

B7-H3 和癌胚抗原在恶性胸腔积液中的检测及临床意义*

胡琼英¹, 罗建蓉², 艾承锦¹, 陈高莉¹, 张朝明¹, 熊大迁^{1△}

(1. 成都中医药大学附属医院检验科, 四川成都 610072;

2. 四川省邛崃市医疗中心医院检验科, 四川邛崃 611530)

摘要:目的 探讨 B7-H3 和癌胚抗原(CEA)在恶性胸腔积液(MPE)诊断中的价值。方法 收集 40 例 MPE 和 22 例良性胸腔积液(BPE)标本,应用酶联免疫吸附试验(ELISA)法测定 B7-H3 和 CEA 在 MPE 和 BPE 中的表达,绘制受试者工作曲线(ROC 曲线),计算相应曲线下面积(AUC)、确定诊断 MPE 灵敏度、特异度及诊断界值。结果 B7-H3 诊断 MPE 的相应灵敏度、特异度为 62.5%、81.0%,AUC 为 0.777;CEA 诊断 MPE 的相应灵敏度、特异度为 72.5%、81.0%,AUC 为 0.850;二者联合诊断的灵敏度、特异度为 70.0%、98.2%,AUC 为 0.910。结论 B7-H3 和 CEA 可作为 MPE 的诊断指标,二者联合应用诊断价值更高,有望在未来临床中诊断中应用。

关键词:恶性胸腔积液; 良性胸腔积液; B7-H3; 癌胚抗原

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.03.003 **中图法分类号:**R446.6

文章编号:1673-4130(2019)03-0266-03 **文献标识码:**A

Research of B7-H3 and carcinoembryonic antigen on diagnosing malignant pleural effusion*

HU Qiongying¹, LUO Jianrong², AI Chengjin¹, CHEN Gaoli¹, ZHANG Chaoming¹, XIONG Daqian^{1△}

(1. Department of Laboratory Medicine, Teaching Hospital of Chengdu University of T. C. M.,

Chengdu 610072, China; 2. Department of Laboratory Medicine, Qionglai Medical Center Hospital, Qionglai 611530, China)

Abstract: **Objective** To investigate the diagnostic value of B7-H3 and carcinoembryonic antigen (CEA) on diagnosis of malignant pleural effusion (MPE). **Methods** We collected and analysed the expression of B7-H3 and CEA in 40 MPE cases and 22 cases of benign pleural effusion (BPE) using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Receiver operator characteristic curves (ROC) were drawn according to the expression of B7-H3 and CEA, calculated diagnosis sensitivity, specificity and the area under curve (AUC). **Results** The diagnosis sensitivity of B7-H3 was 62.5%, specificity 81.0%, with the AUC of 0.777; similarly, The diagnosis sensitivity of CEA was 72.5%, specificity 81.0%, with the AUC of 0.850. Higher AUC of 0.910 was gained in combination ROC, with sensitivity and specificity of 72.5%, 81.0%, respectively. **Conclusion** B7-H3 and CEA could be available diagnosing markers for MPE. Combined applications of B7-H3 and CEA have higher AUC. They may be widely applied in future clinical practice.

Key words: Malignant pleural effusion; Benign pleural effusion; B7-H3; Carcinoembryonic antigen

恶性胸腔积液(MPE)是肿瘤终末期常遇到的合并症,其严重影响患者的生活质量和预后,是临床治疗中较为棘手的难题。目前治疗大多以减轻患者痛苦为目的,采用保守姑息治疗,疗效一般。如何切实有效地提高 MPE 的诊断,尽早干预,进行治疗,具有很大的现实意义,能够造福于患者。本文分别对 B7-

H3 和癌胚抗原(CEA)在 MPE 和良性胸腔积液(BPE)中的表达进行了检测,并就二者对 MPE 的诊断价值进行了探讨。

1 资料与方法

1.1 一般资料 共收集 2016 年 6 月至 2018 年 6 月成都中医药大学附属医院 MPE 标本 40 份, BPE 标本

* 基金项目:国家自然科学基金(81601835);四川省科技厅面上项目(18YYJC0689),中华医学会教育项目(2016B-FF095);四川省医学科研课题项目(S15023);成都中医药大学青年基金(ZRQN1730,030038065)。

作者简介:胡琼英,女,副主任技师,主要从事分子诊断方向研究。△ 通信作者, E-mail:705006714@qq.com。

本文引用格式:胡琼英,罗建蓉,艾承锦,等. B7-H3 和癌胚抗原在恶性胸腔积液中的检测及临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40 (3):266-268.

22 份,并总结其临床资料。MPE 病例中,男 16 例,女 24 例,年龄 39~72 岁,平均(56.6±7.2)岁,非小细胞肺癌(NSCLC)26 例,小细胞肺癌 4 例,乳腺癌 5 例,肠癌 3 例,肝癌 2 例,所有病例经胸膜病理活检或胸水沉淀查到肿瘤细胞进行确诊。BPE 病例中,男 8 例,女 14 例,年龄 24~76 岁,平均(54.2±9.1)岁,炎性胸水 11 例,结核性胸水 11 例。两组在性别、年龄方面差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 试剂和方法 采用胸腔穿刺液约 10 mL,4℃ 匀速离心 10 min,留取约 5 mL 上清装入 EP 管内,余者-80℃ 保存检测。B7-H3、CEA ELISA 检测试剂盒分别购于上海江莱生物科技有限公司和 Sigma-Aldrich 公司(美国),采用 ELx800 酶联免疫检测仪(美国 biotek)进行检测,具体操作遵循厂家说明。

1.3 统计学处理 采用统计软件 SPSS 19.0 进行分析。数据采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验。根据检测结果,分别绘制受试者工作曲线(ROC 曲线),计算灵敏度、特异度等指标。对于联合诊断,首应用 Logistic 回归进行预测,绘制联合诊断曲线。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 B7-H3、CEA 在 MPE 和 BPE 中的表达 B7-H3 在 MPE 和 BPE 中的表达分别为(153.5±42.1) ng/mL、(108.0±36.2)ng/mL,CEA 在 MPE 和 BPE 中的表达为(94.5±36.5) ng/mL、(48.1±29.5) ng/mL,组间差异均有统计学意义($P<0.05$)。

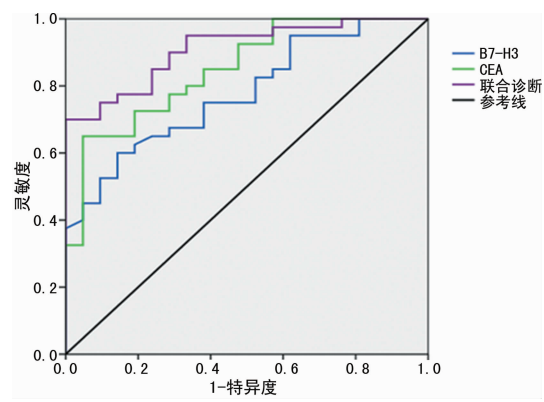


图1 B7-H3 和 CEA 检测对恶性胸腔积液诊断意义的 ROC 曲线

2.2 B7-H3、CEA 检测对恶性胸腔积液的诊断价值 绘制 B7-H3、CEA 表达量 ROC 曲线。结果显示, B7-H3 的最佳诊断界值为 138.5ng/mL,相应灵敏度、特异度为 62.5%、81.0%,AUC 为 0.777(95%CI: 0.662~0.892, $P<0.001$);CEA 的最佳诊断界值为 76.05 ng/mL,相应灵敏度、特异度为 72.5%、81.0%,AUC 为 0.850(95%CI: 0.753~0.947, $P<0.001$)。B7-H3 与 CEA 联合诊断恶性胸腔积液的灵敏度、特异度为 70.0%、98.2%,AUC 为 0.910(95%

CI:0.839~0.980, $P<0.001$),优于 B7-H3、CEA 单独检测见图 1。

3 讨 论

MPE 是晚期恶性肿瘤的常见并发症,年发生超过 15 万人,主要原发肿瘤包括肺癌、乳腺癌、淋巴瘤、卵巢癌和胃癌,占有 MPE 的 80%,而约有 10%病例原发肿瘤难以查明^[1-3]。MPE 预后极差,据报道,中位生存期仅有 3~12 个月,由肿瘤的细胞类型、生物学特点以及病变范围等综合因素而定^[2,4,5]。MPE 的诊断一直是困扰临床的难题之一,病理活检往往需要全麻,创伤较大;细胞学诊断虽是诊断“金标准”,但目前报道中的灵敏度并不令人满意^[6-7]。因此,探索、寻找简单有效的 MPE 标志物将变得非常有意义。

B7 超家族在 T 淋巴细胞的免疫活化和抑制过程中发挥重要作用。B7-H3 (CD276) 在 2001 年由 CHAPOVAL 首次发现,属于 I 型跨膜蛋白,是 B7 超家族中起负性调控作用的典型代表^[8-10]。研究发现, B7-H3 在肿瘤进展中发挥重要作用,参与肿瘤细胞免疫逃避,促进肿瘤侵袭、转移和血管生成,通过表观遗传修饰进行基因调控^[11-14]。在 NSCLC 中,人们发现 NSCLC 淋巴结转移、TNM 分期晚与 B7-H3 高水平表达密切相关^[11,15-17]。此外,在乳腺癌、肾细胞癌、前列腺癌以及脑部肿瘤多项研究中也类似发现^[18-21]。目前为止,B7-H3 水平与 MPE 相关性鲜有报道,本研究发现,与 BPE 相比,MPE 中 B7-H3 水平明显增加,单独应用 B7-H3 诊断 MPE 的灵敏度、特异度达到 62.5%、81.0%,是一种潜在 MPE 诊断标记物。

CEA 作为肺癌的肿瘤标志物之一,已广泛应用于临床,研究显示其在 MPE 的诊断方面具有较高的应用价值^[7,22-23]。本研究中 CEA 诊断 MPE 的灵敏度、特异度与既往文献基本一致,而深入研究发现 B7-H3 和 CEA 联合检测优于 B7-H3 或 CEA 单独检测,诊断 MPE 的灵敏度、特异度为 70.0%、98.2%。

4 结 论

笔者对 B7-H3 和 CEA 单独检测和联合检测在 MPE 诊断价值和意义进行了初步探讨,发现二者在 MPE 诊断中具有较好的灵敏度、特异度,二者联合诊断价值更高,具有更好的临床应用价值。

参考文献

[1] EGAN A M, MCPHILLIPS D, SARKAR S, et al. Malignant pleural effusion[J]. QJM, 2014, 107(3): 179-184.
[2] DESAI N R, LEE H J. Diagnosis and management of malignant pleural effusions: state of the art in 2017[J]. J Thorac Dis, 2017, 9(10): S1111-S1122.
[3] ROBERTS M E, NEVILLE E, BERRISFORD R G, et al. Management of a malignant pleural effusion: British tho-

- racic society pleural disease guideline 2010[J]. Thorax, 2010, 65(Suppl 2):ii32-ii40.
- [4] CLIVE A O, KAHAN B C, HOOPER C E, et al. Predicting survival in malignant pleural effusion: development and validation of the Lent prognostic score[J]. Thorax, 2014, 69(12):1098-1104.
- [5] PILLING J E, DUSMET M E, LADAS G, et al. Prognostic factors for survival after surgical palliation of malignant pleural effusion[J]. J Thorac Oncol, 2010, 5(10):1544-1550.
- [6] FENG M, ZHU J, LIANG L, et al. Diagnostic value of tumor markers for lung adenocarcinoma-associated malignant pleural effusion: a validation study and meta-analysis[J]. Int J Clin Oncol, 2017, 22(2):283-290.
- [7] JING X, WEI F, LI J, et al. Diagnostic value of soluble B7-H4 and carcinoembryonic antigen in distinguishing malignant from benign pleural effusion[J]. Clin Respir J, 2018, 12(3):986-990.
- [8] CHAPOVAL A I, NI J, LAU J S, et al. B7-H3: a costimulatory molecule for T cell activation and IFN-gamma production[J]. Nat Immunol, 2001, 2(3):269-274.
- [9] PARDOLL D M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy[J]. Nat Rev Cancer, 2012, 12(4):252-264.
- [10] VIGDOROVICH V, RAMAGOPAL U A, LAZAR-MOLNAR E, et al. Structure and T cell inhibition properties of B7 family member, B7-H3[J]. Structure, 2013, 21(5):707-717.
- [11] CASTELLANOS J R, PURVIS I J, LABAK C M, et al. B7-H3 role in the immune landscape of cancer[J]. Am J Clin Exp Immunol, 2017, 6(4):66-75.
- [12] KANG F B, WANG L, JIA H C, et al. B7-H3 promotes aggression and invasion of hepatocellular carcinoma by targeting epithelial-to-mesenchymal transition via JAK2/STAT3/Slug signaling pathway[J]. Cancer Cell Int, 2015, 15:45.
- [13] XIE C, LIU D, CHEN Q, et al. Soluble B7-H3 promotes the invasion and metastasis of pancreatic carcinoma cells through the TLR4/NF-kappa B pathway[J]. Sci Rep, 2016, 6:27528.
- [14] MESRI M, BIRSE C, HEIDBRINK J, et al. Identification and characterization of angiogenesis targets through proteomic profiling of endothelial cells in human cancer tissues[J]. PLoS One, 2013, 8(11):e78885.
- [15] JIN Y J, ZHANG P, LI J, et al. B7-H3 in combination with regulatory T cell is associated with tumor progression in primary human non-small cell lung cancer[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(11):13987-13995.
- [16] MAO Y X, LI W, CHEN K, et al. B7-H1 and B7-H3 are Independent predictors of poor prognosis in patients with non-small cell lung cancer[J]. Oncotarget, 2015, 6(5):3452-3461.
- [17] ALTAN M, PELEKANOU V, SCHALPER K A, et al. B7-H3 expression in NSCLC and its association with B7-H4, PD-L1 and Tumor-Infiltrating lymphocytes[J]. Clin Cancer Res, 2017, 23(17):5202-5209.
- [18] BACHAWAL S V, JENSEN K C, WILSON K E, et al. Breast cancer detection by B7-H3-Targeted ultrasound molecular imaging[J]. Cancer Res, 2015, 75(12):2501-2509.
- [19] LI M, ZHANG G B, ZHANG X E, et al. Overexpression of B7-H3 in CD14(+) monocytes is associated with renal cell carcinoma progression[J]. Medical Oncology, 2014, 31(12):349.
- [20] BARAL A, YE H X, JIANG P C, et al. B7-H3 and B7-H1 expression in cerebral spinal fluid and tumor tissue correlates with the malignancy grade of glioma patients[J]. Oncol Lett, 2014, 8(3):1195-1201.
- [21] BENZON B, ZHAO S G, HAFFNER M C, et al. Correlation of B7-H3 with androgen receptor, immune pathways and poor outcome in prostate cancer: an expression-based analysis[J]. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2017, 20(1):28-35.
- [22] TOZZOLI R, BASSO S M, D'AURIZIO F A, et al. Evaluation of predictive value of pleural CEA in patients with pleural effusions and histological findings: A prospective study and literature review[J]. Clin Biochem, 2016, 49(16/17):1227-1231.
- [23] TSUTANI Y, YAMASHITA Y, MISUMI K, et al. Non-small-cell lung cancer prognosis using carcinoembryonic antigen levels in pleural lavage fluid[J]. Eur J Cardiothoracic Surg, 2012, 42(5):E96-E101.

(收稿日期:2018-08-11 修回日期:2018-11-01)