

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.08.015

# 液基细胞学及细胞蜡块联合免疫细胞化学检测在胸腹水 细胞病理诊断中的临床价值\*

傅春玲, 刘定荣<sup>△</sup>, 吴彤, 卫惠杰, 张世琼, 李伟, 方静, 杨艳, 刘凤  
(重庆市涪陵中心医院病理科 408000)

**[摘要]** **目的** 探讨液基细胞学、细胞蜡块联合免疫细胞化学检测在胸腹水细胞病理学诊断中的临床价值。**方法** 收集 114 例胸腹水标本, 比较液基细胞学和细胞蜡块联合免疫细胞化学两种方法的阳性检出率, 对可疑阳性和阳性的病例做免疫细胞化学检测, 进一步判断细胞的良恶性及组织来源。**结果** 114 例胸腹水标本中, 液基细胞学诊断阳性 36 例 (31.58%), 细胞蜡块联合免疫细胞化学诊断阳性 55 例 (48.24%), 差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。55 例恶性胸腹水, 胸水 45 例, 腹水 10 例; 胸水中肺癌 32 例, 小细胞肺癌 3 例, 乳腺癌 4 例, 子宫内膜癌 1 例, 淋巴造血系统肿瘤 1 例, 来源不明 4 例; 腹水中卵巢癌 2 例, 消化系统肿瘤 1 例, 子宫内膜癌 1 例, 淋巴造血系统肿瘤 1 例, 来源不明 5 例。**结论** 细胞蜡块联合免疫细胞化学可以明显提高胸腹水阳性检出率, 并帮助判断组织来源。

**[关键词]** 胸水; 腹水; 液基细胞学; 细胞蜡块; 免疫细胞化学

**[中图分类号]** R365

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2018)08-1058-03

## Clinical significance of liquid-based cytology and cell paraffin blocks combined with immunocytochemistry in cytopathologic diagnosis of hydrothorax and ascites\*

FU Chunling, LIU Dingrong<sup>△</sup>, WU Tong, WEI Huijie, ZHANG Shiqiong, LI Wei, FANG Jing, YANG Yan, LIU Feng  
(Department of Pathology, Fuling Central Hospital, Chongqing 408000, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the clinical value of liquid-based cytology and cell paraffin blocks combined with immunocytochemical examination in cytopathologic diagnosis of hydrothorax and ascites. **Methods** One hundred and fourteen cases of hydrothorax and ascites sample were collected. The detection positive rates were compared between the liquid-based cytology and cell paraffin blocks combined with immunocytochemical examination. The suspected positive and positive cases were performed the immunocytochemical examination for further judging benign and malignancy and histological source. **Results** 114 cases of hydrothorax and ascites samples, 36 cases (31.58%) of positive were diagnosed by liquid-based cytology among and 55 cases (48.24%) of positive were diagnosed by cell paraffin blocks combined with immunocytochemical examination, the difference was statistically significant ( $P < 0.01$ ). There were 55 cases of malignant hydrothorax and ascites, 45 cases were hydrothorax and 10 cases were ascites, in hydrothorax, there were 32 cases of lung adenocarcinoma, 3 cases of small cell lung cancer, 4 cases of breast cancer, 1 case of endometrial carcinoma, 1 case of lymphatic hematopoietic system tumor and 4 cases of unknown origin; in ascites, there were 2 cases of ovarian cancer, 1 case of digestive system tumor, 1 case of endometrial cancer, 1 case of lymphatic hematopoietic system tumor and 5 cases of unknown origin. **Conclusion** The cell paraffin blocks combined with immunocytochemistry can significantly improve the positive detection rate of hydrothorax and ascites, and helps to judge the source of tissue.

**[Key words]** hydrothorax; ascites; liquid based cytology; cell paraffin block; immunocytochemistry

胸腹水在临床中较为常见, 通过细胞学检查判断其良恶性对疾病的诊断、治疗及预后有重要意义。而间皮细胞形态多变, 有时与恶性肿瘤细胞难以鉴别, 易造成诊断困难、漏诊或误诊。本文通过对胸腹水标本行液基细胞学、细胞蜡块制片联合免疫细胞化学检测, 探讨其在细胞病理诊断中的价值。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 收集本科 2014 年 6 月至 2016 年 9 月胸腹水标本 114 例, 其中胸水 98 例, 腹水 16 例, 男 60 例, 女 54 例, 年龄 25~90 岁, 中位年龄 61 岁。送检细胞量大于 200 mL, 同时可以做液基细胞学和细胞蜡块制备。

### 1.2 方法

**1.2.1 液基细胞学** 按 BD 液基细胞学非妇科制片技术操作步骤制片。新鲜胸腹水标本, 加入 50 mL 离心管 1 200 r/min

离心 10 min, 倾去上清液, 加入细胞保存液混匀、固定。将固定后的细胞混悬液转移至 10 mL 离心管, 1 200 r/min 离心 10 min, 倾去上清液, 加入 2~5 倍缓冲液, 吹打 2~3 次, 取 2~5 滴加到固定好沉降舱的玻片上, 进行常规巴氏染色。

**1.2.2 细胞蜡块的制备** 新鲜胸腹水标本, 50 mL 离心管 1 200 r/min 10 min, 倾去上清液, 加入 95% 乙醇固定 10~30 min, 2 800 r/min 离心 10 min。将离心沉淀物用滤纸包裹后置于 4% 中性甲醛中固定, 常规处理, 石蜡包埋切片, HE 染色。

**1.2.3 免疫细胞化学** 即用型试剂购自福州迈新生物技术开发公司。细胞蜡块 3~4  $\mu\text{m}$  切片, 烤片, 脱蜡、水化。EDTA 高压热修复, 冷却, 洗涤。3% 过氧化氢 + 甲醇封闭过氧化氢酶 10 min, 滴加一抗, 4  $^{\circ}\text{C}$  过夜。第 2 天, 复温, 洗涤, 滴加二抗 37  $^{\circ}\text{C}$  恒温孵育 30 min。复温, 洗涤, 苏木素复染, 分化, 返蓝。乙

\* 基金项目: 重庆市涪陵区科技计划项目 (FLKJ, 2015ABB1084)。  
<sup>△</sup> 通信作者, E-mail: 1227674582@qq.com。

作者简介: 傅春玲 (1976-), 副主任医师, 硕士, 主要从事肿瘤病理

醇脱水,封片。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS17.0 统计软件进行分析。计数资料以率或百分比表示,采用  $\chi^2$  检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结 果**

**2.1 液基细胞学** 液基细胞学染色对比清晰,细胞分布均匀,形态好。良性胸水中常常见淋巴细胞和间皮细胞;腺癌细胞常常成团聚集,边缘光滑的三维立体的细胞球最常见,也可以呈梅花状、乳头状和腺腔状,核浆比增大,核异型,核染色质细腻,核仁明显,有时可见巨核和多核瘤巨细胞,胞浆内有时可见黏液空泡。小细胞癌细胞较一致,单个或成串排列,胞浆少,细胞核小,染色深。淋巴造血系统肿瘤细胞缺乏黏附性,常常单个散在分布,胞浆稀少,核圆形或卵圆形,染色质深,异型大。增生间皮细胞三五成群,成排或成片状、球状、菊团状、假腺泡状,细胞相互拥挤,有开窗现象,细胞可以增大、核质比升高、多核、核深染、核分裂增多、核仁明显,有时与恶性肿瘤细胞很难鉴别。114 例胸腹水标本中,阴性病例 37 例(含炎细胞和增生细

胞),可疑阳性 41 例(含疑癌和疑恶性肿瘤细胞),阳性 36 例(含癌和恶性肿瘤细胞),阳性率 31.58%。

**2.2 细胞蜡块制片** 细胞蜡块制片背景干净,染色对比清晰,细胞数目明显富集,厚薄均匀,形态与液基细胞学无明显差异。114 例胸腹水标本中,阴性病例 37 例,可疑阳性 22 例,阳性 55 例。

**2.3 恶性胸腹水的细胞类型及来源分布** 对细胞蜡块可疑阳性和阳性的病例行免疫细胞化学检查,最终确定恶性胸腹水 55 例,阳性率 48.24%,见表 1。细胞蜡块制片结合免疫细胞化学阳性检出率明显高于液基细胞学制片( $P < 0.01$ )。

**2.4 典型病例** 病例 1,女,48 岁,肺腺癌术后化疗后。送检胸水(图 1)及细胞蜡块制片(图 2)查见癌细胞。免疫细胞化学显示 NapsinA(图 3)、TTF1(图 4)、CK7 阳性;P40、P63 阴性;CK5/6、CR、D2-40、WT1、Desmin 阴性;Glut-1 阳性。病例 2,女,75 岁。送检腹水(图 5)及细胞蜡块(图 6)查见癌细胞。免疫细胞化学显示 CA125(图 7)、WT1(图 8)、PAX8(图 9)、Glut-1、CK7 阳性,CR、D2-40、CK5/6、CEA、CK20、Villin、CA19.9 阴性。腹腔穿刺活检示卵巢高级别浆液性乳头状癌。

表 1 55 例恶性胸腹水的细胞类型分布及组织来源

标本类型	n	肺腺癌	小细胞肺癌	乳腺癌	卵巢癌	消化系统肿瘤	子宫内膜癌	淋巴造血系统肿瘤	来源不明
胸水	45	32	3	4	0	0	1	1	4
腹水	10	0	0	0	2	1	1	1	5

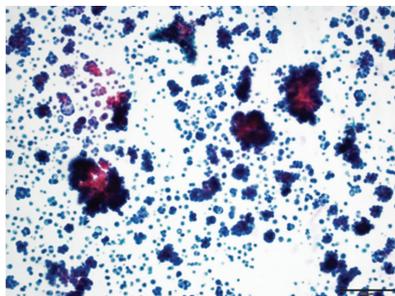


图 1 肺腺癌的液基细胞学(×100)

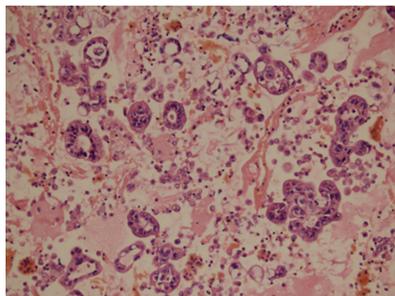


图 2 肺腺癌的组织蜡块(×200)

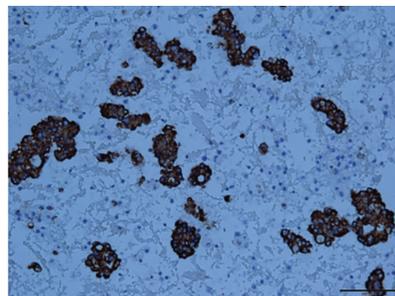


图 3 肺腺癌 NapsinA 表达(×200)

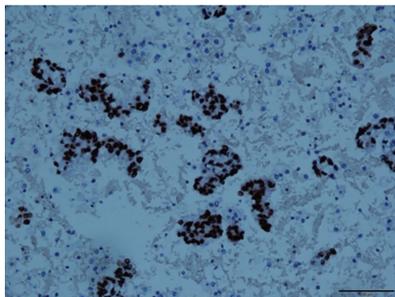


图 4 肺腺癌 TTF1 表达(×200)

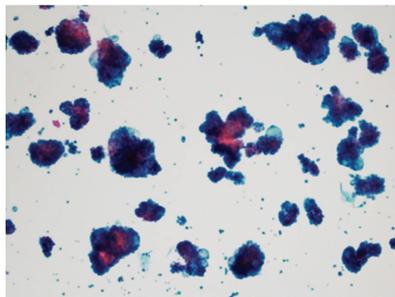


图 5 卵巢癌的液基细胞学(×100)

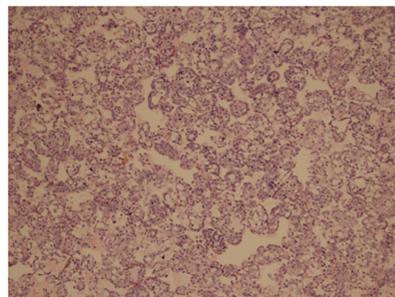


图 6 卵巢癌的组织蜡块(×200)

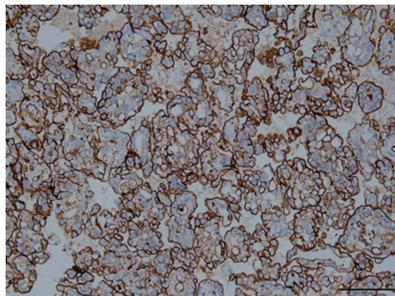


图 7 卵巢癌 CA125 表达(×200)

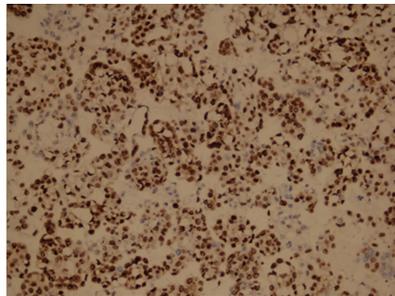


图 8 卵巢癌 WT1 表达(×200)

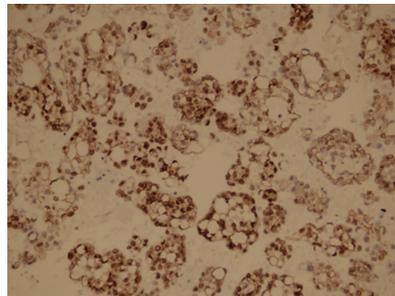


图 9 卵巢癌 PAX8 表达(×200)

### 3 讨 论

液基细胞学背景干净,细胞分布均匀,结构清晰,染色鲜艳,是肿瘤细胞筛查的重要方法之一。现代医学的发展,对细胞学诊断提出了更高的要求,不仅要判断细胞良恶性,还要判断肿瘤的来源及分型。对于无法获取组织学标本的患者,细胞学标本还可用于肿瘤耐药及基因检测,为临床提供治疗依据。然而细胞学由于缺少组织学结构的支持,易受各种因素的影响,常给诊断带来困扰,有时增生的间皮细胞形态上很类似恶性肿瘤细胞,液基细胞学又难于鉴别<sup>[1]</sup>。将浆膜腔积液制成细胞蜡块进行切片,使细胞更接近于组织结构,并根据需求做免疫细胞化学是细胞蜡块最大的优点。

胸腹水细胞蜡块和免疫细胞化学检测常常需要联合应用抗体。calretinin、mesothelial、D2-40、CK5/6、WT1、Vim 是间皮细胞的标记物<sup>[2]</sup>。Glut-1 是目前已知体内最为广泛的葡萄糖转运蛋白,在反应性间皮细胞中不表达或低表达,在恶性间皮瘤和上皮原性肿瘤中阳性表达<sup>[3-7]</sup>。因此,在胸水中 Glut-1 表达阳性提示肿瘤转移或恶性间皮瘤。胸腹水中常见的恶性肿瘤有转移性癌、淋巴瘤、恶性间皮瘤等,其中以肺腺癌的转移最为多见<sup>[8-11]</sup>。TTF1、Napsin A 和 CK7 的联合应用有助于肺腺癌的诊断<sup>[10-13]</sup>,TTF1、CgA、Syn、CD56 阳性常提示转移性肺小细胞癌<sup>[10,14]</sup>,CK7、CK20、CDX2、Villin 阳性提示消化系统来源肿瘤<sup>[15-16]</sup>,卵巢浆液性癌表达 CK7、CA125、PAX8、WT1<sup>[15-16]</sup>。本研究显示,细胞蜡块结合免疫细胞化学检测,可有效提高细胞学阳性检出率,为肿瘤的来源、组织学分型提供帮助。

近年来,随着个体化治疗理念的深入,应用病理组织标本进行肿瘤突变基因或蛋白表达的检测,已成为指导靶向治疗或化疗药物筛选的最可靠方法,对于无法获取组织学标本,利用细胞学进行相应的检测,对肿瘤的临床治疗也具有重要意义<sup>[13,17]</sup>。

### 参考文献

- [1] 曹跃华,杨敏,陈隆文,等.细胞病理诊断图谱及实验技术[M].北京:北京科学技术出版社,2009:110-119.
- [2] 丁春晓,张洋,张恒,等.联合抗体免疫组织化学检测胸水细胞对恶性间皮瘤诊断的应用价值分析[J].中国组织化学与细胞化学杂志,2016,25(2):163-168.
- [3] MINATO H,KUROSE N,FUKUSHIMA M,et al. Comparative immunohistochemical analysis of IMP3, GLUT1, EMA, CD146, and desmin for distinguishing malignant mesothelioma from reactive mesothelial cells[J]. Am J Clin Pathol,2014,141(1):85-93.
- [4] CHANG S,OH M H,JI S Y,et al. Practical utility of insulin-like growth factor II mRNA-binding protein 3, glucose transporter 1, and epithelial membrane antigen for distinguishing malignant mesotheliomas from benign mes-

othelial proliferations[J]. Pathol Int,2014,64(8):607-612.

- [5] 汪露祥,陈龙,吴献忠,等. GLUT1 和 Claudin-4 在胸水转移性肺腺癌细胞及反应性增生间皮细胞中的表达[J]. 皖南医学院学报,2015,34(6):538-541.
- [6] BENZERDJEB N,BERNA P,SEVESTRE H. GLUT1:A novel tool reflecting proliferative activity of lung neuroendocrine tumors[J]. Pathol Int,2017,67(1):32-36.
- [7] YOUNG W K,SU J L,SEONG Y P. Differential expression and prognostic significance of GLUT1 according to histologic type of non-small-cell lung cancer and its Association with volume-dependent parameters[J]. Lung Cancer,2017,104(1):31-37.
- [8] 杨新,王秋实,李艳青,等. 细胞蜡块结合免疫组化有效提高胸水细胞学阳性检出率的临床研究[J]. 现代肿瘤医学,2014,22(12):2894-2897.
- [9] 王文军,张伟,陈玉娟,等. 细胞蜡块免疫标记在浆膜腔积液腺癌细胞病理诊断中的临床价值[J]. 山西医科大学学报,2014,45(4):288-290.
- [10] 宋新兰,付娟娟. 恶性胸腹水液基细胞学及免疫组化检查的临床病理分析[J]. 新疆医学,2015,45(9):1247-1250.
- [11] 罗丽花,张婉仪,刘惠娟,等. 细胞蜡块联合免疫组化在胸腔积液诊断中的应用[J]. 临床与实验病理学杂志,2015,31(8):904-907.
- [12] 徐小艳,刘红伟,姜黄,等. 联合检测细胞蜡块中的 napsinA 和甲状腺转录因子-1 有助于肺腺癌胸水的诊断[J]. 南方医科大学学报,2015,35(11):1610-1613.
- [13] 张丽华,王雪晴,王国庆,等. 细胞蜡块在晚期腺癌诊断和肺腺癌个体化治疗中的应用价值[J]. 临床与实验病理学杂志,2014,30(2):166-170.
- [14] 候兴华,金素芬,李春杨,等. 组合型抗体在胸腔积液细胞块诊断中的应用[J]. 诊断病理学杂志,2014,21(8):510-512.
- [15] 毛渭东,贺丹丹,何洪伟,等. 免疫组化标记在恶性浆膜腔积液中的应用价值探讨[J]. 诊断病理学杂志,2015,22(10):634-636.
- [16] 黄智勇,苏海燕,林燕玲,等. 细胞块联合免疫组化染色在恶性浆膜腔积液诊断中的应用[J]. 齐齐哈尔医学院学报,2016,37(23):2873-2875.
- [17] 尹迎春,王新美,李良,等. 非小细胞肺癌胸腔积液细胞蜡块检测 EGFR 与 K-ras 基因突变 EML4-ALK 融合基因及其临床病理特征[J]. 中国胸心血管外科临床杂志,2015,22(9):870-874.

(收稿日期:2017-09-10 修回日期:2017-11-02)