

痰、纤维支气管镜刷检和胸腔积液涂片 3 种细胞学检查方法在原发性肺癌诊断中的应用

陈学敬 周立娟 张 莉 董宇杰 蔡毅然 张海青

摘 要 **目的** 探讨痰、纤维支气管镜刷检和胸腔积液细胞学在肺癌诊断中的价值。**方法** 收集 131 例经过痰、纤维支气管镜刷检和胸腔积液涂片 3 种方法联合检查诊断阳性,同时经组织病理学检查证实为原发性肺癌的病例,分析这 3 种细胞学检查方法的阳性率和分型的符合率,评价 3 种方法在肺癌诊断中的价值。**结果** 痰涂片阳性 41 例,阳性率 31.3%;纤支镜刷检涂片阳性 101 例,阳性率 77.1%;胸腔积液涂片阳性 65 例,阳性率 49.6%。纤维支气管镜刷检在中心型肺癌中阳性率高($P < 0.05$),胸腔积液涂片在周围型肺癌中阳性率高($P < 0.05$)。与组织病理学分型符合率痰涂片 85.4%,纤维支气管镜刷检涂片 77.2%,胸腔积液涂片 84.6%。**结论** 纤维支气管镜刷检涂片阳性率高,3 种方法联合应用不仅能提高阳性检出率,也能提高分型符合率。

关键词 痰 纤维支气管镜刷检 胸腔积液 肺癌

中图分类号 R734.2

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.05.036

Application Value of Smear Production for Sputum, Bronchial Brushing and Pleural Effusion in the Diagnosis of Primary Lung Cancer.

Chen Xuejing, Zhou Lijuan, Zhang Li, et al. Department of Pathology, Beijing Chest Hospital, Capital Medical University, Beijing 101149, China

Abstract **Objective** To evaluate the role of sputum, bronchial brushing and pleural effusion smears in the cytological diagnosis of lung cancer. **Methods** 131 patients with lung cancer were retrospectively analyzed. Sputum, bronchial brushing and pleural effusion smears were performed in all patients. The positive rate and the consistence rate of these three cytological examinations in cytological classification were analyzed. **Results** The positive rate in sputum, bronchial brushing and pleural effusion smears was 31.3%, 77.1% and 49.6%, respectively. The positive rate by bronchial brushing in patients was higher in central lung cancer($P < 0.05$), and also higher in peripheral lung cancer by pleural effusion smears($P < 0.05$). The consistent rate with histopathology was 85.4% in sputum smears, 77.2% in bronchial brushing smears and 84.6% in pleural effusion smears, respectively. **Conclusion** Bronchial brushing shows a high sensitivity in the diagnosis of lung cancer. Joint application of the three methods can not only improve the positive rate, but also improve accuracy in pathological diagnosis.

Key words Sputum; Bronchial brushing; Pleural effusion; Lung cancer

目前,肺癌的发生率和病死率已经占据全球恶性肿瘤的首位。尽管随着科学的发展,越来越多的新技术、新检查手段以及新的治疗方法的应用给肺癌患者带来希望,但是由于肺癌早期症状不明显,大部分患者一经确诊已属中晚期,使得肺癌的 5 年生存率仍在 14% 左右^[1]。所以早期诊断、早期治疗才是提高肺癌患者生存率的关键。痰涂片和纤维支气管镜刷检细胞学检查因其简便、快捷、创伤小,且特异性较高,已普遍应用于肺癌早期诊断及筛查。以胸腔积液为首发症状的晚期肺癌患者,胸腔积液细胞涂片是诊断的

最佳方法。本研究对肺癌诊断中最常用的这 3 种细胞学检查方法进行比较,探讨其在肺癌诊断中的价值。

资料与方法

1. 一般资料:收集 2011 年 1 月~2013 年 10 月在笔者医院同时进行痰、纤维支气管镜刷检和胸腔积液涂片细胞学检查的肺癌患者 131 例,其中,男性 80 例,女性 51 例,患者年龄 29~79 岁,平均年龄 58 岁。131 例肺癌患者中腺癌 84 例、鳞癌 21 例、小细胞癌 25 例以及腺鳞癌 1 例。本研究的病例均经组织病理学检查明确诊断为原发性肺癌。

2. 方法:(1)痰细胞学检查:嘱患者留取晨痰 2~3 口送检,连送 3 天。送检的新鲜痰液,首选血丝及附近的痰液、灰白色的痰液或胶冻状痰等,取黄豆粒大小可疑痰置于一张洁净玻片上用压拉法制成两张厚薄均匀的涂片,95% 乙醇固定

作者单位:101149 北京胸科医院病理科

通讯作者:张海青,电子信箱:zhq56@sina.com

15min 以上,HE 染色,光镜观察。(2)纤维支气管镜刷片检查:采用 Olympus BF-1T40 型电子支气管镜检查时,用细胞刷在病变部位进行刷检,将刷取物轻弹在载玻片上涂匀,每例涂片 4~6 张,95% 乙醇固定 15min 以上,HE 染色,光镜观察。(3)胸腔积液涂片检查:将送检的胸腔积液静置后,取沉淀 15ml 进行离心,转速 2000r/min,离心 10min,弃上清液,将沉淀在载玻片上涂匀,每例涂 2 张,在涂片周围半干时,放入 95% 乙醇固定 15min 以上,HE 染色,光镜观察。(4)细胞学诊断:痰、纤维支气管镜刷片与胸腔积液涂片均盲法进行。所有阳性病例均经高年资主任医师诊断。

3. 统计学方法:应用 SPSS 17.0 软件做统计学处理。阳性率的比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1.3 种细胞学方法的阳性率:131 例患者,每例送检痰标本 3~5 次;每例纤维支气管镜刷片 4~6 张;胸腔积液涂片每例送检 1~3 次,所有送检标本均在统计范围内。131 例原发性肺癌经痰液细胞学检查确诊 41 例,阳性率为 31.3%;纤维支气管镜刷检细胞学确诊 101 例,阳性率为 77.1%;经胸腔积液细胞学检出癌细胞共 65 例,阳性率为 49.6%。纤维支气管镜刷片阳性率最高(表 1)。痰液、纤维支气管镜刷检和胸腔积液细胞学对中央型肺癌的阳性检出率分别为 36.0%、84.0% 和 37.3%,而对周围型肺癌的阳性检出率分别为 25.0%、67.9% 和 66.1%。痰对于中心型和周围型肺癌检出率差异无统计学意义($P > 0.05$);胸腔积液对于周围型肺癌检出率高($P < 0.01$);纤维支气管镜刷检不仅对中心型肺癌检出率高,对周围型肺癌亦有很高的检出率($P > 0.05$,表 2)。

表 1 3 种方法阳性结果 [$n(\%)$]

组织类型	<i>n</i>	痰	纤维支气管镜刷检	胸腔积液
腺癌	84	26(31.0)	58(84.0)	57(67.9)
鳞癌	21	7(33.3)	19(90.5)	5(23.8)
小细胞癌	25	7(28.0)	23(92.0)	3(12.0)
腺鳞癌	1	1(100.0)	1(100.0)	0(0)
合计	131	41(31.3)	101(77.1)	65(49.6)

表 3 3 种细胞学方法的阳性结果比较 [$n(\%)$]

分型	<i>n</i>	痰	纤维支气管镜刷检	胸腔积液
中心型	75	27(36.0)	63(84.0)	28(37.3)
周围型	56	14(25.0)	38(67.9)	37(66.1)
合计	131	41(31.3)	101(77.1)	65(49.6)
χ^2		1.80	4.73	10.59
<i>P</i>		>0.05	<0.01	<0.01

2.3 种细胞学方法分型的符合率:痰、纤维支气管镜刷检和胸腔积液涂片的分型符合率分别为 85.4%、77.2% 和 84.6%,痰和胸腔积液分型符合率高于纤维支气管镜刷检(表 3)。

表 3 3 种细胞学方法的分型符合率 [$n(\%)$]

组织类型	痰涂片	纤维支气管镜刷片	胸腔积液涂片
腺癌	22(84.6)	44(75.9)	50(89.3)
鳞癌	5(71.4)	14(73.7)	3(60.0)
小细胞癌	6(85.7)	20(87.0)	2(50.0)
腺鳞癌	1(100.0)	0(0)	0(0)
总计	85.4%	77.2%	84.6%

讨 论

近年来,随着肺癌发生率的不断上升,细胞学检查在肺癌患者的最初评估和诊断中也被赋予了越来越重要的地位,2004 年,WHO 也将细胞学检查列为肺癌分类诊断的标准之一^[2]。由于恶性肿瘤的组织细胞之间黏合力下降,再加上常有出血、坏死等情况,致使肿瘤细胞更易脱落,这是痰细胞学可作为肺癌普查的理论依据,所以对于无论是好发于大支气管的较常见鳞癌、小细胞癌,还是好发于周围小支气管的腺癌的诊断,痰都是常用的细胞学标本。本研究痰涂片的阳性率为 31.3%,对中央型肺癌和周围型肺癌阳性率差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究痰涂片的阳性率低于文献报道的 53.20%,主要是由于痰细胞学检查的敏感度受肿瘤分期、分型及送检次数等诸多因素影响差异很大^[3]。纤维支气管镜检查在临床应用日益增多,是诊断肺癌的主要方法,它除能直接观察支气管病变外,还能获取病变组织和细胞,提高了肺癌的确诊率^[4]。

中心型肺癌大多数发生于较大支气管,因此大部分肺癌能被纤维支气管镜直接刷检到,发生在段以下细支气管的周围型肺癌纤维支气管镜下很难看到肿瘤征象,刷片细胞学应用更加广泛,具有较高的临床诊断价值^[5]。本研究中纤维支气管镜刷检阳性率 77.1%,其中中心型肺癌阳性率 84.0%,周围型肺癌阳性率 67.9%,所以笔者认为纤维支气管镜刷片不仅在中央型肺癌中有较高的应用价值,在周围型肺癌中同样有重要的意义。周围型肺癌以腺癌最多见,腺癌富含血管,局部浸润和血行转移早,易累及胸膜而引起胸腔积液,为肺癌常见并发症之一^[6]。故胸腔积液细胞学检查对于周围型肺癌出现胸腔积液患者诊断价值较大,本研究有 15 例周围型肺癌是通过胸

腔积液检查明确诊断,其他两种方法均未检出。在本研究中,3 种细胞学检查方法联合应用阳性率比单项检查的诊断阳性率高,主要原因是不同方法对于肿瘤不同类型、不同解剖学部位以及不同患者可能发挥不同的优势,从而在肺癌的诊断中起到互补作用。

由于不同类型的肺癌在治疗原则上存在差异,细胞学诊断除了明确为癌细胞外,还要进一步分型。肿瘤分型的鉴别诊断应严格遵循各自的细胞学特点,而来自于原发灶和转移至胸腔积液中的肿瘤细胞在形态学上有些差别:(1)对于腺癌的诊断,痰液和胸腔积液中主要是自然脱落的细胞,细胞大小较一致,圆形或卵圆形,核仁明显,单个或多个,有时较大的黏液空泡常将细胞核推挤至一侧,呈印戒状。在胸腔积液中的腺癌细胞立体感更明显,排列形式多变,呈梅花状、腺腔状、乳头状、桑葚状等。纤维支气管镜刷片的腺癌细胞多成群形成大的圆形、多角形的癌巢,癌细胞相对较大,核仁明显,可见到柱状或立方状的癌细胞。(2)痰涂片的鳞癌细胞角化比较明显,有时有特征性的角化珠,核仁不明显,核固缩,细胞形态特殊不规则,呈蝌蚪形、蛇形、多边形,染色质粗糙,背景多有坏死组织和影细胞。纤维支气管镜刷片由于是机械摩擦人为脱落而成,所以癌细胞生长繁殖较活跃,癌细胞多成堆、呈群分布,背景中常出现成堆成团纤毛柱状上皮细胞。胸腔积液涂片的鳞癌细胞散在或成片分布,核大畸形,染色质粗糙。(3)小细胞癌细胞排列疏松成团,黏合力很低,痰涂片和纤维支气管镜刷片中主要特征是黏液丝排列成葡萄串状或条索状,无胞质裸核样,核形不规则呈圆形、椭圆形、瓜子形、燕麦形等,核染色质呈颗粒状。在痰液涂片中小细胞癌常可发生退变固缩深染呈墨水点样。胸腔积液中的小细胞癌有时形成类似腺癌排列,细胞小并相嵌,呈竹节状。

痰液涂片采集的是自然脱落的细胞,往往是分化好的细胞,形态比较典型,容易分型诊断。本研究中华纤维支气管镜刷检分型符合率低于痰和胸腔积液涂片,主要由于笔者医院纤维支气管镜检查采用先活检后刷检,活检对组织的机械损伤,致细胞变形而影响刷片诊断,并且刷检肿瘤细胞往往来自肿瘤的深层,分化程度较低,容易导致分型的偏差。在胸腔积液中的各种转移癌细胞形态多变,主要原因是浆膜腔积液中营养丰富,肿瘤细胞又不断生长繁殖,易于成团呈三维立体结构外观,在镜下表现为大小、形态较一致的圆形或类圆形细胞,这种细胞形态的相似性给鉴别

诊断带来困难,需要病理医师有丰富的诊断经验。由于没有组织结构,细胞学只是通过细胞形态改变来分型,因此当细胞分化较差,没有典型细胞提示时,分型常受到限制。

细胞学检查方法对于肺癌诊断中常见的低分化癌较难区分,细胞学对肿瘤细胞分型主要根据细胞质改变而区别,鳞癌细胞质可产生丰富角质蛋白使胞质红染,且核深染居中,而染色质相对较粗糙,而腺癌细胞则保留分泌特性,产生黏液形成空泡,核偏位,可见较大的核仁;小细胞癌的胞质少,呈裸核样,体积小,核染色呈细颗粒状。低分化癌细胞则缺乏上述典型特征如鳞癌细胞质可以没有角蛋白,而失去胞质红染的特征,有时亦有黏液分泌(图 1A、C)。腺癌细胞没有黏液分泌,而不形成空泡(图 1B)。小细胞癌体积较大,有部分胞质(图 1D)等,这些容易使分型诊断出现偏差。

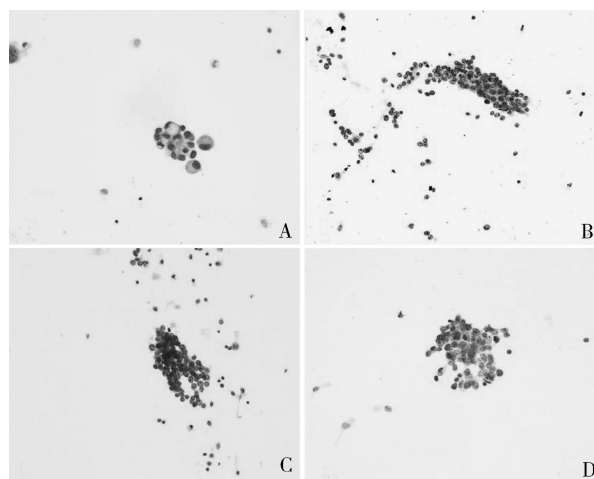


图 1 细胞学涂片中的肿瘤细胞(HE, $\times 200$)

A. 胸腔积液涂片中的鳞癌细胞;B. 支气管刷检涂片中的腺癌细胞;C. 支气管刷检涂片中的鳞癌细胞;D. 痰涂片中的小细胞癌细胞

本研究中有 5 例细胞学诊断腺癌,经组织学联合免疫组化诊断低分化鳞癌,有 3 例细胞学诊断鳞癌,经组织学联合免疫组化诊断小细胞癌。所以,细胞分型诊断时不能勉强分型,以免出现诊断错误。必要时借助组织学联合免疫组化,鉴别诊断后做出准确分型。因此细胞病理的诊断工作不仅要求医务人员有丰富的阅片经验,更需要有扎实的病理学基础知识和高度的责任心。当然,取材的好坏对诊断的影响也是重要因素之一,在留取标本及处理过程中应注意几个方面:①痰和胸腔积液送检要及时,纤维支气管镜刷

检涂片要及时、有效、固定;②涂片厚薄适中;③涂片中可诊断细胞数量少或退变严重时,可要求多次送检,并且如有下列情况应重复检查:①涂片中只有少数异常细胞,不足诊断;②细胞学诊断与临床诊断明显不符合的病例;③标本中细胞坏死或变性严重,难以肯定诊断的病例等。

细胞学检查简便,已成为肺癌早期诊断及筛查的重要手段^[7]。纤维支气管镜刷片诊断阳性率较高,痰、纤维支气管镜刷检和胸腔积液涂片这3种方法联合应用不仅能提高阳性检出率,在肺癌的分型诊断上也能为临床提供可靠的依据。同时,随着新技术和新方法的应用,目前的细胞学诊断已经有了更多的途径取得标本,以做出准确可靠的诊断。

参考文献

1 Pirozynski M. 100 years of lung cancer [J]. *Respir Med*, 2006, 28(2):

164 - 165

- 2 Travis WD, Rekhtman N, Riley GJ, *et al.* Pathologic diagnosis of advanced lung cancer based on small biopsies and cytology: a paradigm shift[J]. *J Thorac Oncol*, 2010, 5(4): 411 - 414
- 3 马家兰, 黄晓霞, 肖卫等. 纤维支气管镜术后痰细胞学检查在肺癌诊断中的意义[J]. *中华全科医学*, 2012, 10(6): 843 - 844
- 4 池琼, 郑纪阳, 戴新建, 等. 膜式超薄液基细胞学检测技术在肺癌诊断中的应用[J]. *中华肿瘤杂志*, 2010, 32(3): 221 - 224
- 5 钱源, 刘雅芸, 宋福莲. 肺部占位性病灶性质分析[J]. *中国医药科学*, 2013, 3(22): 155 - 156
- 6 石龙蛟. 细胞包埋块切片在肺癌胸腔积液诊断中的应用[J]. *中国医药指南*, 2013, 11(28): 319 - 320
- 7 王汉萍, 张力, 梁智勇. 正确看待细胞病理学在肺癌诊断中的意义[J]. *中华病理学杂志*, 2013, 43(11): 726 - 728

(收稿日期: 2014 - 10 - 22)

(修回日期: 2014 - 11 - 13)

T - SPOT TB 联合 IL - 10、IL - 27 对 结核性胸膜炎的诊断价值

方秋雁 刘建红 叶晓云 童文婷

摘要 **目的** 评价 T - SPOT TB 联合 IL - 10、IL - 27 检测对结核性胸膜炎的诊断价值。**方法** 纳入结核性胸膜炎患者 42 例和恶性胸腔积液患者 44 例, 抽取患者胸腔积液进行 T - SPOT TB 检测, 并用 ELISA 法检测 IL - 10 和 IL - 27 的表达水平。**结果** 结核性胸膜炎组患者中 T - SPOT TB 阳性 39 例, 阴性 3 例, 阳性率 92.86%; 恶性胸腔积液组患者中 T - SPOT TB 阳性 2 例, 阴性 42 例, 阳性率 4.55%。与后者相比, 结核性胸膜炎组患者 T - SPOT TB 检测阳性率较高, 且二者差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。结核性胸膜炎患者胸腔积液 IL - 10 (142.86 ± 33.12) 和 IL - 27 (418.20 ± 63.4) 表达水平, 显著高于恶性胸腔积液组 IL - 10 (96.18 ± 13.41) 和 IL - 27 (127.33 ± 32.86), 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** T - SPOT TB 联合测定 IL - 10、IL - 27 表达水平在结核性胸膜炎的诊断和鉴别诊断中具有重要价值。

关键词 结合感染 T 细胞斑点试验 白细胞介素 - 10 白细胞介素 - 27 结核性胸膜炎

中图分类号 R561

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.05.037

Test of T - SPOT TB Combined with Cytokine IL - 10, IL - 27 in Diagnosis of Tuberculous Pleurisy. Fang Qiuyan, Liu Jianhong, Ye Xiaoyun, *et al.* Department of Respiratory Tuberculosis, Zhejiang Jinhua Guangfu Hospital, Zhejiang 321000, China

Abstract Objective To evaluate the value of T - SPOT TB combined with test of IL - 10 and IL - 27 in diagnosis of tuberculous pleurisy. **Methods** Forty two patients with tuberculous pleurisy and 44 patients with malignant pleural effusion were included joining the T - SPOT TB test, and with enzyme - linked immuno sorbent assay (ELISA) method the expression level of IL - 10 and IL - 27 in the patients' pleural effusion was detected. **Results** In patients with tuberculous pleurisy group, T - SPOT TB test results were positive cases ($n = 39$), negative cases ($n = 3$), and the positive rate was 92.86%. In patients with malignant pleural effusion group, T - SPOT TB test results were positive cases ($n = 2$), negative cases ($n = 42$), and the positive rate was 4.55%. Tuberculous pleurisy patients' T - SPOT TB testing positive rate was obviously higher than the latter group, and there was a statistical significant difference in two groups ($P < 0.01$). In patients with tuberculous pleurisy group, the concentration of IL - 10 and IL - 27 in pleural effusions were 142.86 ± 33.12 and 418.20