

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2023.11.005

❖ 聚焦超声消融研究专题 ❖

专家简介



周洪贵

周洪贵, 妇产科教授, 硕士生导师, 川北医学院附属医院副院长, 川北医学院护理学院副院长(主持工作), 四川省卫生健康委学术技术带头人。担任中国医师协会微无创分会专委会常委, 中国医师协会妇产科医师分会委员, 中华医学会儿科学分会第九届委员会委员, 中国超声医学工程学会超声生物效益专业委员会常委, 四川省医学会优生优育专委会候任主任委员, 四川省医学会妇产科专委会副主任委员, 四川省抗癌协会妇科肿瘤专委会副主任委员, 南充市妇产科质量控制中心主任委员, 南充市医学会妇产科专委会主任委员; 《中国计划生育和妇产科》《川北医学院学报》《四川医学》等杂志编委或审稿专家。

主要研究领域: 妇科肿瘤及内分泌。妇科肿瘤的诊治方面, 对微无创技术在子宫肌瘤、子宫腺肌病及宫颈疾病的临床应用进行了系列研究, 研究成果发表在《International Federation of Gynecology and Obstetrics》《International journal of hyperthermia》《The Journal of Minimally Invasive Gynecology》《现代妇产科进展》等国内外期刊。主持或参与国家级及省部级课题 10 余项, 获科技成果奖 4 项, 发表论著 80 余篇, 副主编教材 1 部, 参编教材 1 部, 参编专著 3 部。本期聚焦超声消融专题栏目组稿专家。

聚焦超声治疗在外阴硬化性苔藓及宫颈鳞状上皮内病变中的应用现状

杨雨露¹, 瞿大成², 刘玉娟², 张苗², 王文平², 廖萍², 周洪贵²

(1. 川北医学院; 2. 川北医学院附属医院妇产科, 四川 南充 637000)

【摘要】 聚焦超声治疗作为一种新兴、无创的治疗方式, 近年来发展较快, 已广泛应用于妇科良性疾病。聚焦超声作为治疗外阴硬化性苔藓的首选物理治疗方式, 其安全性及有效性已经得到证实。近年来, 聚焦超声逐渐应用于宫颈鳞状上皮内病变的治疗中, 对于宫颈低级别鳞状上皮病变的治疗已取得较好的疗效。目前聚焦超声治疗宫颈高级别鳞状上皮内病变也有报道, 尽管相关研究较少, 但其有效性同宫颈锥切一致。与其他有创性治疗相比, 聚焦超声对于宫颈的影响最小, 不增加妊娠的相关并发症。本文将对聚焦超声在外阴硬化性苔藓及宫颈鳞状上皮内病变中的应用进行综述。

【关键词】 聚焦超声; 外阴硬化性苔藓; 宫颈鳞状上皮内病变

【中图分类号】 R711.72 **【文献标志码】** A

1 聚焦超声在外阴硬化性苔藓的治疗作用

外阴硬化性苔藓是一种以反复发作的瘙痒、炎症为特征的皮肤疾病, 主要累积大阴唇、阴唇间沟、阴蒂包皮以及阴唇后联合处, 多出现“瘙痒-搔抓”循环, 典型损害为病灶处皮肤变薄、色素减退呈白色、粉白色丘疹或斑块^[1]。其主要症状表现为外阴的反复瘙痒、疼痛、阴唇萎缩、畸变等, 部分患者会出现病情进展, 甚至癌变。一项来自荷兰的队列研究^[2]表明, 外阴苔藓类疾病从 1991 年至 2011 年的发病率呈升高趋势, 从 7.4/10 万到 14.6/10 万, 且合并

外阴上皮内肿瘤的患者癌变率达到 6.7%。治疗外阴硬化性苔藓的主要目的是缓解患者症状、延缓病变进展。聚焦超声治疗是将超声波聚焦后利用其良好的定位性、组织穿透性和能量沉积性对局部皮肤病变进行治疗。聚焦超声将能量聚焦在距离探头 4 mm 的真皮层, 其主要原理为: (1) 通过热效应、空化效应等直接杀灭生物组织; (2) 促进正常细胞增殖, 新生血管形成及组织修复再生; (3) 恢复正常结构及功能, 提高局部免疫力, 减少再感染及复发。聚焦超声治疗通过损伤病变组织内的血管以及神经末梢, 从而促进局部微循环形成、修复再生真皮内微小

血管。改善局部组织生长微环境,使得病灶处神经末梢的营养状况得到提升,治疗后外阴病变处皮肤能够逐渐恢复正常色泽、弹性,瘙痒症状基本消失或者明显好转^[3]。有研究^[4]表明,聚焦超声能通过降低外阴皮肤中低氧诱导因子 1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α)、血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 及突变型 P53 蛋白 (mutant type protein 53, mt p53) 的表达,减慢细胞增殖,能够有效缓解症状。吴艺佳^[5]的研究也证实聚焦超声治疗后表皮生长因子受体 (epithelial growth factor receptor, EGFR)、细胞周期蛋白 D1 (cyclin D1) 和细胞周期依赖性激酶 (cyclin dependent kinase, CDK) 的表达降低,能够延缓患者病情进展。在外阴硬化性苔藓大鼠模型上的研究^[6]比较了大鼠聚焦超声治疗后病灶处 notch1 和 c-fos 蛋白表达,结果表明上述蛋白表达降低、同时转化生长因子- β 3 (transforming growth factor- β 3, TGF- β 3) 蛋白的表达升高。这些蛋白的表达变化通过抑制大鼠病灶皮肤真皮组织纤维化,阻止病变进展。郑越等^[7]的荟萃分析结果显示聚焦超声治疗无论是与药物治疗有效性相比较 (94.5% vs. 73.3%), 还是与微波治疗有效性相比较 (95.5% vs. 85.6%), 均表现出了更好的治疗效果。聚焦超声治疗后患者症状明显改善,并且短期复发率低。另一项聚焦超声与传统方法 (其他物理治疗与药物) 治疗外阴病变的 Meta 分析^[8]表明,聚焦超声治疗外阴硬化性苔藓的疗效与传统方法相当,但复发率低于传统方法。侯亚楠^[9]对比了聚焦超声与点阵 CO₂ 激光治疗外阴硬化性苔藓的疗效:聚焦超声治疗和点阵 CO₂ 激光治疗后短期瘙痒及生活质量方面均有明显改善,两组疗效无明显差异,聚焦超声治疗在改善外阴皮肤颜色方面优于点阵激光。袁利等^[10]的研究表明聚焦超声术后患者外阴病变范围可见明显缩小。聚焦超声作为目前治疗外阴苔藓样病变的首选物理治疗方式,短期疗效好,但其远期疗效暂无报道。

2 聚焦超声在宫颈鳞状上皮内病变的治疗作用

宫颈鳞状上皮内病变 (squamous intraepithelial lesion, SIL), 按病理类型分为宫颈低级别鳞状上皮内病变 (low-grade squamous intraepithelial lesion, LSIL) 及宫颈高级别鳞状上皮内病变 (high-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL)。SIL 与多种因素相关,包括:宫颈人乳头瘤病毒持续性感染 (human papilloma virus, HPV)、性生活过早 (<16 岁)、吸烟、性传播疾病、多个性伴侣、经济状况底下、长期

口服免疫抑制药物等因素^[11]。宫颈癌的发生发展可通过 SIL 的连续过程反应出来。及时干预 SIL 是预防宫颈浸润癌的有效措施。2012 年,新的异常宫颈筛查试验和癌症前体管理共识指南^[12]指出:对于罹患宫颈鳞状上皮病变的年轻女性应当减少其侵入性操作。聚焦超声的优势在于能够不破坏宫颈结构与功能,同时其非侵入性可以作为此类患者治疗的有效选择。

2.1 宫颈低级别鳞状上皮内病变

目前的研究已知高危型 HPV 持续性感染是 LSIL 进展为 HSIL 甚至宫颈癌的必备条件,也有研究^[13]表明宫颈 LSIL 病变逆转率与高危型 HPV 清除率一致,因此在宫颈 LSIL 的治疗中,消除 HPV 是关键。

HPV 可以通过自身免疫力清除,在 LSIL 病变中,HPV 感染在第 6、12、24 月的自然转归率^[13]分别为:24.3%、48.7%、70.1%。叶甜甜^[14]将 120 例 LSIL 患者,随机分为干扰素组、药物组 (植酸酮)、聚焦超声组、聚焦超声组联合药物组,在经过 3、6 个月的观察后得知:术后 3 个月患者病变转归率为联合组 (73.3%) > 超声组 (64.3%) > 药物组 (28.6%) > 对照组 (23.3%), 术后 6 个月病变转归率为联合组 (96.7%) > 超声组 (71.4%) > 药物组 (67.9%) > 对照组 (30%)。一项聚焦超声与传统激光治疗的随机对照研究^[15]表明,术后 6 个月聚焦超声治疗与激光治疗 LSIL 后病理转归 (97.3% vs. 96.6%) 及 HPV 高危亚型清除率 (66.7% vs. 74.1%) 相当,且不良反应更轻,阴道流血及流液量更少。王文平^[16]进行了一项聚焦超声治疗 LSIL 与自然转归比较的前瞻性队列研究,聚焦超声治疗 LSIL 术后 6 个月的病变消退率为 89.5%, 高危型 HPV 转阴率为 75.6%, 与之相对应的自然病程组病变消退率为 56.4%, 高危型 HPV 转阴率为 25.6%。Zeng 等^[17]的一项单臂研究表明聚焦超声治疗 LSIL 在术后 3~6 个月的 HPV 转阴率为 70.5%, 术后 6~12 个月的 HPV 转阴率达到 79.5%。术后 3~6 个月 LSIL 的有效率为 96.8% (121/125), 病变完全消除率为 95.2% (119/125)。董旭^[18]分析了聚焦超声与宫颈环形电切除术 (loop electrosurgical excision procedure, LEEP) 治疗 LSIL 的真实世界研究,聚焦超声与 LEEP 术后 3~6 个月 HPV 转阴率 (72.9% vs. 71.4%)、术后 6~12 个月 HPV 转阴率 (78.8% vs. 74.4%) 无明显差异。聚焦超声治疗 LSIL 后明显提高病变消退率及高危型 HPV 转阴率。

2.2 宫颈高级别鳞状上皮内病变

宫颈高级别鳞状上皮内病变包括宫颈鳞状上皮

内瘤变 (cervical intraepithelial neoplasia, CIN) II 级和 CIN III 级^[19]。宫颈高级别上皮内病变的治疗方式主要为宫颈切除术及消融治疗,常见的消融治疗方法包括:冷冻治疗、激光治疗和电凝治疗。根据美国阴道镜及宫颈病理协会 (American society for colposcopy and cervical pathology, ASCCP)、加拿大、欧洲、德国、荷兰和中国等多国的宫颈癌前病变指南^[20-24],根据地区差异,治疗有所不同,但以上指南均不推荐全子宫切除作为宫颈高级别鳞状上皮内病变的治疗首选。在发达地区宫颈切除术在治疗宫颈高级别上皮内病变方面优先于消融治疗。但宫颈切除术后可能出现宫颈重度粘连^[25]、瘢痕化等并发症,可能影响后续生育能力及妊娠结局。Xiang 等^[26]对 1 359 例 LEEP 患者进行了随访,发现术后有 6% (82/1359) 患者出现不同的并发症:如术后流血、慢性盆腔疼痛、宫颈息肉、宫颈粘连和深静脉血栓等。对于有生育要求年轻女性,或者因心理及社会因素不愿意行宫颈切除术的 HSIL 患者,也有学者用聚焦超声进行了探索性治疗,并取得了较好的疗效。聚焦超声技术的优势在于与宫颈锥切相比其对生育的影响更小,其作为一项非侵入性操作,能够减少对宫颈的损伤,从而降低因宫颈因素所导致的早产率^[27]。

董旭^[18]分析了聚焦超声与 LEEP 治疗 HSIL 的真实世界研究,聚焦超声及 LEEP 治疗 HSIL 术后 3~6 个月、6~12 个月病理转归及 HPV 转阴率无明显差异。聚焦超声与 LEEP 术后 3~6 个月 HSIL 的病理转归率分别为 97.8%、96.4%,术后 6~12 个月 HSIL 的病理转归率分别为 90.5%、94.5%。聚焦超声与 LEEP 术后 3~6 个月 HPV 转阴率分别为 80.4%、87.1%;术后 6~12 个月 HPV 转阴率分别为 81.0%、83.5%。Liu 等^[28]开展了一项单中心的前瞻性单臂研究,聚焦超声治疗 HSIL 术后 7 个月的治愈率为 82.8% (24/29),术后 12 个月治愈率可达到 96.6% (28/29),HPV 转阴率在治疗后 6 个月达 72.4% (21/29),并且没有严重并发症的发生。Zeng 等^[17]进行的聚焦超声治疗 HSIL 的单臂研究,术后无严重并发症的发生。术后 3~6 个月的 HSIL 的有效率为 96.6% (28/29),完全清除率为 89.7% (26/29),术后 3~6 个月 HPV 转阴率为 78.6% (22/28),术后 6~12 个月 HPV 转阴率 85.7% (24/28)。聚焦超声治疗后宫颈局部内质网氨基肽酶 1 (endoplasmic reticulum aminopeptidase 1, ERAP1) 表达升高,免疫球蛋白 A (immunoglobulin A, IgA) 和白细胞介素-10 (interleukin, IL-10) 降低。颀佳等^[29]比较了聚焦超声与 LEEP 治疗 HSIL 病变患者宫颈局

部微环境的影响,聚焦超声组 70 例,LEEP 组 70 例,术后 6 个月聚焦超声组 HPV 转阴率为 80.0%,LEEP 组 HPV 转阴率为 72.9%。尽管两组 HPV 转阴率并无差异,但聚焦超声治疗组阴道出血时间、阴道排液时间和宫颈创面愈合时间均短于 LEEP 组,并且阴道出血量、阴道排液量明显少于 LEEP 组。聚焦超声治疗后宫颈局部微环境指标 IL-2 和干扰素 γ (interferon, IFN- γ) 高于 LEEP 组,IL-4 水平低于 LEEP 组。王文平等^[16,30]报道聚焦超声治疗宫颈病变后可以重塑宫颈局部阴道微生态,及改善宫颈局部阴道的免疫状态,尽管发挥效应的机制不清楚,但治疗后抑制了 2 型辅助性 T 细胞 (T helper type 1, Th2) 细胞因子 IL-5、IL-6 的产生,使局部的免疫状态向 1 型辅助性 T 细胞 (T helper type 1, Th1) 偏移,刺激局部免疫。尽管聚焦超声治疗 HSIL 的报道较少,但均表现出了很好的有效性和安全性,没有严重并发症的发生,但没有长期随访的数据。同时聚焦超声治疗宫颈病变后宫颈局部免疫有改变,这可能是 HPV 转阴和病变转阴有效的免疫因素,但目前并没有深入的研究报道。

2.3 聚焦超声治疗宫颈鳞状上皮内病变后对妊娠的影响

随着生育年龄的增加,有生育要求的宫颈疾病患者逐渐增多。不同治疗后的宫颈长度、宫颈弹性也有一定差异,进而影响到妊娠结局。有荟萃分析^[31]表明,宫颈治疗 (切除及消融) 会增加孕中期流产风险。宫颈切除术切除部分宫颈组织后宫颈长度、宫颈弹性纤维、粘液腺受到影响导致宫颈狭窄^[32]、缩短、自发性流产、抗感染能力下降^[33]。王宁宁等^[34]对比了宫颈冷刀锥切术 (cold knife conization, CKC) 后患者的宫颈长度及体积,结果显示术后患者宫颈的长度及体积有显著差异。术前、术后 6、9、12 月宫颈长度分别为: (30.14 ± 2.25) mm、(25.38 ± 1.31) mm、(26.26 ± 1.37) mm、(26.68 ± 1.40) mm。术前及术后 6、9、12 个月宫颈体积分别为: (16.02 ± 1.71) cm³、(13.51 ± 0.10) cm³、(13.98 ± 0.11) cm³、(14.20 ± 0.11) cm³。Cha 等^[35]在一项观察性研究中发现 LEEP 术后孕妇不仅宫颈长度更短,其宫颈弹性相较于未行手术患者更差。在一项包含了 870 例患者的聚焦超声与 LEEP 和 CKC 比较的回顾性研究^[36]中,聚焦超声在治疗后对宫颈长度影响最小。同时与 LEEP、CKC 相比较,其早产率、胎膜早破及低体重儿发生率均较低。宫颈裂伤、子宫破裂、产后出血、产后感染发生率也较少出现。段洁等^[37]对 CIN I 级和 CIN II 级患者的妊娠结局做出的报道显示:宫颈聚焦超声治疗对患者妊娠结局无

明显影响。Yao 等^[38]报道了聚焦超声治疗 HSIL (CIN II 和 CIN III) 后治疗的有效性和妊娠结局,术后 6 个月 HSIL 治愈率为 73.7%, CIN II 和 CIN III 之间没有明显差异(75.6% vs. 66.7%)。随访期间未观察到 HSIL 复发,中位随访时间为 12 个月。术后 6 个月和 12 个月高危 HPV 清除率分别为 56.1% 和 75.4%。HPV 的中位清除时间为 6 个月(95% 置信区间, 5.46 ~ 6.54)。HPV16/18 的清除率高于非 HPV16/18 型(86.7% vs. 62.9%)。有生育意愿的患者的成功妊娠率和自然流产率分别为 73.9% 和 5.9%。未观察到早产、胎膜早破或低出生体重儿等围生期并发症。

2.4 聚焦超声治疗宫颈病变的适应症及禁忌症

聚焦超声作为宫颈非侵入性治疗方式,与宫颈切除术相比,无法再次取得标本送病理检查,需要严格掌握适应症及禁忌症以避免遗漏病变。适应症:满足充分的阴道镜检查,细胞学,阴道镜,病理诊断一致,子宫颈管无病变,除外子宫颈癌及腺性病变,病变面积不超过宫颈面积的 75%;禁忌症:病变延伸到颈管内;当病变覆盖宫颈表面面积 75% 以上或超过所使用治疗头的面积;鳞状交界区或任何病变上限未完全可见;宫颈管样本无法进行 CIN 分级;细胞学或阴道镜检查及组织学可疑浸润癌或腺性病变;HSIL 治疗后病变持续存在或复发^[39-40]。

3 聚焦超声消融技术的前景

聚焦超声治疗外阴硬化性苔藓已成为首选物理治疗方式^[41],其安全性及有效性已得到广泛证实,远期疗效需要进一步验证。聚焦超声治疗 LSIL 可获得很好的病变清除率和高危型 HPV 转阴率,与传统的治疗方法相比,其疗效相当,并有较少的并发症。尽管目前聚焦超声治疗 HSIL 的报道较少,但与传统的宫颈锥切术相比,其病变转阴率和高危型 HPV 转阴率可达到宫颈锥切术的疗效,且无严重并发症的报道。与传统的治疗相比,聚焦超声治疗宫颈病变后对宫颈的影响最小,不增加后续妊娠的相关并发症。但需要通过更多的前瞻性对照研究和长期随访来验证其远期疗效。

参考文献

[1] 罗毅鑫,刘洁,池诚,等. 外阴硬化性苔藓的皮肤镜特征分析[J]. 中华皮肤科杂志,2018,51(11):809-811.

[2] Bleeker MCG, Visser PJ, Overbeek LH, et al. Lichen sclerosus: incidence and risk of vulvar squamous cell carcinoma[J]. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention; a Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology, 2016, 25(8):1224-1230.

[3] 李成志,王智彪,陈文直,等. 聚焦超声治疗外阴白色病变的研究[J]. 中华妇产科杂志,2004,39(6):373-377, i001.

[4] 范艺巾,唐华均,刘瑶,等. 聚焦超声治疗对外阴低级别鳞状上皮内病变模型大鼠外阴皮肤缺氧诱导因子 1 α 、血管内皮生长因子及突变型 p53 表达的影响[J]. 中国介入影像与治疗学, 2019, 16(6):359-363.

[5] 吴艺佳. 聚焦超声治疗外阴上皮内非瘤样病变的临床机制研究[D]. 重庆:重庆医科大学,2008.

[6] 刘瑶. 聚焦超声对外阴慢性单纯性苔藓模型大鼠外阴皮肤 notch1、c-fos 及 TGF- β 3 表达的影响[D]. 重庆:重庆医科大学, 2020.

[7] 郑越,常淑芳. 聚焦超声治疗外阴上皮内非瘤样病变的系统评价[J]. 重庆医学,2022,51(21):3721-3725,3733.

[8] 郭菊芳,李幼平,李成志,等. 聚焦超声治疗外阴上皮内非瘤样病变的系统评价[J]. 中国医科大学学报,2013,42(7):631-635.

[9] 侯亚楠. 点阵式 CO2 激光与聚焦超声治疗女性外阴硬化性苔藓的疗效分析[D]. 郑州:郑州大学,2019.

[10] 袁利,丁小燕,刘婷. 聚焦超声治疗外阴色素减退性疾病的临床疗效分析[J]. 实用妇科内分泌电子杂志,2020,7(4):59-60.

[11] 谢幸,孔北华,段涛. 妇产科学[M]. 第9版. 北京:人民卫生出版社,2018.

[12] Massad LS, Einstein MH, Huh WK, et al. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors[J]. Journal of Lower Genital Tract Disease, 2013, 17(5 Suppl 1):S1-S27.

[13] 刘莹,荣晖,周艳秋,等. 轻度宫颈上皮内瘤变自然转归的前瞻性研究[J]. 中国肿瘤,2010,19(6):372-376.

[14] 叶甜甜. 植酸酮与 HIFU 治疗高危型 HPV 感染伴或不伴 CIN1 临床疗效观察[D]. 南昌:江西中医药大学,2022.

[15] 任玉香,吴凤英,蔡惠芬,等. 聚焦超声和激光加电凝治疗 HPV 高危型感染的 CIN I 疗效比较[J]. 第三军医大学学报, 2012, 34(4):350-353.

[16] 王文平. 聚焦超声治疗高危型 HPV 感染合并宫颈低级别病变的队列研究及机制探索[D]. 重庆:重庆医科大学,2022.

[17] Zeng H, Liu M, Xiao L, et al. Effectiveness and immune responses of focused ultrasound ablation for cervical intraepithelial neoplasia [J]. International Journal of Hyperthermia: the Official Journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group, 2022, 39(1):539-546.

[18] 董旭. LEEP 及聚焦超声治疗宫颈上皮内病变的真实世界研究[D]. 重庆:重庆医科大学,2022.

[19] 赵超,毕蕙,赵响,等. 子宫颈高级别上皮内病变管理的中国专家共识[J]. 中国妇产科临床杂志,2022,23(2):220-224.

[20] 王临虹,赵更力. 中国子宫颈癌综合防控指南[J]. 中国妇幼保健研究,2018,29(1):1-3.

[21] Aitken CA, Siebers AG, Matthijse SM, et al. Management and treatment of cervical intraepithelial neoplasia in the Netherlands after referral for colposcopy[J]. Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica, 2019, 98(6):737-746.

[22] Hillemanns P, Friese K, Dannecker C, et al. Prevention of cervical cancer: guideline of the DGGG and the DKG (S3 level, AWMF register number 015/0270L, December 2017) - part 1 with introduction, screening and the pathology of cervical dysplasia[J]. Ge-

- burtshilfe Und Frauenheilkunde, 2019, 79(2):148-159.
- [23] Jordan J, Martin-Hirsch P, Arbyn M, *et al.* European guidelines for clinical management of abnormal cervical cytology, Part 2 [J]. *Cytopathology*, 2009, 20(1):5-16.
- [24] Massad LS, Einstein MH, Huh WK, *et al.* 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors [J]. *Obstetrics & Gynecology*, 2013, 121(4):829-846.
- [25] Mathevet P, Chemali E, Roy M, *et al.* Long-term outcome of a randomized study comparing three techniques of conization: cold knife, laser, and LEEP [J]. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*, 2003, 106(2):214-218.
- [26] Xiang L, Li J, Yang W, *et al.* Conization using an electrosurgical knife for cervical intraepithelial neoplasia and microinvasive carcinoma [J]. *PLoS One*, 2015, 10(7):e0131790.
- [27] 陈湘漪, 孙国强, 管平, 等. 宫颈治疗方式对妊娠结局及分娩方式的影响 [J]. *重庆医学*, 2017, 46(8):1054-1056.
- [28] Liu Y, Wang W, Zhang M, *et al.* High-intensity focused ultrasound for patients with cervical intraepithelial neoplasia 2/3: a prospective one-arm study [J]. *Ultrasound in Medicine & Biology*, 2023, 49(1):375-379.
- [29] 颀佳, 王彩云, 杨秀梅, 等. 聚焦超声对宫颈高级别鳞状上皮内病变患者宫颈局部微环境的影响 [J]. *中南医学科学杂志*, 2020, 48(2):187-190.
- [30] Wang W, Liu Y, Yang Y, *et al.* Changes in vaginal microbiome after focused ultrasound treatment of high-risk human papillomavirus infection-related low-grade cervical lesions [J]. *BMC Infectious Diseases*, 2023, 23(1):3.
- [31] Kyrgiou M, Mitra A, Arbyn M, *et al.* Fertility and early pregnancy outcomes after conservative treatment for cervical intraepithelial neoplasia [J]. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2015, 2015(9):CD008478.
- [32] 吴敏霞, 何晓明, 尤志学. 子宫颈切除性手术相关子宫颈狭窄的研究进展 [J]. *中华妇产科杂志*, 2023, 58(1):74-78.
- [33] Stout M, Frey H, Tuuli M, *et al.* Loop electrosurgical excision procedure and risk of vaginal infections during pregnancy: an observational study [J]. *BJOG: an International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 2015, 122(4):545-551.
- [34] 王宁宁, 林毅. 宫颈冷刀锥切术后宫颈再生情况分析 [J]. *中国基层医药*, 2022, 29(2):291-293.
- [35] Cha HH, Seong WJ, Kim HM, *et al.* Midtrimester cervical elastography in pregnant women with a history of loop electrosurgical excision procedure (LEEP) [J]. *Scientific Reports*, 2022, 12:9191.
- [36] 徐燕, 朱丽芳, 王丹, 等. 宫颈病变治疗方案对妇女妊娠结局及分娩方式影响 [J]. *中国计划生育学杂志*, 2020, 28(7):1108-1113.
- [37] 段洁, 阳艳, 孙冬岩, 等. 聚焦超声治疗对宫颈上皮内瘤变 I-II 级患者妊娠结局的影响 [J]. *武汉大学学报 (医学版)*, 2013, 34(3):457-459.
- [38] Yao Y, Wang W, Liu Y, *et al.* Efficacy and pregnancy outcomes of focused ultrasound for cervical high-grade squamous intraepithelial lesions [J]. *International Journal of Hyperthermia: the Official Journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group*, 2023, 40(1):2250936.
- [39] Li CZ, Wang ZB, Yang X, *et al.* Feasibility of focused ultrasound therapy for recurrent cervicitis with high-risk human papillomavirus infection [J]. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 2009, 34(5):590-594.
- [40] Fu Z, Fan Y, Wu C, *et al.* Clinical efficacy and mechanism for focused ultrasound (FUS) in the management of cervical intraepithelial neoplasia 1 (CIN1) [J]. *International Journal of Hyperthermia: the Official Journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group*, 2020, 37(1):339-345.
- [41] 中国医疗保健国际交流促进会儿医疗保健分会外阴阴道疾病项目专家委员会. 女性外阴硬化性苔藓临床诊治专家共识 (2021 年版) [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2021, 37(1):70-74.

(收稿日期:2023-06-20

修回日期:2023-07-17)