

性脑血管病临床观察[J]. 四川医学, 2002, 23(9): 910-911.

[7] 龙柠璨, 唐秀红. 盐酸川芎嗪注射液治疗缺血性脑卒中 40 例[J]. 实用中医内科杂志, 2008, 22(9): 73.

[8] 王爱东. 川芎嗪治疗慢性肺源性心脏病 30 例分析[J]. 山西医药杂志, 2007, 36(12): 943-944.

[9] 李孝忠. 川芎嗪注射液合并黄芪注射液治疗慢性肾炎疗效观察[J]. 中医药临床杂志, 2005, 17(1): 25-26.

[10] 金英顺. 盐酸川芎嗪对慢性肾衰的治疗作用[J]. 吉林医学, 2008, 29(17): 1455-1456.

[11] 周亚伟. 盐酸川芎嗪注射液治疗慢性间质性肾炎的效果观察[J]. 右江民族医学院学报, 2006, 28(4): 551-552.

[12] 熊有明, 谢正兰, 卢斌. 注射用盐酸川芎嗪联合中药灌肠对慢性肾衰竭的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2009, 36(8): 1350-1351.

[13] 曹建梅. 阿奇霉素联合盐酸川芎嗪氯化钠注射治疗小儿支原体肺炎 32 例疗效观察[J]. 甘肃中医, 2006, 19(11): 32-33.

[14] 刘红秀, 闫明伦, 王书举. 川芎嗪与脑活素治疗新生儿缺氧缺血性脑病疗效分析[J]. 中国儿童保健杂志, 2002, 10(1): 45.

[15] 阳荣秀, 彭贝如, 杨京华, 等. 川芎嗪在治疗儿童哮喘急性发作期中的应用[J]. 陕西中医, 2007, 28(11): 1451-1452.

[16] 王东. 盐酸川芎嗪治疗椎-基底动脉供血不足性眩晕的临床研究[J]. 临床医药实践杂志, 2007, 17(9): 899-900.

[17] 秦瑞君, 闫菊. 盐酸川芎嗪注射液参麦注射液合用治疗慢性肺心病失代偿期临床观察[J]. 现代中医药, 2005, 25(4): 22-23.

[18] 李金花. 赛必欣与盐酸川芎嗪注射液存在配伍禁忌[J]. 中华护理杂志, 2002, 37(3): 167.

[19] 赵丽征, 赵霞. 香丹注射液与盐酸川芎嗪注射液存在配伍禁忌[J]. 解放军护理杂志, 2003, 20(12): 35.

[20] 钟素琼. 盐酸川芎嗪与阿洛西钠存在配伍禁忌[J]. 护理学报, 2006, 13(12): 69.

[21] 车淑华. 盐酸川芎嗪与灯盏细辛存在配伍禁忌[J]. 护理实践与研究, 2008, 5(7): 78.

[22] 孔洁. 盐酸川芎嗪与呋塞米注射液存在配伍禁忌[J]. 护理研究, 2006, 20(5A): 1196.

[23] 任敏立, 张朝霞, 张存存. 盐酸川芎嗪与头孢曲松钠存在配伍禁忌[J]. 护理研究, 2008, 22(5B): 1310.

[24] 杨晓静. 注射用盐酸川芎嗪与注射用炎琥宁存在配伍禁忌[J]. 护理学报, 2008, 15(3): 53.

[25] 于海波, 原晓红, 宋涛. 注射用夫西地酸钠与盐酸川芎嗪存在配伍禁忌[J]. 齐鲁护理杂志, 2009, 15(3): 8.

[26] 王晓岩. 注射用泮托拉唑钠与盐酸川芎嗪之间存在配伍禁忌[J]. 解放军护理杂志, 2009, 26(5B): 42.

[27] 王彩凤. 川芎嗪注射液与清开灵注射液存在配伍禁忌[J]. 实用医技杂志, 2001, 8(10): 767-768.

[28] 李守村, 夏宗莉, 王丽芳. 丹参与川芎嗪注射液存在配伍禁忌[J]. 时珍国医国药, 1999, 10(9): 728.

[29] 高芸. 川芎嗪的不良反应综述[J]. 现代中西医结合杂志, 2008, 17(18): 2901-2903.

[30] 朱锦秀. 川芎嗪注射液不良反应文献分析[J]. 中国实用医药, 2007, 3(3): 38-40.

(收稿日期: 2010-07-21)

## 宫颈癌常用筛查技术综述

卢振华 综述, 邓拥军 审校(湖北省中医院检验科, 武汉 430074)

**【关键词】** 宫颈肿瘤; 普查; 细胞学技术; 阴道镜检查

**DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2011. 02. 046 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2011)02-0206-03**

宫颈癌是常见的妇科恶性肿瘤之一, 发病率在女性恶性肿瘤中居第 2 位, 我国宫颈癌发病和病死数约占世界三分之一。当前, 子宫颈癌死亡率的高低已成为衡量一个国家卫生公平性的指标之一。宫颈癌的形成是一个连续的发展过程, 通常为宫颈上皮内瘤样变(CIN) I → CIN II → CIN III → 宫颈原位癌(carcinoma in situ, CIS) → 宫颈早期浸润癌 → 宫颈浸润癌, 由 CIN 发展成为 CIS 的时间为 3~8 年。研究发现, 由于宫颈癌的发生和发展过程中存在较长的、可逆转的癌前病变期, 及时发现早期宫颈癌, 并进行恰当的处理, 其治愈率几乎达 100%。因此对宫颈癌及癌前病变的筛查意义重大。宫颈癌常用筛查技术主要有以下 5 种: 巴氏涂片(PAP)法、宫颈液基薄层细胞学试验(TCT)、人乳头瘤病毒(HPV)DNA 检测、阴道镜检查、醋酸白试验(VIA)联合碘试验(VILI)。现就宫颈癌常用筛查技术综述如下。

### 1 PAP 法

PAP 法由希腊医生 Papanicolaou 发明, 于 20 世纪 40 年代开始用于宫颈癌筛查, 是国内曾广泛应用的宫颈癌筛查方法, 在近半个世纪的宫颈癌筛查中发挥了重要作用。该方法由妇

产科医生用一个软木刮板, 在宫颈处轻轻刮取采集脱落细胞, 涂抹在载玻片上, 经过染色处理后, 由病理医生在显微镜下观察作出诊断。按照巴氏分类法分为 5 级, I 级: 正常; II 级: 炎症; III 级: 可疑癌; IV 级: 高度可疑癌; V 级: 癌。其中 III+IV 可与病理诊断的 CIN 配对<sup>[1]</sup>。

以往的 PAP 细胞学检查在宫颈癌筛查中早期发现癌前病变起到了重要作用, 但 PAP 法受取材方法、制作过程、染色技巧、读片水平等因素的影响, 误诊率较高。PAP 产生假阴性的原因主要包括: (1) 涂片中没有能诊断的细胞或涂片质量差, 过多黏液、血液或炎细胞以及上皮细胞过度重叠使不正常细胞被遮盖。(2) 读片工作量大, 眼睛容易疲劳, 造成镜检漏筛、认识和判断的错误。(3) 对大多数地区而言, 有效应用 PAP 的主要障碍是相关技术人员和经验缺乏。(4) PAP 质量不易控制, 易造成涂片过厚或过薄, 对取材医生经验要求更高。传统 PAP 检查作为一种宫颈癌筛查的方法, 虽然能早期诊断宫颈癌, 但筛查的假阴性率高达 10%~20%<sup>[2]</sup>。

但 PAP 法仍有如下优点: 操作简单、成本低、易学、在任何实验室都能做, 在诊断上其涂片的背景也有助于诊断, 如血性

背景、脏的背景伴有高度病变,提示为浸润癌病变;由于腺细胞的排列结构特点保存完整,有利于腺细胞肿瘤病变的早期发现<sup>[3]</sup>。

## 2 TCT 检查

TCT 检查是目前国际上先进的宫颈病变分级细胞学检查技术,与传统的巴氏染色检查相比,标本的满意度及宫颈异常细胞检出率可达 95% 以上。TCT 检测是目前国际领先的一种宫颈防癌细胞学检查技术,采用高精密度过滤膜核心技术和微电脑自动化控制系统,该方法制成的细胞膜片具有传统涂片无法比拟的优点。TCT 凭借独特的优势服务于世界各国女性。在美国每年的宫颈防癌细胞学检测中,已有 71% 选用了 TCT;在英格兰,TCT 已用于所有普查点妇女子宫颈癌的筛查工作。妇科医师用专用的宫颈取样刷进行取样,放入专用的细胞标本保存瓶中进行漂洗,经 Thin-Prep 2000 系统进行电脑程序化处理,制片过程由计算机程序控制,主要步骤有:细胞混匀、细胞负压采集、细胞转移,最后高精密度滤器过滤后的标本被转移到静电处理过的载玻片上,制成直径约 2 cm 的薄层细胞涂片,95% 乙醇固定,巴氏染色,TBS 分级系统进行诊断。TCT 诊断分为无上皮内瘤变(NILM)、非典型鳞状上皮细胞(ASC),包括不能明确意义的非典型鳞状上皮细胞(ASC-US)和不能除外高度病变的非典型鳞状上皮(ASC-H)、低度鳞状上皮病变(LSIL)、高度鳞状上皮病变(HSIL)以及鳞癌(SCC)<sup>[4]</sup>。其中 NILM + ASC-US、ASC-H + LSIL + HSIL 分别与病理诊断的宫颈炎与 CIN 配对。

TCT 收集细胞全,固定细胞不易固缩,提高了癌细胞的检出率;另外,通过 TCT 涂片细胞均匀、平整,去除了分泌物中的血液、黏液及炎性遮盖物,更易识别癌细胞<sup>[5]</sup>。由于 TCT 检测技术提高了涂片的满意度,阳性细胞的检出率也得到提高。TCT 诊断符合率明显高于传统 PAP,使宫颈早期病变检出率大幅度提高,有助于宫颈癌的早预防、早发现、早治疗,降低了宫颈癌的病死率。因其具有无创性、方便的特点,适用于妇科常规检查。

ASC-US 的符合率各文献报道相差较大,为 14.09% ~ 68.70%<sup>[6-7]</sup>,这可能与病变的位置深浅、标本的采集手法及病理医师诊断的个体差异有关。常能引起 ASC-US 改变的条件很多,诸如炎症、微生物感染因素等。在 ASC-US 的病变中,炎症性改变可能占较大的比例。临床医师对 ASC-US 病例一定要引起足够的重视<sup>[8]</sup>。

## 3 HPV DNA 检测

HPV 感染是宫颈癌发病的必要因素。宫颈的不典型增生病变主要是由 HPV 感染造成细胞形态学与结构的异常,高危型 HPV 感染与宫颈癌的发生密切相关。当机体 HPV 感染时,病毒基因可整合到宫颈细胞,机体免疫系统可识别感染细胞并加以清除,若感染细胞继续存活并增生,会发展为癌前病变或宫颈癌。阴道镜检查能看到表面的病变情况,但是往往都是较晚期的病变。所以采用 HPV DNA 检测可以及时发现早期癌变并及时治疗。HPV 是一组病毒的总称,其病毒形态类似,目前已经确定的 HPV 型别大约有 80 余种,依其感染的上皮所在部位分为皮肤型 HPV 和生殖道上皮 HPV,大约 35 种型别可感染妇女生殖道。依据不同型别 HPV 与肿瘤发生的危险性分为低危型别和高危型 HPV,低危型 HPV 包括 HPV6、11、42、43、44 等,常引起外生殖器湿疣等良性病变(包括 CIN I),高危型 HPV 包括 HPV16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、68 等型别。宫颈癌及宫颈上皮内 HPV 感染与宫颈癌的关系最初在 19 世纪 70 年代提出,此后许多流行病

学和分子学研究均毫无疑问地证实了 HPV 与宫颈癌的病因学联系<sup>[9]</sup>。目前 HPV DNA 的检测方法使用较多的是基因扩增法,或基因扩增后与酶、化学发光物质联合使用,为疾病的早期发现和治理、手术后的随访,以及疾病的演变过程提供了有力的证据,但不同方法各有其特点。杂交捕获法 II (hybrid capture II) 杂交捕获(HC)试验是美国 Digene 开发并获食品和药品管理局唯一批准的、可在临床上使用的一种检测 HPV DNA 的技术,其原理是对抗体捕获信号的放大和化学发光信号的检测。能同时检测 13 种高危型 HPV(16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59 和 68),HPV  $\geq 1$  pg/mL 为阳性,该方法已经在世界范围内获得认可。其优点:工作效率高,操作简便,具有较高的敏感性和特异性,阴性预测值较高<sup>[10-11]</sup>。局限性:(1)只能检测病毒负荷量,不能检出 HPV 病毒的具体亚型;(2)对 HPV 的高流行及宫颈癌的低发病率该试验的特异性不高<sup>[12]</sup>。

最常见的高危型 HPV16/18 与 CIN 的关系研究将 HPV 检测同细胞学联合检测结果显示,两种方法联合检测几乎有 100% 的敏感性和阴性预测价值。通过第 2 代基因 HC 技术对欧洲、非洲、亚洲、拉丁美洲和北美的 12 项研究分析结果显示,在宫颈癌筛查中应用 HPV(HC 或 PCR)检测技术来检测 CIN I、CIN III 比传统 PAP 法绝对敏感度高 25% ~ 30%,但特异性低 8% ~ 10%。多数 HPV 感染是一过性的,一般在 8 ~ 10 个月可自行清除,HPV 感染通常比形态学早<sup>[13]</sup>。

## 4 阴道镜检查

阴道镜检查是介于肉眼和低倍显微镜之间的一种检查方法,借助于有 5 ~ 40 倍放大作用的光学仪器全面观察鳞柱上皮交界处和移行带,可观察到肉眼见不到的微小病变,能准确地确定病变部位,并可取组织进行病理检查,提高了诊断的准确性,尤其对诊断临床上无症状的早期宫颈癌更有意义。

**4.1 优点** (1)检查费用适中,人员培训相对简单,无创伤,无痛苦,患者依从性高。(2)直接观察宫颈病变部位及其存在的相应组织改变,在镜下较准确地提供活检部位,能早期发现 CIN 及宫颈浸润癌,镜下定点活检不但能将病变部位完全去除,还可以给予适当治疗(如激光、微波、电灼或阴道上药等),起到诊断与治疗的双重作用。(3)是诊断宫颈湿疣较为方便的方法,且其检出率较高。(4)针对 CIN III 及宫颈癌的患者,可采用大块活检,使多点活检代替锥切诊断,减少创伤。

**4.2 局限性** (1)检查诊断主要依据异常上皮及异型血管来进行判断,对白色上皮、点状血管等较难掌握其病变程度。(2)阴道镜是一种视觉技术,有赖于检查者严格的训练和丰富的经验,一般的炎性反应和 HPV 感染也可产生阴道镜异常图像,故阴道镜诊断的敏感性高而特异性低。(3)阴道镜只能观察宫颈表面的变化,不能发现宫颈管内病变、细小病灶及宫颈深部癌,不易鉴别宫颈有无间质浸润及病理类型。(4)由于宫颈转化区暴露不满意,严重炎性反应或出血影响病变观察,再加上技术熟练程度及工作经验等因素的影响,易导致漏诊现象;(5)郭艳利等<sup>[14]</sup>研究显示,行阴道镜检查,约 1/2 的患者存在过度诊断的可能。

## 5 VIA 联合 VILI

VIA 可使 HPV 病变部位上皮肿胀,引起可逆性的细胞核蛋白和角蛋白凝固或沉淀。HPV 感染区域和 CIN 病变区域内含有较多的核蛋白,从而可使局部病变部位变白。VILI 具有糖原亲和性,使正常部位呈棕色或黑色。而 HPV 感染或 CIN 及浸润癌细胞中无糖原,故涂碘后呈现芥末黄或橘黄色,在放大若干倍的阴道镜下,对活检提供准确的定位,排除了过

去的盲目性,在宫颈癌早期诊断和治疗中具有很重要的意义<sup>[15]</sup>。

醋酸肉眼检查用于宫颈癌筛查的价值与巴氏细胞学检查相当,且对高度病变的检出率高于 PAP,特别适合农村大面积人群的筛查。检测方法用 5% 醋酸棉球覆宫颈表面,1 min 后在白色光源的灯光下肉眼观察宫颈变化,低度病变为淡而浅的白色病变,边界模糊,高度病变为厚的边界清楚的白色病变。PAP 检查一直是用于筛查宫颈癌的有效方法,但这种方法的开展必须有一定实验室条件作保证,普查工作量大,细胞阅片眼睛易疲劳,经验不足及人为错误,假阴性、假阳性是不可避免的。而醋酸肉眼检查方法相对简单,较少依赖设施,检查结果立即可得,减少就诊次数,特别是大面积筛查减少后续随访次数,提高了依从性。醋酸肉眼检查为最基本的筛查方案,适用于贫穷落后、卫生资源缺乏的地区。该法优点是操作人员易培训、费用低廉、快速可行,适用于大规模人群的筛查。同时醋酸检查时醋酸棉球浸覆宫颈,对宫颈、阴道异常分泌物进行清洗,由于醋酸有一定的杀菌作用,可以维持阴道的酸碱度,预防和治疗阴道炎<sup>[16]</sup>。

## 6 小 结

HPV DNA 基因分型与 TCT 结合检测灵敏度极高,可将 98% 以上的宫颈高度病变及癌变筛出,从而最大限度地降低漏诊率,对判断宫颈病变发展趋势、积极处理癌前病变、阻断病程、预防宫颈癌的发生均有重要作用。

VIA 联合 VILI 检查方法主要在印度、南美和非洲的一些地区用于宫颈癌的筛查,中国山西子宫颈癌筛查也运用了 VIA 和 VILI 检查方法<sup>[17]</sup>。肉眼观察(VIA、VILI)筛查的敏感度低于 HPV DNA 和 TCT 检查。但目前在我国广大农村地区推广实行以 HPV DNA、TCT 为基础的宫颈癌筛查尚不现实,其原因是经济水平较差决定了多数妇女不可能接受此种昂贵的筛查;当前中国农村地区还无法提供足够多的有经验的细胞学技术人员或细胞病理学家,无法建立有充分质控基础的细胞学检测体系。因此 VIA 和 VILI 具有简单、廉价、易掌握等优点,更适合在农村地区或经济欠发达地区推广应用。另外,由于多数妇女易于接受此种筛查方式,可以通过缩短筛查的间隔时间而弥补其自身敏感度较低的缺陷<sup>[18]</sup>。

## 参考文献

- [1] 李清秀,钟巧莹.两种宫颈癌筛查方法的对比研究[J].广东医学,2009,30(8):1127-1128.
- [2] 徐仙凤.TCT在宫颈病变筛查中的应用[J].浙江创伤外科,2008,13(3):266-267.
- [3] 薛苏华.宫颈巴氏涂片与液基细胞薄层技术(TCT)的制片染色比较[J].哈尔滨医药,2009,29(5):64-65.

- [4] 麻林爱,王爱娇.3 627 例液基细胞学检查宫颈病变结果分析[J].中国乡村医药杂志,2009,16(9):55-56.
- [5] 董丽娟.TCT在宫颈癌前病变诊断中的应用[J].山东医药,2010,50(10):71.
- [6] 舒红,李中魁,高霁峰,等.宫颈细胞学涂片 27 404 例临床病理分析[J].中国现代医学杂志,2008,18(19):2841-2843.
- [7] 金英杰,王小敏,陈玲.宫颈上皮内瘤样病变筛查 10 050 例及临床诊疗分析[J].齐齐哈尔医学院学报,2006,27(5):513-515.
- [8] 李修顺.3 387 例宫颈 TCT 检查临床病理分析[J].中国实用医药,2009,4(25):38-40.
- [9] 孙丽娟.宫颈癌筛查的必要性[J].中国现代医药杂志,2009,11(2):106-107.
- [10] Denny LA,Wright TC. Human papillomavirus testing and screening[J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol,2005,19(4):501-506.
- [11] Andersson S,Dillner L,Elfgren K,et al. A comparison of the human papillomavirus test and Papanicolaou smear as a second screening method for women with minor cytological abnormalities[J]. Acta Obstet Gynecol Scand,2005,84(10):996-1001.
- [12] 张新武.宫颈癌常用筛查技术应用现状[J].武警医学,2009,30(3):167-169.
- [13] 楼海珍.液基细胞学检查联合人乳头瘤病毒检测在宫颈癌筛查中的临床应用价值[J].浙江预防医学,2010,22(3):55-56.
- [14] 郭艳利,游珂,耿力,等.不典型鳞状细胞和低度鳞状上皮内病变中高危型人乳头瘤状病毒检测的作用[J].北京大学学报:医学版,2006,38(5):480.
- [15] 张宏仙.醋白试验(VIA)+碘试验(VILI)配合阴道镜检查在宫颈癌筛查中的应用[J].中国民族民间医药杂志,2009,18(24):102.
- [16] 刘金红,张春花.醋酸肉眼检查在宫颈癌筛查中的作用[J].河南医学研究,2008,17(4):351-353.
- [17] 杨玲,章文华,李爱玲,等.山西子宫颈癌筛查方法比较的可行性研究[J].中国肿瘤,2000,9(9):391-392.
- [18] 李凌,李隆玉,乔志强,等.肉眼观察(VIA、VILI)在中国农村地区宫颈癌筛查中的应用评价[J].实用癌症杂志,2008,23(6):599-604.

(收稿日期:2010-09-25)

# CHOP 在内质网应激介导凋亡中的作用

李 剑 综述,罗子国<sup>△</sup>审校(重庆医科大学生命科学研究院电镜室,重庆 400016)

【关键词】 内质网; 应激; 细胞凋亡; CCAAT 增强子结合蛋白

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2011.02.047 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2011)02-0208-04

细胞凋亡(apoptosis)又称为程序性细胞死亡(programmed cell death,PCD),是机体细胞在正常生理或病理状态

下及在相关基因调控下发生的一种细胞主动性死亡方式。它是机体用来去除老化细胞及具有潜在性异常生长细胞的一种