·临床研究·

经皮雌激素不同预处理方法提高绝经后女性阴道镜检查精准性的研究

熊娜群，漆洁，徐亚男，汪期明，周城波，房丽娜，许倩，陈良

【摘要】目的　探讨经皮雌激素（雌二醇凝胶）不同预处理方法提高绝经后女性阴道镜检查精准性的差异。**方法**　收集 2022 年 1 月至 2024 年 10 月宁波大学附属妇女儿童医院收治的绝经≥2 年拟行阴道镜检查患者，按绝经时间分为 2 ～ 8 年组（A 组）及＞ 8 年组（B 组）。根据不同剂量雌二醇凝胶预处理方法分为 A1、A2 及 A3 组，B1、B2 及 B3 组，再转诊阴道镜检查。A1 及 B1 组：每次予 1 cm 药柱（雌二醇凝胶圆柱体长度，约含 0.19 mg 17-β雌二醇），1 次/周；A2 及 B2 组：每次予 2 cm 药柱（约含 0.38 mg 17-β雌二醇），1 次/周；A3 及 B3 组：每次予 1 cm 药柱，1 次/2 周；均于晚上沐浴后涂于腹股沟皮肤。同期另取符合绝经年限未预处理的阴道镜检查女性患者设为对照组（A0 及 B0 组）。分析 8 组碘染满意率、阴道镜诊断与病理诊断符合率和药物不良反应等情况。**结果**　最终入组患者 480 例，8 组各 60 例。阴道镜碘染满意率及低级别鳞状上皮内病变诊断准确率 A1 ～ A3 组均明显高于 A0 组，B1 ～ B3 组均明显高于 B0 组（均 $P < 0.05$）。A0 ～ A3 组、B0 ～ B3 组高级别鳞状上皮内病变（HSIL）准确率差异均无统计学意义（均 $P > 0.05$）。除由宫颈管搔刮术诊断子宫颈 HSIL 例数外，6 组预处理组子宫颈/阴道 HSIL 诊断符合率均高于对照组，不符合病例均为病理升级，未见降级。6 组预处理组药物不良反应发生率差异无统计学意义（$P > 0.05$）。**结论**　绝经后女性阴道镜检查前使用小剂量雌二醇凝胶预处理，有助于提高子宫颈/阴道病变检出率。

【关键词】　绝经妇女；阴道镜检查；雌激素

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2025.07.009

【中图分类号】　R711　**【文献标志码】**　A　**【文章编号】**　1671-0800(2025)07-0695-04

子宫颈筛查是发现癌前病变和早期癌的有效方法[1]，且三阶梯流程“液基薄层细胞学/人乳头瘤病毒（HPV）检查-阴道镜检查-组织病理学”同样适用绝经后女性。绝经后女性因雌激素水平低会引起生殖道萎缩等生理性改变，致阴道镜检查存在易出血、图像不典型及诊断准确性下降等问题。雌激素预处理是提高绝经后女性阴道镜检查质量的重要措施。当雌激素不是应用禁忌证时，绝经后期无症状阴道萎缩患者，推荐阴道内局部使用 2 ～ 4 周雌激素预处理，即可显著改善阴道镜检查质量，以充分评估是否存在子宫颈病变[2]。经阴道局部使用雌激素制剂如乳膏制剂，存在可控性不强，潜在使用不足或过量，无法计算实际药物利用度[3]。本研究拟分析经皮雌激素（雌二醇凝胶）不同预处理方法提高绝经后女性阴道镜检查精准性的差异，现报道如下。

基金项目：　浙江省医药卫生科技计划项目（2022KY1164）

作者单位：　315010 宁波，宁波大学附属妇女儿童医院

通信作者：　陈良，Email：nbDrchl@163.com

1　资料与方法

1.1　一般资料　收集 2022 年 1 月至 2024 年 10 月宁波大学附属妇女儿童医院收治的绝经≥2 年拟行阴道镜检查患者，纳入标准：（1）自然绝经，绝经时间≥24 个月；（2）未有宫颈锥切术及全子宫切除术史；（3）经评估有雌激素低引起生殖道黏膜萎缩性改变；（4）阴道镜检查指征明确：宫颈细胞学检查示非典型鳞状细胞（ASC-US）伴高危型 HPV 阳性、低级别鳞状上皮内病变（low-grade squamous intraepithelial lesion，LISL）及以上者；HPV 16 或 18 型阳性者；同一型别高危 HPV 持续阳性 6 个月以上，免疫组化标记物 P16 和 Ki67 阳性者。排除标准：（1）存在雌激素应用禁忌证者；（2）合并诊断未明确的生殖道异常出血者；（3）B 超检查提示子宫内膜厚度≥4 mm 或子宫肌瘤直径≥3 cm[4]；（4）确诊或可疑乳腺癌者；（5）确诊或可疑患雌激素依赖疾病者，如子宫内膜癌、卵巢颗粒细胞瘤等；（6）有活动性或既往有确诊的深静脉血栓/动脉血栓性疾病者；（7）存在严重心、

肝及肾疾病，卟啉病及肥胖者；(8)宫颈腺上皮细胞异常者，如非典型腺细胞（atypical glandular cell，AGC）、原位腺癌（adenocarcioma in situ，AIS）；(9)肉眼可见的子宫颈癌者；(10)入组前3个月内曾接受激素治疗者。本研究获得宁波大学附属妇女儿童医院医学伦理委员会批准，患者及家属均知情并签署知情同意书。

1.2 分组及预处理 按绝经时间分为2～8年组（A组）及＞8年组（B组）。根据不同剂量雌二醇凝胶（健民集团叶开泰国药有限公司，国药准字：H20051153，规格：40 g∶24 mg）预处理方法分为A1、A2及A3组，B1、B2及B3组，再转诊阴道镜检查。A1及B1组：每次予1 cm药柱（雌二醇凝胶圆柱体长度，约含0.19 mg 17-β雌二醇）[5]，1次/周；A2及B2组：每次予2 cm药柱（约含0.38 mg 17-β雌二醇），1次/周；A3及B3组：每次予1 cm药柱，1次/2周；均于晚上沐浴后涂于腹股沟皮肤。同期另取符合绝经年限未预处理的阴道镜检查女性患者设为对照组（A0及B0组）。

1.3 阴道镜检查 阴道镜为德国莱斯康光电一体阴道镜，操作步骤：患者取膀胱截石位，观察外阴、肛周区域是否有异常，置入窥阴器，再观察阴道、子宫颈全貌，依次使用0.9%氯化钠注射液、3%～5%醋酸溶液（1 min）及卢戈碘溶液（可选步骤）。先检查子宫颈及阴道，全方位识别鳞-柱交接部以及转化区类型，确定阴道镜检查是否充分，进行充分性评估；识别和评估，在可疑病变区域进行2～4点定位活检，按需行子宫颈管搔刮术（endo cervical curettage，ECC）。按照2011年国际子宫颈病理与阴道镜联盟（IFCPC）阴道镜术语进行评价，记录阴道镜检查是否充分，转化区类型（1、2、3型），醋酸实验和碘染情况；阴道镜拟诊，进一步处理，同时写明阴道镜检查后注意事项。

子宫颈/阴道低级别鳞状上皮内病变（low-grade squamous intraepithelial lesion，LSIL）阴道镜诊断准确率为活检为子宫颈/阴道LSIL患者中阴道镜诊断LSIL比例，子宫颈/阴道高级别鳞状上皮内病变（high-grade squamous intraepithelial lesion，HSIL）阴道镜诊断准确率同理。阴道镜诊断和活检病理诊断一致为符合，活检病理诊断级别高于阴道镜诊断为升级，活检病理诊断级别低于阴道镜诊断为降级。

1.4 观察指标 (1)比较阴道镜检查前各组细胞学、HPV及免疫组化检查结果。细胞学结果分为未见上皮内病变细胞或恶性细胞（negative for intraepithelial lesion or malignancy，NILM）、无明确诊断意义的非典型鳞状细胞（atypical squamous cell of undetermined significance，ASCUS）、LSIL、非典型鳞状细胞-不除外高级别鳞状上皮内病变（atypical squamous cells-cannot exclude HSIL，ASC-H）、HSIL；免疫组化为P16 Ki67阳性；HPV结果分为16型阳性、18型阳性、非16/18型阳性及HPV阴性。(2)分析各组碘染实验满意率、阴道镜诊断与病理诊断符合率。(3)观察各组不良反应情况，包括阴道出血、乳房胀痛及下腹不适等。

1.5 统计方法 数据采用SPSS 26.0进行分析，计量资料采用均数±标准差表示，采用t检验；计数资料比较采用χ^2检验。$P<0.05$表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 入组情况 剔除未按期行阴道镜检查13例，中途自行停药或不适更换其他预处理方式11例，最终入组患者480例，8组各60例。

2.2 细胞学、HPV及免疫组化检查结果 8组细胞学及HPV检测结果差异均无统计学意义（均$P>0.05$），有可比性，见表1。

2.3 阴道镜碘染满意率、LSIL及HSIL诊断准确率比较 A0～A3组、B0～B3组阴道镜碘染满意率差异均有统计学意义（χ^2=71.66、63.87，均$P<0.05$），A1～A3组明显高于A0组，B1～B3组明显高于B0组（$\chi^2\geqslant$23.83，均$P<0.05$）。A0～A3组、B0～B3组LSIL诊断准确率差异均有统计学意义（χ^2=8.39、10.04，均$P<0.05$），A1～A2组明显高于A0组，B1～B2组明显高于B0组（$\chi^2\geqslant$3.73，均$P<0.05$）。A0～A3组、B0～B3组HSIL准确率差异均无统计学意义（χ^2=0.17、0.48，均$P>0.05$），见表2。

除由ECC诊断子宫颈HSIL例数外，6组预处理组子宫颈/阴道HSIL诊断符合率均高于对照组，不符合病例均为病理升级，未见降级，见表3。

2.4 不良反应发生情况 乳房胀痛A1组1例，A2组2例，A3组2例，差异无统计学意义（χ^2=0.41，$P>0.05$）；B1组2例，B2组3例，B3组3例，差异无统计学意义（χ^2=0.26，$P>0.05$）。会阴/下腹不适A1

表 1　8 组阴道镜检查前 TCT 及 HPV 检查结果比较（n=480）　例

类别		A1 组	A2 组	A3 组	A0 组	B1 组	B2 组	B3 组	B0 组	χ^2 值	P 值
TCT	NILM	20	22	26	25	23	24	21	20	44.55	＞ 0.05
	ASCUS	22	20	20	24	21	26	29	30		
	LSIL	16	16	14	6	13	9	8	5		
	ASC-H	1	0	0	1	0	0	0	0		
	HSIL	0	0	0	3	2	1	2	4		
免疫组化 P16 Ki67 阳性		1	2	0	1	1	0	0	1	4.67	＞ 0.05
HPV	16 型阳性	14	11	11	15	11	9	12	15	23.13	＞ 0.05
	18 型阳性	5	5	6	9	5	2	3	9		
	非 16/18 阳性	40	40	42	35	44	48	44	36		
	HPV 阴性	1	4	1	1	0	1	1	0		

注：TCT 为液基薄层细胞学，HPV 为人乳头瘤病毒，NILM 为未见上皮内病变细胞或恶性细胞，ASCUS 为无明确诊断意义的非典型鳞状细胞，LSIL 为低级别鳞状上皮内病变，ASC-H 为非典型鳞状细胞-不除外高级别鳞状上皮内病变，HSIL 为高级别鳞状上皮内病变

表 2　8 组阴道镜碘染满意率、LSIL 及 HSIL 诊断准确率结果比较　例（%）

组别	例数	碘试验满意率	LSIL 诊断准确率	HSIL 诊断准确率
A0 组	60	16.7（10/60）	48.4（15/31）	20.0（1/5）
A1 组	60	60.0（36/60）	78.6（33/42）	25.0（1/4）
A2 组	60	76.7（46/60）	73.7（28/38）	33.3（1/3）
A3 组	60	86.7（52/60）	70.5（31/44）	25.0（1/4）
B0 组	60	18.3（11/60）	33.3（5/15）	29.4（5/17）
B1 组	60	73.3（44/60）	64.1（25/39）	36.4（4/11）
B2 组	60	76.7（46/60）	67.5（27/40）	42.9（3/7）
B3 组	60	78.3（47/60）	77.8（35/45）	40.0（2/5）

注：LSIL 为低级别鳞状上皮内病变，HSIL 为高级别鳞状上皮内病变

表 3　8 组活检子宫颈/阴道 HSIL 与阴道镜诊断结果比较　例

组别	例数	活检病理	符合	升级			降级
				ECC	宫颈	阴道	
A0 组	60	5	1	1	2	1	0
A1 组	60	4	1	1	2	0	0
A2 组	60	3	1	2	0	0	0
A3 组	60	4	1	1	1	1	0
B0 组	60	17	5	2	10	0	0
B1 组	60	11	4	3	4	0	0
B2 组	60	7	3	3	0	1	0
B3 组	60	5	2	1	1	1	0

注：HSIL 为高级别鳞状上皮内病变，ECC 为子宫颈管搔刮术

组 2 例，A2 组 3 例，A3 组 4 例，差异无统计学意义（χ^2=0.70，P ＞ 0.05）；B1 组 4 例，B2 组 6 例，B3 组 4 例，差异无统计学意义（χ^2=0.62，P ＞ 0.05）。

3　讨论

绝经后女性因雌激素缺乏致子宫颈鳞状细胞层数减少，上皮厚度变薄，鳞柱交界内移至颈管内；鳞状上皮糖原含量减少，碘染色不满意，萎缩鳞状上皮与病变上皮在阴道镜下的表现差异不明显，致阴道镜下组织活检准确性降低，阴道镜诊断易低判。同时子宫颈阴道部萎缩缩短，扩张和搔刮子宫颈管困难，也易发生漏诊[6-8]。故当雌激素不是应用禁忌证时，绝经后无症状阴道萎缩患者，推荐阴道内局部使用 2 ～ 4 周雌激素预处理，即可显著改善阴道镜检查质量，以充分评估宫颈病变存在[9]。在使用时长方面，目前国内外研究一致认为可在检查前数周使用雌激素[10]，但预处理剂量及时长上并无统一说法。

经皮雌激素（雌二醇凝胶）是一种无色透明凝胶，有效成分为天然雌二醇，1 剂量尺相当于 2.5 g 雌二醇凝胶，含雌二醇 1.5 mg。具有使用方便，生物利用度高，不污染衣物，对凝血功能影响小，与静脉血栓风险增加无关，对血脂水平无不良影响，心血管疾

病风险显著降低的特点[5]；患者接受度高，可操作性强，依从性高，吸收完全等优点。本研究结果显示，阴道镜碘染满意率及LSIL诊断准确率A1～A3组明显高于A0组，B1～B3组明显高于B0组（均$P<0.05$），与文献报道一致[11]。分析原因，绝经后患者鳞状上皮层数减少及阴道镜下呈现III型转化区占比高，致阴道镜检查中典型图像减少，但若细胞学明显异常致阴道镜下可能异常特征仍可被识别而活检，或增加了随机活检机会，从而减少漏诊机会。除由ECC诊断子宫颈HSIL例数外，6组预处理组子宫颈/阴道HSIL诊断符合率均高于对照组，不符合病例均为病理升级，未见降级。提示绝经期阴道镜检查前雌激素预处理，在最低有效剂量下，可以考虑缩短预处理时间，缓解等待所带来的焦虑情绪以提高患者的依从性。本研究结果也提示小剂量经皮雌激素预处理吸收完全、不良反应小，患者使用方便依从性高。

综上所述，绝经后阴道镜检查使用小剂量雌二醇凝胶预处理，患者吸收完全，不良反应小，阴道镜检查碘染满意率高，有助于提高宫颈/阴道病变检出率。

利益冲突　所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明　熊娜群、漆洁：实验操作；熊娜群：论文撰写；熊娜群、房丽娜、周城波、许倩：数据整理；徐亚男：统计分析；汪期明、陈良：研究指导、论文修改；熊娜群：经费支持

参 考 文 献

[1] 孔北华,马丁,段涛.妇产科学[M].10版.北京:人民卫生出版社,2024:105.
[2] MAYEAUX E J, THOMAS C J.现代阴道镜学[M].3版.魏丽惠,赵昀,译.北京:北京大学出版社,2016:19-20,409-410.
[3] 楼春华,兰义兵,马麟娟,等.局部雌激素在绝经后阴道萎缩中的应用及研究进展[J].中国妇幼健康研究,2020,31(11):1562-1567.
[4] 中华医学会妇产科学分会绝经学组. 绝经管理与绝经激素治疗中国指南(2018)[J].中华妇产科杂志,2018,9(11):729-739.
[5] 中华医学会妇产科学分会绝经学组. 雌二醇凝胶临床应用的指导建议[J].中国实用妇科与产科杂志,2017,33(7):709-710.
[6] 徐海洋,梁华茂.绝经后女性宫颈高级别鳞状上皮内病变诊治特点及手术方式探讨[J].现代妇产科进展,2020,29(4):313-316.
[7] FAN A P, ZHANG L Q, WANG C, et al. Analysis of clinical factors correlated with the accuracy of colposcopically directed biopsy[J]. Arch Gynecol Obstet, 2017, 296(5): 965-972.
[8] 何裕,钱德英,陈观娣,等.宫颈转化区类型不同对阴道镜诊断宫颈上皮内瘤变的影响[J].实用医学杂志,2014,30(12):1918-1920.
[9] 魏丽惠.阴道镜及宫颈细胞病理学规范化培训教材[M].北京:人民卫生出版社,2020:127.
[10] WALTER P, RENGASWAMY S.宫颈癌前病变阴道镜检查与治疗[M].刘植华,章文华,译.北京:人民卫生出版社,2019:138.
[11] 朱修香,徐灵,王立锋,等.雌二醇片改善绝经女性下生殖道环境对阴道镜下病变检出率的作用研究[J].标记免疫分析与临床,2024,31(5):799-804.

收稿日期：2025-04-23
（本文编辑：钟美春）

· 编读往来 ·

关于论文写作中的作者署名

1　署名的意义　（1）标明论文的责任人，文责自负。（2）医学论文是医学科技成果的总结和记录，是作者辛勤劳动的成果和创造智慧的结晶，也是作者对医学事业作出的贡献，并以此获得社会的尊重和承认的客观指标，是应得的荣誉，也是论文排版权归作者的一个声明。（3）作者署名便于编辑、读者与作者联系，沟通信息，互相探讨，共同提高。作者姓名在文题下按序排列，排序应在投稿时确定，在编排过程中不应再做更改；作者单位名称及邮政编码脚注于同页左下方。

2　作者应具备下列条件　（1）参与选题和设计，或参与资料的分析和解释者。（2）起草或修改论文中关键性理论或其他主要内容者。（3）能对编辑部的修改意见进行核修，在学术界进行答辩，并最终同意该文发表者。以上3条均需具备。仅参与获得资金或收集资料者不能列为作者，仅对科研小组进行一般管理者也不宜列为作者。其他对该研究有贡献者应列入致谢部分。对文章中的各主要结论，均必须至少有1位作者负责。在每篇文章的作者中需要确定1位能对该文全面负责的通信作者。通信作者应在投稿时确定，如在来稿中未特殊标明，则视第一作者为通信作者。第一作者与通信作者不是同一人时，在论文首页脚注通信作者姓名、单位及邮政编码。作者中如有外籍作者，应附本人亲笔签名同意在本刊发表的函件。集体署名的论文于文题下列署名单位，于文末列整理者姓名，并于论文首页脚注通信作者姓名、单位和邮政编码。集体署名的文章必须将对该文负责的关键人物列为通信作者。通信作者只列1位，由投稿者决定。

本刊编辑部