

• 临床检验研究论著 •

879 例女性宫颈液基细胞学检查与 DNA 定量分析法的对比研究*

范雪梅¹, 徐 薇¹, 耿建祥^{2△}, 张秀梅¹, 仲玉英², 蔡为民², 梅 静², 徐海燕², 赵 雪²

(1. 江苏省兴化市人民医院妇产科, 江苏兴化 2257002; 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 比较液基细胞学检查和 DNA 定量分析法在女性宫颈病变中的应用及其临床意义。方法 对参与对比的 879 例妇女用宫颈刷取材, 进行液基薄层制片, 分别进行巴氏染色和 DNA 染色。对巴氏染色片做液基细胞学检查, 并对 DNA 染色片进行全自动扫描诊断。结果 对液基细胞学检查结果显示病变程度在非典型鳞状上皮细胞(ASCUS)意义不明以上病例和全自动 DNA 倍体分析系统检测见异倍体细胞部分病例, 建议进一步做阴道镜检查及宫颈活检。28 例妇女做了病理活检。以细胞诊断结果为标准, 计算出细胞 DNA 定量分析法在 ASCUS 以上宫颈病变的检出率。结论 细胞 DNA 定量分析法与液基细胞学检查组合应用, 能明显提高宫颈癌及癌前病变的阳性检出率, 对我国女性宫颈癌的防治具有重要的意义。

关键词:宫颈病变; 液基细胞学; DNA 定量分析; 全自动 DNA 倍体分析系统

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2014.23.005 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-4130(2014)23-3165-04

A comparative study of liquid based cytology examination and DNA quantitative analysis in 879 women*

Fan Xuemei¹, Xu Wei¹, Geng Jianxiang^{2△}, Zhang Xiumei²,

Zhong Yuying², Cai Weimin², Mei Jing², Xu Haiyan², Zhao Xue²

(1. Department of Gynecology and Obstetrics, Xinghua Municipal People's Hospital, Xinghua, Jiangsu 225702, China;

2. Department of Pathology, the Third Affiliated Hospital of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine /HPV Collaboration Group of Jiangsu Province, Nanjing, Jiangsu 210001, China)

Abstract: **Objective** To compare the application and clinical significance of the liquid based cytology examination and the DNA quantitative analysis in female cervical lesions. **Methods** The cervical cell samples were collected from 879 women participating in the comparison by the cervical brush and performed the the liquid-based thin layer section preparation for conducting Papanicolaou staining and DNA staining respectively. The liquid based cytology examination was performed on the Papanicolaou staining section and the fully automatic scanning diagnosis was performed on the DNA staining section. **Results** The cases of above atypical squamous cells of undetermined significance(ASCUS)detected by the liquid based cytology examination and the partial cases of heteroploid cell detected by the fully automated DNA ploidy analysis system were recommended to further perform colposcopy and cervical biopsy. 28 women were performed the pathological biopsy. With the cytological examination result as the standard, the detection rate of above ASCUS cervical lesions detected by the cellular DNA quantitative analysis was calculated. **Conclusion** The combined application of the cellular DNA quantitative analysis method and the liquid based cytology examination can obviously increase the positive detection rate of cervical cancer and precancerous lesion, which has important significance for the prevention and treatment of female cervical cancer in our country.

Key words: cervical lesion; liquid based cytology; DNA quantitative analysis; fully automated DNA ploidy analysis

宫颈细胞学检查是发现宫颈癌及癌前病变的主要方法。在发达国家, 有性生活的妇女每年或每 2 年进行一次宫颈癌的普查已有几十年的历史, 由于宫颈癌筛查工作的广泛开展使得宫颈癌的发病率及病死率明显下降^[1-3]。在我国由于宫颈细胞学样本的采集及制片的原因, 导致宫颈癌诊断的假阴性率可高达 20%~40%^[4-6]。随着宫颈细胞学检查技术和方法不断地提高和发展, 尤其是在取材和制片方法上取得了很大的进展, 使得宫颈癌的检出率明显提高。然而对于绝大多数发展中国家而言, 仅有高质量的取材制片技术是远远不够的。发展中国家最大的问题是缺乏大量的经过严格训练又具有丰富经验的

病理细胞学诊断医生。因此, 大力发展和推广计算机辅助阅片系统和全自动阅片系统, 以提高宫颈病变筛查的检出率, 这将有利于发展中国家及我国开展大规模高水平的宫颈癌普查。本文采用液基薄层制片技术、全自动 DNA 倍体分析系统及宫颈活检对宫颈病变进行对比研究, 以探讨 3 种检测技术在宫颈病变中组合应用的发展趋势。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2013 年 7 月至 2014 年 2 月在江苏省兴化市人民医院妇科就诊女性的宫颈细胞标本, 共 879 例。879 例女性中, 年龄 20~85 岁, 平均年龄 45 岁。28 例非典型鳞状

* 基金项目: 江苏省南京市卫生局中医专项资助项目(2009-92)。 作者简介: 范雪梅, 女, 主任医师, 主要从事临床宫颈病变的人乳头瘤病毒研究工作。 △ 通讯作者, E-mail: dyc720 @ 163. com。

上皮细胞(ASCUS)女性年龄 26~75 岁,平均 43 岁;8 例低度鳞状上皮内病变(LSIL)女性年龄 25~52 岁,平均 44 岁;4 例高度鳞状上皮内病变(HSIL)状女性中,年龄 37~51 岁,平均 45 岁;2 例癌性病变女性,年龄 48~53 岁,平均 51 岁。所有受检者均行液基薄层细胞学检查和 DNA 倍体检测,大部分细胞学检查异常者给予宫颈活组织检查。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 方法 妇科医师在阴道扩张器直视下,手持宫颈刷的刷柄,通过扩阴器将刷头中央较长的刷丝从子宫颈外口插入子宫颈管内(约 8 mm),使刷子周边刷丝顶部抵触到子宫颈黏膜面,顺时针旋转 3~5 圈,取出宫颈刷后,脱去刷头,将刷尖向下垂直方向浸泡在取样管的固定液内,旋紧管盖后振荡摇晃,然后将贴有标签的取样管送到细胞实验室制片。

1.2.1 液基薄层制片及染色 将装有固定液和刷头的标本取样管,加入 0.1%DTT 消化液放在振荡器上振荡 2 h,然后将消化后的细胞悬液离心 5 min(800 r/min),弃上清液后,加 50%乙醇分别清洗,离心 2 次(800 r/min),每次 5 min。然后将固定液稀释的细胞悬液,放入细胞涂片离心机甩片 5 min,每例制成 2 张薄层细胞学片,其中 1 张片进行巴氏染色制作常规细胞学诊断,另外 1 张片进行 Feulgen DNA 染色做 DNA 定量测定。

1.2.2 细胞学诊断 所有巴氏染色片由 2 位有经验的细胞病理医师读片。依据 Bethesda 诊断分为 5 组:(1)正常或炎症;(2)ASCUS;(3)LSIL;(4)HSIL 或原位癌(CIS);(5)癌性上皮。

1.2.3 细胞 DNA 定量分析 所有 Feulgen DNA 染色片用 AcCell 全自动细胞图像分析系统进行扫描处理。细胞片染色质量控制用 HL60 细胞株片子作对照。AcCell 系统对每张玻片 20 000 个以上的细胞核进行扫描测定。经扫描后的每一个细胞核均有 480 多个特征值,其中包括形态特征、吸光特征、具体结构特征、Markovian 和非 Markovian 结构特征及长度特征等。AcCell 系统根据不同细胞成分所具有的不同特征参数来完成自动细胞分类和计数过程,如正常上皮细胞、增生或癌变细胞、淋巴细胞、中性粒细胞及未参与诊断的垃圾细胞(重叠细胞核、聚焦不良细胞核和核碎片等)。标准对照细胞为同张玻片上的 100 个正常上皮细胞,所测出的平均光密度(integrated optical density,IOD)为 2C 的参考值,其 CV(coefficient of variation)值小于 5%。依据 AcCell 系统诊断软件所做的细胞 DNA 倍体分析结果和建议有以下 4 种情况:(1)以 5C 以下细胞作为正常细胞的诊断标准,未见异倍体细胞及异倍体细胞峰,诊断为未见 DNA 倍体异常细胞,建议 1~2 年后复查。(2)出现 1~2 个 5C 以上的细胞,诊断为见少量 DNA 倍体异常细胞,建议受检者 3~6 月复查。(3)出现 3~15 个 5C 以上的细胞,诊断为可见 DNA 倍体异常细胞,建议受检者行阴道镜检查,在根据阴道镜检查情况,决定是否采取宫颈活检。(4)出现大于 15 个 5C 以上的细胞,诊断为见大量 DNA 倍体异常细胞,建议受检者立即行阴道镜检查加宫颈病理活检。

1.2.4 阴道镜及病理学检查 对宫颈液基薄层细胞学检查为 ASCUS 以上的大多数患者建议行阴道镜的检查,并对宫颈可疑部位进行点样组织活检。每例活检样本均由两位有经验的病理学医师作出病理诊断报告。病理诊断报告分别为正常或

宫颈炎、CIN1、CIN2、CIN3 或 CIS 及浸润性癌。

1.3 统计学处理 对检测出来的相关数据,应用 SPSS13.0 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, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

在受检的 879 例宫颈细胞样本中,液基细胞学检查发现 839 例正常或炎性改变,占总受检人数的 95.45%;40 例异常占总受检人数的 4.55%;细胞异常包括 ASCUS 患者 26 例,占细胞异常人数的 65.00%;LSIL 患者 8 例,占细胞异常人数的 20.00%;HSIL 患者 4 例,占细胞异常人数的 10.00%;癌患者 2 例,占细胞异常人数的 5.00%。AcCell 系统 DNA 倍体检测发现 811 例受检者为阴性,均为 DNA 倍体小于 5C 的细胞,DNA 倍体阳性(有 5C 以上的细胞)28 例,占液基细胞学检查正常或炎症人数的 3.34%(28/839);ASCUS 患者中 DNA 倍体阳性 19 例,占 ASCUS 患者人数的 73.08%(19/26);LSIL 患者中 DNA 倍体阳性 7 例,占 LSIL 患者人数的 87.50%(7/8);HSIL 患者中 DNA 倍体阳性 4 例,占 HSIL 患者人数的 100.00%(4/4);癌性病变患者中 DNA 倍体阳性 2 例,占癌性病变患者人数的 100.00%(2/2)。病理细胞学诊断、病理组织学诊断和 DNA 检测阳性三者之间的比较,见表 1~3。

表 1 病理细胞学诊断与细胞 DNA 检测的比较(n)

病理细胞学诊断	细胞 DNA 检测			
	阴性	少量异常	可见异常	大量异常
宫颈炎	811	26	2	0
ASCUS	7	9	8	2
低度病变	1	1	3	3
高度病变	0	0	1	3
癌性病变	0	0	0	2
总计	819	36	14	10

表 2 病理细胞学诊断与病理组织学诊断的比较

病理组织学诊断	病理细胞学诊断				
	炎症	ASCUS	低度病变	高度病变	癌性病变
宫颈炎	0	7	4	0	0
CIN1	0	3	0	1	0
CIN2	0	0	1	1	0
CIN3	0	3	0	1	0
癌性病变	1	4	0	1	1
总计	1	17	5	4	1

表 3 病理组织学诊断与细胞 DNA 检测的比较(n)

病理细胞学诊断	细胞 DNA 检测			
	阴性	少量异常	可见异常	大量异常
宫颈炎	3	3	4	1
CIN1	1	0	1	2
CIN2	0	0	1	1

续表 3 病理组织学诊断与细胞 DNA 检测的比较(n)				
病理细胞学诊断	细胞 DNA 检测			
	阴性	少量异常	可见异常	大量异常
CIN3	0	2	1	1
癌性病变	1	3	1	2
总计	5	8	8	7

3 讨 论

宫颈癌是病因学明确的癌症^[5-7],也是妇科最为常见的恶性肿瘤,其发病存在着一个由癌前病变逐步进展为浸润性宫颈癌的连续的病理过程,这种缓慢的进展过程为进行医学干预治疗留下了充足的时间^[8-10]。用 DNA 倍体分析系统进行宫颈癌及癌前病变的诊断在国外已有较多的报道^[11-12]。此外,细胞 DNA 定量分析诊断方法在北美及欧洲已作为一种常规的临床检测方法之一^[3,4,13]。用全自动 DNA 倍体分析系统(3 代诊断技术)与液基细胞学检查及病理活检对宫颈病变进行对照研究在国内外还不多见。

本研究结果显示(1)液基细胞学检查的 839 例炎症患者中,重度炎症 281 例,占炎症总人数的 33.49%;中度炎症 261 例,占炎症总人数的 31.11%;轻度炎症 297 例,占炎症总人数的 35.40%;三者均占 31.11%以上,轻度炎症者稍多些,三者比较差异不明显。(2)细胞学诊断 ASCUS 组平均年龄 42.89 岁,LSIL 组平均年龄 43.63 岁,HSIL 组平均年龄 44.25 岁,癌性病变组平均年龄 50.50 岁。从 4 组年龄分布来看,随着细胞学诊断宫颈病变程度的增加,其发病年龄也随着上升,由于绝大多数宫颈癌及癌前病变好发于 35~64 年龄段的女性。因此,临床妇科医师及妇科体检医师一定要重视 35~64 年龄组的女性宫颈细胞学的异常结果,如发现细胞学异常诊断,建议做细胞 DNA 倍体定量检测,必要时行阴道镜加活组织病理检查,以便提高宫颈癌的检出率,降低其漏检率。(3)把细胞学诊断为 ASCUS 以上病变(40/879)及其 DNA 倍体检测结果异常者(32/879)进行对比,两者比较差异不明显(χ^2 值为 0.927, $P>0.05$)。提示如果将 2 种检测方法组合使用,可取长补短,发挥其最佳检出效果。(4)将液基细胞学检查诊断结果分成 5 组,即炎症组、ASCUS 组、低度病变组、高度病变组和癌性病变组。从液基细胞学检查的 5 组与 DNA 倍体检测异常结果比较来看,随着液基细胞学诊断病变组的病变程度的增加,DNA 倍体异常检出率也跟着逐渐增高。炎症组 DNA 倍体异常以少量为主,占 3.10%(26/839),可见为辅,占 0.24%(2/839),正常为 26.66%(811/839);ASCUS 组 DNA 倍体异常以少量和可见相近,分别占 34.62%(9/26)和 30.77%(8/26),大量为辅,占 7.69%(2/26),正常为 26.92%(7/26);低度病变组 DNA 倍体异常以可见和大量为主,占 37.50%(3/8),少量为辅,占 12.50%(1/8),正常为 12.50%(1/8);高度病变组 DNA 倍体异常以大量为主,占 75.00%(3/4),可见为辅,占 25.00%(1/4),未见正常 DNA 倍体;癌性病变组 DNA 倍体异常仅出现大量,为 100.00%(2/2),无正常 DNA 倍体(见表 1)。由此可见,DNA 倍体异常的程度随细胞学检查病变的程度的增加而增加,因此,DNA 倍体异常对宫颈病变程度的判断有重要的

提示作用。因此,在宫颈癌筛查中应提倡把 DNA 倍体检测与液基细胞学检查有效的组合应用,来进一步提高宫颈癌及其癌前病变的检出率。(5)从细胞学诊断与 28 例病理组织学活检对比来看,炎症组中出现 1 例病理组织学诊断为鳞状细胞癌,提示细胞学诊断也存在着少量的漏诊,尤其是癌性病变的漏诊,应引起病理诊断医师的高度重视。由于 ASCUS 组是一个多种病变组合的混合体,即有炎症病变,也有 CIN 1 级和 CIN 3 级病变,甚至出现癌性病变(表 2)。本文细胞学诊断 ASCUS 且年龄大于 30 岁的女性 24 例,占总人数的 92.31%(24/26),为绝大多数。因此,对病理细胞学诊断为 ASCUS 的患者,尤其是年龄大于 30 岁的女性,最好组合使用宫颈细胞 DNA 倍体检测;如 2 项检测结果都异常,建议患者行宫颈活组织病理检查。如伴有大量的宫颈细胞 DNA 倍体异常,即使组织学病理报告正常,该患者也一定要给予密切随访;细胞学诊断为低度病变者,可行宫颈细胞 DNA 倍体检测,如 DNA 倍体检测阴性者可定期随访,如 DNA 倍体阳性者且 30 岁以上的女性,应建议行宫颈活组织病理检查。对 DNA 倍体阳性且细胞学诊断为高度病变和/或癌性病变者,一定要建议其行宫颈阴道镜及活组织病理检查。因高度病变组患者具有病理活检 CIN 1 级以上至癌性病变的各级病变,癌性病变组患者病理活检为癌性病变(表 2),提示细胞学诊断的高度病变和癌性病变的患者都应该行宫颈活组检查,如能使患者得到及时诊断,就能获得最佳的合理治疗效果。(6)从组织病理学诊断与宫颈细胞 DNA 倍体检测结果比较来看,炎症组、CIN 病变组及癌性病变组各组之间都存在着宫颈细胞 DNA 倍体正常、少量、可见和大量多种结果(表 3)。因此,在对宫颈病变进行筛查时一定要把宫颈细胞 DNA 倍体检测与细胞形态学诊断组合应用,如条件允许,可采用更加合理的五阶梯筛查法,以便发挥各自检测技术的优势,提高宫颈癌前病变及宫颈癌的检出率,降低其漏检率,这将普惠于广大的女性患者。(7)美国子宫颈癌筛查已有 60 年的历史,现在绝大多数采用液基制片的细胞学检查,传统的细胞学检查已很少用了。美国病理诊断医师有一整套的严格培训和很高的准入制度。中国的子宫颈癌筛查与美国相比起步较晚,尽管随着液基细胞学和高危型 HPV 检测工作的开展,正逐步与国际接轨^[1-3]。就病理细胞学诊断来说,差距始终存在,最主要的问题是:我国缺乏经过系统培训的细胞病理学诊断医师;没有专门的培养细胞技术员的学校,其技术员没有准入门槛;不同医院之间细胞病理学诊断医师专业水平差别明显;很多医院没有专职的细胞病理学诊断医师,许多是组织病理学诊断医师兼职做细胞病理学诊断。目前这些状况在我国一时还很难解决,面对我国庞大的人口基数,巨大的筛检量,奇缺的高水平的细胞病理学诊断医师,应该推荐使用人为干扰因素小的宫颈癌筛查方法,如全自动 DNA 倍体分析系统和高危型 HPV 检测项目。将这些诊断技术与细胞学检查相结合无疑对宫颈癌的筛查是非常有益的。

根据国际癌症研究中心统计,目前每年全球约有 52 万宫颈癌新发病例,其中 80%的新发病例发生在发展中国家,发达国家仅占 5%左右。我国每年新发病例总数占全世界的四分之一。我国经过了 50 多年广泛的宫颈癌的普查,宫颈癌的发病率和病死率降低了近 68%。但就宫颈癌筛查方法来说,没有哪一种方法可以做到百分之百的检出宫颈(下转第 3170 页)

免疫性疾病的种类以及增加病例数量,唯有这样才能进一步完善本项研究,为自身免疫学疾病患者科学地补充维生素 D 提供更好的参考。

参考文献

[1] Reichel H,Koeffler HP,Norman AW. The role of the vitamin D endocrine system in health and disease[J]. N Engl J Med,1989,320(15):980-991.

[2] Adorini L,Penna G. Dendritic cell tolerogenicity:a key mechanism in immunomodulation by vitamin D receptor agonists[J]. Hum Immunol,2009,70(5):345-352.

[3] Achinger SG,Ayus JC. The role of vitamin D in left ventricular hypertrophy and cardiac function[J]. Kidney Int Suppl,2005,95(1):S37-42.

[4] Ponsonby AL,Lucas RM,van der Mei IA. UVR, vitamin D and three autoimmune diseases-multiple sclerosis, type 1 diabetes, rheumatoid arthritis [J]. Photochem Photobiol, 2005, 81 (12): 1267-1275.

[5] Chiu KC,Chu A,Go VL,et al. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction[J]. Am J Clin Nutr,2004,79(5):820-825.

[6] 史奎雄. 医学营养学[M]. 上海:上海交通大学出版社,1998:65-67.

(上接第 3167 页)

癌及其癌前病变。因此,宫颈癌筛查需要组合筛检的模式,目的是最大限度地提高检出率,减少漏检率。现阶段,从全国范围来看,宫颈癌仍是妇科第一位恶性肿瘤,随着女性一般人群中宫颈 HPV 感染率的不断升高,且年轻化的趋势已逐步突显^[14-16]。环顾全球,宫颈癌防控的重点在发展中国家,亚洲地区是最重要的防控区域,中国是亚洲区域的防控龙头。如能采用五阶梯的筛查模式,把我国宫颈癌防控工作做好,将对亚洲地区,甚至全球的宫颈癌的防控工作具有非常重要的示范效应。

参考文献

[1] Liu S,Semenciw R,Probert A,et al. Cervical cancer in Canada: changing patterns in incidence and mortality[J]. Int J Gynecol Cancer,2001,11(1):24-31.

[2] 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.

[3] Heilman SA,Nordberg JJ,Liu Y,et al. Abrogation of the postmitotic checkpoint contributes to polypliodization in human papillomavirus E7-expressing cells[J]. J Virol,2009,83(20):2756-2764.

[4] Prabhu S,Wilson D. Human papillomavirus and oral disease-emerging evidence:a review [J]. Aust Dent J,2013,58(1):2-10.

[5] 董云灿,耿建祥,张劲松,等. 1 722 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):817-818,820.

[6] 邹琳,兰建云,耿建祥,等. 47 例宫颈腺癌中人乳头瘤病毒感染基因分型的研究 [J]. 国际检验医学杂志,2013,34(4):393-394,

[7] Holick MF. The use and interpretation of assays for Vitamin D and its metabolites[J]. J Nutr,1990,120(suppl 11):1464-1469.

[8] Ponsonby AL,Lucas RM,van der Mei IA. UVR, vitamin D and three autoimmune diseases-multiple sclerosis, type 1 diabetes, rheumatoid arthritis [J]. Photochem Photobiol, 2005, 81 (11): 1267-1275.

[9] Mathieu C,Adorini L. The coming of age of 1,25-dihydroxyvitamin D3 analogs as immunomodulatory agents [J]. Trends Mol Med,2002,8(2):174-179.

[10] Bischoff-Ferrari HA,Giovanucci E,Willet WC,et al. Estimation of optimal serum concentratioans of 25-hydroxy Vitamin D for multiple health outcomes[J]. Am J Clin Nutr,2006,84(1):12-28.

[11] Ascherio A,Munger KL,White R,et al. Vitamin D as an early predictor of multiple sclerosis activity and progression[J]. JAMA Neurol,2014,71(3):306-314.

[12] Emerah AA,El-Shal AS. Role of vitamin D receptor gene polymorphisms and serum 25-hydroxyvitamin D level in Egyptian female patients with systemic lupus erythematosus [J]. Mol Biol Rep,2013,11(40):6151-6162.

[13] Priel B,Treiber G,Pieber TR,et al. Vitamin D and immune function[J]. Nutrients,2013,5(25):2502-2521.

(收稿日期:2014-04-25)

397.

[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(13):1542-1544.

[8] 龙秀荣,王志惠,耿建祥,等. 健康妇女及宫颈上皮瘤癌患者 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.

[9] 魏谨,耿建祥,朴正爱,等. 已婚女性宫颈细胞中人乳头状瘤病毒感染基因分型研究[J]. 中华医院感染学杂志,2012,22(23):5202-5205.

[10] 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.

[11] Bocking A,Nguyen VQ. Diagnostic and prognostic use of DNA image cytometry in cervical squamous intraepithelial lesions and invasive carcinoma[J]. Cancer,2004,102(1):41-54.

[12] 王刚,王莉,石松荔,等. DNA 倍体分析技术在宫颈癌早期筛查中的临床应用价值[J]. 中国肿瘤临床,2012,39(15):1639-1642.

[13] 孔丽华,李春东,吕佳慧,等. 未明确诊断意义的不典型子宫颈鳞状细胞伴 DNA 倍体异常的临床意义[J]. 中国妇产科临床杂志,2012,13(4):271-273.

[14] 嵇慧珍,李德昌. 液基细胞学联合 DNA 倍体分析在宫颈癌筛查中的应用 [J]. 空军医学杂志,2013,29(4):212-214.

[15] 余秀荣,刘勇,王旭,等. 细胞 DNA 倍体定量分析技术在宫颈癌普查中的应用价值[J]. 诊断病理学杂志,2011,18(4):289-292.

[16] 李海,耿建祥,张劲松,等. 宫颈 HPV 感染基因型分布比较研究 [J]. 国际检验医学杂志,2012,33(19):2319-2320.

(收稿日期:2014-05-16)