

究发现血清中 hs-CRP 与 TG 呈正相关,与 HDL-C 呈负相关,表明 hs-CRP 和血脂水平在一定程度上反映冠心病患者的病情,且其水平的改变可能会对患者的病情造成进一步的影响。

综上所述,hs-CRP 和血脂指标在冠心病患者中均有着不同程度的改变,临床可将 hs-CRP、TG、HDL-C 之间的关系与水平变化作为持续观测指标,以更好地掌握疾病的发展和变化,对于临床上正确预防与治疗冠心病有重要作用。

参考文献

[1] 刘丹,敖卫,徐敏,等. H 型高血压冠心病患者血清 Hcy、 β 2MG 及 hs-CRP 检测的意义[J]. 中国循证心血管医学杂志,2016,8(6):687-690.

[2] DEVARAJ S,DU CLOS T W,JIALAL I. Binding and internalization of C-reactive protein by Fc γ receptors on human aortic endothelial cells mediates biological effects[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol,2005,25(7):1359-1363.

[3] VERMA S,WANG C H,LI S H,et al. A self-fulfilling prophecy:C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis[J]. Circulation,2002,106(8):913-919.

[4] VERLINA S,LI S H,BADIWALA M V,et al. Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein[J]. Circulation. 2002,105(16):1890-1896.

[5] 王虎. HCY、HS-CRP 和 Lp(a) 的检测在冠心病诊治中的临床意义的探讨[J]. 医学信息,2015,28(47):55-56.

[6] 陈思梅. 联合检测 Hcy、hs-CRP 在冠心病合并急性脑梗死患者中的预测作用研究[J]. 河北医学,2016,22(5):870-873.

[7] STANCEL N,CHEN C C,KE L Y,et al. Interplay between CRP,Atherogenic LDL,and LOX-1 and Its Potential Role in the Pathogenesis of Atherosclerosis[J]. Clin Chem,2015,62(2):320-327.

[8] 李丽,王瑞英,王玲. 冠心病患者血清肿瘤坏死因子- α 、超敏 C 反应蛋白和同型半胱氨酸的水平变化[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2015,13(14):1662-1665.

[9] CASTAER O,COVAS M I,KHYMENETS O,et al. Protection of LDL from oxidation by olive oil polyphenols is associated with a downregulation of CD40-ligand expression and its downstream products in vivo in humans[J]. Am J Clin Nutr,2012,95(5):1238-1244.

(收稿日期:2018-01-20 修回日期:2018-03-16)

• 临床探讨 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.16.034

血清及脑脊液肿瘤标志物在肺癌脑膜转移诊断中的价值*

许绍强,奚玲如,程莎莎,谢春梅,黄春霞
(广东三九脑科医院检验科,广州 510510)

摘要:目的 探讨血清及脑脊液肿瘤标志物单独及联合检测对肺癌脑膜转移患者的诊断价值。方法 采用化学发光法检测 66 例肺癌脑膜转移患者(病例组)和 66 例非肺癌脑膜转移患者(对照组)血清及脑脊液中甲胎蛋白(AFP)、人绒毛膜促性腺激素(HCG)、癌胚抗原(CEA)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、鳞状细胞癌抗原(SCC)、糖类抗原 199(CA199)、CA153 的表达状况。结果 病例组中 98.0%(65/66)为腺癌。AFP、CEA、HCG、CA199、CA153、NSE、SCC 在病例组血清中阳性率分别为 0.0%、83.0%、0.0%、3.0%、6.1%、4.6%、4.6%,对照组血清中阳性率分别为 3.0%、9.1%、7.6%、3.0%、4.6%、4.6%、0.0%;AFP、CEA、HCG 在病例组脑脊液中阳性率分别为 0.0%、75.0%、0.0%,对照组脑脊液中阳性率分别为 3.0%、3.0%、10.6%,结果显示,病例组血清及脑脊液 CEA 阳性率明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。对照组血清及脑脊液 HCG 阳性率明显高于病例组,差异有统计学意义($P<0.05$)。血清和脑脊液 CEA 联合检测阳性率(95.5%)高于单独检测血清和脑脊液 CEA(分别为 83.0%和 75.8%),差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 CEA 对肺癌脑膜转移细胞学诊断具有较高特异度和灵敏度,CEA 联合 HCG 检测可作为肺癌脑膜转移鉴别诊断的指标。血清及脑脊液 CEA 同时检测将有助于提高诊断的阳性率和鉴别能力。

关键词:脑膜癌病; 肺癌脑转移; 肿瘤标志物

中图分类号:R446

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2018)16-2472-04

脑膜癌病是指恶性肿瘤弥漫性或多灶性软脑膜播散或浸润,临床表现为脑、脑神经和脊髓受损的症状,为中枢神经系统转移瘤的一种特殊分布类型,是

恶性肿瘤致死的重要原因之一^[1]。通过脑脊液细胞学检查发现肿瘤细胞是诊断脑膜癌病的金标准^[2-3],脑脊液细胞学的应用大大提高了临床脑膜癌病的诊

* 基金项目:广东省医学科研基金资助项目(A2017295)。

断能力^[4]。但是,单纯依靠细胞形态学判断,很难帮助临床准确识别肿瘤的组织来源。在临床实践中,本课题组发现脑膜瘤中以肺癌为来源的脑转移多见,也可见生殖细胞肿瘤、胃癌、乳腺癌、结肠癌、黑色素瘤、淋巴瘤为来源的转移,部分来源不明^[5]。甲胎蛋白(AFP)、人绒毛膜促性腺激素(HCG)、癌胚抗原(CEA)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、鳞状细胞癌抗原(SCC)、糖类抗原 199(CA199)、CA153 等肿瘤标志物对生殖细胞肿瘤、肺癌、胃肠道肿瘤、胰腺癌、乳腺癌的诊断和鉴别诊断有一定的参考价值。为提高肺癌脑膜转移的细胞学诊断水平,本研究将对上述肿瘤标志物在肺癌脑转移和非肺癌脑转移血及脑脊液中的水平进行分析,探讨肿瘤标志物与脑脊液细胞学同步检测的诊断价值,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集广东三九脑科医院 2016—2017 年共 132 例脑膜瘤患者为研究对象,其中 66 例确诊为肺癌脑膜转移患者为病例组,66 例非肺癌脑转移患者为对照组。病例组纳入标准:收集的所有患者基本信息;脑脊液细胞学检查均检测到肿瘤细胞;大部分患者综合临床表现、影像学改变、全身 PCT-CT、手术病理、诊断性治疗和流式细胞检查等手段明确诊断和组织来源,并排除同时合并其他系统肿瘤。病例组中男 32 例,女 34 例;年龄 26~76 岁,中位年龄 53 岁;17 例来源于肿瘤科,有明确的肿瘤病史,其他为来源于内科,多以头晕头痛为首发症状就诊;65 例确诊为腺癌,仅 1 例为小细胞肺癌。对照组中男 38 例,女 28 例;年龄 23~73 岁,中位年龄 33 岁;16 例来源于肿瘤科,21 例来源于外科,29 例来源于内科;淋巴瘤 12 例,生殖细胞肿瘤 9 例,胶质瘤 13 例,髓母细胞瘤 5 例,脑膜瘤 5 例,室管膜瘤 2 例,胆脂瘤 1 例,垂体瘤 1 例,胃癌、乳腺癌、结肠癌、黑色素瘤各 2 例,未确定来源 10 例。

1.2 仪器与试剂 全自动化学发光分析仪(雅培 i2000,美国),细胞玻片离心机(FMU-6,湖南赛特湘

仪),瑞姬复合染色液(珠海贝索)。

1.3 方法 所有患者脑脊液均采用细胞玻片离心方法收集有形成分,用瑞姬染色方法染色,低倍镜下浏览全片,在油镜下进行形态识别。血和脑脊液肿瘤标志物在全自动化学发光分析仪上检测。阳性判断标准:血清肿瘤标志物检测结果超过本室参考范围者判为阳性;脑脊液肿瘤标志物目前尚无公认的参考范围^[6],但考虑到正常情况下,由于血脑屏障的存在,脑脊液中肿瘤标志物浓度要比外周血低。因此,本研究将脑脊液肿瘤标志物检测高于血清参考范围者判为阳性。

1.4 统计学处理 采用 SPSS20.0 软件对数据进行统计学分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,配对设计的两样本均数比较采用配对 t 检验;计数资料采用百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 形态学诊断 两组细胞学形态学特点均具有明显的异形性:胞体大、胞核大、核仁大、细胞质呈强嗜碱性,胞体、核形不规则,部分可见瘤样突起,细胞间边界不清,团聚现象等。此外,肺腺癌细胞质丰富,空泡易见,部分可见典型腺腔样排列。小细胞肺癌细胞质较少,多成团聚,容易与淋巴细胞混淆,需认真识别。其他肿瘤细胞,如黑色素瘤细胞质中发现黑色素颗粒具有特异性;淋巴瘤细胞也有一定的特点(可见大量幼稚淋巴细胞),与肺腺癌细胞有一定的差别,但其他腺癌,如乳腺癌、结肠癌、胃癌等很难与肺腺癌从形态上区别开来。

2.2 血清肿瘤标志物阳性检出率 病例组中 CEA 阳性率高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);对照组中 HCG 阳性率高于病例组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。对照组中 2 例 AFP 升高的患者均诊断为生殖细胞肿瘤;6 例 CEA 升高的患者中乳腺癌 1 例、生殖细胞瘤 2 例、结肠癌 2 例、未确定来源 1 例;5 例 HCG 升高中 4 例为生殖细胞肿瘤,1 例为髓母细胞瘤。

表 1 两组患者血清肿瘤标志物阳性检出情况比较[n(%)]

组别	n	AFP	CEA	HCG	CA199	CA153	NSE	SCC
病例组	66	0(0.0)	55(83.0)	0(0.0)	2(3.0)	4(6.1)	3(4.6)	3(4.6)
对照组	66	2(3.0)	6(9.1)	5(7.6)	2(3.0)	3(4.6)	3(4.6)	0(0.0)
P		0.16	<0.001	0.03	1.00	0.71	1.00	0.08

2.3 脑脊液肿瘤标志物检出情况 根据血肿瘤标志物的检测情况,本研究对两组脑脊液 AFP、CEA、HCG 阳性情况作了进一步分析。与对照组比较,病例组 CEA 阳性率明显高于对照组,HCG 阳性率低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),两组 AFP 阳性率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。对

照组中 2 例 AFP 升高的患者均诊断为生殖细胞肿瘤;2 例 CEA 升高的患者均为结肠癌;7 例 HCG 升高的患者中 6 例为生殖细胞肿瘤,1 例为髓母细胞瘤。

2.4 血液及脑脊液 CEA 联合检测的诊断价值 66 例肺癌脑转移患者中,55 例血液 CEA 升高,阳性率为 83.0%;50 例脑脊液 CEA 升高,阳性率为 75.8%,单

独检测血液或脑脊液 CEA 阳性检出率差异无统计学意义($P=0.281$)。二者联合检测有 63 例 CEA 升高,阳性率为 95.5%,联合检测阳性检出率高于血液或脑脊液单独检测,差异有统计学意义($P=0.024$ 、 0.001)。

2.5 血液和脑脊液中 CEA 水平的比较 在 50 例脑脊液 CEA 异常升高的肺癌脑膜转移患者中,有 21 例患者脑脊液中 CEA 水平为 332.5(12.5,1 987.2)ng/mL,高于血液中 CEA 水平[62.2(2.0,367.2)ng/mL],差异有统计学意义($P=0.02$)。其中 8 例患者血液中 CEA 水平在正常参考范围。

表 2 两组脑脊液肿瘤标志物阳性情况比较[n(%)]				
组别	n	AFP	CEA	HCG
病例组	66	0(0.0)	50(75.8)	0(0.0)
对照组	66	2(3.0)	2(3.0)	7(10.6)
P		0.16	<0.001	0.01

3 讨 论

有研究显示,凡患者年龄在中年以上,有恶性肿瘤病史,出现了脑症状、脑神经和(或)脊神经损害症状,而脑部 CT 和 MRI 又未见颅内占位性病变,应首先考虑肺癌脑膜转移^[7]。本研究显示,肺癌脑膜转移组中位年龄 53 岁,以中老年为主,然而 26~40 岁以下有 7 例,需引起关注。临床上肺癌脑膜转移误诊、漏诊的现象时有发生,可能与疾病临床表现和影像学表现缺乏特异性有关,同时与临床对该病的诊断缺乏足够的认识,缺乏有效检测手段,对相关检验指标的联合应用缺乏足够的认识相关^[8-10]。

脑脊液细胞学检查对脑膜癌病早期诊断价值^[11],特别是对那些原发病灶未明者可能是唯一有效的诊断方法^[8]。本研究发现脑膜癌患者中以肺癌脑转移多见,与文献^[11]报道一致。本研究 132 例脑膜癌患者中肺癌脑转移有 66 例,所占比例为 50.0%,其中 98.0%为腺癌(65/66),小细胞肺癌只占 2.0%(1/66)。提高肺癌脑转移脑脊液细胞学诊断水平,将大大提高临床常见脑膜癌病的诊断水平。然而,单纯依靠细胞形态学诊断,并不能帮助临床准确识别肿瘤的组织来源。有研究显示,脑脊液肿瘤标志物检测可用于早期诊断脑膜癌病^[12]。基于上述考虑,本研究对肺癌脑转移患者和非肺癌脑转移患者血液及脑脊液常用肿瘤标志物水平进行比较,以探讨肿瘤标志物与脑脊液细胞学同步检测的对肺癌脑膜转移的诊断价值。

本研究结果显示,常用血肿瘤标志物 AFP、CEA、HCG、CA199、CA153、NSE、SCC 中,病例组 CEA 阳性率(83.0%)明显高于对照组(9.1%),HCG 阳性率(0.0%)低于对照组(7.6%),差异有统计学意义($P<0.05$),其他指标阳性率差异无统计学意义($P>$

0.05)。结果提示,血 CEA 和 HCG 可作为肺癌脑膜转移的诊断和鉴别诊断重要的参考指标,当脑脊液细胞学发现肿瘤细胞,同时血 CEA 升高时,需考虑肺癌脑膜转移的可能,但需除外可引起 CEA 升高的其他肿瘤的可能,如乳腺癌、生殖细胞肿瘤、结肠癌等;当脑脊液细胞学发现肿瘤细胞,同时血 HCG 明显升高时,需考虑生殖细胞肿瘤的可能,而基本排除肺癌脑膜转移的可能^[7]。同样,脑脊液 CEA 和 HCG 也可作为肺癌脑膜转移的诊断和鉴别诊断的重要参考指标。虽然血液及脑脊液 AFP 异常检出率在两组中差异无统计学意义($P>0.05$),这可能与本研究样本量较少相关,但 2 例血清及脑脊液 AFP 的升高均与生殖细胞肿瘤相关。因此,建议把 AFP、CEA、HCG 3 项指标纳入肺癌脑膜转移细胞学诊断的协助诊断中。

脑脊液中肿瘤标志物升高主要有以下两种原因^[12]:(1)由于血脑屏障的破坏,外周血中的肿瘤标志物进入脑脊液中;(2)由颅内癌细胞产生并释放入脑脊液中。CEA 是可溶性的糖蛋白,早期研究发现仅在胃肠癌中表达增高,近年越来越多研究发现,CEA 也表达于其他肿瘤,在肺癌脑膜转移患者的血清或脑脊液水平也明显增高。日常检测过程中发现,部分肺癌脑膜转移患者会出现血液中 CEA 不高而脑脊液 CEA 升高或血液 CEA 升高而脑脊液 CEA 不高的现象,这可能与病程、严重程度和肿瘤分泌情况相关,也可能与容积效应相关(由于血液循环容积远远大于脑脊液循环,假设肿瘤细胞释放相同量的 CEA 进入血循环或脑脊液循环,后者检测的水平必定比前者高)。本研究显示,肺癌脑膜转移患者血和脑脊液 CEA 阳性率差异无统计学意义($P>0.05$),但两种标本联合检测的阳性率高于单独检测,差异有统计学意义($P<0.05$)。值得关注的是,50 例脑脊液 CEA 异常升高的肺癌脑膜转移病例中,有 21 例脑脊液中 CEA 较血液中 CEA 水平高,差异具有统计学意义($P<0.05$),且其中 8 例血中 CEA 水平在正常参考范围。因此,笔者认为,血液及脑脊液 CEA 联合检测可提高肺癌脑膜转移的细胞学诊断价值。

综上所述,临床上脑膜癌患者以肺腺癌脑膜转移多见。CEA 对该病的诊断具有较高特异度和灵敏度,CEA 联合 HCG 检测可作为肺癌脑膜转移鉴别诊断的指标。血清及脑脊液 CEA 同时检测将有助于提高诊断的阳性率和鉴别能力。

参考文献

[1] TAYLOR G, KARLIN N, HALFDANARSON T R, et al. Leptomeningeal carcinomatosis in colorectal cancer: The Mayo Clinic experience[J]. Clin Colorectal Cancer, 2018, 17(2): e183-e187.

[2] HYUN J W, PARK J H, KANG B G, et al. Diagnostic and prognostic values of cerebrospinal fluid CYFRA 21-1

- in patients with leptomeningeal carcinomatosis[J]. *Onco-target*, 2017, 8(32):53326-53335.
- [3] CUI J Z, HE J Y, LI Q, et al. Advancements in diagnosis and treatment of meningeal carcinomatosis in solid cancer[J]. *Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2017, 4(9):167-178.
- [4] 许绍强. 1 例脑膜瘤的脑脊液细胞学诊断[J]. *国际检验医学杂志*, 2011, 32(15):1784-1785.
- [5] 符琳琳. 肺癌脑转移与血清肿瘤标志物变化的相关性[J]. *现代肿瘤医学*, 2017, 25(13):2071-2074.
- [6] 石强, 蒲传强, 吴卫平, 等. 脑脊液肿瘤标志物医学参考值的建立[J]. *中华医学杂志*, 2009, 89(5):355-356.
- [7] GROVES M D. Leptomeningeal disease[J]. *Neurosurg Clin N Am*, 2011, 22(1):67-78.
- [8] 宋小青, 柳晓金, 魏会平, 等. 脑膜瘤误诊为结核性脑膜炎 • 临床探讨 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.16.035
- 1 例[J]. *河北北方学院学报(自然科学版)*, 2014, 30(6):105-106.
- [9] 毛伦林, 吴文, 许元丰, 等. 酷似结核性脑膜炎的脑膜癌病 1 例报告[J]. *临床神经病学杂志*, 2016, 29(4):266.
- [10] CLARKE J L, PEREZ H R, JACKS L M, et al. Leptomeningeal metastases in the MRI era[J]. *Neurology*, 2010, 74(18):1449-1454.
- [11] 孙晓敏. 77 例脑膜癌病患者的回顾性分析[D]. 吉林: 吉林大学, 2014.
- [12] 许绍强, 廖伟娇. 脑脊液 CK、LDH、LA 检测在中枢神经系统感染性疾病中的临床应用[J]. *现代医院*, 2010, 10(10):65-67.
- (收稿日期:2018-01-26 修回日期:2018-03-10)

血清胱抑素 C 在冠状动脉介入术后早期造影剂肾病中的诊断价值*

张 鹏¹, 张瑞妮^{2△}, 李 飞¹, 高 峰¹

(陕西省延安大学附属医院:1. 心内科;2. 检验科, 陕西延安 716000)

摘 要:目的 探讨血清胱抑素 C(Cys C)对于冠状动脉介入术后早期造影剂肾病(CIN)的预测价值。方法 选取行冠状动脉介入治疗的冠心病患者 420 例,其中 CIN 患者 41 例(CIN 组),非 CIN 患者 379 例(Non-CIN 组)。所有患者均应用低渗非离子型对比剂(碘海醇),采用 Judkins 方法行冠状动脉造影或冠状动脉介入术。分别于术前及术后 12、24、48 h 检测血清肌酐(SCr)、Cys C 和肾小球滤过率(eGFR),通过受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析 Cys C 和 SCr 预测 CIN 的诊断价值。结果 CIN 组与 Non-CIN 组年龄、造影剂用量比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。在 CIN 组中,Cys C 水平在术后 12、24、48 h 均显著高于基线时水平,差异有统计学意义($P < 0.05$);血清 Cys C 水平在术后 24 h 达到最高。SCr 在术后 48 h 显著高于基线水平,差异有统计学意义($P < 0.05$);血清 SCr 水平在术后 48 h 达到最高。eGFR 在术后 24、48 h 显著低于基线水平,差异有统计学意义($P < 0.05$)。ROC 曲线分析显示,血清 Cys C 术后 24 h 的曲线下面积为 0.931(95%CI:0.791~0.975, $P < 0.001$),最佳临界值为 1.55 mg/L,灵敏度为 83.43%,特异度为 96.91%。结论 血清 Cys C 可以作为冠状动脉介入术后早期诊断 CIN 的生物学指标之一,诊断价值优于血清 SCr。

关键词:冠状动脉介入术; 造影剂肾病; 血清胱抑素 C; 血清肌酐

中图法分类号:R540.4

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2018)16-2475-04

随着冠状动脉介入术在国内广泛开展及诊疗技术的进步,该种手术方式引起的相关并发症逐渐引起临床医生的关注,如血管穿孔、夹层、早期造影剂肾病(CIN)等,其中 CIN 为医院获得性肾衰竭的主要病因之一,发生率为 2%~11%,病死率为 14%,同时,CIN 导致患者住院时间延长,增加病死率^[1]。目前对于 CIN 的定义通常为以血清肌酐(SCr)较造影前基础值升高 25%,或 SCr 升高至 44.2 $\mu\text{mol/L}$,排除其他肾脏损害的因素^[2]。SCr 检测是诊断 CIN 的基础,但由于 SCr 受年龄、性别、肌肉水平及代谢水平等诸多因素的影响,不能迅速反映肾功能下降的程度^[3]。因此,SCr 在反映肾小球滤过率(eGFR)方面灵敏度较

低。因此,寻找灵敏度和特异度较高,且能够预测早期 CIN 的生物学指标具有重要意义。本研究通过观察血清胱抑素 C(Cys C)在冠状动脉介入术后早期肾功能损伤时的水平变化,探讨其对于早期 CIN 的预测价值,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 9 月至 2016 年 7 月在延安大学附属医院心内科行冠状动脉介入治疗的冠心病患者 420 例,其中男 283 例,女 137 例;年龄 35~82 岁。排除标准:对碘剂过敏、恶性肿瘤、急慢性感染、急性肾衰竭、肝硬化、近期已行冠状动脉造影。

1.2 方法 所有手术患者均应用低渗非离子型对比

* 基金项目:延安大学附属医院院内专项科研基金项目(2012YDFY-Y304)。

△ 通信作者:283734000@qq.com。