

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.22.019

细胞形态学检查联合血清肿瘤标志物检测对恶性胸腔积液/腹水的诊断价值

桂 强

黄石有色医院检验科,湖北黄石 435005

摘 要:目的 探讨细胞形态学检查联合血清肿瘤标志物检测对恶性胸腔积液/腹水的诊断价值。方法 选取该院收治的胸腔积液/腹水患者(93 例,根据病理结果分为恶性组 48 例,良性组 45 例),均行细胞形态学检查和癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 199(CA199)、腺苷脱氨酶(ADA)检测,比较良恶性胸腔积液/腹水患者的细胞形态学、CEA、CA199、ADA 检测阳性率,评价细胞形态学检查联合血清肿瘤标志物诊断恶性胸腔积液/腹水的效能。**结果** 恶性组患者的细胞形态学检查阳性率(37.50%)、CEA 阳性率(64.58%)、CA199 阳性率(47.92%)、ADA 阳性率(39.58%)高于良性组患者(0、8.89%、4.44%、6.67%),差异有统计学意义($P<0.05$)。联合检测诊断恶性胸腔积液/腹水的灵敏度(91.67%)、准确性(91.40%)高于 CEA(64.58%、80.64%)、CA199(47.92%、70.97%)、ADA(39.58%、65.59%)单项检测结果,差异有统计学意义($P<0.05$),漏诊率(8.33%)低于 CEA(35.42%)、CA199(52.08%)、ADA(60.42%)单项检测结果($P<0.05$),特异度(91.11%)、误诊率(8.89%)与 CEA(97.78%、2.22%)、CA199(95.56%、4.44%)、ADA(93.33%、6.67%)单项检测结果比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 细胞形态学检查联合血清肿瘤标志物检测可有效提高诊断恶性胸腔积液/腹水的准确性、灵敏度,为医师鉴别诊断恶性胸腔积液/腹水提供可靠的参考依据,具有重要的应用价值。

关键词:胸腔积液; 腹水; 癌胚抗原; 糖类抗原 199; 腺苷脱氨酶; 细胞形态学检查
中图法分类号:R446.11 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2021)22-3286-04

Diagnostic value of cytomorphological examination combined with serum tumor markers detection in malignant pleural effusion or ascites

GUI Qiang

Department of Clinical Laboratory, Huangshi Non-ferrous Hospital, Huangshi, Hubei 435005, China

Abstract:**Objective** To investigate the diagnostic value of cytomorphological examination combined with serum tumor markers detection in malignant pleural effusion or ascites. **Methods** A total of 93 patients with pleural effusion or ascites were selected. They were divided into the malignant group (48 cases) and benign group (45 cases) according to the pathological results. The cytomorphological examination and CEA, CA199 and ADA detection were performed. The positive rate of cytomorphological examination, CEA, CA199 and ADA detection were compared among the patients with benign and malignant pleural effusion and ascites, and the efficiency of cytomorphological examination combined with serum tumor markers detection in the diagnosis of malignant pleural effusion or ascites was evaluated. **Results** The positive rate of cytomorphological examination in the malignant group was 37.50%, the positive rate of CEA was 64.58%, the positive rate of CA199 was 47.92%, the positive rate of ADA was 39.58%, which were higher than 0, 8.89%, 4.44% and 6.67% in the benign group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The sensitivity and accuracy of combined detection in the diagnosis of malignant pleural effusion or ascites were 91.67% and 91.40% respectively, which were higher than 64.58% and 80.64% of CEA, 47.92% and 70.97% of CA199 and 39.58% and 65.59% of ADA single detection results, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The rate of missed diagnosis in the combined detection was 8.33%, which was lower 35.42% in CEA, 52.08% in CA199 and 60.42% in ADA single detection results ($P<0.05$). The specificity was 91.11%, the misdiagnosis rate was 8.89%, which were 97.78% and 2.22% in CEA, 95.56% and 4.44% in

作者简介:桂强,男,副主任技师,主要从事输血、纤维支气管镜细胞学、脱落细胞学、凝血及基础检验研究。
本文引用格式:桂强. 细胞形态学检查联合血清肿瘤标志物检测对恶性胸腔积液/腹水的诊断价值[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(22): 3286-3289.

CA199 and 93.33% and 6.67% in ADA single detection results, but the differences were not statistically significant ($P>0.05$). **Conclusion** The cytomorphological examination combined with serum tumor markers detection can effectively improve the accuracy and sensitivity in the diagnosis of malignant pleural effusion or ascites, provide the reliable reference for physicians to identify malignant pleural or ascites, and has an important application value.

Key words: pleural effusion; ascites; CEA; CA199; adenosine deaminase cytomorphology; cytomorphological examination

恶性肿瘤、结核性胸膜炎等病理改变均可导致胸腔积液/腹水的发生,患者主要表现为呼吸困难、胸痛、腹痛、恶心呕吐等症状,严重影响患者的身体健康,而准确判断胸腔积液/腹水的良恶性对医师诊疗疾病具有重要的意义^[1-2]。近年来,随着分子生物学、免疫学技术的不断发展,癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 199(CA199)等血清肿瘤标志物检测在恶性胸腔积液/腹水的诊断中得到了广泛应用,该方法具有可定性、可定量的特点,但诊断灵敏度、特异度较低,容易出现漏诊、误诊^[3-4]。细胞形态学检查具有操作便捷、快速、特异度较高的优势,在良恶性胸腔积液/腹水的鉴别中得到了逐步应用和推广^[5-6]。为了探讨更加准确的检测方法,本文就细胞形态学检查联合血清肿瘤标志物检测对恶性胸腔积液/腹水的诊断价值进行了探讨,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院收治的 93 例胸腔积液/腹水患者,其中胸腔积液患者 57 例,腹水患者 36 例,病例选择时间为 2018 年 3 月至 2020 年 3 月。根据胸腔积液/腹水病理检查结果,将患者分为良性组(45 例)与恶性组(48 例)。纳入标准:(1)因胸腔积液/腹水而遵医嘱行胸腔积液/腹水抽取的病例;(2)临床资料保存完整;(3)患者同意配合本研究。排除标准:(1)血液系统疾病者;(2)癫痫患者;(3)妊娠或哺乳期女性;(4)认知功能障碍、语言表达能力障碍、精神病等无法配合研究者。患者中男 50 例,女 43 例;年龄 34~82 岁;平均(58.01±9.67)岁;肺癌 21 例,胃癌 13 例,胆管癌 8 例,卵巢癌 4 例,肝癌 2 例,结核性胸膜炎 20 例,肝炎 14 例,肝硬化 11 例。患者均对本研究知情同意,本研究经本院伦理委员会审核通过。良、恶性组患者的一般资料比较,差异无统计学意义($P<0.05$),具有可比性。见表 1。

1.2 方法 使用 EDTA-K₂ 专用抗凝管收集患者胸腔积液/腹水 10 mL,1 600 r/min 离心 10 min,取上清液行 CEA、CA199、腺苷脱氨酶(ADA)检测。将管底剩余残渣均匀混合后用吸管吸出 20 μL,制作 3 张涂片,待其自然干燥后使用瑞士染色液进行涂色处理,使用 OLYMPUS CX31-P 显微镜观察细胞形态。每张涂片选出 3~9 个异常细胞进行细胞形态量化检

测,从细胞体大小、核质比、细胞核大小、细胞分布特点、核仁/核 5 个方面观察细胞形态。细胞形态学计分标准如下:大小差异>2 倍计 1 分,大小差异≤2 倍计 0.5 分,大小一致计 0 分;核质比<0.3 计 0 分,0.3~0.5 计 0.5 分,>0.5 计 1 分;细胞核直径<12 μm 计 0 分,12~20 μm 计 0.5 分,>20 μm 计 1 分;核仁/核<0.20 计 0 分,0.20~0.25 计 0.5 分,>0.25 计 1 分;细胞分布特点,单个、质界清楚计 0 分,质界模糊计 0.5 分,成堆、细胞质融合计 1 分。总积分≥3.5 分即可判断为阳性^[7]。采用罗氏 Cobas e601 电化学发光仪,借助化学发光免疫法测定 CEA、CA199 水平,配套试剂购于上海双赢生物科技有限公司;采用 TOSHIBA KF120 全自动生化分析仪,使用速率法测定 ADA,检测试剂购于北京利德曼生化股份有限公司。ADA 参考值<25 U/L;CEA 参考值<5 U/L;CA199 参考值<37 U/mL,超过参考值判定为阳性,在参考值范围内判断为阴性^[8]。

表 1 两组一般资料对比					
组别	<i>n</i>	年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	体质量 ($\bar{x}\pm s$,kg)	身高 ($\bar{x}\pm s$,cm)	男/女 (<i>n</i> / <i>n</i>)
恶性组	48	58.31±9.58	59.25±6.41	170.31±3.64	26/22
良性组	45	58.64±9.27	58.62±5.38	169.84±2.65	24/21
<i>t</i> / <i>χ</i> ²		0.160	0.488	0.689	0.006
<i>P</i>		0.436	0.313	0.246	0.935

1.3 观察指标 (1)比较两组良恶性胸腔积液/腹水患者的细胞形态学、CEA、CA199、ADA 检测阳性率。(2)分析细胞形态学检查联合 CEA、CA199、ADA 与 CEA、CA199、ADA 单项指标检测诊断恶性胸腔积液/腹水的结果,联合诊断时,单项指标为阳性即可判断为阳性,均为阴性即可判断为阴性^[9]。(3)以病理结果为金标准,评价细胞形态学检查联合 CEA、CA199、ADA,以及 CEA、CA199、ADA 单项指标检测诊断恶性胸腔积液/腹水的效能,包括准确性、特异度、灵敏度、漏诊率、误诊率。灵敏度=真阳性例数/(真阳性例数+假阴性例数),特异度=真阴性例数/(真阴性例数+假阳性例数),准确性=(真阳性例数+真阴性例数)/总例数,漏诊率=假阴性例数/(真阳性例数+假阴性例数),误诊率=假阳性例数/(真

阴性例数+假阳性例数)。

1.4 统计学处理 采用 SPSS23.0 统计软件对数据进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,计数资料以率表示,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 两组患者的细胞形态学、CEA、CA199、ADA 阳性率对比 恶性组患者的细胞形态学、CEA、CA199、ADA 阳性率高于良性组患者,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.2 细胞形态学检查联合 CEA、CA199、ADA 检测诊断恶性胸腔积液/腹水的结果对比 见表 3。

2.3 联合检测与各指标单项检测的诊断效能评价

细胞形态学检查联合 CEA、CA199、ADA 诊断恶性胸腔积液/腹水的灵敏度、准确性高于 CEA、CA199、ADA 单项检测结果 ($P < 0.05$),漏诊率低于 CEA、CA199、ADA 单项检测结果 ($P < 0.05$),特异度、误诊率与 CEA、CA199、ADA 单项检测结果比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 4。

表 2 两组患者细胞形态学、CEA、CA199、ADA 阳性率对比[n(%)]

组别	n	CEA	CA199	ADA	细胞形态学
恶性组	48	31(64.58)	23(47.92)	19(39.58)	18(37.50)
良性组	45	4(8.89)	2(4.44)	3(6.67)	0(0.00)
χ^2		30.694	22.331	13.934	20.925
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 3 细胞形态学检查联合 CEA、CA199、ADA 检测诊断恶性胸腔积液/腹水的结果对比(n)

病理结果	n	CEA		CA199		ADA		细胞形态学检查联合 CEA、CA199、ADA	
		+	-	+	-	+	-	+	-
恶性	48	31	17	23	25	19	29	44	4
良性	45	1	44	2	43	3	42	4	41

注: + 表示阳性, - 表示阴性。

表 4 联合检测与各指标单项检测的诊断效能评价[% (n/n)]

检测指标	灵敏度	特异度	准确性	漏诊率	误诊率
CEA	64.58(31/48)*	97.78(44/45)	80.64(75/93)*	35.42(17/48)*	2.22(1/45)
CA199	47.92(23/48)*	95.56(43/45)	70.97(66/93)*	52.08(25/48)*	4.44(2/45)
ADA	39.58(19/48)*	93.33(42/45)	65.59(61/93)*	60.42(29/48)*	6.67(3/45)
细胞形态学检查联合 CEA、CA199、ADA	91.67(44/48)	91.11(41/45)	91.40(85/93)	8.33(4/48)	8.89(4/45)

注:与细胞形态学检查联合 CEA、CA199、ADA 检测比较,* $P < 0.05$ 。

3 讨 论

恶性胸腔积液/腹水主要由乳腺癌、肺癌等恶性肿瘤引发,随着患者病情的发展,癌细胞扩散,严重威胁患者的生命健康。既往采用的涂片法在实际操作中易受到人为因素的影响,存在阳性率低、肿瘤分型难度高等方面的缺陷^[10-11]。脱落细胞学检查可能会受到细胞变异等因素的干扰,出现漏诊、误诊情况。临床中肿瘤患者体内代谢的有毒产物会刺激机体组织细胞,加快细胞代谢,致使大量肿瘤抗原释放入血后引起胸腔积液/腹水,使胸腔积液/腹水中肿瘤标志物水平升高情况^[12-13]。由于不同肿瘤标志物诊断恶性胸腔积液/腹水的灵敏度、特异度存在一定差异,因此联合检测已成为未来诊断恶性胸腔积液/腹水的主要发展趋势^[14-15]。

既往关于血清肿瘤标志物诊断恶性胸腔积液/腹水的报道较多,但大多集中在阳性率、准确性方面,而有关细胞形态学检查联合 CEA、CA199、ADA 的报道较为少见,且本研究对细胞形态学指标展开了量化分析,并从细胞形态学检查联合多项肿瘤标志物检测对

恶性胸腔积液/腹水的鉴别诊断价值展开了探讨。本研究结果显示,与良性胸腔积液/腹水患者比较,恶性胸腔积液/腹水患者的细胞形态学、CEA、CA199、ADA 阳性率更高,提示患者的细胞形态学、ADA、CA199、CEA 变化可为医师区分良恶性胸腔积液/腹水提供参考。分析后可知,CEA、CA199 是常用的肿瘤标志物之一,CEA 主要存在于恶性组织细胞表面、胚胎胃肠黏膜上皮,CA199 属于胃肠癌相关抗原,与结肠癌、胃癌、胆囊癌、胰腺癌有关,在恶性胸腔积液/腹水患者中,胸腔积液/腹水中的 CEA、CA199 不易释放入血被肝脏代谢,因此通常呈高表达状态。ADA 是腺嘌呤核苷代谢途径中的一种酶,在人体脾、胸、腹、淋巴结等组织部位中广泛分布,其表达水平与人体免疫功能密切相关,ADA 在未分化、未成熟的细胞中呈高表达状态,而在恶性肿瘤细胞中由于 T 淋巴细胞受到抑制,ADA 活性会随之降低。细胞形态学检查是一种新兴的检查方法,能够根据细胞形态特征进行积分,更加客观地描述细胞形态学变化,实现对细胞形态的量化检测。因此,细胞形态学检查、ADA、

CEA、CA199 水平变化可为医师筛查恶性胸腔积液/腹水提供重要的参考依据。

相关报道显示,胸腔积液/腹水细胞形态学检查能够通过描述异常细胞形态,发现恶性肿瘤细胞,辅助医师诊断恶性胸腔积液/腹水^[16]。本文中细胞形态学检查联合 CEA、CA199、ADA 检测诊断恶性胸腔积液/腹水的灵敏度、准确性分别为 91.67%、91.40%。高于 CEA、CA199、ADA 单项指标检测结果,漏诊率为 8.33%,低于 CEA、CA199、ADA 单项指标检测结果,特异度、误诊率与 CEA、CA199、ADA 单项指标检测结果对比,差异无统计学意义($P>0.05$)。这说明采用细胞形态学检查联合 CEA、CA199、ADA 检测可提高诊断恶性胸腔积液/腹水的灵敏度和准确性,减少漏诊,为医师准确检出恶性胸腔积液/腹水提供参考。本研究还发现,单一肿瘤标志物诊断恶性胸腔积液/腹水的灵敏度、特异度存在一定差异,多项指标联合检测可弥补单项指标检测存在的不足。而联合细胞形态学检查能够辅助医师从细胞体大小、细胞核大小、核质比、细胞分布等处入手,根据细胞形态学改变鉴别恶性肿瘤细胞,并将细胞形态特征与 ADA、CA199、CEA 检测相结合,有效提高诊断结果的准确性,减少漏诊病例。本研究中细胞形态学检查联合 CEA、CA199、ADA 诊断恶性胸腔积液/腹水仅漏诊 4 例,漏诊率较低。

综上所述,在恶性胸腔积液/腹水诊断中应用细胞形态学检查联合 CEA、CA199、ADA 检测可明显提高诊断结果的灵敏度、准确性,为医师鉴别诊断恶性胸腔积液/腹水提供可靠的参考依据,具有重要的临床应用价值。但值得注意的是,为了保证细胞形态学检查的准确性,建议在采集标本后 30 min 内尽快送检,并在 1 h 内对标本进行固定和处理,并由工作经验丰富、熟悉掌握细胞形态学特点的同位检验人员完成各项检测操作,以减少人为因素对检查结果带来的干扰,保障临床诊断结果的准确性。

参考文献

- [1] VILLATORO S, MAYO-DE-LAS-CASAS C, JORDA N-ARIZA N, et al. Prospective detection of mutations in cerebrospinal fluid, pleural effusion, and ascites of advanced cancer patients to guide treatment decisions[J]. Mol Oncol, 2019, 13(12): 2633-2645.
- [2] 傅春玲, 刘定荣, 吴彤, 等. 液基细胞学及细胞蜡块联合免疫细胞化学检测在胸腹水细胞病理诊断中的临床价值

- [J]. 重庆医学, 2018, 47(8): 1058-1060.
- [3] 许娟. 细胞 DNA 倍体联合肿瘤标志物检测在良恶性胸腔积液、腹水鉴别中的应用价值[J]. 检验医学与临床, 2019, 16(23): 3469-3471.
- [4] RANI B S, SUCHITRA M M, SRINIVASA RAO P V, et al. Serum tumor markers in advanced stages of chronic kidney diseases[J]. Saudi J Kidney Dis Transpl, 2019, 30(4): 898-904.
- [5] 元淑巧, 吴燕, 张文玲, 等. XE-5000 血细胞分析仪对恶性胸腹水的检测结果探讨[J]. 解放军医学院学报, 2019, 40(9): 873-875.
- [6] 宋瑞卿, 张帆. 脱落细胞学、DNA 异倍体和肿瘤标志物联合检查诊断恶性胸腹水的临床价值[J]. 中国实用医刊, 2019, 46(18): 84-86.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] 易帆, 陈俊莉, 苏敏, 等. 基质金属蛋白酶 3 在良恶性胸腹水鉴别诊断中的临床价值[J]. 中华检验医学杂志, 2019, 42(9): 776-781.
- [10] ZHOU S J, 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.
- [11] 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.
- [12] 胡庆刚, 朱孝武. 胸腹水总蛋白、单核细胞比例联合腺苷脱氢酶在结核性胸腹水中的诊断价值[J]. 安徽医药, 2019, 23(11): 2183-2186.
- [13] 曹鹏遥, 冷学艳, 邹仙, 等. 血清糖链抗原 125、糖链抗原 19-9、癌胚抗原在结核性胸膜炎中诊断价值的研究[J]. 中国卫生检验杂志, 2017, 27(21): 3098-3101.
- [14] 马福存, 柏明见, 何美琳, 等. 初步探讨三种腹水血清肿瘤标志物对腹膜假黏液瘤的诊断价值[J]. 标记免疫分析与临床, 2019, 26(5): 772-776.
- [15] 钟巧玲. 多指标联合检测在胸腹水鉴别诊断中的临床价值研究[J]. 中国卫生检验杂志, 2018, 28(18): 2276-2279.
- [16] 郑伦和, 段秋林, 郑剑波. 多指标联合检测在胸腹水鉴别诊断中临床价值研究[J]. 临床血液学杂志, 2018, 31(10): 777-781.

(收稿日期: 2020-12-16 修回日期: 2021-06-07)