

支气管内超声引导针吸活检术对肺门、纵隔 淋巴结肿瘤和结核的诊断价值*

王 业, 朱 辉, 杨 赛, 王 可, 田攀文, 史静宇, 韩青兵, 罗永霄, 罗凤鸣, 李为民[△]

四川大学华西医院 呼吸与危重症医学科(成都 610041)

【摘要】 目的 探讨支气管内超声引导针吸活检术(EBUS-TBNA)在肺门、纵膈淋巴结恶性肿瘤和结核诊断中的应用价值。**方法** 回顾性分析 2013 年 1 月至 2016 年 9 月在四川大学华西医院呼吸内镜中心接受 EBUS-TBNA 检查的 553 例患者的临床及病理资料,统计 EBUS-TBNA 对肺门、纵膈淋巴结肿瘤和结核的诊断敏感性、特异性和准确率。**结果** EBUS-TBNA 诊断肺门、纵膈淋巴结恶性肿瘤的敏感性、特异性和准确率分别为 89.2% (263/295)、100.0% (247/247) 和 94.1% (510/542)。针吸活检组织查见肉芽肿诊断结核的敏感性、特异性和准确率分别为 65.0% (76/117)、97.2% (385/396) 和 89.9% (461/513)。标本组织行抗酸染色和 TB-PCR 的 102 例中,查见抗酸杆菌或 TB-PCR 任一项阳性诊断结核的敏感性、特异性和诊断准确率为 63.7% (58/91)、90.9% (10/11) 和 66.7% (68/102)。**结论** EBUS-TBNA 诊断肺门和纵膈肿瘤具有较高的敏感性和特异性,并可联合抗酸染色和 TB-PCR 联合诊断肺门和纵膈淋巴结结核。

【关键词】 支气管内超声引导针吸活检术 肺门纵膈淋巴结 诊断

The Diagnostic Value of Endobronchial Ultrasound-guided Needle Aspiration Biopsy for Lung or Mediastinal Lymph Node Cancer and Tuberculosis WANG Ye, ZHU Hui, YANG Sai, WANG Ke, TIAN Pan-wen, SHI Jing-yu, HAN Qing-bing, LUO Yong-xiao, LUO Feng-min, LI Wei-min[△]. *Department of Respiratory and Critical Care Medicine, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China*

[△] Corresponding author, E-mail: weimi003@yahoo.com

【Abstract】 Objective To determine the value of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) in diagnosing lung or mediastinal lymph node cancer and tuberculosis. **Methods** Clinical and pathological data of 553 patients who underwent EBUS-TBNA from January 2013 to September 2016 in West China Hospital of Sichuan University were reviewed. The sensitivity, specificity and accuracy of EBUS-TBNA for diagnosing lymph node tumor and tuberculosis of hilar and mediastinal lymph nodes were calculated. **Results** The sensitivity, specificity and accuracy of EBUS-TBNA in diagnosing hilar and mediastinal lymph node cancer were 89.2% (263/295), 100% (247/247) and 94.1% (510/542), respectively, compared with 70% (76/117), 97.2% (385/396) and 89.9% (461/513), respectively, for diagnosing tuberculosis identified though granulomatous biopsy. In the 102 cases with acid fast staining and TB-PCR, 63.7% accuracy (58/91), 90.9% (10/11) sensitivity and 66.7% (68/102) specificity were found for any positive findings from acid fast bacilli or TB-DNA. **Conclusion** EBUS-TBNA has high sensitivity and specificity for diagnosing hilar and mediastinal tumor, which can be used in combination with acid fast staining and TB-PCR for diagnosing tuberculosis.

【Key words】 Endobronchial ultrasound-guided needle aspiration biopsy Lung or mediastinal lymph nodes Diagnosis

支气管内超声引导针吸活检术(EBUS-TBNA)是一项非常成熟的内镜操作技术,该技术用于诊断纵膈及肺门淋巴结良恶性疾病具有很高的准确性和安全性,目前在全世界已经广泛开展,是被 NCCN 肺癌临床实践指南推荐用于明确肺癌纵膈淋巴结分

期的标准方法之一^[1]。在纵膈肺门淋巴结常见疾病中,结核病易与肿瘤相混淆。以纵膈及肺门病变为主、而肺内无明显病灶的淋巴结结核患者,很难通过影像学与恶性疾病做出鉴别。研究显示,EBUS-TBNA 对纵膈及肺门良性疾病如结核、结节病等,也具有较高的诊断准确性^[2]。结核和肺结节病的共同病理学特征为非干酪样肉芽肿,仅通过临床症状或病理检查均不易鉴别两种疾病,但部分淋巴结结核患者通过 EBUS-TBNA 能在针吸标本中查见抗

* 国家自然科学基金(No. 81372504)和四川省科技厅项目(No. 2016CZYD0001)资助

[△] 通信作者, E-mail: weimi003@yahoo.com

酸杆菌,甚至结核 DNA 片段,这有助于鉴别肺门/纵隔淋巴结结核与肺结节病。

本研究回顾性分析近年在四川大学华西医院呼吸与危重医学科呼吸内镜中心接受 EBUS-TBNA 检查的患者临床及病理资料,分析该技术对肺门、纵膈肿瘤及淋巴结结核的诊断价值。

1 对象与方法

1.1 研究对象

纳入 2013 年 1 月至 2016 年 9 月在我院呼吸与危重医学科呼吸内镜中心行 EBUS-TBNA 检查并获得病理报告的患者共 553 例。患者平均年龄为 52.6(15~84)岁,其中男性 341 例,女性 212 例。

1.2 EBUS-TBNA 操作过程

患者术前行常规纤维支气管镜检查。准备好超声探头专用水囊并排净水囊及镜体内气体,检查超声设备功能是否完好。仪器材料:采用带有超声图像处理装置为 EU-C2000 的 OLYMPUS 260 主机系统,超声支气管镜型号为 BF-UC260F,穿刺针型号为 NA-201SX-4021,水囊型号为 MAJ-1351。患者在心电监护下予以丙泊酚(1.5~2.5 mg/kg)静脉注射行全身麻醉,将超声支气管镜由气道插管连接管管口进入。超声波探头贴近气道壁到达目标位置后,向水囊中注入适量的水,经超声图像探查纵膈或肺门病变目标,由多普勒探查病变周围血管并确定最佳穿刺点。然后经工作通道送入 EBUS-TBNA 专用活检针,在超声监视下对病变目标进行穿刺,并连接负压空针反复穿刺抽吸。穿刺所得标本进行组织病理学(置于甲醛中保存)、液基细胞学及细胞学涂片(体积分数为 95%乙醇固定)。术中由麻醉师监护患者的心率、血压及脉搏血氧饱和度,同时及时按照需要加用麻醉药物,以利于操作的顺利进行。

1.3 病理诊断及抗酸染色

样本固定于体积分数为 4%甲醛溶液并石蜡包埋。组织样本先行 HE 染色诊断有无肿瘤,必要时行免疫组化协助诊断并根据免疫组化结果进行相关肿瘤分型。抗酸染色采用 Ziehl-Neelsen 法。阅片结果及报告由两位有资质的病理科医师完成。

1.4 组织 DNA 提取及 TB-PCR

采用 AmoyDx FFPE DNA 试剂盒(艾德生物医药科技有限公司,厦门)按照其说明书进行组织 DNA 提取。应用 LightCycler 480 实时 PCR 系统(Roche Diagnostics, Germany),采用结核分枝杆菌

Care TB 诊断试剂盒(PCR-荧光探针法)进行结核分枝杆菌 IS6110 基因实时 PCR。使用 UNG 酶消除污染 DNA 所致的非特异扩增。采用 20 μ L 反应体系,其中预混反应液 17.8 μ L, *Taq* DNA 聚合酶 0.2 μ L, UNG 酶 0.03 μ L,模板 DNA 2 μ L。扩增反应条件为:37 $^{\circ}$ C 5 min, 93 $^{\circ}$ C 1 min 进行预变性,然后进行 40 个循环的扩增(93 $^{\circ}$ C 5 s, 60 $^{\circ}$ C 40 s)。阈值设定以刚好超过正常阴性对照品扩增曲线无规则信噪线最高点且 Ct 值不出现任何数值为准。阴性对照品的 Ct 值应等于 0 或 0,强阳性对照品的 Ct 值应小于 25,临界阳性对照品 Ct 值应小于 35 且应大于强阳性对照品,否则当次检测无效。检测样本 Ct 值为 10 或无数值时报告为阴性;检测结果 Ct 值小于 40 报告为阳性,否则报告为阴性。

1.5 诊断标准

纵膈、肺门淋巴结恶性肿瘤的诊断标准(符合以下条件之一即可确诊):①手术切除标本证实为恶性肿瘤;②EBUS-TBNA 诊断为恶性肿瘤,且临床符合(如:PET-CT 高度怀疑恶性肿瘤、出现转移灶、抗肿瘤治疗后缓解)。

纵膈、肺门淋巴结结核的诊断标准:主要标准:EBUS-TBNA 或其他活检方法组织病理学检查证实为结核肉芽肿性病变和(或)微生物学检查结果阳性;次要标准:①临床表现、化验结果及影像学特征符合;②除外其他肉芽肿性疾病;③抗结核治疗有效。确诊标准:符合主要标准加任何一条或多条次要标准;符合两条以上次要标准。

1.6 统计学方法

敏感性为确诊真阳性病例数/病例确诊阳性总数,特异性为确诊真阴性病例数/病例确诊阴性总数,诊断准确率为确诊真阳性和真阴性病例数/总病例数。

2 结果

2.1 EBUS-TBNA 病理结果

共有 552 例患者进行了病理组织检查,其中 155 例患者行穿刺液液基涂片。有 1 例患者因未获得足够组织,仅采用液基学涂片细胞学检查。最终诊断为肿瘤 295 例(腺癌 74 例,鳞癌 51 例,不能分型的非小细胞癌 45 例,小细胞癌 57 例,其他肿瘤 68 例),247 例确诊为良性病变(结核 117 例,非结核 90 例,不明确是否为结核 40 例)。11 例无法判断其良恶性。

2.2 EBUS-TBNA 对恶性肿瘤的诊断率

因 553 例患者中有 11 位因失访最后未得到最终良恶结果,故共 542 例纳入最终统计。其中 EBUS-TNBA 病理肿瘤或高度疑似肿瘤报告 263 例,最终均诊断为恶性肿瘤。EBUS-TNBA 病理良性报告 279 例,其中 32 例患者用其他活检方法或手术判断为恶性肿瘤,247 例最终诊断排除肿瘤。因

此最终确诊的恶性肿瘤病例 295 例,最终确诊的良性为 247 例。EBUS-TBNA 诊断恶性肿瘤的敏感性为 89.2%(263/295),特异性为 100%(247/247),阳性预测值(PPV)、阴性预测值(NPV)和诊断准确率分别为 100%(263/263)、88.5%(247/279)和 94.1%(510/542)。见表 1。

表 1 EBUS-TBNA 对恶性肿瘤的诊断率

Table 1 Diagnostic accuracy of EBUS-TBNA for malignancy

EBUS-TBNA	Reference standard		Total/ case	Sensibility/ %	Specificity/ %	PPV/ %	NPV/ %	Precision/ %
	Tumor (+)/ case	Nontumor (-)/case						
Tumor (+)	263	0	263	89.2	100	100	88.5	94.1
Nontumor (-)	32	247	279					
Total	295	247	542					

EBUS-TBNA: Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration; PPV: Positive predictive value; NPV: Negative predictive value

2.3 EBUS-TBNA 对结核病的诊断率

按照上述的结核病判定标准,本研究中有 513 例可以判定是否为结核病,40 例患者不能确定是否为结核病排除于统计外。如果以查见结核性肉芽肿性炎/肉芽肿坏死作为 EBUS-TBNA 诊断结核的标准,诊断敏感性、特异性、PPV、NPV 和诊断准确率分别为:65.0%(76/117)、97.2%(385/396)、87.4%(76/87)、90.4%(385/426)和 89.9%(461/513)。

本研究中有 129 例患者通过 EBUS-TBNA 提取标本进行了抗酸染色,排除不能确诊是否结核的 22 例,共 107 例有确定诊断的患者纳入统计。若以

抗酸染色查见阳性杆菌作为结核诊断标准,敏感性、特异性和诊断准确率分别为:41.9%(39/93)、100.0%(14/14)和 49.5%(53/107)。共 114 例行 TB-PCR 检测,排除了 14 例不能确诊是否结核的患者,纳入统计为 100 例,诊断结核的敏感性、特异性和诊断准确率分别为:58.4%(52/89)、90.9%(10/11)和 62.0%(62/100)。

如果以患者标本中查见结核性肉芽肿性炎、抗酸染色或 TB-PCR 任意一项阳性为结核确诊的诊断标准(表 2),在纳入统计的 119 例患者中,其诊断敏感性、特异性和诊断准确率分别为 95.1%(97/102)

表 2 EBUS-TBNA 时纵膈、肺门淋巴结结核的诊断率

Table 2 Diagnostic accuracy of EBUS-TBNA for hilar and mediastinal lymph node tuberculosis

EBUS-TBNA	Reference standard		Total/ case	Sensibility/ %	Specificity/ %	PPV/ %	NPV/ %	Precision/ %
	TB (+)/ case	NTB (-)/ case						
GRA				70.0	97.2	87.4	90.4	89.9
+	76	11	87					
-	41	385	426					
Total	117	396	513					
AFB staining				41.9	100.0	100.0	20.6	49.5
+	39	0	39					
-	54	14	68					
Total	93	14	107					
TB-PCR				58.4	90.9	98.1	21.3	62.0
+	52	1	53					
-	37	10	47					
Total	89	11	100					
GRA or AFB or TB-PCR				95.1	35.3	89.8	54.5	86.6
+	97	11	108					
-	5	6	11					
Total	102	17	119					
AFB or TB-PCR				63.7	90.9	98.3	23.4	66.7
+	58	1	59					
-	33	10	43					
Total	91	11	102					

EBUS-TBNA: Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration; PPV: Positive predictive value; NPV: Negative predictive value. AFB: Acid-fast bacilli; PCR: Polymerase chain reaction; GRA: Granuloma; TB: Tuberculosis; NTB: Non tuberculosis

102)、35.3%(6/17)和 86.6%(103/119)。如以标本中查见抗酸染色或 TB-PCR 任一项阳性为结核确诊的诊断标准,在纳入统计的 102 例患者中,敏感性、特异性和诊断准确率为 63.7%(58/91)、90.9%(10/11)和 66.7%(68/102)。

3 讨论

在纵膈、肺门的恶性病变中,由于肺癌引起的纵膈、肺门淋巴结转移占多数。明确的淋巴结组织病理学诊断和术前淋巴结分期是制定治疗方案和判定预后的重要因素。在相当长一段时间内,纵膈镜检查曾是诊断纵膈病变的金标准。但是纵膈镜检查创伤较大,费用高,而且对于主肺动脉窗及下、后纵膈的病变存在局限性。

EBUS-TBNA 是一种胸部微创诊断技术,在超声探头指引下,能清楚的显示纵膈内血管、淋巴结以及占位性病变的关系,对纵膈及肺门病变有重要的诊断价值。多项研究^[3-6]显示,EBUS-TBNA 对纵膈、肺门淋巴结的良恶性疾病的诊断具有高的敏感性、特异性和准确性。SEHGAL 等^[7]进行的一项荟萃分析共纳入 960 例患者,结果显示,EBUS-TBNA 用于肺癌术前纵膈淋巴结分期,其诊断准确率与纵膈镜相当,但是其并发症发生率较低。因此,近年来,EBUS-TBNA 逐渐取代纵膈镜成为肺癌术前淋巴结分期的金标准。

2009 年 GU 等^[4]系统回顾并分析了 11 项关于 EBUS-TBNA 在肺癌分期中的应用研究,共纳入 1 299 例患者,结果显示 EBUS-TBNA 诊断肿瘤总的敏感性为 93%,特异性为 100%。本研究的结果显示,EBUS-TBNA 诊断纵膈、肺门肿瘤的敏感性为 89.2%(263/295),特异性为 100.0%(247/247),准确率为 94.1%(510/542),与既往研究结果大致相当。

在肺门、纵膈淋巴结良性病变中,以结核病最为常见。我国属于结核病高发地区,发病率仅次于印度。单纯胸腔内淋巴结结核由于其临床表现及影像学缺乏特异性,常规方法诊断较为困难,EBUS-TBNA 则是诊断这类疾病的有效方法。HASSAN 等^[2]研究发现,EBUS-TBNA 在术前疑似肺门、纵膈淋巴结结核患者中的诊断敏感性为 95%,特异性为 100%,阳性预测价值为 100%,阴性预测价值为 80%。NAVANI 等^[8]研究发现,EBUS-TBNA 诊断胸腔内淋巴结结核的敏感性为 94%,其中 84%的患者标本的细胞形态学查见结核性肉芽肿性炎,

47%的患者标本的结核分枝杆菌培养阳性。

本研究中,通过 EBUS-TBNA 的组织标本形态学(查见结核性肉芽肿性炎)诊断结核的敏感性、特异性和准确率分别为 65.0%(76/117)、97.2%(385/396)和 89.9%(461/513)。然而,由于肺结节病与淋巴结结核的病理学极为相似,仅通过临床及病理学难以鉴别两者,因此,有学者报道,可通过检查淋巴结标本的抗酸杆菌和结核 DNA 来鉴别诊断淋巴结结核与肺结节病。在本研究中,我们纳入统计的数据为根据本文设定的肺门及淋巴结结核诊断标准确诊的结核及病理结果显示非结节病的患者,而通过抗酸染色或 TB-PCR 阳性两项指标诊断结核的敏感性、特异性和诊断准确率为 63.7%(58/91)、90.9%(10/11)和 66.7%(68/102)。因此,在 EBUS-TBNA 的肉芽肿样本,建议常规开展抗酸染色和 TB-PCR 检测,以鉴别肺结节病。

因为结核分枝杆菌的培养时间周期较长,为 3~84 d,平均 16 d^[8]。相应地,患者的住院时间及医疗费用会随之而增加。因此,本研究中并没有将 EBUS-TBNA 标本进行结核分枝杆菌培养,而是采取抗酸染色及 TB-PCR 方法进行诊断,将检验周期缩短至 3~5 d,更利于临床推广。目前世界范围内采用 EBUS-TBNA 标本进行 TB-PCR 检测诊断胸腔内结核的研究较少,而且都是小样本的临床研究。

SENTURK 等^[9]研究显示,EBUS-TBNA 标本进行 TB-PCR 诊断胸腔内结核的敏感性为 56.7%,特异性为 100%。EOM 等^[10]进行了一项研究发现,EBUS-TBNA 标本进行 TB-PCR 检测诊断胸腔内结核的敏感性为 56%,特异性为 100%。但是这两项研究都只纳入了几十例患者。本研究通过较大的样本量分析再次证实,TB-PCR 诊断胸腔内淋巴结结核敏感性低,但特异性高。本研究中发现了 1 例 TB-PCR 假阳性。这例患者随访证实为淋巴结转移癌。出现假阳性的原因可能是其淋巴结内有结核分支杆菌持续存在或死菌 DNA 残留^[11],但并无结核病灶的存在。

综上,EBUS-TBNA 诊断肺门和纵膈肿瘤具有较高的敏感性和特异性,对于肺门和纵膈淋巴结结核,EBUS-TBNA 联合抗酸染色和 TB-PCR 具有较高诊断特异性,值得进一步研究和推广。

参 考 文 献

- [1] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-Small Cell Lung Cancer 2016 (v. 4. 2016). [2016-12-23]. <https://>

- www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.
- [2] HASSAN T, MCLAUGHLIN AM, O'CONNELL F, *et al.* EBUS-TBNA performs well in the diagnosis of isolated thoracic tuberculous lymphadenopathy. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 183(1):136-137.
- [3] YE T, HU H, LUO X, *et al.* The role of endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) for qualitative diagnosis of mediastinal and hilar lymphadenopathy: a prospective analysis. *BMC Cancer*, 2011, 11: 100 [2016-11-30]. <http://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2407-11-100>. doi: 10.1186/1471-2407-11-100.
- [4] GU P, ZHAO YZ, JIANG LY, *et al.* Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for staging of lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*, 2009, 45(8):1389-1396.
- [5] ADAMS K, SHAH PL, EDMONDS L, *et al.* Test performance of endobronchial ultrasound and transbronchial needle aspiration biopsy for mediastinal staging in patients with lung cancer: systematic review and meta-analysis. *Thorax*, 2009, 64(9):757-762.
- [6] NAVANI N, LAWRENCE DR, KOLVEKAR S, *et al.* Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration prevents mediastinoscopies in the diagnosis of isolated mediastinal lymphadenopathy: a prospective trial. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 186(3):255-260.
- [7] SEHGAL IS, DHOORIA S, AGGARWAL AN, *et al.* Endosonography versus mediastinoscopy in mediastinal staging of lung cancer: systematic review and meta-analysis. *Ann Thorac Surg*, 2016, 102(5):1747-1755.
- [8] NAVANI N, MOLYNEAUX PL, BREEN RA, *et al.* Utility of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in patients with tuberculous intrathoracic lymphadenopathy: a multicentre study. *Thorax*, 2011, 66(10):889-893.
- [9] SENTURK A, ARGUDER E, HEZER H, *et al.* Rapid diagnosis of mediastinal tuberculosis with polymerase chain reaction evaluation of aspirated material taken by endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration. *J Investig Med*, 2014, 62(6):885-889.
- [10] EOM JS, MOK JH, LEE MK, *et al.* Efficacy of TB-PCR using EBUS-TBNA samples in patients with intrathoracic granulomatous lymphadenopathy. *BMC Pulm Med*, 2015, 15: 166 [2016-12-12]. <http://bmcpulmed.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12890-015-0162-4>. doi: 10.1186/s12890-015-0162-4.
- [11] POPPER HH, WINTER E, HÖFLER G. DNA of *Mycobacterium tuberculosis* in formalin-fixed, paraffin-embedded tissue in tuberculosis and sarcoidosis detected by polymerase chain reaction. *Am J Clin Pathol*, 1994, 101(6):738-741.

(2017-02-23 收稿, 2017-03-13 修回)

编辑 汤洁

本 刊 征 稿 启 事

《四川大学学报(医学版)》(原《华西医科大学学报》)是中文核心期刊,曾荣获全国优秀科技期刊一等奖、首届国家期刊奖提名奖、第二、三届全国期刊奖百种重点期刊、四川省十佳科技期刊称号和第一、二、三、四、五届中国高校精品科技期刊奖,2014 中国国际影响力优秀学术期刊。本刊被美国《医学索引》(INDEX MEDICUS, IM/MEDLINE),《生物学文摘》(BIOLOGICAL ABSTRACTS, BA),《化学文摘》(CHEMICAL ABSTRACTS, CA),荷兰《医学文摘》(EXCERPTA MEDICA, EM),中国科技论文与引文数据库(CSTPCD),中国生物医学文献光盘数据库(CBMdisc),中文生物医学期刊文献数据库(CMCC),中国学术期刊网全文数据库(CNKI),中国学术期刊(光盘版),万方数据-数字化期刊群等数据库收录。

为了更好地开展国内外学术交流,促进医药卫生事业的发展,凡符合编辑部稿件要求(见每卷末期稿约),均可向本刊投稿。凡属于国家自然科学基金及其他省部级以上科研基金资助的来稿,编辑部将适当地给予优先。

本刊在线投稿网址:<http://scdx.cnjournals.com>

地址:四川省成都市人民南路三段17号四川大学学报(医学版)编辑部

邮政编码:610041

电话/传真:(028)85501320

E-mail: scuxbyxb@scu.edu.cn

四川大学学报(医学版)编辑部