DOI:10.16016/j.1000-5404.202103205

未切除子宫者阴道上皮内瘤变与高危型 HPV、液基细胞学及宫颈病变的相关性分析

王晓丹,钱睿亚 100026 北京,首都医科大学附属北京妇产医院妇科

[摘要] **目的** 探讨未切除子宫者阴道上皮内瘤变(vaginal intraepithelial neoplasia,VaIN)的检出情况、与高危型人乳头瘤病毒(human papillomavirus,HPV)及宫颈病变的相关性、液基细胞学在筛查 VaIN 中的作用及改进建议。**方法** 回顾性分析 2019 年 6 月至 2020 年 7 月于本科门诊行阴道镜检查的 3 084 例患者中未行子宫切除术的 96 例 VaIN 患者的临床资料,统计 VaIN 的检出率、发病年龄、高危型 HPV 的感染情况、与宫颈病变的关系及液基细胞学在 VaIN 中的预测价值。**结果** VaIN 的检出率为 3.11%(96/3 084),96 例中高级别 VaIN 者占 24 例(25.0%),低级别 VaIN 者占 72 例(75.0%)。感染两种及以上 HPV 高危亚型的患者发生高级别 VaIN 的机率较感染单一型别者高($P=0.019$)。是否合并宫颈病变与是否存在阴道壁高级别病变无相关性($P=0.904$),细胞学检查结果在高级别 VaIN 及低级别 VaIN 组间差异无统计学意义($P=0.264$)。**结论** 在未行子宫切除的人群中,感染两种及以上 HPV 高危亚型的患者发生高级别 VaIN 的概率升高。是否合并宫颈病变与阴道壁病变的病变级别无相关性。对 VaIN 高危人群,可有针对性地单独对阴道壁进行细胞学采样。

[关键词] 阴道上皮内瘤变;宫颈病变;人乳头瘤病毒;液基细胞学

[中图法分类号] R181.32; R730.23; R737.33 [文献标志码] A

Correlation of vaginal intraepithelial neoplasia with high-risk HPV, liquid-based cytology and cervical lesions in patients without hysterectomy

WANG Xiaodan, QIAN Ruiya Department of Gynecology, Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital, Capital Medical University, Beijing, 100026, China

[**Abstract**] **Objective** To investigate the detection rate of vaginal intraepithelial neoplasia (VaIN) in women without hysterectomy, and explore its correlation with high-risk types of human papillomavirus (HPV) and cervical lesions, and the role and suggestions of liquid-based cytology in screening VaIN. **Methods** The clinical data of 96 VaIN patients who did not have hysterectomy history selected from 3 084 patients undergoing colposcopy in our department from June 2019 to July 2020 were collected and retrospectively analyzed. The detection rate, onset age, type of susceptible HPV, the relationship between HPV and cervical lesions and the predictive value of liquid-based cytology in VaIN were analyzed. **Results** The detection rate of VaIN in people without hysterectomy was 3.11% (96/3 084), in which, 24 cases (25.0%) of high-grade VaIN and 72 cases (75.0%) of low-grade VaIN were found. The patients infected with 2 or more high-risk HPV subtypes had a higher incidence of high-grade VaIN than those infected with only 1 type ($P=0.019$). There was no correlation between cervical intraepithelial neoplasia and the presence of high-grade vaginal intraepithelial neoplasia ($P=0.904$). No difference in cytological results was seen between high-grade and low-grade VaIN groups ($P=0.264$). **Conclusion** The patients without hysterectomy

[通信作者] 钱睿亚,E-mail:qry1262@ccmu.edu.cn

1000-5404/Copyright © 2021, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循 CC BY 许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

with the infection of 2 or more sub-types of high-risk HPV have a higher risk of high-grade VaIN compared to those infected by only 1 high-risk sub-type. There is no relationship between cervical lesions and different grades of VaIN. For the high-risk population of VaIN, cytological sampling of vaginal wall can be carried out separately and specifically.

[**Key words**] vaginal intraepithelial neoplasia; cervical lesions; human papillomavirus; liquid-based cytology

Corresponding author: QIAN Ruiya, E-mail: qry1262@ccmu.edu.cn

阴道上皮内瘤变(vaginal intraepithelial neoplasia, VaIN)是局限于阴道上皮内不同程度的不典型增生性改变,如不治疗,约10%的高级别VaIN会进展为阴道浸润癌[1]。2003年世界卫生组织第3版《乳腺及女性生殖器官肿瘤病理学和遗传学分类》中,根据病变累及阴道上皮的深度,采用三级分类法,将VaIN分为累及上皮的下1/3的VaINⅠ、累及上皮中下2/3的VaINⅡ及累及上皮下2/3至全层的VaINⅢ[2]。2014年,国际癌症研究机构在WHO第4版《女性生殖器官肿瘤分类》中对VaIN采用低级别鳞状上皮内病变(low-grade squamous intraepithelial lesion,LSIL)和高级别鳞状上皮内病变(high-grade squamous intraepithelial lesion,HSIL)两分法,LSIL同义词包括VaINⅠ、轻度鳞状上皮异型增生,非典型挖空细胞及扁平湿疣;HSIL包括VaINⅡ或中度鳞状上皮异型增生、VaINⅢ或重度鳞状上皮异常增生和原位鳞状细胞癌[3]。既往研究认为其发病率较低,为(0.2~0.3)/10万,约占女性下生殖道上皮内瘤变的0.4%[4]。但根据复旦大学附属妇产科医院2013-2015年的临床资料,VaIN的检出率逐年大幅递增,分别为0.5%(123/22 473)、1.4%(324/22 643)和2.9%(757/25 817),该院VaIN总患者数占下生殖道上皮内瘤变中的比率也逐年增高,上述3年的比率分别为8.09%(372/4 598)、12.45%(717/5 760)和13.08%(834/6 374)[5],均显著高于国外报道。VaIN的发生被认为与子宫颈癌及子宫颈上皮内瘤变(cervial intraepithelial neoplasia, CIN)病史密切相关[6],因子宫颈癌和子宫颈上皮内瘤变行子宫切除的患者,其发病风险显著增加[7]。随着阴道镜技术的提高,我们发现未行子宫切除的患者行阴道镜检查时常常能够发现阴道壁的病变,本研究对经病理证实为VaIN且未切除子宫的96例患者进行回顾性分析,旨在了解未切除子宫的女性VaIN的检出情况、发病年龄、高危型HPV的感染情况、与宫颈病变的关系及液基细胞学在VaIN中的预测价值。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取2019年6月至2020年7月在本科门诊手术室行阴道镜检查的3 084例女性患者作为研究对象,筛选其中未切除子宫且经病理证实为VaIN的患者96例进行分析。患者年龄21~67(40.4±7.7)岁。

纳入标准:①非经期、非妊娠期;②未行子宫全切除术者;③患者阴道镜检查术前1~6个月内于我院行液基细胞学检查及高危型HPV检测,并具有阴道镜检查的指征[8-13]。

排除标准:①合并有其他妇科良恶性疾病的患者,包括异常子宫出血、子宫内膜癌、卵巢良恶性肿瘤等;②组织学病理检查结果证实同时合并有宫颈癌、阴道癌者;③患有免疫系统疾病,长期口服免疫抑制剂者。

本研究经首都医科大学附属北京妇产医院伦理委员会讨论并获得同意(2019-KY-079-02),所有纳入者知情并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 细胞学检查方法 采用液基薄层细胞检测系统检测所收集的宫颈细胞并进行细胞学分类诊断。取样器为美国豪洛捷公司(Hologic Inc)指定、宁波华莱斯医疗器械有限公司生产的一次性使用宫颈采样拭子。将刷头在装有细胞固定液的保存瓶中进行漂洗,使细胞转移到保存液瓶中。保存液瓶统一送本院病理科,通过离心转移至玻片上,将玻片进行染色制片固定,于显微镜下进行观察诊断。

1.2.2 高危型HPV分型及检测 采集方法同细胞学检查,将样本转移至保存液中。将保存液瓶放入全自动HPV检测机,使用美国豪洛捷公司的Aptima HPV16/18/45 Genotype(AHPV GT)试剂盒,通过杂交捕获2代法检测其mRNA以确定HPV基因亚型。Aptima HPV是基于E6、E7 mRNA的新一代HPV检测技术,能直接检测出基于HPV的2个致癌基因E6、E7

mRNA,降低了传统 HPV DNA 检测对于一过性 HPV 感染的检出率,识别出真正有癌变风险的 HPV 感染。Aptima HPV 技术是获得美国 FDA 批准的第一个 HPV mRNA 检测技术,该技术于 2012 年正式获批并开始投入使用。该技术有两种检测试剂盒,分别是 Aptima HPV(AHPV)和 Aptima HPV16/18/45 Genotype(AHPV GT),后者能对前者阳性结果进行分型检测。该方法共检测 16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、66、68 这 14 种高危 HPV 亚型。检测结果分为 HPV16 型阳性/阴性、HPV18/45 型阳性/阴性(18 型或 45 型,其中一型或二者均阳性,报告结果为阳性)、除 16/18/45 型别之外的其余 11 种型别未单独分型检测,统一归为 HR-HPV(High Risk-HPV)阳性/阴性。

1.2.3 阴道镜检查 窥阴器充分暴露子宫颈及阴道穹窿、阴道壁,使用德国莱斯康(Leisegan)公司生产的 3ML LED 光电一体阴道镜,先用生理盐水棉球湿敷子宫颈,擦去宫颈表面黏液及分泌物,再以 7.5 倍低倍镜观察子宫颈、阴道壁,然后在 15 倍高倍镜下使用绿光观察宫颈表面有无不典型血管。以 5%冰醋酸涂布子宫颈、阴道壁 1 min,动态观察子宫颈上皮、阴道上皮在醋酸作用下的颜色变化,观察宫颈及阴道上皮结构情况,评估病变程度。检查完阴道穹隆后,重新涂布醋酸,以检查阴道中段和近端的阴道壁。以卢戈氏溶液涂布子宫颈及阴道壁,观察子宫颈、阴道壁被覆上皮的碘染色情况,结合生理盐水、冰醋酸及碘染色下的子宫颈、阴道壁上皮的变化做出阴道镜印象的评估,根据评估印象,有针对性地对子宫颈、阴道壁可疑病变区域进行活检,必要时行子宫颈管内膜搔刮术(ECC)。阴道镜图像分类及描述参照《现代阴道镜学》(第 3 版)[14]。所有阴道镜检查由同 1 名医师完成,该医师具备中级职称,从事阴道镜专职工作 3 年,并接受过阴道镜系统培训。

1.2.4 病理结果判读 所有患者阴道镜定位活检所取组织由本院病理科医师固定、包埋、制片、HE 染色后判读,判读标准均参照 2014 年《第 4 版 WHO 女性生殖器官肿瘤组织学分类》[15]。以活检组织中级别最高的病理诊断作为最终病理诊断。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 22.0 统计软件进行数据分析,计数资料以例数和率(构成比)表示,两组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验;等级资料以例数和构成比表示,两组间比较采用秩和检验;计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验。检验水准:$\alpha=0.05$。

2 结果

2.1 VaIN 的检出率分析

3 084 例行阴道镜检查的患者中,未行子宫切除术且经阴道镜检查并经病理证实为 VaIN 者 96 例,VaIN 的检出率为 3.11%(96/3 084),96 例中,高级别 VaIN 者占 24 例(25.0%),低级别 VaIN 者占 72 例(75.0%)。

2.2 患者年龄及是否绝经情况

96 例患者年龄(40.4±12.7)岁,其中 VaIN Ⅰ型患者 72 例,年龄(38.9±11.3)岁,VaIN Ⅱ型及Ⅲ型患者 24 例,年龄(41.8±13.5)岁,两组患者年龄差异无统计学意义($t=1.026$,$P=0.307$)。VaIN Ⅰ型患者绝经的比例为 23.6%,VaIN Ⅱ型及Ⅲ型患者绝经的比例为 29.2%,两组患者绝经的比例差异无统计学意义($\chi^2=0.296$,$P=0.586$,表 1)。

表 1 不同病变级别 VaIN 患者年龄、绝经情况[$\bar{x}\pm s$,例(%)]

指标	VaIN Ⅰ型组($n=72$)	VaIN Ⅱ/Ⅲ型组($n=24$)	t/χ^2 值	P 值
年龄/岁	38.9±11.3	41.8±13.5	1.026	0.307
绝经	17(23.6)	7(29.2)	0.296	0.586

2.3 感染 HPV 的种类

72 例 VaIN Ⅰ型患者,单纯感染 HPV16 型或 18/45 型或 HR 型 43 例,感染 HPV16 型合并 HR 型、感染 HPV18/45 型合并 HR 型及感染 HPV16 型和 HPV18/45 型者 23 例,6 例为 HPV 高危型阴性;24 例 VaIN Ⅱ及Ⅲ患者,上述前两类数据分别为 9 例及 15 例。经秩和检验,VaIN Ⅱ及Ⅲ型患者感染两种型别 HPV 者的比例显著高于 VaIN Ⅰ型患者($Z=2.790$,$P=0.005$)。23 例感染两种及以上高危型别 HPV 的 VaIN Ⅰ型患者中,感染 HR 合并 HPV16 型者 16 例,感染 HR 合并 HPV18/45 型者 6 例;15 例感染两种及以上高危型别 HPV 的 VaIN Ⅱ及Ⅲ型患者中,感染 HR 合并 HPV16 型者 10 例,感染 HR 合并 HPV18/45 型者 4 例。经秩和检验,两组感染 HR 同时合并感染 HPV16、18/45 型的比例无显著差异($Z=0.220$,$P=0.826$,表 2)。

表 2 不同病变级别 VaIN 患者感染 HPV 高危型别情况[例(%)]

组别	n	感染 HPV 高危型别			HR 合并感染		
		阴性	感染一型	感染两型及以上	16 型	18/45 型	16 及 18/45 型
VaIN Ⅰ型组	72	6(8.3)	43(59.7)	23(32.0)	16(69.6)	6(26.1)	1(4.3)
VaIN Ⅱ/Ⅲ型组	24	0(0.0)	9(37.5)	15(62.5)	10(66.6)	4(26.7)	1(6.7)
Z 值			2.790			0.220	
P 值			0.005			0.826	

2.4 合并宫颈病变情况

72 例 VaIN Ⅰ型患者中合并宫颈病变者 43 例(59.7%),24 例 VaIN Ⅱ型及 VaIN Ⅲ型患者中合并宫颈病变者 14 例(58.3%),两组患者合并宫颈病变的比例差异无统计学意义($\chi^2=0.014$,$P=0.904$)。43 例合并宫颈病变的 VaIN Ⅰ型患者中合并 LSIL 者 33 例,合并 HSIL 者 10 例;14 例合并宫颈病变的 VaIN Ⅱ型及Ⅲ型患者中,合并 LSIL 者 11 例,合并 HSIL 者 3 例。两组比较差异无统计学意义(Fisher 精确检验 $P=1.000$,表 3)。

表 3 VaIN 患者合并宫颈病变情况[例(%)]

组别	n	合并宫颈病变	合并宫颈病变类型	
			LSIL	HSIL
VaIN Ⅰ型组	72	43(59.7)	33(76.7)	10(23.3)
VaIN Ⅱ/Ⅲ型组	24	14(58.3)	11(78.6)	3(21.4)
χ^2 值		0.014		
P 值		0.904	1.000	

2.5 未合并宫颈病变的单纯 VaIN 患者液基细胞学检查情况

阴道镜检查术前细胞学检查结果提示异常,阴道镜检查术中未发现宫颈异常,却发现阴道壁病变,阴道镜术后宫颈组织学检查结果无异常,阴道壁组织学检查结果证实为 VaIN,此种情况称之为单纯 VaIN。

29 例单纯 VaIN Ⅰ患者,阴道镜术前细胞学检查结果均未提示不除外高级别鳞状上皮内病变的不典型鳞状上皮细胞(atypical squamous cells cannot exclude high grade squamous intraepithelial lesion, ASC-H)及 HSIL,其中 10 例细胞学检查结果为未见上皮内病变或恶性病变(negative for intraepithelial lesion and malignancy, NILM),5 例提示未明确诊断意义的不典型鳞状上皮细胞(atypical squamous cell of undermined signification, ASCUS),14 例提示 LSIL。10 例单纯性 VaIN Ⅱ型及Ⅲ型患者,阴道镜术前细胞学检查结果也均未提示高级别病变(ASC-H 及 HSIL),其中 6 例细胞学为 NILM,2 例提示 ASCUS,2 例提示 LSIL。两组间比较差异无统计学意义($P=0.264$,表 4)。

3 讨论

VaIN 通常无明显的临床症状,仅少许患者出现阴道分泌物增多、接触性出血、阴道不规则出血等症状。BEREK 等[16]的研究发现:VaIN 患者中,只有约 5%患者出现不规则阴道出血及反复阴道排液的症状,其余患者均无任何不适。妇科检查肉眼观绝大多数阴道外观正常,仅部分患者阴道局部黏膜呈充血状,绝大多数病变位于阴道上 1/3 处,尤其是阴道穹窿部,病变隐匿[17]。仅依据临床症状和妇科检查,容易漏诊 VaIN。

阴道镜采用冷光源,是一种放大镜式的光学窥镜,可将被观察的局部放大 5~40 倍,观察外阴、阴道和宫颈上皮结构及血管形态变化,评估病变程度。VaIN 病灶涂醋酸后在阴道镜下通常表现为白色上皮、细点状突起,低级别鳞状上皮内病变醋白上皮较薄,边界欠清,高级别鳞状上皮内病变醋白上皮厚且致密,可呈乳白色,边界清晰,醋白反应消退后,阴道镜高倍镜下可见点状血管甚至镶嵌改变。因阴道壁呈皱褶状、其表面积较宫颈大、部分区域隐藏在窥阴器之下或隐藏在阴道壁皱褶之中,其顶端的阴道穹隆与子宫直肠窝相邻部位位置深在,完全暴露清楚较困难,有时微小的阴道壁病变可能因涂醋酸后病变不明显而被忽略,但在

表 4 单纯 VaIN 患者液基细胞学检查结果[例(%)]

组别	n	NILM	ASCUS	LSIL	χ^2 值	*P* 值
VaIN Ⅰ型组	29	10(34.5)	5(17.2)	14(48.3)	2.661	0.264
VaIN Ⅱ/Ⅲ型组	10	6(60.0)	2(20.0)	2(20.0)		

应用卢戈碘溶液后,病变区域因碘不着色而变得清晰可见,故碘实验在诊断阴道上皮内瘤变中起重要的作用[14]。

VaIN 的病因至今尚未明确,文献报道其发病的主要危险因素包括 HPV 病毒感染、合并宫颈疾病、绝经状态、子宫切除手术史、免疫抑制状态、放射治疗史等。

VaIN 的平均发病年龄为 35~58 岁,较 CIN 的发病年龄约大 10 岁[18-19]。随着年龄的增加,VaIN 的级别也随之升高[20],可能是由于年龄的增加,阴道上皮菲薄,容易造成损伤或被不良因素影响所致。绝经是 VaIN 的高危因素,绝经后女性是绝经前女性的 2.09 倍[7],绝经后女性雌激素缺乏导致的阴道黏膜变薄、局部抵抗力下降可能是导致发生阴道壁病变的原因。本研究结果显示:在年龄及是否绝经情况的比较中,阴道壁高级别病变组与低级别病变组差异无统计学意义,这可能与本研究样本数较少有关,但也从另一方面说明了本研究中两组患者的年龄分布是相匹配的,所选定的两组之间具有可比性,不存在年龄上的偏倚。

有研究通过多因素分析发现:HPV 感染是 VaIN 发生和预后的独立危险因素,持续高危型 HPV 感染被认为是发展成高级别 VaIN 的必要条件。TSIMPLSKI 等[21]对经病理学确诊为 VaIN 的患者进行 HPV 检测发现:70%的患者感染了高危型 HPV,30%者感染了低危型 HPV;对高级别 VaIN 的研究发现其往往发生了多种 HPV 亚型的混合感染。HUI 等[22]报道 HPV 感染常引起下生殖道的多部位的病变(病变可同时或先后发生),在持续感染高危型 HPV 的 VaIN Ⅱ型及Ⅲ型患者中,即使经过治疗,其高级别 VaIN 仍有着较高的复发率[23]。阴道的 HPV 感染很常见,阴道的湿润环境、表面的皱褶以及阴道表面的黏膜让 HPV 很容易获取附着和表达的适宜条件。本研究结果表明:感染两种及以上 HPV 高危亚型的患者发生阴道高级别病变的概率较单纯感染一种 HPV 高危亚型的患者高。在感染两种及以上 HPV 高危亚型的患者中,将感染其他高危亚型 HPV 合并 16 型与合并 18/45 型的两组进行比较,二者阴道高级别病变的发病情况无差异。这说明多种型别 HPV 高危亚型的共同作用可能最终导致了高级别 VaIN 的发病,但由 HPV16 型及 HPV18/45 型导致的高级别 VaIN 的发病情况二者差异无统计学意义。

很多学者认为:VaIN 常与 CIN 并存,且两者病变级别常呈一致性变化[24]。但本研究中,阴道 HSIL 组与阴道 LSIL 组在是否合并宫颈病变中,二者差异无统计学意义。且阴道 HSIL 者反而合并宫颈 LSIL 者较合并宫颈 HSIL 者多,未体现出 VaIN 病变级别与 CIN 呈一致性变化,与既往文献不符,可能与本研究的样本量较少有关。且本研究所选取人群为未行子宫切除术者,该人群宫颈病变程度多较轻或无宫颈病变,96 例研究对象中,有 39 例(40.6%)为未合并宫颈病变的单纯 VaIN 患者,57 例(59.4%)合并宫颈病变的 VaIN 患者中合并宫颈 LSIL 者 44 例(77.2%),合并宫颈 HSIL 者 13 例(22.8%)。既往文献报道多为对 CIN 及宫颈癌患者合并 VaIN 的研究,故与既往文献报道不符可能与本研究所选取人群的特殊性有一定关系。

本研究中,29 例单纯 VaIN Ⅰ型组与 10 例单纯 VaIN Ⅱ型及Ⅲ型组比较,VaIN 的病变程度与细胞学诊断结果无相关性。即虽然细胞学在子宫颈上皮内瘤变中有着较高的特异性,但在单纯阴道上皮内瘤变的诊断中,其特异性并无差异。且在 10 例单纯 VaIN Ⅱ型及Ⅲ型患者中,阴道镜术前细胞学检查结果中,竟无 1 例提示 ASC-H 或 HSIL。说明了用于常规筛查的细胞学检查对单纯阴道高级别鳞状上皮内病变并不具有提示意义,相对高危型 HPV 检测而言,其细胞学检查敏感性及阴性预测值均较低。这很大程度上与目前细胞学的取样方法密切相关。目前的细胞学取材仪器,均是使用宫颈采样拭子采集子宫颈细胞样本,临床医师取材时,没有有意识地对阴道壁上皮进行采样,对阴道壁上皮的采样不充分甚至采不到样本,导致了其在阴道上皮内瘤变中,尤其是在需要积极治疗的阴道高级别鳞状上皮内病变中的低敏感性及低阴性预测值。单纯 VaIN 者在行阴道镜检查时,往往由于病变隐匿而被忽略导致漏诊,这种情况在阴道镜初学者中更为常见。近年来,VaIN 的检出率逐年大幅递增,VaIN 总患者数占下生殖道上皮内瘤变中的比率也逐年增高,虽然阴道癌是一种罕见的下生殖道癌,不建议进行常规筛查[25],但是对于高危患者,如果有专门针对阴道壁上皮细胞采样的细胞学检查结果作为指示,可能会提示阴道镜术者在检查中更多地关注阴道壁的情况,容易发现阴道壁的隐匿的病变。目前,国内有医院对女性下生殖道的不同部位分别进行细胞学及 HPV 的检查,包括宫颈、阴道、外阴、肛周,但使用的取样器均为采集子宫颈样本的器材。该取样器刷头专门针对宫颈设计,刷毛长短不一,对于皱褶较多、暴露时往往会被窥阴器部分遮挡的阴道壁来说并不十分适合。故笔

者认为,可设计并使用一种类似牙刷似的或其他形状的专门针对阴道壁、外阴及肛周上皮细胞的采样拭子,在刷取宫颈样本的同时或之后,根据患者具体情况有针对性地对阴道壁、外阴或肛周进行细胞学及 HPV 采样,以尽可能地提高细胞学检查对单纯阴道壁病变以及单纯外阴或肛周病变的特异性及敏感性,从而尽量降低下生殖道病变的漏诊率,真正做到早发现、早治疗。

参考文献:

[1] SOPRACORDEVOLE F, DE PIERO G, CLEMENTE N, *et al*. Vaginal intraepithelial neoplasia: histopathological upgrading of lesions and evidence of occult vaginal cancer[J]. J Low Genit Tract Dis, 2016, 20(1): 70-74. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000150.

[2] TAVASSOLI F A, DEVILEE P. World Health Organization Classification of tumours of the breast and female genital organs[M]. Oxford : Oxford University Press, 2003. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2004.02026.x.

[3] KURMAN R J, CARCANGIU M L, HERRINGTON C S, *et al*. WHO classification of tumours of female reproductive organs [M]. 4th ed. Lyon: IARC Press, 2014: 228-253.

[4] HODEIB M, COHEN J G, MEHTA S, *et al*. Recurrence and risk of progression to lower genital tract malignancy in women with high grade VAIN[J]. Gynecol Oncol, 2016, 141(3): 507-510. DOI: 10.1016/j.ygyno.2016.03.033.

[5] 丛青, 汪清, 高蜀君, 等. 2013-2015 年阴道镜下阴道上皮内瘤变检出率的变化趋势[J]. 中华妇产科杂志, 2017, 52(4): 239-243. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-567X.2017.04.005.
CONG Q, WANG Q, GAO S J, *et al*. Detection trend of vaginal intraepithelial neoplasia diagnosed by colposcopy guided biopsy from 2013 to 2015[J]. Chin J Obstet Gynecol, 2017, 52(4): 239-243. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529- 567X.2017.04.005.

[6] GURUMURTHY M, LEESON S, TIDY J, *et al*. UK national survey of the management of vaginal intraepithelial neoplasia [J]. J Obstet Gynaecol, 2020, 40(5): 694-698. DOI: 10.1080/01443615.2019.1652887.

[7] LI H, GUO Y L, ZHANG J X, *et al*. Risk factors for the development of vaginal intraepithelial neoplasia[J]. Chin Med J, 2012, 125(7): 1219-1223.

[8] 魏丽慧, 沈丹华, 赵方辉, 等. 中国子宫颈癌筛查及异常管理相关问题专家共识(二)[J]. 中国妇产科临床杂志, 2017, 18: 286. DOI: 10.13390/j.issn.1672-1861.2017.03.041.
WEI L H, SHEN D H, ZHAO F H, *et al*. The second part of expert consensus on cervical cancer screening and abnormal management in China [J]. Chin J Clin Obstetrics Gynecol, 2017, 18: 286. DOI: 10.13390/j.issn.1672-1861.2017.03.041.

[9] 王临虹, 魏丽惠. 妇女常见病筛查技术指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013.
WANG L H, WEI L H. Guidelines for screening technology in common diseases of women [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2013.

[10] 魏丽惠, 吴久玲. 子宫颈癌检查质量保障及质量控制指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015.
WEI L H, WU J L. Guidelines for quality assurance and quality control in cervical cancer screening technology [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2015.

[11] WHO guidelines for screening and treatment of precancerous lesions for cervical cancer prevention. [EB/OL]. [2016-03-27]. https://www.who.int/reproductivehealth/publications/cancers/screening_and_treatment_of_precancerous_lesions/en/.

[12] MAYEAUX J, THOMAS C. Modern colposcopy textbook & atlas[M]. 3rd ed, Alphen aan den Rijn: Wolters Kluwer, 2014.

[13] Colposcopy and programme management guidelines for the NHS cervical screening programme. [EB/OL]. [2016-03-14].

[14] 魏丽惠, 赵昀. 现代阴道镜学(第 3 版)[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2016: 164-249, 428.
WEI L H, ZHAO J. Modern colposcopy textbook & atlas, 3rd ed [M]. Beijin: Peking University Medical Press, 2016: 164-249, 428.

[15] 石一复.《第 4 版 WHO 女性生殖器官肿瘤组织学分类》解读[J]. 国际妇产科学杂志, 2014, 41(6): 697-704. DOI: 10.3969/j.issn.1674-1870.2014.06.033.
SHI Y F. Interpretation of WHO classification of tumours of female reproductive organs, 4th edition [J]. J Int Obstet Gynecol, 2014, 41(6): 697-704. DOI: 10.3969/j.issn.1674-1870.2014.06.033.

[16] BEREK J S, HACKER N F. Berek & Hacker's gynecologic oncology [M]. 5th ed. Philadephia: Lippincott Williams & Wilkins, 2010: 268-340.

[17] 董晶, 汪清, 郑瑞莲, 等. 重视阴道上皮内瘤变的诊治, 进一步提高女性生殖道健康水平[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2013, 7(4): 42-44. DOI. 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2013.04.016.
DONG J, WANG Q, ZHENG R L, *et al*. Pay attention to

the diagnosis and treatment of vaginal intraepithelial neoplasia to further improve the health level of female reproductive tract[J]. Chin J Clinicians (Electr Ed), 2013, 7(4): 42-44. DOI. 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2013.04.016.

[18] BLANCHARD P, MONNIER L, DUMAS I, *et al*. Low-dose-rate definitive brachytherapy for high-grade vaginal intraepithelial neoplasia[J]. Oncologist, 2011;16(2): 182-188. DOI: 10.1634/theoncologist.2010-0326.

[19] GUNDERSON C C, NUGENT E K, ELFRINK S H, *et al*. A contemporary analysis of epidemiology and management of vaginal intraepithelial neoplasia[J]. Am J Obstet Gynecol, 2013, 208(5): 410.e1-410.e6. DOI: 10.1016/j.ajog.2013.01.047.

[20] WEE W W, CHIA Y N, YAM P K L. Diagnosis and treatment of vaginal intraepithelial neoplasia[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2012, 117(1): 15-17. DOI: 10.1016/j.ijgo.2011.10.033.

[21] TSIMPLAKI E, ARGYRI E, MICHALA L, *et al*. Human papillomavirus genotyping and e6/e7 mRNA expression in Greek women with intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma of the vagina and vulva[J]. J Oncol, 2012, 2012: 893275. DOI: 10.1155/2012/893275.

[22] HUI Y, MANNA P, OU J J, *et al*. High-risk human papillomavirus infection involving multiple anatomic sites of the female lower genital tract: a multiplex real-time polymerase chain reaction-based study[J]. Hum Pathol, 2015, 46(9): 1376-1381. DOI: 10.1016/j.humpath.2015.05.022.

[23] BOGANI G, MARTINELLI F, DITTO A, *et al*. Human papillomavirus (HPV) persistence and HPV 31 predict the risk of recurrence in high-grade vaginal intraepithelial neoplasia[J]. Eur J Obstet Gynecol Reproduct Biol, 2017, 210: 157-165. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2016.12.020.

[24] HE Y, ZHAO Q, GENG Y N, *et al*. Clinical analysis of cervical intraepithelial neoplasia with vaginal intraepithelial neoplasia[J]. Medicine, 2017, 96(17): e6700. DOI: 10.1097/MD.0000000000006700.

[25] 宋芳, 王建东, 张师前, 等. 阴道上皮内瘤变诊治专家共识(2020)[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2020, 36(8): 722-728. DOI:10.19538/j.fk2020080113
SONG F, WANG J D, ZHANG S Q, *et al*. Expert consensus on diagnosis and treatment of vaginal intraepithelial neoplasia (2020)[J]. Chin J Prac Gynecol Obstet, 2020, 36(8): 722-728. DOI:10.19538/j.fk2020080113.

(**收稿**:2021-03-24;**修回**:2021-05-12)

(编辑 王 红)