

妊娠期人乳头瘤病毒感染的筛查与处理

林婧, 吴丹*

作者单位: 200030 上海, 上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院宫颈科

作者简介: 吴丹, 毕业于郑州大学, 主任医师, 硕士生导师, 近年来一直从事宫颈癌和 HPV 感染的临床和基础相关研究工作

* 通讯作者, E-mail: dr. wudan@163.com

【关键词】 妊娠期; 人乳头状瘤病毒; 筛查; 处理

【中图分类号】R 711.74 【文献标志码】A

【文章编号】1674-4020(2019)02-015-04

doi:10.3969/j.issn.1674-4020.2019.02.04

人乳头状瘤病毒(human papillomavirus, HPV)是育龄妇女中常见的感染生殖道皮肤黏膜的病毒,按其致病能力的大小分为高危型及低危型。高危型以 HPV 16 和 18 型最为常见,是引起宫颈癌的主要原因;低危型以 HPV 6 和 11 型最常见,多与生殖器疣等相关。随着近年来国家“二孩政策”的开放及 HPV 疫苗的问世,妊娠合并 HPV 感染成为新的研究热点。由于生殖系统功能的特殊性,妊娠期生殖道 HPV 感染涉及到妊娠期母体、胎儿及新生儿,与非妊娠期有较大差别,更应关注和重视。妊娠期 HPV 感染的主要危害除了导致宫颈癌及癌前病变外,还与自然流产、自发早产、胎膜早破以及新生儿的并发症有关,相对于非妊娠期,临床上对妊娠期 HPV 感染情况、感染的母婴传播及对妊娠的影响等的认识仍较有限。因缺乏妊娠期 HPV 感染的相关资料,临床上仍未建立相应的诊疗规范,因此无法进行有效的干预,给医患双方造成困惑。本文就妊娠期 HPV 感染的筛查与处理这一问题进行具体论述。

1 妊娠期人乳头瘤病毒感染的概况

因各研究采用的实验设计、研究对象及检查方法有所不同,文献报道的 HPV 感染率差异较大。数据表明,在我国非妊娠妇女 HPV 感染率为 10%~14%^[1],据统计孕期 HPV 的感染率为 5.4%~37.2%^[2],其中最常见的高危型病毒型别依次为 HPV 16、HPV 58、HPV 52、HPV 18 和 HPV 33。目前对于妊娠状态是否会影响 HPV 的感染仍未达成共识,有研究报道妊娠期 HPV 的感染率可比普通妇女高 12.3%左右^[3]。孕期母体免疫功能状态的改变给胎儿的生存提供了保障,但同时也影响了母体抗病毒的能力,造成 HPV 的易感性增加。妊娠期的免疫功能变化主要表现在以下方面:妊娠期阴道

分泌物增多,盆腔充血,以上微环境的改变有利于 HPV 侵袭;妊娠相关激素的分泌可增加 HPV 病毒的易感性^[4];妊娠期自然杀伤细胞减少^[5],可抑制体内细胞介导的免疫反应;胎儿可分泌甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)等多种胚胎抗原,使母体的免疫功能受到抑制;妊娠期 T 淋巴细胞亚群的比率改变, Th 1/Th 2 型免疫应答失衡,使 HPV 感染概率增加。但也有学者提出相反的观点,《Williams 产科学》(第 24 版)^[6]中指出,妊娠期妇女的 HPV 感染率与普通人群相比并无显著上升。

一般情况下,HPV 感染可以通过自身免疫消退,在 2 年时间内约有 90% 的 HPV 病毒可被清除。目前认为妊娠时期亚临床的 HPV 感染更为常见,只有少数 HPV 可引起临床病变如生殖道疣、癌前病变和宫颈癌。不管是亚临床感染还是 HPV 引起的生殖道疣等疾病都会随着产后免疫力的逐渐恢复而自行消退,病变持续或进展的可能性较低。鉴于妊娠期 HPV 感染目前还没有特异性的治疗方法,因此不建议孕期将 HPV 筛查列为产科常规检查,对于细胞学检查有异常的孕妇,可考虑行 HPV 检测来分流,以提高宫颈筛查的敏感性。

2 妊娠期人乳头瘤病毒感染的母婴传播途径

早在 1992 年就有研究发现子宫内膜及卵巢中可检测到 HPV-DNA,之后又在人体不同部位如精子细胞、精液中检测到,证明 HPV 可能通过卵母细胞的受精过程中感染或受精后随即感染^[7]。既往研究多认为 HPV 主要感染皮肤和黏膜,然而随着对 HPV 的深入研究,目前关于 HPV 感染的部位也有了新的认识,许多学者发现,初生婴儿的口咽分泌物和脐带血中均可检测到 HPV,另外孕妇的外周血单核细胞,羊水,胎膜及胎盘中也可测到病毒的存在^[8]。这说明 HPV 感染的部位虽然

多见于黏膜,但其他部位的感染及感染传播的途径和机制仍有待于进一步认识。

目前的研究表明,母婴间 HPV 可能的传播途径有:受精时精子已受到 HPV 感染;胎儿分娩时经过产道时受感染;胎膜早破时,生殖道内的 HPV 上行感染宫腔及胎儿;经血液感染。有学者在动物实验中发现 HPV 感染胎盘后能够产生多种细胞因子,与孕期较高水平的甾体激素相互作用能增加 HPV 在胎盘细胞中增殖的活性,增加了垂直传播的风险^[9]。国内最新报道显示孕期 HPV 的母婴垂直传播率为 27.66%。国外研究表明已在婴儿口腔和乳腺癌组织内检出 HPV 的存在,提示 HPV 可通过母乳水平传播^[10],尽管其通过母乳感染水平传播率较低,但是 HPV 的水平传播致新生儿感染的途径却不容忽视。鉴于以上多种 HPV 传播途径的存在,很多学者认为剖宫产并不能有效地阻断 HPV 的传播^[11]。

3 人乳头瘤病毒感染对受孕及妊娠的影响

目前多项研究结果表明 HPV 感染并不影响受孕,2015 年,美国疾病控制与预防中心(CDC)的性传播疾病治疗指南提到,HPV 感染本身并不影响妊娠,但会引起宫颈癌或癌前病变,正是其后续的相应治疗可影响妇女的受孕能力^[12]。一项回顾性研究分析发现 HPV 感染对体外受精(in vitro fertilization, IVF)的成功率无影响,但临床上所采取的治疗 HPV 感染的措施可引起妊娠延迟从而导致卵巢功能减退,影响 IVF 结局^[13]。HPV 阳性的孕妇中,新生儿的 HPV 感染率在不同研究中的差异较大,有报道为 5%~72%不等^[14],但目前大多数学者认为受感染的新生儿自身可清除 HPV 病毒,如 Park 等^[15]的研究结果表明孕妇的 HPV 阳性率为 8.9%,而其新生儿的 HPV 感染率仅为 3.4%,且均在出生后半年转阴。妊娠期母体的 HPV 可经母婴传播途径感染胎儿,继而引发不良妊娠结局^[16]。新生儿的 HPV 感染部位多见于口咽部、生殖器、尿道口及肛周等,其最严重的感染后果是婴幼儿反复发性喉乳头状瘤病,尽管其发病率较低,仅 3.6~4.3/100 000 例活产儿^[17],但该病的病死率较高,其主要的病毒感染型别是 HPV 6 和 11 型,病儿的咽部可见多发的菜花样或息肉状赘生物,且易复发,难根治^[18]。产妇生殖器疣病史是引起该病的主要高危因素,严重影响着子代健康。但基于该病的发病率较低,且 HPV 的自然转阴率较高,故认为感染 HPV 并非妊娠的禁忌证,但一般建议存在生殖道尖锐湿疣的妇女先治疗后再妊娠。

也有研究提出 HPV 感染可引起一系列不良妊娠结局如流产、早产、胎膜早破、胎儿宫内发育迟缓及胎儿窘迫等。HPV 感染会延长囊胚形成时间、降低绒毛膜细胞与子宫内膜细胞之间的黏附着床能力、影响胚胎发育过程^[19]。此外,HPV 还能在人胎盘滋养层细胞上生长繁殖,增加胎盘滋养层细胞的死亡,引起胎盘功能紊乱进而导致胎儿基因异常、自然流产和早产的发生^[20]。有资料显示 HPV 进入宫腔后产生的毒素作用于蜕膜,促进蜕膜释放

游离花生四烯酸并合成前列腺素(prostaglandin, PGs),刺激子宫收缩,诱发早产。HPV 附着于胎膜后,多种细胞因子被激活,产生大量蛋白水解酶、弹性蛋白酶及基质金属蛋白酶等,胎膜细胞外基质和宫颈局部的胶原蛋白被降解,下调了胎膜的抗张力,易引起胎膜早破和宫颈软化扩张,增加早产的可能性^[21]。最新研究也指出 HPV 可入侵滋养层细胞,导致胎盘功能减退和缺氧,并影响机体的一系列炎症细胞因子水平的改变^[22],导致子痫前期甚至子痫等严重并发症的发生^[23]。另有实验证实妊娠期的 HPV 感染可增加遗传不稳定性和染色体变异,导致新生儿成年后患葡萄胎和绒癌的风险增加^[24]。

4 妊娠期人乳头瘤病毒检查在宫颈癌筛查中的作用

在所有妊娠期并发的妇科恶性肿瘤中宫颈癌发病率居首位,我国《子宫颈癌综合防控指南》^[25]指出,妊娠期宫颈癌的筛查仍需遵循三阶梯原则,与非妊娠时的步骤相同。目前认为妊娠期宫颈细胞学检查同样是安全和有效的^[26]。关于检查时所使用的取材工具,研究表明,细胞学刷子和棉签相比各自引起的阴道出血和流产等并发症并没有统计学差异,因此认为宫颈细胞学刷子在妊娠期使用是安全的^[27]。宫颈鳞柱交接部因妊娠期的激素变化而外移,转化区内可出现大量不成熟的化生细胞,致类似于不典型增生的表现,以上因素会影响对宫颈脱落细胞的评价,增加了病理科医师的读片难度,易造成过度诊断。

研究表明 HPV 感染的妇女若细胞学正常,其宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN) II 以上病变的发生率仅为 4%左右^[28],因此对于单纯的 HPV 感染可在产后 6 周进行病毒和宫颈细胞学的复查。对于孕期未明确诊断意义的不典型鳞状上皮细胞(atypical squamous cells of undetermined signification, ASCUS)而言,合并浸润癌的机会不到 1%,因此也可在产后 6 周复查。2018 年国内最新发表的《妊娠合并子宫颈癌管理的专家共识》^[29]中提出 ASCUS 可通过 HPV 来进行分流,阴道镜检查可用于 HPV 阳性者,而 HPV 阴性者可在产后 6 周再行复查。但细胞学结果为不典型鳞状细胞不排除高级别鳞状上皮内病变(ASC-H)时需直接行阴道镜检查。目前认为孕期低级别鳞状上皮内病变(low-grade squamous intraepithelial lesion, LSIL)首选阴道镜检查,但大多数的 LSIL 进展可能性很低, Fader 等^[30]发现,妊娠期 86%的 LSIL 自然逆转为正常,尚未发现妊娠期 LSIL 进展为浸润癌的病例,因此无病史及体征异常的 LSIL 可在产后 6 周复查。对于 ASCUS 或 LSIL 患者而言,孕期若第一次阴道镜检查时未发现 CIN II 及以上病变,均考虑分娩后随访。妊娠期细胞学检查为不典型腺细胞(atypical glandular cells, AGC)和高级别鳞状上皮内病变(high-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL)需行阴道镜检查,AGC 很少是因为息肉等良性疾病引起的,多是与宫颈腺癌、子宫内膜样腺癌、卵

巢癌或输卵管癌有关。研究发现,AGC患者中约有9%~38%的活检结果是CIN II及以上病变,有3%~17%的活检结果是浸润癌^[31]。一项对妊娠期HSIL的研究发现,89%HSIL在产后复查时仍保持不变,11%的产后病理证实是微小浸润癌,提示对产后HSIL随访的重要性^[32]。

孕期的阴道镜检查通常被认为是安全的,其最主要目的是排除宫颈病变,检查时间以孕早期或孕中期进行为宜。妊娠期雌激素水平升高,转化区外移并暴露,有利于阴道镜检查。但妊娠期阴道壁松弛,宫颈黏液分泌增加,视野暴露困难,宫颈血供丰富、易出血,这些不利于阴道镜检查。除了以上提到的宫颈细胞学筛查异常的孕妇之外,若出现无法用产科因素解释的阴道流血者或肉眼可见的宫颈外观异常及肿物者也同样需要阴道镜检查。阴道镜检查时若发现有病变部位可进行活检,但建议准备好止血措施,并由经验丰富的阴道镜医师来操作。明显出血者可用填塞纱布压迫止血,24~48h后取出。同时孕期禁止行宫颈搔刮术以减少早产和胎膜早破的发生。

5 妊娠期宫颈病变的处理

目前大多数学者认为,妊娠状态不会加速宫颈病变的发展,而宫颈病变也不会影响妊娠的结局。有研究指出48%~70%的HSIL或CIN II~III的病变在妊娠过程中自行消退^[33],妊娠期确诊的CIN在产后大部分稳定在CIN阶段或逆转为正常上皮,发展为浸润癌的概率极低。因此妊娠期的CIN I或LSIL患者首选随访;CIN II~III及HSIL的患者在排除宫颈癌后,可随访观察,延至产后6周复查。期间可间隔10~12周行细胞学或阴道镜检查,仅在诊断病变升级或怀疑宫颈癌时再次活检。当高度怀疑宫颈癌变时可考虑行诊断性宫颈环形电切术(loop electrosurgical excision procedure, LEEP),但仅限于高度怀疑浸润癌时的诊断用途,而不是治疗性切除转化区的病变^[34]。妊娠期宫颈冷刀锥切(cold knife conization, CKC)引起出血的概率5%~15%,导致流产的概率25%,且CKC可导致宫颈机能不全等并发症,而LEEP对宫颈组织的损伤相对较小,故LEEP更适用于要求生育的患者^[35]。建议于妊娠14~20周手术,术后出血及流产的风险较低,故相对安全,但应避免在分娩前4周内手术。

6 宫颈病变的治疗对再次妊娠的影响

目前研究的热点是宫颈手术治疗对再次妊娠的影响,现已证实宫颈手术一般不会影响再次受孕的成功率,但一定程度上会影响再次妊娠的结局。随着“二孩政策”的实行,宫颈手术后的相关妊娠问题越来越引起重视。大多研究表明宫颈锥切与不良妊娠结局有关,其影响因素包括手术方式、切除范围、以及手术距离再次妊娠的间隔时间。Kyrgiou等^[36]经Meta分析提出,CIN患者的早产风险较高,锥切的深度越大,不良妊娠结局的发生率越高。在英国国家卫生服务系统宫颈筛查项

目(NHSCP)中的一项研究表明^[37],随着锥切深度的增加,孕妇早产的绝对风险会上升。当宫颈锥切术距再次妊娠的间隔不足半年时,早产的风险会增加30%~60%^[38]。在LEEP术后半年内随着组织的愈合,宫颈长度会逐渐增加,因此有生育需求的妇女在LEEP术后应满6~12个月再考虑妊娠为宜。对于既往有锥切术病史的孕妇需纳入高危妊娠管理,但不推荐行预防性宫颈环扎术,也并非绝对的剖宫产指征,其分娩方式应严格遵循产科指征。

7 结语

目前,随着“二孩政策”的放开,各年龄段的妇女都加入生育大军,有效管理孕期HPV感染的孕妇,对提高围产期妊娠质量和加强母婴保健具有重要的临床意义。妊娠期间亚临床的HPV感染更为常见,因此在孕期不建议常规筛查HPV,但应在孕前完成宫颈癌的筛查。对于婴幼儿的HPV感染而言,最严重的后果是反复发作性喉乳头状瘤病,因此对于孕前发现有生殖道尖锐湿疣的妇女,建议先进行规范治疗。妊娠期的宫颈癌筛查是安全的,若宫颈细胞学结果异常,可将HPV结果作为分流指标指导后续处理。妊娠期宫颈检查的主要目的是排除宫颈癌,LEEP术仅作为高度怀疑宫颈癌时的诊断性手术而非治疗性。计划妊娠的妇女应在LEEP术后满半年至1年后再考虑妊娠。

【参考文献】

- [1] 薛凤霞,王宝晨. 中国HPV感染面临的问题与挑战[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2015, 34(6): 445-449.
- [2] LIU P, XU L, SUN Y, et al. The prevalence and risk of human papillomavirus infection in pregnant women [J]. *Epidemiology and Infection*, 2014, 142(8): 1567-1578.
- [3] SALCEDO M M, DAMIN A P, AGNES G, et al. Prevalence of human papillomavirus infection in pregnant versus non-pregnant women in Brazil [J]. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 2015, 292(6): 1273-1278.
- [4] 姚守珍,刘玲,王璐璐. 复发性流产孕妇早期妊娠滋养细胞中E-钙黏素的表达与HPV感染的相关性[J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(12): 3038-3040.
- [5] FIFE K H, KATZ B P, ROUSH J, et al. Cancer-associated human papillomavirus types are selectively increased in the cervix of women in the first trimester of pregnancy [J]. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1996, 174(5): 1487-1493.
- [6] CUNNINGHAM F C, LEVENO K J, B100M S L, et al. *Williams Obstetrics 24th ed* [Z], 2014: 1291.
- [7] FREITAS A C, MARIZ F C, SILVA M A, et al. Human papillomavirus vertical transmission: review of current data [J]. *Clinical Infectious Diseases: an Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 2013, 56(10): 1451-1456.
- [8] ROMBALDI R L, SERAFINI E P, MANDELLI J, et al. Perinatal transmission of human papillomavirus DNA [J]. *Virology Journal*, 2009, 6(1): 83.
- [9] ROPERTO S, BORZACCHIELLO G, ESPOSITO I, et al. Productive infection of bovine papillomavirus type 2 in the placenta

- of pregnant cows affected with urinary bladder tumors [J]. *PLOS One*, 2012, 7(3): e33569.
- [10] YOSHIDA K, FURUMOTO H, ABE A, et al. The possibility of vertical transmission of human papillomavirus through maternal milk [J]. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2011, 31(6): 503 – 506.
- [11] KOSKIMAA H M, WATERBOER T, PAWLITA M, et al. Human papillomavirus genotypes present in the oral mucosa of newborns and their concordance with maternal cervical human papillomavirus genotypes [J]. *The Journal of Pediatrics*, 2012, 160(5): 837 – 843.
- [12] WORKOWSKI K A. Centers for disease control and prevention sexually transmitted diseases treatment guidelines [J]. *Clinical Infectious Diseases*, 2015, 61(8): S759 – S762.
- [13] YANG Rui, WANG Ying, QIAO Jie, et al. Does human papillomavirus infection do harm to in – vitro fertilization outcomes and subsequent pregnancy outcomes? [J]. *Chinese Medical Journal*, 2013, 126(4): 683 – 687.
- [14] LACOUR D E, TRIMBLE C. Human papillomavirus in infants: transmission, prevalence, and persistence [J]. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*, 2012, 25(2): 93 – 97.
- [15] PARK H, LEE S W, LEE I H, et al. Rate of vertical transmission of human papillomavirus from mothers to infants: relationship between infection rate and mode of delivery [J]. *Virology Journal*, 2012, 9: 80.
- [16] SKINNER S R, SZAREWSKI A, ROMANOWSKI B, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of the human papillomavirus 16/18 AS04 – adjuvanted vaccine in women older than 25 years: 4 – year interim follow – up of the phase 3, double – blind, randomised controlled VIVIANE study [J]. *Lancet*, 2014, 384(9961): 2213 – 2227.
- [17] QUINEY R E, WELLS M, LEWIS F A, et al. Laryngeal papillomatosis: correlation between severity of disease and presence of HPV 6 and 11 detected by in situ DNA hybridisation [J]. *Journal of Clinical Pathology*, 1989, 42(7): 694 – 698.
- [18] FREITAS A C, MARIZ F C, SILVA M A, et al. Human papillomavirus vertical transmission: review of current data [J]. *Clinical Infectious Diseases: an Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 2013, 56(10): 1451 – 1456.
- [19] BOULENOUAR S, WEYN C, VAN NOPPEN M, et al. Effects of HPV – 16 E5, E6 and E7 proteins on survival, adhesion, migration and invasion of trophoblastic cells [J]. *Carcinogenesis*, 2010, 31(3): 473 – 480.
- [20] CHEN S S, BLOCK B S, CHAN P J. Pentoxifylline attenuates HPV – 16 associated necrosis in placental trophoblasts [J]. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 2015, 291(3): 647 – 652.
- [21] 尹香花, 石敏. 妊娠期人乳头状瘤病毒感染母婴传播及预后的研究进展 [J]. *中国妇产科临床杂志*, 2015, 16(3): 286 – 288.
- [22] 陆鸿颖, 史彩霞, 江宁, 等. 高危型 HPV 感染对宫颈病变组织 IFN – γ , IL – 10 表达的影响 [J]. *现代生物医学进展*, 2016, 16(13): 2484 – 2486.
- [23] KWON J Y, ROMERO R, MOR G. New insights into the relationship between viral infection and pregnancy complications [J]. *American Journal of Reproductive Immunology (New York, N. Y. : 1989)*, 2014, 71(5): 387 – 390.
- [24] GOMEZ L M, MA Y, HO C, et al. Placental infection with human papillomavirus is associated with spontaneous preterm delivery [J]. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 2008, 23(3): 709 – 715.
- [25] 中华预防医学会妇女保健分会. 子宫颈癌综合防控指南 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2017: 51 – 53.
- [26] ORIGONI M, SALVATORE S, PERINO A, et al. Cervical intraepithelial neoplasia (CIN) in pregnancy: the state of the art [J]. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 2014, 18(6): 851 – 860.
- [27] STILLSON T, KNIGHT A L, ELSWICK R K. The effectiveness and safety of two cervical cytologic techniques during pregnancy [J]. *The Journal of Family Practice*, 1997, 45(2): 159 – 163.
- [28] CLAVEL C, MASURE M, BORY J P, et al. Human papillomavirus testing in primary screening for the detection of high – grade cervical lesions: a study of 7932 women [J]. *British Journal of Cancer*, 2001, 84(12): 1616 – 1623.
- [29] 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.
- [30] FADER A N, ALWARD E K, NIEDERHAUSER A, et al. Cervical dysplasia in pregnancy: a multi – institutional evaluation [J]. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2010, 203(2): 113. e1 – 113. e6.
- [31] DESIMONE C P, Dayme, TOVAR M M, et al. Rate of pathology from a typical glandular cell pap tests classified by the Bethesda 2001 nomenclature [J]. *Obstetrics and Gynecology*, 2006, 107(6): 1285 – 1291.
- [32] COPPOLILLO E F, DE RUDA VEGA H M, BRIZUELA J, et al. High – grade cervical neoplasia during pregnancy: diagnosis, management and postpartum findings [J]. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 2013, 92(3): 293 – 297.
- [33] PARASKEVAIDIS E, KOLIOPOULOS G, KALANTARIDOU S, et al. Management and evolution of cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy and postpartum [J]. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 2002, 104(1): 67 – 69.
- [34] SIEGLER E, LAVIE O, AMIT A, et al. Should the risk of invasive cancer in pregnancy and the safety of loop electrosurgical excision procedure during the first 15 weeks change our practice? [J]. *Journal of Lower Genital Tract Disease*, 2017, 21(4): 299 – 303.
- [35] LIU Yi, QIU Hai – fan, TANG Yunbing, et al. Pregnancy outcome after the treatment of loop electrosurgical excision procedure or cold – knife conization for cervical intraepithelial neoplasia [J]. *Gynecologic and Obstetric Investigation*, 2014, 77(4): 240 – 244.
- [36] KYRGIU M, ATHANASIOU A, PARASKEVAIDI M, et al. Adverse obstetric outcomes after local treatment for cervical preinvasive and early invasive disease according to cone depth: systematic review and meta – analysis [J]. *BMJ (Clinical Research ed.)*, 2016, 354(11): i3633.
- [37] CASTANON A, LANDY R, BROCKLEHURST P, et al. Risk of preterm delivery with increasing depth of excision for cervical intraepithelial neoplasia in England: nested case – control study [J]. *BMJ (Clinical Research ed.)*, 2014, 349(1): g6223.
- [38] HIMES K P, SIMHAN H N. Time from cervical conization to pregnancy and preterm birth [J]. *Obstetrics and Gynecology*, 2007, 109(2 Pt 1): 314 – 319.