

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.23.007

高荧光细胞联合 CEA、LDH 检测对恶性胸腔积液实验室诊断价值研究^{*}张连杰,吴香蔚,韩清珍,邹珍珍,王 琳[△]

苏州市独墅湖医院临床检测中心,江苏苏州 215000

摘要:目的 探讨高荧光细胞(HFC)联合癌胚抗原(CEA)、乳酸脱氢酶(LDH)检测在恶性胸腔积液(MPE)实验室诊断中的价值。方法 选取 2021 年 5 月至 2023 年 5 月在该院就诊的胸腔积液患者 241 例作为研究对象。根据胸膜活检或胸腔积液病理检查结果分为 MPE 组(119 例)和非 MPE 组(122 例)。检测胸腔积液中高荧光细胞百分比(HFC%)和绝对值(HFC#)、癌胚抗原(CEA)、乳酸脱氢酶(LDH)水平,采用受试者工作特征(ROC)曲线评价四项指标单独及联合检测诊断 MPE 的曲线下面积(AUC)、特异度和灵敏度。结果 MPE 组 HFC#、HFC%、CEA 和 LDH 水平均明显高于非 MPE 组,差异均有统计学意义($P<0.01$)。HFC#、HFC%、CEA 和 LDH 单项检测对 MPE 诊断的 AUC 分别为 0.820、0.694、0.838、0.712;CEA+LDH、CEA+HFC# 和 3 者联合检测诊断的 AUC 分别为 0.880、0.918、0.919。3 者联合检测的诊断效能明显高于单项检测,差异有统计学意义($P<0.05$)。腺癌与鳞癌 HFC#、CEA 和 LDH 比较,差异无统计学意义($P>0.05$);鳞癌患者 HFC%水平明显低于腺癌患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 HFC 检测有助于鉴别胸腔积液的良、恶性,与 CEA、LDH 联合检测,可以提高单项实验室指标的诊断效能。

关键词:高荧光细胞; 癌胚抗原; 乳酸脱氢酶; 恶性胸腔积液

中图分类号:R446.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)23-3449-04

Study on the diagnostic value of hyperfluorescent cell combined
with CEA and LDH in malignant pleural effusion^{*}

ZHANG Lianjie, WU Xiangwei, HAN Qingzhen, ZOU Zhenzhen, WANG Lin[△]

Clinical Testing Center, Suzhou Dushu Lake Hospital, Suzhou, Jiangsu 215000, China

Abstract: **Objective** To investigate the diagnostic value of high fluorescent cell (HFC) combined with carcinoembryonic antigen (CEA) and lactate dehydrogenase (LDH) detection in the laboratory diagnosis of malignant pleural effusion (MPE). **Methods** A total of 241 patients with pleural effusion in the hospital from May 2021 to May 2023 were selected as the research objects. According to the results of pleural biopsy or pleural effusion pathological examination, the patients were divided into MPE group (119 cases) and non-MPE group (122 cases). The percentage of hyperfluorescent cells (HFC%) and absolute value (HFC#), carcinoembryonic antigen (CEA) and lactate dehydrogenase (LDH) in pleural effusion were detected. The area under the curve (AUC), specificity and sensitivity of the four indicators alone and in combination in the diagnosis of MPE were evaluated by the receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** The levels of HFC#, HFC%, CEA and LDH in MPE group were significantly higher than those in non-MPE group ($P<0.01$). The AUC of HFC#, HFC%, CEA and LDH in the diagnosis of MPE were 0.820, 0.694, 0.838 and 0.712 respectively. The AUC of CEA+LDH, CEA+HFC# and the combined detection of the three were 0.880, 0.918 and 0.919 respectively. The diagnostic efficacy of combined detection of the three markers was significantly higher than that of single detection, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). There was no significant difference in HFC#, CEA and LDH between adenocarcinoma and squamous cell carcinoma ($P>0.05$). The HFC% level of patients with squamous cell carcinoma was significantly lower than that of patients with adenocarcinoma, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** The detection of HFC is helpful to differentiate benign from malignant pleural effusion. Combined detection of HFC with CEA

^{*} 基金项目:苏州市科技计划项目(SZM2021011)。作者简介:张连杰,男,主管技师,主要从事临床血液学检验方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail:13962504512@163.com。

and LDH can improve the diagnostic efficacy of single laboratory index.

Key words: hyperfluorescent cell; carcinoembryonic antigen; lactate dehydrogenase; malignant pleural effusion

原发于胸膜或其他部位的恶性肿瘤向胸膜转移引起的胸腔积液称为恶性胸腔积液(MPE)^[1]。快速有效地鉴别胸腔积液的性质,对临床诊治、病情评估及预后具有重要意义。传统的脱落细胞学检查是诊断 MPE 的金标准之一,但因取材部位、数量等局限,加上检验人员能力的差异,检测结果重复性往往较差^[2],且难以提供肿瘤细胞的筛查信息。随着全自动血液分析仪的发展,各大品牌的血细胞分析仪都开发了体液检测模式,不仅可以检测胸腔积液有核细胞总数及分类,还可以提供一些研究参数,其中高荧光细胞(HFC)可反映肿瘤细胞的存在。LARRUZZA 等^[3]提出,HFC 可用于胸腔积液良、恶性的鉴别诊断,但 HFC 单项检测诊断 MPE 的灵敏度和特异度有限,需要与其他指标进行联合检测。癌胚抗原(CEA)和乳酸脱氢酶(LDH)作为常规肿瘤筛查指标已被广泛应用,因此本研究评估这些参数在 MPE 诊断中的应用情况并探索不同的诊断模型,以期为临床提供参考依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 5 月至 2023 年 5 月在本院就诊的胸腔积液患者 241 例作为研究对象。根据胸膜活检或胸腔积液病理检查结果分为 MPE 组(119 例)和非 MPE 组(122 例)。MPE 组男 68 例,女 51 例;平均年龄为(65.74±13.53)岁;腺癌 102 例,鳞癌 13 例,未分化癌 3 例,肉瘤 1 例。非 MPE 组男 72 例,女 50 例;平均年龄为(63.52±13.57)岁;结核性胸腔积液 18 例,化脓性胸腔积液 20 例,其他 84 例。两组年龄、性别等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。纳入标准:有胸腔积液并遵医嘱进行胸腔穿刺或胸膜活检的初诊患者。排除

标准:(1)未进行胸腔积液常规及生化免疫学检查;(2)未进行胸膜活检或胸腔积液病理学检查;(3)入院前有相关治疗史。所有研究对象及其家属均知情同意本研究并签署知情同意书,本研究经本院伦理委员会审核批准。

1.2 方法 临床无菌操作穿刺抽取所有研究对象 10~20 mL 胸腔积液,平均分配于紫色乙二胺四乙酸二钾抗凝管和干燥清洁试管中,立即送检^[4-7]。采用 mindray BC-6800Plus 全自动血液分析仪体液模式检测高荧光细胞绝对值(HFC#)和高荧光细胞百分比(HFC%),采用 Roche cobas e 801 全自动电化学发光免疫分析仪和 cobas c 702 全自动生化分析仪检测 CEA、LDH 水平。所有试剂、质控品、校准品、定标品均为原装配套,且均在有效期内。

1.3 统计学处理 采用 SPSS27.0 统计软件进行数据处理与统计分析。采用 Kolmogorov-Smirnov 检验法作正态性分布检验,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验;不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25},P_{75})$ 表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用受试者工作特征(ROC)曲线进行 HFC#、HFC%、CEA 和 LDH 单项及联合检测对 MPE 诊断的效能评价。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组 HFC#、HFC%、CEA 和 LDH 水平比较 MPE 组 HFC#、HFC%、CEA 和 LDH 水平均明显高于非 MPE 组,差异均有统计学意义($P<0.01$)。见表 1。

表 1 两组 HFC#、HFC%、CEA 和 LDH 水平比较[$M(P_{25},P_{75})$]

组别	<i>n</i>	HFC#($\times 10^6/L$)	HFC%(%)	CEA(ng/mL)	LDH(U/L)
MPE 组	119	34.00(14.00,151.00)	5.10(1.90,15.10)	43.40(5.42,381.00)	264.90(186.60,509.80)
非 MPE 组	122	6.00(2.00,21.00)	1.60(0.40,5.63)	1.35(0.56,2.72)	157.95(96.45,286.05)
<i>Z</i>		—8.600	—5.220	—9.082	—5.697
<i>P</i>		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

2.2 HFC#、HFC%、CEA 和 LDH 单项及联合检测对 MPE 的诊断效能 HFC#、HFC%、CEA 和 LDH 单项检测诊断 MPE 的 ROC 曲线下面积(AUC)分别

为 0.820、0.694、0.838、0.712;且 HFC# 的 AUC 明显大于 HFC%;CEA+LDH、CEA+HFC# 和 3 者联合检测的 AUC 分别为 0.880、0.918、0.919。3 者联

合检测的诊断效能明显高于单项检测,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 MPE 组中不同病理类型患者 HFC#、HFC%、CEA 和 LDH 水平比较 腺癌和鳞癌 HFC#、CEA

和 LDH 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);鳞癌类型患者 HFC%水平明显低于腺癌类型患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 2 HFC#、HFC%、CEA 和 LDH 单项及联合检测对 MPE 的诊断效能

指标	AUC(95%CI)	临界值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
HFC%	0.694(0.629~0.760)	1.350%	80.7	51.6	0.291
HFC#	0.820(0.769~0.871)	$10.500\times10^6/L$	84.9	64.8	0.497
CEA	0.838(0.785~0.892)	3.685 ng/mL	78.2	82.8	0.610
LDH	0.712(0.648~0.777)	126.400 U/L	90.8	45.1	0.359
CEA+LDH	0.880(0.838~0.922)	—	71.4	91.0	0.624
CEA+HFC#	0.918(0.886~0.951)	—	74.8	92.6	0.674
CEA+LDH+HFC#	0.919(0.886~0.952)	—	74.8	93.4	0.682

注:—表示无数据。

表 3 MPE 组中不同病理类型患者 HFC#、HFC%、CEA 和 LDH 水平比较[$M(P_{25},P_{75})$]

病理类型	<i>n</i>	HFC#($\times10^6/L$)	HFC%(%)	CEA(ng/mL)	LDH(U/L)
腺癌	102	40.50(14.75,160.25)	5.30(2.18,16.13)	40.15(5.06,372.00)	260.65(184.50,502.60)
鳞癌	13	26.00(15.50,88.00)	2.10(1.00,6.10)	43.90(4.11,402.00)	330.90(227.45,606.30)
<i>Z</i>		—0.733	—2.372	—0.287	—0.989
<i>P</i>		0.463	0.018	0.774	0.323

3 讨 论

人体多种疾病均可引起胸腔积液产生^[8],因此明确积液性质,是临床决策诊疗的关键。MPE 的早期诊断一直困扰着临床,脱落细胞学检查是其诊断的金标准之一,但该法对取材和制片的环境及检验人员专业能力要求较高,导致整体阳性检出率不高,限制了其在医院尤其是基层医院的广泛应用。目前常规检测方法为生化免疫学检查,但该方法项目多,成本高,且准确率不高,存在一定程度的误诊、漏诊,不利于 MPE 早期筛查^[9]。

MPE 中肿瘤细胞分裂比正常组织细胞活跃,呈现明显的核异质改变,在体液检测模式下表现为高荧光性。HFC 是血细胞分析仪体液模式的研究参数,其含量增多可提示肿瘤细胞存在。已经有学者提出,HFC 可用于胸腔积液良、恶性的鉴别诊断^[3-6]。本研究结果显示,MPE 组 HFC#、HFC%水平均高于非 MPE 组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。HFC#、HFC%单项检测对 MPE 诊断的 AUC 分别为 0.820、0.694;HFC# 诊断 MPE 的敏感度和特异度分别为 84.9%、64.8%。说明 HFC 可灵敏反映肿瘤细胞的存在,但由于核异质间皮细胞、吞噬细胞、异型淋巴细胞等也表现为高荧光性,因此 HFC 用于肿瘤细胞的筛查存

在一定的假阳性,这与既往研究结果一致^[3-6,10-11]。

CEA 是一种散在分布于癌细胞表面的酸性糖蛋白,在肿瘤尤其是腺癌的诊断方面有独特的价值。LDH 是一种糖酵解酶,其广泛分布在主要组织细胞的胞质内,MPE 中的肿瘤细胞可释放出大量的 LDH。本研究结果显示,MPE 组 CEA 和 LDH 水平均明显高于非 MPE 组,差异有统计学意义($P<0.05$),CEA、LDH 诊断 MPE 的 AUC 分别为 0.838、0.712,灵敏度分别为 78.2%、90.8%,特异度分别为 82.8%和 45.1%,与既往研究结果类似^[8-9,12-19]。

本研究结果显示,HFC 和 CEA、LDH 单独检测均存在特异度较低的问题,本研究尝试将 HFC# 和 CEA、LDH 进行多种联合检测。CEA+LDH、CEA+HFC# 和 3 者联合检测诊断的 AUC 分别为 0.880、0.918、0.919,3 者联合检测的灵敏度为 74.8%,特异度为 93.4%,约登指数为 0.682,3 项指标联合检测诊断 MPE 的灵敏度稍下降,但特异度和准确性明显提高。3 者联合检测诊断 MPE 的效能明显高于单项检测,差异有统计学意义($P<0.05$),说明 3 项指标联合检测对 MPE 的诊断价值较高。

本研究结果显示,在 MPE 的不同病理类型中,鳞癌 HFC%水平低于腺癌,差异有统计学意义($P<$

0.05),推测其原因为鳞癌一般为中央型,发生胸膜转移时肿瘤细胞脱落较少,且转移过程中往往破坏肺组织中的血管,血性胸腔积液有核细胞增多且肿瘤细胞被稀释,所以 HFC% 水平较低。但本研究鳞癌类型的样本只有 13 例,还需扩大样本进一步研究。

胸腔积液是多种疾病的常见并发症,其病因诊断具有挑战性^[20]。HFC 不能当作肿瘤细胞出现的根据,但可提供肿瘤细胞的筛查信息,尤其是在明确胸腔积液性质的诊断中。检验科应完善浆膜腔积液常规检查的标准操作规范,添加复检规则,当 HFC 增高时,需及时进行脱落细胞学检查,为临床诊断提供旁证。随着自动化血液分析仪和生化分析仪在各级医院的普及,HFC、CEA、LDH 数据的获得比较容易,相对于脱落细胞学检查,在各医院更易开展。

综上所述,对于胸腔积液良、恶性的鉴别,HFC 和 CEA、LDH 联合检测在早期诊断中有较好的临床应用价值,可弥补传统脱落细胞学和病理学检查的不足,但本研究仍存在样本量少等不足,且未对非 MPE 组进行细分类讨论,未来仍需做进一步研究。

参考文献

[1] 中国恶性胸腔积液诊断与治疗专家共识组. 恶性胸腔积液诊断与治疗专家共识[J]. 中华内科杂志, 2014, 53(3): 252-256.

[2] 吴茅. 浆膜积液细胞图谱新解及病例分析[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018.

[3] LARRUZZEA A, AGUADERO V, ORELLANA R, et al. High-fluorescent cells: a marker of malignancy in the analysis of body fluid samples[J]. Int J Lab Hematol, 2018, 40(3): e43-e45.

[4] WU W J, ZHAO C D, SHEN T, et al. The diagnostic'd ability of high-fluorescent cells combined with carcinoembryonic antigen for malignant pleural effusion[J]. Int J Lab Hematol, 2019, 41(4): 509-512.

[5] SUN J F, DING S, ZHU L Q, et al. Improving performance of recently introduced flow cytometry-based approach of malignant cell screening in serous cavity effusion[J]. Int J Lab Hematol, 2020, 42(5): 612-618.

[6] YANG Y, LIU Y L, SHI H Z. Diagnostic accuracy of combinations of tumor markers for malignant pleural effusion: an updated meta-analysis[J]. Respiration, 2017, 94(1): 62-69.

[7] 吴茅, 周道银, 许绍强, 等. 浆膜腔积液细胞形态学检验中国专家共识(2020)[J]. 现代检验医学杂志, 2020, 35(6):

1-3.

[8] 张春华. 多项肿瘤标志物水平检测对肺癌患者临床诊断的辅助价值[J]. 医学临床研究, 2020, 37(5): 765-767.

[9] 丁运生, 林雨虹, 杨静, 等. 血清 CYFRA21-1、NSE、CEA、CA125 及 SCCA 联合检测在肺癌诊断中的价值研究[J]. 中国肿瘤外科杂志, 2020, 12(5): 460-464.

[10] 董静肖, 崔世伟, 高远, 等. 高荧光强度细胞对浆膜腔积液诊断的价值[J]. 北京医学, 2018, 40(9): 837-840.

[11] 孙静芳, 刘云, 蒋清清, 等. 高荧光细胞和血清腹水白蛋白梯度在恶性腹水诊断中的价值[J]. 检验医学, 2022, 37(1): 60-62.

[12] 宋爽, 孙静芳, 徐娜, 等. 高荧光细胞和血清乳酸脱氢酶/胸腔积液腺苷脱氨酶比值在鉴别胸腔积液性质中的应用价值[J]. 检验医学, 2022, 37(1): 101-102.

[13] 孙理想, 赵后彤, 伏晶. 腺苷脱氨酶、乳酸脱氢酶、癌胚抗原及糖类抗原 125 联合检测对良恶性胸腔积液的鉴别诊断价值[J]. 临床和实验医学杂志, 2020, 19(21): 2299-2303.

[14] 王茜, 董惠霞, 夏睿, 等. 胸腔积液中 CEA、CYFA21-1、NSE 和 SCC 水平在良恶性胸腔积液的诊断价值[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(11): 1371-1374.

[15] OKAMURA K, TAKAYAMA K, IZUMI M, et al. Diagnostic value of CEA and CYFRA 21-1 tumor markers in primary lung cancer[J]. Lung Cancer, 2013, 80(1): 45-49.

[16] VERMA A, ABISHEGANADEN J, LIGHT R W. Identifying malignant pleural effusion by a cancer ratio (serum LDH:pleural fluid ADA ratio)[J]. Lung, 2016, 194(1): 147-153.

[17] VERMA A, PHUA C K, SIM W Y, et al. Pleural LDH as a prog-nostic marker in adenocarcinoma lung with malignant pleural effusion[J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(26): e3996.

[18] PORCEL J M, VIVES M. Etiology and pleural fluid characteristics of large and massive effusions[J]. Chest, 2003, 124(3): 978-983.

[19] FENG M, ZHU J, LIANG L, et al. Diagnostic value of tumormarkers for lung adenocarcinoma-associated malignant pleural effusion: a validation study and meta-analysis[J]. Int J Clin Oncol, 2017, 22(2): 283-290.

[20] 中华医学会呼吸病学分会胸膜与纵隔疾病学组(筹). 胸腔积液诊断的中国专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2022, 45(11): 1080-1096.