

64 排 CT 联合血清学检查对非小细胞性肺癌纵隔淋巴结转移的诊断

党 勇¹⁾, 尚淑平²⁾

(1) 铜川矿务局中心医院影像中心; 2) 肿瘤科, 陕西铜川 727000)

[摘要] **目的** 评价 64 排 CT 联合血清学检查对非小细胞性肺癌纵隔淋巴结转移的诊断意义. **方法** 选择非小细胞肺癌患者 72 例 (A 组) 及同期行健康体检的 40 例研究对象为对照组 (B 组), 分别检测各组肺癌灌注参数、MMP-9、TIMP-1、CEA、CYFRA21-1 水平并对 CT 及血清学检测的效能进行分析. **结果** N1 期 BF 及 PS 值显著大于 N0 期 ($P < 0.05$), N2 期 BF、BV、PS 显著高于 N0 期及 N1 期 ($P < 0.05$). A 组 N0 期患者 CEA、CYFRA21-1、MMP-9、TIMP-1 较 B 组有显著变化 ($P < 0.05$), N1 期患者 CEA、CYFRA21-1、MMP-9、TIMP-1 较 B 组及 N0 期有显著变化 ($P < 0.05$), N2 期患者 CEA、CYFRA21-1、MMP-9、TIMP-1 较 B 组及 N0 期、N1 期患者有显著性差异 ($P < 0.05$). A 组淋巴结转移 1~2 个患者 CEA、CYFRA21-1、MMP-9、TIMP-1 较 B 组有显著变化 ($P < 0.05$), 淋巴结转移 3~6 个患者 CEA、CYFRA21-1、MMP-9 较 B 组及淋巴结转移 1~2 个期有显著变化 ($P < 0.05$), 淋巴结转移 ≥ 7 个患者 CEA、CYFRA21-1、MMP-9、TIMP-1 较 B 组及淋巴结转移 1~2 个、淋巴结转移 3~6 个患者有显著性差异 ($P < 0.05$). 采用 CEA+CYFRA21-1+MMP-9+TIMP-1 对 72 例患者进行诊断, 准确性为 69.42%, 单一采用 CT 进行诊断, 准确性为 89.26%, 采用 CEA+CYFRA21-1+MMP-9+TIMP-1 与 CT 对纵隔淋巴结转移患者诊断准确性为 93.07. **结论** 采用 CT 及血清学联合检测有助于提高对肺癌淋巴结转移的诊断效能.

[关键词] 肺癌; MMPs; 64 排 CT; 肿瘤标志物

[中图分类号] R445.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095-610X (2014) 03-0125-04

Diagnosis Effects of 64-Slice CT Joint Serology on Non-small Cell Lung Cancer with Mediastinal Lymph Node Metastasis

DANG Yong¹⁾, SHANG Shu-ping²⁾

(1) Dept. of Imaging Center; 2) Dept. of Oncology, Tongchuan Mining Central Hospital, Tongchuan Shanxi 727000, China)

[Abstract] **Objective** The purpose of this study was to evaluate diagnosis effects of 64-slice CT joint serology on non-small cell lung cancer with mediastinal lymph node metastasis. **Methods** Seventy-two patients with non-small cell lung cancer (Group A) and 40 healthy cases as the control group (Group B) were enrolled. MMP-9, TIMP-1, CEA and CYFRA21-1 levels were detected and the effectiveness of CT and serological testing were analyzed. **Results** BF and PS values in stage N1 were significantly larger than those in N0 stage ($P < 0.05$), and BF, BV and PS of N2 were significantly higher than those of N0 and N1 stages ($P < 0.05$). Compared with Group B, there were significant changes of CEA, CYFRA21-1, MMP-9 and TIMP-1 in N0, N1 and N2 patients of Group A ($P < 0.05$). In Group A, the changes of CEA, CYFRA21-1, MMP-9 and TIMP-1 in N1 patients were more significant than those in N0 patients ($P < 0.05$), and those in N2 patients were more significant than those in N0 and N1 stages ($P < 0.05$). Compared with Group B, there were significant changes of CEA, CYFRA21-1, MMP-9 and TIMP-1 in patients with lymph node metastasis of Group A ($P < 0.05$). There were significant differences in CEA, CYFRA21-1 and MMP-9 among patients with lymph node metastasis of 1-2, 3-6 and ≥ 7 ($P < 0.05$), and there was significant difference in TIMP-1 between patients with lymph node metastasis of 3-6 and ≥ 7 ($P < 0.05$). Using CEA + CYFRA21-1 + MMP-9 + TIMP-1, the diagnostic accuracy was 69.42% in

[作者简介] 党勇 (1977~), 男, 陕西铜川市人, 医学学士, 主治医师, 主要从事 CT 肿瘤临床诊断工作.

72 patients, and the accuracy of a single diagnosis using CT was 89.26%. However, the diagnostic accuracy was 93.07% in patients with mediastinal lymph node metastasis by using CEA + CYFRA21-1 + MMP-9 + TIMP-1 and CT combination. **Conclusion** CT and serology for detection of lymph node metastasis of lung cancer can help improve diagnostic performance.

[**Key words**] Lung cancer; MMPs; 64 Row CT; Tumor markers

肺癌是全球范围内发病率及病死率最高的恶性肿瘤之一, 由于该病早期症状及体征缺乏特异性, 常导致肺癌诊断的延误, 对患者的预后及生活质量造成严重影响^[1]. 因此有必要对肺癌发生、发展及转移的相关机制深入研究. 近年随着 64 排螺旋 CT 在国内各医院获得广泛应用, 随着成像技术的成熟和强大的图像处理能力的发展^[2], 64 排 CT 表现在肺癌及纵隔淋巴结转移的诊断方面表现出极大地优势^[3], 但短期内完全依赖 CT 不足以对肺癌的进展做出动态判断. 本研究对 64 排螺旋 CT、肿瘤标志物单一及联合应用在非小细胞肺癌纵隔淋巴结转移中的作用进行了分析, 为转移性肺癌的诊断提供理论依据.

1 临床资料

1.1 研究对象

治疗组选择自 2012 年 1 月至 2013 年 6 月期间铜川矿务局中心医院内就诊的非小细胞肺癌患者 72 例为非小细胞肺癌组 (A 组), 年龄 52 ~ 76 岁, 平均年龄为 (65.4 ± 11.5) 岁, 男性 45 例, 女性 19 例, 肺癌诊断均依据纤维支气管镜检查及病理学检测明确, 且入选时尚未行手术及放化疗. 同时选择同期行健康体检的 40 例研究对象为对照组 (B 组), 经检查均无恶性肿瘤等疾病. 所有入选患者均无近期服用激素类药物史及外伤手术史, 2 组之间年龄、性别构成等具有可比性.

入院后完善相关检查, 获得患者知情同意后使用飞利浦 Brilliance64 排 CT 进行扫描, 扫描范围包括肺尖至膈肌, 层厚 1.25 mm, 螺距 1.375, 管电压 120 kV, 管电流 135 mA. 扫描前以 3.5 ~ 4 mL/s 速度静脉注射碘海醇 100 mL 进行造影, 扫描后将原始数据进行重建 (1.25 mm) 图像并传至 GE ADW4.3 工作站. 以淋巴结短径 ≥ 10 mm 为淋巴结转移的判断标准, 并根据淋巴结清扫病理结果进行证实, 并采用美国癌症联合委员会系统 (AJCC) 制定的 TNM 分期对患者进行分期. 淋巴结转移判断的金标准依赖患者术中系统性淋巴结清扫及术后淋巴结病理检查.

1.2 检验指标

1.2.1 CT 灌注扫描 根据 CT 平扫图像明确病灶所在部位, 选取病灶最大径的上下 8 个层面进行灌注扫描, 经肘正中静脉注入非离子型对比剂后以注入生理盐水 20 mL 后进行同层动态增强扫描, 层厚 5 mm, 平均扫描间隔 1.0 s, 扫描参数为 120 kV, 40 mA. 对病灶区域血流量 (BF)、血容量 (BV)、平均通过时间 (MTT)、表面通透性 (PS) 等指标进行读取.

1.2.2 肿瘤标志物检测 所有研究对象均于入选后次日早晨抽取静脉血 5 mL, 静止 30 min 后离心, 取血清留存待检. 采用电化学发光法对血清癌胚抗原 (CEA) 及细胞白蛋白 19 片段 (CYFRA21-1), 仪器采用 Roche 公司 E170 电化学发光仪.

1.2.3 血清基质金属蛋白酶检测 所有研究对象取血清采用酶联免疫吸附实验 (ELISA) 法检测 MMP-9 及 TIMP-1, 检测由检验科完成, 操作严格按照说明进行, 并保证在试剂有效期内使用且保证质控符合国家标准.

1.3 统计学处理

应用 SPSS 软件进行统计分析, 计量资料均采用 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用 *t* 检验, 计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 不同分期肺癌的 CT 灌注参数值比较

对不同分期的 CT 关注参数值进行分析, N1 期 BF 及 PS 值显著大于 N0 期 ($P < 0.05$), N2 期 BF、BV、PS 显著高于 N0 期及 N1 期 ($P < 0.05$), MTT 差异无统计学意义 ($P > 0.05$).

2.2 不同分期肿瘤标志物及基质金属蛋白酶水平比较

对不同分期肿瘤标志物及基质金属蛋白酶水平进行比较, A 组 N0 期患者 CEA、CYFRA21-1、MMP-9、TIMP-1 较 B 组有显著变化 ($P < 0.05$), N1 期患者 CEA、CYFRA21-1、MMP-9、TIMP-1 较 B 组及 N0 期有显著变化 ($P < 0.05$), N2 期患者

CEA、CYFRA21-1、MMP-9、TIMP-1 较 B 组及 N0 期、N1 期患者有显著性差异 ($P < 0.05$)。

2.3 不同淋巴结转移患者肿瘤标志物及基质金属蛋白酶水平比较

对不同淋巴结转移患者肿瘤标志物及基质金属蛋白酶水平进行比较, A 组淋巴结转移 1~2 个患者 CEA、CYFRA21-1、MMP-9、TIMP-1 较 B 组有显著变化 ($P < 0.05$), 淋巴结转移 3~6 个患者 CEA、CYFRA21-1、MMP-9 较 B 组及淋巴结转移 1~2 个期有显著变化 ($P < 0.05$), TIMP-1 未见显著性差异 ($P > 0.05$), 淋巴结转移 ≥ 7 个患者 CEA、CYFRA21-1、MMP-9、TIMP-1 较 B 组及淋

巴结转移 1~2 个、淋巴结转移 3~6 个患者有显著性差异 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.4 单一及联合检测对肺癌纵隔淋巴结转移诊断的比较

采用 CEA+ CYFRA21-1+ MMP-9+ TIMP-1 对 72 例患者进行诊断, 准确性为 69.42%, 单一采用 CT 进行诊断, 准确性为 89.26%, 采用 CEA+ CYFRA21-1+ MMP-9+ TIMP-1 与 CT 对纵隔淋巴结转移患者诊断准确性为 93.07。由此可见, 采用 CT 及血清学联合检测有助于提高对肺癌淋巴结转移的诊断效能, 见表 3。

表 1 不同分期肺癌的 CT 灌注参数值比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Comparison of CT perfusion parameter values in the different stages of lung cancer ($\bar{x} \pm s$)

组 别	n	BF	BV	MTT	PS
N0 期	27	41.60 ± 5.07	4.15 ± 1.13	9.62 ± 2.39	8.73 ± 2.48
N1 期	24	57.39 ± 8.21*	5.69 ± 2.18	8.70 ± 2.54	14.05 ± 4.76*
N2 期	21	68.54 ± 11.08* [△]	7.26 ± 2.74* [△]	7.64 ± 2.04	21.86 ± 7.59* [△]

与 N0 期比较, * $P < 0.05$; 与 N1 期比较, [△] $P < 0.05$ 。

表 2 不同分期肿瘤标志物及基质金属蛋白酶水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of tumor markers and MMP levels in the different stages ($\bar{x} \pm s$)

组 别	n	CEA ($\mu\text{g/L}$)	CYFRA21-1 ($\mu\text{g/L}$)	MMP-9(ng/L)	TIMP-1 (ng/L)
A 组					
N0	27	34.56 ± 6.81*	13.28 ± 4.62*	264.80 ± 32.73*	292.46 ± 34.72*
N1	24	62.47 ± 9.76* [#]	21.56 ± 6.13* [#]	388.42 ± 51.67* [#]	171.95 ± 21.23* [#]
N2	21	94.26 ± 11.82* ^{#△}	34.82 ± 9.49* ^{#△}	475.84 ± 72.43* ^{#△}	86.39 ± 9.80* ^{#△}
B 组	40	4.80 ± 0.65	1.89 ± 0.47	132.56 ± 23.89	385.98 ± 29.46

与 B 组比较, * $P < 0.05$; 与 N0 比较, [#] $P < 0.05$; 与 N1 比较, [△] $P < 0.05$ 。

表 3 不同淋巴结转移患者肿瘤标志物及基质金属蛋白酶水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Comparison of tumor markers and MMP levels among patients with different lymph nodes metastasis ($\bar{x} \pm s$)

组 别	淋巴结转移个数(个)	n	CEA ($\mu\text{g/L}$)	CYFRA21-1 ($\mu\text{g/L}$)	MMP-9(ng/L)	TIMP-1 (ng/L)
A 组	1~2	18	31.42 ± 5.85*	12.84 ± 4.75*	242.87 ± 31.42*	254.31 ± 37.55*
	3~6	31	61.84 ± 9.38* [#]	20.23 ± 6.92* [#]	345.3 ± 50.23* [#]	197.91 ± 26.47*
	≥ 7	23	84.59 ± 10.42* ^{#△}	36.64 ± 9.65* ^{#△}	423.45 ± 68.51* ^{#△}	106.45 ± 12.36* ^{#△}
B 组		40	4.80 ± 0.65	1.89 ± 0.47	132.56 ± 23.89	385.98 ± 29.46

与 B 组比较, * $P < 0.05$; 与淋巴结转移 1~2 个患者比较, [#] $P < 0.05$; 与淋巴结转移 3~6 个患者比较, [△] $P < 0.05$ 。

表 4 单一及联合检测对肺癌纵隔淋巴结转移诊断的比较

Tab. 4 Comparison of diagnostic efficiency between single and joint detections

项 目	灵敏度 (%)	特异度 (%)	准确性 (%)
CEA+ CYFRA21-1+ MMP-9+ TIMP-1	76.98	64.35	69.42
CT	91.63	87.54	89.26
CT+CEA+ CYFRA21-1+ MMP-9+ TIMP-1	97.47	89.81	93.07

3 讨论

近年来我国肺癌成为我国男性发病率和病死率最高的恶性肿瘤，而女性中肺癌发病率及病死率也呈上升趋势，导致该问题发生的主要危险因素为人口老龄化、吸烟和环境污染等^[4]。目前多认为新生血管形成参与肿瘤形成及发展。MMP-9 等基质金属蛋白酶是参与细胞外基质降解的主要蛋白酶，参与癌症的侵袭及转移^[5]，并参与介导特定器官微血管内皮细胞，可增强循环中的肿瘤细胞粘附，是决定肿瘤转移最重要的环节。TIMP 是 MMPs 的特异性抑制因子，其水平降低可加重细胞外基质降解^[6]。但目前对于基质金属蛋白酶等水平对非小细胞肺癌患者诊断效能的研究较少。64 排 CT 具有较高的灵敏度及特异度，三维重建技术对纵隔淋巴结的大小、部位、形态、CT 值计算方便快捷^[7]，但目前针对 64 排 CT 对肺癌纵隔淋巴结转移及与血清学联合诊断效能的研究较少，因此有必要在此技术的基础上结合血清学检查来明确其诊断意义。

BF 灌注成像的重要指标之一，可说明组织的毛细血管流量。肺癌发生淋巴结转移的条件为持续的新生血管生成，通过 CT 灌注成像上可观察到肿瘤灌注增高并有血流阻力下降，如 BF、BV 值增高。癌细胞浸润及转移的早期可募集的淋巴细胞和组织细胞分泌 TNF- α 等炎性因子，诱导 MMP 等在肿瘤细胞表达增高，这与肿瘤的发生发展有着密切的关系^[8]。由本研究可以发现，随着肿瘤原发病灶的增大，N0 期患者 CEA、CYFRA21-1、MMP-9、TIMP-1 较 B 组有显著变化，N1 期患者 CEA、CYFRA21-1、MMP-9、TIMP-1 较 B 组及 N0 期有显著变化，N2 期患者 CEA、CYFRA21-1、MMP-9、TIMP-1 较 B 组及 N0 期、N1 期患者有显著性差异。分析淋巴结转移数量对血清学指标的影响，淋巴结转移 1~2 个患者 CEA、CYFRA21-1、MMP-9、TIMP-1 较 B 组有显著变化，淋巴结转移 3~6 个患者 CEA、CYFRA21-1、MMP-9 较 B 组及淋巴结转移 1~2 个期有显著变化，淋巴结转移 ≥ 7 个患者 CEA、CYFRA21-1、MMP-9、TIMP-1 较 B 组及淋巴结转移 1~2 个、淋巴结转移 3~6 个患者有显著性差异。在肺癌的病理过程中，MMP-9 的过度表达被用来促使细胞外基质解构，从而促使肿瘤的生长、组织浸润、转移和血管生成^[9]。MMP-9 过度表达可分解 ECM 中四型胶原成分，导致正常状态下隐藏的功能位点暴露^[10]，而该位点暴露参与基膜降解及细胞外机制重塑、细胞迁移等过程^[11]，

加剧肿瘤发生及转移的病理过程。肿瘤病灶的大小及肿瘤淋巴结转移的情况的进展可对血清学指标造成相应影响，密切关注其动态变化有助于对病情的判断。采用 CEA+CYFRA21-1+MMP-9+TIMP-1 对 72 例患者进行诊断，准确性为 69.42%，单一采用 CT 进行诊断，准确性为 89.26%，采用 CEA+CYFRA21-1+MMP-9+TIMP-1 与 CT 对纵隔淋巴结转移患者诊断准确性为 93.07。因此，相较于血清学指标单一诊断方式，联合 64 排 CT 对于提高检查的灵敏度及特异度有很大的提升。在临床工作中，部分患者未出现淋巴结肿大不足以否认淋巴结转移，同时淋巴结肿大的原因也可能于反应性增生相关^[12]，因此，联合血清学指标有助于提高临床影响学的检验效能，对于降低漏诊及误诊率有积极意义。

综上所述，非小细胞肺癌患者存在血清基质金属蛋白酶的紊乱，结合 64 排 CT 对患者进行早期联合诊断有助于降低单一诊断方法的弊端，这对于早期阻断肺癌转移的发生及进展具有重要意义。

[参考文献]

- [1] TISEO M. Predictive and prognostic value of early response assessment using 18FDG-PET in advanced non-small cell lung cancer patients treated with erlotinib [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2013, 35 (7):514 - 517.
- [2] 周静,郑全庆. 微量元素与癌症风险[J]. *国外医学(医学地理分册)*, 2008, 29(1):22 - 25, 47.
- [3] PREUSSER M, CAPPER D, ILHAN-MUTLU A, et al. Brain metastases: pathobiology and emerging targeted therapies [J]. *Acta Neuropathol*, 2012, 123(2):205 - 222.
- [4] FRANK L E. Kazerooni, radiation risk of lung cancer screening [J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2013, 34(6): 738 - 747.
- [5] DEMIRAG F, CAKIR E, ALPAR S, et al. Expression of CD44 and MMP-2: possible association with histopathological features of pleuro-pulmonary solitary fibrous tumors [J]. *Turk Patoloji Derg*, 2011, 27(2):127 - 133.
- [6] SUN J, LUO Y, TIAN Z, et al. Expression of ERBB3 binding protein 1 (EBP1) in salivary adenoid cystic carcinoma and its clinicopathological relevance [J]. *BMC Cancer*, 2012, 12(1):31 - 40.
- [7] LI, X. Percutaneous CT-Guided radiofrequency ablation as supplemental therapy after systemic chemotherapy for selected advanced non-small cell lung cancers [J]. *AJR Am*

建立,促进角膜上皮细胞的增殖及分化.同时,维生素 A 棕榈酸酯眼用凝胶可促进结膜杯状细胞的再生及分泌功能的恢复,促进结膜上皮细胞间连接的建立,提升泪膜的稳定性.该药在一定程度上维持上皮细胞的正常生长和代谢,促进泪腺及杯状分泌功能.

[参考文献]

- [1] 刘祖国,程娟. 干眼的诊断与治疗规范[J]. 眼科研究,2008,26(3):161-164
- [2] 张梅,陈家棋,刘祖国. 干眼症的诊断[J]. 中国实用眼科杂志,2000,18(11):664-668.
- [3] 陆摇岩,葛银屏,夏丽坤,等. 维生素A棕榈酸酯眼用凝胶预防及治疗LASIK术后干眼症 [J]. 实用药物与临床,2012,15(12):810-811.
- [4] 邱晓颀,龚岚,陈敏洁. 维生素 A 棕榈酸酯对兔机械性角膜上皮损伤愈合及结膜杯状细胞的作用研究[J]. 中华眼科杂志,2010,46(2):151-160.
(2014-01-05 收稿)

(上接第 128 页)

- J Roentgenol, 2013,201(6):1 362-1 367.
- [8] KIMEJ,SHIN M,PARK H,etal.Oral administration of 3,3'-indolylmethane inhibits lung metastasis of 4T1 murine mammary carcinoma cells in BALB/c mice [J]. J Nutr, 2009,139(12):2 373-2 379.
- [9] LU Z,LU N,LI C,et al. Oroxylin A inhibits matrix metalloproteinase-2/9 expression and activation by up-regulating tissue inhibitor of metalloproteinase-2 and suppressing the ERK1/2 signaling pathway [J]. Toxicol Lett,2012,209(3):211-220.
- [10] SUN S,KE Z,WANG F,et al.Overexpression of astrocyte-elevated gene-1 is closely correlated with poor prognosis in human non-small cell lung cancer and mediates its metastasis through up-regulation of matrix metalloproteinase-9 expression[J]. Hum Pathol,2012,43(7):1 051-1 060.
- [11] GOLUBKOV V S,ALESHIN A E,STRONGIN A Y. Potential relation of aberrant proteolysis of human protein tyrosine kinase 7 (PTK7) chuzhoi by membrane type 1 matrix metalloproteinase (MT1-MMP) to congenital defects [J]. J Biol Chem,2011,286(23):20 970-20 976.
- [12] HOSHINO D,NAGANO M,SAITOH A,et al. The phosphoinositide-binding protein ZF21 regulates ECM degradation by invadopodia [J]. PLoS One,2013,8(1):e50 825.
(2014-01-01 收稿)