

• 论 著 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2022.07.007

## 外周血循环肿瘤细胞检测在慢性阻塞性肺疾病患者肺癌筛查及预后判断中的价值\*

和建武, 郭春丽, 程西安, 罗 祥<sup>△</sup>

陕西省铜川市人民医院呼吸内科, 陕西铜川 727000

**摘 要:**目的 探讨外周血循环肿瘤细胞(CTCs)检测在对慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者进行肺癌筛查及预后判断中的作用。方法 选择 2015 年 6 月至 2017 年 9 月该院收治的 55 例 COPD 合并肺癌患者纳入合并组,选择同期收治的 60 例单纯 COPD 患者纳入 COPD 组。所有患者均接受过外周血 CTCs 检测,比较两组患者、不同特征 COPD 合并肺癌患者 CTCs 阳性表达率,比较不同 CTCs 表达情况患者预后情况,比较各种检测方式对合并组患者肺癌确诊情况。结果 COPD 组患者的 CTCs 阳性表达率为 0,合并组患者的 CTCs 阳性表达率为 85.45%(47/55),差异有统计学意义( $P<0.05$ )。支气管镜肺部活检、经皮穿刺肺活检、痰细胞检测、淋巴结活检对 COPD 合并肺癌患者的检出率均明显低于 CTCs 阳性表达率,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。肿瘤分期Ⅳ期及有远处转移 COPD 合并肺癌患者的 CTCs 阳性表达例数明显多于肿瘤分期Ⅲ期及无远处转移 COPD 合并肺癌患者,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。合并组中,CTCs 阳性表达 COPD 合并肺癌患者平均生存周期为(7.36±1.85)个月,CTCs 阴性表达 COPD 合并肺癌患者平均生存周期为(13.54±2.34)个月,整体阴性表达患者(COPD 组 60 例与合并组中 CTCs 阴性表达患者 8 例)的平均生存周期为(20.76±4.24)个月,CTCs 阳性 COPD 合并肺癌患者的平均生存周期明显短于 CTCs 阴性 COPD 合并肺癌患者、整体阴性表达患者,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。结论 CTCs 在 COPD 患者肺癌筛查中可作为重要参考指标,对患者病情评估和预后判断具有重要意义,CTCs 阳性表达提示患者病情更严重,且预后较差。

**关键词:**循环肿瘤细胞; 慢性阻塞性肺疾病; 肺癌

中图分类号:R446.9

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2022)07-0890-04

### The value of peripheral blood circulating tumor cells detection in lung cancer screening and prognosis of patients with chronic obstructive pulmonary disease\*

HE Jianwu, GUO Chunli, CHENG Xi'an, LUO Xiang<sup>△</sup>Department of Respiratory Medicine, Tongchuan People's Hospital,  
Tongchuan, Shaanxi 727000, China

**Abstract:** **Objective** To explore the role of peripheral blood circulating tumor cells (CTCs) detection in lung cancer screening and prognosis judging of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Methods** A total of 55 patients with COPD complicated with lung cancer admitted to Tongchuan People's Hospital from June 2015 to September 2017 were included in the combined group, 60 patients with simple COPD were included in the COPD group during the same period. All patients received peripheral blood CTCs detection. CTCs positive expression rates of patients in the two groups and patients with different characteristics of COPD complicated with lung cancer were compared, the prognosis of patients with different CTCs expression conditions were compared, and the diagnosis of lung cancer in patients with different detection methods were compared. **Results** The positive expression rate of CTCs was 0 in COPD group, which was 85.45% (47/55) in combined group, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). The detection rates of bronchoscopy lung biopsy, skin puncture lung biopsy, sputum cell detection and lymph node biopsy in COPD patients with lung cancer were significantly lower than the positive CTCs expression rate, with statistical significance ( $P<0.05$ ). The positive expression rate of CTCs in patients with tumor stage Ⅳ and COPD complicat-

\* 基金项目:陕西省教育厅专项科研计划项目(16JK2031)。

作者简介:和建武,男,主治医师,主要从事呼吸系统疾病研究。 <sup>△</sup> 通信作者, E-mail: 13619195718@163.com。

本文引用格式:和建武,郭春丽,程西安,等. 外周血循环肿瘤细胞检测在慢性阻塞性肺疾病患者肺癌筛查及预后判断中的价值[J]. 检验医学与临床, 2022, 19(7): 890-893.

ed with lung cancer with distant metastasis were significantly higher than those in patients with tumor stage III and COPD complicated with lung cancer without distant metastasis, the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). In combined group, the mean survival period of CTCs positive COPD patients with lung cancer was ( $7.36 \pm 1.85$ ) months, which of CTCs negative COPD patients with lung cancer was ( $13.54 \pm 2.34$ ) months. The mean survival period of patients with overall negative expression (60 cases of COPD group and 8 cases of CTCs negative expression in combined group) was ( $20.76 \pm 4.24$ ) months. The mean survival period of patients with CTCs positive COPD combined with lung cancer was significantly lower than that of patients with CTCs negative COPD combined with lung cancer and overall negative expression, the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** CTCs could be used as an important reference index in screening patients with COPD for lung cancer, which is of great significance for the evaluation of the patient's condition and the judgment of prognosis, positive CTCs indicates that the patient's condition is more serious and the prognosis is poor.

**Key words:** circulating tumor cells; chronic obstructive pulmonary disease; lung cancer

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种以气流受限、肺功能下降为主要特征的肺部疾病,一般气流阻塞呈现不完全可逆性、进展性发展,常发生于老年患者,具有较长的病程和较高的致残率、致死率<sup>[1-3]</sup>。该病病因较复杂,与颗粒物吸入、有毒气体吸入、肺部感染等有关,一般患者仅出现咳嗽、气短、多痰、喘息、肺啰音、继发性肺部感染等非特异性临床表现<sup>[4-5]</sup>。肺癌是临床中常见的恶性肿瘤之一,流行病学调查发现,近年来肺癌的发病率和病死率均呈现逐年递增的趋势,肺癌也是癌症主要死因,严重危害人类的健康和生命<sup>[6-8]</sup>。COPD 患者的肺癌发病率高达 16.7%,且肺癌早期无明显症状,待出现明显症状后往往已处于晚期,严重影响患者的临床疗效和生命安全,因此,对 COPD 患者进行早期肺癌的筛查具有重要意义。外周血循环肿瘤细胞(CTCs)检测是一种抽取恶性肿瘤患者的外周血,检查肿瘤细胞的方法。恶性肿瘤发展的过程中,有可能通过血液传播出现转移,因此,外周血中可能存在肿瘤细胞,检测 CTCs 有利于肿瘤转移患者的诊断,并且对判断肿瘤的复发和转移都有帮助。CTCs 检测方法为细胞计数法,包括免疫细胞化学法、流式细胞术及核酸检测法。本研究探讨了 CTCs 在 COPD 患者肺癌筛查及预后判断中的价值,现报道如下。

1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2015 年 6 月至 2017 年 9 月本院收治的 55 例 COPD 合并肺癌患者纳入合并组,选择同期收治的 60 例单纯 COPD 患者纳入 COPD 组。所有患者均符合《慢性阻塞性肺疾病全球倡议(2017 版)》<sup>[9]</sup> 诊断标准,合并组患者均同时接受了支气管镜肺部活检、经皮穿刺肺活检、痰细胞检测、淋巴结活检。排除有严重肝肾功能障碍、循环系统紊乱、脑梗死、精神类疾病、认知功能障碍的患者,剔除临床病历资料不全及失访患者。所有患者均有咳嗽、多痰和喘

息等一般性临床症状,25 例(21.74%)出现胸痛症状(合并组 17 例,COPD 组 8 例),54 例(46.96%)出现发热症状(合并组 31 例,COPD 组 23 例),42 例(36.52%)出现痰中带血(合并组 28 例,COPD 组 14 例)。经胸部 X 线片或 CT 检查,主要表现为局限性肺不张、阻塞性肺炎、片状阴影等。两组患者的一般资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 1。所有患者均自愿参与本研究,并签署了知情同意书。本研究经本院医学伦理委员会审核批准(2021143)。

表 1 两组一般资料比较

| 组别     | n  | 男/女<br>(n/n) | 年龄<br>( $\bar{x} \pm s$ , 岁) | 病程<br>( $\bar{x} \pm s$ , 年) | 体质量指数<br>( $\bar{x} \pm s$ , kg/m <sup>2</sup> ) |
|--------|----|--------------|------------------------------|------------------------------|--------------------------------------------------|
| COPD 组 | 60 | 45/15        | 58.87 $\pm$ 4.23             | 17.89 $\pm$ 4.16             | 21.69 $\pm$ 1.49                                 |
| 合并组    | 55 | 44/11        | 59.65 $\pm$ 4.67             | 18.26 $\pm$ 4.34             | 22.17 $\pm$ 1.17                                 |
| P      |    | >0.05        | >0.05                        | >0.05                        | >0.05                                            |

**1.2 仪器与试剂** 免疫荧光显微镜、0.1% Triton X-100 通透胞膜、肺腺癌 A549 细胞株(北京天沃科技发展有限公司)、鼠抗人细胞角蛋白(广谱)单克隆抗体(P-CK,上海田源生物技术有限公司)、4,6-二脒基-2-苯基吡啶(北京索莱宝科技有限公司)、4%多聚甲醛、磷酸盐缓冲液、5%牛血清蛋白。

1.3 方法

**1.3.1 CTCs 检测** 采集患者外周静脉血 6 mL(舍去穿刺后前 2 mL 血液),加入肝素后采用密度梯度离心法收集肿瘤细胞。分离环状乳白色单核细胞层,磷酸化,再次进行离心。将单个核细胞悬液均匀涂在载玻片上,室温静置 30 min,4%多聚甲醛固定,10 min 后以 0.1% Triton X-100 通透胞膜进行磷酸盐缓冲液冲洗(15 min),以 5%牛血清蛋白封闭,采用 P-CK 和 4,6-二脒基-2-苯基吡啶进行染色,在免疫荧光显微镜视野下观察细胞情况。

**1.3.2 CTCs 阳性判定标准** 细胞呈现椭圆、圆形或

长形,细胞核质比明显大于血细胞,可同时被 P-CK 和 4,6-二脒基-2-苯基吡啶染色,荧光下细胞形态完整,呈现蓝色和绿色荧光即判定为阳性。

**1.3.3 肿瘤分期** 参照国际抗癌协会修订的《最新国际肺癌 TNM 分期诊断标准(第 7 版)》<sup>[10]</sup> 标准对合并组患者肿瘤进行分期。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS22.0 统计软件进行数据处理及统计分析。呈正态分布、方差齐的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用  $t$  检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者 CTCs 阳性表达情况比较** COPD 组患者的 CTCs 阳性表达率为 0,合并组患者的 CTCs 阳性表达率为 85.45%(47/55),差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

**2.2 各种检测方式对合并组患者肺癌确诊情况比较** 合并组中,经支气管镜肺部活检诊断为肺癌患者 37 例(67.27%),经皮穿刺肺活检诊断 4 例(7.27%),痰细胞检测诊断 6 例(10.91%),淋巴结活检诊断 8 例(14.55%)。各种方式的检出率均明显低于 CTCs 阳性表达率(85.45%),差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

**2.3 不同特征 COPD 合并肺癌患者 CTCs 阳性表达情况比较** 不同性别、年龄、病理分型 COPD 合并肺癌患者的 CTCs 阳性表达例数比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),但不同的 TNM 分期、远处转移情况 COPD 合并肺癌患者的 CTCs 阳性表达例数比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 不同特征 COPD 合并肺癌患者 CTCs 阳性表达情况比较( $n$ )

| 特征     | $n$ | CTCs(+) | CTCs(-) | $P$     |
|--------|-----|---------|---------|---------|
| 年龄(岁)  |     |         |         | $>0.05$ |
| >65    | 35  | 31      | 4       |         |
| ≤65    | 20  | 16      | 4       |         |
| 性别     |     |         |         | $>0.05$ |
| 男      | 44  | 38      | 6       |         |
| 女      | 11  | 9       | 2       |         |
| 病理分型   |     |         |         | $>0.05$ |
| 鳞癌     | 29  | 24      | 5       |         |
| 腺癌     | 26  | 23      | 3       |         |
| TNM 分期 |     |         |         | $<0.05$ |
| Ⅲ期     | 25  | 19      | 6       |         |
| Ⅳ期     | 30  | 28      | 2       |         |
| 远处转移   |     |         |         | $<0.05$ |
| 否      | 16  | 10      | 6       |         |
| 是      | 39  | 37      | 2       |         |

**2.4 不同 CTCs 表达情况患者预后情况比较** 合并组中,CTCs 阳性表达患者 47 例,平均生存周期为  $(7.36 \pm 1.85)$  个月,CTCs 阴性表达患者 8 例,平均生存周期为  $(13.54 \pm 2.34)$  个月,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。CTCs 整体阴性患者(COPD 组 60 例与合并组中 CTCs 阴性表达患者 8 例)的平均生存周期为  $(20.76 \pm 4.24)$  个月,CTCs 阳性表达 COPD 合并肺癌患者的平均生存周期也明显短于 CTCs 整体阴性患者,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

## 3 讨论

近年来,随着人口老龄化进程加快,人们生活及饮食习惯改变,以及环境的变化等因素影响,各类慢性疾病的患病率不断升高,COPD 作为一种严重威胁患者生活质量、耗费医疗资源的肺部疾病,目前已成为临床上第三大致死疾病<sup>[11-13]</sup>。肺癌是起源于支气管黏膜或腺体癌变的恶性肿瘤,患者预后往往较差。有研究证实,肺癌与 COPD 的并发主要与患者存在吸烟史或有长期刺激性气体(颗粒物)暴露史等有关,也与 COPD 造成的肺纤维化和上皮组织过度增生、患者长期使用激素类药物等造成机体免疫抑制等有关<sup>[14-16]</sup>。临床发现,由于 CT、X 线片、组织活检等传统检测方式对肺癌早期检测具有一定的局限性,且其结果受到影像学检查医务人员或病理科医生的影响,加之肺癌早期不具有特异性表现,大多数 COPD 合并肺癌的患者在采用传统检测方法确诊时常为肺癌晚期,且因为 COPD 进展导致患者肺功能差,一般难以行手术治疗,使患者错过最佳治疗期,严重影响患者的预后<sup>[17-18]</sup>。因此,寻求一种特异度高的早期筛查肺癌手段具有重要临床意义。

CTCs 是游离于外周血中所有肿瘤细胞的统称。研究证实,除了从已形成的实体瘤病灶(原发灶、转移灶)脱落入血外,肿瘤细胞在形成实体瘤病灶之前便有可能进入血液循环中<sup>[19]</sup>,提示 CTCs 的存在往往要早于影像学表现或临床症状的出现。CTCs 检测可以检测出已经进入血液循环系统的肿瘤细胞,且该技术对肿瘤特有的抗原、基因、蛋白等进行捕捉、判定,可检测出在血液中游离的肿瘤细胞究竟是哪个部位的,这意味着该技术能检测出游离在血液中所有种类的肿瘤细胞,对于肿瘤细胞的极早期筛查有不可忽视的作用。通过检查人血液中是否存在 CTCs,可在肿瘤萌芽阶段就发现肿瘤,从而保证患者得到早期治疗,改善预后。

外周血 CTCs 检测与传统检测方法比较,是一种取材方便、对患者机体损伤小、特异度低、指标清晰的新型肿瘤检测方式。目前,已有研究发现外周血 CTCs 检测在肿瘤的临床诊断、病情监测、发现早期转移等方面具有重要意义,若 CTCs 阳性则提示患者预

后差<sup>[19-20]</sup>。本研究结果也验证了上述研究结论,CTCs 阳性表达的 COPD 合并肺癌患者的平均生存周期 $[(7.36 \pm 1.85)$ 个月]短于 CTCs 阴性表达的 COPD 合并肺癌患者 $[(13.54 \pm 2.34)$ 个月],也明显短于 CTCs 整体阴性表达患者的平均生存周期 $[(20.76 \pm 4.24)$ 个月],差异有统计学意义( $P < 0.05$ );COPD 组的 CTCs 阳性表达率为 0,合并组的 CTCs 阳性表达率为 85.45%,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。这提示 COPD 患者若出现 CTCs 阳性表达,患者有较大的概率并发肺癌,且患者的预后情况较差。本研究还发现,肿瘤分期Ⅳ期及有远处转移 COPD 合并肺癌患者的 CTCs 阳性表达例数明显多于肿瘤分期Ⅲ期及无远处转移 COPD 合并肺癌患者,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),进一步表明 CTCs 可以提示患者的病情和预后情况。

综上所述,CTCs 在对 COPD 患者肺癌筛查中可作为重要参考指标,且可反映患者远处转移情况,对患者病情评估和预后判断具有重要的指导意义,CTCs 阳性表达提示患者预后较差。

## 参考文献

- [1] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组,中国医师协会呼吸医师分会慢性阻塞性肺疾病工作委员会.慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2021 年修订版)[J].中华结核和呼吸杂志,2021,44(3):170-205.
- [2] 王若溪,王同生,苏秀丽,等.慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压患者的随访观察[J].中华结核和呼吸杂志,2021,44(8):717-722.
- [3] 丛舒,王宁,樊静,等.2014—2015 年中国 40 岁及以上慢性阻塞性肺疾病患者呼吸康复治疗情况[J].中华流行病学杂志,2020,41(7):1014-1020.
- [4] 余为龙.老年重症肺炎多药耐药菌感染临床特点及头孢哌酮/舒巴坦联合胸腺肽  $\alpha 1$  的效果[J].医药与保健,2019,27(11):36-37.
- [5] 姜秀秀,苗姝,佟金平,等.慢性阻塞性肺疾病与认知功能障碍相关性的研究进展[J].中国老年学杂志,2019,39(6):1528-1530.
- [6] HANEDOORN P, VANDENHEEDE H, WILLAERT D, et al. Regional inequalities in lung cancer mortality in Belgium at the beginning of the 21st century the contribution of individual and area-level socioeconomic status and industrial exposure[J]. PLoS One, 2016, 11(1): e0147099.
- [7] CARRIERE R, ADAM R, FIELDING S, et al. Rural dwellers are less likely to survive cancer-an international review and Meta-analysis[J]. Health Place, 2018, 53: 219-227.
- [8] 刘枫林,马伟.肺癌患者临床流行病学及病理学特点分析[J].中国病案,2021,22(5):53-55.
- [9] VOGELMEEIER C F, CRINER G J, MARTINEZ F J, et al. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report[J]. Eur Respir J, 2017, 49: 1700214.
- [10] 叶波,杨龙海,刘向阳.最新国际肺癌 TNM 分期诊断标准(第 7 版)[J].中国医刊,2008,43(1):21-24.
- [11] 尹玥,苏科文,党永霞.多科室干预对老年慢性阻塞性肺疾病合并呼吸衰竭患者心肺功能、营养状态和心理状态的影响[J].中国健康心理学杂志,2019,27(6):867-870.
- [12] 陈亚红.2019 年 GOLD 慢性阻塞性肺疾病诊断、治疗及预防全球策略解读[J/CD].中国医学前沿杂志(电子版),2019,11(1):32-50.
- [13] 林展增.中国慢性阻塞性肺疾病流行病学研究进展[J].河北北方学院学报(自然科学版),2020,36(8):49-51.
- [14] KOCH M, BUTT T, GUO W, et al. Characteristics and health burden of the undiagnosed population at risk of chronic obstructive pulmonary disease in China[J]. BMC Public Health, 2019, 19(1): 1727.
- [15] 陈治国,胡红玲,陈宝钧.外周血循环肿瘤细胞与非小细胞肺癌临床病理因素及预后的关系[J].实用医学杂志,2017,33(23):3894-3898.
- [16] 周雯敏,郭乔如,王会,等.慢性阻塞性肺疾病转化为肺癌的研究进展[J].药学报,2020,55(7):1410-1418.
- [17] 刘运福.老年慢性阻塞性肺气肿合并自发性气胸临床分析[J/CD].世界最新医学信息文摘(电子版),2019,19(60):77.
- [18] 黄乐华,历为良,梁卫娟.外周血循环肿瘤细胞对肺癌术后患者预后的预测价值[J].中国卫生检验杂志,2019,29(8):80-83.
- [19] SMOLKOVA B, CIERNA Z, KALAVSKA K, et al. Increased stromal infiltrating lymphocytes are associated with the risk of disease progression in mesenchymal circulating tumor cell-positive primary breast cancer patients[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(24): 9460.
- [20] 李昂,何晓东,沈佐君.晚期非小细胞肺癌患者化疗前后的外周血循环肿瘤细胞计数与预后的关系[J].当代医学,2020,26(25):126-127.

(收稿日期:2021-07-06 修回日期:2021-11-29)