

DOI: 10.14188/j.1671-8852.2025.0094

文章编号 1671-8852(2026)02-0197-07

宫颈原位腺癌和高级别鳞状上皮内病变临床特征的回顾性比较

周雅馨^{1,2} 郭玉琳^{1,2} 李思杨^{2,3} 叶玉钦^{2,3} 曹 璜^{1,2} 马全富^{1,2} 吴绪峰^{1,2}

¹华中科技大学同济医学院附属湖北妇幼保健院 湖北 武汉 430070;

²湖北省妇科恶性肿瘤临床医学研究中心 湖北 武汉 430070;

³武汉科技大学医学部医学院 湖北 武汉 430065

摘要 目的:分析宫颈原位腺癌(AIS)和高级别鳞状上皮内病变(HSIL)的临床特征,为 AIS 诊治提供指引。方法:回顾性比较 75 例 AIS 和 300 例 HSIL 的筛查、诊断和治疗等方面的差异。结果:AIS 组和 HSIL 组初筛阳性率分别 71.64% 和 75.89%,其中,AIS 组腺上皮异常率 17.91%,鳞状上皮异常率 53.73%;HSIL 组腺上皮异常率为 0%,鳞状上皮异常率 75.89%,差异有统计学意义($P<0.01$)。AIS 组和 HSIL 组高危人乳头瘤病毒(HR-HPV)阳性率分别 98.55% 和 97.67%,差异无统计学意义($P>0.05$),但 HPV16/18 占比 AIS 组为 98.04%,HSIL 组为 59.33%,差异有统计学意义($P<0.01$)。AIS 组 LEEP 锥切 34 例,冷刀锥切(CKC)40 例,HSIL 组 LEEP 锥切 171 例,CKC129 例,差异无统计学意义($P>0.05$);锥切病理,AIS 组 10.81% 病灶突破基底膜,18.92% 术后切缘阳性,高于 HSIL 组,差异有统计学意义($P<0.01$);AIS 组和 HSIL 组锥切后进一步手术率分别 45.33% 和 16.33%,差异有统计学意义($P<0.01$)。结论:AIS 和 HSIL 在筛查、诊断和治疗等方面存在差异,建议采用更完善的诊治流程。

关键词 宫颈原位腺癌;宫颈高级别鳞状上皮内病变;三阶梯诊断

中图分类号 R711.74

文献标志码 A

Retrospective comparison of clinical features between adenocarcinoma *in situ* and high-grade squamous intraepithelial lesion

ZHOU Yaxin^{1,2}, GUO Yulin^{1,2}, LI Siyang^{2,3}, YE Yuqin^{2,3}, CAO Huang^{1,2}, MA Quanfu^{1,2}, WU Xufeng^{1,2}

¹Maternal and Child Health Hospital of Hubei Province, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430070, Hubei, China;

²Hubei Clinical Medical Research Center for Gynecologic Malignancy, Wuhan 430070, Hubei, China;

³Medical College of Wuhan University of Science and Technology, Wuhan 430065, Hubei, China

Abstract

Objective: To analyze the clinical features of adenocarcinoma *in situ* (AIS) and high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL) to guide the diagnosis and treatment of AIS. **Methods:** We retrospectively studied the differences between 75 cases of AIS and 300 cases of HSIL in screening, diagnosis, and treatment. **Results:** The positive rates for initial screening in the AIS and HSIL groups were 71.64% and 75.89%, respectively. Among them, the abnormal rate of glandular epithelium in the AIS group was 17.91%, and the abnormal rate of squamous epithelium was 53.73%; while in the

课题来源:湖北省自然科学基金资助项目(编号:2023AFB1064)。

作者简介:周雅馨,女,1997—,医学硕士生,主要从事妇科恶性肿瘤的临床及基础研究,E-mail:zhouyaxinyx@foxmail.com。

通信作者:吴绪峰,E-mail:zwuxufeng@163.com。

HSIL group, the abnormal rate of glandular epithelium was 0%, and the abnormal rate of squamous epithelium was 75.89%, showing a statistically significant difference ($P < 0.01$). The high-risk HPV (HR-HPV) positive rates in the AIS group and HSIL group were 98.55% and 97.67%, respectively, without statistically significant difference between the two groups ($P > 0.05$). However, the proportion of HPV16/18 was 98.04% in the AIS group and 59.33% in the HSIL group, with a statistically significant difference ($P < 0.01$). In the AIS group, 34 cases underwent LEEP conization and 40 cases underwent cold knife conization (CKC); while in the HSIL group, 171 cases underwent LEEP conization and 129 cases underwent CKC, without statistically significant difference ($P > 0.05$). In terms of conization pathology, 10.81% of lesions in the AIS group broke through the basement membrane, and 18.92% had positive surgical margins postoperatively, which were higher than those in the HSIL group, with a statistically significant difference ($P < 0.01$). The rates of further surgery after conization in the AIS group and HSIL group were 45.33% and 16.33%, respectively, showing a statistically significant difference ($P < 0.01$). **Conclusion:** Differences exist between AIS and HSIL in terms of screening, diagnosis, and treatment; it is recommended to adopt a more comprehensive diagnostic and treatment process.

Key Words Cervical Adenocarcinoma *in situ*; High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion of Cervix; Three-Step Diagnosis

宫颈癌是全球女性常见的恶性肿瘤之一,宫颈腺癌和宫颈鳞癌是最主要的两种组织学类型,宫颈原位腺癌(cervical adenocarcinoma *in situ*, AIS)和宫颈高级别鳞状上皮内病变(high-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL)分别是宫颈腺癌和宫颈鳞癌的重要前驱病变。相较于宫颈鳞癌及 HSIL,当前对宫颈腺癌及 AIS 的研究认知相对有限。FRIEDEL 和 MCKAY^[1]于 1953 年首次描述了癌前子宫颈腺体病变,称之为 AIS。与宫颈鳞癌相比,无论是癌前还是癌性腺上皮病变都非常少见,但随着宫颈癌筛查的开展,鳞癌的发病率在减少,而腺癌的发病率却在增加^[2]。瑞典的一项研究^[3]发现,宫颈腺癌的年发病率从 20 世纪 50 至 60 年代的 1.59/10 万增加到 20 世纪 90 年代初的 2.36/10 万。宫颈 AIS 的相应年发病率为 0.04/10 万和 1.37/10 万,较宫颈腺癌呈现了更大的增幅^[3]。类似的研究^[4]也发现,与 1935 年之前出生的女性相比,20 世纪 60 年代早期出生的女性患宫颈腺癌的风险要高出 14 倍。在诊断程序上,宫颈腺上皮病变与宫颈鳞状上皮病变均采用三阶梯诊断法。但不同于宫颈鳞状上皮病变的是,宫颈原位腺癌的临床表现不典型,几乎总是无症状或缺乏特异性症状,宫颈细胞学检查和阴道镜检查的敏感度不高,加之病理活检受到取材位置的限制,临床上宫颈原位腺癌的漏诊率较高,难以实现早发现 and 早治疗^[5]。因此,本研究回顾性分析了 75 例宫颈 AIS 和配对的 300 例 HSIL 病例的临床诊治过程,从初

筛、阴道镜检及病理诊断、治疗方式等方面总结梳理 AIS 诊治的要点,旨在为提高 AIS 的诊断和规范治疗作出指引。

1 材料与方法

1.1 研究对象 75 例 AIS 病例是自 2014 年 2 月至 2021 年 12 月在华中科技大学同济医学院附属湖北妇幼保健院(我院)和湖北省宫颈癌防治中心确诊并接受治疗,均经三阶梯诊断程序明确诊断,包括筛查[细胞学筛查、人乳头瘤病毒(HPV)检测或细胞学与 HPV 联合筛查]-阴道镜-组织病理学。纳入标准为阴道镜下活检或宫颈环形电切(loop electrosurgical excisional procedure, LEEP)或冷刀锥切(cold knife conization, CKC)切除的标本,病理诊断为 AIS 的病例。具体诊断流程及结果见图 1。排除既往接受过切除手术、怀孕或有妇科恶性肿瘤病史的女性。并按照 1:4 的比例配对,随机选择同期 300 例经阴道镜活检诊断为 HSIL 并接受锥切手术治疗的病例作为对照。本研究经我院医学伦理委员会审批,入组病例入院时签署了知情同意书。

1.2 高危型人乳头瘤病毒(HR-HPV)检测和宫颈脱落细胞学检查 本研究使用的 HR-HPV 检测方法包括 Cervista™HR-HPV 检测(Hologic, 美国)、Digene HC-2 检测(Qiagen, 美国)及凯普 HPV21 分型检测(广州凯普, 中国)。Cervista™HR-HPV 检测

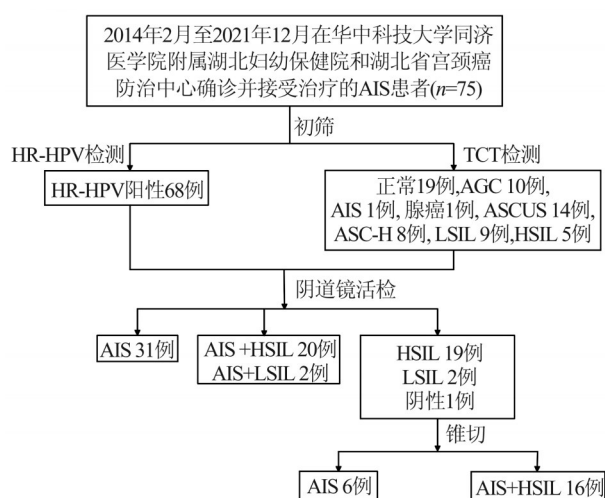


图1 75例AIS病例的诊断流程及结果图

注: AIS, 宫颈原位腺癌; AGC, 非典型腺细胞; ASCUS, 意义未明的非典型鳞状细胞; ASC-H, 非典型鳞状细胞, 不能排除高级别病变; LSIL, 低级别鳞状上皮内病变; HSIL, 高级别鳞状上皮内病变; HR-HPV, 高危型人乳头瘤病毒; TCT, 液基薄层细胞学检测。

用于检测14种HR-HPV(16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、66和68)。Digene HC-2检测用于检测13种HR-HPV(16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59和68), 阳性阈值设置为1RLU/CO。凯普HPV21分型检测包括15种HR-HPV(16、18、31、33、35、39、45、51、52、53、56、58、59、66和68)和6种低风险类型HPV(6、11、42、43、44和cp8304)。液基薄层细胞学检查(Thinprep cytologic test, TCT)采用新柏氏®(ThinPrep®)细胞学检测(Hologic, 美国), 诊断使用贝塞斯达系统, 检查阳性类型包括: 意义不明的非典型鳞状细胞(ASCUS)、非典型鳞状细胞且不能排除高级别病变(ASC-H)、低级别鳞状上皮内病变(LSIL)、HSIL、非典型腺细胞(AGC)以及AIS。

1.3 阴道镜检和活检组织病理学诊断 TCT报告ASCUS或AGC及以上, HR-HPV定量检测或分型检测阳性, 或伴有阴道出血(以性交出血或白带血丝为主)、非感染性的白带增多及阴道流水等临床阳性症状者转诊阴道镜检及活检。阴道镜检操作采用生理盐水湿润宫颈及阴道上皮, 后用3%的醋酸湿敷60 s, 连续观察醋白表现, 复方碘溶液涂抹后观察碘不着色情况。阴道镜下活检的指征及方法: 异常转化区所见行直视下的活检、Ⅲ型转化区行多点活检或/和宫颈管搔刮(endocervical curettage, ECC)。宫颈活检组织最大径不小于3 mm, 所取标本病理诊断由两名指定人员进行, 在出现分歧的情况下, 由病理科主任组织讨论决定。组织学诊断包

括慢性宫颈炎、CIN1、CIN2、CIN3、AIS或微浸润性癌。部分活检诊断为宫颈病变的病例从其他医院转入, 入院前均在我院进行了病理切片的会诊。

1.4 宫颈锥切和组织病理学诊断 根据转化区类型和阴道镜检查结果异常程度, 确定了锥切的宽度和深度, 手术方式包括LEEP锥切或CKC。锥底的切缘通常在病变区外沿5 mm, 锥深依据转化区类型来决定, I、II、III型转化区的锥深分别为1.0、1.5、2.5 cm。锥切标本在12点钟位置作标记, 经包埋后进行亚连续病理切片, 由有经验的病理医生行HE染色和光学显微镜观察, 特别注意其边缘和腺体受累, 必要时加做病理免疫组化检测。

1.5 随访和数据分析 术后2年内采取的随访时间节点为术后3、6、12、24个月, 术后随访采用细胞学联合HPV检测, 阳性时转诊阴道镜检, 必要时活检。数据分析采用SPSS 26.0软件(SPSS, 美国), 计数资料采用卡方检验, 采用例数(百分比)例(%)表示, $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般特征 75例AIS患者年龄为22~58岁, 平均年龄为(39.18±10.46)岁。75例AIS病例中53例经阴道镜活检发现, 22例因活检结果HSIL或者其他病变后行锥切术后意外发现, 其中诊断为单纯AIS病变37例, AIS合并HSIL病变36例, AIS合并LSIL病变2例。300例HSIL患者年龄为18~72岁, 平均年龄(39.64±10.76)岁。300例HSIL病例中有294例是单纯通过宫颈活检证实, 5例是宫颈活检加ECC均证实为HSIL病变, 1例活检是阴性而ECC证实HSIL。表1详细展示了AIS组与HSIL组患者在年龄、主诉、HR-HPV感染情况、细胞学检查结果、锥切方式、病理诊断等多个方面的具体比较数据。

2.2 细胞学/HPV筛查 AIS患者组和HSIL患者组的初筛细胞学阳性率分别为71.64%(48/67)和75.89%(214/282), 其中, AIS组的腺上皮异常率为17.91%(12/67), 鳞状上皮异常率为53.73%(36/67), HSIL组的腺上皮异常率为0(0/282), 鳞状上皮异常率为75.89%(214/282), 差异具有统计学意义($\chi^2=54.61, P < 0.01$); AIS患者组和HSIL患者组的HR-HPV阳性率分别为98.55%(68/69)和97.67%(252/258), 无统计学差异, 但在HPV16/18的占比上, AIS组为98.04%(50/51), HSIL组为

表 1 75 例 AIS 与 300 例 HSIL 患者临床病理特征比较

[例(%)]				
项目	AIS	HSIL	χ^2	P
年龄			5.95	0.20
<30 岁	18(24.00)	56(18.67)		
30~39 岁	27(36.00)	111(37.00)		
40~49 岁	24(32.00)	82(27.33)		
50~59 岁	6(8.00)	36(12.00)		
≥60 岁	0(0.00)	15(5.00)		
主诉			8.81	0.03
体检	48(64.00)	237(79.00)		
性交出血/阴道出血	17(22.67)	41(13.67)		
白带异常	6(8.00)	17(5.67)		
其他	4(5.33)	5(1.67)		
HR-HPV(327 例)			0.20	0.65
阴性	1(1.45)	6(2.33)		
阳性	68(98.55)	252(97.67)		
HR-HPV 分型(201 例)			26.73	<0.01
HPV16/18	50(98.04)	89(59.33)		
其他分型	1(1.96)	61(40.67)		
细胞学(349 例)			54.61	<0.01
正常	19(28.36)	68(24.11)		
鳞上皮异常	36(53.73)	214(75.89)		
腺上皮异常	12(17.91)	0(0.00)		
锥切方式*			2.93	0.09
LEEP	34(45.95)	171(57.00)		
CKC	40(54.05)	129(43.00)		
是否突破基底膜*			20.01	<0.01
是	8(10.81)	3(1.00)		
否	66(89.19)	297(99.00)		
切缘*			10.78	<0.01
阳性	14(18.92)	20(6.67)		
阴性	60(81.08)	280(93.33)		
是否全宫手术			29.28	<0.01
是	34(45.33)	49(16.33)		
否	41(54.67)	251(83.67)		

注:AIS. 宫颈原位腺癌;HSIL. 高级别鳞状上皮内病变;CKC. 冷刀锥切;LEEP. 宫颈环形电切;*AIS 组中有 1 例未行锥切术,直接行全宫手术。

59.33%(89/150),差异具有统计学意义($\chi^2=26.73,P<0.01$)。

2.3 锥切及病理诊断 AIS 确诊后 34 例行 LEEP 术,40 例行 CKC 术,其中 1 例未行锥切术而直接行全宫手术。300 例 HSIL 患者中 171 例采取了 LEEP 术,129 例采取了 CKC 术。AIS 组与 HSIL 组在锥切方式差异无统计学意义。锥切后病理结果显示,AIS 组病灶突破基底膜比例占 10.81%(8/74),术后切缘阳性病例占 18.92%(14/74),高于

HSIL 组,差异均具有统计学意义(χ^2 值分别为 20.01 和 10.78,均 $P<0.01$)。

2.4 锥切术后进一步处理及 HPV 感染 75 例 AIS 患者共 34 例(45.33%)在锥切术后行了进一步手术治疗,300 例 HSIL 患者共 49 例(16.33%)锥切术后行了进一步手术治疗,二者在锥切术后采取进一步手术治疗上存在显著性差异($\chi^2=29.28,P<0.01$)。

术后 2 年 4 个时间节点 HPV 持续感染或再感染率的随访,AIS 病例依次为 9.59%、10.96%、10.96% 和 8.22%,HSIL 病例依次为 9.09%、7.27%、7.64% 和 8.00%。两组病例在 HPV 持续感染或再感染率上差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。本研究随访时间 26~96 个月,其中仅 1 例 AIS 在术后 6 个月时发现 AIS 复发行第二次锥切术,其他病例在随访过程中均无复发。

3 讨论

近年,随着对 AIS 研究的深入,达成以下共识^[6]:①正如 HSIL 被认为是浸润性鳞癌的癌前病变一样,AIS 被认为是浸润性腺癌的癌前病变;②AIS 相对少见,从 AIS 发展到浸润癌的间期长短不一,无明确时间间隔,对 AIS 的筛查和诊断的临床压力更大;③在巴氏制片中判读腺细胞异常与否极富挑战性;④AIS 没有特异性的临床症状,近一半的病人是无症状筛查而被发现的^[7]。本组病例的研究结果与其一致,无症状筛查而被发现的病例占 64.00%。再次提醒我们筛查工作的重要性。

文献^[4,8]报道,细胞学对于腺上皮病变的敏感性远不及鳞状上皮病变。而且,以细胞学检查作为初筛方法在降低宫颈腺癌的发病率方面作用并不显著,近 50 年宫颈癌发病率的降低是由于鳞癌发病率的降低^[8]。在机会性筛查中,同样可以观察到,AGC 及以上的报告单也是鲜见。本文报道的有细胞学检查结果的 67 例 AIS 中,仅 48 例(71.64%)报告细胞学异常,虽然跟 HSIL 的细胞学异常报告比率接近,但直接报腺上皮异常的仅占 17.91%(12/67),初筛报鳞状上皮异常阳性率为 53.73%(36/67)。结果提示,以细胞学作为单筛,直接诊断为腺上皮异常的概率较小,漏诊的概率较大。

已经有研究^[9-10]证实,用 PCR 检测方法,发现在 99.7% 的宫颈鳞癌和 93% 的宫颈腺癌患者中 HPV 检测呈阳性。在本研究的后期,按照美国阴道镜和宫颈病理学会(ASCCP)2012 年指南,将 HR-HPV 作为

初筛方法被纳入机会性筛查。本研究中,AIS和HSIL组的HR-HPV阳性率分别为98.55%(68/69)和97.67%(252/258)。在HPV分型检测上,AIS组HPV16/18型感染占98.04%(50/51),明显高于HSIL组(59.33%、89/150),CLEVELAND等^[11]的研究也提示HPV16/18在AIS的占比达到92%,显著高于CIN3组(63%),且发现HPV16在AIS和CIN3的占比差异无统计学意义(57% *vs.* 58%),但HPV18的占比存在差异有统计学意义(38% *vs.* 5%)。由此可以推测,本研究中AIS组HPV16/18占比较高主要是由于HPV18型感染率高造成的。

综合初筛结果发现,细胞学筛查主要缺点是敏感性低,而HPV检测的主要缺点是敏感性高而特异性低,尤其是30岁以下的妇女^[12-16]。我国学者ZHAO等人^[17]通过对30371名女性进行宫颈癌筛查,分析结果显示,HPV DNA检测检出CIN3以上病变的敏感性为97.5%(95%CI: 95.7~98.7),特异性为85.1%(95%CI: 82.3~87.9),细胞学检测检出CIN3以上病变的敏感度为87.9%(95%CI: 84.7~90.7),特异性为94.7%(95%CI: 93.5~96.0)。因此,联合筛查可以增加筛查的敏感性,提高阴道镜检的转诊率,有望提高AIS的诊断率。实际工作中,最佳建议是用TCT+HR-HPV的联合双筛,经费条件有限时,优先推荐使用HR-HPV检测。本研究支持这一结论。

宫颈腺癌和鳞癌在组织学起源和形态特征上存在明显差异。鳞癌起源于宫颈鳞状上皮,常呈外生性生长,易表现为接触性出血,阴道镜下易在宫颈阴道部发现病变。而腺癌则起源于宫颈管柱状上皮,常呈内生性跳跃式生长,临床上可表现为阴道排液的增多。一直以来,阴道镜在腺上皮病变诊断中的作用和地位认识不足,阴道镜检的判读标准尚未达成广泛共识^[18-20]。目前基本是沿用鳞状上皮病变的判断标准,比如,镜检的靶区在转化区、异常转化区的识别和直视下的活检,是提高阳性诊断率的基础。但是,这种观点显然不适合于腺上皮病变。现阶段,关于宫颈AIS的阴道镜检文献报道^[21-23]绝大多数来自回顾性研究资料,且多数文献报道^[24-26]是将AIS和腺癌病例一起来分析。常规阴道镜直视下活检对于AIS的检出价值非常有限,本研究中配对的300例HSIL仅1例是通过ECC诊断,其余均是阴道镜直视下活检发现,但53例AIS,全部是镜检时“偶然”发现的,另外有22例AIS是通过锥切诊断的。提高AIS的检出率,要牢固树立活检

靶区的概念并识别,本研究中的阴道镜检均按“四因素”即初筛、病史、妇检及转化区类型来综合考虑,必要时还需要补充切除性诊断。文献^[1,8]回顾性分析显示,活检病理只能使少部分AIS得以确诊,大部分病例需要锥切病理,二者结合可以确诊全部的AIS病例。这与本研究的结论相同。

宫颈AIS常与CIN共存,BRUNO等^[27]在研究CIN3锥切时发现CIN3合并AIS或腺癌的百分比达到10.7%。本研究中,AIS合并HSIL病变36例,AIS合并LSIL病变2例,占比超过了单纯性AIS。当诊断出伴随CIN的宫颈原位腺癌时,处理方法应严格按照宫颈原位腺癌的原则进行。对于诊断明确的AIS病例,美国妇科肿瘤学会(SGO)推荐首选CKC。本研究中,75例AIS,采取CKC方式的仅占54.05%,这与22例活检为HSIL后经LEEP锥切诊断为AIS有关。李力教授团队^[28]荟萃分析了18项AIS锥切回顾性研究发现,LEEP锥切后的阳性边缘(44%、267/607)高于CKC(29%、274/952),但两种手术的病变残留率或复发率没有显著差异。HR-HPV阳性是宫颈病变锥切术后复发或残存的独立预测因素,本研究中,虽然LEEP锥切的切缘阳性率高于CKC,但术后随访HPV持续感染或再感染率,AIS组与HSIL组间无显著性差异,也侧面印证了LEEP和CKC对于AIS的保守治疗都是安全有效的。

AIS锥切术后无生育要求的,通常建议进一步行全子宫切除手术。本研究中除了病理升级的病例进行相应的手术方式治疗外,其余病例依据生育要求、随访条件及意愿、切缘状况等因素综合考虑,总共约45%的患者采取了进一步手术治疗。治疗后随访发现仅1例AIS在锥切术后6个月时发现AIS复发再次手术,这与MONTI等^[29]研究结果类似,后者随访30例AIS经LEEP锥切且切缘阴性病例,仅1例在术后8年AIS复发。

综上所述,本研究对AIS的筛查及诊治流程提出以下建议:(1)初筛时优先TCT+HPV联合筛查,可选择HPV单筛;(2)要结合初筛结果、病史、妇检及转化区类型转诊阴道镜及活检,对于I、II型转化区采取阴道镜直视下活检,III型转化区采取常规四点活检+ECC/宫颈电切术(EC);(3)细胞学结果与病理结果不一致的病例,要反馈性复习之前的细胞学报告、阴道镜检的转化区、年龄及妊娠状态、病史或妇检等,分层次个性化处理,必要时补充诊断性切除;(4)AIS确诊后首选全子宫切除,充分

知情情况下可以选择随访。



开放科学(资源服务)标识码(OSID):

参考文献

- [1] FRIEDEL G H, MCKAY D G. Adenocarcinoma *in situ* of the endocervix[J]. Cancer, 1953, 6(5): 887-897.
- [2] ADEGOKE O, KULASINGAM S, VIRNIG B. Cervical cancer trends in the United States: A 35-year population-based analysis[J]. J Womens Health (Larchmt). 2012, 21(10):1031-1037.
- [3] HEMMINKI K, LI X J, VAITTINEN P. Time trends in the incidence of cervical and other genital squamous cell carcinomas and adenocarcinomas in Sweden, 1958 - 1996[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2002, 101(1): 64-69.
- [4] SMITH H O, TIFFANY M F, QUALLS C R, et al. The rising incidence of adenocarcinoma relative to squamous cell carcinoma of the uterine cervix in the United States: A 24-year population-based study[J]. Gynecol Oncol, 2000, 78(2): 97-105.
- [5] TEOH D, MUSA F, SALANI R, et al. Diagnosis and management of adenocarcinoma *in situ*: A society of gynecologic oncology evidence-based review and recommendations[J]. Obstet Gynecol, 2020, 135(4): 869-878.
- [6] 赵澄泉, 周先荣, 隋龙, 等. 宫颈癌筛查及临床处理: 细胞学、组织学和阴道镜学[M]. 北京: 北京科学技术出版社, 2017.
ZHAO C Q, ZHOU X R, SUI L, et al. Cervical cancer screening and clinical management: Cytology, histology, and colposcopy[M]. Beijing: Beijing Science and Technology Press, 2017.
- [7] 米兰, 张岱, 毕蕙. 宫颈原位腺癌 24 例病例报道及文献复习[J]. 中国妇产科临床杂志, 2016, 17(3): 230-233.
MI L, ZHANG D, BI H. The clinical diagnostic and treatment strategy of cervical adenocarcinoma *in situ*: A study of 24 cases[J]. Chin J Clin Obstet Gynecol, 2016, 17(3): 230-233.
- [8] SOLOMON D, DAVEY D, KURMAN R, et al. The 2001 Bethesda System: Terminology for reporting results of cervical cytology[J]. JAMA, 2002, 287(16): 2114-2119.
- [9] OKUNADE K S. Human papillomavirus and cervical cancer[J]. J Obstet Gynaecol, 2020, 40(5):602-608.
- [10] CASTELLSAGUÉ X, DÍAZ M, DE SANJOSÉ S, et al. Worldwide human papillomavirus etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactors: Implications for screening and prevention[J]. J Natl Cancer Inst, 2006, 98(5): 303-315.
- [11] CLEVELAND A A, GARGANO J W, PARK I U, et al. Cervical adenocarcinoma *in situ*: Human papillomavirus types and incidence trends in five states, 2008-2015[J]. Int J Cancer, 2020, 146(3): 810-818.
- [12] MEIJER C J L M, BERKHOF J, CASTLE P E, et al. Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older[J]. Int J Cancer, 2009, 124(3): 516-520.
- [13] QIAO Y L, SELLORS J W, EDER P S, et al. A new HPV-DNA test for cervical-cancer screening in developing regions: A cross-sectional study of clinical accuracy in rural China[J]. Lancet Oncol, 2008, 9(10): 929-936.
- [14] SUN C A, LAI H C, CHANG C C, et al. The significance of human papillomavirus viral load in prediction of histologic severity and size of squamous intraepithelial lesions of uterine cervix[J]. Gynecol Oncol, 2001, 83(1): 95-99.
- [15] HUTCHINSON M L, ZAHNISER D J, SHERMAN M E, et al. Utility of liquid-based cytology for cervical carcinoma screening: Results of a population-based study conducted in a region of Costa Rica with a high incidence of cervical carcinoma[J]. Cancer, 1999, 87(2): 48-55.
- [16] KITCHENER H C, ALMONTE M, THOMSON C, et al. HPV testing in combination with liquid-based cytology in primary cervical screening (ARTISTIC): A randomised controlled trial[J]. Lancet Oncol, 2009, 10(7): 672-682.
- [17] ZHAO F H, LIN M J, CHEN F, et al. Performance of high-risk human papillomavirus DNA testing as a primary screen for cervical cancer: A pooled analysis of individual patient data from 17 population-based studies from China[J]. Lancet Oncol, 2010, 11(12): 1160-1171.
- [18] SHERMAN M E, WANG S S, CARREON J, et al. Mortality trends for cervical squamous and adenocarcinoma in the United States. Relation to incidence and survival[J]. Cancer, 2005, 103(6): 1258-1264.
- [19] RUBA S, SCHOOLLAND M, ALLPRESS S, et al. Adenocarcinoma *in situ* of the uterine cervix: Screening and diagnostic errors in Papanicolaou smears[J]. Cancer, 2004, 102(5): 280-287.
- [20] SCHOOLLAND M, SEGAL A, ALLPRESS S, et al. Adenocarcinoma *in situ* of the cervix[J]. Cancer, 2002, 96(6): 330-337.
- [21] 杨淑丽, 赵静, 吴玉梅, 等. 宫颈腺上皮病变的阴道镜图像分析[J]. 中国医刊, 2018, 53(7): 739-742.
YANG S L, ZHAO J, WU Y M, et al. The images analysis of colposcopy in cervical glandular neoplasia

- [J]. Chin J Med, 2018, 53(7): 739-742.
- [22] OSTÖR A G, DUNCAN A, QUINN M, et al. Adenocarcinoma *in situ* of the uterine cervix: An experience with 100 cases[J]. Gynecol Oncol, 2000, 79(2): 207-210.
- [23] NIKOLOPOULOS M, ATHANASIAS P, GODFREY M A L, et al. Cervical glandular neoplasia referrals and the diagnosis of adenocarcinoma *in situ*: Correlating cytology, colposcopy findings, and clinical outcomes[J]. Cytopathology, 2021, 32(6): 751-757.
- [24] WRIGHT V C. Colposcopy of adenocarcinoma *in situ* and adenocarcinoma of the uterine cervix: Differentiation from other cervical lesions[J]. J Low Genit Tract Dis, 1999, 3(2): 83-97.
- [25] COPE I. The colposcopic appearances with adenocarcinoma of the cervix[J]. Aust N Z J Obstet Gynaecol, 1964, 4(2): 73-74.
- [26] 柯玲. 阴道镜诊断宫颈腺癌的临床应用价值[J]. 中国妇幼保健, 2013, 28(19): 3172-3174.
- KE L. Clinical application value of colposcopy in the diagnosis of cervical adenocarcinoma [J]. Matern Child Health Care China, 2013, 28(19): 3172-3174.
- [27] BRUNO M T, VALENTI G, CASSARO N, et al. The coexistence of cervical intraepithelial neoplasia (CIN3) and adenocarcinoma *in situ* (AIS) in LEEP excisions performed for CIN3[J]. Cancers, 2024, 16(5): 847.
- [28] JIANG Y M, CHEN C X, LI L. Comparison of cold-knife conization versus loop electrosurgical excision for cervical adenocarcinoma *in situ* (ACIS): A systematic review and meta-analysis[J]. PLoS One, 2017, 12(1): e0170587.
- [29] MONTI E, SOMIGLIANA E, ALBERICO D, et al. Conservative treatment for cervical adenocarcinoma *in situ*: Long-term results[J]. J Low Genit Tract Dis, 2022, 26(4): 293-297.

(2025-02-09 收稿)
编辑 张 峻

(上接第 175 页)

- [49] SENG P, VERNIER M, GAY A, et al. Clinical features and outcome of bone and joint infections with streptococcal involvement: 5-year experience of interregional reference centres in the south of France[J]. New Microbes New Infect, 2016, 12: 8-17.
- [50] GÉRARD H C, SCHUMACHER H R, EL-GABALAWY H, et al. Chlamydia pneumoniae present in the human synovium are viable and metabolically active[J]. Microb Pathog, 2000, 29(1): 17-24.
- [51] SESSA R, NICOLETTI M, DI PIETRO M, et al. Chlamydia pneumoniae and atherosclerosis: Current state and future perspectives[J]. Int J Immunopathol Pharmacol, 2009, 22(1): 9-14.
- [52] CLARO T, WIDAA A, O'SEAGHDHA M, et al. Staphylococcus aureus protein A binds to osteoblasts and triggers signals that weaken bone in osteomyelitis [J]. PLoS One, 2011, 6(4): e18748.
- [53] RIZZO A, DI DOMENICO M, CARRATELLI C R, et al. Induction of proinflammatory cytokines in human osteoblastic cells by Chlamydia pneumoniae[J]. Cytokine, 2011, 56(2): 450-457.
- [54] DI PIETRO M, SCHIAVONI G, SESSA V, et al. Chlamydia pneumoniae and osteoporosis-associated bone loss: A new risk factor? [J]. Osteoporos Int, 2013, 24(5): 1677-1682.
- [55] SAPRA L, SAINI C M, GARG B, et al. Long-term implications of COVID-19 on bone health: Pathophysiology and therapeutics[J]. Inflamm Res, 2022, 71(9): 1025-1040.
- [56] VICTORIA DELPINO M, FOSSATI C A, BALDI P C. Proinflammatory response of human osteoblastic cell lines and osteoblast-monocyte interaction upon infection with Brucella spp[J]. Infect Immun, 2009, 77(3): 984-995.
- [57] CONTI P, RONCONI G, CARAFFA A, et al. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): Anti-inflammatory strategies[J]. J Biol Regul Homeost Agents, 2020, 34(2): 327-331.
- [58] RÖLFING J H D, BAATRUP A, STIEHLER M, et al. The osteogenic effect of erythropoietin on human mesenchymal stromal cells is dose-dependent and involves non-hematopoietic receptors and multiple intracellular signaling pathways[J]. Stem Cell Rev Rep, 2014, 10(1): 69-78.
- [59] HOLSTEIN J H, ORTH M, SCHEUER C, et al. Erythropoietin stimulates bone formation, cell proliferation, and angiogenesis in a femoral segmental defect model in mice[J]. Bone, 2011, 49(5): 1037-1045.

(2025-03-19 收稿)
编辑 张 峻