

妇科肿瘤专题

· 临床研究 ·

# 高级别宫颈鳞状上皮内病变患者宫颈锥切术后高危型人乳头瘤病毒持续感染的相关因素分析\*

周佳怡, 张跃明, 何静, 吴蕾, 姜飞洲, 侯文杰<sup>△</sup>

215006 江苏 苏州, 苏州大学附属第一医院 妇产科(周佳怡、何静); 215000 江苏 苏州, 苏州大学医学中心(苏州大学附属第一医院独墅湖院区) 妇产科(张跃明、姜飞洲、侯文杰); 215000 江苏 苏州, 苏州工业园区疾病防治中心(吴蕾)

**[摘要]** 目的: 探讨影响高级别宫颈鳞状上皮内病变患者宫颈锥切术后高危型人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)持续感染的相关影响因素。方法: 选取我院宫颈门诊的自 2017 年 1 月~2019 年 01 月两年间就诊的 278 例高级别宫颈鳞状上皮内病变(high-grade cervical squamous intraepithelial lesion, HSIL)的女性患者为研究对象, 所有研究对象均于我院门诊手术室行子宫颈环形电切术或住院行宫颈冷刀锥形切除术(cold knife conization, CKC), 观察其术后 3 个月、6 个月、12 个月及 24 个月高危 HPV 感染情况, 并记录患者年龄、产次、病变程度、病变累及象限、HPV 分型以及锥切方式等相关信息, 分析影响 HSIL 患者宫颈锥切术后 HPV 持续感染的相关影响因素。结果: 随访过程中, 术后 3 个月、6 个月、12 个月及 24 个月 HPV 持续感染患者分别为 152 例(54.68%), 127 例(45.68%), 69 例(24.82%)及 67 例(24.10%)。单因素分析提示宫颈锥切术后 HPV 持续感染与患者年龄及分娩次数无相关性( $P > 0.1$ ), 而与病理分级、病变象限范围、病毒载量、病毒亚型、锥切方式显著相关( $P < 0.1$ )。Logistic 回归分析显示病毒载量( $OR = 1.532, P = 0.045$ )、累及象限范围( $OR = 1.992, P = 0.021$ )以及锥切方式( $OR = 0.400, P = 0.004$ )为术后 HPV 持续感染的影响因素。结论: 高病毒载量和病变累及多个象限的 HSIL 患者术后 HPV 持续感染风险更高, 而采用 CKC 进行宫颈锥切的患者术后 HPV 持续感染风险明显降低。

**[关键词]** 高级别宫颈鳞状上皮内病变; 宫颈锥切术; 人乳头瘤病毒; 宫颈肿瘤

**[中图分类号]** R730.7; R737.33 **[文献标志码]** A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2021.05.005

引文格式: Zhou JY, Zhang YM, He J, et al. Related factors of persistent high-risk human papillomavirus infection after cervical conization in patients with high-grade squamous intraepithelial lesions[J]. J Cancer Control Treat, 2021, 34(5): 408-413. [周佳怡, 张跃明, 何静, 等. 高级别宫颈鳞状上皮内病变患者宫颈锥切术后高危型人乳头瘤病毒持续感染的相关因素分析[J]. 肿瘤预防与治疗, 2021, 34(5): 408-413.]

## Related Factors of Persistent High-Risk Human Papillomavirus Infection after Cervical Conization in Patients with High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions

Zhou Jiayi, Zhang Yueming, He Jing, Wu Lei, Jiang Feizhou, Hou Wenjie

Department of Obstetrics and Gynecology, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215006, Jiangsu, China (Zhou Jiayi, He Jing); Department of Obstetrics and Gynecology, Dushu Lake Hospital Affiliated to Soochow University & Medical Center of Soochow University, Suzhou 215000, Jiangsu, China (Zhang Yueming, Jiang Feizhou, Hou Wenjie); Suzhou Industrial Park Centers for Disease Control and Prevention, Suzhou 215000, Jiangsu, China (Wu Lei)

**Corresponding author:** Hou Wenjie, E-mail: lionhoumail@hotmail.com

**[收稿日期]** 2021-03-19 **[修回日期]** 2021-04-25

**[基金项目]** \*江苏省妇幼健康科研项目(编号:F201869, F201847)

**[通讯作者]** <sup>△</sup>侯文杰, E-mail: lionhoumail@hotmail.com

This study was supported by grants from Health Commission of Jiangsu (No. F201869, No. F201847).

**[Abstract] Objective:** To investigate the related factors affecting persistent high-risk human papillomavirus (HPV) infection in patients with high-grade squamous intraepithelial lesions (HSIL) after cervical conization. **Methods:** We selected 278 HSIL female patients from the cervical clinic of our hospital during the two years from January 2016 to January 2018 as the research subjects. All subjects were treated by loop electrosurgical excision procedure (LEEP) or cold knife conization (CKC) in the operating room of our hospital. We observed high-risk HPV infections 3, 6, 12 and 24 months after surgery, recorded patients' age, parity, pathological grade, involved quadrants, HPV classification, conization methods, etc., and analyzed the influencing factors of persistent HPV infection after cervical conization in HSIL patients. **Results:** The follow-up showed that the incidence of persistent HPV infection 3 months, 6 months, 12 months, and 24 months after operation were 54.68% (152 cases), 45.68% (127 cases), 24.82% (69 cases) and 24.10% (67 cases) respectively. Univariate analysis suggested that persistent HPV infection after cervical conization was not related to the patient's age and parity ( $P > 0.1$ ), but was significantly related to pathological grade, involved quadrants, viral load, viral subtype and conization methods ( $P < 0.1$ ). Logistic regression analysis showed that viral load ( $OR = 1.532, P = 0.045$ ), involved quadrants ( $OR = 1.992, P = 0.021$ ), and surgical method ( $OR = 0.400, P = 0.004$ ) were the influencing factors for postoperative persistent HPV infection. **Conclusion:** Higher viral loads and multiple quadrants are risk factors of persistent HPV infection for HSIL patients after cervical conization. There is a small risk of persistent HPV infection in patients undergoing CKC.

**[Key words]** High-grade squamous intraepithelial lesions; Cervical conization; Human papillomavirus; Cervical neoplasms

WHO 将宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)分为低级别宫颈鳞状上皮内病变(low-grade squamous intraepithelial lesion, LSIL)和高级别宫颈鳞状上皮内病变(high-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL)<sup>[1-2]</sup>,其中 LSIL 相当于原三级分类中的 CIN I,而 HSIL 相当于原三级分类中的 CIN II 和 CIN III。其中 CIN I 和 CIN II 又称为轻度及中度不典型增生,而 CIN III 包括重度不典型增生和原位癌。研究表明 1%~20%的不典型增生和 65%的重度不典型增生发展为原位癌<sup>[3]</sup>。美国阴道镜及宫颈病理学会(American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, ASCCP)推荐 HSIL 患者应接受进一步治疗<sup>[4]</sup>。宫颈锥切术是一种被广泛采用用来治疗 HSIL 的手术方式,主要方式有宫颈冷刀锥切术(cold knife conization, CKC)、宫颈环形电切术(loop electrosurgical excision procedure, LEEP)和激光锥切术,目前国内普遍应用的是 CKC 和 LEEP 两种手术方式<sup>[5]</sup>。

现已明确高危型人乳头瘤病毒持续感染是引起 CIN 及宫颈癌的主要因素<sup>[6]</sup>。目前按致病力大小,将 HPV 分为高危型和低危型。高危型主要与宫颈癌、外生殖器癌相关,包含 16、18、31、33 等亚型;而低危型主要导致外生殖器和皮肤疣状改变,以 6、11 型为代表。已有报道称:宫颈病变患者在行宫颈锥切术后 HSIL 复发的风险为 5%~25%,术后患者行 HPV 检测对于预后判断存在价值<sup>[7]</sup>。目前国内外关于 HPV 病毒清除对术后患者影响的研究较少,本研究拟通过对行宫颈锥切术的 HSIL 患者临床资料

进行回顾性分析,研究以高危型 HPV (high-risk human papillomavirus, HR-HPV) 持续感染为代表的多因素与疾病的相关性,从而更有效地指导临床治疗。

## 1 材料和方法

### 1.1 一般资料

选取我院宫颈门诊的 2017 年 1 月至 2019 年 1 月两年间就诊的 278 例高级别 HSIL 的女性患者为研究对象,年龄为 25~58 岁,平均(42.85 ± 12.47)岁,所有研究对象均于我院门诊手术室行宫颈 LEEP 手术或住院行 CKC,患者术前行宫颈液基薄层细胞学检测(Thinprep Cytology Test, TCT)及 HPV 分型定量检测(荧光定量 PCR 法),以电子阴道镜检查并以活检病理学结果为诊断依据。术后病理证实为 CIN II~III 级且切缘组织均为阴性者进行定期随访,观察其术后 3 个月、6 个月、12 个月和 24 个月 HPV 检测结果,并记录患者年龄、产次、病变程度、病变累及象限、HPV 分型以及锥切方式等相关信息,分析影响 HSIL 患者宫颈锥切后 HPV 持续感染的相关影响因素。

### 1.2 宫颈 LEEP 术或 CKC

具体术式选择标准为:采用随机分组对患者进行 LEEP 手术或者 CKC,但对于特殊病例如 CIN III 或者 HSIL;鳞柱交界区界限不清;病变超出阴道镜检查范围;宫颈管搔刮术为 CIN II+ 等患者进行 CKC 锥切;CIN II 级患者统一以 P16 染色进行分流, P16 阴性者处理意见同 CIN I,而阳性则按照 CIN III 级治疗方案<sup>[2]</sup>。

1.2.1 LEEP 术前嘱患者取膀胱截石位,常规消毒铺巾,麻醉满意后,术者常规消毒手臂,穿衣戴手套准备手术,用阴道窥器充分暴露宫颈;用无菌生理盐水或苯扎溴铵棉球轻轻拭去宫颈表面分泌物,使其宫颈表面无粘液,便于进一步观察及染色。再行醋酸白试验和碘染试验确定病变范围。根据宫颈大小,选用合适标准的电刀,在距碘不着色范围外 3 ~ 5 mm 处进行环形切除,切除宽度一般在病灶外 5 mm,深度根据病灶范围而定,通常为 15 ~ 25 mm,病变局限于宫颈表面者行宽而浅的锥切,累及颈管者行狭而深的锥切。切除组织送病理检测,由我院病理科医生检测诊断。

1.2.2 CKC 准备经过同 LEEP,用 allis 钳夹宫颈 3,6,9,12 点位置,抓持相邻两把 Allis 钳,自病灶外侧 0.5 cm 处按 30 ~ 50°角向内侧做锥形切除,一般手术范围较 LEEP 大,深度可达 2 ~ 3 cm。对怀疑微小浸润癌、原位癌,要求切除宽度 > 2.5 cm,深度要求 > 3 cm 时的首选方案。

1.3 纳入标准和排除标准

纳入标准:1)临床资料齐全,完成 24 个月随访,完成术前,以及术后 3、6、9、12 及 24 个月时 HPV 病毒载量(HC2-HPV 法)监测者;2)对本研究知情且签署知情同意书者;3)首次接受治疗者;4)性生活史超过 1 年者;5)病理诊断为 HSIL(CIN II ~ III)且切缘组织为阴性的患者。排除标准:1)一般资料

不齐全,未能完成相关检查者;2)妊娠期及哺乳期妇女;3)妇科良性肿瘤且切除子宫者;4)宫颈浸润癌患者;5)宫颈锥切术后切缘阳性的患者

1.4 统计学方法

采用 SPSS 19.0 软件对数据进行统计学分析。计量资料以均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用 *F* 检验;计数资料以百分率(%)表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。等级相关性分析用 Spearman 相关性分析。*P* < 0.1 认为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 高级别宫颈鳞状上皮内病变患者术后 HPV 持续感染的单因素分析

在术后 278 例患者随访过程中,术后 3 个月 HPV 持续感染患者 152 例(54.68%),术后 6 个月 HPV 持续感染患者 127 例(45.68%),术后 12 个月 HPV 持续感染患者 69 例(24.82%),术后 24 个月 HPV 持续感染患者 67 例(24.10%),24 个月内所有患者 TCT 结果均为正常。单因素分析结果显示不同年龄,分娩次数的患者宫颈锥切术后 HPV 持续感染情况无显著差异(*P* > 0.1),术前不同病理分级,术前病变累及象限,高危型 HPV 病毒载量,不同亚型 HPV 病毒感染以及不同手术方式的患者宫颈锥切术后 HPV 持续感染情况存在显著差异(*P* < 0.1)。具体结果见表 1。

表 1 术后 HPV 持续感染患者的单因素分析

Table 1. Univariate Analysis of Patients with Persistent HPV Infection after Cervical Conization

Variable		3 months		6 months		12 months		24 months	
		N	%	N	%	N	%	N	%
Age	<45	69	50.00%	58	42.00%	34	24.60%	32	23.20%
	≥45	83	59.30%	69	49.30%	35	25.00%	35	25.00%
$\chi^2$		2.418		1.475		0.005		0.125	
<i>P</i>		0.120		0.225		0.944		0.724	
Parity	0	72	54.10%	56	42.10%	30	22.60%	28	21.10%
	≥1	80	55.20%	71	49.00%	39	26.90%	39	26.90%
$\chi^2$		0.030		1.316		0.700		1.295	
<i>P</i>		0.862		0.251		0.403		0.255	
Pathological grade	CIN 2	84	53.50%	68	43.30%	34	21.70%	32	20.40%
	CIN 3	68	56.20%	59	48.80%	35	28.90%	35	28.90%
$\chi^2$		0.200		0.817		1.935		2.727	
<i>P</i>		0.654		0.366		0.164		0.099*	

(Table 1 continues on next page)

(Continued from previous page)

Variable		3 months		6 months		12 months		24 months	
		N	%	N	%	N	%	N	%
Viral subtype	16	44	63.80%	37	53.60%	22	31.90%	23	33.30%
	18	74	53.60%	61	44.20%	35	25.40%	32	23.20%
	others	34	47.90%	29	40.80%	12	16.90%	12	16.90%
$\chi^2$		3.684		2.545		4.253		5.290	
P		0.159		0.280		0.119		0.071*	
Involved quadrant	Single quadrant	85	55.90%	70	46.10%	31	20.40%	27	17.80%
	Multiple quadrants	67	53.20%	57	45.20%	38	30.20%	40	31.70%
$\chi^2$		0.210		0.018		3.52		7.364	
P		0.647		0.892		0.061*		0.007**	
Viral load	1 ~ 100	35	61.40%	30	52.60%	17	29.80%	15	26.30%
	100 ~ 1000	64	48.90%	50	38.20%	20	15.30%	17	13.00%
	≥1000	53	58.90%	47	52.20%	32	35.60%	35	38.90%
$\chi^2$		3.477		5.642		12.731		19.774	
P		0.176		0.060*		0.002**		<0.001**	
Conization method	LEEP	92	60.10%	76	49.70%	50	32.70%	49	32.00%
	CKC	60	48.00%	51	40.80%	19	15.20%	18	14.40%
$\chi^2$		4.085		2.183		11.265		11.684	
P		0.043**		0.140		0.001**		0.001**	

\*  $P < 0.1$ , \*\*  $P < 0.05$ .

LEEP: Loop electrosurgical excision procedure; CKC: Cold knife conization.

## 2.2 高级别宫颈鳞状上皮内病变患者术后 HPV 持续感染及清除情况的多因素非条件 Logistic 回归分析

以 HSIL 患者术后 HPV 持续感染为因变量,病理分级、累及象限、病毒载量、病毒亚型以及手术方式为自变量,进行多因素非条件 Logistic 逐步回归

分析(引入水准为 0.05,排除水准为 0.10),结果显示,病毒载量( $OR = 1.532, P = 0.045$ )和累及象限数( $OR = 1.992, P = 0.021$ )和锥切方式( $OR = 0.400, P = 0.004$ )为 HSIL 患者术后 HPV 持续感染的影响因素(表 2)。

表 2 患者宫颈锥切术后 24 个月 HPV 持续感染的多因素非条件 Logistic 回归分析  
Table 2. Logistic Regression Analysis for Postoperative Persistent HPV Infection

Variable	$\beta$	Standard error	Wald	Degree of freedom	P	OR	95% CI	
							Lower limit	Upper limit
Pathological grade	0.496	0.303	2.680	1	0.102	1.642	0.907	2.972
Viral subtype			3.976	2	0.137			
High risk	0.833	0.429	3.768	1	0.052	2.301	0.992	5.336
Low risk	0.364	0.392	0.859	1	0.354	1.439	0.667	3.104
Viral load	0.427	0.213	4.017	1	0.045	1.532	1.009	2.326
Involved quadrant	0.689	0.299	5.313	1	0.021	1.992	1.109	3.578
Conization method	-0.916	0.321	8.152	1	0.004	0.400	0.213	0.750
Constant	-2.988	1.019	8.604	1	0.003	0.050		

### 3 讨论

HSIL 患者锥切术后高危型 HPV 的转阴时间以及影响转阴的相关因素仍缺乏定论,有研究显示<sup>[8]</sup>高危型 HPV 可以通过隐匿感染的形式重新侵入残端上皮,造成术后 HPV 的持续感染。本研究中 HSIL 患者术后 24 个月持续感染率为 24.10% (67/278),对于术后高危型 HPV 消退较慢或持续感染的患者,需要警惕发生持续感染、病变复发及阴道病变的可能。因此,寻找和发现 HSIL 患者术后 HPV 持续感染的影响因素并进行干预就显得十分重要,可以有效地为患者制定规范的随访策略,从而最大限度地防止术后病变复发和进展。

本研究发现 HSIL 患者病毒载量与术后 HPV 持续感染相关,病毒载量 1 000 copies/mL 以上的患者术后 24 个月高危型 HPV 持续感染率显著高于其他患者 ( $P < 0.001$ )。Logistic 回归分析中显示病毒载量越高术后 HPV 持续感染风险明显增加 ( $OR = 1.532, P = 0.045$ )。对于病毒载量,目前学术界观点不一,有学者<sup>[9]</sup>认为 HPV 病毒载量与宫颈癌及宫颈癌前病变呈正相关,病毒载量越高,高危型 HPV 整合到宿主细胞的机会越多,患者宫颈病变越严重,高危型 HPV 载量与子宫颈病变的程度之间明显相关,这也提示高危型 HPV 载量是一个有效的分流标志物<sup>[10]</sup>;也有文献报道<sup>[11]</sup>高危型 HPV 病毒载量与宫颈病变程度无显著关联,宫颈病变程度越重,肿瘤细胞增殖、凋亡、坏死速度增加导致 HPV 的丢失增加。有研究<sup>[12]</sup>认为高危人乳头瘤病毒载量  $\geq 1000$  copies/mL 较载量  $< 100$  copies/mL 的复发风险更大。因此,对于 HSIL 患者来说,术前高病毒载量术后高危型 HPV 持续感染风险增大,术后更加应密切随访,谨防病变复发。

此外,本研究发现术前病变累及象限数与术后 HPV 的持续感染显著相关,logistic 回归分析显示多象限累及的患者术后 HPV 感染的阳性率明显高于单象限累及的患者 ( $OR = 1.992, P = 0.021$ )。有研究<sup>[13]</sup>显示宫颈 CIN2 和 CIN3 的病变更常发生于宫颈较后的第 2、3 象限以及 12 点方向,CIN2 病变在 4 点和 7 点方向发生率更高,但有关病变的定位机制目前还尚无定论<sup>[14]</sup>。我们推测当出现病变多象限累及时,由于性交时宫颈多个病变部位的机械性损伤、阴道前后穹隆血流减少以及液体淤积较单象限病变更严重、解剖隐窝的鳞状上皮脱落导致 HPV 的清除率降低。另有文献报道<sup>[15]</sup>多种亚型 HPV 感染

时更易累及多象限病变,且 HPV18、45 感染与宫颈癌前病变有关但前期病变不易在阴道镜下发现,手术过程中无法完全切除感染部位使术后更易发生持续性感染,因此我们建议在做阴道镜时行多点活检避免遗漏。

宫颈锥切作为治疗 CIN 的标准术式,具有独特的临床应用价值。然而关于宫颈锥切方式的选择,一直颇受争议<sup>[16]</sup>,传统的 CKC 虽然能保证足够的切除范围和清晰的切缘,但感染、术中、术后出血及宫颈机能不全的发生率均较高<sup>[17]</sup>。1989 年,Prendiville 等提出了 LEEP,此法因其简单易行、疗效满意和并发症少被临床广泛应用<sup>[18]</sup>,但有学者对其切除范围提出质疑<sup>[19]</sup>。在本研究中,我们发现采用 CKC 的患者术后 24 个月 HPV 持续感染率显著低于采用 LEEP 的患者 ( $\chi^2 = 11.684, P = 0.001$ ),并且 Logistic 回归分析提示采用 CKC 的患者术后 HPV 持续感染风险明显降低 ( $OR = 0.400, P = 0.004$ )。这可能是由于 CKC 切除病灶更加彻底,同时切除了更多的宫颈表面黏膜及宫颈管腺体,使宫颈黏液减少,改善局部免疫防御系统,降低病毒持续感染可能;反之,LEEP 术中使用的钨丝电切环经高温 (650 ~ 800℃) 绕制而成<sup>[20]</sup>,这使其弯曲时韧性增加,加之电环横截面直径仅为 0.1 ~ 0.3 mm,当其接触病变部位时,组织本身产生阻抗。热损伤组织粘附于电环上,使得环移动阻力逐渐增大,同时发生肉眼不易觉察的弯曲变形,使锥切标本越往后锥高越小,造成 LEEP 切割深度不够,从而导致 LEEP 锥切术后 HPV 持续感染率升高。

综上所述,HPV 病毒载量,术前病变累及象限和锥切方式是 HSIL 患者宫颈锥切术后 HPV 持续感染的主要影响因素,术前对 HSIL 患者充分评估,警惕高危因素,遵循个体化原则,制定合理、规范、针对性的治疗方案对术后降低 HPV 持续感染和防止病变复发具有重要的临床价值和意义。

**作者声明:** 本文全部作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任;并承诺论文中涉及的原始图片、数据资料等已按照有关规定保存,可接受核查。

**学术不端:** 本文在初审、返修及出版前均通过中国知网 (CNKI) 科技期刊学术不端文献检测系统的学术不端检测。

**同行评议:** 经同行专家双盲外审,达到刊发要求。

**利益冲突:**所有作者均声明不存在利益冲突。

**文章版权:**本文出版前已与全体作者签署了论文授权书等协议。

#### [参考文献]

- [1] Sachan PL, Singh M, Patel ML, *et al.* A Study on cervical cancer screening using pap smear test and clinical correlation[J]. *Asia Pac J Oncol Nurs*, 2018, 5(3):337-341.
- [2] Sakamoto J, Kamiura S, Okayama K, *et al.* Single type infection of human papillomavirus as a cause for high-grade cervical intraepithelial neoplasia and invasive cancer in Japan[J]. *Papillomavirus Res*, 2018, 6:46-51.
- [3] Rahimi S, Marani C, Gardner F, *et al.* Endocervicopy and biopsy to detect cervical intraepithelial squamous neoplasia in non-visible squamocolumnar junction with unsatisfactory colposcopy: A pilot study [J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2018, 17:1533034617753811.
- [4] 张阳, 罗美何, 鑫蒋英, 等. 高级别宫颈上皮内瘤变及早期宫颈癌子宫切除术患者高危型人乳头瘤病毒消退规律及相关因素分析[J]. *首都医科大学学报*, 2018, 39(6):864-870.
- [5] Frederiksen ME, Vazquez-Prada Baillet M, Jensen PT, *et al.* Conization and healthcare use: A population-based register study [J]. *Eur J Cancer Prev*, 2019, 28(2):124-130.
- [6] 王登凤, 石宇, 张国楠, 等. 393 例 I B1 ~ II A2 期宫颈癌患者的临床病理与预后分析[J]. *肿瘤预防与治疗*, 2017, 31(4):18-24.
- [7] Kim G, Taye J, Yu K, *et al.* HPV E6/E7, hTERT, and Ki67 mRNA RT-qPCR assay for detecting high-grade cervical lesion with microscope slides [J]. *Anal Cell Pathol (Amst)*, 2019, 2019:9365654.
- [8] Ye J, Cheng XD, Cheng B, *et al.* MiRNA detection in cervical exfoliated cells for missed high-grade lesions in women with LSIL/CIN1 diagnosis after colposcopy-guided biopsy[J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1):112.
- [9] Lili E, Chatzistamatiou K, Kalpaktsidou-Vakiani A, *et al.* Low recurrence rate of high-grade cervical intraepithelial neoplasia after successful excision and routine colposcopy during follow-up [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(4):e9719.
- [10] 孔蕊, 姚群, 吴晓博, 等. 高危型人乳头状瘤病毒感染类型及载量与子宫颈前病变严重程度及病变范围的相关性[J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2020, 14(5):376-379.
- [11] Koyanagi Y, Kubo C, Nagata S, *et al.* Detection of pagetoid urothelial intraepithelial neoplasia extending to the vagina by cervical screening cytology: A case report with renewed immunohistochemical summary [J]. *Diagn Pathol*, 2019, 14(1):9.
- [12] Kawai S, Fujii T, Kukimoto I, *et al.* Identification of miRNAs in cervical mucus as a novel diagnostic marker for cervical neoplasia [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):7070.
- [13] Zhao YQ, Chang JJ, 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, 15:485.
- [14] Spinillo A, Gardella B, Iacobone AD, *et al.* Multiple papillomavirus infection and size of colposcopic lesions among women with cervical intraepithelial neoplasia [J]. *J Low Genit Tract Dis*, 2016, 20(1):22-25.
- [15] Adcock R, Cuzick J, Hunt WC, *et al.* New Mexico HPV Pap Registry Steering Committee. Role of HPV Genotype, multiple infections, and viral load on the risk of high-grade cervical neoplasia [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2019, 28(11):1816-1824.
- [16] 王明宇, 程广艳, 张雯雯, 等. 宫颈锥切术后病变残留的危险因素分析[J]. *肿瘤预防与治疗*, 2020, 33(5):423-427.
- [17] Hurtado-Roca Y, Becerra-Chauca N, Malca M. Efficacy and safety of cryotherapy, cold cone or thermocoagulation compared to LEEP as a therapy for cervical intraepithelial neoplasia: Systematic review [J]. *Rev Saude Publica*, 2020, 54:27.
- [18] Wilson E, Janssens S, Ng D, *et al.* Trainee performance in loop electrosurgical excision procedure (LEEP) after simulation training [J]. *J Low Genit Tract Dis*, 2019, 23(1):28-32.
- [19] Cho GJ, Ouh YT, Kim L Y, *et al.* Cerclage is associated with the increased risk of preterm birth in women who had cervical conization [J]. *BMC Pregn Childbirth*, 2018, 18(1):277.
- [20] Papalia N, Rohla A, Tang S, *et al.* Defining the short-term disease recurrence after loop electrosurgical excision procedure (LEEP) [J]. *BMC Womens Health*, 2020, 20(1):34.