

HPV 初筛联合 LBC 分流的宫颈癌筛查效能与卫生经济学评价

古岳东, 黄秀霞, 颜丽香*

河源市妇幼保健院, 广东 河源 517000

DOI:10.61369/MRP.2026080016

摘要 : 目的 评估高危型人乳头瘤病毒 (HPV) 初筛联合液基细胞学检查 (LBC) 分流策略在宫颈癌筛查中的分流效能及卫生经济学价值。方法 连续纳入 2023 年 1 月至 2025 年 12 月期间参与河源市免费“两癌”筛查的 124,508 名 35 ~ 64 岁户籍女性, 采用 HPV/LBC “一管法”进行检测。筛查路径为: HPV16/18 阳性者直接转诊阴道镜; 其他 12 种高危型 HPV 阳性者依据 LBC 结果 (以 ASC-US 为阈值) 分流转诊。以阴道镜下活检组织病理学诊断为金标准, 主要终点为宫颈上皮内瘤变 2 级及以上 (CIN2+) 及 CIN3+。采用阳性预测值 (PPV)、阴道镜转诊率及检出 1 例病变所需阴道镜数 (NNC) 等指标, 量化评估 LBC 分流策略的效能。结果 高危型 HPV 总体阳性率为 11.70% (14,564/124,508)。联合筛查策略总体阴道镜转诊率为 4.81% (5,984/124,508), 共检出 924 例 CIN2+ 及 132 例 CIN3+ 病变。在非 16/18 型高危 HPV 阳性人群中, 引入 LBC 分流后, 阴道镜转诊率从理论上的 10.01% 降至 3.12%, NNC 从 26.07 降至 3.85, 阴道镜资源利用效率提升约 6.8 倍; 分流后实际活检人群的 CIN2+ PPV (25.94%) 与 HPV16/18 阳性组 (25.80%) 持平。结论 基于大样本真实世界数据验证, “HPV 初筛 +LBC 分流”策略在实现高级别病变高检出的同时, 显著降低了阴道镜转诊负荷, 是契合我国卫生经济学国情的宫颈癌筛查资源优化模型, 适宜在消除宫颈癌行动中推广应用。

关键词 : 子宫颈肿瘤; 人乳头瘤病毒; 液基细胞学检查; 卫生经济学评价; 一管法

Effectiveness and Health Economic Evaluation of Primary HPV Screening with LBC Triage for Cervical Cancer

Gu Yuedong, Huang Xiuxia, Yan Lixiang*

Heyuan Women & Children's Hospital and Health Institute, Heyuan, Guangdong 517000

Abstract : Objective To evaluate the triage efficacy and health economic value of primary high-risk human papillomavirus (HPV) screening combined with liquid-based cytology (LBC) for triage in cervical cancer screening. Methods A total of 124,508 women aged 35 to 64 years participating in a free cervical and breast cancer screening program in Heyuan city were consecutively enrolled from January 2023 to December 2025. All participants underwent single-vial synchronous HPV/LBC testing. The screening algorithm was as follows: women positive for HPV16/18 were directly referred for colposcopy; women positive for the other 12 high-risk HPV types were triaged based on LBC results, with atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US) as the referral threshold. Histopathological diagnosis from colposcopic biopsy served as the gold standard. The primary endpoints were cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or worse (CIN2+) and CIN3+. Indicators including positive predictive value (PPV), colposcopy referral rate, and number of colposcopies needed to detect one lesion (NNC) were used to quantitatively evaluate the efficacy of the LBC triage strategy. Results The overall high-risk HPV positivity rate was 11.70% (14,564/124,508). The overall colposcopy referral rate of the co-testing strategy was 4.81% (5,984/124,508), detecting 924 CIN2+ and 132 CIN3+ lesions. Among women positive for non-16/18 high-risk HPV types, the introduction of LBC triage reduced the colposcopy referral rate from a theoretical 10.01% to 3.12% and decreased the NNC from 26.07 to 3.85, resulting in an approximately 6.8-fold improvement in colposcopy resource utilization efficiency. The CIN2+ positive predictive value (PPV) of the triaged biopsy population (25.94%) was comparable to that of the HPV16/18-positive group (25.80%). Conclusion Supported by large-scale real-world

基金项目: 2023 年河源市社会发展科技计划项目 (230607101601698)。

作者简介: 古岳东 (1970.05-), 男, 汉族, 广东河源人, 副主任医师, 本科, 研究方向: 妇女保健。

data, the “primary HPV screening plus LBC triage” strategy significantly reduces the colposcopy referral burden while maintaining a high detection rate of high-grade lesions. It represents a resource-optimized model for cervical cancer screening that aligns with China’s healthcare economic landscape, and is suitable for widespread implementation in cervical cancer elimination initiatives.

Keywords : uterine cervical neoplasms; human papillomavirus; liquid-based cytology; health economics; single-vial cotesting

引言

宫颈癌是全球女性第四大常见恶性肿瘤。2022年全球新发病例约66万例，约90%发生在中低收入国家^[1]。我国宫颈癌疾病负担重，发病率和死亡率均呈上升趋势，防控形势严峻^[2,3]。高危型人乳头瘤病毒（high-risk human papillomavirus, HR-HPV）持续感染是宫颈癌发生的必要病因，99%以上的宫颈癌组织中可检测到HPV DNA^[4]。在已知的13种高危亚型中，HPV16/18致癌性最强，所致宫颈癌约占70%^[5]。从HPV持续感染至宫颈癌通常需要12~15年，这为早筛与早诊提供了重要的时间窗口^[6]。

目前，宫颈癌筛查主要采用HPV检测和宫颈细胞学检查^[7]。鉴于HPV检测灵敏度极高但特异性相对不足，而细胞学特异性高却受主观因素影响，国内外指南均推荐联合筛查策略^[8]。然而，随着HPV初筛的普及，非16/18型高危HPV的高阳性率易导致阴道镜资源过度消耗，现行指南强调采用LBC作为初筛后的分流手段以优化资源配置，但传统“HPV初筛+LBC分流”模式需对HPV阳性者进行二次召回行LBC采样，常因流程繁琐、等待周期长等因素导致患者依从性下降、失访率增高，易造成高级别病变漏诊。因此，优化筛查流程、提高单次就诊诊断效率是提升筛查成效的关键。近年来，HPV/LBC“一管法”检测技术实现了同一份宫颈脱落细胞标本同步完成HPV分型与LBC检测，从根本上避免了召回漏诊，为优化分流路径提供了重要的技术支撑，然而，宫颈癌的消除不仅依赖单一技术，更依赖于整合疫苗、筛查与治疗的系统性策略^[9]，这对真实世界筛查路径的卫生经济学优化提出了更高要求。基于此，本研究依托2023—2025年124,508例大样本真实世界筛查数据，引入阳性预测值（PPV）、阴道镜转诊率及检出1例病变所需阴道镜数（NNC）等评价指标，旨在量化评估LBC对非16/18型HPV阳性人群的分流效能及卫生经济学价值，为优化我国宫颈癌筛查资源配置提供科学依据。

一、资料与方法

（一）研究对象

连续纳入2023年1月1日至2025年12月31日参与河源市免费“两癌”筛查项目中行HPV检测的35~64岁户籍女性。所有对象均签署项目知情同意书。排除标准：既往子宫全切除术史；妊娠期；盆腔放疗史；宫颈锥切术后；样本量不足或不合格。本研究已通过河源市妇幼保健院伦理委员会的审批（YXLL-202322）。

（二）筛查方法

（1）样本采集

由统一培训的妇科医师采集宫颈脱落细胞，置于含细胞保存液的采样瓶中，4℃暂存，24 h内送检。本研究采用HPV/液基细胞学检查（liquid-based cytology, LBC）“一管法”检测技术，即同一份宫颈脱落细胞保存液标本可用于HPV基因分型与LBC制片，实现“一次采样，双检并行”。

（2）HPV检测

采用实时荧光定量聚合酶链反应（polymerase chain reaction, PCR）技术。检测HPV16、18型及其他12种高危型（31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、66、68）的混合信号。结果判读：HPV16/18分别报告，其他12种合并报告。将HPV检测结果分为三个互斥队列：单纯HPV16/18阳性、单纯其他12种

高危型阳性、HPV阴性（双重感染归入HPV16/18组）。

（3）LBC检测

基于同一管保存液制备细胞涂片，经巴氏染色后，由两名高年资细胞病理医师采用TBS（The Bethesda System）分类系统进行双盲阅片，若两位医师诊断不一致，由第三名高年资医师裁定。LBC检查结果依据2014年更新的贝塞斯达系统（TBS）进行分类，诊断结果具体报告为：①未见上皮内病变或恶性肿瘤（negative for intraepithelial lesion or malignancy, NILM）；②意义未明的非典型鳞状细胞（atypical squamous cells of undetermined significance, ASC-US）；③低度鳞状上皮内病变（low-grade squamous intraepithelial lesion, LSIL）；④不典型鳞状细胞—不能排除高度鳞状上皮内病变（atypical squamous cells, cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion, ASC-H）；⑤高度鳞状上皮内病变（high-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL）；⑥鳞状细胞癌（squamous cell carcinoma, SCC）；⑦非典型腺细胞（atypical glandular cells, AGC）；⑧原位腺癌（adenocarcinoma in situ, AIS）

（三）阳性病例管理与诊断标准

（1）转诊阴道镜指征：

HPV16型或18型阳性；其他12种高危型阳性且LBC≥ASC-US；肉眼可疑宫颈病变。

(2) 金标准

以阴道镜下多点活检的组织病理学诊断为金标准。根据世界卫生组织 (WHO) 最新分类标准, 组织病理学结果报告为正常、宫颈上皮内瘤变1级 (cervical intraepithelial neoplasia grade 1, CIN1)、2级 (CIN2)、3级 (CIN3) 或浸润性宫颈癌 (invasive cervical cancer, ICC)。本研究主要结局为 CIN2+ 与 CIN3+。

(四) 统计学分析

计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 计数资料以频数和百分比 (%) 表示。阳性预测值 (positive predictive value, PPV) 的95%CI 采用 Clopper–Pearson 精确概率法 (事件数 ≤ 5) 或正态近似法 (事件数 > 5) 计算。卫生经济学评价指标: 阴道镜转诊率 = 建议转诊阴道镜总人数 / 筛查总人数 $\times 100\%$; 检出1例病变所需阴道镜数 (number of colposcopies needed to detect one lesion, NNC) = 实际阴道镜转诊总人数 / 确诊 CIN2+ 总例数。针对非16/18型 HPV 阳性人群, 模拟计算无 LBC 分流时的理论转诊率与理论 NNC, 与实际分流后指标对比。采用 Stata

MP 18.0分析, 组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法, 趋势检验采用 Cochran–Armitage 法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

二、结果

(一) 筛查人群基线特征与 HPV/LBC 分布

本研究共纳入124,508名女性, 平均年龄为 (46.37 ± 7.71) 岁。高危型 HPV 总体阳性率为11.70% (14,564/124,508), 其中 HPV16/18型阳性占1.69% (2100/124,508), 其他12种高危型占10.01% (12,464/124,508)。在12,464例其他高危型 HPV 阳性人群中, 得益于“一管法”同步检测技术, LBC 检测率达97.25% (12,121/12,464), 2.75% (343例) 因样本量不足或不合格未行 LBC 检测。LBC 异常率 ($\geq$ ASC-US) 为32.04% (3884/12,121)。不同年龄组在 HPV 感染状态 ($\chi^2 = 356.2, P < 0.0001$) 及 LBC 细胞学分类 ($\chi^2 = 17.4, P < 0.0001$) 上的分布差异具有统计学意义 (详见表1)。

表1 2023 ~ 2025年河源市124,508例筛查人群高危型 HPV 及 TBS 结果分布

年龄 / 岁	LBC 细胞学结果 (n=12,121)			HPV 检测 (n=124,508)		
	NILM (%)	ASC-US (%)	LSIL+ (%)	阴性 (%)	其他高危型 HPV (%)	HPV16/18 (%)
35 ~ < 40	1738 (68.43)	509 (20.04)	293 (11.54)	25,345 (89.32)	2579 (9.09)	450 (1.59)
40 ~ < 45	1704 (68.32)	491 (19.69)	299 (11.99)	25,808 (89.75)	2552 (8.88)	394 (1.37)
45 ~ < 50	1408 (71.15)	329 (16.62)	242 (12.23)	20,094 (89.49)	2032 (9.05)	329 (1.46)
50 ~ < 55	1452 (67.66)	431 (20.08)	263 (12.26)	18,959 (88.06)	2217 (10.30)	353 (1.64)
55 ~ < 60	1209 (65.71)	405 (22.01)	226 (12.28)	13,015 (85.18)	1916 (12.54)	348 (2.28)
60 ~ 64	726 (64.71)	247 (22.01)	149 (13.28)	6723 (82.83)	1168 (14.39)	226 (2.78)
合计	8237 (67.96)	2412 (19.90)	1472 (12.14)	109,944 (88.30)	12,464 (10.01)	2100 (1.69)
χ^2 值	17.4	10.8	6.10	356.2	155.0	80.4
P 值	$P < 0.0001$	0.0010	0.0135	$P < 0.0001$	$P < 0.0001$	$P < 0.0001$

注: HPV16/18: 含16、18、16+18、16加其他12型、18加其他12型; 其他型: 指单纯其他12种高危型 HPV 阳性 (不合并16/18型); LSIL+: 低度鳞状上皮内病变及以上 (包含 LSIL、ASC-H、HSIL 及以上病变); ASC-US: 意义未明的非典型鳞状细胞。

(二) 不同分流路径下的组织病理学结局与阳性预测值

不同筛查分流路径的 CIN2+ 检出效率存在显著差异 (表2)

(1) HPV 16/18型阳性人群: 阴道镜转诊率为1.69% (2100/124,508), CIN2+PPV 为25.80% (95%CI: 23.74% ~ 27.86%), CIN3+PPV 为5.73% (95%CI: 4.68% ~ 6.78%), NNC 为3.88 (1729/446)。

(2) 非16/18型 HPV 阳性人群的 LBC 分流效能: LSIL+ 亚

组、ASC-US 亚组和 NILM 亚组的实际活检人数分别为952、888和3例。三组的 CIN2+ PPV 分别为35.08% (95%CI: 32.05% ~ 38.11%)、16.22% (95%CI: 13.80% ~ 18.64%) 和0% (95%CI: 0.00% ~ 70.76%); CIN3+ PPV 分别为2.94%、0.56% 和0%, NNC 分别为2.85、6.17和0。

(3) 卫生经济学效应: 假设在无 LBC 分流策略下, 所有非16/18型 HPV 阳性者均被转诊, 且活检依从率与实际分流组保持一致 (或假设为100%), 理论阴道镜转诊率为10.01%(12,464/124,508), 理论 NNC 为26.07(12,464/478)。实施 LBC 分流后, 实际阴道镜转诊率为3.12% (3884/124,508), 实际 NNC 为3.85 (1,843/478)。

表2 高危型 HPV 检测和 LBS 联合筛查的组织病理学结果

筛查路径	阳性人数 (例)	实际活检数 (例)	CIN2+ (例)	CIN2+PPV (%) (95%CI)	CIN3+ (例)	CIN3+PPV (%) (95%CI)	NNC*
HPV16/18	2100	1729	446	25.80(23.74% ~ 27.86%)	99	5.73 (4.68% ~ 6.78%)	3.88
其他高危型 HPV							
LSIL+	1472	952	334	35.08(32.05% ~ 38.11%)	28	2.94 (1.96% ~ 3.92%)	2.85
ASC-US	2412	888	144	16.22(13.80% ~ 18.64%)	5	0.56 (0.22% ~ 1.88%)	6.17
NILM	8237	3	0	0 (0.00 ~ 70.76)	0	0 (0.00% ~ 70.76%)	—
汇总	12121	1843	478	25.94(23.95% ~ 27.93%)	33	1.79 (1.24% ~ 2.51%)	3.85
合计	14221	3572	924	25.87(24.44% ~ 27.30%)	132	3.70 (3.07% ~ 4.32%)	3.87

注：NNC 为检出1例 CIN2+ 所需实际阴道镜活检数量；汇总行 NNC（3.85）基于非16/18型人群实际活检数（1843）计算，合计行 NNC（3.87）基于全人群实际活检数（3572）计算；95%CI 根据事件数采用 Clopper–Pearson 精确概率法或正态近似法计算；“—”表示无法计算。

在12,121例其他高危型 HPV 阳性者中，3884例因 LB–C $\geq$ ASC–US 被建议转诊阴道镜，实际阴道镜活检依从率为47.38%（1840/3884），共检出 CIN2+ 478例；8237例 LBC 为 NILM 的建议随访者中，接受活检者 <0.1%，未检出 CIN2+ 病例。

三、讨论

本研究基于12万余例真实世界数据，系统评估了“HPV 初筛联合 LBC 分流”策略的宏观效能。数据表明，该路径将总体阴道镜转诊率有效控制在4.81%，同时确保了924例 CIN2+ 病变的检出，从实证层面支持了现行专家共识推荐联合筛查的科学性与可行性^[10]。尽管 WHO 屡次呼吁加速消除宫颈癌，但当前全球及我国疾病负担仍处高位^[11]，且存在显著的区域不平等^[12]，亟需推广此类兼具效率与效益的优化策略。

在型别风险分层上，本研究再次说明了 HPV16/18 型的极高致癌潜能。该群体在筛查总体中占比虽微（1.69%），但其 CIN2+ 与 CIN3+ 的 PPV 分别高达25.80% 与5.73%，为指南坚持将其作为阴道镜直接转诊的“硬指标”提供了数据支撑。本研究的核心发现在于量化揭示了 LBC 对非16/18型 HPV 人群的分流价值。若该人群直接转诊，理论 NNC 高达26.07，医疗资源浪费严重；引入 LBC 分流后，NNC 降至3.85，阴道镜资源利用效率提升约6.8倍。分流后实际活检人群的 CIN2+ PPV（25.94%）与 HPV16/18 阳性组（25.80%）持平，说明分流策略精准过滤了低风险人群，未稀释病变浓度。这一结论与 Luu 等^[13]关于优化筛查可加速消除进程的模型预测相呼应，亦与任文辉团队^[14]倡导的“资源优化利

用”顶层设计逻辑一致。此外，本研究发现非16/18型 HPV 阳性合并 LSIL+ 亚组的 CIN2+ PPV（35.08%）反超 HPV16/18 阳性组。这提示当非优势致癌型感染引起明显细胞学形态改变时，其进展为高级别病变的风险显著升高，临床应对此类人群予以同等高度重视。趋势分析还显示，60 ~ 64 岁老年组 HPV 阳性率最高17.17%，与上海金山区研究相符^[15]，提示在老龄化背景下，老年女性仍是筛查与资源配置的重点人群。

值得注意的是，本研究阴道镜依从率仅为47.38%，反映了基层筛查受检者健康意识、就诊便利性及医疗资源可及性等多重因素制约的现状。尽管依从率未达理想，LBC 分流已实现高风险人群的有效富集；对于 LBC 阴性随访者，虽受研究设计限制未行全员活检，但其极少量的活检未检出 CIN2+，证明了分流的安全性。

本研究亦存局限：其一，真实世界设计未对 HPV 阴性和 LBC 阴性人群全员活检，致使绝对灵敏度和特异度无法估算；但大型队列研究已证实 HPV 阴性人群长期癌前病变风险极低^[16]，且从伦理与经济学角度，对低危群体进行有创普查并不具可行性，侧面印证了该分流策略的安全性。其二，受限于当前筛查项目基于成本效益原则选用的试剂设计，未对其他12种高危型进行具体鉴别；未来随着检测成本的下调与风险分层策略的细化，基于扩展分型的精准分流值得深入探索。

四、结语

综上所述，大样本真实世界数据证实，“HPV 初筛 +LBC 分流”策略不仅是一项技术组合，更是一种契合我国卫生经济学国情的资源优化模型，其通过精准过滤低风险人群，最大程度释放了基层阴道镜产能。面对我国高企的宫颈癌负担，当务之急是加速落实消除行动计划，在提升 HPV 疫苗接种率的同时，持续优化筛查资源的精细化配置。

参考文献

- [1]SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021,71(3):209–249.
- [2]李静然, 吴瑞芳, 魏惠惠, 等. 阴道自取样高危型人乳头瘤病毒检测用于子宫颈癌筛查的中国专家共识 [J]. 中国妇产科临床杂志, 2024,25(06):563–568.
- [3]HAN B, ZHENG R, ZENG H, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022[J]. J Natl Cancer Cent, 2024,4(1):47–53.
- [4]WALBOOMERS J M, JACOBS M V, MANOS M M, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide[J]. J Pathol, 1999,189(1):12–19.
- [5]DE SANJOSE S, QUINT W G, ALEMANY L, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study[J]. Lancet Oncol, 2010,11(11):1048–1056.
- [6]SNIJDERS P J F, STEENBERGEN R D M, HEIDEMAN D A M, et al. HPV-mediated cervical carcinogenesis: concepts and clinical implications[J]. J Pathol, 2006,208(2):152–164.
- [7]李明珠, 李静然, 李晓, 等. 中国子宫颈癌筛查指南（二）[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2025,11(03):1–12.
- [8]PERKINS R B, GUIDO R S, CASTLE P E, et al. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors[J]. J Low Genit Tract Dis, 2020,24(2):102–131.
- [9]HALL M T, HYATT A, SMITH M A, et al. Elimination of cervical cancer: the impact of HPV vaccination, primary HPV screening, and expanded access to cancer treatment services[J]. Mol Aspects Med, 2026,107:101423.
- [10]中华预防医学会肿瘤预防与控制专业委员会, 中国医师协会妇产科医师分会阴道镜与宫颈病变专业委员会, 中国优生科学协会阴道镜和宫颈病理学分会, 等. 人乳头状瘤病毒核酸检测用于宫颈癌筛查中国专家共识 (2022)[J]. 中华医学杂志, 2023,103(16):1184–1195.
- [11]SINGH D, VIGNAT J, LORENZONI V, et al. Global estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2020: a baseline analysis of the WHO Global Cervical Cancer Elimination Initiative. Lancet Glob Health. 2023;11(2):e197–e206
- [12]SON Y, HONG S, JANG W, et al. Global, regional, and national burden of cervical cancer in 2022 and projections to 2050: a population-based analysis of GLOBOCAN. Int J Gynecol Cancer. 2026;36(1):102751
- [13]LUU X Q, JUN J K, SUH M, et al. Cervical Cancer Screening, HPV Vaccination, and Cervical Cancer Elimination[J]. JAMA network open, 2025,8(8):e2526683
- [14]任文辉, 赵雪莲, 赵方辉. 全球宫颈癌筛查指南制定现状的系统综述 [J]. 中华医学杂志, 2021,101(24):1882–1889.
- [15]SHANSHAN C, JING C, TAO X. HPV infection status among women of all ages in Jinshan District, Shanghai. J Int Med Res. 2024;52(11):3000605241291754.
- [16]GOTTSCHECH L A, SMITH L W, HONG Q, et al. HPV, Cytology, and Cotest Cervical Cancer Screening and the Risk of Precancer. JAMA Netw Open. 2026;9(3):e261304