生殖系统疾病

DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.000953

宫颈上皮内瘤变术前临床指标预测价值研究

吴 瑾，罗 鸣，段赵宁，贾 英

（重庆医科大学附属第一医院妇产科，重庆 400016）

【摘 要】**目的**：探讨宫颈上皮内瘤变 2~3 级（cervical intraepithelial neoplasia，CIN）的临床指标与宫颈环状电切术（loop electrosurgical excision procedure，LEEP）治疗预后的相关性。**方法**：回顾性分析 835 例 CIN2~3 级患者行 LEEP 术前的细胞学检查（ThinPrep cell test，TCT），人乳头状瘤病毒（human papillomavirus，HPV）及病检，与术后切缘及复发的关系。**结果**：术后切缘阳性者 105 例（12.6%），CIN3 及 CIN 累腺组切缘阳性率高（$P<0.05$）；复发者 19 例（2.3%），HPV16 型组复发率高（$P<0.05$）；多因素 logistic 分析中，术前 CIN3 组（$OR=1.717$，95%$CI=1.110\sim2.656$）和腺体受累组（$OR=1.611$，95%$CI=1.048\sim2.477$）术后切缘阳性的风险增高；术前 HPV16 阳性（$OR=5.840$，95%$CI=1.772\sim19.275$）术后 CIN 复发风险增高，但切除宽度>2 cm 组（$OR=0.240$，95%$CI=0.065\sim0.888$）复发的风险降低。**结论**：术前 CIN3 及 CIN 累及腺体可作为 LEEP 切除范围的指导指标，而 HPV16 感染可作为预测术后复发的指标。

【关键词】宫颈上皮内瘤变；宫颈环状电切术；液基细胞学检查；人乳头状瘤病毒；病理学检查

【中图分类号】737.33 【文献标志码】A 【收稿日期】2015-12-17

Preoperative assessment indicators for high-grade cervical intraepithelial neoplasia

Wu Jin, Luo Ming, Duan Zhaoning, Jia Ying

(*Department of Gynecology and Obstetrics, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University*)

【Abstract】***Objective***: To investigate clinical indicators to assess resection range, lesions residue and prognosis after loop electrosurgical excision procedure (LEEP) for cervical intraepithelial neoplasia (CIN) 2/3. ***Methods***: The clinical data of 836 patients with CIN2/3 who were treated with LEEP were retrospectively analyzed. The relationship between pre-operative results of ThinPrep cell test (TCT), human papillomavirus (HPV), pathological examination, resection range and post-operative excision margins and residual/recurrent was explored. ***Results***: Positive excision margin was

作者介绍：吴 瑾，Email：289703232@qq.com，研究方向：妇科肿瘤。

通信作者：贾 英，Email：jiaying284@tom.com。

优先出版：http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20160513.1028.052.html（2016-05-13）

痫前期发生、发展中的其他作用，还有待进一步的探究。还需进一步观察 LAMA4 蛋白在妊娠期动物模型中的作用，为子痫前期的发病及诊治提供新的理论依据。

参 考 文 献

[1] Tal R. The role of hypoxia and hypoxia-inducible factor-1Alpha in preeclampsia pathogenesis[J]. Biology of Reproduction, 2012, 87(6): 1-8.

[2] Li J, Luo X, Xiao X, et al. Decreased expression of Wiskott-Aldrich syndrome protein family verprolin-homologous protein 2 may be involved in the development of pre-eclampsia[J]. Reproductive Biomedicine Online, 2014, 28(1): 70-79.

[3] Kleinman HK, Koblinski J, Lee S, et al. Role of basement membrane in tumor growth and metastasis[J]. Surgical Oncology Clinics of North America, 2001, 10(10): 329.

[4] Fujiwara H, Gu J, Sekiguchi K. Rac regulates integrin-mediated endothelial cell adhesion and migration on laminin-8[J]. Experimental Cell Research, 2004, 292(292): 67-77.

[5] Stenzel D, Franco CA, Estrach S, et al. Endothelial basement membrane limits tip cell formation by inducing Dll4/Notch signalling in vivo[J]. Embo Reports, 2011, 12(11): 1135-1143.

[6] Miyazaki K. Laminin-5 (laminin-332): Unique biological activity and role in tumor growth and invasion[J]. Cancer Science, 2006, 97(2): 91-98.

[7] Liu X, Mu H, Luo X, et al. Expression of Gadd45 α in human early placenta and its role in trophoblast invasion[J]. Placenta, 2014, 35(6): 370-377.

[8] Redhorse K, Yan Z, Genbacev O, et al. Trophoblast differentiation during embryo implantation and formation of the maternal-fetal interface[J]. Journal of Clinical Investigation, 2004, 114(6): 744-754.

（责任编辑：张辉洁）

detected in 105/835(12.6%). The rate of positive excision margins was significantly higher in patients with CIN3 and patients with crypt involvement by CIN(P<0.05). CIN2/3 was detected in 19/835(2.3%) patients during follow-up. Post-treatment CIN2/3 was significantly higher in cases of pre-operative HPV16 infection(P<0.05). In the multivariable logistic regression analysis, the incidence of positive excision margins was significantly increased in cases of preoperative CIN3(OR=1.717, 95%CI=1.110 to 2.656) and cases of preoperative crypt involvement by CIN(OR=1.611, 95%CI=1.048 to 2.477), and post-treatment CIN2/3 was significantly higher in cases of preoperative HPV16 infection(OR=5.840, 95%CI=1.772, 19.275) but was significantly decreased in cases with incisal marginwidth >2 cm(OR=0.240, 95%CI=0.065 to 0.888). ***Conclusion***: Preoperative CIN3 and crypt involvement by CIN should be used as indicators of clinical assessment for operative range before LEEP. HPV16 should be taken as a risk indicator for residual/recurrent CIN2/3 after LEEP.

【Key words】cervical intraepithelial neoplasia; loop electrosurgical excision procedure; ThinPrep cell test; human papillomavirus; pathological examination

宫颈癌是威胁全世界女性健康的危险因素之一，它具有明确的癌前病变，即宫颈上皮内瘤变 2~3（cervical intraepithelial neoplasia，CIN）。宫颈癌是可以早期预防，早期治疗的疾病。大量研究表明，保守性治疗 CIN 2~3 可有效阻断宫颈浸润癌的发生[1-2]。2006 年美国阴道镜及宫颈病理学会（American Society for Colposcopy and Cervical Pathology，ASCCP）指南[3]已经推荐使用宫颈环形电切术（loop electrosurgical excision procedure，LEEP）进行 CIN 治疗。但在临床工作中发现 LEEP 术后的患者中有部分存在CIN 残留或复发的情况。如何选择合适的 LEEP 切除范围，如何随访患者，是临床医生需要了解的问题。是否可以在 CIN2~3 术前找到一个客观的指标来指导临床工作？因此，本研究把术前 2 个常用的筛查方法以及术前病检结果作为客观评价指标，并对其进行了研究。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2008 年 1 月至 2011 年 12 月在重庆医科大学附属第一医院宫颈疾病门诊诊断为 CIN2~3 并行 LEEP 锥切术的患者 835 例，患者年龄 20~60 岁，平均（36.76 ± 12.70）岁。其中 CIN2 有 399 例，CIN3 者 436 例。所有研究对象有性生活 1 年以上，平均性交年龄 21.3 岁，无急性生殖道炎症，无宫颈锥切术史。患者术后 3、6、9、12、24 月随访，两年后每年随访，每次复查液基细胞学检查（thinprep cell test，TCT）、人乳头状瘤病毒（human papillomavirus，HPV）以及阴道镜检查，如有异常，行阴道镜下活检。术后或随访发现有癌变者，不属于本实验研究范畴，此类患者被排除。

1.2 研究方法

1.2.1 LEEP 利用超频电刀在局麻下行宫颈锥切术，切除前均用卢戈氏液进行碘染宫颈，并结合阴道镜图像确定宫颈阴道部病灶部位及范围，切除宽度超病灶 0.3~0.5 cm，深度距宫颈内口≥0.5 cm。切除组织用缝线标记宫颈的部位后送病检，以利于病理医师检查切除组织切缘有无病灶。并将切除锥体的锥底直径作为切除宽度，锥体高度作为切除深度，分别分为>2 cm 和≤2 cm 组进行研究。

1.2.2 细胞学检查 患者在术前及术后细胞学随访均为 TCT。TCT 是用薄层液基制片机（美国 ThinPrep 公司）自动制片、染色、光学显微镜检查，所有病例的细胞学标本均在重庆医科大学附属第一医院细胞学病理室进行制片，由 2 位细胞病理学教授读片并按照 2001tBS（the 2001 Bethesda system）[4]诊断系统进行细胞学诊断。同时将结果分为高级别上皮内瘤变（high-grade squamous intraepithelial lesion，HSIL），低级别上皮内瘤变（low-grade squamous intraepithelial lesion，LSIL），非典型鳞状上皮细胞（atypical squamous cells，ASC），未见瘤变及癌细胞组进行分析。

1.2.3 HPVDNA 分型检查 采用凯普医用核酸分子快速杂交基因分型试剂盒对高危型 HPV 进行检测，这种检测方法是基于 L1 配对引物为基础的 PCR 实验。能够扩增 21 种病毒类型，包括 13 种高危型（16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59 和 68）、2 种不明确危险型（53、66）、6 种低危型（6、11、42、43、44 和 cp8304）[5]实验步骤：①采集样本并提取宫颈分泌物中细胞的 DNA；②PCR 扩增；③导流杂交；④观察结果。本实验将结果分为 HPV16、其他 HR-HPV 以及 HPV 阴性组进行分析。

1.2.4 病理学检查 本研究中 CIN1 和 CIN2~3 以及 CIN 累及腺体的诊断均参考各种手术标本的病理学描述，包括活检、颈管刮术以及 LEEP 术后标本。所有病理标本均在重庆医科大学病理科诊断，被诊断为 CIN2~3 的病例需第二位病理学专家肯定后才能确定。P16 和 Ki67 免疫染色被用于增加 CIN2~3 诊断的可靠性[6]。并将术后随访发现，病检诊断为 CIN2~3 的患者视为复发，CIN1 及宫颈癌不属于复发的范畴。病理学诊断结果分为 CIN2 和 CIN3 组，以及累腺组和无累腺组分别进行分析。

1.3 统计学方法

使用 SAS 9.2 软件系统进行统计学分析，采用卡方检

验(小样本采用 Fisher 确切概率法)，应用多元 logistics 回归分析可能的危险因素。检验水准 α=0.05；在 HPV16 型与其他亚型及阴性患者的复发率进行两两比较时，检验水准 α=0.05。

2 结 果

2.1 随访结果

本研究从 2008 年 1 月至 2011 年 12 月，历时 48 个月，共有 CIN2~3 行 LEEP 锥切术的患者 1 084 例，在对其临床随访资料的回顾性研究中发现，1 084 例患者中有 248 例无术后随访记录，将 836 例有细胞学、HPV 检查或组织学检查结果的患者纳入本次研究。患者的平均年龄为(36.8 ± 12.4)岁，平均随访时间 29.46 月(2~86 月)。在所有随访的患者中，术后发现 14 例 CIN1，19 例 CIN2~3，1 例宫颈鳞癌，因这例患者随后进行了广泛性子宫切除及盆腔淋巴结清扫术而被排除。

2.2 与术后切缘的相关性

此 835 例患者在术后病理学检查中发现切缘有宫颈上皮内瘤变 2~3 累及者，视为切缘阳性，共 105 例(12.6%)。

2.2.1 术前细胞学结果与术后切缘的关系 术前 HSIL(36/165)，LSIL(16/83)，ASC(15/117)，未见瘤变及癌细胞(38/126)，TCT 各诊断级别出现术后切缘阳性的发生率没有明显统计学上的差异(P>0.05)(表 1)。

表 1 TCT、HPV、病理学检查及手术切除范围与术后切缘阳性病例的相关性分析

Tab.1 TCT, HPV, pathological examination and the resection scope of LEEP associated with positive margin after LEEP for CIN2/3

相关因素	病例(n)	术后切缘阳性病例(n)	P值
细胞学			
HSIL	165	36(21.81%)	0.234
LSIL	83	16(19.28%)	
ASC	117	15(12.82%)	
Normal	126	38(30.16%)	
HPV			
HPV16	320	48(15%)	0.133
其他 HR-HPV	334	41(12.28%)	
阴性	181	16(8.84%)	
术前病理诊断			
CIN2	501	48(9.58%)	0.001
CIN3	334	57(17.07%)	
术前 CIN 累腺			
累腺	395	63(15.95%)	0.005
无累腺	440	42(9.55%)	
切除宽度			
≤2	347	39(11.24%)	0.326
>2	488	66(13.52%)	
切除深度			
≤2	475	60(12.63)	0.955
>2	360	45(12.5%)	

2.2.2 HPV DNA 检查与术后切缘的关系 HPV16 型感染组患者(48/320)，其他亚型高危型人乳头状瘤病毒(high risk-human papillomavirus，HR-HPV)感染组(41/334)及 HPV 阴性组(16/181)，各组别之间术后切缘阳性率在统计学上无显著性差异(P>0.05)(表 1)。

2.2.3 术前病检 CIN 分级、腺体受累情况与术后切缘的关系 CIN3 患者的术后切缘阳性率(57/334)明显高于 CIN2组(48/501)，且差异有统计学意义(P<0.05)。累腺组术后切缘阳性率高于无累腺组，差异有统计学意义(P<0.05)。见表 1。

2.2.4 LEEP 切除范围与术后切缘的关系 手术切除宽度≤2 cm 组与>2 cm 组进行比较，术后出现切缘阳性的发生率无统计学差异(P>0.05)(表 1)；手术切除深度≤2 cm 组与>2 cm 组的切缘阳性率进行比较，同样无统计学差异(P>0.05)(表1)。

2.2.5 多因素 logistic 分析各临床指标与术后切缘阳性的关系 多因素 logistic 分析中，术前 CIN3 组(OR=1.717=1，95%CI=1.110~2.656)出现术后切缘阳性的可能性增高 1.717 倍，而病检腺体受累组(OR=1.611，95%CI=1.048~2.477)发生术后切缘阳性的风险增高 1.611 倍(表 2，表 3)。

表 2 相关因素与赋值表

Tab.2 Related factors and assignment

因素	变量	赋值
HPV	X1	HPV16型 =2，HPV 其他型 =1，阴性 =0
细胞学	X2	HSIL=3，LSIL=2，ASC=1，正常 =0
病检	X3	CIN3=1，CIN2=0
累及腺体	X4	累及者 =1，无累腺 =0
切除深度	X5	>2 cm 者 =1，≤2 cm 者 =0
切除宽度	X6	>2 cm 者 =1，≤2 cm 者 =0
复发(r)	Y1	术后复发 =1，无复发 =0
切缘(qieyuan)	Y2	切缘阳性 =1，切缘阴性 =0

表 3 LEEP 术后切缘阳性的多元 logistic 回归分析

Tab.3 Multivariate logistic regression analysis about the independent risk factors for positive margin after LEEP

危险因素	β	$Wald\ \chi^2$	P	OR	95%CI
病检	0.541	5.904	0.015	1.717	1.110~2.656
累及腺体	0.477	4.725	0.030	1.611	1.048~2.477

2.3 与术后 CIN2~3 复发的相关性

术后随访中，病检诊断为 CIN2~3 的患者视为复发，共 19 例(2.3%)，平均复发时间 11.63 月，2 年内 CIN2~3 复发的有 17 例(89.5%)。

2.3.1 细胞学结果与术后 CIN 复发的关系 HSIL 组(7/165)的术后复发率高于 LSIL(2/83)、ASC(5/117)以及正常鳞状细胞组(1/126)，但 4 组患者复发率无明显统计学差异(P>0.05)(表 4)。

2.3.2 HPV DNA 检查与术后复发的关系 术前 HPV16 型感染组患者的复发率(14/320)，明显高于其他亚型的 HR-

HPV(4/335)感染者以及术前 HPV 阴性患者(1/181)，且有统计学差异(P<0.05)(表 4)；而其他亚型的 HR-HPV 与阴性患者的复发率之间进行比较，无明显统计学差异(P>0.025)。

表 4 病理检查、TCT 以及 HPV 与 LEEP 术后 CIN 复发相关性分析

Tab.4 TCT, HPV and pathological examination associated with residual/recurrent CIN lesions in women with CIN2/3 after LEEP

相关因素	病例(n)	术后复发病例(n)	P值
细胞学			
HSIL	165	7(4.24%)	0.355
LSIL	83	2(2.41%)	
ASC	117	5(4.27%)	
Normal	126	1(0.79%)	
HPV			
HPV16	320	14(4.38%)	0.005
其他 HR-HPV	335	4(1.19%)	
阴性	181	1(0.55%)	
术前病理诊断			
CIN2	501	10(2.00%)	0.507
CIN3	334	9(2.69%)	
术前 CIN 累腺			
累腺	395	7(1.77%)	0.356
无累腺	440	12(2.73%)	
切除宽度			
≤2	347	11(3.17%)	0.144
>2	488	8(1.64%)	
切除深度			
≤2	475	12(2.53%)	0.577
>2	360	7(1.94%)	

2.3.3 术前病检与术后复发的相关性 术前 CIN3 组的复发率(9/334)高于 CIN2 组(10/501)，但两者的术后复发率无统计学差异(P>0.05)(表 4)，累腺组与无累腺组的术后复发率也无统计学差异(P>0.05)(表 4)。

2.3.4 LEEP 切除范围与术后复发的关系 手术切除宽度≤2 cm 组与>2 cm 组进行比较，术后复发率无统计学差异(P>0.05)(表 4)；手术切除深度≤2 cm 组与>2 cm 组的术后复发率进行比较，同样无统计学差异(P>0.05)(表 4)。

2.3.5 多因素 logistic 分析各指标与术后复发的关系 在多因素 logistic 分析中，术前 HPV16 阳性(OR=5.840，95%CI=1.772~19.275)发生术后 CIN 复发的风险明显增高 5.839 7 倍，而切除宽度>2 cm 组(OR=0.240，95%CI=0.065~0.888)出现术后 CIN 复发风险降低(表 5)。赋值情况详见表 2。

表 5 LEEP 术后 CIN 复发的多元 logistic 回归分析

Tab.5 Multivariate logistic regression analysis about the independent risk factors for residual/recurrent CIN2/3 after LEEP

危险因素	β	$Wald\chi^2$	P	OR	95%CI
HPV	1.765	8.410	0.004	5.840	1.772~19.275
切缘宽度	-1.429	4.573	0.032	0.2340	0.065~0.888

3 讨 论

CIN2~3 是宫颈癌的癌前病变，及时正确的治疗 CIN，可以有效的降低宫颈癌的发病率。LEEP 作为一种局部切除宫颈治疗 CIN2~3 的方法，早在 1990 年就因为它手术出血少、切除完整等优点，广泛运用于 CIN2~3 的治疗[1]。CIN2~3 患者在锥切术后存在着 CIN2~3 复发甚至癌变的远期风险[7-11]，需长期随访以减少发展为宫颈癌的机会。已有报道显示，LEEP 治疗 CIN2~3 在 2 年内的复发率为(5%~15%)[12]。本研究报道了 836 例 CIN2~3 患者的短期随访结果。836 例行 LEEP 术后有 19 例患者复发 CIN2~3，1 例癌变，另有 14 例 CIN1。本研究复发率较低，仅为 2.3%，并有 0.1%的癌变率。由此可见，LEEP 是一种可以有效治疗 CIN2~3 的方法，但这些患者术后仍有复发甚至癌变的风险，需定期复查随访。

多项临床研究发现，切缘阳性的病例与 CIN 的复发密切相关[13-14]。因此，提高 LEEP 手术治疗的成功率，减少术后切缘阳性的病例，对于减少术后复发就尤为重要。本研究发现 LEEP 切除宽度及深度的不同组别之间，其术后切缘阳性及复发率并无差异，而术前 CIN3 及累腺组患者，手术医师在选择其 LEEP 治疗范围时均切除得更宽，而这两组患者在术后病检出现切缘阳性的病例却明显高于 CIN2 及无累腺的患者，这一结果提示 CIN3 患者病灶面积明显大于 CIN2，也更易向颈管方向生长。因此，术前病理学检查结果可以作为 LEEP 术前客观评价手术效果的指标。手术者在选择手术切除范围时，除了根据 2011 年 IFCPC(International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy)指南[15]的要求，根据患者阴道镜检查提示的转化区类型来选择手术切除的范围。还应该根据每个患者病灶的情况制定个体化的切除方案。而 CIN3 或累及腺体的病例，LEEP术中应当注意切除颈管间质的深度及厚度，当选择切缘宽度>2 cm 时可降低术后复发风险。但术前病检的 CIN 程度及是否累腺在我们的研究统计中并不能用作预测 CIN 复发的指标。CIN3 比 CIN2 的术后切缘阳性率高，但复发率无差异。可能因为 LEEP 治疗存在一定深度的热损伤，导致宫颈切缘残留病变因局部热损伤而破坏，提示术后病检所报告的 LEEP 标本切缘，并不一定是手术的治疗边缘，

不能排除存在手术标本切缘阳性，而治疗边缘已为阴性的可能。术后切缘阳性患者虽然是 CIN 术后复发的高危因素之一[13-14]，但这类患者并不需要积极的术后干预治疗，而术后的近期随访就十分重要。

TCT 是临床上宫颈癌最常用的筛查方法之一。有报道显示[16]，术前 TCT 提示为高度上皮内瘤变合并腺体受累者，具有高度特异的阳性预测价值。而我们发现术前 TCT 诊断级别的高低，在预测术后切缘阳性以及 CIN 复发的方面，没有统计学意义。

HPV 持续感染是引起宫颈上皮内瘤变及宫颈癌的病因，因此，HPV 感染的持续也是 LEEP 术后复发的重要原因。有研究报道[17]，术前 HPV 载量的多少与 CIN 术后复发无关。而本研究主要观察HPV 术前分型与术后复发率的关系，发现 HPV16型感染的患者复发率明显高于其他类型的 HR-HPV 以及 HPV 阴性的患者，这与多个临床研究报道[18-19]的结果一致。HPV16 型阳性可作为术前预测复发的一个客观指标。而 HPV16 型在预测术后病检切缘阳性的方面与其他 HR-HPV 及 HPV 阴性病例之间无明显统计学差异，这是否提示 HPV16 型病毒感染的生物学行为有异于其他型别的 HPV 感染，表现为更易于在术后持续感染，引起复发。因此，在临床上，HPV16 型感染的患者，在 LEEP 术后应密切随访；在基础研究上，HPV16 持续感染的生物学机制，还需要进一步的研究和探讨。

参 考 文 献

[1] Mccredie MRE, Sharples KJ, Paul C, et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study[J]. Lancet Oncology, 2008, 9(5): 425-434.

[2] Prendiville W, Cullimore J, Norman S. Large loop excision of the transformation zone (LLETZ). A new method of management for women with cervical intraepithelial neoplasia[J]. An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 1989, 96(9): 1054-1060.

[3] Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, et al. 2006 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ[J]. Am J Obstet Gynecol, 2007, 197(4): 340-345.

[4] Solomon D, Davey D, Kurman R, et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology[J]. JAMA, 2002, 287(16): 2114-2119.

[5] Liu SS, Leung RCY, ChanKKL, et al. Evaluation of a newly developed GenoArray human papillomavirus (HPV) genotyping assay and comparison with the Roche Linear Array HPV genotyping assay[J]. J Clin Microbiol, 2010, 48(3): 758-764.

[6] Bergeron C, Ordi J, Schmidt D, et al. Conjunctive p16INK4a testing significantly increases accuracy in diagnosing high-grade cervical intraepithelial neoplasia[J]. Am J Clin Pathol, 2010(133): 395-406.

[7] Ghaem-Maghami S, Sagi S, Majeed G, et al. Incomplete excision of cervical intraepithelial neoplasia and risk of treatment failure: a meta-analysis[J]. Lancet Oncol, 2007(8): 985-993.

[8] Soutter WP, Sasieni P, Panoskaltsis T. Long-term risk of invasive cervical cancer after treatment of squamous cervical intraepithelial neoplasia[J]. Int J Cancer, 2006, 118(8): 2048-2055.

[9] Soutter WP. Invasive cancer after treatment of cervical intraepithelial neoplasia[J]. Ann Acad Med Singapore, 1998, 27(5): 722-724.

[10] Soutter WP, de Barros Lopes A, Fletcher A, et al. Invasive cervical cancer after conservative therapy for cervical intraepithelialneoplasia [J]. Lancet, 1997, 349(9057): 978-980.

[11] Strander B, Andersson-Ellstrom A, Milsom I, et al. Long term risk of invasive cancer after treatment for cervical intraepithelial neoplasia grade 3: population based cohort study[J]. BMJ, 2007, 335(7629): 1077.

[12] Mitchell MF, Tortolero-Luna G, Cook E, et al. A randomized clinical trial of cryotherapy, laser vaporization, and loop electrosurgical excision for treatment of squamous intraepithelial lesions of the cervix[J]. Obstetrics & Gynecology, 1998, 92(5): 737-744.

[13] 吴 瑾，贾 英，唐良苔. 人乳头状瘤病毒检测对宫颈上皮内瘤样病变Ⅱ~Ⅲ LEEP 术后切缘阳性的预后评估[J]. 重庆医科大学学报，2012，37(7)：642-644.

[14] Wu J, Jia Y, Luo M, et al. Analysis of residual/recurrent disease and its risk factors after loop electrosurgical excision procedure for high-grade cervical intraepithelial neoplasia[J]. Gynecol Obstet Invest, 2015. [Epub ahead of print].

[15] Bornstein J, Bentley J, Bösze P, et al. 2011 colposcopic terminology of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy[J]. Obstet Gynecol, 2012, 120(1): 166-172.

[16] Kir G, Karabulut MH, Yilmaz MS, et al. Cytohistological correlation of endocervical gland involvement with high-grade squamous intraepithelial lesions[J]. J Cytol, 2012, 29(2): 121-124.

[17] Bae JH, Kim CJ, Park TC, et al. Persistence of human papillomavirus as a predictor for treatment failure after loop electrosurgical excision procedure[J]. Int J Gynecol Cancer, 2007, 17(6): 1271-1277.

[18] Gok M, Coupe VM, Berkhof J, et al. HPV16 and increased risk of recurrence after treatment for CIN[J]. Gynecol Oncol, 2007, 104(2): 273-275.

[19] Zhu M, He Y, Baak JP, et al. Factors that influence persistence or recurrence of high-grade squamous intraepithelial lesion with positive margins after the loop electrosurgical excision procedure: a retrospective study[J]. BMC Cancer, 2015(15): 744.

（责任编辑：张辉洁）