

## 改良胸膜活检术联合生物标志物等对不明原因胸腔积液的诊断价值

徐远久<sup>1</sup>, 鲁小龙<sup>1</sup>, 何佳虹<sup>2</sup>

(四川省广安市人民医院:1. 检验科;2. 胸外科 638000)

**[摘要]** **目的** 探讨改良胸膜活检术联合生物标志物、细胞学检查在不明原因胸腔积液中的诊断价值。**方法** 对 216 例胸腔积液患者的临床资料进行回顾性分析,其中结核性胸腔积液(结核组)106 例,恶性胸腔积液 110 例(恶性组)。所有患者均行改良胸膜活检术检查,胸腔积液细胞学检查,胸腔积液腺苷脱氨酶(ADA)、癌胚抗原(CEA)及乳酸脱氢酶(LDH)检测以及血 CEA 检测。统计胸膜活检术的确诊率,比较两组胸腔积液的 ADA、CEA、LDH 以及血 CEA、胸腔积液 CEA/血 CEA 水平。**结果** 216 例患者共进行了 241 次胸膜活检穿刺,首次穿刺取材成功率 94.9%(205/216),首次穿刺成功的胸膜活检材料病理结果有诊断价值的占 58.8%(127/216),总确诊率 65.3%(141/216),不良反应发生率为 5.8%(14/241)。结核组细胞学检查肿瘤细胞阳性 0 例,恶性组细胞学检查肿瘤细胞阳性率 54.5%(60/110);恶性组中胸腔积液 CEA、LDH、血 CEA 及胸腔积液 CEA/血 CEA 水平及阳性率均显著高于结核组,而胸腔积液 ADA 水平以及阳性率显著低于结核组,差异均有统计学意义( $P < 0.01$ )。**结论** 改良胸膜活检术、胸腔积液细胞学、胸腔积液生物标志物在单独辅助诊断胸腔积液时均具有一定的局限性,临床上可联合多种指标明确胸腔积液病因,指导治疗。

**[关键词]** 胸腔积液;活组织检查,针吸;生物标志物;细胞学检查

**[中图分类号]** R446

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2017)25-3515-03

## Diagnostic value of improved pleural biopsy combined with biomarker in pleural effusion of unknown origin

Xu Yuanjiu<sup>1</sup>, Lu Xiaolong<sup>1</sup>, He Jiahong<sup>2</sup>

(1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Thoracic Surgery, Guang'an Municipal People's Hospital, Guang'an, Sichuan 638000, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the diagnostic value of improved pleural biopsy combined with biomarker and cytology detection in pleural effusion of unknown origin. **Methods** The clinical data in 216 cases of pleural effusion were respectively analyzed including 106 cases of tuberculous pleural effusion(tuberculosis group) and 110 cases of malignant pleural effusion(malignant group). All cases were performed the improved pleural biopsy, cytology examination and detection of pleural effusion ADA, CEA and LDH, and serum CEA. The pleural biopsy diagnosis rate was performed the statistics, and pleural effusion ADA, CEA and LDH, serum CEA, and pleural effusion CEA/ serum CEA were compared between the two groups. **Results** Among 216 cases, 241 times of pleural biopsy puncture were conducted, the first time puncture success rate was 94.9%(205/216). Having the diagnostic value among pathological results of pleural biopsy materials in first puncture success accounted for 58.8%(127/216), and the overall diagnosis rate was 65.3%(141/216). The incidence rate of adverse reactions was 5.8%(14/241). In the tuberculosis group, no case showed cytology tumor cell positive, while the cytology tumor cell positive rate in the malignant group was 54.5%(60/110); pleural effusion CEA and LDH, serum CEA and pleural effusion CEA / serum CEA levels and positive rates in the malignant group were significantly higher than those in the tuberculosis group, while the pleural effusion ADA level and positive rate were significantly lower than those in the tuberculosis group the difference was statistically significant( $P < 0.01$ ). **Conclusion** Improved pleural biopsy, pleural effusion cytology, pleural effusion biomarkers have a certain limitation in alone auxiliary diagnosis of pleural effusion. The various indicators can be combined to determine the etiology of pleural effusion in clinic for guiding treatment.

**[Key words]** pleural effusion; biopsy, needle; biomarkers; cytology

胸腔积液临床较常见,胸膜、胸膜腔的结构、生物功能异常均会导致胸腔积液。胸膜疾病病因复杂,可能是原发病,也可能继发于其他疾病,或者是全身疾病的一部分。目前对良恶性胸腔积液的鉴别诊断缺乏特异性的指标。对胸腔积液进行脱落细胞学检查,检测胸腔积液中乳酸脱氢酶(lactic dehydrogenase, LDH)、腺苷脱氨酶(adenosine deaminase, ADA)、癌胚抗原(carcino embryonic antigen, CEA)等水平,对良恶性胸腔积液的鉴别诊断具有重要的临床意义<sup>[1-2]</sup>。本院采用改良胸膜活检术联合细胞学检查、生物标志物检查,用于良恶性胸腔积

液的鉴别,取得了较好的效果,现将结果报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 对 2013 年 1 月至 2015 年 5 月在本院治疗的 216 例胸腔积液的患者临床资料进行回顾性分析。其中男 132 例,女 84 例,年龄 13~78 岁,平均(47.1±10.6)岁。胸腔积液深度超过 3 cm,左侧 85 例,右侧 112 例,双侧 19 例。纳入标准:胸腔积液诊断明确,常规检查不能明确诊断,临床资料完整。排除标准:不能配合的患者,有精神病史的患者,出血倾向、凝血障碍的患者,不能耐受穿刺手术者,胸腔有感染者,穿

表 1 两组各项生化指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别  | n   | 胸腔积液<br>ADA(U/L) | 胸腔积液<br>CEA( $\mu\text{g/L}$ ) | 胸腔积液<br>LDH(U/L)  | 血 CEA<br>( $\mu\text{g/L}$ ) | 胸腔积液<br>CEA/血 CEA |
|-----|-----|------------------|--------------------------------|-------------------|------------------------------|-------------------|
| 恶性组 | 110 | 14.2 $\pm$ 3.6   | 581.5 $\pm$ 124.7              | 493.9 $\pm$ 137.4 | 56.1 $\pm$ 13.6              | 31.8 $\pm$ 7.4    |
| 结核组 | 106 | 50.8 $\pm$ 11.6  | 1.6 $\pm$ 0.5                  | 403.2 $\pm$ 101.6 | 2.3 $\pm$ 0.7                | 0.9 $\pm$ 0.3     |
| t   |     | -30.865          | 47.874                         | 5.500             | 40.673                       | 42.954            |
| P   |     | <0.01            | <0.01                          | <0.01             | <0.01                        | <0.01             |

刺局部皮肤感染者。最后确诊结核性胸腔积液(结核组)106例,恶性胸腔积液(恶性组)110例,其中腺癌91例,胸膜恶性间皮瘤11例,鳞癌及小细胞癌各3例,鼻咽癌胸膜转移及乳腺癌胸膜转移各1例。

## 1.2 方法

**1.2.1 胸膜穿刺** 选择穿刺点,局部消毒、铺巾、利多卡因局部麻醉,穿刺,采集胸腔积液,留取标本进行检测。取出的胸腔积液立即送检,不能及时送检的,置于2~8℃冰箱保存;胸腔积液的细胞沉积较多,应先送检细胞学;含较多纤维蛋白的标本可加入抗凝剂预防凝块。

**1.2.2 胸腔积液细胞学检查** 200~250 mL胸腔积液标本自然沉淀20 min,制片。倒掉上层液体,留沉淀物;加PBS液重悬,加入离心管,1500~2000 r/min离心5 min;弃上清液,加PBS重悬,吸出少量悬浮液,滴在载玻片上,涂片,自然干燥,固定,染色。涂片时注意不要推得太薄或者太厚。细胞学结果判断:发现肿瘤细胞即判断为恶性胸腔积液。

**1.2.3 胸腔积液 ADA、CEA 及 LDH 检测** 胸腔积液标本2000 r/min离心5 min,取上清液,-70℃保存待测。ADA及LDH采用生化分析仪检测,CEA采用全自动免疫分析仪检测,严格按照说明书操作。结果判断:胸腔积液 ADA>45 U/L、CEA>20  $\mu\text{g/L}$ 判定为阳性。

**1.2.4 改良胸膜活检术** (1)签订知情同意书,术前完善检查,准备需要器具以及应急药物;(2)根据检查结果、胸腔穿刺位置,在胸腔积液多的部位,胸膜厚的部位采用改良的Abrams针穿刺,局部消毒,铺巾,利多卡因麻醉,标记穿刺点及穿刺深度。穿刺成功后,拔出针芯有胸腔积液流出,说明已经在胸腔,插入切割针,取胸膜,取得足够标本,固定,送病理学检查;(3)取出的材料固定后脱水,透明处理,透蜡,石蜡包埋,切片,制作载玻片,40℃温箱烘干,脱蜡,脱二甲苯,苏木精-伊红染色,透明处理,封固,病理检查。

**1.2.5 外周血 CEA 检测** 采集胸膜活检当天的晨起空腹外周血,采用全自动分析仪以及配套试剂检测CEA,所有操作按照说明书进行。血CEA超过5  $\mu\text{g/L}$ 、胸腔积液CEA/血CEA超过1判定为阳性。

**1.3 统计学处理** 采用SPSS13.0统计学软件对数据进行分析,计数资料用百分率表示,采用 $\chi^2$ 检验,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用t检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 胸膜活检病理结果** 216例患者共进行了241次胸膜活检穿刺,首次穿刺取材成功率94.9%(205/216),11例患者穿刺标本中未见胸膜组织。首次穿刺成功的胸膜活检病理显示有诊断价值的占58.8%(127/216),其余89份取材不理想或者非特异性炎症,无病因诊断价值。第一次未成功取材的患者继续行胸膜活检,患者最多共进行3次胸膜活检。最后经病理

结果确诊结核性胸膜炎69例,恶性肿瘤72例,总确诊率65.3%(141/216)。

**2.2 细胞学检查肿瘤细胞阳性结果** 结核组细胞学检查肿瘤细胞阳性率为0,恶性组细胞学检查肿瘤细胞阳性率为54.5%(60/110),差异有统计学意义( $\chi^2 = 77.360, P < 0.01$ );恶性组中91例腺癌的细胞学检查肿瘤细胞阳性率59.3%(54/91);2例鳞癌的细胞学检查肿瘤细胞阳性率50.0%(1/2);3例小细胞癌的细胞学检查肿瘤细胞阳性率33.3%(1/3);11例恶性间皮瘤的细胞学检查肿瘤细胞阳性率18.2%(2/11);鼻咽癌胸膜转移及乳腺癌胸膜转移的细胞学检查肿瘤细胞阳性率均为100%。

**2.3 两组胸腔积液 ADA、CEA、LDH 以及血 CEA、胸腔积液 CEA/血 CEA 比较** 恶性组胸腔积液CEA、胸腔积液LDH、血CEA以及胸腔积液CEA/血CEA显著高于结核组,而胸腔积液ADA水平显著低于结核组,差异均有统计学意义( $P < 0.01$ ),见表1。

**2.4 两组胸腔积液 ADA、CEA、血 CEA 及胸腔积液 CEA/血 CEA 阳性情况比较** 恶性组血CEA、胸腔积液CEA/血CEA、胸腔积液CEA的阳性率显著高于结核组,而胸腔积液ADA阳性率显著低于结核组,差异均有统计学意义( $P < 0.01$ ),见表2。

表 2 两组胸腔积液 ADA、CEA、血 CEA 及胸腔积液 CEA/血 CEA 阳性情况比较[n(%)]

| 组别       | n   | 血 CEA    | 胸腔积液<br>ADA | 胸腔积液 CEA/<br>血 CEA | 胸腔积液<br>CEA |
|----------|-----|----------|-------------|--------------------|-------------|
| 恶性组      | 110 | 29(26.4) | 0(0)        | 56(50.9)           | 38(34.5)    |
| 结核组      | 106 | 1(0.9)   | 53(50.0)    | 6(5.7)             | 0(0)        |
| $\chi^2$ |     | 27.079   | 70.208      | 51.819             | 41.231      |
| P        |     | <0.01    | <0.01       | <0.01              | <0.01       |

**2.5 改良胸膜活检术并发症** 共进行241次胸膜活检,共有14例次发生不良反应,发生率5.8%;分别为气胸5次,其中1例患者肺压缩严重,需要胸腔闭式引流治疗,3d后恢复,其余给予保守治疗或者胸腔穿刺抽气治疗后恢复;1例患者发生出血,出血量少,未进行特殊治疗;8例患者发生胸膜反应,立即停止手术操作,吸氧、卧床休息后缓解。

## 3 讨论

胸腔积液与肺部疾病、全身疾病、胸膜本身疾病有关,病因复杂,多样,治疗方法以及预后具有较大的差异。我国的胸腔积液病因主要是恶性肿瘤以及结核。目前的诊断还缺乏特异性,及时明确诊断还有些困难。目前的常规检查,大约有20%的胸腔积液不能明确诊断。胸膜活检是目前的常规诊断方法,

可取得有确诊意义的组织标本。但是对于不愿意进行胸膜活检或者有胸膜活检禁忌证的患者,胸腔积液生物标志物检测、胸腔积液脱落细胞学检查是辅助诊断的重要方法。

ADA 是一种与机体细胞免疫活性有重要关系的核酸代谢酶,作用是催化水解腺苷生成肌苷和氨<sup>[3-4]</sup>。ADA 广泛存在于各种组织中,以盲肠、小肠、黏膜、脾脏、胸腺中的含量最高,肝脏、肺脏、肾脏、心脏、骨骼肌、神经组织等含量较低,肝脏含量大约是小肠的 7%~10%。测定血液、体液中的 ADA 及其同工酶水平对某些疾病的诊断、鉴别诊断、治疗以及免疫功能的研究具有重要的意义,也越来越受到临床的重视<sup>[5-6]</sup>。既往研究显示,ADA 对诊断结核渗出液的特异性、敏感性明显优于活检和细菌学检查等。结核性胸、腹腔积液 ADA 活性显著增高,癌性胸、腹腔积液不增高,而血中 ADA 活性二者并没有显著差异<sup>[7-8]</sup>。本研究中,结核组患者胸腔积液中 ADA 水平显著高于恶性组患者( $P<0.01$ ),与既往的研究结果一致,其可以作为鉴别结核性胸腔积液及恶性胸腔积液的辅助诊断。

LDH 是由酶蛋白和辅酶 I 组成,二者单独存在时,无催化活性,必须共同存在组成酶才起作用<sup>[9-10]</sup>。LDH 在代谢调节中发挥重要的作用,其广泛存在于人体的各组织中,以肝脏、肾脏、心肌、骨骼肌、胰腺、肺脏中的含量最多。LDH 常常用于心肌梗死、肝脏疾病以及某些恶性肿瘤的辅助诊断<sup>[11-12]</sup>。在本研究中,结核组及恶性组胸腔积液中 LDH 均升高,但恶性组升高更明显[(493.9±137.4)U/L vs. (403.2±101.6)U/L],差异有统计学意义( $P<0.01$ )。

CEA 能够反映多种肿瘤存在,可用于大肠癌、乳腺癌、肺癌的疗效判断,病情发作监测,预后评估,但其特异性不强,灵敏度不高,对肿瘤早期诊断作用不明显。CEA 主要分布在人体内胚叶起源的消化系统癌及健康胚胎的消化道组织内,少量分布在健康人的血清中,可反映人体多种肿瘤<sup>[13-14]</sup>。CEA 升高常见于大肠癌、胰腺癌、胃癌、小细胞肺癌、乳腺癌、甲状腺髓样癌等。但是吸烟、妊娠、心血管疾病、糖尿病、非特异性结肠炎等,有 15%~53% 的患者血清 CEA 也会升高,所以 CEA 不是恶性肿瘤的特异性指标,主要起辅助诊断的作用。CEA 不容易进入血液循环,恶性胸腔积液中 CEA 水平升高要比血清更早,也更显著,联合其他肿瘤标志物,可提高恶性肿瘤诊断的阳性率以及特异性。在本研究中,恶性组胸腔积液 CEA 水平[(581.5±124.7)μg/L]显著高于结核组[(1.6±0.5)μg/L],且胸腔积液 CEA/血 CEA 也明显升高,差异均有统计学意义( $P<0.01$ )。说明 CEA 对鉴别恶性胸腔积液及结核性胸腔积液具有一定的临床意义。

本研究采用改良胸膜活检术用于胸腔积液的诊断。经过改良的取材针减少了对切割组织的挤压,有利于保持病变结构的清晰,在操作过程中不易触及肺脏,减少了操作过程中的并发症<sup>[15]</sup>。操作上进针角度与胸膜呈 30°,可多点多次取材,保证最大限度切割足够的组织标本,提高准确率。本研究中,首次穿刺取材成功成功率 94.9%,首次穿刺成功的胸膜活检材料病理结果显示有诊断价值的 127 份,占 58.8%,经过 2 次或者 3 次穿刺后,所有患者均获得有诊断意义的材料。本研究中,穿刺 241 次的不良反应发生率仅为 5.8%。

全身疾病均会引起胸膜病变,导致胸腔积液发生,而胸膜活检可明确诊断,尤其是对于临床少见疾病,最后还是需要经胸膜活检明确诊断。改良胸膜活检技术创伤小、相对安全、成

功率高,结合胸腔积液生物标志物、细胞学检测,对提高胸腔积液的病因诊断具有较好的效果。

## 参考文献

- [1] 鄢洁,李多,熊彬. 检测降钙素原在鉴别类肺炎性胸腔积液与结核性胸腔积液中的作用[J]. 中国现代医药杂志, 2015,17(8):21-23.
- [2] 褚丹,张庆宪,焦鹏飞,等. 联合检测降钙素原与癌胚抗原在胸腔积液中的诊断价值[J]. 中国实用医刊, 2014,41(10):34-36.
- [3] 董维维,李润浦,王晓洁,等. 腺苷脱氨酶对结核性胸腔积液的诊断价值[J]. 中国基层医药, 2015,22(14):2129-2131.
- [4] 邵俊国,叶迎宾,黄秀香,等. 结核性胸膜炎患者腺苷脱氨酶与总蛋白、乳酸脱氢酶及其比值的相关性分析[J]. 标记免疫分析与临床, 2015,22(4):317-319.
- [5] 刘培香,许益民. 检测胸腔积液 ADA、TP、LDH、ALP 对结核性胸膜炎的诊断价值[J]. 实用预防医学, 2011,18(7):1344-1345.
- [6] 胡锦涛,彭德虎,梁小朋,等. 腺苷脱氨酶诊断结核性胸膜炎的影响因素探讨[J]. 中国防痨杂志, 2015,37(6):641-644.
- [7] 张静思,伍燕. 胸腔积液腺苷脱氨酶联合淋巴细胞检测对结核性与恶性胸腔积液的鉴别诊断价值[J]. 海南医学, 2015,26(18):2794-2795.
- [8] 何丽美,赵子文. 联合检测 ADA、CEA 和 CYFRA21-1 对鉴别结核性和恶性胸腔积液的诊断价值[J]. 热带医学杂志, 2015,15(7):914-916.
- [9] 李多孚,陈郁琳,夏雨. 胸腔积液 ADA、LDH 诊断结核性胸膜炎的临床效能评价[J]. 检验医学, 2015,30(10):987-990.
- [10] 武栋,叶迎宾,黄秀香,等. 胸腔积液和血清中的腺苷脱氨酶、乳酸脱氢酶水平及其比值在结核性胸膜炎诊断中的价值[J]. 安徽医药, 2015,19(3):483-486.
- [11] 张倩云. 胸腔积液腺苷脱氨酶乳酸脱氢酶癌胚抗原对结核性胸膜炎和癌性胸腔积液的鉴别诊断价值探讨[J]. 河北医学, 2015,21(4):576-578.
- [12] 王冰冰,高明,张立,等. 胸腔积液 GLU、LDH、ADA 等指标在结核性胸膜炎治疗中的作用[J]. 吉林医学, 2014,35(28):6221-6222.
- [13] 杨铮雯,邵润霞. 胸腔积液和血清 CEA、CYFRA21-1、NSE、SCC-Ag 测定对肺癌的诊断价值[J]. 实用医学杂志, 2015,31(20):3334-3337.
- [14] 李智慧,吴志伟,刘红. 胸腔积液 ADA、CEA 在胸腔积液疾病中的诊断意义[J]. 中国实用医刊, 2014,41(12):90-91.
- [15] 方泽葵,于化鹏,邓火金,等. 改良胸膜活检术在胸腔积液病因诊断中的应用价值[J]. 中国现代医学杂志, 2011,21(29):3694-3697.