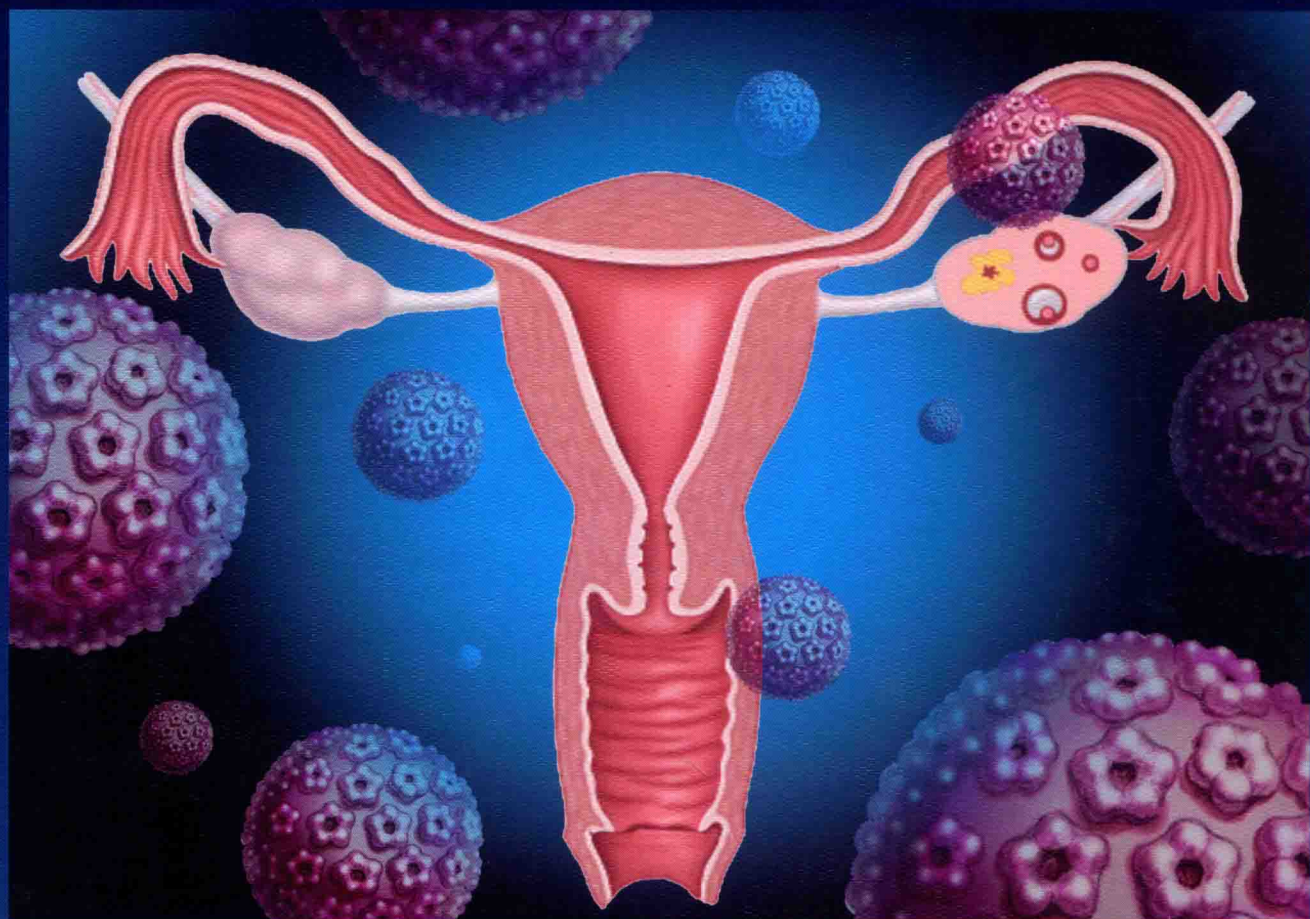




CERVICAL CARCINOMA

子宫颈癌

主编 曹泽毅

 人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE



CERVICAL CARCINOMA

子宫颈癌

主 编 曹泽毅

副主编 马 丁 乔友林

编委名单(按姓氏汉语拼音排序)

- | | | | |
|-----|--------------|-----|-------------------|
| 毕 蕙 | 北京大学第一医院 | 马 丁 | 华中科技大学同济医学院附属同济医院 |
| 曹泽毅 | 航空总医院 | 乔友林 | 中国医学科学院肿瘤医院 |
| 陈必良 | 第四军医大学西京医院 | 鄢明蓉 | 四川大学华西第二医院 |
| 陈春玲 | 璞至医疗 | 沈丹华 | 北京大学人民医院 |
| 陈乐真 | 解放军总医院 | 宋学红 | 首都医科大学北京朝阳医院 |
| 高国兰 | 航空总医院 | 谭先杰 | 北京协和医院 |
| 高雨农 | 北京大学肿瘤医院 | 王功亮 | 台湾马偕纪念医院 |
| 郭红燕 | 北京大学第三医院 | 王临虹 | 中国疾病预防控制中心 |
| 顾依群 | 北京市海淀区妇幼保健院 | 王世宣 | 华中科技大学同济医学院附属同济医院 |
| 黄曼妮 | 中国医学科学院肿瘤医院 | 吴 鸣 | 北京协和医院 |
| 金木兰 | 首都医科大学北京朝阳医院 | 吴令英 | 中国医学科学院肿瘤医院 |
| 李光仪 | 佛山市第一人民医院 | 吴小华 | 复旦大学附属肿瘤医院 |
| 梁华茂 | 北京大学第三医院 | 谢庆煌 | 佛山市妇幼保健院 |
| 廖秦平 | 清华长庚医院 | 颜婉嫦 | 香港大学玛丽医院 |
| 林仲秋 | 中山大学孙逸仙纪念医院 | 张晓实 | 中山大学肿瘤医院 |
| 刘宏图 | 中国疾病预防控制中心 | 赵 健 | 北京大学第一医院 |
| 刘继红 | 中山大学附属肿瘤医院 | 赵 霞 | 四川大学华西第二医院 |
| 罗 新 | 暨南大学附属第一医院 | 赵方辉 | 中国医学科学院肿瘤医院 |

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

子宫颈癌 / 曹泽毅主编. —北京: 人民卫生出版社, 2016

ISBN 978-7-117-23634-8

I. ①子… II. ①曹… III. ①子宫颈疾病 - 癌 - 诊疗
IV. ①R737.33

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2016) 第 249176 号

人卫智网	www.ipmph.com	医学教育、学术、考试、健康, 购书智慧智能综合服务平台
人卫官网	www.pmph.com	人卫官方资讯发布平台

版权所有, 侵权必究!

子 宫 颈 癌

主 编: 曹泽毅

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph @ pmph.com

购书热线: 010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷: 北京汇林印务有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 889 × 1194 1/16 印张: 43

字 数: 1456 千字

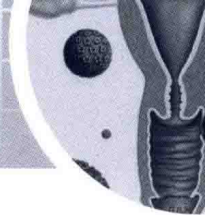
版 次: 2017 年 2 月第 1 版 2017 年 2 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-23634-8/R · 23635

定 价: 298.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ @ pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)



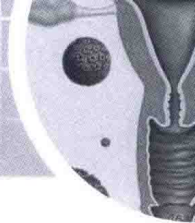
主编简介



曹泽毅,教授、博士生导师,曾任华西医科大学校长、原卫生部副部长、中华医学会常务副会长、中华医学会妇产科学分会主任委员、妇科肿瘤学分会主任委员,《中华妇产科杂志》总编辑。现任清华大学医学院副院长、中国宫颈癌防治工程主席、璞至医疗专家委员会主席、航空总医院名誉院长,北京大学第一附属医院妇产科名誉主任、《中华妇产科杂志》名誉总编辑、《国际妇科肿瘤杂志》资深编辑。香港大学、香港中文大学名誉教授,国际妇科肿瘤学会会员、瑞士妇产科学会名誉会员,美国哈佛大学医学院客座教授、美国 M.D.Anderson 肿瘤医院客座教授。

1956年毕业于华西医科大学,获医学学士学位,1968年毕业于北京医科大学,获妇科肿瘤学硕士学位,1982年毕业于瑞士巴塞尔大学医学院,获医学博士学位,1982~1983年在美国休斯顿 M.D. Anderson 肿瘤医院、Memorial Sloan. Kettering 肿瘤医院、迈阿密 Jakson Memorial 医院进修,任访问学者。

在妇科肿瘤领域有深入研究,对宫颈癌的早期诊断和治疗有很深造诣,在宫颈癌的手术治疗方面有重大改良和突破性进展。对晚期、复发性宫颈癌的手术治疗有丰富的经验。发表医学论文 120 多篇,组织主编《中华妇产科学》、《中国妇科肿瘤学》等 10 余部医学专著。获得国家和国家卫生计生委医学科技奖 6 项。



序

子宫颈癌的发病和死亡人数已经位居我国妇科肿瘤发病和死亡人数之首,近年来研究明确了高危型 HPV 感染是子宫颈癌发病的重要因素,早期筛查、发现、治疗子宫颈癌病变仍是当前应对子宫颈癌病患的主要手段。由于基层技术力量不足,我国大规模的筛查还不到位,仍有不少发现时即为中晚期的患者,因此还有很多工作需要我们去努力去做,才能够更好地降低子宫颈癌的发病和死亡,特别是现在该病有年轻化趋势,更需要我们在治疗这些患者的同时更多关注保护她们的生理功能,保障她们治疗后的生活质量。

近年来随着国内外妇科肿瘤诊治进展的日新月异,我国在临床实践和实验研究方面都积累了相当丰富的经验,更新了一些原有的观念。曹泽毅教授在组织编写《中国妇科肿瘤学》(上、下册)、《中华妇产科学》(第3版)之后,及时地组织了全国对子宫颈癌诊治研究最有经验的专家,将他们的宝贵经验和国际最新成就结合起来,编著了这本《子宫颈癌》专著,这对我国的妇科肿瘤特别是子宫颈癌的深入研究和临床治疗将起到积极的推动作用。

曹泽毅教授在20世纪60年代初开始从事子宫颈癌的临床研究,后又成为北京医科大学康映堇教授的硕士研究生,专研子宫颈癌。20世纪80年代初跟随瑞士巴塞尔大学 O.kaer 教授、美国 M.D.Anderson 肿瘤医院 F.Rutledge 教授专修子宫颈癌并获得医学博士学位。五十多年来他一直工作在子宫颈癌临床第一线,二十年前首先提出对中青年子宫颈癌患者在不断提高生存率的基础上,尽可能地保留患者的内分泌、性和生殖功能,保障患者在治疗后的生活质量。

本书对子宫颈癌的临床流行病学、HPV 感染及有关因素、病理学以及当前应用 TCT 联合 HPV 应用及阴道镜检查等早期筛查都做了详细的介绍,并对子宫颈癌的诊治新思路、新观念、新方法,如精准放疗和化疗的作用,特别是各种类型经腹、经阴道、腹腔镜的手术治疗方式,都有详细的图解照片介绍。对于子宫颈癌治疗后复发的诊断治疗,也有新的内容介绍。同时也介绍了子宫颈癌预防性疫苗的开始应用。

本书是当前子宫颈癌最全面、深入、新颖的学术专著,对妇产科医师,特别是对从事子宫颈癌临床教学、研究的妇科肿瘤医师、研究生、青年医师的进一步提高有很大帮助。

作为从事医疗卫生管理和子宫颈癌防治工作多年的卫生工作者,我认为这是一部很好的妇科肿瘤、子宫颈癌高级参考书,故推荐给大家。

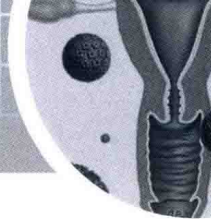


原卫生部副部长

中国癌症基金会理事长

全国子宫颈癌协作组组长

2017年1月



前言

子宫颈癌是妇女最常见的生殖系统恶性肿瘤,其发病率仅次于乳腺癌,居第二位。我国子宫颈癌发病率逐年上升,而且发病呈年轻化趋势:20 世纪 50 年代发病平均年龄为 60 岁,到 90 年代平均为 50 岁。2012 年最新统计 40 岁以下患者占 43.8%,50 岁以下患者占 72.4%。由于患者的年轻化,对子宫颈癌的治疗提出了更高的要求,使医生在治疗中不仅要提高患者生存率,还要很好地考虑其治疗后的生活质量。

本书共 25 章,编者都是该领域的权威知名专家,包括子宫颈癌临床流行病学、病理学、临床诊治学专家共 30 余人,他们对子宫颈癌的临床诊治研究有丰富的经验。专家们收集的资料丰富,论述观点新颖,包括对女性盆腔解剖、子宫颈的解剖学特别是发生解剖学、组织发生和不同时期子宫颈的内分泌功能变化、子宫颈癌与临床相关的基础研究、病理学相关内容和心理方面以及子宫颈癌的各种临床治疗方法的多年经验,且充分重视子宫颈癌的心理治疗和护理,并结合国内外最新成果给以详尽介绍。

我国子宫颈癌筛查覆盖率还很不够,东部城市覆盖率仅为 31.3%,农村为 16.9%,筛查体制和实施还尚待落实。本书详尽地介绍了子宫颈癌的各种筛查方法,TCT 结合 HPV 联合筛查方法,对宫颈上皮瘤样变(CIN)的诊断已形成三阶梯程式及治疗规范化。最引人注意和令人振奋的是关于人乳头瘤病毒(HPV)在子宫颈癌发生、筛查、检测、治疗随访中的重要作用。

对于子宫颈癌的临床分期及不同时期的发展,以及对子宫颈癌各种不同分期体系的优缺点,本书做了周详全面的论述,并建议在采用临床诊断的同时,也可考虑采用其他辅助检查方法如 MRI、PET-CT、膀胱镜、结肠镜检查协助分期,并指导治疗。

本书对各种子宫颈癌的精准放射治疗、手术治疗不仅有详尽的图解及清晰的病理图像,并且个别章节扫描二维码即可在手机或平板电脑上观看手术录像。本书中很多新的内容都是当前子宫颈癌研究的最新成果,适合妇科医生、妇科肿瘤专业医师、研究人员、研究生和各层次医生研读,是一部子宫颈癌高级参考书。

在本书编写过程中,得到各位专家的大力支持,他们在繁忙的临床、研究工作中不辞辛劳,加班加点按时完成本书编写。人民卫生出版社领导对本书高度重视,对组稿、撰写、审稿和出版,经常给予指导和帮助,保证了本书的及时问世。本书编委秘书胡改丽为本书收稿、汇总、整理做了大量工作。在此一并表示衷心感谢!本书出版之际,恳切希望广大读者在阅读过程中不吝赐教,欢迎发送邮件至邮箱 renweifuer@pmph.com,或扫描封底二维码,关注“人卫妇产”,对我们的工作予以批评指正,以期再版修订时进一步完善,更好地为大家服务。

曹泽毅

2017 年 1 月



目 录

第一篇 子宫颈的解剖生理与流行病学

第一章 子宫颈解剖学、组织学和生理学	3
第二章 子宫颈癌病因学	28
第一节 HPV 生物学基础	28
第二节 HPV 家族与子宫颈癌	32
第三节 HPV 感染途径、过程、后果与子宫颈癌	34
第四节 子宫颈癌的其他致癌因素	43
第五节 正确对待 HPV 感染:认识和态度	46
第三章 子宫颈癌的流行病学	49
第一节 世界子宫颈癌的流行病学状况	49
第二节 我国子宫颈癌的流行病学特点	58
第四章 子宫颈癌的初级预防	68
第一节 子宫颈癌 HPV 疫苗原理与机制	68
第二节 国内外预防性 HPV 疫苗人群干预效果评价	71
第三节 子宫颈癌预防性疫苗在人群中的应用方法与前景	73

第二篇 子宫颈癌及其癌前期病变的筛查与诊治

第五章 子宫颈癌筛查	83
第一节 子宫颈癌筛查的历史沿革	83
第二节 子宫颈癌筛查的组织与管理	88
第三节 子宫颈癌筛查的策略与方法	93
第四节 子宫颈癌筛查后的随访与管理	98
第六章 子宫颈癌前期病变的筛查、确诊与治疗	113
第一节 正常与异常的宫颈细胞学	113
第二节 HPV 检测在子宫颈癌筛查中的应用	149
第三节 子宫颈癌前期病变的阴道镜检查与评估确诊	162
第七章 特殊情况妇女子宫颈癌筛查与相关临床处理	211
第一节 艾滋病感染女性患者的子宫颈癌筛查及治疗	211
第二节 妊娠妇女的子宫颈癌筛查及治疗	216



第三篇 子宫颈的组织病理学

第八章 子宫颈疾病病理学	221
第一节 子宫颈炎症性病变	221
第二节 子宫颈化生性病变	223
第三节 子宫颈鳞状上皮内病变	226
第四节 子宫颈浅表浸润性鳞状上皮癌	232
第五节 浸润性鳞状细胞癌	237
第六节 子宫颈腺性病变	244
第七节 子宫颈其他少见类型的肿瘤及病变	250

第四篇 子宫颈浸润癌的临床诊断和治疗

第九章 子宫颈浸润癌的临床表现	267
第十章 子宫颈癌的分期	270
第十一章 子宫颈早期浸润癌	277
第十二章 子宫颈浸润癌的放射治疗	280
第一节 子宫颈癌放射治疗的历史和发展	280
第二节 子宫颈浸润癌的放射治疗原则	287
第三节 子宫颈浸润癌的放射治疗	291
第四节 同步放化疗	302
第五节 放射治疗预后及并发症	303
第六节 放疗前新辅助化疗的意义	307
第十三章 子宫颈浸润癌的手术治疗	314
第一节 子宫颈癌手术治疗发展的历史	314
第二节 广泛子宫切除术的基础、要求及手术治疗的指征	315
第三节 子宫颈癌广泛子宫切除术的各种手术类型	316
第四节 子宫颈癌手术治疗的选择	319
第五节 子宫颈癌腹膜后淋巴结切除术及前哨淋巴结问题	325
第六节 经腹子宫颈癌广泛子宫切除术	337
第七节 经阴道广泛子宫切除术	350
第八节 腹腔镜下子宫广泛切除术	361
第九节 宫颈广泛切除术	383
第十节 机器人子宫广泛切除术	412
第十一节 保留神经的根治性子宫切除术	439
第十二节 子宫颈癌手术的合并症	470
第十三节 子宫颈癌手术治疗的预后	487
第十四章 子宫颈浸润癌的化疗	498
第一节 子宫颈癌化疗发展史	498
第二节 子宫颈癌的新辅助化疗	500
第三节 子宫颈癌新辅助化疗存在的争议	502
第四节 子宫颈癌化疗毒副作用预防及处理	504
第五节 年轻患者化疗期间的卵巢功能保护	508



第十五章 子宫颈癌的免疫治疗	516
第一节 子宫颈癌相关的免疫应答	516
第二节 子宫颈癌的免疫治疗	527
第十六章 子宫颈浸润癌治疗后随访	542

第五篇 几种特殊情况子宫颈癌

第十七章 子宫颈腺癌及几种特殊类型的子宫颈癌	557
第十八章 意外发现的子宫颈癌	563
第一节 概述	563
第二节 意外发现的子宫颈癌的预防	563
第三节 意外发现的子宫颈癌的处理	564
第四节 宫旁广泛切除术	565
第五节 意外发现子宫颈癌再次手术的争议	567
第六节 意外发现的子宫颈癌的预后	568
第十九章 妊娠合并子宫颈癌	570
第二十章 子宫颈残端癌	584
第二十一章 年轻未生育妇女的子宫颈浸润癌	589
第一节 保留卵巢功能	589
第二节 保留性功能	592
第三节 保留生育功能	596
第二十二章 晚期、复发、未控子宫颈癌	606
第一节 子宫颈癌治疗后未控和复发的早期诊断	606
第二节 子宫颈癌治疗后复发的治疗	608
第三节 晚期、复发、未控子宫颈癌的放化疗	621

第六篇 子宫颈癌患者的心理健康和预防

第二十三章 子宫颈癌的预后及影响因素	639
第一节 子宫颈癌的预后	639
第二节 预后影响因素	639
第三节 预后的评估及预测的分子标志物	648
第二十四章 子宫颈癌患者的心理问题	655
第一节 治疗现则	655
第二节 功能保留	659
第三节 性功能	664
第四节 内分泌 HRT 的考虑	664
第五节 患者俱乐部建立的意义	668
第二十五章 子宫颈癌的展望	674



附:视频资源

视频 1	广泛子宫切除 (Q-M 分类 C 型)+ 盆腔及腹主动脉旁淋巴清扫术	319
视频 2	盆腔淋巴切除术	343
视频 3	广泛全子宫切除术	343
视频 4	双侧卵巢动静脉切断结扎	348
视频 5	盆腔淋巴清除	348
视频 6	子宫骶韧带与主韧带及膀胱宫颈韧带切除	348
视频 7	腹腔镜广泛性子宫切除术	378
视频 8	髂内动脉置管成功后分离静脉血管分支	611
视频 9	髂动脉外部阻断	612
视频 10	切除制作皮瓣	612
视频 11	输尿管膀胱吻合	612
视频 12	会阴部切除	612
视频 13	准备回肠代膀胱	612
视频 14	会阴及肛门切除	612
视频 15	会阴部切除后及引流	613
视频 16	盆底腹膜化	613
视频 17	肠肠吻合	613

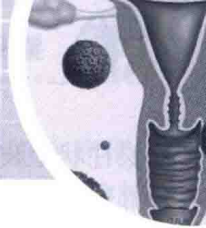
附: 视频资源





第一篇

子宫颈的解剖生理与流行病学



第一章

子宫颈解剖学、组织学和生理学

一、女性生殖系统性腺分化与发育

性腺始基于胚胎 4~5 周时形成生殖嵴。6 周时原始生殖细胞由卵黄囊通过肠系膜迁移至生殖嵴,为原始性腺或未分化性腺。原始性腺无性别差异,具有分化成卵巢或睾丸的双重潜能。性腺的分化由性染色体的组成决定。在人类和其他的哺乳类,XX 合子将发育成女性,而 XY 合子发育成男性。

1990 年,分离出性别决定基因 *SRY* (sex determination region Y gene),在妊娠的 6~7 周,核型为 46,XY 时,*SRY* 开始表达,并启动性腺分化,主要调节抗米勒管激素基因等的表达,促进雄激素的合成和抗米勒管激素的分泌,使生殖管道和外生殖器向男性方向分化。当核型为 46,XX 时,体内无 *SRY* 基因,原始性腺自然分化为卵巢,约在第 7 周开始形成初级生殖索,但在 10~11 周开始退化,被血管和间质取代并最终成为卵巢髓质。16 周左右皮质部分形成细胞团,为次级生殖索。其细胞团被间质分割为孤立的细胞巢,即为原始卵泡。28 周时,所有卵原细胞均进入减数分裂期,且停滞于核网期。无论性染色体组成为 X 单体或 XX,原始性腺均分化为卵巢,但要保持卵巢功能正常必须要有 2 条正常 X 染色体。

(一) 米勒管和午菲管发育

胚胎形成从受精开始,植入始于第 6 天,至第 12 天完成。第 7 天出现羊膜腔和胚胎极,第 13~15 天,胚胎形成外胚层、中胚层和内胚层 3 层结构。第 30~32 天,中胚层形成泄殖腔,同时子宫直肠隔完成从直肠向泌尿生殖窦的分化,泌尿生殖窦的中肾管发生的子宫芽开始融入泌尿生殖窦,第 37~41 天,旁中肾管米勒管出现并与对侧融合。胚胎第 5 周,无论男女都发生一对中肾管 (mesonephric duct) 和一对副中肾管 (paramesonephric duct),前者也称为午菲管 (Wolffian

duct),后者也称为米勒管 (Müllerian duct)。米勒管沿午菲管生长,尾端接触泌尿生殖嵴 (urogenital ridges)。大约在第 8 周末,米勒管融合为单一管腔,称为子宫阴道管 (uterovaginal canal)。尾端的末端在午菲管开口之间和泌尿生殖窦的后壁融合,此融合点在未来形成阴道口和处女膜。在女性胚胎早期,米勒管的融合异常将形成各种子宫、阴道的先天性畸形。胚胎第 8 周,随着 *SRY* 功能表达,开始向不同的方向分化。若性腺为卵巢,因无足够量的抗米勒管激素 (anti-Müllerian hormone, AMH),则米勒管自然分化为女性内生殖器官,形成输卵管、子宫和阴道。一般胚胎 8~9 周开始分化,至 12 周时分化完成。至 18~20 周,子宫、阴道和输卵管出现平滑肌。大约 24 周,子宫的平滑肌组织已经完成基本结构的发育。宫颈腺体在第 15 周出现,子宫内膜腺体在 19 周出现,但在整个胎儿期,子宫内膜并不进一步发育。米勒管分化完成以后,对 AMH 便不再敏感。在出生以后,卵巢颗粒细胞产生 AMH,直至 10 岁左右,主要作用为抑制卵细胞的减数分裂。在女性胚胎,因无睾酮分泌,午菲管于第 10 周开始退化。在女性,中肾管除头尾两小段外全部消失。头段的残留中肾小管形成卵巢冠 (epoophoron),残存在阔韧带内。卵巢尾端的一些中肾小管则形成卵巢旁体 (paroophoron),也残留在阔韧带内。中肾管的尾端存留部分形成 Gartner 管,残存在阴道侧壁,退化不全时,成年后可以形成 Gartner 囊肿,子宫体和子宫侧壁偶有发现,尤其子宫颈,此残迹在成年后可形成肿瘤。

(二) 子宫和子宫颈的胚胎发育

旁中肾管与子宫直肠隔融合形成子宫,第 63 天,可以区别子宫体和子宫颈,宫颈构成胎儿子宫远端的 2/3,来源于旁中肾管,妊娠第 14 周时,胎儿的阴道开口到达前庭,泌尿生殖窦和旁中肾共同参与阴道沟形成,泌尿生殖窦参与复层鳞状上皮,旁中肾参与假复



层柱状上皮。此期,生殖沟宫颈扩张,形成阴道穹隆部位。第 17 周时,将来的宫颈外口出现在鳞柱交界部位,假复层柱状上皮转化为复层鳞状上皮。第 22 周时,宫颈沟沿内翻复层鳞状上皮排列,从第 22 周到胎儿分娩,鳞柱交界位于外口以外,形成先天宫颈管内膜外翻。

二、宫颈的大体解剖

子宫颈是子宫的下端部分,通过肌肉纤维与宫体连接处为内口,此纤维性组织形成宫颈括约肌与肌肉性宫体分界。宫颈主要由纤维结缔组织所构成,平滑肌占的比例很少(10%~25%)。主要分布于宫颈外 1/3~1/4,且不含 ER、PR,少数含有一般位于宫颈移行带区。平滑肌位于宫颈周边,作为主韧带与宫骶韧带的附着点,并与阴道壁的平滑肌纤维相连接。

子宫颈位于子宫峡部以下,阴道穹隆以上。子宫颈外口至阴道壁之间的部分为子宫颈阴道部,子宫颈外口以上至组织学内口部分为子宫颈管。组织学内口在子宫颈管最狭窄部分——解剖学内口的稍下方,解剖学内口和组织学内口之间为子宫峡部,子宫颈管黏膜为纵行黏膜皱襞,和鳞柱交界区清晰可辨,但在组织学内口位置在和子宫内膜相移行的过程中界限不是很清楚,需要在组织学上进一步确认。区分子宫颈和子宫体及阴道壁的界限主要是为了子宫颈癌的准确临床

分期。子宫颈在出生时和成年后不同。出生时,宫颈和子宫体长度为 2:1,出生后头 2 年,子宫体增大,然后直至 9 岁基本保持不变,此时宫颈仍然比宫体长。9 岁至 13 岁,子宫体继续生长,至 13 岁,子宫颈和子宫体长度大致相等。至成年后子宫颈和子宫体长度为 1:2。子宫颈和子宫体长度的年龄关系是判断子宫发育程度和发育异常的重要参照(图 1-1)。

子宫颈内口括约肌先天薄弱或损伤造成可导致妊娠宫颈机能不全因而造成流产。宫颈经阴道前壁突出于阴道成为前短后长的阴道上部和阴道下部。阴道上皮反褶环绕宫颈,构成阴道穹隆。宫颈连接宫腔和阴道,上界内口与子宫内腔连续,下界外口与阴道连接。宫颈管呈梭形,长约 3cm,最宽处约为 7mm,其外口直径、颈管大小、组织血管量、宫颈黏液量和生物生理学特征均呈周期性变化。充血水肿和黏膜分泌量于月经早期(增殖期)显著增多,至排卵期达高峰,为精子运送创造理想的环境。一般未产妇的宫颈多呈圆柱状,长约 3cm,直径为 2cm。宫颈变化是由其总体大小增加和宫颈管上皮由颈口外翻引起的,妊娠期尤为明显,而青春期变化较小,分娩中可因产伤进一步改变宫颈形态。多产妇宫颈典型外观呈球形,且较未产妇大,宫颈外口为横形,未产妇宫颈口为圆形。

宫颈阴道上部在前面由明显的结缔组织层(宫旁组织)与膀胱分开,其延伸至宫颈侧面的阔韧带中。子

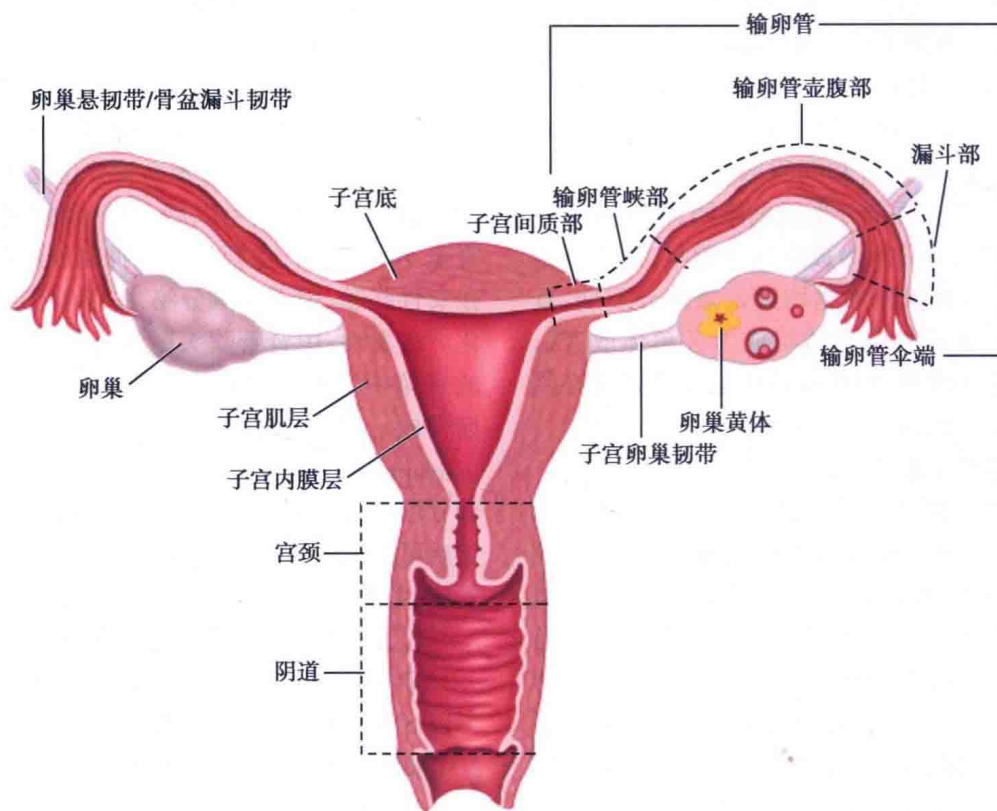


图 1-1 子宫解剖图



宫动脉包裹于此组织中,在宫颈两侧输尿管分别向下向前走行入宫旁组织内距宫颈约 2cm 处。其后输尿管在阔韧带基底部进入输尿管隧道。在后面,宫颈阴道上部由腹膜覆盖,向下连续被覆阴道后壁上段,反折向直肠构成直肠子宫陷凹(Douglas 窝)(图 1-2、图 1-3)。

宫颈由宫骶韧带和主韧带维持在盆腔的正常位置。宫骶韧带起于宫颈阴道部,向后到达第 2、3、4 骶椎。韧带主要由纤维组织和少许平滑肌构成。

侧韧带,亦称宫颈横韧带或 Mackenrodt 主韧带,位于阔韧带基底部,包含结缔组织和平滑肌,也包含神经、血管和淋巴系统的带状韧带。其呈扇形,中央附着于宫颈阴道上部,侧方至肛提肌筋膜,因此侧(主)韧带为支持宫颈的主要结构。Yabuki 等(2005)强调了妇科肿瘤医生通过临床观察获得的盆腔结构与传统盆腔解剖描述的差异。提示膀胱髂内动脉筋膜和 Mackenrodt 韧带的构成。

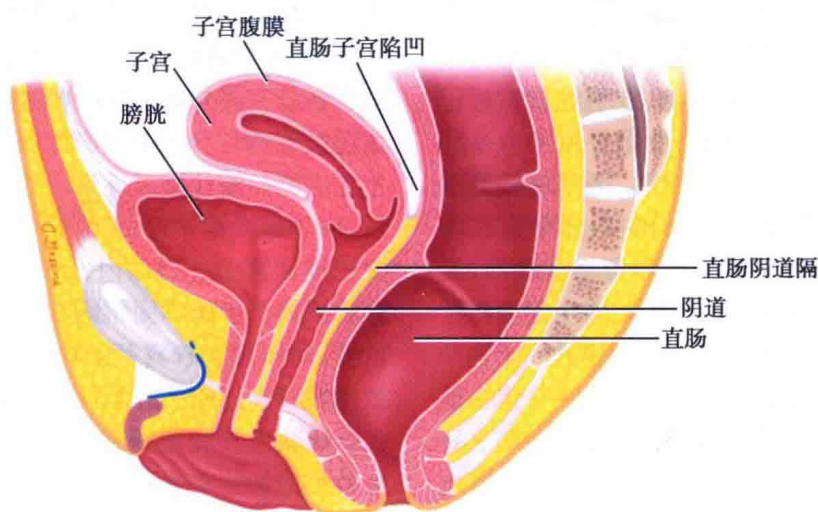


图 1-2 子宫颈的毗邻关系

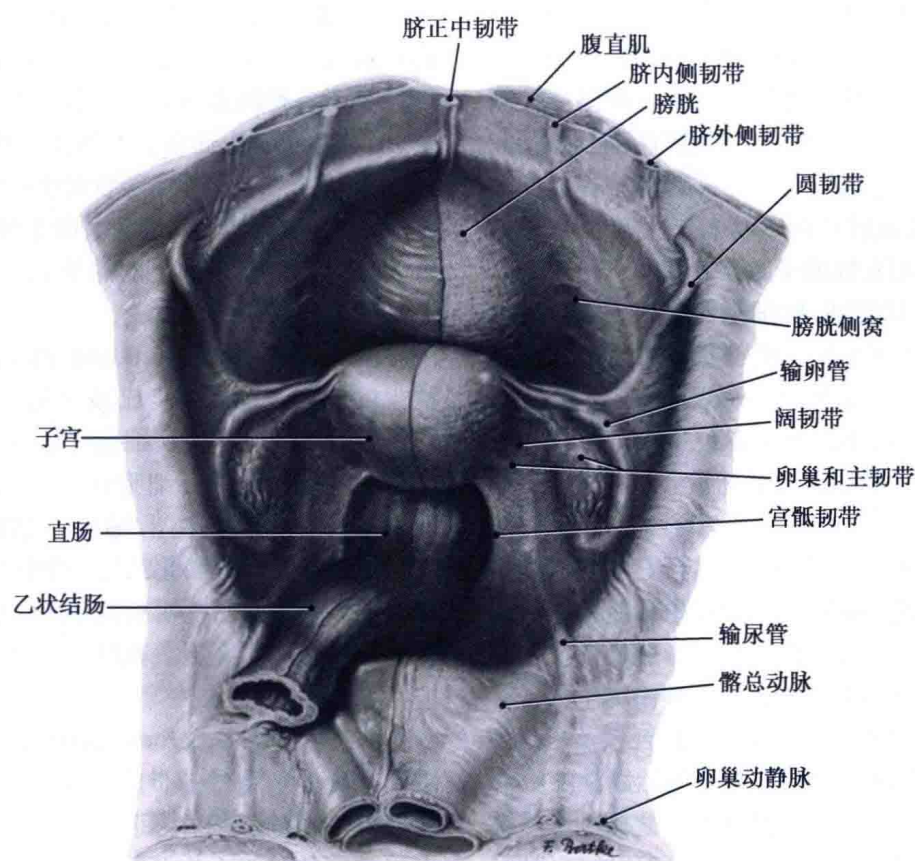


图 1-3 子宫各种韧带及陷窝



宫颈腺体主要存在于宫颈弹性组织和少量平滑肌中,实际上即由颈管柱状上皮向宫颈间质凹陷而成。根据月经周期中的雌孕激素水平腺体分泌表现为透明、稀薄或浓稠性液体。

三、宫颈组织学

子宫颈原始鳞柱交界以下被覆复层非角化鳞状上皮,并和阴道黏膜部分直接延续,但较后者更为平坦,没有很多的上皮钉脚。正常子宫颈被覆的成熟鳞状上皮可见明显的基底层、旁基底层、棘层或中间层和表层,和其他位置的同类型鳞状上皮无异。增生能力最强的是旁基底细胞而不是基底细胞,放射性核素标记或 Ki-67 标记证明,90% 以上的阳性信号位于旁基底细胞,核分裂象也主要见于旁基底层。旁基底细胞的再生周期是 3 天,而基底细胞则为 30 天。因而,在子宫颈位置,基底细胞实际上是具有储备细胞性质的。了解基底细胞和旁基底细胞具有不同的增生能力对于理解子宫颈上皮内病变的形成机制是有用的。子宫颈外口被覆的全层鳞状上皮的再生周期则为 5~7 天。成熟的鳞状上皮棘层或中层细胞含有丰富的糖原,PAS 染色能够清晰地显示糖原的存在,在临床上可以通过碘试验证明。但在老年萎缩、不成熟鳞化和炎症反应性增生等情况下,鳞状上皮内的糖原含量减少或缺失,不能误认为是鳞状上皮内病变。子宫颈管型上皮由单层柱状分泌黏液的细胞和不等量的纤毛细胞组成。子宫颈管上皮被覆子宫颈管表面和其下黏膜间质中的裂隙和隐窝,在间质中形成腺体结构。子宫颈黏液性细胞在月经周期的不同时段和不同年龄分泌能力不同,分泌的黏液成分也有差别。子宫颈黏液腺体在排卵时分泌达到高峰,在妊娠时可以出现 A-S 现象,不要误认为恶性。经历过妊娠女性的子宫颈腺体呈现由不等量圆形腺体组成的簇状排列,腺细胞低立方或扁平。绝经后女性,子宫颈腺体细胞呈低柱状或低立方。子宫颈黏液腺体细胞核卵圆,形态一致,通常位于细胞底部。但在活跃分泌时,细胞核可以位于细胞中部或中上部。正常子宫颈黏液细胞极罕见核分裂。在子宫颈管组织学内口以上为子宫峡部,子宫颈管黏液腺体在组织学内口部位并不是截然分界的。子宫峡部的腺体含有较多的纤毛细胞,细胞核较子宫颈管的黏液细胞和子宫内膜腺细胞都要大,并可见核仁,胞质内往往无明显黏液。不应将这些腺体误认为不典型增生的子宫颈腺体。也不应在判断子宫内膜腺癌是否累及子宫颈时误认这些腺体,做出错误的判断。原始鳞柱交界和后来由于鳞状上皮化生形成的鳞柱交界之间的区域被称为移行带。原始鳞柱交界初始在子宫颈外口位置,以黏膜层出现的第一个黏液腺体为组织学标志。原始

鳞柱交界以上位置被覆的子宫颈管黏液上皮在各种因素的作用下,柱状上皮下的储备细胞出现增生、不成熟鳞化,直至成熟鳞化,形成新的鳞柱交界。这个区域是大多数子宫颈上皮性肿瘤和瘤样病变好发的部位。在女性一生当中,移行带的位置并非固定不变的。移行带的位置变化受年龄、激素水平、是否合并妊娠等因素影响。胚胎第 15 周,子宫颈腺体出现,此时原始鳞柱交界便已经形成。受雌激素的影响,宫颈管黏膜上皮和间质生长较快,在雌激素水平较高的年龄段,包括来源于母体雌激素的妊娠晚期胎儿和 1 岁以内的新生儿,以及性发育以后的女性,原始鳞柱交界随生长较快的宫颈管黏膜外翻,从而到了宫颈外口以外部位,这种情况被临床称为“假性糜烂”或“生理性糜烂”。至 38 岁左右原始鳞柱交界逐步回到宫颈外口位置。绝经以后,由于雌激素水平的下降,宫颈黏膜萎缩,原始鳞柱交界退回宫颈外口以内,此时整个移行带也位于子宫颈管以内。了解不同年龄和激素状态下移行带位置的改变,对于理解子宫颈细胞学和活检组织学检查的有效性及其其他相关方面具有重要意义。

鳞状上皮化生简称鳞化,是指鳞状上皮取代柱状上皮的过程。在女性一生中,鳞化一直在发生。绝大多数情况下,鳞化是对激素和酸性阴道环境的一种生理性反应。其他的原因包括创伤、炎症以及各种理化因子的慢性刺激等。鳞化在形态学上可分为 3 个阶段。

1. 储备细胞干细胞增生(reserve cell hyperplasia) 通常情况下,柱状上皮下的储备细胞在常规切片中不可见。当各种因素导致鳞化发生时,储备细胞开始增生,储备细胞增生通常为 2~5 层。增生的储备细胞为低立方状,核圆形或卵圆形大小一致,染色质均、细。胞质稀少,细胞界限不清楚。由于核质比较大,不要误认为上皮内病变。增生的储备细胞核形态温和,核大小一致,缺乏核分裂象。

2. 不成熟鳞化(immature squamous metaplasia) 增生的储备细胞进一步成熟分化,当形态上相似于固有鳞状上皮的旁基底层细胞时称为不成熟鳞化。不成熟鳞化的细胞较储备细胞有更多的嗜伊红细胞质,细胞边界较为清晰,胞质内出现空泡,但缺乏细胞内糖原和细胞间桥。不成熟鳞化的另一个特征是表面被覆子宫颈管黏液上皮和出现明确的基底层细胞。准确地识别不成熟鳞化对于细胞学和组织学诊断鳞状上皮内病变非常重要。

3. 成熟鳞化(mature squamous metaplasia) 不成熟鳞化的细胞进一步成熟分化,当形成明确可辨的基底层、旁基底层和中间层时,称为成熟鳞化。此时,表层被覆的黏液上皮开始或已经脱落,中层的鳞状细胞出现不等量的糖原。至完全分化成熟,则和固有鳞



状上皮无法区分,唯一不同的是,鳞化来源的鳞状上皮其下的黏膜层内存在子宫颈腺体。鳞状上皮化生的各个不同阶段都是非常常见的,没有临床意义,不需要在诊断报告中注明。

子宫颈间质主要由纤维组织组成,其中有少量弹力纤维和平滑肌。宫颈被覆的上皮能衬托出间质内的血管结构和变化,是临床应用阴道镜观察的基本原理之一。在间质乳头部用阴道镜可观察到其中的血管襻,以及血管襻之间的距离,正常为0.1~0.2mm。正常是斜行,或放射状走向表面。在月经前期和妊娠时,毛细血管常更扩张、数量更多。正常情况下,表皮下血管呈蜘蛛状或发夹状毛细血管网。感染和上皮内病变情况下,血管构型改变。因而观察血管构型改变有助于了解宫颈情况。

四、宫颈动态上皮解剖

(一) 移行带

胚胎晚期,在泌尿生殖窦作用下,米勒管原始柱状上皮在宫颈外口覆盖宫腔并向下延伸入宫颈管,最后与阴道原始鳞状上皮在宫颈外口处连续。青春期,尤其是第一次妊娠时,原始柱状上皮宫颈外口部分或完全为鳞状上皮所取代。两种原始上皮交界处的不稳定性可能与宫颈病变形成有关。

青春期和成人宫颈有3种类型上皮:原始鳞状上皮或柱状上皮,化生鳞状上皮,不典型上皮。原始柱状上皮外翻在宫颈的发展中持续到成年。原始柱状上皮和原始鳞状上皮的边界,被称为原始鳞柱交界。交界处可能存在于宫颈内、外口处。在宫颈发展中原始柱状上皮变化导致鳞状上皮化生,这一周期化生是宫颈的动态的生理过程,这种交界区即转化区。

(二) 原始鳞状上皮

与阴道上皮相似,在宫颈外口与柱状上皮相接,内含糖原。其在显微镜下可分为5层:

- (1) 第一层:为基底层,单层,核大,由基底细胞组成。
- (2) 第二层:为旁基底细胞层,由数层多角细胞组成。
- (3) 第三层:为中间细胞层,细胞扁平,富含糖原。
- (4) 第四层:为上皮内层或致密层,由许多紧邻的多角细胞组成,有角质蛋白颗粒构成。
- (5) 第五层:为角质层,浅表细胞扁平、核固缩,含大量角质素,雌激素水平高时最丰富。

鳞状上皮由基底膜与间质分开。在性成熟期各层细胞对雌激素均有反应,增值上皮成熟脱落,而孕激素仅对中间层细胞引起增生,但不能使其成熟脱落。

(三) 原始柱状上皮

覆盖宫颈内膜。分泌细胞可有顶分泌和局部分泌

两种形式,阴道镜下观察为皱襞或葡萄串样结构。宫颈腺体就是广泛的柱状上皮的裂隙样系统。这些裂隙常因鳞状化生而堵塞成为盲管。当分泌被完全堵塞而形成黏液潴留,成为上皮囊样结构为 Nabothian 囊肿(纳氏囊肿)。

(1) 覆盖宫颈管,细长高柱状,规则排列为一层紧密的栅栏样结构。

(2) 柱状细胞底部以半桥粒黏附于基底膜,分为无纤毛分泌细胞和动纤毛细胞两种。

(3) 分泌颗粒的周期变化与雌激素水平相应。

(4) 动纤毛细胞向宫颈管和阴道作节律性摆动。

(四) 鳞状上皮化生

转化区是鳞状上皮化生发生的区域,可见于90%的绝经后宫颈,月经初潮和妊娠期的生理性过程。在数天或数周内柱状上皮转化为鳞状上皮,而且不可逆转。诱导化生的机制主要与柱状上皮暴露及阴道pH升高有关。化生发展过程如下:

(1) 柱状细胞裂解死亡,基层细胞转化为新鳞状上皮的前体细胞。

(2) 下方柱状上皮细胞降解后,形成新的基底膜,并出现储备细胞(干细胞)。

(3) 上皮保留少量柱状上皮通过表面裂隙相通。

(4) 可见新化生的上皮下的原始柱状上皮、柱状上皮裂隙中也可见新化生上皮。

(5) 以成熟鳞状上皮为主,可因不成熟化生上皮阻塞导致形成纳氏囊肿,多数化生上皮为良性病变,但其复杂的病理表现易与子宫颈癌及癌前病变混淆。

(五) 化生细胞的起源

储备细胞存在于鳞状细胞和基底膜之间,是不成熟鳞状化生和宫颈内膜柱状细胞共同的前体。

性激素对转化区的影响:转化区ER、PR的表达高于宫颈其他部位,宫颈不成熟鳞状化生上皮的ER、PR(+)高于更加成熟的化生上皮,可以认为转化区发生瘤变风险增高的原因可能是对性激素更高敏感有关系。

鳞状细胞在雌激素刺激下增殖成熟,而孕激素抑制成熟,因此,孕期化生显著是雌、孕激素和ER、PR相互作用的结果。

宫颈上皮结构从胎儿到绝经期,产生不同形态动态上皮、变化的本质是宫颈管和宫颈阴道部的柱状上皮内有新的鳞状上皮形成,即化生主要是生理性的,但在宫颈上皮内瘤变形成过程中也同样可以发生。

Singer(1975)认为,早期妊娠“浸泡”在阴道分泌物中的宫颈pH明显下降,这种下降过程可能在外翻柱状上皮暴露于酸性阴道分泌物时刺激了其化生(化生的启动因子)。Rein、Mulles(1900)证实育龄妇女正常阴道的pH为3.8~4.5。