

## · 诊治分析 ·

## 胰岛素样生长因子结合蛋白 2 和癌胚抗原对恶性胸腔积液与结核性胸腔积液的鉴别诊断价值分析

周晓明<sup>1</sup>, 康大海<sup>2</sup>, 侯刚<sup>2</sup>, 尹燕<sup>2</sup>, 赵立<sup>1</sup>

**【摘要】 目的** 分析胰岛素样生长因子结合蛋白 2 (IGFBP-2) 和癌胚抗原 (CEA) 对恶性胸腔积液 (MPE) 与结核性胸腔积液 (TPE) 的鉴别诊断价值。**方法** 选取 2012 年 6 月—2013 年 12 月中国医科大学附属第一医院、中国医科大学附属盛京医院及沈阳市胸科医院收治的 MPE 患者 52 例作为 A 组, TPE 患者 43 例作为 B 组。比较两组患者一般资料、IGFBP-2 和 CEA 水平, 并分析 IGFBP-2 和 CEA 水平对 MPE 与 TPE 的鉴别诊断价值。**结果** 两组患者性别比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); A 组患者年龄大于 B 组 ( $P < 0.05$ )。A 组患者 IGFBP-2、CEA 水平高于 B 组 ( $P < 0.05$ )。绘制受试者工作特征 (ROC) 曲线发现, IGFBP-2 鉴别诊断 MPE 与 TPE 的曲线下面积 (AUC) 为 0.862 [95% CI (0.808, 0.959)], 当其为 8.78  $\mu\text{g/L}$  时, 灵敏度为 65.4%, 特异度为 94.7%, 阳性预测值为 90.0%, 阴性预测值为 66.7%; CEA 鉴别诊断 MPE 与 TPE 的 AUC 为 0.852 [95% CI (0.780, 0.935)], 当其为 16.43  $\mu\text{g/L}$  时, 灵敏度为 63.2%, 特异度为 100.0%, 阳性预测值为 90.0%, 阴性预测值为 90.0%。**结论** IGFBP-2 和 CEA 对 MPE 与 TPE 的鉴别诊断价值相当, 鉴别诊断价值均较高, 可互为补充。

**【关键词】** 胸腔积液, 恶性; 结核, 胸膜; 胰岛素样生长因子结合蛋白 2; 癌胚抗原; 诊断, 鉴别

**【中图分类号】** R 734.3 R 521.7 **【文献标识码】** B DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2017.01.025

周晓明, 康大海, 侯刚, 等. 胰岛素样生长因子结合蛋白 2 和癌胚抗原对恶性胸腔积液与结核性胸腔积液的鉴别诊断价值分析 [J]. 实用心脑血管肺血管病杂志, 2017, 25 (1): 95-98. [[www.syxnf.net](http://www.syxnf.net)]

ZHOU X M, KANG D H, HOU G, et al. Differential diagnostic value of IGFBP-2 and CEA between malignant and tuberculous pleural effusion [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2017, 25 (1): 95-98.

**Differential Diagnostic Value of IGFBP-2 and CEA between Malignant and Tuberculous Pleural Effusion** ZHOU Xiao-ming<sup>1</sup>, KANG Da-hai<sup>2</sup>, HOU Gang<sup>2</sup>, YIN Yan<sup>2</sup>, ZHAO Li<sup>1</sup>

1. Department of Respiratory, Shengjing Hospital Affiliated to China Medical University, Shenyang 110004, China

2. Institute for Respiratory Disease, the First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, China

Corresponding author: ZHOU Xiao-ming; E-mail: [zhouxmcmu@163.com](mailto:zhouxmcmu@163.com)

**【Abstract】 Objective** To analyze the differential diagnostic value of IGFBP-2 and CEA between malignant pleural effusion (MPE) and tuberculous pleural effusion (TPE). **Methods** From June 2012 to December 2013 in the First Affiliated Hospital of China Medical University, Shengjing Hospital Affiliated to China Medical University and Chest Hospital of Shenyang, a total of 52 patients with MPE were selected as A group, a total of 43 patients with TPE were selected as B group. General information, IGFBP-2 and CEA were compared between the two groups, differential diagnostic value of IGFBP-2 and CEA between MPE and TPE was respectively analyzed. **Results** No statistically significant differences of gender was found between the two groups ( $P > 0.05$ ), while age of A group was statistically significantly larger than that of B group ( $P < 0.05$ ). IGFBP-2 and CEA of A group were statistically significantly higher than those of control group ( $P < 0.05$ ). ROC curve showed that, AUC of IGFBP-2 in the differential diagnosis between MPE and TPE was 0.862 [95% CI (0.808, 0.959)], when it was 8.78  $\mu\text{g/L}$ , the sensitivity was 65.4%, the specificity was 94.7%, the positive predictive value was 90.0%, the negative predictive value was 66.7%; AUC of CEA in the differential diagnosis between MPE and TPE was 0.852 [95% CI (0.780, 0.935)], when it was 16.43  $\mu\text{g/L}$ , the sensitivity was 63.2%, the specificity was 100.0%, the positive predictive value was 90.0%, the negative predictive value was 90%. **Conclusion** IGFBP-2 and CEA have similar relatively high differential

基金项目: 辽宁省教育厅科学研究一般项目 (L3013310); 沈阳市科学技术项目计划 (F13-316-1-72)

1. 110004 辽宁省沈阳市, 中国医科大学附属盛京医院呼吸科

2. 110001 辽宁省沈阳市, 中国医科大学附属第一医院呼吸疾病研究所

通信作者: 周晓明, E-mail: [zhouxmcmu@163.com](mailto:zhouxmcmu@163.com)

diagnostic value between MPE and TPE, can complement each other.

**【Key words】** Pleural effusion, malignant; Tuberculosis, pleural; Insulin-like growth factor binding protein 2; Carcinoembryonic antigen; Diagnosis, differential

肺癌是全世界范围内人口因病死亡的主要肿瘤类型,其中早期非小细胞肺癌患者5年生存率为50%~60%,非小细胞肺癌患者5年生存率为15%~20%<sup>[1-2]</sup>。胸膜转移是肺癌的常见转移方式,约15%的肺癌患者早期即伴有胸腔积液,约50%的肺癌患者会在疾病进展过程中出现胸腔积液<sup>[3-4]</sup>。肺癌胸膜转移所致恶性胸腔积液(malignant pleural effusion, MPE)常导致患者预后不良,而恶性胸腔积液的早期诊断及治疗对于改善肺癌患者临床疗效及预后具有重要意义。

常规生化检查、细菌学检查、细胞学检查及经皮胸膜穿刺活检等在临床上应用较广泛,但对MPE的诊断价值有限,诊断可靠性较低,有可能延误患者治疗。近年研究表明,胰岛素样生长因子结合蛋白2(IGFBP-2)在多种肿瘤细胞中的表达升高,且IGFBP-2可依赖或不依赖胰岛素样生长因子(IGF)并通过多种途径参与肿瘤转移或侵袭<sup>[5]</sup>,因此有学者认为其可能是一种肿瘤相关抗原<sup>[6-7]</sup>。癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)是经典的肿瘤标志物之一,一项Meta分析结果显示,CEA等经典肿瘤标志物诊断MPE的灵敏度为83.95%,特异度为96.88%<sup>[8]</sup>;但也有研究者认为,虽然CEA等经典肿瘤标志物诊断MPE的特异度较高,但灵敏度较低<sup>[9]</sup>。本研究旨在分析IGFBP-2和CEA对MPE与结核性胸腔积液(TPE)的鉴别诊断价值,现报道如下。

## 1 对象与方法

1.1 纳入与排除标准 纳入标准:(1)经病理学检查确诊为MPE,或经临床或病理学检查确诊为TPE;(2)行胸膜腔穿刺留取胸腔积液;(3)胸腔积液送检细胞学检查。排除标准:(1)合并其他可引起胸腔积液的疾病,如心功能不全、肺炎、肺栓塞等;(2)胸腔积液量较少或未完成胸膜腔穿刺术;(3)送检胸腔积液前曾行胸腔灌注化疗或胸腔内给药治疗;(4)MPE并TPE患者。

1.2 研究对象 选取2012年6月—2013年12月中国医科大学附属第一医院、中国医科大学附属盛京医院及沈阳市胸科医院收治的MPE患者52例作为A组,其中40例经胸腔积液细胞学检查确诊,12例经胸膜活检组织病理学检查确诊;另选取同期中国医科大学附属第一医院、中国医科大学附属盛京医院及沈阳市胸科医院收治的TPE患者43例作为B组,均经临床或病理学检查确诊。两组患者对本研究知情同意并签署知情同意书。

## 1.3 诊断标准

1.3.1 MPE 胸腔积液中发现肿瘤细胞,或胸腔镜下及胸膜活检中发现肿瘤细胞。

1.3.2 TPE (1)胸腔积液培养或胸膜活检中发现结核杆菌;(2)胸膜活检中发现干酪性肉芽肿;(3)影像学检查及临床表现支持结核性胸膜炎的诊断;(4)抗结核治疗有效。

## 1.4 方法

1.4.1 胸腔积液的采集及保存 留取≥50 ml胸腔积液,置于4℃冰桶中保存,后3 000 r/min离心10 min,离心半径为10 cm,取上清液1 ml置于EP管中于-80℃环境下保存待测。

1.4.2 IGFBP-2、CEA的检测 常温下解冻标本,采用酶联免疫吸附试验检测IGFBP-2和CEA水平,每个样本设置3个复孔取平均值,严格按照试剂盒说明书进行操作。

1.5 统计学方法 采用SPSS 17.0统计软件进行数据处理,计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用两独立样本 $t$ 检验;计数资料采用 $\chi^2$ 检验;绘制受试者工作特征(ROC)曲线以评价IGFBP-2和CEA对MPE与TPE的鉴别诊断价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 一般资料 A组中男38例,女14例;平均年龄( $54.5 \pm 16.4$ )岁;肺癌转移45例、间皮瘤4例、胃肠道肿瘤1例、宫颈癌1例、乳腺癌1例。B组中男30例,女13例;平均年龄( $35.2 \pm 23.8$ )岁。两组患者性别比较,差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.016, P > 0.05$ );A组患者年龄大于B组,差异有统计学意义( $t = 6.10, P < 0.05$ )。

2.2 IGFBP-2和CEA水平 A组患者IGFBP-2、CEA水平高于B组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ,见表1)。

表1 两组患者IGFBP-2和CEA水平比较( $\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$ )

Table 1 Comparison of IGFBP-2 and CEA between the two groups

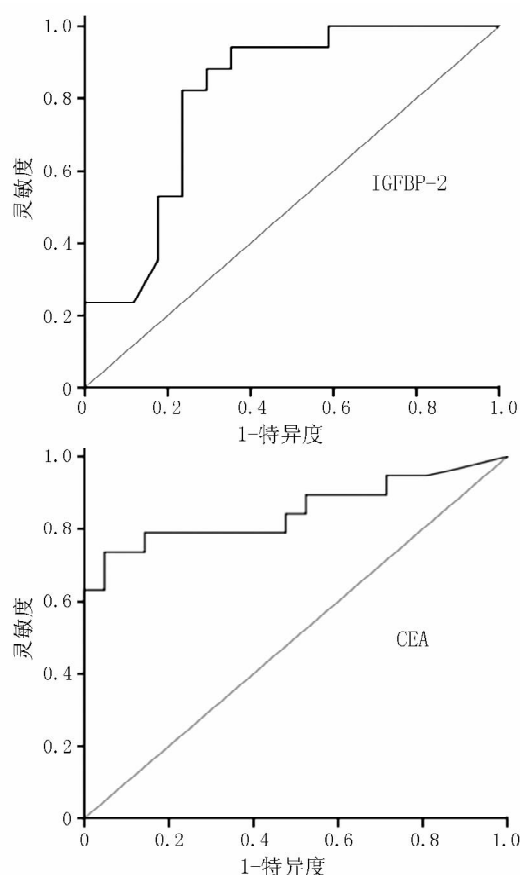
组别	例数	IGFBP-2	CEA
A组	52	$10.92 \pm 2.43$	$310.90 \pm 379.50$
B组	43	$8.11 \pm 0.46$	$1.28 \pm 2.36$
$t$ 值		3.61	5.23
$P$ 值		$< 0.05$	$< 0.05$

注:IGFBP-2=胰岛素样生长因子结合蛋白2,CEA=癌胚抗原

2.3 ROC曲线 绘制ROC曲线发现,IGFBP-2鉴别诊断MPE与TPE的曲线下面积(AUC)为0.862[95%CI(0.8082, 0.9587)],当其为8.78  $\mu\text{g/L}$ 时,灵敏度为65.4%,特异度为94.7%,阳性预测值为90.0%,阴性预测值为66.7%;CEA鉴别诊断MPE与TPE的AUC为0.852[95%CI(0.780, 0.935)],当其为16.43  $\mu\text{g/L}$ 时,灵敏度为63.2%,特异度为100.0%,阳性预测值为90.0%,阴性预测值为90.0%,见图1。

## 3 讨论

MPE主要表现为单侧胸腔积液,主要由肺癌、乳腺癌、淋巴瘤、白血病、卵巢癌等引起,其中肺癌最为常见<sup>[10]</sup>。肺癌患者出现MPE即被定义为无法医治的转移性疾病,其中位生存时间少于8个月,5年存活率仅为2%,预后极差<sup>[10]</sup>,但仅有40%~70%的MPE患者可通过细胞学检查或胸膜活检确诊<sup>[11]</sup>。近年研究表明,肿瘤标志物可辅助诊断MPE,但相关研究多数仍处于探索阶段,因此适用于临床的灵敏度和特异度均较高的肿瘤标志物在MPE中具有广阔的应用前景。



注: IGFBP-2 = 胰岛素样生长因子结合蛋白 2, CEA = 癌胚抗原

图 1 IGFBP-2 和 CEA 对 MPE 与 TPE 鉴别诊断价值的 ROC 曲线

Figure 1 ROC curve for IGFBP-2 and CEA in the differential diagnosis between MPE and TPE

IGF 体系包括两个配体 (IGF - I 和 IGF - II) 及 6 个具有高度亲和力的胰岛素样生长因子结合蛋白 (IGFBPs), 在细胞增殖、分化、凋亡中发挥着重要作用, 而 IGF 体系平衡被打破与肿瘤的发生和发展密切相关<sup>[12]</sup>。IGFBP-2 是循环中含量第二丰富的胰岛素结合蛋白, 在多种人类恶性肿瘤组织中均呈过度表达, 如神经胶质瘤、前列腺癌、结肠癌、卵巢癌、肾上腺皮质瘤、乳腺癌、白血病、肺癌等<sup>[3-5,7-8]</sup>。近年研究表明, IGFBP-2 具有一系列非 IGF 依赖性作用, 即其不需结合或不存在 IGF 时也会被诱导表达, 且对肿瘤细胞迁移及侵袭过程具有一定调控作用<sup>[13]</sup>。研究表明, 非小细胞肺癌患者已发生转移的肿瘤组织标本中 IGFBP-2 阳性表达率高于未发生转移的肿瘤组织标本, 对患者预后有一定预测价值<sup>[14]</sup>; 血液循环中 IGFBP-2 水平与肺癌患者预后密切相关<sup>[15]</sup>。本研究结果显示, A 组患者 IGFBP-2 水平高于 B 组, 当其为 8.78  $\mu\text{g/L}$  时鉴别诊断 MPE 与 TPE 的灵敏度为 65.4%, 特异度为 94.7%, 阳性预测值为 90.0%, 阴性预测值为 66.7%, 说明 IGFBP-2 鉴别诊断 MPE 与 TPE 的特异度较高, 可作为早期筛查 MPE 的辅助指标。

CEA 最早由人结肠癌组织中分离, 目前已作为一种广谱肿瘤标志物而广泛应用于临床<sup>[16]</sup>, 由于其分子量较大且不容

易进入到血液中, 因此胸腔积液中 CEA 水平变化出现时间较早, 可用于恶性胸腔积液的鉴别诊断, 但受方法学差异及样本间个体差异影响, 文献报道的 CEA 诊断 MPE 的灵敏度间差异较大, 而特异度均较高。本研究结果显示, A 组患者 CEA 水平高于 B 组, 当其为 16.43  $\mu\text{g/L}$  时鉴别诊断 MPE 与 TPE 的灵敏度为 63.2%, 特异度为 100.0%, 阳性预测值为 90.0%, 阴性预测值为 90.0%, 与多数文献报道结果基本一致<sup>[9]</sup>。一项 Meta 分析结果显示, CEA 诊断 MPE 的 AUC 为 0.930, 但阴性似然比为 0.23, 意味着 CEA 并不能单独作为排除肺癌患者 MPE 的依据<sup>[8]</sup>; 此外, CEA 诊断肺癌患者 MPE 的灵敏度及特异度均高于鳞癌及非小细胞肺癌患者<sup>[8]</sup>。

综上所述, IGFBP-2 和 CEA 对 MPE 与 TPE 的鉴别诊断价值相当, 鉴别诊断价值均较高, 可互为补充。但本研究的样本量较小, 且未能根据肿瘤病理类型进行亚组分析, 有待于在今后的研究中进一步扩大样本量以深入分析。

#### 本文点评:

本研究结果显示, IGFBP 和 CEA 对 MPE 与 TPE 的鉴别诊断价值相当, 鉴别诊断价值均较高, 可互为补充, 但本研究并未分析 IGFBP 联合 CEA 对 MPE 与 TPE 的鉴别诊断价值, 存在一定不足, 而两者联合是否能提高其对 MPE 与 TPE 的鉴别诊断价值仍需进一步探讨。

#### 参考文献

- [1] AMINI A, BYERS L A, WELSH J W, et al. Progress in the management of limited - stage small cell lung cancer [J]. Cancer, 2014, 120 (6): 790 - 798.
- [2] SHE J, YANG P, HONG Q, et al. Lung cancer in China: challenges and interventions [J]. Chest, 2013, 143 (4): 1117 - 1126.
- [3] AGALIOTI T, GIANNOU A D, STATHOPOULOS G T. Pleural involvement in lung cancer [J]. J Thorac Dis, 2015, 7 (6): 1021 - 1030.
- [4] Thomas J M, Musani A I. Malignant pleural effusions: a review [J]. Clin Chest Med, 2013, 34 (3): 459 - 471.
- [5] BAXTER R C. IGF binding proteins in cancer: mechanistic and clinical insights [J]. Nat Rev Cancer, 2014, 14 (5): 329 - 341.
- [6] PARK K H, GAD E, GOODELL V, et al. Insulin - like growth factor - binding protein - 2 is a target for the immunomodulation of breast cancer [J]. Cancer Res, 2008, 68 (20): 8400 - 8409.
- [7] RUSSO V C, AZAR W J, YAU S W, et al. IGFBP-2: The dark horse in metabolism and cancer [J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2015, 26 (3): 329 - 346.
- [8] FENG M, ZHU J, LIANG L, et al. Diagnostic value of tumor markers for lung adenocarcinoma - associated malignant pleural effusion: a validation study and meta - analysis [J]. Int J Clin Oncol, 2016, 18. [Epub ahead of print]
- [9] NGUYEN A H, MILLER E J, WICHMAN C S, et al. Diagnostic value of tumor antigens in malignant pleural effusion: a meta analysis [J]. Transl Res, 2015, 166: 432 - 439.

## · 诊治分析 ·

# 下肢深静脉血栓形成患者外周血单核细胞、中性粒细胞、血小板计数变化及其临床意义分析

徐斌<sup>1</sup>, 吴楠<sup>1</sup>, 刘壮<sup>1</sup>, 张伟<sup>1</sup>, 赵天智<sup>2</sup>, 曲志刚<sup>3</sup>

【摘要】 目的 分析下肢深静脉血栓形成患者外周血单核细胞、中性粒细胞、血小板计数变化及其临床意义。

方法 选取2015年2月—2016年6月在解放军第四六三医院手足显微外科住院治疗的下肢深静脉血栓形成患者100例作为病例组,根据疾病分期分为慢性期组34例、亚急性期组31例及急性期组35例;另选取同期在本院体检健康者30例作为对照组。比较4组受试者治疗前及治疗后7、14 d外周血单核细胞、中性粒细胞、血小板计数。结果 (1) 治疗前和治疗后7 d慢性期组、亚急性期组及急性期组受试者外周血单核细胞计数高于对照组,亚急性期组、急性期组患者外周血单核细胞计数高于慢性期组,急性期组患者外周血单核细胞计数高于亚急性期组 ( $P < 0.05$ );治疗后14 d 4组受试者外周血单核细胞计数比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。 (2) 治疗前及治疗后7 d慢性期组、亚急性期组及急性期组患者外周血中性粒细胞计数高于对照组,亚急性期组、急性期组患者外周血中性粒细胞计数高于慢性期组,急性期组患者外周血中性粒细胞计数高于亚急性期组 ( $P < 0.05$ );治疗后14 d 4组受试者外周血中性粒细胞计数比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。 (3) 治疗前及治疗后7 d慢性期组、亚急性期组及急性期组患者外周血血小板计数高于对照组,亚急性期组、急性期组患者外周血血小板计数高于慢性期组,急性期组患者外周血血小板计数高于亚急性期组 ( $P < 0.05$ );治疗后14 d急性期组患者外周血血小板计数高于对照组、慢性期组、亚急性期组 ( $P < 0.05$ ),而对照组、慢性期组、亚急性期组受试者外周血血小板计数比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。结论 外周血单核细胞、中性粒细胞及血小板计数与下肢深静脉血栓形成患者病情进展有关,可作为下肢深静脉血栓形成分期的参考依据。

【关键词】 静脉血栓形成; 下肢; 单核细胞; 中性粒细胞; 血小板

【中图分类号】 R 543 【文献标识码】 B DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2017.01.026

徐斌, 吴楠, 刘壮, 等. 下肢深静脉血栓形成患者外周血单核细胞、中性粒细胞、血小板计数变化及其临床意义分析 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2017, 25 (1): 98-101. [www.syxnf.net]

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81200902)

1. 110000 辽宁省沈阳市, 解放军第四六三医院手足显微外科

2. 710000 陕西省西安市, 中国人民解放军第四军医大学神经外科

3. 157100 黑龙江省海林市, 黑龙江省海林林业局医院骨科

通信作者: 曲志刚, E-mail: quzhigang@126.com

- [10] KASTELIK J A. Management of malignant pleural effusion [J]. Lung, 2013, 191 (2): 165-175.
- [11] HEFFNER J E, KLEIN J S. Recent advances in the diagnosis and management of malignant pleural effusions [J]. Mayo Clin Proc, 2008, 83 (2): 235-250.
- [12] GRIMBERG A, COLEMAN C M, SHI Z, et al. Insulin-like growth factor binding protein-2 is a novel mediator of p53 inhibition of insulin-like growth factor signaling [J]. Cancer Biol Ther, 2006, 5 (10): 1408-1414.
- [13] CARRICK F E, FORBES B E, WALLACE J C. BIAcore analysis of bovine insulin-like growth factor (IGF)-binding protein-2 identifies major IGF binding site determinants in both amino- and carboxyl-terminal domains [J]. J Biol Chem, 2001, 276 (29): 27120-27128.
- [14] HU Q, HUANG L, KUANG X, et al. Is insulin-like growth factor binding protein 2 associated with metastasis in lung cancer? [J]. Clin Exp Metastasis, 2014, 31 (5): 535-541.
- [15] GUO C, LU H, GAO W, et al. Insulin-like growth factor binding protein-2 level is increased in blood of lung cancer patients and associated with poor survival [J]. PLoS One, 2013, 8 (9): e74973.
- [16] LECH G, SŁOTWINSKI R, SŁODKOWSKI M, et al. Colorectal cancer tumour markers and biomarkers: Recent therapeutic advances [J]. World J Gastroenterol, 2016, 22 (5): 1745-1755.

(收稿日期: 2016-10-13; 修回日期: 2017-01-13)

(本文编辑: 李洁晨)