

· 论 著 ·

# 胸腔积液脱落细胞与肿瘤标志物联合检查的临床价值

于瑞珍<sup>1</sup>, 于国厚<sup>1</sup>, 徐传胜<sup>2</sup>

(1. 山东省临沂市肿瘤医院, 山东临沂 276001; 2. 临沂大学理学院, 山东临沂 276000)

**摘要:**目的 探讨脱落细胞学与肿瘤标志物癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 19-9(CA19-9)、细胞角蛋白片段 21-1(CYFRA21-1)、糖类抗原 125(CA125)联合检查对胸腔积液鉴别诊断的临床价值。方法 将 216 例胸腔积液患者依据明确诊断分为恶性组 196 例, 良性组 20 例。除常规脱落细胞学检查外, 采用电化学免疫发光技术检测胸腔积液中 CEA、CA19-9、CYFRA21-1、CA125 等肿瘤标志物水平, 并进行统计学分析。结果 恶性组脱落细胞学检查阳性率 82.7%, 其中腺癌占 87.7%。恶性组肿瘤标志物显著高于良性组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 灵敏度分别为: CEA 52.0%、CA19-9 48.5%、CYFRA21-1 33.2%、CA125 41.9%、四项肿瘤标志物 74.5%。脱落细胞学与肿瘤标志物联合检查灵敏度 96.4%、特异度 80%、准确度 96.8%。结论 脱落细胞是确诊恶性胸腔积液的最好方法, 肿瘤标志物则是较好的辅助诊断依据, 脱落细胞与肿瘤标志物联合检查可提高良恶性胸腔积液鉴别诊断的灵敏度和准确度。

**关键词:**脱落细胞学; 肿瘤标志物; 胸腔积液

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.16.053

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2015)16-2414-03

## The Clinical Value of Combined Detection of Pleural Effusion Cytology and tumor markers

Yu Ruizhen<sup>1</sup>, Yu Guohou<sup>1</sup>, Xu Chuansheng<sup>2</sup>

(1. Linyi Tumor Hospital Shandong Province, Linyi, Shandong 276001, China;

2. College of Science, Linyi University, Linyi, Shandong 276000, China)

**Abstract:** **Objective** The paper discussed the clinical value of differential diagnosis of pleural effusion by combined examination of exfoliative cytology and tumor markers, such as Carcinoembryonic-antigen(CEA), Carbohydrate-antigen19-9 (CA19-9), Cytokerantin-19-fragment 21-1 (CYFRA21-1) and carbohydrate antigen 125 (CA125). **Methods** A total of 216 patients with pleural effusion were divided into malignant group containing 196 patients and benign group consisting of remaining patients. Aside from the conventional exfoliative cytology examination, by electrochemical luminescence immunoassay technology, the contents of tumor markers of CEA, CA19-9, CYFRA21-1, CA125 in the pleural effusion were measured. Finally, the data were statistically analyzed. **Results** In malignant group, the positive rate of exfoliative cytologic examination was 82.7%, in which adenocarcinoma accounted for 87.7%. The tumor markers in malignant group was significantly higher than that of benign group. The difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). The sensitivity of CEA is 52.0%, CA19-9 48.5%, CA125 41.9%, and the four tumor markers is 74.5%, respectively. For the combined examination of exfoliative cytology and tumor marker, the sensitivity is 96.4%, and specificity is 80%, accuracy is 96.8%. **Conclusion** The exfoliative cytologic examination is one of the best ways to diagnose malignant pleural effusion. The tumor marker detection is a useful auxiliary method for correct diagnosis and treatment. The sensitivity and accuracy of the diagnosis of benign and malignant pleural effusion can be improved by the exfoliative cytologic examination combined with tumor marker detection.

**Key words:** exfoliative cytology; tumor marker; pleural effusion

胸腔积液是一种常见的临床表现, 以结核和恶性肿瘤引起的胸腔积液最为常见。因良恶性胸腔积液的治疗及预后相差较大, 故对于鉴别诊断胸腔积液的良恶性尤为重要。脱落细胞学检查被临床作为诊断恶性胸腔积液的金标准, 其检查特异度高, 但灵敏度偏低。为探讨胸腔积液诊断及鉴别诊断的灵敏度, 及时为临床治疗提供可靠依据, 本文将胸腔积液脱落细胞与肿瘤标志物 CEA、CA19-9、CYFRA21-1、CA125 联合起来同时进行检查。现报道如下。

### 1 材料与方 法

**1.1 材料** 收集临沂市肿瘤医院 2013 年 1 月至 2014 年 12 月间住院胸腔积液患者共 216 例, 均经影像学检查提示病灶, 行纤维支气管镜刷检、胸腔积液细胞病理学、肺穿刺及实验室等相关检查方法明确诊断。恶性组患者 196 例, 其中男 131 例, 年龄 32~85 岁, 平均 56.5 岁; 女 65 例, 年龄 24~87 岁, 平

均 60.2 岁。男女比例约 2:1。良性组患者 20 例: 男 12 例, 年龄 20~65 岁; 女 8 例, 年龄 24~78 岁。恶性组疾病类型为: 肺癌 177 例(腺癌 152 例、鳞癌 10 例、小细胞癌 15 例), 食管癌 2 例, 乳腺癌 3 例, 胃癌 4 例, 卵巢癌 3 例, 非霍奇金淋巴瘤 3 例, 恶性间皮瘤 4 例。

### 1.2 方法

**1.2.1 脱落细胞学检查** 由临床医师常规方法采集胸腔积液 30~50 mL 送检, 实验室收到胸腔积液标本后, 立即取 10~20 mL 胸腔积液于离心管内, 同时离心两管, 以 2 000 r/min 离心 5 min 后吸出 5 mL 上清液-20℃保存留做肿瘤标志物检测, 其余上清液吸掉, 取沉淀物上部细胞层均匀涂片两张, 待涂片干燥后行瑞-姬氏染色, 做脱落细胞学检查。阅片使用 Olympus BX41 显微镜图像分析仪, 由专业细胞学诊断专家阅片。

**1.2.2 细胞学判读标准** (1) 阴性描述(未见恶性肿瘤细胞);

(2) 查见非典型上皮细胞(核异质细胞);(3) 查见可疑恶性肿瘤细胞;提示有恶性的可能,但因异形细胞数量少、有变性或异型性不明显判定为恶性肿瘤细胞;(4) 查见恶性肿瘤细胞:依据细胞的形态结构类型分为鳞癌、腺癌、小细胞癌及不能明确分类的恶性肿瘤细胞等<sup>[1]</sup>。

**1.2.3 肿瘤标志物检测** 收集患者胸腔积液离心取上清液(未能及时检测的存放于-20℃保存),使用 ROCHE 公司出品的 Modular E170 电化学发光免疫分析仪,试剂、标准品与质控品均为进口原配套试剂,严格按照操作说明书同时进行肿瘤标志物 CEA、CA19-9、CYFRA21-1 及 CA125 的检验。肿瘤标志物的临界值依据试剂说明书提供为:CEA≤5 ng/mL, CA19-9≤35 U/mL, CYFRA21-1≤4 ng/mL, CA 125≤35 U/mL。凡各项肿瘤标志物检测水平高于此值则判为阳性。

**1.3 统计学处理** 数据采用 SPSS 17.0 进行统计分析与整理,肿瘤标志物水平采用  $\bar{x} \pm s$  表示,阳性率采用(%)表示。组间比较采用  $\chi^2$  检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。灵敏度=患者组检查阳性例数/患者组总例数×100%;特异度=

患者组检查阴性例数/患者阴性组的总例数×100%<sup>[1]</sup>;准确度=(真阳性例数+真阴性例数)/研究总例数×100%。

**2 结 果**

**2.1 脱落细胞学检测结果** 恶性组 196 例有 162 例查出癌细胞,检测阳性率 82.7%,其中 56 例是经过两次或三次以上检查才发现癌细胞。细胞学类型:腺癌 142 例(87.7%)、鳞癌 6 例(3.7%)、小细胞癌 8 例(4.9%)、淋巴瘤 2 例(1.2%)、恶性间皮瘤 4 例(2.5%)。良性组 20 例全部阴性,其中结核性胸水 12 例,其他炎性胸水 8 例。

**2.2 肿瘤标志物检测结果** 恶性组各项肿瘤标志物水平均高于良性组,结果具有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

**2.3 细胞学与肿瘤标志物检测阳性率比较** 恶性组脱落细胞学检测阳性率 82.7%,CEA 52.0%、CA19-9 48.5%、CYFRA21-1 33.2%、CA125 41.9%,四项肿瘤标志物的阳性率为 74.5%,脱落细胞学与肿瘤标志物联合检查阳性率为 96.4%。见表 2。

表 1 各组胸腔积液肿瘤标志物检测结果

组别	例数(n)	CEA(ng/mL)	CA199 (U/mL)	CYFRA21-1 (ng/mL)	CA125 (U/mL)
恶性组	196	118.8±98.6	435.8±383.5	105.8±65.7	398.5±298.7
良性组	20	7.2±3.4	20.4±13.6	32.6±17.8	32.4±26.7
P		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 2 各组细胞学与肿瘤标志物检测阳性率[n(%)]

组别	例数(n)	细胞学	CEA	CA19-9	CYFRA21-1	CA125	四项标志物	联合检查
恶性组	196	162(82.7)	102(52.0)	95(48.5)	65(33.2)	82(41.9)	146(74.5)	189(96.4)
良性组	20	0(0)	3(15)	4(20)	1(5)	2(10)	4(20)	4(20)

**2.4 恶性组各项检查指标的灵敏度与特异度、准确度比较** 脱落细胞学检查灵敏度 82.7%、特异度 100%、准确度 84.3%,单项肿瘤标志物灵敏度及准确度偏低,四项肿瘤标志物灵敏度 74.5%、特异度 80%、准确度 84.7%。脱落细胞学与肿瘤标志物联合检查灵敏度达 96.4%,特异度 80%、准确度 96.8%。见表 3。

表 3 恶性组各项检查指标灵敏度及特异度、准确度比较

项目	阳性例数			
	灵敏度(%)	特异度(%)	准确度(%)	
细胞学	162 82.7(162/196)	100(20/20)	84.3(182/216)	
CEA	102 52.0(102/196)	85(17/20)	56.5 (122/216)	
CA19-9	95 48.5(95/196)	80(16/20)	53.2(115/216)	
CYFRA21-1	65 33.2(65/196)	95(19/20)	39.4 (85/216)	
CA125	82 41.8(82/196)	90(18/20)	47.2(102/216)	
四项肿瘤标志物	146 74.5(146/196)	80(16/20)	84.7 (166/216)	
联合检查	189 96.4(189/196)	80(16/20)	96.8 (209/216)	

**3 讨 论**

胸腔积液临床主要依据脱落细胞学检查来鉴别良、恶性,脱落细胞学检查是一种微创、方便、快速的检查方法,因具有操作简单、重复性高、收费低等优点被普遍使用。但其受人为因

素及检查方式的影响,尤其对细胞学诊断人员的专业技术水平要求较高。鉴于脱落细胞学灵敏度偏低,本文采用加大胸腔积液检查量每次离心两管,适当延长离心时间,吸取界于上清和红红细胞之间的细胞层涂片,制备涂片厚薄均匀,染色适度良好易辨认,加强各环节质量控制,并增加送检次数等,从而提高了恶性胸腔积液检出的灵敏度,达 82.7%,高于国外 Segal 等<sup>[2]</sup>的报道细胞学诊断绝对灵敏度 73%,与沈查<sup>[3]</sup>报道的 82.6%一致,高于王彬阶等<sup>[4]</sup>报道的 61.9%。笔者研究的 216 例胸腔积液脱落细胞学阳性率偏高可能与本院是肿瘤医院,来就诊患者大多是肿瘤性疾病有关,另笔者反复探讨检查方法提高了恶性胸腔积液检出灵敏度等也有一定的关系。本研究检出的恶性肿瘤细胞类型腺癌占 87.7%与国内外文献报道的基本一致,即恶性胸腔积液中腺癌占大多数。腺癌细胞大多来自于肺癌,其次为乳腺癌、卵巢癌及胃肠道癌,肺鳞癌大多发生于肺的中央部位,而腺癌多发生于肺的周围,癌细胞容易侵犯胸膜造成胸腔转移形成胸腔积液有关。

恶性胸腔积液中肿瘤标志物水平明显高于血清中,国内外研究报道的很多<sup>[5-6]</sup>。胸腔积液肿瘤标志物检测组合国内没有统一标准,由于考虑到经济等因素,本研究选择检测胸腔积液中的 CEA、CA19-9、CYFRA21-1、CA125 四项肿瘤标志物,有报导<sup>[7]</sup>此组合为胸腔积液肿瘤标志物最佳检测组合。本研究表明恶性组胸腔积液各项肿瘤标志物的水平明显高于良性组,其检出阳性率分别为 CEA52.0%、CA19-9 48.5%、CYFRA21-

1 33.2%、CA125 41.9%，四项肿瘤标志物灵敏度达 74.5%，与邢应如、胡万发等<sup>[7]</sup>报道联合检测胸腔积液中肿瘤标志物 CEA、CA19-9、CYFRA21-1、CA125 的灵敏度 79.4% 相近。研究观察单一肿瘤标志物升高不能作为是否恶性胸腔积液的诊断依据，较好的方法是选择两种及以上几种联合检测，方可提高对恶性胸腔积液的诊断灵敏度。有报道在癌性胸腔积液中，将 CEA 联合 CYFRA21-1 的诊断敏感性增加 66.7%<sup>[8]</sup>，蒋长斌等<sup>[5]</sup>报道联合检测恶性胸腔积液 CEA、NSE、CYFRA21-1 灵敏度和准确度分别为 95.2%、91.6%。CEA 是一种广谱肿瘤标志物，当恶性胸腔积液发生时，癌细胞内的构成发生改变而分泌 CEA，可使胸腔积液中 CEA 水平升高，当胸腔积液 CEA>20 ng/mL 或胸腔积液 CEA/血清 CEA>1，常提示恶性胸腔积液，诊断敏感性为 40%~60%，特异性为 70%~88%<sup>[9]</sup>。CA19-9 对胰腺癌诊断特异性和敏感性均较高。近来发现在肺癌患者中 CA19-9 也有较高的表达<sup>[10]</sup>。CYFRA21-1 是非小细胞癌肿瘤标志物，主要在肺鳞癌升高明显，腺癌也有表达，恶性胸腔积液中 CYFRA21-1 有增高。CA125 在卵巢癌升高明显，但在肺鳞状细胞癌和腺癌相关的胸腔积液中，CA125 的水平也有升高<sup>[11]</sup>。

本研究将胸腔积液脱落细胞学与肿瘤标志物联合检查的灵敏度 96.4%、特异度 80%、准确度 96.8% 与赵田等<sup>[12]</sup>报道的细胞学与肿瘤标志物 CEA、CA125、CA15-3、CA19-9 敏感性 98.0%，特异性 98.5%，准确性 98.3% 相近。两者联合可极大提高恶性胸腔积液的检出率，对于鉴别胸腔积液的良恶性明显优于单独细胞学和单独肿瘤标志物的检查，具有重要的临床价值，值得推广应用。

参考文献

[1] 于瑞珍, 黄梦桃. 肿瘤标志物与纤支镜刷检联合检查对肺癌的诊断价值[J]. 标记免疫分析与临床, 2014, 21(4): 360-363.  
 [2] Segal A, Sterrett GF, Frost FA, et al. A diagnosis of malignant

pleural mesothelioma can be made by effusion cytology: results of a 20 year audit[J]. Pathology, 2013, 45(1): 44-48.  
 [3] 沈查. 胸膜活体联合液基细胞学检查对恶性胸腔积液的诊断价值[J]. 临床肺科杂志, 2012, 17(9): 1728-1729.  
 [4] 王彬阶, 胡丽, 陈丹. 脱落细胞学和肿瘤标志物联合检查在恶性胸腹水临床诊断中的应用价值[J]. 深圳中西医结合杂志, 2014, 24(9): 17-18.  
 [5] 蒋长斌, 崔邦平, 代文莉, 等. 联合检测 CEA、NSE 及 CYFRA21-1 对胸腔积液性质鉴定的临床价值[J]. 标记免疫分析与临床, 2013, 20(6): 401-403.  
 [6] Ferrer J, Villarino MA, Encabo G, et al. Diagnostic utility of CYFRA 21-1, carcinoembryonic antigen, CA 125, neuron specific enolase, and squamous cell antigen level determinations in the serum and pleural fluid of patients with pleural effusions[J]. Cancer, 1999, 86(8): 1488-1495.  
 [7] 邢应如, 胡万发, 杨路宝, 等. DNA 倍体联合肿瘤标志物检测在胸腔积液诊断中的应用[J]. 中国肿瘤外科杂志, 2013, 5(3): 151-155.  
 [8] Hsieh TC, Huang WW, Lai CL, et al. Diagnostic value of tumor markers in lung adenocarcinoma-associated cytologically negative pleural effusions[J]. Cancer Cytopathol, 2013, 121(9): 483-488.  
 [9] Lee JH, Chang JH. Diagnostic utility of serum and pleural fluid carcinoembryonic antigen, neuron-specific enolase, and cytokeratin 19 fragments in patients with effusions from primary lung Cancer[J]. Chest, 2005, 128(4): 2298-2303.  
 [10] 韩厅蓄, 陈阳阳, 徐国宾. 实验室检查在胸腔渗出液与漏出液鉴别诊断中的作用[J]. 临床检验杂志, 2015, 33(1): 58-60.  
 [11] 闫瑛, 陶书超, 陶怡然. 胸腔积液肿瘤标志物联合检测的临床价值探讨[J]. 实用癌症杂志, 2015, 30(1): 43-45.  
 [12] 赵田, 刘斌剑. 脱落细胞学联合 4 项肿瘤标志物检测诊断恶性浆膜腔积液的价值[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2014, 28(3): 288-289.

(收稿日期: 2015-04-14)

(上接第 2413 页)

癌促凝物质、组织因子等促凝因子，可使内皮细胞的抗凝血功能受到抑制，降低纤溶活性，与此同时，肿瘤患者放疗、化疗、根治手术外伤等治疗均可加重或促进血栓的形成，导致血浆 D-二聚体水平升高<sup>[12-14]</sup>。

综上所述，高龄、恶性肿瘤、2 型糖尿病、细菌性肺炎、慢性支气管炎急性发作是老年人血浆 D-二聚体升高的危险因素，当患者合并以上危险因素时，应及早检测，以便早期发现血栓，并及早予以抗凝治疗。

参考文献

[1] 郭世杰, 王林, 吴存瑾, 等. 影响老年患者血浆 D-二聚体水平的因素分析[J]. 天津医药, 2013, 41(7): 658-660.  
 [2] 李丹丹, 马聪, 马学斌, 等. 影响健康人血浆 D-二聚体的因素[J]. 军医进修学院学报, 2012, 33(4): 369-371.  
 [3] 杨敏. D-二聚体测定的影响因素及临床意义[J]. 中国卫生产业, 2013, (33): 14-15.  
 [4] Knowlson L, Bacchu S, Paneesha S, et al. Elevated D-dimers are also a marker of underlying malignancy and increased mortality in the absence of venous thromboembolism [J]. J Clin Pathol, 2010, 63(9): 818-822.  
 [5] 曹玉静, 王纪刚. 血浆 D-二聚体的测定方法及临床应用[J]. 临床和实验医学杂志, 2010, 9(19): 1514-1515.

[6] Harper PL, Theakston E, Ahmed J, et al. D-dimer concentration increases with age reducing the clinical value of the D-dimer assay in the elderly[J]. Intern Med J, 2007, 37(9): 607-613.  
 [7] Bacon SL, Lavoie KL, Arsenault A, et al. The research on endothelial function in women and men at risk for cardiovascular disease(reward) study: methodology [J]. BMC Cardiovasc Disord, 2011, 11(1): 50.  
 [8] Schulz E, Gori T, Münzel T. Oxidative stress and endothelial dysfunction in hypertension [J]. Hypertens Res, 2011, 34(6): 665-673.  
 [9] 张朝香, 管兴志, 元鹏, 等. 老年患者血浆 D-二聚体与临床各因素间相关性研究[J]. 中华保健医学杂志, 2010, 12(4): 277-279.  
 [10] 王正东, 徐兴祥, 黄谦, 等. 非小细胞肺癌患者化疗前后血浆 D-二聚体测定的临床意义[J]. 医药论坛杂志, 2010, 31(20): 26-28.  
 [11] 王帆, 钟陆行. 结肠癌术后辅助治疗研究进展[J]. 南昌大学学报, 2010, 50(9): 99-102.  
 [12] 邱梅婷. 恶性肿瘤患者 D-二聚体、纤维蛋白原及其降解产物检测的临床意义[J]. 海南医学, 2012, 33(13): 97-98.  
 [13] 杨艳丽, 胡淑玲, 任健康, 等. 恶性肿瘤患者血浆 D-二聚体检测的临床意义[J]. 临床输血与检验, 2009, 11(2): 164-166.  
 [14] 黄学梅, 喻堃, 王亚丽, 等. D-二聚体在恶性肿瘤中的研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(15): 1850-1853.

(收稿日期: 2015-03-14)