

宫颈冷刀锥切术(CKC)与环形电刀锥切术(LEEP)治疗宫颈上皮内瘤变疗效及对妊娠的影响

张林, 曾勇, 陈克明*

荆州市第一人民医院妇产科, 湖北 荆州

收稿日期: 2023年9月13日; 录用日期: 2023年10月8日; 发布日期: 2023年10月16日

摘要

子宫颈上皮内瘤变(CIN)是宫颈癌的早期病变,而这种病变的发生与人乳头瘤病毒(HPV)的感染有关。子宫颈锥形切除术是治疗子宫颈上皮内瘤变的重要手段,LEEP术和CKC术是其主要的手术方式;然而,LEEP刀和CKC两种手术方式对治疗子宫颈上皮内瘤变后的疗效、治愈率、复发率、并发症以及对妊娠结局的影响是否具有差异,目前尚无统一的定论。因此,本文将对两种宫颈锥切手术术后结局以及对妊娠的影响做相关综述。

关键词

子宫颈上皮内瘤变, 宫颈锥切术, LEEP刀, CKC, 生育能力, 妊娠结局

The Efficacy of Cold Knife Conization (CKC) and Loop Electrosurgical Excision Procedure (LEEP) in the Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia and Their Impact on Pregnancy

Lin Zhang, Yong Zeng, Keming Chen*

Gynecology and Obstetrics Department, The First Affiliated Hospital of Yangtze University, Jingzhou Hubei

Received: Sep. 13th, 2023; accepted: Oct. 8th, 2023; published: Oct. 16th, 2023

*通讯作者。

文章引用: 张林, 曾勇, 陈克明. 宫颈冷刀锥切术(CKC)与环形电刀锥切术(LEEP)治疗宫颈上皮内瘤变疗效及对妊娠的影响[J]. 临床医学进展, 2023, 13(10): 16091-16099. DOI: 10.12677/acm.2023.13102248

Abstract

Cervical intraepithelial neoplasia (CIN) is an early lesion of cervical cancer, which is related to human papillomavirus (HPV) infection. Cervical conization is an important method for the treatment of cervical intraepithelial neoplasia, and LEEP and CKC are the main surgical methods. However, there is no unified conclusion as to whether there are differences between LEEP knife and CKC in the curative effect, cure rate, recurrence rate, complications and pregnancy outcome after cervical intraepithelial neoplasia. Therefore, this article will review the outcome of two kinds of cervical conization and the effect on pregnancy.

Keywords

Cervical Intraepithelial Neoplasia, Conization of Cervix, LEEP Knife, CKC, Fertility, Pregnancy Outcome

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

宫颈癌对全球女性生命与健康有着严重的危害，宫颈癌的发病率在全球范围内仅次于乳腺癌，位于全球第二位，它不仅是女性生殖系统最常见的癌症，而且还是导致女性癌症死亡的主要原因之一[1]。根据相关统计分析发现，自2003~2005年至2012~2015年，我国宫颈癌的发病率及死亡率逐年上升，2022年我国宫颈癌新发病病例111,820例，死亡病例61,579例[2]。WHO一项调查显示，全球每年大约有50万例新发宫颈癌，同时增长速度为2%~3% [3]。宫颈癌的发生的主要原因有HPV感染、性生活过早、性生活频繁、多个性伴侣、孕次产次过多、阴道微环境、遗传及吸烟和自身免疫等多方面因素。多项研究已经证明，HPV的持续感染是导致宫颈癌发生的主要原因，其中高危型HPV（特别是HPV16型）的持续性感染是宫颈发生的高危因素[4]。一项调查研究[5]回顾性分析了5410例ICC或CIN患者的宫颈细胞标本，在CIN I患者中，HPV16型感染率为38.1%；CIN II患者中，HPV16型感染率为40.4%；CIN III患者中，HPV16型感染率为55.5%；在ICC患者中，HPV16型感染率为56.1%。子宫颈上皮内瘤变(Cervical intraepithelial neoplasia, CIN)被认为是宫颈癌的癌前病变，是宫颈癌发生与发展的一个重要过程。宫颈癌的发生发展是一个长期、连续性的过程，子宫颈HPV的持续感染(特别是HR-HPV的持续感染)→子宫颈低级别上皮内瘤变(LSIL)→子宫颈高级别上皮内瘤变(HSIL)→子宫颈癌。因此早期、及时发现和合理治疗CIN，能够有效地降低宫颈癌的发病率[6]。目前，治疗CIN的技术有多种，其中包括冷冻、激光、消融等物理治疗，以及宫颈锥形切除术，其中，宫颈锥切术包括LEEP刀，以及冷刀锥切术(CKC)，它可以有效地改善患者的病情，提高患者的生活质量。宫颈锥切术在切除病灶达到治疗效果的同时兼具病理诊断的作用，同时保留宫颈的正常解剖学结构，可以确保病人的生活质量，同时保留生育能力。宫颈锥切术已经广泛用于治疗宫颈上皮内瘤变(CIN) [7]。

2. 子宫颈上皮内瘤变

1888年John Williams首次提出上皮内癌前病变的概念，1952年，Reagan和Hicks在此基础上为宫颈病变提出了一个新的术语“非典型增生”，直至1969年Richart提出子宫颈瘤变是一种从轻度异型增

生到子宫颈癌症的连续体疾病,于是宫颈上皮内瘤变概念诞生[8]。根据2014年WHO女性生殖器肿瘤分类,采用二级分类法将传统的宫颈上皮内瘤变分级(CIN I、CIN II、CIN III)进行了重新分类,宫颈上皮内瘤变可以分为两类:低级别和高级别。低级别上皮内瘤变包括CIN I和少数CIN II,而高级别上皮内瘤变则主要包括CIN II和CIN III。经过免疫组化染色技术检测p16的表达水平,是其主要的鉴别方法,我们可以准确地区分CIN II中的LSIL和HSIL[9]。病理学上[10],LSIL:细胞增生显著,鳞状上皮呈形状大小不一的基底样和副基底样改变,细胞极性轻度混乱,有轻度异型性,核分裂象较少,仅限于上皮下1/3层,P16染色呈阴性或在上皮内出现点状阳性;HSIL:由于细胞的极性发生了改变,导致核浆比例显著提高,同时也出现了大量的分裂现象,使得异型细胞能够扩散到上皮的2/3层,甚至整个上皮层,而P16则以弥漫性的连续阳性的形式出现,这就为了更好地了解P16在病变组织中的表达状态提供了可能,可以有效的鉴别不同程度宫颈上皮内瘤变。研究证明,导致宫颈上皮内瘤变(CIN)发生的主要原因是HR-HPV的持续感染。迄今已有120余种HPV基因分型被确认,其中有40多种与女性生殖道感染相关。其中HPV-16型、HPV-18型是常见的感染类型[11][12][13]。HPV的持续感染导致宫颈上皮内瘤变的主要机制是HPVDNA与宿主宫颈细胞结合后会产生病毒蛋白,其中E6和E7分别作用于宿主细胞的抑癌基因P53和Rb,导致肿瘤抑制基因(p53和pRB)被病毒癌蛋白E6和E7灭活,从而抑癌途径的功能被阻断,促进肿瘤细胞周期的进展[14]。因此,CIN的早发现、早诊断、早治疗能够有效的阻断宫颈癌的发生。WHO提出采用“三阶梯”方法筛查宫颈癌,已经在国内外得到了广泛的使用,即HPV检查+宫颈液基细胞学检查(TCT)→阴道镜检查→宫颈活组织检查,是明确病变的金标准[15]。根据相关研究表明[16],严格遵守WHO的诊治规范,可使宫颈癌发病率、病死率降低60%。因此,妇产科医生应该严格按照诊疗规范对患者进行筛查,降低宫颈癌的发病率和死亡率。

3. 宫颈锥形切除术

宫颈锥形切除术是目前治疗CIN的主要手术方式,采用锥形手术技术,精确地切除受损的组织,并经过细致的病理检查,以便准确评估病情,为后续治疗提供有效的参考。包括宫颈冷刀锥切术(CKC)和环形电切术(LEEP)。研究发现[17],手术治疗HSIL的效果要优于物理治疗。LEEP刀于1989年由Prendiville首次提出,在20世纪90年代开始广泛应用。又称宫颈转化区大环切除术(LLETZ)[18],其作用原理为细钨丝或钢丝制成的环形电极由电外科装置驱动,当金属导丝接触到宫颈组织时,它会发出一种高频、低电压的电流,而这些电流会通过组织的阻抗来吸收,从而在瞬时内释放出大量的热量,并且通过电切和电凝的方式,将宫颈上皮的移行带以及其下的间质部分完全切断。相对于CKC,其主要优势在于费用低、操作简单、手术时间短、无需麻醉,在门诊即可手术。但是,由于LEEP刀切除范围较CKC小,故更容易导致切缘阳性率和术后复发率上升[19]。相关文献报道[20],LEEP刀治疗CIN后12个月的复发率为11.67%,而CKC复发率为1.67%。可能是由于是环形电极,对切缘组织可造成明显的电损伤,从而影响病理结果的准确性,不能准确判断切缘是否有无残留[21],从而增加了切缘阳性率,导致复发率增高,同时也增加了行二次手术的风险。因此,在CIN的治疗中,LEEP刀不能完全替代CKC。CKC是治疗CIN的传统外科手术方法,约在19世纪20年代左右出现,应用时间要比LEEP刀早,距今已有200余年[22]。主要的手术方法是将病变区域及鳞柱转化区切除,同时切除一定范围的宫颈管组织,切除范围较LEEP刀大。相较于LEEP刀,手术过程中,能够保留完整的切缘状态,从而可以更好的评估切除边缘的组织病理学,据相关文献报道,与LEEP术相比,CKC的术后复发率较低。但是CKC也存在缺点,费用相对较高,需要在手术室里麻醉后才能进行手术,手术时间长,术后还需住院观察;因其切除范围较广,术中出血量较LEEP刀大,术后并发症的发生风险(感染、术后出血、宫颈狭窄、宫颈机能不全等)高。由于两种锥切手术各有其优缺点,国内外诸多专家学者对两种锥切手术的疗效看法不一。

4. LEEP 和 CKC 的术后并发症发生率对比

相关文献指出[23], 子宫颈锥形切除术术后并发症发生率约为 3%~9%, 常见并发症包括感染、出血、宫颈管粘连等。郑蔓嘉[24]等人研究发现, 经过 LEEP 治疗的患者, 术中出血量、手术时间、术后宫颈愈合时间以及术后并发症发生率明显优于 CKC 组患者, 但术后 HPV 感染情况较 CKC 组高。而向安玲[25]等一项 meta 分析的结果相反, 指出 CKC 于 LEEP 在术后并发症方面无明显差异, 其认为影响锥切术后并发症发生的主要因素在于手术医生在手术过程中是否严格按照手术操作流程操作以及术后对患者的管理, 并非是手术方式。术后出血的主要原因可能是因为, 宫颈切除术后, 伤口结痂, 痂脱落后导致未愈合的血管重新开放。周丽[26]等研究发现颈锥切术后创面的出血的主要原因有病变的范围、病变的严重程度、宫颈管是否累及。术后感染多是因为宫颈锥切术后, 破坏了阴道酸性环境和宫颈的粘液屏障, 使得病原菌更易侵入宫颈, 导致宫颈炎、附件炎、盆腔炎等上行性感染的发生[6]。宫颈管狭窄的发生多与锥切的深度过深, 宫颈瘢痕挛缩, 术后出血、感染等可导致术后宫颈管狭窄粘连[27]。所以, 在行锥切手术前, 首先要提前做好阴道准备, 术前准备阶段, 要认真消毒, 然后整个手术过程要严格按照手术规范进行, 把握好切除的深度与范围, 扎实缝合, 防止术后出血、感染、宫颈粘连等并发症的发生。

5. LEEP 和 CKC 的疗效、残留和复发对比

将宫颈锥切术后 6 个月内有组织学证实的 CIN1~CIN3 病变及浸润癌定义为残留。两种手术方式在治疗 CIN 的疗效、残留和复发的研究尚无统一结论, 不同学者持有不同的观点。王丽丽[28]等的一项病例对照研究指出, 在治疗高级别上皮内瘤变时, LEEP 和 CKC 的手术疗效和术后复发率没有显著差异。同时, Jiang YM [29]等的一项 meta 分析给出了相同的观点, 指出 LEEP 治疗 CIN 的残留率和复发率与 CKC 相比无显著性差异。相反, 宋欢欢[30]等的一项关于 CKC 和 LEEP 刀治疗高级别上皮内瘤变术后随访研究发现, LEEP 研究的病灶残留率为 21.62%, 而疾病复发率为 13.51%, 而 CKC 研究的病灶残留率为 4.35%, 而疾病复发率为 0.00%。可知 LEEP 组病灶残留情况、疾病复发情况均高于 CKC 组, 与李焕香[31]等研究结果一致。针对导致 CIN 术后复发的相关因素, Simoes RB [32]等研究指出: 患者的年龄、绝经情况、怀孕次数、分娩次数、切缘情况、病理级别等因素与 CIN 术后复发相关。相较于手术方式的不同, Chen JY [33]等指出 LEEP 在复发率方面与 CKC 无显著差异, 年龄、绝经状况和 HPV 感染等因素与残留病变率相关。HPV 感染、TCT 和腺体受累与 HSIL 复发相关。因此, 患者的年龄越大, 处于绝经状态, 孕次、产次过多, HR-HPV 感染(特别是多重 HR-HPV 感染), 腺体受累越严重, 病理分级越高, 切缘阳性比例越高, 患者锥切术后复发的风险就越大。Serati M [34]等一项长达 10 年的研究发现, 锥切边缘阳性是引起 CIN 术后复发的主要危险因素。其中, 内切缘阳性的病例高度提示病变残留可能, 应考虑补充二次手术[35]。相关研究表明, 切缘阳性患者的术后复发率较切阴性患者高。CKC 术后病理切缘阳性率明显低于 LEEP 刀[36], 闫彩平[37]等发现, 经过术后, 阳性组的残留率明显高于阴性组, 达到了 2.86%, 而复发率则达到了 1.43%, 比前者更加严重。Alonso [38]等研究指出锥切术后切缘阳性患者术后残留或复发高达率明显高于切缘阴性患者(36.4% VS 11.9%)。相反, 有学者认为切缘阳性并未明显增加 CIN 患者术后复发率[39]。切缘阳性对于 CIN 复发的影响尚无统一观点。尽管切缘阳性可能意味着手术治疗的失败, 但切缘阴性也不能完全排除残留和复发的风险。郑鹏涛等学者在随访过程中发现, 部分切缘阳性患者的病变会自然消退, 这可能是由于阴道酸性环境的影响所致, 因此, 在进行手术治疗时, 应该特别注意保持阴道酸性环境的稳定, 以避免病变的恶化。加之术后伤口愈合过程中, 宫颈细胞的快速更新, 阳性细胞逐渐被清除和替代[40]。综上所述, 在实际的临床工作中, 手术医生应该严格掌握宫颈锥切术的指征, 术前全面评估患者的病情, 选择合适的手术方式, 由经验丰富的医师完成宫颈锥切术, 术中要严格掌握切除的范围及深度, 要尽量做到无病灶残留。同时, 患者术后根据医生建议, 定期随访, 随访方式采用

HPV 联合 TCT (液基细胞学)检测, 相关文献指出[41], HPV 联合细胞学检测时, 诊断的准确性高于单独细胞学检测(阳性预测值为 32%), 其阳性预测值达 70%, 阴性预测值可达 100%; 对于 HSIL 患者, 术后随访更加重要, ASCCP (美国阴道镜学会和子宫颈病理学会) 2019 版指南对 HSIL (CIN3⁺)提出了相应的管理办法[42], HSIL 术后随访原则为[43]: 1) HPV 结果阳性, 无论细胞学结果如何, 当前 CIN III⁺的发生风险为 5.8%~53.0%, 建议阴道镜检查; 2) 此次 HPV 阴性, 细胞学结果为低风险(包括阴性、ASCUS、LSIL), 5 年内 CIN III⁺的发生风险为 1.7%~3.8%, 建议 1 年随访。所以宫颈锥切术后联合严密随访是治疗 CIN 的关键, 能够及时地了解 CIN 的转归、发展等情况, 能够有效地降低宫颈癌的发病率, 保证了患者的生命健康安全。

6. LEEP 和 CKC 对妊娠结局的影响

随着医学技术的不断发展, 人们生活水平的逐渐上升, 人们的思想日益开放, 加之, 如今女性的初潮年龄提前、第一次性生活时间早、生活压力大经常吸烟或被动吸烟等原因, 宫颈病变趋于年轻化, 在 20~30 岁年轻女性发病率越来越高。虽然宫颈锥切术能够保留生育功能, 但对于妊娠的影响, 学者们无统一观点。有些学者的研究表明, 宫颈锥切术后的患者的生育能力可能会受到影响[44], 出现这种情况的原因可能是, 宫颈锥切术后可能导致宫颈狭窄, 如果狭窄情况严重, 就会阻碍男性精子的正常通过, 从而降低受孕几率; 正常宫颈腺体可分泌粘液, 宫颈粘液塞含有许多抗菌物质, 如防御素、溶菌酶、乳铁蛋白和分泌型白蛋白酶抑制剂。这些蛋白质对于先天免疫系统来说至关重要, 它们是抵抗疾病的第一道屏障[45], 宫颈锥切术在切除病变的同时, 一部分宫颈腺体也会被切除, 从而宫颈局部的免疫系统受损, 使得上行性感染的风险大大提高, 这就容易导致盆腔炎, 最终导致输卵管性不孕。Martyn [46]等一项回顾性队列研究发现, 宫颈锥切术不会影响随后的生育能力, 锥切术后受孕没有延迟, 受孕问题的风险也没有增加。潘玲[47]等的一项病例对照研究也指出有宫颈锥切术手术史的患者, 术后妊娠率与正常女性无明显差异(术后妊娠率(89.6%)与对照组(91.0%))。国内外大多数研究认为宫颈锥切术对患者的受孕能力无明显影响, 不会增加不孕率的发生。

宫颈锥切术对不良妊娠结局的影响, 一直是临床医师和患者关注的话题, 有研究表明[48] [49], 宫颈锥切术后会增加早产风险。Zhuang [50]等研究发现宫颈锥切术会增加胎膜早破、早产和较低体重儿的发生风险, CKC 较 LEEP 刀风险更高。吴凯佳[51]的一项 meta 分析发现, CKC 组早产发生危险度是对照组的 1.89 倍, LEEP 组是 1.75 倍; CKC 组胎膜早破的发生率是对照组的 3.14 倍, LEEP 组是 2.18 倍; CKC 组胎儿生长受限发生率是对照组的 3.92 倍, LEEP 组是 2.91 倍, 因此, LEEP 与 CKC 相比较, 对妊娠结局的影响相对较小。这可能是与 CKC 的锥切范围较大有关。

目前对于宫颈锥切手术切除的范围存在一定的争议, 无统一论, 主要根据患者的病变范围以及手术医生的主观判断。相关文献表明[52] [53], 宫颈锥切的深度与早产呈负相关, 锥切深度越深, 早产风险越高。Gao [54]等的一项病例对照研究发现, 锥切的直径对早产和胎膜早破没有显著影响, 但锥体的高度和体积可能与早产和胎膜早破的发生有关。当锥切高度 > 25 毫米, 早产和胎膜早破的风险分别是正常人群的 8 倍和 2.4 倍。当锥形体积 > 4.0 cm³ 时, 早产和胎膜早破的风险分别是正常人群的 9.5 倍和 2.1 倍。Kyrgiou 等人的一篇综述[55]报道, 当锥切深度 < 10~12 mm 时, 早产风险为 1.54, 当锥切深度 > 20 mm 时, 早产风险增加到 4.91。Maina [56]等研究发现, 每切除 1 mm 宫颈组织, 早产风险增加 0.3%。这可能与宫颈锥切术后, 部分腺体被切除, 宫颈的粘液屏障被破坏, 在怀孕期间容易引起上行性感染有关, 从而导致胎膜早破、早产、低出生体重儿的发生。

宫颈锥切术后, 妊娠时间间隔的长短对不良妊娠结局的发生也有一定影响。相关文献表明[57], 妊娠间隔 < 6 个月, 早产风险会升高, 相反, 妊娠间隔 > 12 个月的孕妇早产率明显降低。Paraskevidis [58]

等研究发现, 锥切术后, 子宫颈生理功能恢复大约需要 6~12 个月, 妊娠间隔 > 12 个月怀孕, 一定程度上能够降低早产率。因此, 术后间隔 1 年时间妊娠, 成功率较高。

宫颈锥切术对分娩方式的影响也没有统一的结论, 纤维结缔组织是子宫颈的主要组成成分, 胶原蛋白含量丰富, 能够保证子宫颈的承托力[59], 锥切手术后, 子宫颈在恢复再生的过程中, 胶原蛋白的比例较正常宫颈组织减少, 削弱了宫颈的机械支撑和延展性[60], 从而会导致宫颈瘢痕形成, 若瘢痕组织过大, 宫颈弹性会降低, 宫颈口扩张受限, 产程延长, 增加宫颈撕裂及新生儿窒息的风险, 剖宫产的比例也随之攀升。Gentry [61]等通过对 541 名锥切术后患者跟踪随访, 发现 CKC 明显增加了孕妇非手术指征剖宫产比例。周德平[52]等研究发现, 锥切组的剖宫产率(79.12%)明显高于对照组(54.67%), 然而, 在排除社会因素的影响后, 两组剖宫产率没有显著差异。分析原因, 一方面, 可能是锥切术后患者的心理因素, 担心分娩过程中, 宫颈扩张不充分, 产程延长, 担心发生难产。另一方面, 主治医师考虑到患者既往锥切手术史, 适当放宽剖宫产指征。对于宫颈锥切术后, 是否影响患者的分娩方式, 大多数研究表明[62], 宫颈锥切术后, 不会对分娩方式造成显著影响, 也不会降低阴道分娩的成功率, 因此, 它不应被视为剖宫产的必要条件。在临床中, 医生应与患者及患者家属充分的沟通、安抚病人的紧张情绪, 告知患者尽量尝试顺产, 从而有效的降低剖宫产率, 并且有助于患者产后的迅速恢复。

综上所述, LEEP 术和 CKC 术是诊断和治疗宫颈上皮内瘤变的重要方法, 在临床上得到了广泛的应用。根据 2022 年《子宫颈高级别上皮内病变管理的中国专家共识》[63], 二者疗效相当, 故选择两者均可; 同时也提出 HSIL 的管理流程, 特别是针对妊娠期和有妊娠需求的女性提除了特别管理方案, 对于有生育能力且有生育要求的年轻患者, 细胞学检测提示 HSIL (CIN 2), 如果阴道镜检查可见鳞柱交接区及病灶完全可见, 并且患者具备随访条件时, 可选择随访, 随访 2 年, 每 6 个月一次, 如任意时间发现 CIN3 或 CIN2 持续两年, 建议切除性治疗。因此, 应根据患者的一般情况、病变情况等, 选择合适的手术方式; 随着 CIN 患者的年轻化, 手术治疗效果及术后妊娠风险仍需临床医生仔细考量, 然而宫颈锥切术对妊娠风险的影响包括多个方面, 但尚无完全统一的结论, 所以我们仍然需要进一步研究。

参考文献

- [1] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A. and Bray, F. (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [2] 尹周一, 王梦圆, 游伟程, 潘凯枫, 李文庆. 2022 美国癌症统计报告解读及中美癌症流行情况对比[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2022, 8(2): 54-63.
- [3] 陆佳红, 何一波, 洪敏, 等. LEEP 治疗宫颈上皮内瘤变的临床分析[J]. 浙江临床学, 2017, 19(5): 933-935.
- [4] Skinner, S.R., Apter, D., De Carvalho, N., Harper, D.M., Konno, R., Paavonen, J., Romanowski, B., Roteli-Martins, C., Burret, N., Mihalyi, A. and Struyf, F. (2016) Human Papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-Adjuvanted Vaccine for the Prevention of Cervical Cancer and HPV-Related Diseases. *Expert Review of Vaccines*, **15**, 367-387. <https://doi.org/10.1586/14760584.2016.1124763>
- [5] Xu, X.X., Zhou, J.S., Yuan, S.H., et al. (2015) Distribution of HPV Genotype in Invasive Cervical Carcinoma and Cervical Intraepithelial Neoplasia in Zhejiang Province, Southeast China: Establishing the Baseline for Surveillanc. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **12**, 10794-10805. <https://doi.org/10.3390/ijerph120910794>
- [6] 何德英. 宫颈冷刀锥切术与 LEEP 术治疗 CINIII 的疗效分析[D]: [硕士学位论文]. 石家庄: 河北医科大学, 2013.
- [7] 张先娟, 傅璟, 杨沛. 宫颈环形电切术治疗宫颈上皮内瘤变的研究进展[J]. 实用妇产科杂志, 2011, 27(3): 179-182.
- [8] Darragh, T.M., Colgan, T.J., Cox, J.T., Heller, D.S., Henry, M.R., Luff, R.D., McCalmont, T., Nayar, R., Palefsky, J.M., Stoler, M.H., Wilkinson, E.J., Zaino, R.J. and Wilbur, D.C. (2012) The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions: Background and Consensus Recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Archives of Pa-*

- thology & Laboratory Medicine*, **136**, 1266-1297. <https://doi.org/10.5858/arpa.LGT200570>
- [9] 沈丹华. 解读第4版WHO(2014)女性生殖系统肿瘤分类中宫颈癌前期病变的命名及分级变化[J]. 诊断病理学杂志, 2015, 22(3): 129-132. <http://doi.org/10.3969/j.issn.1007-8096.2015.03.001>
- [10] 阴慧慧, 梁婷婷, 李小江, 陆翠敏, 李坤, 胡想想, 王朝夫, 李传应. 子宫颈上皮内病变的诊断及挖空细胞的研究进展[J]. 临床与实验病理学杂志, 2023, 39(1): 84-88. <http://doi.org/10.13315/j.cnki.cjcep.2023.01.016>
- [11] Xu, Q.X. and Zhang, Z.Y. (2015) High-Risk Human Papillomavirus Genotypes in Cervical Lesions and Vaccination Challenges in China. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, **16**, 2193-2197. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2015.16.6.2193>
- [12] Singh, S., Zhou, Q., Yu, Y., Xu, X., Huang, X., Zhao, J., Han, L., Wang, K., Sun, J. and Li, F. (2015) Distribution of HPV Genotypes in Shanghai Women. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, **8**, 11901-11908.
- [13] 单玮, 张涛, 张铁军, 赵根明. 我国女性人乳头瘤病毒(HPV)感染的流行病学现状[J]. 中华疾病控制杂志, 2017, 21(1): 89-93. <http://doi.org/10.16462/j.cnki.zhjbkz.2017.01.021>
- [14] Münger, K. and Howley, P.M. (2002) Human Papillomavirus Immortalization and Transformation Functions. *Virus Research*, **89**, 213-228. [https://doi.org/10.1016/S0168-1702\(02\)00190-9](https://doi.org/10.1016/S0168-1702(02)00190-9)
- [15] Wright, T.C., Cox, J.T., Massad, L.S., Carlson, J., Twiggs, L.B. and Wilkinson, E.J. (2003) 2001 Consensus Guidelines for the Management of Women with Cervical Intraepithelial Neoplasia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* **189**, 295-304. <https://doi.org/10.1067/mob.2003.633>
- [16] 郎景和. 子宫颈上皮内瘤变的诊断与治疗[J]. 中华妇产科杂志, 2001(5): 4-6.
- [17] 王秀峰. 子宫颈上皮内瘤变的临床诊断治疗相关进展[J]. 医学信息, 2018, 31(6): 55-57.
- [18] Singh, D., Vignat, J., Lorenzoni, V., Eslahi, M., Ginsburg, O., Lauby-Secretan, B., Arbyn, M., Basu, P., Bray, F. and Vaccarella, S. (2023) Global Estimates of Incidence and Mortality of Cervical Cancer in 2020: A Baseline Analysis of the WHO Global Cervical Cancer Elimination Initiative. *The Lancet Global Health*, **11**, E197-E206. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(22\)00501-0](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(22)00501-0)
- [19] 赵贵芬. 宫颈冷刀锥切术在宫颈上皮内瘤变 III 诊治中的应用[J]. 中国妇幼健康, 2010, 25(12): 1708-1709.
- [20] 黄伟娟, 高雁荣, 郭舟群. 冷刀锥切术与宫颈环形电切术治疗宫颈鳞状上皮内瘤变的疗效比较[J]. 实用癌症, 2020, 35(11): 1853-1856.
- [21] Paraskevaidis, E., Lolis, E.D., Koliopoulos, G., Alamanos, Y., Fotiou, S. and Kitchener, H.C. (2000) Cervical Intraepithelial Neoplasia Outcomes after Large Loop Excision with Clear Margins. *Obstetrics & Gynecology*, **95**, 828-831. [https://doi.org/10.1016/S0029-7844\(00\)00791-2](https://doi.org/10.1016/S0029-7844(00)00791-2)
- [22] Santesso, N., Mustafa, R.A., Wiercioch, W., Kehar, R., Gandhi, S., Chen, Y., Cheung, A., Hopkins, J., Khatib, R., Ma, B., Mustafa, A.A., Lloyd, N., Wu, D., Broutet, N. and Schünemann, H.J. (2016) Systematic Reviews and Meta-Analyses of Benefits and Harms of Cryotherapy, LEEP, and Cold Knife Conization to Treat Cervical Intraepithelial Neoplasia. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, **132**, 266-271. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2015.07.026>
- [23] Numnum, T.M., Kirby, T.O., Leath, C.A., et al. (2005). A Prospective Evaluation of "See and Treat" in Women with HSIL Pap Smear Results: Is This an Appropriate Strategy. *Jotamal of Lower Genital Tract Disease*, **9**, 2-6. <https://doi.org/10.1097/00128360-200501000-00002>
- [24] 郑蔓嘉. 宫颈冷刀锥切术和宫颈环形电切术治疗宫颈上皮内瘤变 III 级的效果对比[J]. 中国当代医药, 2018, 25(2): 77-79.
- [25] 向安玲. LEEP 与 CKC 治疗宫颈上皮内瘤样病变疗效比较的 Meta 分析[D]: [硕士学位论文]. 重庆: 重庆医科大学, 2011.
- [26] 周丽. 宫颈冷刀锥切术在诊断 CINIII 及早期宫颈癌中的价值[J]. 辽宁医学院学报, 2015, 36(2): 76-78.
- [27] 伍东月. 宫颈 LEEP 术 229 例并发症的临床分析[J]. 中国妇幼保健, 2010, 25(19): 2660-2661.
- [28] 王丽丽. 宫颈环形电切术(LEEP)与宫颈冷刀锥切术(CKC)治疗高级别上皮内瘤变的疗效比较[D]: [硕士学位论文]. 济南: 山东大学, 2014.
- [29] Jiang, Y.M., Chen, C.X. and Li, L. (2016) Meta-Analysis of Cold-Knife Conization versus Loop Electrosurgical Excision Procedure for Cervical Intraepithelial Neoplasia. *Oncotargets and Therapy*, **29**, 3907-3915. <https://doi.org/10.2147/OTT.S108832>
- [30] 宋欢欢, 刘荣欣, 王艳丽. 宫颈冷刀锥切术和宫颈环形电切术治疗高级别宫颈上皮内瘤变的效果分析[J]. 临床医学, 2019, 39(1): 70-71. <http://doi.org/10.19528/j.issn.1003-3548.2019.01.027>
- [31] 李焕香. 宫颈环形电切术与宫颈冷刀锥切术治疗宫颈上皮内瘤变患者的近期疗效比较及术后复发相关因素分析[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(18): 4578-4580.

- [32] Simões, R.B. and Campaner, A.B. (2013) Post-Cervical Conization Outcomes in Patients with High-Grade Intraepithelial Lesions. *APMIS*, **121**, 1153-1161. <https://doi.org/10.1111/apm.12064>
- [33] Chen, J.Y., Wang, Z.L., Wang, Z.Y. and Yang, X.S. (2018) The Risk Factors of Residual Lesions and Recurrence of the High-Grade Cervical Intraepithelial Lesions (HSIL) Patients with Positive-Margin after Conization. *Medicine*, **97**, e12792. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012792>
- [34] Serati, M., Siesto, G., Carollo, S., Formenti, G., Riva, C., Cromi, A. and Ghezzi, F. (2012) Risk Factors for Cervical Intraepithelial Neoplasia Recurrence after Conization: A 10-year Study. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, **165**, 86-90. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2012.06.026>
- [35] 潘嘉佳, 郑小冬, 杨洁, 陈晶晶, 胡仙清, 陈育梅, 段萍. 宫颈锥切术后切缘与病变残留的关系[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(7): 1446-1449.
- [36] 林洁, 刘彬, 陈桂林, 郭慈仁, 陈炜. 宫颈冷刀锥切术和宫颈环形电切术治疗宫颈高级别上皮内瘤变临床疗效对比分析[J]. 福建医药杂志, 2018, 40(3): 37-39.
- [37] 闫彩平, 黎华文, 邓鹏飞, 李宗涛, 朱玲娜, 陈宛. 高级别宫颈鳞状上皮内病变患者宫颈锥切术后切缘阳性的影响因素分析[J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(14): 3305-3308. <http://doi.org/10.19829/j.zgfybj.issn.1001-4411.2021.14.045>
- [38] Alonso, I., Torné, A., Puig-Tintoré, L.M., Esteve, R., Quinto, L., Campo, E., Pahisa, J. and Ordi, J. (2006) Pre- and Post-Conization High-Risk HPV Testing Predicts Residual/Recurrent Disease in Patients Treated for CIN 2-3. *Gynecologic Oncology*, **103**, 631-636. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2006.04.016>
- [39] 陈君宇. 宫颈锥切术后切缘阳性患者病灶残留与复发的相关危险因素分析[D]: [硕士学位论文]. 济南: 山东大学, 2019.
- [40] 郑鹏涛, 张琳, 闫璐, 何向群, 黄向华. 宫颈锥切术后病变残留危险因素分析[J]. 实用妇产科杂志, 2018, 34(2): 131-134.
- [41] Sarian, L.O., Derchain, S.F., Andrade, L.A., Tambascia, J., Morais, S.S. and Syrjänen, K.J. (2004) HPV DNA Test and Pap Smear in Detection of Residual and Recurrent Disease Following Loop Electrosurgical Excision Procedure of High-Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia. *Gynecologic Oncology*, **94**, 181-186. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2004.03.036>
- [42] Perkins, R.B., Guido, R.S., Castle, P.E., Chelmow, D., Einstein, M.H., Garcia, F., Huh, W.K., Kim, J.J., Moscicki, A.B., Nayar, R., Saraiya, M., Sawaya, G.F., Wentzensen, N. and Schiffman, M. (2020) 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines Committee. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. *Journal of Low Genital Tract Disease*, **24**, 102-131. <https://doi.org/10.1097/LGT.0000000000000525>
- [43] 李明珠, 赵昀, 赵超, 李静然, 魏丽惠. ASCCP 2019 版指南中基于 CIN III+ 发生风险管理证据的解读[J]. 中华妇产科杂志, 2020, 55(11): 806-808. <http://doi.org/10.3760/cma.j.cn112141-20200513-00404>
- [44] Suarez, S.S. and Pacey, A.A. (2006) Sperm Transport in the Female Reproductive Tract. *Human Reproduction Update*, **12**, 23-37. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmi047>
- [45] Hein, M., Petersen, A.C., Helmig, R.B., Uldbjerg, N. and Reinholdt, J. (2005) Immunoglobulin Levels and Phagocytes in the Cervical Mucus Plug at Term of Pregnancy. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, **84**, 734-742. <https://doi.org/10.1111/j.0001-6349.2005.00525.x>
- [46] Martyn, F.M., McAuliffe, F.M., Beggan, C., Downey, P., Flannelly, G. and Wingfield, M.B. (2015) Excisional Treatments of the Cervix and Effect on Subsequent Fertility: A Retrospective Cohort Study. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, **185**, 114-120. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2014.12.004>
- [47] 潘玲, 贺晶. 宫颈冷刀锥切术对生育能力及妊娠结局的影响[J]. 实用妇产科杂志, 2012, 28(6): 471-475.
- [48] Wittmaack, A., Dudley, D. and Boyle, A. (2019) Maternal History of Cervical Surgery and Preterm Delivery: A Retrospective Cohort Study. *Journal of Womens' Health (Larchmt)*, **28**, 1538-1542. <https://doi.org/10.1089/jwh.2018.7457>
- [49] Albrechtsen, S., Rasmussen, S., Thoresen, S., Irgens, L.M. and Iversen, O.E. (2008) Pregnancy Outcome in Women before and after Cervical Conisation: Population Based Cohort Study. *BMJ*, **337**, a1343. <https://doi.org/10.1136/bmj.a1343>
- [50] Zhuang, H., Hong, S., Zheng, L., Zhang, L., Zhuang, X., Wei, H. and Yang, Y. (2019) Effects of Cervical Conisation on Pregnancy Outcome: A Meta-Analysis. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, **39**, 74-81. <https://doi.org/10.1080/01443615.2018.1463206>
- [51] 吴凯佳, 曲芃芃. 宫颈锥切术对妊娠结局影响的 Meta 分析[J]. 山东医药, 2014, 54(16): 66-68.
- [52] Boss, E.A., van Golde, R.J., Beerendonk, C.C. and Massuger, L.F. (2005) Pregnancy after Radical Trachelectomy: A

- Real Option? *Gynecologic Oncology*, **99**, S152-S156. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2005.07.071>
- [53] 周德平, 杨君, 魏俊, 徐冬梅, 王敏, 彭建华. 宫颈环形电切术治疗宫颈上皮内瘤变对妊娠结局影响的临床研究[J]. 实用妇产科杂志, 2013, 29(5): 348-351.
- [54] Gao, Y., Wang, H. and Xiao, Y. (2022) The Effect of Cold-Knife Conization on Pregnancy Outcomes in Patients with Cervical Lesions. *PLOS One*, **17**, e0278505. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0278505>
- [55] Kyrgiou, M., Athanasiou, A., Paraskevaidi, M., Mitra, A., Kalliala, I., Martin-Hirsch, P., Arbyn, M., Bennett, P. and Paraskevaidis, E. (2016) Adverse Obstetric Outcomes after Local Treatment for Cervical Preinvasive and Early Invasive Disease According to Cone Depth: Systematic Review and Meta-Analysis. *BMJ*, **354**, i3633. <https://doi.org/10.1136/bmj.i3633>
- [56] Maina, G., Ribaldone, R., Danese, S., Lombardo, V., Cavagnetto, C., Plazzotta, C. and Surico, D. (2019) Obstetric Outcomes in Patients Who Have Undergone Excisional Treatment for High-Grade Cervical Squamous Intra-Epithelial neoplasia. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, **236**, 210-213. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2019.02.025>
- [57] 赵爱华, 张红华. 不同的子宫颈锥切术后对妊娠及分娩结局的影响[J]. 中国妇幼卫生杂志, 2013, 4(2): 10-11+13. <http://doi.org/10.19757/j.cnki.issn1674-7763.2013.02.006>
- [58] Paraskevaidis, E., Bilirakis, E., Koliopoulos, G., Lolis, E.D., Kalantaridou, S., Paschopoulos, M., Plachouras, N., Malamou-Mitsi, V. and Kitchener, H.C. (2002) Cervical Regeneration after Diathermy Excision of Cervical Intraepithelial Neoplasia as Assessed by Transvaginal Sonography. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, **102**, 88-91. [https://doi.org/10.1016/S0301-2115\(01\)00574-7](https://doi.org/10.1016/S0301-2115(01)00574-7)
- [59] Petersen, L.K., Oxlund, H., Ulbjerg, N. and Forman, A. (1991) *In Vitro* Analysis of Muscular Contractile Ability and Passive Biomechanical Properties of Uterine Cervical Samples from Nonpregnant Women. *Obstetrics & Gynecology*, **77**, 772-776.
- [60] Sundtoft, I., Langhoff-Roos, J., Sandager, P., Sommer, S. and Ulbjerg, N. (2017) Cervical Collagen Is Reduced in Non-Pregnant Women with a History of Cervical Insufficiency and a Short Cervix. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, **96**, 984-990. <https://doi.org/10.1111/aogs.13143>
- [61] Gentry, D.J., Baggish, M.S., Brady, K., Walsh, P.M. and Hungler, M.S. (2000) The Effects of Loop Excision of the Transformation Zone on Cervical Length: Implications for Pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **182**, 516-520. <https://doi.org/10.1067/mob.2000.104209>
- [62] Lieb, J.A., Mondal, A., Lieb, L., Fehm, T.N. and Hampl, M. (2023) Pregnancy Outcome and Risk of Recurrence after Tissue-Preserving Loop Electrosurgical Excision Procedure (LEEP). *Archives of Gynecology and Obstetrics*, **307**, 1137-1143. <https://doi.org/10.1007/s00404-022-06760-5>
- [63] 赵超, 毕蕙, 赵昀, 耿力, 刘军, 沈丹华, 李双, 尤志学, 李明珠, 李静然, 孟元光, 张国楠, 隋龙, 常淑芳, 魏丽惠. 子宫颈高级别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(2): 220-224. <http://doi.org/10.13390/j.issn.1672-1861.2022.02.038>