

• 论 著 •

# MnSOD、SIRT3 在肺腺癌组织及癌旁组织中的表达及其与临床病理、预后的关系分析

戚永超, 缪 劲<sup>△</sup>, 张爱平, 郑 琳

(南京医科大学附属南京医院/南京市第一医院心胸血管外科, 江苏南京 210000)

**摘要:**目的 分析锰超氧化物歧化酶(MnSOD)、去乙酰化酶 3(SIRT3)在肺腺癌组织及癌旁组织中的表达及其与临床病理、预后的关系。方法 选取该院心胸血管外科 2016 年 1 月至 2018 年 12 月收治的 60 例肺腺癌患者,均留存有肺腺癌及癌旁组织标本。采用免疫组织化学(SP 法)检测肺腺癌组织及癌旁组织 MnSOD、SIRT3 表达,比较其不同病理特征患者肺腺癌组织 MnSOD、SIRT3 表达差异,对所有患者予以持续随访,采用 Cox 回归模型分析影响患者预后的独立危险因素,并绘制 Kaplan-Meier 生存曲线,分析 MnSOD、SIRT3 对肺腺癌患者生存时间的影响。结果 肺腺癌组织中 MnSOD 阳性表达率、SIRT3 阳性表达率明显低于癌旁组织,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );不同性别、年龄、肺腺癌亚型及有无吸烟史的患者组织 MnSOD、SIRT3 表达差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),但随着组织学分级增加,肺腺癌组织 MnSOD、SIRT3 阳性表达率明显下降,TNM 分期为 III 期患者肺腺癌组织 MnSOD、SIRT3 阳性表达率明显低于 I + II 期患者,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );Cox 回归分析显示,MnSOD 阴性、SIRT3 阴性、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;MnSOD、SIRT3 阴性患者累积生存率明显低于 MnSOD、SIRT3 阳性患者,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论 肺腺癌患者肺腺癌组织存在 MnSOD、SIRT3 低表达现象,并与组织学分级、淋巴结转移、TNM 分期及生存密切相关。

**关键词:**锰超氧化物歧化酶; 去乙酰化酶 3; 肺腺癌; 癌旁组织; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.19.020

中图法分类号:R734.2

文章编号:1673-4130(2020)19-2379-05

文献标识码:A

## Expression of MnSOD and SIRT3 in lung adenocarcinoma and adjacent tissues and its relationship with clinical pathology and prognosis

QI Yongchao, MIAO Jin<sup>△</sup>, ZHANG Aiping, ZHENG Lin

(Department of Cardiothoracic and Vascular Surgery, Nanjing Hospital Affiliated to Nanjing Medical University/Nanjing First Hospital, Nanjing, Jiangsu 210000, China)

**Abstract: Objective** To analyze the expression of manganese-containing superoxide dismutase (MnSOD) and sirtuin 3 (SIRT3) in lung adenocarcinoma and adjacent tissues and its relationship with clinical pathology and prognosis. **Methods** Sixty patients with lung adenocarcinoma who were admitted and treated in the department of cardiothoracic and vascular surgery in our hospital from January 2016 and December 2018 were selected. Their lung adenocarcinoma and adjacent tissue specimens were collected to detect the expression of MnSOD and SIRT3 by Immunohistochemistry method (SP method). The expression of MnSOD and SIRT3 in lung adenocarcinoma tissues of patients with different pathological characteristics was compared. All patients were followed up, and Cox regression model was used to analyze independent risk factors affecting the prognosis of patients. Besides, Kaplan-Meier survival curves were used to analyze effects of MnSOD and SIRT3 on the survival time of patients with lung adenocarcinoma. **Results** The positive expression rates of MnSOD and SIRT3 in lung adenocarcinoma tissues were significantly lower than those in adjacent tissues ( $P < 0.05$ ). There were no statistically significant differences on the expression of MnSOD and SIRT3 in the tissues of patients with different genders, ages, lung adenocarcinoma subtypes and patients with or without smoking history ( $P > 0.05$ ). With the increase of histological stage, the positive expression rates of MnSOD and SIRT3 in lung adenocarcinoma tissues decreased significantly. The positive expression rates of MnSOD and SIRT3 in lung adenocarcinoma tissues at TNM stage III were significantly lower than those at stage I and II ( $P <$

作者简介:戚永超,男,研究员,主要从事肺癌、食管癌方面研究。△ 通信作者,E-mail:656866820@qq.com。

本文引用格式:戚永超,缪劲,张爱平,等. MnSOD、SIRT3 在肺腺癌组织及癌旁组织中的表达及其与临床病理、预后的关系分析[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(19): 2379-2383.

0.05)。Cox regression analysis showed that MnSOD negative, SIRT3 negative, histological grade III, lymph node metastasis and TNM stage III were independent risk factors affecting the survival of patients with lung adenocarcinoma. The cumulative survival rates of MnSOD and SIRT3 negative patients were significantly lower than those of MnSOD and SIRT3 positive ones ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Low expression of MnSOD and SIRT3 in lung adenocarcinoma tissues of patients with lung adenocarcinoma is closely related to histological grade, lymph node metastasis, TNM staging and survival.

**Key words:** manganese-containing superoxide dismutase; sirtuin 3; lung adenocarcinoma; adjacent tissues; prognosis

肺腺癌是起源于肺支气管黏膜上皮的原发性恶性肿瘤疾病,多数为非小细胞肺癌(NSCLC),以胸闷、气短、咳嗽、咯血、呼吸急促为临床症状,居癌症原因死亡首位<sup>[1]</sup>。锰超氧化物歧化酶(MnSOD)则是存在于线粒体基质的抗氧化酶,可清除机体细胞代谢产生的活性氧(ROS),保护线粒体免受超氧阴离子损伤,对维持正常细胞功能、细胞存活至关重要<sup>[2]</sup>。FU等<sup>[3]</sup>的动物实验也证实,MnSOD过表达可触发叉头框转录因子M1(FoxM1)上调,诱导和维持人肺癌细胞自我更新,促进NSCLC进展。去乙酰化酶3(SIRT3)作为NDA依赖的去乙酰化酶,也是重要的线粒体蛋白,可依据不同细胞、肿瘤类型发挥抑癌或致癌基因作用<sup>[4]</sup>。XIONG等<sup>[5]</sup>报道,SIRT3通过转录后修饰调控Akt的活化,增加NSCLC恶性程度,但对鳞状细胞癌的致癌倾向更明显。基于此,本研究采集资料着重分析MnSOD、SIRT3在肺腺癌患者肺腺癌组织及癌旁组织中的表达及其与临床病理、预后的关系,旨在为肺腺癌的临床诊治提供参考依据,具体报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取本院心胸血管外科2016年1月至2018年12月收治的60例留存有肺腺癌及癌旁组织标本的肺腺癌患者作为研究对象。所纳入患者均经手术病理活检确诊为肺腺癌,有明确病理诊断结果,在肺腺癌组织及癌旁组织标本采集前均无任意放疗或靶向治疗史,无肺腺癌以外的其他内外科疾病,如心脑血管疾病,肝、肾功能异常及慢性阻塞性肺疾病等非肿瘤性疾病。

**1.2 仪器与试剂** MnSOD免疫组织化学SP试剂盒、MnSOD一抗、二抗均购自北京博奥森生物技术有限公司,SIRT3一抗、二抗均购自Santa Cruz公司,SIRT3免疫组织化学SP试剂盒及DAB显色试剂盒均购自上海基尔顿生物公司。

**1.3 方法** 以查阅电子病历方式统计患者性别、年龄、组织学分级、淋巴结转移、远处转移、TNM分期、肺腺癌亚型等临床病理资料,采用免疫组织化学(SP法)检测MnSOD、SIRT3在肺腺癌组织及癌旁组织中的表达情况,比较不同临床病理特征患者肺腺癌组织MnSOD、SIRT3表达差异。

**1.3.1 免疫组织化学染色** 石蜡切片脱蜡、脱水处

理,采用3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>溶液去除内源性过氧化物酶活性,采用pH值为6.0的枸橼酸盐缓冲液抗原修复,依次滴加SIRT3抗体一抗、二抗,DAB显色,400倍显微镜下观察染色程度,若染色满意则立即用PBS冲洗终止染色,苏木精复染细胞核,逆梯度乙醇脱水,二甲苯透明,中性树胶封片,显微镜下观察摄片。MnSOD、SIRT3免疫组织化学染色均严格按照试剂盒说明书操作,以已知阳性组织切片为阳性对照,阴性对照以磷酸盐缓冲液(PBS)代替一抗。

**1.3.2 读片** 每张切片随机选取5个视野(×400),显微镜下观察显色反应,由1名病理科医生、2名读片者采用免疫组织化学评分系统(IRS)双盲读片,显微镜下可见细胞质内有棕黄色颗粒则为MnSOD表达阳性,对染色结果进行评分(染色深度面积×染色面积比例);其中染色深度按完全阴性、弱阳性、中度阳性、强阳性对应0~3分,着色细胞比例按染色细胞比例为全视野的0%~25%、>25%~50%、>50%~75%、>75%~100%对应1~4分,IRS总分12分,8~12分为阳性,否则为阴性。

**1.4 统计学处理** 应用SPSS20.0软件进行统计学分析,计数资料用例数或百分比表示,行 $\chi^2$ 检验或连续校正 $\chi^2$ 检验,采用Cox回归模型分析影响患者预后的危险因素,绘制Kaplan-Meier生存曲线分析MnSOD、SIRT3对肺腺癌患者生存时间的影响,生存率的比较采用Log-Rank检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 MnSOD、SIRT3在肺腺癌组织及癌旁组织中的表达** MnSOD、SIRT3均定位于肺腺癌细胞质,呈棕黄色颗粒表达,且在肺腺癌组织中MnSOD阳性表达率、SIRT3阳性表达率均明显低于癌旁组织,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表1。

表1 MnSOD、SIRT3在肺腺癌组织及癌旁组织中的表达[n=60, n(%)]

组织	MnSOD		SIRT3	
	阴性	阳性	阴性	阳性
肺腺癌组织	45(75.00)	15(25.00)	32(53.33)	28(46.67)
癌旁组织	10(16.67)	50(83.33)	15(25.00)	45(75.00)
$\chi^2$	41.118		15.161	
P	<0.001		<0.001	

**2.2 MnSOD、SIRT3 与肺腺癌临床病理的关系** 不同性别、年龄、肺腺癌亚型,以及有、无吸烟史的肺腺癌患者肺腺癌组织 MnSOD、SIRT3 表达差异无统计学意义( $P>0.05$ ),但随着组织学分级增加肺腺癌组织 MnSOD 阳性表达率、SIRT3 阳性表达率,呈明显下降趋势,TNM 分期为Ⅲ期患者的肺腺癌组织 MnSOD 阳性表达率、SIRT3 阳性表达率明显低于 I + II 期患者,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 2。

**2.3 MnSOD、SIRT3 与预后的关系** 60 例患者随访时长为 18~38 个月,平均(26.37±4.12)个月。将患者临床病理特征、肺腺癌组织 MnSOD 及 SIRT3 表达、治疗方案均纳入 Cox 回归模型协变量范围,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,见表 3。

表 2 MnSOD、SIRT3 与肺腺癌临床病理的关系[n(%)]

项目	n	MnSOD				SIRT3			
		阴性	阳性	$\chi^2$	P	阴性	阳性	$\chi^2$	P
性别				0.022	0.881			0.545	0.460
男	31	23(74.19)	8(25.81)			20(64.52)	11(35.48)		
女	29	22(75.86)	7(24.14)			16(55.17)	13(44.83)		
年龄(岁)				0.346	0.555			1.111	0.291
≤59	30	21(70.00)	9(30.00)			16(53.33)	14(46.67)		
>59	30	23(76.67)	7(23.33)			20(66.67)	10(33.33)		
组织学分级				20.549	<0.001			12.776	0.001
I 级	10	2(20.00)	8(80.00)			1(10.00)	9(90.00)		
II 级	41	35(85.37)	6(14.63)			28(68.29)	13(31.71)		
III 级	9	8(88.89)	1(11.11)			7(77.78)	2(22.22)		
淋巴结转移				5.714	0.016			14.464	<0.001
无	32	20(62.50)	12(37.50)			12(37.50)	20(62.50)		
有	28	25(89.29)	3(10.71)			24(85.71)	4(14.29)		
TNM 分期				6.591	0.010			7.943	0.004
I + II 期	37	25(67.57)	12(32.43)			17(45.95)	20(54.05)		
III 期	23	22(95.65)	1(4.35)			19(82.61)	4(17.39)		
肺腺癌亚型				0.181	0.167			0.439	0.508
乳头状	20	15(75.00)	5(25.00)			13(65.00)	7(35.00)		
实性	6	5(83.33)	1(16.67)			3(50.00)	3(50.00)		
腺泡	22	15(68.18)	7(31.82)			15(68.18)	7(31.82)		
腺泡+乳头状	3	2(66.67)	1(33.33)			2(66.67)	1(33.33)		
黏液	9	8(88.89)	1(11.11)			3(33.33)	6(66.67)		
吸烟史				1.863	0.172			0.500	0.479
无	50	40(80.00)	10(20.00)			31(62.00)	19(38.00)		
有	10	6(60.00)	4(40.00)			5(50.00)	5(50.00)		

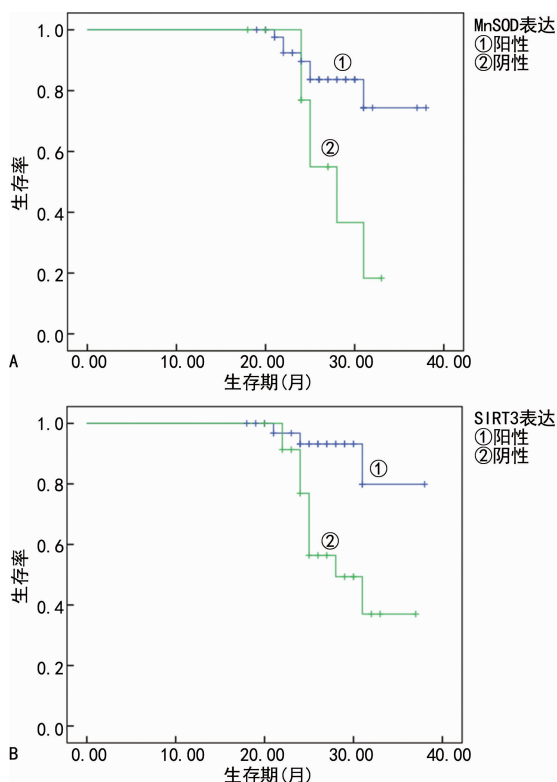
表 3 MnSOD、SIRT3 与预后的关系

协变量	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	Exp( $\beta$ )	95%CI	P
性别						
男 vs. 女	0.117	0.134	0.762	1.124	0.864~1.462	0.383
年龄						
>59 岁 vs. ≤59 岁	0.254	0.227	1.252	1.289	0.826~2.012	0.263
组织学分级						
III 级 vs. I 级	1.275	0.461	7.649	0.279	0.113~0.690	0.005
III 级 vs. II 级	1.447	0.668	4.692	4.250	1.148~15.741	0.030
淋巴结转移						
有 vs. 无	0.984	0.500	3.873	2.675	1.004~7.128	0.049

续表 3 MnSOD、SIRT3 与预后的关系

协变量	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	Exp( $\beta$ )	95%CI	P
TNM 分期						
Ⅲ期 vs. Ⅰ+Ⅱ期	-1.154	0.512	5.080	0.315	0.160~0.860	0.024
肺腺癌亚型						
乳头状	0.316	0.500	0.399	1.372	0.515~3.655	0.527
实性	1.127	0.663	2.889	3.086	0.842~11.319	0.089
腺泡	0.087	0.512	0.029	1.091	0.400~2.976	0.865
腺泡+乳头状	0.827	0.713	1.345	2.286	0.556~9.249	0.246
黏液	1.234	1.039	1.411	3.435	0.488~26.232	0.235
吸烟史						
有 vs. 无	0.853	0.447	3.642	2.347	0.977~5.636	0.057
MnSOD						
阴性 vs. 阳性	-0.941	0.447	4.432	0.390	0.162~0.937	0.035
SIRT3						
阴性 vs. 阳性	1.472	0.659	4.989	0.226	0.063~0.835	0.026

2.4 不同 MnSOD、SIRT3 表达的 Kaplan-Meier 生存分析 MnSOD、SIRT3 阴性表达患者累积生存率明显低于 MnSOD、SIRT3 阳性患者,差异有统计学意义( $\chi^2=6.601, 8.895, P=0.010, 0.003$ ),见图 1。



注:A为MnSOD;B为SIRT3。

图 1 不同 MnSOD、SIRT3 表达的 Kaplan-Meier 生存分析

3 讨 论

ROS 是产生于细胞线粒体的氧化呼吸链,适量的 ROS 可对细胞增殖、分化、凋亡等发挥正向调控机制,ROS 过表达则可能引起细胞内 DNA、蛋白质及脂质损伤,诱导肿瘤发生、发展<sup>[6]</sup>。MnSOD 则是线粒体内重要的超氧阴离子自由基清除剂,也是线粒体内主要

的抗氧化酶,可维持细胞氧化还原平衡,使其免受 ROS 损害<sup>[7-8]</sup>。在机体内,MnSOD 的表达直接影响细胞内 ROS 的清除情况,但基于当前临床研究,MnSOD 在肿瘤疾病中或可发挥双向作用,如在鼻咽癌中 MnSOD 便呈明显高表达<sup>[9]</sup>,而在前列腺癌组织中 MnSOD 则呈明显低表达<sup>[10]</sup>。由此可见,MnSOD 表达或可因肿瘤部位、不同病理类型的瘤细胞或组织中 ROS 的不同而呈不同表达趋势。因此,研究不同肿瘤疾病中 MnSOD 表达十分必要。本研究结果显示,肺腺癌患者肺腺癌组织 MnSOD 阳性表达率明显低于癌旁组织。这与 MARTIN 等<sup>[11]</sup>的报道结论相符。随着组织学分期增加,肺腺癌组织 MnSOD 阳性表达率呈明显下降趋势,TNM 分期为Ⅲ期患者肺腺癌组织 MnSOD 阳性表达率明显低于Ⅰ+Ⅱ期患者,进一步提示 MnSOD 在肺腺癌组织中或充当抑癌基因。

SIRT3 与 MnSOD 相似,同样可维持适当的 ROS 生产以防止细胞凋亡、促进细胞增殖;同时,SIRT3 还能通过调节线粒体内稳定,保护线粒体膜完整性,增加细胞对氧化应激的抗性,从而抵抗细胞凋亡,发挥致癌作用<sup>[12]</sup>。而在头颈部鳞状细胞癌中,SIRT3 也可通过对 ROS 的维持作用防治细胞凋亡、抵抗癌变,发挥抑癌作用<sup>[13]</sup>。随着研究的深入,SIRT3 在肿瘤疾病中所发挥的临床价值逐渐引起重视,但其功能可因细胞类型、肿瘤类型而呈现差异性表达,因此 SIRT3 与肿瘤间的关系存在争议,分析 SIRT3 在单一肿瘤疾病中的表达,明确其与肿瘤的关系十分必要。本研究结果显示,肺腺癌组织 SIRT3 阳性表达率明显低于癌旁组织,这与 XIAO 等<sup>[14]</sup>的报道结论相似,且其与临床病理的关系也与 MnSOD 相似,由此可见,肺腺癌组织中,SIRT3 与 MnSOD 相似,均表现出抑癌作用。

本研究还对 MnSOD、SIRT3 表达与肺腺癌患者

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<sup>[15]</sup>。

#### 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 Histopathol*, 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)