· 临床与预防 ·

基于 Lasso – Logistic 回归构建低级别宫颈上皮内瘤变持续和进展的风险预测模型

田楠[1],李德铖[1],彭煜舒[1],冯新琳[1],张瑞[1],戴志远[1],
王金桃[1],赵卫红[2],田志强[3],丁玲[1]
1. 山西医科大学公共卫生学院流行病学教研室,山西 太原 030001;
2. 山西医科大学第二临床医学院妇产科;3. 山西白求恩医院(山西医学科学院)

摘要:目的 探讨低级别宫颈上皮内瘤变持续和进展的影响因素,构建并验证其 Nomogram 预测模型。**方法** 以 2022 年 6 月—12 月山西省介休市建立的已婚妇女社区队列中经组织病理学确诊的 564 例低级别宫颈上皮内瘤变患者(CIN1)为研究对象。随访 12 个月后再行病理学检查,出现 CIN1 消退、持续和进展,7∶3 分为训练集和验证集,采用 Lasso 回归筛选与 CIN1 持续和进展风险有关的预测变量,使用多因素 logistic 回归构建 Nomogram 模型,利用 C 指数、H - L 检验、校准曲线、受试者工作特征(ROC)曲线对模型进行评价。**结果** 本研究按纳排标准最终纳入 479 例研究对象,训练集 335 例,验证集 144 例。Lasso – Logistic 回归筛选出血清叶酸、HR – HPV 感染、清洗阴部频率、换洗内裤频率及妇科病史与 CIN1 持续和进展相关。在此基础上构建 Nomogram 模型,内部验证一致性指数为 0.767,提示模型有较好预测效能。H – L 检验结果显示模型的拟合程度较好($\chi^2 = 1.447$, $P = 0.485$)。训练集与验证集校准曲线均接近理想对角线,模型校准度较好;ROC 曲线下面积分别为 0.784(95% *CI*:0.734 ~ 0.835)、0.815(95% *CI*:0.736 ~ 0.895),显示区分度良好。**结论** 血清叶酸、HR – HPV 感染、清洗阴部频率、换洗内裤频率及妇科病史是 CIN1 持续和进展的重要预测变量,据此建立的 Nomogram 模型可直观预测 CIN1 患者持续进展的发生率,为早期宫颈病变的防治和个体化治疗提供一定理论参考。

关键词:宫颈上皮内瘤变;Lasso 回归;风险预测模型;Nomogram
中图分类号:R737.33 **文献标志码:**A **文章编号:**1003 – 8507(2026)04 – 760 – 09
DOI:10.20043/j.cnki.MPM.202505243

Based on Lasso – Logistic regression for construction of a risk prediction model for persistence and progression of low – grade cervical intraepithelial neoplasia

TIAN Nan*, LI De – cheng, PENG Yu – shu, FENG Xin – lin, ZHANG Rui, DAI Zhi – yuan,
WANG Jin – tao, ZHAO Wei – hong, TIAN Zhi – qiang, DING Ling
* *Department of Epidemiology, School of Public Health, Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi* 030001, *China*

Abstract:Objective Toexplore the factors influencing the persistence and progression of low – grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN1), and to construct and validate a Nomogram prediction model therefor. **Methods** A total of 564 patients with histopathologically confirmed CIN1 were enrolled from a community – based cohort of married women in Jiexiu City, Shanxi Province, between June and December 2022. All patients underwent pathological re – examination at 12 months, and their CIN1 lesions showed three outcomes: regression, persistence or progression. The study population was divided into a training set and a validation set at a ratio of 7:3. Lasso regression was used to screen predictor variables associated with the risk of CIN1 persistence and progression, and a Nomogram model was constructed using multivariate Logistic regression analysis. The model was evaluated using the concordance index(C – index), Hosmer – Lemeshow (H – L) test, calibration curves, and receiver operating characteristic (ROC) curves. **Results** After applying the inclusion and exclusion criteria, a total of 479 participants were enrolled in this study, with 335 assigned to the training set and 144 to the validation set. Lasso – Logistic regression identified serum folate level, HR – HPV infection, genital cleaning frequency, underwear change frequency, and

基金项目:国家自然科学基金(81703313);山西省自然科学研究面上项目(20210302123308);山西省高等教育“百亿工程”科技引导专项(BYBLD002)
作者简介:田楠(2000—),女,硕士在读,研究方向:肿瘤流行病学
通信作者:丁玲,E – mail: dingling79@163.com

gynecological history as variables associated with CIN1 persistence and progression. The internally validated C – index of the constructed Nomogram was 0.767, indicating good predictive performance. The H – L test showed a good fit of the model (χ^2 = 1.447, P = 0.485). The calibration curves of both the training and validation sets were close to the ideal diagonal, indicating good calibration. The areas under the ROC curves for the training and validation sets were 0.784 (95% *CI*: 0.734 – 0.835) and 0.815 (95% *CI*: 0.736 – 0.895), respectively, demonstrating good discriminative ability. **Conclusion** Serum folate level, HR – HPV infection, genital cleaning frequency, underwear change frequency, and gynecological history are significant predictive variables for persistence and progression of CIN1. The constructed Nomogram can intuitively predict the incidence of CIN1 persistent or progression in patients, providing a theoretical reference for the prevention, treatment, and individualized management of early cervical lesions.

Keywords: Cervical intraepithelial neoplasia; Lasso; Risk prediction models; Nomogram

宫颈癌是全球女性第四大常见肿瘤[1],我国发病率和死亡率呈上升趋势[2],山西省为高发地区[3]。宫颈癌的发生经历宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)的多阶段过程,为早发现、早诊断提供了契机[4]。研究显示,50% ~80% 低级别 CIN(CIN1)1 ~3 年内可自然消退,合并高危型人乳头瘤病毒(High – risk human papillomavirus, HR – HPV)者 4.67% 进展为 CIN2、3[5-7],浸润癌风险显著升高[8-9]。最新中国专家共识提出对可能存在高级别宫颈上皮内瘤变风险的低级别病变应慎重处理[10]。因此,对 CIN1 患者实施个性化分层管理,识别持续进展风险尤为重要。HR – HPV 是 CIN 和宫颈病变的主要病因[11],但 HR – HPV 阴性 CIN1 患者仍可能持续和进展[12],提示除 HPV 外,还有其他因素参与宫颈病变。在宫颈癌防治领域,聚焦可改变因素阻断宫颈病变进展,对公共卫生实践更具指导价值。既往研究多通过 ROC 曲线分析 HPV E6/E7 mRNA 及阴道微生态等生物学指标对 CIN 进展的预测价值[13-14],忽视了可人为干预的生活行为因素。叶酸作为关键营养素与宫颈病变密切相关,国内外及本课题组前期研究表明,低血清叶酸(Serum folate, SF)可增加宫颈病变恶性进展风险[15-16],阴道清洗频率、换洗内裤频率会影响 CIN1 转归[17],这些因素是公共卫生干预的重要靶点。当前缺乏整合生物学与生活行为因素,精准预测 CIN1 持续进展的模型,难以满足个体化防治需求。本研究采用巢式病例对照设计,选择 2022 年 6 月—12 月山西省介休市已婚女性社区队列中的 CIN1 患者为研究对象,问卷收集生活行为因素等相关信息,检测 HR – HPV、血清叶酸,经 12 个月随访行病理学检查后分为 CIN1 消退组、持续和进展组。通过 Lasso – Logistic 回归构建 Nomogram 模型,量化可改变影响因素对宫颈病变进展的作用,为 CIN1 患者早期风险评估、个性化干预及公共卫生精准防控提供科学依据与理论支撑。

1　材料与方法

1.1　*研究对象*　选择 2022 年 6 月—12 月山西省介休市已婚妇女社区队列中,经组织病理学诊断为 CIN1 的患者为研究对象,12 个月后再行病理学检查,出现 CIN1 消退、持续和进展。纳入标准:(1)籍贯及居住地均为山西,且在当地连续稳定居住 1 年以上;(2)经病理学诊断为 CIN1 的新发病例。排除标准:(1)子宫切除术、阴道及宫颈病变治疗史者;(2)妊娠期和哺乳期妇女;(3)其他恶性肿瘤病史者;(4)三个月内 B 族维生素服用者;(5)失访及资料信息不完整者。最终 479 例 CIN1 患者纳入研究。本研究获得山西医科大学伦理委员会审查(批准号:2021SLL013)。

1.2　*样本量估算*　采用 Riley 精确法,结合 Lasso – Logistic 回归建模策略,使用 R 软件“pmsampsize”包,在预期结局发生率 19%、Cox – Snell R^2 = 0.164、目标收缩因子 0.9、6 个参数条件下,计算得出至少需要 299 例样本,此时变量事件数≈ 9.5,可满足模型判别能力与校准度估计精度要求。本研究实际纳入 479 例研究对象,病例组 148 例,对照组 331 例,满足样本量估算要求。

1.3　*基线资料收集与实验室检测*　基线进行问卷调查和生物样本收集与指标检测。受试者签订知情同意书后,在专职调查员的监督下,通过问卷星由调查员面对面协助完成问卷填写,内容包括人口学特征、生活习惯、生殖情况、既往病史等。宫颈脱落细胞由妇科医生收集,采用 HPV – DNA 分型试剂盒、全自动荧光 PCR 分析仪及扩增仪行 HPV 分型检测;空腹抽取 5 ml 肘静脉血,经 Access 免疫测定系统及配套的叶酸检测试剂盒,采用化学发光免疫分析法测定血清叶酸。

1.4　*CIN1 消退、持续和进展的判定*　研究对象进入队列时进行 HPV 分型检测、液基细胞学检测和阴道镜下组织病理学检查。12 个月后随访,对研究对象再行病理学检查,结果为正常宫颈判定为消退,仍为 CIN1 判定为持续,CIN2、3 或宫颈癌判定为进展。

1.5　*统计学方法*　采用 SPSS 26.0 和 R 4.4.2 整理数据。血清叶酸按四分位数法分为四组,分别是≤ 13.05、13.06 ~ 16.78、16.79 ~ 21.79 及 > 21.79

nmol/L。计量资料正态分布以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;非正态分布以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,组间比较采用 Mann – Whitney U 检验。计数资料用频数(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。数据集按 7∶3 随机分为训练集与验证集。基于文献与临床共识确定初始候选变量,训练集单因素分析筛选纳入 Lasso 回归的变量,采用“glmnet”包执行 Lasso 回归,十折交叉验证取 lambda. min 筛选预测变量。采用“rms”包进行多因素 logistic 回归构建风险预测模型,并用 Nomogram 可视化。拆分样本法(Split – sample)进行内部验证,采用 Bootstrap 1 000 次重抽样计算验证集的一致性指数(Consistency index)、Hosmer – Lemeshow(H – L)检验、校准曲线、受试者工作特征曲线(ROC)对模型进行评价,检验水准 $\alpha = 0.05$。

2 结 果

2.1 基本情况 本研究共纳入 564 例符合标准的 CIN1 患者,年龄为 51(43,57),血清叶酸为 16.70(12.89,21.14)。随访 12 个月后出现失访($n = 52$),资料缺失($n = 33$),按照纳入排除标准予以排除。分析显示,排除组与完整随访组在年龄[52(44,57)、50(43,57)($P = 0.542$)]、血清叶酸[15.53(13.51,28.46)、17.09(12.78,20.92)($P = 0.389$)]及其他人口学特征上的差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。最终 479 例纳入后续分析。

表 1 排除组与完成随访组患者人口学特征比较(n, %)

Table 1 Comparison of demographic characteristics between patients in the excluded group and the complete follow – up group (n, %)

因素	排除组(n, %)	完成随访组(n, %)	χ^2	P
年龄(岁)			1.586	0.208
<50	37(43.53)	244(50.94)		
≥50	48(56.47)	235(49.06)		
婚姻状况			0.378	0.538
已婚	80(94.12)	461(96.24)		
其他	5(5.88)	18(3.76)		
文化程度			3.683	0.159
小学及以下	24(28.23)	92(19.20)		
初中到高中	49(57.65)	317(66.18)		
大学及以上	12(14.12)	70(14.62)		
职业			2.115	0.146
非农民	34(40.00)	153(31.94)		
农民	51(60.00)	326(68.06)		
人均年收入(万元)			0.317	0.573
≤2	50(58.82)	266(55.53)		
>2	35(41.18)	213(44.47)		

2.2 研究对象基线特征可比性 研究最终纳入 479 例研究对象,CIN1 消退组 331 例,持续和进展组 148 例。CIN1 消退组与持续和进展组的年龄分别是 51(45, 57)和 48.5(41, 56)($P = 0.021$);血清叶酸分别是 18.54(13.88, 21.21)和 15.66(11.36, 20.70)($P < 0.001$)。按 7∶3 随机分为训练集(335 例)与验证集(144 例),两组在婚姻状况等基线资料上的差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

表 2 训练集与验证集研究对象基线特征比较(n, %)

Table 2 Comparison of baseline characteristics of study subjects in training and validation sets(n, %)

因素	训练集(n, %)	验证集(n, %)	χ^2	P
年龄(岁)			0.135	0.713
<50	155(46.27)	64(44.44)		
≥50	180(53.73)	80(55.56)		
婚姻状况			0.129	0.720
已婚	319(95.23)	136(94.44)		
其他	16(4.78)	8(5.56)		
文化程度			2.126	0.346
小学及以下	64(19.10)	32(22.22)		
初中到高中	223(66.57)	86(59.72)		
大学及以上	48(14.33)	26(18.06)		
职业			0.078	0.780

（续表）

因素	训练集（n, %）	验证集（n, %）	χ^2	P
非农民	230(68.66)	97(67.36)		
农民	105(31.34)	47(32.64)		
吸烟			1.102	0.294
是	9(2.69)	1(0.69)		
否	326(97.31)	143(99.31)		
人均年收入（万元）			0.156	0.693
≤2	188(56.12)	78(54.17)		
>2	147(43.88)	66(45.83)		
清洗阴部频率（次/周）			0.727	0.394
≥3	268(80.00)	120(83.33)		
<3	67(20.00)	24(16.67)		
换洗内裤频率（次/周）			0.123	0.726
≥3	157(46.87)	70(48.61)		
<3	178(53.13)	74(51.39)		
性生活后清洗			0.041	0.839
是	253(75.52)	110(76.39)		
否	82(24.48)	34(23.61)		
首次性生活年龄（岁）			1.716	0.190
≤20	76(22.69)	25(17.36)		
>20	259(77.31)	119(82.64)		
产次（次）			0.051	0.821
>3	92(27.46)	41(28.47)		
≤3	243(72.54)	103(71.53)		
绝经			1.652	0.199
是	167(49.85)	81(56.25)		
否	168(50.15)	63(43.75)		
妇科病史			0.021	0.883
有	142(42.39)	60(41.67)		
无	193(57.61)	84(58.33)		
肿瘤家族史			0.430	0.512
有	47(14.03)	17(11.81)		
无	288(85.97)	127(88.19)		
HR－HPV 感染			0.119	0.731
是	104(31.04)	47(32.64)		
否	231(68.96)	97(67.36)		
血清叶酸（nmol/L）			0.760	0.859
≤13.05	68(20.30)	29(20.14)		
13.06～16.78	85(25.37)	36(25.00)		
16.79～21.79	114(34.03)	45(31.25)		
>21.79	68(20.30)	34(23.61)		

2.3　训练集 CIN1 持续和进展的单因素分析　训练集中 CIN1 消退组 231 例，持续和进展组 104 例。单因素分析显示，CIN1 消退组与持续和进展组在年龄［51(45,57)、48(40,56)（P = 0.011)］、血清叶酸［18.54(13.54,21.21)、15.73(11.45,20.95)（P = 0.001)］、清洗阴部频率、换洗内裤频率、妇科病史及 HR－HPV 感染方面差异有统计学意义（P < 0.05）。而两组在婚姻状况、产次等方面的差异无统计学意义（P > 0.05），见表 3。

表 3　训练集一般人口学特征以及相关因素分析（n, %）

Table 3　General demographic characteristics of the training group and analysis of associated factors（n, %）

因素	消退组（n, %）	持续和进展组（n, %）	χ^2	P
年龄（岁）			5.476	0.019
<50	97(41.99)	58(55.77)		
≥50	134(58.01)	46(44.23)		
婚姻状况			0.720	0.396
已婚	222(96.10)	97(93.27)		

（续表）

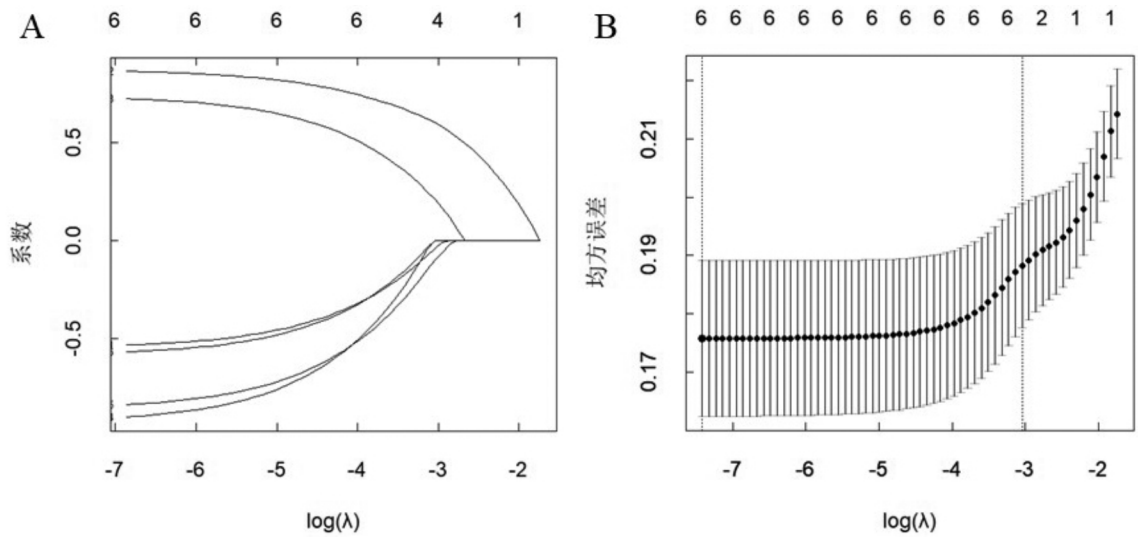
因素	消退组（n, %）	持续和进展组（n, %）	χ^2	P
其他	9(3.90)	7(6.73)		
文化程度			1.622	0.445
小学及以下	40(17.31)	24(23.08)		
初中到高中	158(68.40)	65(62.50)		
大学及以上	33(14.29)	15(14.42)		
职业			0.023	0.879
非农民	158(68.40)	72(69.23)		
农民	73(31.60)	32(30.77)		
吸烟			0.000	1.000
是	6(2.60)	3(2.88)		
否	225(97.40)	101(97.12)		
人均年收入（万元）			0.023	0.880
≤2	129(55.84)	59(56.73)		
>2	102(44.16)	45(43.27)		
清洗阴部频率（次/周）			5.860	0.015
≥3	193(83.55)	75(72.12)		
<3	38(16.45)	29(27.88)		
换洗内裤频率（次/周）			6.460	0.011
≥3	119(51.52)	38(36.54)		
<3	112(48.48)	66(63.46)		
性生活后清洗			3.145	0.076
是	168(72.73)	85(81.73)		
否	63(27.27)	19(18.27)		
首次性生活年龄（岁）			0.202	0.653
≤20	54(23.38)	22(21.15)		
>20	177(76.62)	82(78.85)		
产次（次）			1.456	0.228
>3	68(29.44)	24(23.08)		
≤3	163(70.56)	80(76.92)		
绝经			1.309	0.253
是	120(51.95)	47(45.19)		
否	111(48.05)	57(54.81)		
妇科病史			4.540	0.033
有	89(38.53)	53(50.96)		
无	142(61.47)	51(49.04)		
肿瘤家族史			2.437	0.119
有	37(16.02)	10(9.62)		
无	194(83.98)	94(90.38)		
HR－HPV 感染			7.477	0.006
是	61(26.41)	43(41.35)		
否	170(73.59)	61(58.65)		
血清叶酸（nmol/L）			52.162	<0.001
≤13.05	26(11.26)	42(40.38)		
13.06～16.78	52(22.51)	33(31.73)		
16.79～21.79	94(40.69)	20(19.23)		
>21.79	59(25.54)	9(8.65)		

2.4 Lasso 回归筛选预测变量 本研究将单因素分析中有意义的变量纳入 Lasso 回归进行筛选，经 10 折交叉验证，以交叉验证误差值最小时的 λ 值（lambda. min = 0.001 8）为最优解，根据非零系数获得年龄、血清叶酸、清洗阴部频率、换洗内裤频率、HR－HPV 感染、妇科病史 6 个预测变量，筛选过程见图 1。

2.5 多因素 logistic 回归模型构建 以 Lasso 回归筛选的 6 个变量为自变量，CIN1 是否消退为因变量，构建多因素 logistic 回归模型，见表 4，清洗阴部频率和换洗内裤频率为保护因素，HR－HPV 感染和妇科病史为危险因素，血清叶酸≤13.05 nmol/L，13.06～16.78 nmol/L 为危险因素。

2.6 列线图可视化模型 基于多因素 logistic 回归结果，以血清叶酸、HR－HPV、清洗阴部频率、换洗内裤频率、妇科病史为预测因子，可视化 Nomogram 模

型,量化 CIN1 持续和进展的概率,见图 2。例如血清叶酸≤13.05 nmol/L,感染 HR－HPV,清洗阴部频率<3 次/周,换洗内裤频率<3 次/周且有妇科疾病的 CIN1 患者,其持续或进展的概率为 88.09%。



注:A:系数路径图;B:十倍交叉验证图。

图 1　基于 Lasso 回归的特征变量选择

Fig. 1　Feature variable selection based on Lasso regression

表 4　多因素 logistic 回归模型结果

Table 4　Multifactor logistic regression model results

因素	β	S_x	*Wald* 值	*OR*(95% *CI*)	*P*
年龄(岁)					
<50				1	
≥50	−0.549	0.281	3.801	0.578(0.333～1.003)	0.051
清洗阴部频率(次/周)					
<3				1	
≥3	−0.949	0.354	7.192	0.387(0.194～0.775)	0.007
换洗内裤频率(次/周)					
<3				1	
≥3	−0.875	0.303	8.324	0.417(0.230～0.755)	0.004
HR－HPV 感染					
否				1	
是	0.717	0.287	6.242	2.049(1.167～3.597)	0.012
妇科病史					
否				1	
是	0.556	0.274	4.113	1.743(1.019～2.983)	0.043
血清叶酸(nmol/L)					
>21.79				1	
16.79～21.79	0.412	0.455	0.821	1.510(0.619～3.681)	0.365
13.06～16.78	1.402	0.446	9.871	4.064(1.695～9.746)	0.002
≤13.05	2.408	0.461	27.263	11.111(4.500～27.434)	<0.001

2.7　Nomogram 预测模型的验证　Split－sample 法进行内部验证,Bootstrap 1 000 次重复抽样得到验证集的 C－index 为 0.767;H－L 拟合优度检验(χ^2 = 1.447, *P* = 0.485)表明模型的拟合程度较好;训练集与验证集校准曲线均接近理想对角线,校准度较好,见图 3;ROC 曲线分析结果显示,训练集与验证集的 AUC 分别为 0.784(95% *CI*:0.734～0.835)、0.815(95% *CI*:0.736～0.895),说明模型的区分度好,见图 4。

3　讨　论

CIN1 的自然消退率高,但临床中过于频繁的筛查和阴道镜检查存在潜在危害[18],且增加患者的经济负担,因此寻找 CIN1 持续进展的相关因素,建立精准的风险预测模型,指导 CIN1 治疗及随访,对预防宫

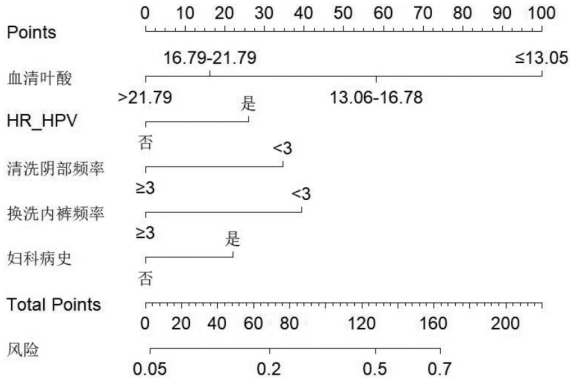


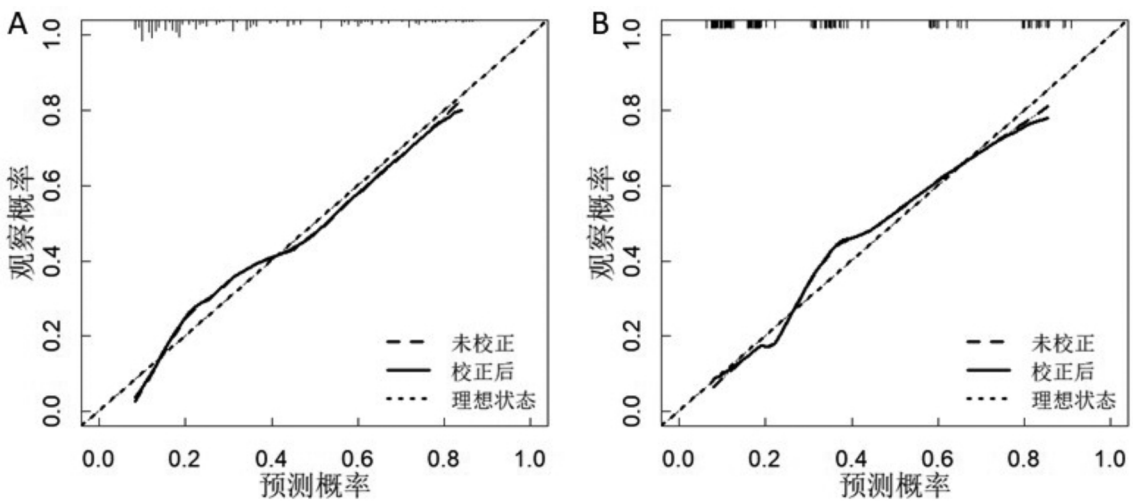
图 2　CIN1 持续和进展 Nomogram 模型可视化

Fig. 2　Nomogram model visualization of CIN1 persistence and progression

颈病变持续进展具有重要意义。

HR – HPV 感染会引发宫颈上皮癌前病变,甚至宫颈癌[19],但 HPV 感染仅是宫颈癌变危险因素之一,众多危险因素相互作用会进一步增加癌变的风险[20]。本研究发现低血清叶酸与不良的卫生习惯会增加 CIN1 患者持续发展的风险,因此,我们关注 HPV 感染的同时,生活中应注意保持良好的生活习惯,适当补充叶酸,加强早期干预与随访,提高预防意识。

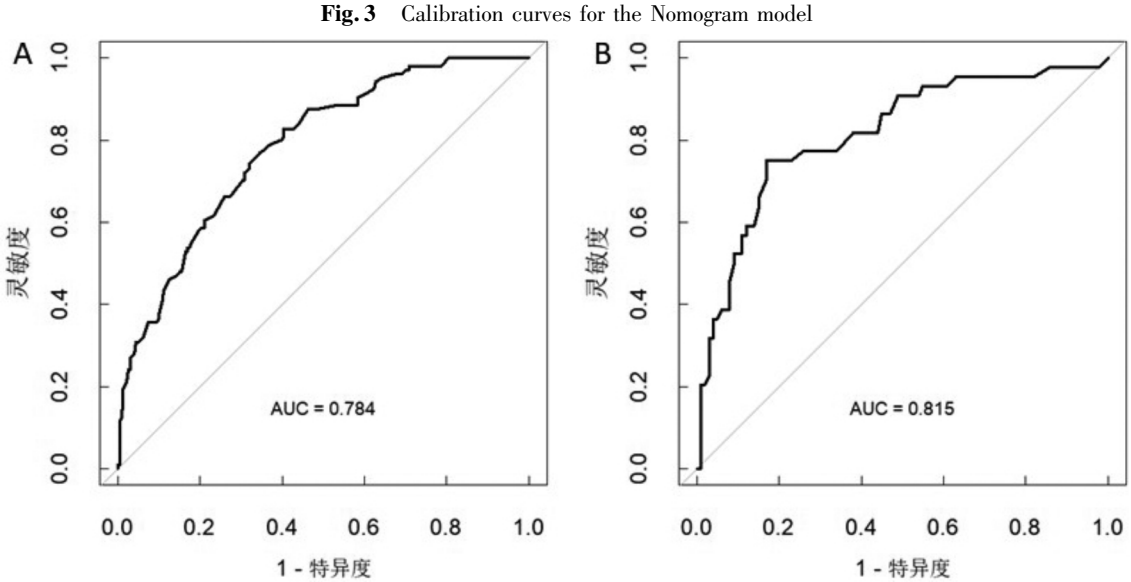
叶酸是人体必需的 B 族维生素,参与众多物质合成代谢,是细胞生长和组织修复的必需物质[21],其无法由人体自身合成,叶酸缺乏会导致 DNA 合成障碍,细胞形态异常及生理功能受损,与癌症发生发展直接



注:A:训练集;B:验证集。

图 3　Nomogram 模型校准曲线

Fig. 3　Calibration curves for the Nomogram model



注:A:训练集;B:验证集。

图 4　Nomogram 模型 ROC 曲线

Fig. 4　ROC curve for Nomogram model

相关[22]。本研究发现血清叶酸为≤13.05 nmol/L, 13.06～16.78 nmol/L 是 CIN1 患者发生持续进展的危险因素。课题组前期研究亦发现,低血清叶酸是宫颈癌和癌前病变的危险因素,其浓度升高与 CIN 发生风险降低相关,且低叶酸浓度会增加 CIN1 进展到 CIN2、3 的风险[16-17]。因此充足膳食摄取或科学补充对维持健康至关重要,全球多个国家已实施叶酸强化计划以降低疾病风险。研究提出,补充叶酸有助于 CIN1 消退,适量补充叶酸与维生素 B12 可抑制宫颈癌发生发展[23]。课题组前期细胞学实验亦发现,补充叶酸可抑制 C33A 和 CaSki 细胞增殖、迁移及侵袭,促进其凋亡[24],提示叶酸有望应用于宫颈癌防治,适当补充或能降低宫颈病变进展风险,可作为一级预防潜在策略。

Alexandra M Holdcroft 等[25]研究表明,不良卫生习惯可能破坏阴道微环境,促进有害病原微生物生长,进而引发组织病理改变。存在妇科炎症、宫颈疾病等妇科疾病会显著增加女性患 CIN2、3 的风险[26]。本研究亦发现清洗阴道频率及换洗内裤频率高是 CIN1 持续和进展的保护因素,妇科病史则为危险因素。提示女性应提高健康意识,注意阴部清洁、勤换内裤,养成良好的卫生习惯,阻止早期宫颈病变恶化。

本研究存在一定局限性。第一,虽控制了宫颈病变相关重要因素,但仍无法完全排除未测量和未知混杂因素;第二,部分数据依赖受试者回忆,存在回忆偏倚,未来可结合电子健康档案提升数据准确性;第三,研究对象仅覆盖山西地区女性,结果外推需结合目标人群特征;第四,未对预测模型进行外部验证,后续应扩大样本范围,开展多中心研究以验证模型外部适用性,提升模型泛化能力。

综上所述,本研究经 Lasso－Logistic 回归分析确定,血清叶酸、HR－HPV 感染、清洗阴部频率、换洗内裤频率及妇科病史为 CIN1 持续和进展的预测变量,构建的 Nomogram 预测模型经内部验证,表现出良好的区分度、校准度。该模型可识别 CIN1 高持续进展风险患者,指导其补充叶酸,改善卫生习惯并及时随访,为 CIN1 患者早期风险评估、个性化干预及公共卫生精准防控提供新方向。后续将开展前瞻性多中心研究以明确模型预测价值,为提升女性生殖健康水平、制定合理防治策略提供依据。

利益冲突声明　本研究不存在任何利益冲突

参考文献

[1] Collaborators G2C. The global, regional, and National burden of cancer, 1990－2023, with forecasts to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2023[J]. Lancet, 2025, 406(10512): 1565－1586.

[2] 周诗杰,方珈文,姜雯. 1990—2019 年中国宫颈癌和卵巢癌疾病负担趋势及预测研究[J]. 中华肿瘤防治杂志,2024,31(11): 662－669.
Zhou SJ, Fang JW, Jiang W. Trend and prediction of disease burden of cervical cancer and ovarian cancer in China from 1990 to 2019[J]. Journal of Chinese Oncology Prevention and Treatment, 2024, 31(11): 662－669. (In Chinese)

[3] Wang Z, Wang J, Fan J, et al. Risk factors for cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer in Chinese women: large study in Jiexiu, Shanxi Province, China[J]. Journal of Cancer, 2017, 8(6): 924－932.

[4] Mills AM. Biomarkers in cervical squamous neoplasia: diagnostic, prognostic, and predictive[J]. Archives of Pathology & Laboratory Medicine, 2025, 12: 65.

[5] 闫佳欣,武彩红,裴蕊欣,等. 基于 Markov 模型的低度宫颈上皮内瘤变转移概率及影响因素研究[J]. 现代预防医学,2022,49(1):167－170, 177.
Yan JX, Wu CH, Pei RX, et al. Transition probabilities and influencing factors of cervical intraepithelial neoplasia 1: an analysis using a multistate Markov model[J]. Modern Preventive Medicine, 2022, 49(1): 167－170, 177. (In Chinese)

[6] 郭玉琳,吴绪峰,彭秋子,等. 湖北地区 948 例生殖道高危型人乳头瘤病毒感染女性复查及自然转归[J]. 现代妇产科进展,2023,32(5):376－378, 382.
Guo YL, Wu XF, Peng QZ, et al. A total of 948 women with high－risk human papillomavirus infection in the genital tract were re－examined and spontaneously resolved in Hubei[J]. Progress in Modern Obstetrics and Gynecology, 2023, 32(5): 376－378, 382. (In Chinese)

[7] Chen Q, Yao X, Quan J, et al. The variations in the natural history of high－risk human papillomavirus infections in Chinese healthy women aged 27－45 years compared with 18－26 years: A prospective cohort study[J]. International Journal of Cancer. Journal International du Cancer, 2025, 156(5): 1043－1054.

[8] Kyrgiou M, Bowden SJ, Ellis LB, et al. Active surveillance of cervical intraepithelial neoplasia grade 2: 2025 British Society of Colposcopy and Cervical Pathology and European Society of Gynaecologic Oncology consensus statement[J]. Lancet Oncology, 2025, 26(3): e140－e151.

[9] 尤志学,吴敏霞. 年轻女性子宫颈高级别鳞状上皮内病变的管理[J]. 实用妇产科杂志,2023,39(7):492－494.
You ZX, Wu MX. Management of high－grade squamous intraepithelial lesions of the uterine cervix in young women[J]. Journal of Practical Obstetrics and Gynecology, 2023, 39(7): 492－494. (In Chinese)

[10] 毕蕙,李明珠,赵超,等. 子宫颈低级别鳞状上皮内病变管理的中国专家共识[J]. 中国妇产科临床杂志,2022,23(4):443－445.
Bi H, Li MZ, Zhao C, et al. Chinese expert consensus on the management of low－level squamous intraepithelial lesions in the cervix[J]. Chinese Journal of Clinical Obstetrics and Gynecology, 2022, 23(4): 443－445. (In Chinese)

[11] Han F, Guo XY, Jiang MX, et al. Structural biology of the human papillomavirus[J]. Structure, 2024, 32(11): 1877－1892.

[12] Gardella B, Dominoni M, Pasquali MF, et al. Low－Grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN1) evolution: analysis of opportunistic preventive vaccination role[J]. Vaccines, 2023, 11(2): 284.

[13] 何萍,周德平. HPV E6/E7 mRNA 对宫颈上皮内瘤变Ⅰ级转归的预测价值[J]. 重庆医科大学学报,2023,48(2):175－179.
He P, Zhou DP. Predictive value of HPV E6/E7 mRNA for cervical intraepithelial neoplasia grade Iregression[J]. Journal of Chongqing

Medical University, 2023, 48(2): 175 – 179. (In Chinese)
[14] 王苏娅,任紫耀,徐畅,等. 宫颈上皮内瘤样病变阴道微生态及其危险因素预测模型[J]. 中华医院感染学杂志,2023,33(20): 3127 – 3131.
Wang SY, Ren ZY, Xu C, et al. Vaginal microecology of cervical intraepithelial neoplasia and its risk factor prediction model[J]. Chinese Journal of Hospital Infection, 2023, 33(20): 3127 – 3131. (In Chinese)
[15] Chen R, Ding C, Wang D. Association between folate level and cervical intraepithelial neoplasia risk: a systematic review and meta – analysis[J]. European Journal of Cancer Prevention, 2025, 34(2): 185 – 192.
[16] Agudelo MC, Agudelo S, Lorincz A, et al. Folate deficiency modifies the risk of CIN3 + associated with DNA methylation levels: a nested case – control study from the ASCUS – COL trial[J]. European Journal of Nutrition, 2024, 63(2): 563 – 572.
[17] 祁卓,丁玲,孟丹,等. 血清叶酸与宫颈上皮内瘤变Ⅰ级转归的关系及其与高危型人乳头瘤病毒感染的交互作用[J]. 中华肿瘤杂志,2021,43(8):866 – 871.
Qi Z, Ding L, Meng D, et al. Relationship between serum folate and CIN1 prognosis and its interaction with HR – HPV infection[J]. Chinese Journal of Oncology, 2021, 43(8): 866 – 871. (In Chinese)
[18] Piedmonte S, Tsang K, Jembere N, et al. Are women with antecedent Low – Grade cytology and< CIN2 findings in colposcopy being overmanaged[J]. Journal d'Obstetrique et Gynecologie du Canada : JOGC, 2022, 44(10): 1054 – 1060.
[19] Pu X, Wang X, Wang J, et al. Microbial and metabolic profiles associated with HPV infection and cervical intraepithelial neoplasia: a multi – omics study[J]. Microbiol Spectr, 2025, 13(6): e0019225.
[20] 王秀英,崔芹,韩利伟,等. 高危型人乳头瘤病毒感染与宫颈上皮内瘤变的相关性[J]. 中华医院感染学杂志,2024,34(8): 1222 – 1226.
Wang XY, Cui Q, Han LW, et al. Correlation between high – risk human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia[J]. Chinese Journal of Hospital Infection, 2024, 34(8): 1222 – 1226. (In Chinese)
[21] Castillo LF, Pelletier CM, Heyden KE, et al. New insights into Folate – Vitamin B12 interactions[J]. Annual Review of Nutrition, 2025, 45(1): 23 – 39.
[22] Baddam S, Khan KM, Jialal I. Folic acid deficiency[EB/OL]. [2026 – 01 – 06]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535377.
[23] Porcaro G, Pavone – Cossut MR, Moretti S, et al. Oral treatment with EGCG, folic acid, vitamin B12, and hyaluronic acid improves HPV clearance and counteracts its persistence: a clinical study[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2025, 26(11): 5251.
[24] 丁玲,马景丽,周芩,等. 叶酸对人宫颈癌细胞增殖抑制的作用及其与 HPV16 相互关系的研究[J]. 卫生研究,2013,42(5): 748 – 753.
Ding L, Ma JL, Zhou Q, et al. Effects of folic acid on proliferation inhibition of human cervical cancer cells and its interrelationship with HPV16[J]. Health Research, 2013, 42(5): 748 – 753. (In Chinese)
[25] Holdcroft AM, Ireland DJ, Payne MS. The vaginal microbiome in health and Disease – What role do common intimate hygiene practices play[J]. Microorganisms, 2023, 11(2): 298.
[26] Fan Z, Han D, Fan X, et al. Analysis of the correlation between cervical HPV infection, cervical lesions and vaginal microecology[J]. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 2024, 14: 1405789.

收稿日期:2025-05-19

(上接第 712 页)

[21] 蒋晨悦,陈娜,蒋煜,等. 社区环境对老年人认知功能轨迹的影响[J]. 现代预防医学,2025,52(10):1831 – 1836.
Jiang CY, Chen N, Jiang Y, et al. Impact of community environment on the cognitive function trajectory of older adults[J]. Modern Preventive Medicine, 2025, 52(10): 1831 – 1836. (In Chinese)
[22] Ferreira NV, Gonçalves NG, Szlejf C, et al. Optimal cardiovascular health is associated with slower cognitive decline[J]. European Journal of Neurology: the Official Journal of the European Federation of Neurological Societies, 2024, 31(2): e16139.
[23] Speh A, Kramberger MG, Winblad B, et al. Change in cardiovascular health and rate of cognitive decline in older adults: a 15 – year population – based study[J]. BMC Geriatrics, 2024, 24(1): 263.
[24] Dintica CS, Jiang XQ, Launer LJ, et al. Life's essential 8 and midlife trajectories in cognition and brain health: The CARDIA study[J]. Alzheimer's & Dementia, 2025, 21(5): e14464.
[25] Li RL, Luo LJ, Yuan CW, et al. Association of smoke exposure with cognitive function trajectories among middle and old – aged adults: evidence from the China Health and Retirement Longitudinal Study[J]. Journal of Global Health, 2025, 15: 4150.
[26] Huang QM, Chen H, Zhang PD, et al. Association between longitudinal trajectories of insomnia symptoms and subsequent cognitive decline: a prospective cohort study[J]. Age and Ageing, 2025, 54(7): afaf186.
[27] Shajahan S, Peters R, Carcel C, et al. Hypertension and mild cognitive impairment: State – of – the – Art review[J]. American Journal of Hypertension, 2024, 37(6): 385 – 393.
[28] Hoshide S, Nishizawa MSF, Kanegae H, et al. Association of longitudinal change in ambulatory blood pressure with cognitive decline in older adults[J]. JACC Adv, 2025, 4(2): 101560.
[29] Liang ZZ, Jin W, Huang L, et al. Body mass index, waist circumference, hip circumference, abdominal volume index, and cognitive function in older Chinese People: a nationwide study[J]. BMC Geriatrics, 2024, 24(1): 925.
[30] Huang HF, Yang B, Yu RH, et al. Very high high – density lipoprotein cholesterol May be associated with higher risk of cognitive impairment in older adults[J]. Nutrition Journal, 2024, 23(1): 79.
[31] Schwartz SS, Herman ME, Tun MTH, et al. The double Life of glucose metabolism: brain health, glycemic homeostasis, and your patients with type 2 diabetes[J]. BMC Medicine, 2024, 22(1): 582.
[32] Brück CC, De NK, Ikram MA, et al. The impact of modifiable risk factor reduction on future dementia burden: a microsimulation modeling study[J]. Environment Epidemiology, 2025, 40(9): 1083 – 1093.

收稿日期:2025-10-11