·综　述·

胸腔冲洗液生物标志物检测在肺癌预后中的临床应用进展

陈家豪，裘杨波，杨明磊

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2025.07.028
【中图分类号】 R734.2　【文献标志码】 C　【文章编号】 1671-0800(2025)07-0759-04

近年来肺癌的发病率和死亡率快速增长，已居我国恶性肿瘤首位[1]，其中非小细胞肺癌（NSCLC）占比达 80%～ 85%[2]。尽管外科手术已成为早期肺癌的主要治疗手段，但术后 5 年内复发转移率超过 50%，早期无转移患者术后 5 年内死亡率也近 8%[3]，肺癌预后问题亟待解决。因此，围术期预防或治疗成为肺癌的术后转移关键。

随着检测技术的不断完善与发展,胸腔冲洗液细胞学检查（pleural lavage cytology，PLC），逐渐成为检测肺癌亚临床胸腔微转移的有效手段，其在肺癌预后方面的价值受到胸外科医生的重视[4]。研究证实，术前、术后 PLC 阳性均是早期 NSCLC 预后的独立影响因素[5-8]，有学者提出将其纳入 TNM 分期[8-9]。但目前 PLC 检出率仅为 10%～ 28%[10-11]，存在灵敏度不高、病理生理机制尚未完全阐明等缺陷，这在一定程度上阻碍了其在临床中广泛应用。近年来，许多学者将肿瘤生物标志物应用于胸腔冲洗液检测中以提高肺癌液体活检灵敏度与特异性，有利于提高其检测肺癌胸膜微转移的有效性与预后价值，对评估患者病情进展、改善预后和提高生存率具有重要意义。目前已应用于胸腔冲洗液中的生物标志物大致可分为蛋白质类标志物[如癌胚抗原（carcinoembryonic antigen，CEA）]、酶类标志物（如端粒酶）、核酸类标志物[如循环游离 DNA（cfDNA）]、基因表达和调控标志物（如 DNA 倍体）等。本文对近年来胸腔冲洗液中生物标志物检测领域的相关研究进展作一综述，以期为临床诊断与决策方面提供参考。

1　蛋白质类标志物：CEA

CEA 是一种具有人类胚胎抗原特异性的酸性糖蛋白，是目前公认的广谱肿瘤标志物，CEA 在恶性肿瘤的鉴别诊断、病情监测及疗效评价等方面具有重要临床价值，是最早用于诊断 NSCLC 的肿瘤标志之一[12]，在恶性胸水鉴别中亦有参考价值。Galbis Caravajal 等[13]首次将 CEA 指标应用于胸腔冲洗液检测中，发现在肺癌患者的胸腔冲洗液中 CEA 水平显著升高，且 CEA 水平升高是肺癌预后的独立预测因素。Tomita 等[14]研究发现，胸腔冲洗液中 CEA 水平的升高与肿瘤病理分期、T 分期、N 分期及胸膜侵犯显著相关，是肺腺癌患者的独立预后指标，且相较于单纯 PLC 更能反映亚临床微小播散。鲁立军等[15]研究验证了这一结论，并提出 CEA 与 PLC 联合检测可以提高 NSCLC 胸膜腔微转移的敏感性。此外，有研究发现，胸腔冲洗液中 CEA 水平比血液 CEA 水平更敏感，是更强的预后因素[16-17]。该检测手段作为肺癌预后的一种无创预测策略，可能是细胞学方法的一个很好的补充，具有潜在的临床应用价值。

2　酶类标志物：端粒酶

端粒酶是由催化蛋白和 RNA 模板组成，其异常激活在肿瘤发生发展与组织恶化中起关键作用，是目前已知最具广谱和特异性的肿瘤标志物之一。许多学者发现端粒酶活性检测在恶性肿瘤细胞的识别上比常规方法更具敏感性和特异性，在恶性胸水的诊断中，端粒酶活性测定也展现了较高的特异性[18]。

基金项目：宁波市医疗卫生高端团队重大攻坚项目（2022030208）
作者单位：315010 宁波，宁波市第二医院
通信作者：杨明磊，Email：doctoryml@126.com

邬志勇等[19]研究发现端粒酶活性阳性率显著高于单纯传统 PLC，这表明在无胸腔积液患者的胸膜微转移预测方面，端粒酶活性检测显示出了更高的灵敏度和特异性，可作为诊断肺癌胸膜微转移的有效手段。Li 等[20]研究验证了该结果，并指出端粒酶活性表达水平与胸膜侵犯程度、肿瘤的 T 分期和 N 分期存在显著相关性。该研究还建议，对于检测阳性患者，术后进行胸腔内化疗可能有助于降低肿瘤复发转移率以改善患者预后。

3 核酸类标志物

3.1 cfDNA cfDNA 是细胞凋亡或坏死后释放到血液循环中的小片段 DNA，在体液中较容易获取，且能够反映原始组织的生物学特性[21]。在肿瘤患者体内，cfDNA 水平升高且常带有肿瘤特异性突变[22]，使其成为肿瘤早期诊断及预测复发的重要生物标志物。一项荟萃分析[23]发现，cfDNA 可以作为 NSCLC 患者的预测和预后标志物，血液中高水平 cfDNA 预示着更差的无进展生存期（PFS）和总生存期（OS）。Saikia 等[24]研究发现，胸腔冲洗液中的 cfDNA 水平与肿瘤分期、大小、淋巴结受累情况及胸膜或胸壁浸润等临床参数具有显著的相关性，表明其可能作为独立预测因子评估手术切除 NSCLC 患者的疾病复发和生存预后。这为肺癌的疗效评估和复发预测等提供了新的研究途径。

3.2 细胞外囊泡（extracellular vesicles，EVs）中的微小 RNA（miRNAs）（EV-miRNAs） EVs 是细胞分泌到体液中的膜结构小囊泡，能够携带 miRNA 在内的多种生物分子，在细胞间通信中扮演关键角色[25]。miRNAs 作为调控基因表达的小分子 RNA，在细胞的增殖、分化和凋亡过程中发挥着重要作用[26]。研究表明，EV-miRNAs 在肺癌诊断和预后评估中具有重要价值。Watabe 等[27]研究发现，肺腺癌原发部位的 miR-21 表达水平与不良预后相关，并与胸膜侵犯有关。体外研究显示，EV-miR-21 可诱导腹膜腔间皮细胞向间质细胞转化（mesothelial to mesenchymal transition，MMT），促进肿瘤的播散。同时在肿瘤细胞胸膜转移前，EV-miR-21 在胸膜腔中的表达水平便已上升，暗示其在肺癌早期转移中的作用。Roman-Canal 等[28]探索了胸腔冲洗液中的 EV-miRNAs 作为肺癌生物标志物的潜力，发现 miRNA-1-3p、miRNA-144-50 和 miRNA-150-5p 在肺癌患者中表达存在显著差异，是有前景的肺癌诊断生物标志物。胸腔冲洗液中 EV-miRNAs 作为 NSCLC 预后生物标志物在肺癌管理中拥有潜在应用价值，进一步研究相关具体机制有助于为肺癌治疗与预后的改善提供新的方向。

4 基因表达和调控标志物

4.1 DNA 倍体 DNA 倍体检测在肿瘤早期诊断和预后判断中应用广泛，通过检测细胞核内 DNA 含量的变化来识别肿瘤细胞。正常细胞中 DNA 含量恒定，表现为二倍体，而癌细胞在增殖过程中可能出现 DNA 含量的异常，形成异倍体。DNA 倍体分析有助于评估肿瘤的恶性程度和预测患者预后，其含量的异常改变可以作为反映肿瘤细胞增殖的重要生物标志物[29]。王东升等[30]研究显示，DNA 倍体分析在无胸腔积液肺癌患者的诊断与评估中具有重要价值，其阳性检出率高于细胞学检查，提示胸膜腔内存在“隐性”癌性胸腔积液，即使病理分期为早期，也应视为未达到完全性切除标准的术后复发转移高危患者。未来随着更多深入的研究，DNA 倍体分析有望在肺癌的早期临床诊断及术后辅助治疗中发挥更大作用。

4.2 mRNA mRNA 在基因表达过程起到关键作用，负责将遗传信息从 DNA 传到核糖体，指导蛋白质的合成。mRNA 的这一功能使其成为疾病诊断和治疗的重要生物标志物，尤其在癌症领域应用前景广阔[31]。癌症的基因表达模式与正常细胞不同，特定的 mRNA 分子可以在癌症早期被检测到，为早期诊断、治疗及预后提供依据。Ikeda 等[32]研究发现，MMP-7 mRNA 阳性与肿瘤的侵袭性、淋巴结转移和组织分化密切相关，而 CEA mRNA（mCEA）与肿瘤预后有关。同时，该研究强调了逆转录酶环介导等温扩增（RT-LAMP）技术在肺癌手术中的潜在应用价值，尤其是在快速检测胸腔冲洗液中的肿瘤标志物方面，这可能有助于提高肺癌患者的治疗效果和预后。而 Satoh 等[33]前瞻性试验表明，术中 mCEA 分析可能是评估短期预后和早期复发可能性的可靠指标。综合上述，胸腔冲洗液中 mRNA 检测在肺癌的早期诊断、治疗及预后评估中有明显的临床应用价

值，这对于提高肺癌患者的生存率和生活质量具有重要意义。

4.3 DNA甲基化 DNA甲基化检测在癌症预测方面取得了显著进展，并成为癌症早期筛查、预后评估和治疗监测的重要工具。特定基因的甲基化在肺癌诊疗中显示出明显应用价值，如RASSFIA基因高甲基化的患者生存率较差，可能是NSCLC术后的一个独立预后因素[34]。此外，一项关于p16基因高甲基化（p16M）在NSCLC患者中表达的研究表明[35]，术前胸腔冲洗液p16M与较差的生存率和更短的无病生存期相关，而术后p16M阳性则与更多与胸膜受累有关。尽管该项研究样本量较小，但它提供了胸腔冲洗液中p16M作为NSCLC可能标志物的证据，并指出了其在临床分期和预后评估的潜在价值。随着技术的进步和研究的深入，其在肺癌预后领域的应用和价值有望进一步提高。

5 小结与展望

胸腔冲洗液中的生物标志物检测水平与肺癌预后密切相关，为传统细胞学检测提供了重要补充，有助于及早发现肺癌胸膜腔微转移，改善患者预后和提高生存率。但领域研究和临床应用仍面临诸多挑战。如相关生物标志物含量的正常参考值范围尚无统一标准，不同研究中阳性界定值多依据研究者自身研究数据确定，限制了相关技术的广泛应用；部分检测技术要求特定实验室条件和专业知识，成本高、耗时耗材，且需熟练操作等，导致研究与临床数据有限，部分结果的有效性亦有待验证。在胸腔冲洗液的选择方面，不同研究中使用的冲洗液的种类（如蒸馏水、0.9%氯化钠注射液、平衡盐溶液等）、体积（20～2 000 ml不等）和冲洗时间也不同，这些变量对研究结果数据的影响尚无统计学证据，需进一步探究。

此外，CA211、CA125、CA153、乳酸脱氢酶（LDH）等标志物已常规用于恶性胸腔积液的鉴别诊断，但在胸腔冲洗液中的检测研究报道较少。随着分子检测等技术的发展，循环肿瘤细胞（circulating tumor cell，CTC）检测成为评估肿瘤侵袭性、预测治疗反应和监测肺癌术后复发情况无创诊断新手段。尽管已有研究多聚焦于血液样本中CTC的检测，胸腔冲洗液中CTC检测研究尚浅，但其作为胸膜腔微转移评价指标的潜力值得进一步探索。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

[1] 郑荣寿,陈茹,韩冰峰,等.2022年中国恶性肿瘤流行情况分析[J].中华肿瘤杂志,2024,46(3):221-231.

[2] 国家卫生健康委办公厅.原发性肺癌诊疗指南(2022年版)[J].协和医学杂志,2022,13(4):549-570.

[3] 吴一龙,陆舜,王长利,等.早期肺癌围术期治疗专家共识[J].循证医学,2019,19(4):193-198.

[4] HOKKA D, UCHINO K, TANE K T, et al. Pleural lavage cytology as an independent prognostic factor in non-small-cell lung cancer patients with stage I disease and adenocarcinoma[J]. Mol Clin Oncol, 2015, 3(1): 244-248.

[5] WANG C M, LING Z G, WU Y B, et al. Prognostic value of pleural lavage cytology in patients with lung cancer resection: An updated meta-analysis[J]. PLoS One, 2016, 11(7): e0157518.

[6] SHOJI F, YAMAZAKI K, KOUSO H, et al. The impact of pleural lavage cytology both before and after lung resection on recurrence of non-small cell lung cancer[J]. Ann Thorac Surg, 2016, 101(6): 2141-2146.

[7] MIZUNO K, ISAKA M, ONO M, et al. Impact of positive pleural lavage cytology for each stage of non-small cell lung cancer patients[J]. Ann Thorac Surg, 2021, 111(5): 1696-1702.

[8] TOMIZAWA K, NISHINO M, SESUMI Y, et al. Prognostic impact of pleural lavage cytology in patients with primary lung cancer[J]. Lung Cancer, 2016, 102: 60-64.

[9] LIM E, CLOUGH R, GOLDSTRAW P, et al. Impact of positive pleural lavage cytology on survival in patients having lung resection for non-small-cell lung cancer: An international individual patient data meta-analysis[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2010, 139(6): 1441-1446.

[10] TAYLOR M D, NAGJI A S, BHAMIDIPATI C M, et al. Tumor recurrence after complete resection for non-small cell lung cancer[J]. Ann Thorac Surg, 2012, 93(6): 1813-1820.

[11] HUNG J J, YEH Y C, JENG W J, et al. Prognostic factors of survival after recurrence in patients with resected lung adenocarcinoma[J]. J Thorac Oncol, 2015, 10(9): 1328-1336.

[12] FUJIBAYASHI Y, OGAWA H, KITAZUME M, et al. Pleural invasion, epidermal growth factor receptor mutation and carcinoembryonic antigen level affect pleural lavage cytology-positive status in non-small-cell lung cancer[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2021, 59(4): 791-798.

[13] GALBIS CARAVAJAL J M, BENLLOCH CARRIÓN S, SÁNCHEZ PAYÁ J, et al. Prognostic value of the carcinoembryonic antigen found in pleural lavage fluid from patients with lung carcinoma[J]. Arch Bronconeumol, 2005, 41(4): 185-188.

[14] TOMITA M, SHIMIZU T, MATSUZAKI Y, et al. Prognostic significance of carcinoembryonic antigen level in pleural lavage fluid for patients with lung adenocarcinoma[J]. Ann Thorac Surg, 2005, 80(1): 276-281.

[15] 鲁立军, 谢云亭, 许凝. 术中胸膜腔冲洗液细胞学及CEA检测对

NSCLC胸膜腔微转移预测价值分析[J].中华肿瘤防治杂志,2012, 19(21):1643-1646.
[16] TSUTANI Y, YAMASHITA Y, MISUMI K, et al. Non-small-cell lung cancer prognosis using carcinoembryonic antigen levels in pleural lavage fluid[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2012, 42(5): e96-101.
[17] AKCAM T I, CAGIRICI U, ERGONUL A G, et al. The prognostic value of carcinoembryonic antigen levels in blood and intraoperative pleural lavage fluid in non-small-cell lung cancer[J]. Kardiochir Torakochirurgia Pol, 2017, 14(2): 104-109.
[18] SHEN Y C, CHEN Z N, YANG T, et al. Telomerase activity assay for the diagnosis of malignant pleural effusion: A meta-analysis[J]. Exp Ther Med, 2012, 4(3): 487-492.
[19] 邬志勇,李伟栋,倪一鸣.胸腔冲洗液端粒酶活性测定诊断肺癌胸膜微转移的临床价值研究[J].中华外科杂志,2007,45(18): 1284-1285.
[20] LI W D, NI Y M, TU Z L, et al. Study of telomerase activity in pleural lavage fluid specimens in patients with non-small-cell lung cancer and its clinical significance[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2009, 36(3): 460-464.
[21] VAN DER VAART M, PRETORIUS P J. Circulating DNA. its origin and fluctuation[J]. Ann N Y Acad Sci, 2008, 1137: 18-26.
[22] SONG P, WU L R, YAN Y H, et al. Limitations and opportunities of technologies for the analysis of cell-free DNA in cancer diagnostics[J]. Nat Biomed Eng, 2022, 6(3): 232-245.
[23] AI B, LIU H Q, HUANG Y, et al. Circulating cell-free DNA as a prognostic and predictive biomarker in non-small cell lung cancer[J]. Oncotarget, 2016, 7(28): 44583-44595.
[24] SAIKIA J, MALIK P S, KUMAR S, et al. Can cell-free DNA (cfDNA) in pleural lavage serve as a predictive and prognostic biomarker among surgically treated Stage I-III a nonsmall cell lung cancer (NSCLC)? A pilot study[J]. J Surg Oncol, 2024, 129(7): 1224-1234.
[25] COLOMBO M, RAPOSO G, THERY C. Biogenesis, secretion, and intercellular interactions of exosomes and other extracellular vesicles[J]. Annu Rev Cell Dev Biol, 2014, 30: 255-289.
[26] HU G K, DRESCHER K M, CHEN X M. Exosomal miRNAs: Biological properties and therapeutic potential[J]. Front Genet, 2012, 3: 56.
[27] WATABE S, KIKUCHI Y, MORITA S, et al. Clinicopathological significance of microRNA-21 in extracellular vesicles of pleural lavage fluid of lung adenocarcinoma and its functions inducing the mesothelial to mesenchymal transition[J]. Cancer Med, 2020, 9(8): 2879-2890.
[28] ROMAN-CANAL B, MOIOLA C P, GATIUS S, et al. EV-associated miRNAs from pleural lavage as potential diagnostic biomarkers in lung cancer[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 15057.
[29] MENG Z L, SHI J, ZHU C Y, et al. Automated quantification of DNA aneuploidy by image cytometry as an adjunct for the cytologic diagnosis of malignant effusion[J]. Anal Cell Pathol (Amst), 2013, 36(3/4): 107-115.
[30] 王东升,匡裕康,谢梅,等.肺癌术中胸腔冲洗液细胞学检查及DNA倍体分析[J].实用癌症杂志,2008,23(6):605-606.
[31] 张江艳,严景丽,成永强.RNA生物标志物体外检测方法研究进展[J].中国科学:化学,2021,51(9):1191-1205.
[32] IKEDA S, INAGAKI M, TAKABE K, et al. Rapid detection of matrix metalloproteinase-7 and carcinoembryonic antigen mRNA expression in intraoperative pleural lavage samples using the reverse transcriptase loop-mediated isothermal amplification method[J]. Acta Cytol, 2009, 53(3): 283-291.
[33] SATOH Y, SUGAI S, UEHARA H, et al. Clinical impact of intraoperative detection of carcinoembryonic antigen mRNA in pleural lavage specimens from nonsmall cell lung cancer patients[J]. Thorac Cardiovasc Surg, 2012, 60(8): 533-540.
[34] 张卉,张树才,张宗德,等.RASSF1A基因甲基化与非小细胞肺癌预后的相关性研究[J].中国肺癌杂志,2010,13(4):311-316.
[35] NG C S H, ZHANG J, WAN S, et al. Tumor p16M is a possible marker of advanced stage in non-small cell lung cancer[J]. J Surg Oncol, 2002, 79(2): 101-106.

收稿日期:2025-01-08
(本文编辑:方能)

· 编读往来 ·

作者书写统计学符号须知

论文中统计学符号应按GB 3358-82《统计学名词及符号》的有关规定书写如下:(1)样本的算术平均数用英文小写$\bar{x}$(中位数仍用M);(2)标准差用英文小写s;(3)标准误用英文$s_{\bar{x}}$;(4)t检验用英文小写t;(5)F检验用英文大写F;(6)卡方检验用希文χ^2;(7)相关系数用英文小写r;(8)自由度用希文小写ν;(9)概率用英文大写P(P值前应给出具体检验值,如t值、χ^2值、q值等)。以上符号均用斜体。

(本刊编辑部)