

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.10.004

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.10.004>

## 液基细胞学、肿瘤标志物 SP70 联合检测对肺腺癌转移胸腔积液的诊断价值

钱同<sup>1,2</sup>, 樊昱彤<sup>2</sup>, 金玉<sup>3</sup>, 朱立强<sup>3</sup>, 顾兵<sup>2,3</sup>, 马萍<sup>2,3</sup>

(1. 徐州医科大学附属徐州儿童医院检验科, 江苏 徐州 221006; 2. 徐州医科大学医学技术学院, 江苏 徐州 221004;  
3. 徐州医科大学附属医院检验科, 江苏 徐州 221002)

**[摘要]** 目的: 探讨液基细胞学与肿瘤标志物SP70联合检测对肺腺癌转移胸腔积液的诊断价值。方法: 回顾性分析徐州医科大学附属医院2018年11月至2019年3月收治肺腺癌转移胸腔积液27例和非癌性胸腔积液12例, 收集放化疗前患者的胸腔积液, 采用美国SurePath™ PrepStain全自动液基薄层细胞制片染片机(BD TriPath)及相关耗材制备液基薄片, 巴氏染色用于细胞学诊断, 同时采用双抗体夹心ELISA法对39份胸腔积液标本上清进行SP70检测。统计分析液基细胞学联合SP70检测对恶性胸腔积液诊断的敏感性、特异性、符合率。结果: 以27份癌性胸腔积液和12份非癌性胸腔积液SP70的ELISA检测结果作ROC曲线, 分析得出胸腔积液SP70>9.73 ng/mL, 可以帮助预测肺腺癌转移胸腔积液, AUC为0.824, 采用该截断值诊断肺腺癌转移胸腔积液的敏感性、特异性分别为70.4%和91.7%。液基细胞学与肿瘤标志物SP70联合检测的符合率为89.7%, 灵敏度为81.4%, 均高于单独液基细胞学的检测, 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。结论: 液基细胞学联合肿瘤标志物SP70有助于提高肺腺癌转移胸腔积液的诊断。

**[关键词]** SP70; 液基细胞学; 腺癌; 肺癌; 胸腔积液; 诊断

## Value of tumor marker SP70 detection combined with liquid based cytology in diagnosing lung adenocarcinoma in pleural effusion

QIANG Tong<sup>1,2</sup>, FAN Yutong<sup>2</sup>, JIN Yu<sup>3</sup>, ZHU Liqiang<sup>3</sup>, GU Bing<sup>2,3</sup>, MA Ping<sup>2,3</sup>

(1. Department of Laboratory Medicine, Xuzhou Children's Hospital, Xuzhou Medical University, Xuzhou Jiangsu 221006; 2. Medical Technology School of Xuzhou Medical University, Xuzhou Jiangsu 221004; 3. Department of Laboratory Medicine, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou Jiangsu 221002, China)

**Abstract** **Objective:** To assess the value of tumor marker SP70 level, liquid based cytology examination and combining two methods in predicting lung adenocarcinoma in pleural effusion. **Methods:** A total of 39 patients in the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University from November 2018 to March 2019 were retrospectively reviewed,

收稿日期 (Date of reception): 2019-12-02

通信作者 (Corresponding author): 马萍, Email: pingma62@163.com; 樊昱彤, Email: 769046504@qq.com

including 27 patients with lung adenocarcinoma in pleural effusion and 12 patients with benign pleural effusion. The pleural effusion before radiochemotherapy was collected and detected by liquid-based cytology, meanwhile, SP70 level was detected by the method of ELISA. Sensitive, specificity and accuracy were applied to assess the diagnosis value of two methods in predicting lung adenocarcinoma in pleural effusion. **Results:** ROC curve for SP70 level in pleural effusion was applied and under curve area was calculated.  $SP70 > 9.73$  ng/mL helped to predicting lung adenocarcinoma in pleural effusion with the sensitivity of 70.4%, specificity of 91.7%. The area under ROC curve was 0.824. The accuracy and sensitivity of SP70 combined with liquid based cytology were 89.7% and 81.4%, both higher than liquid based cytology alone. The difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Liquid based cytology and SP70 level were useful in predicting lung adenocarcinoma in pleural effusion to a certain degree. Combining 2 methods could improve the sensitivity and accuracy.

**Keywords** SP70; liquid based cytology; adenocarcinoma; lung cancer; pleural effusion; diagnosis

肺癌是最常见的癌症之一,也是导致癌症死亡的主要原因<sup>[1]</sup>。非小细胞肺癌(non-small-cell lung cancer, SCLC)占肺癌的85%以上,大多数NSCLC患者在诊断时已进入晚期<sup>[2-3]</sup>。晚期肺癌是引起恶性胸腔积液最常见的原因,约占恶性胸腔积液的1/3<sup>[4]</sup>。若为恶性胸腔积液,则多由肺腺癌胸膜腔转移引起<sup>[5]</sup>。液基薄层细胞学检测技术是目前国际领先的脱落细胞检查新技术,已广泛应用于宫颈癌的诊断,近年来其在浆膜腔积液诊断方面的应用价值也越来越被重视,但其阳性率较低。国内外均有利用肿瘤标志物对浆膜腔积液进行鉴别诊断的研究,但由于这些肿瘤标志物检测的特异度和敏感度较差而仍未能取代胸腔积液脱落细胞学检查<sup>[6]</sup>。因此,寻找新的肺癌肿瘤标志物用于良恶性胸腔积液的诊断具有重要临床意义。肿瘤标志物SP70是潘世扬团队<sup>[7-9]</sup>研究发现的一种与NSCLC关系密切的新型肿瘤标志物,可在NSCLC患者的体液中被检出。为提高肺癌转移胸腔积液的诊断敏感性和阳性检出率,本研究回顾性分析39例患者的胸腔积液的液基细胞学结果,并与SP70的ELISA检测联合,以探讨其对肺腺癌转移恶性胸腔积液的诊断价值。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

收集徐州医科大学附属医院2018年11月至2019年3月收治肺腺癌转移胸腔积液27例和非癌性胸腔积液12例。癌性胸腔积液病例中,男16例,女11例;年龄47~88(中位62)岁。非癌性胸腔积液病例中,男9例,女3例;年龄34~76(中位63)岁。

本研究通过徐州医科大学附属医院医学伦理委员会审批,并取得患者知情同意。肺腺癌转移胸腔积液阳性判断标准:1)病理组织学证实;2)肺部发现同一病理类型的恶性肿瘤;3)临床证实(化疗、放疗治疗有效);4)结合专家会诊结论。阴性结果标准:1)病理组织学证实;2)临床治疗有效(抗结核、抗感染等),病灶消失或缩小;3)CT或X线片随访病灶稳定达6个月以上;4)结合专家会诊结论。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 BD TriPath 制片方法

胸膜穿刺抽取的胸腔积液标本,装入50 mL的刻度离心管中,3 000 r/min,离心5 min,取上清于-20 °C保存,用于肿瘤标志物SP70的ELISA检测。剩余的沉渣采用美国SurePath™ PrepStain全自动液基薄层细胞制片染片机(BD TriPath, Burlington NC, USA)及相关耗材,严格按照操作规范程序进行制片。制备液基薄片,巴氏染色用于液基细胞学诊断。

#### 1.2.2 液基细胞学诊断方法

“盲法”邀请2名有多年细胞形态学诊断经验的副主任医师对制备的涂片进行诊断,诊断结果分为4个级别:1级,未查见恶性肿瘤细胞;2级,查见少数异型细胞;3级,查见可疑癌细胞;4级,查见癌细胞。1级和2级视为阴性,3级和4级视为对临床有阳性预测价值的诊断。

#### 1.2.3 肿瘤标志物 SP70 的 ELISA 检测

以人肺腺癌细胞株为抗原免疫新西兰兔,制备多克隆抗体,用多克隆抗体包被微孔板,单克隆抗体NJ001作为第一抗体,辣根过氧化物酶标志的羊抗鼠IgG抗体为标志抗体,建立双抗体夹

心 ELISA 法对 39 份胸腔积液标本中的 SP70 进行检测。每份标本在每次检测时设置 2 个复孔, 至少重复检测 2 次。

### 1.3 统计学处理

采用 SPSS 20.0 软件进行数据分析。由于资料为偏态分布, 故以中位数表示数据的集中趋势; 两组数据间的比较采用 Mann-Whitney  $U$  检验; 2 种方法与联合诊断方法之间比较采用一致性检验和配对  $\chi^2$  检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。并对 SP70 检测值绘制 ROC 曲线, 在 ROC 曲线上, 最靠近坐标图左上方的点为敏感度和特异度均较高的临界值。

## 2 结果

### 2.1 肺腺癌转移胸腔积液与非癌性胸腔积液中 SP70 含量

肺腺癌转移胸腔积液中 SP70 含量为 8.28~15.09 (中位 12.32) ng/mL, 非癌性胸腔积液中 SP70 的含量为 6.70~9.83 (中位 8.27) ng/mL; 差异具有统计学意义 (Mann-Whitney  $U$  统计量为 57.0,  $P < 0.05$ )。肺腺癌转移胸腔积液中 SP70 含量高于非癌性胸腔积液。

### 2.2 两组患者胸腔积液血清中肿瘤标志物 SP70 的 ROC 结果

以 27 份癌性胸腔积液和 12 份非癌性胸腔积液 SP70 的 ELISA 检测结果作 ROC 曲线 (图 1), 对应曲线下面积 (area under the curve, AUC) = 0.824 (标准误 0.065; 95%CI: 0.696~0.952), Youden 指数最大为 0.62, 敏感度为 70.4%, 特异度 91.7%, 最佳判断值为 9.73 ng/mL。

### 2.3 肿瘤标志物 SP70、液基细胞学及联合检测对肺腺癌转移胸腔积液的诊断价值

液基细胞学、SP70 及两种方法联合检测的敏感度、特异性及符合率见表 1。液基细胞学法与联合检验方法间比较, 配对卡方 McNemer 检验的结果为 53,  $P = 0.004$ , 提示两种方法诊断结果并不一致; 一致性检验 Kappa = 0.539,  $P < 0.001$ , 提示两种方法诊断结果存在一致性, 但是 Kappa 在 0.4~0.75 范围内, 一致性一般。联合检测诊断结果灵敏度

为 81.4%, 明显高于液基细胞学诊断 (55.6%), 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。SP70 检测法与联合检验方法间比较, 配对卡方 McNemer 检验的结果为 39,  $P = 0.625$ , 提示两种方法诊断结果基本一致; 一致性检验 Kappa = 0.794,  $P < 0.001$ , 提示两种方法诊断结果存在一致性, 且 Kappa > 0.75, 一致性较好。联合检测诊断结果灵敏度与 SP70 检测诊断的灵敏度差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

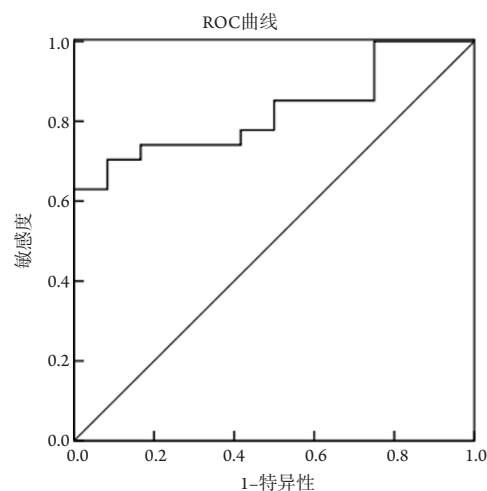


图 1 SP70 的 ROC 曲线分析

Figure 1 ROC analysis of SP70

表 1 单一方法和联合检测敏感度、特异度及符合率比较  
Table 1 Comparison of sensitivity, specificity and coincidence rate between single method and combined detection

诊断方法	与临床结果符合率/%	灵敏度/%	特异度/%
液基细胞学	75.0	55.6	100.0
SP70	83.3	70.4	91.7
液基细胞学+SP70	89.7	81.4	100.0

## 3 讨论

恶性胸腔积液是晚期肺癌肿瘤的常见并发症, 往往治疗困难, 预后差。对胸腔积液良、恶性的辨别和确诊对肺癌诊断、及时治疗、延长患者生命有重要的意义。目前临床上恶性胸腔积液诊断的金标准还是细胞病理学诊断。但当胸腔积液中肿瘤细胞少、肿瘤细胞被破坏或细胞变异、

分化良好的腺癌和间皮细胞不易鉴别时, 细胞学诊断的敏感性较低<sup>[10]</sup>。液基细胞学是细胞学检查的一项新技术, 该技术具有标本利用充分, 细胞保存及时, 背景干净, 细胞结构清晰立体、易于识别等优点<sup>[11]</sup>, 但仍解决不了阳性检出率低的难题。本研究中液基细胞学对肺腺癌转移胸腔积液的诊断阳性检出率仅为 55.6%。因此寻找特异度和敏感度较好的肺癌胸腔积液肿瘤标志物, 辅助细胞学诊断是临床上迫切需要解决的问题。

相关研究<sup>[7-9]</sup>指出 SP70 是一种针对 NSCLC 的特异性蛋白靶标, 其存在于癌细胞的细胞膜和细胞质, 可促进癌细胞增殖, 是肺癌检测诊断的分子靶标, 同时也是抗肺癌治疗靶点。SP70 抗原是一种分泌性蛋白, 可从细胞质分泌到细胞外或从细胞膜上脱落, 从而进入人体的循环系统, 在肺癌患者的体液中可被检出。本研究采用 ELISA 方法对 2 组患者胸腔积液中的肿瘤标志物 SP70 进行检测和比较分析发现, SP70 在腺癌转移胸腔积液中的含量明显高于非癌性胸腔积液, SP70 在肺腺癌转移胸腔积液中诊断的敏感度 (70.4%) 显著高于液基细胞学的敏感度 (55.6%), 特异度也超过了 90%。对于 SP70 假阳增高的患者, 应联合液基细胞学进行判读, 即如果液基细胞学诊断为 1 级, 无论 SP70 检测结果的高低, 均应综合判定为阴性结果。2 种方法联合可以将敏感度显著提高到 81.4%。通过方法间的统计学比较发现: 2 种方法联合检测较单一液基细胞学检测的敏感度差异具有统计学意义, 但与单一 SP70 检测方法之间差异无统计学意义。主要原因: SP70 是新发现的 NSCLC 的细胞质和细胞膜抗原, 是一个潜在的 NSCLC 标志物, 在绝大多数 NSCLC 所致胸腔积液中中和胸腔积液脱落细胞上均可被检测到, 且其敏感度和特异度均高于传统的肺癌相关肿瘤标志物, 有望用于 NSCLC 的良、恶性判别的辅助诊断指标<sup>[6-8]</sup>。此外, 单一的液基细胞学诊断虽然是胸腔积液良、恶性诊断的金标准, 特异性好, 但由于受到制片技术、细胞数量以及诊断者主观经验的影响, 会出现延误诊断或漏诊的情况。而胸腔积液 SP70 的检测可客观地反映积液中的肿瘤标志物含量, 其结果可以使细胞学诊断医生在诊断上更有针对性、更加有信心, 可成为液基细胞学诊断有效的补充, 使肺癌所致恶性胸腔积液的诊断敏感度明显提高。

综上所述, 液基细胞学是胸腔积液良、恶

性鉴别诊断的重要方法, 而 SP70 能有效提高诊断的敏感度, 2 种方法相互补充, 能显著提高胸腔积液诊断的阳性检出率, 值得临床推广应用。

## 参考文献

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(1): 7-30.
2. Molina JR, Yang P, Cassivi SD, et al. Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship[J]. *Mayo Clin Proc*, 2008, 83(5): 584-594.
3. Jemal A, Thun MJ, Ries LA, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2005, featuring trends in lung cancer, tobacco use, and tobacco control[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2008, 100(23): 1672-1694.
4. Heffner JE. Management of the patient with a malignant pleural effusion[J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2010, 31(6): 723-733.
5. He JJ, Zhi K, Liu GF. Predictive value of serum bone sialoprotein in patients with bone metastasis of non-small cell lung cancer[J]. *Onkologie*, 2011, 34(11): 584-588.
6. 杨瑞霞, 潘世扬, 王芳, 等. 良恶性胸腔积液鉴别中 SP70 检测的临床意义[J]. *中华检验医学杂志*, 2012, 35(12): 1150-1154.  
YANG Ruixia, PAN Shiyang, WANG Fang, et al. The significance of protein SP70 detection for differentiating benign and malignant pleural effusion[J]. *Chinese Journal of Laboratory Medicine*, 2012, 35(12): 1150-1154.
7. 彭夔, 潘世扬, 王芳, 等. 非小细胞肺癌患者血清中 SP70 的检测及其临床意义[J]. *中华检验医学杂志*, 2012, 35(6): 554-558.  
PENG Ying, PAN Shiyang, WANG Fang, et al. A preliminary study on serum protein SP70 as a novel biomarker for the detection of non-small cell lung cancer[J]. *Chinese Journal of Laboratory Medicine*, 2012, 35(6): 554-558.
8. 徐婷, 潘世扬, 王芳, 等. 抗人非小细胞肺癌单克隆抗体的制备及鉴定[J]. *临床检验杂志*, 2011, 29(3): 216-218.  
XU Ting, PAN Shiyang, WANG Fang, et al. Preparation and identification of monoclonal antibody against human non-small cell lung cancer[J]. *Chinese Journal of Clinical Laboratory Science*, 2011, 29(3): 216-218.
9. Pan S, Wang F, Huang P, et al. The study on newly developed McAb NJ001 specific to non-small cell lung cancer and its biological characteristics[J]. *PLoS One*, 2012, 7(3): e33009.
10. 李双双, 沈洁, 刘宝瑞. 浆膜腔积液肿瘤标志物与血清肿瘤标志物及脱落细胞学相关性探讨[J]. *现代肿瘤医学*, 2015, 23(7):

995-998.

LI Shuangshuang, SHEN Jie, LIU Baorui. Research on the correlation of tumor markers in effusions with serum tumor markers and cytology examination[J]. Journal of Modern Oncology, 2015, 23(7): 995-998.

11. 邹萍, 胡怀远, 宋瑞, 等. 液基薄层细胞学检测技术在肺癌诊断中

的作用[J].安徽医药, 2018, 22(1): 105-108.

ZOU Ping, HU Huaiyuan, SONG Rui, et al. Application of ThinPrep cytology test in the diagnosis of lung cancer[J]. Anhui Medical and Pharmaceutical Journal, 2018, 22(1): 105-108.

**本文引用:** 钱同, 樊昱彤, 金玉, 朱立强, 顾兵, 马萍. 液基细胞学、肿瘤标志物SP70联合检测对肺腺癌转移胸腔积液的诊断价值[J]. 临床与病理杂志, 2020, 40(10): 2529-2533. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.10.004

**Cite this article as:** QIANG Tong, FAN Yutong, JIN Yu, ZHU Liqiang, GU Bing, MA Ping. Value of tumor marker SP70 detection combined with liquid based cytology in diagnosing lung adenocarcinoma in pleural effusion[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2020, 40(10): 2529-2533. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.10.004