宫颈锥切术后病理因素预测病变残留的价值探讨

郑小冬　杨　洁　胡仙清　陈晶晶　叶　艳　潘嘉佳

摘　要　目的　探讨宫颈锥切术后病理因素预测病变残留的价值,为宫颈锥切术后进一步处理提供临床参考。**方法**　选择 2016 年 4 月 ~2017 年 12 月因宫颈上皮内瘤变及微小浸润癌行初治宫颈锥切术,术后补充行二次手术患者共 97 例进入研究。根据二次手术术后病理结果分为残留组和无残留组,对两组临床和病理资料(包括切缘情况、腺体累及情况及首次术后病理结果比较情况)进行单因素分析,进一步将 $P<0.1$ 的各因素进行多因素二元 *Logistic* 回归分析。**结果**　单因素分析结果:两组年龄比较差异无统计学意义($t=-0.042$,$P>0.05$);孕次 ≥3 病例病变残留率 31.88%(22/692),低于孕次 <3 次病例病变残留率 50.00%(14/28),但差异无统计学意义($\chi^2=2.801$,$P=0.094$)。切缘阳性病例病变残留率 47.73%(21/44),高于切缘阴性病例残留率 28.30%(15/53),且差异有统计学意义($\chi^2=3.887$,$P=0.049$);内切缘阳性病例病变残留率 65.22%(15/23),高于切缘阴性病例病变残留率 27.27%(15/55)和其他切缘阳性病例病变残留率 31.57%(6/19),差异有统计学意义($\chi^2=10.315$,$P=0.006$);初次术后病理升级、符合及降级病例病变残留率分别为 47.36%(9/19)、43.10%(25/58)和 10.00%(2/20),差异有统计学意义($\chi^2=8.047$,$P=0.018$)。多因素分析显示:内切缘阳性、病理升级和符合者为病变残留的独立高危因素,OR 分别为 3.754(95% CI:1.352 ~10.425)和 5.395(95% CI:1.138 ~25.582),差异均有统计学意义(P 均 <0.05)。**结论**　内切缘阳性、首次术后病理升级和符合对病灶残留均具有一定的预测价值;内切缘阳性且病理符合或升级的病例高度提示存在病变残留可能,应考虑补充 2 次手术;病理降级的病例大部分无病变残留,可以选择严密随访。

关键词　宫颈锥切术　宫颈上皮内瘤变　病理因素　病灶残留　预测

中图分类号　R71　　**文献标识码**　A　　**DOI**　10.11969/j.issn.1673-548X.2019.09.031

Study on the Value of Pathological Factors in Predicting Residual Desease after Cervical Conization.

Zheng Xiaodong, Yang Jie, Hu Xianqing, et al. Department of Gynecology, Wenzhou People's Hospital, Zhejiang 325000, China

Abstract　Objective　To explore the value of pathological factors in predicting residual desease after cervical conization, and to provide clinical reference for further treatment. **Methods**　A prospective study was performed with 97 patients due to cervical biopsy diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia and microinvasive cervical cancer who were first received cervical conization, postoperative supplemented for 2 surgeries at Wenzhou People Hospital from April, 2016 to December, 2017. The patients were divided into residual group and non - residual group according to whether there was residual desease with supplementary surgical specimens. The clinical and pathological datas (including state of margin, glandular involvement and comparison of pathological results after the first operation) of the two groups were analyzed by univariate analysis, and the factors of $P<0.1$ were further analyzed by multivariate binary *Logistic* regression. **Results**　Univariate analysis showed that there was no significant difference in age between the two groups ($t=-0.042$, $P>0.05$); The residual rate of desease was 31.88% (22/692) in cases with gestational times (>3), lower than 50.00% (14/28) in cases with gestational times (≥3), but the difference was not statistically significant ($\chi^2=2.801$, $P=0.094$). The residual rate of desease in the patients with positive margin was 47.73% (21/44), higher than that of the patients with negative margin [28.30% (15/53)], with statistical significance ($\chi^2=3.887$, $P=0.049$); The risk of residual desease was 65.22% (15/23) in the patients with endocervical cone margin involvement, significantly higher than that of the patients with negative margin cases [27.27% (15/55)] and other positive margin cases 31.57% ($\chi^2=10.315$, $P=0.006$); The residual rate of pathological upgrading, conformity and degradation was 47.36% (9/19), 43.10% (25/58) and 10.00% (2/20) respectively, with statistical significance ($\chi^2=8.047$, $P=0.018$). Multivariate analysis showed that both endocervical cone margin involvement and pathological upgrading or conformity were independent risk factors for residual desease, odds ratio was 3.754 (95% CI: 1.352 - 10.425) and 5.395 (95% CI: 1.138 - 25.582) respectively, with $P<0.05$. **Conclusion**　Both endocervical cone margin involvement and pathological upgrading or conformity after the first operation might predict the occurrence of residual desease. Moreover residual desease more frequently exit in the patients with endocervical cone margin involve-

基金项目:浙江省温州市科技局计划项目(Y20160334)

作者单位:325027　温州市人民医院妇产科

通讯作者:潘嘉佳,电子信箱:188795267@qq.com

ment and pathological upgrading or conformity. Additional surgery should be considered in these cases. Most cases with pathological downgrade after the first operation have no residual desease and shoud be followed closely.

Key words Conization of cervix; Cervical intraepithelial neoplasia; Pathological factors; Residual desease; Forecasting

子宫颈癌发生率和病死率分别居女性全身恶性肿瘤的第3位和第4位[1]。宫颈浸润癌在发病前要经历较长的癌前病变阶段。近年来,宫颈癌前病变以及微小浸润癌患者诊断率不断上升,而且患者呈明显越来越年轻化趋势。宫颈锥切术作为治疗宫颈癌前病变和微小浸润癌的标准诊治手段,保留子宫功能,且能提供病变组织标本供病理学检查。宫颈锥切术后病理结果是锥切术后后续处理的一个重要依据。如何根据病理结果进行处理目前尚无共识。本研究旨在探讨病理各因素预测病灶残留的价值,为宫颈锥切术后如何根据病理结果进行进一步分层处理提供临床资料。

对象与方法

1. 研究对象:选择2016年4月~2017年12月于温州市人民医院因宫颈上皮内瘤变及微小浸润癌行初治宫颈锥切术共789例,将其中住院行二次手术,符合以下标准患者共97例进入研究。(1)入选标准:①患者术前经组织学证实的宫颈病变(高级别或持续存在的CINⅠ)及微小浸润癌;②患者于笔者医院门诊行宫颈环形电切术(loop electrosurgical excision procedure, LEEP)或者住院行普通电刀锥形切除术[2];③术后6个月内住院补充行2次手术(包括重复宫颈锥切术、全子宫切除术)。(2)排除标准:①宫颈锥切术后确诊为ⅠA1伴脉管瘤栓、ⅠA2或浸润癌;②术后半年后因复发行二次手术患者;③临床资料不完整。

2. 临床及病理资料收集:收集记录患者年龄、生育史、是否绝经;有无接触性出血或绝经后出血、宫颈细胞学结果、高危HPV检测结果及宫颈搔刮情况;初次锥切方式;初次锥切术后病理资料:切缘情况、是否累及腺体、病理诊断和活检病理比较情况;再次手术方式及术后病理情况等。

3. 诊断标准:(1)切缘阳性[3]:宫颈锥切标本边缘,可见病变或距离病变与切缘<lmm。切缘包括外切缘、内切缘和基底切缘。(2)残留:将术后半年内有组织学证实的CIN1~CIN3病变及浸润癌定义为残留。(3)宫颈管阳性:ECC或颈管黏膜活检出现CIN及以上病变。(4)阴道镜下宫颈活检病理与锥切术后病理结果比较判断:根据病理级别分为非CIN病变、CIN1、CIN2、CIN3、ⅠA1、ⅠA2或浸润癌、ⅠA2和浸润癌,术前术后同一级别的为符合;级别上升的为升级;级别下降的为降低;升级为ⅠA1伴脉管瘤栓、ⅠA2和浸润癌病例被剔除。

4. 手术标本送检后处理:病理科将锥切组织以所标记的点数为参照,平均分为12份,按顺时针方向分别命名为"点"至"点"。标本制片并染色后由病理科2位副主任医师以上专家仔细阅片并诊断,如两位医生有相反结论,则由第3位病理医生进一步判断。

5. 统计学方法:采用SPSS 19.0统计学软件对数据进行统计分析。计量资料进行正态性检验,正态性分布数据采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示;计量资料组间比较采用t检验。计数资料采用χ^2检验;多组两两比较无差异者合并;将$P<0.1$的各单因素进行多因素二元*Logistic*回归分析(剔除标准为$P>0.05$),以$P<0.05$为差异有统计学意义。

结　　果

1. 临床资料总体情况:因宫颈上皮内瘤变及微小浸润癌于笔者医院行初治宫颈锥切术共109例,剔除升级为ⅠA2以上6例,剔除二次手术超过6个月6例,符合标准共97例。患者年龄49.56±9.72(27~73)岁,其中≥45岁68例;绝经37例;孕次≥3次69例;产次≥2次76例;无阴道分娩史8例;无妊娠史1例;有接触性出血或绝经后出血20例;TCT结果为NILM7例,为HSIL40例;HPV阳性88例,其中HPV16阳性54例,HPV18阳性1例;首次手术行LEEP 53例,行普通电刀锥切术44例;2次手术行再次普通电刀锥切术31例,全子宫切除术66例。

2. 病理资料情况:宫颈搔刮阳性37例;首次术前CIN1级4例;CIN2级27例,CIN3级64例,微小浸润癌2例;初次术后升级19例,升级为ⅠA1期2例,均无脉管瘤栓;符合58例,降级20例,其中降级为CIN1级及以下14例;切缘阳性44例,其中内切缘阳性23例;累及腺体82例;97例患者初次术后残留36例(残留组),其中CIN1级11例,总残留率37.11%,无残留病变61例(无残留组)。

3. 临床及病理因素与病变残留的单因素分析结果:残留组平均年龄为19.61±10.28岁,非残留组平均年龄为49.52±9.46岁,差异无统计学意义($t=-0.042$, $P>0.05$)。同时比较各因素分类后比较残留率。孕次≥3次病例病变残留率31.88%(22/692),低于孕次<3次病例病变残留率50.00%(14/

28),但差异无统计学意义(χ^2 = 2.801,P = 0.094)。切缘阳性病例病变残留率 47.73%(21/44),高于切缘阴性病例残留率 28.30%(15/53),且差异有统计学意义(χ^2 = 3.887,P = 0.049);进一步分析切缘情况,发现内切缘阳性病例(内切缘阳性组)病变残留率 65.22%(15/23),高于切缘阴性病例病变残留率 27.27%(15/55)和其他切缘阳性病例病变残留率 31.57%(6/19),差异有统计学意义(χ^2 = 10.315,P = 0.006),而后两者比较差异无统计学意义(χ^2 = 0.129,P = 0.720),将后两者合并为内切缘阴性组。初次术后病理升级、符合及降级病例病变残留率分别为 47.36%(9/19)、43.10%(25/58)和 10.00%(2/20),差异有统计学意义(χ^2 = 8.047,P = 0.018),但前两者比较差异无统计学意义(χ^2 = 0.106,P = 0.745),将前两者合并(升级和符合组)与降级组进行进一步分析(表 1)。

表 1　97 例患者临床及病理因素与病变残留的单因素分析结果 [n = 97,n(%)]

因素	n	残留人数	χ^2	P	因素	n	残留人数	χ^2	P
年龄(岁)			0.323	0.570	HPV			2.316	0.128
≥45	68	24(35.29)			16、18 阳性	55	24(43.64)		
<45	29	12(41.38)			其他	42	12(28.57)		
孕次(次)			2.801	0.094	宫颈管搔刮			1.999	0.157
≥3	69	22(31.88)			阳性	37	17(45.95)		
<3	28	14(50.00)			阴性或无	60	19(31.67)		
产次(次)			0.267	0.260	首次手术方式			0.315	0.575
≥2	76	26(34.21)			LEEP	53	21(39.62)		
<2	21	10(47.62)			普通电刀	44	15(34.09)		
绝经			0.562	0.454	累及腺体			0.694	0.405
是	37	12(32.43)			是	82	29(35.37)		
否	60	24(40.00)			否	15	7(46.67)		
阴道分娩			0.165	0.685	切缘			3.887	0.049
有	89	32(35.96)			阳性	44	21(47.73)		
无	8	4(50.00)			阴性	53	15(28.30)		
症状*			1.584	0.208	内切缘			10.203	0.001
有	20	5(25.00)			阳性#	23	15(65.22)		
无	77	31(40.26)			阴性	74	21(28.38)		
TCT			0.806	0.358	病理结果比较Δ			7.936	0.005
HISL	40	17(42.50)			升级和符合	77	34(44.16)		
其他	57	19(33.33)			降级	20	2(10.00)		
TCT			0.537	0.464	二次手术方式			0.050	0.824
NILM	7	4(57.15)			全子宫切除术	66	24(36.36)		
其他	90	32(35.56)			再次锥切术	31	12(38.71)		
HPV			1.777	0.183					
阳性	88	35(39.77)							
阴性	9	1(11.11)							

* 接触性出血或绝经后出血;# 包括单纯内切缘阳性及内切缘和外切缘或基底均阳性;Δ 首次术后病理与活检病理比较;TCT. 液基超薄细胞学检查;HISL. 高度鳞状上皮内瘤变;NILM. 未见上皮内病变细胞和恶性细胞;HPV. 人乳头瘤病毒;LEEP. 环形电切术

4. 残留相关因素的 *Logistic* 多因素回归分析结果:因变量为有无病变残留,自变量分别为孕次、切缘情况、内切缘情况、首次锥切术后病理比较结果,赋值情况见表 2,进行向前逐步筛选 *Logistic* 回归,发现内切缘阳性、升级和符合为病变残留的独立高危因素,并得出回归方程:Logit $P = -2.303 + 1.323X_3 + 1.685X_4$(表 3),此最终模型,经 *Hosmer* 和 *Lemeshow* 检验后,其统计量的观测值为 3.152,P 值为 0.207,模型拟合优度较好。

表 2　各因素 *Logistic* 回归分析时赋值情况

因素	变量名	赋值说明
孕次	$X1$	孕次≥3 = 1;孕次 < 3 = 0
切缘	$X2$	阳性 = 1;阴性 = 0
内切缘*	$X3$	阳性 = 1;阴性 = 0
病理比较结果#	$X4$	升级和符合 = 1;降级 = 0
有无病变残留	Y	有 = 1;无 = 0

* 包括单纯内切缘阳性及内切缘和外切缘或基底均阳性;# 首次术后病理与活检病理比较

讨　　论

宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)是宫颈癌的癌前病变,根据细胞异型程度和病变范围可分为 1、2 和 3 级,反映了宫颈癌发生、发展的连续过程。CIN 的病理诊断级别越高,表明鳞状上皮受累越深,有研究表明,病变级别越高,其跳跃

表 3　*Logistic* 多因素逐步回归分析结果（$n=97$）

因素	回归系数	OR	95% CI	χ^2	P
内切缘阳性*	1.323	3.754	1.352～10.425	6.441	0.011
升级和符合	1.685	5.395	1.138～25.582	4.505	0.034
常量	-2.303	0.100	-	9.321	0.002

* 包括单纯内切缘阳性及内切缘和外切缘或基底均阳性病例

性、多中心生长的生物学特性越明显[4]。因此，建议对高级别 CIN 患者首先采取宫颈锥切术。美国国立综合癌症网络 2019 宫颈癌治疗指南提出 Ⅰ A1 期建议先行宫颈锥切术。

自 1815 年 Lisfranc 首次使用宫颈锥切术治疗宫颈病变以来，宫颈锥切的技术与方法不断发展，早期仅有冷刀锥切，近年来高频电波刀的 LEEP、普通电刀锥切。有研究报道宫颈锥切对 CIN 的治愈率达 87%～98%，此外，宫颈锥切也是诊断早期宫颈癌分期的重要手段。有研究报道宫颈锥切术后仍有 15% 左右的患者术后存在病变残留或复发风险[5]。宫颈锥切术后是否需要二次手术应根据患者年龄、生育要求、随诊条件、医疗资源、锥切病理结果等决定，应遵循个性化的原则并征得患者的知情同意。其中宫颈锥切术后病理结果是决定锥切术后是否需要二次手术的重要因素。探讨锥切术后病理因素对病灶残留的预测价值对于进一步分层处理具有重要临床意义。本研究对于病理因素中切缘状态、是否累及腺体及术后病理与活检病理比较情况与病灶残留的关系进行了初步探讨。

锥切术后标本切缘状况预测术后病灶残留的临床价值，国内外的各种研究很多，但结果并不统一。研究发现切缘阳性为病灶残余的独立高危因子。Bekkers 等[6]报道，60%～82% 宫颈锥切术后宫颈病变切缘呈阳性者有残存病变，而切缘呈阴性者，仅 8%～24% 有残存病变。Baloglu 等[7]研究发现，切缘阳性可以用来预测 CIN 患者术后病变残留或复发的发生。Lubrano 等[8]研究发现，切缘状态是病变残留/复发的独立危险因素（OR = 2.7，95% CI：1.5～4.7，$P=0.001$）。Kong 等[9]认为宫颈锥切术后宫颈病变切缘呈阳性，可影响患者预后，被认为是 CIN 持续或复发的危险因素。

周萍等[10]通过对 10 篇研究报道共 1620 例病例资料进行汇总，得出结论：切缘阳性的患者其病灶残留率较阴性者明显高出数倍，差异有统计学意义。然而，也有少数研究者认为锥切切缘阳性不是病灶残余或术后复发的独立危险因素，二者没有发现有直接联系。Simões 等[11]研究结果也提示，切缘阳性患者在随访过程中有 60%～80% 未发现病变。同时，也有研究发现切缘阴性并不代表宫颈中无残留病灶。Schneider 等[12]发现，75 例 CIN 锥切术后切缘阴性患者二次手术后，病灶残留率为 16%（12/75）。Hamontri 等[13]研究了 142 例 CIN 锥切后切缘阴性病例发现，术后病灶残留率为 14.7%（21/142）。另有研究者对不同切缘阳性与残留的关系也进行了研究，结果也颇有争议。Boonlikit 等[14]通过多元回归分析发现内切缘累及是残留或复发的独立危险因素，而外切缘与残留或复发的相关性无统计学意义。Reich 等[15]研究结果显示内切缘呈阳性者的宫颈病变更为隐蔽，更易被漏诊，而且术后病变残留率与宫颈病变复发率均较高，故对于宫颈内切缘呈阳性患者，临床需提高警惕。李寒松等[16]多因素 *Logistic* 回归分析结果表明，内切缘阳性是病变残留的高危因素。本研究前期回顾性研究发现内切缘阳性为病变残留的高危因素[17]。

本研究在原来研究基础上开始收集病理进行前瞻性分析，病理例数增加至 97 例，结果显示切缘阳性病例病变残留率 47.73%（21/44），高于切缘阴性病例病变残留率 28.30%（15/53），差异有统计学意义（$\chi^2=3.887$，$P=0.049$），但排除混淆因素后提示切缘阳性不是病灶残留的独立危险因素。进一步分析发现内切缘阳性病例病变残留率 65.22%（15/23），明显高于其他切缘病例病变残留率 28.38%（21/74），差异有统计学意义（$\chi^2=10.203$，$P=0.001$）。回归分析结果显示，内切缘阳性为病变残留的独立预测因素，OR = 3.754（95% CI：1.352～10.425，$P<0.05$），对病灶残留具有一定预测价值，此结果与 Boonlikit 等研究基本一致。

目前对于锥切病理与活检病理比较结果对于病灶残留的预测价值研究不多。有研究报道对于宫颈锥切术后病理结果升级的患者往往需要二次手术。本研究结果显示升级病例残留率 47.36%（9/19），符合病例残留率为 43.10%（25/58），升级和符合的残留率明显高于降级残留率 10.00%（2/20），符合和升级为病灶残留的独立危险因素，OR = 5.395（95%

CI:1.138 ~25.582,$P<0.05$),对病灶残留具有一定预测价值。

据相关文献报道,CIN 锥切术后病灶残留率差别较大,0 ~85.7% 不等,本研究切缘阳性术后残留率为 47.73% ,明显高于赖爱栾等[18]文献中显示的切缘阳性术后病灶残余率为 17.9% 。这与本研究病灶残留的定义采用有病变残留包括 CIN1 级病变有关。本研究结果显示年龄、孕产次、生育史、术前 HPV 感染类型、TCT 结果、宫颈搔刮、腺体受累、首次和二次手术方式等均与病灶残留无明显相关性,也与既往研究不尽相同。临床病理因素对病灶残留的预测价值的各研究结果并不统一,这与病灶残留的定义、入选病例的标准及研究对象数量有差异有关。

综上所述,本研究结果显示内切缘阳性且病理符合或升级的病例残留率高,因此建议补充二次手术。病理降级残留率低,仅为 10.00% ,可选择密切随访,但本研究残留病例中降级仅 2 例,仍需要后续增加更多病例的研究进一步支持。宫颈锥切术作为治疗宫颈癌前病变并保留子宫功能,锥切术后的后续处理需要寻找更多更可靠的预判因素,以助于确保理想的预后前提下,尽可能减少创伤,提高患者的生存质量,避免二次过度治疗。

参考文献

1 Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, *et al*. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012[J]. Int J Cancer, 2015,136(5):E359 - E386

2 杨慧娟, 张玉勤, 唐美琴, 等. 应用普通电刀的宫颈锥切术诊治宫颈上皮内瘤变和微小浸润癌的临床观察[J]. 中国癌症杂志, 2006, 16(11): 922 - 925

3 Costa S, De Nuzzo M, Fanny E, *et al*. Disease persistence in patient with cervical intraepithelial neoplasia undergoing electrosurgical conization[J]. Gynecal Oncol, 2002, 85(1):119 - 124

4 Kim HJ, Kim KR, Mok JE, *et al*. Pathologic risk factors for predicting residual disease in subsequent hysterectomy following LEEP conization[J]. Gynecol Oncol, 2007, 105(2):434 - 438

5 Kocken M, Helmerhorst TJ, Berkhof J, *et al*. Risk of recurrent high - grade cervical intraepithelial neoplasia after successful treatment: a long - term multi - cohort study[J]. Lancet Oncol,2011, 12(5):441 - 450

6 Bekkers RL, Keyser KG, Bulten J, *et al*. The value of loop electrosurgical conization in the treatment of stage IA1 microinvasive carcinoma of the uterine cervix[J]. Int J Gynecol Cancer,2002, 12(5): 485 - 489

7 Baloglu A, Uysal D, Bezircioglu I, *et al*. Residual and recurrent disease rates following LEEP treatment in high - grade cervical intraepithelial lesions[J]. Arch Gynecol Obstet, 2010, 282(1):69 - 73

8 Lubrano A, Medina N, Benito V, *et al*. Follow - up after LLETZ: a study of 682 cases of CIN 2 - CIN 3 in a single institution[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2012, 161(1):71 - 74

9 Kong TW, Son JH, Chang SJ, *et al*. Value of endocervical margin and high - risk human papillomavirus status after conization for high - grade cervical intraepithelial neoplasia, adenocarcinoma in situ, and microinvasive carcinoma of the uterine cervix[J]. Gynecol Oncol, 2014,135(3):468 - 473

10 周萍, 王沂峰. 宫颈上皮内瘤变锥切术后残留或复发相关因素 Meta 分析[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2014,30(7):546 - 552

11 Simões RB, Campaner AB. Post - cervical conization outcomes in patients with high - grade intraepithelial lesions[J]. APMIS, 2013,121(12):1153 - 1161

12 Schneider P, von Orelli S, Roos M, *et al*. The value of endocervical curettage after conization for cervical intraepithelial neoplasia[J]. Ann Diagn Pathol,2012,16:245 - 249

13 Hamontri S, Israngura N, Rochanawutanon M, *et al*. Predictive factors for residual disease in the uterine cervix after large loop excision of the transformation zone in patients wim cervical intraepithelial neoplasia III[J]. J Med Assoc Tha,2010,93(Suppl 2):S74 - 80

14 Boonlikit S, Junghuttakarnsatit P, Asavapiriyanont S. Treatment failure following large loop excision of the transformation zone for the treatment of cervical intraepithelial neoplasia at Rajavithi Hospital[J]. J Med Assoc Thai,2008,91(1):31 - 36

15 Reich O, Lahousen M, Pickel H, *et al*. Cervical intra - epithelial neoplasia Ⅲ: long - term follow - up after cold - knife conization with involved margins[J]. Obstet Gynecol, 2002, 99(2): 193 - 196

16 李寒松,魏凤华,申桂华,等.宫颈上皮内瘤变Ⅲ级锥切术后病变残留相关因素分析[J].中国医刊,2010,45(6): 39 - 42

17 潘嘉佳,郑小冬,杨洁,等. 宫颈锥切术后切缘与病变残留的关系[J].中国妇幼保健,2017,32(7):1446 - 1449

18 赖爱鸾.宫颈锥切术后切缘呈阳性的临床处理建议[J]. 中华妇幼临床医学杂志:电子版,2016,12(1):20 - 23

(收稿日期:2018 - 11 - 19)
(修回日期:2018 - 12 - 26)

(上接第 136 页)

11 Zussman B, Weiner GM, Ducruet AI. Intraventricular nimodipine for aneurysmal subarachnoid hemorrhage: results of the NEWTON phase 1/2a study[J]. Neurosurgery,2017,81(1):N3 - N4

12 Phan K, Moore JM, Griessenau CJ. Aspirin and risk of subarachnoid hemorrhage: systematic review and Meta - analysis[J]. Stroke,2017, 48(5):1210 - 1217

13 Song JP, Ni W, Gu YX, *et al*. Epidemiological features of nontraumatic spontaneous subarachnoid hemorrhage in China: a nationwide hospital - based multicenter study[J]. Chinese Med J,2017,130(7): 776 - 781

14 Katan M, Fluri F, Morgenthaler NG, *et al*. Copeptin: a novel, independent prognostic marker in patients with ischemic stroke[J]. Ann Neurol, 2009,66(6): 799 - 808

15 Zhang JL, Yin CH, Zhang Y, *et al*. Plasma copeptin and long - term outcomes in acute ischemic stroke[J]. Acta Neurol Scand, 2013, 128(6):372 - 380

16 Dong XQ, Huang M, Yang SB, *et al*. Copeptin is associated with mortality in patients with traumatic brain injury[J]. J Trauma, 2011, 71(5): 1194 - 1198

17 Zissimopoulos A, Vogiatzaki T, Babatsikou F, *et al*. The role of copeptin in patients with subarachnoid hemorrhage[J]. Hellenic J Nuclear Med, 2015,18(9):150

(收稿日期:2018 - 12 - 10)
(修回日期:2018 - 12 - 19)