

• 论 著 •

全自动细胞 DNA 定量分析联合细胞病理学检查在 良恶性浆膜腔积液中的诊断价值*

贾 静, 石新兰, 李振强, 李玉广, 亢紫涵

(首都医科大学石景山教学医院/北京市石景山医院病理科, 北京 100043)

摘 要:目的 探讨全自动细胞 DNA 定量分析、细胞病理学检查及两法联合在良恶性浆膜腔积液中的诊断价值。方法 回顾性收集 230 例浆膜腔积液患者的积液标本的细胞病理学检查结果及全自动细胞 DNA 定量分析结果, 以活检病理结果结合临床最终诊断为“金标准”, 统计两种方法单独及两法联合在良恶性浆膜腔积液诊断中的符合率。结果 全自动细胞 DNA 定量分析技术诊断恶性浆膜腔积液的灵敏度略高于细胞病理学检查(73.5% vs. 72.3%), 特异度低于细胞病理学检查(89.8% vs. 96.6%)。两法联合诊断恶性浆膜腔积液的约登指数和受试者工作特征曲线(ROC 曲线)的曲线下面积均高于单一细胞病理学检查(约登指数为 0.733 vs. 0.689, ROC 曲线下面积为 0.892 vs. 0.853, $P < 0.001$)或全自动细胞 DNA 定量分析(约登指数为 0.733 vs. 0.633, ROC 曲线下面积为 0.892 vs. 0.832, $P < 0.001$), 差异均有统计学意义。结论 全自动细胞 DNA 定量分析技术联合传统的细胞病理学检查可明显提高恶性浆膜腔积液的检出率。

关键词: DNA 定量分析; 浆膜腔积液; 细胞诊断学; 病理学

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2020.19.019

中图法分类号: R730.43

文章编号: 1673-4130(2020)19-2375-05

文献标识码: A

Diagnostic value of automated DNA image cytometry, cytopathological examination and combination of the two techniques for benign and malignant serous cavity effusion*

JIA Jing, SHI Xinlan, LI Zhenqiang, LI Yuguang, KANG Zihan

(Department of Pathology, Shijingshan Teaching Hospital of Capital Medical University/Beijing Shijingshan Hospital, Beijing 100043, China)

Abstract: **Objective** To explore the diagnostic value of automated DNA image cytometry, cytopathological examination and combination of the two techniques for benign and malignant serous cavity effusion. **Methods** The results of cytopathological examination and automated DNA image cytometry of the 230 cases were collected. The biopsy pathological results combined with the clinical final diagnosis were served as the gold standard. The coincidence rates of cytopathological examination, automated DNA image cytometry and combination of the two techniques for detecting benign and malignant serous cavity effusion were analyzed. **Results** Compared with cytopathological examination, automated DNA image cytometry had a higher sensitivity (73.5% vs. 72.3%) and a lower accuracy (89.8% vs. 96.6%). The Youden index and the area under the ROC curve (AUC) for malignant serous cavity effusion significantly improved than those of single cytopathological examination (the Youden index were 0.733 vs. 0.689, AUC were 0.892 vs. 0.853, $P < 0.001$) and automated DNA image cytometry (the Youden index were 0.733 vs. 0.633, AUC were 0.892 vs. 0.832, $P < 0.001$), and the difference was statistically significant. **Conclusion** The detection rate of serous cavity effusion could be improved by using automated DNA image cytometry combined with conventional cytopathological examination.

Key words: DNA image cytometry; serous cavity effusion; cytodiagnosis; pathology

浆膜腔包括胸膜腔、腹膜腔和心包腔, 浆膜腔积液的性质分为良性和恶性, 其出现常提示有潜在病理改变。通过浆膜腔积液诊断良恶性肿瘤是临床上常用的方法, 浆膜腔积液的良恶性关乎病情的治疗策

* 基金项目: 北京市石景山区医学重点扶持专科建设项目(20170008); 北京市石景山医院院级科研项目(sjsky-201905)。

作者简介: 贾静, 女, 主治医师, 主要从事临床病理诊断研究。

本文引用格式: 贾静, 石新兰, 李振强, 等. 全自动细胞 DNA 定量分析联合细胞病理学检查在良恶性浆膜腔积液中的诊断价值[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(19): 2375-2378.

略,因此对其性质的鉴别至关重要。目前,常用的细胞病理学检查诊断恶性积液的灵敏度为 50%~70%,特异度接近 100%^[1]。虽然细胞病理学检查的特异度很高,但其低灵敏度并不能满足临床诊断的需要。全自动细胞 DNA 定量分析是一种新型的诊断技术,可通过自动检测异倍体细胞来识别恶性肿瘤,在宫颈癌、乳腺癌、子宫内膜癌、食管癌、口腔肿瘤等多种肿瘤早期诊断中取得了较高的诊断价值^[2-4],但在浆膜腔积液中的研究报道较少^[5-6]。本研究对细胞病理学检查、全自动细胞 DNA 定量分析及两法联合使用与组织病理学进行对照研究,旨在探讨细胞病理学检查 and 全自动细胞 DNA 定量分析在良恶性浆膜腔积液中的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集本院病理科 2017 年 1 月至 2018 年 7 月的 230 例浆膜腔积液患者临床资料。其中男 122 例,女 108 例;年龄 26~95 岁,中位年龄 68 岁;标本来源于胸腔 142 份,腹腔 86 份,心包腔 2 份。同时,收集 230 例患者的病史及随后的原发部位活检结果,共包含转移癌 82 例,淋巴瘤 1 例,良性积液 147 例;转移癌中原发部位包含肺 29 例,胃 9 例,胰腺 9 例,卵巢及输卵管 9 例,结直肠 8 例,子宫体及宫颈 5 例,乳腺 4 例,前列腺 2 例,胆管及壶腹 2 例,阑尾 2 例,肝 2 例,肾 1 例。

1.2 仪器与试剂 LDDNA-ICM2 型细胞 DNA 定量分析仪及 Feulgen 染色法所用 DNA 染液均购自武汉兰丁医学高科有限公司,细胞保存液购自北京奥特邦润生物科技有限公司,免疫组织化学(免疫组化)试剂购自北京中杉金桥生物技术有限公司。

1.3 方法 取适量浆膜腔积液于 50 mL 离心管中,2 000 r/min 离心 5 min,弃上清液,向沉渣中加入适量细胞保存液,充分混匀,取适量沉渣混合液制作 2 张薄层液基细胞学涂片,其中一张涂片行 Feulgen 染色,采用 LDDNA-ICM2 型细胞 DNA 定量分析仪进行 DNA 定量分析,另一张涂片行巴氏染色,观察细胞形态。剩余沉渣混合液再次离心 5 min,弃上清液,将沉渣常规脱水、浸蜡、包埋,制成细胞块,制作 HE 染色切片,观察细胞形态,阳性者辅以免疫组化染色以明确原发部位。

1.3.1 细胞病理学检查 由 2 位细胞病理医生阅片,采用传统四级分类法^[1,7],诊断结果分为:(1)炎症反应(包括急性炎症反应、结核和慢性炎症反应)积水,未找到肿瘤细胞;(2)找到非典型细胞,倾向于反应性改变;(3)找到可疑肿瘤细胞;(4)找到肿瘤细胞。将(3)和(4)归入阳性组,(1)和(2)归入阴性组。

1.3.2 细胞 DNA 定量分析 按照兰丁全自动细胞 DNA 定量分析系统操作说明进行参数设定、玻片扫描和分析,系统可对 4 000 个以上的细胞核进行自动聚焦测定。细胞核 DNA 含量用 C(content)表示,二

倍体细胞(G_1/G_0 期)DNA 含量为 2C,当 DNA 含量为 4C 时,多为四倍体细胞(G_2/M 期),当 DNA 含量 $\geq 5C$ 的细胞判读为异倍体细胞。(1)恶性:异倍体细胞数 ≥ 3 个,或可见细胞异倍体峰(DNA 含量在 2C~4C 形成峰)。(2)可疑恶性:可见少量异倍体细胞,个数 <3 个。(3)正常:未见异倍体细胞。将(1)和(2)归入阳性组,(3)归入阴性组。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计学软件进行数据分析,计数资料采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。绘制受试者工作曲线(ROC 曲线),观察曲线下面积,计算细胞病理学检查、细胞 DNA 定量分析及二者联合检查的灵敏度、特异度、准确率、阳性预测值、阴性预测值、假阳性率、假阴性率、约登指数评估诊断效能。ROC 曲线下面积及约登指数越大,说明诊断效能越高。细胞病理学检查联合细胞 DNA 定量分析诊断结果遵循:两法中任一结果为阳性时,联合诊断结果为阳性,两法均为阴性时,联合诊断结果为阴性。

2 结果

2.1 细胞病理学检查 230 例浆膜腔积液标本中,细胞病理学检查阳性 65 例,阴性 165 例,阳性病例中,找到肿瘤细胞 44 例,可疑肿瘤细胞 21 例,见表 1。其中 35 例经过免疫组化染色明确了原发部位。细胞病理学检查结果中 165 例诊断为阴性,组织学最终确诊为恶性的为 23 例,因此,细胞病理学检查结果为良性时,其恶性风险为 13.9%(23/165)。

表 1 细胞病理学检查、细胞 DNA 定量分析及两法联合诊断结果(n)

诊断方法	最终诊断		合计
	恶性	良性	
细胞病理学检查			
阳性	60	5	65
肿瘤细胞	44	0	44
可疑肿瘤细胞	16	5	21
阴性	23	142	165
细胞 DNA 定量分析			
阳性	61	15	76
恶性	39	5	44
可疑恶性	22	10	32
阴性(异倍体细胞数为 0)	22	132	154
联合检测			
阳性	71	18	89
阴性	12	129	141

注:恶性,异倍体细胞数 ≥ 3 个或见异倍体峰;可疑恶性,异倍体细胞数 1~2 个。

2.2 细胞 DNA 定量分析 230 例浆膜腔积液标本中,细胞 DNA 定量分析阳性 76 例,阴性 154 例,见表 1。阳性病例和阴性病例的代表性直方图和细胞点阵分布图见图 1~4。阳性病例中,44 例异倍体细胞

数≥3 个或见异倍体峰,32 例异倍体细胞数 1~2 个。细胞 DNA 定量分析结果为阴性时,其最终诊断恶性的风险为 14.3%(22/154)。

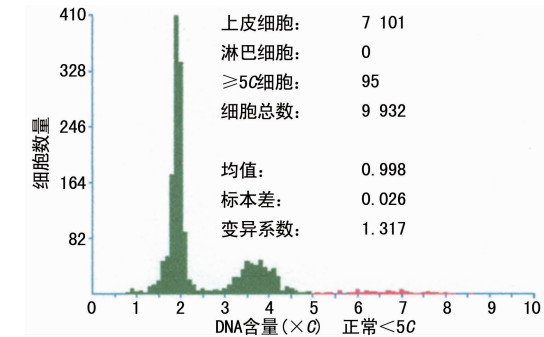


图 1 恶性浆膜腔积液 DNA 含量和细胞数量坐标图

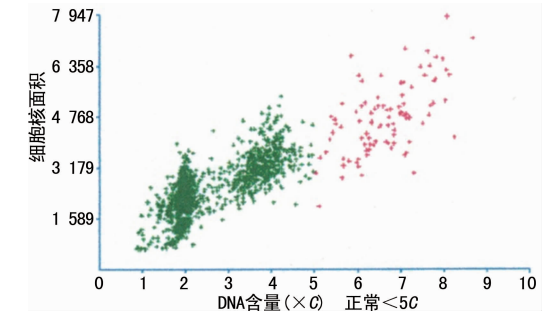


图 2 恶性浆膜腔积液 DNA 含量和细胞核面积坐标图

2.3 细胞病理学检查、细胞 DNA 定量分析及两法联合诊断比较 230 例浆膜腔积液标本中,两法联合诊断阳性 89 例,阴性 141 例,见表 1。细胞病理学检查、细胞 DNA 定量分析及两法联合诊断的灵敏度、特异度、准确率、阳性预测值、阴性预测值、假阳性率、假阴性率、约登指数及 ROC 曲线下面积见表 2。细胞 DNA 定量分析与细胞病理学检查比较,灵敏度略高于后者,特异度低于后者,但二者的约登指数(0.633 *vs.* 0.689)和 ROC 曲线下面积(0.832 *vs.*

0.853)差异无统计学意义($P=0.099$)。两法联合诊断的约登指数和 ROC 曲线下面积均高于单一细胞病理学检查或单一细胞 DNA 定量分析,差异有统计学意义($P<0.001$)。两法联合诊断在特异度和阳性预测值较单一方法有所降低,假阳性率较单一方法稍高,但灵敏度、阴性预测值均高于单一方法,假阴性率低于单一方法。两法联合诊断结果为阴性时,其最终诊断恶性的风险降低为 8.5%(12/141),低于单一细胞病理学检查或单一细胞 DNA 定量分析阴性的恶性风险。

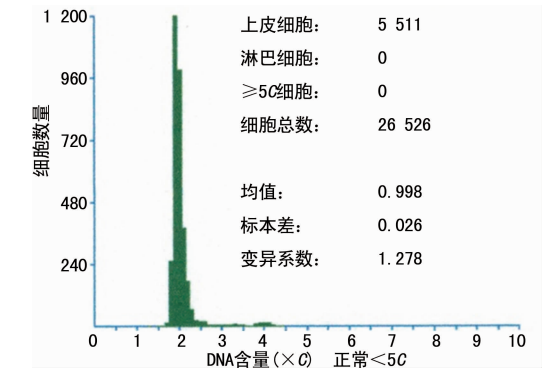


图 3 良性浆膜腔积液 DNA 含量和细胞数量坐标图

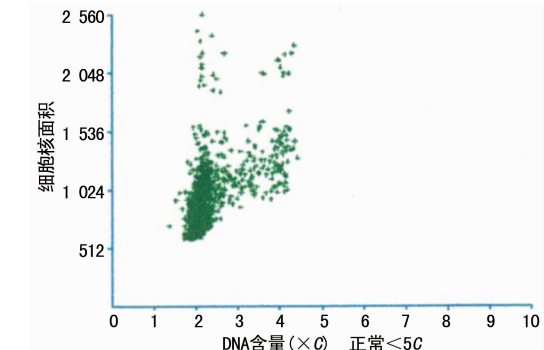


图 4 良性浆膜腔积液 DNA 含量和细胞核面积坐标图

表 2 细胞病理学检查、细胞 DNA 定量分析及两法联合诊断价值

诊断方法	灵敏度 (%)	特异度 (%)	准确率 (%)	阳性预测值 (%)	阴性预测值 (%)	假阳性率 (%)	假阴性率 (%)	约登指数	曲线下面积
细胞病理学检查	72.3	96.6	87.8	92.3	86.1	3.4	27.7	0.689	0.853
细胞 DNA 定量分析	73.5	89.8	83.9	80.3	85.7	10.2	26.5	0.633	0.832
联合检测	85.5	87.8	87.0	79.8	91.5	12.2	14.5	0.733	0.892

3 讨 论

浆膜腔积液包括恶性(肿瘤性)积液和良性(非肿瘤性)积液。良性病变包括肺部感染、脑梗死、肝硬化、膈下感染、Meigs 综合征、胰腺炎、充血性心力衰竭、肾病及免疫抑制剂引起的感染等。恶性积液由原发性及转移性肿瘤引起,如肺、乳腺、胃肠道、卵巢肿瘤、淋巴瘤及间皮瘤等,其中转移性腺癌是引起恶性积液最常见的原因。细胞病理学技术通过观察细胞形态及制备细胞块行免疫组化染色,对恶性积液的诊

断价值值得肯定,但其不足之处是对恶性肿瘤细胞的检出灵敏度较低^[1],导致很多恶性积液被漏诊^[8]。众所周知,DNA 是细胞生长、分化和繁殖的基础,也是遗传的物质基础。致癌因素引起的基因突变、丢失、异常扩增或染色体移位、融合等被认为是肿瘤发生的早期分子事件,并导致细胞核的大小、核内 DNA 含量及 DNA 在细胞核内的分布和排列形式等改变。准确测定细胞 DNA 含量的微小异常变化,发现异常细胞,成为使用全自动细胞 DNA 定量分析技术进行肿瘤早

期诊断的理论基础^[9]。此外,细胞内 DNA 含量变化可以直接反映细胞增殖的能力,恶性浆膜腔积液中的肿瘤细胞具有无限增殖能力,其细胞 DNA 含量明显增加,测定细胞 DNA 含量可以作为判断恶性胸腔积液及腹水的客观依据^[10]。细胞 DNA 含量通常用 DNA 指数(DI)或 C 来表示,健康人体细胞多为二倍体(即 2C)细胞,DNA 含量恒定。正常细胞增殖周期 DNA 含量的改变在 2C~4C 之间,而肿瘤细胞 DNA 含量常 $\geq 5C$ 。当异倍体细胞 DNA 含量在 2C~4C 形成峰时,或者是当有 3 个 DNA 含量为 $\geq 5C$ 的细胞时,那么就可以诊断为恶性^[10]。由于细胞在癌变早期即可发生 DNA 含量的改变,因此理论上全自动细胞 DNA 定量分析技术的诊断灵敏度会更高。

本研究结果显示,细胞病理学检查诊断恶性浆膜腔积液的灵敏度和特异度分别为 72.3% 和 96.6%,与多数研究类似^[1,5,11-12]。细胞病理学检查通过观察细胞形态及制备细胞块行免疫组化染色,对恶性浆膜腔积液的诊断特异度很高。本研究中细胞病理学检查的假阳性率仅 3.4%,5 例假阳性病例均为可疑肿瘤细胞组。免疫组化标志物还可以辅助判断恶性积液的肿瘤细胞来源,本研究中细胞病理学检查的 65 例阳性病例中有 35 例(53.8%)经过免疫组化染色明确了原发部位。但不足之处为,细胞病理学检查的灵敏度不高,假阴性率较高,造成较高比例的肿瘤漏诊。细胞 DNA 定量分析作为一项新兴技术,可以在一定程度上弥补细胞病理学检查的不足。

有文献报道,细胞 DNA 定量分析在不同恶性组织的灵敏度为 70.0%~91.7%,特异度为 54.1%~100.0%^[12]。另外,有文献报道,浆膜腔积液的 DNA 定量分析灵敏度为 57.1%~74.0%,特异度为 79.2%~93.7%^[5-6]。本研究利用细胞 DNA 定量分析恶性浆膜腔积液的灵敏度和特异度分别为 73.5% 和 89.8%,与上述文献报道较一致。作为一种新型、客观的诊断技术,从全自动细胞 DNA 定量分析来判断浆膜腔积液的良恶性仍然存在一定的假阳性和假阴性^[5]。本研究结果表明,其假阳性率和假阴性率分别为 10.2% 和 26.5%。假阳性可能是与浆膜腔积液中存在大量的炎症细胞和多核细胞等有关;另外炎症反应也可能导致细胞发生不典型增生,使细胞产生异型;少数炎症积液细胞可出现细胞退变或核固缩,这些细胞 DNA 含量可能 $\geq 5C$ 。假阴性的主要原因包括:(1)肿瘤细胞未脱落至浆膜腔;(2)对重叠或成团的肿瘤细胞不能识别,不能将重叠或成团的细胞分割开,而浆膜腔积液中转移的肿瘤细胞多为腺癌细胞,常聚集成团出现;(3)肿瘤早期先于 DNA 序列上的碱基对发生改变或小片段消失或增加,这阶段染色体对数没有发生改变,因此很难测定出此阶段的 DNA 改变;(4)某些肿瘤细胞 DNA 的丢失和复制平衡,导致肿瘤细胞净 DNA 正常;(5)与高分化的二倍体肿瘤有

关,如某些白血病、鼻咽癌这类二倍体肿瘤,虽已到晚期,染色体对数始终没有发生改变,细胞 DNA 定量分析系统无法将这类肿瘤与正常二倍体细胞区别开来。

本研究结果显示,细胞 DNA 定量分析和细胞病理学检查各有其优势和局限性,前者灵敏度略高,后者特异度较高,但二者在诊断效能上(约登指数为 0.633 vs. 0.689,ROC 曲线下面积为 0.832 vs. 0.853)差异无统计学意义($P=0.099$)。单一细胞 DNA 定量分析或细胞病理学检查均可导致一部分恶性肿瘤患者的漏诊,阴性结果的恶性风险分别为 14.3% 和 13.9%;而细胞病理学检查联合细胞 DNA 定量分析诊断阴性的最终恶性风险降低为 8.5%,有效降低了恶性肿瘤的漏诊,提高了阳性检出率。两法联合诊断恶性浆膜腔积液的约登指数和 ROC 曲线下面积均高于单一细胞病理学检查(约登指数为 0.733 vs. 0.689,ROC 曲线下面积为 0.892 vs. 0.853, $P<0.001$)或单一细胞 DNA 定量分析(约登指数为 0.733 vs. 0.633,ROC 曲线下面积为 0.892 vs. 0.832, $P<0.001$),差异均有统计学意义。由此可见,两法联合使用判断浆膜腔积液的性质,诊断效能明显高于单一方法。

4 结 论

总之,在判断浆膜腔积液的良恶性方面,全自动细胞 DNA 定量分析技术是一种结果客观、操作简单,可重复性强,且具有一定临床价值的诊断技术。虽然全自动细胞 DNA 定量分析技术只能帮助识别细胞的良恶性,无法得到准确的病理类型,但该法联合细胞病理学检查可明显提高恶性浆膜腔积液的检出率,通过细胞块的免疫组化染色可以明确部分恶性肿瘤细胞的病理类型及组织来源,进而指导临床精准治疗。

参考文献

- [1] 赵澄泉,樊芳,沈儒龙. 非妇科脱落细胞学[M]. 北京:科学技术出版社,2016:60-61.
- [2] DANIELSEN H E, PRADHAN M, NOVELLI M. Revisiting tumour aneuploidy-the place of ploidy assessment in the molecular era[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2016, 13(5):291-304.
- [3] GARNER D. Clinical application of DNA ploidy to cervical cancer screening; a review[J]. World J Clin Oncol, 2014, 5(5):931-965.
- [4] MAULAND K K, WIK E, SALVESEN H B. Clinical value of DNA content assessment in endometrial cancer[J]. Cytometry B Clin Cytom, 2014, 86(3):154-163.
- [5] 何秋阳,钟国梁,杨国顺,等. DNA 倍体分析与细胞学检测对良恶性浆膜腔积液诊断的比较[J]. 实验与检验医学, 2018, 36(3):317-319.
- [6] 贾留群,郭姝瑾,文富强,等. DNA 异倍体检测对恶性胸腔积液诊断价值的 Meta 分析[J]. 西部医学, 2013, 25(1):16-19.

预后进行分析,结果显示,MnSOD 阴性、SIRT3 阴性与组织学分级Ⅲ级、淋巴结转移、TNM 分期Ⅲ期均是影响肺腺癌患者生存的独立危险因素,提示 MnSOD、SIRT3 表达与肺腺癌患者生存密切相关,进一步绘制生存曲线分析生存率,同样获得相似结论,MnSOD、SIRT3 阴性患者的累积生存率明显低于 MnSOD、SIRT3 阳性患者。分析原因可能是,在肺腺癌组织中 SIRT3 高表达可通过增加 Bax/Bcl-2、Bad/Bcl-XL 比值促进 AIF 易位至细胞核,诱导细胞凋亡^[15]。

4 结 论

肺腺癌患者肺腺癌组织 MnSOD、SIRT3 阳性表达率明显低于癌旁组织,其表达与肺腺癌组织学分级、TNM 分期、预后等关系密切,或可用于肺腺癌患者病情、预后评估。本课题组拟在下阶段深入探究 MnSOD、SIRT3 在肺腺癌发生、发展中的机制。

参考文献

- [1] ALMQUIST D, KHANAL N, SMITH L, et al. Preoperative pulmonary function tests (PFTs) and outcomes from resected early stage non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. *Anticancer Res*, 2018, 38(5): 2903-2907.
- [2] TORRENS-MAS M, HERNÁNDEZ-LÓPEZ R, OLIVER J, et al. Sirtuin 3 silencing improves oxaliplatin efficacy through acetylation of MnSOD in colon cancer [J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(8): 6067-6076.
- [3] FU Z M, CAO X C, YANG Y, et al. Upregulation of FoxM1 by MnSOD overexpression contributes to cancer stem-like cell characteristics in the lung cancer H460 cell line [J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2018, 17(15): 87-89.
- [4] CHEN J J, WANG A Q, CHEN Q Q. Sirt3 and p53 deacetylation in aging and cancer [J]. *J Cell Physiol*, 2017, 232(9): 2308-2311.
- [5] XIONG Y L, WANG M X, ZHAO J B, et al. SIRT3 is correlated with the malignancy of non-small cell lung cancer [J]. *Int J Oncol*, 2017, 50(3): 903-910.

- [6] PRASAD S, GUPTA S C, TYAGI A K. Reactive oxygen species (ROS) and cancer: role of antioxidative nutraceuticals [J]. *Cancer Lett*, 2017, 387: 95-105.
- [7] BULGURCUOGLU K S, IPLIK E S, CAKMAKOGLU B, et al. Relation of MPO, MnSOD, NQO1 gene variants in endometrial carcinoma in the line of PCR-RFLP methods [J]. *Cell Mol Biol*, 2018, 64(4): 78-82.
- [8] 秦松, 何雨峰, 况嘉铀, 等. Mn-SOD 的提取及其应用研究进展 [J]. *食品工业科技*, 2019, 40(15): 363-367.
- [9] LI S, MAO Y L, ZHOU T, et al. Manganese superoxide dismutase mediates anoikis resistance and tumor metastasis in nasopharyngeal carcinoma [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(22): 32408-32420.
- [10] LI X, SHEN M, CAI H, et al. Association between manganese superoxide dismutase (MnSOD) polymorphism and prostate cancer susceptibility: a meta-analysis [J]. *Int J Biol Markers*, 2016, 31(4): e422-e430.
- [11] MARTIN R C, LI Y, LIU Q, et al. Manganese superoxide dismutase expression as a function of genotype and lung cancer pathology [J]. *Cancer Invest*, 2010, 28(8): 813-819.
- [12] SHI H, DENG H X, GIUS D, et al. Sirt3 protects dopaminergic neurons from mitochondrial oxidative stress [J]. *Hum Mol Genet*, 2017, 26(10): 1915-1926.
- [13] ALHAZZAZI T Y, KAMARAJAN P, XU Y, et al. A novel sirtuin-3 inhibitor, LC-0296, inhibits cell survival and proliferation, and promotes apoptosis of head and neck cancer cells [J]. *Anticancer Res*, 2016, 36(1): 49-60.
- [14] XIAO K, JIANG J, WANG W, et al. Sirt3 is a tumor suppressor in lung adenocarcinoma cells [J]. *Oncol Rep*, 2013, 30(3): 1323-1328.
- [15] DESOUKI M M, DOUBINSKAIA I, GIUS D, et al. Decreased mitochondrial SIRT3 expression is a potential molecular biomarker associated with poor outcome in breast cancer [J]. *Hum Pathol*, 2014, 45(5): 1071-1077.

(收稿日期: 2019-12-19 修回日期: 2020-06-15)

(上接第 2378 页)

- [7] 陈杰. 临床病理科诊断常规 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2012: 506-507.
- [8] UGURLUOGLU C, KURTIPEK E, UNLU Y, et al. Importance of the cell block technique in diagnosing patients with non-small cell carcinoma accompanied by pleural effusion [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015, 16(7): 3057-3060.
- [9] LI G, GUILLAUD M, FOLLEN M, et al. Double staining cytologic samples with quantitative Feulgen-thionin and anti-Ki-67 immunocytochemistry as a method of distinguishing cells with abnormal DNA content from normal cycling cells [J].

Anal Quant Cytopathol Histpathol, 2012, 34(5): 273-284.

- [10] HAROSKE G, BAAK J P, DANIELSEN H, et al. Fourth updated ESACP consensus report on diagnostic DNA image cytometry [J]. *Anal Cell Pathol*, 2001, 23(2): 89-95.
- [11] 张筱茵, 赵敏, 付欣, 等. 全自动 DNA 定量技术对胰腺恶性肿瘤的诊断价值 [J]. *中华消化内镜杂志*, 2018, 35(3): 157-162.
- [12] 郭睿, 杨军, 苏宝山, 等. 全自动 DNA 定量技术能提高支气管镜刷片中肿瘤细胞的阳性检出率 [J]. *山西医科大学学报*, 2016, 47(1): 102-106.

(收稿日期: 2020-01-08 修回日期: 2020-07-21)