

· 临床研究 ·

非小细胞肺癌患者呼出气一氧化氮水平分析

李 杰,刘澄英*,许 群

江阴市人民医院呼吸内科,江苏 江阴 214400

[摘要] 目的:探讨呼出气一氧化氮(fractional exhaled nitric oxide, FeNO)值在非小细胞肺癌患者中的变化及其意义。方法:选择2015年3月—2018年1月在江阴市人民医院首次确诊的非小细胞肺癌患者130例,对他们的FeNO水平进行分析。结果:肺鳞癌患者FeNO水平明显高于肺腺癌患者,差异存在统计学意义($P < 0.05$)。受试者工作特征曲线(ROC曲线)提示22.5 ppb是在非小细胞肺癌中鉴别鳞癌的最佳诊断界值,以此诊断肺鳞癌的灵敏度为45.83%,特异度为68.87%,阳性预测值为25.00%,阴性预测值为84.88%。结论:FeNO检测对于非小细胞肺癌的分类诊断具有一定的提示意义。

[关键词] 非小细胞肺癌;呼出气一氧化氮;鳞状细胞癌;腺癌

[中图分类号] R734.2

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2019)01-088-02

doi: 10.7655/NYDXBNS20190116

肺癌已成为我国发病率最高的恶性肿瘤,统计数据显示,肺癌总发病率为7.333‰,总死亡率为6.102‰,均占恶性肿瘤的第1位^[1]。非小细胞肺癌(non-small-cell lung cancer, NSCLC)是最常见的肺癌类型^[2],属于肺癌患者主要的死亡原因^[3]。NSCLC的主要病理类型为腺癌和鳞状细胞癌^[4]。许多学者忽略了非小细胞肺癌中鳞癌和腺癌的鉴别^[5]。随着靶向治疗的出现,越发体现了区分鳞癌及腺癌的重要性。例如,腺癌患者是表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)治疗的优势人群^[6],但鳞癌患者在接受贝伐单抗治疗时却可能出现致命性大出血^[7]。因此,在NSCLC的诊断中尽可能准确地进行病理分型对治疗有重要指导意义。

肺鳞癌和腺癌在手术标本中不难诊断,但多数非小细胞肺癌发现时已失去手术治疗时机,明确病理常依靠痰细菌学检查、纤维支气管镜检查、CT引导下经皮肺穿刺^[8]。但是痰细菌学检查阳性率低,支气管镜对周围型占位病变确诊率低^[9],CT引导下经皮肺穿刺的风险较大,部分患者还需反复穿刺^[10]。我们有必要尝试寻找一种新的辅助诊断方法。

呼出气一氧化氮(fractional exhaled nitric oxide, FeNO)检测是一种非侵入性检测气道炎症的方法,

主要运用于哮喘等气道炎症性疾病的诊治^[11]。近年来FeNO测定在其他领域的应用也开展了广泛研究^[12]。本研究旨在探讨FeNO值在非小细胞肺癌患者中的变化及意义。

1 对象和方法

1.1 对象

选择2015年3月—2018年1月在江阴市人民医院住院的首次病理确诊为NSCLC的患者130例,其中鳞癌24例,腺癌106例。排除合并支气管哮喘、慢性阻塞性肺疾病等慢性肺部疾病;外周血嗜酸性粒细胞升高;过去4周内呼吸道感染、过敏性鼻炎发作史或有血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)类药物、全身糖皮质激素或吸入性糖皮质激素使用史;有支气管扩张剂、组胺拮抗剂等特殊药物使用史且不符合规定停用时间等情况。

1.2 方法

所有患者入院后均检测FeNO水平,采用瑞典Aerocrine一氧化氮分析仪完成,检测严格按照美国胸科学会/欧洲呼吸学会操作标准及产品说明书操作,记录实验数据。

1.3 统计学方法

采用SPSS17.0软件对数据进行统计分析,计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间差异比较采用独立样本 t 检验,采用受试者工作特征曲线(ROC)对检测指标进行分析,求出约登指数最大值

[基金项目] 无锡市科技发展医疗卫生指导性计划项目(CSZON1746)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: 1539608966@qq.com

对应的临界值,根据临界值计算指标的灵敏度、特异度、阳性预测值和阴性预测值。以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者资料比较

肺鳞癌患者的 FeNO 水平高于肺腺癌患者,差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 表1)。

表1 两组患者资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	肺鳞癌	肺腺癌	P值
年龄(岁)	65.13 ± 8.59	61.18 ± 10.89	0.099
BMI(kg/m ²)	22.82 ± 3.69	24.15 ± 4.05	0.143
FeNO(ppb)	24.83 ± 13.26	18.34 ± 9.50	0.031

$u=1.58$,把握度为94.30%。

2.2 肺鳞癌患者的 ROC 曲线分析

ROC 曲线下面积为 0.642, 约登指数 (灵敏度+特异度-1) 最大时对应的 FeNO 值为 22.5 ppb, 即为最佳诊断界值, 如果患者 FeNO 水平 > 22.5 ppb, 倾向于诊断肺鳞癌; 反之, 如果 FeNO 水平 ≤ 22.5 ppb, 倾向于诊断肺腺癌。共发现假阳性 33 例, 假阴性 13 例, 诊断肺鳞癌灵敏度为 45.83%, 特异度为 68.87%, 阳性预测值为 25.00%, 阴性预测值为 84.88%。

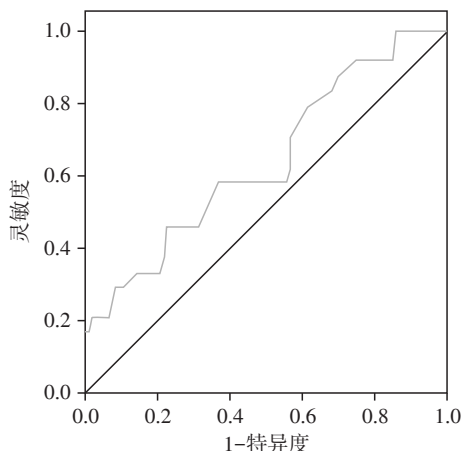


图1 肺鳞癌患者的 ROC 曲线

3 讨论

FeNO 通常来源于呼吸道上皮细胞, 气道与血管内皮间质细胞在一氧化氮合酶 (nitric oxide synthase, NOS) 作用下产生内源性后者产生一氧化氮 (nitric oxide, NO)。临床上通过检测下呼吸道的 NO 反映气道炎症程度。

研究发现肺癌患者存在气道炎症反应^[13], 其

FeNO 水平高于健康人群^[14-15]。这是因为肺癌患者肺组织中的 NOS 促使激活的巨噬细胞产生高水平的 NO, NO 作为诱变剂加速了肿瘤细胞产生, 引起肺癌患者体内 FeNO 水平升高。其中肺鳞癌患者体内存在 NO 合成酶增加及反应加速, 肺腺癌则因为主要累及小气道, 引起小气道反复损伤及功能下降, 导致 NO 合成酶破坏, 进而引起患者体内一氧化氮下降。这可能是肺鳞癌患者 FeNO 水平高于腺癌患者的原因。

本研究结果表明, 肺鳞癌患者的 FeNO 水平显著高于肺腺癌患者, 差异有统计学意义, FeNO 检测诊断肺鳞癌的特异度及阴性预测值较高。根据研究结果, 我们认为 FeNO 检测在鉴别诊断肺鳞癌中存在一定价值。但本实验中病例较少, 可能会对结果产生一定影响, 结论需要进一步大样本的病例研究证实。相信随着相关研究的不断深入, 能够为肺癌的鉴别诊断提供一个新思路。

[参考文献]

- [1] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66: 115-132
- [2] Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, et al. non-small cell lung cancer, version 5.2017, nccn clinical practice guidelines in oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2017, 15(4):504-535
- [3] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017[J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67(1): 7-30
- [4] Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, et al. WHO Panel The 2015 World Health Organization classification of lung tumors: impact of genetic, clinical and radiologic advances since the 2004 classification[J]. J Thorac Oncol, 2015, 10(9): 1243-1260
- [5] 李羲, 钱桂生. 从已知危险因素人手降低肺癌发病率[J/CD]. 中华肺部疾病杂志(电子版), 2012, 5(6): 490-492
- [6] 华胸怀, 张瑞祥, 李印, 等. EGFR 基因突变与非小细胞肺癌分子靶向治疗的研究现状[J]. 临床肺科杂志, 2012, 17(1): 117-119
- [7] 周彩存. 晚期肺鳞癌治疗现状与未来[R]. 长春: 第13届全国肺癌大会, 2013
- [8] 曹风华, 赵琳. CT 引导经皮肺穿刺活检诊断肺占位的应用价值[J]. 临床肺科杂志, 2014, 11(8): 1432-1434
- [9] Rivera MP, Mehta AC, Wahidi MM. Establishing the diagnosis of lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines[J]. Chest, 2013,

(下转第 130 页)

[6] American Academy of Pediatrics, American Heart Association. Neonatal resuscitation textbook [M]. 6th ed. Illinois: American Academy of Pediatrics, 2011

[7] Rudan I, Chan KY, Zhang JS, et al. Causes of deaths in children younger than 5 years in China in 2008 [J]. *Lancet*, 2010, 375(9720): 1083-1089

[8] Rao R, Trivedi S, Vesoulis Z, et al. Safety and short-term outcomes of therapeutic hypothermia in preterm neonates 34-35 weeks gestational age with hypoxic-ischemic encephalopathy [J]. *J Pediatr*, 2017, 183: 37-42

[9] Barrett RD, Bennet L, Blood AB, et al. Asphyxia and therapeutic hypothermia modulate plasma nitrite concentrations and carotid vascular resistance in preterm fetal sheep [J]. *Reprod Sci*, 2014, 21(12): 1483-1491

[10] 中华医学会儿科学分会新生儿学组. 新生儿缺氧缺血性脑病诊断标准 [J]. *中华儿科杂志*, 2005, 43(8): 8

[11] 邵肖梅, 叶鸿瑁, 丘小汕. 实用新生儿学 [M]. 4版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 477-480

[12] Fatemi A, Wilson MA, Johnston MV. Hypoxic-ischemic encephalopathy in the term infant [J]. *Clin Perinatol*, 2009, 36(4): 835-858

[13] Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D, et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial [J]. *Lancet*, 2005, 365(9460): 663-670

[14] Hall NJ, Eaton S, Peters MJ, et al. Mild controlled hypothermia in preterm neonates with advanced necrotizing enterocolitis [J]. *Pediatrics*, 2010, 125(2): e300-308

[15] 栗金亮, 谷强, 袁博. 危重肺部疾病早产儿肾上腺皮质功能不全及其与预后的关系 [J]. *临床儿科杂志*, 2015, 33(3): 214-217

[16] Celtik C, Acunaş B, Oner N, et al. Neuron-specific enolase as a marker of the severity and outcome of hypoxic ischemic encephalopathy [J]. *Brain Dev*, 2004, 26(6): 398-402

[17] Thoresen M, Satas S, Puka-Sundvall M, et al. Post-hypoxic hypothermia reduces cerebrocortical release of NO and excitotoxins [J]. *Neuroreport*, 1997, 8(15): 3359-3362

[18] Bona E, Hagberg H, Løberg EM, et al. Protective effects of moderate hypothermia after neonatal hypoxia-ischemia: short- and long-term outcome [J]. *Pediatr Res*, 1998, 43(6): 738-745

[19] Marks K, Shany E, Shelef I, et al. Hypothermia: a neuroprotective therapy for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy [J]. *Isr Med Assoc J*, 2010, 12(8): 494-500

[20] Jia W, Lei X, Dong W, et al. Benefits of starting hypothermia treatment within 6 h vs. 6-12 h in newborns with moderate neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy [J]. *BMC Pediatr*, 2018, 18(1): 50

[收稿日期] 2018-03-09

(上接第 89 页)

143(5 Suppl): 142-165

[10] Choi SH, Chae EJ, Kim JE, et al. Percutaneous CT-guided aspiration and core biopsy of pulmonary nodules smaller than 1 cm: analysis of outcomes of 305 procedures from a tertiary referral center [J]. *Am J Roentgenol*, 2013, 201(5): 964-970

[11] Rajeev A, Mathai SS, Kulkarni VB. Use of exhaled nitric oxide in children with bronchial asthma [J]. *Med J Armed Forces India*, 2015, 71(4): 337-339

[12] 孙娴雯, 李庆云. 呼出气一氧化氮测定在非肺部疾病中的应用 [J]. *中国实验诊断学*, 2016, 20(9): 1600-1602

[13] Kallianos A, Tsimpoukis S, Zarogoulidis P, et al. Measurement of exhaled alveolar nitrogen oxide in patients with lung cancer: a friend from the past still precious today [J]. *Onco Targets Ther*, 2013, 6: 609-613

[14] 徐恩五, 朱启航, 何哲, 等. 呼出气一氧化氮检测在肺癌诊断中的应用 [J]. *广东医学*, 2016, 37(1): 83-85

[15] 刘鹏飞, 赵大辉, 张杜超, 等. 肺癌患者呼出气一氧化氮数值变化的临床意义 [J]. *解放军医学院学报*, 2016, 37(2): 101-104

[收稿日期] 2018-03-18