

• 短篇论著 •

NSCLC 癌组织中 UCP1 和 UCP3 表达及临床意义*

任王胜, 王波, 曾涛

四川绵阳四〇四医院胸外科, 四川绵阳 621000

摘要:目的 研究非小细胞肺癌(NSCLC)癌组织中解偶联蛋白 1 (UCP1)、解偶联蛋白 3 (UCP3)的表达及临床预后意义。方法 收集 2015 年 3 月至 2016 年 2 月该院诊治的 92 例 NSCLC 患者的临床资料。采用免疫组织化学检测 NSCLC 癌组织和癌旁组织中 UCP1 和 UCP3 表达。Spearman 秩相关分析 UCP1 和 UCP3 表达的相关性。统计分析 UCP1 和 UCP3 表达与临床病理特征的关系。Kaplan-Meier 生存分析 UCP1 和 UCP3 表达对 NSCLC 患者生存预后的影响。单因素及多因素 COX 分析影响 NSCLC 患者生存预后的因素。结果 UCP1、UCP3 棕黄色阳性染色主要位于细胞浆和细胞膜。NSCLC 癌组织中 UCP1 表达阳性率为 73.91%(68/92),明显高于癌旁组织中 UCP1 表达阳性率[11.96%(11/92)],差异有统计学意义($\chi^2=72.069, P<0.05$);癌组织中 UCP3 表达阳性率为 28.26%(26/92),明显低于癌旁组织中 UCP3 表达阳性率[81.52%(75/92)],差异有统计学意义($\chi^2=52.700, P<0.05$)。NSCLC 癌组织中 UCP1 与 UCP3 表达呈显著负相关($r=-0.457, P<0.05$)。不同肿瘤 TNM 分期、分化程度及淋巴结转移患者 NSCLC 癌组织中 UCP1、UCP3 表达阳性率比较差异有统计学意义($P<0.05$)。UCP1 阳性表达患者 5 年总体生存率为 35.29%(24/68),明显低于 UCP1 阴性表达患者[70.83%(17/24)],差异有统计学意义($\chi^2=5.194, P=0.003$);UCP3 阴性表达患者 5 年总体生存率为 34.85%(23/66),明显低于 UCP3 阳性表达患者[69.23%(18/26)],差异有统计学意义($\chi^2=4.897, P=0.011$)。TNM 分期Ⅲ期、淋巴结转移、UCP1 阳性表达、UCP3 阴性表达是影响 NSCLC 患者预后的独立危险因素。结论 NSCLC 癌组织中 UCP1 表达升高,而 UCP3 表达降低,两者的表达与 NSCLC 肿瘤进展有关,是提示 NSCLC 患者预后的肿瘤标志物。

关键词:非小细胞肺癌; 解偶联蛋白; 癌组织

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.05.024

文章编号:1673-4130(2023)05-0636-05

中图法分类号:R734.2

文献标志码:A

肺癌是人类最常见的恶性肿瘤,全世界每年发病达 180 万例,死亡患者高达 159 万例^[1]。肺癌分为小细胞肺癌和非小细胞肺癌(NSCLC),其中 NSCLC 最为常见,主要包括肺鳞癌、肺腺癌等。近年来随着基因分型、靶向治疗及免疫治疗的临床应用,一定程度上改善了 NSCLC 患者的生存预后,但仍有部分患者治疗后发生肿瘤复发或转移^[2]。NSCLC 的发生与吸烟、环境、职业暴露、慢性肺病及肺部感染等因素关系密切^[3]。解偶联蛋白(UCP)是一种质子转运蛋白/通道,位于线粒体内膜上,负责产生部分热量^[4]。目前已经在哺乳动物中发现了 5 种不同的 UCP,其中解偶联蛋白 1 (UCP1)主要分布在棕色脂肪组织,解偶联蛋白 3 (UCP3)主要位于肌肉组织中。UCP 具有多种功能,包括寒冷条件下机体产热、抑制活性氧形成和葡萄糖感知等^[5-6]。近年来有研究报道,UCP1、UCP3 在肾癌^[7]、乳腺癌^[8]及肺癌^[9]等恶性肿瘤中异常表达上调或下调,通过促进肿瘤细胞葡萄糖吸收、糖酵解增强和无氧葡萄糖,促进肿瘤的恶性增殖和转移。本研究通过检测 NSCLC 癌组织中 UCP1 与 UCP3 的表达,分析两者表达的临床预后意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2015 年 3 月至 2016 年 2 月本院诊治的 92 例 NSCLC 患者的临床资料。纳入标准:(1)病理诊断为 NSCLC;(2)首次诊治,无肿瘤治疗史;(3)随访资料完整,患者及家属已签署知情同意书。排除标准:(1)伴肺炎、上呼吸道感染等疾病;(2)合并其他恶性肿瘤;(3)一般状况较差,伴严重肝肾功能障碍。NSCLC 患者男 54 例,女 38 例,年龄 34~79 岁,平均(62.3±7.1)岁。NSCLC 患者按照病理类型分为腺癌 55 例、鳞癌 37 例;按照肿瘤最大径分为肿瘤最大径≤5 cm 者 57 例、肿瘤最大径>5 cm 者 35 例;按照肿瘤 TNM 分期分为 I~II 期 64 例、III 期 28 例;按照病理分级分为高中分化 49 例、低分化 43 例;按照淋巴结有无转移分为淋巴结转移 29 例、无转移 63 例。本研究经本院伦理委员会审核批准并通过。

1.2 免疫组化检测组织 UCP1、UCP3 表达 石蜡包埋癌组织及癌旁组织,切片,二甲苯脱蜡;梯度酒精水化;柠檬酸缓冲液(pH 6.0)中微波炉加热至煮沸 10 min;3%过氧化氢阻断内源性过氧化物酶;3%羊血清室温封闭 2 h;一抗 4℃过夜(UCP1、UCP3 稀释比

* 基金项目:四川省自然科学基金项目(130525)。

1 : 200, 购自 Abcam 公司, 货号 ab234430, ab10985); 二抗室温孵育 30 min; 显色液显色; 苏木素复染; 梯度酒精脱水; 中性树脂封片。200 倍镜下(日本 OlympusDM500)观察染色强度和范围, 将染色强度(0 分: 无染色、1 分: 染色浅、2 分: 染色深)与染色面积(0 分: 阳性细胞所占百分比 ≤ 25%、1 分: 阳性细胞所占百分比 > 25% ~ 50%、2 分: 阳性细胞所占百分比 > 50%)相乘得到染色评分。染色评分 < 2 分为阴性表达, 染色评分 ≥ 2 分为阳性表达^[10]。

1.3 随访 所有 NSCLC 患者自确诊之日起开始随访, 每 3 个月随访 1 次, 以门诊或电话方式进行, 随访内容为患者的生存状态等, 随访截止至 2021 年 3 月 1 日。随访终点为患者死亡或随访结束。

1.4 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件进行数据分析。符合正态分布的数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 计数资料以百分率表示, 组间比较采用 χ^2 检验。相关性采用 Spearman 秩相关分析。Kaplan-Meier 生存分析(Log-rank 检验)UCP1、UCP3 表达对生存预后的影响。单因素及多因素 COX 回归分析影响 NSCLC 患者预后的危险因素。P < 0.05 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 NSCLC 癌与癌旁组织中 UCP1、UCP3 表达 UCP1 棕黄色阳性染色主要位于细胞浆和细胞膜。NSCLC 癌组织中 UCP1 表达阳性率为 73.91% (68/92), 明显高于癌旁组织中 UCP1 表达阳性率 [11.96% (11/92)], 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 72.069, P < 0.05$); UCP3 棕黄色阳性染色主要位于细胞浆和细胞膜, 部分位于细胞核。癌组织中 UCP3 表达阳性

率为 28.26% (26/92), 明显低于癌旁组织中 UCP3 表达阳性率 [81.52% (75/92)], 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 52.700, P < 0.05$)。见图 1。

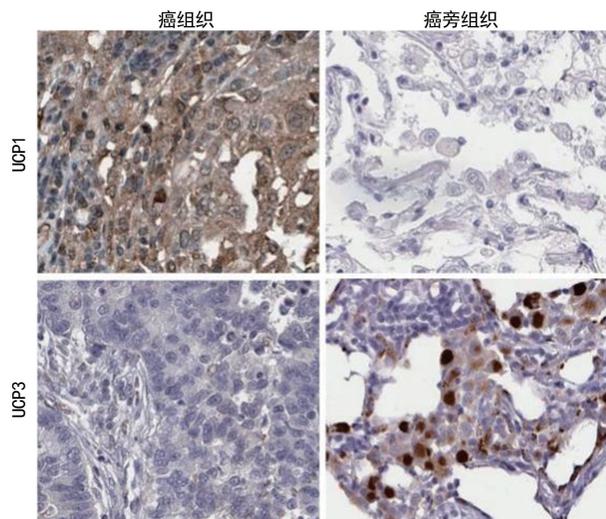


图 1 NSCLC 癌与癌旁组织中 UCP1、UCP3 表达 (×200)

2.2 NSCLC 癌组织中 UCP1、UCP3 表达的相关性 Spearman 秩相关分析结果, NSCLC 癌组织中 UCP1 与 UCP3 表达呈显著负相关 ($r = -0.457, P < 0.05$)。

2.3 NSCLC 癌组织中 UCP1、UCP3 表达与临床病理参数的关系 不同肿瘤 TNM 分期、分化程度及淋巴结转移患者 NSCLC 癌组织中 UCP1、UCP3 表达阳性率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 而不同性别、年龄、病理类型及肿瘤最大径患者癌组织中 UCP1、UCP3 表达阳性率比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 UCP1、UCP3 表达与 NSCLC 临床病理特征的关系

参数	n	UCP1			UCP3		
		阳性率[n(%)]	χ^2	P	阳性率[n(%)]	χ^2	P
年龄							
<60 岁	39	25(64.10)	3.379	0.066	14(35.90)	1.947	0.163
≥60 岁	53	43(81.13)			12(22.64)		
性别							
男性	54	43(82.69)	2.216	0.137	13(24.07)	1.130	0.288
女性	38	25(65.79)			13(34.21)		
病理类型							
腺癌	55	44(80.00)	2.628	0.105	17(30.91)	0.473	0.492
鳞癌	37	24(64.86)			9(24.32)		
病理分级							
高中分化	49	31(63.27)	6.143	0.013	19(38.78)	5.717	0.017
低分化	43	37(86.05)			7(16.28)		
肿瘤最大径							
≤5 cm	57	41(71.93)	0.306	0.580	18(31.58)	0.813	0.367
>5 cm	35	27(77.14)			8(22.86)		

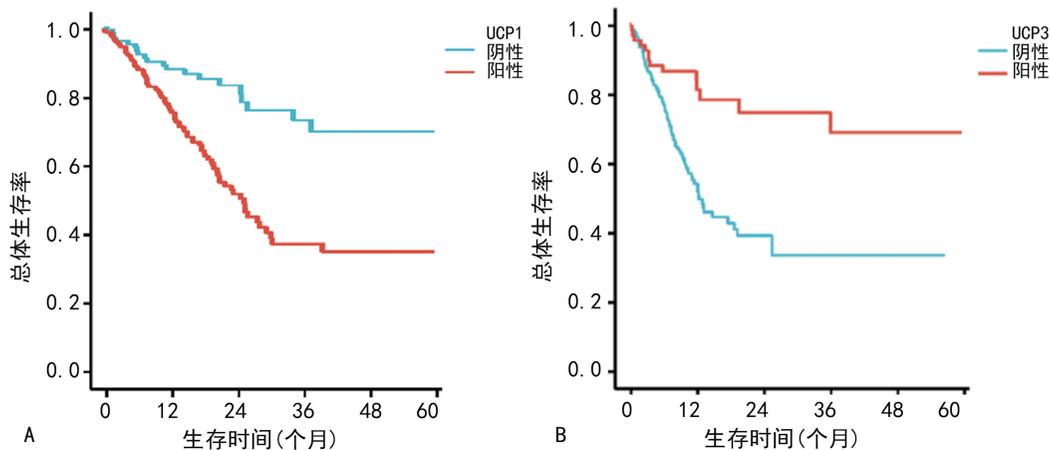
续表 1 UCP1、UCP3 表达与 NSCLC 临床病理特征的关系

参数	n	UCP1			UCP3		
		阳性率[n(%)]	χ^2	P	阳性率[n(%)]	χ^2	P
淋巴结转移							
有	29	27(93.10)	8.089	0.004	4(13.79)	4.044	0.044
无	63	41(65.08)			22(34.92)		
TNM 分期							
I~II 期	64	41(64.06)	10.582	0.001	22(34.38)	3.877	0.049
III 期	28	27(96.43)			4(14.29)		

2.4 UCP1、UCP3 表达对 NSCLC 患者生存预后影响 92 例 NSCLC 患者随访 3~60 个月, 平均(47.2±6.2)个月。随访过程中死亡 51 例, 5 年总体生存率 44.57%(41/92)。UCP1 阳性表达患者 5 年总体生存率为 35.29%(24/68), 明显低于 UCP1 阴性表达患者[70.83%(17/24)], 差异有统计学意义($\chi^2=5.194, P=0.003$); UCP3 阴性表达患者 5 年总体生存率为 34.85%(23/66), 明显低于 UCP3 阳性表达患者[69.23%(18/26)], 差异有统计学意义($\chi^2=4.897, P=0.011$)。见图 2。

2.5 单因素及多因素 COX 分析影响 NSCLC 预后的危险因素 以 NSCLC 患者的生存情况为因变量(1=死亡, 0=存活, t=生存时间), 以患者年龄(赋值:<

60 岁=0, ≥60 岁=1)、性别(赋值:男=1, 女=0)、肿瘤最大径(赋值:≤5 cm=0, >5 cm=1)、病理类型(赋值:腺癌=0, 鳞癌=1)、病理分级(赋值:高中分化=0, 低分化=1)、肿瘤 TNM 分期(赋值:I~II 期=0, III 期=1)、淋巴结转移(赋值:无=0, 有=1)、UCP1(赋值:阴性=0, 阳性=1)、UCP3(赋值:阳性=0, 阴性=1)为自变量。单因素分析结果, TNM 分期 III 期、淋巴结转移、UCP1 阳性表达、UCP3 阴性表达是影响 NSCLC 患者生存预后的因素。多因素分析结果表明 TNM 分期 III 期、淋巴结转移、UCP1 阳性表达、UCP3 阴性表达是影响 NSCLC 患者预后的危险因素。见表 2、3。



注:A 为 UCP1 表达对 NSCLC 患者生存预后影响;B 为 UCP3 表达对 NSCLC 患者生存预后影响。

图 2 UCP1、UCP3 表达对 NSCLC 患者生存预后影响

表 2 单因素 COX 分析影响 NSCLC 预后的危险因素

变量	β	SE	Wald χ^2	HR	95%CI	P
性别	0.153	0.147	1.198	0.956	0.605~1.183	0.604
年龄	0.180	0.177	1.133	1.208	0.910~1.417	0.514
肿瘤最大径	0.267	0.199	1.174	1.307	0.822~1.353	0.418
病理类型	0.278	0.214	1.819	1.335	0.936~1.547	0.397
病理分级	0.174	0.160	1.117	1.216	0.941~1.440	0.507
TNM 分期	0.563	0.187	9.198	1.756	1.205~1.983	0.003
淋巴结转移	0.728	0.194	14.289	2.078	1.684~2.187	<0.001
UCP1	0.634	0.167	15.310	2.127	1.756~2.282	<0.001
UCP3	0.703	0.212	11.032	2.004	1.506~2.364	0.001

表 3 多因素 COX 分析影响 NSCLC 预后的危险因素

变量	β	SE	Wald χ^2	HR	95%CI	P
TNM 分期	0.579	0.191	9.217	1.849	1.411~1.994	<0.001
淋巴结转移	0.714	0.173	12.189	1.870	1.380~2.102	<0.001
UCP1	0.601	0.152	7.314	1.627	1.356~1.980	0.003
UCP3	0.682	0.167	6.932	1.604	1.311~1.865	0.007

3 讨论

临床上, NSCLC 的治疗主要包括手术、放化疗、分子靶向治疗及免疫治疗等, 但对于晚期 NSCLC 患

者,免疫检查点治疗的有效率仅 20.00%^[11]。深入研究 NSCLC 的发病机制,寻找新的早期诊断、治疗及预后判断的 NSCLC 的分子标志物,具有重要临床意义。近年来,UCP 在肥胖、糖尿病、免疫学、衰老和癌症等多个医学领域进行了深入研究。由 UCP1 介导的跨线粒体内膜的质子泄露不依赖三磷酸腺苷合酶能够快速耗氧和产热^[12]。除了具有产热活性外,UCP 在控制线粒体产生活性氧方面也具有重要作用,研究表明,UCP3 的激活会减弱活性氧的产生并增强脂肪酸氧化^[13]。

UCP 在肿瘤发生发展中的作用最近成为许多研究者关注的焦点,例如,UCP1 已被证明在前列腺癌中高表达并与转移表型有关,前列腺癌细胞具有骨髓间充质干细胞特性,UCP1 作为一种独特的标记物,能够诱导成脂,促进前列腺癌进展和骨转移^[14]。本研究中,NSCLC 癌组织中 UCP1 表达显著升高,提示 UCP1 表达升高可能参与 NSCLC 的肿瘤进展。UCP1 的表达受到微小 RNA 的表达调控。研究发现,微小 RNA-494-3p 能够在转录后水平降低 UCP1 mRNA 的稳定性,抑制 UCP1 表达^[15]。而肺癌中存在微小 RNA-494-3p 表达下调的现象,因此,NSCLC 中 UCP1 的表达升高可能与微小 RNA-494-3p 的表达降低有关^[16]。此外,UCP1 表达与 NSCLC 的肿瘤分期、病理分级及淋巴结转移有关,提示 UCP1 参与促进 NSCLC 的肿瘤恶性进展。分析其机制可能是 UCP1 通过影响肿瘤的代谢有关。研究发现,UCP1 能够促进肿瘤微环境中干细胞亚群的醛脱氢酶及果糖双磷酸酶 1 的表达,促进上皮间质转换的关键转录因子 snail 的表达,促进肿瘤进展^[8]。

除 UCP1 外,UCP3 在肿瘤中也发挥重要的作用。但不同肿瘤类型中 UCP3 发挥不同的生物学功能,研究表明,在皮肤癌中 UCP3 表达下调,而在肾细胞癌中 UCP3 表达增加,并通过影响线粒体内膜电位、超氧化物的形成,改变肿瘤细胞的缺氧/复氧抗性,影响肿瘤的发生发展过程^[17-18]。本研究表明,NSCLC 癌组织中 UCP3 表达下调,目前 NSCLC 癌组织中 UCP3 表达下调的机制尚不明确。UCP3 的表达也受到微小 RNA 的调控,研究发现,微小 RNA-152 能够靶向抑制 UCP3 基因的表达,而 NSCLC 中微小 RNA-152 表达明显升高,研究者推测 UCP3 的表达下调与微小 RNA-152 的表达上调有关^[19-20]。此外,本研究中,肿瘤分期 I ~ II 期、高中分化及无淋巴结转移癌组织中 UCP3 表达阳性率较高,表明 UCP3 表达升高能影响 NSCLC 的肿瘤进展。研究发现,UCP3 通过抑制线粒体解耦联抑制促癌基因 Akt 的表达,进而发挥抑制肿瘤增殖和肿瘤发生的作用,该研究进一步阐明线粒体代谢和生长信号之间相互作用的新机制^[17]。但目前 NSCLC 中 UCP3 是否发挥抑癌基因的作用,尚存在争论。既往有学者发现,

UCP3 在肺鳞癌中的表达与糖酵解通路中的促进葡萄糖和单羧酸转运蛋白的表达有关,其可能通过促进肿瘤的无氧糖酵解过程,为癌细胞增殖及转移提供了生存优势^[9]。UCP3 可能作为 NSCLC 肿瘤发生早期阶段的重要因子,通过增强肿瘤的瓦博格效应,促进肿瘤细胞的生存,而在肿瘤晚期,UCP3 表达下调,肿瘤组织不能获得足够的营养物质及能量,引起肿瘤组织坏死^[9]。

本研究通过随访分析发现,UCP1 阳性、UCP3 阴性 NSCLC 患者生存预后较差,并且是患者不良生存预后的独立危险因素,提示检测 NSCLC 癌组织中 UCP1、UCP3 的表达有助于判断患者的临床预后,进而指导临床决策。本研究发现,NSCLC 癌组织中 UCP1 与 UCP3 表达的相关性,结果两者呈显著负相关。两者之间的关系尚不明确,推测其机制可能是两者共同参与肿瘤代谢的精细调控有关。研究表明,UCP1 诱导异质核糖核蛋白 A2/B1 的表达,促进癌细胞中葡萄糖转运蛋白和乳酸脱氢酶的表达,而 UCP3 的表达降低亦能促进葡萄糖转运蛋白的表达^[9]。因此,UCP1、UCP3 作为线粒体代谢关键调节因子,共同参与促进肿瘤的无氧糖酵解过程,促进肿瘤的发生发展。但两者之间的具体作用机制值得深入探索。

综上所述,NSCLC 癌组织中 UCP1 表达升高,而 UCP3 表达降低。两者表达呈负相关,并且与肿瘤分期和淋巴结转移有关,促进 NSCLC 肿瘤的发生发展。TNM 分期 III 期、淋巴结转移、UCP1 阳性表达、UCP3 阴性表达是影响 NSCLC 患者预后的危险因素。检测 NSCLC 中 UCP1、UCP3 的表达有助于提示 NSCLC 患者的预后,值得临床关注。

参考文献

- [1] BADE B C, DELA CRUZ C S. Lung cancer 2020: epidemiology, etiology, and prevention [J]. Clin Chest Med, 2020, 41(1): 1-24.
- [2] 路楚凡, 周亚竹, 田盼盼, 等. 非小细胞肺癌脑膜转移的精准诊疗及相关预后因素 [J]. 中国肿瘤临床, 2021, 48(22): 4-9.
- [3] NASIM F, SABATH B F, EAPEN G A. Lung cancer [J]. Med Clin North Am, 2019, 10(3): 463-473.
- [4] PRAVEDNIKOVA A E, SHEVCHENKO S Y, KERCHEV V V, et al. Association of uncoupling protein (Ucp) gene polymorphisms with cardiometabolic diseases [J]. Mol Med, 2020, 26(1): 51-60.
- [5] 陶金, 陶磊, 黄文华. 刺芒柄花素通过促进解耦联蛋白 1 (UCP1) 表达刺激棕色脂肪细胞产热 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2020, 36(3): 6-11.
- [6] 程鹏, 王大同, 张忠文, 等. UCP2 在 HT22 细胞构建的脑出血模型中的表达及意义 [J]. 中华神经医学杂志, 2021, 20(11): 7-12.
- [7] 王功成, 李雪琴, 茆飞, 等. 肾周脂肪解耦联蛋白 1 表达对

- 肾透明细胞癌患者预后的影响[J]. 中华内分泌外科杂志, 2020, 14(3): 5-9.
- [8] ZHANG F, LIU B, DENG Q, et al. UCP1 regulates ALDH-positive breast cancer stem cells through releasing the suppression of snail on FBP1[J]. Cell Biol Toxicol, 2021, 37(2): 277-291.
- [9] GIATROMANOLAKI A, BALASKA K, KALAMIDA D, et al. Thermogenic protein UCP1 and UCP3 expression in non-small cell lung cancer; relation with glycolysis and anaerobic metabolism[J]. Cancer Biol Med, 2017, 14(4): 396-404.
- [10] 赵挺祺, 李时荣, 王静媛, 等. 非小细胞肺癌中 LASS2/TMSG1 的表达及其临床意义[J]. 临床与实验病理学杂志, 2020, 36(3): 3-8.
- [11] YANG Y, YU Y, LU S. Effectiveness of PD-1/PD-L1 inhibitors in the treatment of lung cancer: brightness and challenge[J]. Sci China Life Sci, 2020, 63(10): 1499-1514.
- [12] CHOUCANI E T, KAZAK L, SPIEGELMAN B M. New advances in adaptive thermogenesis: UCP1 and beyond[J]. Cell Metab, 2019, 29(1): 27-37.
- [13] CADENAS S. Mitochondrial uncoupling, ROS generation and cardioprotection[J]. Biochim Biophys Acta Bioenerg, 2018, 1859(9): 940-950.
- [14] ZHAU H E, HE H, WANG C Y, et al. Human prostate cancer harbors the stem cell properties of bone marrow mesenchymal stem cells[J]. Clin Cancer Res, 2011, 17(8): 2159-2169.
- [15] LEMECHA M, MORINO K, IMAMURA T, et al. MiR-494-3p regulates mitochondrial biogenesis and thermogenesis through PGC1- α signalling in beige adipocytes[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 15096-15101.
- [16] LU B, LV H, YANG Z, et al. LncRNA PCAT29 up-regulates the expression of PTEN by down-regulating miR-494 in non-small-cell lung cancer to suppress tumor progression[J]. Crit Rev Eukaryot Gene Expr, 2021, 31(6): 9-15.
- [17] NOWINSKI S M, SOLMONSON A, RUNDHAUG J E, et al. Mitochondrial uncoupling links lipid catabolism to Akt inhibition and resistance to tumorigenesis[J]. Nat Commun, 2015, 27(6): 8137-8142.
- [18] BRAUN N, KLUMPP D, HENNENLOTTER J, et al. UCP-3 uncoupling protein confers hypoxia resistance to renal epithelial cells and is upregulated in renal cell carcinoma[J]. Sci Rep, 2015, 25(5): 13450-13461.
- [19] SHEN B, HAN S, WANG Y, et al. Bta-miR-152 affects intracellular triglyceride content by targeting the UCP3 gene[J]. J Anim Physiol Anim Nutr (Berl), 2019, 103(5): 1365-1373.
- [20] ZHANG H, ZHANG H, LI X, et al. LINC01089 functions as a ceRNA for miR-152-3p to inhibit non-small lung cancer progression through regulating PTEN[J]. Cancer Cell Int, 2021, 21(1): 143-149.

(收稿日期: 2022-05-18 修回日期: 2022-12-18)

(上接第 631 页)

- appearance of EDTA dependent pseudothrombocytopenia in a patient with 2019 novel coronavirus pneumonia[J]. Platelets, 2020, 31(6): 825-826.
- [32] LUNDE H E, HJELMTVEDT A N, AMUNDSEN E K. The diagnostic accuracy of Sysmex XN for identification of pseudothrombocytopenia using various thresholds for definition of platelet aggregation[J]. Int J Lab Hematol, 2022, 44(5): 854-860.
- [33] LARDINOIS B, FAVRESSE J, CHATELAIN B, et al. Pseudothrombocytopenia—a review on causes, occurrence and clinical implications[J]. J Clin Med, 2021, 10(4): 594.
- [34] DENG J, CHEN Y, ZHANG S, et al. Mindray SF-cube technology: an effective way for correcting platelet count in individuals with EDTA dependent pseudo thrombocytopenia[J]. Clin Chim Acta, 2020, 502(1): 99-101.
- [35] BAO Y, WANG J, WANG A, et al. Correction of spurious low platelet counts by optical fluorescence platelet counting of BC-6800 hematology analyzer in EDTA-dependent pseudo thrombocytopenia patients[J]. Transl Cancer Res, 2020, 9(1): 166-172.
- [36] BARTELS P C, SCHOORL M, LOMBARTS A J. Screening for EDTA-dependent deviations in platelet counts and abnormalities in platelet distribution histograms in pseudo-thrombocytopenia[J]. Scand J Clin Lab Invest, 1997, 57(7): 629-636.
- [37] TANTANATE C. Vortex mixing to alleviate pseudothrombocytopenia in a blood specimen with platelet satellitism and platelet clumps[J]. Clin Chem Lab Med, 2021, 59(5): 189-191.
- [38] LIN J, LUO Y, YAO S, et al. Discovery and correction of spurious low platelet counts due to EDTA-dependent pseudothrombocytopenia[J]. J Clin Lab Anal, 2015, 29(5): 419-426.
- [39] LIPPI G, PLEBANI M. EDTA-dependent pseudothrombocytopenia; further insights and recommendations for prevention of a clinically threatening artifact[J]. Clin Chem Lab Med, 2012, 50(8): 1281-1285.
- [40] CHAE H, KIM M, LIM J, et al. Novel method to dissociate platelet clumps in EDTA-dependent pseudothrombocytopenia based on the pathophysiological mechanism[J]. Clin Chem Lab Med, 2012, 50(8): 1387-1391.
- [41] TANTANATE C, TALABTHONG S, LAMYAI P. Kanamycin supplement for the disaggregation of platelet clumps in EDTA-dependent pseudothrombocytopenia specimens[J]. Lab Med, 2022, 53(3): 69-73.

(收稿日期: 2022-08-06 修回日期: 2022-12-30)