

# 妊娠合并宫颈病变的自然转归研究及诊治进展

梁静,张慧杰,张淑兰\*

基金项目:2013年度“盛京自由研究者基金”(项目编号:201302)

作者单位:110004 辽宁 沈阳,中国医科大学附属盛京医院第二妇科病房

作者简介:梁静,中国医科大学附属盛京医院在读研究生,医师,主要研究方向为妇科肿瘤

\* 通讯作者,E-mail:zsl0909@sina.com

【关键词】妊娠;宫颈病变;转归;HPV感染

【中图分类号】R 711.74 【文献标志码】A 【文章编号】1674-4020(2019)02-033-05

doi:10.3969/j.issn.1674-4020.2019.02.09

宫颈癌,包括鳞癌和腺癌,不仅是全球最常见的四大恶性肿瘤之一,也是导致全球妇女癌症相关死亡的第四大原因。宫颈癌筛查分为“三阶梯”:宫颈细胞学检查和(或)高危型人乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV)检测、阴道镜与组织病理学检查。近年来,随着宫颈癌筛查防治工作的深入开展和广泛普及,孕期诊断出宫颈癌前病变和宫颈癌的病例逐渐增多。Kaplan KJ等<sup>[1]</sup>研究发现,妊娠期宫颈细胞学异常的发生率与非孕妇女相当,约为5%,这意味着每年约有200 000名孕妇可能出现宫颈细胞学异常。妊娠期宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)中86%为低度鳞状上皮内病变(low grade squamous intraepithelial lesion, LSIL),高度鳞状上皮内病变(high grade squamous intraepithelial lesion, HSIL)约占14%<sup>[2]</sup>。妊娠合并宫颈癌的发病率约为0.01%~0.1%,是妊娠期最常见的恶性肿瘤,约占宫颈癌每年新诊断病例的3%<sup>[3]</sup>。

## 1 妊娠期宫颈的生理变化特点

根据细胞学和病理分析,妊娠期女性受体内高雌激素的影响,宫颈可发生如下改变:①宫颈黏膜腺体数目增加并随妊娠的进展侵入间质和突向颈管表面生长,宫颈表面的黏膜厚度增加、内膜面的皱襞增多。宫颈腺体可呈腺瘤样增生、微腺型增生<sup>[4]</sup>。②鳞状上皮增厚、基底细胞增生并不成熟,呈有核分裂相。③宫颈基质呈现蜕膜化改变及A-S反应,间质充血水肿伴广泛炎症细胞浸润,容易被误诊为早期浸润癌<sup>[5]</sup>。④妊娠妇女宫颈体积增大、质地变软,柱状上皮外移,暴露于阴道酸性

环境中,鳞状上皮化生增多;同时受体内高雌激素影响,宫颈基底细胞增生活跃,脱落细胞核大、深染,类似不典型增生样表现<sup>[6]</sup>。此外妊娠期宫颈细胞中出现的舟状细胞与HPV感染导致的挖空细胞相似,蜕膜细胞变性时核增大,染色质模糊不清,核仁消失,容易导致误诊<sup>[7]</sup>。

## 2 妊娠合并宫颈病变的筛查和诊断

妊娠合并宫颈病变应尽早做出诊断,以便及时制定治疗方案。同非妊娠患者一样,多数妊娠患者在被确诊为宫颈癌前病变时并未出现任何临床症状,少部分患者因孕期不规则阴道流血或流液就诊,可能被当作先兆流产或先兆早产等给予保胎治疗,部分孕晚期患者可能被误认为是胎盘早剥或前置胎盘等产科并发症<sup>[8]</sup>。临床医生常常忽略了这部分患者宫颈病变的情况,未及时对其行阴道窥器检查和宫颈细胞学涂片,部分医生因为过于担心这些检查会加重患者阴道流血的症状而选择放弃,最终延误了对疾病的及时诊疗。因此临床医生需加强对妊娠期宫颈疾病的认识并重视妊娠合并宫颈癌前病变的筛查,发现异常及时行宫颈活组织学检查确诊。

妊娠期宫颈癌前病变主要也是通过“三阶梯”进行筛查和诊断:宫颈细胞学涂片及HPV筛查是对疾病的初筛,阴道镜检查起承上启下的过渡作用,最终的病理组织学检查则是确诊的主要依据。目前为止,很少有因为在妊娠期进行了细胞学涂片或阴道镜检查,导致孕妇产后大出血或流产的报道,即便有少数患者因行阴道镜下活检出血,在经过局部压迫、止血治疗后也基本可好转<sup>[4]</sup>。

根据美国阴道镜检查与子宫颈病理学会(American

Society of Colposcopy and Cervical Pathology, ASCCP) 建议,对于产前 1 年内未行宫颈防癌筛查的孕妇,初次产检时应常规行宫颈细胞学涂片,如发现异常,则应进一步筛查<sup>[8]</sup>。多数研究已证实任何孕周行阴道镜检查都是安全可靠的,所以建议对宫颈细胞学异常的孕妇进一步行阴道镜检查确诊。妊娠期宫颈由于柱状上皮生理性外翻,使鳞柱交界和转化区更易暴露,阴道镜评价更易进行,但是妊娠期宫颈化生移行明显,使得阴道镜下的图像异常性增加。而且妊娠期宫颈增大、变软并出现充血、水肿、发绀等现象,加上宫颈血管形态增多,夸大了非成熟化生上皮对醋酸的反应。同时,随着孕周的进展,宫颈基质蜕膜化会加重,阴道镜下可出现葡萄状增生、醋白样改变,血管异型增生加重甚至呈现“蛛网状”镶嵌、点状血管,使宫颈表面似恶性病变样改变,加大了临床医生鉴别诊断的难度,使得阴道镜评估的病变程度往往比实际病变更严重<sup>[8-9]</sup>。

所以对于阴道镜下图像不满意或可疑恶性病变的患者,应及时完善组织学病理检查,但妊娠期不推荐行宫颈管搔刮术<sup>[10]</sup>。

### 3 妊娠合并宫颈病变的自然转归

目前对于妊娠合并宫颈癌前病变转归情况的前瞻性临床研究报道非常有限,多数学者认为妊娠期宫颈病变的转归主要分为 3 种情况:自然消退、病变持续和疾病进展。根据不同文献报道,孕期被诊断为宫颈癌前病变的患者产后疾病的自然消退率约为 37%~77%,病变持续率约为 22%~70%,疾病进展率约为 3%~28%<sup>[1,11-16]</sup>。

妊娠合并宫颈病变较少出现疾病的恶性进展,Ackermann<sup>[11]</sup>和 Everson 等<sup>[12]</sup>分别对 77 例和 303 例产前宫颈细胞学或组织学异常的孕妇进行研究随访发现,只有 2.4% 和 3.3% 的患者产后进展为浸润癌,Coppola<sup>[13]</sup>、Kaplan<sup>[11]</sup>和 Kaerberg<sup>[14]</sup>等同样做了相关研究,其报道的妊娠期宫颈病变产后恶性进展的概率相近,分别为 8%、11% 和 12%,而 Mariella<sup>[15]</sup>、Lurain<sup>[16]</sup>和 Serati<sup>[17]</sup>等分别对 51、53、36 例孕期确诊为 CIN 的产妇进行研究随访,未发现 1 例产后进展为浸润性癌。

目前关于妊娠合并宫颈癌前病变的自然转归情况及原因,已成为临床研究的热点。一些学者认为妊娠特殊的激素水平导致孕妇免疫力降低及 HPV 病毒激活,所以孕期易致 HPV 感染,但多数感染尚处于亚临床期,产后激素水平的回归及免疫力的提高使孕妇体内感染的 HPV 被及时清除,使产后病变自然消退率增加<sup>[17]</sup>;也有学者认为孕期因疾病监测及产前评估中多次行宫颈活检,导致部分或者全部病变部位被切除,从而使产后病变自然转阴率提高<sup>[18]</sup>。还有一些研究表明孕期 CIN 的病程似乎与分娩方式存在相关性,并发现宫颈发育不良及阴道分娩的患者其产后病变的转阴率明显高于行

剖宫产的孕妇(67% vs 13%)<sup>[19-20]</sup>,其发生机制可能是子宫颈成熟过程中发育不良的宫颈上皮丢失,加上胎儿通过产道的过程导致病变处的宫颈上皮受损,而受损后的上皮在后期修复成熟过程中常常被正常上皮所替代。

最近,Liavattini A 等<sup>[21]</sup>通过对 17 例妊娠和非妊娠期 CIN 患者体内的 P 16 和 Ki-67 的表达情况进行研究发现,在两组总体队列分析中 P 16 和 Ki-67 的表达随着病变级别升高而增加,在非妊娠患者中从 CIN I 至 CIN III, P 16 的免疫染色表达甚至呈线性增加。Ki-67 主要被用于评估细胞群体的生长分数,Andrea 等发现,孕期的 CIN 患者体内 Ki-67 的表达明显低于非孕期的 CIN 患者,推测由于妊娠所致的特殊激素水平和免疫机制,影响细胞周期调控蛋白的表达并干扰高危 HPV 病毒诱导的致癌过程。

### 4 妊娠期宫颈病变的处理

对于妊娠合并宫颈病变的处理,首先应明确病变的分级,其次是理解病变在整个孕期和产后的转归,最终目的是通过适当的临床干预措施以期达到最佳的母婴结局并减少疾病进展为浸润癌。

#### 4.1 妊娠合并未明确意义的非典型鳞状上皮细胞或低度鳞状上皮内病变

妊娠期未明确意义的非典型鳞状上皮细胞(atypical squamous cells of undetermined significance, ASC-US)或 LSIL 可将阴道镜检查推迟至产后 6 周,而 ASC-H 不排除高度病变者(ASC-H)应直接行阴道镜检查排除恶性病变。大多数 LSIL 在妊娠期间可自发消退或保持稳定,很少出现疾病的恶性进展。Kaplan KJ 等<sup>[1]</sup>通过 1 项回顾性研究发现,产前诊断为 LSIL 的孕妇,产后 62% 出现疾病消退,32% 仍为 LSIL,仅有 6% 产后发展为 HSIL,无 1 例进展为浸润癌。考虑到孕期 LSIL 特殊的自然演变史,ASCCP 指南<sup>[10]</sup>建议,对于妊娠妇女若同时合并 LSIL 可首选阴道镜检查,在初次阴道镜检查后排除了细胞学、组织学或镜下显示的更高级别病变(CIN II~CIN III)或恶性侵袭性过程后,建议产后再行细胞学和阴道镜随访。

#### 4.2 妊娠合并高度鳞状上皮内病变

孕期被诊断为 HSIL 的产妇约有 1% 的概率进展为侵袭性宫颈癌<sup>[1]</sup>。因此 ASCCP 指南<sup>[10]</sup>建议,孕期 HSIL 应直接行阴道镜检查并对任何可疑区取活检送病理组织学检查,如果阴道镜或病理结果排除了宫颈浸润癌,建议每隔 6~8 周重复阴道镜以监测疾病的进展情况,必要时可重复活检确诊,一直到产后 6 周再重新评估。然而,在整个孕期,重新评估的间隔不应超过每 12 周 1 次,而且只有在高度可疑浸润癌的情况下才推荐进行诊断性锥切术。

#### 4.3 妊娠合并不典型腺细胞或原位腺癌

在妊娠过程中,应随时对细胞学涂片提示为不典型

腺细胞(atypical glandular cells, AGC)或腺癌的患者进行彻底评估,其初步诊断与非妊娠患者相同,通过阴道镜评估。由于存在子宫颈撕裂、出血或胎膜早破等潜在风险,妊娠期行宫颈刮除术或内膜活检术是普遍禁止的<sup>[10]</sup>。

#### 4.4 妊娠合并宫颈癌

妊娠和宫颈癌同时发生会引起治疗和伦理上的障碍,目前国内外对于妊娠各期宫颈癌的治疗尚无统一指南。根据目前的相关文献报道,以下原则可供参考。

4.4.1 不考虑保留胎儿和继续妊娠的患者,其处理与非妊娠期相同。

4.4.2 要求保留胎儿选择继续妊娠的患者,多采取个体化处理原则。

##### 4.4.2.1 妊娠合并早期宫颈微浸润癌(IA 1期)

文献中的大多数观点认为妊娠合并早期宫颈微浸润癌 IA 1期(尤其是浸润深度 < 3 mm,无血管淋巴浸润)的患者,孕期出现显著进展的可能性很小,对其进行适度的延迟治疗似乎对孕妇的整体存活率没有影响,但是却能够极大改善胎儿的预后<sup>[22]</sup>,所以经宫颈锥切证实为早期宫颈微浸润癌(IA 1期)的孕妇可随访至足月并接受阴道分娩。

4.4.2.2 妊娠合并早期浸润性宫颈癌(IA 2, IB 1, II A 1) 据相关文献报道,患早期癌症的孕妇其存活率与同期非孕患者相当,没有证据表明怀孕能加速宫颈癌的进展<sup>[23]</sup>。还有相关研究显示<sup>[24]</sup>,妊娠 16 周以后推迟治疗以获得胎儿成熟,产妇的预后不受影响,指出:16 周之后要求保留胎儿的早期浸润性宫颈癌(IA 2, IB 1, II A 1)患者,可以选择期待治疗至胎儿肺成熟。2018 年我国妊娠合并子宫颈癌管理专家共识<sup>[25]</sup>推荐:妊娠 20 周前发现 IA 2 及以上的子宫颈癌患者,建议终止妊娠,以疾病治疗为主。妊娠 20~30 周并坚决要求保留胎儿的 IB 1 期以上患者,可选择新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy treatment, NACT)2~3 疗程后促胎儿肺成熟,然后终止妊娠。

4.4.2.3 妊娠合并大病灶或晚期宫颈癌(II B 2, II A 2, II B ~ IV 期) 对于 II B 以上的晚期宫颈癌或病灶 > 4 cm 的孕妇,应立即实施治疗,包括单纯放疗或以顺铂为基础化疗的同时辅以放射治疗。对于妊娠晚期胎儿接近肺成熟的孕妇,如果患者有强烈生育愿望,在详细告知其保守治疗的相关风险后,考虑先给予以铂类为主的 NACT,待胎肺成熟后立即剖宫产终止妊娠,然后进行根治性放化疗<sup>[22-24]</sup>。2018 年我国妊娠合并子宫颈癌管理专家共识<sup>[14]</sup>中建议:对 30 周以上要求保留胎儿的宫颈癌(除外 IA 1)患者,可以进行 1 个疗程 NACT,化疗最后 1 个疗程到预计分娩的时间应间隔 3 周以上,以避免受化疗影响对母儿产生骨髓抑制。因妊娠 34 周后有可能发生自发性早产,故不建议在妊娠 33 周后进行 NACT,直接促胎肺成熟后终止妊娠。

## 5 人乳头瘤病毒感染与妊娠期宫颈病变的关系

妊娠合并宫颈病变或宫颈癌是一个重大的健康问题,需要早期干预,以防止高发病率和死亡率。广泛的研究揭示宫颈异型增生和恶变的起源是由于 HPV 感染,但是妊娠对 HPV 感染的影响机制目前尚不完全清楚。理论上讲,妊娠似乎是宫颈 HPV 感染的危险因素,因为妊娠的“过敏”状态及免疫耐受可能会促进感染,降低免疫系统对病毒的清除效率。一些研究表明,妊娠期较非妊娠期妇女 HPV 感染率升高,并且不同孕期的感染率不同,在妊娠早期 HPV DNA 检出率为 14% (22/153),中期检出率为 18% (22/124),晚期检出率为 10% (15/153)<sup>[26-27]</sup>。妊娠状态使患者体内激素水平升高或免疫抑制,导致持续性病毒复制的增加<sup>[17]</sup>。孕妇患者阴道分泌物增多,也有可能促进 HPV 的入侵和繁殖,导致妊娠期 HPV 的临床检出率升高。但是,也有学者认为,妊娠与非妊娠期相比宫颈 HPV 感染无差别,可能与孕期性生活的减少有关<sup>[28]</sup>。

妊娠期宫颈细胞学异常的患者,同时合并 HPV 感染是否会影响疾病的转归,该问题目前正处于激烈的探讨中。通常宫颈癌前病变的发生、发展和最终结局主要与 HPV 感染的亚型和感染的持续时间密切相关,同时也受人体的免疫功能影响<sup>[29]</sup>。当人体感染 HPV 后,机体随之启动一系列免疫应答机制包括细胞免疫和体液免疫来对抗感染,其中又以细胞免疫占主导。妊娠期人体免疫功能低下,可能易致 HPV 感染。而且,机体在启动抗感染免疫效应的同时也可以诱发不适当的免疫应答,反过来损坏免疫功能。这使得机体处于 HPV 感染和免疫功能受损的恶性循环中,最终影响疾病的转归<sup>[30]</sup>。

王洪玲等<sup>[31]</sup>研究发现妊娠增加 HPV 16、18 的感染率,但不加重宫颈病变的进展。妊娠期感染 HPV 16、18 的一部分孕妇,如果产后出现 HPV 16、18 的持续性感染则将成为宫颈癌的高危人群。邓洪梅等<sup>[32]</sup>对 2 341 例妊娠妇女行宫颈筛查及产后随访发现,妊娠期宫颈细胞学异常的孕妇存在较高的 HPV 亚临床感染(72%),并且产后出现 HPV 感染的转阴率很高(9/13)。郑寰宇等<sup>[33]</sup>对 14 例妊娠合并 CIN 的患者于产前保健时检测 HPV,其中 12 例为阳性结果,8 例为 HPV 16 型单独或混合感染,提示:在妊娠期 CIN 患者中 HPV 感染率高,且 HPV 16 型可能与 CIN 的高等级病变关系密切。

然而,妊娠是否加重 HPV 感染? 合并 HPV 感染是否会影响疾病的转归? 如果是,那 HPV 通过什么机制影响病变的发展? 种种问题尚需要进一步的研究来证实。

## 6 妊娠期宫颈病变与阴道感染

妊娠期间,阴道 pH 值因体内激素水平的影响使阴道内的糖原增加而改变。与此同时,孕期机体免疫体系也发生改变,致使寄生于阴道内的相关微生物菌群随之发生一系列改变。妊娠使女性阴道壁出现水肿、充血,

阴道壁本身通透性增加,导致阴道内的分泌物增多,加上雌激素及高糖原环境使阴道内细菌增多,破坏了正常的微生态平衡。因此,即使妊娠期的低 pH 状态,同样易发生阴道感染<sup>[34]</sup>。妊娠期阴道感染是否会影响宫颈病变的发展,临床文献对此方面的报导尚存在很大的分歧。有学者认为阴道菌群异常可产生致癌亚硝胺,同时阴道细菌感染 (bacterial infection, BV) 在流行病学特征上与 CIN 相似,所以推测阴道 BV 可能在宫颈病变的发生发展中起重要作用<sup>[35]</sup>。

Nam KH 等<sup>[36]</sup>报道了 454 例非 BV 组患者,其中 384 例 (81.8%) 被诊断为 CIN。56 例 BV 组患者中 53 例 (94.6%) 被诊断为 CIN, BV 阳性组 CIN 的发生率明显高于 BV 阴性组 ( $P=0.043$ )。Platz - Christensen 等<sup>[37]</sup>通过查找阴道涂片中的线索细胞来判断是否感染细菌。其研究结果发现 BV 组患者中,患 CIN III/宫颈原位癌的相对风险高达 5.0。但是,上述研究主要针对非妊娠妇女,而对于妊娠妇女,阴道感染与宫颈病变之间联系还有待更多研究来证实。

综上所述,妊娠合并宫颈病变的发生率虽不高,但却是所有妇科恶性肿瘤中唯一病因明确并且能够提前筛查和预防的癌症,所以应该引起临床医生的重视。妊娠合并宫颈病变的临床症状及初步诊断方法与非孕期相似,但是在制定治疗方案上还应兼顾妊娠本身对疾病的影响及母婴双方的结局。多数研究证实妊娠期宫颈病变有较高的自然转阴率,进展为浸润性疾病的概率较低,所以在排除恶性疾病后建议行保守治疗。目前妊娠合并宫颈病变与 HPV 感染之间的关系是临床研究的热点。综合多数文献研究后,我们建议对妊娠期宫颈细胞学异常的孕妇进行 HPV 筛查及分型,以便明确 HPV 的感染情况及型别,进而提高妊娠妇女宫颈病变的检出率,有利于评价妊娠期患者的预后,并为产后随访提供指导意见。妊娠期由于体内激素水平的变化、免疫功能改变及阴道 pH 值的改变,阴道微生物菌群随之改变,所以妊娠患者容易发生阴道感染。目前妊娠期阴道感染对宫颈病变的影响尚不明确,仍需要更多研究来证实。

## 【参考文献】

[1] Kaplan KJ, Dainty LA, Dolinsky B, et al. Prognosis and recurrence risk for patients with cervical squamous intraepithelial lesions diagnosed during pregnancy [J]. *Cancer*, 2004, 102 (4): 228 - 232.

[2] Altekruse SF, Lacey JV, Brinton LA, et al. Comparison of human papillomavirus genotypes, sexual, and reproductive risk factors of cervical adenocarcinoma and squamous cell carcinoma; Northeastern United States [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2003, 188 (3): 657 - 663.

[3] 许颖,李柱南,陈忆,等. 妊娠期宫颈液基细胞学检查异常孕妇产后的临床转归 [J]. *中国临床医学*, 2017, 24(5): 701 - 704.

[4] 张传英,王敏. 妊娠期宫颈上皮内瘤变的筛查和处理进展 [J]. *实用妇产科杂志*, 2007, 23(9): 517 - 519.

[5] 闫震. 宫颈上皮内瘤变与妊娠 [J]. *中国临床医生*, 2013, 41 (12): 16 - 17, 23.

[6] 王建东. 妊娠期宫颈癌前病变的诊治 [J]. *实用妇产科杂志*, 2018, 34(2): 85 - 88.

[7] 马莉,卞美璐,刘军,等. 妊娠相关宫颈细胞形态学特点及其临床处理 [J]. *中华妇产科杂志*, 2012, 46(2): 84 - 87.

[8] 夏晓梦,方小玲. 妊娠期宫颈细胞学与阴道镜检查的特征与处理 [J]. *中国计划生育和妇产科*, 2013, 5(1): 27 - 29.

[9] Origoni M, Salvatore S, Perino A, et al. Cervical intraepithelial neoplasia (CIN) in pregnancy: the state of the art [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2014, 18 (6): 851 - 860.

[10] Wright TC, Massad LS, Dunton CJ, et al. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2007, 197(4): 346 - 355.

[11] Ackermann S, Gehrsitz C, Mehlhorn G, et al. Management and course of histologically verified cervical carcinoma in situ during pregnancy [J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2006, 85 (9): 1134 - 1137.

[12] Everson JA, Stika CS, Lurain JR. Postpartum evolution of cervical squamous intraepithelial lesions with respect to the route of delivery [J]. *J Lower Genit Tract Dis*, 2002, 6 (4): 212 - 217.

[13] Coppola A, Sorosky J, Casper R, et al. The clinical course of cervical carcinoma in situ diagnosed during pregnancy [J]. *Gynecol Oncol*, 1997, 67 (2): 162 - 165.

[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] Mailath - Pokorný 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 (1): 1 - 6.

[16] Lurain JR, Gallup DG. Management of abnormal Papanicolaou smears in pregnancy [J]. *Obstet Gynecol*, 1979, 53 (4): 484 - 488.

[17] Serati M, Uccella S, Laterza RM, et al. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy [J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2008, 87 (12): 1296 - 1300.

[18] Ahdoot D, Van Nostrand KM, Nguyen NJ, et al. The effect of route of delivery on regression of abnormal cervical cytologic findings in the postpartum period [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1998, 178 (6): 1116 - 1120.

[19] Paraskevaidis E, Koliopoulos G, Kalantaridou S, et al. Management and evolution of cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy and postpartum [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2002, 104 (1): 67 - 69.

[20] Strinic T, Bukovic D, Karelavic D, et al. The effect of delivery on regression of abnormal cervical cytologic findings [J]. *Coll Antropol*, 2002, 26 (2): 577 - 582.

[21] Ciavattini A, Sopracordevole F, Di Giuseppe J, et al. Cervical intraepithelial neoplasia in pregnancy: Interference of pregnancy status with p16 and Ki - 67 protein expression [J]. *Oncol Lett*, 2017, 13 (1): 301 - 306.

- [J]. 中国妇幼保健, 2013, 28(14): 2267 - 2268.
- [4] 中华医学学会妇产科学分会计划生育学组. 剖宫产后子宫瘢痕妊娠诊治专家共识 (2016) [J]. 全科医学临床与教育, 2017, 15(1): 5 - 9.
- [5] Russo JA, Miller E, Gold MA. Myths and misconceptions about long - acting reversible contraception (LARC) [J]. Journal of Adolescent Health, 2013, 52(4): 14 - 21.
- [6] 中国医学会. 临床技术操作规范计划生育学分册 [M]. 北京: 人民军医出版社, 2011: 78.
- [7] 刘铭, 段涛. 控制剖宫产率的有效措施 [J]. 实用妇产科杂志, 2015, 31(4): 243 - 245.
- [8] Spang CY, Berghella V, Wenstrom KD, et al. Preventing the first cesarean delivery: summary of a joint Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, Society for Maternal - Fetal Medicine, and American College of Obstetricians and Gynecologists Workshop [J]. Obstet Gynecol, 2012, 120(5): 1181 - 1193.
- [9] 李力, 张庆华. 高剖宫产率对再次生育的影响 [J]. 实用妇产科杂志, 2015, 31(4): 245 - 247.
- [10] 吴丹霞, 张睿, 陈志辽, 等. 剖宫产后疤痕子宫人流手术风险和防范分析 [J]. 中外医疗, 2010, 29(12): 47, 49.
- [11] 陈跃华. 剖宫产后疤痕子宫早孕人流术治疗分析 [J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2014, 35(20): 3032 - 3033.
- [12] Rotas MA, Haberman S, Levgur M. Cesarean scar ectopic pregnancies: etiology, diagnosis, and management [J]. Obstet Gynecol, 2006, 107(6): 1373 - 1381.
- [13] 张向群. 剖宫产瘢痕妊娠的磁共振诊断及及其风险因素的分析 [D]. 广州: 南方医科大学, 2013.
- [14] 顾向应, 车焱. 人工流产和避孕大数据对生育政策放宽后我国计划生育工作的启示 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2018, 34(1): 46 - 51.
- [15] 丁志宏, 张亚锋, 杜书然. 我国已婚流动育龄妇女避孕方式选择及其影响因素 [J]. 人口研究, 2018, 42(4): 27 - 38.
- [16] Jurkovic D, Hillaby K, Woelfer B, et al. First - trimester diagnosis and management of pregnancies implanted into the lower uterine segment Cesarean section scar [J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2003, 21(3): 220 - 227.
- [17] CHUANG J, Seow KM, CHENG W - c, et al. Conservative treatment of ectopic pregnancy in a caesarean section scar [J]. Bjog An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 2003, 110(9): 869 - 870.
- [18] 金娟. 剖宫产后瘢痕妊娠的影响因素的探讨 [D]. 大连: 大连医科大学, 2015.
- [19] 袁晓瑞. 剖宫产瘢痕部位妊娠影响因素分析 [D]. 郑州: 郑州大学, 2014.
- [20] Osborn DA, Williams TR, Craig BM. Cesarean scar pregnancy: sonographic and magnetic resonance imaging findings, complications, and treatment [J]. J Ultrasound Med, 2012, 31(9): 1449 - 1456.
- [21] ZHANG Yu, GU Yan, WANG Jian - mei, et al. Analysis of cases with cesarean scar pregnancy [J]. Journal of Obstetrics and Gynaecology Research, 2013, 39(1): 195 - 202.
- [22] 谢梦, 张旭垠, 周毓青. 定量三维彩色能量多普勒超声评估剖宫产后子宫瘢痕部位妊娠的价值 [J]. 实用妇产科杂志, 2012, 28(1): 68 - 71.
- [23] 黄薇. 做好孕前评估, 保障高龄妇女安全生育二孩 [J]. 中华妇产科杂志, 2017, 52(4): 10 - 10.
- [24] 王明鸽. 胎停育病因的回顾及分析 [D]. 河南: 河南中医学院, 2015.

(收稿日期: 2018 - 09 - 05 编辑: 向晓莉)

(上接第 36 页)

- [22] Eitan R, Abu - Rustum NR. Management of cervical carcinoma diagnosed during pregnancy [J]. Prim Care Update Ob Gyns, 2003, 10(4): 196 - 200.
- [23] Germann N, Haie - Meder C, Morice P, et al. Management and clinical outcomes of pregnant patients with invasive cervical cancer [J]. Ann Oncol, 2005, 16(3): 397 - 402.
- [24] Van Calsteren K, Vergote I, Amant F. Cervical neoplasia during pregnancy: diagnosis, management and prognosis [J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2005, 19(4): 611 - 630.
- [25] 魏丽惠, 赵昀, 谢幸, 等. 妊娠合并子宫颈癌管理的专家共识 [J]. 中国妇产科临床杂志, 2018, 19(2): 190 - 192.
- [26] 刘建华. 妊娠期生殖道 HPV 感染及其对妊娠的影响 [J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2015, 34(6): 467 - 470.
- [27] Lee SM, Park JS, Norwitz ER, et al. Risk of vertical transmission of human papillomavirus throughout pregnancy: a prospective study [J]. PLoS One, 2013, 8(6): e66368.
- [28] 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.
- [29] 余杨, 邹晶晶. 高危型人乳头状瘤病毒和 Th 细胞因子与宫颈病变的关系及意义 [J]. 中国妇幼保健杂志, 2016, 7(2): 51 - 54.
- [30] Peghini BC, Abdalla DR, Barcelos AC, et al. Local cytokine profiles of patients with cervical intraepithelial and invasive neoplasia [J]. Hum Immunol, 2012, 73(9): 920 - 926.
- [31] 王洪玲, 董丽梅, 孙敬霞. 妊娠对人乳头瘤病毒 16、18 感染率及宫颈病变的影响 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2009, 25(1): 66 - 67.
- [32] 邓洪梅, 梁旭东, 赵昀, 等. 2 341 例妊娠妇女宫颈筛查及产后随访 [J]. 现代妇产科进展, 2011, 20(5): 346 - 349.
- [33] 郑寰宇, 马冬, 李鸥, 等. 液基细胞学联合 HPV 分型检测在妊娠合并宫颈上皮内瘤变患者的应用 [J]. 中国肿瘤临床, 2013, 40(7): 395 - 397.
- [34] 王守兰, 魏倩, 谭玉洁. 孕产妇阴道微生态变化及影响因素分析 [J]. 中华医院感染学杂志, 2013, 23(22): 5468 - 5470.
- [35] Pavic N. Is there a local production of nitrosamines by the vaginal microflora in anaerobic vaginosis/trichomoniasis? [J]. Med Hypotheses, 1984, 15(4): 433 - 436.
- [36] Nam KH, Kim YT, Kim SR, et al. Association between bacterial vaginosis and cervical intraepithelial neoplasia [J]. J Gynecol Oncol, 2009, 20(1): 39 - 43.
- [37] Platz - Christensen JJ, Larsson PG, Sundstrom E, et al. Detection of bacterial vaginosis in Papanicolaou smears [J]. Am J Obstet Gynecol, 1989, 160(1): 132 - 133.

(收稿日期: 2018 - 07 - 20 编辑: 杨叶)