

应用数字病理技术对脑脊液检验三种方法 收集细胞效率及形态学比较研究

刘婷婷¹, 杜芳¹, 贺莹¹, 边婷¹, 周慧敏¹, 易招师², 李晓娜¹, 李雯¹

(1. 空军军医大学第一附属医院神经内科, 西安 710032; 2. 江西省儿童医院神经内科, 江西南昌 330006)

摘要: **目的** 运用数字病理技术比较三种不同沉淀法对脑脊液 (cerebrospinal fluid, CSF) 细胞的收集率, 同时探究形态学收集效果, 为临床选择合适的检验方法提供依据。 **方法** 募集 2020 年 7 ~ 10 月在空军军医大学第一附属医院细胞学研究室送检的 CSF 标本 122 例, 通过显微镜扫描细胞玻片, HALO 软件对细胞定量分析比较自然沉淀法、赛默飞 Cytospin-4 及粟氏 FMMU-6 的细胞离心沉淀法的细胞收集率。并利用 CSF 中病理性细胞阳性检出情况验证三种方法的形态学收集效果。 **结果** FMMU-6 和 Cytospin-4 的离心沉淀法细胞完整性、形态较自然沉淀法更好, 收集率均高于自然沉淀法, 差异具有统计学意义 ($F=12.50 \sim 182.56$, 均 $P < 0.01$)。当 $WBC \leq 10 \times 10^6/L$, $11 \times 10^6/L \leq WBC \leq 50 \times 10^6/L$ 及 $51 \times 10^6/L \leq WBC \leq 100 \times 10^6/L$ 时进行收集率比较, FMMU-6 [41.6% (22.70%, 64.40%), 53.42% (39.80%, 75.12%), 49.57% (44.80%, 75.55%)] 较 Cytospin-4 [8.00% (2.80%, 17.23%), 41.05% (29.34%, 50.37%), 30.84% (17.48%, 39.63%)] 更好, 差异具有统计学意义 ($z=8.07, 2.51, 2.61$, 均 $P < 0.01$)。细胞数越少, FMMU-6 的优越性越好。当 $101 \times 10^6/L \leq WBC \leq 500 \times 10^6/L$ 时二者比较差异无统计学意义 ($z=1.40, P=0.91$)。并对其中 36 例细胞计数正常的血液系统肿瘤患者查找 CSF 病理性细胞, 共检出阳性 5 例 (13.9%), 其中 FMMU-6 检出 5 例 (13.9%), Cytospin-4 检出 3 例 (8.3%), 自然沉淀法检出 1 例 (2.8%)。 **结论** 离心沉淀法的细胞收集效率明显优于传统自然沉淀法, 同时两种离心沉淀法中, FMMU-6 具有更好的优越性, 且对 CSF 中血液系统恶性肿瘤细胞的形态学检测效果更好。

关键词: 数字病理; 脑脊液; 细胞学; 血液系统肿瘤

中图分类号: R446.14 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2023) 04-148-06

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2023.04.027

Comparative Study of Cerebrospinal Fluid Cell Collection Rates and Influence on Morphological Detection of Three Methods Using Digital Pathological Technology

LIU Tingting¹, DU Fang¹, HE Ying¹, BIAN Ting¹, ZHOU Huimin¹, YI Zhaoshi², LI Xiaona¹, LI Wen¹

(1. Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Air Force Military Medical University, Xi'an 710032, China; 2. Department of Neurology, Jiangxi Children's Hospital, Jiangxi Nanchang 330006, China)

Abstract: **Objective** To compare the cell collection rates of three methods in cerebrospinal fluid (CSF) by digital pathological technology while exploring the effect of morphological collection to provide a basis for clinical selection of appropriate methods. **Methods** 122 CSF were collected from the cytology laboratory in the Department of Neurology of the First Affiliated Hospital of Air Force Military Medical University from July to October 2020. Through scanning microscopy and HALO software was used to compare the efficiency of three universal methods in cell collection: spontaneous cell sedimentation, cell centrifugation based on FMMU-6 and Cytospin-4, and further verified by the detection of confirmed central nervous system involvement hematology neoplasm. **Results** The cell integrity, morphology and collection rates by centrifugal precipitation of FMMU-6 and Cytospin-4 were better than spontaneous cell sedimentation. The collection rate differed statistically from the natural precipitation method ($F=12.50 \sim 182.56$, all $P < 0.01$). Different groups compared, the FMMU-6 was better and there were statistically significant differences between FMMU-6 [41.6% (22.70%, 64.40%), 53.42% (39.80%, 75.12%), 49.57% (44.80%, 75.55%)] and Cytospin-4 [8.00% (2.80%, 17.23%), 41.05% (29.34%, 50.37%), 30.84% (17.48%, 39.63%)]

基金项目: 空军军医大学第一附属医院 2019 年度学科助推计划 (编号: XJZT19MJ21): PCT 通过抑制海马神经发生参与脓毒症后认知功能损伤的研究。

作者简介: 刘婷婷 (1987-), 女, 硕士研究生, 助理研究员, 主要从事脑脊液细胞形态学及免疫学研究, E-mail: miracle6tt@163.com。

通讯作者: 李雯 (1982-), 女, 医学博士, 副主任医师, 主要从事神经系统感染性疾病的研究, E-mail: wwyy0929@126.com。

when $WBC \leq 10 \times 10^6/L$, $11 \times 10^6/L \leq WBC \leq 50 \times 10^6/L$ and $51 \times 10^6/L \leq WBC \leq 100 \times 10^6/L$, ($z=8.07$, 2.51 , 2.61 , all $P<0.01$). With fewer cells, the superiority of FMMU-6 was more evident than the other, and there was no statistical difference when $101 \times 10^6/L \leq WBC \leq 500 \times 10^6/L$ ($z=1.40$, $P=0.91$). In addition, 36 patients with confirmed hematological neoplasm ($WBC \leq 10 \times 10^6/L$) were examined for CNS pathologic cells, including 5 cases detected (13.9%) with FMMU-6, 3 cases (8.3%) with Cytospin-4, and 1 case (2.8%) with spontaneous cell sedimentation. **Conclusion** The cell centrifugation method's cell collection efficiency was better than that of the spontaneous cell sedimentation method. Among the two centrifugation precipitation methods, FMMU-6 offers significant superiority and had a better morphological detection effect on hematological malignancies in CSF with normal cell count.

Keywords: digital pathology; cerebrospinal fluid; cytology; hematology neoplasm

脑脊液 (cerebrospinal fluid, CSF) 细胞学对中枢神经系统疾病的诊断和治疗具有重要意义, 尤其对中枢血液系统恶性肿瘤的诊断提供关键参考依据, 其中最常见的就是中枢神经系统淋巴瘤 (primary central nervous system lymphoma, PCNSL) 和中枢神经系统白血病 (central nervous system leukemia, CNSL)。CSF 细胞学辅助 PCNSL 的诊断具有创伤少、患者容易接受的优势。随着诊疗技术的发展, 近年来出现了许多新方法帮助诊断 CNSL, 但细胞学仍是 CNSL 诊断的金标准^[1-3], 早期明确诊断并给予针对性治疗是患者提高生存率的关键^[4]。而 CSF 细胞收集技术是细胞学的核心, 由于 CSF 中细胞密度较低, 且收集过程中各种因素不可避免的造成细胞溶解或皱缩, 严重影响检出率, 因此, 提高收集效率是 CSF 细胞学检查的关键。

本研究选取了三种细胞学收集方法: 自然沉淀法、赛默飞 Cytospin-4 及粟氏 FMMU-6 的离心沉淀法, 每份样本均用这三种方法进行细胞收集, 制片染色后对玻片进行扫描成像, 应用 HALO 软件进行定量分析, 比较三种方法在不同细胞计数区间的收集率。同时通过专业人员验证三种方法对血液系统恶性肿瘤患者 CSF 中病理性细胞的检出率, 以期给临床医师提供更多的参考。

1 材料与方法

1.1 研究对象 募集 2020 年 7 ~ 10 月在西京医院细胞学研究室送检的 CSF 标本共计 122 例。其中, CSF 白细胞计数 (white blood cell, WBC) 正常的白血病/淋巴瘤确诊患者 36 例, 包括急性淋巴细胞白血病 (acute lymphoblastic leukemia, ALL) 9 例, 急性髓系白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 14 例, 淋巴瘤 13 例。最终检出累及中枢神经系统的患者 5 例 (ALL 2 例, AML 1 例, 淋巴瘤 2 例), 白血病/淋巴瘤及中枢浸润的诊断依据中华医学会诊疗指南及中国临床肿瘤学会诊疗指南^[5-7]。本研究已通过第四军医大学第一附属医院伦理委员会批准 (批号 KY20151103-2 号)。所有 CSF 均在抽取 2h 内送检^[8]。因 $WBC \geq 500 \times 10^6/L$ 时, 玻片上收集的细胞易重叠影响统计^[9], 故本实验选取入组的

标本 $WBC < 500 \times 10^6/L$ 。

1.2 仪器与试剂 Cytospin-4 型细胞离心沉淀仪 (赛默飞 Shandon 公司), FMMU-6 型细胞离心沉淀仪 (湖南赛特湘仪), BX53 显微镜 (OLYMPUS), PANNORAMIC 型全景切片扫描仪 (3DHISTECH) 及 HALO v3.0.311.314 分析软件。瑞氏-姬姆萨染色液 (May-Grüwald-Giemsa, MGG)^[10], WBC 计数板。

1.3 方法

1.3.1 三种方法 CSF 细胞收集率比较: 实验分组: 根据 CSF 细胞数分为四组: $WBC \leq 10 \times 10^6/L$, $11 \times 10^6/L \leq WBC \leq 50 \times 10^6/L$, $51 \times 10^6/L \leq WBC \leq 100 \times 10^6/L$, $101 \times 10^6/L \leq WBC \leq 500 \times 10^6/L$ 。

实验条件: 细胞收集时的加样量取决于 CSF 细胞计数, 同一标本进行三种方法收集时的加样量和离心时间一致。当 $WBC \leq 10 \times 10^6/L$, 及 $11 \times 10^6/L \leq WBC \leq 50 \times 10^6/L$ 时加样量为 $500 \mu l$, 离心时间 5min, 当 $51 \times 10^6/L \leq WBC \leq 100 \times 10^6/L$ 时加样量为 $400 \mu l$, 离心时间 4min, 当 $101 \times 10^6/L \leq WBC \leq 500 \times 10^6/L$ 时加样量为 $300 \mu l$, 离心时间 3min。本实验除自然沉淀法不需离心外, 其它两种方法的离心力均控制在 70g。

细胞收集及染色: ①自然沉淀法: 向粟氏沉淀器小室中加入 CSF, 至水分被滤纸吸干。②Cytospin-4 离心沉淀法: 遵循 Cytospin-4 型沉淀仪操作标准进行操作^[10]。③FMMU-6 离心沉淀法: 沉淀器中加入 CSF, 低速离心, 至标本完全干燥^[9]。CSF 细胞收集完成后进行 MGG 染色^[11]。

数字病理图像分析: 运用 PANNORAMIC 全景式切片扫描仪对染色后的玻片进行扫描成像, Case Viewer 2.4 软件读取数据。使用 HALO v3.0.311.314 分析软件中 Indica Labs-Multiplex IHC v2.2.0 模块定量每张玻片目的区域中核染色呈深紫色的细胞个数。红细胞、溶解细胞及其它异物被识别为杂质。

细胞收集率计算: 经玻片扫描分析后可获得每张玻片收集到细胞总数为 a, 三种方法中每个标本加样体积 (v) 及单位体积细胞计数 n 明确, 计算

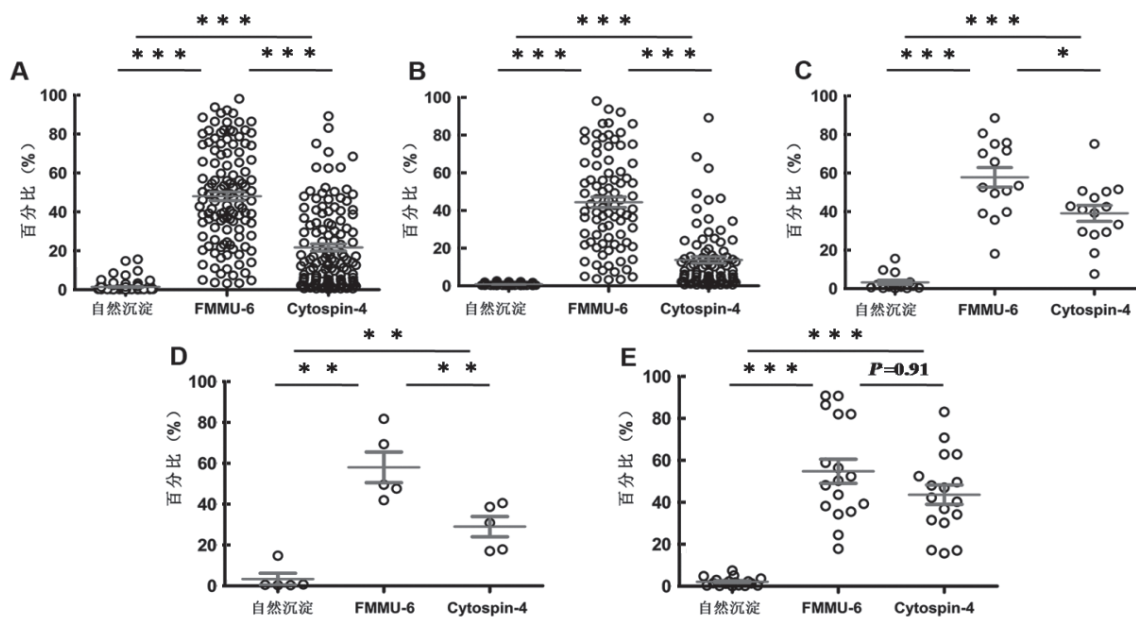
得到每个标本实际加样细胞总数 $A=v \times n$, 细胞收集率 (rate, R) 可计算为: $R=a/A \times 100\%$ 。

1.3.2 比较三种收集方法对 WBC 正常白血病 / 淋巴瘤患者 CSF 中病理性细胞的检出率: 对 36 例 WBC 正常白血病 / 淋巴瘤患者的 CSF 玻片进行镜检。由三位专业技术人员在未知患者诊断的情况下, 分别对三种方法制备的玻片进行 CSF 病理性细胞的查找。

1.4 统计学分析 使用 SPSS21.0 软件进行统计学分析, 计量资料不符合正态分布, 采用两样本间的非参数检验, 以中位数 (四分位数) [M(Q1, Q3)] 表示, 组间差异采用 Kruskal-Wallis 秩和检验。

表 1 不同 WBC 分组 CSF 细胞收集方法收集率比较 [M(Q1, Q3), %]

WBC 区间	n	自然沉淀	FMMU-6	Cytospin-4	F	P
$WBC \leq 10 \times 10^6/L$	85	0.67(0.55, 1.00)	41.6(22.70, 64.40)	8.00(2.80, 17.23)	182.56	<0.001
$11 \times 10^6/L \leq WBC \leq 50 \times 10^6/L$	15	1.38(0.47, 3.35)	53.42(39.80, 75.12)	41.05(29.34, 50.37)	31.54	<0.001
$51 \times 10^6/L \leq WBC \leq 100 \times 10^6/L$	5	0.53(0.36, 7.73)	49.57(44.80, 75.55)	30.84(17.48, 39.63)	12.50	0.002
$101 \times 10^6/L \leq WBC \leq 500 \times 10^6/L$	17	1.45(0.41, 3.28)	50.31(36.88, 82.04)	42.19(30.89, 57.66)	34.22	<0.001



A. $WBC \leq 500 \times 10^6/L$, $n=122$; B. $WBC \leq 10 \times 10^6/L$, $n=85$; C. $11 \times 10^6/L \leq WBC \leq 50 \times 10^6/L$, $n=15$; D. $51 \times 10^6/L \leq WBC \leq 100 \times 10^6/L$, $n=5$; E. $101 \times 10^6/L \leq WBC \leq 500 \times 10^6/L$, $n=17$; 红线为对应四分位数范围。* $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$ 。

图 1 不同分组 CSF 细胞收集方法收集率比较

2.2 三种收集方法对 CSF 细胞形态学影响 见图 2, 表 2。对三种收集方法制备好的玻片进行镜检, 可以观察到 Cytospin-4 和 FMMU-6 收集到的细胞完整度均较好, 而自然沉淀法更易出现细胞皱缩的情况, 不利于细胞形态的辨认。

对 36 例确诊白血病 / 淋巴瘤患者 CSF 玻片进行显微镜观片, 查找 CSF 病理性细胞, 共检出阳性 5 例 (ALL2 例, AML1 例, 淋巴瘤 2 例), 其中

$P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

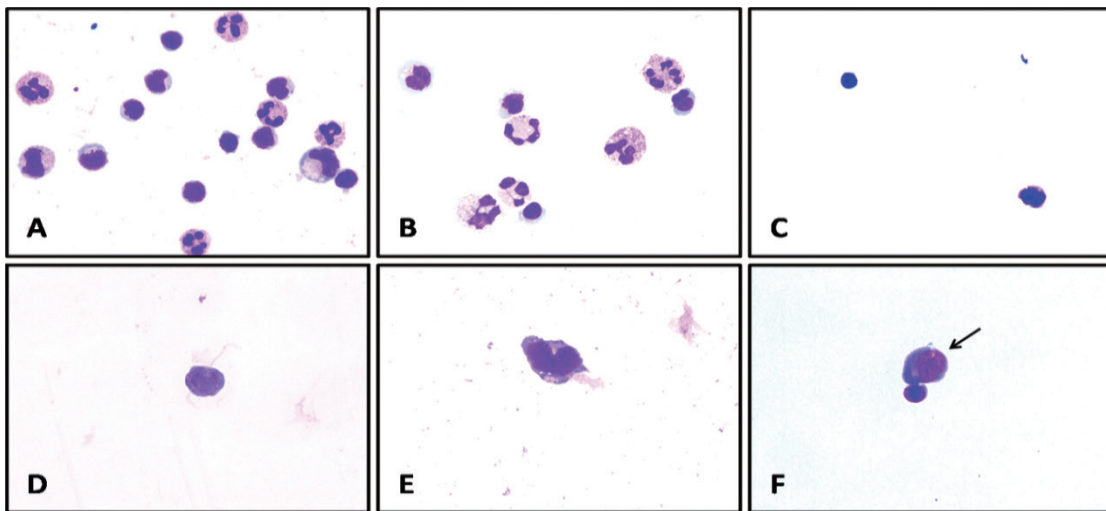
2.1 三种方法 CSF 细胞收集率比较 见表 1, 图 1。FMMU-6 与 Cytospin-4 分别与自然沉淀法进行收集率的比较, 差异具有统计学意义 (均 $P < 0.01$); 当 $WBC \leq 10 \times 10^6/L$, $11 \times 10^6/L \leq WBC \leq 50 \times 10^6/L$ 及 $51 \times 10^6/L \leq WBC \leq 100 \times 10^6/L$ 时进行比较, FMMU-6 的收集率均高于 Cytospin-4 离心沉淀法, 差异具有统计学意义 ($z=8.07, 2.51, 2.61$; $P < 0.001, 0.05, 0.01$); 但当 $101 \times 10^6/L \leq WBC \leq 500 \times 10^6/L$ 时 FMMU-6 与 Cytospin-4 离心沉淀法进行比较差异无统计学意义 ($z=1.40, P=0.91$)。

FMMU-6 的玻片检出 5 例 (13.9%), Cytospin-4 的玻片检出 3 例 (8.3%), 自然沉淀法的玻片检出 1 例 (2.8%)。

3 讨论

CSF 细胞学在中枢神经系统疾病的诊断中发挥重要作用, 尤其为中枢血液系统恶性肿瘤的诊断提供重要依据。而细胞收集效率是 CSF 细胞学检查的关键。本研究采用数字病理技术统计全片细胞

数,对目前临床使用的三种 CSF 细胞收集方法进行 比较。



A. FMMU-6 制片图; B. Cytospin-4 制片图; C. 自然沉淀法制片图; D. FMMU-6 检出 ALL 患者 CSF 阳性细胞; E. FMMU-6 检出 AML 患者 CSF 阳性细胞; F. FMMU-6 检出淋巴瘤患者 CSF 阳性细胞。图 A, B, C 均是 WBC 为 $108 \times 10^6/\text{L}$ (MGG 染色, 10×100 倍)。

图 2 三种 CSF 细胞收集法制片图

表 2

5 例 WBC 正常 CNSL/淋巴瘤患者 CSF 检查结果

序号	压力 (mmH ₂ O)	蛋白 (g/L)	葡萄糖 (mmol/L)	氯 (mmol/L)	WBC ($10^6/\text{L}$)	病理性细胞		
						自然沉淀	FMMU-6	Cytospin-4
1	225	0.24	1.07	125.8	3	阴性	阳性	阳性
2	140	0.8	4.12	123.4	0	阴性	阳性	阳性
3	178	2.02	2.61	112.1	7	阳性	阳性	阳性
4	110	-	-	-	0	阴性	阳性	阴性
5	320	0.21	2.43	113.2	0	阴性	阳性	阴性

注: CSF 压力正常值 $< 200 \text{ mmH}_2\text{O}$, 蛋白正常值 $0.15 \sim 0.45 \text{ g/L}$, 葡萄糖正常值 $2.8 \sim 4.5 \text{ mmol/L}$, 氯化物正常值 $120 \sim 130 \text{ mmol/L}$, WBC 正常值 $< 10 \times 10^6/\text{L}$ 。

数字病理扫描和分析技术的使用已越来越广泛^[12-14],其中 HALO 是美国 Indica Labs 推出的基于人工智能的数字病理图像分析平台^[15]。HALO 主要基于先进的神经网络算法,可对多种病理扫描切片进行定量研究。在切片扫描仪进行全切片扫描成像后,HALO 可通过对成像数据中的细胞进行分析,报告细胞的形态学特征及表达数据,根据标记强度对细胞进行排序,可视化的识别相应的细胞。HALO 分析软件中的 Indica Labs - Multiplex IHC v2.2.0 模块可定量每张切片目的区域的目标细胞数。目前,HALO AI 已应用于生物学、神经科学、肿瘤学等多个领域。其参数设置和操作较为简单,为缺乏图像分析经验的研究人员提供了方便。HALO 的多核并行处理技术也使其分析效率变的十分高效。

本实验基于数字病理扫描分析技术比较三种 CSF 细胞学收集方法,结果显示: Cytospin-4 和 FMMU-6 的离心沉淀法收集率均优于自然沉淀法;两种离心沉淀法中 FMMU-6 具有更好的收集效率,当 $\text{WBC} < 10 \times 10^6/\text{L}$ 时 FMMU-6 的优越性

更佳,一般情况下,很多中枢神经系统感染性疾病的患者 CSF 细胞计数常会高于 $10 \times 10^6/\text{L}$,但计数 $< 10 \times 10^6/\text{L}$ 的患者并不代表细胞学完全正常,一些肿瘤, CNSL 和 PCNSL 患者,计数可能出现 $< 10 \times 10^6/\text{L}$,甚至 $\text{WBC} < 1 \times 10^6/\text{L}$;肿瘤细胞蛋白质、核酸合成异常旺盛,胞内内容物多,质量大,理论上在离心力或渗透压改变时比正常细胞更易失去完整形态,此时能收集到形态完整足够用于分析的细胞数量对临床诊断尤为重要。另外,实验通过对 WBC 正常的确诊血液系统肿瘤患者 CSF 细胞进行收集、染色及专业人员镜检,查找 CSF 病理性细胞,结果显示 Cytospin-4 和 FMMU-6 的离心沉淀法收集到的细胞形态较自然沉淀法更好,其中, FMMU-6 检出阳性例数最多。本实验为目前唯一通过扫描分析技术提供具体 CSF 细胞收集率的比较研究,以期临床提供理论参考依据。

CSF 细胞学技术在过去的 100 年有了长足的发展,自 1954 年 Saky 运用细胞沉淀室和带孔吸水滤纸发明了细胞沉淀器,推动了该领域的发展。1966

年 WATSON 等将细胞玻片离心法引入到 CSF 的收集中。1979 年侯熙德研制出侯氏细胞离心沉淀仪,首次将 Saky 细胞沉淀室与离心沉淀原理相结合。随后 1981 年栗秀初在现有基础上继续改进,研制出栗氏离心沉淀仪。至此,细胞学收集技术一直在不断得到改良^[10-11]。近年来随着检测技术的发展,流式细胞术(flow cytometry, FCM)开始成为诊断血液系统疾病不可缺少的技术手段,相比 CSF 细胞学,它的阳性率更高,但因其对标本质量和技术要求较高,也存在一定的假阳性率,FCM 仍无法完全取代细胞学^[2,16]。目前临床上推荐采用 CSF 细胞学联合 FCM 来辅助诊断累及中枢的血液系统肿瘤。

三种 CSF 收集方法各有优缺点:常用的自然沉淀法操作简单,主要原理是使细胞自然沉淀到载玻片上,通常可借助沉淀小室和滤纸完成细胞沉降,优点是细胞不受外力影响,损伤较小,缺点是因作用时间较长,细胞可能出现皱缩现象,影响细胞形态;而离心沉淀同时借助低速离心力及改良的细胞沉淀室让 CSF 中的水分在短时间内与有形成分分离。如基于 FMMU-6 及 Cytospin-4 的离心沉淀法。利用低速离心减弱了离心力对细胞的破坏作用,加快了制片时间,改进了自然沉淀由于时间长而造成的细胞皱缩问题,同时配合改良的细胞沉淀室更好地集中标本提高收集率。其中, FMMU-6 的沉淀室继续沿用 Saky 细胞沉淀室压力可调的原理并使用带有螺纹的轻型沉淀管,从而可根据标本的细胞密度差异对玻片的受力进行调整,以减少细胞流失^[9-11],增加了细胞收集率的同时细胞的完整性也更好,缺点则是技术人员需要经过培训才能熟练掌握。而 Cytospin-4 沉淀室则采用金属玻片夹和压力板固定沉淀室,也达到了良好的收集效果^[10],能较好地满足临床需求,且实验人员无需培训可直接操作,使用较为便捷,缺点则是玻片夹不可调节,灵活性稍差,细胞极少、或蛋白高等特殊标本收集效果可能会受到影响。

本试验仍有不足之处,除了上述三种 CSF 细胞收集方法外,未验证的还有细胞离心涂片法、侯氏细胞沉淀法、孔式细胞沉淀法、微孔薄膜收集法以及液基薄层制片法等,鉴于客观条件及患者标本量的限制,没有纳入研究。本研究选取的三种方法中,基于沉淀室的自然沉淀法无需离心,细胞不受外力作用,理论上可能更利于收集血液系统恶性肿瘤细胞^[17],故进行进一步验证。其余两种方法则为临床广泛使用的离心沉淀法^[10], Cytospin-4 目前已得到国外学者的普遍认可,收集效果良好;近年来,国内学者们对脑脊液细胞收集方法的改进原理均基于低速离心力与改良的沉淀室相结合,鉴于实验条件,

本研究选取其中的 FMMU-6 离心沉淀法作为参考,希望为未来国内细胞学收集方法的进一步改进提供理论依据。

综上所述,基于数字病理技术统计细胞密度,大大提高了试验的精确性,为后续相关研究提供了可供参考的数据。本研究选取的三种收集方法各有其优劣,临床工作者可根据实际情况和检验需求进行选择,以便在有限条件下获得数量和形态均良好的制片效果,从而更好地为临床诊断服务。

参考文献:

- [1] RANSOHOFF R M, KIVISAKK P, KIDD G. Three or more routes for leukocyte migration into the central nervous system[J]. *Nature Reviews Immunology*, 2003, 3(7): 569-581.
- [2] BUCCISANO F, MAURILLO L, DEL PRINCIPE M I, et al. Prognostic and therapeutic implications of minimal residual disease detection in acute myeloid leukemia[J]. *Blood*, 2012, 119(2): 332-341.
- [3] LENK L, ALSADEQ A, SCHEWE D M. Involvement of the central nervous system in acute lymphoblastic leukemia: opinions on molecular mechanisms and clinical implications based on recent data[J]. *Cancer and Metastasis Reviews*, 2020, 39(1): 173-187.
- [4] DEAK D, GORCEA-ANDRONIC N, SAS V, et al. A narrative review of central nervous system involvement in acute leukemias[J]. *Annals of Translational Medicine*, 2021, 9(1): 68.
- [5] 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会. 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 中国成人急性淋巴细胞白血病诊断与治疗指南(2021年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2021, 42(9): 705-716.
Hematology Oncology Committee, Chinese Anti-Cancer Association, Leukemia & Lymphoma Group, Chinese Society of Hematology, Chinese Medical Association. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of adult acute lymphoblastic leukemia (2021)[J]. *Chinese Journal of Hematology*, 2021, 42(9): 705-716.
- [6] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 中国成人急性髓系白血病(非急性早幼粒细胞白血病)诊疗指南(2021年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2021, 42(8): 617-623.
Leukemia & Lymphoma Group, Chinese Society of Hematology, Chinese Medical Association. Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of adult acute myeloid leukemia (not APL)(2021)[J]. *Chinese Journal of Hematology*, 2021, 42(8): 617-623.
- [7] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会组织. 中国临床肿瘤学会(CSCO)淋巴瘤诊疗指南-2019[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2019.
Guidelines Committee of Chinese Society of Clinical Oncology. Guidelines of Chinese Society of Clinical Oncology(CSCO) Lymphoid Malignancies[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2019.
- [8] 许绍强, 周道银, 吴茅, 等. 脑脊液细胞形态学检验

- 中国专家共识(2020)[J]. 现代检验医学杂志, 2020, 35(6): 9-11, 77.
- XU Shaoqiang, ZHOU Daoyin, WU Mao, et al. Consensus of Chinese experts on cellular morphological examination of cerebrospinal fluid (2020)[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2020, 35(6): 9-11, 77.
- [9] 栗秀初. 影响脑脊液细胞玻片离心沉淀检查法质量的原因分析及其预防策略[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2018, 18(7): 467-469.
- SU Xiuchu. Analysis of reasons impairing the quality of cerebrospinal fluid cell slide centrifugal sedimentation examination method and its preventive measures[J]. Chinese Journal of Contemporary Neurology and Neurosurgery, 2018, 18(7): 467-469.
- [10] 何俊瑛, 孔繁元, 郭力. 临床脑脊液细胞学诊断[M]. 石家庄: 河北科学技术出版社, 2007.
- HE Junying, KONG Fanyuan, GUO Li. Clinical cerebrospinal fluid cytology[M]. Shijiazhuang: Hebei Science and Technology Publishing House, 2007.
- [11] 栗秀初, 孔繁元. 神经病学 - 第4卷 - 神经系统临床脑脊液细胞学[M]. 北京: 人民军医出版社, 2001.
- SU Xiuchu, KONG Fanyuan. Neurology-Volume 4-Neurologic clinical CSF cytology[M]. Beijing: People's Military Medical Publishing House, 2001.
- [12] 何文军, 李曼, 李涛, 等. 基于血细胞形态识别的自动检测系统的研发[J]. 现代检验医学杂志, 2019, 34(2): 104-108.
- HE Wenjun, LI Man, LI Tao, et al. Study on automatic detection system base on blood cell morphology recognition[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2019, 34(2): 104-108.
- [13] MARLETTA S, PANTANOWITZ L, SANTONICCO N, et al. Application of digital imaging and artificial intelligence to pathology of the placenta[J]. Pediatric and Developmental Pathology, 2023, 26(1): 5-12.
- [14] BILAL M, NIMIR M, SNEAD D, et al. Role of AI and digital pathology for colorectal immuno-oncology[J]. British Journal of Cancer, 2023, 128(1): 3-11.
- [15] ISNALDI E, RICHARD F, DE SCHEPPER M, et al. Digital analysis of distant and cancer-associated mammary adipocytes [J]. Breast, 2020, 54: 179-186.
- [16] GREWAL R K, CHETTY M, ABAYOMI E A, et al. Use of flow cytometry in the phenotypic diagnosis of hodgkin's lymphoma[J]. Cytometry. Part B, Clinical Cytometry, 2019, 96(2): 116-127.
- [17] MICESKA S, ŠKOF E, NOVAKOVIĆ S, et al. Cytopathological assessment is an accurate method for identifying immunophenotypic features and BRCA1/2 mutations of high-grade serous carcinoma from ascites[J]. Cancer Cytopathology, 2023, 131(3): 188-197.
- 收稿日期: 2023-02-13
修回日期: 2023-04-25

(上接第147页)

- [8] LEBEDEV I N, KARAMYSHEVA T V, ELISAPHENKO E A, et al. Prenatal diagnosis of small supernumerary marker chromosome 10 by Array-Based comparative genomic hybridization and microdissected chromosome sequencing[J]. Biomedicines, 2021, 9(8): 1030.
- [9] 秦爽, 罗颂平, 鞠蕊. 特纳综合征中国专家共识(2022年版)[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2022, 38(4): 424-433.
- QIN Shuang, LUO Songping, JU Rui. Chinese expert consensus on Turner syndrome (2022 edition) [J]. Chinese Journal of Practical Gynecology and Obstetrics, 2022, 38(4): 424-433.
- [10] 中华医学会内分泌学分会性腺学组. 克莱恩费尔特综合征诊断治疗的专家共识[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2021, 37(2): 94-99.
- Chinese Society of Endocrinology Gonadology Group. Expert consensus on diagnosis and therapy of klinefelter syndrome [J]. Chinese Journal of Endocrinology and Metabolism, 2021, 37(2): 94-99.
- [11] 纪媛君, 王秋明, 黄佩芝, 等. 性染色体不一致嵌合的病例报道和文献综述[J]. 中国产前诊断杂志(电子版), 2022, 14(1): 21-25, 58.
- JI Yuanjun, WANG Qiuming, HUANG Peizhi, et al. Case report and literature review of sex chromosome inconsistent chimerism [J]. Chinese Journal of Prenatal Diagnosis(Electronic Version), 2022, 14(1): 21-25, 58.
- [12] 张俊荣, 姚金含, 徐琳婕, 等. 一例AR基因变异导致完全型雄激素不敏感综合征的表型及细胞分子遗传学分析[J]. 中华医学遗传学杂志, 2022, 39(9): 1038-1042.
- ZHANG Junrong, YAO Jinhan, XU Linjie, et al. Phenotypic and cytomolecular genetic analysis of a case of complete androgen insensitivity syndrome caused by AR gene variation [J]. Chinese Journal of Medical Genetics, 2022, 39(9): 1038-1042.
- [13] 张丽洁, 袁晓华, 赵园, 等. 466例不良孕产史夫妇的细胞遗传学与临床特征分析[J]. 现代检验医学杂志, 2019, 34(6): 67-69, 108.
- ZHANG Lijie, YUAN Xiaohua, ZHAO Yuan, et al. Analysis on cytogenetics and clinical characteristics of 466 couples with the history of abnormal gestation and birth[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2019, 34(6): 67-69, 108.
- [14] TOSHIKI T H, IRONOBU O, RIKI K, et al. Microduplication of Xq24 and harts field syndrome with holoprosencephaly, ectrodactyly and clefting[J]. Am J Med Genetics, 2020, 158(10): 37-41.
- [15] 班少雯, 陈唯, 陈洁. 梧州地区2889例羊水染色体核型结果分析[J]. 医学检验与临床, 2021, 32(4): 25-29.
- BAN Shaowen, CHEN Wei, CHEN Jie. Karyotype analysis of 2889 cases of amniotic fluid in Wuzhou[J]. Medical Laboratory Science and Clinics, 2021, 32(4): 25-29.
- 收稿日期: 2022-12-13
修回日期: 2023-04-14