DOI：10.12025/j.issn.1008-6358.2017.20170403

·论　　著·

妊娠期宫颈液基细胞学检查异常孕妇产后的临床转归

许　颖，李柱南，陈　忆，欧阳婧，李　冬，吴　丹*

上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院宫颈科，上海　200030

［摘要］ **目的**：探讨妊娠期宫颈液基细胞学检查（TCT）异常孕妇产后的临床转归，为妊娠期宫颈细胞学异常的临床诊治提供依据。**方法**：回顾性分析 TCT 提示意义不明的非典型鳞状细胞（≥ASC-US）的 534 例孕妇，比较患者在妊娠期及产后 8 周 TCT 检查结果、高危型人乳头瘤病毒（HPV）感染率的变化。**结果**：534 例孕妇中 TCT 为非典型细胞 425 例（79.59%）、低度鳞状上皮内病变（LSIL）105 例（19.66%）、高度鳞状上皮内病变（HSIL）4 例（0.75%）。290 例产妇获得了产后 8 周随访，TCT≥ASC-US 87 例（30.00%），较妊娠期显著下降（$P<0.01$）。434 例孕妇进行了 HPV 检测，阳性率 36.18%；其中 172 例获得了产后随访，HPV 阳性率30.23%，差异无统计学意义。产前 HPV 感染且 TCT 异常者，产后 TCT 异常比例高于产前无 HPV 感染者，差异有统计学意义（$P=0.001$）。**结论**：妊娠期 TCT 异常产后多降级，产前 HPV 感染会降低产后 TCT 转归正常可能，需引起临床重视。

［关键词］ 妊娠期；TCT；HPV；宫颈病变；分娩方式

［中图分类号］ R 711.74　　［文献标志码］ A

Postpartum prognosis of women with cervical cytology abnormality during gestation

XU Ying，LI Zhu-nan，CHEN Yi，OUYANG Jing，LI Dong，WU Dan*

Department of Cervical Medicine，the International Peace Maternity & Child Health Hospital，Shanghai Jiao Tong University School of Medicine，Shanghai 200030，China

［**Abstract**］ **Objective**：To study the postpartum prognosis of pregnant women with abnormal cervical cytology during gestation so as to provide evidence for clinical diagnosis and treatment of abnormal cervical cytology during gestation. **Methods**：A retrospective analysis was done on 534 pregnant women with thinprep cytological test（TCT）≥ASC-US. The results of TCT examination and the infection rate of high-risk human papilloma virus（HPV）were compared between gestation and 8 weeks postpartum. **Results**：Among the 534 pregnant women，425 cases（79.59%）were atypical cells，105 cases were low-grade squamous intraepithelial lesions（LSIL，19.66%），and 4 cases were highly squamous intraepithelial lesions（HSIL，0.75%）. 290 pregnant women received 8 weeks postpartum follow-up，which showed 87 cases of TCT≥ASC-US（30.00%）and a significant reduction from pregnancy（$P<0.01$）. 434 pregnant women took the HPV test，and 157 cases were HPV positive（36.18%）. 172 cases were followed up after birth，and 52 cases were HPV positive（30.23%）. The difference was not statistically significant. Those with prenatal HPV infection and abnormal TCT，the rate of abnormal TCT postpartum was higher than that of those without prenatal HPV infection. The difference was statistically significant（$P=0.001$）. **Conclusions**：Cervical cytology abnormality during gestation is often downgraded postpartum. Antepartum HPV infection can reduce the possibility of normal postoatrum TCT，which calls for clinical attention.

［**Key Words**］ gestation period；TCT；HPV；cervical cytology abnormality；delivery modes

宫颈癌是威胁女性健康的第二大恶性肿瘤，其中妊娠相关性宫颈癌的发生率为 0.02%～0.04%，是恶性肿瘤合并妊娠中最为常见的一种[1-5]。高危型人乳头瘤病毒（HPV）持续感染是导致宫颈癌的重要原因[6-7]。宫颈癌的早期筛查及诊断对减少育龄妇女病死率、流产发生率及围产儿病死率具有重要意义。其中，宫颈细胞学筛查及 HPV 检测是宫颈癌筛查的重要手段。

妊娠期是女性特殊时期，宫颈癌每年新诊断病例中约 3%发生于妊娠期，孕期被检出宫颈癌的概

［收稿日期］ 2017-05-17　　［接受日期］ 2017-08-01

［基金项目］ 上海交通大学医工（理）交叉基金（YG2016QN46）. Supported by Shanghai Jiao Tong University Medical Engineering Cross Fund（YG2016QN46）.

［作者简介］ 许　颖，主治医师. E-mail：13621951903@163.com

*通信作者（Corresponding author）. Tel：021-64070434，E-mail：dr.wudan@163.com

率为(1.5～12)/1 000 000[5-7]。妊娠期 HPV 感染及宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)的处理方案不同于非孕期妇女,是目前研究的热点。因此,本研究对 2015 年 1 月至 2016 年 12 月我院收治的 534 例妊娠期宫颈细胞学异常妇女进行临床资料的分析及产后随访,以期为妊娠期宫颈细胞学异常的临床诊治提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2015 年 1 月—2016 年 12 月在我院产科门诊建卡并于我院行正规产检的孕妇 20 841 例,妊娠 16～20 周行宫颈液基细胞学检查(TCT)检查结果异常约 2.56%。选择其中意义不明的非典型鳞状细胞(≥ASC-US)且充分知情同意的孕妇 534 例纳入研究对象并进行随访。入选对象年龄 21～44 岁,平均(31.6±4.1)岁,均在我院正常分娩。本研究经我院伦理委员会审核通过。所有患者均知情同意。

1.2 液基细胞学标本采集、处理及细胞学分类 用薄层液基细胞学宫颈刷插入宫颈口,在宫颈外口鳞柱状上皮交界处,以宫颈外口为中心,均匀旋转 3 周后取出,将宫颈刷置入液基细胞学保存液中备检。细胞学分类采用 2001 版 TBS 分类标准:正常范围;意义不明的非典型鳞状细胞(ASC-US);非典型腺细胞(AGC);不除外高度鳞状上皮内病变的非典型细胞(ASC-H);低度鳞状上皮内病变(LSIL),包括 HPV 感染;高度鳞状上皮内病变(HSIL);鳞状细胞癌(SCC)和腺癌(AC)。ASC-US 诊断比例不超过鳞状上皮内病变的 2～3 倍,细胞学阳性诊断是指 ASC-US/AGC 及以上病变。

1.3 HPV 检测 采用 Cobas 进行高危型 HPV 检测。使用宫颈刷插入宫颈口 2/3,在宫颈外口鳞柱状上皮交界处,以宫颈外口为中心,同一方向均匀旋转 3 周后取出,将宫颈刷置入高危型 HPV 专用保存液中备检。其结果显示 16 型、18 型及其他 12 种亚型的定性结果。

1.4 阴道镜检查与病理组织学检查 由本院宫颈科具有 10 年以上临床经验的医师为受检者进行阴道镜检查,若阴道镜检查仍不能排除宫颈病变的可能性,需在宫颈病变最严重处行活检术,固定标本后送我院病理科进行病理检查。病理学诊断包括:正常/炎症,湿疣,低级别鳞状上皮内病变(CIN Ⅰ),高级别鳞状上皮内病变(CIN Ⅱ-CIN Ⅲ)。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 23.0 软件进行数据分析,阳性率比较采用 χ^2 检验,当 $n<5$ 时采用 Fisher 精确检验。影响因素分析采用单因素非条件 logistic 回归分析。检验水准(α)为 0.05。

2 结 果

2.1 孕妇妊娠期与产后 TCT 检查结果的比较 TCT结果表明:534 例患者中非典型细胞 425 例(79.59%),其中 ASC-US 413 例(77.34%)、ASC-H 11 例(2.06%)、AGC 1 例(0.19%);LSIL 105 例(19.66%);HSIL 4 例(0.75%)。290 例产妇产后随访结果表明:宫颈细胞学正常者 203 例(70.00%);非典型细胞 62 例(21.38%),其中 ASC-US 55 例(18.97%)、ASC-H 7 例(2.41%)、LSIL 19 例(6.55%)、HISL 6 例(2.07%)。与妊娠期结果相比,产后 TCT 异常者比例明显下降,差异有统计学意义(表 1,$P<0.01$)。

表 1 孕妇妊娠期与产后宫颈细胞学检查结果的比较

$\bar{x}\pm s$,分

	正常	异常(≥ASC-US)	合计
妊娠期	0	534	534
产后**	203	87	290
合计	203	621	824

Fisher 精确检验,** $P<0.01$ 与妊娠期相比

2.2 孕妇妊娠期与产后 HPV 感染结果的比较 结果(表 2、表 3)表明:534 例孕妇中 434 例进行了 HPV 检查,其中阳性 157 例(36.18%)、阴性 277 例(63.82%);产后 8 周随访,HPV 阳性 52 例(30.23%)、阴性 120 例(69.77%)。与妊娠期相比,产后高危型人乳头瘤病毒 HPV 检出率下降,但差异无统计学意义。

表 2 孕妇妊娠期 HPV 感染检测结果

n(%)

宫颈病变类型	高危型 HPV 感染情况	
	阳性	阴性
非典型细胞($N=338$)	91(20.97)	247(56.91)
ASC-US	86(19.82)	244(56.22)
ASC-H	5(1.15)	2(0.46)
AGC	0(0.00)	1(0.23)
LSIL($N=92$)	63(14.52)	29(6.68)
HSIL($N=4$)	3(0.00)	1(0.23)
合计	157(36.18)	277(63.82)

表 3 孕妇产后 8 周 HPV 感染检测结果

n(%)

宫颈病变类型	高危型 HPV 感染情况	
	阳性	阴性
正常($N=100$)	17(9.88)	83(48.26)
非典型细胞($N=48$)	16(9.30)	32(18.60)
ASC-US	9(5.32)	32(18.60)
ASC-H	7(4.07)	0(0.00)
LSIL($N=19$)	13(7.56)	5(2.91)
HSIL($N=6$)	6(3.49)	0(0.00)
合计	52(30.23)	120(69.77)

产前 HPV 感染的 TCT 异常孕妇产后复查 TCT 异常的比例显著高于产前无 HPV 感染者，差异有统计学意义（表 4，$P=0.001$）。结果提示产前 HPV 感染会降低产后 TCT 转归正常的可能性。

表 4　产后 TCT 转归与产前 HPV 感染的关系

产后 TCT 检查结果	产前 HPV 阴性	产前 HPV 阳性**	合计
正常	106	61	167
异常	29	43	72
合计	135	104	239

** χ^2 检验，$P<0.01$ 与产前 HPV 阴性相比

2.3　*孕妇产后阴道镜下宫颈活检结果*　产后 52 例高危型 HPV 阳性者中 43 例行宫颈活检术，其中病理为黏膜慢性炎 19 例（44.19%）、CIN Ⅰ～Ⅲ 12 例（27.91%）、HISL 11 例（25.58%）、鳞癌 1 例（2.33%）。

2.4　*妊娠期不同宫颈病变孕妇的分娩方式*　结果（表 5）表明：534 例孕妇阴道分娩 327 例（61.24%），剖宫产 207 例（38.76%）。阴道分娩和剖宫产孕妇产后复查 TCT 异常的比例差异无统计学意义（$P=0.597$），提示分娩方式的选择并不影响产后 TCT 转归。

2.5　*孕妇产后 TCT 转归的影响因素分析*　单因素非条件 logistic 回归分析结果（表 6）表明：孕期 HPV 感染降低产后 TCT 向正常转归的可能性（OR=2.577，$P=0.001$），分娩方式和孕妇年龄则无明显相关性。

表 5　妊娠期不同宫颈病变孕妇的分娩方式

n(%)

宫颈病变类型	分娩方式	
	阴道分娩	剖宫产
非典型细胞（$N=425$）	260(48.69)	165(30.90)
ASC-US	253(47.38)	160(29.96)
ACS-H	6(1.12)	5(0.94)
AGC	1(0.19)	0(0.00)
LSIL（$N=105$）	64(11.99)	41(7.68)
HSIL（$N=4$）	3(0.56)	1(0.19)
合计	327(61.24)	207(38.76)

表 6　孕妇产后 TCT 转归危险因素的单因素非条件 logistic 回归分析

影响因素	β 值	OR 值	95%CI	P 值
孕期 HPV 感染（阳性/阴性）	0.946	2.577	1.462～4.541	0.001
分娩方式（剖宫分娩/阴道分娩）	−0.141	0.869	0.516～1.464	0.597
孕妇年龄（大于平均年龄/小于平均年龄）	0.000	1.000	0.605～1.653	1.000

3　讨　论

妊娠期体内高雌激素水平易导致宫颈柱状上皮外移，形成柱状上皮异位，此期间孕妇免疫功能受到抑制，易受感染或致病因素的影响，孕妇 HPV 感染率（18%）较非孕期妇女（6.2%）高[8-9]，导致宫颈癌前病变发生。另一方面，高雌激素可致宫颈基底细胞增生活跃，脱落细胞有核增大、深染等表现[10]，可出现类似原位癌的病变，细胞学检查易误诊。美国部分地区、印度妊娠期宫颈细胞学异常发生率分别达 8%、18%[8, 11]。针对国内妊娠 12～36 周孕妇的一项 11 906 例大样本调查研究[12]显示，TCT 结果正常者 86.96%、ASC-US 9.52%、意义不明的非典型腺细胞（AC-US）0.94%、LSIL 1.92%、HSIL 0.62%、宫颈鳞癌 0.02%。

TCT 结果异常的妇女产后应复查宫颈细胞学涂片，许多与妊娠相关的细胞学变化会消退。Mailath-Pokomy 等[13]认为妊娠期 CIN 在产后有极高的自然转阴率，在排除宫颈浸润癌的情况下宫颈病变治疗可推迟至产后。本研究中 534 例宫颈细胞学异常的孕妇产后再次随访复查 TCT，阳性率明显下降，差异有统计学意义（$P<0.05$）。然而，产后随访 TCT 异常的患者中仍有病理升级甚至宫颈原位癌的发生，故妊娠期妇女宫颈癌筛查仍不能勿视，对于宫颈细胞学异常的孕妇，可行阴道镜检查。妊娠期宫颈细胞学异常者在孕期进行阴道镜检查安全有效，高度可疑宫颈浸润癌时宫颈活检明确诊断，若无宫颈浸润癌，可密切随访至产后。妊娠期阴道镜检查的目的主要是排除浸润癌，TCT 为 HSIL 或可疑浸润性病变时可行宫颈活检术以明确诊断。妊娠期宫颈活检相对安全[14]。妊娠期 CIN 不需要治疗，保守观察。产后 8 周重新宫颈细胞学和阴道镜评估极其重要。妊娠期既要避免过度诊断、过度治疗，又要避免误诊、漏诊。

妊娠期体内多种激素，如人绒毛膜促性腺激素、孕激素、雌激素、人胎盘催乳素及肾上腺素等大量升高，抑制了细胞介导的免疫功能，可能导致妊娠对高危型 HPV 易感。Hernández-Girón 等[15]采

用杂交捕获技术(包括 5 种低危型及 9 种高危型 HPV 探针)进行研究,发现妊娠与高危型 HPV 感染易感性正相关。Bandyopadhyay 等[16]发现妊娠有可能是宫颈高危型 HPV 感染的危险因素之一。但目前研究[17-18]对妊娠期 HPV 感染的报道不一,仍有争议。本研究结果提示:与产前相比,产后高危型 HPV 感染率有所下降,但差异无统计学意义。然而在高危型 HPV 持续感染的孕妇中,仍然存在宫颈病变的持续或升级,故对于持续高危型 HPV 感染者仍行阴道镜、病理学、细胞学检查,避免病情恶化。单纯性高危型 HPV 感染不是阴道分娩的禁忌,高危型 HPV 感染合并外阴、阴道壁及宫颈肉眼可见的湿疣,妊娠期受激素影响,疣体生长迅速,不推荐阴道分娩。合并宫颈高级别鳞状上皮内病变或可疑宫颈癌患者,选择剖宫产终止妊娠[11]。

妊娠期宫颈细胞学异常不是剖宫产的绝对指征,就本研究结果而言,剖宫产率与产科指征剖宫产率无明显差异。随着宫颈癌发病率的升高及年轻化趋势,妊娠期宫颈癌筛查越来越受到重视,妊娠不是宫颈筛查的禁忌,筛查方式与非孕期妇女基本相同。妊娠期宫颈细胞学异常的处理是临床医师经常面临的问题。本研究 TCT 检查异常的孕妇产后随访大多数降级,提示绝大多数宫颈病变产后能缓解或无进展,然而对于高危型 HPV 阳性的高级别病变仍有病理升级的可能,需加强随访。

参考文献

[1] SOOD A K, SOROSKY J, MAYR N, et al. Cervical cancer diagnosed shortly after pregnancy: prognostic variables and delivery routes[J]. Obstet Gynecol, 2000, 95(6 Pt 1): 832-838.

[2] 张肖青,徐惠群. 人乳头瘤病毒分型检测对宫颈病变患者的诊断价值[J]. 中国临床医学,2016,23(2):164-166.

[3] 高晓龙,王培军,邵志红,等. RNA 干扰技术对 HeLa 细胞 hTERT 基因的抑制作用[J]. 同济大学学报(医学版),2015,36(3):15-20.

[4] 赵金燕,陈 庆,符生鱼,等. siRNA 干扰 MeCP2 基因对宫颈癌 Hela 细胞的生物学影响[J]. 兰州大学学报(医学版),2016,42(4):27-32.

[5] 鲁文力,李 英,黄 维,等. 扩散加权成像表观扩散系数预测和评估宫颈癌同步放化疗疗效[J]. 中国医学物理学杂志,2016,33(10):997-1001.

[6] STRANDER B, ANDERSSON-ELLSTRÖM A, MILSOM I, et al. Long term risk of invasive cancer after treatment for cervical intraepithelial neoplasia grade 3: population based cohort study[J]. BMJ, 2007,335(7629):1077.

[7] PERKSANUSAK T, SANANPANICHKUL P, CHIRDCHIM W, et al. Colposcopy requirement of papanicolaou smear after atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US) by follow-up protocol in an urban gynaecology clinic, a retrospective study in Thailand[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2015,16(12):4977-4980.

[8] KHANUJA E, GHOSH U K, GARG P, et al. A study of cervical intraepithelial neoplasia in pregnancy[J]. J Obstet Gynaecol India, 2014,64(3):193-196.

[9] DE SANJOSÉ S, DIAZ M, CASTELLSAGUÉ X, et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis[J]. Lancet Infect Dis, 2007,7(7):453-459.

[10] CUNNINGHAM F G, LEVENO K J, BLOOM S L, et al. Williams obstetrics[M]. 24th ed. New York: McGraw-Hill, 2014.

[11] HONG J N, BERGGREN E K, CAMPBELL S L, et al. Abnormal cervical cancer screening in pregnancy and preterm delivery[J]. Paediatr Perinat Epidemiol, 2014, 28(4): 297-301.

[12] 范 玲,邹丽颖,吴玉梅,等. 妊娠期妇女子宫颈细胞学检查结果异常的相关因素分析[J]. 中华妇产科杂志,2010,45(2):109-113.

[13] MAILATH-POKORNY M, SCHWAMEIS R, GRIMM C, et al. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia in pregnancy: postpartum histo-pathologic outcome and review of the literature[J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2016, 16:74.

[14] KÄRRBERG C, BRÄNNSTRÖM M, STRANDER B, et al. Colposcopically directed cervical biopsy during pregnancy; minor surgical and obstetrical complications and high rates of persistence and regression[J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2013,92(6):692-699.

[15] HERNÁNDEZ-GIRÓN C, SMITH J S, LORINCZ A, et al. High-risk human papillomavirus detection and related risk factors among pregnant and nonpregnant women in Mexico[J]. Sex Transm Dis, 2005,32(10):613-618.

[16] BANDYOPADHYAY S, CHATTERJEE R. HPV viral load determination during pregnancy as a possible cervical cancer risk[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2006,25(1):29-38.

[17] AYDIN Y, ATIS A, TUTUMAN T, et al. Prevalence of human papilloma virus infection in pregnant Turkish women compared with non-pregnant women[J]. Eur J Gynaecol Oncol, 2010,31(1):72-74.

[18] BIERNAT I, SZCZUDRAWA A, TOMASZCZYK J, et al. HPV infection in pregnant women[J]. Ginekol Pol, 2003,74(10):1066-1069.

[本文编辑] 廖晓瑜,贾泽军