

# 胸水LDH同工酶、VEGF及IL在良恶性病变中的临床诊断价值

苗田田<sup>1</sup>, 拉周措毛<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>青海大学临床医学院, 青海 西宁

<sup>2</sup>青海大学附属医院呼吸科, 青海 西宁

收稿日期: 2023年5月28日; 录用日期: 2023年6月23日; 发布日期: 2023年6月30日

## 摘要

胸膜腔是位于肺和胸壁之间的一个潜在的腔隙。在正常情况下脏层胸膜和壁层胸膜表面上有一层很薄的液体, 在呼吸运动时起润滑作用。胸膜腔和其中的液体并非处于静止状态, 在每一次呼吸周期中胸膜腔形状和压力均有很大变化, 使胸腔内液体持续滤出和吸收并处于动态平衡。任何因素使胸膜腔内液体形成过快或吸收过缓, 即产生胸腔积液(pleural effusions, PE), 简称胸水。

## 关键词

胸腔积液, 乳酸脱氢酶, 乳酸脱氢酶同工酶, 白介素6, 白介素8, 血管内皮生长因子

# Clinical Diagnostic Value of Pleural Effusion, LDH Isoenzyme, VEGF and IL in Benign and Malignant Lesions

Tiantian Miao<sup>1</sup>, Zhoucuomao La<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>School of Clinical Medicine, Qinghai University, Xining Qinghai

<sup>2</sup>Department of Respiratory Medicine, Qinghai University Affiliated Hospital, Xining Qinghai

Received: May 28<sup>th</sup>, 2023; accepted: Jun. 23<sup>rd</sup>, 2023; published: Jun. 30<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

The pleural space is a potential space located between the lungs and the chest wall. Under normal  
\*通讯作者。

circumstances, there is a thin layer of fluid on the surface of the visceral pleura and parietal pleura, which lubricates during breathing exercise. The pleural space and the fluid in it are not at rest, and the shape and pressure of the pleural cavity vary greatly from breath cycle to breath, allowing fluid to be continuously filtered and absorbed in the pleural cavity and in dynamic equilibrium. Anything that causes fluid in the pleural space to form too quickly or absorb too slowly produces pleural effusions (PE), referred to as pleural effusions.

## Keywords

Pleural Effusion, Lactate Dehydrogenase, Lactate Dehydrogenase Isoenzyme, Interleukin 6, Interleukin 8, Vascular Endothelial Growth Factor

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 胸腔积液的概述及背景

胸腔积液是呼吸内科的常见疾病。其主要的发病机制有：① 胸膜毛细血管静水压增高；② 胶体渗透压降低；③ 胸膜的通透性增加；④ 壁层胸膜淋巴引流障碍。上述各种原因均可导致胸膜腔内的液体形成过多或吸收障碍[1]。胸腔积液(PE)是一种常见的临床表现，世界上每百万人中约有 3000 人患有胸膜疾病[2]。PE 的主要类型包括结核性胸腔积液(Tuberculous pleural effusion, TPE)，恶性胸腔积液(Malignant pleural effusion, MPE)和肺炎旁积液(Parapneumonic pleural effusion, PPE)；此外，结缔组织疾病(Connective Tissue Disease, CTD)也可引起 PE [3] [4]。约 1/3 的肺结核患者均可出现肺外结核(Extrapulmonary Tuberculosis, EPTB)，大多数肺结核患者可出现 TPE [5]。在全球范围内，MPE 发病率为每百万人 660 例，超过 100 多万人受到影响[6]。据报道有 50 余种记录在案的疾病均可导致 PE 的产生，肺、胸膜和肺外疾病均可产生胸水。PE 的病因分布根据病因的分类标准、研究对象、诊疗手段等不同，存在显著性差异，肺炎和结核是发展中国家 PE 的主要病因[7] [8]，心功能不全、肺炎及恶性肿瘤是引起发达国家 PE 的主要病因。我们常将 PE 分为恶性胸腔积液(Malignant pleural effusion, MPE)和良性胸腔积液(Benign pleural effusion, BPE)。MPE 几乎完全(95%)是由胸膜转移造成的，三分之二(70%~77%)为腺癌，肺癌是最常见的病因，约占 MPE 的三分之一，其次为乳腺癌，淋巴瘤、泌尿生殖系统肿瘤和胃肠道肿瘤占 25%，原发肿瘤病灶不明的 MPE 约有 7%~15%，估计间皮瘤引起 MPE 比例的研究很少。BPE 病因和表现多种多样，在大多数流行病学研究中，BPE 的发生率至少是 MPE 的 2 倍。在 BPE 中，充血性心力衰竭、肝硬化、低蛋白血症等是漏出液常见病因，而渗出液则多见于肺炎、结核、手术后、肺栓塞等[9]。据报道，美国每年诊断恶性胸水的患者接受住院治疗约 12 万人次，住院期间估计花费超过 50 亿美元。出现恶性胸水表明肿瘤已经扩散或已进展至晚期，患者生活质量差，预期寿命也将显著缩短[10] [11]。因此，鉴别胸腔积液的病因，对患者的诊断、治疗及预后均具有重要的指导价值。目前，胸腔积液的病因诊断主要通过询问病史、查体、必要的影像学检查如(超声、胸部影像学等)、实验室检查(胸水常规、生化、肿瘤标记物、脱落细胞学、结核 DNA 等)，必要时可行纤支镜、超声引导或者 CT 引导下穿刺、内外科胸腔镜及开胸胸膜活检等检查[12]。而病理学检查仍是恶性胸水诊断的金标准，有研究报道[13]，胸水脱落细胞检查、胸膜活检、纤支镜检查三者单独诊断的阳性率不足 50%，若三者联合检查其阳性率也仅仅约 70%，虽然上述检查可以提高诊断效能，但这三项均为有创操作，且风险也较高。对于大多数处于终末期、身

体耐受极差的恶性胸水患者来说, 这些有创操作不但使他们遭受的痛苦增加, 而且费用也较昂贵, 因此多数患者不愿配合。此外, 结核性及类肺炎性胸水的诊断金标准依然需要病原学或病理学依据, 但其病原学及病理学检查阳性率非常低。随着多种生化指标及肿瘤标记物的出现, 已有大量的相关研究证实它们在良恶性胸腔积液的鉴别诊断中具有一定的临床价值, 同时因为它们对病人的创伤极小, 因此更容易被病人接受。但是由于单项生物指标在良恶性胸腔积液的鉴别诊断中临床价值较低, 因此积极寻找多个生物指标进行联合检测, 从而提高诊断效能显得尤为重要。

## 2. LDH 及其同工酶、VEGF、白介素水平的概述及意义

1) LDH (乳酸脱氢酶)及其同工酶: 乳酸脱氢酶(LDH)是能催化乳酸脱氢生成丙酮酸的酶, 在人体血清中有 5 种同工酶, LDH 的亚基可以分为两型: 骨骼肌型(M 型)和心肌型(H 型)。M、H 亚基的氨基酸组成有差别, 其免疫抗体无交叉反应。两种亚基以不同比例组成五种四聚体即为一组 LDH 同工酶, 根据电泳时不同的泳动速度, 把速度最快的定名为 LDH1 (H<sub>4</sub>), 其余相应定名为 LDH2 (H<sub>3</sub>M)、LDH3 (H<sub>2</sub>M<sub>2</sub>)、LDH4 (H<sub>1</sub>M<sub>3</sub>)及 LDH5 (M<sub>4</sub>)。LDH 同工酶的分布有明显的组织特异性, 所以可以根据其组织特异性来协助诊断疾病[14]。LDH1 及 LDH2 是血清中最主要的同工酶, 心肌、肾和红细胞中含量最多; 骨骼肌和肝脏中以 LDH4、LDH5 最多; 而肺、脾、胰、甲状腺、肾上腺和淋巴结等组织以 LDH3 最多[15]。LDH 是糖酵解途径中的重要关键酶之一, 同时是恶性肿瘤负荷、生存预后的良好指标, 参与肿瘤的发生发展, 主要体现在细胞外基质中促进肿瘤转移, 改变肿瘤炎症微环境, 诱导肿瘤细胞发生免疫逃逸及耐药[16]。乳酸脱氢酶在癌细胞中发挥作用并不奇怪, 肿瘤条件下人血清及浆膜腔中的 LDH 浓度可以被视为(癌症)细胞代谢活动和狂热葡萄糖摄取的标志物[17]。有研究人员对人体多种肿瘤细胞及组织的 LDH 同工酶谱进行了研究, 发现恶性肿瘤细胞及组织呈 M 亚型酶谱, 即 LDH5 的绝对值增高。结核性胸腔积液患者的 LDH 总活力高于正常人血清 LDH 总活力, 其同工酶 LDH4、LDH5 均高于正常人血清 LDH4、LDH5。癌性胸腔积液患者的 LDH 总活力远高于正常人血清 LDH 总活力。其同工酶以 LDH5 增高为特征, 约占 LDH 总活力的 1/3。除淋巴瘤及小细胞性肺癌外, 这是诊断癌性胸腔积液的一个很好的指标。LDH 同工酶都以 LDH5 增高为特点, 根据这一特点可以有效地进行鉴别诊断。

2) VEGF 是一种血管内皮生长因子包括 VEGF-A-B-C-D-E 和胎盘生长因子。这一家族在积液、肿瘤、缺氧损伤、正常生长与发育方面一直是研究与应用的焦点。VEGF 具有重要的血管生成作用, 在血管内皮细胞的生存、增值、分化有很大影响。VEGF 不仅扩血管作用显著, 还可以增加血管和间皮的通透性。VEGF 是目前发现的最强血管渗透剂, 是组胺血管渗透能力的 50,000 倍[18]。研究表明[19] [20], VEGF 可特异性激活内皮细胞, 参与血管形成的过程, 与肿瘤的发展进程密切相关。

3) 白介素(IL)是分泌的蛋白质, 与特定受体结合并帮助介导白细胞之间的通讯。可以促进各种类型的炎症反应, 在激活诱导的皮肤角质细胞, 粘膜上皮细胞和 T 细胞的死亡中发挥作用[21]。据估计, TPE 患者的一些 IL 的胸膜水平升高, 这促使研究人员探索它们将 TPE 与其他类型的胸腔积液区分开来的潜力[22]。

## 3. 展望

虽然目前胸腔积液的病因诊断仍依靠病理学方法以及胸膜穿刺、胸腔镜活检等, 但考虑其上述检查创伤较大且费用较高, 尤其对于处于终末期、耐受较差的患者使其痛苦增加且不愿意配合检查, 随着多种生化指标及肿瘤标记物的出现, 对于良恶性胸腔积液的鉴别诊断有一定的意义, 且创伤较小, 更容易被大多数病人接受, 所以本研究通过检测胸水中 LDH 及其同工酶、VEGF、白介素水平来比较良恶性 PE 中的差异, 为鉴别诊断及诊疗计划提供循证学依据。

## 参考文献

- [1] 张琪, 薛庆亮. 良恶性胸腔积液诊断的临床进展[J]. 临床肺科杂志, 2017, 22(11): 2101-2105.
- [2] Light, R.W. and Lee, Y.C.G. (2008) Textbook of Pleural Diseases. 2nd Edition, CRC Press, Boca Raton.
- [3] Ip, H., Sivakumar, P., McDermott, E.A., *et al.* (2019) Multidisciplinary Approach to Connective Tissue Disease (CTD) Related Pleural Effusions: A Four-Year Retrospective Evaluation. *BMC Pulmonary Medicine*, **19**, Article No. 161. <https://doi.org/10.1186/s12890-019-0919-2>
- [4] Choi, B.Y., Yoon, M.J., Shin, K., Lee, Y.J. and Song, Y.W. (2015) Characteristics of Pleural Effusions in Systemic Lupus Erythematosus: Differential Diagnosis of Lupus Pleuritis. *Lupus*, **24**, 321-326. <https://doi.org/10.1177/0961203314555171>
- [5] Pang, Y., An, J., Shu, W., *et al.* (2019) Epidemiology of Extrapulmonary Tuberculosis among Inpatients, China, 2008-2017. *Emerging Infectious Diseases*, **25**, 457-464. <https://doi.org/10.3201/eid2503.180572>
- [6] Koegelenberg, C.F.N., Shaw, J.A., Irusen, E.M. and Lee, Y.C.G. (2018) Contemporary Best Practice in the Management of Malignant Pleural Effusion. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*, **12**, Article ID: 1753466618785098. <https://doi.org/10.1177/1753466618785098>
- [7] Afful, B., Murphy, S., Antunes, G. and Dudzevicius, V. (2008) The Characteristics and Causes of Pleural Effusions in Kumasi Ghana—A Prospective Study. *Tropical Doctor*, **38**, 219-220. <https://doi.org/10.1258/td.2007.070275>
- [8] 张立杰, 刘宇红, 高静韬, 陈梓, 李亮. 世界卫生组织 2020 年《整合版结核病指南模块四:耐药结核病治疗》解读[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2021, 44(4): 349-353.
- [9] Antonangelo, L., Faria, C.S. and Sales, R.K. (2019) Tuberculous Pleural Effusion: Diagnosis & Management. *Expert Review of Respiratory Medicine*, **13**, 747-759. <https://doi.org/10.1080/17476348.2019.1637737>
- [10] 陈永. 多项生物指标联合检测对鉴别良恶性胸腔积液的诊断价值[D]: [硕士学位论文]. 南充: 川北医学院, 2020.
- [11] 中国肺癌防治联盟, 中华医学会呼吸病学分会肺癌学组, 中国医师协会呼吸医师分会肺癌工作委员会. 肺癌筛查与管理中国专家共识[J]. 国际呼吸杂志, 2019, 39(21): 1604-1615.
- [12] 张慧. 血清和胸水 CEA, CA125 及胸水 ADA, LDH 检测在胸腔积液中的诊断价值[D]: [硕士学位论文]. 杭州: 浙江大学, 2012.
- [13] 何丽美. 联合检测生物标志物对鉴别良恶性胸腔积液的诊断价值[D]: [硕士学位论文]. 广州: 广州医科大学, 2015.
- [14] 艾春芳. 乳酸脱氢酶同工酶检测初探[J]. 医学信息, 2011, 24(2): 494-495.
- [15] 徐丹, 荣阳, 刘晓华. 胸腔积液乳酸脱氢酶和同工酶的分析与检验学研究[J]. 中国医药指南, 2018, 16(21): 154-155.
- [16] 陈娟娟, 李亚云, 张晓东. 乳酸脱氢酶与白蛋白比值在小细胞肺癌患者预后评估中的价值[J]. 南通大学学报(医学版), 2022, 42(1): 74-77.
- [17] Petrelli, F., Cabiddu, M., Coinu, A., *et al.* (2015) Prognostic Role of Lactate Dehydrogenase in Solid Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis of 76 Studies. *Acta Oncologica*, **54**, 961-970. <https://doi.org/10.3109/0284186X.2015.1043026>
- [18] 朱志真, 石建华, 侯森. 恩度联合顺铂局部治疗非小细胞肺癌合并恶性胸腔积液的疗效及对 VEGF, HIF-1 $\alpha$  的影响[J]. 实用癌症杂志, 2014(7): 855-857.
- [19] 郑伟, 康静波, 温居一, 王静. 重组人血管内皮抑制素联合顺铂对恶性胸腔积液患者 VEGF、EGFR 及肿瘤标志物的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2016, 20(23): 32-35.
- [20] 胡建英, 王雅敏, 陈静, 等. 白细胞介素-18 及血管内皮生长因子检测对结核性和恶性胸腔积液的鉴别诊断[J]. 临床误诊误治, 2009, 2(3): 1-3.
- [21] Zeng, N., Wan, C., Qin, J., Wu, Y., Yang, T., Shen, Y., Wen, F. and Chen, L. (2017) Diagnostic Value of Interleukins for Tuberculous Pleural Effusion: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BMC Pulmonary Medicine*, **17**, Article No. 180. <https://doi.org/10.1186/s12890-017-0530-3>
- [22] Burgler, S., Ouaked, N., Bassin, C., Basinski, T.M., Mantel, P.Y., Siegmund, K., Meyer, N., Akdis, C.A. and Schmidt-Weber, C.B. (2009) Differentiation and Functional Analysis of Human T<sub>H</sub>17 Cells. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **123**, 588-595. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.12.017>