

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.09.014

快速现场细胞学评价在经支气管针吸活检术诊断肺部良恶性疾病的临床应用*

吕成坚 肖辉 李群[△]

(上海交通大学附属第一人民医院呼吸与危重症医学科 上海 200080)

摘要 目的:超声引导下的经支气管针吸活检术(Endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration, EBUS-TBNA)是临床上广泛开展的经支气管的微创介入技术,在EBUS-TBNA过程中,快速现场细胞学评价(Cytological rapid on-site evaluation, C-ROSE)是切实可行的临床辅助技术。本研究探讨C-ROSE在EBUS-TBNA对肺部疾病诊断的细胞学特点及诊断价值。**方法:**对41例经胸部计算机断层扫描(Computed tomography, CT)发现存在纵隔和(或)肺门病灶(包括肿大的淋巴结/肿块)而行EBUS-TBNA及C-ROSE患者进行回顾性分析。**结果:**C-ROSE镜下的细胞学具有明显特点,对肺部良恶性疾病的穿刺成功率无差异,诊断率分别为90.48%和66.67%($P<0.05$),且C-ROSE可完全排除恶性疾病的诊断,二组并发症发生率分别为9.52%和6.67%($P<0.05$)。**结论:**C-ROSE在EBUS-TBNA中对肺部良恶性病变均具有诊断价值,可以提高穿刺成功率及诊断率、减少并发症,值得在临床医疗介入中心推广。

关键词:快速现场细胞学评价;超声引导下的经支气管针吸活检术;肺部良恶性疾病

中图分类号:R56 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2019)09-1670-05

Clinical Application of Rapid on-site Cytological Evaluation in Diagnosis of Lung Disease of EBUS-TBNA*

LV Cheng-jian, XIAO Hui, LI Qun[△]

(Department of Respiratory and Critical Medicine, Shanghai General Hospital, Shanghai Jiaotong University, Shanghai, 200080, China)

ABSTRACT Objective: Endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) is a clinically widely performed minimally invasive interventional technique under the bronchi. In the EBUS-TBNA process, cytological rapid on-site evaluation (C-ROSE) is a practical clinical assistive technique. This study investigated the value of C-ROSE in the diagnosis of pulmonary disease by EBUS-TBNA. **Methods:** A retrospective analysis of 41 patients with EBUS-TBNA and C-ROSE who underwent computed tomography (CT) with mediastinal and/or hilar lesions (including enlarged lymph nodes/lumps) was performed. **Results:** The cytology under C-ROSE had obvious characteristics. There was no difference in the success rate of puncture of benign and malignant lung diseases. The diagnostic rates were 90.48% and 66.67%, respectively ($P<0.05$), and the diagnosis of C-ROSE in malignant diseases can be completely excluded. Furthermore, the complication rates of groups are 9.52% and 6.67%, respectively ($P<0.05$). **Conclusion:** C-ROSE has diagnostic value for benign and malignant lung diseases in EBUS-TBNA, which can improve the success rate of puncture and diagnosis rate and reduce complications. It is worthy of push in the medical center.

Key words: C-ROSE; EBUS-TBNA; Lung disease

Chinese Library Classification (CLC): R56 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2019)09-1670-05

前言

超声引导下的经支气管针吸活检术 (Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration, EBUS-TBNA) 的快速发展,极大拓展了内镜医师的工作视野,明显提高了肺癌的术前分期^[1,2],纵膈肿瘤^[3,4]和脓肿^[5],胸内结节病^[6]以及肺栓塞^[7,8]等肺部病变^[9,10]的诊断效能,其不良反应主要包括咳嗽、出血、气胸及低氧血症,并发症的发生主要和穿刺针数及穿刺位

置有关^[11-13]。

快速现场评估(Rapid on-site evaluation, ROSE)是一种在穿刺、活检、刷片等方法收集标本时,相关人员现场对所得标本满意度进行快速评价、得出初步诊断和优先策略,根据初步判断反馈指导进一步操作,进而减少穿刺针数,降低并发症,弥补了EBUS-TBNA的不足^[14,15]。ROSE分为快速现场细胞学评估(Cytological rapid so-site evaluation, C-ROSE)和快速现场微生物学评估(Microbiological rapid so-site evaluation, M-ROSE),二

* 基金项目:国家自然科学基金青年科学基金项目(81701547);上海市松江区科学技术攻关项目(2017sjkjjg60);

北京医卫健康公益基金会项目(YWJKJHKYJJ-F2187E)

作者简介:吕成坚(1987-),男,学士,技师,主要研究方向:ROSE及病理学诊断,电话:13901946070, E-mail: lvtyy@163.com

[△] 通讯作者:李群,硕士,副主任医师,主要研究方向:慢性气道疾病、肺部感染及肺部肿瘤的诊治,13371989348, E-mail: qunli70@126.com

(收稿日期:2019-01-08 接受日期:2019-01-30)

者可以提高诊断阳性率,减少无谓取材,降低并发症的风险。因此,本研究就我院 EBUS-TBNA 和 C-ROSE 检查的患者进行回顾性研究,旨在分析 C-ROSE 的细胞诊断学特点及评估 EBUS-TBNA 的穿刺位置及并发症的发生。

1 资料和方法

1.1 临床资料

回顾性分析 2018 年 1 月至 6 月就诊于上海交通大学附属第一人民医院呼吸介入诊疗中心行 EBUS-TBNA 及 C-ROSE 检查的所有患者。纳入标准^[16,17]:①术前行胸部计算机断层扫描(Computed tomography, CT)显示纵隔/肺门病灶(包括短径 >1 cm 的淋巴结及肿块);②术前完善血常规、凝血功能、心电图和传染病四项检查排除超声支气管镜检查相关禁忌证;③术前签署支气管镜下检查及手术知情同意书。排除标准:①存在凝血功能障碍及严重心、肺功能衰竭等手术禁忌证;②可通过常规支气管镜或体表肿大淋巴结穿刺活检等手段明确诊断者;③临床资料不完整者。此次研究共纳入 41 例患者均完成 EBUS-TBNA 及 C-ROSE 检查,患者的一般资料及最终诊断见表 1。其中,诊断恶性肿瘤 21 例,良性病变 15 例,未确诊病例 5 例。在恶性肿瘤诊断中腺癌占 42.9%,其次是鳞癌和非小细胞肺癌。在良性病变中,以肺结核和肺部感染占大部分,罕见病例 Castleman 病诊断 1 例。

表 1 患者的基本资料及诊断

Table 1 Patients demographics and diagnoses

Characteristics	No.
Lung cancer(N=21)	
Age, years(mean, range)	62.8 yrs (49-83 years)
Gender(male/female)	12/9
Histology(number of patients)	
Adenocarcinoma	9(42.9%)
Squamous cell carcinoma	3(14.3%)
Non-small cell lung cancer	3(14.3%)
Small cell lung cancer	2(9.5%)
Metastatic lung cancer	1(4.8%)
Lymphoma	1(4.8%)
Benign disease (N=15)	
Age, years(mean, range)	56.6yrs (26-72 years)
Gender(male/female)	8/7
Tuberculosis	6(40%)
Infection	3(20%)
Sarcoidosis	3(20%)
Organized pneumonia	1(6.7%)
Castleman	1(6.7%)
Tracheal stricture	1(6.7%)
Undiagnosed(N=5)	
Age, years(mean, range)	48.9yrs (39-70 years)
Gender(male/female)	3/2

1.2 EBUS-TBNA 操作过程

术前由麻醉医师和手术医师综合患者年龄、基础疾病、肺功能、血气分析等情况决定予静脉麻醉,置入喉罩连接呼吸机辅助通气。患者术前禁食禁饮 6 h,开通静脉通道,利多卡因雾化吸入局部麻醉,根据手术情况追加芬太尼及咪达唑仑静脉镇静、镇痛,全程心电图监护及指脉氧监测。术时先行常规支气管镜清理呼吸道,观察管腔情况,然后换用超声支气管镜,将凸面探头贴近气道壁达到目标位置,向水囊注入适量的水,打开主机的超声模式,探查肿大淋巴结和(或)肿物大小及部位,确定行病灶 EBUS-TBNA 和(或)淋巴结 EBUS-TBNA,将超声支气管镜调整至合适的穿刺部位,测量病灶大小及穿刺距离,打开彩色多普勒超声模式,观察病灶内血供情况并确定其与邻近血管的关系,再次确定穿刺部位及穿刺方向,经过工作通道送入穿刺针(OLYMPUS NA — 201SX-4021, 21 G),每次穿刺连接负压空针反复抽吸 15-25 次。

C-ROSE 根据快速现场细胞学判断取材标本是否合格、初步病理结果、临床有无特殊需求等实际情况确定穿刺针数,穿刺结束后将获得的所有组织条标本经 10%甲醛固定,行组织病理学检查,并进一步行免疫组化检查。所有手术由呼吸介入诊疗中心有资质的手术医师操作。所有送检标本制片后分别由两名具有资质的病理科医师阅片后发布报告。

1.3 C-ROSE 操作过程

患者每次穿刺后由介入诊疗中心的细胞病理学医师现场制片,采用滚片法和喷片法制片,采用世界卫生组织(World Health Organization, WHO)推荐的标准 ROSE 染色方法:迪夫快速染色方法染色^[18,19],由细胞病理学医师根据显微镜下直接涂片的细胞学特征行快速现场评估(20 s 和 40 s)。评估的三要素包括:①是否取到病变细胞;②病变细胞比例及数量是否足够;③细胞是否完整,进一步判读结果及满意度。当 C-ROSE 定穿刺标本为非诊断材料或病变细胞比例低,或因临床需要获取更多靶标本行基因检测等情况时,则再次穿刺。若 C-ROSE 结果为阳性则在原部位继续穿刺,若 C-ROSE 结果为阴性则需要更换穿刺部位,再次穿刺获取标本行 C-ROSE 分析,但每例患者总体穿刺针数不超过 4 针。若患者的组织学或细胞学标本,在镜下见到明显病变细胞,数个淋巴细胞团等则认为该患者穿刺标本合格;若患者的组织学及细胞学标本镜下均仅见到少量有核细胞,见大量血细胞、呼吸道粘膜细胞,则判定该穿刺标本不合格。当现场阅片判定为穿刺标本满意,并确保获得明确富含信息的诊断,记录 C-ROSE 诊断结果及镜下细胞学特征,结束操作。

本研究共 41 例患者,其中 33 例行病灶 EBUS-TBNA,共穿刺 12 针,获得 10 条组织(比例 83.33%);11 例行肿大淋巴结 EBUS-TBNA,共穿刺 28 针,获得 24 条组织条(比例 85.71%)。通过 C-ROSE 诊断的患者,根据最终诊断结果分为 3 组:肺癌组,良性病变组及未确诊病例组。若患者在 C-ROSE 诊断过程中,无法获得明确病理诊断结果,则需要行肺泡灌洗、细胞刷检及肺活检进一步明确诊断。淋巴结诊断部位根据胸部 CT 及 TBNA 进行判断位置,患者术中严密观察,后行胸部 CT 扫描排除出血及气胸的发生。

1.4 诊断结果的判断

若 EBUS-TBNA 术后送检的穿刺组织标本或细胞学标本获得明确的病理诊断结果,则以此为最终诊断;若 EBUS-TBNA 病理诊断结果为阴性,但患者之后行经皮肺穿刺活检、胸腔镜、其他病灶穿刺和纵隔镜等有创操作获得明确的病理诊断,则以后者的病理结果为最终诊断;若 EBUS-TBNA 病理诊断结果为阴性,且患者因各种因素未能行进一步有创检查,则患者最终归为未明确诊断。

1.5 统计方法

以 SPSS 23.0 统计软件进行统计分析,计量资料的比较采用 t 检验,计数资料的比较采用卡方检验,以 $P<0.05$ 为有统计

学差异。

2 结果

2.1 C-ROSE 镜下良恶性病变的形态学特点分析

C-ROSE 显微镜下所见病变的细胞学特点:① 肺腺癌:细胞染色较深、体积较正常细胞明显增大且大小不等、形态不规则(图 1A);② 肺鳞癌:细胞成分较正常细胞明显增多,胞核大且多不规则,可以出现多核,胞浆嗜酸(图 1B);③ 肉芽肿:多个上皮样细胞融合后形成多核巨细胞,胞体大,胞浆丰富且嗜酸,胞核较多且分布规则(图 1C);④ 淋巴瘤:细胞体积大,染色质丰富,形态异常(图 1D)。

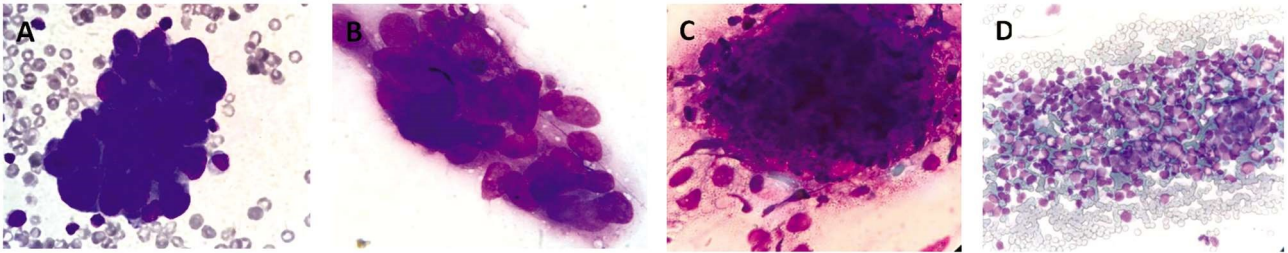


图 1 不同病变行 C-ROSE 所见镜下形态学特征(迪夫快速染色方法, $\times 400$ 倍)

注:A 腺癌:肿瘤细胞呈粘附紧密的细胞团、癌细胞较大且胞浆较丰富、核仁大而清楚;B 鳞状细胞癌:肿瘤细胞呈粘附紧密的大细胞簇,癌细胞大,核仁部分成多个;C 肉芽肿:多个上皮细胞聚集成团,染色质丰富;D 淋巴瘤:细胞体积大,染色质丰富。

Fig.1 Microscopic morphological features of C-ROSE in different lesions (Diff rapid staining method, $\times 400$ times)

Note: A adenocarcinoma: tumor cells are closely adherent cell clusters, cancer cells are large and cytoplasm is rich, nucleoli are large and clear; B squamous cell carcinoma: tumor cells are closely packed with large cell clusters, and cancer cells are large, nucleolus part into multiple; C granuloma: multiple epithelial cells aggregated, rich chromatin; D lymphoma: large cell and rich chromatin.

2.2 肺癌组、良性病变组及未确诊病例组三组患者 EBUS-TBNA 穿刺情况、淋巴结部位分布及并发症比较

肺部良恶性病变患者 TBNA- 肿块位置和 TBNA- 淋巴结位置见表 2。其中肺癌患者中同时行肺泡灌洗术和肺活检及细胞刷检的比例为 19.04%,90.48%和 9.51%,良性病变患者中同时行肺泡灌洗术和肺活检及细胞刷检的比例为 40.00%,

26.67%和 6.67%,未明确诊断病例中同时进行肺泡灌洗和肺活检及细胞刷检的比例为 60.00%,60.00%和 0%。肺癌组患者通过 C-ROSE 诊断比例为 90.48%,而良性病变患者通过 C-ROSE 诊断比例为 66.67%,但是所有患者可以通过 C-ROSE 排除恶性病变,二者并发症发生率分别为 9.52%和 6.67%($P<0.05$)(表 2)。

表 2 肺癌组、良性病变组及未确诊病例组三组患者的穿刺情况、其他操作及淋巴结部位分布

Table 2 Puncture, other operations, and distribution of lymph nodes in patients of lung cancer group, benign disease group and undiagnosed group, respectively

No.	Lung cancer	Benign disease	Undiagnosed
TBNA	21	15	5
BALF	4	6	3
Lung biopsy	19	4	3
Cell brushing	2	1	0
C-ROSE diagnosis	19	10	0
Pathological diagnosis	21	15	0
TBNA-lymph node site			
4R	6	3	1
4L			1
5	1		
7	5	4	
11L			5
11R		2	1

TBNA-lump position			
Under the bulge	2	1	1
Upper lobar of right lung	2		
The lower lobe of right lung	1	1	
Upper lobar of left lung			2
Lwer lobar of left lung	1		1
Cmplication			
Hemorrhage	1	1	0
Pneumothorax	1	0	0

3 讨论

C-ROSE 结合 EBUS-TBNA 的应用,极大优化了呼吸系统疾病患者的支气管镜诊断效能。本研究结合 41 例 C-ROSE-EBUS-TBNA 的患者,总结了部分 C-ROSE 镜下的细胞学特点(包括常见的肺腺癌和鳞癌),并对 EBUS-TBNA 的穿刺部位及并发症等临床问题进行分析。

C-ROSE 镜下细胞学有其独特的方面,C-ROSE 操作核心是提高制片和染色的速度,但无法进行免疫组化及基因检测分析,因此细胞的形态、大小,核仁大小及核浆比例的观察至关重要。本研究主要综合了四类 C-ROSE 镜下的细胞学特点,其中肺腺癌表现为细胞异型性明显,结构不一,排列成管状或线样结构,部分成实性团块。腺癌细胞较大,核较大,核浆比值较高,有明显的嗜酸性核仁。部分腺癌细胞胞浆内可见粘液产生的空泡。肺鳞癌可表现为角化和/或细胞间桥的特征,细胞较大,伴有不规则深染、位于中央的核,有一个或多个小核仁,胞浆丰富。通过刷检获取的标本中细胞常表现为粘附性聚集。淋巴瘤的细胞学特点则表现为细胞体积大,染色质丰富,形态异常,常可见到“拖尾现象”。而良性病变中肉芽肿有相对独特的特点,这主要是与其细胞成分有关,上皮样细胞大,胞浆丰富,细胞界限不清,细胞质丰富,而多个上皮样细胞融合后形成的多核巨细胞,胞体巨大,胞浆丰富且嗜酸,胞核较多且分布规则或者杂乱不定,分布规则主要是朗格汉斯巨细胞,见于感染性肉芽肿,而胞核分布杂乱无序,主要见于异物肉芽肿。能够基于 ROSE 技术下的细胞免疫组化和基因检测,将会进一步提高我们对疾病的认识并弥补不足。

本研究进一步对 C-ROSE 对 EBUS-TBNA 的诊断率、肿块穿刺部位和淋巴结穿刺部位以及并发症发生进行分析,发现 C-ROSE 对恶性肿瘤的诊断率较高(91.47%),包括肺癌、淋巴瘤及部分转移性肿瘤,对部分良性病变无法在镜下立即诊断(66.67%),但可识别是否有异型细胞,对恶性疾病就有排除诊断的意义。15 例良性病变中 C-ROSE 中可直接诊断的有 10 例,且在镜下未见异型细胞即可完全排除恶性疾病,显著减少其他检查操作,缩短住院时间。三组患者中有部分患者穿刺 1 次后即可明确诊断疾病,取材满意后即停止操作,大大降低了并发症的发生;有部分患者未能在 C-ROSE 的帮助立即诊断,部分患者同时进行了肺活检、肺泡灌洗及细胞刷检检查进一步帮助诊断,因此,操作增加导致并发症的发生率升高。Baram 等学者发现开展支气管镜检查时应用 C-ROSE-TBNA 可以在不

影响诊断效能的前提下,减少 TBNA 次数和其他活检取样(包括 BALF 细胞学检查、刷检、腔内活检和经支气管镜肺活检)次数,降低支气管镜的并发症,缩短总体检查时间^[20]。EBUS-TBNA 淋巴结穿刺部位以 4、5、7 和 11 组淋巴结最为常见,肿块位置以肺下叶和隆突下较为常见,这与肺组织的解剖学位置有关。Guo 等对肺外周病变的患者进行了径向内超声探头支气管镜引导下的刷检或经支气管镜肺活检,随机挑选患者同时进行了 C-ROSE。结果表明联合 C-ROSE 组有较高的肺外周病变的诊断效能,特别是对右肺尖、左舌段等一些较难取到的病变处帮助更大^[21]。

EBUS-TBNA 是一种微创手术,对纵隔和中央肺部病变具有高诊断率。由于 ROSE 所需要的设备简单,仅需一台显微镜、迪夫试剂,且 ROSE 技术仅需要少量细胞即可诊断,便于对疾病做出早期快速诊断,可以实现良恶性疾病的早期治疗,在手术过程中,提高取样标本质量,减少无谓穿刺,提高诊断阳性率。通过对我院 41 例 EBUS-TBNA 患者回顾性分析,认为 C-ROSE 在 EBUS-TBNA 中应用可以提高穿刺成功率及诊断率,减少手术并发症,不但扩大了常规内窥镜的检查范围,又为临床提供了早期诊断的依据,推荐在国内各呼吸内镜介入中心推广应用。C-ROSE 目前在本研究介入中心无法进行现场快速的免疫组化检测及基因检测,应积极开展基于 ROSE 技术下的免疫组化、基因检测及耐药基因检测,更好的服务于临床的早期诊断和早期治疗。

参 考 文 献(References)

- [1] Simon M, Pop B, Toma IL, Vallasek AK, et al. The use of EBUS-TBNA and ROSE in the diagnosis of lung cancer[J]. Rom J Morphol Embryol, 2017, 58(1): 79-87
- [2] Lilo MT, Allison DB, Younes BK, et al. The critical role of EBUS-TBNA cytology in the staging of mediastinal lymph nodes in lung cancer patients: A correlation study with positron emission tomography findings[J]. Cancer Cytopathol, 2017, 125(9): 717-725
- [3] Wang KP. EBUS-TBNA of lesions in mediastinum [J]. J Thorac Dis, 2010, 2(3): 124
- [4] Yasufuku K. Endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) for the evaluation of the mediastinum[J]. Kyobu Geka, 2007, 60(8 Suppl): 711-717
- [5] Ishimoto H, Yatera K, Uchimura K, et al. A serious mediastinum abscess induced by endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA): a case report and review of the literature[J]. Intern Med, 2015, 54(20): 2647-2650

- [6] Madan K, Dhungana A, Mohan A, et al. Conventional Transbronchial Needle Aspiration Versus Endobronchial Ultrasound-guided Transbronchial Needle Aspiration, With or Without Rapid On-Site Evaluation, for the Diagnosis of Sarcoidosis: A Randomized Controlled Trial [J]. *J Bronchology Interv Pulmonol*, 2017, 24(1): 48-58
- [7] Mahajan AK, Ibrahim O, Shostak E, et al. EBUS-TBNA of pulmonary artery clot[J]. *J Bronchology Interv Pulmonol*, 2014, 21(4): 371-373
- [8] Li P, Zheng W, Zhao L. Convex probe endobronchial ultrasound: applications beyond conventional indications [J]. *J Thorac Dis*, 2015, 7(9): E289-297
- [9] Romero Frances L, Royo Prats JA. Pulmonary Artery Leiomyosarcoma Diagnosed by Magnetic Resonance, PET-CT and EBUS-TBNA [J]. *Arch Bronconeumol*, 2017, 53(9): 522-523
- [10] Montani D, Jais X, Sitbon O, et al. EBUS-TBNA in the differential diagnosis of pulmonary artery sarcoma and thromboembolism[J]. *Eur Respir J*, 2012, 39(6): 1549-1550
- [11] Fedi A, Thony F, Ferretti GR, et al. Mediastinal haematoma: A little known complication of ultrasound-guided trans-bronchial lymph node aspiration (EBUS-TBNA)[J]. *Rev Mal Respir*, 2019
- [12] Hanna A, Crutu A, Baldeyrou P. Needle Tip Fracture, an Unusual EBUS-TBNA Complication[J]. *J Bronchology Interv Pulmonol*, 2018, 25(2): e23-e24
- [13] Ozgul MA, Cetinkaya E, Tutar N, et al. An unusual complication of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA): the needle breakage [J]. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, 2014, 20(Suppl): 567-569
- [14] Hardavella G, Navani N. EBUS-TBNA with ROSE-tinted spectacles? [J]. *Respiration*, 2013, 86(5): 439
- [15] Xiang Q, Wan T, Hu Q, et al. Value of C-ROSE During EBUS-TBNA to Obtain the Tissue Sample in the Diagnosis of Lung Cancer [J]. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*, 2018, 21(11): 833-840
- [16] Gupta N, Klein M, Chau K, et al. Adequate at rapid on-site evaluation (ROSE), but inadequate on final cytologic diagnosis: Analysis of 606 cases of endobronchial ultrasound-guided trans bronchial needle aspirations (EBUS-TBNA)[J]. *Diagn Cytopathol*, 2018
- [17] Mallya V, Kumar SP, Meganathan P, et al. The utility of ROSE (rapid on-site evaluation) in endobronchial ultrasound (EBUS)-guided transbronchial needle aspiration (TBNA): Is the picture rosy?[J]. *J Cytol*, 2015, 32(4): 230-233
- [18] Kasamatsu N, Hashizume I, Hanzawa S, et al. Diff-Quik stain in immediate interpretation of cytopathology in bronchoscopy [J]. *Nihon Rinsho*, 2002, 60(Suppl 5): 195-198
- [19] Reyes CV. Diff-Quik cytologic recognition of *Chlamydia psittaci* in orolabial lesions of Stevens-Johnson Syndrome [J]. *Acta Cytol*, 2010, 54(5): 692-694
- [20] Baram D, Garcia RB, Richman PS. Impact of rapid on-site cytologic evaluation during transbronchial needle aspiration [J]. *Chest*, 2005, 128(2): 869-875
- [21] Guo H, Liu S, Guo J, et al. Rapid on-site evaluation during endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for the diagnosis of hilar and mediastinal lymphadenopathy in patients with lung cancer[J]. *Cancer Lett*, 2016, 371(2): 182-186

(上接第 1664 页)

- [20] 林晓萌, 丁琪琼, 陈鹤汀, 等. 灵芝酸 A 对人炎性乳腺癌细胞体外增殖和凋亡的影响[J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2018, (1): 116-120
- [21] Crowley L C, Scott A P, Marfell B J, et al. Measuring Cell Death by Propidium Iodide Uptake and Flow Cytometry [J]. *Cold Spring Harbor protocols*, 2016, 2016(7): pdb prot087163
- [22] 麦丽萍, 钟诗龙, 杨敏, 等. 两种不同染色法在流式细胞术中检测细胞周期的探讨[J]. *热带医学杂志*, 2011, 11(12): 1363-1366+1480
- [23] Yu P, Shi L, Song M, et al. Antitumor activity of paederosidic acid in human non-small cell lung cancer cells via inducing mitochondria-mediated apoptosis [J]. *Chemico-biological interactions*, 2017, 269: 33-40
- [24] Huang J, Chen S, Shi Y, et al. Epigallocatechin gallate from green tea exhibits potent anticancer effects in A-549 non-small lung cancer cells by inducing apoptosis, cell cycle arrest and inhibition of cell migration [J]. *Journal of BUON: official journal of the Balkan Union of Oncology*, 2017, 22(6): 1422-1427
- [25] Lu Y, Wang R H, Guo B B, et al. Quercetin inhibits angiotensin II induced apoptosis via mitochondrial pathway in human umbilical vein endothelial cells [J]. *European review for medical and pharmacological sciences*, 2016, 20(8): 1609-1616
- [26] Gabrilovich D I, Nagaraj S. Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system [J]. *Nature reviews Immunology*, 2009, 9(3): 162-174
- [27] Youn JI, Nagaraj S, Collazo M, et al. Subsets of myeloid-derived suppressor cells in tumor-bearing mice[J]. *Journal of immunology*, 2008, 181(8): 5791-5802
- [28] Penalzoa HF, Alvarez D, Munoz-Durango N, et al. The role of myeloid-derived suppressor cells in chronic infectious diseases and the current methodology available for their study[J]. *Journal of leukocyte biology*, 2018
- [29] Ohl K, Tenbrock K. Reactive Oxygen Species as Regulators of MDSC-Mediated Immune Suppression[J]. *Frontiers in immunology*, 2018, 9: 2499
- [30] Groth C, Hu X, Weber R, et al. Immunosuppression mediated by myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) during tumour progression[J]. *British journal of cancer*, 2018
- [31] Deng Z, Rong Y, Teng Y, et al. Exosomes miR-126a released from MDSC induced by DOX treatment promotes lung metastasis [J]. *Oncogene*, 2017, 36: 639-51
- [32] 陶家平, 陈捷光. 流式细胞计在免疫荧光测量中去除死细胞影响的方法[J]. *生物化学与生物物理进展*, 1990, (04): 298-301