

女性肛门生殖器多灶性上皮内瘤变的高危因素与治疗策略研究进展

龙焯然 常淑芳^Δ

重庆医科大学附属第二医院妇产科，重庆 400010

中图分类号:R711 文献标识码:A

摘要: 肛门生殖器多灶性上皮内瘤变 (Multizonal anogenital intraepithelial neoplasia, MZIN) 是人乳头瘤病毒 (Human papillomavirus, HPV) 相关下生殖道及肛门癌前病变中具有重要临床意义但易被忽视的特殊类型。其发生与高危型 HPV 持续感染、宿主免疫状态异常、既往高级别病变史及局部微环境失衡等多因素相关。由于现有筛查与诊疗模式多以单部位病变为中心，MZIN 在临床中仍面临漏诊率高、治疗路径不统一及复发风险高等问题。对高危人群实施全区域评估、强化多学科协作、依据病变分级和受累部位制定个体化治疗方案，并开展规范化长期随访，是提高 MZIN 诊治水平的关键。

关键词: 肛门生殖器多灶性上皮内瘤变；人乳头瘤病毒；高危因素；诊断；治疗
引言

肛门生殖器多灶性上皮内瘤变 (Multizonal anogenital intraepithelial neoplasia, MZIN) 是指 HPV 相关鳞状上皮内病变同时或先后发生于两个及以上肛门生殖器解剖区域。与单一病灶相比，这种多灶性病变不仅增加了诊断难度，也与更高的复发风险和更复杂的治疗决策相关。近年来，随着对 HPV 感染生物学认识的深入和微创治疗技术的发展，多灶性病变的治疗模式正在发生转变。然而，由于对多灶性病变的认识不足，临床实践中仍普遍存在漏诊、误诊、过度治疗或治疗不足等问题。本文从临床实践痛点出发，系统梳理 HPV 相关下生殖道多灶性病变的高危因素及治疗策略，以期为临床诊疗提供参考。

1 高危因素

1.1 宿主相关因素

1.1.1 年龄与绝经状态 Zhang 等采用回顾性病例对照研究发现，多灶性病变患者年龄显著高于单灶病变患者 (50 岁 vs 43 岁, $p < 0.05$)，且绝经女性发生多灶性病变的风险是未绝经女性的 3.14 倍 Error: Reference source not found。其机制可能与绝经后雌激素下降导致阴道黏膜萎缩、上皮细胞合成糖原减少，乳杆菌减少，阴道 pH 上升，有利于厌氧菌生长，这种阴道微生态的改变有利于 HPV 持续感染；与此同时，随着年龄增长出现的免疫衰老也可能削弱病毒清除能力。

1.1.2 免疫抑制状态 人类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 感染、器官移植后免疫抑制治疗、自身免疫性疾病长期免疫调节治疗，均可能增加高危型 HPV 持续感染、病灶清除受阻及多部位同时或异时发生病变的风险。南非一项对 653 例妇科门诊患者的回顾性队列研究显示，MZIN 患者中 HIV 感染率高达 75%，而同期门诊总体患者 HIV 感染率仅为 49%，提示宿主免疫监视功能受损可能是 MZIN 形成和持续存在的重要机制之一。英国癌症杂志 2025 年发表的专家共识明确指出，免疫抑制是 HPV 相关肿瘤的重要危险因素，HIV 感染女性肛管癌的发病率达 22/10 万，该共识建议将 HIV 阳性女性纳入多灶性病变的高危筛查人群。另有研究显示，使用免疫抑制剂/免疫调节药物的女性发生多灶性病变的风险增加 2.57 倍。

1.1.3 既往肛门生殖器高级别病史或恶性肿瘤病史 文献报道，与有过肛门生殖器部位高级别上皮内病变 (high-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL) 或癌症病史的女性相比，没有此类病史的女性所面临多灶性病变风险降低了 94%。一项前瞻性临床试验对既往有宫颈、阴道或外阴 HSIL/癌病史的女性进行肛管筛查，发现较高比例患者存在肛管细胞学异常或经活检证实的肛管

^Δ 通讯作者：常淑芳，电子邮箱：shfch2005@163.com

HSIL，提示多个相邻黏膜区域可能存在共同易感性。另有研究显示，在子宫切除术时被检测出患有宫颈上皮内瘤变（Cervical Intraepithelial Neoplasia, CIN）3级及以上/宫颈原位腺癌（adenocarcinoma in situ, AIS）的女性，其术后发展成阴道上皮内瘤变（vaginal intraepithelial neoplasia, VAIN）2级及以上的风险较高，其中，风险最高的时间段是手术后的5年内。这一发现提示对因宫颈癌前病变行子宫切除的患者，术前对下生殖道进行充分评估及术后定期随访的重要性。

1.1.4 其他肿瘤病史 文献报道，有下生殖道以外部位（如乳腺、肺、甲状腺、子宫内膜等）恶性肿瘤病史的患者，发生多灶性病变的风险是单灶病变患者的9.58倍。提示部分MZIN患者可能存在共同的遗传易感背景或致癌物暴露，导致多个解剖部位同时或先后发生癌前病变；此外，恶性肿瘤本身或化疗、放疗等治疗可能导致全身免疫功能受损，免疫监视功能下降为HPV在多部位持续感染创造条件。以上研究提示在临床中对于有恶性肿瘤病史的HPV阳性患者，应进行全下生殖道系统筛查，警惕多灶性病变可能。

1.2 病原学相关因素

1.2.1 高危型HPV感染与多重HPV感染 高危型HPV持续感染是MZIN发生的基础，多重感染状态、基因型分布、病毒负荷及持续时间可能共同影响病变的多区域发生。研究报道，同时感染两种或以上高危型HPV的女性，发生MZIN的风险是单型感染者的1.56倍。国内一项研究显示，HPV16/18型阳性者发生MZIN的风险是非HPV16/18型者的1.361倍，多重HPV感染者发生MZIN风险是单一感染者的1.556倍。多重感染可能意味着更高的病毒暴露负荷、更复杂的局部感染生态及较差的宿主病毒清除能力，因此其效应可能与其他宿主因素存在交互作用。

1.2.2 特定HPV基因型 某些特定的HPV基因型别与多灶性病变相关，研究报道，多灶性病变中常见的HPV型别依次为：

HPV16、HPV53、HPV58、HPV52、HPV51、HPV56、HPV18，在高级别MZIN中，HPV16感染比例显著高于低级别病变组；经调整绝经、吸烟、孕产次、恶性肿瘤史和多重感染等因素后，HPV51感染使多灶性病变的检出风险增加1.97倍。这一发现提示HPV51感染患者需更警惕MZIN发生。但对此结果尚需大样本流行病学数据支持及机制方面研究。

1.3 局部环境与行为学相关因素

1.3.1 阴道微生态异常 阴道微生态失衡在下生殖道多灶性病变中的作用日益受到关注。国内一项病例对照研究显示，细菌性阴道病（bacterial vaginitis, BV）是多灶性病变的独立危险因素（OR=2.153, 95%CI: 1.031-4.497），且BV与HPV16/18感染、HPV多重感染及HPV持续感染在致多灶性病变方面有交互作用。这可能与厌氧菌代谢产物破坏黏膜屏障、局

部炎症因子改变免疫微环境、乳杆菌减少导致局部免疫监视功能下降有关。

1.3.2 行为相关因素 吸烟是另一重要危险因素，当前吸烟者发生多灶性病变的风险是非吸烟者的 **1.84** 倍。吸烟可能通过局部免疫抑制和 DNA 损伤协同 HPV 致癌作用。多次妊娠分娩及低教育水平在多灶性病变患者中更为常见，提示应关注健康意识、性及生育等多方面因素对多灶性病变发生的影响。

2 MZIN 的治疗策略

与单灶病变不同，MZIN 各部分病变级别不一，且由多种不同专科管理，策略各异。MZIN 的治疗需遵循以下原则：①基于病变分级：HSIL 具有明确癌变潜能，是治疗主要目标；LSIL 自然消退率高，可随访观察。②功能保护：在彻底清除病变与最大限度保护器官功能间取得平衡，优先选择创伤小的方法。③个体化选择：综合考虑病变特征、患者年龄、生育需求、免疫状态等因素。④多学科协作：妇科、肛肠科、感染科、病理科共同制定整体治疗方案。

2.1 按治疗方式分类

2.1.1 局部药物治疗

局部药物治疗优势在于操作简便、可保留正常解剖结构，但用药前必须活检排除浸润癌。咪喹莫特是目前应用较广的局部免疫调节剂。一项针对外阴 HSIL 的多中心随机对照试验显示，咪喹莫特治疗后完全临床缓解率达 **80%** (37/46)，与手术组 **79%** (41/52) 相当。该研究纳入了 **22%** 的多灶性病变患者，并接单灶或多灶进行分层随机化，结果显示无论病变类型如何，咪喹莫特均具有一定疗效。Meta 分析显示，咪喹莫特对宫颈及阴道上皮内瘤变均具有显著疗效。对于 MZIN 患者，局部药物治疗可作为保守治疗或联合治疗的一部分，但其适应症、疗效持续性需结合具体病变部位和个体情况综合判断。此外，三氯乙酸 (trichloroacetic acid, TCA) 及 5-氟尿嘧啶 (5-FU) 也可用于多灶性病变的治疗。

2.1.2 物理治疗

物理治疗包括 CO₂ 激光消融、电灼消融及光动力治疗 (photodynamic therapy, PDT) 等，通过热或电能使组织凝固坏死，可门诊进行，但需阴道镜或高分辨率肛门镜 (High-resolution anoscopy, HRA) 引导定位。CO₂ 激光是阴道及外阴多灶性病变的常用治疗方法，尤其适合于病灶较表浅、范围较广且需保留解剖结构和功能者。Kim 等研究显示，在多灶性病变中治疗中，激光治疗的效果明显优于单纯观察或局部药物治疗。对多灶性病变，激光可一次性覆盖多个病灶，避免累积性组织缺损的优点。国内针对外阴上皮内瘤变的研究则提示，病变厚度在无毛区 (≤ 1 mm) 与有毛区 (约为 3 mm) 存在差异，这项研究

为激光治疗不同区域病变的深度设定提供了参考。

电灼消融可用于治疗外阴上皮内瘤变(Vulvar intraepithelial neoplasia, VIN)或肛门相关病变，但其疗效与复发率受操作者经验、病灶分布及宿主免疫状态影响较大。在高危宿主背景下，如免疫抑制患者，单纯电灼难以作为长期控制策略。

PDT 具有创伤小、可重复性操、较适于覆盖隐匿或多发病灶等特点。一项比较 ALA-PDT 与 CO₂ 激光治疗 VaINII 的回顾性队列研究显示，ALA-PDT 在病变逆转率方面与 CO₂ 激光相近，并在 HPV 清除、安全性及保留解剖结构方面具有一定优势。

但必须指出，这些研究绝大多数仍以单一解剖部位病变为研究对象，因此物理治疗在 MZIN 中的具体适应症、最佳顺序及长期复发控制效果，仍缺乏专门针对 MZIN 人群的高质量证据。

2.1.3 手术治疗

手术治疗主要适用于可疑浸润癌、病灶范围过大、反复复发或保守治疗失败者。相较于药物和物理治疗，手术可获取完整组织标本，明确病变分级、范围及切缘情况。

对于宫颈 HSIL，切除性治疗仍是首选的治疗方式。切除性治疗包括冷刀锥切 (cold knife conization, CKC) 与宫颈环形电切术 (loop electrosurgical excision procedure, LEEP)：前者利于切缘评估，适用于可疑微小浸润或病变较广者；后者操作简便、出血量少，更适用于局限病变。对于合并其他部位病变的宫颈 HSIL 患者，仍应优先保证宫颈病变评估的准确性和切缘安全性。

阴道病变由于病灶常呈多灶、浅表或弥漫分布，且手术可能导致阴道狭窄及邻近器官损伤，因此常不作为首选治疗。手术多适用于病灶局限、位于阴道上段或两侧隐窝、非手术治疗失败以及不能排除浸润癌者。术前需充分评估病灶位置、范围及对解剖与生活质量的潜在影响。

当保守治疗失败或无法排除浸润癌时，手术治疗是外阴上皮内病变的重要方式。国内专家共识指出外阴局部扩大术切除范围通常包括病灶周围一定范围 (0.5-1 cm) 的肉眼正常范围，但应结合阴蒂、尿道、肛门等关键结构进行个体化调整。国外一项前瞻性研究将 HPV 相关外阴上皮内瘤变患者根据手术切缘状态分组随访，结果提示与切缘阳性相比，保留 1-3 mm 的最小健康切缘可将复发率从 12.3% 降至 3.1%，且与 ≤1 mm 切缘 (1.5%) 相比，复发风险差异

无统计学意义。具体保留健康切缘长度现国内外暂不一致，但近年来的研究趋势支持在保证肿瘤学安全的前提下，适当缩小切缘以减少功能损伤。

肛周及肛管病变的处理则应更加谨慎。由于肛门区域对排便功能影响明显，且部分病灶位于肛门转化区或肛管深部，治疗前需尽可能依靠 HRA 明确范围和分级。对于可疑浸润、反复复发或不适于局部保守治疗的肛管/肛周 HSIL，可考虑手术干预，但需充分权衡复发控制与肛门功能保护。

2.2 综合治疗与特殊人群的治疗调整

2.2.1 多部位病变的联合/序贯治疗策略

当患者存在宫颈、阴道、外阴多部位病变时，单一疗法常难以奏效，需综合考虑制定联合或序贯治疗计划。现阶段尚缺乏 MZIN 的统一治疗指南，但临床上应遵循“现排除浸润、先重后轻、兼顾功能保护与依从性”的原则。

对于同时存在宫颈 HSIL 和阴道 HSIL 的患者：CIN2 可结合患者生育要求、依从性等决定观察或行切除治疗，CIN3 常推荐宫颈切除术明确病变程度及切缘状态；阴道病变方面，还需根据病变级别、位置大小及患者生育要求等综合决定阴道病变治疗方式，对局灶性病变可采用局部切除或激光消融，对多灶性、持续性或复发性病变，可考虑局部药物治疗。

对于外阴同时合并阴道或宫颈病变者，若外阴病灶范围广而表浅，在治疗阴道及宫颈病变同时，可考虑先以药物或激光减少病灶范围，再根据残余病变决定是否局部切除。若肛周或肛管亦受累，则需结合 HRA 结果判断是否同期处理；对于肛周及肛管 HSIL 目前多采用 HRA 引导下 CO₂ 激光气化治疗。研究显示对 HIV 阳性的肛门 HSIL 患者进行积极治疗可明显降低其进展为肛门癌的风险。

对于病灶广泛、治疗创伤大、基础情况差者，现虽有专家共识提及可分阶段手术以降低术后疼痛、瘢痕叠加和功能障碍风险，但该策略缺乏循证医学证据。特别是在范围广、部位多、病理级别不一致的复杂病变中，单次与分期治疗的适应证选择、阶段间隔时间及序贯治疗对功能和生活质量的影响等关键问题尚未明确。未来亟需开展基于多学科协作(Multidisciplinary collaboration,MDT)的分期治疗临床试验，以填补这一空白，为复杂病变患者提供精准化治疗路径。

2.2.2 特殊人群的治疗调整

免疫抑制状态是影响病变预后的关键因素。人类免疫缺陷病毒感染者、器官移植或服用免疫抑制剂患者，病变更易侵袭、进展，复发率更高。对此类患者，应于治疗前优化基础免疫状态，局部干预倾向于选择物理或手术方法而非

单纯依赖免疫调节剂，需严密随访监测。

妊娠期患者处理应格外谨慎。在排除浸润癌前提下，孕期多以观察随访为主，待产后再行规范评估治疗。对于年轻有生育要求者需平衡疗效与功能保护，避免不必要的过度切除。

2.3 治疗后长期管理

除治疗外应重视危险因素干预与二级预防，包括 HPV 疫苗接种、戒烟、改善免疫抑制状态及加强多学科协作管理。由于该类病变复发率较高，且不同解剖部位之间可存在持续感染和交叉发生风险，因此治疗后仍需进行长期、规范化随访，以实现早期发现、及时处理和癌变预防。

参考文献

- [1] BOWDEN S J, ELLIS L B, CUMING T, et al. Multizonal intraepithelial neoplasia of the lower genital tract and anus in women: terminology for defining the disease, an introduction by the British Society for Colposcopy and Cervical Pathology (BSCCP), International Anal Neoplasia Society (IANS), European Federation for Colposcopy (EFC) and British Society for the Study of Vulval Disease (BSSVD) scientific committees[J]. *Br J Cancer*, 2026, 134(2): 177-184.
- [2] ZHANG J, LIU G, CUI X, et al. Human papillomavirus genotypes and the risk factors associated with multicentric intraepithelial lesions of the lower genital tract: A retrospective study[J]. *BMC Infect Dis*, 2021, 21(1): 554.
- [3] ADAMS T S, MHEMBERE M, MBATANI N H, et al. The demographics of women with multizonal anogenital HPV disease: a retrospective cohort study in Cape Town, South Africa[J]. *S Afr J Gynaecol Oncol*, 2025, 17(1): 29-34.
- [4] ALBUQUERQUE A, GODFREY M A L, CAPPELLO C, et al. Multizonal anogenital neoplasia in women: A cohort analysis[J]. *BMC Cancer*, 2021, 21(1): 232.
- [5] ROBISON K, CRONIN B, BREGAR A, et al. Anal cytology and human papillomavirus genotyping in women with a history of lower genital tract neoplasia compared with low-risk women[J]. *Obstet Gynecol*, 2015, 126(6): 1294-1300.
- [6] PIEDIMONTE S, MCCURDY B R, MURPHY J, et al. The incidence of vaginal intraepithelial neoplasia 2+ in patients with previous hysterectomy and cervical intraepithelial neoplasia 3+ between 2005 and 2015: a population-based study[J]. *J Low Genit Tract Dis*, 2025, 29(3): 239-242.
- [7] HEWAVISENTI R V, ARENA J, AHLENSTIEL C L, et al. Human papillomavirus in the setting of immunodeficiency: pathogenesis and the emergence of next-generation therapies to reduce the high associated cancer risk[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1112513.
- [8] 邵亚雯, 蔺茹, 冉婕, 等. HPV 及阴道微环境对下生殖道多中心上皮内病变的交互作用研究[J]. *中国妇幼健康研究*, 2023, 34(06): 82-88.
- [9] TRUTNOVSKY G, REICH O, JOURA E A, et al. Topical imiquimod versus surgery for vulvar intraepithelial neoplasia: A multicentre, randomised, phase 3, non-inferiority trial[J]. *Lancet*, 2022, 399(10337): 1790-1798.
- [10] INAYAMA Y, TAKAMATSU S, HAMANISHI J, et al. Imiquimod for cervical and vaginal intraepithelial neoplasia: A systematic review and meta-analysis[J]. *Obstet Gynecol*, 2023, 142(2): 307-318.
- [11] TRANOULIS A, LAIOS A, MITSOPOULOS V, et al. Efficacy of 5% imiquimod for the treatment of vaginal intraepithelial neoplasia: A systematic review of the literature and a Meta-analysis[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2017, 218: 129-136.
- [12] KIM M K, LEE I H, LEE K H. Clinical outcomes and risk of recurrence among patients with vaginal intraepithelial neoplasia: A comprehensive analysis of 576 cases[J]. *J Gynecol Oncol*, 2018, 29(1): e6.
- [13] XIAO J, CHEN Z, XIAO Y, et al. Vulvar squamous intraepithelial neoplasia epithelial thickness in hairy and non-hairy sites: A single center experience from China[J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1254820.

- [14] KITAMURA H, ANDO N, MIZUSHIMA D, et al. Electrocautery ablation therapy for anal intraepithelial carcinoma with high-resolution anoscopy[J]. *J Infect Chemother*, 2025, 31(3): 102608.
- [15] JI H, XIA Y, CAI H, et al. Comparison of efficacy of ALA-PDT and CO2 laser in the treatment of vaginal intraepithelial neoplasia II (VaIN II)[J]. *Photodiagn Photodyn Ther*, 2025, 53: 104543.
- [16] 赵超, 毕蕙, 赵昀, 等. 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.
- [17] 吴喜梅, 王建东, 张师前, 等. 阴道上皮内瘤变诊治中国专家共识(2024年版)[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2024, 40(12): 1226-1234.
- [18] 中国优生科学协会阴道镜和宫颈病理学分会, 中华医学会妇科肿瘤学分会, 中国妇幼保健研究会宫颈癌防控研究专业委员会, 等. 肛门上皮内瘤变诊治中国专家共识[J]. *中国妇产科临床杂志*, 2023, 24(4): 443-448.
- [19] TOMÁŠ P, LUKÁŠ R, JANA D, et al. Epidemiology and significance of surgical margins in the management of HPV-associated vulvar precancers (H-SIL)-analysis of own data[J]. *Ceska Gynekol*, 2022, 87(6): 384-387.
- [20] OONK M H M, PLANCHAMP F, BALDWIN P, et al. European Society of Gynaecological Oncology guidelines for the management of patients with vulvar cancer-update 2023[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2023, 33(7): 1023-1043.
- [21] KESIC V, CARCOPINO X, PRETI M, et al. The European Society of Gynaecological Oncology (ESGO), the International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD), the European College for the Study of Vulval Disease (ECSVD), and the European Federation for Colposcopy (EFC) consensus statement on the management of vaginal intraepithelial neoplasia[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2023, 33(4): 446-461.
- [22] PRETI M, JOURA E A, VIEIRA-BAPTISTA P, et al. The European Society of Gynaecological Oncology (ESGO), the International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD), the European College for the Study of Vulval Disease (ECSVD) and the European Federation for Colposcopy (EFC) consensus statements on pre-invasive vulvar lesions[J]. *J Low Genit Tract Dis*, 2022, 26(3): 229-244.
- [23] PALEFSKY J M, LEE J Y, JAY N, et al. Treatment of anal high-grade squamous intraepithelial lesions to prevent anal cancer[J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(24): 2273-2282.
- [24] KHORSANDI N, SAMGHABADI P, GASPER C. Immunocompetency status and its association with multicentric lower anogenital tract dysplasia[J]. *J Low Genit Tract Dis*, 2026, 30(1): 10-16.