

理。微创泌尿外科已在国内医院广泛开展,并且越来越受到广大泌尿外科医师的重视,加强并发症的防治,将有利于此项技术广泛开展。

参考文献

- 1 Gayer G, Hertz M, Stav K, et al. Minimally invasive management of urolithiasis[J]. Semin Ultrasound CT MR, 2006, 27(2):139-151.
- 2 Hanson K. Minimally invasive and surgical management of urinary stones[J]. Urol Nurs, 2005, 25(6):458-465.
- 3 Tayib AM, Mosli HA, Farsi HM, et al. Shock wave lithotripsy in patients with renal calculi[J]. Saudi Med J, 2008, 29(8):1180-1183.
- 4 Obek C, Onal B, Kantay K, et al. The efficacy of extracorporeal shock wave lithotripsy for isolated lower pole calculi compared with isolated middle and upper caliceal calculi[J]. J Urol, 2001, 166(6):2081-2084.
- 5 Doran O, Foley B. Acute complications following extracorporeal shock-wave lithotripsy for renal and ureteric calculi[J]. Emerg Med Australas, 2008, 20(2):105-111.
- 6 Iglesias Prieto JI, Mancebo Gómez JM, Massarra Halabi J, et al. Techniques of ureteral endoscopic access[J]. Arch Esp Urol, 1995, 48(8):813-821.
- 7 Wu CF, Chen CS, Lin WY, et al. Therapeutic options for proximal ureter stone: extracorporeal shock wave lithotripsy versus semirigid ureterorenoscope with holmium: yttrium-aluminum-garnet laser lithotripsy[J]. Urology, 2005, 65(6):1075-1079.
- 8 Strohmaier WL, Schubert G, Rosenkranz T, et al. Comparison of extracorporeal shock wave lithotripsy and ureteroscopy in the treatment of ureteral calculi: a prospective study[J]. Eur Urol, 1999, 36(5):376-379.
- 9 Goel R, Aron M, Kesarwani PK, et al. Percutaneous antegrade removal of impacted upper-ureteral calculi: still the treatment of choice in developing countries[J]. J Endourol, 2005, 19(1):54-57.
- 10 Johnson DB, Pearle MS. Complications of ureteroscopy[J]. Urol Clin North Am, 2004, 31(1):157-171.
- 11 吴忠, 丁强, 姜吴文, 等. 输尿管肾镜钬激光碎石术治疗输尿管结石[J]. 中华泌尿外科杂志, 2005, 26(1):27-29.
- 12 齐勇, 温海涛, 汤春波. 腔内钬激光碎石术治疗输尿管上段结石 305 例[J]. 中国微创外科杂志, 2010, 10(10):877-879.
- 13 庞自力, 肖传国, 曾甫清, 等. 钬激光碎石术与体外冲击波碎石术治疗输尿管结石的疗效比较[J]. 中华泌尿外科杂志, 2004, 25(10):691-693.
- 14 Hruza M, Türk C, Frede T, et al. Importance of open and laparoscopic stone surgery[J]. Urologe A, 2008, 47(5):578-586.
- 15 Gaur DD, Trivedi S, Prabhudesai MR, et al. Laparoscopic ureterolithotomy: technical considerations and long-term follow-up[J]. BJU Int, 2002, 89(4):339-343.
- 16 Bazán AA, Utrilla MP, Martín M, et al. Retroperitoneal laparoscopic surgery. Experience at the Hospital Universitario La Paz[J]. Arch Esp Urol, 2008, 61(6):717-722.
- 17 Basavaraj D, Dangle P, Browning AJ, et al. Laparoscopic ureterolithotomy: a simple device to retrieve stones[J]. JSLS, 2007, 11(3):381-382.

[收稿日期 2011-08-08][本文编辑 谭毅 刘京虹]

新进展综述

细胞 DNA 定量分析技术在宫颈癌筛查中的应用

莫伟杰, 吴月莲(综述), 赵仁峰(审校)

作者单位: 530003 南宁, 广西皮肤病防治研究所

作者简介: 莫伟杰(1966-), 女, 大学本科, 医学学士, 主治医师, 研究方向: 妇科肿瘤筛查, 皮肤病防治。E-mail: 552159985@qq.com

[摘要] 细胞 DNA 定量分析技术是近 10 多年来逐渐应用于临床的一种新的宫颈癌筛查方法, 其应用基础是肿瘤分子细胞遗传学。该文就其应用原理以及在临床中的应用前景进行综述。

[关键词] 细胞 DNA 定量分析; 宫颈癌筛查; 遗传学

[中图分类号] R 737.33 [文献标识码] A [文章编号] 1674-3806(2012)03-0270-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2012.03.35

Cervical cancer screening by using DNA quantitative cytology MO Wei-jie, WU Yue-lian, ZHAO Ren-feng. Guangxi Institute of Dermatology, Nanning 530003, China

[Abstract] The method of DNA quantitative cytology is one of the newest technique in cervical cancer screening during the passed decade, accepted by clinical medical staff widely step by step. It depends on the basic theory of

万方数据

cancer molecular cytogenetics. This is a review of the application theory and the perspective of DNA quantitative cytology.

[Key words] DNA quantitative cytology; Cervical cancer screening; Genetics

宫颈癌是妇科三大恶性肿瘤之一,尽管许多治疗方法不断改进,但仍不能明显改善预后。宫颈癌的预后与其临床分型和病理分型有关。由于宫颈癌存在着一个较长的、可逆的癌前病变期,是目前唯一可以早期发现并能治愈的妇科癌症。随着分子生物学发展,人们逐渐认识到肿瘤的发生和发展是长期、多阶段、多基因调控的过程。因此,需从遗传学水平了解宫颈癌发展趋势,达到早期发现病变的目的。细胞增殖的本质为染色体复制,肿瘤细胞由于增长调控机制失调而具有无限增殖的能力,合成大量核酸满足自身迅速生长的需要,表现为核内 DNA 合成加速,含量增加,造成 DNA 大量堆积,形成异倍体和非整倍体细胞。2005 年美国科学院院士 Duesberg^[1~3]在《Science》中提出非整倍体可能是肿瘤发生的主要原因,肿瘤的产生是非整倍体自身催化的结果。对于物种的存在,染色体具有决定性作用。精细的有丝分裂机制,也保证了染色体在细胞传代过程中,数量和结构始终保持稳定。但致癌物质、罕见的遗传病症以及偶发的有丝分裂错误很可能使这种稳定的状态遭到破坏。癌细胞以及正在癌变的细胞都会违背“染色体组稳定”这一自然法则,通过产生非整倍体引发肿瘤。非整倍体让数以千计的基因和它们编码的蛋白处于失衡状态,从而使细胞产生恶性表型,也为细胞发展成为更严重的非整倍体创造了条件。癌细胞非整倍体程度越高,染色体变异速度越快。大量肿瘤病理和肿瘤临床的研究工作已经证明,细胞的异倍体与肿瘤恶性度是密切相关的^[4]。细胞 DNA 定量分析技术可通过对 DNA 含量的检测,了解细胞内染色体倍体的变化情况,了解细胞的恶变程度。

1 细胞 DNA 定量分析技术的基本原理

细胞 DNA 定量分析主要是通过对细胞核内 DNA 含量或染色体倍数的测定来判断细胞的生理状态和病理改变,是病理学由传统的形态描述向定量分析发展的产物。正常细胞及肿瘤细胞在生长增殖时,细胞核内 DNA 结构及含量都会发生变化。DNA 异倍体的出现是遗传基因变异所致,也是染色体改变的标志^[5]。在大多数宫颈鳞状细胞癌及高级鳞状上皮内病变(HSIL)病例中均可发现 DNA 倍体异常细胞^[6]。有报道,在 HSIL 组织中如有 DNA

倍体异常细胞,最终可发展成浸润性宫颈癌^[7]。在正常组织,尤其是组织表层的脱落细胞,因为分化完全,绝大部分都处于细胞周期的静止期(G₀)。这时,细胞内染色体为 23 对,称为二倍体细胞(2C 细胞),其 DNA 指数(DNA index, DI)为 1,即使有极少数处于生长周期中的细胞,其 DI 也至多为 2(处于 G₂ 和 M 期的细胞,此时染色体为 46 对)。细胞增殖取决于细胞核的 DNA 复制与细胞分裂。细胞癌变的本质是细胞迅速无限增殖和转移。若出现 DNA 含量异常增高或是处于增殖期的细胞数目异常增多,都可能是机体组织有恶性病变的重要生物学指征。因此,测定细胞核 DNA 含量,可作为恶性肿瘤的指标之一^[5]。由于细胞核的染色体约为 7.18 pg,很难精确其绝对含量。因此,在细胞 DNA 定量技术中采用了相对测量的策略,即以正常细胞(G₀期)的 DNA 含量作为参照,将所检测的每一个目标细胞的 DNA 含量与正常细胞的 DNA 含量进行对比,得到 DI。若 DI 为 1,则为正常细胞;若为 2,则为分裂期细胞;显然,DI 在 1~2 之间的细胞正经历染色体复制期(S 期)。因此, DNA 定量细胞学测定的 DNA 含量是一个相对值。从直观上讲,DI ≥ 2.5 为接近异常倍体细胞的临界状态,可作为判定细胞是否异常的标准。此外,对于 DNA 含量也并非直接测定,而是将 DNA 进行特异性染色,通过测量染色的深浅,对 DNA 含量进行评估。张桂贤^[8]的研究发现,DI ≥ 2.5 的细胞数目在 1~2 个的患者多为炎症或 CIN1 级,少数为 CIN2 级,极少数为 CIN3 级,但在 CIN2 级以上中常见 DI 在 1.2~1.8 的细胞异常增多,常超过正常细胞的 10%,说明处在 DNA 复制期的细胞数目多,是细胞增殖活跃的表现,病理检查时常常发现细胞增生明显,但组织分化较好,恶性度较低。国内更多的经验支持以下作法^[3,8,9]:为了减少活检人数,DI > 2.5 的细胞数在 2 个以下,而且 DI 在 1~2 的细胞数未超过正常细胞的 10%,即无异倍体细胞峰者,可随访观察,依据复查结果决定是否活检。异倍体数在 3 个以上的患者, CIN2、CIN3 及宫颈癌的发生率明显增高,故认为以 3 个以上异倍体数作为活检标准较为客观^[10]。

2 细胞 DNA 定量分析技术在宫颈癌筛查中的应用

在发达国家,近几十年来,生育年龄妇女每年或

每2年进行一次宫颈癌的普查。从而使宫颈癌的发病率及病死率明显下降。在我国,地区差异较大,除经费不足,人们的预防意识薄弱外,技术上的主要障碍是:缺乏接受过专业培训的经验丰富的细胞学医生;同时样本收集及制片的误差,也造成了宫颈癌诊断假阴性率较高。许多国家防癌普查结果证实,用巴氏涂片作为宫颈癌的筛查方法可使宫颈癌病死率明显下降^[11]。但是,由于受取材方法、制片技术、染色技巧、阅片水平等因素的影响,导致巴氏细胞学方法假阴性率达15%~40%^[12]。过去30年来,宫颈细胞学的检测技术和方法,尤其是在取材和制片方法上取得了较大进展。如宫颈刷取代宫颈刮板,液基薄层制片取代常规细胞抹片等,使宫颈癌检出率明显提高。目前,我国一些医院采用液基薄层制片作为宫颈癌筛查的手段。使用液基薄层制片,几乎能够保留取样器上的全部细胞;固定细胞及时,避免了常规涂片过程因细胞过度干燥造成变形的假象;细胞在液基中可得到充分混匀,粘液、血液被去除,炎细胞减少,从而实现均匀的薄层细胞制片。这种制片方法的改进,是希望能在不降低细胞学检测特异性的同时,提高敏感性;同时,可以减少不满意的标本数量,更加便于细胞学医生阅片。但是,巴氏细胞学方法与其它常规细胞病理学诊断方法一样,对宫颈癌前病变的发展趋向无法进行预测评估^[13]。并非宫颈癌前病变一定发展为癌,其具有进一步发展或恢复正常的双重性。从癌前病变中找出有癌变潜能和即将癌变的病变很有必要。由于癌前病变处于活跃的增生状态,DNA合成增加,DNA含量增高。而DNA含量在判断细胞良恶性方面有重要意义。异倍体细胞越多,肿瘤细胞分化程度越低,5年生存率越低,反之,5年生存率越高。Kashyap等^[14]调查不同级别宫颈癌病变DNA异倍体细胞出现的频率,发现高分化的鳞状上皮癌病例中有64%,中度分化的鳞癌有71%,低分化鳞癌有83%的病例中可检出DNA异倍体细胞的改变。孙小蓉等^[15]在进一步研究中发现,细胞DNA倍体分析评估CIN2及以上病理改变的阳性预测值和阴性预测值均比常规细胞学诊断高。国际上不仅将DNA细胞图像分析仪用于宫颈癌的诊断,还用于判别宫颈癌的恶性程度及预测宫颈疾病的发展状态^[16]。在德国、加拿大等欧美国家,已将细胞DNA定量分析作为一种常规的检测方法^[17~19]。自2000年以来,在国内,细胞DNA定量分析开始应用于宫颈癌筛查检测中。张桂贤等^[20]对胜利油田1646例妇女分别进行DNA定量

分析和巴氏染色常规细胞学检查,对可疑病例进行阴道镜下活检;结果发现,DNA定量分析系统发现CIN2级及以上病变的灵敏度为72.2%,而常规细胞学检查方法则为61.1%。叶小姬等^[21]的研究发现,DNA倍体分析组宫颈上皮肉瘤样病变(CIN)检出率84.62%,而常规巴氏涂片组CIN检出率为25%,差异有统计学意义。蔡小兰等^[22]对9600例妇女进行防癌普查,用细胞DNA定量分析法筛查CIN2级以上宫颈病变的灵敏度为82%,而常规细胞学方法为60%。姚倩瑜等^[23]用全自动DNA倍体分析对4411名妇女宫颈癌普查,并同时常规细胞学检查,结果发现,DNA倍体分析筛查出的CIN2级及以上病变的灵敏性为78.57%,而常规细胞学检查方法则为54.76%,与张桂贤等^[20]的报道相似。李晓珍^[24]通过对1500例宫颈细胞DNA检测分析发现,此方法阳性率高、假阳性率低,且具有采集简便,易于检测的优点,利于推广。孙小蓉等^[10]对20000名妇女进行了宫颈癌普查,用DNA定量分析方法和常规细胞学方法比较两者的敏感度和特异度,结果证实,用DNA图像定量分析(DNA-ICM)进行宫颈癌的筛查,可明显提高宫颈癌普查的阳性检出率。其结果与国外很多报道一致,即在大多数宫颈癌和HSIL病例中可出现DNA倍体异常细胞^[25]。鳞状上皮异形化(ASCUS)和低度鳞状上皮内病变(LSIL)中如出现DNA异倍体细胞,提示病变有进一步发展趋势或高危型人乳头瘤病毒(HPV)感染的可能性。Grote等^[26]发现,CIN2、CIN3和浸润性宫颈癌病例中,分别有64.3%、82.6%和100%伴有DNA异倍体细胞。85%的宫颈腺癌也可检出DNA倍体异常细胞。王永军等^[27]用自动细胞DNA定量分析系统检测297例浆膜腔积液病例,并与常规细胞学检查比较,发现细胞DNA定量分析可弥补常规形态学工作的不足,二者协同诊断,可发现早期癌变的细胞,提高诊断率,为临床制定治疗方案提供有价值的信息,使细胞学检查工作更完善、客观。

参考文献

- 1 Duesberg P. Does aneuploidy or mutation start cancer? [J]. Science, 2005,307(5706):41.
- 2 Duesberg PH. Are cancers dependent on oncogenes or on aneuploidy? [J]. Cancer Genet Cytogenet,2003,143(1):89-91.
- 3 Duesberg P, Li R, Rasnick D, et al. Aneuploidy precedes and segregates with chemical carcinogenesis [J]. Cancer Genet Cytogenet, 2000,119(2):83-93.
- 4 Webb T. When theories collide: experts develop different models for

- carcinogenesis[J]. J Natl Cancer Inst, 2001, 93(2): 92-94.
- 5 Haroske G, Baak JP, Danielsen H, et al. Fourth updated ESACP consensus report on diagnostic DNA image cytometry[J]. Anal Cell Pathol, 2001, 23(2): 89-95.
- 6 Wright TC, Kurman RJ, Ferenczy A. Precancerous lesions of the cervix [A]. In: Kurman RJ, ed. Blaustein's pathology of the female genital tract[M]. 5th ed. New York: Springer, 2002: 253-324.
- 7 Hanselaar AG, Böcking A, Gundlach H, et al. Summary statement on quantitative cytochemistry (DNA and molecular biology): Task Force 8[J]. Acta Cytol, 2001, 45(4): 499-501.
- 8 张桂贤. DNA 定量分析法筛查宫颈癌及癌前病变的评价[J]. 中国计划生育学杂志, 2006, 14(10): 615-617.
- 9 张薇, 刘玉华, 易细容, 等. DNA 定量分析用于宫颈癌及癌前病变的早期筛查探讨[J]. 中国肿瘤, 2007, 16(7): 508-511.
- 10 孙小蓉, 李玉兰, 车东媛, 等. 用细胞 DNA 定量分析方法进行宫颈癌普查的临床研究[J]. 诊断病理学杂志, 2005, 12(1): 12-16.
- 11 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.
- 12 Guidozzi F. Screening for ovarian cancer[J]. Obstet Gynecol Surv, 1996, 51(11): 696-701.
- 13 Grote HJ, Friedrichs N, Pomjanski N, et al. Prognostic significance of DNA cytometry in carcinoma of the uterine cervix FIGO stage IB and II[J]. Anal Cell Pathol, 2001, 23(3-4): 97-105.
- 14 Kashyap V, Bhambhani S. DNA aneuploidy in invasive carcinoma of the uterine cervix[J]. Indian J Pathol Microbiol, 2000, 43(3): 265-269.
- 15 孙小蓉, 车东媛, 涂洪章, 等. 细胞 DNA 倍体分析评估宫颈上皮内瘤变[J]. 中华肿瘤杂志, 2006, 28(11): 831-835.
- 16 Kashyap V, Das DK, Luthra UK. Microphotometric nuclear DNA analysis in cervical dysplasia of the uterine cervix: its relation to the progression to malignancy and regression to normalcy[J]. Neoplasma, 1990, 37(5): 497-500.
- 17 Remmerbach TW, Weidenbach H, Pomjanski N, et al. Cytologic and DNA-cytometric early diagnosis of oral cancer[J]. Anal Cell Pathol, 2001, 22(4): 211-221.
- 18 Azúa J, Romeo P, Morales M, et al. DNA quantification as a prognostic factor in gastric adenocarcinoma[J]. Anal Quant Cytol Histol, 1998, 20(3): 211-224.
- 19 Dey P, Luthra UK, Prasad A, et al. Cytologic grading and DNA image cytometry of breast carcinoma on fine needle aspiration cytology smears[J]. Anal Quant Cytol Histol, 1999, 21(1): 17-20.
- 20 张桂贤, 孙琳, 刘松. DNA 定量分析可用于宫颈癌及癌前病变的早期筛查[J]. 中国计划生育学杂志, 2005, 13(11): 681-683.
- 21 叶小姬, 肖娟佩, 赵雪影. DNA 倍体分析法在宫颈病变早期筛查的应用[J]. 实用诊断与治疗杂志, 2006, 20(5): 370-371.
- 22 蔡小兰, 单守勤, 姚建云, 等. 细胞 DNA 定量分析法在宫颈癌及癌前病变筛查中的应用[J]. 第二军医大学学报, 2007, 28(8): 926-927.
- 23 姚倩瑜, 杨琳. DNA 倍体分析系统对宫颈癌普查的价值[J]. 中国基层医药, 2007, 14(5): 796-798.
- 24 李晓珍. 1500 例宫颈细胞 DNA 检测分析与宫颈癌讨论[J]. 医学信息(中旬刊), 2010, 5(10): 2818.
- 25 Chatelain R, Schunck T, Schindler EM, et al. Diagnosis of prospective malignancy in koilocytic dysplasias of the cervix with DNA cytometry[J]. J Reprod Med, 1989, 34(8): 505-510.
- 26 Grote HJ, Nguyen HV, Leick AG, et al. Identification of progressive cervical epithelial cell abnormalities using DNA image cytometry[J]. Cancer, 2004, 102(6): 373-379.
- 27 王永军, 王珩, 刘世正, 等. 细胞 DNA 定量分析在脱落细胞学诊断中的应用[J]. 临床与实验病理学杂志, 2011, 27(2): 150-153.
- [收稿日期 2011-05-25][本文编辑 黄晓红 韦颖]

《中国临床新医学》杂志征集广告启事

《中国临床新医学》杂志是经中华人民共和国新闻出版总署批准出版、由中华人民共和国卫生部主管、由中国医师协会和广西壮族自治区人民医院共同主办的国家级医学学术性科技期刊(国内统一连续出版物号为 CN45—1365/R, 国际标准刊号为 ISSN1674—3806, 邮发代号为 48—173, 月刊, 国内外公开发行)。办刊宗旨为: 报道国内外医学科学的最新研究成果, 传播医学科学的最新理论和信息, 交流医学科学的最新经验, 介绍医学科学的最新技术。主要读者对象为广大的医疗卫生业务技术人员和医院管理工作。

本刊征集承接各种、各类宣传广告, 包括医疗机构介绍, 医药卫生产品、药品、医疗器械、医疗耗材、保健食(药)品及保健酒(茶)类等。热情欢迎广大医疗机构、厂家、商家、销售代表和代理商来人、来电、来函联系商谈广告业务; 欢迎有关公司(个人)承包代理广告业务; 欢迎广大医务人员协助推介联系广告业务。本刊将按照广告费用情况, 实行多种、多方式的优惠、提成、酬劳、佣金、奖励等制度。

本刊地址: 广西南宁市桃源路 6 号广西壮族自治区人民医院内, 邮编: 530021, 联系电话: 0771-2186013, E-mail: zg-lcxyxzz@163.com。

广告刊发需刊登广告方提供以下相关材料: 医疗机构需要提供加盖单位公章的营业执照复印件、广告审批文件复印件; 医药卫生产品、药品、医疗器械、医疗耗材、保健食(药)品、保健酒(茶)类等, 需提供加盖公司公章的“广告委托书、生产许可证、产品合格证、销售许可证、广告审批文件”等相关证明材料的复印件。

· 本刊编辑部 ·