

· 论 著 ·

# 子宫颈上皮内瘤变在宫颈表面的分布特征

马稷红, 郝敏

山西医科大学第二临床医学院妇产科, 山西 太原 030001

**摘要:** **目的** 研究子宫颈上皮内瘤变(CIN)在宫颈四象限、前后唇、两侧角及 12 个点的分布特征。**方法** 2014 年 9 月至 12 月在山西省介休和于 2014 年 6 月至 11 月在阳曲地区的宫颈癌筛查中,细胞学异常转诊阴道镜并活检诊断为正常或 CIN 的 2 285 例纳入研究。采用 Kruskal-Wallis、Mann-Whitney 法分析不同级别病变在宫颈四象限、12 个点及前后唇、两侧角的分布有无差异;以 CIN2 + 和 CIN3 + 病变百分率均居中的 6 点为参照,计算 CIN2 +、CIN3 + 病变在其他位点的相对危险度(RR)和 95% CI。**结果** CIN2 +、CIN3 + 病变在宫颈四象限、前后唇及两侧角的分布无统计学差异( $\chi^2_{kw} = 4.348, P = 0.226; Z = 0.831, P = 0.406; Z = 0.143, P = 0.886$ );在 12 个点的分布有统计学差异( $\chi^2_{kw} = 149.942, P = 0.001$ );与 6 点比较(RR = 1.000),1、4、7、8 及 10 点发生 CIN2 + 的风险显著增加,尤其是 1 点与 7 点,发生 CIN2 + 的风险约为 6 点的 4 倍(1 点:RR = 4.158, 95% CI:2.496 ~ 6.926;7 点:RR = 4.185, 95% CI:2.369 ~ 7.392);CIN3 + 除在 7、8 和 10 点处危险度增加外,11 和 2 点的危险度也显著增加,尤其是 7 点,发生 CIN3 + 的风险约为 6 点的 6 倍(7 点:RR = 6.049, 95% CI:1.945 ~ 18.815)。**结论** CIN 病变在宫颈表面并非随机分布。宫颈表面可能存在某些 CIN 发生风险较高的位点,阴道镜下取活检组织时应给予特别关注。

**关键词:** 子宫颈上皮内瘤变; 宫颈癌; 阴道镜; 活检; 分布特征

**中图分类号:** R 711.74 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2018)10-1297-04

## Distribution features of cervical intraepithelial neoplasias on cervical surface

MA JI-hong, HAO Min

Department of Obstetrics and Gynecology, Second Clinical Medical College of Shanxi Medical University,  
Taiyuan, Shanxi 030001, China

Corresponding author: HAO Min, E-mail: 2yuanhaomin@163.com

**Abstract: Objective** To investigate the distribution features of cervical intraepithelial neoplasias (CIN) on the four quadrants, anterior and posterior lips, the corners of left and right sides and 12 loci (from 1-o'clock to 12-o'clock) of cervix. **Method** A total of 2 285 women were included in this study who were found to have cytological abnormalities in cervical cancer screening of Jiexiu (from September to December 2014) and Yangqu districts of Shanxi Province (from June to November 2014) and confirmed as normal or CIN by biopsy of the colposcopy. Kruskal-Wallis and Mann-Whitney methods were used to analyze the distribution differences of different degrees of lesions on cervical four quadrants, 12 loci, anterior and posterior lips and the corners of left and right sides. Taking 6-o'clock with middle percentages of CIN2 + and CIN3 + lesions as reference, the relative risk (RR) and 95% CI of other o'clocks were calculated. **Results** There were no significant differences in the distribution of CIN2 + and CIN3 + lesions on cervical four quadrants, anterior and posterior lips and the corners of left and right sides ( $\chi^2_{kw} = 4.348, P = 0.226; Z = 0.831, P = 0.406; Z = 0.143, P = 0.886$ ), while there was significant difference in the distributions of 12 loci ( $\chi^2_{kw} = 149.942, P = 0.001$ ). Compared with 6-o'clock (RR = 1.000), the relative risks of CIN2 + occurrence increased significantly at 1, 4, 7, 8 and 10-o'clock, especially at 1 and 7-o'clock which were about 4 times as much as 6-o'clock (1-o'clock: RR = 4.158, 95% CI 2.496 - 6.926; 7-o'clock: RR = 4.185, 95% CI 2.369 - 7.392). Except for the increase of risk at 7-, 8- and 10-o'clock, the risk of CIN3 + occurrence at 11 and 2 o'clock increased significantly also, especially at 7-o'clock which was about 6 times as much as 6-o'clock (RR = 6.049, 95% CI 1.945 - 18.815). **Conclusions** The distributions of CINs on cervical surface are not random. There are some sites with high risk of CINs in which special attention should be given during taking biopsy tissue under colposcope.

**Key words:** Cervical intraepithelial neoplasias; Cervical carcinoma; Colposcope; Biopsy; Distribution feature

2015 年中国宫颈癌的发病率为 98.9/10 万人,死亡率为 30.5/10 万人,严重威胁广大女性的生命健康<sup>[1]</sup>。研究发现人乳头状瘤病毒(human papillomavirus, HPV)感染可导致宫颈癌的发生,其中 95% ~ 100% 的宫颈癌组织中可检测到该病原体<sup>[2]</sup>。HPV 感染的最初特征表现为宫颈细胞学异常<sup>[3]</sup>。该发现促进了阴道镜检查 and 镜下活检在细胞学异常组织中的应用<sup>[4]</sup>。目前临床实践中,宫颈早期癌前病变的诊断依赖于子宫颈细胞学检查和(或)高危型 HPV DNA 检测、阴道镜检查、子宫颈活组织检查的“三阶梯”程序,确诊依据为组织学诊断。

尽管阴道镜直视下活检是当前诊断宫颈癌前病变的“金标准”,但文献中关于宫颈表面是否存在特定的子宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)分布模式从而利于阴道镜下靶向取材这一问题,研究结论各不相同。Lurie 等<sup>[5]</sup>发现 CIN 病变在宫颈表面随机分布,与早期的研究结果一致。与之相反,另一些学者认为 CIN 病变更倾向于分布在宫颈前唇和后唇<sup>[6-8]</sup>。Richart 等<sup>[9]</sup>认为与宫颈后唇相比,CIN 病变多发生在宫颈前唇。He 等<sup>[10]</sup>指出 CIN 病变集中分布在宫颈 7 点、8 点和 12 点。基于以上争论,本研究拟对课题组前期的大型人群筛查数据进行分析,以期早日揭晓 CIN 在宫颈表面的分布模式,为临床实践提供指导。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

在国家卫生行业科研专项(201402010)基金支持下,课题组 2014 年 9 月至 12 月在山西省介休,2014 年 6 月至 11 月在阳曲地区人群现场,采用液基细胞学检测法分别对 20 000 名女性进行免费自愿宫颈癌筛查,并进行后续的队列研究,具体的研究设计及方法已有描述<sup>[11-12]</sup>。纳入标准:已婚;18 ~ 65 岁汉族女性;本地区连续居住  $\geq 1$  年;同时满足以上三项者符合要求。排除标准:(1)妊娠期妇女;(2)有子宫全切术史者;(3)有宫颈锥切术史者;(4)近 1 个月内有宫颈物理治疗或阴道炎治疗史者;(5)其他恶性肿瘤患者;(6)血液系统、消化系统疾病患者;(7)近 3 个月内 B 族维生素使用者;出现以上任何一项者均排除。宫颈细胞学异常者自愿转诊阴道镜并于镜下取活检组织行组织病理学检查。40 000 名女性中宫颈细胞学异常且经阴道镜活检证实为正常和 CIN 者共计 2 285 例,共取宫颈活检组织 7 428 块。本研究以 7 428 块宫颈活检组织为研究对象,分析 CIN 病变在宫颈表面的分布特征。本研究经山西医科大学第二医院伦理委员会批准,所有研究

对象签署知情同意书,并在中国临床试验中心注册,注册号为 ChiCTR-ROC-15006479。

### 1.2 阴道镜检查及活检

由我院阴道镜专科医生依据阴道镜操作规范,参照 2011 年国际子宫颈病理与阴道镜联盟新阴道镜诊断术语进行阴道镜图像的描述和诊断。阴道镜检查异常者,于病变最严重处取活检;未见异常图像者,于宫颈 6、12 点处钳取宫颈组织。依据组织取材位点,进一步将宫颈表面 12 个点按顺时针方向划分为四象限:1 ~ 3 点为第一象限(Quadrant 1, Q1),4 ~ 6 点为第二象限(Q2),7 ~ 9 点为第三象限(Q3),10 ~ 12 个点为第四象限(Q4)。Q1 + Q4 为宫颈前唇,Q2 + Q3 为宫颈后唇;Q1 + Q2 为宫颈右侧角,Q3 + Q4 为宫颈左侧角。

### 1.3 病理检查

所有宫颈组织标本连续切片后由我院两名病理医师共同阅片并做出诊断,高级病理医师复查审核。

### 1.4 统计学处理

采用 SPSS 22.0 统计学软件。采用 Kruskal-Wallis 检验分析不同级别病变在宫颈表面四象限及 12 个点的分布有无差异,采用 Mann-Whitney 检验分析不同级别病变在宫颈前后唇及左右侧角的分布有无差异。以 CIN2 + 和 CIN3 + 病变百分率均居中间水平的 6 点为参照,计算 CIN2 +、CIN3 + 病变在其他位点的相对危险度(RR)及 95% 置信区间(95% CI)。 $\alpha = 0.05$  为检验水准。

## 2 结果

### 2.1 CIN 病变在宫颈表面四象限的分布特征

7 428 块宫颈活检组织中,取材于第 1、2、3、4 象限的标本所占比例依次为 22.01%、28.22%、21.51% 及 28.26%。共有 7 034 块组织诊断为正常/CIN1(94.70%, 95% CI: 94.19% ~ 95.21%),304 块诊断为 CIN2(4.09%, 95% CI: 3.64% ~ 4.54%),90 块诊断为 CIN3(1.21%, 95% CI: 0.96% ~ 1.46%)。正常/CIN1、CIN2、CIN3 病变在宫颈表面四象限的分布差异无统计学意义( $\chi^2_{kw} = 4.348, P = 0.226$ )。见表 1。

### 2.2 CIN 病变在宫颈表面前后唇及左右侧角的分布特征

7 428 块宫颈活检组织中,取自宫颈前唇与后唇的活检标本分别为 3 734(50.27%)、3 694(49.73%),正常/CIN1、CIN2、CIN3 病变在宫颈前唇与后唇的分布无统计学差异( $Z = 0.831, P = 0.406$ );取自宫颈左侧角与右侧角的活检标本分别为 3 697(49.77%)、3 731(50.23%),正常/CIN1、CIN2、CIN3 病变在宫颈左侧角与右侧角的分布无统计学差异( $Z = 0.143, P = 0.886$ )。见表 2。

2.3 CIN 病变在宫颈表面 12 个点的分布特征 总计 7 428 块宫颈活检组织中,取材最多的点为 6 点与 12 点,分别为 1 695 块 (22.82%) 和 1 688 块 (22.72%);取材最少的点为 5、7、11 和 1 点,分别为 44 块 (0.59%)、93 块 (1.25%)、112 块 (1.51%) 及 121 块 (1.63%)。正常/CIN1、CIN2、CIN3 病变在宫颈表面 12 个点的分布存在统计学差异 ( $\chi^2_{kw} = 149.942, P = 0.001$ )。进一步以 CIN2+ 和 CIN3+ 百分比均居中的 6 点为参照,分析 CIN2+ 及 CIN3+ 在其余各点的相对危险度。与 6 点相比,CIN2+ 在 1、4、7、8 及 10 点的相对危险度显著增加,尤其是 1 点与 7 点,发生 CIN2+ 的风险约为 6 点的 4 倍 (1 点:  $RR = 4.158, 95\% CI: 2.496 \sim 6.926$ ; 7 点:  $RR = 4.185, 95\% CI: 2.369 \sim 7.392$ )。与 6 点相比,CIN3+ 除在 7、8 和 10 点处相对危险度显著增加外,11 和 2 点的相对危险度也显著增加,尤其是 7 点,发生 CIN3+ 的风险为 6 点的 6 倍多 (7 点:  $RR = 6.049, 95\% CI: 1.945$

$\sim 18.815$ )。3 点与 9 点处发生 CIN2+ 的风险降低约 50% (3 点:  $RR = 0.477, 95\% CI: 0.313 \sim 0.727$ ; 9 点:  $RR = 0.511, 95\% CI: 0.338 \sim 0.773$ ),可能与 3 点、9 点处存在阴道镜直视下活检相对过度取材有关。见表 3。

表 1 CIN 在宫颈四象限的分布 例 (%)

象限	例数	正常/CIN1	CIN2	CIN3	$\chi^2_{kw}$ 值	P 值
Q1	1635	1562(95.53)	58(3.55)	15(0.92)	4.348	0.226
Q2	2096	1972(94.08)	103(4.92)	21(1.00)		
Q3	1598	1518(94.99)	55(3.44)	25(1.57)		
Q4	2099	1982(94.42)	88(4.19)	29(1.39)		

表 2 CIN 在前后唇及侧角的分布 例 (%)

位置	例数	正常/CIN1	CIN2	CIN3	Z 值	P 值
前唇(Q1+Q4)	3734	3544(94.91)	146(3.91)	44(1.18)	0.831	0.406
后唇(Q2+Q3)	3694	3490(94.48)	158(4.27)	46(1.25)		
左侧角(Q3+Q4)	3697	3500(94.67)	143(3.87)	54(1.46)	0.143	0.886
右侧角(Q1+Q2)	3731	3534(94.72)	161(4.32)	36(0.96)		

表 3 CIN 在宫颈表面 12 个点的分布 例 (%)

位点	例数	正常/CIN1	CIN2	CIN3	$RR_{CIN2+}$	95% CI		$RR_{CIN3+}$	95% CI	
						Lower	Upper		Lower	Upper
1	121	99(81.82)	20(16.53)	2(1.65)	4.158	2.496	6.926	2.322	0.520	10.358
2	307	286(93.16)	14(4.56)	7(2.28)	1.374	0.839	2.250	2.813	1.126	7.030
3	1207	1177(97.51)	24(1.99)	6(0.50)	0.477	0.313	0.727	0.586	0.224	1.529
4	357	324(90.76)	26(7.28)	7(1.96)	1.906	1.254	2.896	2.483	0.994	6.200
5	44	39(88.64)	5(11.36)	0	2.399	0.922	6.239	-*	-*	-*
6	1695	1609(94.93)	72(4.25)	14(0.82)	1.000	-	-	1.000	-	-
7	93	76(81.72)	13(13.98)	4(4.30)	4.185	2.369	7.392	6.049	1.945	18.815
8	302	271(89.74)	19(6.29)	12(3.97)	2.140	1.392	3.291	5.089	2.329	11.121
9	1203	1171(97.34)	23(1.91)	9(0.75)	0.511	0.338	0.773	0.883	0.381	2.048
10	299	271(90.63)	20(6.69)	8(2.68)	1.933	1.238	3.018	3.393	1.410	8.164
11	112	103(91.96)	5(4.47)	4(3.57)	1.635	0.800	3.342	4.463	1.443	13.802
12	1688	1608(95.26)	63(3.73)	17(1.01)	0.931	0.681	1.272	1.215	0.597	2.473

注: \* 表示 5 点处检出 CIN3 为 0 例,不计算  $RR_{CIN3+}$  及 95% CI。

### 3 讨论

本研究未发现 CIN 病变在宫颈表面四象限、宫颈前后唇及宫颈左右侧角的分布差异,但是并不意味着 CIN 病变在宫颈表面随机分布,宫颈表面可能存在着某些 CIN 发生风险较高的点,阴道镜下活检时应该特别注意 1、2、4、7、8、10 及 11 点的取材。

本研究结果与 He 等<sup>[10]</sup>及 Zhao 等<sup>[13]</sup>的发现最为相似,同时一定程度上支持了 CIN 可能好发于宫颈前唇和后唇这一结论<sup>[6-8]</sup>。He 等<sup>[10]</sup>以 575 名宫颈锥切术后病理诊断为 CIN 的女性为研究对象,每一研究对象的活检标本均覆盖了宫颈表面 12 个点,有效避免了阴道镜活检可能带来的病变漏诊。该研究提示阴道镜直视下活检时要格外关注 7、8 及 12 点的取材;Zhao 等<sup>[13]</sup>发现 CIN 在宫颈表面存在特殊

分布位点,特别是 4 点与 7 点。阴道镜直视下宫颈活检的目的在于从可疑病变最严重的部位获得代表性组织标本行病理学检查,以便指导临床诊治。综合上述研究与本研究结果可为阴道镜临床实践提供参考。另一些学者认为 CIN 病变好发于宫颈前唇与后唇,本研究虽未获此结论,但是 CIN2+ 与 CIN3+ 好发位点中,1、11 点靠近前唇中线,7、8 点靠近后唇中线,提示临床实践中从靠近前后唇中线处行随机活检可能有助于提高病变的检出率。研究发现 CIN 好发于宫颈前后唇区域可能与下列因素有关:从胎儿发育起直至青春期,宫颈前后唇发生鳞状上皮转化的时间较两侧角更晚,从而发生鳞状转化之前的“易损”组织暴露时间更长;性交过程中,阴茎在宫颈前后唇位置引起更多的微创伤,导致 HPV 感染可能更常见;宫颈两侧的血流供应沿阔韧带横向流动,到达宫颈的血流量

较少,可能减少病毒清除率<sup>[8]</sup>。此外,阴道镜操作时,宫颈前后唇易于取材,可能对该结论造成干扰。就前后唇中 CIN 发生风险的相对关系而言,本研究数据尚不能做出推断。Richart 等<sup>[9]</sup>报道 CIN 病变在宫颈前唇较后唇多见,而 Pretorius 等<sup>[14]</sup>及韩英等<sup>[15]</sup>认为与宫颈前唇相比,CIN2+病变更多发于后唇,本研究无法支持上述任一结论。

如前文所述,CIN 病变在宫颈表面的分布模式一直备受争议。Lurie 等<sup>[5]</sup>及 Yang 等<sup>[16]</sup>的研究结果显示 CIN 病变在宫颈表面随机分布。Yang 等<sup>[16]</sup>的研究是目前为止采用宫颈环形电切术(LEEP)术后组织作为终点探讨 CIN 在宫颈表面分布特征的大型研究之一,作者认为其他研究未观察到 CIN 分布的随机性可能与阴道镜取材有关。然而,另一以宫颈锥切术后标本为研究对象的大型研究也未观察到 CIN 随机分布,与该研究结论相悖。CIN 病变在宫颈表面分布的真实模式值得进一步研究。

本研究以课题组前期大型人群筛查的基线资料为研究对象,具有明显的优势:所有研究对象具有相同或相似的生活环境和习惯;由专业人员在短时间内进行所有资料和标本的采集;所有研究对象遵循标准化流程,具有严格的质量控制体系。然而,本研究也存在着明显的缺陷,主要在于本研究以阴道镜病理检查结果为终点进行分析。尽管阴道镜直视下活检是目前诊断 CIN 的金标准,且诊断高度鳞状上皮内病变(HSIL)阳性的灵敏度高达 84.8%,但是受阴道镜内在特性所限,即使是技术熟练、经验丰富的医师进行阴道镜操作,也依然存在相当的不准确性<sup>[17]</sup>。并且,宫颈表面 12 个点的取材数相差较大,一方面取材较多的 3、6、9 和 12 点在阴道镜下确实存在更多的病变;另一方面也与阴道镜下易于操作造成的相对过度取材有关。本研究的现实意义在于为探讨 CIN 在宫颈表面的分布模式提供初步探索,并且明确 CIN 在宫颈表面的真正分布模式之后,可为本院医师改进技术提供参考方向。

未来对宫颈锥切标本的大型前瞻性研究将揭示 CIN 病变在宫颈表面的真正分布模式。此外,更精确地描述病变在宫颈表面的分布位置、引入高效免疫组化标记物等,可能推动该研究的进展。

#### 参考文献

[1] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015

[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115 - 132.

- [2] Lisa M, Clarke MA, Nelson CW, et al. The intersection of HPV epidemiology, genomics and mechanistic studies of HPV-mediated carcinogenesis. [J]. Viruses, 2018, 10(2): 80.
- [3] Nuovo G, Crum CP, Silverstein S. Papillomavirus infection of the uterine cervix [J]. Microb Pathog, 1987, 3(2): 71 - 78.
- [4] Lenehan PM, Sykes GS, Morris HB, et al. Correlation of colposcopy and histology findings in pre-clinical neoplasia of the cervix [J]. Eur J Gynaecol Oncol, 1987, 8(2): 87 - 89.
- [5] Lurie S, Eliaz M, Boaz M, et al. Distribution of cervical intraepithelial neoplasia across the cervix is random [J]. Am J Obstet Gynecol, 2007, 196(2): 125.
- [6] Heatley M. Distribution of cervical intraepithelial neoplasia: are hysterectomy specimens sampled appropriately [J]. J Clin Pathol, 1995, 48(4): 323 - 324.
- [7] Allard JE, Rodriguez M, Rocca M, et al. Biopsy site selection during colposcopy and distribution of cervical intraepithelial neoplasia [J]. J Low Genit Tract Dis, 2005, 9(1): 36 - 39.
- [8] Guido RS, Jeronimo J, Schiffman M, et al. The distribution of neoplasia arising on the cervix: results from the ALTS trial [J]. Am J Obstet Gynecol, 2005, 193(4): 1331 - 1337.
- [9] Richart RM. Colpomicroscopic study of the distribution of dysplasia and carcinoma in situ on the exposed portion of the human uterine cervix [J]. Cancer, 1965, 18(8): 950 - 954.
- [10] He G, Li H, Lin H, et al. Topographical distribution pattern of cervical intraepithelial neoplasia across the cervix [J]. J Int Med Res, 2012, 40(5): 1897 - 1903.
- [11] Zhao W, Hao M, Wang Y, et al. Association between folate status and cervical intraepithelial neoplasia [J]. Eur J Clin Nutr, 2016, 70(7): 837 - 842.
- [12] Wang Z, Wang J, Fan J, et al. Risk factors for cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer in Chinese women: large study in Jiexiu, Shanxi Province, China [J]. J Cancer, 2017, 8(6): 924 - 932.
- [13] Zhao YQ, Chang IJ, Zhao FH, et al. Distribution of cervical intraepithelial neoplasia on the cervix in Chinese women: pooled analysis of 19 population based screening studies [J]. BMC Cancer, 2015, 15(1): 485.
- [14] Pretorius RG, Zhang X, Belinson JL, et al. Distribution of cervical intraepithelial neoplasia 2, 3 and cancer on the uterine cervix [J]. J Low Genit Tract Dis, 2006, 10(1): 45 - 50.
- [15] 韩英, 陈志芳, 丁岩. 宫颈上皮内瘤样病变及宫颈癌在宫颈的分布特征 [J]. 新疆医科大学学报, 2008, 31(1): 66 - 67.
- [16] Yang HP, Zuna RE, Schiffman M, et al. Clinical and pathological heterogeneity of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 [J]. PLoS One, 2012, 7(1): e29051.
- [17] Kierkegaard O, Byralsen C, Hansen KC, et al. Association between colposcopic findings and histology in cervical lesions; the significance of the size of the lesion [J]. Gynecol Oncol, 1995, 57(1): 66 - 71.

收稿日期: 2018-02-09 修回日期: 2018-04-24 编辑: 石嘉莹