

论 著

小细胞肺癌患者CT扫描和癌组织Syn、CgA表达水平检测的临床意义

河南省信阳市中心医院病理科
(河南 信阳 464000)

杨长俊

【摘要】目的 探讨小细胞肺癌(Syn)、嗜铬蛋白(CgA)表达水平检测的临床意义。**方法** 收集2015年3月-2017年3月在我院经病理证实的45例SCLC患者及50例非小细胞肺癌(NSCLC)患者,术前均行CT检查,并采用免疫组化法检测癌组织及癌旁组织中神经内分泌标志物Syn、CgA表达情况。**结果** SCLC胸腔积液、纵膈淋巴结融合等CT征象出现比例分别为44.44%、71.11%,明显高于NSCLC组的20.00%、16.00%($P<0.05$),而两组在心包积液、胸膜转移、远处转移、大血管受侵等其他CT征象出现比例上差异无统计学意义($P>0.05$)。Syn、CgA在SCLC中阳性表达率为86.67%、53.33%,明显高于它们在NSCLC中阳性表达率(16.00%、4.00%),差异均有统计学意义($P<0.05$)。在肺癌诊断中,CT联合Syn、CgA检查鉴别SCLC的敏感度、特异度、准确度分别为93.33%、94.00%、93.68%,均明显优于单一检查,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** Syn、CgA在SCLC与NSCLC中表达有明显差异,联合CT扫描有助于提高SCLC的鉴别诊断水平。

【关键词】 小细胞肺癌; 计算机体层成像; 突触素; 嗜铬蛋白

【中图分类号】 R734.2

【文献标识码】 A

DOI: 10.3969/j.issn.1672-5131.2018.09.004

通讯作者: 杨长俊

Clinical Significance of CT Scan and Detection of Expression Levels of Syn and CgA in Cancer Tissues of Patients with Small Cell Lung Cancer

YANG Chang-jun. Department of Pathology, Xinyang Central Hospital, Xinyang 464000, Henan Province, China

[Abstract] Objective To investigate the clinical significance of CT scan and the detection of expression levels of synaptophysin (Syn) and chromogranin (CgA) in cancer tissues of patients with small cell lung cancer (SCLC). **Methods** Forty-five patients with SCLC and fifty patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) pathologically confirmed in the hospital from March 2015 to March 2017 were selected. All patients underwent CT examination before operation. The expression of neuroendocrine markers Syn and CgA in cancer tissues and adjacent tissues was detected by immunohistochemistry. **Results** The incidence rates of CT signs pleural effusion and mediastinal lymph node fusion in SCLC group (44.44% and 71.11%) were significantly higher than those in NSCLC group (20.00% and 16.00%) ($P<0.05$). However, there was no significant difference between the two groups in the other CT signs such as pericardial effusion, pleural metastasis, distant metastasis and macrovascular invasion ($P>0.05$). The positive expression rates of Syn and CgA in SCLC group (86.67% and 53.33%) were significantly higher than those in NSCLC group (16.00% and 4.00%) ($P<0.05$). The sensitivity, specificity and accuracy of CT combined with Syn and CgA in the diagnosis of SCLC (93.33%, 94.00% and 93.68%) were significantly better than those of single test ($P<0.05$). **Conclusion** The expression of Syn and CgA in SCLC and NSCLC are significantly different. Combined use of CT scan can help to improve the differential diagnosis of SCLC.

[Key words] Small Cell Lung Cancer; Computed Tomography; Synaptophysin; Chromogranin; Expression; Diagnosis

肺癌是临床最常见恶性肿瘤之一,发病率及死亡率均居于所有恶性肿瘤之首,且呈逐年增高趋势^[1]。研究显示,I期肺癌术后10年生存率超过90%,因此,早期诊断及治疗是提高患者生存率之关键^[2]。小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)虽仅占肺癌的15%~20%,但其细胞分化差、转移早、恶性程度高,较之非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC),病情进展更为迅速,预后更差,受到越来越多关注^[3]。目前,CT是肺癌诊断的常用影像学检查方法,但其易受检查者主观因素影响,存在较高假阳性率、假阴性率。近年来,神经内分泌标志物对临床诊断的价值引起临床广泛重视。研究显示,突触素(synaptophysin, Syn)、嗜铬蛋白(chromogranin A, CgA)在SCLC中有着较高表达^[4]。本研究采用免疫组化法检测检测Syn、CgA在SCLC、NSCLC中的表达,探讨其联合CT诊断SCLC的临床价值,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2015年3月~2017年3月在我院接受手术切除治疗并经术后病理证实的95例肺癌患者临床资料,其中SCLC45例,男31例,女14例;年龄31~82岁,平均(61.25±17.62);临床分期:I~II期16例,III~IV期29例;有吸烟史35例;有淋巴结转

移27例; NSCLC 50例, 男36例, 女14例; 年龄30~80岁, 平均(60.87±15.28)岁; 临床分期: I~II期18例, III~IV期32例, 有淋巴结转移26例。两组性别比例、年龄、临床分期、淋巴结转移情况等资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。所有患者术前均未行任何抗肿瘤治疗, 均完成CT检查, 术后均采集癌组织。本研究取得医院医学伦理委员会批准, 所有患者对研究知情同意。

1.2 方法

1.2.1 CT检查

1.2.1.1 检查方法: 采用德国西门子公司SOMATOM Definition 128层多排螺旋CT机及MEDRAD VISON CT高压注射器, 行胸腹部联合扫描。检查时, 患者取仰卧位, 双手抱头, 深吸气后屏气, 扫描参数: 管电压120kV, 管电流自动匹配, 层厚为5mm, 层距为5mm, 螺距为5mm, 扫描范围由肺尖部至耻骨联合水平。增强扫描: 经肘静脉注入80~100ml非离子造影剂(300mg I/ml), 注射速率为2.5~3.0ml/s, 动脉期、静脉期于一次性屏气后完成, 必要时延迟2~3s行肝脏、腹腔扫描。

1.2.1.2 图像处理: 将扫描图像上传至ADW4.4工作站, 由2名副主任以上影像医师采用盲法进行独立分析, 观察图像, 记录病灶部位、大小、形态、密度、边缘、胸腔积液、胸膜转移、纵膈大血管受侵及淋巴结、远处转移等情况, 诊断意见出现分歧时, 经讨论取得一致。

1.2.2 癌组织及癌旁组织Syn、CgA检测

1.2.2.1 试剂与仪器 Escelsior™ ES组织脱水机(赛默飞世尔科技有限公司), ESHistostar组织包埋机(赛默飞

世尔科技有限公司), Finesse ME全自动石蜡切片机(赛默飞世尔科技有限公司), Qp.B型切片漂烘仪(安徽电子研究所), S-P超敏免疫组织化学试剂盒(福州迈新生物技术有限公司), 3,3-二氨基联苯胺(DAB)显色试剂盒(合肥康源生物科技研究所), Leica光学显微镜(德国Leica公司); 兔抗人Syn单克隆抗体(福建迈新生物技术有限公司), 鼠抗人CgA单克隆抗体(福建迈新生物技术有限公司)。

1.2.2.2 标本采集: 取所有患者肺癌组织标本, 均以10%福尔马林溶液固定, 常规石蜡包埋, 4μm厚切片, 连续切5张, 切片后采用免疫组化SP法检测Syn、CgA表达。免疫组化结果由2名经验丰富的病理医师独立阅片分别记录。

1.2.2.3 结果判定: 阳性染色标准: Syn、CgA均以细胞膜/细胞浆弥漫有蓝色或深蓝色颗粒。400倍显微镜下随机选取5个视野, 每个视野计数100个癌细胞, 按染色程度与染色细胞比例分别计分进行综合评价。染色情况评分: 基本不着色, 0分; 浅蓝色, 1分, 较明显蓝色, 2分; 深蓝色, 3分。染色细胞比例评分: 阳性染色细胞比例在5%及以下, 0分; 阳性染色细胞比例为6%~25%, 1分; 阳性染色细胞比例为26%~50%, 2分; 阳性染色细胞比例在51%~75%为3分, 阳性染色细胞比例在75%以上为4分。将每个视野染色程度与染色细胞比例评分相乘, 并求单个视野评分, 再按以下标准评价表达情况: 1分, 为阴性(-); 2~3分, 弱阳性(+); 4~7分, 阳性(++); 8分及以上, 强阳性(+++)。

1.3 统计学方法 采用SPSS19.0软件处理研究数据, 计数资料采用例和百分率进行描

述, 组间比较采用 χ^2 检验; 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 SCLC与NSCLC的CT征象分析 SCLC组胸腔积液(图1)、纵膈淋巴结融合(图2)等CT征象等出现比例明显高于NSCLC组($P<0.05$), 而阻塞征象、支气管截断征(图3)出现比例明显低于NSCLC组($P<0.05$)。而两组心包积液、胸膜转移等其他CT征象出现比例无统计学差异($P>0.05$)。见表1。

2.2 Syn、CgA在SCLC、NSCLC中表达 Syn、CgA在SCLC中阳性表达率分别为86.67%(39/45)、53.33%(24/45), 在NSCLC中阳性表达率分别为16.00%(8/50)、4.00%(2/50), Syn、CgA在SCLC中阳性表达率均明显高于它们在NSCLC中阳性表达率($\chi^2=47.315$ 、28.998, $P<0.05$)。

2.3 CT与Syn联合应用对SCLC的诊断价值 在肺癌诊断中, 与单一CT、Syn检查或CgA比较, 二者联合明显提高对SCLC诊断的敏感度、特异度、准确度($P<0.05$)。见表2。

3 讨论

多层螺旋CT由于扫描速度快、检查时间短、范围广泛及后处理功能强大, 已成为肺癌最常用的影像手段。其能够清晰呈现病灶形态、大小、部位、密度、强化程度等特点, 并能够显示由肺部肿块引起的支气管截断征、阻塞征象等, 对肺癌有着重要诊断价值^[5]。除肺癌自身形态学特征之外, 应用薄层重组技术, CT还能够显示病灶与周围组织之间关系, 尤其对胸膜、大血管、

表1 SCLC与NSCLC的CT征象分析

CT征象	SCLC (n=45)	NSCLC (n=50)	χ^2	P
胸腔积液	20 (44.44)	10 (20.00)	6.550	0.010
心包积液	11 (24.44)	18 (36.00)	1.491	0.222
胸膜转移	7 (15.56)	10 (20.00)	0.318	0.573
远处转移	14 (31.11)	15 (30.00)	0.014	0.907
阻塞征象	12 (26.67)	33 (66.00)	14.698	0.000
大血管受侵	22 (48.89)	15 (30.00)	3.554	0.059
肿瘤坏死	11 (24.44)	13 (26.00)	0.084	0.771
支气管截断	25 (55.56)	45 (90.00)	14.491	0.000
纵膈淋巴结肿大	34 (75.56)	37 (74.00)	0.030	0.862
纵膈淋巴结融合	32 (71.11)	8 (16.00)	41.661	0.000

表2 CT与Syn联合应用对SCLC的诊断价值

检查方法	敏感度	特异度	准确度
CT	73.33% (33/45)	80.00% (40/50)	76.84% (73/95)
Syn	64.44% (29/45)	72.00% (36/50)	68.42% (65/95)
CgA	60.00% (27/45)	68.00% (34/50)	64.21% (61/95)
二者联合	93.33% (42/45) ^{abc}	94.00% (47/50) ^{abc}	93.68% (89/95) ^{abc}

注：与单一CT 检查比较，aP < 0.05，与单一Syn检查比较，bP < 0.05；与单一CgA检查比较，cP < 0.05

心包、纵膈及肺门淋巴结转移等征象的检出有着重要作用^[6]。此外，通过广泛扫描还可观察、判断远处转移情况，并可综合病灶形态、密度、内部情况及周围侵犯等表现对病理分型作出一定判断^[7]。本研究中95例肺癌CT图像可很好地显示肿瘤生物学特征，良好呈现了病灶各种征象和其周围组织结构关系，对肺癌诊断表现出巨大优势。肿瘤CT表现与其生物学特征密切相关。本研究显示，SCLC胸腔积液、纵膈淋巴结融合等CT征象出现比例明显高于NSCLC，而阻塞征象、支气管截断征出现比例明显低于NSCLC，这与相关报道^[8]一致。NSCLC多起源于支气管上皮，肿瘤细胞倾向于朝气管腔内外生长，可致支气管截断、阻塞性改变。而SCLC是一种神经内分泌肿瘤，起源于支气管黏膜上皮细胞，肿瘤细胞倾向于朝官腔外生长，极少朝腔内生长，肿块生长方向与支气管长轴保持一致，气管通畅，虽亦可能出现阻塞征象、支气管截断征，

但往往较晚。此外，SCLC恶性程度高，早期即出现转移，纵膈淋巴结相互融合而使组织分界不清^[9]。因此，上述征象在鉴别SCLC与NSCLC上有一定帮助，当出现胸腔积液、纵膈淋巴结征象时应考虑SCLC的可能。

肿瘤标志物反映着肿瘤的生物学特性，对肺癌早期诊断有着重要意义。Syn是一种与突触功能有着紧密联系的膜蛋白，在脑、脊髓、视网膜等神经组织中均有分布^[10]。CgA是一种由439个氨基酸组成的酸性可溶蛋白，多储存于神经内分泌细胞的致密核心颗粒中。作为经典的神经内分泌免疫标记物，两者常应用于神经内分泌肿瘤的诊断中^[11]。SCLC有着明显的神经内分泌分化特征，亦属于神经内分泌肿瘤范畴，多种神经内分泌标记物在SCLC中有较高表达^[12]。有报道显示，Syn在SCLC中阳性表达率为73%，CgA在SCLC中阳性表达率为53%^[13]。本研究结果显示，Syn、CgA在SCLC中阳性表达率分别为86.67%、

53.33%，明显高于它们在NSCLC中阳性表达率(16.00%、4.00%)，这与既往报道^[14]相符。这提示Syn、CgA在SCLC中表达有着较高特异性，对SCLC与NSCLC鉴别诊断有重要作用。CT是目前诊断肺癌的主要影像学手段，但其局限于形态学方面的分析，诊断效能不高，而联合肿瘤标记物检查，能够弥补其在肺癌诊断中定性困难的不足，提高鉴别诊断水平。本研究结果显示，CT联合Syn、CgA检查鉴别SCLC的敏感度、特异度、准确度分别为93.33%、94.00%、93.68%，均明显优于各单项检查。

综上所述，SCLC与NSCLC具有不同CT表现，且Syn、CgA表达差异显著；CT扫描联合Syn、CgA检查能够提高SCLC的鉴别诊断能力。

参考文献

- [1] 詹超英, 周盛荣, 庄坤东, 等. 饮食与肺癌关系的Meta分析[J]. 中国肿瘤, 2016, 25(9): 229-233.
- [2] 宋楠, 杨洁, 何文新, 等. I A期二次原发肺癌的手术疗效及预后影响因素[J]. 中华胸心血管外科杂志, 2016, 32(9): 522-525.
- [3] 邱明一, 张力. 小细胞肺癌药物治疗进展[J]. 中国肿瘤临床, 2016, 43(10): 418-423.
- [4] 张冬云, 李夏, 库建伟, 等. CD56 CgA Syn在92例原发性食管小细胞癌中的表达及临床意义和预后分析[J]. 中国肿瘤临床, 2017, 44(5): 204-209.
- [5] 周红, 杨岚. 螺旋CT对肺癌的临床诊断价值研究[J]. 中国CT和MRI杂志, 2016, 14(7): 55-57.
- [6] 罗海亮, 顾禄寿, 罗好曾, 等. 低剂量螺旋CT在肺癌门诊机会性筛查中的应用[J]. 中国肿瘤, 2017, 26(3): 185-189.
- [7] 李琦, 罗天友, 黄兴涛, 等. 临床 I 期中央型肺癌CT继发征象及其演变规律[J]. 中国医学影像技术, 2016, 32(12): 1876-1880.
- [8] 努尔兰, 余莹莹, 韩文广, 等. 中央

型肺鳞癌、小细胞肺癌CT征象与血清肿瘤标志物的关系及联合诊断的价值[J]. 中国CT和MRI杂志, 2015, 13(9): 57-61.

[9] 贺锋, 陈林, 葛雨曦, 等. 小细胞肺癌的临床CT病理特点及其征象分析[J]. 中国CT和MRI杂志, 2016, 14(12): 64-67.

[10] 杜青, 赵洪庆, 王宇红, 等. 左归降糖解郁方对糖尿病并发抑郁症模型大鼠海马神经元突触功能可塑性相关蛋白的影响[J]. 中国现代应用药学, 2016, 33(5): 521-525.

[11] Naveed M, Hejazi V, Abbas M, et al. Chlorogenic acid (CGA): A pharmacological review and

call for further research[J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2017, 97(2018): 67-74.

[12] Onganer P U, Seckl M J, Djamgoz M B A. Neuronal characteristics of small-cell lung cancer[J]. British Journal of Cancer, 2005, 93(11): 1197-1201.

[13] Sidiropoulos M, Hanna W, Raphael S J, et al. Expression of TdT in Merkel Cell Carcinoma and Small Cell Lung Carcinoma[J]. American Journal of Clinical Pathology, 2011, 135(6): 831-838.

[14] Shen J, Qian L, Pathology D O. Effect of CgA, CD56 and Syn

Expression on the Prognosis of Small Cell Lung Cancer[J]. China & Foreign Medical Treatment, 2016, 9(22): 1212-1219.

(本文图片见封三)

(本文编辑: 谢婷婷)

【收稿日期】2018-05-20

(上接第 6 页)

[4] National Lung Screening Trial Research Team. Reduced lung cancer mortality with low-dose computed tomography screening [J]. N Engl J Med, 2011, 365(5): 395-409.

[5] Chia PL, Kaw G, Wansaicheong G, et al. Prevalence of non-cardiac findings in a large series of patients undergoing cardiac multi-detector computed tomography scans[J]. International Journal of Cardiovascular Imaging, 2009, 25(5): 537-543.

[6] Bach PB, Silvestri GA, Hanger

M, et al. Screening for lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd ed) [J]. Chest, 2007, 132(3 Suppl): 69S-77S.

[7] 李悦, 王栋. 低剂量螺旋CT在肺部扫描检查的放射剂量分析[J]. 中国CT和MRI杂志, 2012, 10(6): 47-48.

[8] New York Early Lung Cancer Action Project Investigators. CT Screening for lung cancer: diagnoses resulting from the New York Early Lung Cancer Action Project[J]. Radiology, 2007, 243(1): 239-249.

[9] Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE, et al. CT screening for lung cancer: five-year

prospective experience[J]. Radiology, 2005, 235(1): 259-265.

[10] 韦进, 王小文, 吴广仕, 等. 多排螺旋CT非螺旋低剂量扫描筛查肺结节[J]. 中国介入影像与治疗学, 2009, 6(6): 563-566.

[11] 魏宅杰, 张锺, 翟仁友, 等. 低剂量双螺旋CT薄层扫描筛查早期肺癌初步研究[J]. 中国医学影像技术, 2003, 19(11): 1519-1522.

[12] 郑湊湊, 刘国瑞, 董琼雄, 等. 胸部DR与低剂量螺旋CT扫描在肺癌筛选中的应用价值[J]. 中国CT和MRI杂志, 2009, 7(2): 30-32.

(本文编辑: 谢婷婷)

【收稿日期】2016-11-26