

• 临床检验研究论著 •

宫颈正常细胞与 ASC-US 中 HPV 感染型别的对比研究*

梁晓东¹, 蔡为民², 耿建祥^{2△}, 龙秀荣², 张劲松², 王宏景², 夏林², 李海², 赵雪²

(1. 江苏省盐城市第三人民医院病理科, 江苏盐城 224001; 2. 南京中医药大学

第三附属医院病理科/江苏省 HPV 协作组, 江苏南京 210001)

摘要:目的 比较女性宫颈正常细胞与不典型鳞状细胞(atypical squamous cells of undetermined significance, ASC-US)中入乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)感染的基因型分布情况及其临床意义。方法 采用基因扩增结合基因芯片技术对 1 000 例宫颈正常细胞和 229 例宫颈 ASC-US 标本进行 23 种 HPV 基因分型检测。结果 1 000 例宫颈正常细胞中检出 HPV 阳性感染者 106 例, 总的 HPV 感染率为 10.60%(106/1 000), 其一重感染率为 9.30%(93/1 000), 多重感染率为 1.30%(13/1 000); 229 例宫颈 ASC-US 中检出 HPV 阳性感染者 116 例, 总的 HPV 感染率为 50.66%(116/229), 其一重感染率为 34.06%(78/229), 多重感染率为 16.59%(38/229)。两组 HPV 总阳性率、一重和多重感染率比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 HPV16、18、33、42、43、52、58 型是宫颈正常细胞及 ASC-US 中最主要的型别, 基因扩增结合基因芯片检测技术可应用于宫颈细胞的 HPV 分型检测, 有利于在临床上对宫颈 ASC-US 行进一步分流管理, 对宫颈癌的防控具有重要意义。

关键词: 宫颈肿瘤; 癌, 鳞状细胞; 人乳头瘤病毒; 基因型

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2014.13.014

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2014)13-1699-04

A comparative study of HPV infective genotypes in normal cells and ASC-US in uterine cervix*

Liang Xiaodong¹, Cai Weimin², Geng Jianxiang^{2△}, Long Xiurong²,

Zhang Jinsong², Wang Hongjing², Xia Lin², Li Hai², Zhao Xue²

(1. Department of Pathology, Yancheng Municipal Third Peoples' Hospital, Yancheng, Jiangsu 224001, China;

2. Department of Pathology, Third Affiliated Hospital, Nanjing University of Traditional Chinese

Medicine/Jiangsu Provincial HPV Collaboration Group, Nanjing, Jiangsu 210001, China)

Abstract: **Objective** To compare the distribution situation of human papillomavirus(HPV) infective genotypes in normal cells and atypical squamous cells of undetermined significance(ASC-US) in uterine cervix and its clinical significance. **Methods** The polymerase chain reaction(PCR) combined with the gene-chips technology were adopted to detect 23 kinds of HPV genotype from 1 000 cases of normal cells specimens and 229 cases of ASC-US specimens. **Results** 106 cases of HPV-positive infection were detected from 1 000 cases of normal cells with the total HPV infection rate of 10.60%(106/1 000), in which the single genotype infection rate was 9.30%(93/1 000) and the multiple genotypes infection rate was 1.30%(13/1 000); 116 cases of HPV-positive infection were detected from 229 cases of cervical ASC-US specimens with the total HPV positive rate was 50.66%(116/229), in which the single genotype infection rate was 34.06%(78/229) and the multiple genotypes infection rate was 16.59%(38/229). The total HPV positive rates, single and multiple genotype infection had statistically significantly differences between the two groups($P < 0.05$). **Conclusion** The HPV types 16, 18, 33, 42, 43, 52, 58 are the predominant genotypes in normal cervical cells and ASC-US. PCR combined with the gene-chip technology can be used in the HPV genotype detect in cervical cells, conduces to perform the further distribution management on ASC-US and has the important significance to prevention and control of cervical cancer.

Key words: uterine cervical neoplasms; carcinoma, squamous cell; human papillomavirus; genotype

在全球, 宫颈癌筛查开展了近 50 年, 已大大减少了宫颈癌的发病率和病死率, 但目前仍面临着费用高、医疗资源不足及人群覆盖率低与随访率低的 3 大“瓶颈”问题^[1-3]。因此, 宫颈癌筛查迫切需要兼具高敏感、高通量且易于大规模实施的筛查方案。“高风险 HPV 分型检测联合细胞学检查”的宫颈癌筛查模式不仅能保持 HPV 筛查高敏感性的优势, 有效地提高特异性, 还能大大减少需细胞学与阴道镜检查的召回率^[2-3]。本文采用基因扩增结合基因芯片检测技术, 以 23 种常见的 HPV 作为感染源, 对 1 000 例宫颈细胞学检测正常的女性及 229 例宫颈细胞学诊断为 ASC-US 的女性进行 HPV 基因分型检测, 并对两组宫颈细胞中 HPV 感染基因谱的分布情况进行对比研究。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集南京中医药大学第三附属医院 2010 年 10 月至 2013 年 10 月体检中心 1 000 例细胞学检测正常的女性和妇科以及体检中心 229 例宫颈细胞学诊断为 ASC-US 的女性的细胞标本, 共 1 229 例。1 000 例细胞学检测正常的女性中, 年龄 23~56 岁, 平均年龄 41.84 岁; 229 例 ASC-US 的女性中, 年龄 20~74 岁, 平均 41.04 岁。所有受检者均行液基薄层细胞学检查, 细胞学病理诊断由两位经验丰富的病理主治医师阅片诊断, 并复习其临床及病理资料。

1.2 仪器与试剂 HPV 基因分型检测试剂盒(由深圳亚能生物技术有限公司提供); 基因扩增仪为新加坡生产的 Gene Amp PCR system 2400 型; 分子杂交仪为江苏省兴化市分析仪器厂生

* 基金项目: 南京市卫生局中医专项资助项目(2009-92)。 作者简介: 梁晓东, 男, 主治医师, 主要从事宫颈病变 HPV 感染基因研究。

△ 通讯作者, E-mail: dyc720@163.com。

产的 FYY-3 型;高速冷冻离心机为德国生产的 Eppendorf 5810R 型;生物安全柜为江苏省苏州市安泰空气技术有限公司生产的 BHC-1300IIA2 型;青岛海尔有限公司生产的一20℃冰箱等。显色液须新鲜配制,使用时所需浓度加蒸馏水配制。

1.3 方法

1.3.1 标本的采集及保存 采用窥阴器或阴道扩张器充分暴露宫颈,用棉拭子擦去宫颈口过多的分泌物,将采样宫颈刷置于宫颈口,顺时针旋转宫颈刷 4~5 圈,慢慢抽出,以获得足够的宫颈上皮细胞标本,然后沿刷柄折痕处折断刷头,将宫颈刷头部放入洗脱管中,旋紧洗脱管盖,做好标本标识,保持采集管直立,放入-20℃冰箱保存待测。

1.3.2 DNA 的提取 将宫颈刷头充分漂洗后,把洗脱液全部转移至 1.5 mL 的离心管中,13 000 r/min 离心 10 min 后,弃上清液,保留管底的细胞。随后加入裂解液 50 μL,充分振荡混匀,在金属浴中加热 100℃ 10 min,立即 13 000 r/min 离心 10 min 后,取中间层 DNA 溶液待用。按照试剂盒说明书对 DNA 提取液行 PCR 扩增,并对 PCR 产物进行杂交、孵育和显色后判断结果。

1.4 统计学处理 两组宫颈细胞 HPV 感染率及各 HPV 型别的比例采用 HPV 分型统计软件(由南京倍宁医疗器械有限公司提供)进行分析,对分析出来的相关数据,应用 SPSS 13.0 统计软件包进行统计学处理,率的比较采用 χ^2 检验或确切概率法,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

1 000 例宫颈正常细胞组中检出 HPV 阳性感染者 106 例,阴性者 894 例,总的 HPV 感染率为 10.60%(106/1 000),其一重感染率为 9.30%(93/1 000),多重感染率为 1.30%(13/1 000),其多重感染中,二重感染 11 例,三重感染 2 例;229 例宫颈细胞学诊断为 ASC-US 的女性的细胞中检出 HPV 阳性感染者 116 例,阴性者 113 例,总的 HPV 感染率为 50.66%(116/229),其一重感染率为 34.06%(78/229),多重感染率为 16.59%(38/229),其多重感染中,二重感染 26 例,三重感染 6 例,四重感染 3 例,五重感染 2 例,六重感染 1 例。1 000 例正常细胞的女性和 229 例诊断为 ASC-US 的女性的细胞中 HPV 总感染阳性率、一重感染阳性率和多重感染阳性率比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。1 000 例正常细胞的女性和 229 例诊断为 ASC-US 的女性的细胞中 HPV 总阳性人数、一重和多重感染人数及百分比对比见表 1;两组细胞中 22 种 HPV 感染基因型别出现频率见表 2。

表 1 1 000 例正常细胞组和 229 例 ASC-US 细胞组中 HPV 检测阳性结果比较[n 或 n(%)]

组别	总人数 (n)	总阳性 人数	一重人数	多重人数	χ^2	P
正常细胞组	1 000	106(10.60)	93(9.30)	13(1.30)	201.99	—
ASC-US 组	229	116(50.66)	78(34.06)	38(16.59)	223.62	<0.05
总计	1 229	222(18.06)	171(13.91)	51(4.15)	—	—

—:无数据。

表 2 22 种 HPV 型别在 1 000 例正常细胞组和 229 例 ASC-US 组中的感染分布情况

HPV 型别	正常细胞 阳性次数(n)	正常细胞 百分比(%)	ASC-US 阳性次数(n)	ASC-US 百分比(%)
6	1	0.83	5	2.84

续表 2 22 种 HPV 型别在 1 000 例正常细胞组和 229 例 ASC-US 组中的感染分布情况

HPV 型别	正常细胞 阳性次数(n)	正常细胞 百分比(%)	ASC-US 阳性次数(n)	ASC-US 百分比(%)
11	2	1.65	7	3.98
16	12	9.92	28	15.91
18	7	5.79	24	13.64
31	4	3.31	5	2.84
33	10	8.27	15	8.52
35	5	4.13	5	2.84
39	2	1.65	1	0.57
42	7	5.79	4	2.27
43	23	19.01	12	6.82
45	2	1.65	0	0.00
51	3	2.48	7	3.98
52	9	7.44	18	10.23
53	6	4.96	6	3.41
56	6	4.96	8	4.55
58	12	9.92	13	7.39
59	1	0.83	3	1.71
66	2	1.65	6	3.41
68	4	3.31	7	3.98
73	2	1.65	1	0.57
81	0	0.00	1	0.57
83	1	0.83	0	0.00
总计	121	100.00	176	100.00

对多重感染者,各型别的阳性率重复计算。

3 讨论

目前,已确认 HPV 感染是宫颈癌及其癌前病变的主因^[1,4-5]。由于宫颈癌发生、发展过程中存在着较长的、可逆的癌前病变期,如能及时进行 HPV 检测,并在癌前病变阶段进行医学干预治疗,其治愈率可达 98%。同时,不同 HPV 型别的致病性及预后也存在着差异性,尤其对细胞学诊断中出现的 ASC-US 进行 HPV 分型检测,将有助于有效的识别患宫颈癌的高危人群^[3-6]。因此,弄清楚宫颈正常细胞和 ASC-US 中 HPV 感染率及基因型分布情况非常重要。

1988 年,美国国际癌症协会在美国马利兰的 Bethesda 举行会议,提出了宫颈细胞学诊断的 TBS 系统分类法,开始使用 ASCUS 这一术语。ASC-US 是细胞学诊断中最常见的宫颈异常细胞学形态,约占 5% 左右。值得注意的是,ASC-US 在一些病理科颇似“垃圾桶”,凡是诊断不清者统统置于其中。就其规范而言,ASC-US 的病理诊断比例不应超过低度鳞状上皮内病变(low squamous intraepithelial lesion,LSIL)的 2~3 倍。对于 ASC-US 的重要性和准确恰当的应用存在困惑和普遍争议,同时对于如何追踪这部分患者,制定最佳的治疗策略也存在着争议和疑问。因此,用高危型 HPV 分型检测作为 ASC-US 分流的指标,能有效地检出宫颈高级别病变,并可减少其他不必要的检查,对宫颈癌的防控具有非常深远的意义^[2]。

2012 年,NCCN 公布的新版《宫颈癌筛查临床实践指南》

中,把高危型 HPV 检测作为宫颈癌初筛(或与细胞学检查联合筛查)以及异常细胞学结果处理的重要组成部分。高危型 HPV 分型检测在一定程度上能减少重复细胞学检查,减少阴道镜检查,减少随诊中高危人群的丢失。由于不同型别的 HPV 具有不同的致病能力,相对于其他高危型 HPV、HPV16 和 18 型感染进展为宫颈高度病变和浸润性宫颈癌的风险更高。因此,HPV 分型检测将更有利于在临床上进一步分流管理 ASC-US、高危型 HPV 检测阳性而细胞学检查阴性的患者^[2,7-8]。

从本文的研究结果来看,1 000 例女性宫颈正常细胞组和 229 例女性宫颈 ASC-US 组中 23 种 HPV 基因型检出了 22 种型别(包括 6、11、16、18、31、33、35、39、42、43、45、51、52、53、56、58、59、66、68、73、81、83 型)。提示:(1)1 000 例正常细胞组及 229 例 ASC-US 组中即有单一型别的 HPV 感染,也有混合型别的 HPV 感染,都以一重感染为主,多重感染为辅,说明两组宫颈细胞中一重感染类型较丰富,而多重感染呈现出不断增加的趋势,出现了较为少见的六重感染,值得研究者分析和研究;(2)宫颈正常细胞中一重(93 例)和多重(13 例)感染之比为 7.15:1,宫颈 ASC-US 中一重(78 例)和多重(38 例)感染之比为 2.05:1,这说明宫颈 ASC-US 中 HPV 多重感染比宫颈正常细胞多重感染呈现出明显增加的趋势,但是一重感染仍是宫颈细胞中 HPV 感染的主流,应关注 HPV 一重和多重感染比例的变化;(3)女性宫颈正常细胞中 HPV 感染基因型出现频率前 6 位的依次为 43、16、58、33、52、18 和 42 型;在 ASC-US 依次为 16、18、52、33、58 和 43 型,两组比较前 6 位 HPV 型别出现了高危型 5 个,低危型 1 个或 2 个,只是排序不同,43 型在正常细胞组排序第一,而在 ASC-US 组排序第六,42 型正常细胞组排序第六,而在 ASC-US 组排序第六位以外,说明低危 42、43 型随着病变的发展其感染率逐渐下降;ASC-US 组与正常细胞组相比,高危 16 和 18 型排序前移,高危 33 型排序相同,高危 52 型排序前移 2 位,而高危 58 型排序后移 2 位,提示两组宫颈细胞中以高危型 HPV 感染为主,低危型 HPV 感染为辅,ASC-US 中以 16 和 18 型为最优型别。因此,我国在研制 HPV 疫苗时应考虑包括 16、18、33、42、43、52 和 58 型,这样就可保护两组 62.51% 以上的易感女性人群,大多数女性 HPV 感染者可从中受益;(4)由于不同型别的 HPV 致宫颈癌的风险不同,70% 的宫颈癌是由 HPV16 和 18 感染所致。且 HPV16 和 HPV18 型阳性的 CIN I 患者在 2 年内发展为 CIN III 的概率分别是其他高危型 HPV 的 3 倍和 2 倍。临床研究发现,HPV16 型阳性的 CIN II 和 CIN III 患者发病年龄较其他基因型患者更年轻化,HPV16 和 HPV18 型阳性较其他基因型的宫颈癌患者的发病年龄平均年轻 5 岁^[2,9-10]。因此,将高危型 HPV 中的 16 和 18 型作为 ASC-US 的分流指标,可有效地检出宫颈高级病变,且减少其他不必要的检查。一项随访性统计研究发现,对诊断为 ASC-US 的患者行高危型 HPV 中的 16 和 18 型检测,在发现 CIN III 以上级别病变方面比重复细胞学检查有更高的敏感性和阳性预测值^[2-3,11]。就全世界范围来说,由 HPV58 型感染导致的宫颈癌仅占 3.3%;而在亚洲地区它的致癌率仅次于 HPV 中的 16 和 18 型,排在第 3 位。因此,将 HPV 中的 16、18 和 58 型作为亚洲地区 ASC-US 患者的分流指标,可早期发现宫颈高级别病变,减少宫颈癌的发生^[2-3,6-9];(5)细胞学检查在宫颈癌筛查方面功不可没,但巴氏涂片检查存在着 40% 的漏检率,而液基细胞学检查也存在着 20% 左右的漏检率,在做阴道镜时,即使再有经验的临床医师,

阴道镜检查其假阴性率也可高达 20%~40%,针对这种情况,研究者可采用 HPV 分型检测联合宫颈细胞 DNA 倍体检测,如果细胞学检查正常或阴道镜检查阴性,而 HPV 阳性伴随 DNA 倍体检测异常结果,尤其是 HPV16、18 和 58 型感染的患者,一定要给予定期复诊,以免漏掉宫颈癌及宫颈高级别病变的患者;(6)HPV 分型检测是确定宫颈 HPV 持续性感染的唯一的检测方法,对有 HPV 感染的女性在行性生活时,最好采用避孕套,这样可最大程度的减少 HPV 在两性之间的传播,由于有性生活的男女数年内仍可以携带 HPV,其 HPV 极易在性伴侣间传播,大多数感染者并没有意识到他们已经感染了 HPV 或是他们正将 HPV 传染给性伴侣,所以很多人都是在不知不觉中感染了 HPV。因宫颈癌属于性传播性疾病,从传染病角度来看,应该尽可能切断传播源,建议有性生活的男女都应该常规使用避孕套以便最大限度的减少 HPV 在两性间的传播。原则上男女一旦成为 HPV 感染者,就应对双方行 HPV 管理和干预;(7)分流管理宫颈轻度细胞学异常,被公认为是最有卫生经济学价值的一项应用。在妇科实际临床工作中遇到的大部分患者为宫颈轻度细胞学异常(包含 ASC-US 和低度鳞状上皮内瘤变,即 LSIL),组织学诊断 CIN II 及以上病变的机会低,约为 10%~20%,如何避免过度有创检查?对细胞学诊断报告 ASC-US 时,首选 HPV 分型检测分流管理,即对 HPV 阳性,尤其 HPV16、18 和 58 型阳性患者进行进一步阴道镜及活组织检查,这样可及时检出 CIN II 及以上病变,并且可减少患者的就诊次数和失访。因此,把 HPV 分型检测应用于宫颈轻度细胞学异常的价值是减少了近一半 ASC-US 患者宫颈活检有创检查^[2-3,8-10]。

总之,持续性高危型 HPV 感染是宫颈癌发病的主要原因。因此,对高危型 HPV 检测成为宫颈癌初筛(与细胞学检查联合筛查)及异常细胞学结果处理的重要组成部分。由于不同的 HPV 型别有不同的致病能力,相对于其他高危型 HPV,HPV16 和 18 型感染更容易进展为宫颈高度病变和浸润性宫颈癌。因此,HPV 分型检测将更有利于在临床上进一步分流和管理 ASC-US、高危型 HPV 阳性而细胞学检查阴性的患者,预测宫颈病变的进展和预后,指导 HPV 疫苗的开发应用和效果的评估^[1,11-14]。如采用高危型 HPV 分型检测结合宫颈细胞 DNA 倍体检测可最大限度的降低宫颈癌及其癌前病变的漏诊率,并可造福于广大女性宫颈病变患者。

参考文献

- [1] 耿建祥,王旭波.人乳头瘤病毒检测及其临床应用[M].北京:人民卫生出版社,2009:381-427.
- [2] 孙玲玲,陈伟,王丽娜.宫颈细胞学不典型鳞状细胞诊断及检测的研究进展[J].实用妇产科杂志,2013,29(7):499-502.
- [3] 龙秀荣,王志惠,耿建祥,等.健康妇女及宫颈上皮瘤患者 HPV 感染基因型分布特征研究[J].国际检验医学杂志,2012,33(24):2958-2959,2962.
- [4] 李海,邓志勇,张阳,等.人乳头瘤病毒在阴茎鳞癌组织中的表达及意义[J].现代实用医学,2010,22(9):1037-1038.
- [5] 张金浩,耿建祥,吴崑崙,等.结直肠肿瘤中乳头瘤病毒感染的基因分析[J].医学研究生学报,2011,24(2):154-157.
- [6] 董云灿,耿建祥,张劲松,等.1722 例已婚女性宫颈细胞中人乳头状瘤病毒基因的分型[J].国际检验医学杂志,2012,33(7):817-820.
- [7] 任晓惠,耿建祥,李海,等.某市 2109 例女性宫颈细胞中 HPV 基因型别的研究[J].国际检验医学杂志,2012,33(下转第 1703 页)

者可以收集 6~15 mL。收集的灌洗液中等量加入消化液,充分混匀后平均分成两份进行检测。

1.5 检测方法

1.5.1 传统抗酸染色法 取 3~10 mL 消化好的灌洗液离心(3 500 r/min, 15 min),弃上清液,取沉淀物涂片染色镜检。

1.5.2 改良抗酸染色法 取 0.5 mL 消化好的灌洗液加入 Cytospin-4 型玻片离心沉淀仪(450 r/min, 5 min, 玻片用多聚赖氨酸处理),取出玻片染色镜检。

1.6 统计学处理 分别计算两种方法的阳性率,采用 SPSS 15.0 统计软件进行分析,阳性率比较采用方差分析检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 镜下所见 支气管黏膜不同程度的水肿、充血 25 例,黏膜粗糙、增厚 8 例,肺段出血 9 例,黏膜壁有淡黄色颗粒状结节 4 例,肉芽肿改变 2 例,纤支镜检查未发现异常 2 例。

2.2 抗酸杆菌检出情况 传统、改良抗酸染色法分别检出抗酸杆菌 19 例(38%)、41 例(82%)两种方法检出例数比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。

3 讨论

由于免疫功能低下,结核杆菌特性发生变异,痰菌含量少、肺部病灶局限未与引流支气管相通等因素,常规涂片检查结核杆菌检出率低。这种缺乏肺结核诊断“金指标”的状况成为目前肺结核诊断中的难题,极易发生漏诊、误诊。有报道称临床痰菌阴性肺结核误诊率可达 51.16%,常被误诊为肺癌、肺炎、咳嗽变异型哮喘,只有在痰中找到结核分枝杆菌才能对病变性质提供准确的病原学证据,纤维支气管镜检查已成为痰菌阴性肺结核确诊的主要手段^[2],早期诊断意义重大^[3],许多学者已做了大量的研究^[4]。此技术不但能直接发现支气管黏膜的各种病变,而且通过活检、刷检及灌洗等检查手段,可获得病理学和细菌学诊断依据^[5-6]。

纤维支气管镜的支气管肺泡灌洗液利用传统抗酸染色法获得了比直接痰涂片更高的结核分枝杆菌检出率,但是阳性率仍不理想。西京医院赵刚教授的《改良抗酸染色法检测脑脊液细胞内外结核杆菌的临床应用》^[7]在脑脊液检测结核菌方面获得了重大成果,灌洗液的改良抗酸染色法是在以上方法的基础上进一步改良获得,此方法先对灌洗液进行消化,把被蛋白包裹的结核分枝杆菌暴露出来,在收集结核分枝杆菌的环节上,采用玻片离心法,玻片提前用多聚赖氨酸处理,在处理染色过程中结核分枝杆菌被紧紧地黏附在载玻片上,不易被洗掉。离心过程中液体成分直接被滤纸吸收,使灌洗液中结核杆菌得到浓集,避免了结核杆菌由于密度小于水的密度而难于离心沉淀等问题,抗酸杆菌收集完全,损失极少,阳性率较传统抗酸染

色法大大提高^[8-11]。

本组纤维支气管镜检查病例中,15 例术中、术后出现咳嗽,术后缓解并逐渐消失;10 例术后出现痰中带血,治疗后消失。无喉头水肿、气胸、窒息等严重并发症。说明纤维支气管镜在菌阴肺结核的诊断中具有重要价值,其费用少、创伤小、不良反应少、可重复性好等特点,是一种有效、安全的技术,可以早期确诊肺结核,减少误诊的发生,对不明原因的长期咳嗽、咯痰、痰中带血、胸痛、胸部 CT、X 线提示有活动性结核征象,高度怀疑痰菌阴性肺结核的患者,纤维支气管镜检查是确诊的必要手段,是诊断痰菌阴性肺结核敏感而特异的方法^[12]。而支气管肺泡灌洗液检查采用改良抗酸染色法可极大提高结核菌的检出率,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 中华医学会结核病学会. 肺结核诊断和治疗指南[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2001, 24(1): 70-74.
- [2] 李一耕. 纤维支气管镜在肺科疾病中的应用[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2001, 24(2): 389-391.
- [3] 周锐, 陈平, 郑东元, 等. 经纤维支气管镜介入技术在结核性支气管狭窄治疗中的作用[J]. 中国内镜杂志, 2004, 10(1): 56-57.
- [4] 李挺. 纤维支气管镜对老年肺结核的诊断价值[J]. 宁夏医学杂志, 2007, 28(3): 371-373.
- [5] 俞洁. 支气管镜肺泡灌洗液检查抗酸杆菌诊断肺结核[J]. 浙江中西医结合杂志, 2005, 15(9): 565-567.
- [6] 林晓, 陈公平, 林其昌, 等. 支气管肺泡灌洗液细胞染色体检查在肺癌诊断中的应用价值[J]. 实用医学杂志, 2006, 22(21): 2485-2487.
- [7] Chen P, Zhao G. A Highly Efficient Ziehl-Neelsen Stain; Identifying De Novo Intracellular Mycobacterium tuberculosis and Improving Detection of Extracellular M. tuberculosis in Cerebrospinal Fluid[J]. J Clin Microbiol, 2012, 4(10): 1166-1170.
- [8] 刘庆勇, 胥加耕, 袁中行. 抗酸染色法中石炭酸复红染液的配置方法改良[J]. 中国实用医药, 2007, 2(1): 102-104.
- [9] 沈武成, 蔡晓雯. 改良抗酸染色法的体会[J]. 医药论坛杂志, 2008, 29(1): 97-98.
- [10] 雷光瑜, 许建琼, 刘静. 改良抗酸染色法与解读法在病理诊断中的应用[J]. 四川医学, 2010, 31(10): 1490-1491.
- [11] 张炯. 萋-尼氏抗酸染色法的操作改良及效果[J]. 浙江预防医学, 2010, 22(1): 95-96.
- [12] 王青萍. 纤支镜检查支气管内膜结核 41 例分析[J]. 临床肺科杂志, 2006, 11(3): 345-347.

(收稿日期: 2014-02-01)

(上接第 1701 页)

(13): 1424-1426.

- [8] 魏谨, 耿建祥, 朴正爱, 等. 已婚女性宫颈细胞中人乳头瘤病毒感染的基因分型研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2012, 22(23): 5202-5205.
- [9] 林仲秋, 卢淮武. 子宫恶性肿瘤诊治研究——子宫颈癌[J]. 国际妇产科学杂志, 2012, 39(4): 322-326.
- [10] Etienney I, Vuong S, Mohamed A, et al. Value of cytologic papanicolaou smears and polymerase chain reaction screening for human papillomavirus DNA in detecting anal intraepithelial neoplasia[J]. Cancer, 2012, 15(12): 6031-6038.

- [11] Castle PE, Schiffman M, Wheeler CM, et al. Human papillomavirus genotypes in cervical intraepithelial neoplasia grade 3[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2010, 19(15): 1675-1681.
- [12] 王宏景, 刘忠伦, 耿建祥, 等. 苏州两医院女性宫颈 HPV 感染基因型别的对比研究[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(4): 404-406.
- [13] McLaughlin-Drubin ME, Munger K. Oncogenic activities of human papillomaviruses[J]. Virus Res, 2009, 143(2): 195-208.
- [14] 李海, 耿建祥, 张劲松, 等. 宫颈 HPV 感染基因型分布的比较研究[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(19): 2319-2320.

(收稿日期: 2013-12-16)