

女性 HPV 感染与骨骼肌 - 内脏脂肪面积比 (SVR) 的关联研究 ——基于 NHANES 2011 - 2016 横断面数据的真实世界分析

毛晓花

(南京医科大学附属苏州医院 苏州市立医院妇产科 江苏苏州 215000)

【摘要】目的: 系统评估骨骼肌 - 内脏脂肪面积比 (SVR) 与美国成年女性 HPV 感染之间的独立关联, 并探索潜在炎症与代谢机制。方法: 本研究利用美国国家健康与营养调查 (NHANES) 2011 - 2016 周期数据, 采用多阶段分层抽样设计, 最终纳入 3480 例 20 - 59 岁女性。以双能 X 线吸收法 (DXA) 测定四肢骨骼肌质量, 磁共振成像 (MRI) 定量 L4 - L5 水平内脏脂肪面积, 计算 SVR 并按三分位分组。HPV 感染状态通过自采集宫颈拭子进行 37 型 HPV DNA 分型检测。采用加权多因素 logistic 回归, 逐步校正人口学、行为、代谢和免疫相关协变量。结果: 完全校正模型 (Model 3) 显示, 高 SVR 组 (T3) HPV 感染风险显著高于中 SVR 组 (T2) (OR=1.31, 95%CI: 1.03 - 1.67, P=0.038)。结论: 高 SVR 是女性 HPV 感染的独立危险因素, 其机制可能与肌源性 IL-6 介导的局部免疫抑制有关。体成分干预应纳入 HPV 精准防控策略。

【关键词】 HPV 感染; SVR; 体成分; 代谢; NHANES

Study on the association between female HPV infection and skeletal muscle visceral fat area ratio (SVR)

——Real world analysis based on NHANES 2011-2016 cross-sectional data

Mao Xiaohua

(Obstetrics and Gynecology Department of Suzhou Municipal Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Suzhou, Jiangsu, China 215000)

[Abstract] Objective: To systematically evaluate the independent association between skeletal muscle visceral fat area ratio (SVR) and HPV infection in adult American women, and explore potential inflammation and metabolic mechanisms. Method: This study utilized data from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) period 2011-2016 in the United States, using a multi-stage stratified sampling design, and ultimately included 3480 women aged 20-59. The skeletal muscle mass of the limbs was measured using dual energy X-ray absorptiometry (DXA), and the visceral fat area at the L4-L5 level was quantified using magnetic resonance imaging (MRI). SVR was calculated and divided into groups based on the third quartile. HPV infection status is detected by self collecting cervical swabs for type 37 HPV DNA typing. Using weighted multiple factor logistic regression, gradually adjusting for demographic, behavioral, metabolic, and immune related covariates. Result: The fully adjusted model (Model 3) showed that the risk of HPV infection in the high SVR group (T3) was significantly higher than that in the medium SVR group (T2) (OR=1.31, 95% CI: 1.03-1.67, P=0.038). Conclusion: High SVR is an independent risk factor for female HPV infection, and its mechanism may be related to local immune suppression mediated by myogenic IL-6. Body composition intervention should be included in the precise prevention and control strategy of HPV.

[Key words] HPV infection; SVR; Body composition; Metabolism; NHANES

1 引言

人乳头瘤病毒 (HPV) 感染是全球最常见的性传播病原体, 约 80% 的性活跃女性在一生中至少感染一次高危型 HPV^[1]。尽管疫苗接种覆盖率逐年提高, 但 2020 年全球仍有 60.4 万新发宫颈癌病例, 其中 90% 与持续高危型 HPV 感染相关^[2]。感染结局不仅取决于病毒亚型, 更受到宿主免疫微环境、代谢状态与体成分分布的调控。

体成分被证实与多种感染性疾病相关。传统指标 BMI 无法区分脂肪与肌肉质量, 而新兴指标骨骼肌质量与内脏脂肪面积之比 (skeletal muscle mass to visceral fat area ratio, SVR) 可综合反映代谢储备与炎症负荷^[3]。高 SVR 通常被视为“代谢健康”的象征, 但近期动物实验发现, 肌肉过度肥大可伴随 IL-6、TNF- α 等促炎肌因子分泌增加, 从而抑制 Th1 型免疫反应, 降低 IFN- γ 表达, 最终削弱病毒清除能力^[4]。内脏脂肪虽为传统意义上的“代谢危险因子”, 其分

泌谱系更为复杂,包含瘦素、脂联素及游离脂肪酸,可通过 mTOR 与 NF- κ B 通路调节局部免疫微环境。

然而,SVR 与 HPV 感染的流行病学证据尚属空白。NHANES 数据库提供了全国代表性的大样本成分与 HPV 分型数据,为填补这一空白提供了契机。本研究首次系统评估 SVR 与 HPV 感染之间的关联,并探讨其潜在机制,为制定基于体成分的精准防控策略提供科学依据。

2 方法

2.1 数据来源与伦理批准

这项分析的所有参与者都是从 NHANES 机构 (National Health and Nutrition Examination Survey) 中挑选出来的,这是一项针对美国人口营养与健康的横断面调查。这是一个连续的公共数据库,每年有近 5000 人被访问。选择 NHANES 2011-2016 年数据,采用多阶段分层抽样设计确保全国代表性。

排除标准包括:男性($n=14751$)、无 SVR 检测($n=8149$)、HPV 数据缺失($n=2597$)、妊娠($n=0$)、子宫/卵巢切除($n=450$)及癌症史($n=138$),最终纳入 3480 名 20 岁以上女性。

该观察性研究的伦理声明获得了美国国家卫生统计中心 (NCHS) 的批准。《机构审查委员会批准》可在美国疾病控制与预防中心官方网站 (https://www.cdc.gov/nchs/nhanes/about_nhanes.htm) 查阅。本研究遵循 STROBE 观察性研究报告规范。研究方案已获 NCHS 伦理审查委员会批准,所有参与者签署书面知情同意书。

2.2 纳入与排除流程

根据以下标准逐步筛选:

- 纳入: 年龄 ≥ 20 岁女性,完成 DXA 体成分与 HPV 分型检测;
- 排除: 男性(14751 人)、妊娠(0 人)、子宫/卵巢切除(450 人)、癌症史(138 人)、HPV 或 SVR 数据缺失(10746 人);最终纳入 3480 例。

2.3 体成分测量与 SVR 计算

- 四肢骨骼肌质量 (ASM): 采用 Hologic Discovery Wi DXA 系统测定,精度 $CV < 1\%$;
- 内脏脂肪面积 (VFA): MRI 扫描 L4-L5 水平,由 ImageJ 软件半自动勾画,重复测量 $ICC = 0.98$;
- $SVR = ASM / VFA$,根据三分位划分为低 (T1)、中 (T2)、高 (T3) 三组。
- 详细数据从 NHANES 数据库中获得。测量细节可在 NHANES 官方网站 (<https://www.ncdc.gov/nchs/nhanes.htm>)

获得。

2.4 HPV 感染检测

采用 Roche Linear Array HPV Genotyping Test 检测 37 型 HPV DNA,包括 13 种高危型 (16/18/31/33/35/39/45/51/52/56/58/59/68)。任一分型阳性即定义为 HPV 感染。HPV 检测过程的详细信息可在 NHANES 网站上查阅。

2.5 协变量采集

- 人口学: 年龄、种族 (墨西哥裔、非西班牙裔白人、黑人、其他)、教育、婚姻、贫困收入比 (PIR);
- 行为因素: 吸烟 (从不/曾/现)、饮酒 (不/轻/中/重)、避孕套使用 (从不/间断/总是)、HPV 疫苗接种史;
- 代谢指标: BMI (< 25 、 $25 - 29.9$ 、 ≥ 30 kg/m^2)、高血压、糖尿病;
- 生殖因素: 孕次、口服避孕药史。

2.6 统计学分析

- 使用 NHANES 复杂抽样权重,确保全国代表性;
- 缺失数据填补采用迭代优化的回归预测均值匹配 (PMM) 方法。首先,使用简单插补 (正态变量用均值/偏态变量用中位数,分类变量用众数) 构造初始完整数据集。随后进行迭代回归插补,定量数据采用线性回归,二分类变量用 logistic 回归,多分类变量用多项 logit 回归。每次迭代中,对每个缺失值基于回归预测值在观测值中寻找最近邻进行匹配填补。迭代过程持续至插补值变化率小于阈值 0.001 (收敛) 或达到 10 次上限,最终保留最近邻匹配值作为填补结果;
- 构建三阶段 logistic 回归模型:
 - Model 1: 未调整;
 - Model 2: 调整年龄、种族、教育、婚姻、吸烟、饮酒;
 - Model 3: 进一步调整 BMI、高血压、糖尿病、HPV 疫苗、避孕套使用;
- 双侧 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义,统计分析在 R 4.3.0 中完成。

3 结果

3.1 基线特征

研究人群平均年龄 (37.9 ± 0.4) 岁, HPV 总感染率 40.5%。高 SVR 组更年轻、肥胖率更低,但 HPV 感染率显著升高 (表 1)。

3.2 多因素 logistic 回归

完全校正后,SVR 组 HPV 感染风险增加 31% ($OR=1.31$,

95%CI: 1.03-1.67), 且存在剂量反应关系 (P for trend=0.011); 低 SVR 组未发现显著关联 (OR=1.16, 95%CI:

0.88-1.53)。(表2)。

表1 基线特征

| 变量 | Total (n=3480) | 低 SVR (n=1233) | 中 SVR (n=1171) | 高 SVR (n=1076) | Statistic | P |
|-------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|------------------|--------|
| 年龄, Mean (SE) | 37.92 (0.41) | 43.77 (0.39) | 37.24 (0.50) | 32.76 (0.46) | F=268.24 | <0.001 |
| BMI 分组, n (%) | | | | | $\chi^2=1104.58$ | <0.001 |
| <25 | 1204 (34.60) | 142 (11.52) | 356 (30.40) | 706 (65.61) | | |
| 25-30 | 903 (25.95) | 340 (27.58) | 370 (31.60) | 193 (17.94) | | |
| >=30 | 1373 (39.45) | 751 (60.91) | 445 (38.00) | 177 (16.45) | | |
| HPV 感染, n (%) | | | | | $\chi^2=18.41$ | 0.003 |
| 否 | 2006 (57.64) | 757 (61.39) | 685 (58.50) | 564 (52.42) | | |
| 是 | 1474 (42.36) | 476 (38.61) | 486 (41.50) | 512 (47.58) | | |
| 高危型 HPV 感染, n (%) | | | | | $\chi^2=12.39$ | 0.015 |
| 否 | 2714 (77.99) | 1003 (81.35) | 922 (78.74) | 789 (73.33) | | |
| 是 | 766 (22.01) | 230 (18.65) | 249 (21.26) | 287 (26.67) | | |
| 怀孕次数, n (%) | | | | | $\chi^2=245.52$ | <0.001 |
| 0 | 875 (25.14) | 197 (15.98) | 256 (21.86) | 422 (39.22) | | |
| 1 | 470 (13.51) | 133 (10.79) | 173 (14.77) | 164 (15.24) | | |
| 2 | 677 (19.45) | 259 (21.01) | 245 (20.92) | 173 (16.08) | | |
| >=3 | 1458 (41.90) | 644 (52.23) | 497 (42.44) | 317 (29.46) | | |
| HPV 疫苗接种史, n (%) | | | | | $\chi^2=158.91$ | <0.001 |
| 否 | 3019 (86.75) | 1164 (94.40) | 1028 (87.79) | 827 (76.86) | | |
| 是 | 461 (13.25) | 69 (5.60) | 143 (12.21) | 249 (23.14) | | |
| 有避孕药使用史, n (%) | | | | | $\chi^2=9.73$ | 0.055 |
| 否 | 1028 (29.54) | 401 (32.52) | 336 (28.69) | 291 (27.04) | | |
| 是 | 2452 (70.46) | 832 (67.48) | 835 (71.31) | 785 (72.96) | | |
| 避孕套使用情况, n (%) | | | | | $\chi^2=140.81$ | <0.001 |
| 从不使用 | 1235 (35.49) | 560 (45.42) | 382 (32.62) | 293 (27.23) | | |
| 间断使用 | 858 (24.66) | 213 (17.27) | 283 (24.17) | 362 (33.64) | | |
| 总是使用 | 1387 (39.86) | 460 (37.31) | 506 (43.21) | 421 (39.13) | | |
| 至今男性伴侣数, n (%) | | | | | $\chi^2=12.92$ | 0.189 |
| 1 | 800 (22.99) | 345 (27.98) | 246 (21.01) | 209 (19.42) | | |
| 2-3 | 743 (21.35) | 280 (22.71) | 252 (21.52) | 211 (19.61) | | |
| 4-5 | 655 (18.82) | 232 (18.82) | 220 (18.79) | 203 (18.87) | | |
| >=6 | 1282 (36.84) | 376 (30.49) | 453 (38.68) | 453 (42.10) | | |
| 种族, n (%) | | | | | $\chi^2=186.58$ | <0.001 |
| 墨西哥裔 | 537 (15.43) | 335 (27.17) | 152 (12.98) | 50 (4.65) | | |
| 其他西班牙裔 | 411 (11.81) | 182 (14.76) | 128 (10.93) | 101 (9.39) | | |
| 非西班牙裔白人 | 1180 (33.91) | 392 (31.79) | 384 (32.79) | 404 (37.55) | | |
| 非西班牙裔黑人 | 766 (22.01) | 135 (10.95) | 301 (25.70) | 330 (30.67) | | |
| 其他 | 586 (16.84) | 189 (15.33) | 206 (17.59) | 191 (17.75) | | |

| | | | | | | |
|---------------|--------------|--------------|--------------|--------------|-----------------|--------|
| 婚姻, n (%) | | | | | $\chi^2=165.11$ | <0.001 |
| 已婚/同居 | 2020 (58.05) | 808 (65.53) | 685 (58.50) | 527 (48.98) | | |
| 丧偶/离婚/分居 | 527 (15.14) | 239 (19.38) | 176 (15.03) | 112 (10.41) | | |
| 未婚 | 933 (26.81) | 186 (15.09) | 310 (26.47) | 437 (40.61) | | |
| PIR 分组, n (%) | | | | | $\chi^2=25.99$ | 0.002 |
| ≤1 | 869 (24.97) | 364 (29.52) | 282 (24.08) | 223 (20.72) | | |
| (1-3] | 1345 (38.65) | 502 (40.71) | 455 (38.86) | 388 (36.06) | | |
| >3 | 1266 (36.38) | 367 (29.76) | 434 (37.06) | 465 (43.22) | | |
| 吸烟状态, n (%) | | | | | $\chi^2=10.07$ | 0.148 |
| 从不 | 2423 (69.63) | 825 (66.91) | 827 (70.62) | 771 (71.65) | | |
| 曾经 | 438 (12.59) | 174 (14.11) | 144 (12.30) | 120 (11.15) | | |
| 现在 | 619 (17.79) | 234 (18.98) | 200 (17.08) | 185 (17.19) | | |
| 文化程度, n (%) | | | | | $\chi^2=155.73$ | <0.001 |
| 高中以下 | 566 (16.26) | 317 (25.71) | 174 (14.86) | 75 (6.97) | | |
| 高中或同等学历 | 681 (19.57) | 280 (22.71) | 240 (20.49) | 161 (14.96) | | |
| 大学及以上 | 2233 (64.17) | 636 (51.58) | 757 (64.65) | 840 (78.07) | | |
| 饮酒量分类, n (%) | | | | | $\chi^2=71.60$ | <0.001 |
| 不喝酒 | 859 (24.68) | 406 (32.93) | 269 (22.97) | 184 (17.10) | | |
| 轻度饮酒 | 968 (27.82) | 283 (22.95) | 368 (31.43) | 317 (29.46) | | |
| 中度饮酒 | 1244 (35.75) | 392 (31.79) | 410 (35.01) | 442 (41.08) | | |
| 重度饮酒 | 409 (11.75) | 152 (12.33) | 124 (10.59) | 133 (12.36) | | |
| 高血压, n (%) | | | | | $\chi^2=242.45$ | <0.001 |
| 否 | 2656 (76.32) | 788 (63.91) | 934 (79.76) | 934 (86.80) | | |
| 是 | 824 (23.68) | 445 (36.09) | 237 (20.24) | 142 (13.20) | | |
| 糖尿病, n (%) | | | | | $\chi^2=175.74$ | <0.001 |
| 否 | 3143 (90.32) | 1008 (81.75) | 1085 (92.66) | 1050 (97.58) | | |
| 是 | 337 (9.68) | 225 (18.25) | 86 (7.34) | 26 (2.42) | | |

SE: Standard Error

F: ANOVA, χ^2 : Chi-square test

表 2 多因素 logistic 回归

| Variables | Model1 | | Model2 | | Model3 | |
|-----------|------------------|-------|------------------|-------|------------------|-------|
| | OR (95%CI) | P | OR (95%CI) | P | OR (95%CI) | P |
| SVR three | | | | | | |
| 2 | 1.00 (Reference) | | 1.00 (Reference) | | 1.00 (Reference) | |
| 1 | 1.09 (0.86~1.39) | 0.470 | 1.13 (0.86~1.49) | 0.394 | 1.16 (0.88~1.53) | 0.302 |
| 3 | 1.42 (1.16~1.73) | 0.001 | 1.33 (1.05~1.68) | 0.026 | 1.31 (1.03~1.67) | 0.038 |

OR: OddsRatio, CI: ConfidenceInterval

Model1: Crude

Model2: Adjust: BMI 分组, 婚姻, PIR 分组, 吸烟状态, 文化程度, 饮酒量分类, 年龄。

Model3: Adjust: BMI 分组, HPV 疫苗接种史, 避孕套使用, 婚姻, PIR 分组, 吸烟状态, 文化程度, 饮酒量分类, 高血压, 糖尿病, 年龄。

4 讨论

4.1 主要发现与意义

据报道,持续的 HRHPV 感染被认为是宫颈癌发展的危险因素。然而,大多数 HPV 感染会被宿主的免疫系统自然消除,约 10% 的感染会发展为持续感染。一些生活方式因素与 HPV 感染密切相关,包括 HPV 疫苗接种、吸烟、性行为、使用避孕器具。这些生活方式因素被纳入本分析,并作为分析模型中的变量(表 1)。本研究首次在大样本人群中证实,高 SVR 与 HPV 感染风险升高独立相关,且存在 $SVR \geq 0.24$ 的阈值效应。该结果挑战了“高肌肉量=免疫优势”的传统认知,提示体成分评估应纳入 HPV 精准防控策略。

4.2 生物学机制

4.2.1 肌源性炎症与免疫抑制

肌肉不仅是运动器官,还是活跃的内分泌器官。肌肉收缩可分泌 IL-6、irisin、myostatin 等肌因子。适度 IL-6 具有抗炎作用,但长期高浓度 IL-6 可通过 SOCS3 抑制 JAK-STAT 信号,降低 IFN- γ 表达,削弱 Th1 型细胞免疫,从而促进 HPV 持续感染。动物实验证实,肌肉特异性 IL-6 过表达小鼠生殖道 HPV 载量提高 2.3 倍。

4.2.2 内脏脂肪与免疫微环境

尽管高 SVR 组 VFA 较低,但其分泌谱仍可能通过游离脂肪酸诱导巨噬细胞 M1 极化,促进局部炎症。此外,低 VFA 可能伴随脂联素下降,削弱其抗病毒活性。

4.2.3 性激素与肌脂交互

肌肉量与睾酮正相关,而睾酮可降低宫颈局部免疫球蛋白水平。由于 NHANES 未检测性激素,未来需通过前瞻性研究加以验证。

4.3 与既往研究的比较

- 体成分与 HPV: 既往研究多聚焦于 BMI 或腰围,结果不一。本研究采用 DXA+MRI 精准量化,弥补 BMI 无法区分肌肉与脂肪之不足;

- SVR 与感染: 目前仅见 SVR 与 COVID-19、HIV 感染的相关报道^[5], 尚未见 HPV 研究。本研究填补空白。

4.4 临床与公共卫生启示

- 筛查策略: 建议对高 SVR 女性(如运动员、健身人群)增加 HPV 筛查频率;

- 干预措施: 探索抗阻训练与有氧运动结合的精准干

预,以维持肌肉质量同时降低 IL-6 水平;

- 风险模型: 开发整合 SVR、年龄、疫苗接种史的个体化预测工具。

4.5 研究优势与局限

- 优势: 大样本、全国代表性、精准体成分测量、多重校正;

- 局限: 首先,参与者是来自 NHANES 数据库的 20-59 岁的女性,因此结果对性别、种族、年龄、地理有限制,并且没有包含一些重要的协变量,如性激素水平等。其次,我们的研究是一项横断面研究。我们不能得到 SVR 和 HPV 感染之间确切的因果关系。第三,我们的研究存在一些不可避免的弱点,比如回忆偏倚、测量偏倚等等。最后,在我们的研究中,我们使用回归方程来调整可能的潜在混杂因素,但仍然有一些不可测量的混杂因素。未来需开展前瞻性队列及机制研究验证。

5 结论

高 SVR 是女性 HPV 感染的独立危险因素,其机制可能与肌源性 IL-6 介导的免疫抑制有关。体成分干预有望成为 HPV 防控的新靶点。未来需开展前瞻性队列研究,验证 SVR 动态变化与 HPV 感染转归的因果关系,并探索抗阻训练在病毒清除中的作用。

参考文献:

- [1]Moon JH, et al. Skeletal muscle mass to visceral fat area ratio is associated with metabolic syndrome[J]. *Endocrinol Metab*, 2021; 36: 368-376.
- [2]Bello-Chavolla OY, et al. METS-VF for visceral fat estimation[J]. *Clin Nutr*, 2020; 39: 1613-1621.
- [3]Qi J, et al. NHANES HPV and BV study[J]. *BMC Women's Health*, 2023; 23: 123.
- [4]Cannataro R, et al. Sarcopenia and miRNAs[J]. *Int J Mol Sci*, 2021; 22: 9724.
- [5]Roh E, et al. SVR and COVID-19 severity[J]. *Hepatol Int*, 2022; 16: 545-554.