

子宫颈癌筛查方法的应用及研究进展

张文娟[△] 东 燕 孙绪兰 王 萍 曾 燕

(山东大学附属省立医院保健科 山东 济南 250021)

摘要 :子宫颈癌是妇科常见恶性肿瘤之一 ,发病率居女性恶性肿瘤第二位。建立可持续、合理、有效的普查方法 ,早期发现癌前病变是防治宫颈癌的关键。目前宫颈癌筛查方法有宫颈细胞学筛查(巴氏涂片、液基薄层细胞学检测、细胞 DNA 定量分析技术)、肉眼观察辅以醋酸白和 Lugol 碘溶液检测法、阴道镜检查、病毒 -HPV 检测 ,本文就当前各种筛查方法的应用及研究进展进行概括。

关键词 :子宫颈癌 ;细胞学 ;DNA 定量分析 ;HPV ;宫颈癌普查

中图分类号 :R737.33 **文献标识码** :A **文章编号** :1673-6273(2012)23-4597-04

The Cervical Cancer Screening Technique of Application and Progression

ZHANG Wen-juan[△], DONG Yan, SUN Xu-lan, WANG Ping, ZENG Yan

(Department of Health Care, Provincial Hospital affiliated to Shandong University, Jinan, Shandong, 250021, China)

ABSTRACT: Cervical cancer is a common gynecologic tumor and it is the second-leading cause of death from cancer in women worldwide. It is critical to construct a sustainable, reasonable and efficient general survey method for the early detection of precancerous of Cervical Cancer. At present, cervical cancer screening technique includes: (a) cervical cytological screening (papanicolaou smear, TCT and DNA quantification); (b) visual inspection with acetic acid (VIA) and visual inspection with Lugol's iodine (VILI); (c) vaginocopy; (d) HPV detection. The article is to summarize the application and progression of technique for cervical cancer screening.

Key words: Cervical cancer; Cytology; DNA imaging cytometry; HPV; Cervical cancer screening

Chinese Library Classification(CLC): R737.33 **Document code**: A

Article ID:1673-6273(2012)23-4597-04

2010 年 " 子宫颈癌高峰论坛 " 指出 :全球每年新发宫颈癌病例约有 46.6 万 ,其中中国新发病例占 28.8% ,达到 13.15 万。世界范围内每年约有 29 万妇女死于宫颈癌 ,我国每年约 3 万妇女会因这种恶性肿瘤致死。子宫颈癌 80% 发生于相对贫穷的国家 ,其主要原因是缺乏有效的普查手段和治疗方案^[1]。目前我国约有宫颈癌患者 40 万人 ,发病率仅次于乳腺癌 ,近年来宫颈癌的发病率和死亡率逐年上升 ,并明显趋向年轻化 ,对社会和家庭造成巨大的影响 ,严重威胁女性生命健康。

宫颈癌的发生、发展需经历很长时期 ,从癌前病变进展为浸润癌需要 10~20 年的时间^[2]。发现宫颈癌癌前病变是恶性肿瘤早期诊断的重要环节 ,对肿瘤的治疗、预后有重要的意义。由于宫颈癌存在着一个较长的可逆转癌前病变期 ,如能在前驱病变阶段被确诊 ,即可进行进一步治疗或监测 ,成为降低宫颈癌的发病率和死亡率的关键。预防宫颈癌可以通过早期普查和早期干预来实现^[3]。本文就目前宫颈癌筛查方法的应用及研究进展综述如下。

1 宫颈细胞学检查

宫颈脱落细胞学检查是宫颈癌普查中最基本 ,应用最为广泛的普查方法。

1.1 巴氏涂片细胞学检查

作者简介 :张文娟(1975-),女,大学本科,主管护师,主要研究方向:宫颈癌普查方法的研究,电话:15168886502,E-mail:NURSEZWJ@126.com

△通讯作者 :张文娟 E-mail NURSEZWJ@126.com

(收稿日期 2011-11-29 接受日期 2011-12-26)

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死亡率明显下降。巴氏涂片简单易行、经济有效 ,每例收费 50 元左右 ,为宫颈癌首选和不可缺少的检查方法 ,目前仍在延用。宫颈脱落细胞涂片检查在很多医院病理科也采用 HE 染色法。然而 ,由于受取材方法、涂片制作、染色技巧、阅片水平等因素影响 ,导致巴氏细胞学方法假阴性率和假阳性率普遍偏高。主要为 :①涂片中没有能诊断的细胞或涂片质量差 ,过多黏液、血液或炎性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 ,眼睛过度疲劳 ,造成镜检漏筛 ;③认识和判断的错误 ,假阳性和假阴性的情况在所难免。传统的巴氏涂片按 5 级分类法 ,该报告方式不能充分反映当今对于宫颈阴道肿瘤的认识 ,细胞学和组织学诊断不一致 ,不能明确规定非癌的诊断。

有报道^[4]采用一次染色清染色法 ,可一次染出脱落细胞核异质细胞、癌细胞、霉菌等 ,且与巴氏染液的染色结果一致 ,完成染色省时、准确 ,操作化繁为简、染色快捷方便 ,节省了时间。但其在临床普查尚无推广 ,应用于宫颈癌筛查尚存争议。

1988 年美国国立癌症研究所在华盛顿马里兰州 Bethesda 城开会讨论宫颈 / 阴道细胞学诊断报告方式 ,提出了 TBS(The Bethesda System)报告方式。1991 年和 2001 年又进一步作了两次修订完善 ,目前 TBS 已基本取代传统巴氏分级法成为宫颈细胞学筛查的主要分级方法。最新的 2004 版 TBS 主要内容^[5]包括 : (1)未见上皮内病变或癌变(negative for intraepithelial lesion or malignancy ,NILM) ; (2)不典型鳞状上皮细胞(atypical squamous cells ,ASC) : ①不典型鳞状上皮细胞性质未定(atypical squamous cells of undetermined significance ,ASCUS) ; ②不

除外高度病变的不典型鳞状上皮细胞 (atypical squamous cells of cannot exclude HSIL, ASCH); (3) 低度鳞状上皮内病变 (low-grade squamous intraepithelial lesion, LSIL); (4) 高度鳞状上皮内病变 (high-grade Squamous Intraepithelial Lesion, HSIL); (5) 鳞状细胞癌 (Squamous Cell Carcinoma, SCC)。与传统的巴氏分级相比, TBS 不仅对宫颈癌的前驱病变和癌前病变有了详尽的描述, 而且对判读结果提出相应的处理建议, 为宫颈癌的早期筛查和宫颈病变的临床治疗提供了更多的帮助。

1.2 液基薄层细胞学检测(TCT)

液基薄层细胞学检测 (ThinPrep cytology test, TCT) 技术是对传统巴氏涂片技术的一项重要革新, 将宫颈内、外细胞刷洗在装有特殊缓冲固定液的容器中, 然后经过离心、分层等技术将细胞团块松散并与黏性碎片分开, 这些单个细胞被均匀地转移到玻片上, 最后固定玻片和染色、阅片。液态下对细胞的固定、淘洗、红细胞和黏液背景的去除了以及抹片方法的改进大大地提高了宫颈涂片的可读性和阳性检出率^[6]。TCT 在发达国家已作为一种宫颈细胞学的常规普查手段, 目前国内已引进这项技术并在大中城市普遍开展, 每例收费 150 元左右。

TCT 对宫颈癌及癌前病变的敏感性虽然较传统巴氏涂片有所提高, 但依然存在一定的假阴性。国内外对 TCT 的敏感性报道也并不一致。造成 TCT 敏感性不一致的原因可能有三点: 一是技术, 虽然 TCT 在制片上有了很大的改进, 但是在取材过程中, 仍有可能无法取到病变细胞, 或取到病变细胞较少, 造成诊断困难。同时液基涂片中细胞散在, 保持细胞背景及排列结构方面甚至差于传统涂片, 并且细胞分布不均, 边缘部细胞较多, 经清洗液处理后的细胞肿大, 核结构欠佳, 都会影响人工阅片; 二是方法, 虽然 TBS 分级较传统巴氏五级分类更合理, 但是对 TBS 分级仍然存在着分歧, 尤其是“非典型鳞状细胞”重复性差, 导致判读的困难。TBS 新分类中备受病理学家关注的是“非典型鳞状细胞”(ASC), 因为在 ASC 中有一个最难解决的问题: “不典型鳞状上皮细胞性质未定”, 即 ASCUS, 细胞学是 ASCUS, 组织学有可能是低级别病变, 也可能是高级别病变^[7]。ASCUS 突出病理学家面对细胞学或组织学标本常不能做出非黑即白决定的困难处境, 也指出了临床医师对病人是治疗还是不治疗的双向选择的难处。三是人为因素, 由于 TCT 技术和 TBS 分级在国内经济不发达的边远地区应用较少, 造成其专业人员数量稀少, 诊断水平较经济发达地区低, 同时由于普查涂片数量多, 客观上容易引起人工阅片疲劳, 造成漏诊。

1.3 细胞 DNA 定量分析

在液基薄层制片的基础上, 进行 Feulgen DNA 染色, 通过全自动扫描系统将玻片全部细胞扫描至计算机中, 进行细胞 DNA 定量分析。细胞 DNA 定量分析是一种进行宫颈癌前病变的诊断及预测常用的临床检测方法之一, 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大量报道^[8-10], 国内用 DNA 倍体分析方法检测宫颈鳞癌及癌前病变尚是一种新的尝试, 对于肿瘤的早期诊断具有划时代的意义。

正常细胞 (即 DNA_{2C} 二倍体细胞) 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。通过对细胞核内的 DNA 测定能了解正常细胞周期变化及发现恶性增

殖的肿瘤细胞。占人体 90% 以上的细胞处于细胞周期中的静止期 (G₀ 期), 其 DNA 指数 (DI) 为 1。G₁ 期是细胞周期中的第一个阶段, 细胞尚未增殖, DI 为 1, S 期为 DNA 复制期, 出现 2C 和 4C 细胞, DI 在 1~2 之间, G₂ 为有丝分裂前期, DNA 倍增 (14pg), DI 为 2, M 期为有丝分裂期, 细胞分裂为 2 个子细胞, DNA 含量又恢复到 7pg。

DNA 含量的变化可作为直接反映肿瘤增殖能力的重要生物学指标。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, 测定细胞核 DNA 含量, 可作为恶性肿瘤的指标之一^[11]。如果出现以下三种情况可诊断异常: ① 出现 5C (DI ≥ 2.5) 非整倍细胞; ② 4C 细胞数超过被测细胞总数的 10%; ③ 出现非整倍体细胞峰。目前, 国内多采用将 3 个或超过 3 个 DNA 指数 ≥ 2.5 的细胞定为筛查后需做活检的标准, 测定宫颈癌的敏感度可达 90%^[24], 与常规细胞学相比, 细胞 DNA 倍体定量分析方法的敏感度更高, 其结果是有更多的早期宫颈癌患者被发现, 因而能及时得到进一步临床确诊和治疗。

细胞 DNA 定量分析技术的应用, 改变了人在显微镜下诊断细胞的历史, 保证了结果的客观准确, 消除了人为因素的误差, 且扫描过的每一个细胞均有准确定位, 并可在显微镜下重复审核, 重复性好。细胞 DNA 定量分析不仅可以用于宫颈癌的早期发现、早期诊断, 对宫颈病变也具有重要的临床意义^[12]: ① 可以评估肿瘤恶性程度; ② 可以用于预测肿瘤发展趋势; ③ 弥补细胞病理形态学诊断的不足; ④ 可以对宫颈癌放射疗效进行评估。

虽然 DNA 定量分析敏感性高, 但是单独用 DNA 定量分析进行普查需要特殊设备, 价格昂贵, 每人份 200 余元, 同时 DNA 定量分析结果需要得到细胞形态学证实后才能进一步处理, 特异性也相对较低。

2 肉眼筛查

2.1 肉眼醋酸试验

肉眼观察是指在宫颈表面涂抹 3%~5% 醋酸溶液, 正常宫颈涂抹醋酸后无明显白色改变, 即判为阴性; 出现醋白色上皮、边界明显判定为阳性; 癌为白色改变表面不规则, 厚而脆的肿块, 判定为阳性。20 世纪 90 年代已较多用于发展中国家的筛查。虽然阳性检出率较低, 但结合多点活检仍可发现 2/3 的癌前病变和早期癌。

2.2 碘试验

应用卢戈氏 (Lugol) 碘溶液涂抹宫颈表面, 观察宫颈及阴道鳞状上皮颜色变化, 着色变深褐色的, 称为碘试验阳性, 不着色为阴性。碘试验阳性表示上皮无异常改变, 阴性表示存在可疑病变。

醋酸染色和碘染色肉眼观察简单易行、价格低廉 (每例收费 10 元左右)、结果立即可得和不依赖于实验室条件等优点, 已被世界卫生组织推荐作为宫颈癌的筛查方法应用在不发达地区。然而肉眼观察主观性强, 假阳性比较高, 精确度低, 有赖于检查人员自身专业水平, 一般不单独用于宫颈癌的筛查。

3 阴道镜检查

阴道镜应用放大技术提高(4~40倍)分辨率,涂醋酸、复方碘溶液观察宫颈的表面结构、边界形态、颜色、血管,在可疑的病变部位取活检,采用阴道镜检查也能有效地发现 CIN 及宫颈癌^[13]。阴道镜检查可以重复多次进行检查,会诊疑难病例,并动态追踪观察病变的发展变化,随访治疗后的病情发展。阴道镜检查费用相对较低,每例收费 60-80 元左右,根据我国的国情,阴道镜对诊断 CIN 和宫颈癌也是一项很有价值的筛查方法。阴道镜为无创性检查,患者依从性好,还可作为 CIN 治疗后的随访工具。然而,阴道镜图像的解析带有一定的主观性,可影响诊断和活检部位的选择,需要加强对实施阴道镜的医生进行培训来保证检测质量。

4 病毒-HPV 检测

大量流行病学和生物学资料证明,人类乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV)感染是宫颈癌的主要病因,特别是高危型 HPV 感染与宫颈癌的发生有明确相关,90%以上的宫颈癌合并 HPV 感染,其中以 HPV16 和 18 最为常见,占 HPV 感染的 40%~60%^[14]。HPV 是双链 DNA 无包膜病毒,已发现 200 多种亚型,超过 40 种可以感染生殖器官,80%妇女一生中会被感染,依靠宿主细胞进行复制、转录和翻译,定向感染皮肤及粘膜的复层鳞状上皮细胞。两种 HPV 蛋白 E6 和 E7,可以诱导感染 HPV 的细胞无限增殖和基因变异。高危 HPV 致癌的发病机制十分复杂,目前对于宫颈癌的发病过程尚未完全阐明。

临床上应用细胞学、免疫组化、核酸分子杂交、PCR 等病理学检查方法进行 HPV 基因和蛋白检测。细胞学和免疫组化检测,因漏诊率高、HPV 抗原常出现定位不准、阳性检出率低等弊端,临床应用受到了一定的限制。基因检测主要有核酸杂交法和多聚合酶链反应(PCR)。核酸杂交法目前惟一以商品形式提供的是第二代杂交捕获试剂盒(HC-II),成为许多国家的标准方法并被广泛应用于临床研究中。该法的敏感性和特异性较高,此方法虽然适合于普查,但是由于采集和保存有特殊要求,而且费用较高,每例收费 300 元左右,在我国目前还难以普及;原位分子杂交对肿瘤病毒基因进行定位定性检测,能保持组织结构的完整性,目前我国有条件的病理科已经开展此项检测,每例收费 250 元左右,其操作步骤繁琐,受影响因素诸多,阳性检出率低,用于宫颈癌筛查仍存在很大局限性,PCR 技术是对普查人群进行高危型 HPV(High Risk HPV, HR-HPV)检测,每例收费 200-300 元左右。研究显示随着病变程度的提高,高危型 HPV 感染率呈上升趋势,但因其敏感性的不稳定性^[15],单独用于宫颈癌普查效果较差,故一般作为细胞学检查的辅助方法。

5 结语

子宫颈癌作为一个可预防、可治愈的疾病,关键是做好筛查工作,做到早期诊断,积极处理癌前病变,可以阻断病程,预防子宫颈癌特别是浸润癌的发生。在过去的 30 年里,美国、欧洲的学者们制订了一系列有效的普查和预防规范,宫颈癌的发生率明显下降达 50%^[16-19]。从 20 世纪 70 年代至今,北京、上海等经济发达城市采取宫颈癌普查后患病率普遍下降。然而我国人口众多,经济发展不均衡,在大部分地区,尤其是农村,未能

建立规范的筛查体系,除组织管理、经费不足及人们的预防意识尚有差距外,技术上的主要障碍是缺乏接受过专业培训的细胞学医师。

如何使广大妇女参与宫颈癌普查是当今必须解决的问题之一。对有 2 年以上性生活史,年龄在 20-65 岁之间的基层妇女进行社会卫生知识宣传教育,使她们了解宫颈癌早防、早治的意义,促使重点人群常规健康检查,提高参加宫颈癌普查的依从性,积极防治性传播疾病,对宫颈癌的防治有着积极的意义。费用问题是阻碍宫颈癌在我国进行普查的最主要原因,在寻找最佳的癌症防控方案时,价格因素非常重要,广大的农村地区医疗资源匮乏,农民收入低,承受不了高昂的检查和治疗费用。因此宫颈癌普查工作也是一项政府行为,因地制宜采用合适的筛查方法,切实进行普查筛查,才能最大限度的降低宫颈癌的发病率,保护广大妇女的健康。

每种宫颈癌的筛查方法均存在着一定程度的欠缺,应采用联合的方式进行宫颈癌筛查。目前国际公认的子宫颈癌筛查和确诊方法遵循三阶梯步骤:以宫颈细胞学检查或细胞学结合 HPV DNA 检测作为初筛。可疑或阳性者作阴道镜检查,镜下定位进行活体组织病理诊断,活检病理诊断为宫颈癌检查的"金标准"。按照地区资源条件和人群风险度进行优化配置,有条件地区应遵循三阶梯步骤。HPV-DNA 检测联合细胞学后,对 CIN 及以上病变的敏感性达到了 99.2%,特异度为 87.3%,比单用 HPV-DNA 检测时的敏感度高出 4%左右,比单用细胞学高出约 45%^[20]。每 2~3 年 HPV-DNA 检测联合细胞学筛查比每年单用细胞学的花费更少^[21]。尚未开展 TCT 检查和细胞 DNA 定量分析技术的地区可延用宫颈刮片,结合阴道镜检查可以减少假阴性的发生。在经济不发达或缺乏细胞学技术的地区,可采用肉眼观察联合阴道镜检查筛查手段,同时应对筛查人员进行规范培训。

总之,先进的检测系统能使宫颈癌细胞学检出率大大提高,能够科学地评价宫颈癌癌前病变、宫颈癌的进展情况,对宫颈癌早期诊断和保障广大妇女的身体健康更加有利。探讨宫颈癌普查高效、准确、经济的检测方法,降低宫颈癌的发病率、死亡率,提高患者生存质量,有着重要的社会意义。

参考文献(References)

- [1] Parkin DM, Bray F. Chapter 2: The burden of HPV-related cancers [M]. Vaccine, 2006, 4(3): S3/11-S3/25
- [2] 章文华(主译). 宫颈上皮内瘤变的阴道镜检查和治疗[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 6
Zhang Wen-hua (Primary translator). Cervical intraepithelial neoplasia of colposcopy and treatment [M]. Beijing: The People's Medical Publishing House, 2005: 6
- [3] Renshaw AA, Young NAB, Irdson GG, et al. Comparison of performance of conventional and thin prep gynecologic preparation in the college of American Pathologists Gynecologic Cytology Program [J]. Arch Pathol Lab Med, 2004, 128(1): 17-22
- [4] 王晓银, 张连郁, 杨永芳, 等. 一次染色清染色法与巴氏染色法对宫颈多种脱落细胞染色效果的比较性研究[J]. 中华检验医学杂志, 2010, 33(9): 875-877
Wang Xiao-yin, Zhang Lian-yu, Yang Yong-fang, et al. The comparative study on dyeing effect of cervical exfoliated cells between a

- dyeing clear staining method and Papanicolaou staining [J]. Chin J Lab Med, 2010, 33(9): 875-877
- [5] 黄受方, 张长淮, 余小蒙 (主译). 子宫颈细胞学 Bethesda 报告系统 [M]. 北京, 诊断病理学杂志社, 2004:18-19
- Huang Shou-fang, Zhang Chang-huai, Yu Xiao-meng (Primary translator). The Bethesda System [M]. Beijing, Diagnostic Pathology Magazine, 2004:18-19
- [6] Canda MT, Demir N, Sezer O, et al. Clinical results of the liquid based cervical cytology tool, Liqui-PREP, in comparison with conventional smears for detection of squamous cell abnormalities [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2009, 10(3):399-402
- [7] Nygard JF, Sauer T, Skjeldestad FE, et al. CIN2/3 and cervical cancer after ASCUS papsmear. A 7-year prospective study of the Norwegian population based, coordinated screening program [J]. Acta Cytol, 2003, 47(6):991-1000
- [8] 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, 23:97-105
- [9] Hering B, Horn LC, Nenning H, et al. Predictive value of DNA cytometry in CIN I and CIN 2. Image analysis of 1 93 cases [J]. Anal Quant Cytol Histol, 2000, 22(4):333-337
- [10] 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
- [11] Haroske G, Baak JP, Danielsen H, et al. Fourth updated ESACP consensus report on diagnostic DNA image cytometry [J]. Anal, 2001, 23:89-95
- [12] 孙小蓉, 汪健, Alfred Boecking. DNA 倍体分析系统用于宫颈癌及上皮内瘤变的诊断及预测 [J]. 中华病理学杂志, 2005, 34 (7): 435-437
- Sui Xiao-rong, Wang Jian, Alfred Boecking. Diagnosis and prediction of DNA analysis system for cervical cancer and intraepithelial neoplasia [J]. Chin J Pathol, 2005, 34 (7): 435-437
- [13] 彭敏, 王夷黎, 周东华, 等. 阴道镜在宫颈癌筛查中的应用探讨 [J]. 中外医学研究, 2011, 9(13): 110-111
- Min Peng, Yi-li Wang, Dong-hua Zhou, et al. The study on application of Colposcopy in cervical cancer screening [J]. Chinese And Foreign Medical Research, 2011, 9(13):110-111
- [14] Spano JP, Marcelin AG, Carcelin G. HPV and cancer [J]. Bull Cancer, 2005, 92(1):59-64
- [15] 陶林, 贾薇, 杨安强等. 普查方法的联合应用与新疆喀什地区维吾尔妇女宫颈癌的调查分析 [J]. 临床与实验病理学杂志, 2010, 26 (04):397-401
- Tao Lin, Jia Wei, Yang An-qiang, et al. Screening method in combination with the Xinjiang Uygur Kashi Survey of women for cervical cancer [J]. Chinese Journal of Clinical and Experimental Pathology, 2010, 26(04):397-401
- [16] 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
- [17] Horner MJ, Ries LAG, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2006, National Cancer Institute. Bethesda, MD, <http://seer.cancer.gov/csr/1975-2006/>, based on November 2008 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2009
- [18] American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2010 [D]. Atlanta, GA: American Cancer Society, 2010
- [19] Jin XW, Sikon A, Yen-Lieberman B. Cervical cancer screening: Less testing, smarter testing [J]. Cleveland Clinic Journal of Medicine, 2011, 78(11):737-747
- [20] Arbyn M, Sasieni P, Meijer CJLM, et al. Chapter 9: clinical applications of HPV testing a summary of meta-analyses [J]. Vaccine, 2006, 24:78-89
- [21] Goldie SJ, Kim JJ, Wright TC. Cost-effectiveness of human papillomavirus DNA testing for cervical Cancer screening in women aged 30 years or more [J]. Obstet Gynecol, 2004, 103:617-618

(上接第 4534 页)

- [8] Zhang J, Hao WM, Wei W, et al. Outcome and relevant factors of tubal pregnancy treated with laparoscopic conservative surgery [J]. Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology, 2010, 45(2):84-88
- [9] Degé e S, Dricot JF, Lamborelle S, et al. How I treat: an ectopic pregnancy. Rev Med Liege, 2006, 61(12):797-803
- [10] Parker VJ, Menzies JR, Douglas AJ. Differential changes in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and prolactin responses to stress in early pregnant mice [J]. J Neuroendocrinol, 2011, 23(11):1066-1078
- [11] Van Mello NM, Mol F, Mol BW, et al. Conservative management of tubal ectopic pregnancy [J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2009, 23(4):509-518
- [12] Fujishita A, Masuzaki H, Khan KN, et al. Laparoscopic salpingotomy for tubal pregnancy: comparison of linear salpingotomy with and without suturing [J]. Hum Reprod, 2004, 19(5):1195-1200
- [13] Visconti K, Zite N. HCG in ectopic pregnancy. Clin Obstet Gynecol. 2012, 55(2):410-417
- [14] Robinson RD, Ginsburg ES. Persistent tubal pregnancy presenting with delayed hemorrhage from a second implantation of trophoblast on the ovary: a case report [J]. J Reprod Med, 2004, 49(8):693-695
- [15] Andrews J, Farrell S. Spontaneous bilateral tubal pregnancies: a case report [J]. J Obstet Gynaecol Can, 2008, 30(1):51-54
- [16] Stucki D, Buss J. The ectopic pregnancy, a diagnostic and therapeutic challenge [J]. J Med Life, 2008, 1(1):40-48
- [17] Juneau C, Bates GW. Reproductive outcomes after medical and surgical management of ectopic pregnancy. Clin Obstet Gynecol, 2012, 55(2):455-460
- [18] Varma R, Gupta J. Tubal ectopic pregnancy [J]. Clin Evid (Online), 2012, pii: 1406