

CEA、CA199 和细胞形态学联合检测对 281 例良、恶性胸腔积液鉴别诊断的临床意义

曹圆圆¹, 叶先飞², 阮森林³

(1. 杭州市肿瘤医院, 浙江 杭州 310002; 2. 浙江大学医学院附属第一医院, 浙江 杭州 310003; 3. 杭州市第一人民医院, 浙江 杭州 310003)

摘要: [目的] 探讨肿瘤标志物 CEA、CA199、细胞形态学联合检测在鉴别良、恶性胸腔积液中的临床意义。[方法] 收集 281 例胸腔积液患者, 其中恶性组 149 例, 良性组 132 例。采用化学发光免疫法测定患者血清及胸腔积液中 CEA 和 CA199 水平。胸腔积液经离心、推片和瑞氏染色后进行细胞形态学检查, 以鉴别胸腔积液的良、恶性, 并评价 CEA、CA199、细胞形态学联合检测在鉴别良、恶性胸腔积液诊断中的敏感度及特异度。[结果] 恶性组胸腔积液 CEA、CA199 水平及阳性率均高于良性组 ($P < 0.05$); 恶性组血清 CEA、CA199 的检测水平均高于良性组 ($P < 0.05$)。胸腔积液 CEA+CA199 肿瘤标志物联合检测的敏感度、特异度及 ROC 曲线下面积分别为 73.82%、69.7% 和 0.720, 而胸腔积液 CEA+CA199 联合细胞形态学检查的敏感度、特异度及 ROC 曲线下面积更优, 分别为 85.23%、69.7% 和 0.777。[结论] 联合测定胸腔积液中 CA199、CEA 水平和细胞形态学分析能提高良、恶性胸腔积液的鉴别诊断价值。

关键词: 胸腔积液; CEA; CA199; 细胞形态学; 鉴别诊断

中图分类号: R561.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2022)08-0686-05

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2022.08.B010

Differential Diagnosis on 281 Cases of Benign and Malignant Pleural Effusion with Combined Detection of CEA, CA199 and Cytomorphology

CAO Yuan-yuan¹, YE Xian-fei², RUAN Sen-lin³

(1. Hangzhou Cancer Hospital, Hangzhou 310002, China; 2. The First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310003, China; 3. Hangzhou First People's Hospital, Hangzhou 310003, China)

Abstract: [Objective] To evaluate the application of combined detection of CEA, CA199 and cytomorphology in the differential diagnosis of benign and malignant pleural effusion (PE). [Methods] A total of 281 consecutive patients with PE were enrolled, including 149 patients with malignancies and 132 patients with benign diseases. Levels of CEA and CA199 in serum and PE were measured by chemiluminescence immunoassay; the cytomorphological examination of PE was performed with Wright's staining. The sensitivity and specificity of the above indexes in the differentiation between malignant and benign PE were evaluated. [Results] The levels and positive rate of CEA, CA199 in serum and PE of the malignant group were significantly higher than those of the benign group (all $P < 0.05$). The sensitivity, specificity and area under ROC curve of CEA+CA199 were 73.82%, 69.7% and 0.720, respectively, while those of the combined cytomorphology, CEA and CA199 were 85.23%, 69.7%, and 0.777, respectively. [Conclusion] The combined determination of CEA, CA199 and cytomorphology of PE can increase the identifying power for malignant and benign PE.

Subject words: pleural effusion; CEA; CA199; cytomorphology; differential diagnosis

胸腔积液按性质可分为良、恶性胸腔积液, 明确胸腔积液的性质对临床医师诊疗疾病和疾病预后都具有非常重要的意义^[1]。脱落细胞学检查结果对正

确鉴别良、恶性胸腔积液具有重要的临床价值, 但研究发现脱落细胞学检查敏感度不高, 约为 57.4%, 而对良、恶性胸腔积液早期鉴别诊断效能下降^[2]。另有研究表明, 胸腔积液肿瘤标志物检测鉴别效果要优于血清肿瘤标志物的检测, 且多项肿瘤标志物检

通信作者: 曹圆圆, E-mail: 2383011939@qq.com
收稿日期: 2022-06-26; 修回日期: 2022-08-09

测高于单项肿瘤标志物检测^[3]。因此,本研究拟联合肿瘤标志物及细胞形态学对胸腔积液的良、恶性进行鉴别诊断,为临床鉴别诊断提供更多的医疗科学依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取杭州市肿瘤医院、浙江大学医学院附属第一医院、杭州市一人民医院 2015 年 12 月至 2016 年 6 月确诊为良性疾病引起的 132 例胸腔积液患者(良性组)的基本信息(年龄、性别),收集 2021 年 1 月至 2022 年 4 月 149 例恶性胸腔积液患者(恶性组)信息,并收集 10 mL 胸腔积液样本及对应的 5 mL 血液样本。恶性组中肺癌患者伴胸腔积液的 87 例,其他恶性肿瘤引起胸腔积液患者 62 例(乳腺癌 13 例,淋巴瘤 5 例,胃癌 8 例,膀胱癌 3 例,胆管恶性肿瘤 2 例,肝癌 5 例,宫颈恶性肿瘤 3 例,卵巢恶性肿瘤 7 例,结直肠恶性肿瘤 10 例,食管恶性肿瘤 6 例);良性胸腔积液患者(对照组)132 例。共收集样本 281 例,其中男性 171 例,女性 110 例,平均年龄为(65.80±14.60)岁;有吸烟史者 111 例(恶性组 66 例,良性组 45 例),无吸烟史者 170 例(恶性组 66 例,良性组 104 例)。有吸烟史定义为:(1)目前仍在吸烟者,烟龄≥5 年;(2)吸烟超过 5 年目前已戒烟,但戒烟时间<半年者。所有病例临床诊断均已明确。本研究经医院伦理委员会批准。

1.2 方法

使用分离胶真空管将采集患者静脉血 3 mL,4 000 r/min 离心 5 min,分离血清,用于测定血清 CEA 和 CA199 浓度。采集两管胸腔积液标本置于含有 EDTA-K2 专用胸腹腔积液抗凝管,分别用于免疫学和细胞形态学检查。(1)免疫学检测:标本以 1 500 r/min 离心 5 min,分离上清液,用于测定胸腔积液 CEA 和 CA199 浓度。(2)细胞形态学检查:标本以 1 500 r/min 离心 5 min 后,取部分上清液用于李凡他试验,用吸管缓慢将剩余上清液吸去,剩余底部约 50 μL,混匀后用吸样枪分别吸取 10 μL 沉渣悬液,置于洁净玻片,制成涂片 3 张;涂片干燥、固定 10 min 后立即用瑞氏染液进行染色,用 OLYMPUS CX21 光学显微镜对涂片先在低倍镜下浏览全片,再转至高倍镜及油镜下对涂片尾部、边缘及体尾交接处进行细胞形态

观察。选出每张涂片镜下 3~9 个异常细胞,对异常细胞形态进行量化计分。计分标准如下^[4]:①细胞大小相差 2 倍以上计 1 分,不足 2 倍大小计 0.5 分,大小一致不计分;②核质比<0.3 计 0 分,0.3~0.5 计 0.5 分,>0.5 计 1 分;③细胞核直径<12 μm 计 0 分,12~20 μm 计 0.5 分,>20 μm 计 1 分;④核仁/核<0.20 计 0 分,0.20~0.25 计 0.5 分,>0.25 计 1 分;⑤细胞散在分布、质界清楚不计分,质界模糊计 0.5 分,细胞成堆、质融合计 1 分;⑥最后总分≥3.5 分判断为阳性。

采用雅培化学发光免疫法测定 CEA、CA199 水平,雅培诊断原装配套试剂盒;采用 CEA 参考值 <5.00 ng/mL;CA199 参考值 <37 U/mL;在参考值范围内判断为阴性。

1.3 统计学处理

采用 SPSS23.0 软件进行数据分析。连续性资料,符合正态性分布则采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验或单因素方差分析,不符合正态分布则以中值(M)及四分位数(IQR)描述,组间比较采用非参数检验。计数资料采用率(%)表示,采用卡方检验;采用 ROC 曲线计算 AUC 面积。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 良性与恶性组基本信息

恶性组 149 例,男性 76 例,女性 73 例;良性组 132 例,男性 95 例,女性 37 例,两组性别比例差异有统计学意义(*P*<0.001)。恶性组中,平均年龄(67.16±11.99)岁,良性组(64.26±16.99)岁,两组平均年龄差异无统计学意义(*P*=0.104)。对良、恶性组吸烟史比较,差异有统计学意义(*P*=0.001)(Table 1)。

2.2 两组患者胸腔积液与血清中各指标水平比较

胸腔积液中,恶性组患者的 CEA、CA199、细胞形态学阳性率均明显高于良性组,差异具有统计学意义(胸腔积液 $P_{\text{CEA}}<0.001$, $P_{\text{CA199}}<0.001$);血清中,恶性组 CEA 阳性率显著高于良性组,而 CA199 阳性率无显著性差异(血清: $P_{\text{CEA}}<0.001$, $P_{\text{CA199}}=0.155$)(Table 2)。

2.3 恶性组与良性组胸腔积液及血清肿瘤标志物 CEA、CA199 的水平

对胸腔积液及血清中的肿瘤标志物 CEA、CA199 浓度分布进行正态性检验,发现 CEA、CA199

Table 1 Characteristics of patients in malignant and benign pleural effusion group

Index	Malignant group (n=149)	Benign group (n=132)	χ^2/t	P
Gender				
Male	76 (49.00%)	95 (71.97%)	12.912	<0.001
Female	73 (51.00%)	37 (28.03%)		
Age (years old)	67.16±11.99	64.26±16.99	1.634	0.104
Smoking habit				
Yes	45 (30.20%)	66 (50.00%)	11.482	0.001
No	104 (69.80%)	66 (50.00%)		

肿瘤标志物浓度均不符合正态性分布。比较两组的胸腔积液各标志物的水平,结果显示恶性组中胸腔积液 CEA、CA199 的浓度水平均高于良性组,差异均具有统计学意义 ($P_{\text{CEA}} < 0.001$, $P_{\text{CA199}} < 0.001$)。比较两组的血清肿瘤标志物的水平,发现恶性组中血清 CEA、CA199 的浓度水平均高于良性组,差异均具有统计学意义 ($P_{\text{CEA}} < 0.001$, $P_{\text{CA199}} = 0.03$) (Table 3)。

2.4 胸腔积液中 CEA、CA199、细胞形态学联合诊断良恶性胸腔积液

对胸腔积液中 CEA、CA199、细胞形态学分别进行联合诊断,并绘制 ROC 曲线 (Figure 1)。同时,对各

项联合诊断的曲线下面积 (AUC)、敏感度、特异度、准确率、误诊率、漏诊率进行了分析 (Table 4)。联合诊断结果显示,胸腔积液中 CEA、CA199 和细胞形态联合诊断的敏感度为 85.23%, 高于 CEA+CA199 肿瘤标志物联合诊断的敏感度; 特异度为 69.7%, AUC 为 0.777, 高于 CEA+CA199 肿瘤标志物联合诊断的 AUC。

3 讨论

恶性胸腔积液常常会出现在深部肿瘤中,若患者胸腔积液量少,则自身也难及时发现,大多数医院到 B 超诊断才可发现,但是影像学往往发现容易,难明确胸腔积液性质。因此,早期鉴别积液性质非常重要。目前,积液性质鉴别主要依靠实验室检查,包括细胞形态学和积液肿瘤标志物检测等。单纯采用细胞形态涂片法诊断,往往很难提供有效筛查。由于细胞形态学易受人为主观因素的影响,存在阳性率低、漏诊率高等缺陷^[5-6]。因此,胸腔积液肿瘤标志物联合细胞形态学分析将可能提

Table 2 The positive rate of CEA, CA199 and cytomorphic analysis of pleural effusions and serum in the two groups[n(%)]

Index	Pleural effusion				Serum			
	Malignant group	Benign group	χ^2	P	Malignant group	Benign group	χ^2	P
CEA	83(55.8)	33(25.0)	26.749	<0.001	74(49.7)	19(14.39)	35.06	<0.001
CA199	91(61.1)	15(11.4)	72.968	<0.001	103(69.1)	80(60.61)	2.021	0.155
Cytomorphology	59(40.0)	0	62.875	<0.001	ND	ND	-	-

Note: ND; no data

Table 3 Levels of CEA, CA199 of pleural effusion and serum in benign and malignant groups

Index	Pleural effusion			Serum		
	Malignant group (n=149)	Benign group (n=132)	P	Malignant group (n=149)	Benign group (n=132)	P
CEA (ng/mL)	17.29(1.73, 307.23)	1.20(0.70, 2.70)	<0.001	4.90(2.57, 32.45)	2.40(1.50, 4.20)	<0.001
CA199 (U/mL)	7.75(2.06, 118.53)	2.00(2.00, 5.00)	<0.001	12.82(4.04, 93.16)	6.70(3.60, 13.90)	0.03

Note: Data were presented as [Median (P25, P75)]

Table 4 The significance of combined the two tumor markers for the differential diagnosis of benign and malignant pleural effusions

Index	Sensitivity (%)	Specificity (%)	AUC	P	95%CI	Accuracy (%)	Missed diagnosis rate (%)	Misdiagnosis rate (%)
CEA (PE)	55.70	74.24	0.748	<0.001	0.690~0.806	64.41	44.30	25.76
CA199 (PE)	61.07	87.88	0.653	<0.001	0.588~0.717	73.67	38.93	12.12
CEA (Serum)	49.66	84.55	0.673	<0.001	0.609~0.738	65.44	50.34	15.45
CA199 (Serum)	69.13	39.11	0.541	0.242	0.472~0.611	55.76	30.87	60.89
CEA (PE)+CA199 (PE)	73.82	69.70	0.720	<0.001	0.657~0.779	71.89	26.18	30.30
Cytomorphology+CEA (PE)+CA199 (PE)	85.23	69.70	0.777	<0.001	0.718~0.832	77.94	14.76	30.30

Note: PE; pleural effusion

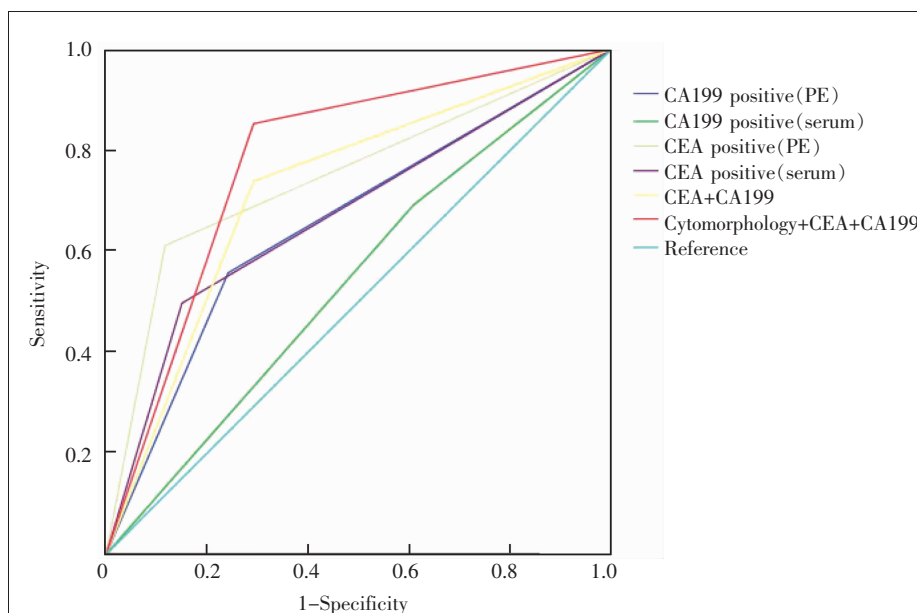


Figure 1 ROC curves of combined the markers in discriminating between benign and malignant pleural effusions

高胸腔积液良、恶性的鉴别诊断效率。

CEA 作为血清糖蛋白的种类之一,起初是国外学者从结肠癌患者的血清和胎儿的肠中检测出的。对于 CEA 检测在肺癌临床诊断中的应用,目前已有大量国内外文献进行了报道^[7]。30%~80% 的肺癌患者出现血清 CEA 水平升高,尤其以肺腺癌患者升高最明显,可作为诊断肺癌的参考指标^[8]。本研究发现,胸腔积液及血清 CEA 水平在良、恶性胸腔积液中存在差异,恶性胸腔积液中的 CEA 水平高于良性组,进一步提示 CEA 可作为良、恶性胸腔积液鉴别诊断的有用指标。ROC 曲线分析发现,胸腔积液 CEA 的 AUC(0.748)高于血清 CEA(0.673),且胸腔积液 CEA 的敏感度高于血清 CEA,提示胸腔积液 CEA 在良、恶性胸腔积液鉴别中优于血清 CEA。本结果与 Wang 等^[9]报道的 AUC(0.754~0.811)基本相当;但在 Zhang 等^[10]研究报道中,CEA 鉴别结核性和恶性胸腔积液的 AUC 为 0.903,明显高于本研究结果,可能与本研究中患者良性疾病的多样性有关。以上研究显示胸腔积液 CEA 检测对恶性肿瘤所致的胸腔积液具有较高的诊断价值,但其诊断效能目前仍不能满足临床应用。

CA199 和肿瘤的发生、发展关系密切,作为从癌细胞株中分离出来的一种糖蛋白抗原,正常情况下其在成人的肺、肝、胃中水平都较低,但一旦发生肺

癌时,癌细胞产生的 CA199 通过胸导管进入血液循环,就会导致血清 CA199 水平明显升高^[11]。本研究结果显示,在恶性组中,不管血清还是胸腔积液的 CA199,其水平显著高于良性组,表明 CA199 具有鉴别良性和恶性胸腔积液的潜在意义。进一步 ROC 曲线分析显示,血清和胸腔积液中的 CA199 在恶性胸腔积液的鉴别诊断中,胸腔积液 CA199 AUC 要高于血清 CA199,并且胸腔积液 CA199 诊断恶性胸腔积液的特异度为 87.88%,明显高于血清 CA199,提示胸腔积液 CA199

测定有助于恶性胸腔积液的鉴别诊断,但其鉴别价值也有限。

细胞形态学为医生的诊治提供了有利的诊断依据,在良、恶性胸腹腔积液细胞鉴别诊断中已被广泛应用,部分研究中把细胞形态学作为临床确诊恶性胸、腹腔积液的“金标准”^[12]。细胞形态学检查对胸腔积液性质的诊断具有简便、快捷、准确、可重复性等检验优势,还具有较高的特异度,明显降低了因反复抽取胸腔积液给患者带来的痛苦^[13]。

基于前述研究显示,单一肿瘤标志物、细胞形态学分析在诊断恶性胸腔积液的敏感度和特异度存在一定差异,总体诊断效率不高,而联合检测可使诊断效率提高,可以弥补单项指标检测的不足^[14-15]。通过细胞形态学的评判标准可以鉴别恶性肿瘤细胞,并将细胞形态特征与 CA199、CEA 等检测相结合,有效提高诊断效率,减少对疾病的漏诊。尽管本研究中细胞形态学分析诊断敏感度相对较低,但综合分析显示,胸腔积液形态学分析联合 CEA 与 CA199 的综合鉴别价值最大(AUC 最大)、敏感度最高(85.23%),准确率最高(77.94%),漏诊率最低(14.76%),因而合理的联合胸腔积液标志物检测有助于提高鉴别诊断效能。

综上所述,在恶性胸腔积液诊断中应用胸腔积液 CEA、CA199 测定联合细胞形态学检查,在鉴别良、恶性胸腔积液中具有重要意义。

参考文献:

- [1] Elmas H, Biancosino C, Önal B, et al. Combination of biochemical and cytological findings for better diagnosis in pleural effusions [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2022, 1374: 51–62.
- [2] 赵杰. 胸腔积液脱落细胞与肿瘤标志物联合诊断胸腔积液性质的临床意义 [J]. *中国现代药物应用*, 2021, 15(23): 248–250.
Zhao J. The clinical significance of combined diagnosis of exfoliated cells and tumor markers in pleural effusion [J]. *Chinese Journal of Modern Drug Application*, 2021, 15(23): 248–250.
- [3] 张琼华, 田耕, 黎春燕. 血清和胸腔积液中肿瘤标志物水平对胸腔积液肺癌患者的临床意义研究 [J]. *国际检验医学杂志*, 2017, 38(8): 1104–1106.
Zhang QH, Tian K, Li CH. Study on the clinical significance of tumor marker levels in serum and pleural effusion in patients with pleural effusion lung cancer [J]. *International Journal of Laboratory Medicine*, 2017, 38(8): 1104–1106.
- [4] 刘超群, 黄星起, 吴茅, 等. 细胞形态计量学对胸腹水鉴别诊断的 Logistic 回归分析 [J]. *中国卫生检验杂志*, 2017, 27(9): 1279–1280.
Liu CQ, Huang XQ, Wu M, et al. Logistic regression analysis of cytomorphometry for the differential diagnosis of thoracoabdominal fluid [J]. *Chinese Journal of Health Laboratory Technology*, 2017, 27(9): 1279–1280.
- [5] Zhou SJ, Bo X, Liang Q, et al. Next-generation sequencing reveals mutational accordance between cell-free DNA from plasma, malignant pleural effusion and ascites and directs targeted therapy in a gastric cancer patient [J]. *Cancer Biol Ther*, 2019, 20(1): 15–20.
- [6] 李相磊, 孔瑞华, 杨树利, 等. 比较胸腹水常规细胞学和液基细胞学在肿瘤细胞中的研究价值分析 [J]. *中国卫生检验杂志*, 2019, 29(6): 744–746.
Li XL, Kong RH, Yang SL, et al. Comparing the value of routine cytology and liquid-based cytology of thoracic ascites in tumor cells [J]. *Chinese Journal of Health Laboratory Technology*, 2019, 29(6): 744–746.
- [7] 吕剑. 血清 CEA、CA125、CA19-9 联合检测在肺癌患者治疗中的临床价值 [J]. *国际检验医学杂志*, 2018, 39(11): 1322–1325, 1328.
Lyu J. Clinical value of combined serum CEA, CA125 and CA19-9 testing in the treatment of lung cancer patients [J]. *International Journal of Laboratory Medicine*, 2018, 39(11): 1322–1325, 1328.
- [8] 陆沈栋, 盛泽波. 肺癌并恶性胸腔积液患者血清和胸腔积液肿瘤标志物水平变化及其对良恶性胸腔积液的鉴别诊断价值研究 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2018, 26(9): 38–42.
Lu SD, Sheng ZB. Change of serum and pleural effusion tumor markers levels in lung cancer patients complicated with malignant pleural effusion and the differential diagnostic value between benign and malignant pleural effusion [J]. *Journal of Practical Cardiocerebral Pulmonary Vasculopathy*, 2018, 26(9): 38–42.
- [9] Wang XF, Wu YH, Wang MS, et al. CEA, AFP, CA125, CA153 and CA199 in malignant pleural effusions predict the cause [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(1): 363–368.
- [10] Zhang J, Chen Y, He G, et al. Differential diagnosis of tuberculous and malignant pleural effusions: comparison of the Th1/Th2 cytokine panel, tumor marker panel and chemistry panel [J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2020, 80(4): 265–270.
- [11] 孙士芳, 陈众博, 张筠, 等. 肺泡灌洗液中 CA724 和 CA199 诊断肺癌的价值研究 [J]. *中国全科医学*, 2018, 21(6): 653–657.
Sun SF, Chen ZB, Zhang Y, et al. Study on the value of CA724 and CA199 in alveolar lavage fluid for the diagnosis of lung cancer [J]. *Chinese General Practice*, 2018, 21(6): 653–657.
- [12] 李振雪, 刘大敏, 刘宁, 等. 联合检测 CEA、CA15-3、CA19-9、 β -HCG、TPA 5 种肿瘤标志物对鉴别良恶性胸腔积液的价值 [J]. *中国实验诊断学*, 2019, 23(6): 947–950.
Li ZX, Liu DM, Liu N, et al. Exploring the value of combined detection of five tumor markers, CEA, CA15-3, CA19-9, β -HCG, and TPA, in identifying benign and malignant pleural effusions [J]. *Chinese Journal of Laboratory Diagnosis*, 2019, 23(6): 947–950.
- [13] 王天涛. 细胞形态学检查在鉴别良恶性胸腹水细胞中的应用 [J]. *临床检验杂志*, 2019, 9(8): 83–84.
Wang TT. The application of cytomorphological examination in the identification of benign and malignant thoracic ascites cells [J]. *Chinese Journal of Clinical Laboratory Science*, 2019, 9(8): 83–84.
- [14] 张庆勇, 朱武飞, 付晶. 非编码长链 RNA 作为肿瘤标志物的研究进展 [J]. *中国肿瘤*, 2016, 25(12): 984–987.
Zhang QY, Zhu WF, Fu J. Research progress in long non-coding RNA as tumor marker [J]. *China Cancer*, 2016, 25(12): 984–987.
- [15] 王艳红, 于景翠. 外泌体 miRNA 作为肿瘤标志物在消化系统肿瘤的研究进展 [J]. *肿瘤学杂志*, 2020, 26(4): 336–340.
Wang YH, Yu JC. Research progress on exosome miRNA as a tumor marker in digestive system tumors [J]. *Journal of Chinese Oncology*, 2020, 26(4): 336–340.