

部分地区疫情反复,仍存在疫情反复的一定风险,因此如何防控疫情及对重症患者的早期识别仍是关键。研究表明^[3],人群普遍易感,且重症患者高龄人群更多见,本研究也显示重症患者年龄偏大。虽然研究中患者起病至就诊时间两组比较无统计学意义($P > 0.05$),但轻症患者发病至就诊时间较短,可见及时就诊可能为预后良好的原因之一。而较长的发热持续时间在重症患者更为常见,提示持续发热患者可能进展为重症,应结合其他指标严密观察。本研究结果显示重症患者的中性粒细胞计数与淋巴细胞计数比值显著升高,提示该比值可能作为早期预测重症患者的参考指标之一。研究中重症组谷丙转氨酶水平升高程度较非重症组明显,提示肝功能受损可能与疾病的严重程度存在一定的相关性,与国内刘川等^[4]的一项多中心研究相符,在诊治过程中应关注重症患者的肝功能情况。COVID-19影像学缺乏特异表现,但对于疾病的早期发现、鉴别及病情的严重程度评估可考虑作为重要的诊断和监测手段之一,尤其注意胸部CT提示肺实变的患者,进展为重症的风险明显增加。

综上,本研究存在一定的局限性,重症例数少,研究结果可能存在偏倚。早期识别确诊COVID-19重症患者,可降

低患者的死亡率,但如何识别重症患者还有待进一步研究。观察患者的发热持续时间、中性粒细胞与淋巴细胞比值以及谷丙转氨酶等指标,可能对早期识别重症患者存在一定的临床价值,而影像学提示肺实变更是应高度注意患者是否进展为重症的可能。

[参考文献]

- (1) 国家卫生健康委办公厅,国家中医药管理局办公室.新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)(EB/OL). (2020-03-03)(2020-03-12). http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-03/04/content_5486705.htm.
- (2) 陈娟娟.中性粒细胞和淋巴细胞比值在呼吸系统疾病中的临床研究进展.南通大学学报(医学版).2016,5(36):454-457.
- (3) 中国中西医结合学会检验医学专业委员会.血清淀粉样蛋白A在感染性疾病中临床应用的专家共识.中华检验医学杂志.2019,3(42):186-192.
- (4) 刘川,江自成,邵初晓,等.新型冠状病毒肺炎与肝功能损伤的关系初探:一项多中心研究.中华肝脏病杂志.2020,28(2):107-111.

(文章编号) 1007-0893(2021)04-0014-03

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2021.04.006

高级别宫颈上皮内病变行宫颈冷刀锥切术 前后病理结果的对比分析

黄燕宇^{1,2} 姚吉龙^{3*}

(1.广州医科大学,广东 广州 510180; 2.深圳市第二人民医院,广东 深圳 518035; 3.南方医科大学附属深圳市妇幼保健院,广东 深圳 518028)

[摘要] **目的:**比较高级别宫颈上皮内病变的患者,行宫颈冷刀锥切术前后的病理结果差异,以指导高级别宫颈上皮内瘤变(HSIL)的个体化临床处理。**方法:**选取2016年1月至2019年12月于深圳市第二人民医院门诊接受阴道镜检查并取活检,病理诊断为HSIL的非妊娠患者411例作为研究对象,患者行宫颈冷刀锥切术后,比较冷刀锥切术前后的病理结果差异。**结果:**宫颈冷刀锥切术前HSIL病理的一致性为78.4%,漏诊7.1%为宫颈浸润癌;宫颈上皮内病变(CIN)II与CINIII患者宫颈冷刀锥切术后病理升级为宫颈浸润癌的几率差异具有统计学意义($P < 0.01$),CINII与CINIII患者冷刀锥切术后病理降级为低级别鳞状上皮内病变(LSIL)或无CIN残留的几率差异具有统计学意义($P < 0.001$)。**结论:**阴道镜指引下宫颈多点活检提示HSIL的患者中,宫颈冷刀锥切术前后的病理一致性为78.4%,有7.1%的宫颈浸润癌有漏诊的可能;其中CINII与CINIII术后病理升级率与降级率均有显著差异。

[关键词] 高级别宫颈上皮内病变;阴道镜检查;宫颈冷刀锥切术

[中图分类号] R 737.33 **[文献标识码]** B

[收稿日期] 2021-01-04

[作者简介] 黄燕宇,女,主治医师,主要研究方向是妇科宫颈疾病。

[*通信作者] 姚吉龙(E-mail: yaojiLong369@163.com)

据 2018 年世界卫生组织国际癌症研究署发表的数据，子宫颈癌全球年新发患者 57 万余，死亡患者 31 万余^[1]，是世界范围内女性中的第二大常见癌。宫颈癌存在明确的癌前病变期，即为宫颈上皮内病变（cervical intraepithelial neoplasia, CIN），分为 I、II、III 级。2014 版 WHO 女性生殖系统肿瘤分类指出宫颈上皮内病变二级分类法，CIN I 属于低级别鳞状上皮内病变（low grade squamous intraepithelial lesion, LSIL），标注为 LSIL（CIN I），CIN II 和 CIN III 属于高级别宫颈上皮内瘤变（high grade squamous intraepithelial lesion, HSIL），分别标注为 HSIL（CIN II）和 HSIL（CIN III）。近年来，宫颈癌发病率和死亡率有所下降，其中离不开宫颈癌防治知识的普及和癌前病变筛查方法的进步。

阴道镜指引下多点活检作为宫颈癌前病变筛查诊断三阶梯中必不可少的步骤，其活检病理结果往往是临床进行诊断及指导下一步临床治疗的重要依据，但阴道镜指引下多点活检病理结果与宫颈锥切术后病理结果存在一定差异，其差异的大小、如何指导临床处理、如何提高确诊率、减少漏诊及误诊，值得反复总结与探讨。本研究选取阴道镜下活检病理诊断为 HSIL（包括 CIN II 和 CIN III）的患者 411 例，对其子宫颈冷刀锥切术后的病理结果进行了比较，详情报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2016 年 1 月至 2019 年 12 月于深圳市第二人民医院门诊接受阴道镜检查并活检病理诊断为 HSIL 的非妊娠患者为研究对象，所有患者均经过宫颈液基细胞学检查（thinprep cytology test, TCT）或（和）人乳头瘤病毒（human papillomavirus, HPV）高危型分型检测，因筛查异常或有异常阴道流血症状的患者转诊阴道镜，在阴道镜指引下多点宫颈活检病理诊断为 HSIL，后住院行子宫颈冷刀锥切术拟进一步诊断与治疗。患者共 411 例，年龄 23 ~ 69 岁，平均（42.6 ± 10.2）岁。

1.2 研究方法

比较患者子宫颈冷刀锥切术前后的病理结果，手术前后病理均为 HSIL 定义为一致；术前活检为 HSIL，术后锥切病理为 LSIL 或无 CIN 残留定义为病理降级；术前活检 HSIL，术后病理为宫颈浸润癌定义为病理升级。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 20.0 软件进行数据处理，计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用 *t* 检验，计数资料用百分比表示，采用 χ^2 检验，*P* < 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 患者 HSIL 宫颈冷刀锥切术前后病理结果比较

HSIL 包括 CIN II 和 CIN III，锥切前后病理诊断一致率

为 78.4 %（322/411）。其中 CIN II 有 116 例，病理诊断一致率为 34.5 %（40/116），术后降级 36 例，占 31.0 %（36/116），术后诊断为 CIN III 者为 39 例，占 33.6 %（39/116），其中 1 例病理升级为浸润癌 I A 1 期（1/116，0.9 %）。CIN III 病理诊断一致率为 78.0 %（230/295），术后降级 24 例，占 8.2 %（24/295），术后病理提示 CIN II 者为 13 例，占 4.4 %（13/295），病理升级为浸润癌 28 例，占 9.5 %（28/295），其中升级为 I A 1 期 15 例，占 53.6 %（15/28），升级为 I A 2 期 13 例，占 43.4 %（13/28），具体见表 1。

表 1 患者 HSIL 宫颈冷刀锥切术前后病理结果比较（*n*（%））

宫颈活检病理	宫颈冷刀锥切术后病理						合计
	无残留	CIN I	CIN II	CIN III	I A 1	I A 2	
CIN II	24(20.7)	12(10.3)	40(34.5)	39(33.6)	1(0.9)	0(0.0)	116(28.2)
CIN III	15(5.1)	9(3.1)	13(4.4)	230(78.0)	15(5.1)	13(4.4)	295(71.8)
合计	39(9.5)	21(5.1)	53(12.9)	269(65.5)	16(3.9)	13(3.2)	411(100.0)

注：HSIL—高级别宫颈上皮内瘤变；CIN—宫颈上皮内病变

2.2 HSIL 患者宫颈冷刀锥切术前后的病理差异比较

HSIL 患者宫颈冷刀锥切术后共发现宫颈浸润癌 29 例，占 7.1 %（29/411），其中 CIN II 患者中发现 1 例 I A 1 期，CIN III 患者中发现 28 例，占 9.5 %（28/295），CIN II 与 CIN III 患者术后病理升级为浸润癌的几率分别为 0.9 % 及 9.5 %，差异具有统计学意义（*P* < 0.01）。CIN II 与 CIN III 术后病理降级的几率分别为 31.0 % 及 8.2 %，差异具有统计学意义（*P* < 0.001），见表 2。

表 2 HSIL 患者宫颈冷刀锥切术前后的病理差异比较（*n*（%））

宫颈活检病理	<i>n</i>	降级	一致	升级
CIN II	116	36(31.0)	79(19.22)	1(0.9)
CIN III	295	24(8.2) ^a	243(59.12) ^a	28(9.5) ^b

与 CIN II 比较，^a*P* < 0.001，^b*P* < 0.01

注：HSIL—高级别宫颈上皮内瘤变；CIN—宫颈上皮内病变

3 讨论

3.1 阴道镜下宫颈多点活检与宫颈锥切术的重要性

CIN 的三阶梯诊断，包括细胞学和（或）HPV 病毒检查、阴道镜检查、组织学诊断，其中阴道镜下宫颈活检占据着重要的诊断地位，明确的诊断是指导后续临床处理的重要依据。阴道镜是介于肉眼和低倍显微镜之间的一种内窥镜，因为宫颈上皮异常细胞在醋酸试验及卢戈氏碘试验中的特殊表现在阴道镜下尤其明显，所以阴道镜指导下对可疑病变进行活检送病理检查是诊断的关键一步。

对于阴道镜下活检为 HSIL 的非妊娠期患者，优先选择子宫颈切除术（包括宫颈冷刀或 LEEP 刀锥切术），兼顾有诊断及治疗作用^[2]。然而，子宫颈冷刀锥切术前后病理存在一定的差异，本研究统计比较宫颈锥切术前后病理结果发现其诊断一致率为 78.4 %，其中 CIN II 的一致率、降级率、升级为 CIN III 的诊断率分别为 34.5 %、31.0 %、33.6 %，差

异均无统计学意义 ($P > 0.05$)，说明 CIN II 术前诊断的特异性不高，由于 CIN II 的进展率及逆转率介于 CIN I 与 CIN III 之间，故针对 CIN II 患者的治疗应进行规范化和个体化管理。CIN III 的一致率、降级率分别为 78.0%、8.2%，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，说明 CIN III 患者锥切术前病理相对稳定，针对活检为 CIN III 的患者更应积极采用宫颈手术治疗。阴道镜下活检对于宫颈浸润癌的诊断有一定的局限性，本研究发现宫颈浸润癌的漏诊率是 7.1%，其中 CIN II 中发现 1 例 I A 1 期，CIN III 中发现 15 例 I A 1 期和 13 例 I A 2 期，CIN II 与 CIN III 术后病理升级的差异具有统计学意义 ($P < 0.01$)，说明宫颈癌前病变级别越高，漏诊宫颈癌可能性越大，宫颈癌分期可能越晚。鉴于宫颈早期浸润癌 I A 1 期及 I A 2 期，手术治疗范围完全不同，术后患者生活质量的差异大，单纯全子宫切除术后意外发现宫颈 I A 2 期以上的浸润癌需补救治疗且其 5 年生存率明显下降^[3-4]，宫颈活检后诊断 HSIL 的患者行宫颈锥切手术显得尤为重要，后者可弥补宫颈活检的局限性，二者应联系应用在宫颈癌前病变的诊断及治疗中。

3.2 宫颈锥切术前病理不一致的可能原因

锥切术前病理不一致可能与病理医生操作有关，CIN 的病理诊断以病变细胞范围达上皮组织的上中下 1/3 层来评分，与病理切片及病理医生阅片息息相关，目前广泛应用的标志物 P16、Ki67 是一种细胞肿瘤抑制因子，在 HSIL 中呈高表达^[5-6]，对于诊断有疑问的病理切片增加 P16、Ki67 的免疫组化染色可增加其准确性^[7]。锥切术前病理不一致还可能与阴道镜医生水平有关，在阴道镜检查的质量控制中就明确指出对阴道镜专业人员的要求^[2]。其中，阴道镜下行多点活检 (≥ 3 处) 及标本宽度 ≥ 21 mm，有助于降低漏诊率^[8]。故在临床工作中，规范阴道镜检查流程及质控，提高阴道镜医师水平有助于提高诊断的准确率。

除极少的人为因素外，更重要的应为疾病本身，病理降级考虑宫颈病灶较局限，而阴道镜指引下活检总是在最异常部分进行，故活检时已钳夹除最严重病灶或全部病灶。活检病灶级别越低，降级可能性越大，本研究 CIN II 与 CIN III 的降级率差异具有统计学意义 ($P < 0.001$)。疾病的跳跃性及多中心生长、阴道镜活检取材浅、宫颈 III 型转化区阴道镜检查不充分、病灶向颈管内生长未行宫颈管搔刮、病变范围大 ($> 75\%$ 宫颈面积)、累及腺体、年龄 ≥ 40 岁、术前 TCT 结果为 HSIL 等为宫颈锥切术后病理升级的危险因素^[9-11]。

综上所述，阴道镜指引下多点活检诊断为 HSIL 的患者，其宫颈冷刀锥切术后病理诊断一致率为 78.4%，宫颈浸润癌漏诊率为 7.1%，在阴道镜活检诊断基础上联合宫颈锥切术进行二次诊断，可提高诊断准确率，并可意外发现宫颈早期浸润癌，让患者尽早得到合适的治疗。进一步细化分析可发现 HSIL 中 CIN II 与 CIN III 的患者锥切术前病理诊断的降级率及升级率均有统计学差异，所以针对不同级别的 HSIL 患者临床上应采用个体化治疗。

〔参考文献〕

- (1) Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries (J). CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.
- (2) 陈飞, 尤志学, 隋龙, 等. 阴道镜应用的中国专家共识 (J). 中华妇产科杂志, 2020, 55(7): 443-449.
- (3) 金丽琴, 李恩春, 沈源明, 等. 意外发现的宫颈癌不同补救方式对预后的影响 (J). 现代妇产科进展, 2019, 28(10): 769-773.
- (4) 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会. 宫颈癌诊断与治疗指南 (第四版) (J). 中国实用妇科与产科杂志, 2018, 34(6): 612-622.
- (5) Schiffman M, Wentzensen N. From human papillomavirus to cervical cancer (J). Obstet Gynecol, 2010, 116(1): 177-185.
- (6) 石克, 吕新全. P16、Ki-67 双染色在子宫颈上皮内病变病理诊断和分级中的应用 (J). 诊断学理论与实践, 2016, 12(6): 602-607.
- (7) Handa T, Katayama A, Yokobori T, et al. Caspase14 expression is associated with triple negative phenotypes and cancer stem cell marker expression in breast cancer patients (J). Journal of Surgical Oncology, 2017, 116(6): 189-192.
- (8) Fan A, Zhang L, Wang C, et al. Analysis of clinical factors correlated with the accuracy of colposcopically directed biopsy (J). Arch Gynecol Obstet, 2017, 296(5): 965-972.
- (9) 金佟, 郭银树, 张佟, 等. 颈上皮内瘤变 III 级锥切术后病理升级的高危因素分析 (J). 中国医刊, 2019, 54(10): 1113-1116.
- (10) 聂明月, 叶红. 子宫颈上皮内瘤变 III 级冷刀锥切术后病理升级的高危因素分析 (J). 实用妇产科杂志, 2019, 35(7): 518-521.
- (11) 钱晓月, 尤志学, 曹倩文, 等. 阴道镜直视下子宫颈活检诊断的 HSIL 中镜下浸润癌的检出情况及相关影响因素分析 (J). 中华妇产科杂志, 2018, 53(9): 613-619.