

支气管肺泡灌洗液肿瘤标记物检测对鉴别周围型典型孤立肺结节性质的临床意义

房 洁, 王太勇, 白东明, 郑清水, 尹丽霞

基金项目: 山东省医药卫生科技发展计划项目(编号:2015WS0465)

作者单位: 253000 山东,德州市人民医院呼吸内科(房 洁,尹丽霞),肿瘤科(王太勇),胸外科(白东明),放射科(郑清水)

作者简介: 房 洁(1978 -),女,医学硕士,副主任医师,研究方向:呼吸病学。E-mail:18606406869@163.com

通讯作者: 王太勇(1974 -),男,医学硕士,副主任医师,研究方向:肿瘤学。E-mail:360233026@qq.com

[摘要] 目的 探讨支气管肺泡灌洗液(BALF)肿瘤标记物检测对周围型典型孤立肺结节的诊断价值。

方法 纳入2015-01~2016-01周围型孤立肺结节患者156例,术后病理确诊肺癌126例(腺癌123例,鳞癌2例,小细胞肺癌1例),良性病变30例(炎性假瘤7例,错构瘤12例,血管瘤8例,炎性肉芽肿3例)。分为肺恶性结节组和良性病变组。对两组患者支气管肺泡灌洗液癌胚抗原(CEA)、细胞角质蛋白21-1片段(CYFRA21-1)、神经源性烯醇化酶(NSE)及鳞状细胞癌相关抗原(SCCA)含量进行检测及比较。结果 肺恶性结节组BALF中CEA及CYFRA21-1含量明显高于良性病变组($P < 0.05$),而NSE及SCCA含量无明显差异($P > 0.05$)。结论 BALF中CEA及CYFRA21-1对预判周围型典型孤立肺结节的性质有较高的价值,而NSE及SCCA价值有限。

[关键词] 支气管肺泡灌洗液; 癌胚抗原; 细胞角质蛋白21-1片段; 神经源性烯醇化酶; 鳞状细胞癌相关抗原; 周围型孤立肺结节

[中图分类号] R 73 [文献标识码] A [文章编号] 1674-3806(2018)10-0966-03

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2018.10.02

Clinical significance of BALF tumor marker detection in differentiating the nature of peripheral typical isolated pulmonary nodules FANG Jie, WANG Tai-yong, BAI Dong-ming, et al. Department of Respiratory Medicine, the People's Hospital of Dezhou City, Shandong 253000, China

[Abstract] **Objective** To evaluate the diagnostic value of bronchoalveolar lavage fluid(BALF) tumor marker detection in differentiating the nature of peripheral typical isolated pulmonary nodules. **Methods** 156 patients were included in this study who were pathologically diagnosed with solitary pulmonary nodules in our hospital from January 2015 to January 2016, including 126 cases of lung cancer(123 cases of adenocarcinoma, 2 cases of squamous carcinoma and 1 case of small cell lung cancer), 30 cases of benign lesions(7 cases of inflammatory pseudotumor, 12 cases of hamartoma, 8 cases of hemangioma and 3 cases of inflammatory granuloma). The contents of carcino-embryonic antigen(CEA), cytokeratin 19 fragment(CYFRA21-1), neurone specific enolase(NSE) and squamous cell carcinoma antigen(SCCA) in the BALF were detected and compared between the two groups. **Results** The contents of CEA and CYFRA21-1 in the lung cancer group were significantly higher than those in the benign group($P < 0.05$). There were no significant differences in the contents of NSE and SCCA between the two groups($P > 0.05$). **Conclusion** CEA and CYFRA21-1 in BALF have high value in diagnosing peripheral solitary pulmonary nodules, while NSE and SCCA are of limited value.

[Key words] Bronchoalveolar lavage fluid(BALF); Carcino-embryonic antigen(CEA); Cytokeratin 19 fragment(CYFRA21-1); Neurone specific enolase(NSE); Squamous cell carcinoma antigen(SCCA); Peripheral solitary pulmonary nodules

近年来,随着肺癌发病率不断升高,其已成为威胁人类健康的第一大危险因素,在我国恶性肿瘤中

已居首位^[1],其5年生存率不足20%^[2]。因大部分患者就诊时已属中、晚期,故早期发现并正确处理成

为了降低死亡率的关键。依赖于低剂量螺旋 CT 的普及,越来越多的周围型典型孤立肺结节被发现,周围型典型孤立肺结节是指结节位于肺野外周,且直径 $>8\text{ mm}$ 但 $\leq 3\text{ cm}$ 的肺部肿块^[3],针对恶性周围型孤立肺结节,手术治疗仍为当前最主要、最有效的治疗手段。因此,如何更加准确预测结节性质并指导外科治疗成为了早期肺癌治疗的关键,肺癌患者血清肿瘤标记物明显高于正常组及良性组^[4]。基于以上观点,我们考虑通过进行支气管肺泡灌洗液肿瘤标记物检测能否更加准确地预测周围型孤立型肺结节的性质,现有常用肿瘤标记物中有哪些对预测周围孤立结节性质最有价值,为了使患者得到更加正确的治疗并能更有效地利用医疗资源,故进行了以下临床研究。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择我院 2015-01 ~ 2016-01 周围型孤立肺结节患者 156 例,男 76 例,女 80 例,年龄 (59 ± 12) 岁。术后病理确诊肺癌 126 例(肺恶性结节组),男 60 例,女 66 例,年龄 (55 ± 14) 岁(腺癌 123 例,鳞癌 2 例,小细胞肺癌 1 例);良性病变 30 例(良性病变组),男 16 例,女 14 例,年龄 (60 ± 11) 岁(炎性假瘤 7 例,错构瘤 12 例,血管瘤 8 例,炎性肉芽肿 3 例)。

1.2 方法 156 例患者术前均行 64 层精准螺旋 CT 定位,明确病变所在段或亚段支气管水平。采用日本 Pentax EPS 3500 型电子支气管镜,按常规进行电子支气管镜检查,然后将电子支气管镜末端紧密楔于病变所在亚段支气管开口处,从活检口缓缓注入 $37\text{ }^\circ\text{C}$ 无菌生理盐水 $30 \sim 50\text{ ml}$ /次,总量 200 ml ,每次注液后以 $-19.95 \sim 13.3\text{ kPa}$ 负压吸引收集支气管肺泡灌洗液(BALF),要防止负压过大、过猛。回收量为 $64 \sim 96\text{ ml}$,将收集的标本过滤去除黏液,以 $3\text{ }000\text{ r/min}$ 离心 15 min ,弃上清液后,置 $-20\text{ }^\circ\text{C}$ 低温待测,保存 BALF,留存灌洗液并对其中癌胚抗原(CEA)、细胞角质蛋白 21-1 片断(CYFRA21-1)、神经源性烯醇化酶(NSE)及鳞状细胞癌相关抗原(SCCA)含量进行检测。CEA、CYFRA21-1、NSE 测定采用化学发光法,试剂由瑞士罗氏公司提供,仪器是瑞士罗氏公司提供的全自动生化免疫分析仪。SCCA 测定采用酶联免疫吸附法,试剂由深圳市新产业生物医学工程有限公司提供,仪器是郑州安图斯生物技术有限公司提供的酶标仪。所有操作均按说明书执行。

1.3 统计学方法 应用 SPSS20.0 统计软件进行数

据处理,计量资料以均数 \pm 标准差 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间比较采用成组 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

肺恶性结节组 CEA、CYFRA21-1 明显高于良性病变组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),而 NSE 及 SCCA 检测水平无显著差异 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组肿瘤标记物含量比较 $[(\bar{x} \pm s), \text{ng/ml}]$

组别	例数	CEA	CYFRA21-1	NSE	SCCA
肺恶性结节组	126	30.3 ± 11.40	86.42 ± 30.53	27.35 ± 11.53	40.26 ± 13.53
良性病变组	30	13.2 ± 6.78	51.36 ± 20.40	29.68 ± 13.75	37.36 ± 15.22
t	-	9.950	12.365	0.040	0.209
P	-	0.027	0.032	0.847	0.634

3 讨论

3.1 周围型典型孤立肺结节是指肺实质内单发的、位于肺野外周且直径 $>8\text{ mm}$ 但 $\leq 3\text{ cm}$ 的肺部肿块^[3],其早期诊断及及时治疗对于改善预后极为重要^[5],对于 I 期肺癌早期手术切除后的 5 年生存率高达 90% 以上^[6]。然而,周围型典型孤立肺结节的影像学定性诊断仍很困难,单纯根据肺部结节的影像学表现,比如毛刺征、结节大小等,预判结节的性质存在较大缺陷^[7]。所以是否存在更加准确的诊断方法预判结节性质一直是近年来研究的热点问题,血清中及 BALF 肿瘤标记物检测对肺癌的诊断价值已有大量报道^[8],但 BALF 中的肿瘤标记物检测对周围型典型肺结节的定性诊断是否同样存在较大价值的研究较少。对于周围型孤立性恶性结节首选治疗仍为外科手术切除,如何更准确地预判结节的性质,对于能否取得最佳治疗效果至关重要。

3.2 随着支气管镜技术及高分辨 CT 的发展,段及亚段支气管灌洗技术已较为成熟,为肺部肿瘤的定性诊断开辟了一条新途径^[8],由于肿瘤细胞的局部崩解,BALF 中的肿瘤标记物会产生局部的高浓度聚集。因此,BALF 中 CEA、CYFRA21-1、NSE 及 SCCA 的联合检测对肺癌的早期诊断有较好的临床价值^[9]。CEA 是一类广泛存在于癌及胚胎组织中的高分子糖蛋白,其最早作为结、直肠癌的标记性检测广泛应用于临床。近年来逐渐广泛应用于肺腺癌的临床诊断,且在小细胞肺癌和肺鳞癌患者中,其诊断价值也不容小觑^[10]。CYFRA21-1 目前被认为是一种主要用于检测肺癌的肿瘤标记物,尤其对非小细胞肺癌(NSCLC)的诊断具有重要价值^[11]。CYK-19 广泛分布在正常组织表面,在恶性上皮细胞中,蛋白酶被激活,从而加速了细胞溶解,使得大量细胞角蛋白片段 CYK-19 释放,其可溶性片段可与两株单克隆抗体

KS19.1 和 BM19.21 特异性结合,故被称为 CYFRA21-1。CYFRA21-1 分子量约 30 000 Da, 恶性肺癌组织中 CYFRA21-1 含量丰富, 尤其于非小细胞肺癌中存在高度表达。已有大量研究报道, 肺癌组 BALF 中的 CYFRA21-1 水平显著高于肺良性疾病组及健康对照组^[12]。NSE 广泛存在于神经组织, 是神经元和神经内分泌细胞所特有的一种酸性蛋白酶, 对小细胞肺癌有极高的诊断价值(70% 升高)^[12]。SCCA 是一种广泛存在于肺鳞状细胞癌中的糖蛋白, 最早用于诊断鳞癌。血清鳞状上皮细胞癌抗原增高, 其浓度随病情加重而增高, 对肺鳞癌具有较高的诊断价值。肺鳞癌患者 BALF 中的 CYFRA21-1 水平显著高于肺良性疾病组^[11]。绝大多数恶性周围型孤立肺结节为腺癌, 鳞癌及小细胞肺癌极为少见。故本文作者考虑对周围型孤立肺结节患者的定性诊断 NSE 及 SCCA 检测是否并无明显价值, 或者说其价值低于 CEA 及 CYFRA21-1。本研究证明在周围型孤立肺结节的诊断中, 支气管灌洗液 CEA 及 CYFRA21-1 检测具有较高价值, 而 NSE 及 SCCA 并无明显诊断意义。

综上所述, 支气管肺泡灌洗液 CEA、CYFRA21-1 检测对周围型孤立肺结节定性诊断有较高临床价值, 而 NSE 及 SCCA 检测诊断价值不大, 以此可以有效节省医疗资源减轻患者负担, 并更加准确地预判周围孤立结节的性质从而指导进一步治疗。

参考文献

1 Pécuchet N, Zonta E, Didelot A, et al. Base-position error rate analysis of next-generation sequencing applied to circulating tumor DNA in

non-small cell lung cancer: A prospective study [J]. PLoS Med, 2016, 13(12): e1002199.

2 Zeng H, Zheng R, Guo Y, et al. Cancer survival in China, 2003 – 2005: a population-based study [J]. Int J Cancer, 2015, 136(8): 1921 – 1930.

3 刘明, 姜格宇. 孤立性肺结节的良恶性鉴别及处理策略 [J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2014, 21(1): 102 – 106.

4 贺望娇. 联合检测血清肿瘤标志物对肺癌的诊断价值 [J]. 中国临床新医学, 2012, 5(11): 1031 – 1033.

5 Midhun DE, Swensen SJ, Jett JR. Approach to the solitary pulmonary nodule [J]. Mayo Clin Proc, 1993, 68(4): 378 – 385.

6 Katharina M, Eekhardt G. The challenge of the solitary pulmonary nodule: diagnostic assessment with multislice spiral CT [J]. Clin Imaging, 2003, 27(3): 156 – 161.

7 Gould MK, Donington J, Lynch WR, et al. Evaluation of individuals with pulmonary nodules: when is it lung cancer? Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines [J]. Chest, 2013, 143(5 Supple): e93S – e120S.

8 丁娜, 李树花. 支气管肺泡灌洗液肿瘤标志物检测对肺癌诊断的价值 [J]. 天津医药, 2007, 35(1): 30 – 32.

9 王永, 韩淑艳, 陆莉. 支气管肺泡灌洗液和血清中肿瘤标志物检测在肺癌诊断中的价值 [J]. 广东医学, 2012, 33(6): 805 – 808.

10 吴广平, 巴静, 王恩华, 等. 检测胸水中 CEA、CA125、CA153 及 CA199 对肺癌的诊断价值 [J]. 中国肺癌杂志, 2004, 7(1): 35 – 37.

11 李自生, 王永生, 秦文燕, 等. 血清 CEA、CYFRA21-1、NSE、CA724 联合检测对肺癌的诊断价值 [J]. 蚌埠医学院学报, 2014, 39(4): 535 – 537.

12 林称意. 肺泡灌洗液和血清中肿瘤标志物检测在肺癌诊断中的价值 [J]. 临床肺科杂志, 2014, 19(4): 712 – 714.

[收稿日期 2018-05-16][本文编辑 刘京虹]

《中国临床新医学》杂志作者在线投稿操作说明

操作步骤如下:

- 1 在浏览器中输入 www.zglcxyzz.com; 或通过浏览器搜索“中国临床新医学”, 点击具有“官网”认证标识的《中国临床新医学》官方网站, 进入主页的“作者在线投稿”。
 - 2 进行网站注册, 申请成为《中国临床新医学》杂志的作者(新用户请牢记注册邮箱账号和密码, 忘记密码时可通过填写的邮箱索取密码)。
 - 3 进入投稿系统, 点击菜单栏中的【提交新稿】, 按照投稿要求填写完善相关内容。
 - 4 点击“完成”, 投稿成功。
 - 5 投稿成功后, 系统会自动将相关投稿信息回复至作者所注册邮箱, 作者根据相关提示尽快完成后续的相关内容和步骤。
 - 6 作者投稿后可在系统中进行稿件处理状态查询、与编辑部编辑在线沟通及稿件退修的修改补充等。
- 本刊除在线投稿外, 仍继续接收电子邮箱投稿, E-mail: zglcxyzz@163.com。