

宫颈癌实验室筛查方法的选择

黄 敏, 余冬娥 综述, 梅玉峰 审校 (湖北省鄂州市鄂钢医院 436000)

【关键词】 宫颈癌; 巴氏涂片法; 液基薄层细胞学检查; 人乳头瘤病毒

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2011. 04. 047 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2011)04-0462-02

宫颈癌是最常见的妇科恶性肿瘤之一,是妇科三大恶性肿瘤之一,并且发病年龄有年轻化趋势。但是,宫颈癌前病变发展成宫颈癌,是一个较为长时间的过程,大约是 10 年。因此宫颈癌是一种可预防、可治愈的疾病,早发现、早诊断、早治疗是预防宫颈癌发生的关键,前提是进行早筛查,防患于未然,及时发现早期宫颈癌,及时恰当的处理,治愈率几乎达 100%^[1]。在发达国家其发生率明显下降,在很大程度上归因于对宫颈癌前病变的早发现、早诊断、早治疗,也就是实验室筛查工作做得比较好。在发展中国家,由于经济不发达,条件有限,宫颈癌筛查工作不完善,宫颈癌的发生率是发达国家的 6 倍^[2],并且其中 80% 的患者确诊时已是浸润癌。因此急需选取一种比较适合发展中国家的实验室筛查方法,满足人们的需要。现将近年来有关宫颈癌实验室筛查诊断方法进行分析。

1 脱落细胞学检查

脱落细胞学检查是宫颈癌及其浸润前病变筛查或诊断的最为主要的方法^[3]。半个多世纪的实践证明,到目前为止,宫颈的脱落细胞学检查依然是宫颈癌早期发现的最为有效的方法。在世界范围内,不管采用何种筛查或检查程序,宫颈脱落细胞学检查都是最基本的方法。脱落细胞学检查包括传统的巴氏涂片法和液基薄层细胞学检查(TCT)。

1.1 传统的巴氏涂片法 传统的巴氏涂片法是用一个软木刮板,在宫颈外口鳞-柱状上皮交界处轻轻刮取采集宫颈脱落的细胞,涂在玻璃片上,经固定、晾干、巴氏染色,在显微镜下观察。依据细胞的变化,来诊断宫颈炎症、癌前病变和宫颈癌。由于其简单易行、费用低廉,半个世纪以来传统的巴氏涂片作为一种基本的筛查方法被广泛应用,对降低宫颈癌的死亡率发挥了重要作用^[4]。但传统的巴氏分类法已不能适应现代临床细胞学诊断的要求。作为早期发现、诊断宫颈癌的重要手段,筛查中宫颈细胞学诊断的准确率与涂片的制作质量有重要关系,涂片厚薄不均,细胞重叠较多,且背景不太干净,存在大量的红细胞、白细胞、黏液及脱落坏死组织都会对阅片产生影响。再加上很多医院目前依然采用 HE 染色,最重要的是缺乏对涂片诊断的随访调查。由于细胞学诊断的不稳定性,使得临床对细胞学检查的可信度降低,甚至减少了该项技术的应用,使得该项检查在宫颈癌的早期诊断中没有发挥应有的作用,假阴性率较高,容易延误病情。传统的巴氏涂片法的应用由于其假阴性率较高,灵敏度低已不能适应现代临床细胞学诊断的要求^[5]。

1.2 液基薄层细胞学检查(TCT) 液基薄层制片技术是标本采集及玻片制备的重大革命,极大地改善了涂片质量。该方法对沿用了 50 多年的巴氏涂片法带来了革命性的冲击。液基细胞学以其独特的取材方式与制作方法,使取材器上的标本几乎得到了全部保留,标本经系统程序化处理,将黏液、血液和炎症细胞与上皮细胞分离,制成均匀的薄层涂片。这种薄层涂片,细胞成分齐全,结构清晰,背景干净,不正常的上皮细胞很容易

辨认,尤其是对于细胞数量少,体积小的鳞状上皮高度病变,大大提高了其阳性诊断率,减少了漏诊率。TCT 技术不仅提高细胞学诊断率,还能从微生物角度作出诊断,能识别出滴虫、念珠菌、疱疹病毒和乳头状病毒等感染,比传统的巴氏涂片法检查更全面、更实用、更具有临床实用价值。

计算机辅助细胞检测(computer assistant cell test, CCT)是阅片技术的进步,也称细胞电脑扫描,是读片程序的计算机化,可有效地降低细胞学检查的假阴性率,具有较高的敏感性,明显高于传统的手工巴氏检查。CCT 技术能避免肉眼观察的人为主观误差和工作疲劳所引起的过失误差,能够准确、快速地提高细胞学诊断率。

总之液基薄层制片技术和 CCT 技术显著提高了细胞学筛查灵敏度,将宫颈癌的早期诊断推向了新高度和新水平,但同时也增加了筛查费用。此外由于目前液基细胞学制片技术鱼龙混杂,相当多的“液基技术”没有经过严格的检验,涂片质量和阳性检出率也令人怀疑。

2 人乳头瘤病毒检测

宫颈癌位居全球妇女恶性肿瘤发病率的第 2 位,其发病的首要因素为高危型人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)感染。HPV 感染可分低危和高危两大组,低危组主要是 HPV-6、HPV-11 型等,与性病湿疣有关,较少恶变;高危组主要是 HPV-16、HPV-18 型等,与宫颈上皮内瘤样病变(CIN)关系密切,对宫颈上皮内瘤样病变病情进展起着密切的促进作用,其病毒负荷与癌的发生呈正相关^[6]。100% 的宫颈癌患者的高危型 HPV 感染为阳性,高度瘤变(CIN2 和 CIN3)中 97% 为阳性,轻度瘤变(CIN1)中的阳性率为 61.4%^[7]。因此进行高危型 HPV 的检测,可以最大限度地筛查出高危人群,从而降低宫颈癌的发病率。

人乳头瘤病毒检测的主要方法有 HPV 分型基因芯片技术^[8]、流式荧光杂交法^[9]和 HPV DNA 技术等。由于 HPV 分型基因芯片技术、流式荧光杂交法在检测 HPV 感染的灵敏度低于 HPV DNA 技术,而且实验条件都要求比较高,因此难以在临床上推广。目前实验室 HPV 感染检测技术主要是 HPV DNA 技术,最具有代表性的是第 2 代杂交捕获 HPV 检测(HC2),目前已得到世界范围的认可,HC2 是美国 FDA 唯一批准用于临床检验 HPV DNA 技术。HC2 法有高危型和低危型两种探针,基本原理是对抗体捕获信号的放大和化学发光信号的检测,可同时检测 13 种高危型 HPV,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^[10]。但 HC2 检测的不足在于不能测定 HPV 的分型及检测成本昂贵,因此开发新的简便、价廉、敏感、特异、检测分型同时进行的 HPV 检测方法很有必要^[11]。

3 组织病理学检查

组织病理学诊断是宫颈癌包括其前驱病变的最终诊断,所

有其他检查方法发现的异常都必须经过组织病理学的确认。要获得准确的病理组织学诊断,首先要求取样的准确性。通过阴道镜仔细的评估可以大幅度提高点活检的准确性。阴道镜辅助下的活检是诊断宫颈癌前病变和临床早期宫颈浸润癌的标准方法^[12]。病理诊断只要发现空泡细胞和角化不全细胞者视为阳性,是目前最可靠的诊断,可是也存在明显的不足,当瘤体较小或者没有瘤体时病理就无法给出诊断。

综上所述,宫颈癌包括其前驱病变的实验室筛查中,脱落细胞学检查是降低宫颈癌发病率最经济有效的方法,传统的巴氏涂片虽然有诸多缺点,假阴性较高、灵敏度较低,但是操作简单、费用低廉,在发展中国家,比较贫穷的地区进行大面积的妇科体检筛查仍是首选方法,Ⅱ级或Ⅱ级以上的人群建议进一步做液基薄层细胞学检查和人乳头瘤病毒检测。液基薄层细胞学检查使被检细胞单层化,提高了涂片质量,显著提高了细胞学筛查灵敏度,将宫颈癌的早期诊断推向了新高度和新水平,因此门诊宫颈癌包括其前驱病变的实验室筛查应首选 TCT。HPV 感染是宫颈癌发生的必要因素,HPV 检测目前还未单独作为首选筛查实验,主要与细胞学联合应用以提高敏感性,或作为筛选手段来判定哪些巴氏涂片可疑结果的妇女需要阴道镜检查。主要适应证是在巴氏涂片结果为未明确意义的不典型细胞(ASC2US)的妇女中,只有高危型 HPV DNA 阳性者需要进行阴道镜检查 and 活检,这样可以减少做阴道镜的患者数量。实验室筛查必须重视质量控制,严格遵照质量管理体系文件进行操作,才能尽可能避免假阳性和假阴性,提高检出率。在宫颈癌的诊断中,无论细胞学方法还是 HPV 检测只是一项筛查技术,尤其对于需要进行手术治疗的患者,其最终的诊断需要组织病理学进行进一步的确定^[13]。

参考文献

[1] 郎景和. 子宫颈上皮内瘤变的诊断与治疗[J]. 中华妇产科杂志,2001,36(5):261-263.

[2] 沈宏伟,柯佩琪,杨国奋,等. 人乳头瘤病毒 16、18 型检测在宫颈癌早期诊断中的应用[J]. 中国现代医学杂志,2003,13(18):104-106.

[3] 周先荣. 病理学检查在宫颈癌前病变诊断中的价值及注意事项[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2007,23(7):507-508.

[4] Kitchener HC, Castle PE, Cox JT. Achievements and limitations of cervical cytology screening[J]. Vaccine, 2006, 24(3):63-70.

[5] 余英豪. 液基细胞学技术与宫颈癌防治[J]. 中国误诊学杂志,2006,6(10):1913 - 1915.

[6] Tsai HJ, Wu CH, Lai HL, et al. Association between quantitative high risk human papillomavirus DNA load and cervical intra epithelial neoplasia risk [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2005, 14(11):2544-2549.

[7] Munoz N, Bosch FX, Sanjose S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer[J]. N Engl J Med, 2003, 348(12):518-519.

[8] Hwang TS, Jeong JK, Park M, et al. Detection and typing of HPV genotypes in various cervical lesions by HPV oligonucleotide microarray[J]. Gynecol Oncol, 2003, 90(1):51-56.

[9] 廖光东, 张小燕, 章文华, 等. 流式荧光杂交法检测高危型人乳头瘤病毒的临床验证试验[J]. 中国医学科学院学报, 2007, 29(5):603-607.

[10] 乔友林, 章文华, 李凌, 等. 子宫颈癌筛查方法的横断面比较研究[J]. 中国医学科学院学报, 2002, 24(6):50-53.

[11] Nicolas FS, Audrea T, Eliane D, et al. Viral load as a predictor of the risk of cervical intraepithelial neoplasia[J]. Int J Cancer, 2003, 103(5):519-524.

[12] 卞美璐. WHO(2006 年)宫颈癌综合防治实践指南简介[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2007, 23(7):557-560.

[13] Bonfiglio TA. Historical perspective current status and future outlook[J]. Pathol Case Rev, 2005, 10(3):98-105.

(收稿日期:2010-11-08)

骨代谢实验室诊断进展

柳振华 综述,李庆国 审校(山东省聊城市光明眼科医院/聊城市光明肿瘤治疗中心 252000)

【关键词】 骨代谢; 碱性磷酸酶; 骨连接蛋白
DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2011.04.048 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2011)04-0463-04

骨转换生化标志物的实验室诊断近年来发展迅速,对骨代谢性疾病的诊断、监测、治疗效果观察提供了许多有价值的观察指标。骨的塑建(modeling)和重建(remodeling)是骨组织的不断更新、骨代谢的主要形式。在骨重建过程中,许多激素和细胞或体液因子影响骨的重建过程,通过促进或抑制成骨细胞和破骨细胞的发育及提高或抑制其活性对骨转换起加速或延迟作用。甲状旁腺激素(PTH)、降钙素(calcitonin,CT)、1,25 双羟维生素 D[1,25(OH)D]、雌激素、甲状腺素、糖皮质激素、前列腺素等都属于全身性骨代谢调节激素。一些与骨形成有关的细胞因子,如转化生长因子(TGF-β)、胰岛素样生长因子(IGF)、血小板衍化生长因子(PDGF)、成纤维细胞生长因子

(FGF)、骨形态蛋白(BMP)等和一些与骨吸收有关的因子如白细胞介素 1、2、4、6、11、肿瘤坏死因子(TNF)、干扰素(IFN)、集落刺激因子(CSFs)等,这些部分构成观察骨代谢的间接实验指标。骨重建过程中破骨细胞分泌的抗酒石酸酸性磷酸酶(TRACP)、骨基质吸收的各种胶原原解产物、成骨细胞分泌的碱性磷酸酶、骨钙素和前胶原在细胞外断裂的多肽物构成了观察骨代谢的直接实验指标。

1 骨代谢实验室检测项目

1.1 直接指标 直接反映骨重建过程中破骨(骨吸收)和成骨(骨形成)状态的生化指标;又分为骨形成和骨吸收两类。(1)骨形成指标:如检测血清中总碱性磷酸酶、骨特异性碱性磷酸