

尿液 HPV 检测的研究进展

徐慧芳, 乔友林

(国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院, 北京 100021)

摘要: 有组织的宫颈癌筛查可以显著降低疾病负担。现有筛查方法主要基于宫颈或阴道脱落细胞学标本,但其采样过程具有侵入性而且依赖妇科医生。尿液自我取样可以弥补现有不足,有望成为现有取样方法的补充方案,应用于宫颈癌的防控实践。该文将从尿液中的 HPV 感染细胞来源以及尿液的收集、保存、检测以及应用等方面进行综述。

关键词: 宫颈肿瘤;筛查;尿液;HPV

中图分类号: R737.33 文献标识码: A 文章编号: 1004-0242(2019)09-0705-05

doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2019.09.A012

Progress in Urine-based HPV Detection

XU Hui-fang, QIAO You-lin

(National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China)

Abstract: Organized cervical cancer screening may decrease the disease burden significantly. Current screening methods are mainly based on cervical or vaginal exfoliated sample, but the sampling process is invasive and clinician dependent. Urine self-sampling can avoid the above limitations, and is complementary to current sampling methods in cervical cancer screening practice. This article reviews the recent research progress on the sources of HPV-infected cells in urine, urine collection, storage, detection and application.

Key words: cervical cancer; screening; urine; HPV

宫颈癌是全世界女性第四大恶性肿瘤。世界卫生组织(World Health Organization, WHO)最新统计数据显示,在 2018 年,全球有 57 万宫颈癌新发病例及 31.1 万的死亡病例,其中高达 86% 的宫颈癌病例来自于中低收入国家和地区^[1]。高危型人乳头状瘤病毒(high risk human papillomavirus, hrHPV)持续性感染是其必要病因^[2]。

现有筛查方法主要包括巴氏涂片(Papanicolaou Smear, Pap smear)、液基细胞学检测(liquid-based cytology, LBC)和 HPV 检测等,主要采用宫颈/阴道脱落细胞学标本,其采集依赖妇科医生,而且具有侵入性。除此之外,有研究显示部分妇女会受宗教信

仰、社会风俗或恐惧做妇科检查等因素影响不愿意参加筛查^[3,4],同时,超过 50% 的宫颈癌新发病例发生在未充分筛查的妇女中^[5]。尿液自我取样具有简单、方便、无侵入性的优势,而且不会影响机体的 HPV 感染状态。尿液标本不仅临床工作中有很多用途^[6,7],而且尿液标本用于 HPV 检测也是目前的研究热点之一。本研究将从尿液中 HPV 感染细胞来源、尿液 HPV 检测相关方法(标本收集、保存、扩增及 HPV 检测技术)、效果评价和实际应用等方面进行综述。

1 尿液中 HPV 感染细胞的来源

目前,关于尿液中 HPV 感染细胞来源有以下三种推断:①局限性尿道感染产生的脱落细胞;②下生

收稿日期:2019-04-17;修回日期:2019-06-13

基金项目:中国医学科学院医学与健康科技创新工程(2016-I2M-1-01;2017-I2M-B&R-03)

通信作者:乔友林, E-mail: qiaoy@cicams.ac.cn

殖道和尿道发生共感染;③下生殖道 HPV 感染产生的脱落细胞污染尿液^[8]。第一种来源的 HPV 感染细胞的检测结果难以真实反映出宫颈部位的 HPV 感染状态;后两种推断可以在一定程度上体现宫颈部位有无 HPV 感染及其严重程度。Sehgal 等^[8]的研究提到尿道的解剖位置距离外阴、阴道及宫颈非常近,据此推测尿道上皮可能像宫颈-阴道上皮类似对 HPV 病毒易感,其研究发现支持第二种细胞来源。

值得注意的是,现有研究大多提示尿液中 HPV 感染细胞很可能来自于宫颈/阴道部位的脱落上皮细胞。有报道指出晨尿或首段尿中 HPV DNA 含量高于中段尿或整段尿,推测可能的原因是女性尿道和下生殖道相距很近,来源于宫颈、阴道、外阴、尿道的脱落上皮细胞比较容易污染尿液,尤其是首段尿^[9]。尿液中 HPV DNA 的含量也受到排尿时间间隔的影响^[10]。此外,有研究数据显示宫颈细胞学标本和尿液标本的病毒载量以及型别有良好的一致性^[11]。HPV 的阳性率在宫颈细胞学标本、阴道细胞学标本、尿液标本之间也呈降低趋势^[12]。由以上研究可以看出,尿液中的 HPV 感染细胞很可能来源于宫颈或阴道部位的脱落细胞。

2 方法学

2.1 尿液的收集

尿液标本在临床上可以分为晨尿、非晨尿,头段尿、中段尿等,不同部分尿液可满足不同临床检测需求。而在尿液 HPV 检测中,关于不同类型尿液用于 HPV 检测效果的研究之间异质性较大,研究结论的解释及应用需要谨慎。目前,有三项研究为同一人群,两项研究结果显示晨尿与非晨尿的 HPV 检测结果或临床效果无统计学差异^[12,13],而另一项研究则表明晨尿的 HPV 检出率高于非晨尿^[14]。而且,晨尿与非晨尿 HPV DNA 的拷贝数量也无统计学差别^[9]。由此可知,虽然各研究的结论不甚相同,但是晨尿或首段尿用于 HPV 检测的效果均不劣于其他尿液标本。在尿液标本的收集耗材方面,尿杯较为常见,现在有一款简单易用的首段尿液采集器,可以收集 13ml 尿液^[9],相匹配的有 7ml 的保存液。

2.2 尿液的保存

目前已经有研究表明不同的尿液保存条件会影

响 HPV 的检测效果。对不同保存条件下的尿液标本的扩增情况进行比较分析发现保存于 4℃ 的尿液标本的扩增效果最好 (β -globin 蛋白阳性率为 62%; HPV 阳性率为 17%), 优于收集标本后立即处理和冷冻 24 小时以上再处理时的 PCR 扩增效果^[15]。

另外,在保存尿液标本时应该尽量避免 DNA 降解。有研究指出在尿液中加入保存液可以有效避免 DNA 降解的发生^[11],例如乙二胺四乙酸(ethylenediaminetetraacetic acid, EDTA)^[14]。此外,尿液中的一些其他物质也可能对检测结果产生影响,有研究发现尿液中的蛋白质可以增强 PCR 扩增效果,而亚硝酸盐类则会抑制 PCR 的扩增^[16],所以尿液标本的保存条件及固有物质会对 HPV 检测结果产生影响。

2.3 HPV DNA 扩增及检测

前面已经提到,尿液标本中 HPV DNA 的含量低于宫颈细胞学标本,因此获得足量的 DNA 拷贝数量及灵敏的检测方法非常必要。现在应用于宫颈细胞学标本检测的 HPV 检测技术大多基于 PCR 原理,灵敏度比较理想。现有研究也多尝试将这些技术应用于尿液标本的 HPV DNA 检测中,并对配对尿液标本和宫颈细胞学标本的检测结果进行评估以评价尿液标本筛查宫颈癌的效果。目前有文献报道的扩增或检测技术包括 cobas4800^[17-19]、Aptima HPV 检测技术^[20-21]、SPF10-LiPA25 检测技术^[12,22]以及基于毛细管电泳原理的 Trovagene HPV 检测技术^[23]等,也有针对尿液标本的其他高效 DNA 提取、检测技术^[24]。

虽然已经有多项研究对基于尿液标本开展 HPV 检测的应用效果进行评价,但是各研究间的结果差异较大,技术原理自身的特点可能是重要的影响因素之一。

3 效果评价

现有研究主要通过比较尿液和阴道脱落细胞标本或宫颈脱落细胞标本的 HPV 检测结果和筛查效果评价基于尿液标本进行 HPV 检测筛查宫颈癌的效果。根据研究对象的不同可以分为以下几种:①筛查人群;②异常人群;③特殊人群,如人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)阳性人群、器官移植患者、妊娠妇女等。

3.1 筛查人群

目前在筛查人群中开展的相关研究较少。在苏格兰地区开展的一项纳入 5318 名 20~60 岁妇女的研究表明宫颈细胞学标本、阴道细胞学标本、尿液标本的高危型 HPV 阳性率分别为 14.7%、16.6% 和 11.6%，而基于三种标本检出 CIN2+ 的灵敏度和特异性分别为 97.7%、87.3%、94.6%、85.4% 和 63.1%、89.8%^[25]，该研究的结果显示，与宫颈细胞学标本和阴道细胞学标本相比，尿液标本的 HPV 感染率和 CIN2+ 的检出效果均不甚理想。同时，在雅浦群岛开展的随机对照研究显示尿液标本的 HPV 感染率显著低于宫颈细胞学标本^[26]。在 164 名参加宫颈癌筛查的泰国妇女中研究发现尿液标本和宫颈刮片的 HPV 检测结果的一致性为 65.2%^[27]。尽管如此，在基层医疗保健中心开展的研究结果显示，尿液和宫颈细胞学标本的 HPV 检测结果总一致性可以达到高度水平 (86.2%， $\kappa=0.72$)，同时，HPV16 ($\kappa=0.82$) 和 HPV18 ($\kappa=0.77$) 的结果一致性水平也比较理想^[4]，而在宫颈癌筛查妇女中也发现尿液标本和阴道细胞学标本的检测结果一致性良好^[17]。从以上研究中可以看出，各项研究的结果不甚相同，这可能与各研究的研究对象、HPV 检测技术、尿液标本类型等不一致有关，因此，研究结论仍需要进一步验证。

3.2 异常人群

转诊人群的 HPV 感染率较高，能够检出较多的临床终点病变，在此人群中开展的基于尿液标本进行 HPV 检测的效果评价研究也比较多。现有多项研究表明虽然尿液标本的高危型 HPV 的阳性率低于宫颈细胞学标本或阴道细胞学标本，但是差异无统计学意义，而且尿液标本和宫颈细胞学标本及阴道细胞学标本的一致性在中等及以上水平^[3,12,20,28]，尿液标本检出 CIN2+ 病变的效果与宫颈细胞学标本也有一定可比性^[23,29]。在比利时开展的研究发现虽然晨尿的 HPV 阳性率高于宫颈细胞学标本，但是尿液标本和宫颈细胞学标本的检测结果一致性良好。同时，尿液标本和宫颈细胞学标本中的 HPV16、HPV18、HPV31 等型别的病毒载量存在相关性^[11]。

在病理确诊的妇女中，宫颈细胞学标本的 HPV 阳性率以及检出 CIN2+ 病变的灵敏度比尿液标本略高^[30]。一项纳入 101 名患者的研究数据表明尿液标

本、阴道细胞学标本和宫颈细胞学标本的 HPV 检测结果一致可以达到中度及以上水平^[31]。而在治疗人群中，尿液标本与宫颈细胞学标本的高危 HPV 检测结果一致率可以高达 96.6%^[32]。在韩国国家癌症中心开展的项目中，尿液标本 HPV 的感染率虽然低于宫颈细胞学标本，但是 Roche 和 Abbott 的 HPV 检测技术在尿液标本中的检测结果呈高度的一致性，而且这两种 HPV 检测技术主要用于宫颈细胞学标本的检测，因此采用相同的检测阈值会降低尿液标本的检测效果^[33]，这与瑞典地区的研究结论相似^[34]。

3.3 特殊人群

HIV 阳性人群由于免疫功能下降，对 HPV 的易感性高于普通人群。在 131 名日本男性 HIV 阳性人群中，尿液标本和肛周拭子的高危 HPV 检测结果呈现一致性^[35]。在女性 HIV 感染者中，宫颈细胞学标本和尿液标本 HPV 结果的一致性也较高^[36,37]。在妊娠妇女中，尿液标本和阴道细胞学标本 HPV 检测一致性也比较理想^[38]，提示尿液有望应用于妊娠妇女的 HPV 检测。在器官移植患者中，有文献报道肾移植患者发生 HPV 相关的恶性肿瘤的发病率会升高，而尿液标本可以用于男性患者的 HPV 感染状态检测^[39]。

4 实际应用

尽管现有研究关于利用尿液标本进行 HPV 检测应用于宫颈癌筛查或临床的效果尚缺乏一致的结论，尿液取样的简单、方便、接受度高的优势使其在以下领域均有良好的应用前景。

4.1 流行病学研究

目前，预防性 HPV 疫苗已经在全球各国家和地区陆续上市，尿液标本可用于青少年或年轻妇女的 HPV 检测，了解 HPV 的感染情况，以监测 HPV 疫苗的人群保护效果，而且尿液标本也适用于男性人群^[29,40-42]。此外，HIV 感染患者也可以采用尿液标本进行 HPV 检测^[35,43]。基于尿液的 HPV 检测也可用于流动妇女中的性传播疾病监测^[44]。

4.2 宫颈癌筛查

尿液自我取样具有诸多优势，能够克服宫颈医师取样或阴道自我取样的局限性，而且尿液自我取样在人群中的接受度也较高^[3,11,45]，为不愿意参加常

规宫颈癌筛查的妇女提供多种选择,提高筛查的覆盖率和依从性。有研究显示,通过信件的形式邀请不愿意参加宫颈癌筛查的妇女收集尿液标本进行 HPV 检测时,约 1/7 的妇女能够完成采样并寄回,该研究成功地将尿液标本应用于宫颈癌的筛查,再次证实尿液 HPV 检测在宫颈癌筛查中的重要作用^[46]。

5 总结与展望

尿液自我取样过程简单、快捷、无创,基于尿液标本进行 HPV 检测有诸多的优势,可以弥补现有筛查策略与实际需求之间的缺憾。虽然目前在尿液的取样、保存、扩增和检测等方面仍然缺乏规范、准确的流程或方法,但是,国内外已有相关的研究正在开展。现有研究提示基于尿液标本进行 HPV 检测有望应用于宫颈癌筛查,与现有筛查策略互相补充,提高宫颈癌筛查的覆盖率及可及性,或者应用于流行病学和 HPV 疫苗效果监测研究工作。

参考文献:

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.
- [2] Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide[J]. J Pathol, 1999, 189(1): 12-19.
- [3] Sargent A, Fletcher S, Bray K, et al. Cross-sectional study of HPV testing in self-sampled urine and comparison with matched vaginal and cervical samples in women attending colposcopy for the management of abnormal cervical screening[J]. BMJ Open, 2019, 9(4): e025388.
- [4] Vergara N, Balanda M, Hidalgo W, et al. Detection and genotyping of HPV in urine samples from Chilean women attending primary health care centers [J]. Med Microbiol Immunol, 2018, 207(2): 95-103.
- [5] Lam JUH, Elfstrom KM, Ejegod DM, et al. High-grade cervical intraepithelial neoplasia in human papillomavirus self-sampling of screening non-attenders [J]. Br J Cancer, 2018, 118(1): 138-144.
- [6] Zhang R, Zhou YL, Dou YL, et al. Infection status of human papilloma virus, *ureaplasma urealyticum*, *chlamydia trachomatis*, and *neisseria gonorrhoeae*[J]. Acta Academiae Medicinae Sinicae, 2018, 40(6): 817-821. [张睿, 周艳丽, 窦亚玲, 等. 人乳头瘤病毒和解脲脲原体、沙眼衣原体、淋病奈瑟菌的感染现状分析[J]. 中国医学科学院学报, 2018, 40(6): 817-821.]
- [7] Patel EU, Gaydos CA, Packman ZR, et al. Prevalence and correlates of trichomonas vaginalis infection among men and women in the United States[J]. Clin Infect Dis, 2018, 67(2): 211-217.
- [8] Sehgal A, Gupta S, Parashari A, et al. Urine HPV-DNA detection for cervical cancer screening: prospects and prejudices[J]. J Obstet Gynaecol, 2009, 29(7): 583-589.
- [9] Pattyn J, Van Keer S, Biesmans S, et al. Human papillomavirus detection in urine: Effect of a first-void urine collection device and timing of collection [J]. J Virol Methods, 2019, 264: 23-30.
- [10] Vorsters A, Van Damme P, Clifford G. Urine testing for HPV: rationale for using first void[J]. BMJ, 2014, 349: g6252.
- [11] Van Keer S, Tjalma WAA, Pattyn J, et al. Human papillomavirus genotype and viral load agreement between paired first-void urine and clinician-collected cervical samples[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2018, 37(5): 859-869.
- [12] Leeman A, Del Pino M, Molijn A, et al. HPV testing in first-void urine provides sensitivity for CIN2+ detection comparable with a smear taken by a clinician or a brush-based self-sample: cross-sectional data from a triage population[J]. BJOG, 2017, 124(9): 1356-1363.
- [13] Senkomago V, Des Marais AC, Rahangdale L, et al. Comparison of urine specimen collection times and testing fractions for the detection of high-risk human papillomavirus and high-grade cervical precancer [J]. J Clin Virol, 2016, 74: 26-31.
- [14] Vorsters A, Van den Bergh J, Micalessi I, et al. Optimization of HPV DNA detection in urine by improving collection, storage, and extraction [J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2014, 33(11): 2005-2014.
- [15] Brinkman JA, Rahmani MZ, Jones WE, et al. Optimization of PCR based detection of human papillomavirus DNA from urine specimens[J]. J Clin Virol, 2004, 29(4): 230-240.
- [16] Vorsters A, Micalessi I, Bilcke J, et al. Detection of human papillomavirus DNA in urine. A review of the literature[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2012, 31(5): 627-640.
- [17] Hwang SH, Shin HY, Lee DO, et al. A prospective pilot Evaluation of vaginal and urine self-sampling for the Roche cobas 4800 HPV test for cervical cancer screening [J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 9015.
- [18] Khunamornpong S, Settakorn J, Sukpan K, et al. Comparison of Human Papillomavirus Detection in Urine and Cervical Samples Using High-Risk HPV DNA Testing in Northern Thailand[J]. Obstet Gynecol Internat, 2016, 2016: 6801491.
- [19] Stanczuk GA, Currie H, Baxter G, et al. Cobas 4800 HPV detection in the cervical, vaginal and urine samples of women with high-grade CIN before and after treatment[J]. J Clin Pathol, 2015, 68(7): 567-570.
- [20] Arias M, Jang D, Dockter J, et al. Treatment of first-void urine with Aptima Transfer Solution increases detection of high-risk HPV E6/E7 mRNA [J]. J Virol Methods, 2019, 267: 48-52.

- [21] Asciutto KC,Ernstson A,Forslund O,et al. Self-sampling with HPV mRNA analyses from vagina and urine compared with cervical samples[J]. *J Clin Virol*,2018,101:69-73.
- [22] Koene F,Wolffs P,Brink A,et al. Comparison of urine samples and penile swabs for detection of human papillomavirus in HIV-negative Dutch men[J]. *Sex Transm Infect*, 2016,92(6):467-469.
- [23] Cuzick J,Cadman L,Ahmad AS,et al. Performance and diagnostic accuracy of a urine-based human papillomavirus assay in a referral population[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*,2017,26(7):1053-1059.
- [24] Lee H,Choi M,Hwang SH,et al. A Versatile Nanowire Platform for Highly Efficient Isolation and Direct PCR-free Colorimetric Detection of Human Papillomavirus DNA from Unprocessed Urine[J]. *Theranostics*,2018,8(2):399-409.
- [25] Stanczuk G,Baxter G,Currie H,et al. Clinical validation of hrHPV testing on vaginal and urine self-samples in primary cervical screening (cross-sectional results from the Papillomavirus Dumbfries and Galloway-PaVdAG study)[J]. *BMJ Open*,2016,6(4):e010660.
- [26] Hernandez BY,Tareg AC,Reichhardt M,et al. Randomized controlled trial evaluating the utility of urine HPV DNA for cervical cancer screening in a Pacific Island population[J]. *J Glob Health Rep*,2018,2:e2018016.
- [27] Nilyanimit P,Chansaenroj J,Karalak A,et al. Comparison of human papillomavirus (HPV) detection in urine and cervical swab samples using the HPV GenoArray Diagnostic assay[J]. *Peer J*,2017,5:e3910.
- [28] Sahasrabuddhe VV,Gravitt PE,Dunn ST,et al. Comparison of human papillomavirus detections in urine,vulvar, and cervical samples from women attending a colposcopy clinic[J]. *J Clin Microbiol*,2014,52(1):187-192.
- [29] Tshomo U,Franceschi S,Tshokey T,et al. Evaluation of the performance of Human Papillomavirus testing in paired urine and clinician-collected cervical samples among women aged over 30 years in Bhutan[J]. *Virol J*,2017,14(1):74.
- [30] Lorenzi AT,Fregnani JHT,Dockter J,et al. High-risk human papillomavirus detection in urine samples from a referral population with cervical biopsy-proven high-grade lesions[J]. *J Low Genit Tract Dis*,2018,22(1):17-20.
- [31] Cho HW,Ouh YT,Hong JH,et al. Comparison of urine, self-collected vaginal swab,and cervical swab samples for detecting human papillomavirus (HPV) with Roche Cobas HPV,Anyplex II HPV,and RealTime HR-S HPV assay[J]. *J Virol Methods*,2019,269:77-82.
- [32] Fambrini M,Penna C,Pieralli A,et al. PCR detection rates of high risk human papillomavirus DNA in paired self-collected urine and cervical scrapes after laser CO2 conization for high-grade cervical intraepithelial neoplasia [J]. *Gynecol Oncol*,2008,109(1):59-64.
- [33] Lim MC, Lee DH,Hwang SH,et al. Comparison of the abbot realtime high risk HPV test and the roche cobas 4800 HPV test using urine samples[J]. *J Virol Methods*,2017, 243:74-79.
- [34] Asciutto KC,Henningsson AJ,Borgfeldt H,et al. Vaginal and urine self-sampling compared to cervical sampling for HPV-testing with the cobas 4800 HPV test [J]. *Anticancer Res*,2017,37(8):4183-4187.
- [35] Yaegashi H,Shigehara K,Itoda I,et al. Human papillomavirus prevalence in the anus and urine among HIV-infected Japanese men who have sex with men [J]. *J Infect Chemother*,2017,23(9):621-626.
- [36] Jong E,Mulder JW,van Gorp EC,et al. The prevalence of human papillomavirus (HPV) infection in paired urine and cervical smear samples of HIV-infected women [J]. *J Clin Virol*,2008,41(2):111-115.
- [37] Tanzi E,Bianchi S,Fasolo MM,et al. High performance of a new PCR-based urine assay for HPV-DNA detection and genotyping[J]. *J Med Virol*,2013,85(1):91-98.
- [38] Franciscatto LG,Silva CM,Barcellos RB,et al. Comparison of urine and self-collected vaginal samples for detecting human papillomavirus DNA in pregnant women [J]. *Int J Gynaecol Obstet*,2014,125(1):69-72.
- [39] Tornesello ML,Loquercio G,Tagliamonte M,et al. Human papillomavirus infection in urine samples from male renal transplant patients[J]. *J Med Virol*,2010,82(7):1179-1185.
- [40] Feiring B,Laake I,Christiansen IK,et al. Substantial decline in prevalence of vaccine-type and nonvaccine-type human papillomavirus (HPV) in vaccinated and unvaccinated girls 5 years after implementing HPV vaccine in Norway[J]. *J Infect Dis*,2018,218(12):1900-1910.
- [41] Tanton C,Mesher D,Beddoes S,et al. Human papillomavirus (HPV) in young women in Britain:Population-based evidence of the effectiveness of the bivalent immunisation programme and burden of quadrivalent and 9-valent vaccine types[J]. *Papillomavirus Res*,2017,3:36-41.
- [42] Lehtinen T,Soderlund-Strand A,Petaja T,et al. Human papillomavirus(HPV) prevalence in male adolescents 4 years after HPV-16/18 vaccination[J]. *J Infect Dis*,2017,216(8): 966-968.
- [43] Muller EE,Rebe K,Chirwa TF,et al. The prevalence of human papillomavirus infections and associated risk factors in men-who-have-sex-with-men in Cape Town,South Africa[J]. *BMC Infect Dis*,2016,16(1):440.
- [44] Frati ER,Fasoli E,Martinelli M,et al. Sexually transmitted infections:a novel screening strategy for improving women's health in vulnerable populations[J]. *Int J Mol Sci*,2017,18(6):e1311.
- [45] Sy AU,Hernandez BY,Tareg A,et al. Acceptability and feasibility of a community based participatory research project comparing cytology and urine HPV DNA testing for cervical cancer screening in Yap,Federated States of Micronesia[J]. *Cancer Epidemiol*,2017,50:283-288.
- [46] Ducancelle A,Reiser J,Pivert A,et al. Home-based urinary HPV DNA testing in women who do not attend cervical cancer screening clinics[J]. *J Infect*,2015,71(3):377-384.