

# 子宫内膜癌细胞学筛查的临床价值

吴婉莉 徐海苗 于爱军

**【摘要】目的** 评价子宫内膜细胞学筛查子宫内膜癌的可行性和临床应用价值。**方法** 选取 162 例有子宫内膜癌高危因素的患者,采用一次性手动式宫腔组织吸引管(YSZ-II)采集细胞学标本,行诊断性刮宫或宫腔镜活检获取组织学标本。比较两种方法取材标本的满意率及诊断结果,评估子宫内膜细胞学筛查子宫内膜癌的灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值、假阳性率、假阴性率、细胞学和组织学的诊断符合率,细胞学诊断不同类型子宫内膜癌的灵敏度。**结果** 细胞学标本满意率为 98.8%,高于组织学标本的 92.6%,差异有统计学意义( $P=0.014$ )。绝经后细胞学标本满意率为 98.0%,高于组织学标本的 90.0%,差异有统计学意义( $P=0.037$ );绝经前细胞学和组织学标本满意率分别为 100.0%和 96.8%,两者比较差异无统计学意义( $P=0.496$ )。细胞学筛查子宫内膜癌的灵敏度为 0.79,特异度为 0.89,阳性预测值为 0.50,阴性预测值为 0.97,假阳性率为 0.12,假阴性率为 0.21,诊断符合率为 87.2%;筛查绝经后女性的灵敏度为 0.71,特异度为 0.91,阳性预测值为 0.59,阴性预测值为 0.94;筛查绝经前女性的灵敏度为 1.00,特异度为 0.86,阳性预测值为 0.39,阴性预测值为 1.00。细胞学筛查 I 型子宫内膜癌(如子宫内膜样腺癌)的灵敏度为 0.75,II 型子宫内膜癌(如子宫内膜透明细胞癌)的灵敏度为 1.00。**结论** 子宫内膜细胞学用于筛查子宫内膜癌具有一定的临床应用价值,对绝经后和 II 型子宫内膜癌可能更具优势。

**【关键词】** 子宫内膜癌 细胞学 筛查

Clinical value of cytological screening for endometrial cancer WU Wanli, XU Haimiao, YU Aijun. Department of Gynecologic Oncology, Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, China

**【Abstract】Objective** To evaluate the feasibility and clinical application of endometrial cytology screening for endometrial cancer. **Methods** One hundred and sixty two high risk patients undergoing screening for endometrial cancer were enrolled in the study. The disposable manual uterine cavity tissue suction tubes (YSZ-II) were used to collect cytological specimen; then dilatation and curettage (D&C) or biopsy under hysteroscope were used to obtain histological specimens. The satisfaction and diagnostic results of both methods were compared. The sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value, diagnostic coincidence rate of endometrial cytology in the screening of endometrial carcinoma were evaluated. **Results** The satisfactory rate of endometrial cytology was higher than that of histology (98.8% vs 92.6%,  $P=0.014$ ); there was significant difference in postmenopausal women (98.0% vs 90.0%,  $P=0.037$ ), but it had no difference in premenopausal women (100.0% vs 96.8%,  $P=0.496$ ). For the endometrial cytology in diagnosis of endometrial cancer, the sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value and diagnostic accordance rate were 0.79, 0.89, 0.50, 0.97 and 87.2%, respectively. For postmenopausal women, the sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value were 0.71, 0.91, 0.59 and 0.94; those indicators for premenopausal women were 1.00, 0.86, 0.39 and 1.00, respectively. The sensitivity of cytological screening for type I endometrial carcinoma (e.g. endometrioid adenocarcinoma) was 0.75, but that was 1.00 for type II endometrial carcinoma (e.g. clear cell carcinoma). **Conclusion** Endometrial cytology in screening for endometrial cancer has certain clinical application value, particularly for postmenopausal women and type II endometrial cancer.

**【Key words】** Endometrial cancer Cytodiagnosis Screening

DOI:10.12056/j.issn.1006-2785.2019.41.3.2018-930

基金项目:浙江省医药卫生一般研究计划(2016KYA049)

作者单位:310022 杭州,浙江省肿瘤医院妇科(吴婉莉、于爱军),病理科(徐海苗)

通信作者:于爱军, E-mail: yaj1993@126.com

子宫内膜癌是威胁女性健康的三大生殖道恶性肿瘤之一。近年来,我国子宫内膜癌发病率呈逐年上升趋势。虽然国际妇产科联盟(FIGO) I~II 期的 5 年生存率高达 90%以上,但 III~IV 期的 5 年生存率分别仅为 57%~66%和 20%~26%<sup>[1]</sup>。因此,若能通过筛查早期发现子宫内膜癌,对改善患者预后,提高生存率具有重要意义。

义。子宫内膜癌的筛查对象是易患子宫内膜癌的高危人群,高危因素包括肥胖、高血压、糖尿病、不孕、Lynch 综合征、代谢综合征、激素替代治疗、多囊卵巢综合征、分泌雌激素的肿瘤和长期应用他莫西芬的乳腺癌患者。诊断性刮宫(诊刮)和宫腔镜活检均为有创检查,有出血穿孔和感染风险,不宜作为筛查手段。子宫内膜细胞学检查创伤小且操作简便,在绝经后宫颈萎缩患者中也能顺利获取标本。本研究采用一次性手动式宫腔组织吸引管(YSZ-II 型)获取内膜细胞标本,结合液基细胞学检查进行分析,以组织病理学为“金标准”,探讨细胞学和组织病理学结果的差异及原因,以及细胞学筛查不同类型子宫内膜癌的效能,从而评估子宫内膜细胞学筛查子宫内膜癌的可行性和临床应用价值。

## 1 对象和方法

**1.1 对象** 收集 2014 年 9 月至 2016 年 10 月在本院妇科就诊的因不规则阴道出血、绝经后出血、阴道流血、子宫内膜增厚或回声异常等需要诊刮或宫腔镜活检的,具有子宫内膜癌高危因素的患者 162 例。排除标准:(1)孕期和哺乳期妇女,(2)合并有心血管、肝、肾和造血系统等严重原发性疾病患者,(3)凝血功能异常或服用阿司匹林、华法林等抗凝药物患者,(4)精神病患者,(5)明确有宫颈管或宫腔粘连患者,(6)生殖道畸形患者,(7)有子宫损伤史患者,(8)盆腔炎患者,(9)宫颈癌患者,(10)拒绝参与研究的患者。162 例患者年龄 31~85(53.63±10.02)岁;绝经前 62 例(38.3%),绝经后 100 例(61.7%)。阴道不规则出血 111 例(68.5%),阴道流血 10 例(6.2%),乳腺癌服他莫西芬后内膜增厚 13 例(8.0%),下腹痛 15 例(9.3%),宫颈细胞学异型腺细胞 13 例(8.0%)。超声表现:内膜增厚 44 例(27.1%),内膜不均质回声 50 例(30.9%),宫腔积液 16 例(9.9%),无异常 52 例(32.1%)。所有患者均先行子宫内膜细胞学检查,后行组织病理学检查,其中诊刮 103 例、宫腔镜活检 59 例。本研究经医院伦理委员会批准和患者知情同意。

### 1.2 方法

**1.2.1 细胞学标本采集方法** 采用一次性手动式宫腔组织吸引管 YSZ-II 型(微创刷)(上海宇度医学科技股份有限公司)采集内膜细胞:拉动拉杆,先将毛刷完全拉在套管内以免将宫腔外细胞混入标本,将套管插入宫腔内近宫底部,推动杆芯将宫腔刷推出,顺时针或逆时针反复上下移动,刷落内膜细胞,将宫腔刷收回套管内,向外拉动 10~12cm,产生约 40kPa 负压,吸取内膜细胞及

黏液,退出宫腔;将采集的内膜细胞、黏液等连同毛刷一同置入专用子宫内膜细胞学液基保存处理液(批号:20140809,20150226;规格:10ml,上海宇度医学科技股份有限公司和上海蓝鑫电子科技有限公司联合研制),24h 内送细胞学检查。液基细胞学制片采用 YO-DO-B12 型制片机(编号:B20140505,苏州宇度医疗器械有限公司),标本离心沉降除去杂质,包埋固定,巴氏染色后在显微镜下观察。

**1.2.2 细胞学标本评价标准** 细胞学标本由 2 位细胞学专业诊断人员独立阅片,满意率和评价标准均采用日本临床细胞学会(JSCC)诊断系统。满意标准:(1)背景清晰,杂质(血细胞、黏液及组织碎片等)少或无;(2)含有较多细胞或内膜组织(>10 团以上内膜细胞),可清晰显示腺体和间质比例;(3)细胞保存和固定良好。诊断系统的分级标准分为 4 类:(1)未见上皮内病变和恶性细胞:增生期、分泌期和萎缩期子宫内膜细胞;(2)不典型子宫内膜细胞;(3)子宫内膜不典型增生或子宫内膜上皮内瘤变;(4)恶性肿瘤:子宫内膜癌,如子宫内膜样腺癌、子宫内膜浆液性乳头状腺癌、子宫内膜黏液性腺癌和子宫内膜透明细胞癌或其他类型<sup>[2-3]</sup>。

**1.2.3 组织学标本采集方法** 均为诊刮或宫腔镜活检获取标本,甲醛固定后送病理科,经脱水、透明、石蜡包埋、切片、HE 染色后即可显微镜下观察。

**1.2.4 组织学标本诊断标准** 组织学标本由 2 位病理科专业诊断人员独立阅片,满意率和诊断标准参照 Mc Cluggage 关于子宫内膜活检标本满意度评估<sup>[4]</sup>和 2014 年 WHO 子宫内膜病变的诊断标准<sup>[5]</sup>。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS 19.0 统计软件。细胞学和组织学标本的满意率比较采用  $\chi^2$  检验和 Fisher 确切概率法。以细胞学结果为子宫内膜癌和子宫内膜不典型增生作为子宫内膜癌的阳性筛查指标,以组织病理学结果为“金标准”,评估子宫内膜细胞学筛查子宫内膜癌的灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值、假阳性率、假阴性率、细胞学和组织病理学的诊断符合率。分析细胞学诊断不同类型子宫内膜癌的灵敏度。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 子宫内膜细胞学和组织学标本满意率比较** 162 例患者均行细胞学和组织学检查,细胞学和组织学标本均满意者 149 例(92.0%)。细胞学标本满意率为 98.8%(160/162),高于组织学标本的 92.6%(150/162),差异有统计学意义( $\chi^2=6.047, P=0.014$ )。其中绝经后细胞学标

本满意率为 98.0%(98/100), 高于组织学标本的 90.0%(90/100), 差异有统计学意义( $\chi^2=4.344, P=0.037$ ); 绝经前细胞学标本满意率为 100.0%(62/62), 组织学标本满意率为 96.8%(60/62), 两者比较差异无统计学意义( $P=0.496$ )。

## 2.2 子宫内膜细胞学和组织学的镜下表现

### 2.2.1 子宫内膜细胞学的镜下表现

未见上皮内病变和恶性细胞表现为细胞大小一致, 形态规则, 极向性存在, 胞核圆形/椭圆形, 染色质均匀一致, 核膜薄, 背景清晰, 见图 1a(插页); 不典型子宫内膜细胞镜下呈现不典型内膜细胞, 但不能明确诊断, 胞核轻度增大, 核轻度深染, 可见多核组织细胞和核退化, 见图 1b(插页); 子宫内膜不典型增生可见胞核增大, 染色质颗粒状增粗, 细胞拥挤、相互重叠, 核间隙均匀, 多个明显核仁, 见图 1c(插页); 子宫内膜样腺癌的腺体细胞呈不规则片状细胞群落, 胞核相互重叠, 三维排列, 胞质丰富, 核不典型性, 并深染, 见图 1d(插页); 而子宫内膜透明细胞癌镜下为松散/孤立细胞, 核异型性明显: 有双核或多而大的胞核, 核淡染, 可有巨核仁, 也可见巨细胞, 见图 1e(插页)。

### 2.2.2 子宫内膜样腺癌和子宫内膜透明细胞癌的组织学镜下表现

子宫内膜样腺癌由不规则的子宫内膜样腺体构成, 间质很少, 有腺体“背靠背”和无间质成分的腺腔内“搭桥”或“筛状”结构; 胞核卵圆形/圆形, 核膜清楚, 染色质增粗, 可见核分裂象, 可见恶性复层柱状上皮腺样结构, 见图 2a(插页)。子宫内膜透明细胞癌呈管状囊性结构等, 由“透明细胞”和“靴钉样细胞”组成, 前者大而规则, 胞质丰富、透亮、略嗜酸, 核大深染, 后者胞质少, 核明显增大并突向管腔, 见图 2b(插页)。

## 2.3 子宫内膜细胞学及组织学筛检阳性结果分析

细胞学和组织学标本均满意者 149 例(92.0%)。细胞学检查发现子宫内膜癌 14 例(9.4%)(其中子宫内膜样腺癌 12 例, 子宫内膜透明细胞癌 2 例), 子宫内膜不典型增生 16 例(10.7%), 不典型子宫内膜细胞 23 例(15.4%)。诊刮+宫腔镜活检组织病理学诊断为子宫内膜癌 16 例(10.7%), 其中子宫内膜样腺癌 14 例(9.4%), 子宫内膜透明细胞癌 2 例(1.3%), 子宫内膜不典型增生 3 例(2.0%), 良性增生性改变 39 例(26.2%)。

## 2.4 子宫内膜细胞学筛查子宫内膜癌的准确性

4 例组织学诊断为子宫内膜样腺癌患者, 细胞学检查均未见上皮内病变和恶性细胞。15 例细胞学检查结果为子宫内膜癌或子宫内膜不典型增生者, 组织学诊断为萎缩性子宫内膜 3 例, 破碎子宫内膜腺体 5 例, 子宫内膜不规则增生 3 例, 子宫内膜增生紊乱 1 例, 子宫内

膜息肉 1 例, 破碎增生期样子宫内膜 1 例, 少量退变细胞 1 例。

以细胞学检查结果为子宫内膜癌和子宫内膜不典型增生作为筛查子宫内膜癌的指标, 以组织病理学结果作为“金标准”, 结合表 1, 结果发现细胞学筛查子宫内膜癌的灵敏度为 0.79, 特异度为 0.89, 阳性预测值为 0.50, 阴性预测值为 0.97, 假阳性率为 0.12, 假阴性率为 0.21, 诊断符合率为 87.2%。细胞学筛查绝经后女性的灵敏度为 0.71, 特异度为 0.91, 阳性预测值为 0.59, 阴性预测值为 0.94, 诊断符合率为 87.6%。筛查绝经前女性的灵敏度为 1.00, 特异度为 0.86, 阳性预测值为 0.39, 阴性预测值为 1.00, 诊断符合率为 86.7%。

表 1 子宫内膜细胞学筛查子宫内膜癌的准确性(例)

细胞学	组织学		合计
	阳性	阴性	
阳性	15	15	30
阴性	4	115	119
合计	19	130	149

## 2.5 子宫内膜细胞学筛查不同类型子宫内膜癌的准确性

子宫内膜癌根据发病机制和生物学行为特点可分为雌激素依赖型(I型)和非雌激素依赖型(II型)。I型子宫内膜癌多数为子宫内膜样腺癌, 少部分为子宫内膜黏液性腺癌; II型子宫内膜癌包括子宫内膜浆液性乳头状腺癌、子宫内膜透明细胞癌等。本文细胞学、组织学检查均阳性的 14 例患者中, 子宫内膜样腺癌 12 例, 子宫内膜透明细胞癌 2 例。所有细胞学结果和组织学结果均一一对应; 细胞学检查阴性、组织学检查阳性的 4 例患者均为子宫内膜样腺癌。细胞学检查用于诊断 I 型子宫内膜癌的灵敏度为 0.75(12/16), 诊断 II 型子宫内膜癌的灵敏度为 1.00(2/2)。

## 3 讨论

近年来, 我国子宫内膜癌发病率呈逐年上升趋势。全国肿瘤登记中心数据显示: 2013 年新发病例达 62 000 例, 发病率为 9.33/10 万<sup>[6]</sup>; 至 2014 年新发病例上升至 64 000 例, 发病率也上升至 9.61/10 万<sup>[7]</sup>。过去普遍认为, 子宫内膜癌疗效好, 预后佳。但近 20 年研究发现, 子宫内膜癌发病率虽有所升高, 但病死率却升高了 2 倍。究其原因, 可能与发现疾病时, 期别较晚, 分化程度差有关。因此, 如何早期发现子宫内膜癌, 提高生存率, 改善预后, 成为亟待解决的问题。

以往对子宫内膜癌的筛查, 是通过阴道 B 超显

示内膜增厚、有异常回声者,或有阴道流血排液者,行诊刮和宫腔镜活检。但阴道 B 超假阳性率较高,患者不得不反复接受诊刮或宫腔镜活检。诊刮易导致患者疼痛出血和感染;宫腔镜活检有腹痛、气栓、过度水化综合征等并发症,液体膨宫是否引起肿瘤细胞的腹腔转移至今尚未有定论。因此,医学界期待有方法能筛查出可疑癌或不典型增生病例,从而规避过度的组织学检查,减轻患者痛苦。在此背景下,微创简便、效价比高的子宫内膜细胞学检查进入了研究者的视线。

在满意率比较方面,子宫内膜活检术的标本满意率较低(24%~74%)<sup>[8]</sup>,细胞学的取材满意度明显高于活检术<sup>[9-10]</sup>。本研究子宫内膜细胞学标本的满意率为 98.8%,高于组织学标本的 92.6%,也明显高于以往报道的子宫内膜活检术。绝经后子宫内膜细胞学标本的满意率高于组织学标本,差异有统计学意义;绝经前子宫内膜细胞学和组织学标本的满意率比较差异无统计学意义。因此,绝经后较绝经前患者在细胞学标本的取材满意率方面可能更具优势。原因可能是绝经后患者往往伴有阴道和宫颈的萎缩,对诊刮或宫腔镜活检的抗拒性较大,更易接受子宫内膜细胞学检查;绝经后的宫颈弹性差、扩张困难,刮匙难以完全进入宫腔获取组织,极易有穿孔出血等并发症,而微创刷却能顺利进入。

虽然细胞学在取材方面具有上述优点,但能否较好的早期筛查出子宫内膜癌,大宗病例报道并不多。Fambrini 等<sup>[11]</sup>回顾了超过 5 000 例患者的资料,结果表明细胞学筛查的灵敏度为 79%~100%,特异度为 88%~100%,阳性预测值为 41.9%~100%,阴性预测值为 96%~100%。本研究细胞学结果的灵敏度为 0.79,特异度为 0.89,阳性预测值为 0.50,阴性预测值为 0.97,基本在文献报道范围内。本研究阳性预测值虽仅为 0.50,似乎提示在临床应用方面优势有限。但对绝经前、后细胞学分别研究发现,绝经后为 0.59,绝经前为 0.39,绝经后较绝经前更高,其原因可能:(1)绝经前宫腔容积大,细胞学取材容易遗漏,绝经后明显缩小,反而不易遗漏病变;(2)细胞学微创微痛,较组织学检查,绝经后女性更易接受;(3)绝经前女性因激素水平变化或医源性因素,内膜变化较复杂,容易混淆诊断。

本研究中细胞学的假阴性率不低,为 0.21。原因可能是:(1)子宫内膜脱落与激素水平具有相关性,取材时间、环境等均会影响取材;(2)对于宫腔较大、宫底及宫角部局限性病变,取材不慎可能会漏诊;(3)细胞学取得的样本量较少,取材表浅,样本碎片化明显,从而影响诊断;(4)微创刷仍属于盲目取材,取材成功率受限;(5)阅

片错误;(6)细胞经离心分解后,部分堆积重叠,影响细胞学分析。因此,今后或许可以从以下两方面降低假阴性率,提高准确性:(1)细胞刷设计方面:改造刷体结构,使其进入宫腔后能展开并适应宫腔形状,减少遗漏于宫底及宫角部的病变,或制造不同大小的刷体,以适应不同大小的宫腔。(2)细胞学方面:改善离心分析技术,以减少细胞重叠对诊断的影响;或将细胞学剩余标本制成细胞块,为诊断提供更多信息;并通过培训提高细胞学诊断医师的水平。

I 型和 II 型子宫内膜癌的细胞学和组织学特征不同,子宫内膜细胞学对筛查这两类子宫内膜癌是否有区别,报道不多。刘从容等<sup>[12]</sup>认为绝经后出血患者发生 II 型子宫内膜癌的比例高,肿瘤体积大,组织糟脆,细胞学镜下可见大量增生的组织或细胞,突出的核异型性和大量坏死,较易通过细胞学获取材料。而 I 型子宫内膜癌细胞异型性常不明显,诊断主要依赖组织学异型性:如腺体与间质的比例、腺体密度、形状、是否出现大量筛状、乳头状和实性结构等。对样本完整性要求较高,每个碎片至少要有 4~5 个腺体的面积。因此,子宫内膜细胞学可能对 II 型子宫内膜癌鉴别程度更高<sup>[13]</sup>。但也有相反观点,Fujiwara 等<sup>[14]</sup>认为不同病理类型间的灵敏度无明显区别。本研究细胞学镜下表现中,子宫内膜透明细胞癌较子宫内膜样腺癌具有更明显的核异型性;且细胞学诊断 II 型子宫内膜癌(如子宫内膜透明细胞癌)较 I 型子宫内膜癌(如子宫内膜样腺癌)的灵敏度更高(1.00 vs 0.75)。因此推测:II 型子宫内膜癌更易通过细胞学明确诊断,细胞学对其诊断效率可能更高。但是本研究样本量(尤其 II 型子宫内膜癌)有限,今后可扩大样本量来评估和证实。

综上所述,本研究与以往报道不同,通过对研究结果的分析,详细探讨了细胞学和组织病理学结果的差异及原因,以及细胞学筛查不同类型子宫内膜癌的效能。据此认为,子宫内膜细胞学对高危人群的筛查,受医源性因素、肿瘤大小部位、宫腔大小和取材、制片、读片技术等多方面影响,有一定的可行性与临床应用价值,但仍不能取代组织病理学成为诊断的“金标准”。它对绝经后和 II 型子宫内膜癌早期筛查方面可能更具优势。因此,对于子宫内膜癌的筛查,需要知晓细胞学优缺点,根据个体差异,制定个性化的筛查方案。

#### 4 参考文献

- [1] Murali R, Soslow RA, Weigelt B. Classification of endometrial car-

(下转第 250 页)

- [17] Miki A, Shirakashi M, Yaoeda K, et al. Optic disc measurements using the Heidelberg Retina Tomograph in amblyopia[J]. Clin Ophthalmol, 2010,2010:1025-1028.DOI:10.2147/OPHT.S13143.
- [18] Wolf-Schnurrbusch UE, Ceklic L, Brinkmann CK, et al. Macular thickness measurements in healthy eyes using six different op-

tical coherence tomography instruments[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2009, 50(7): 3432-3437.DOI:10.1167/iovs.08-2970.

(收稿日期:2018-03-28)

(本文编辑:陈丽)

(上接第 219 页)

- cinoma:more than two types[J]. Lancet Oncol, 2014, 15(7):e268-e278.DOI:10.1016/S1470-2045(13)70591-6.
- [2] Yanoh K, Hirai Y, Sakamoto A, et al. New terminology for intra-uterine endometrial samples:a group study by the Japanese Society of Clinical Cytology[J]. Acta Cytol, 2012, 56(3):233-241. DOI:10.1159/000336258.
- [3] 赵健. 子宫内膜细胞学诊断系统[J]. 中国生殖健康杂志, 2006, 17(1):6-8. DOI:10.3969/j.issn.1671-878X.2006.01.002.
- [4] McCluggage WG. My approach to the interpretation of endometrial biopsies and curettings[J]. J Clin Pathol, 2006, 59(8):801-812. DOI:10.1136/jcp.2005.029702.
- [5] Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, et al. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs[M]. Lyon: World Health Organization, 2014:124.
- [6] 陈万青, 郑荣寿, 张思维, 等. 2013 年中国恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. 中国肿瘤, 2017, 26(1):1-7.DOI:10.11735/j.issn.1004-0242.2017.01.A001.
- [7] 陈万青, 孙可欣, 郑荣寿, 等. 2014 年中国分地区恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. 中国肿瘤, 2018, 27(1):1-14.DOI:10.11735/j.issn.1004-0242.2018.01.A001.
- [8] Esposito K, Chiodini P, Capuano A, et al. Metabolic syndrome and endometrial cancer:a meta-analysis[J]. Endocrine, 2014, 45

(1):28-36. DOI: 10.1007/s12020-013-9973-3.

- [9] Kondo E, Tabata T, Koduka Y, et al. What is the best method of detecting endometrial cancer in outpatients?-endometrial sampling, suction curettage, endometrial cytology [J]. Cytopathology, 2008, 19(11):28-33.DOI:10.1111/j.1365-2303.2007.00509.x.
- [10] Williams AR, Brechin S, Porter AJ, et al. Factors affecting adequacy of Pipelle and Tao Brush endometrial sampling[J]. BJOG, 2008, 115(8):1028-1036. DOI:10.1111/j.1471-0528.2008.01773.x.
- [11] Fambrini M, Sorbi F, Sisti G. Endometrial carcinoma in high-risk populations:is it time to consider a screening policy?[J]. Cytopathology, 2014, 25(2):71-77.DOI:10.1111/cyt.12131.
- [12] 刘从容, 林洁. 子宫内膜取样器与子宫内膜分段诊刮结果的对照研究[J]. 中国妇产科临床杂志, 2009, 10(5):353-355.DOI:10.3969/j.issn.1672-1861.2009.05.010.
- [13] 刘从容. 子宫内膜癌早期诊断中细胞学和组织学的比较[J]. 实用妇产科杂志, 2015, 31(7):488-490.
- [14] Fujiwara H, Takahashi Y, Takano M, et al. Evaluation of Endometrial cytology:cytohistological correlations in 1 441 cancer patients[J]. Oncology, 2015, 88(2):86-94. DOI:10.1159/000368162.

(收稿日期:2018-04-10)

(本文编辑:陈丽)

(上接第 245 页)

- implications for fibrotic lung disease[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2007, 293(3):L525-534. DOI:10.1152/ajplung.00163.2007.
- [11] Stokes CA, Condliffe AM. Phosphoinositide 3-kinase delta (PI3Kdelta) in respiratory disease[J]. Biochem Soc Trans, 2018, 46(2):361-369. DOI:10.1042/bst20170467.
- [12] Chapman HA. Epithelial responses to lung injury: role of the extracellular matrix[J]. Proc Am Thorac Soc, 2012, 9(3):89-95. DOI:10.1513/pats.201112-053AW.
- [13] 王瑞丽, 戴威, 李凤琴, 等. 微囊蛋白 1 及细胞内钙离子在 TGF- $\beta$  1 诱导哮喘大鼠气道平滑肌增殖中的作用[J]. 浙江医学, 2016, 38(20):1634-1636,1642.
- [14] Michalovich D, Nejentsev S. Activated PI3 kinase delta syndrome: from genetics to therapy[J]. Front Immunol, 2018, 9:369. DOI:10.3389/fimmu.2018.00369.
- [15] Ge Q, Moir LM, Trian T, et al. The phosphoinositide 3'-kinase

p110delta modulates contractile protein production and IL-6 release in human airway smooth muscle[J]. J Cell Physiol, 2012, 227:3044-3052. DOI:10.1002/jcp.23046.

- [16] Mercado N, To Y, Ito K, et al. Nortriptyline reverses corticosteroid insensitivity by inhibition of phosphoinositide-3-kinase-delta[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2011, 337(2):465-470. DOI:10.1124/jpet.110.175950.
- [17] Low PC, Manzanero S, Mohannak N, et al. PI3Kdelta inhibition reduces TNF secretion and neuroinflammation in a mouse cerebral stroke model[J]. Nat Commun, 2014, 5:3450. DOI:10.1038/ncomms4450.
- [18] Fruman DA, Chiu H, Hopkins BD, et al. The PI3K Pathway in Human Disease[J]. Cell, 2017, 170(4):605-635. DOI:10.1016/j.cell.2017.07.029.

(收稿日期:2018-03-22)

(本文编辑:陈丽)