科大学附属妇产医院病理科进行诊断（本研究金标准）。

1.2.3 质量控制

严格依据国家《宫颈癌/乳腺癌筛查质量评估手册（2022版）》执行三级质控。①市级质控：南京市卫生健康委员会组织专家进行随机现场抽查及实验室（细胞学涂片、病理切片）抽查；②区级质控：雨花台区卫生健康行政部门对初筛单位及检测机构进行定期全流程监督；③机构质控：初筛单位和检测机构实施日常质控。

1.2.4 诊断标准

①细胞学诊断标准参考美国国家癌症研究所（National Cancer Institute，NCI）2001版子宫颈细胞学Bethesda系统，将宫颈病变分为正常[为未见上皮内病变或恶性病变细胞（无或有炎症）]、“TCT阳性”[ASC-US、ASC-H、LSIL、HSIL、AGC、鳞状细胞癌（squamous cell carcinoma，SCC）、腺癌]。②hrHPV阳性诊断标准：阳性定义为检测出任意hrHPV。含16/18型为“hrHPV 16/18阳性”；其他高危型且16/18阴性为“其他hrHPV阳性”。③组织病理学（金标准）结果分为两类：第1类为“LSIL及以下”，包括正常、炎症、尖锐湿疣、宫颈上皮内瘤样病变1级（cervical intraepithelial neoplasia grade 1，CIN1）；第2类为“HSIL及以上”，包括CIN2、宫颈上皮内瘤样病变3级（cervical intraepithelial neoplasia grade 3，CIN3）、原位腺癌（adenocarcinoma in situ，AIS）、SCC、浸润癌。本研究中“LSIL”为CIN1，“HSIL”为CIN2及CIN3，将HSIL、AIS及CC归为CIN2+。

1.3 统计学方法

使用SPSS 26.0分析脱敏数据。计量资料以均值±标准差（$\bar{x} \pm s$）表示，分类变量以例数（百分率）[n（%）]表示。组间分类变量比较采用卡方检验，检验水准α=0.05。若存在统计学意义，则进行多重比较，采用Bonferroni法校正检验水平（α'=0.016 7），

必要时用卡方分割法进行两两比较。为评估不同筛查方案与CIN2+的关系，并校正筛查年份及不同方案人群间年龄差异的潜在影响，建立单因素Logistic回归模型，纳入“筛查方案”作为协变量；进一步建立多因素Logistic回归模型，同时纳入“筛查方案”、“筛查年份”、“年龄”作为候选协变量，采用向后逐步回归法（基于似然比检验，变量剔除标准$P>0.05$）进行变量选择。

2　结　果

2.1　基本情况

2023—2024年共纳入CC筛查对象22 540例，年龄（48.74±8.07）岁。按平均绝经年龄50岁分组：35~49岁组11 539例（51.2%），50~64岁组11 001例（48.8%），各筛查方案（TCT初筛、hrHPV初筛、联合筛查）组间平均年龄差异有统计学意义（单因素方差分析，$F=92.189$，$P<0.001$）；同时，3种筛查方案的样本量分布也存在显著差异（$\chi^2=45\ 080.00$，$P<0.001$，表1）。

2.2　hrHPV阳性率与CIN2+检出率的年龄差异

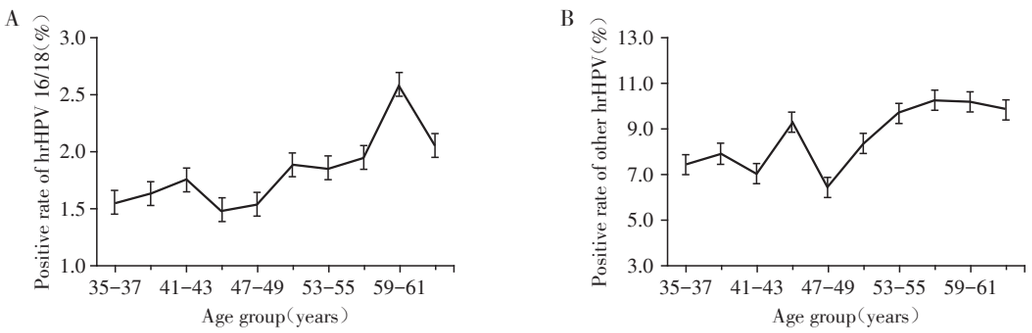
hrHPV 16/18及其他hrHPV阳性率均于50岁后升高（图1A、B）。参加hrHPV初筛及联合筛查的筛查对象中，35~49岁组hrHPV 16/18阳性126例（1.6%），50~64岁组139例（2.1%），两组hrHPV16/18阳性率差异有统计学意义（$\chi^2=4.668$，$P=0.031$）；其他hrHPV阳性在35~49岁组检出615例（7.8%），50~64岁组检出658例（9.9%），差异有统计学意义（$\chi^2=18.832$，$P<0.001$）。然而，LSIL、HSIL及CC的检出率在两个年龄组间差异无统计学意义（$\chi^2=4.173$，$P=0.243$，图2A），CIN2+（HSIL及CC）在35~49岁组检出54例（0.5%），50~64岁组检出47例（0.4%），两组检出率差异无统计学意义（$\chi^2=0.210$，$P=0.647$）。

表1　3种筛查方案人员基本情况

Table 1　Basic information of personnel in the three screening strategies　[n(%)]

Group	TCT initial screening	hrHPV initial screening	Combined screening
Total(n=22 540)	8 028(35.6)	10 142(45.0)*	4 370(19.4)*#
35–49 age group(n=11 539)	3 688(31.9)	5 375(46.6)	2 476(21.5)
50–64 age group(n=11 001)	4 340(39.5)	4 767(43.3)	1 894(17.2)

TCT: ThinPrep cytologic test; hrHPV: high-risk human papillomavirus; combined screening: TCT+hrHPV. Compared with the TCT initial screening group, *$P<0.001$; Compared with the hrHPV initial screening group, #$P<0.001$.



A: Positive rate of hrHPV 16/18 in all age groups.　B: Positive rate of other hrHPV in all age groups.

图1　各年龄段hrHPV阳性率

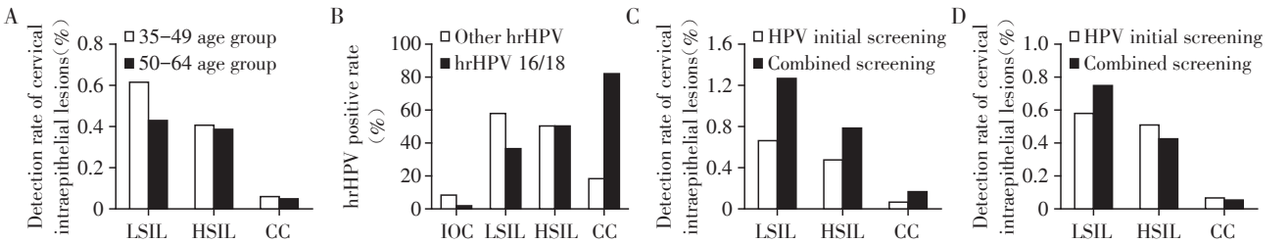
Figure 1　Positive rate of hrHPV in all age groups

2.3　宫颈上皮内病变中hrHPV分布

所有接受hrHPV检测的HSIL及CC病例均检出hrHPV。11例CC中9例为hrHPV 16/18阳性（81.8%），剩余2例为其他hrHPV阳性。76例HSIL中hrHPV 16/18阳性38例，其他hrHPV阳性38例，各占50%。107例LSIL中hrHPV阳性101例占94.4%，其中hrHPV 16/18阳性39例占36.4%，其他hrHPV阳性62例占57.9%（图2B）。

2.4　不同筛查方案对CIN2+检出率的比较

TCT初筛、hrHPV初筛、联合筛查的CIN2+检出率分别为0.2%（14例）、0.5%（55例）和0.7%（32例），3组间差异具有统计学意义（$\chi^2=23.411$，$P<0.001$）。采用Bonferroni法校正检验水准（$\alpha'=0.016\ 7$）进行两两比较，结果显示：hrHPV初筛及联



A: Comparison of detection rates of cervical intraepithelial lesions in two age groups. B: Comparison of hrHPV positive rates among various types of cervical intraepithelial lesions. C: Comparison of the detection rates of cervical intraepithelial lesions in the hrHPV initial screening and combined screening groups (35-49 years). D: Comparison of the detection rates of cervical intraepithelial lesions in the hrHPV initial screening and combined screening groups (50-64 years). Based on the results of overall comparison, the TCT initial screening group was not included in the age-stratified analysis. IOC: inflammation and other conditions; LSIL: low-grade squamous intraepithelial lesion; HSIL: high-grade squamous intraepithelial lesion; CC: cervical cancer.

图2　宫颈上皮内病变检出率差异及对应hrHPV阳性率比较

Figure 2　Differences in cervical intraepithelial lesion detection and corresponding hrHPV positive rates

合筛查检出率均显著高于TCT初筛（χ^2=16.033，Bonferroni校正$P < 0.001$，$P < \alpha'$；χ^2=23.824，Bonferroni校正$P < 0.001$，$P < \alpha'$），而hrHPV初筛与联合筛查的检出率差异无统计学意义（χ^2=1.849，Bonferroni校正P=0.174，$P > \alpha'$）。

不同年份CIN2+检出率差异无统计学意义（χ^2=3.668，P=0.055）：2023年筛查12 398例，CIN2+检出46例（0.4%），2024年筛查10 142例，CIN2+检出55例（0.5%）。匹配初筛单位及筛查数量后，2023年联合筛查与2024年hrHPV初筛的hrHPV总阳性率分别为11.0%与11.9%，差异无统计学意义（χ^2=1.801，P=0.180）。

通过单因素Logistic分析结果（表2）显示：与TCT初筛相比，hrHPV初筛的CIN2+检出率提高，比值比（odds ratio，OR）为2.91，95%置信区间（confidence interval，CI）为1.65~5.16（$P < 0.001$），联合筛查的CIN2+检出率提高2.8倍（OR=3.82，95% CI：2.06~7.08，$P < 0.001$）。多因素Logistic分析结果与单因素高度一致：hrHPV初筛（OR=2.91，95%CI：1.64~5.16，$P < 0.001$）、联合筛查（OR=3.81，95%CI：2.05~7.08，$P < 0.001$）对CIN2+的检出率均显著升高。筛查年份在多因素Logistic模型中被剔除（$P > 0.05$），提示其对“筛查方案”与“CIN2+”的关系无显著影响。

2.5　年龄分层下筛查方案对CIN2+检出率的比较

鉴于总人群分析中TCT初筛的CIN2+检出率显著低于hrHPV初筛及联合筛查，本部分年龄分层分析仅针对hrHPV初筛与联合筛查两种方案开展比较，表2中年龄分层分析的参照组为hrHPV初筛。在35~49岁组，联合筛查的CIN2+检出23例，hrHPV初筛的CIN2+检出28例，联合筛查检出率为0.9%，显著高于hrHPV初筛检出率0.5%（χ^2=4.372，P=0.037）。其中联合筛查检出LSIL 31例（1.3%）、HSIL 19例（0.8%）及CC 4例（0.2%）；而hrHPV初筛检出LSIL 35例（0.7%）、HSIL 25例（0.5%）及CC 3例

表2　筛查方案与CIN2+检出率关系的Logistic回归分析

Table 2　Logistic regression analysis of screening protocols and CIN2+ detection rates

Group	Screening protocol	Univariate analysis				Multivariate analysis			
		B（SE）	Wald χ^2	OR（95% CI）	*P*	*B*（SE）	Wald χ^2	OR（95% CI）	*P*
Total	TCT	1.000（ref）		1.00		1.000（ref）			
	hrHPV	1.068（0.292）	13.379	2.91（1.65-5.16）	<0.001	1.069（0.292）	13.438	2.91（1.64-5.16）	<0.001
	Combined	1.338（0.316）	17.949	3.82（2.06-7.08）	<0.001	1.340（0.315）	18.078	3.81（2.05-7.08）	<0.001
35-49 age group	hrHPV	1.000（ref）				1.000（ref）			
	Combined					0.583（0.282）	4.253	1.79（1.03-3.12）	0.039
50-64 age group	hrHPV	1.000（ref）				1.000（ref）			
	Combined					-0.294（0.403）	0.532	0.75（0.34-1.64）	0.466

The total group used TCT initial screening as the reference group, while the 35-49 age group and 50-64 age group used hrHPV initial screening as the reference group; the age-stratified analysis only presented the results of multivariate analysis for hrHPV initial screening and combined screening.

（0.1%）（χ^2=12.344，P=0.006，图2C）。在50~64岁组，hrHPV初筛CIN2+检出27例（0.6%）；联合筛查CIN2+检出9例（0.5%），两组CIN2+检出率比较差异无统计学意义（χ^2=0.536，P=0.464），各病变级别检出率差异也无统计学意义（χ^2=1.203，P=0.752，图2D）。

经多因素Logistic回归校正混杂因素后，上述年龄分层结果保持一致，35~49岁组中，与hrHPV初筛相比，联合筛查对CIN2+的检出风险显著升高（OR=1.79，95%CI：1.03~3.12，P=0.039）；而50~64岁组中，两种筛查方案对CIN2+检出风险的影响差异无统计学意义（OR=0.75，95%CI：0.34~1.64，P=0.466，表2）。

3　讨　论

本研究基于南京地区22 540例35~64岁女性CC筛查数据，重点分析TCT初筛、hrHPV初筛、联合筛查这3种方案对CIN2+的检出效能，明确了筛查效能的年龄分层效应，为优化该年龄段人群CC筛查策略提供参考依据。

与既往研究一致[10,14]，本研究发现hrHPV（HPV 16/18及其他高危型别）阳性率随年龄增长而升高，其中50~64岁组显著高于35~49岁组。该年龄分布模式对应HPV感染“双峰”分布的第2个高峰，推测与绝经后雌激素水平下降导致局部免疫微环境变化、影响HPV清除相关[15]。此外，月经周期、HPV疫苗推广及阴道菌群多样性均可能影响HPV阳性率[16-18]。上述因素对绝经前后人群HPV感染差异的具体作用，有待进一步研究论证。

值得注意的是，尽管本研究中hrHPV阳性率存在年龄分层差异，但两组CIN2+的检出率差异无统计学意义。这提示育龄期女性hrHPV检出率相对较低，但其进展为HSIL或CC的风险并未同步降低。鉴于部分术后验证hrHPV阳性的CC病例存在术前HPV检测阴性的情况[19]，“HPV假阴性”风险客观存在[20]。结合我国CC发病高峰年龄在45~50岁，精准识别育龄期女性CIN2+风险具有重要临床意义。

基于HPV感染年龄特征及“HPV假阴性”风险，年龄分层筛查具有重要实践价值。本研究显示，筛查方案效能存在显著年龄依赖性：35~49岁组中，联合筛查对CIN2+的检出率为hrHPV初筛的1.8倍，提示细胞学检测可有效降低漏诊风险。50~64岁组中，hrHPV初筛与联合筛查检出率相近，与既往研究报道的年龄间异质性一致[12]。尽管宿主DNA甲基化标志物在早期筛查中展现应用潜力[21-22]，但hrHPV初筛操作简便、成本效益高，且本研究中所有HSIL及CC病例均为hrHPV阳性，支持其可作为绝经后女性的优先筛查方案，尤其适用于资源有限地区。

本研究对CC三级预防具有双重意义：一方面，TCT初筛CIN2+检出率显著偏低，仅为hrHPV初筛的40%、联合筛查的28.5%，单纯细胞学检测局限性突出[23]，未来联合AI技术可能提升筛查效能[24]；另一方面，国产疫苗普及，可能改变育龄期女性HPV型别分布，需持续监测病毒变异对筛查策略的影响[25]。本研究中所有HSIL及CC病例均检出hrHPV感染，与WHO指南扩大HPV分型检测范围的建议高度一致[26]，进一步证实HPV检测是CC防控的重要措施之一。

本研究为单中心回顾性研究，采用真实世界筛查的部分验证设计，存在一定局限性：仅对符合转诊指征者行阴道镜及活检，可能低估CIN2+真实检出率；不同筛查方案转诊指征差异可能引入偏倚；未收集性行为、疫苗接种史、月经周期等混杂因素信息，可能影响结果外推性。

本研究旨在比较不同方案CIN2+相对检出效能，上述偏倚未改变组间比较趋势与核心结论。依托本地区“两癌筛查”3年周期复查机制，课题组将开展长期随访。后续拟开展多中心大样本研究，并通过前瞻性设计对未行阴道镜检查人群进行补充筛查，进一步评估方法学偏倚对结果的影响。

综上，本研究通过年龄分层分析提示：35~49岁女性采用联合筛查、50~64岁女性采用hrHPV初筛的差异化CC筛查策略具有潜在可行性，为提升筛查效能与优化资源配置提供初步参考依据。鉴于对真实世界筛查数据研究的固有局限性及潜在偏倚，本研究结论仍需后续多中心、大样本前瞻性队列研究进一步验证。

利益冲突声明：

所有作者声明无利益冲突。

Conflict of Interests：

The authors declare no conflicts of interest.

作者贡献声明：

张金红负责本研究实施、伦理申请获批及初稿撰写；江静负责数据统计分析、图表制作、数据管理；白静负责项目实施及数据采集；祝丽珺负责结果解读、起草文稿、论文修改；樊雪梅负责本研究设计及质量控制；金意负责研究设计、论文撰写与修改、数据统计分析、图表制作、数据管理；李强负责本研究设计、组织协调、论文最终版本的审阅与修改。

Author's Contributions：

Zhang Jinhong was responsible for study implementation, ethical approval obtainment, and drafting the initial manuscript;

Jiang Jing performed statistical analysis, figure and table preparation, and data curation; Bai Jing was responsible for project implementation and data collection; Zhu Lijun undertook result interpretation, drafting the manuscript, and manuscript review and editing; Fan Xuemei oversaw conceptualization and quality control; Jin Yi was responsible for research design, manuscript drafting and revision, statistical analysis, figure and table production, as well as data curation; Li Qiang was responsible for conceptualization, organization and coordination, and review and editing of the final manuscript.

[参考文献]

[1] Han B F, Zheng R S, Zeng H M, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022[J]. J Natl Cancer Cent, 2024, 4(1): 47-53

[2] Wei F X, Georges D, Man I, et al. Causal attribution of human papillomavirus genotypes to invasive cervical cancer worldwide: a systematic analysis of the global literature[J]. Lancet, 2024, 404(10451): 435-444

[3] Wang J R, ElfströM K M, Dillner J. Human papillomavirus-based cervical screening and long-term cervical cancer risk: a randomised health-care policy trial in Sweden[J]. Lancet Public Health, 2024, 9(11): 886-895

[4] Bruni L, Serrano B, Roura E, et al. Cervical cancer screening programmes and age-specific coverage estimates for 202 countries and territories worldwide: a review and synthetic analysis[J]. Lancet Glob Health, 2022, 10(8): 1115-1127

[5] 曾　玺，李　静，康乐妮，等. 不同检测策略在成都双流地区宫颈癌筛查中的价值研究[J]. 四川大学学报（医学版），2022，53（5）：896-903
Zeng X, Li J, Kang L N, et al. Effectiveness of different testing strategies applied for cervical cancer screening in Shuangliu District, Chengdu City[J]. Journal of Sichuan University (Medical Science Edition), 2022, 53(5): 896-903

[6] Wang J R, ElfströM K M, Lagheden C, et al. Impact of cervical screening by human papillomavirus genotype: population-based estimations[J]. PLoS Med, 2023, 20(10): e1004304

[7] RamíRez A T, Valls J, Baena A, et al. Performance of cervical cytology and HPV testing for primary cervical cancer screening in Latin America: an analysis within the ESTAMPA study[J]. Lancet Reg Health Am, 2023, 26: 100593

[8] Bouvard V, Wentzensen N, Mackie A, et al. The IARC perspective on cervical cancer screening[J]. N Engl J Med, 2021, 385(20): 1908-1918

[9] Guo W N, Hu Z, Yan J, et al. Epidemiological study of human papillomavirus infection in 105 679 women in Wuhan, China[J]. BMC Infect Dis, 2024, 24(1): 1111

[10] Zhao M, Zhou D, Zhang M, et al. Characteristic of persistent human papillomavirus infection in women worldwide: a meta-analysis[J]. PeerJ, 2023, 11: e16247

[11] Xia X Y, Shao D T, Liu H H, et al. Age-specific prevalence of high-risk human papillomavirus infection among women in rural China, 2016-2018[J]. J Infect, 2022, 85(4): e92-e93

[12] Bao H L, Ma L, Zhao Y X, et al. Age-specific effectiveness of primary human papillomavirus screening versus cytology in a cervical cancer screening program: a nationwide cross-sectional study[J]. Cancer Commun, 2022, 42(3): 191-204

[13] Heer E, Harper A, Escandor N, et al. Global burden and trends in premenopausal and postmenopausal breast cancer: a population-based study[J]. Lancet Glob Health, 2020, 8(8): e1027-e1037

[14] 陆　璐，成　建. 人乳头瘤病毒DNA基因分型和E6/E7 mRNA检测在宫颈癌筛查中的临床价值[J]. 南京医科大学学报（自然科学版），2021，41（1）：122-125
Lu L, Cheng J. Clinical value of human papillomavirus DNA genotyping and E6/E7 mRNA detection in cervical cancer screening[J]. Journal of Nanjing Medical University (Natural Sciences), 2021, 41(1): 122-125

[15] Wang W, Spurgeon M E, Pope A, et al. Stress keratin 17 and estrogen support viral persistence and modulate the immune environment during cervicovaginal murine papillomavirus infection[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2023, 120(12): e2214225120

[16] Okodo M, Okayama K, Teruya K, et al. Effects of menstrual cycle on the accumulation of human papillomavirus-infected cells exfoliated from the cervix that drift into the vagina[J]. Microorganisms, 2022, 10(4): 693

[17] Luo Q L, Zhang H Y, Zeng X H, et al. HPV specificity and multiple infections and association with cervical cytology in Chongqing, China: a cross-sectional study[J]. BMC Infect Dis, 2024, 24(1): 804

[18] 李　娇，高娟娟，李　娜，等. 人乳头瘤病毒阴性宫颈癌患者阴道菌群多样性[J]. 中国微生态学杂志，2023，35（7）：806-812
Li J, Gao J J, Li N, et al. Diversity of vaginal flora in patients with HPV-negative cervical cancer[J]. Chinese Journal of Microecology, 2023, 35(7): 806-812

[19] Inturrisi F, Rozendaal L, Veldhuijzen N J, et al. Risk of cervical precancer among HPV-negative women in the Netherlands and its association with previous HPV and cytology results: a follow-up analysis of a randomized

（下转第1618页）

MHC class-Ⅰ antigen presentation[J]. Curr Opin Immunol, 2023, 83: 102329
[15] Sun B B, Chiou J, Traylor M, et al. Plasma proteomic associations with genetics and health in the UK Biobank[J]. Nature, 2023, 622(7982): 329-338
[16] Hayashi H, Chamoto K, Hatae R, et al. Soluble immune checkpoint factors reflect exhaustion of antitumor immunity and response to PD-1 blockade[J]. J Clin Invest, 2024, 134(7): e168318
[17] Li H X, van der Merwe P A, Sivakumar S. Biomarkers of response to PD-1 pathway blockade[J]. Br J Cancer, 2022, 126(12): 1663-1675
[18] Pophali P, Varela J C, Rosenblatt J. Immune checkpoint blockade in hematological malignancies: current state and future potential[J]. Front Oncol, 2024, 14: 1323914
[19] Rao A, Agrawal A, Borthakur G, et al. Gamma delta T cells in acute myeloid leukemia: biology and emerging therapeutic strategies[J]. J Immunother Cancer, 2024, 12(2): e007981
[20] Conroy M C, Lacey B, Bešević J, et al. UK Biobank: a globally important resource for cancer research[J]. Br J Cancer, 2023, 128(4): 519-527
[21] Bycroft C, Freeman C, Petkova D, et al. The UK Biobank resource with deep phenotyping and genomic data[J]. Nature, 2018, 562(7726): 203-209
[22] Ziogas D C, Theocharopoulos C, Lialios P P, et al. Beyond CTLA-4 and PD-1 inhibition: novel immune checkpoint molecules for melanoma treatment[J]. Cancers, 2023, 15(10): 2718
[23] Dizaji Asl K, Velaei K, Rafat A, et al. The role of KIR positive NK cells in diseases and its importance in clinical intervention[J]. Int Immunopharmacol, 2021, 92: 107361
[24] Redondo-García S, Barritt C, Papagregoriou C, et al. Human leukocyte immunoglobulin-like receptors in health and disease[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1282874
[25] Wu T Z, Hu E Q, Xu S B, et al. clusterProfiler 4.0: a universal enrichment tool for interpreting omics data[J]. Innovation, 2021, 2(3): 100141
[26] Wang S S, Carrington M, Berndt S I, et al. HLA class Ⅰ and Ⅱ diversity contributes to the etiologic heterogeneity of non-Hodgkin lymphoma subtypes[J]. Cancer Res, 2018, 78(14): 4086-4096
[27] Wang S S, Abdou A M, Morton L M, et al. Human leukocyte antigen class Ⅰ and Ⅱ alleles in non-Hodgkin lymphoma etiology[J]. Blood, 2010, 115(23): 4820-4823
[28] Chowell D, Krishna C, Pierini F, et al. Evolutionary divergence of HLA class I genotype impacts efficacy of cancer immunotherapy[J]. Nat Med, 2019, 25(11): 1715-1720
[29] Fry A, Littlejohns T J, Sudlow C, et al. Comparison of sociodemographic and health-related characteristics of UK biobank participants with those of the general population[J]. Am J Epidemiol, 2017, 186(9): 1026-1034
[30] Collins R. What makes UK biobank special?[J]. Lancet, 2012, 379(9822): 1173s

（收稿：2026-04-23；修回：2026-06-05；录用：2026-07-16）
（本文编辑：戴王娟）

（上接第1609页）

screening study[J]. PLoS Med, 2022, 19(10): e1004115
[20] Lee J E, Chung Y, Rhee S, et al. Untold story of human cervical cancers: HPV-negative cervical cancer[J]. BMB Rep, 2022, 55(9): 429-438
[21] 张　颖，陈　帅，张丽娜. PAX1基因甲基化在宫颈病变诊疗中的应用价值[J]. 南京医科大学学报(自然科学版)，2025，45(4)：471-477
Zhang Y, Chen S, Zhang L N. The value of PAX1 gene methylation in the diagnosis and treatment of cervical lesions [J]. Journal of Nanjing Medical University (Natural Sciences), 2025, 45(4): 471-477
[22] 王韫格，刘云龙，王玲菲，等. 宿主DNA甲基化标志物在宫颈癌筛查中的应用：ZNF671的关键贡献与联合模型评价[J]. 南京医科大学学报(自然科学版)，2025，45(9)：1242-1250
Wang Y G, Liu Y L, Wang L F, et al. Application of host DNA methylation biomarkers in cervical cancer screening: key contribution of ZNF671 and evaluation of a combined diagnostic model [J]. Journal of Nanjing Medical University (Natural Sciences), 2025, 45(9): 1242-1250
[23] Feldstein O, Gali-zamir H, Schejter E, et al. High-risk HPV testing *vs* liquid-based cytology for cervical cancer screening among 25- to 30-year-old women: a historical cohort study[J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2023, 102(2): 226-233
[24] Zhang X, Ji J X, Zhang Q, et al. A large annotated cervical cytology images dataset for AI models to aid cervical cancer screening[J]. Sci Data, 2025, 12(1): 23
[25] Falcaro M, CastañOn A, Ndlela B, et al. The effects of the national HPV vaccination programme in England, UK, on cervical cancer and grade 3 cervical intraepithelial neoplasia incidence: a register-based observational study [J]. Lancet, 2021, 398(10316): 2084-2092
[26] Harlfinger J, Sommer I, Gartlehner G. WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancerous lesions for cervical cancer prevention (second edition) [J]. Gesundheitswesen, 2023, 85(7): 630-634

（收稿：2025-12-20；修回：2026-04-25；录用：2026-05-10）
（本文编辑：陈汐敏）