

# 一、二代光敏剂光动力疗法在宫颈上皮内瘤变中的应用\*

马凌宇 王彦洁 综述 郭红燕\*\* 审校

(北京大学第三医院妇产科, 北京 100191)

文献标识: A

文章编号: 1009-6604(2021)02-0160-05

doi: 10.3969/j.issn.1009-6604.2021.02.014

宫颈癌是发病率最高的妇科恶性肿瘤<sup>[1]</sup>, 宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasm, CIN)是宫颈癌的癌前病变, 分为 CIN1~3 三级病变, 主要由人类乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV)感染导致<sup>[2]</sup>。目前的指南及共识<sup>[3]</sup>认为 CIN1 多为 HPV 一过性感染导致, 原则上不需要处理; CIN3 一般推荐诊断性宫颈锥切术(cold-knife conization, CKC)进行治疗; CIN2 的主要疗法包括手术如 CKC、环形切除术(loop electrosurgical excision procedure, LEEP)以及物理治疗如冷冻疗法、CO<sub>2</sub> 激光消融等。CIN2 手术治疗可能引起较多并发症: ①局部损伤: 宫颈管粘连、狭窄, 阴道壁穿孔, 大出血等; ②术后感染: 阴道排液、盆腔炎等; ③远期并发症: 宫颈机能不全, 流产、自发性流产、早产、胎膜早破等<sup>[4]</sup>。手术治疗术后出血、宫颈粘连、早产风险显著增加, 影响患者预后。此外, 对于有生育需求或合并特殊部位病变不易切除的患者, 探索副作用小的非手术治疗方法十分必要。

基于光敏剂选择性聚集于病变组织的特点, 光动力疗法(photodynamic therapy, PDT)可靶向杀伤病变组织, 选择性高、副作用小, 可有效保留生育功能。然而, PDT 的临床治疗应用尚不成熟, 光敏剂给药方案、光照强度与剂量等用法不统一, 现有研究中 PDT 疗效与副作用结论不一。本文对一、二代光敏剂 PDT 应用于 CIN 的相关研究进行文献总结, 旨在为 PDT 的临床应用提供参考。

## 1 PDT 概述

PDT 包括光敏剂、光源、氧气三大要素。利用光敏剂选择性聚集于增生活跃、结构异常的病变组织, 在氧气的参与下, 被 630 nm 波长光源照射产生活性氧(reactive oxygen species, ROS), 可以诱导细胞坏死和凋亡, 杀伤病变组织<sup>[5]</sup>。PDT 早在 1996 年就被美国 FDA 批准用于治疗食管癌、肺癌、膀胱癌和皮肤癌等<sup>[5]</sup>。目前, PDT 治疗 CIN 虽处在研究阶段, 但 PDT 为靶向治疗, 具有组织选择性高、低不良事件风险、低严重并发症等特点, 可能成为宫颈疾病治疗的有效方法<sup>[6]</sup>, 具有良好的应用前景。

### 1.1 光敏剂

光敏剂是 PDT 的核心要素, 在 630 nm 光源照射下产生 ROS 而杀伤靶细胞。光敏剂吸收入血后, 将定向聚集于异常增殖的细胞, 其在肿瘤细胞内的浓度达正常组织的 2~5 倍<sup>[7]</sup>。目前, 临床使用的光敏剂主要分为一、二代。一代光敏剂主要为卟吩母钠(photofrin), 是多种卟啉二聚体或卟啉链组成的混合物, 需静脉给药, 给药后需避光 1 个月, 限制临床使用。

二代光敏剂包括替莫泊芬(temoporphin, 商品名 Foscan)、5-氨基酮戊酸(5-aminolevulinic acid, 5-ALA)及其酯类——包括氨基酮戊酸甲酯(MAL)、血卟啉单甲醚(HMME, 商品名海姆泊芬)等, 为单一制剂, 皮肤光敏时间短、组织选择性高, 仅需避光数小时。多数二代光敏剂仍需静脉给药, 应用最广的

\* 基金项目: 国家重点研发计划(2018YFB0407202)

\*\* 通讯作者, E-mail: bysyghy@163.com

5-ALA 是光敏剂原卟啉的前体,可在体内合成原卟啉,给药方式多样。局部应用可降低全身光毒性,但穿透力有限。常用一、二代光敏剂的特征对比见表 1。

表 1 一、二代光敏剂的对比

类别	光敏剂	给药方式	剂量 (mg/kg)	给药至照光时间	避光时间 (d)	副作用
一代	叶吩姆钠	静脉	2	48 h	30	光敏性皮炎 4% ~ 28% <sup>[8]</sup>
二代	5-ALA	静脉	15 ~ 30	3 ~ 8 h	1	未报告明显副作用
		口服	10 ~ 30	3 ~ 7 h	1	未报告明显副作用
		局部	浓度 10% ~ 20%	3 ~ 8 h	不需要	局部疼痛 <sup>[9]</sup>
二代	海姆泊芬	静脉	5	10 min	14	未报告明显副作用
二代	替莫泊芬	静脉	0.15	1 h	10	头痛 33% <sup>[10]</sup> ,未见光敏反应

1.2 光源

光源起到激发光敏剂产生 ROS 的作用。光源在组织内的穿透力随波长增加而增加,红光 (630 nm) 的穿透能力较强,可达 10 mm 以上,足以穿透浅层皮肤、黏膜而起到治疗效果。光源能量随波长增加而下降,800 nm 波长以下的光源才足以诱导 ROS 产生。以 5-ALA 为光敏剂的治疗,波长 630 nm 的光源最为理想。

1.3 PDT 的机制

①直接杀伤靶细胞:光敏剂激发产生 ROS,诱导靶细胞凋亡<sup>[11]</sup>。②直接损伤肿瘤新生血管:光敏剂在血管内皮细胞中富集,亚治疗剂量即可产生损伤<sup>[12]</sup>。血管收缩并产生血流淤滞、出血等反应,导致肿瘤组织血供减少。③增强局部免疫反应:坏死的病变组织和暴露出来的肿瘤抗原均可以直接激活固有免疫,杀伤其他病变细胞<sup>[13]</sup>。

1.4 PDT 的副作用

PDT 最主要的副作用为光敏反应,因光敏剂少量聚集于正常组织并被激发导致。典型的光敏反应为轻中度红斑、烧灼感,以及瘙痒、肿胀、水泡。

一代光敏剂为混合制剂,杂质多、半衰期较长,通常需要静脉给药,给药后需要严格避光 1 个月,常见不良反应为光敏性皮炎 (4% ~ 28%)<sup>[8]</sup>。二代光敏剂成分单一,代谢快、避光时间短。静脉给药的主要不良反应有轻微头痛 (33%)<sup>[10]</sup>;局部用药时为疼痛、水泡、阴道排液<sup>[14]</sup>等,多对症处理即可。在治疗外阴皮肤病灶时疼痛明显,常见的干预措施包括局部降温、中断照光、局部麻醉、口服止痛药和小剂量地塞米松 (20 mg) 等<sup>[15]</sup>。

2 PDT 在 CIN 中的应用

2.1 一代光敏剂的应用

一代光敏剂主要为 Photofrin,静脉给药,给药

48 h 后进行照光。相关研究<sup>[16~20]</sup>纳入 CIN1 ~ 3 级病变甚至早期宫颈鳞癌及腺癌;2003 年 Ichimura 等<sup>[19]</sup>报道有效率为 90% (28/31);2005 年 Yamaguchi 等<sup>[20]</sup>报道有效率为 90% (91/101);2016 年 Park 等<sup>[16]</sup>报道有效率为 95% (18/19);早期宫颈癌 4 例,全部有效<sup>[17]</sup>;低级别病变 CIN1 仅 4 例,全部有效<sup>[20]</sup>。治疗有效定义为病变消失,或高级别病变降级为低级别病变<sup>[16,17,21]</sup>。排除标准为血卟啉症、皮肤光敏症患者,或不能除外隐匿性恶性病变的患者。PDT 的副作用主要为光敏性皮炎 (4% ~ 28%)<sup>[8]</sup>。

检索一代光敏剂共有 5 篇相关研究,纳入的患者大多数为高级别病变。Muroya 等<sup>[18]</sup>报道 PDT 可有效保留患者的生育功能。Ichimura 等<sup>[19]</sup>报道 PDT 治疗 CIN2/3 后,76% (22/29) 病人 HPV 转阴。Yamaguchi 等<sup>[20]</sup>报道 HPV-DNA 转阴率为 73% (47/64),一半的患者 (32/64) 出现轻微的光敏反应。见表 2。

Choi 等<sup>[22]</sup>将宫颈锥切联合 Photofrin-PDT 对早期宫颈癌患者进行保留生育功能的治疗,纳入 10 例 I A1,1 例 I A2,9 例 I B1 和 1 例 II A1 宫颈癌。I B1 及以上患者先进行宫颈锥切及盆腔淋巴结清扫术,术中冰冻病理证实切缘及淋巴结转移阴性后行 PDT,在平均 52.6 月 (6 ~ 114 个月) 观察期内,仅 1 例复发淋巴结转移;13 例尝试妊娠中 10 例 (76.9%) 成功妊娠,说明其对宫颈癌保留生育功能手术后的补充治疗具有较好的临床效果。

Photofrin-PDT 治疗 CIN 有效率与手术 (LEEP 和锥切术) 相同<sup>[4]</sup>,副作用为轻度光敏反应、烧灼感等。治疗无效的原因主要是病变位于宫颈管深处,光照未覆盖此区域。虽然一代光敏剂治疗效果较好,但需严格避光 1 个月,限制其临床使用。

表 2 一代光敏剂 PDT 的有效性

时间	作者	疾病	n	光敏剂	剂量 (mg/kg)	光强度 (mW/cm <sup>2</sup> )	光剂量 (J/cm <sup>2</sup> )	间隔 (h)	有效率 (%)	HPV 清除率 (%)	备注
1996	Muroya 等 <sup>[17]</sup>	dysplasia	17	Photofrin	1.5 ~ 2	—	—	48	96.4	—	副作用为轻微皮肤刺痛
		CIS	39								
1999	Muroya 等 <sup>[18]</sup>	dysplasia	32	DHE	1.5 ~ 2	—	100	48	96.8	—	20 例出现光敏性皮炎
		CIS	95						96.9		
		SCC	3						100		
		Adeno Ca	1						100		
2003	Ichimura 等 <sup>[19]</sup>	CIN2/3	31	PHE	2	—	—	60	90	76	6 例 HPV 阳性为二次感染
2005	Yamaguchi 等 <sup>[20]</sup>	CIN1	4	Photofrin	2	—	—	48 ~ 60	90	73	3 例复发
		CIN2	6								
		CIN3	95								
2016	Park 等 <sup>[16]</sup>	CIN2	4	Photofrin	2	400	240	48	95	90	—
		CIN3	15								

—:未提及相应内容; dysplasia:非典型增生; CIS:宫颈原位癌; SCC:鳞癌; Adeno Ca: 腺癌; PHE:聚血卟啉酯; DHE:二血卟啉醚

2.2 二代光敏剂的应用

二代光敏剂可全身用药或局部用药,但在治疗 CIN 时一般采用局部给药,避免全身光敏反应,因局部用药渗透性有限,纳入的患者通常为 CIN1 等低级别病变,仅少许研究纳入 CIN2/3 等高级别病变,无早期宫颈癌,排除标准与一代光敏剂相同。

检索二代光敏剂相关研究共 11 篇<sup>[14, 21, 23 ~ 31]</sup>,多数为 CIN1 患者(文章明确提及共 256 例),总有效率 83.6% (75% ~ 100%),CIN2/3 患者仅 52 例,总有效率仅 67.3% (30.8% ~ 91%),见表 3。二代光敏剂 PDT 对 CIN1 虽有较好的疗效,但目前通常认为 CIN1 无需治疗,有 60% 以上患者的病变可自然转归为阴性<sup>[32]</sup>,对需要干预的 CIN2/3 等高级别病变疗效有限。

2.3 一、二代光敏剂治疗效果差异的原因分析

一代光敏剂 PDT 对 CIN 治疗有效率为 90% ~ 100%,且多纳入 CIN2/3 等高级别病变,此类疾病有高度向宫颈癌进展的趋势,为宫颈癌前病变;二代光敏剂治疗 CIN 有效率为 31.3% (10/32) ~ 95% (18/19)<sup>[25 ~ 32]</sup>,且目前主要用于 CIN1 的治疗,对 CIN2、CIN3 等高级别病变有效率仅为 31.6%<sup>[24]</sup>,两者之间的治疗效果存在较大差异。

造成差异的可能原因有:①药物穿透能力差异。一代光敏剂为全身给药,组织穿透力较强,二代光敏剂多采用局部给药,组织穿透能力较差,难以渗透病灶全层,治疗 CIN3 效果较差。CIN3 的平均病灶深度为 1.2 ~ 1.4 mm,极少数能达到 4.8 mm<sup>[32]</sup>,一般认为局部涂抹二代光敏剂的穿透力在 2 ~ 3 mm<sup>[28]</sup>。

②没有足够的药物组织浓集时间。一代光敏剂体内代谢时间较长,有更充足的浓集时间,因此,病变组织与正常组织的药物浓度差值较大;二代光敏剂代谢快,药物没有充足的浓集时间。③未进行宫颈管内给药、照光等,导致宫颈管内残存病灶,且难以清除此部位的 HPV。④治愈率较低的研究(Choi 等<sup>[22]</sup>)仅进行单次光照,且未照射宫颈管等部位。⑤使用药物浓度较低,导致光敏剂难以在病变部位形成较高浓度从而降低疗效。使用 5-ALA 浓度为 5% ~ 10% 的研究中,有效率为 30.8% ~ 83.3%,使用浓度为 12% ~ 20% 的研究中,有效率为 86.3% ~ 98.2%。

2.4 提高二代光敏剂治疗效果的建议

针对二代光敏剂治疗 CIN 存在的问题及局限性,我们认为可以从以下方式对二代光敏剂 PDT 进行改进:①改变剂型,增加药物的亲脂性从而提高药物穿透性。二代光敏剂代谢快,全身副作用轻微,或可采用口服等方式进行给药,在治疗中及治疗后进行避光。②人为刮伤宫颈造成微创面从而增加接触面积等。③采用波长分布更为集中的激光光源,提高光动力效应。④颈管内给药并同时照射颈管,多次重复照光。⑤提高药物的使用浓度。我们希望采用以上改进方案的 PDT,能带来更令人满意的临床研究结果。

3 小结

一代光敏剂的治疗效果更好,对 CIN2/3 等宫颈癌前病变的有效率可达 90% ~ 100%,甚至对早

表 3 二代光敏剂 PDT 的有效性

时间	作者	疾病	n	光敏剂	剂量 (mg)	光强度 (mW/cm <sup>2</sup> )	光剂量 (J/cm <sup>2</sup> )	间隔 (h)	有效率 (%)	HPV 清除率 (%)	备注
1999	Wierani 等 <sup>[23]</sup>	CIN1/2	20	12% ALA	—	90	100	8	95	80	额外照射宫颈管
2002	Keefe 等 <sup>[24]</sup>	CIN2	13	10% ALA	—	150	50~150	—	30.8	—	4 例 CIN2 进展
		CIN3	19						31.6		为 CIN3
2003	Bonder 等 <sup>[21]</sup>	CIN2	11	12% ALA	600	90	100	3	91	73	与锥切无明显差异
2011	王玲等 <sup>[25]</sup>	CIN1	62	8% ALA	236	—	100	3	77.4	66.1	1 例进展为 CIN2
2015	Hillmanns 等 <sup>[26]</sup>	CIN2	19	5% HAL	—	—	100	5	95	83	2 组光剂量相同
			21	安慰剂			100	5	57	33	
2016	Liu 等 <sup>[14]</sup>	CIN1	55	20% ALA	—	—	100	3	98.2	92.7	4 次治疗,每次
			55	高频电刀					10.9	60	间隔 1 周
2016	Fu 等 <sup>[27]</sup>	HR-HPV	39	10% ALA	—	—	100	3	83.3	76.9	6 例 CIN1,5 例 CR
			37	无治疗					0	32.4	5 例 CIN1,无 CR
2017	Maldonado 等 <sup>[28]</sup>	CIN1	30	6% ALA	2000	—	200	4	80	83	—
2019	Inada 等 <sup>[29]</sup>	CIN1	56	20% MAL	—	—	80	4	75	—	—
		CIN2/3	10						90	—	
2019	Mazdziazar 等 <sup>[30]</sup>	CIN1	2	5% ALA	—	204	120	4	100	—	4 例均成功妊娠并分娩
		CIN2/3	2						100	—	
2020	Mizuno 等 <sup>[31]</sup>	CIN1/2	51	20% ALA	—	—	100~150	2	86.3	79.4	—

- :文献未提及相应内容; HR-HPV:高危型 HPV 感染; 5-ALA:5-氨基酮戊酸; HAL:5-氨基酮戊酸己酯盐酸盐; MAL:氨基酮戊酸甲酯

期宫颈癌也有较好疗效,但需要静脉给药,给药后需严格避光 1 个月,限制其临床应用。二代光敏剂给药灵活多样,可局部给药避免全身光敏反应,对 CIN1 的治疗效果好,但对 CIN2/3 高级别病变的疗效欠佳,也存在局部给药渗透性不足的问题,需重复多次治疗。

二代光敏剂具有损伤小、操作简单、保留器官结构及功能的优点,目前研究多用于 CIN1 的治疗,且展现出较好的效果。如果 PDT 治疗 CIN2/3 等常规需要手术治疗的高级别病变能达到较高的疗效和 HPV 转阴率的话,将成为一种理想保留生育功能的 CIN 的治疗方案。若能制定合理的方案规范并改进 PDT 的治疗流程,PDT 将是一种安全、有效的 CIN 甚至早期宫颈癌的治疗手段。

参考文献

1 Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L, et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *Lancet Glob Health*,2020,8(2):191-203.

2 Graham SV. The human papillomavirus replication cycle, and its links to cancer progression: a comprehensive review. *Clin Sci*, 2017,131(17):2201-2221.

3 Committee on Practice Bulletins-Gynecology. Practice Bulletin No. 168: Cervical Cancer Screening and Prevention. *Obstet Gynecol*, 2016,128(4):111-130.

4 Santesso N, Mustafa RA, Wiercioch W, et al. Systematic reviews and meta-analyses of benefits and harms of cryotherapy, LEEP, and

cold knife conization to treat cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet*,2016,132(3):266-271.

5 Champeau M, Vignoud S, Mortier L, et al. Photodynamic therapy for skin cancer: How to enhance drug penetration? *J Photochem Photobiol B*,2019,197:11-15.

6 Wu SX, Ren XY, Pan YL, et al. Effects of ALA-PDT on HPV16-immortalized cervical epithelial cell. *Neoplasma*, 2017, 64(2):175-181.

7 Hillemanns P, Wimberger P, Reif J, et al. Photodynamic diagnosis with 5-aminolevulinic acid for intraoperative detection of peritoneal metastases of ovarian cancer: A feasibility and dose finding study. *Lasers Surg Med*,2017,49(2):169-176.

8 Matoba Y, Banno K, Kisu I, et al. Clinical application of photodynamic diagnosis and photodynamic therapy for gynecologic malignant diseases: A review. *Photodiagnosis Photodyn Ther*,2018, 24:52-57.

9 Choi MC, Kim MS, Lee GH, et al. Photodynamic therapy for premalignant lesions of the vulva and vagina: A long-term follow-up study. *Lasers Surg Med*,2015,47(7):566-570.

10 Kralova J, Kolar M, Kahle M, et al. Glycol porphyrin derivatives and temoporfin elicit resistance to photodynamic therapy by different mechanisms. *Sci Rep*,2017,7:44-49.

11 Azais H, Schmitt C, Tardivel M, et al. Assessment of the specificity of a new folate-targeted photosensitizer for peritoneal metastasis of epithelial ovarian cancer to enable intraperitoneal photodynamic therapy. A preclinical study. *Photodiagnosis Photodyn Ther*,2016,13:130-138.

12 Majerník M, Jendželovský R, Babinčák M, et al. Novel Insights into the Effect of Hyperforin and Photodynamic Therapy with Hypericin on chosen angiogenic factors in colorectal micro-tumors

- created on chorioallantoic membrane. *Int J Mol Sci*,2019,20(12): 113 – 120.
- 13 Straten D, Mashayekhi V, Bruijn HS, et al. Oncologic photodynamic therapy: basic principles, current clinical status and future directions. *Cancers (Basel)*,2017,9(2):19 – 24.
- 14 Liu Z, Zheng H, Chen X, et al. Comparison of the efficacy of ALA and high-frequency electric ion operating on cervical intraepithelial neoplasia grade I. *Int J Clin Exp Med*,2016,9(8):16782 – 16786.
- 15 Fink C, Enk A, and Gholam P. Photodynamic therapy-aspects of pain management. *J Dtsch Dermatol Ges*,2015,13(1):15 – 22.
- 16 Park YK, Park CH. Clinical efficacy of photodynamic therapy. *Obstet Gynecol Sci*,2016,59(6):479 – 488.
- 17 Muroya T, Suehiro Y, Umayahara K, et al. Photodynamic therapy (PDT) for early cervical cancer. *Gan To Kagaku Ryoho*,1996,1(23):17 – 22.
- 18 Muroya T, Kawasaki K, Suehiro Y, et al. Application of PDT for uterine cervical cancer. *Diagn Ther Endosc*,1999,5(3):183 – 190.
- 19 Ichimura H, Yamaguchi S, Kojima A, et al. Eradication and reinfection of human papillomavirus after photodynamic therapy for cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Clin Oncol*,2003,8(5):322 – 325.
- 20 Yamaguchi S, Tsuda H, Takemori M, et al. Photodynamic therapy for cervical intraepithelial neoplasia. *Oncology*,2005,69(2):110 – 116.
- 21 Bodner K, Adler B, Wierrani F, et al. Cold-knife conization versus photodynamic therapy with topical 5-aminolevulinic acid (5-ALA) in cervical intraepithelial neoplasia (CIN) II with associated human papillomavirus infection: a comparison of preliminary results. *Anticancer Res*,2003,23(2c):1785 – 1788.
- 22 Choi MC, Jung SG, Park H, et al. Fertility preservation by photodynamic therapy combined with conization in young patients with early stage cervical cancer: a pilot study. *Photodiagnosis Photodyn Ther*,2014,11(3):420 – 425.
- 23 Wierrani F, Kubin A, Jindra R, et al. 5-aminolevulinic acid-mediated photodynamic therapy of intraepithelial neoplasia and human papillomavirus of the uterine cervix-a new experimental approach. *Cancer Detect Prev*,1999,23(4):351 – 355.
- 24 Keefe KA, Tadir Y, Tromberg B, et al. Photodynamic therapy of high-grade cervical intraepithelial neoplasia with 5-aminolevulinic acid. *Lasers Surg Med*,2002,31(4):289 – 293.
- 25 王玲,吴红,姚红霞,等. 5-氨基酮戊酸光动力疗法治疗未生育妇女宫颈上皮内瘤样变. *中国临床医学*,2011,18(1):78 – 79.
- 26 Hillemanns P, Garcia F, Petry KU, et al. A randomized study of hexaminolevulinate photodynamic therapy in patients with cervical intraepithelial neoplasia 1/2. *Am J Obstet Gynecol*,2015,212(4):461 – 467.
- 27 Fu Y, Bao Y, Hui Y, et al. Topical photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid for cervical high-risk HPV infection. *Photodiagnosis Photodyn Ther*,2016,13:29 – 33.
- 28 Maldonado AE, Osorio PM, Moreno VA, et al. Effectiveness of photodynamic therapy in elimination of HPV-16 and HPV-18 associated with CIN I in Mexican women. *Photochem Photobiol*,2017,93(5):1269 – 1275.
- 29 Inada NM, Buzzá HH, Leite MF, et al. Long term effectiveness of photodynamic therapy for CIN treatment. *Pharmaceuticals (Basel)*,2019,12(3):701 – 711.
- 30 Mazdziarz A. Successful pregnancy and delivery following selective use of photodynamic therapy in treatment of cervix and vulvar diseases. *Photodiagnosis Photodyn Ther*,2019,28:65 – 68.
- 31 Mizuno M, Mitsui H, Kajiyama H, et al. Efficacy of 5-aminolevulinic acid and LED photodynamic therapy in cervical intraepithelial neoplasia: a clinical trial. *Photodiagnosis Photodyn Ther*,2020:102 – 110.
- 32 Castle PE, Murokora D, Perez C, et al. Treatment of cervical intraepithelial lesions. *Int J Gynaecol Obstet*,2017,138:20 – 25.

(收稿日期:2020 – 06 – 25)

(修回日期:2020 – 11 – 03)

(责任编辑:李贺琼)