

· 论 著 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.30.001

电子支气管镜智能分光比色技术对中央型肺癌诊断价值探讨*

黄洁丽¹, 周航¹, 王江红^{1,2△}

(1. 重庆市肿瘤研究所/医院/癌症中心内镜治疗中心 400030; 2. 广西医科大学研究生学院, 南宁 530021)

[摘要] **目的** 研究智能分光比色技术(FICE)对中央型肺癌的观察效果,选出最佳波长组合,探讨 FICE 对中央型支气管肺癌的诊断价值。**方法** 2016 年 1—10 月在重庆市肿瘤医院进行支气管镜检查,资料保存完整,有明确病理组织学诊断的患者 146 例纳入研究。分别用白光支气管镜(WLB)及 FICE 观察,FICE 10 组波长组合分别对毛细血管形态进行评分,选出最佳波长组合,分别钳取活检,最终以病理结果作为金标准对比研究。**结果** FICE 10 组波长组合对病灶观察效果差异有统计学意义($P < 0.01$),波长组合 8 [红(R)=540(2)、绿(G)=505(4)、蓝(B)=420(5),波长(nm,增益值)]在观察病灶血管纹理方面优于其他波长组合(Rank%=9.74)。FICE 对病灶性质的判断准确率为 88.4%,结合 WLB 对中央型肺癌的检出率为 96.6%,与单独 WLB 比较,检出率差异有统计学意义($P < 0.01$)。**结论** FICE 波长组合 8 [R=540(2)、G=505(4)、B=420(5),波长(nm,增益值)]对观察中央型肺癌病变组织的黏膜浅表毛细血管形态效果较为理想。

[关键词] 比色法; 肺肿瘤; 支气管镜; 智能分光比色技术; 中央型肺癌**[中图法分类号]** R734.1**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2017)30-4177-04

Diagnostic value of electronic bronchoscopy intelligent spectroscopic colorimetric technique in central type lung carcinoma

Huang Jieli¹, Zhou Hang¹, Wang Jianghong^{1,2△}

(1. Endoscopic Diagnosis and Treatment Center, Chongqing Municipal Tumor Institute / Hospital / Cancer Center, Chongqing 400030, China; 2. College of Postgraduate, Guangxi Medical University, Nanning, Guangxi 530021, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the observation effect of Fuji intelligent chromoendoscopy (FICE) in central type lung cancer, to select the optimal wavelength combination and to explore its diagnostic value for central type bronchogenic lung carcinoma. **Methods** One hundred and forty-six cases of definite histopathological diagnosis by bronchoscopy examination with preserved intact data in the Chongqing Municipal Tumor Hospital from January 2016 to October 2016 were included into this study. The white light bronchoscopy (WLB) and FICE were used to conduct the observation respectively. The capillary morphology was respectively scored by using the 10 wave combinations in FICE. The best wave combination was selected for conducting the forceps biopsy. Finally the pathological results served as the gold standard for conducting the comparative study. **Results** The difference of lesion observation effect among 10 sets of FICE wave combination had statistical significance ($P < 0.01$), the wave combination 8 [R=540 (2), G=505 (4), B=420 (5), wavelegnth(nm gain value)] was superior to that of other wave combinations in observing lesion vascular texture (Rank%=9.74). The coincidence rate of FICE for judging the lesion property was 88.4%. The detection rate of FICE combined with WLB for central type lung cancer was 96.6%, compared with that of single WLB, the detection rate had statistically significant difference ($P < 0.01$). **Conclusion** FICE wave combination 8 [R=540 (2), G=505 (4), B=420 (5), wavelength(nm, gain value)] is most ideal for observing superficial mucosal capillary vascular morphology of central type lung cancer lesion tissue.

[Key words] colorimetry; lung neoplasms; bronchoscopes; Fuji intelligent chromoendoscopy; central type carcinoma of lung

肺癌发病率和病死率在世界各国家和地区都逐年增加^[1]。根据 2015 年中国癌症统计数据,在各种恶性肿瘤中,肺癌的发病率和病死率也都占据首位^[2]。因此,肺癌的早期诊断是提高肺癌患者生存率的首要途径也是研究热点,寻找并通过一些微创或微创的手段,尽早诊断出肺癌,以及正确指导肺癌的分期,将使患者获益更多^[3]。在恶性肿瘤早期均伴有不同程度的血管增生情况,肺癌等实体肿瘤的癌变一般从黏膜上皮层开始,肿瘤发展过程需要滋养血管,表现为病变组织表面血管的延伸、扩张、扭曲或新生等改变。内镜智能分光比色技术(fuji intelligent chromoendoscopy, FICE)主要应用于观察黏膜表面的腺管开口及毛细血管形态,增强黏膜表面血管的可见度, FICE 下肿瘤血管具有某些典型特征如点状、扭曲状血管或突然中断

等^[4]。目前 FICE 已较广泛应用于胃肠镜检查中,但在支气管镜检查方面少有研究。Fujinon EB-470T 电子内镜为每位操作者预存了 10 组不同组合的波长^[5],可以方便地在白光支气管镜(white light bronchoscopy, WLB)和 FICE 之间切换,提高了诊断的效率,而常规的电子支气管镜检查难以观察到 5 级以上的支气管,因此,对于中央型肺癌的诊断具有更重要的意义。笔者观察了 146 例行支气管镜检查的患者,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择重庆市肿瘤医院 2016 年 1—10 月进行支气管镜检查的患者。纳入标准:痰细胞学检查阳性或胸部 CT 提示有肺或支气管病变(包括结节、肿块、气道狭窄等)。排除标准:(1)一般情况差,体质衰弱不能耐受支气管镜检查

* 基金项目:重庆市社会事业与民生保障科技创新专项(cstc2015shmszx10022)。作者简介:黄洁丽(1987—),住院医师,在读硕士,主要从事呼吸、消化内镜下诊疗方面的研究。△ 通信作者, E-mail:752404663@qq.com。

者;(2)精神不正常不能配合检查者;(3)有严重心脏病、心律失常、主动脉瘤及血压高于 160/100 mm Hg 者;(4)有慢性呼吸系统疾病伴严重呼吸功能不全、氧分压低于 50 mm Hg 者;(5)麻醉药物过敏,不能用其他药物代替者;(6)有严重出血倾向及凝血机制障碍者。最终选择资料保存完整且有明确病理组织学诊断的患者 146 例纳入本研究,其中男 121 例,女 25 例,年龄 30~81 岁,平均(58.9±9.7)岁。本研究获得重庆市肿瘤医院伦理委员会批准,所有患者均签署支气管镜检查知情同意书。

1.2 研究设备 所有患者均采用 Fujinon EPX-4450HD 主机,EB-470T 电子支气管镜,主机拥有 10 组波长组合的 FICE 系统(表 1)。

表 1 FICE 10 组预设波长组合

波长组合	波长[nm](增益值)		
	红(R)	绿(G)	蓝(B)
0	525(3)	495(4)	495(3)
1	550(2)	500(4)	470(4)
2	550(2)	500(2)	470(3)
3	525(4)	495(3)	495(1)
4	520(2)	500(2)	405(3)
5	560(4)	500(5)	475(3)
6	580(2)	520(2)	460(3)
7	540(1)	490(5)	420(5)
8	540(2)	505(4)	420(5)
9	550(2)	500(2)	400(3)

1.3 方法

1.3.1 术前准备 所有患者术前检查胸部 CT、心电图、血常规、凝血功能及传染病指标,术前禁食 4 h,禁水 2 h。术前 30 min 肌内注射苯巴比妥钠 0.1 g。

1.3.2 操作步骤 所有患者支气管镜检查均由同 1 名经验丰富的高年资内镜医师进行操作。2%利多卡因咽喉及气道局部麻醉,术中予心电、氧饱和度(SaO₂)监测,经鼻腔进镜后依次检查气管、主支气管、左右支气管树,均先在 WLB 下确定病灶部位,并采集多帧图片,再在 FICE 下确定病灶部位,记录 FICE 下的黏膜和血管异常情况并采集多帧图片。FICE 是否为阳性病灶由检查者和另一名高年资医师共同判断,存在争议的病例不纳入统计。对于 WLB 及 FICE 下可疑病灶分别使用同一型号不同的活检钳靶向取活检。同一部位活检 3~4 块,活检标本以 10%甲醛固定切片行苏木精-伊红(HE)染色,由有经验的病理科医师进行诊断。

1.3.3 结果判定 检查过程中通过面板开关转换 FICE 模式,应用预先设定的 10 组 RGB 波长组合分别观察病灶,并对毛细血管结构图像清晰度进行评分^[6],并将结果进行分析:看不清,1 分;模糊可辨,2 分;较清晰,3 分;非常清晰,4 分。WLB 下黏膜出现增厚、结节、息肉和肿块定义为阳性;FICE 下黏膜表面毛细血管祥生成、点状血管、血管扭曲、增粗、走行紊乱或出现突然中断为阳性。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 22.0 软件进行分析。对 FICE 波长的筛选统计方法采用非参数统计(K 个独立样本检验)。对肺癌的判定,分别计算 WLB 和 FICE 敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值,比较两种方法对中央型肺癌的检出率采

用配对设计 χ^2 检验(McNemar 检验)。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

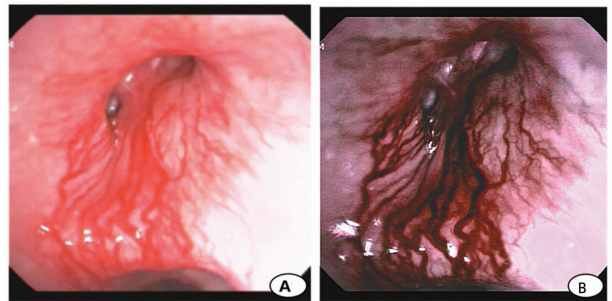
2 结果

2.1 WLB 和 FICE 检查情况 146 例患者分别经过 WLB 和 FICE 检查,并分别进行了活检。检查时间为 20~35 min,时间长短取决于患者的配合程度及活检的难易程度等,少数患者在检查过程中有咳嗽、少量出血、一过性 SaO₂ 下降,经对症处理后好转。

2.2 最佳波长组合的选择 10 组波长对病灶黏膜毛细血管观察清晰度评分,各波长组合对病灶黏膜毛细血管网观察效果差异有统计学意义($P < 0.01$,表 2,图 1、2),波长组合 8 优于其他波长组合(Rank%=9.74)。

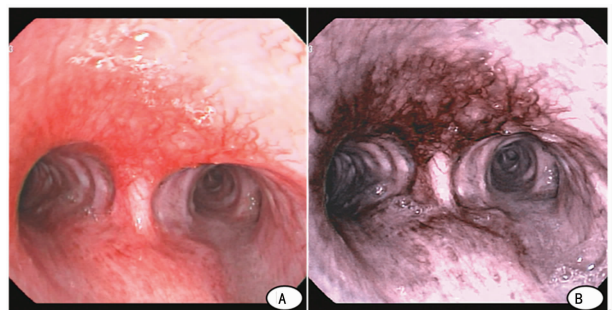
表 2 10 组波长对病灶表面黏膜毛细血管

波长组合	观察清晰度评分(n)			
	1 分	2 分	3 分	4 分
0	4	11	45	86
1	3	6	27	110
2	4	12	32	98
3	5	16	50	75
4	9	41	57	39
5	11	28	70	37
6	13	32	56	45
7	4	28	49	65
8	1	3	19	123
9	2	16	43	85



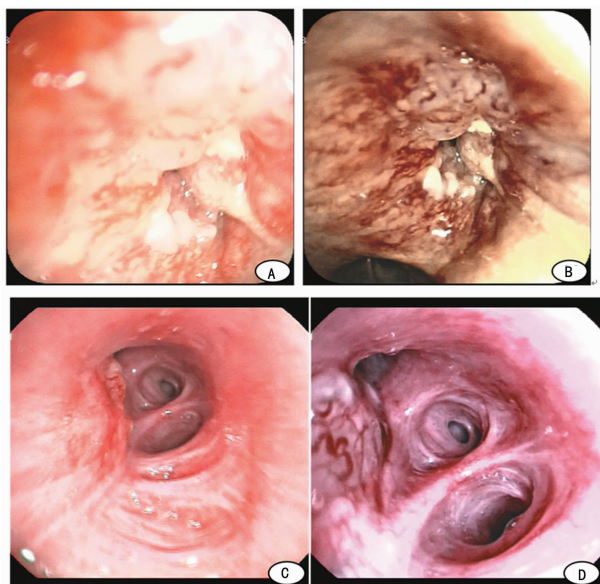
A: WLB; B: FICE 波长组合 8[R=540(2), G=505(4), B=420(5), 波长(nm, 增益值)]

图 1 右肺上叶病变图像对比



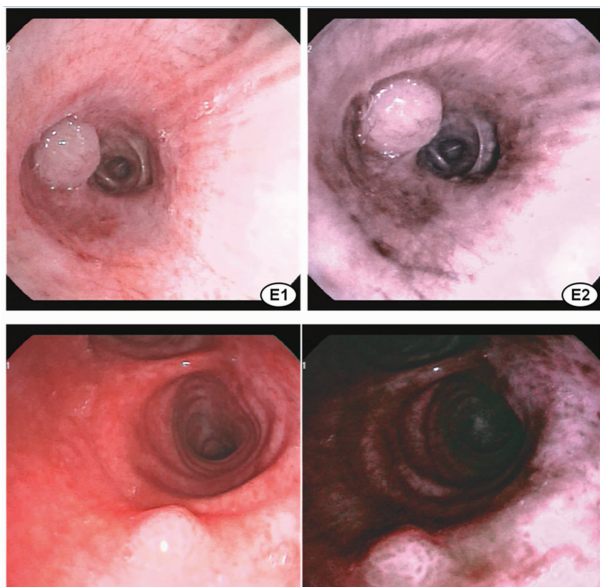
A: WLB; B: FICE 波长组合 8[R=540(2), G=505(4), B=420(5), 波长(nm, 增益值)]

图 2 隆突浅表血管异常图像对比



A、B: 61 岁男性, 右肺上叶开口处新生物, 病理诊断为鳞癌; B: FICE 下病变图像, 病灶显示更清晰, 可见典型的肿瘤血管。C、D: 53 岁男性, 病理诊断小细胞未分化癌; D: FICE 下可见血管增粗, 表现为扭曲的条索、蛇形

图 3 支气管腔内恶性病变 WLB 和 FICE 图像对比



A、B: 36 岁男性, 右肺中叶见一隆起, 病理诊断为平滑肌瘤; B: FICE 下病变图像, 未见明显特征性肿瘤血管。C、D: 73 岁男性, 病理诊断气管黏膜慢性炎症伴间质水肿; D: 为 FICE 下病变图像, 黏膜表面结构细微改变, 未见明显特征性肿瘤血管

图 4 支气管腔内良性病变 WLB 和 FICE 图像对比

2.3 FICE 及 WLB 对病灶性质的判断与病理学相比较 146 例患者中, 最终病理结果判断恶性病例 116 例, 良性病例 30 例。116 例恶性病例中病理学诊断鳞状细胞癌 56 例, 腺癌 18 例, 小细胞未分化癌 35 例, 腺鳞癌 3 例, 病理类型不明的癌 4 例。在 FICE 模式下, 判断阳性病例 115 例, 阴性病例 31 例。FICE 对中央型肺癌诊断的敏感度和特异度分别为 92.2% (107/116) 和 73.3% (22/30); 阳性预测值和阴性预测值分别为 93.0% (107/115) 和 71.0% (22/31); 总体的准确率为 88.4% (129/146)。在 WLB 模式下, 判断阳性病例 108 例, 阴性病例 38 例。WLB 对中央型肺癌诊断的敏感度和特异度分

别为 81.9% (95/116) 和 56.7% (17/30); 阳性预测值和阴性预测值分别为 88.0% (95/108) 和 44.7% (17/38); 总体的准确性为 76.7% (112/146)。两种方法阴性预测值差异有统计学意义 ($P=0.029$)。

2.4 FICE 与 WLB 对中央型肺癌检出率的对比 在 116 例病理结果阳性的患者中, 对 WLB 和 FICE 模式下肿瘤性病变进行比较 (表 3, 图 3、4), 单独 WLB 下检出肺癌 95 例, 检出率 81.9%, 单独 FICE 模式下为 107 例, 检出率 92.2%, 两者检出率比较, 差异有统计学意义 ($P=0.017$), FICE 结合 WLB 检出率为 96.6% (112/116), 与单独 WLB 比较, 两者检出率差异有统计学意义 ($P<0.01$)。

表 3 116 例患者中 WLB 与 FICE 阳性检出率比较 (n)

FICE	WLB		合计
	阳性	阴性	
阳性	90	17	107
阴性	5	4	9
合计	95	21	116

3 讨 论

FICE 目前在临床的应用为: (1) 用于发现扁平病变并观察黏膜小凹分型; (2) 用于观察黏膜及黏膜下血管纹理。FICE 可以显示出支气管黏膜表层清晰的血管图像, 并通过组织照射显示黏膜形态的细微结构。通过光学增强创建更清晰的目标组织图像, 并提高黏膜表面的对比度, 从而减少检查时间, 提高活检阳性率。由于黏膜层的血管中含有大量的血液及血红蛋白, 血液作为媒介传播和扩散光, 血红蛋白有分光吸收特性, 故对光的吸收和反射具有非同步的散射性和波长依赖性。而血红蛋白对可见光的吸收峰主要位于蓝光波段 (415 nm 左右), 在这个波段的蓝光穿透力弱, 对于黏膜表面的表浅血管观察效果非常好。目前使用较广泛的荧光支气管镜多采用波长 442 nm 的单束蓝光照射。本研究对 146 例中央型肺癌患者分别用 10 组波长组合进行观察, 并进行清晰度比较发现: 10 组波长组合在观察中央型肺癌肿瘤表面黏膜毛细血管清晰度差异有统计学意义 ($P<0.01$), 以波长组合 8 [R=540(2)、G=505(4)、B=420(5), 波长 [nm] (增益值)] 优于其他波长组合 (Rank% = 9.74)。随着 FICE 的应用日趋广泛, 内镜医师也在日常诊疗研究过程中发掘出了更多、更有效的波长组合应用于不同部位, 对不同病变进行观察诊断。这些波长组合可由操作者在内镜主机上自行设定, 大大增加了其灵活性和实用性。

FICE 与病理结果相比较时发现, 对中央型肺癌诊断的准确率为 88.4%, 敏感度为 92.2%, 但特异度为 73.3%, 可能与病灶表面坏死组织较多, 清理不完全, 病灶暴露不充分有关。FICE 与 WLB 阴性预测值分别为 71.0% 和 44.7%, 差异有统计学意义 ($P=0.029$), 表明 FICE 对良性病变的判断优于 WLB, 可能与良性病变通常没有明显的血管异常改变相关。基于电子染色内镜在血管观察方面的优势, 电子染色内镜技术可以用于某些良性病变的诊断, 如引起咯血症状的遗传性出血性毛细血管扩张症等^[7]。

此外, 本次研究中单独 WLB 下检出肺癌 95 例, 检出率 81.9%, 单独 FICE 下为 107 例, 检出率 92.2%, 两者检出率差异有统计学意义 ($P<0.05$)。FICE 结合 WLB 检出率为

96.6%,较单独 WLB 检查明显升高,两者检出率差异有统计学意义($P<0.01$),提示 FICE 结合 WLB 检查对气道黏膜病灶进行活检有助于提高肺癌的检出率。目前关于窄带成像支气管镜的研究表明,基于对支气管上皮内血管网细微形态变化的观察,使之成为中央型气道黏膜早期癌症病变的有效检测手段^[8-10]。那么,同样作为电子染色技术,将 FICE 结合 WLB 运用于早期癌症的检出上是否具有更大的价值,将有待进一步研究^[11-12]。但是考虑到 WLB 下阴性表现,仅在 FICE 下存在血管异常表现的病例很少,数据收集有一定困难,因此在本研究设计中并没有以此作为研究重点,有待进一步收集数据分析。

最近有相关研究显示,肿瘤血管特征与肺癌的病理类型存在相关性,点状血管常与肺腺癌相关,曲折和突然中断的血管则多提示肺鳞状细胞癌^[13]。同时笔者在资料收集过程中也注意到肺腺癌在 FICE 下的血管异常表现程度高于肺腺癌,这可能与肺腺癌具有高度浸润和破坏性生长、易于侵犯血管和淋巴管壁,相较于其他肺癌类型更早出现血行及淋巴转移等病理生理特征有关,但其具体机制和相关数据收集分析尚需进一步研究得出结论^[14]。FICE 下血管的特征与病理分型的相关性也是下一步的研究方向。

本研究的局限性在于这是一项新兴技术,相关的研究不多,FICE 模式下支气管肺癌黏膜表层的细微血管结构、形态分期及分类缺乏统一的共识标准,参考了相关文献及专家学者公认公用的阳性标准,在对阳性表现判断方面由两名高年资医师共同判断,存在争议的病例不纳入统计。另外,支气管黏膜急性、慢性炎症,肉芽组织,富含血红蛋白的毛细血管,黏膜损伤等情况,局部 FICE 下观察黏膜表面血管形态易与非典型增生或早期肺癌相混淆,需要仔细观察血管形态的变化情况。尤其在操作的整个过程中,要尽可能小心,气管镜不能损伤支气管黏膜,以避免造成假阳性。

综上所述,FICE 操作简便、图像直观,在应用中体会到,波长组合 8[R=540(2)、G=505(4)、B=420(5),波长(nm,增益值)]对观察病灶血管纹理较为理想,能清晰显示癌性病变浅表毛细血管形态结构,有效指导靶向活检,结合 WLB 能提高肺癌的活检阳性率,值得临床推广应用。而 FICE 技术与现有的支气管镜检查技术,如荧光支气管镜、放大内镜、超声内镜等的联合应用,以及 FICE 下黏膜血管特点与病理类型的相关性等值得进一步研究^[15]。

参考文献

[1] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2): 69-90.

[2] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.

[3] Andolfi M, Vaccarili M, Crisci R, et al. Management of tracheal chondrosarcoma almost completely obstructing the airway: a case report[J]. J Cardiothorac Surg, 2016, 11(1): 101.

[4] Shibuya K, Nakajima T, Fujiwara T, et al. Narrow band imaging with high-resolution bronchovideoscopy: a new approach for visualizing angiogenesis in squamous cell carcinoma of the lung[J]. Lung Cancer, 2010, 69(2): 194-202.

[5] Coriat R, Chryssostalis A, Zeitoun JD, et al. Computed virtual chromoendoscopy system (FICE): A new tool for upper endoscopy? [J]. Gastroenterol Clin Biol, 2008, 32(4): 363-369.

[6] 黄留业, 刘运祥, 吴承荣, 等. FICE 技术在大肠病变腺管开口分型及毛细血管形态观察中的价值[J]. 世界华人消化杂志, 2008, 16(26): 2952-2958.

[7] Weisberg M, Garza E, Tabor M, et al. The use of narrow band imaging in patients with benign disease: hereditary hemorrhagic telangiectasia [J]. J Bronchology Interv Pulmonol, 2011, 18(4): 352-354.

[8] Xiong LQ, Cao FW, Cao XM, et al. Long-Term-Stable Near-Infrared polymer Dots with ultrasmall size and Narrow-Band emission for imaging tumor vasculature in vivo[J]. Bioconjug Chem, 2015, 26(5): 817-821.

[9] Nosaka S, Kurimoto N, Morita K, et al. Endocytoscopy and narrow band imaging for superficial extension of squamous cell carcinoma[J]. Ann Thorac Surg, 2014, 98(3): 1117.

[10] Nakamura Y, Sato M. Diagnostic bronchoscopy[J]. Kyobu Geka, 2014, 67(8): 702-709.

[11] Zhang P, Dong WG, Tang SQ. Comparative research of the electronic endoscopy technology between narrow-band imaging and Fuji intelligent chromo endoscopy[J]. China Med Dev, 2009, 24(11): 55-61.

[12] Bojan Z, Heinrich DB, Branislav P, et al. Narrow band imaging videobronchoscopy improves assessment of lung cancer extension and influences therapeutic strategy[J]. Jpn J Clin Oncol, 2009, 39(10): 657-663.

[13] Zaric B, Perin B, Stojsic V, et al. Relation between vascular patterns visualized by Narrow Band Imaging (NBI) videobronchoscopy and histological type of lung cancer [J]. Med Oncol, 2013, 30(1): 374.

[14] Ishida A, Ishikawa F, Nakamura M, et al. Narrow band imaging applied to pleuroscopy for the assessment of vascular patterns of the pleura[J]. Respiration, 2009, 78(4): 432-439.

[15] Zaric B, Stojsic V, Sarcev T, et al. Advanced bronchoscopic techniques in diagnosis and staging of lung cancer[J]. J Thorac Dis, 2013, 5(Suppl 4): S359-370.