

# 166例阴道上皮内瘤变的回顾性分析

卡得力亚·木合塔尔, 古扎丽努尔·阿不力孜\*

新疆医科大学第三临床医学院妇外五科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年8月14日; 录用日期: 2023年9月8日; 发布日期: 2023年9月14日

## 摘要

目的: 通过探讨阴道上皮内瘤变(VaIN)的临床特点及相关危险因素, 为VaIN的管理提供依据。方法: 收集2018年1月至2022年1月在新疆医科大学附属肿瘤医院进行阴道镜检查并经活检确诊的VaIN住院患者资料进行回顾性分析。结果: ① VaIN主要好发于48岁左右的女性。有子宫或宫颈相关手术治疗病史组的平均年龄(52岁)大于初诊VaIN患者的年龄, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。② 97.6%的VaIN患者有HPV感染, 感染率高的HPV型别主要为: HPV16、HPV52、PV53、HPV18及HPV58; HSIL组人乳头瘤病毒载量值, HPV16型的感染率较LSIL组更高, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。③ 阴道镜检查VaIN患者提示阴道病变部位主要分布在阴道上1/3、穹窿及阴道残端处, 且此部位发生阴道HSIL的概率更高, 差异有统计学意义( $P = 0.023$ )。④ 采用Kendall's tau-b相关评价分析宫颈病变与阴道病变的关系, 发现既往或合并宫颈病变的病理级别越高, VaIN的病理级别也越高, 两者存在一定的正相关关系(既往宫颈病变: Kendall's tau-b = 0.237,  $P < 0.05$ ; 初诊合并宫颈病变: Kendall's tau-b = 0.066,  $P < 0.05$ )。⑤ 通过二元logistic回归分析, 阴道上1/3及阴道残端部位发生阴道HSIL是阴道下2/3部位发生HSIL的2.143倍( $P = 0.043$ , OR值 = 2.143, 95% CI = 1.023~4.490), 且VaIN合并宫颈病变时发生阴道HSIL是单纯VaIN致阴道HSIL的2.293倍( $P = 0.022$ , OR值 = 2.293, 95% CI = 1.128~4.663)。⑥ 分析治疗病史组(宫颈锥切/子宫全切)术后至发现VaIN的间隔时间, 有宫颈病变病史的妇女发现VaIN的间隔时间为1~3年, 而既往无宫颈病变者间隔时间则为3~12年。子宫全切组间隔时间明显长于锥切组, 非宫颈病变病史组间隔时间显著长于宫颈病变病史组, 差异有统计学意义( $P = 0.009$ )。结论: ① 对于围绝经期女性, 高危型HPV感染, 有CIN病史, 尤其是既往宫颈病变病理级别高、HPV16型感染, 病毒载量高的患者前三年应注重VaIN的早期筛查。② 对高危人群在阴道镜下行阴道上1/3、穹窿或阴道残端处可疑病变的多点活检, 以期达到VaIN的早期诊治。③ HPV检测和阴道镜下取活检是诊断VaIN可靠的手段。

## 关键词

阴道上皮内瘤变, 阴道镜, 人乳头瘤病毒, 宫颈病变

## Retrospective Analysis of 166 Cases of Vaginal Intraepithelial Neoplasia

Kadeliya·Muhetaer, Guzalinuer·Abulizi\*

\*通讯作者。

## Abstract

**Objective:** By exploring the clinical characteristics of vaginal intraepithelial neoplasia (VaIN) and the related risk factors, we can provide a basis for the management of VaIN. **Methods:** Data of VaIN hospitalized patients with biopsy confirmed biopsy in the Affiliated Cancer Hospital of Xinjiang Medical University from January 2018 to January 2022 were collected for retrospective analysis. **Results:** ① VaIN mainly occurs in women around 48. The mean age (52 years) in the group with uterine or cervical surgery was greater than the age of initial VaIN patients, with significant differences ( $P < 0.05$ ). ② 97.6% of VaIN patients had HPV infection, and HPV type with high infection rate was mainly: HPV16, HPV52, HPV 52, HPV53, HPV18 and HPV58; Human papillomavirus load and HPV16 infection rate was higher in the HSIL group than LSIL group ( $P < 0.05$ ). ③ Colposcopy patients with VaIN indicated that the vaginal lesions were mainly distributed in 1/3 of the vagina, the fornix and the vaginal stump, and the probability of vaginal HSIL at this site was higher, with the statistically significant difference ( $P = 0.023$ ). ④ The relationship between cervical lesions and vaginal lesions was analyzed by Kendall's tau-b correlation evaluation, and found that the higher the pathological grade of previous or combined cervical lesions, the higher the pathological grade of VaIN, and there was a positive relationship (Previous cervical lesions: Kendall's tau-b = 0.237,  $P < 0.05$ ; Initial diagnosis with cervical lesions: Kendall's tau-b = 0.066,  $P < 0.05$ ). ⑤ By binary logistic regression analysis, the occurrence of vaginal HSIL in the upper one-third and residual parts of the vagina is 2.143 times higher than that in the lower two-thirds of the vagina ( $P = 0.043$ , OR = 2.143, 95% CI = 1.023~4.490), and vaginal HSIL in VaIN and cervical lesions was 2.293 times vaginal HSIL caused by VaIN alone ( $P = 0.022$ , OR = 2.293, 95% CI = 1.128~4.663). ⑥ To analyze the interval between postoperative and detection of VaIN in the treatment history group (cervical conization/total hysterectomy). The interval between VaIN in women with a history of cervical lesions was 1~3 years and 3~12 years for non-cervical patients. The interval in the total hysterectomy group was significantly longer than the conical group, and the non-cervical history group was significantly longer than the cervical history group, with a statistically significant difference ( $P = 0.009$ ). **Conclusion:** ① For perimenopausal women, high-risk HPV infection, a history of CIN, especially patients with high pathological grade, HPV16 infection and high viral load should pay attention to the early screening of VaIN in the first three years. ② Multi-point biopsy of high-risk people with suspicious lesions in the upper one-third, fornix, or vaginal stump under the colposcopy, in order to achieve the early diagnosis and treatment of VaIN. ③ HPV detection and colposcopy biopsy are reliable means to diagnose VaIN.

## Keywords

Vaginal Intraepithelial Neoplasia, Colposcopy, Human Papillomavirus, Cervical Lesions

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

阴道上皮内瘤变(vaginal intraepithelial neoplasia, VaIN)是阴道恶性浸润性癌的一种癌前病变阶段[1],

局限于阴道上皮, 未突破基底膜。可分为上皮不典型增生和原位癌[2]。也可以将其定义为人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)感染所致的鳞状上皮内病变, 根据鳞状细胞的分化能力可分为低度和高度上皮内病变[3], 分化程度越低, 细胞异型性越明显, 病理性核分裂象就越多; 而分化程度越高, 则更接近正常组织结构。根据其病变累及范围可分为 VaIN I、VaIN II 和 VaIN III 级。VaIN I 和 VaIN II 级分别累及阴道上皮的下 1/3 和下 2/3, 而 VaIN III 级则累及阴道上皮的 2/3 以上, 原位癌累及阴道上皮全层, 也归为 VaIN III 级[4]。根据 2014 年世界卫生组织(World Health Organization, WHO)的分类原则, 阴道低级别鳞状上皮内病变(low-grade squamous intraepithelial lesion, LSIL)包括 VaIN I、鳞状上皮轻度不典型增生、湿疣样变; 阴道高级别鳞状上皮内病变(high-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL)包括鳞状上皮中、重度不典型增生、VaIN II、VaIN III 及鳞状细胞原位癌[5] [6]。

VaIN 是一种与 HPV 相关的癌前病变, 其特征是阴道上皮细胞的异常增生改变, 而没有间质侵犯[7]。据报道, 超过 90% 的 HPV 感染女性常呈现一过性感染, 无任何的临床症状或体征, 可以被免疫系统在 6~18 个月内清除[8]。而高危型 HPV 持续感染, 被认为是发生 VaIN 的必要条件。低度病变的患者, 鳞状细胞具有成熟分化的能力, HPV 可能在感染后的几年内自行消退, 具有较低的复发或转化为浸润癌风险。而对于 HSIL 患者, HPV 感染后不能成熟分化的幼稚鳞状上皮细胞过度增生, 如不进行积极处理, 那转化为浸润癌的风险将增加[9], 且治疗后复发频繁, 目前尚无针对性的规范化诊治策略[10]。

早期的国际研究估计 VaIN 的年发病率为 0.2~2/10 万人[11], 占有下生殖道上皮内瘤变的 0.4% [12]。而在我国最大的妇产科三甲教学医院的阴道镜门诊, 所有下生殖道上皮内病变中 VaIN 的平均检出率为 11%, 呈逐年上升趋势[13] [14]。VaIN 的特点是起病隐匿, 临床症状不明显, 仅少许患者出现性交后出血、阴道不规则出血、阴道分泌物增加等临床表现, 若不及时治疗, 则可能加重病情, 发展为阴道癌[15]。随着宫颈癌(cervical cancer, CC)筛查的进展和阴道镜检查程序的标准化, 许多宫颈癌前病变患者被及时诊治, 预后良好。与此同时阴道或外阴上皮内瘤变的检出率也逐年增多[16]。然而, 该疾病仍较少见, 对其流行病学模式、自然史和相关治疗结果了解甚少。宫颈与阴道是相互延续的, 且两者表面均被覆鳞状上皮, 高危型 HPV 阳性、多重 HPV 持续感染可导致宫颈病变, 感染宫颈后可同时累及阴道壁, 病毒在阴道鳞状上皮内复制繁殖, 从而诱发 VaIN 的发生[17] [18]。据报道, VaIN 和子宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)在病因学研究中可能有一定的同源关系[19]。年龄、吸烟、社会地位低、多个性伴侣、性行为年龄早、免疫抑制、HPV 感染生殖道疾病史也是 VaIN 的危险因素。目前还有报道支持因 CIN/早期宫颈癌行子宫切除术史是 VaIN 的高危因素, 所以越来越多的妇科肿瘤医师开始关注 CIN 合并 VaIN 的诊断[20]。并且宫颈病变患者不同治疗方式对 VaIN 也有一定的影响, 数据显示子宫切除术后发生阴道残端 VaIN 的比例较高[3]。但因为 VaIN 无特殊的体征, 阴道镜检查对阴道部位的忽视, 以及文献报道的数据为小样本研究等因素可能导致了该病的发病率低。

因此, 了解 VaIN 的发病相关因素, 能及早发现高危人群并定期进行筛查; 通过加强下生殖道疾病相关知识及危险因素的健康宣教, 强调定期检查的重要性, 从而降低 VaIN 的发病率[21]。本研究收集了 166 例在新疆医科大学附属肿瘤医院进行阴道镜检查并经组织病理学检查确诊的 VaIN 患者, 通过回顾性分析, 探讨其临床特点及相关危险因素。在临床上提高对该疾病的预防及高危人群的重点筛查, 为 VaIN 的早期诊治提供依据。

## 2. 研究内容与方法

### 2.1. 研究对象

该研究回顾性分析 2018 年 01 月至 2022 年 01 月在新疆医科大学附属肿瘤医院进行阴道镜检查并经组织病理学检查确诊为 VaIN 的 166 例住院患者临床资料。

## 纳入与排除标准

### 纳入标准

- 1) 具有阴道镜检查的指征且行阴道镜活检提示 VaIN 的住院患者;
- 2) 患者临床资料完整、准确、可靠。

### 排除标准

- 1) 宫颈癌肿瘤病灶侵犯阴道者;
- 2) 宫颈癌一线治疗进行放疗者;
- 3) 合并有除子宫体或宫颈以外的恶性肿瘤患者;
- 4) 患有免疫系统疾病, 长期口服免疫抑制剂者。

## 2.2. 内容与方法

### 2.2.1. 研究内容

根据纳入及排除标准, 本研究回顾性分析 2018 年 01 月至 2022 年 01 月在新疆医科大学附属肿瘤医院进行阴道镜检查并经组织病理学检查确诊为 VaIN 的 166 例住院患者临床资料, 并进行分类整理, 内容如下: 年龄、HPV、TCT、活检病理、病变部位、既往初诊宫颈病变时的 HPV、TCT 及术后病理等。通过住院部数字化联众系统查阅所有患者的临床资料进行数据分析, 探讨 VaIN 的临床特点及发病危险因素。因本研究为回顾性分析, 故所有患者均根据 2014 年国际癌症研究署(International Agency for Research on Cancer, IARC)在 WHO 第 4 版《女性生殖器官肿瘤分类》中的分期标准进行分期。

### 2.2.2. 检测方法

采集标本前注意事项: 1) 标本采集前 3 天内禁止阴道内放药或阴道冲洗; 2) 采集标本前 24 小时之内无性生活; 3) 标本采集应在非月经期内进行; 4) 采集标本前不进行阴道醋酸或碘液涂抹; 5) 标本保存后应在 4℃ 存放, 并且在二周内完成检测。

**1) 液基细胞学(Thinprep Cytologic Test, TCT)检测:** 使用美国 TriPath AutoCyte Prep 制片和染色系统, 用扩阴器充分暴露宫颈或阴道残端, 清洁表面分泌物后, 采用特定刷头顺时针刷取标本, 放入装有保存液的样本瓶中, 旋紧瓶盖及时送检。根据 Bethesda 细胞学分类法(The Bethesda System, TBS)将 TCT 结果分为无上皮内病变及恶性病变细胞(No intraepithelial or malignant cells, NILM)、非典型鳞状上皮细胞 - 不能明确意义(Atypical squamous cells of uncertain significance, ASC-US)、低级别鳞状上皮内病变(LSIL)、非典型鳞状上皮细胞 - 不排除高度上皮内病变(Atypical squamous cells cannot exclude HSIL, ASC-H)、高级别鳞状上皮内病变(HSIL)、鳞状细胞癌(Squamous cell carcinoma, SCC)。

**2) HPV-DNA 检测:** 取材时充分暴露宫颈或阴道残端, 清洁表面分泌物, 采用特定刷头顺时针刷取标本, 将采样刷置于标本转移培养液中, 4℃ 保存。

a) HPV 载量检测: HPV 载量检测选择第二代杂交捕获(Hybrid Capture2, HC2)技术, 宫颈采样器选自凯杰企业管理有限公司。检测过程由我院检验科专业技术人员严格按照试剂盒相关说明书进行操作。主要检测步骤包括: ① 将目标 DNA 样本与特定 HPV-RNA 鸡尾酒探针进行杂交; ② RNA 杂交体与微孔板表面包被的抗体结合并反应; ③ 被化学发光基底物捕获; 通过测量光强度来判断最终是否感染, 标准如下: HPV 载量值  $\geq 1.0$  pg/ml 表示阳性,  $<1.0$  pg/ml 表示阴性。

b) HPV 分型检测: 利用 PCR-导流杂交法进行分型检测, 试剂盒购自潮州凯普生物化学有限公司。主要检测过程包括 DNA 提取、PCR 扩增、杂交和显色, 样品检测参照说明书进行, 基因芯片能检测出 5 种低危 HPV 亚型: 6、11、42、43、44; 14 种高危亚型: 16、18、31、33、35、39、45、51、52、53、56、58、59、68 以及 3 种中国人群常见的 HPV 亚型: 53、66、CP8304。

**3) 阴道镜检查:** 患者取膀胱截石位, 由阴道镜室专职医生全方位检查外阴、阴道以及宫颈, 擦去表面分泌物, 进行醋白试验, 对可疑区域进行活检。在阴道镜下, 涂醋酸后的 VaIN 病灶通常表现为白色上皮、细点状突起。低级别病变边界欠清晰、呈薄醋白; 而高级别病变边界清晰、呈厚醋白、可见血管改变, 如粗点状血管及不典型增生的异形血管。活检标本装入有 10%福尔马林溶液的标本瓶中送病理组织学检查。

**4) 病理检查:** 病理组织用 4%甲醛固定、石蜡包埋、切片、HE 染色, 由有经验的病理医师做出初步诊断, 副主任医师及以上病理科医生再次阅片后确定病理诊断。本院病理诊断报告为: VaIN I, II, III 级。但本研究根据 2014 年新分类将其划分为阴道 LSIL 及 HSIL。

### 2.2.3. 统计学方法

统计学处理应用 SPSS24.0 统计软件进行数据分析。分析 VaIN 与年龄, HPV, TCT, 阴道病变部位, 既往宫颈病史的关系。符合正态分布的计量资料采用( $X \pm S$ )表示, 组间比较采用 t 检验; 计数资料以率或构成比表示, 采用卡方检验或 Fisher 确切概率法。非正态分布的资料用中位数 M 表示, 其组间比较用秩和检验; 变量间相关分析采用 Kendall's tau-b 法,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 3. 结果

### 3.1. 一般情况

一般资料选取 2018 年 1 月至 2022 年 1 月新疆医科大学第三临床医学院妇科肿瘤病区收治的经阴道镜检查及组织病理学检查确诊 VaIN 的住院患者 166 例。病理活检报告中 VaIN I 级 71 例, VaIN II 级 79 例, VaIN III 级 16 例。在本研究中把 71 例 VaIN I 归为阴道 LSIL, 占总研究病例数的 42.8%; 95 例 VaIN II 及 III 则归为阴道 HSIL, 占比 57.2%。患者基本无特异的临床表现, 多数在常规体检、非宫颈因素的术后病理、宫颈疾病筛查及宫颈疾病治疗随访中发现。

本研究中既往接受过子宫或宫颈相关手术治疗后患 VaIN 者 55 例(其中因 CIN 行宫颈锥切术者 16 例, 因宫颈 HSIL 行全子宫切除术者 12 例, 因子宫颈癌行宫颈癌根治术者 14 例, 因非宫颈病变行子宫切除术者 13 例); 既往无子宫或宫颈相关手术治疗而初诊单独患 VaIN 者 42 例, 同时合并宫颈病变者 69 例。统计分析各病种所占比, 初诊 VaIN 合并宫颈病变的患者人数最多, 占总研究病例的 41.6%; 其次是既往有宫颈病变的 VaIN 患者及初诊单独患 VaIN 者, 各占 25.3% (详见图 1)。

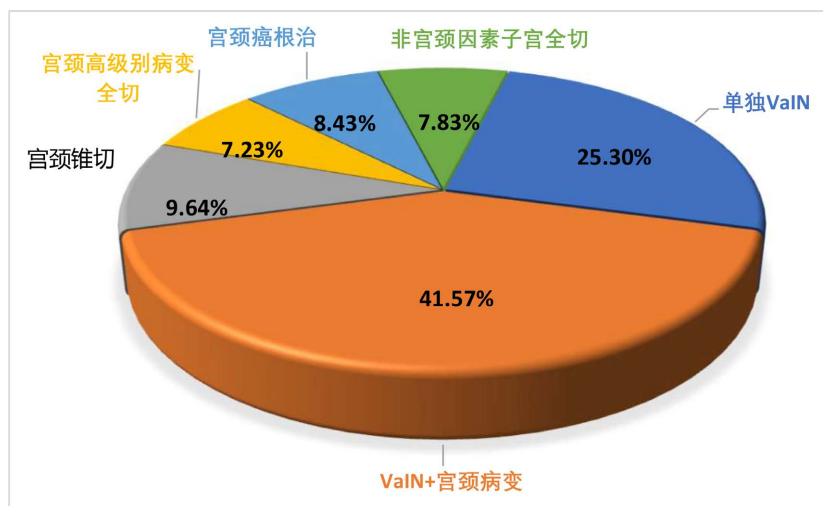


Figure 1. General information

图 1. 一般资料

## 3.2. 相关因素分析

### 3.2.1. 年龄

本研究中患者的平均年龄为 48 岁, 基本处于围绝经期状态。小于 40 岁者有 34 例, 40~60 岁者有 117 例, 大于 60 岁者 15 例。按病变等级分两组: 阴道 LSIL 组平均年龄 48 岁, HSIL 组平均年龄 49 岁。两组间进行年龄的比较, 差异无统计学意义( $t = 0.186, P = 0.667$ )。按病种分三组: 初诊单纯 VaIN 组平均年龄 46 岁, 初诊合并宫颈病变组平均年龄 47 岁, 治疗病史组(有子宫/宫颈疾病相关手术治疗病史)平均年龄 52 岁。统计分析发现治疗病史组年龄大于初诊 VaIN 组及 VaIN 合并宫颈病变组, 差异有统计学差异( $t = 7.369, P = 0.001$ )。而对有治疗病史的 VaIN 患者进行年龄组间比较, 高级别宫颈病变全切组的患者平均年龄大于其他治疗病史组患者, 但差异无统计学意义( $t = 1.465, P = 0.235$ )。详见表 1。

**Table 1.** Comparison of the age between the respective groups

**表 1.** 各组间年龄的比较

	分组	年龄(岁)	t 值	P 值
病变等级	阴道 LSIL (n = 71)	48 ± 10	0.186	0.667
	阴道 HSIL (n = 95)	49 ± 10		
病种分类	治疗病史组(n = 55)	52 ± 9	7.369	0.001
	初诊 VaIN 组(n = 42)	46 ± 11 <sup>a</sup>		
	初诊 VaIN + 宫颈病变组(n = 69)	47 ± 10 <sup>a</sup>		
治疗病史组	宫颈锥切组(n = 16)	50 ± 10	1.465	0.235
	高级别宫颈病变全切组(n = 12)	57 ± 8		
	宫颈癌根治组(n = 14)	52 ± 10		
	非宫颈因素子宫全切组(n = 13)	52 ± 5		

备注: <sup>a</sup> 与治疗病史组比较, 差异有统计学意义。

### 3.2.2. HPV

对所有患者的 HPV 感染类型进行汇总分析, 感染率高的 HPV 型别主要为: HPV16 (47.0%) > HPV52 (13.9%) > HPV53 (13.3%) > HPV18 (12.0%) = HPV58 (12.0%) > HPV51 (10.8%) = HPV56 (10.8%)。详见图 2。

本研究中 HPV 在 VaIN 中的检出率为 97.6%, 其中单一感染率、双重感染率、多重感染率分别为: 50.6%、33.1%、13.9%。在低级别及高级别阴道病变组中分别进行 HPV 定性及定量检测的比较, HSIL 组人乳头瘤病毒载量值(中位数: 1250.6)较 LSIL 组(中位数: 526.8)更高, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 但感染类型的比较中差异无统计学意义。分析 HPV 定性检测结果, 两组最常见的 HPV 感染类型依次为, LSIL 组: HPV16 > HPV53 > HPV52 > HPV58 > HPV56 = HPV18 = HPV51; HSIL 组: HPV16 > HPV52 > HPV18 > HPV53 = HPV58 > HPV51 = HPV56。可见 HPV16 型在两组中均有最高的阳性率, 其余 HPV52、HPV53、HPV58、HPV56、HPV18、HPV51 型感染均在两组中有较高的检出率。对两组的 HPV 感染类型别进行一一比较, 发现 HPV16 型在 HSIL 组中的感染率明显高于 LSIL 组, 差异有统计学差异( $P < 0.05$ )。详见表 2 及表 3。

按病种分类, 分析六组患者 HPV 病毒载量中位数的高低: 高级别宫颈病变子宫全切组 > 宫颈锥切组 > VaIN + 宫颈病变组 > VaIN 组 > 宫颈癌根治组 > 非宫颈病变全子宫切除组, 可能说明既往有 CIN

病史患者再次发现 HPV 感染致 VaIN 病变时的病毒载量高于宫颈癌病史组及非宫颈病变病史的患者, 但差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。详见表 4。

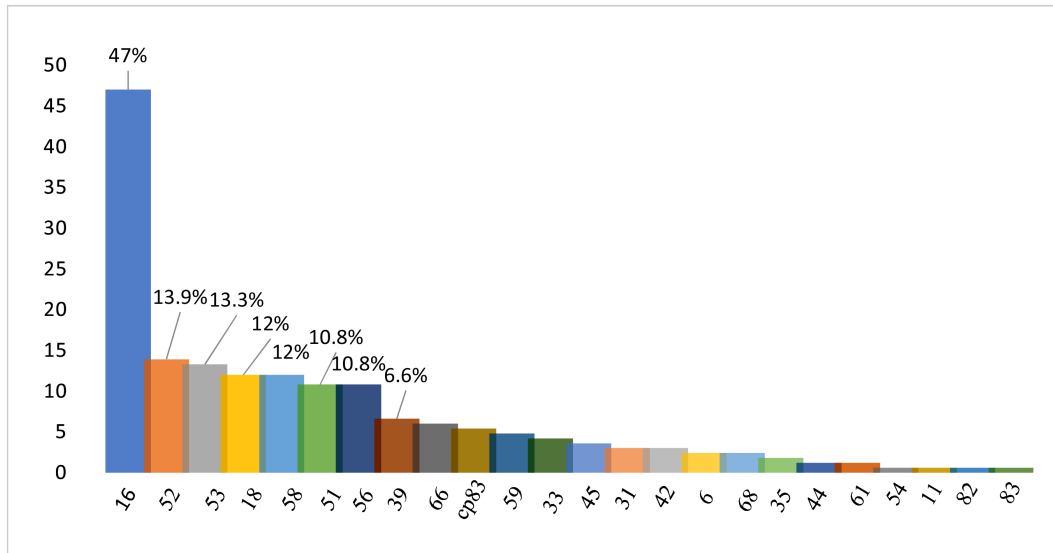


Figure 2. HPV infection types  
图 2. HPV 感染类型

Table 2. Comparison of HPV infection between the HSIL and LSIL groups  
表 2. HSIL 组与 LSIL 组的 HPV 感染情况比较

分组	阴道 LSIL (n = 71)	阴道 HSIL (n = 95)	Z/ $\chi^2$	P 值
HPV 定量(P25, P75)	526.8 (27.3, 1605.8)	1250.6 (256.3, 2343.6)	2.172	0.030
HPV 感染类型 (例, %)			6.359	0.095
阴性	4 (5.6%)	0 (0.0%)		
单一感染	32 (45.1%)	52 (54.7%)		
双重感染	24 (33.8%)	31 (32.6%)		
多重感染	11 (15.5%)	12 (12.6%)		

Table 3. Comparison of HPV infection types between HSIL group and LSIL group  
表 3. HSIL 组与 LSIL 组的 HPV 感染型别比较

分组	阴道 LSIL (n = 71)	阴道 HSIL (n = 95)	Z	P 值
HPV 定性(例, %)				
6	3 (4.2)	1 (1.1)	1.315	0.189
11	0 (0.0)	1 (1.1)	0.865	0.387
16	19 (26.8)	59 (62.1)	4.501	0.000
18	9 (12.7)	11 (11.6)	0.214	0.830
31	4 (5.6)	1 (1.1)	1.703	0.088
33	3 (4.2)	4 (4.2)	0.005	0.996
35	0 (0.0)	3 (3.2)	1.507	0.132
39	6 (8.5)	5 (5.3)	0.814	0.415
42	3 (4.2)	2 (2.1)	0.788	0.431

Continued

44	1 (1.4)	1 (1.1)	0.207	0.836
45	2 (2.8)	4 (4.2)	0.475	0.635
51	9 (12.7)	9 (9.5)	0.655	0.513
52	11 (15.5)	12 (12.6)	0.526	0.599
53	12 (16.9)	10 (10.5)	1.195	0.232
54	0 (0.0)	1 (1.1)	0.865	0.387
56	9 (12.7)	9 (9.5)	0.655	0.513
58	10 (14.1)	10 (10.5)	0.695	0.487
59	5 (7.0)	3 (3.2)	1.153	0.249
61	0 (0.0)	2 (2.1)	1.226	0.220
66	4 (5.6)	6 (6.3)	0.182	0.855
68	2 (2.8)	2 (2.1)	0.295	0.768
82	0 (0.0)	1 (1.1)	0.865	0.387
83	1 (1.4)	0 (0.0)	1.157	0.247
cp8304	6 (8.5)	3 (3.2)	1.485	0.137

Table 4. Comparison of the HPV load between the each group

表 4. 各分组间 HPV 载量的比较

	分组	HPV 定量	Z	P 值
病种分类 (P25, P75)	治疗病史组(n = 55)	965.2 (86.5, 2468.1)	0.729	0.695
	初诊 VaIN 组(n = 42)	607.5 (121.3, 1693.5)		
	初诊 VaIN + 宫颈病变组(n = 69)	1124.4 (54.8, 2165.0)		
治疗病史组 (P25, P75)	宫颈锥切组(n = 16)	1377.6 (65.2, 2584.4)	1.137	0.768
	高级别宫颈病变全切组(n = 12)	1609.1 (147.7, 2526.2)		
	宫颈癌根治组(n = 14)	528.2 (127.6, 1418.3)		
	非宫颈因素子宫全切组(n = 13)	483.2 (86.5, 2769.8)		

在初诊 VaIN 患者组中按是否合并宫颈病变分两组, VaIN 组感染率由高到低的 HPV 型别为: HPV16 > HPV51 > HPV18 = HPV52 = HPV53 > HPV53 > HPV35 = HPV42; VaIN + 宫颈病变组: HPV16 > HPV52 = HPV58 > HPV18 = HPV53 > HPV56 > HPV51。比较两组患者的 HPV 感染类型, 发现 HPV35 型主要存在于单独患 VaIN 组, 而 HPV58 型主要存在于 VaIN 合并宫颈病变组。这两种 HPV 在两组中的分布差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。详见表 5。

### 3.2.3. TCT

统计既往因宫颈或非宫颈因素行全子宫切除病史的 39 例 VaIN 患者的 TCT 报告, 有 69.23% 的患者细胞学检查异常, 其中 ASC-US (A) 占 37.04%, LSIL (L) 占 44.44%, ASCUS-H (A-H) 占 7.41%, HSIL (H) 占 18.5%。提示 TCT 对宫颈及阴道残端病变的早期筛查均有较大意义。但本研究中不论按阴道病变级别还是按子宫切除病因分类进行 TCT 的比较, 差异均无统计学意义。详见表 6。



**Table 5.** Compares the types of HPV infection in the two groups of newly diagnosed patients  
**表 5.** 比较两组初诊患者的 HPV 感染型别

型别	VaIN 组(n = 42)	VaIN + 宫颈病变组(n = 69)	Z	P 值
6	0 (0.0)	3 (100.0)	1.364	0.173
11	0 (0.0)	1 (1.4)	0.780	0.435
16	24 (57.1)	34 (49.3)	0.801	0.423
18	5 (11.9)	9 (13.0)	0.174	0.861
31	1 (2.4)	1 (1.4)	0.356	0.722
33	1 (2.4)	4 (5.8)	0.838	0.402
35	3 (7.1)	0 (0.0)	2.241	<b>0.025</b>
39	4 (9.5)	4 (5.8)	0.733	0.464
42	3 (7.1)	2 (2.9)	1.041	0.298
44	0 (0.0)	1 (1.4)	0.780	0.435
45	1 (2.4)	3 (4.3)	0.537	0.591
51	6 (14.3)	5 (7.2)	1.198	0.231
52	5 (11.9)	10 (14.5)	0.385	0.700
53	5 (11.9)	9 (13.0)	0.174	0.861
54	1 (2.4)	0 (0.0)	1.282	0.200
56	2 (4.8)	6 (8.7)	0.774	0.439
58	1 (2.4)	10 (14.5)	2.062	<b>0.039</b>
59	1 (2.4)	3 (4.3)	0.537	0.591
61	1 (2.4)	0 (0.0)	1.282	0.200
66	2 (4.8)	5 (7.2)	0.520	0.603
68	0 (0.0)	2 (2.9)	1.108	0.268
82	0 (0.0)	1 (1.4)	0.780	0.435
83	0 (0.0)	1 (1.4)	0.780	0.435
cp8304	2 (4.8)	3 (4.3)	0.102	0.919

**Table 6.** Comparison of the TCT results between the each group  
**表 6.** 比较各组间的 TCT 结果

分组	TCT			$\chi^2/Z$	P 值	
	-	A/L	A-H/H			
病变等级 (例, %)	阴道 LSIL (n = 11)	5 (41.7)	1 (5.9)	5 (50.0)	148.0	0.841
	阴道 HSIL (n = 28)	7 (58.3)	16 (94.1)	5 (50.0)		
子宫切除病因 (例, %)	高级别宫颈病变全切组(n = 12)	3 (23.1)	5 (23.8)	4 (80.0)	3.362	0.186
	宫颈癌根治组(n = 14)	6 (46.2)	8 (38.1)	0 (0.0)		
	非宫颈因素子宫全切组(n = 13)	4 (30.8)	8 (38.1)	1 (20.0)		

### 3.2.4. 病变部位

所有患者进行了正规的阴道镜检查, 阴道病变部位主要分布在阴道上 1/3、穹窿及阴道残端处, 且此部位发生阴道 HSIL 的概率更高, 差异有统计学意义( $\chi^2 = 7.522$ ,  $P = 0.023$ )。详见表 7。

**Table 7.** Difference in group distribution at sites of vaginal lesions

**表 7.** 阴道病变部位的组间分布差异

病变部位		阴道 LSIL (n = 71)	阴道 HSIL (n = 95)	$\chi^2$	P 值
病变部位 (例, %)	上 1/3	37 (41.6)	52 (58.4)	7.522	0.023
	中下 2/3	24 (58.5)	17 (41.5)		
	阴道残端	10 (27.8)	26 (72.2)		

### 3.2.5. 合并宫颈病变

统计分析各分组所占总研究病例的百分比发现: 初诊 VaIN 合并宫颈病变组在所研究病例总数的占比最多(41.6%), 且在此分组中阴道发生低级别病变的比例较高级别病变的比例更高(60.9% > 39.1%), 差异有统计学意义( $\chi^2 = 7.919$ ,  $P = 0.005$ )。而既往有无宫颈病变在两组间未见显著差异。详见表 8。

**Table 8.** Comparison of the cervical lesions between the two groups

**表 8.** 比较宫颈病变在两组间的差异

分组		阴道 LSIL (n = 71)	阴道 HSIL (n = 95)	$\chi^2$	P 值
初诊合并宫颈病变 (例, %)	有	42 (60.9)	27 (39.1)	7.919	0.005
	无	14 (33.3)	28 (66.7)		
既往宫颈病变 (例, %)	有	12 (28.6)	30 (71.4)	0.001	0.974
	无	3 (23.1)	10 (76.9)		

#### 1) 既往宫颈病变

本研究中既往有宫颈病变史的 VaIN 患者占 25.3%, 采用 Kendall's tau-b 相关评价分析既往宫颈病变与阴道病变的关系, 发现既往诊断 CIN 的病理级别越高, 发生 VaIN 的病理级别也越高, 两者存在一定的正相关关系(Kendall's tau-b = 0.237,  $P < 0.05$ )。且初诊宫颈病变时 HPV 感染类型与发生 VaIN 时 HPV 感染类型及型别基本一致, 考虑 VaIN 的出现可能为初诊 CIN 时 HPV 持续感染所致, 由于样本量偏少, 缺乏更准确的数据支持此结论。详见表 9。

#### 2) 初诊阴道合并宫颈病变

本研究中初诊 VaIN 同时合并宫颈病变的患者占 41.6%, 采用 Kendall's tau-b 相关评价分析宫颈病变与阴道病变的关系, 发现合并的宫颈病变病理级别越高, 则 VaIN 的级别也越高, 两者亦呈正相关, 但相关性较弱(Kendall's tau-b = 0.066,  $P < 0.05$ )。详见表 9。

### 3.2.6. 二元 Logistic 回归分析阴道 HSIL 的发病危险因素

根据上述研究已得出: 阴道 LSIL 组与 HSIL 组间的部分相关因素存在差异。故对存在差异的内容进行二元 logistic 回归分析, 发现在阴道下 2/3 处发生阴道 HSIL 是阴道残端发生 HSIL 的 0.283 倍( $P = 0.012$ , OR 值 = 0.283, 95% CI = 0.106~0.757), 且 VaIN 合并宫颈病变时发生阴道 HSIL 是单纯 VaIN 致阴道 HSIL 的 2.293 倍( $P = 0.022$ , OR 值 = 2.293, 95% CI = 1.128~4.663), 故 VaIN 合并宫颈病变是阴道发生 HSIL 的危险因素, 而阴道下 2/3 的病变是阴道发生 HSIL 的保护因素。详见表 10。

**Table 9.** Correlation analysis of VaIN and cervical lesions  
**表 9.** VaIN 与宫颈病变的相关性分析

类型	级别	VaIN I 级(例)	VaIN II 级(例)	VaIN III 级(例)	Kendall's tau-b	P 值
既往宫颈病变	CIN I 级	3	3	1	0.237	0.012
	CIN II 级	2	5	1		
	CIN III 级	0	4	9		
现合并宫颈病变	CIN I 级	30	9	0	0.066	0.037
	CIN II 级	11	8	1		
	CIN III 级	2	3	1		
	早期宫颈癌	2	1	1		

**Table 10.** Multivariate Logistic regression analysis of high grade vaginal lesions  
**表 10.** 阴道高级别病变的多因素 Logistic 回归分析

因素	B	Wold 值	P 值	Exp(B)	下限	上限
HPV 定量	0.000	2.675	0.102	1.000	1.000	1.001
阴道病变部位						
病变部位(残端)	-	6.339	0.042	-	-	-
病变部位(上 1/3)	-0.686	2.418	0.120	0.504	0.212	1.195
病变部位(下 2/3)	-1.262	6.324	0.012	0.283	0.106	0.757
是否合并宫颈病变(是)	0.830	5.254	0.022	2.293	1.128	4.663
常量	0.440	1.064	0.302	1.553	-	-

### 3.3. VaIN 发病间隔时间

分析治疗病史组术后至发现 VaIN 的间隔时间, 宫颈 CIN 锥切病史者患 VaIN 的中位时间是 13 个月, 宫颈 HSIL 全子宫切除病史者是 27 个月, 宫颈癌病史者是 28 个月, 而非宫颈因素全子宫切除病史者是 84 个月。全切组间隔时间明显长于锥切组, 非宫颈病变病史组间隔时间显著长于宫颈病变病史组, 差异有统计学意义( $t = 11.523, P = 0.009$ )。详见表 11。

**Table 11.** Comparison of the onset time of interval VaIN within the treatment history group  
**表 11.** 比较治疗病史组内间隔 VaIN 的发病时间

治疗病史	宫颈锥切组 (n = 16)	高级别宫颈病变全切组 (n = 12)	宫颈癌根治组 (n = 14)	非宫颈因素全切组 (n = 13)	t 值	P 值
间隔时间/月(P25, P75)	13 (5, 26)	27 (7, 49)	28 (14, 40)	84 (37, 152)	11.523	0.009

## 4. 讨论

VaIN 是一种无明显临床症状的疾病, 部分患者主诉一般为阴道流血及异常阴道分泌物, 因此 VaIN 的诊断往往较偶然[19], 主要是在阴道镜检查中发现异常病变, 突出了通过全面的阴道镜检查进行阴道评估的重要性。而对于子宫切除术后的患者则是在常规随访中的细胞学或病毒学筛查中发现, 然后通过阴道镜活检明确诊断。目前研究认为 VaIN 与 CIN 在组织学分级和危险因素等方面有许多相似之处, 且临

床上尚无关于 CIN 锥切术后及全子宫切除术后发生 VaIN 的诊疗指南, 越来越多的妇科肿瘤医生也开始关注 VaIN 合并宫颈病变的诊治。故本研究对 166 例阴道上皮内瘤变的住院患者进行回顾性分析, 按是否合并宫颈病变及阴道病变的级别进行分类, 探讨各类 VaIN 的好发人群及高危因素, 为 VaIN 的早期诊治提供依据。

在本研究中阴道 LSIL 共 71 例, 占总研究病例数的 42.8%; 阴道 HSIL 共 95 例, 占 57.2%。因本研究分析的数据为住院部患者的病例资料, 门诊上仍有较多的阴道 LSIL 患者要求用药随访, 故阴道 LSIL 的发病率可能并不低于阴道 HSIL。按照既往是否接受过子宫或宫颈相关手术治疗、是否同时合并宫颈病变分类, 统计分析各病种所占比, 初诊 VaIN 合并宫颈病变的患者人数最多, 占总研究病例的 41.6%; 其次是既往有宫颈病变的 VaIN 患者及初诊单独患 VaIN 者, 各占 25.3%。说明 VaIN 多与宫颈病变相继或同时发生, 因共同的 HPV 感染致下生殖道上皮内瘤变。因此临床上在重视宫颈病变的同时应同时关注阴道或外阴的病变, 达到早诊早治的目的。

#### 4.1. 年龄

目前研究发现诊断 VaIN 的平均年龄为 50 岁[22] [23]。而在宫颈 HSIL/宫颈癌术后出现 VaIN 的年龄大多也在 50 岁左右[24]。此外, 阴道 LSIL 与 HSIL 女性的平均年龄无显著差异[25]。Li 等[26]认为, 绝经后妇女发生 VaIN 是绝经前的 2.09 倍, 这可能是因为绝经后的女性雌激素分泌减少, 阴道上皮增生程度降低, 上皮黏膜层变薄, 上皮细胞分泌的糖原减少, 阴道的自净能力减弱; 随着年龄增长, 阴道壁褶皱肌层结构难以维持, 细菌就容易进入下生殖道, 故更易受到病毒的入侵。本研究结果显示, VaIN 患者平均年龄为 48 岁, 基本处于围绝经期状态, 与众多研究的平均值相近。且有子宫或宫颈相关手术治疗病史组的平均年龄(52 岁)大于初诊 VaIN 的患者年龄, 差异有统计学意义; 但不论按治疗病史还是按阴道病变级别进行分类, 年龄的组内比较均无明显差异。此研究结论也与以上研究相符。

#### 4.2. HPV

关于 VaIN 与 HPV 感染率的相关性存在不同的结果。有研究发现 VaIN 患者的 HPV 阳性率为 97.5%, 71.2% 为高危型 HPV 阳性, 其中: 16 型占 31.3%, 18 型占 10.4%, 其他高危亚型占 31.3% [27]。还有相关国内研究发现, VaIN 级别不同, HPV 感染的比例不同: 阴道 LSIL 患者 HPV 阳性率达到 87%, 而阴道 HSIL 患者 HPV 阳性率达到 100%, 并且高危型 HPV 占 96% [3]。此结论与本研究类似, 本研究中阴道 LSIL 组 HPV 阳性率为 94.4%, 而 HSIL 组中 HPV 的阳性率达 100%, 且 HSIL 组 HPV 单一、双重、多重感染率都高于 LSIL 组, 但差异无统计学意义。Cong 等[28]发现无论有无子宫切除术史, HPV 对阴道 HSIL 的敏感性均为 92.3%~93.5%。本研究中 HPV 在 VaIN 中的检出率为 97.6%, 其中单一感染率、双重感染率、多重感染率分别为: 50.6%、33.1%、13.9%。提示 VaIN 患者的单一感染仍然占比较重, 但双重及多重感染发挥的作用也不可忽视。

因其较高的敏感性, 下生殖道癌前病变的筛查方案都首选 HPV 检测。目前 HPV16 和 HPV18 型已被报道为 VaIN 病变中最常见的类型[7], 然而不同地区研究的主要致病 HPV 亚型不同, 提示 HPV 亚型的分布存在地理差异[29]。在亚洲最常见的致病基因型为 HPV16/52/58/18/56 型; 在欧洲为 HPV16/18/31/33/58 型[30]。在中国人群中关于 HPV 的流行病学调查结果中显示最常见的五种 HPV 类型是 16/52/58/18/33 型[31]。而一项关于新疆地区妇女 HPV 感染与宫颈病变的相关性研究中提示: 感染率最高的基因型是 HPV16 型, 其次为 HPV6/11/58/51/52/31/18 型[32]。和中国其他省份相比, 不同地区 HPV 感染情况均有差异, 这可能与采用的不同 HPV 分型检测方法、不同种族研究人群、不同区域的卫生经济情况等诸多因素有关[33] [34] [35]。本研究中, HPV16 型有最高的阳性率, 其余 HPV52、HPV53、

HPV58、HPV56、HPV18、HPV51 型感染均为 VaIN 的主要致病类型,由此可见阴道病变的主要致病 HPV 类型与宫颈病变的致病类型基本一致。且 HSIL 组人乳头瘤病毒载量值及 HPV16 型的感染率均较 LSIL 组高,差异有统计学差异。说明随着 VaIN 等级的增加,HPV16 阳性病例的比例相应增加,且 HPV 病毒载量也越高。提示 VaIN 级别越高,高危型 HPV 感染率也越高。王晓丹等[18]发现对于未切除子宫者,感染两种及两种以上 HPV 高危亚型的患者发生阴道 HSIL 的概率较单纯感染一种 HPV 高危亚型的患者高,认为多种型别 HPV 高危亚型的共同作用可能最终导致了高级别 VaIN 的发病。本研究显示 97.6% 的患者均有 HPV 感染,比较不同级别 VaIN 患者的 HPV 阴性率、单一感染率、双重感染率、多重感染率未见统计学差异,与上述结论不符。

已有研究报道部分外阴或阴道高度病变组织中的 HPV 结合位点和之前宫颈病变细胞的结合位点一致。超过一半的 VaIN 患者感染 HPV 的型别与宫颈 HSIL/宫颈癌治疗前感染的 HPV 亚型相同[24]。本研究中初诊宫颈病变时 HPV 感染类型与复诊 VaIN 时 HPV 感染类型及型别基本一致,考虑复诊时的 VaIN 可能为初诊 CIN 时的 HPV 持续感染所致。以往无研究报道初诊 VaIN 合并宫颈病变的患者与单纯 VaIN 患者之间的主要 HPV 感染类型有何差异,本研究比较了两组患者的 HPV 感染类型,发现 HPV35 型主要存在于单独患 VaIN 组,而 HPV58 型主要存在于 VaIN 合并宫颈病变组。这两种 HPV 在两组中的分布差异有统计学意义,可能由于 HPV58 型为宫颈病变的主要致病类型,故伴随阴道病变时可同时被检出。上述发现由于样本量偏少,缺乏更准确的数据支持,故仍需进一步扩大样本量进行更严谨的研究。

### 4.3. TCT

细胞学检查方法可以用来筛查 VaIN,特别是在子宫切除术后妇女中,因为细胞学检查的敏感性不亚于未进行子宫切除术的妇女。无论有无子宫切除术史,阴道 HSIL 的细胞学敏感性均为 58.8%~80.8% [36]。在一项对 830 例子宫切除术后女性的前瞻性研究中,统计细胞学检查对阴道病变的敏感性为 83% [37]。目前已对异常细胞学筛查结果与 CIN 之间的相关性进行了一定程度的研究,但还缺乏细胞学异常导致 VaIN 的数据。本研究中分析了既往因宫颈或非宫颈因素行全子宫切除病史的 39 例 VaIN 患者的 TCT 报告,有 69.23% 的患者细胞学检查异常,其中 ASC-US 占 37.04%,LSIL 占 44.44%,ASCUS-H 占 7.41%,HSIL 占 18.5%。提示 TCT 对宫颈及阴道残端病变的早期筛查均有较大意义。因未收集宫颈仍在原位的 VaIN 患者的 TCT 报告,故本研究未统计 HPV 及 TCT 对该病的联合敏感性。

在一项研究中发现,有 CIN 病史的患者全子宫切除术后出现 TCT 异常的比例高于无 CIN 病史患者;而 TCT 结果为 HSIL 时,有 CIN 病史的患者,VaIN 的发生率明显高于无 CIN 病史的患者(57.1% > 15.1%) [38]。而在本研究中将子宫切除的患者按病因分为三组(因宫颈 HSIL 行全子宫切除术者 12 例,因宫颈癌行根治术者 14 例,因非宫颈病变致全子宫切除术者 13 例),比较三组患者阴道残端的脱落细胞学检查,差异无统计学意义;按照阴道病变级别分类,在两组间比较细胞学检查结果,亦未见明显差异,与上述结论不符。总之,细胞学检测可能是一种很好的 VaIN 筛选方法。因此建议对因 CIN 行全子宫切除术后的患者,定期行阴道细胞学+高危型 HPV 联合检测,可早期发现,及时治疗 VaIN。

### 4.4. 阴道镜检查及病变好发部位

阴道镜检查时需充分暴露整个阴道及宫颈,在醋酸白染和碘不着色区取活检[39]。对于初诊 VaIN 的患者,因阴道壁呈皱褶状,醋白上皮易被忽略;而对于既往宫颈病变行锥切术或子宫切除术后患者,阴道残端萎缩融合或瘢痕的形成,导致阴道上皮暴露困难,从而漏诊。此外,瘢痕部位对醋酸的反应时间比较慢,需要较长时间才可以观察到异常的病变。特别注意的是,VaIN 病变的位置常呈多灶状,且多位于阴道上段[9],这可能是由于性生活或使用卫生棉条导致阴道局部尤其是阴道上段黏膜损伤,继而感染

HPV 有关。而子宫切除术后的患者, 病变常隐藏于阴道顶端凹陷或瘢痕处, 这可能是由于阴道断端伤口愈合过程中易受致癌因素的刺激, 特别是 HPV 感染而导致阴道残端的肿瘤。有研究发现, VaIN 的好发部位为阴道上 1/3 (占 78%~92%), 其次为阴道下 1/3, 阴道中段较少见[40]。Jentschke 等[41]对 65 例 VaIN 患者进行回顾分析, 结果显示 2/3 的 VaIN 患者曾接受过子宫切除术, 超过一半的患者, 其病变发生于阴道上 1/3。另有研究发现, 因宫颈癌 I 期或 CIN III 行子宫切除术的术后患者, 发生 VaIN 的病变位置均位于阴道上 1/3 [42]。在本研究中, 病变部位主要在阴道上 1/3、穹窿或子宫切除者的阴道残端处, 占总病例的 75.3%。且该部位发生高级别病变的概率更高, 差异有统计学意义。通过二元 logistic 回归分析, 发现在阴道下 2/3 处发生阴道 HSIL 是阴道残端发生 HSIL 的 0.283 倍, 故阴道下 2/3 的病变相对于阴道残端的病变是阴道发生 HSIL 的保护因素。因此对 VaIN 患者特别是有 CIN 治疗史的患者, 应定期行阴道镜检查, 尤其注意阴道上 1/3、穹窿或阴道残端处, 通过有针对性地对阴道高级别病变的好发部位进行全面检查并多点活检可能有助于及时检测 VaIN。

在女性生殖器中, 当 HPV 基因组以一种游离状态的形式存在于基底细胞核中时会自发消退, 而整合到宿主细胞时获得生长能力后会导致克隆性生长, 这使自发退化变得困难[37]。因此 HPV 相关疾病行子宫切除后潜伏的 HPV 持续感染阴道, 然后导致 VaIN 的发生。在一些临床病例中我们也发现 HPV 持续阳性患者子宫颈处未发现明确病变, 而在阴道穹窿处发现了上皮内瘤变。说明 HPV 感染不仅存在于患者的子宫颈, 还存在于阴道穹窿, HPV 在感染宫颈后扩散到阴道穹窿, 宫颈中的 HPV 在游离状态下消退, 而阴道穹窿残留的 HPV 可能整合到宿主细胞后发展为 VaIN。由于年轻妇女的子宫颈较大, 常难以观察阴道穹窿, 且产后妇女的阴道松弛突出到窥器中, 使阴道穹窿的观察变得更加困难。因此需要注意, HPV 阳性妇女在阴道镜检查如未见宫颈病变, 则有必要全面的检查阴道穹窿[9]。在本研究中纳入了 166 例 VaIN 患者, 其中无宫颈病史且未合并宫颈病变的 VaIN 患者有 55 例, 占 33.1%。提示临床上如果没有准确且全面的阴道镜检查技术, 只重视宫颈问题而忽视阴道的检查可能会造成近三分之一的患者漏诊从而延误治疗。还有相关研究结果显示, 15%因 I 期宫颈癌和 CINIII 行子宫切除术后的 VaIN 患者, 4%的阴道病变会进展, 2%会发展为难以治疗的阴道残端癌[36]。说明与 HPV 相关宫颈病变患者, 常同时合并阴道病变。手术后, 这些病变存在于阴道皱褶处及残端瘢痕组织中, 并且长时间休眠, 从而导致侵袭性癌症的发展[11]。这一证据提示宫颈癌根治术应切除阴道下 3~4 cm, 使阴道无残留病变[43]。临床上往往因术前评估欠缺使阴道切除不足致残端 VaIN, 因此有研究者建议 CIN 和早期宫颈癌患者术前应进行常规阴道镜阴道壁活检, 以确定子宫切除的范围[42]。VaIN 是一种具有恶性进展风险的癌前病变。有研究认为即使是在接受治疗的 VaIN III 患者中, 进展为恶性肿瘤的风险, 也被认为高于正在接受治疗的 CIN III 患者[44]。VaIN 是下生殖道上皮性疾病的重要组成部分, 我们在重视宫颈病变的诊断和治疗时, 也不能忽略阴道壁及穹窿处而造成漏诊, 通过加强阴道镜操作技术的培训从而减少 VaIN 的漏诊率。

#### 4.5. 宫颈病变级别

阴道上皮与宫颈上皮有同源性, VaIN 是发生于阴道上皮的癌前病变, 而 CIN 是宫颈上皮的癌前病变状态。有研究表明, CIN/宫颈癌的病理级别不同, VaIN 的严重程度也不同[3]。本研究中初诊 VaIN 同时合并宫颈病变的患者占 41.6%, 在所研究病例总数的占比最多。分析宫颈病变与阴道病变的关系, 发现初诊合并的宫颈病变病理级别越高, 则 VaIN 的级别也越高, 两者呈正相关, 与既往研究结果类似。但此分组(初诊 VaIN 同时合并宫颈病变)中阴道发生低级别病变的比例较高级别病变的比例偏高, 差异有统计学意义。可能由于 HPV 感染下生殖道导致宫颈发生病变时, 对阴道的致病性会相对降低, 此结论尚无其他研究者证实, 故还需更多样本量的支持, 进行前瞻性研究。本研究中既往有宫颈病变的患者占 25.3%, 分析既往宫颈病变与现患阴道病变的相关性, 发现既往诊断 CIN 的病理级别越高, 后续患 VaIN 的病理

级别也越高, 两者亦存在一定的正相关关系。通过二元 logistic 回归分析, VaIN 合并宫颈病变时发生阴道 HSIL 是单纯 VaIN 致阴道 HSIL 的 2.293 倍, 故 VaIN 合并宫颈病变是阴道发生 HSIL 的危险因素, 与既往研究结论相符。通过分析六组 VaIN 患者 HPV 病毒载量的高低: 高级别宫颈病变子宫全切组 > 宫颈锥切组 > VaIN + CIN 组 > VaIN 组 > 宫颈癌病史组 > 非宫颈病变全子宫切除组, 发现既往有 CIN 病史患者再次发现 HPV 感染时的病毒载量高于宫颈癌病史组及非宫颈病变病史的患者。因此需要对宫颈 HSIL 的患者进行阴道病变的早期筛查, 对复诊发现病毒载量显著增高的患者需警惕新发 VaIN。

#### 4.6. 间隔时间

有研究报道: 有 CIN III 病史的女性与无宫颈病变的女性相比, 后续患阴道癌的风险增加了 15 倍[45]。这一事实也强调了 CIN 患者在下生殖道其他部位也有发生癌前病变的风险。故对于有 CIN 病史的患者在术后是否进行阴道的检测, 并且随访多长时间的问题, 一些学者也进行了相关的研究。有数据显示, 因非宫颈疾病进行全子宫切除的患者出现 VaIN 的时间较晚(10~15 年), 而在宫颈疾病术后出现 VaIN 的时间较早(3~5 年) [3]。先前的各类研究报告中关于子宫切除术后发生 VaIN 的时间存在差异, 有研究认为子宫切除术后患者出现 VaIN 的时间不同, 取决于初次诊断的差异。与宫颈病变相关的患者术后出现 VaIN 的时间明显短于非宫颈病变的时间。还有一项国内研究发现: 子宫切除术后发生阴道 HSIL 的平均时间为 37 个月(3~360 个月), 因非宫颈疾病切除子宫的患者术后发现阴道 HSIL 的平均时间(107 个月)长于因宫颈疾病切除子宫的患者(29 个月) [46]。因此是否停止对因非宫颈病变行子宫切除术患者的筛查还存在争议。基于各项研究, 2016 年, 美国妇产科医师学会指出, 对子宫切除(无宫颈)且无 CIN2 或更高级别病变病史患者不需要再进行筛查(A 级证据), 对于 CIN2 或更高级别病变病史患者应从治疗结束后连续筛查满 20 年, 并推荐其治疗后每 3 年进行一次细胞学检查(B 级证据) [47]。然而, 也有一些学者对此反对, Cong 等人[28]观察到 1/10 的 VaIN II/III 发生在非宫颈疾病的子宫切除术后。因此有研究者建议在全子宫切除术后仍定期做细胞学筛查, 如果术后 18 个月时随访细胞学检查仍为阴性, 则不需要进一步的细胞学检查。但在子宫切除术前有宫颈 HSIL 及以上病史的患者在其一生中仍处于较高的 VaIN 风险, 需根据指南定期进行 TCT 和 HPV 的联合筛查, 并长期密切随访; 对于未行全切术的 CIN 妇女, 应按照宫颈仍在原位进行规律随访[48] [49]。

本研究中分析治疗病史组初诊术后至出现 VaIN 的间隔时间, 宫颈 CIN 锥切病史者出现 VaIN 的间隔中位时间是 13 个月, 宫颈 HSIL 全子宫切除病史者是 27 个月, 宫颈癌病史者是 28 个月, 而非宫颈因素全子宫切除病史者是 84 个月。因本研究调查的数据为近三年的数据, 随访观察时间不够长, 故本研究统计分析的间隔时间比既往研究发现的间隔时间偏短。比较各组间隔时间: 全切组间隔时间明显长于锥切组, 非宫颈病变病史组间隔时间显著长于宫颈病变病史组。说明宫颈还在的情况下, 若 HPV 持续未转阴, 在术后 1 年的时间就应警惕继发了阴道病变。而宫颈病变已行全子宫切除者通常在 2 年后容易继发阴道的病变。根据本研究所得结论, 建议有宫颈病史的患者前三年定期来院随访。对于既往非宫颈病变已行全子宫切除的患者, 常规于术后定期随访时, 如发现 HPV 的感染、TCT 的异常, 则应注意在阴道镜下进一步检查残端, 做到 VaIN 的早期筛查。先前的指南提示, 如因宫颈病变行子宫切除的女性, 应定期进行阴道残端的细胞学检查, 因诸多因素的影响, 不同的国家和地区的临床医师对一部分因非宫颈病变行子宫切除的女性, 也在做阴道细胞检查[50]。近几年, 一系列权威组织数次更新并发表宫颈癌筛查指南。但关于全子宫切除术后患者的筛查情况, 相关报道仍较少。笔者认为对于此类有宫颈锥切或子宫全切病史的患者除了按照指南定期随访复查 HPV 及 TCT 的同时, 应结合 VaIN 的好发间隔时间, 个体化处理, 定期做一次全面的阴道检查。

综上所述, HPV16 型感染、病毒载量值高以及合并宫颈病变的围绝经期妇女为 VaIN 的高危人群;

其主要筛查方法首选 HPV、TCT 及阴道镜检查, 重点关注阴道上 1/3/穹隆/残端有无可疑病变, 病理组织活检为诊断该病的金标准; 特别对于既往有宫颈病史的妇女应注意在术后的前三年进行规律随访, 做到 VaIN 的“三早”预防。

## 参考文献

- [1] 桂启芳, 田家发, 张闻雯. 阴道上皮内瘤变 43 例临床分析[J]. 现代实用医学, 2017, 29(8): 1053-1055.
- [2] 郑爱文, 孙海燕, 陈雅卿, 等. 子宫切除术后残端阴道上皮内瘤变临床分析[J]. 浙江医学, 2015, 37(1): 18-21.
- [3] 马莉. 阴道上皮内瘤变与宫颈上皮内瘤变的关联及高危因素分析[D]: [硕士学位论文]. 南京: 南京中医药大学, 2015.
- [4] 吕笑冬, 杨俊芳, 张坤. 残端阴道上皮内瘤变的临床特征分析[J]. 癌症进展, 2020, 18(16): 1631-1633+1679.
- [5] 中国医师协会微无创医学专业委员会妇科肿瘤专委会. 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.
- [6] 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会. 阴道恶性肿瘤诊断与治疗指南(2021 年版) [J]. 中国癌症杂志, 2021, 31(6): 546-560.
- [7] Smith, J.S., Backes, D.M., Hoots, B.E., et al. (2009) Human Papillomavirus Type-Distribution in Vulvar and Vaginal Cancers and Their Associated Precursors. *Obstetrics & Gynecology*, **113**, 917-924. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e31819bd6e0>
- [8] Gupta, S.M. and Mania-Pramanik, J. (2019) Molecular Mechanisms in Progression of HPV-Associated Cervical Carcinogenesis. *Journal of Biomedical Science*, **26**, Article No. 28. <https://doi.org/10.1186/s12929-019-0520-2>
- [9] 范雅丽, 王建东. 宫颈病变与阴道上皮内瘤变相关性及相关因素分析[J]. 医学综述, 2018, 24(10): 1888-1891, 1897.
- [10] Fiascone, S., Vitonis, A.F. and Feldman, S. (2017) Topical 5-Fluorouracil for Women with High-Grade Vaginal Intraepithelial Neoplasia. *Obstetrics & Gynecology*, **130**, 1237-1243. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002311>
- [11] Sopracordevole, F., Barbero, M., Clemente, N., et al. (2016) High-Grade Vaginal Intraepithelial Neoplasia and Risk of Progression to Vaginal Cancer: A Multicentre Study of the Italian Society of Colposcopy and Cervico-Vaginal Pathology (SICPCV). *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **20**, 818-824.
- [12] Hodeib, M., Cohen, J.G., Mehta, S., et al. (2016) Recurrence and Risk of Progression to Lower Genital Tract Malignancy in Women with High Grade VAIN. *Gynecologic Oncology*, **141**, 507-510. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.03.033>
- [13] 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.
- [14] 张璐, 汪清, 张宏伟, 等. 4562 例阴道上皮内瘤变和阴道癌的临床特征分析[J]. 现代妇产科进展, 2021, 30(9): 646-650.
- [15] 刘巧, 丁晖, 吴宜林, 陈蒲香. 宫颈癌及高级别宫颈上皮内瘤变子宫切除术后阴道上皮内瘤变 88 例临床分析[J]. 实用妇产科杂志, 2017, 33(6): 438-442.
- [16] 吕加敏, 林俊. 阴道上皮内瘤变的发病模式及治疗结局分析[J]. 现代实用医学, 2019, 31(7): 919-921.
- [17] 肖晶晶, 隋龙. HPV 感染与肛门及外阴上皮内瘤变[J]. 实用妇产科杂志, 2017, 33(2): 84-86.
- [18] 王晓丹, 钱睿亚. 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[J]. 第三军医大学学报, 2021, 43(19): 1932-1938.
- [19] Frega, A., Sopracordevole, F., Assorgi, C., et al. (2013) Vaginal Intraepithelial Neoplasia: A Therapeutic Dilemma. *Anticancer Research*, **33**, 29-38.
- [20] 丁晖, 唐伶俐, 杨佳锦, 等. 宫颈癌前病变患者阴道微生物群落的构成研究[J]. 中国检验医学杂志, 2017, 40(7): 506-510.
- [21] 陈静, 蓝秋星. 合并或有宫颈上皮内瘤变的阴道上皮内瘤变的相关因素分析[J]. 中国农村卫生, 2021, 13(9): 28-29.
- [22] Kim, M.-K., Lee, I.H. and Lee, K.H. (2018) Clinical Outcomes and Risk of Recurrence among Patients with Vaginal Intraepithelial Neoplasia: A Comprehensive Analysis of 576 Cases. *Journal of Gynecologic Oncology*, **29**, e6. <https://doi.org/10.3802/jgo.2018.29.e6>



- [23] Gurumurthy, M., Leeson, S., Tidy, J. and Cruickshank, M.E. (2020) UK National Survey of the Management of Vaginal Intraepithelial Neoplasia. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, **10**, 694-698. <https://doi.org/10.1080/01443615.2019.1652887>
- [24] Chambers, L.M., Bussies, P., Vargas, R., Esakov, E., Tewari, S., Reizes, O. and Michener, C. (2021) The Microbiome and Gynecologic Cancer: Current Evidence and Future Opportunities. *Current Oncology Reports*, **23**, Article No. 92. <https://doi.org/10.1007/s11912-021-01079-x>
- [25] Zhang, J., Chang, X., Qi, Y., Zhang, Y. and Zhang, S. (2016) A Retrospective Study of 152 Women with Vaginal Intraepithelial Neoplasia. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, **133**, 80-83. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2015.08.014>
- [26] Li, H., Guo, Y.-L., Zhang, J.-X., Qiao, J. and Geng, L. (2012) Risk Factors for the Development of Vaginal Intraepithelial Neoplasia. *Chinese Medical Journal*, **125**, 1219-1223.
- [27] Cho, H.-W., Hong, J.H. and Lee, J.K. (2021) Detection of High-Risk Human Papillomavirus Infection and Treatment of High-Grade Vaginal Intraepithelial Neoplasia: A Single-Institution Study. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, **154**, 227-232. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13583>
- [28] Cong, Q., Song, Y., Wang, Q., et al. (2018) A Retrospective Study of Cytology, High-Risk HPV, and Colposcopy Results of Vaginal Intraepithelial Neoplasia Patients. *BioMed Research International*, **8**, Article ID: 5894801. <https://doi.org/10.1155/2018/5894801>
- [29] 毛晓雪. 自贡地区妇科就诊患者 HPV 检测及结果分析[J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(7): 990-992.
- [30] Wei, F., Gaisa, M.M., D'Souza, G., et al. (2021) Epidemiology of Anal Human Papillomavirus Infection and High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions in 29 900 Men According to HIV Status, Sexuality, and Age: A Collaborative Pooled Analysis of 64 Studies. *The Lancet HIV*, **8**, e531-e543. [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(21\)00108-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(21)00108-9)
- [31] 余艳琴, 富诗岚, 徐慧芳, 等. 中国大陆女性体检人群中人乳头瘤病毒型别感染率及九价疫苗中 HPV 各型别分布的系统评价[J]. 肿瘤预防与治疗, 2019, 32(2): 103-113.
- [32] 王静. 新疆地区妇女 HPV 感染与宫颈病变的相关性研究[D]: [硕士学位论文]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2020.
- [33] 任妹, 何雯, 蔡丽娟, 黄永建. 萍乡地区高危型人乳头瘤病毒分型检测及感染情况分析[J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(16): 2022-2027.
- [34] 木朝宇, 张晓梅, 范德胜, 等. 高危型 HPV 感染亚型分布及其与宫颈病变和宫颈癌的关系[J]. 蚌埠医学院学报, 2023, 48(1): 130-134.
- [35] 王红云. 人乳头瘤病毒感染及亚型分布与宫颈病变的相关性[J]. 吉林医学, 2022, 43(4): 954-956.
- [36] 贾璐. 高级别宫颈上皮内瘤变及宫颈癌子宫切除术后发生阴道上皮内瘤变的临床因素分析[D]: [硕士学位论文]. 沈阳: 中国医科大学, 2020.
- [37] Choi, Y.-J., Lee, A., Kim, T.-J., et al. (2018) E2/E6 Ratio and L1 Immunoreactivity as Biomarkers to Determine HPV16-Positive High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions (CIN2 and 3) and Cervical Squamous Cell Carcinoma. *Journal of Gynecologic Oncology*, **29**, e38. <https://doi.org/10.3802/jgo.2018.29.e38>
- [38] Cao, D., Wu, D. and Xu, Y. (2021) Vaginal Intraepithelial Neoplasia in Patients after Total Hysterectomy. *Current Problems in Cancer*, **45**, Article ID: 100687. <https://doi.org/10.1016/j.currprobcancer.2020.100687>
- [39] 薛慧丰, 陈建翠, 陈巧云, 等. 阴道镜检查应用于诊断阴道上皮内瘤变的临床价值[J]. 中国医疗器械信息, 2020, 26(4): 89+141.
- [40] 李玮, 朱根海, 郑碧娟, 吴秀荣. 老年宫颈癌根治术后高危型 HPV 感染与阴道上皮内瘤变的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(4): 765-768.
- [41] Jentschke, M., Hoffmeister, V., Soergel, P. and Hillemanns, P. (2015) Clinical Presentation, Treatment and Outcome of Vaginal Intraepithelial Neoplasia. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, **293**, 415-419. <https://doi.org/10.1007/s00404-015-3835-6>
- [42] He, Y., Zhao, Q., Geng, Y.-N., et al. (2017) Clinical Analysis of Cervical Intraepithelial Neoplasia with Vaginal Intraepithelial Neoplasia. *Medicine*, **96**, e6700. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000006700>
- [43] Yu, D., Qu, P. and Liu, M. (2021) Clinical Presentation, Treatment, and Outcomes Associated with Vaginal Intraepithelial Neoplasia: A Retrospective Study of 118 Patients. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, **47**, 1624-1630. <https://doi.org/10.1111/jog.14733>
- [44] Ao, M., Zheng, D., Wang, J., et al. (2021) Risk Factors Analysis of Persistence, Progression and Recurrence in Vaginal Intraepithelial Neoplasia. *Gynecologic Oncology*, **162**, 584-589. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2021.06.027>
- [45] Alfonzo, E., Holmberg, E., Sparén, P., Milsom, I. and Strander, B. (2020) Risk of Vaginal Cancer among Hysterecto-

- 
- mised Women with Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Population-Based National Cohort Study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, **127**, 448-454. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16028>
- [46] 李碧军, 郭瑞霞, 王春芳, 等. 全子宫切除术后阴道高级别鳞状上皮内病变 85 例临床分析[J]. 中国妇产科临床杂志, 2020, 21(4): 362-365.
- [47] Gavinski, K. and DiNardo, D. (2023) Cervical Cancer Screening. *Medical Clinics of North America*, **107**, 259-269. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2022.10.006>
- [48] Gardella, B., Pasquali, M.F., La Verde, M., *et al.* (2022) The Complex Interplay between Vaginal Microbiota, HPV Infection, and Immunological Microenvironment in Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Literature Review. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article No. 7174. <https://doi.org/10.3390/ijms23137174>
- [49] 蔡卉苒, 邢燕. 全子宫切除术后阴道残端上皮内瘤变临床诊治进展[J]. 临床误诊误治, 2022, 35(1): 112-116.
- [50] 许颖, 李柱南, 陈忆, 史蔚, 王丽娅, 吴丹. 全子宫切除术后阴道上皮内瘤变 56 例临床分析[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2017, 37(5): 661-665.