

# 子宫颈鳞状上皮内病变“三阶梯”筛查及治疗策略的研究进展

车 琪<sup>1\*</sup>, 孙丽霞<sup>2#</sup>

<sup>1</sup>内蒙古民族大学第二临床医学院, 内蒙古 牙克石

<sup>2</sup>内蒙古林业总医院妇科, 内蒙古 牙克石

收稿日期: 2024年8月23日; 录用日期: 2024年9月16日; 发布日期: 2024年9月23日

## 摘 要

在我国, 子宫颈癌是女性第5位常见的恶性肿瘤, 其发病率和死亡率持续居于高位。子宫颈鳞状上皮内病变作为子宫颈癌的癌前病变, 亦受到了临床医师的密切关注。近年来, 随着女性体检意识的增强和癌前病变筛查手段的提高, 子宫颈鳞状上皮内病变的检出率逐年上升, 患病年龄也逐渐趋向年轻化。因此, 针对子宫颈鳞状上皮内病变患者采用规范的筛查手段和及时有效的治疗策略, 对减少子宫颈癌的发生意义重大。本文对子宫颈鳞状上皮内病变的“三阶梯”筛查内容及相关的治疗策略进行综述, 强调了分层管理及个体化管理的重要性, 以期延缓或阻止子宫颈鳞状上皮内病变继续进展并改善患者临床结局提供新的诊疗思路。

## 关键词

子宫颈鳞状上皮内病变, 癌前病变, 子宫颈癌筛查, 治疗策略

# Research Progress of “Three-Step” Screening and Treatment Strategies for Cervical Squamous Intraepithelial Lesions

Qi Che<sup>1\*</sup>, Lixia Sun<sup>2#</sup>

<sup>1</sup>The Second Clinical Medical College of Inner Mongolia University for Nationalities, Yakeshi Inner Mongolia

<sup>2</sup>Department of Gynecology, Inner Mongolia Forestry General Hospital, Yakeshi Inner Mongolia

Received: Aug. 23<sup>rd</sup>, 2024; accepted: Sep. 16<sup>th</sup>, 2024; published: Sep. 23<sup>rd</sup>, 2024

\*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 车琪, 孙丽霞. 子宫颈鳞状上皮内病变“三阶梯”筛查及治疗策略的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(9): 1235-1243. DOI: 10.12677/acm.2024.1492591

## Abstract

In China, cervical cancer is the fifth most common malignant tumor in women, and its incidence and mortality continue to be high. As a precancerous lesion of cervical cancer, cervical squamous intraepithelial lesions have also been paid close attention by clinicians. In recent years, with the enhancement of women's awareness of physical check-up and the improvement of screening methods for precancerous lesions, the detection rate of cervical squamous intraepithelial lesions is increasing year by year, and the age of the disease is gradually tending to be younger. Therefore, adopting of normative screening methods and treatment strategies which are timely and effective for patients suffering from cervical squamous intraepithelial lesions, is of great significance to reduce the occurrence of cervical cancer. The essay summarized the "three-step" screening content of cervical squamous intraepithelial lesions and related treatment strategies, in the meantime, it's great importance of stratified management and individual management, hoping to provide new train of thoughts for delaying or preventing the progression of cervical squamous intraepithelial lesions and improving the clinical outcome of patients.

## Keywords

Cervical Squamous Intraepithelial Lesions, Precancerous Lesion, Cervical Cancer Screening, Treatment Strategy

Copyright © 2024 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

根据 2022 年最新癌症统计数据显示[1] [2], 全球女性宫颈癌新发病例约为 66 万例, 死亡病例近 35 万例, 是女性癌症相关死亡的第 4 大原因; 其中我国宫颈癌新发病例约 15.07 万例, 死亡病例约 5.57 万例, 发病例数占全球约 22.8%, 死亡例数占全球 16.0%, 是我国女性第 5 位高发的恶性肿瘤。与 2020 年全球癌症统计报告相比, 我国宫颈癌的发病率较前升高(22.8% vs 18.2%), 死亡率较前下降(16.0% vs 17.3%) [3]。但我国女性仍然面临着宫颈癌的重大威胁, 它的防控形势依旧十分严峻。

宫颈癌的疾病进程较长, 从癌前病变到癌变一般需要 8~10 年的时间, 其癌前病变既往被称为宫颈上皮内瘤变(Cervical intraepithelial neoplasia, CIN), 现也称作宫颈鳞状上皮内病变(Cervical squamous intraepithelial lesions, SIL), 并根据 SIL 的风险水平及严重程度分为两种类型, 包括低级别鳞状上皮内病变(Low-grade squamous intraepithelial lesion, LSIL)即 CIN1, 与高级别鳞状上皮内病变(High-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL)即部分 CIN2 和 CIN3 [4]。根据统计数据显示[5], 我国约有 250,000~1,000,000 女性患有不同程度的 SIL。虽然并非所有 SIL 病例都会发展为癌症, 但早期发现和适当的治疗对于防止癌前病变发展为浸润性宫颈癌至关重要。因此, 采用有效的筛查措施, 阻断 SIL 向宫颈癌发展是防治宫颈癌的重点; 针对筛查出的 SIL, 进行切实有效的治疗干预是保证宫颈癌筛查效果的关键。

## 2. “三阶梯” 筛查

目前, 世界范围内广泛采用的宫颈癌筛查措施遵循“三阶梯”的筛查模式, 具体包括人乳头瘤病毒(Human papilloma virus, HPV)检测和(或)细胞学检查、阴道镜检查以及组织病理学检查[6]。其中 HPV

检测和(或)细胞学检查可以发现病变, 阴道镜检查可以识别病灶, 而组织病理学检查可以诊断疾病, 从而提高子宫颈癌及癌前病变的筛查准确性[7]。

## 2.1. HPV 检测/细胞学检查

研究数据显示[8], 90%以上的 SIL 和子宫颈癌患者都存在有高危型人乳头瘤病毒(High-risk human papilloma virus, HR-HPV)的感染。因此, 子宫颈癌筛查中初筛多数采用 HPV 初筛、细胞学初筛或 HPV-细胞学联合初筛。一项国外研究表明[9], 在最佳质量下, 常规细胞学检测 SIL+的灵敏度不超过 80%。我国多位学者进行的真实世界的多中心临床试验研究显示[10] [11], 与其他初筛方式相比, HPV 检测具有更高的阴性预测值和较低的漏检率, 能够发现更多的 HSIL + 病例, 这也验证了 HPV 检测作为子宫颈癌初筛的有效性, 并且表明 HPV 检测较常规细胞学筛查显示出了更优的效益价值。

随着现代医疗技术的迭代更新, 很多国家和地区更是逐渐应用 HPV DNA 检测或 HPV E6、E7mRNA 检测作为子宫颈癌初筛方法来评估 HPV 感染情况。何立群等[12]研究表明, HPV DNA 检测诊断 HSIL 的敏感度为 91.95%、特异性为 39.81%, HPV E6/E7 蛋白对于 HSIL 的敏感度为 77.01%、特异性为 59.22%, 两者各有其优劣性。目前, HPV E6/E7 mRNA 检测主要被用于子宫颈癌的联合筛查和 HPV DNA 阳性患者的二线筛查[13]。此外, 对于子宫颈癌的初步筛查方法还包括基因测序等技术, 它能够发现与宫颈癌相关的基因变异, 为疾病的诊断和治疗提供指导, 并实现个性化医疗, 但其实际应用较为复杂, 需进一步的临床研究和验证[14]。

## 2.2. 阴道镜检查

如发现患者初筛结果异常, 根据相关指南和专家共识对该类人群进行下一步管理, 即阴道镜检查[15]。阴道镜作为一种内窥设备, 可介于肉眼观察和低倍显微镜之间放大下生殖道及子宫颈的图像, 通过观察这些部位的外观、血管形态和鳞、柱状上皮等结构, 帮助临床医生从视觉上识别异常情况[16]。它是“三阶梯”筛查中最重要的一环。Panagakos 等[17]研究发现, 阴道镜检查对 HSIL+检测的敏感性为 85.5%, 特异性为 92%, 表明阴道镜检查具有较佳的筛查效能。然而阴道镜检查结果与医师的操作水平密切相关, 故其敏感性、特异性波动也很大。Reid 阴道镜评分标准(Reid colposcopic index, RCI)评分是一种在阴道镜检查中对宫颈上皮组织进行评估的标准系统, 以具体的分值对阴道镜检查结果进行描述, 帮助医生更加直观地了解患者的宫颈病变情况, 可以避免检查医师主观判读的误差, 并指导进一步制订具体的治疗方案[18]。此外, 还有其他提高阴道镜诊断准确性的辅助诊断方法, 包括电阻抗谱、动态光谱成像、光学相干断层扫描等。其中 ZedScan 是一种利用电阻抗谱(Electrical Impedance Spectroscopy, EIS)的诊断工具, 因其是根据电流通过不同组织是不同频率的这一特性原理, 故而它能够协助阴道镜检查更有针对性地进行宫颈活检, 从而减少不必要的侵入性操作, 避免忽视肉眼不见的病变组织[19]。Wojciech Homola 等[20]研究表明, EIS 作为阴道镜辅助检查的敏感性为 96.30%, 准确性为 52.54%, 较常规阴道镜检查的敏感性更高。使用动态光谱成像(Dynamic Spectral Imaging, DSI)可以测量醋酸应用后可能发生的乙酰蛋白变化的强度, 并根据醋白上皮改变的厚度进行活检取材, 也有利于识别患者病变部位, 来指导活检取材[21]。

## 2.3. 组织病理学检查

作为“三阶梯”筛查中的“金标准”, 子宫颈组织病理学检查是确诊病变的可靠方法, 它能够精确判断宫颈病变的范围及严重程度, 从而显著提高 SIL 和早期子宫颈癌的诊断率[22]。吴秀琼、曹华等[23] [24]认为, 阴道镜下子宫颈组织病理学检查对于子宫颈癌前病变和早期子宫颈癌的诊断准确性高达 95.91%~97.06%。肖晶晶等[25]研究发现, 阴道镜下子宫颈多点活检术(colposcopy-directed biopsies, CDB)联合子宫颈管搔刮术(endocervical curettage, ECC), 不仅能够发现隐匿病灶, 还能增加 9.2%~30.1%的 SIL

检出率。子宫颈组织病理学检查作为一种确诊 SIL 和子宫颈癌的方法, 准确性较高, 但它属于有创性操作, 如临床医生采样时未能准确取到异常组织, 就可能会出现漏诊。因此, 尽管组织病理学检查在临床广泛应用, 但仍有其局限性。

### 3. 子宫颈鳞状上皮内病变的治疗策略

对于经“三阶梯”筛查后, 仍确诊为 SIL 者, 对其进行早期治疗干预, 是筛查和早期诊断的直接目的之一。及早地治疗干预 SIL 可以明显提高患者疾病的治愈率和远期生存质量, 可使患者的 5 年生存率达 90% [26]。目前, 对于 SIL 的治疗策略主要包括即筛即治、保守管理、药物治疗、物理治疗、切除性治疗及治疗性 HPV 疫苗等。

#### 3.1. 即筛即治

我国地域广阔、人口基数大、经济发展不平衡, 并且基层地区资源有限, 因而部分女性不能完成子宫颈癌“三阶梯”筛查的全程, 导致部分患者即使存在子宫颈病变也得不到及时的治疗, 严重降低了筛查的效能。2013 年世界卫生组织(World Health Organization, WHO)《宫颈癌筛查和治疗指南》提出对子宫颈癌初筛 HPV 阳性的患者进行立即治疗(“即筛即治”)来提高子宫颈癌前病变的治疗率。2013 年 WHO 建议在“即筛即治”策略中采用冷冻治疗的方式, 2019 年热凝治疗技术也加入了该策略[27]。“即筛即治”处理策略的提出及应用, 简化了子宫颈病变的诊疗流程, 减轻了子宫颈病变负担的不公平性, 提高了资源有限地区女性对诊疗服务的可及性。

冷冻治疗, 是一种广泛使用的消融性治疗, 它的原理是通过液氮的低温引起局部循环障碍, 导致组织坏死, 该方法适用于育龄期有生育要求的女性[28]。早期研究显示, 冷冻治疗对于 CIN3 的治愈率在 77% 至 93% 之间, 成功率存在一定的差异性。然而, 一项 Cochrane 荟萃分析综述显示, 冷冻治疗 CIN3 的成功率低于热凝治疗。热凝治疗已成为冷冻治疗的替代方案, 它通过加热位于子宫颈的金属探测器, 进而使组织脱水, 破坏病变组织达到治疗 SIL 的目的。赵雪莲等[29]进行的一项队列研究发现, 接受热凝治疗的 SIL 患者中, 病变的总体治愈率达 77.4%, 其中 LSIL 治愈率为 81.0%, HSIL 治愈率为 71.4%, HPV 清除率达 73.0%。对患者进行冷冻治疗和热凝治疗之间的选择, 应考虑治疗成功率和残留疾病风险等个体因素, 并根据患者及资源地区的具体情况选择最合适的方法。

#### 3.2. 保守管理

保守管理是指通过综合应用细胞学检查、HPV 检测和阴道镜检查来充分评估 SIL 程度及进展的强化监测, 而并非直接采用手术或其他措施进行干预治疗[30]。

SIL 的自然转归包括消退、持续、进展三个方向。其中 LSIL 多为 HR-HPV 的一过性感染, 其自愈的可能性较大。原则上细胞学为 LSIL 级别以下, 组织学为 LSIL 的子宫颈病变, 可 12 个月后复查 HR-HPV 及细胞学, 无需治疗; 而对于细胞学显示有不除外高度鳞状上皮内病变(atypical squamous cells cannot exclude high-grade intraepithelial lesion, ASC-H)或 HSIL+史的患者, 可以在进行细胞学、阴道镜检查及组织病理学评估后, 根据复核后的诊断指导后续的治疗管理; 组织病理学诊断的 LSIL 如持续 2 年以上首选继续观察, 但若同时存在 HSIL+高危因素者, 为避免病变继续进展, 可进行治疗干预[31]。

对于组织病理学确诊的 HSIL, 其中育龄期有生育要求的 CIN2 患者, 如阴道镜下新鳞柱交接部(squamo-columnar junction, SCJ)及其病灶完全可见者, 可首选观察随访[31]。保守管理为育龄期患者提供了一种避免手术创伤的可能性, 但目前 HSIL 的保守管理具体实施标准的选择仍存在争议。总体来说, 对于检出的子宫颈鳞状上皮内病变进行正确的管理, 能够在充分发挥筛查优势的同时, 降低筛查可能引起的不利影响, 从而减少给患者带来的伤害。



### 3.3. 药物治疗

研究发现, 短暂的 HR-HPV 感染无显著危害, 而持续性的 HR-HPV 感染是导致 SIL 进展及子宫颈癌发生的主要原因[32]。鉴于 HR-HPV 感染是导致子宫颈病变进展的必要条件, 因此, 针对持续性 HR-HPV 感染进行及早治疗可以有效阻止 SIL 继续进展, 降低子宫颈恶性病变的概率[33]。针对 HPV 感染的治疗药物主要有干扰素制剂、免疫调节剂以及中药物等多种疗法。

其中咪喹莫特作为免疫调节剂, 它具有激活干扰素- $\alpha$  和肿瘤坏死因子- $\alpha$  等多种细胞因子及相关产物的能力, 能够在用药部位诱导免疫调节反应, 从而间接产生抗病毒效果。一项国外研究显示[34], 咪喹莫特对于 HSIL 病变消退率为 55%, HR-HPV 清除率为 53%。应用咪喹莫特药物保守治疗有很多优势, 首先, 能够避免宫颈狭窄、宫颈功能不全等手术相关并发症和术后的早产、流产等产科并发症, 改善育龄期妇女未来的妊娠结局; 其次它能够减少病变的深度和宽度, 如选择术前应用咪喹莫特, 可降低手术难度, 减少手术切除范围, 改善患者预后[35]。然而, 咪喹莫特的药物副反应普遍存在, 包括局部反应和全身反应, 如外阴疼痛、瘙痒, 阴道溃疡, 头痛, 疲劳和肌痛等。咪喹莫特不是 HSIL 治疗的一线方法, 但它可以为育龄期女性提供一种避免子宫颈切除性治疗的非侵入性治疗方法。

### 3.4. 物理治疗

物理治疗方法主要有聚焦超声治疗和光动力治疗等, 其目的在保持女性正常生理功能不受影响且不损害宫颈结构的同时, 对异常组织进行治疗并达到良好的治疗效果。

聚焦超声(Focused Ultrasound, FUS)作为一种无创的物理治疗方式, 利用热效应和空化效应引起病变区域的凝固性坏死, 从而实现治疗效果。Zeng 等[36]发现, 在经 FUS 消融后, LSIL 的治愈率为 96.8%, HSIL 治愈率为 96.6%, 与先前报道的冷冻治疗和 LEEP 相似, 其疗效较佳。此外, FUS 治疗具有良好的穿透性和靶向性, 对病灶周围正常组织基本能够做到无损伤、无瘢痕, 无电离辐射, 其治疗可以在门诊进行, 不需要特殊麻醉或术后护理[37]。

光动力疗法(photodynamic therapy, PDT)是利用光源、光敏剂和氧气之间的相互作用来实现治疗目的的一种方式, 它选择性地光敏剂积聚在异常组织中, 并在暴露于特定波长的光后通过产生活性氧引起细胞氧化应激; 此外, 局部使用 5-氨基乙酰丙酸(5-aminolevulinic acid, 5-ALA)作为光敏剂具有对病变组织的高选择性和微创特性。最近的几项研究表明[38], 5-氨基乙酰丙酸光动力疗法(5-aminolevulinic acid-photodynamic therapy, ALA-PDT)尤其适用于希望保留生育能力的患者, 可以避免因手术操作导致的不良妊娠结局。在 Chen 等[39]的研究中, 随访 12 个月后, ALA-PDT 对于 LSIL 患者病变的消退率为 82.86%, HR-HPV 的总体清除率为 66.71%。

### 3.5. 切除性治疗

目前, 切除性治疗是 HSIL 最常用的治疗方法, 包含子宫颈环形电切除术(loop electrosurgical excision procedure, LEEP)、子宫颈冷刀锥形切除术(cold knife conization, CKC)和筋膜外全子宫切除术(extra-fascial total hysterectomy, ETH)等方式。在众多切除性治疗方式中 LEEP 和 CKC 两种术式的使用尤为广泛, ETH 主要适用于绝经后女性。

子宫颈环形电切术(LEEP)是治疗子宫颈病变的有效术式, 可通过高热原理对病灶进行切除, 手术精准度较高, 切除病灶范围较小; 此外, 还能够缩短术后阴道距离, 降低锥高水平, 缩小锥切面积[40]。一项来自英国的决策分析模型表明, 与其他切除性治疗相比, LEEP 具有操作简单、快捷、低成本的优点, 因此, 它是育龄妇女最具成本效益的 CIN 治疗方法[41]。

子宫颈冷刀锥切术(CKC)是 HSIL 患者切除性治疗中的首选, 它兼具诊断与治疗的双重作用, 应用尤

为广泛。Zhao 等[42]研究发现, 对于绝经后女性 CKC 术后病理转归率是 LEEP 的 8.379 倍, LEEP 术后切缘阳性率为 17.5%, 而 CKC 术后标本切缘阳性率为 9.4%。这些研究结果表明, CKC 在 $\geq$ HSIL 患者中比 LEEP 更有效。它能够在切除病变组织的同时降低 HPV 负担, 使用冷刀操作可以避免热损伤并保存患者的生育功能, 但是, 该术式的操作复杂, 耗时较长, 且术后容易引发宫颈功能不全或未来妊娠风险等并发症, 具有较高的风险性, 不利于患者术后康复[43]。

### 3.6. 治疗性 HPV 疫苗

目前, 世界范围内预防性 HPV 疫苗在女性人群中的有效性和益处大为可观, 而治疗性 HPV 疫苗也在开发研制中, 主要包括基于肽/蛋白质的疫苗、基于核酸的疫苗(DNA)和基于活载体的疫苗(细菌或病毒)[44]。与预防性疫苗针对 HPV L1-衣壳蛋白不同的是, 治疗性疫苗能够针对 HPV E6 和 E7 蛋白产生特异性抗体从而刺激体内细胞介导的免疫反应清除病毒感染, 阻止 SIL 进展。在一项 II 期试验中[45], 67.3% 的患者在应用 GX-188E 疫苗治疗 36 周后可以达到组织病理消退( $<$ CIN1)。此外, 治疗性 HPV 疫苗和免疫检查点抑制剂的组合可能在肿瘤消退中显示协同作用。临床前研究表明, 当与程序性死亡配体 1 (PD-L1)抑制剂一起使用时, 在荷瘤小鼠模型中显著促进肿瘤的消退和提高了小鼠的生存率[46]。

治疗性疫苗和免疫检查点抑制剂的开发研制, 为治疗 SIL 提供了新的途径, 显示出增强针对 HPV 抗原的免疫反应和提高 SIL 和子宫颈癌个体治疗结果的潜力[47]。HPV 疫苗接种和其他创新策略, 在加强 SIL 患者的管理和结果方面展现了重大的希望和潜力。

## 4. 随访

在治疗后的人群管理方面, 所有指南均推荐治疗后应进行长期随访监测疾病复发情况, 随访方法包括 HPV 检测和(或)细胞学检查或阴道镜检查, 大多数国家指南推荐 HPV 检测用于治疗后人群的随访。此外, 大多数指南推荐 SIL 治疗后的 6~12 个月应进行随访[48]。研究表明 HPV 阳性是子宫颈治疗术后病变残存或病变复发的标志之一, 且既往诊断为 SIL 的女性治疗后复发或进展为子宫颈癌的风险仍然较高, HSIL 复发的风险在治疗 25 年后仍持续存在, 因此多数发达国家最新指南推荐治疗后人群筛查应至少持续 25 年, 且只要预期寿命不受限制, 即使超过了 65 岁终止筛查年龄, 仍可接受筛查。

## 5. 小结与展望

子宫颈癌是目前发现的唯一一种可防可治的恶性肿瘤, 随着接种预防性 HPV 疫苗的推广和人们的健康体检意识的提高, 重视女性子宫颈癌前病变十分关键, 通过早期预防、早期发现和治疗子宫颈癌前病变, 可以有效降低子宫颈癌的发生率, 对保障女性的身心健康起到至关重要的作用。

目前针对 SIL 的治疗方式多样, 但各有利弊, 其中即筛即治能够及早处理病变, 但有可能导致患者发生过度医疗; 保守管理仅适用于病变轻微且依从性较高的患者, 需定期复诊; 药物治疗针对存在 HPV 感染的子宫颈病变患者, 可以消除 HPV 感染并延缓其疾病进展, 但不能消除病变组织; 物理治疗操作简单, 恢复快, 却无法获取手术标本, 不能对病变组织进行病理学评估; 切除性治疗消除病灶更为彻底, 可以阻断疾病的进一步发展, 但对育龄期女性的生育力大有影响; 治疗性疫苗的开发研制, 为 SIL 患者的管理提供了新的方向和极大的潜力。因此, 针对 SIL 患者的规范化管理及个体化管理十分重要, 作为临床医师, 我们追求一种创伤性小、安全性大、更为彻底的治疗方式, 以最大限度地降低宫颈癌的风险, 以期减少患者的病痛。

### 利益冲突声明

本文所有作者均声明不存在利益冲突。

## 参考文献

- [1] Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Soerjomataram, I., *et al.* (2024) Global Cancer Statistics 2022: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **74**, 229-263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
- [2] 王少明, 郑荣寿, 韩冰峰, 等. 2022 年中国人群恶性肿瘤发病与死亡年龄特征分析[J]. *中国肿瘤*, 2024, 33(3): 165-174.
- [3] 刘宗超, 李哲轩, 张阳, 等. 2020 全球癌症统计报告解读[J]. *肿瘤综合治疗电子杂志*, 2021, 7(2): 1-14.
- [4] 方三高, 魏建国, 陈真伟. WHO (2020)女性生殖系统肿瘤分类[J]. *诊断病理学杂志*, 2021, 28(2): 142-148.
- [5] 杨玉丽, 井明霞, 胡欣, 等. 基于宫颈癌前病变患者的癌症治疗功能评价系统-共性模块量表最小临床重要性差值的影响因素研究[J]. *中国全科医学*, 2023, 26(17): 2108-2113, 2119.
- [6] 谢锋, 隋龙. 子宫颈癌筛查的现状与思考[J]. *实用妇产科杂志*, 2020, 36(10): 721-723.
- [7] Pleş, L., Radosa, J., Sima, R., Chicea, R., Oлару, O. and Poenaru, M. (2022) The Accuracy of Cytology, Colposcopy and Pathology in Evaluating Precancerous Cervical Lesions. *Diagnostics*, **12**, Article 1947. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12081947>
- [8] 贾鑫华, 匡雪凤, 陈亚涵, 等. 人乳头瘤病毒疫苗长期保护效力研究进展[J]. *中华流行病学杂志*, 2023, 44(5): 851-854.
- [9] González González, V., Ramírez Mena, M.D.M., Calvo Torres, J., Herráiz Martínez, M.Á., Serrano García, I. and Coronado, P.C. (2023) Analysis of New Colposcopy Techniques in the Diagnosis and Evolution of SIL/CIN: Comparison of Colposcopy with the DSI System (COLPO-DSI Study). *Journal of Personalized Medicine*, **13**, Article 1605. <https://doi.org/10.3390/jpm13111605>
- [10] Zhang, J., Zhao, Y., Dai, Y., Dang, L., Ma, L., Yang, C., *et al.* (2021) Effectiveness of High-Risk Human Papillomavirus Testing for Cervical Cancer Screening in China: A Multicenter, Open-Label, Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncology*, **7**, 263-270. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.6575>
- [11] Zhao, Y., Bao, H., Ma, L., Song, B., Di, J., Wang, L., *et al.* (2021) Real-World Effectiveness of Primary Screening with High-Risk Human Papillomavirus Testing in the Cervical Cancer Screening Programme in China: A Nationwide, Population-Based Study. *BMC Medicine*, **19**, Article No. 164. <https://doi.org/10.1186/s12916-021-02026-0>
- [12] 何立群, 张舒云, 袁婧, 等. HPV DNA、HPV E6/E7 蛋白和 TCT 在宫颈上皮内瘤变及宫颈癌筛查中的价值[J]. *中国现代医生*, 2024, 62(10): 28-31.
- [13] 王涛, 贾建军. CIN 筛查方法的研究进展[J]. *海南医学*, 2024, 35(9): 1361-1365.
- [14] 孟超, 邵瑜, 石蕊, 等. 全基因组测序技术在宫颈癌诊断中的应用效果[J]. *癌症进展*, 2024, 22(7): 779-782.
- [15] 任文辉, 赵雪莲, 赵方辉. 全球宫颈癌筛查指南制定现状的系统综述[J]. *中华医学杂志*, 2021, 101(24): 1882-1889.
- [16] 谢秋兰, 何红霞, 孙成玲, 等. 阴道镜下活检诊断宫颈鳞状上皮内病变的临床应用[J]. *国际医药卫生导报*, 2020, 26(13): 1946-1949.
- [17] Panagakos, G., Papapanagiotou, I.K., Theofanakis, C., Tsetsa, P., Kontogeorgi, A., Thomakos, N., *et al.* (2023) Detection of High-Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia by Electrical Impedance Spectroscopy in Women Diagnosed with Low-Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia in Cytology. *Life*, **13**, Article 2139. <https://doi.org/10.3390/life13112139>
- [18] Chen, X., Pu, X., Chen, Z., Li, L., Zhao, K., Liu, H., *et al.* (2023) Application of Efficientnet-B0 and GRU-Based Deep Learning on Classifying the Colposcopy Diagnosis of Precancerous Cervical Lesions. *Cancer Medicine*, **12**, 8690-8699. <https://doi.org/10.1002/cam4.5581>
- [19] Panagakos, G.P., Machairiotis, N., Tsiriva, M., Theofanakis, C., Tsetsa, P., Pantelis, A.G., *et al.* (2024) A Narrative Review on the Clinical Utility of Electrical Impedance Spectroscopy for Diagnosing High-Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia. *Cureus*, **16**, e61784. <https://doi.org/10.7759/cureus.61784>
- [20] Homola, W., Fuchs, T., Baranski, P., Zimmer, A., Zimmer, M. and Pomorski, M. (2019) Use of Electrical Impedance Spectroscopy as an Adjunct to Colposcopy in a Pathway of Cervical Intraepithelial Neoplasia Diagnostics. *Ginekologia Polska*, **90**, 628-632. <https://doi.org/10.5603/gp.2019.0107>
- [21] Booth, B.B., Petersen, L.K., Blaakaer, J., Johansen, T., Mertz, H., Kristensen, C.B., *et al.* (2021) Dynamic Spectral Imaging Colposcopy versus Regular Colposcopy in Women Referred with High-Grade Cytology: A Nonrandomized Prospective Study. *Journal of Lower Genital Tract Disease*, **25**, 113-118. <https://doi.org/10.1097/lgt.0000000000000586>
- [22] 吴志丽, 徐岚. 宫颈癌早期筛查与预防的研究进展[J]. *癌变·畸变·突变*, 2023, 35(4): 310-315.

- [23] 曹华. 阴道镜下宫颈活检在诊断宫颈癌或宫颈癌前病变中的应用价值研究[J]. 当代医药论丛, 2019, 17(11): 181-182.
- [24] 吴秀琼. 阴道镜在宫颈癌筛查中的应用[J]. 医学理论与实践, 2020, 33(8): 1332-1334.
- [25] 肖晶晶, 陈子任, 汪清, 等. 阴道镜引导下子宫颈管搔刮术后诊断的 CINII+ 的风险因素及分层研究[J]. 中华妇产科杂志, 2022, 57(8): 608-617.
- [26] 罗晶, 李婷婷, 王倩, 等. 液基薄层细胞学检查、人乳头状瘤病毒检测及阴道镜检查在宫颈癌前病变及宫颈癌筛查中的应用价值[J]. 新乡医学院学报, 2021, 38(5): 427-430, 435.
- [27] World Health Organization (2019) WHO Guidelines for the Use of Thermal Ablation for Cervical Pre-Cancer Lesions.
- [28] 林晓琰, 徐英军, 黄宁, 等. 消融治疗宫颈高级别鳞状上皮内病变的临床效果[J]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2023, 10(17): 37-39.
- [29] 赵雪莲, 赵爽, 胡尚英, 等. 热凝治疗女性人乳头瘤病毒感染及宫颈上皮内瘤样病变的效果分析[J]. 中华医学杂志, 2021, 101(24): 7.
- [30] 毕蕙, 李明珠, 赵超, 等. 子宫颈低级别鳞状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(4): 443-445.
- [31] 赵超, 毕蕙, 赵昀, 等. 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.
- [32] 孙爱琳, 宋铁芳. 宫颈上皮内低级别病变进展的高危因素[J]. 中国优生与遗传杂志, 2022, 30(7): 1284-1288.
- [33] 徐丽娟, 白雁飞, 宋雅伟. HPV 感染与宫颈上皮内瘤变及宫颈癌关系的研究进展[J]. 吉林医学, 2024, 45(8): 1942-1945.
- [34] van de Sande, A.J.M., Kengsakul, M., Koenen, M.M., Jozwiak, M., Gerestein, C.G., Kruse, A.J., et al. (2023) The Efficacy of Topical Imiquimod in High-grade Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Systematic Review and Meta-analysis. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, **164**, 66-74. <https://doi.org/10.1002/ijgo.14953>
- [35] Hamar, B., Teutsch, B., Hoffmann, E., Hegyi, P., Harnos, A., Nyirády, P., et al. (2024) Imiquimod Is Effective in Reducing Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers*, **16**, Article 1610. <https://doi.org/10.3390/cancers16081610>
- [36] Zeng, H., Liu, M., Xiao, L., Zhang, X., Feng, Q. and Chang, S. (2022) Effectiveness and Immune Responses of Focused Ultrasound Ablation for Cervical Intraepithelial Neoplasia. *International Journal of Hyperthermia*, **39**, 539-546. <https://doi.org/10.1080/02656736.2022.2052365>
- [37] 苏燕燕, 杨虎. 聚焦超声治疗宫颈持续高危型 HPV 感染患者的临床效果[J]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2023, 10(33): 19-21.
- [38] Wang, X., Xu, X., Ma, Y., Tang, Y. and Huang, Z. (2024) Comparative Study of 5-Aminolevulinic Acid-Mediated Photodynamic Therapy and the Loop Electrosurgical Excision Procedure for the Treatment of Cervical High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions. *Pharmaceutics*, **16**, Article 686. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16050686>
- [39] Chen, Y., Dong, Z., Yuan, L., Xu, Y., Cao, D., Xiong, Z., et al. (2024) A Comparative Study of Treatment of Cervical Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesions (LSIL). *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, **45**, Article ID: 103920. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2023.103920>
- [40] 朱珊, 王艳娜, 杨丹. 宫颈环状电切术与宫颈冷刀锥切术治疗宫颈鳞状上皮内病变的效果比较[J]. 临床医学, 2024, 44(7): 21-23.
- [41] Tinelli, M., Athanasiou, A., Veroniki, A.A., Efthimiou, O., Kalliala, I., Bowden, S., et al. (2024) Treatment Methods for Cervical Intraepithelial Neoplasia in England: A Cost-Effectiveness Analysis. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, **131**, 1411-1419. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.17829>
- [42] Zhao, X., Zhang, R., Song, S., Wang, Y. and Mu, X. (2024) Analysis of the Clinical Characteristics and Surgical Methods of High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions of the Cervix in Postmenopausal Women: A Retrospective Case Study. *Medicine*, **103**, e38657. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000038657>
- [43] 杨青, 涂飞霞. 不同术式在治疗高级别宫颈鳞状上皮内病变的效果比较[J]. 浙江创伤外科, 2024, 29(2): 303-305.
- [44] Wang, R., Huang, H., Yu, C., Li, X., Wang, Y. and Xie, L. (2024) Current Status and Future Directions for the Development of Human Papillomavirus Vaccines. *Frontiers in Immunology*, **15**, Article 1362770. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1362770>
- [45] Choi, Y.J., Hur, S.Y., Kim, T., Hong, S.R., Lee, J.K., Cho, C., et al. (2020) A Phase II, Prospective, Randomized, Multicenter, Open-Label Study of GX-188E, an HPV DNA Vaccine, in Patients with Cervical Intraepithelial Neoplasia 3. *Clinical Cancer Research*, **26**, 1616-1623. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-19-1513>



- 
- [46] Liu, Z., Zhou, H., Wang, W., Fu, Y. and Zhu, M. (2016) A Novel Dendritic Cell Targeting HPV16 E7 Synthetic Vaccine in Combination with PD-L1 Blockade Elicits Therapeutic Antitumor Immunity in Mice. *OncoImmunology*, **5**, e1147641. <https://doi.org/10.1080/2162402x.2016.1147641>
- [47] Waghe, T. and Acharya, N. (2024) Advancements in the Management of Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Comprehensive Review. *Cureus*, **16**, e58645. <https://doi.org/10.7759/cureus.58645>
- [48] 赵爽, 陈号, 赵方辉. 全球子宫颈癌前病变及宫颈癌治疗指南制订现状的系统综述[J]. 中华医学杂志, 2022, 102(22): 1666-1676.