

外阴硬化性苔藓的诊断方法研究进展

方誉蓉, 常淑芳*

重庆医科大学附属第二医院妇产科, 重庆

收稿日期: 2025年3月3日; 录用日期: 2025年3月26日; 发布日期: 2025年4月7日

摘要

外阴硬化性苔藓(Vulva Lichen Sclerosus, VLS)是一种病因不明的慢性炎症性皮肤病,严重影响患者的生活质量和心理健康。准确的诊断和评估对于制定有效的治疗方案至关重要。本文就外阴硬化性苔藓的诊断和病情评估方法进行综述,为临床诊疗方案的选择提供参考。

关键词

外阴硬化性苔藓, 诊断

Advances in Diagnostic Methods for Vulvar Lichen Sclerosus

Yurong Fang, Shufang Chang*

Department of Obstetrics and Gynaecology, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Mar. 3rd, 2025; accepted: Mar. 26th, 2025; published: Apr. 7th, 2025

Abstract

Vulvar lichen sclerosis (VLS) is a chronic inflammatory dermatological condition of unknown etiology that significantly impacts patients' quality of life and psychological well-being. Accurate diagnosis and disease assessment are essential for formulating effective treatment strategies. This paper reviews the current diagnostic and disease evaluation methods for VLS, providing a reference for clinical decision-making.

Keywords

Vulvar Lichen Sclerosus, Diagnosis

*通讯作者。

文章引用: 方誉蓉, 常淑芳. 外阴硬化性苔藓的诊断方法研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(4): 865-870.
DOI: 10.12677/acm.2025.1541006



1. 引言

外阴硬化性苔藓(Vulva Lichen Sclerosus, VLS)是一种影响女性生殖健康的慢性、炎症性疾病,最早由阿洛波于 1887 年提出[1]。虽然本病可发生于所有年龄段的女性,但主要见于青春期前的女孩和围绝经期及绝经后的妇女[2]。其病变范围主要涉及女性会阴区域及肛周区域,典型的临床表现包括病损处皮肤和黏膜色素减退以及病变区域瘙痒和烧灼感,疾病发展至后期可导致器瘢痕形成、性功能障碍和泌尿功能障碍[3]。最终可能有 1.2%~3.7%的外阴硬化性苔藓患者进展为外阴鳞状细胞癌[4]。由于其潜在的癌变性质,及时的诊断及对病情严重程度进行评估至关重要。本文对 VLS 的诊断和评估等方法进行综述。

2. 外阴硬化性苔藓的诊断

根据患者的病史、临床症状、查体及必要的辅助检查,可以作出外阴硬化性苔藓(VLS)的临床诊断。具有典型表现的 VLS 通常无需活检[5]。然而,该疾病在临床上常被误诊或漏诊。由于 VLS 常与白癜风、外阴湿疹、接触性皮炎及外阴上皮内瘤变等疾病难以鉴别,进行外阴活检不仅有助于明确诊断,还能排除分化型外阴上皮内瘤变和外阴鳞癌等癌前病变或癌变的可能性。

2.1. 临床表现

外阴硬化性苔藓最主要的症状是外阴瘙痒,部分患者由于疾病的持续进展还可能出现外阴烧灼痛、排尿困难或性交不适,因病损区皮肤脆弱可伴有皲裂、糜烂以及周围区域的轻微红肿,病变范围主要涉及阴蒂、小阴唇、大阴唇内侧、后联合和肛周,有时呈现“八字形”“匙孔”或“沙漏”状。疾病进展可导致瘢痕形成和粘连发生,瘢痕化和粘连严重可导致阴道口缩小,阴蒂包茎、封闭,小阴唇融合甚至完全吸收,致使患者性交困难,甚至导致性功能障碍和排尿障碍[6]。

2.2. 组织病理学

组织病理学检查是诊断 VLS 的金标准。VLS 的典型镜下表现包括上皮乳头状钉突的钝化或消失,真皮层间质胶原化以及真皮下方的带状淋巴细胞浸润[7]。其他有助于病理诊断的特征还包括角化过度、鳞状上皮萎缩或角化不全、色素失禁(指基底细胞及黑色素细胞损伤后,黑色素从黑色素细胞中散落至真皮上部,游离于细胞外或被吞噬的病理表现)、慢性炎症或间质水肿等[8]。

3. 外阴硬化性苔藓的辅助诊断技术

3.1. 无创光学成像技术

3.1.1. 皮肤镜及阴道镜检查

外阴硬化性苔藓处于妇科、皮肤科的交叉领域。皮肤镜又称表皮透射显微镜,是指应用光学放大原理,通过浸润或偏振光技术消除角质层反射光,清晰观察皮肤表皮及皮肤真皮浅层颜色和微观结构的成像设备[9]。皮肤科医生通常将皮肤镜检查用作辅助工具,以帮助诊断黑色素瘤、基底细胞癌和其他皮肤疾病。其在外阴区域的应用目前仅限于外阴色素性病变的研究。通过皮肤镜观察,外阴硬化性苔藓显示出黄白色无结构区、紫红色小球、斑片、色素结构及多种形态的血管等特征[10]。其中在多种形态血管这

一特征中以线状血管最为常见[11]。Borghi 等[12]提出, 线状血管不仅出现在 VLS 患者的外阴皮肤上, 在正常外阴皮肤中也可见, 因而缺乏特异性。与正常外阴皮肤相比, VLS 病变区域的血管数量显著减少, 但仍可观察到点状、线状和发夹样血管, 这些血管通常分布稀疏且不规则。点状血管多见于疾病早期的皮损, 对应于组织病理中的浅层真皮血管扩张。随着病情的进展, 浅层真皮中的胶原病变逐渐加重, 血管结构在皮肤镜下逐渐被取代。皮肤镜下观察到的紫红色小球和斑片则为出血表现, 可能与表皮萎缩变薄、瘙痒导致的搔抓以及外阴丰富的血管分布有关。紫红色小球和斑片的减少可以间接反映瘙痒症状的缓解, 因此可以作为评估治疗效果及随访的参考指标。

妇产科医生通过电子阴道镜可以观察病变部位的皮肤、粘膜变化和血管形态。其联合醋酸试验用于筛查宫颈癌前病变的有效性已被广泛证实。外阴疾病筛查作为筛查下生殖道疾病的重要组成部分, 同样能够借助阴道镜这一非侵入性方法进行辅助诊断。这种外阴检查方法在 20 世纪 90 年代得到了充分验证, 当时这种诊断方法又被称为外阴镜检查[13]。通过阴道镜检查, 可以识别肉眼难以观察到的微小病变, 同时辅以醋酸白试验有助于识别外阴癌前病变。然而任何外阴炎症, 或性交导致的局部摩擦等因素, 都可能导致醋白化, 因此阴道镜检查评估外阴疾病仍然存在挑战[14]。但是利用阴道镜指导活检部位的选择, 能够获得更具代表性的组织样本, 有利于提高病理诊断的准确性。

3.1.2. 反射共聚焦显微镜

反射式共聚焦显微镜(Reflectance Confocal Microscopy, RCM)是一种基于光学共聚焦技术的皮肤在体扫描设备, 能够在细胞层面上进行无创、实时、动态的皮肤成像, 其分辨率接近于组织学病理学[15]。RCM 最初主要用于辅助早期诊断肿瘤性皮肤病, 现已广泛用于炎症性皮肤病、色素性皮肤病等的诊断及鉴别诊断。Wang Ying 等[16]研究了患有外阴硬化性苔藓的中国青少年女孩的 RCM 特征, 研究结果显示在表皮层面, VLS 的特征包括角化过度、正常蜂窝状图案消失、表皮明显萎缩。在真皮-表皮交界处真皮乳头状环完全缺失, 表皮与真皮交界处模糊。随着图像深度的增加, 真皮上层充满大量纤维物质, 弥漫分布大量结构较大的细胞。Bertine W. Huisman 等[17]将外阴硬化性苔藓患者与健康正常人的皮肤 RCM 图像与组织样本进行对比, 发现外阴硬化性苔藓的常见特征包括毛细血管扩张或透明变性硬化血管和真皮硬化, 超过一半的患者表皮分析中观察到非典型蜂窝状图案。LS 的诊断基于临床特征, 这可能会引起对 RCM 对这种良性疾病的临床适用性的合理担忧, 但是对疾病的早期识别和对疾病特异性特征的验证可以使反射共聚焦显微镜成为一种非侵入性辅助识别外阴癌前病变的临床工具[18] [19]。

3.1.3. 多光子显微镜

多光子显微镜(Multiphoton Microscopy, MPM)由双光子激发荧光(Two-Photon Excited Fluorescence, TPEF)和二次谐波产生(Second Harmonic Generation, SHG)组成, TPEF 适合对细胞和基质(包括弹性蛋白和胶原蛋白)的内在分子信号进行高分辨率成像。SHG 通过与高度有序非中心对称的结构相互作用, 实现对可极化胶原蛋白等各向异性生物结构的直接成像[20]。因此多光子显微镜具有亚细胞空间分辨率、无创性、实时性和活体成像等优势。已有研究利用多光子显微镜区分硬斑病和硬化性苔藓, Qianqiong Wang 等[21]分析 MPM 成像后得出, 基于 TPEF 信号可以清楚地观察到硬化性苔藓病变中的表皮角化过度伴随着网状嵴的变薄和平坦化。在硬化性苔藓的真皮下层中观察到断裂和碎裂的胶原纤维。然而, 由于胶原纤维变性, 乳头层中观察到的 SHG 信号较弱, 且这种变性在靠近表皮处更为严重。而真皮上层则显示角化过度 and 胶原均质化。Radenska-Lopovok SG 等[22]进一步利用多光子显微镜将 VLS 和正常外阴皮肤进行对比, 定量分析包括测定胶原纤维的厚度、长度和 SHG 信号的平均强度, 将 VLS 的真皮损伤程度分为了初始、轻度、中度、重度。不仅有利于外阴硬化性苔藓的早期诊断, 更有利于治疗期间组织变化的动态监测。

3.1.4. 多光子显微镜

光学相干断层扫描(Optical Coherence Tomography, OCT)是一种于 1990 年代开发的 3D 成像技术, 可分为传统 OCT 技术和功能 OCT 技术。其中, 功能 OCT 技术通过与其他技术相结合, 能够从疾病组织结构、血流等多方面对疾病进行评估, 有利于疾病的早期诊断[23]。由于 OCT 技术拥有实时、体内和高分辨率组织成像的优点, 现已广泛应用于眼科、皮肤、心血管疾病等领域。Potapov, A.L.等[24]通过使用交叉偏振光学相干断层扫描(CP-OCT)对外阴硬化性苔藓不同程度的皮肤病变进行识别, 表征了 VLS 中初始、轻度、中度和重度皮肤病变的光学特性, 根据同极化和交叉极化通道中的衰减系数值使得 VLS 进展期间真皮的病理过程可视化。多普勒 OCT (Doppler OCT, D-OCT)将多普勒技术与光学相干断层扫描成像技术相结合, 不仅能够获取组织的高分辨率结构图像, 还可以评估局部血流的动态变化情况[23]。Potapov AL 等[25]发现与健康组织相比, 通过 D-OCT 算法测量的外阴硬化性苔藓从数值和形态学上能够确认病变部位表皮变薄, 同时伴有病变部位的血流量增加。

3.2. 高频超声

高频超声(High-frequency Ultrasound, HFUS)利用高频声波在不同声阻抗界面上的反射成像, 可用于观察皮肤浅层结构, 是一种快速、无辐射的成像技术[26]。超声频率与穿透深度成反比, 与图像分辨率成正比。频率在 20~75 MHz 范围的高频超声兼具较高的分辨率和适合皮肤组织的穿透深度(2~10 mm), 广泛应用于疾病辅助诊断、确定皮肤肿瘤边界、手术切除指导、动态监测伤口愈合以及评估治疗效果等方面[27]。早期研究报告了外阴硬化性苔藓的 HFUS 特征表现为表皮回声增强, 真皮较薄, 真皮上部为典型的低回声, 真皮与皮下组织界线呈线状[28]。但是 Jingyi Ma 等[29]提出 VLS 的组织病理学特征包括真皮水肿、炎性细胞浸润及胶原均质化, 病理特征在超声影像中表现为真皮层厚度增加, Mengyuan Zhou 等[30]研究了外阴硬化性苔藓的高频超声特征及其与组织病理学的关系, 发现在 100% (40/40)的 VLS 病灶中存在低回声的真皮带, 提出真皮带的厚度与病变组织深度呈显著线性正相关, Pearson 相关系数为 0.685 ($p < 0.001$)。HFUS 特征以及可测量的低回声真皮带厚度不仅为临床医生在 VLS 的辅助诊断方面提供了重要信息, 还可用于评估治疗效果, 在患者随访方面提供有价值的信息。已有研究利用 HFUS 评估光动力疗法(ALA-PDT)对 VLS 病变的治疗效果, 结果显示低回声真皮带(HDB)厚度随着连续 ALA-PDT 治疗而逐渐减少, 减少值与组织病理学中炎症浸润深度的减少呈正相关[31]。

4. 总结

外阴硬化性苔藓的及时诊断与病情评估对于患者管理至关重要。随着影像技术不断发展, 更为客观的评估方法逐渐应用于临床, 如高频超声及共聚焦显微镜等可以帮助医生更精确地观察外阴皮肤的结构变化。通过这些客观指标, 医生能够更好地对疾病进行诊断及鉴别诊断, 观察疾病进展与监测治疗效果, 优化患者管理。

参考文献

- [1] Hallopeau, H. (1887) Leçons cliniques sur les maladies cutanées et syphilitiques. Union Médicale du Canada, 472.
- [2] Singh, N. and Ghatage, P. (2020) Etiology, Clinical Features, and Diagnosis of Vulvar Lichen Sclerosus: A Scoping Review. *Obstetrics and Gynecology International*, **2020**, Article ID: 7480754. <https://doi.org/10.1155/2020/7480754>
- [3] De Luca, D.A., Papara, C., Vorobyev, A., Staiger, H., Bieber, K., Thaçi, D., et al. (2023) Lichen Sclerosus: The 2023 Update. *Frontiers in Medicine*, **10**, Article 1106318. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1106318>
- [4] Baandrup, L., Hannibal, C.G., Hertzum-Larsen, R. and Kjær, S.K. (2024) Biopsy-Verified Vulvar Lichen Sclerosus: Incidence Trends 1997-2022 and Increased Risk of Vulvar Squamous Precancer and Squamous Cell Carcinoma. *International Journal of Cancer*, **155**, 501-507. <https://doi.org/10.1002/ijc.34927>

- [5] 中国医疗保健国际交流促进会妇儿医疗保健分会外阴阴道疾病项目专家委员会. 女性外阴硬化性苔藓临床诊治专家共识(2021 年版) [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2021, 37(1): 70-74.
- [6] De Giorgi, V., Scarfi, F., Silvestri, F., Maida, P., Venturi, F., Trane, L., *et al.* (2020) Genital Piercing: A Warning for the Risk of Vulvar Lichen Sclerosus. *Dermatologic Therapy*, **34**, e14703. <https://doi.org/10.1111/dth.14703>
- [7] Morrel, B., Ewing-Graham, P.C., van der Avoort, I.A.M., Pasmans, S.G.M.A. and Damman, J. (2020) Structured Analysis of Histopathological Characteristics of Vulvar Lichen Sclerosus in a Juvenile Population. *Human Pathology*, **106**, 23-31. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2020.09.003>
- [8] 孙小怡, 肖银平, 孙一鑫, 等. 外阴硬化性苔藓 345 例临床病理分析及维持治疗频率的初步探讨[J]. 中华妇产科杂志, 2024, 59(1): 56-63.
- [9] Ring, C., Cox, N. and Lee, J.B. (2021) Dermatoscopy. *Clinics in Dermatology*, **39**, 635-642. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2021.03.009>
- [10] 罗毅鑫, 刘洁, 池诚, 等. 外阴硬化性苔藓的皮肤镜特征分析[J]. 2018, 51(11): 809-811.
- [11] Liu, J., Hao, J., Liu, Y. and Lallas, A. (2020) Dermoscopic Features of Lichen Sclerosus in Asian Patients: A Prospective Study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, **34**, e720-e721. <https://doi.org/10.1111/jdv.16540>
- [12] Borghi, A., Corazza, M., Minghetti, S., Bianchini, E. and Virgili, A. (2015) Dermoscopic Features of Vulvar Lichen Sclerosus in the Setting of a Prospective Cohort of Patients: New Observations. *Dermatology*, **232**, 71-77. <https://doi.org/10.1159/000439198>
- [13] Foulques, H., Caubel, P., Tranbaloc, P., *et al.* (1990) Subclinical Vulvar Lesions. Vulvoscopy and Histologic Aspects. Apropos fo 74 cases. *Journal de Gynécologie, Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, **19**, 43-47.
- [14] Santoso, J.T. and Likes, W. (2015) Colposcopic Acetowhitening of Vulvar Lesion: A Validity Study. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, **292**, 387-390. <https://doi.org/10.1007/s00404-015-3666-5>
- [15] Shahriari, N., Grant-Kels, J.M., Rabinovitz, H., *et al.* (2021) Reflectance Confocal Microscopy: Principles, Basic Terminology, Clinical Indications, Limitations, and Practical Considerations. *Journal of the American Academy of Dermatology*, **84**, 1-14. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.05.153>
- [16] Wang, Y., Chen, L., Qin, B., Ren, M. and Li, Q. (2024) Reflectance Confocal Microscopy as a Complementary Diagnostic Tool for Vulvar Lichen Sclerosus and Vulvar Vitiligo in Juvenile Chinese Girls. *Experimental Dermatology*, **33**, e15033. <https://doi.org/10.1111/exd.15033>
- [17] Huisman, B.W., Pagan, L., Ulrich, M., Rissmann, R., Damman, J., Piek, J.M.J., *et al.* (2023) Reflectance Confocal Microscopy as a Non-Invasive Imaging Tool in Vulvar High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions and Lichen Sclerosus: A Descriptive Morphological Study in Patients and Healthy Volunteers. *Experimental Dermatology*, **32**, 1734-1743. <https://doi.org/10.1111/exd.14888>
- [18] Chen, L., Wang, Y., Qin, B., Fang, H. and Li, Q. (2023) Reflectance Confocal Microscopy Features of Vulvar Lichen Sclerosus in Chinese Juvenile Girls. *The Journal of Dermatology*, **50**, 1497-1500. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.16884>
- [19] Huisman, B.W., Pagan, L., Naafs, R.G.C., ten Voorde, W., Rissmann, R., Piek, J.M.J., *et al.* (2023) Dermatoscopy and Optical Coherence Tomography in Vulvar High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions and Lichen Sclerosus: A Prospective Observational Trial. *Journal of Lower Genital Tract Disease*, **27**, 255-261. <https://doi.org/10.1097/lgt.0000000000000731>
- [20] Vieira-Damiani, G., Lage, D., Christofletti Daldon, P.É., Tibúrcio Alves, C.R., Cintra, M.L., Metze, K., *et al.* (2017) Idiopathic Atrophoderma of Pasini and Pierini: A Case Study of Collagen and Elastin Texture by Multiphoton Microscopy. *Journal of the American Academy of Dermatology*, **77**, 930-937. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.02.044>
- [21] Wang, Q., Huang, X., Tu, Y., Huang, X., Lin, L., Chen, J., *et al.* (2023) Differentiating Morphea from Lichen Sclerosus by Using Multiphoton Microscopy Combined with U-Net Model for Elastic Fiber Segmentation. *Journal of Biophotonics*, **16**, e202300078. <https://doi.org/10.1002/jbio.202300078>
- [22] Potapov, A.L., Sirotkina, M.A., Matveev, L.A., Dudenkova, V.V., Elagin, V.V., Kuznetsov, S.S., *et al.* (2022) Multiphoton Microscopy Assessment of the Structure and Variability Changes of Dermal Connective Tissue in Vulvar Lichen Sclerosus: A Pilot Study. *Journal of Biophotonics*, **15**, e202200036. <https://doi.org/10.1002/jbio.202200036>
- [23] 陆冬筱, 房文汇, 李玉瑶, 等. 光学相干层析成像技术原理及研究进展[J]. 中国光学(中英文), 2020, 13(5): 919-935.
- [24] Potapov, A.L., Loginova, M.M., Moiseev, A.A., Radenska-Lopovok, S.G., Kuznetsov, S.S., Kuznetsova, I.A., *et al.* (2023) Cross-Polarization Optical Coherence Tomography for Clinical Evaluation of Dermal Lesion Degrees in Vulvar Lichen Sclerosus. *Sovremennye tehnologii v medicîne*, **15**, 53. <https://doi.org/10.17691/stm2023.15.1.06>
- [25] Potapov, A., Matveev, L., Moiseev, A., Sedova, E., Loginova, M., Karabut, M., *et al.* (2023) Multimodal OCT Control

- for Early Histological Signs of Vulvar Lichen Sclerosus Recurrence after Systemic PDT: Pilot Study. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 13967. <https://doi.org/10.3390/ijms241813967>
- [26] Almuhanha, N., Wortsman, X., Wohlmuth-Wieser, I., Kinoshita-Ise, M. and Alhusayen, R. (2021) Overview of Ultrasound Imaging Applications in Dermatology. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*, **25**, 521-529. <https://doi.org/10.1177/1203475421999326>
- [27] Tao, Y., Wei, C., Su, Y., Hu, B. and Sun, D. (2022) Emerging High-Frequency Ultrasound Imaging in Medical Cosmetology. *Frontiers in Physiology*, **13**, Article 885922. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.885922>
- [28] Migda, M., Migda, M.S., Migda, B. and Maleńczyk, M. (2019) The Usefulness of High-Frequency Ultrasonography in the Evaluation of Vulvar Dermatoses in Postmenopausal Women—A Preliminary Report. *Journal of Ultrasonography*, **19**, 282-286. <https://doi.org/10.15557/jou.2019.0042>
- [29] Ma, J., Song, Y., Xv, J., Shen, K., Wu, M., Chen, J., *et al.* (2024) A Preliminary Study Using High-Frequency Ultrasound to Evaluate Vulvar Skin with Lichenoid Vulvar Dermatoses. *Skin Research and Technology*, **30**, e70065. <https://doi.org/10.1111/srt.70065>
- [30] Zhou, M., Wang, Y., Zhu, Q. and Liu, J. (2022) High-Frequency Ultrasound Features in Vulvar Lichen Sclerosus and Correlation with Histopathology. *Skin Research and Technology*, **28**, 780-785. <https://doi.org/10.1111/srt.13198>
- [31] Wang, Y., Hao, J. and Liu, J. (2023) High-Frequency Ultrasound Assessment of Vulvar Lichen Sclerosus Treated with Photodynamic Therapy. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, **41**, Article 103277. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2023.103277>