

• 论 著 •

胸腔积液 SPP1、TRIM72 及 BR 水平对肺腺癌的 细胞病理学诊断与鉴别诊断价值

吴艳飞, 张 令[△]

湖北文理学院附属医院/襄阳市中心医院呼吸与危重症医学科, 湖北襄阳 441000

摘要:目的 探讨胸腔积液分泌性磷蛋白 1(SPP1)、三重基序家族蛋白 72(TRIM72)及胆红素(BR)水平对肺腺癌的细胞病理学诊断与鉴别诊断价值。**方法** 选择该院 2018 年 12 月至 2021 年 1 月收治的 132 例肺腺癌患者作为观察组, 100 例肺部良性病变患者作为对照组。检测两组胸腔积液 SPP1、TRIM72、BR 水平, 采用 Spearman 相关分析这 3 项指标与患者细胞病理学诊断(肺腺癌、肺部良性病变)的关系, 采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 SPP1、TRIM72、BR 鉴别诊断肺腺癌的价值。**结果** 观察组胸腔积液 SPP1、BR 水平明显高于对照组, TRIM72 水平明显低于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。胸腔积液 SPP1、BR 水平与肺腺癌呈正相关($r = 0.647, 0.632, P < 0.05$), TRIM72 水平与肺腺癌呈负相关($r = -0.691, P < 0.05$)。胸腔积液 SPP1、TRIM72、BR 联合检测鉴别肺腺癌的模式为 $\text{Logit}(P) = 0.643 \times \text{SPP1} - 0.598 \times \text{TRIM72} + 0.611 \times \text{BR} + 0.549$, 这 3 项指标联合检测鉴别诊断肺腺癌的灵敏度、特异度和曲线下面积(AUC)明显高于各指标单独检测的灵敏度、特异度和 AUC($P < 0.05$)。**结论** 胸腔积液 SPP1、BR 水平与肺腺癌呈正相关, TRIM72 与肺腺癌呈负相关, 胸腔积液 SPP1、TRIM72、BR 联合检测可有效提高鉴别诊断肺腺癌的价值。

关键词:胸腔积液; 分泌性磷蛋白 1; 三重基序家族蛋白 72; 胆红素; 肺腺癌

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.15.010

中图法分类号:R446.9;R734.2

文章编号:1673-4130(2022)15-1835-04

文献标志码:A

Value of SPP1, TRIM72 and BR levels in pleural effusion on cytopathological diagnosis and differential diagnosis of lung adenocarcinoma

WU Yanfei, ZHANG Ling[△]

Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Affiliated Hospital of Hubei University
of Arts and Science/Xiangyang Central Hospital, Xiangyang, Hubei 441000, China

Abstract: **Objective** To investigate the value of secretory phosphoprotein 1 (SPP1), triple motif family protein 72 (TRIM72) and bilirubin (BR) levels in pleural effusion on cytopathological diagnosis and differential diagnosis of lung adenocarcinoma. **Methods** A total of 132 patients with lung adenocarcinoma admitted to this hospital from December 2018 and January 2021 were selected as the observation group, and 100 patients with benign lung lesions were selected as the control group. The levels of SPP1, TRIM72 and BR in pleural effusion were detected in the two groups. Spearman correlation was used to analyze the relationship between the three indicators and the cytopathological diagnosis (lung adenocarcinoma and benign lung lesions) in patients. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the value of SPP1, TRIM72 and BR on differential diagnosis of lung adenocarcinoma. **Results** The levels of SPP1 and BR in pleural effusion of the observation group were significantly higher than those of the control group, and the level of TRIM72 of the observation group was significantly lower than that of the control group, and the differences were all statistically significant ($P < 0.05$). The levels of SPP1 and BR in pleural effusion were positively correlated with lung adenocarcinoma ($r = 0.647, 0.632, P < 0.05$), and the level of TRIM72 was negatively correlated with lung adenocarcinoma ($r = -0.691, P < 0.05$). The model for the combined detection of SPP1, TRIM72 and BR to identify lung adenocarcinoma was $\text{Logit}(P) = 0.643 \times \text{SPP1} - 0.598 \times \text{TRIM72} + 0.611 \times \text{BR} + 0.549$, and the sensitivity, the specificity and the area under the curve (AUC) of combined detection of these three indicators in the differential diagnosis of lung adenocarcinoma were significantly higher than the sensitivity, the specificity and the AUC of each indicator alone ($P < 0.05$). **Conclusion** The levels of SPP1 and BR in pleural effusion

are positively correlated with lung adenocarcinoma, and TRIM72 is negatively correlated with lung adenocarcinoma, and the combined detection of SPP1, TRIM72 and BR in pleural effusion can effectively improve the value of differential diagnosis of lung adenocarcinoma.

Key words: pleural effusion; secretory phosphoprotein 1; triple motif family protein 72; bilirubin; lung adenocarcinoma

原发性肺癌是现阶段我国临床中较为常见的严重恶性肿瘤,有研究结果显示,目前肺癌已成为我国原发性恶性肿瘤的首位^[1]。既往研究指出,肺鳞癌是主要的肺癌组织学类型,但近年来随吸烟人群结构和生活环境的改变,肺腺癌的临床发病率呈逐年升高的趋势^[2]。分泌性磷蛋白 1(SPP1)是体内重要的分泌性非胶原蛋白,且可作为评估胸腔积液良恶性的重要指标之一^[3]。三重基序家族蛋白 72(TRIM72)是目前受到人们广泛重视的泛素连接酶,它在肿瘤的侵袭和迁移过程中起着十分重要的调控作用,并可作为潜在的治疗肝癌的靶标之一^[4]。此外,还有研究报道在肺泡巨噬细胞中 TRIM72 水平升高可有效减少肺部重症细菌感染的发生^[5]。胆红素(BR)是体内主要的铁卟啉化合物代谢产物,其可对神经系统 and 大脑造成不可逆损害,且在体内具有一定的抗氧化剂功能,是目前最为常见的评估肝功能的指标之一^[6]。关于肺腺癌患者胸腔积液中 SPP1、TRIM72、BR 表达情况的报道少见,故本研究选择肺腺癌和肺部良性病变患者作为研究对象,分析肺癌患者胸腔积液 SPP1、TRIM72、BR 水平对肺腺癌的细胞病理学诊断及鉴别诊断价值,为临床应用提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择本院 2018 年 12 月至 2021 年 1 月收治的 132 例肺腺癌患者作为观察组,另选择同期 100 例肺部良性病变患者作为对照组。观察组中男 79 例、女 53 例,平均年龄(49.19±10.28)岁;对照组中男 61 例、女 39 例,平均年龄(50.21±12.91)岁。两组患者性别比例和年龄差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。纳入标准:(1)患者均接受细胞病理学检查;(2)患者经穿刺、淋巴结活检等病理学检查确诊为原发性肺腺癌或肺部良性病变;(3)年龄≥18 岁;(4)未合并其他脏器严重器质性疾病。排除标准:(1)合并其他恶性肿瘤的患者;(2)已接受放疗、化疗、靶向治疗或手术治疗的患者;(3)合并严重心、肝、肾功能障碍的患者;(4)临床资料缺失或主动申请退出本研究的患者。本研究经医院伦理学委员会审核批准,所有研究对象对本研究知情并签署知情同意书。

1.2 方法 所有患者均在入组后接受治疗前,行胸腔细管引流术进行干预,留取胸腔积液标本 10 mL,标本离心 10 min 后收集上清液。采用 H-G 法检测胸

腔积液 BR 水平,采用酶联免疫吸附试验检测胸腔积液 SPP1、TRIM72 水平,所有操作和质控均严格遵照试剂盒说明书进行。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件对数据进行分析。计数资料采用例数、百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验。采用 Spearman 相关分析胸腔积液 SPP1、TRIM72、BR 水平与患者细胞病理学诊断(肺腺癌、肺部良性病变)的相关性;采用多因素 Logistic 回归模型建立胸腔积液 SPP1、TRIM72、BR 联合检测鉴别肺腺癌的模式,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析胸腔积液 SPP1、TRIM72、BR 单独和联合检测鉴别诊断肺腺癌的价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组胸腔积液 SPP1、TRIM72、BR 水平比较 观察组胸腔积液 SPP1、BR 水平明显高于对照组,TRIM72 水平明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 两组胸腔积液 SPP1、TRIM72、BR 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	SPP1(ng/mL)	TRIM72(ng/L)	BR(μ mol/L)
观察组	132	1 327.39±302.18	85.93±9.37	15.84±2.63
对照组	100	654.21±42.33	312.27±30.45	8.49±1.21
<i>t</i>		25.270	71.801	28.387
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 胸腔积液 SPP1、TRIM72、BR 水平与细胞病理学诊断的相关性 胸腔积液 SPP1、BR 水平与肺腺癌均呈正相关($r=0.647, 0.632, P<0.05$),TRIM72 水平与肺腺癌呈负相关($r=-0.691, P<0.05$),见表 2。

表 2 胸腔积液 SPP1、TRIM72、BR 水平与细胞病理学诊断的相关性

指标	<i>r</i>	<i>P</i>
SPP1	0.647	<0.001
TRIM72	-0.691	<0.001
BR	0.632	<0.001

2.3 胸腔积液 SPP1、TRIM72、BR 联合检测鉴别诊断肺腺癌的模式 结果显示,胸腔积液 SPP1、

TRIM72、BR 联合检测鉴别诊断肺腺癌模型为 $\text{Logit}(P) = 0.643 \times \text{SPP1} - 0.598 \times \text{TRIM72} + 0.611 \times \text{BR} + 0.549$, 见表 3。

表 3 胸腔积液 SPP1、TRIM72、BR 联合检测鉴别诊断肺腺癌模型的参数

指标	β	SE	Wald	P	OR	OR 的 95%CI
SPP1	0.643	0.208	9.556	0.002	1.902	1.265~2.860
TRIM72	-0.598	0.192	9.701	0.002	0.550	0.377~0.801
BR	0.611	0.213	8.229	0.004	1.842	1.214~2.797
常数项	0.549	0.174	9.955	0.002	1.732	1.231~2.435

2.4 胸腔积液 SPP1、TRIM72、BR 单独和联合检测鉴别诊断肺腺癌的价值 ROC 曲线分析结果显示, 胸腔积液 SPP1、TRIM72、BR 联合检测鉴别诊断肺腺癌的灵敏度、特异度和曲线下面积(AUC)明显高于 3 项指标单独检测的灵敏度、特异度和 AUC, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 见表 4。

表 4 胸腔积液 SPP1、TRIM72、BR 单独和联合检测鉴别诊断肺腺癌的价值

指标	灵敏度 (%)	特异度 (%)	AUC	AUC 的 95%CI	SE	P
SPP1	78.03 ^a	74.00 ^a	0.754 ^a	0.688~0.821	0.034	<0.001
TRIM72	74.24 ^a	83.00 ^a	0.791 ^a	0.731~0.851	0.030	<0.001
BR	80.30 ^a	80.00 ^a	0.809 ^a	0.752~0.866	0.029	<0.001
3 项联合	95.45	92.00	0.892	0.846~0.937	0.023	<0.001

注:与 3 项联合比较, ^a $P < 0.05$ 。

3 讨论

肺癌是目前我国临床上发病率和病死率均居高不下的严重恶性肿瘤, 其对患者的生命安全造成严重威胁^[7]。近年来, 我国肺腺癌的临床发病率呈逐渐升高趋势。一般情况下, 肺癌患者病情较为隐匿, 在就诊时病情多已发展至中晚期^[8]。有研究指出, 肺腺癌病灶组织中血管丰富, 多伴有血行转移和淋巴结转移, 患者病情进展较快, 导致患者临床预后不佳, 因此, 寻找合理、有效的可用于诊断肺腺癌的肿瘤标志物具有十分重要的意义^[9]。肿瘤标志物是临床中可用于评估和反映患者体内肿瘤存在情况及肿瘤生长状况的生物标志物, 其与恶性肿瘤的发生、发展关系密切^[10]。一般情况下, 肿瘤标志物的主要来源有肿瘤细胞基因表达、肿瘤细胞直接分泌和机体对肿瘤异常反应的产物^[11]。近年来, 由于临床细胞病理学检查金标准的应用汇总过程存在一定滞后性, 导致一部分胸腔积液患者无法第一时间得到确诊。因此, 如何有效对胸腔积液患者病情进行评估是目前临床研究热点。

本研究结果显示: 观察组胸腔积液中 SPP1、BR 水平明显高于对照组($P < 0.05$), TRIM72 水平明

显低于对照组($P < 0.05$); 胸腔积液 SPP1、BR 水平与肺腺癌均呈正相关($r = 0.647, 0.632, P < 0.05$), TRIM72 与肺腺癌呈负相关($r = -0.691, P < 0.05$); 胸腔积液 SPP1、TRIM72、BR 联合检测鉴别诊断肺腺癌的灵敏度、特异度和 AUC 明显高于 3 项指标单独检测的灵敏度、特异度和 AUC($P < 0.05$)。本研究结果表明, 相对于肺部良性病变患者, 胸腔积液 SPP1、TRIM72、BR 联合检测可有效评估肺腺癌患者机体状态, 提高鉴别诊断肺腺癌的效能。SPP1 是近年逐渐受到人们广泛关注的与肺癌密切相关的生物标志物, 且有研究指出患者肺癌预后质量与 SPP1 水平呈明显负相关, 其可抑制胸腔内转移肿瘤细胞凋亡, 促进肿瘤细胞在胸腔内播散^[12]。此外, 还有研究显示, SPP1 可促进肿瘤细胞侵袭壁层胸膜血管, 肿瘤细胞通过机体血液循环可能造成远处转移^[13]。近年来, 针对 TRIM72 的相关研究较少, 有报道指出, TRIM72 可促进受损肌细胞膜修复, 并可起到保护心肌的作用, TRIM72 可调节细胞内吞, 去除质膜创伤而实现参与肺泡上皮细胞修复的作用^[14]。一般情况下, 在结肠癌诊断和评估过程中 TRIM72 可作为重要的参考指标, 且结肠癌病理分型中的腺癌与 TRIM72 关系密切, 因此有学者指出, TRIM72 可能与肺腺癌的发生、发展关系密切, 可作为分析患者病情的生物标志物之一^[15]。BR 是红细胞衰老后分解和破坏的产物, 在进入肝脏前 BR 血清蛋白复合物会进行分离, 被称为间接 BR。一般情况下, BR 水平升高多提示患者肝功能受损, 肝功能进入减退阶段。目前国内研究指出, 结核性、癌性等疾病均可通过检测 BR 水平对病情进行评估, 辅助实现早期病情诊断^[16]。

患者胸腔积液 SPP1 和 BR 水平与肺腺癌均呈正相关, TRIM72 与肺腺癌呈负相关, 这 3 项指标联合检测可有效提高鉴别诊断肺腺癌的价值。但本研究临床样本量较少, 且并未对患者进行长期追踪和分析, 有待后续深入研究和分析。

参考文献

[1] JAVATH HUSSAIN S, SELVARAJ J, MOH ANTY MOHAPATRA M, et al. Clinical utility of pleural fluid YKL-40 as a marker of malignant pleural effusion[J]. Curr Probl Cancer, 2019, 43(4): 354-362.

[2] 陈萍, 张纪良, 朱丽, 等. 化疗与热疗联合治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究[J]. 现代临床医学, 2019, 45(4): 250-253.

[3] AĞBAS A, AKSU B, DOĞAN G, et al. Correction to: a child with bilateral multiple renal cysts presenting with ascites and pleural effusion; answers[J]. Pediatr Nephrol, 2020, 35(4): 717.

[4] 陈海斌, 黎一山, 武宇航, 等. 三重基序家族蛋白在肺腺癌

- 患者中的表达及其诊断意义[J]. 国际呼吸杂志, 2020, 40(4): 268-273.
- [5] LEVY O, FUX D, BARTSIKHOVSKY T, et al. Clinical relevance of bilateral pleural effusion in patients with acute pulmonary embolism[J]. Intern Med J, 2020, 50(8): 938-944.
- [6] JANY B, WELTE T. Pleural effusion in adults: etiology, diagnosis, and treatment[J]. Dtsch Arztebl Int, 2019, 116(21): 377-386.
- [7] 周彩存, 王洁, 步宏, 等. 中国非小细胞肺癌免疫检查点抑制剂治疗专家共识: 2019 年版[J]. 中国肺癌杂志, 2020, 23(2): 65-76.
- [8] TAMAOKA S, OSADA A, KIN T, et al. Midodrine, an oral alpha-1 adrenoceptor agonist, successfully treated refractory congenital chylous pleural effusion and ascites in a neonate[J]. Chest, 2021, 159(4): e189-e191.
- [9] LI X, WU G, CHEN C, et al. P1. 03-24 thoracic injection of PD-1 blocking antibody improves the murine model of malignant pleural effusion[J]. J Thorac Oncol, 2019, 14(10): S427.
- [10] VINAYANUWATTIKUN C, PRAKHONGCHEEP O, TUNGSUKRUTHAI S, et al. Feasibility technique of low-passage in vitro drug sensitivity testing of malignant pleural effusion from advanced-stage non-small cell lung cancer for prediction of clinical outcome[J]. Anticancer Res, 2019, 39(12): 6981-6988.
- [11] 杨斌, 管建, 姜娟娟. 非小细胞肺癌患者血清中纤维母细胞生长因子受体表达意义及其与血清肿瘤标志物的相关性研究[J]. 标记免疫分析与临床, 2020, 27(2): 229-234.
- [12] YAN J, WANG H, ZHOU H, et al. Correlation between expression of Ki-67 and MSCT signs in different types of lung adenocarcinoma[J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(2): e18678.
- [13] KIM H, GOO J M, KIM Y T, et al. CT-defined visceral pleural invasion in T1 lung adenocarcinoma: lack of relationship to disease-free survival[J]. Radiology, 2019, 292(3): 741-749.
- [14] CHEN Z, JIANG S, LI Z, et al. Clinical value of 18 F-FDG PET/CT in prediction of visceral pleural invasion of subsolid nodule stage I lung adenocarcinoma[J]. Acad Radiol, 2020, 27(12): 1691-1699.
- [15] XU L, XIONG H, SHI W, et al. Differential expression of sonic hedgehog in lung adenocarcinoma and lung squamous cell carcinoma[J]. Neoplasma, 2019, 66(5): 839-846.
- [16] 陈鑫, 胡登, 林艳, 等. 血清胆红素水平与冠状动脉侧支循环形成的相关性[J]. 武汉大学学报(医学版), 2020, 41(5): 781-785.
- (收稿日期: 2021-06-18 修回日期: 2022-05-14)
- (上接第 1834 页)
- [2] 张管平, 夏虎平. 顽固性便秘患者菌群移植前后肠道菌群变化及与肠道动力的相关性[J]. 现代消化及介入诊疗, 2020, 25(1): 5-10.
- [3] 王利民, 沈利洪, 马闪珊, 等. TREM-1 在炎症性肠病患者血清中的表达及其与疾病活动度的关系[J]. 浙江医学, 2020, 42(18): 1968-1972.
- [4] 贺媛媛, 贺陈龙, 李雅然, 等. 槐杞黄颗粒治疗儿童便秘的疗效及对患儿胃肠激素、结肠传输功能的影响[J]. 中药材, 2020, 43(7): 1737-1740.
- [5] 余金丹, 陈洁. 儿童和青少年功能性胃肠病罗马 III 标准[J]. 临床消化病杂志, 2007, 19(5): 279-284.
- [6] 孙贝贝, 葛思亲, 文建国, 等. 个性化护理干预对儿童功能性便秘生物反馈治疗效果的影响[J]. 中国实用护理杂志, 2019, 35(32): 2528-2534.
- [7] 陈海英. 枯草杆菌二联活菌颗粒联合乳果糖治疗儿童功能性便秘的疗效观察[J]. 首都食品与医药, 2021, 28(9): 52.
- [8] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[M]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 87-88.
- [9] 郭萍, 王丽君. 莫沙必利与双歧杆菌分别联合聚乙二醇散治疗功能性便秘的疗效及安全性分析[J]. 陕西医学杂志, 2019, 48(4): 508-511.
- [10] 林菲菲, 何春风, 林德. 儿童功能性便秘患者肠道菌群及血清脑肠肽水平的变化[J]. 中国微生态学杂志, 2020, 32(6): 692-694.
- [11] 赵军梅, 蔡洁, 朱克然, 等. 功能性便秘患儿肠道菌群对大鼠酸敏感离子通道 3 表达的影响及在肠道动力中的作用[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2019, 34(19): 1485-1489.
- [12] 郭伟, 朱凤池, 杨静. 聚乙二醇 4000 散联合乳果糖治疗妊娠便秘的临床疗效[J]. 中国计划生育学杂志, 2019, 27(2): 189-191.
- [13] 侯群芳, 马鑫, 肖莉, 等. 脑卒中后便秘患者肠道菌群与炎症水平的相关性研究[J]. 西部医学, 2020, 32(1): 95-98.
- [14] 余莉, 李红, 王思平. 老年结直肠癌患者肠道菌群变化与机体免疫炎症营养相关性[J]. 中国微生态学杂志, 2020, 32(4): 404-409.
- [15] 李结周, 陈舒苑. 非酒精性脂肪性肝病患者肠道菌群变化与 IL-10, IL-17 和 IL-23 的相关性[J]. 中国微生态学杂志, 2019, 31(11): 1313-1316.
- [16] 连靖娉, 金云菲. 逍遥丸联合莫沙比利治疗功能性便秘的临床疗效观察[J]. 实用临床医药杂志, 2019, 23(5): 73-75.
- (收稿日期: 2021-06-23 修回日期: 2022-05-09)