

DOI:10.16781/j.0258-879x.2016.08.0931

经支气管内超声引导针吸活检术敏感性相关影响因素的临床研究

陈长明, 陈 思, 黄海东, 李 强*

第二军医大学长海医院呼吸与危重症医学科, 上海 200433

[摘要] **目的** 通过对经支气管内超声引导针吸活检术(EBUS-TBNA)操作过程中的相关因素进行统计分析, 探寻与其敏感性相关的影响因素, 以促进临床进一步提高 EBUS-TBNA 的操作质量。**方法** 回顾性收集 2015 年 1 月至 12 月于第二军医大学长海医院行 EBUS-TBNA 淋巴结活检的 393 例患者的资料, 采用 χ^2 检验、logistic 回归多因素分析统计方法比较支气管镜操作者的经验、患者属性、手术麻醉方式、穿刺淋巴结的站点、穿刺淋巴结的大小、淋巴结穿刺组数及单个淋巴结穿刺针数不同时 EBUS-TBNA 阳性率的差异, 分析影响 EBUS-TBNA 敏感性的相关因素。**结果** 操作支气管镜不同年限的操作者之间、门诊与住院患者之间、局麻与无痛静脉麻醉患者之间、穿刺不同站点的淋巴结之间、单个淋巴结不同的穿刺针数之间以及穿刺不同组数淋巴结的患者之间 EBUS-TBNA 的阳性率差异均无统计学意义。超声界面下不同最大径的淋巴结之间, EBUS-TBNA 的阳性率差异有统计学意义($P < 0.0001$); 其中最大径 ≤ 1 cm 组的 EBUS-TBNA 阳性率低于最大径 > 2 cm 组的 EBUS-TBNA 阳性率($P < 0.0001$)。淋巴结大小与 EBUS-TBNA 的阳性率呈正相关(回归系数为 1.027, $P < 0.001$)。**结论** 所有呼吸科医生经过培训掌握操作要领后, 均可实施 EBUS-TBNA 操作, 而并非只有专职的介入肺脏病医生才能获得满意的结果。临床工作中, 穿刺 > 2 cm 的淋巴结有助于提高 EBUS-TBNA 的敏感性。淋巴结穿刺的组数、单个淋巴结的穿刺针数、穿刺淋巴结的站点、麻醉方式以及患者是在门诊还是住院操作与 EBUS-TBNA 的阳性率均无明显相关性。

[关键词] 超声检查; 针吸活组织检查; 敏感性; 影响因素

[中图分类号] R 446.81 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2016)08-0931-05

Factors influencing sensitivity of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration

CHEN Chang-ming, CHEN Si, HUANG Hai-dong, LI Qiang*

Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

[Abstract] **Objective** To explore the factors that are closely related to the sensitivity of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) by analyzing the procedure-related factors, hoping to improve the operation of EBUS-TBNA. **Methods** A retrospective analysis was performed on all the 393 cases that had received EBUS-TBNA from Jan, 2015 to Dec, 2015 in Changhai Hospital, Second Military Medical University. Positive rates under different conditions such as working experiences of bronchoscopy operators, the types of patients, the types of anesthesia, the positions and sizes of biopsied lymph node, the numbers of biopsied lymph node groups, and the puncture times of each single lymph node were investigated. Logistic regression models and χ^2 -test were used to identify factors associated with the sensitivity of EBUS-TBNA. **Results** Our findings showed that the positive rates of EBUS-TBNA were not related to the different working periods as a bronchoscopy operators, types of patients (outpatient or hospitalization), types of anesthesia (local anesthesia or additional intravenous sedation to a local anesthetic), different positions of biopsied lymph node, the puncture times of each single lymph node or the numbers of different groups of lymph node chosen for biopsy. The maximum diameters of punctured lymph nodes under ultrasound interface were found related to the diagnosis rate of EBUS-TBNA ($P < 0.0001$). Among them, the positive rate of lymph node biopsy was significantly lower in those with the maximum diameter ≤ 1.0 cm than those with the maximum diameter > 2.0 cm ($P < 0.0001$). The result showed that the positive rate of EBUS-TBNA was positively correlated with the size of biopsied lymph node, with a regression coefficient of 1.027 ($P < 0.001$). **Conclusion** Respiratory physicians can achieve satisfactory performance in EBUS-TBNA operation after formal training and extensive practice. In order to increase the positive rate and to improve the sensitivity of EBUS-TBNA, maximum diameter > 2.0 cm lymph nodes should be chosen when possible.

[收稿日期] 2016-02-15 **[接受日期]** 2016-04-08

[作者简介] 陈长明, 硕士生. E-mail: apple78710@163.com

* 通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-31161311, E-mail: liqressh@hotmail.com

The numbers of biopsied lymph node groups, the puncture times of each single lymph node, the positions of biopsied lymph node, the type of anesthesia or the types of patients are not related to the positive rate of EBUS-TBNA.

[Key words] ultrasonography; needle biopsy; sensitivity; influencing factors

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2016, 37(8): 931-935]

经支气管内超声引导针吸活检术 (endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration, EBUS-TBNA) 是一种在支气管内超声引导下对纵隔和肺部淋巴结进行穿刺活检的微创检查方法。因其具备实时的超声引导^[1], 所以操作安全, 备受临床医生的青睐。目前国内外关于 EBUS-TBNA 的敏感性、特异性, 以及其与传统经支气管针吸活检术 (conventional TBNA, cTBNA) 对比研究的报道相对较多, 但关于 EBUS-TBNA 敏感性相关影响因素的研究报道较少。本研究拟通过回顾性统计分析, 发现与 EBUS-TBNA 敏感性相关的潜在影响因素, 从而促进临床进一步提高 EBUS-TBNA 的操作质量。

1 资料和方法

1.1 一般资料 收集第二军医大学长海医院呼吸内镜诊疗中心 2015 年 1 月至 12 月所有行 EBUS-TBNA 淋巴结活检的病例资料, 共 393 例。排除标准: (1) 仅行 EBUS 检查, 未行 cTBNA 穿刺者; (2) 仅行 cTBNA 穿刺, 未行 EBUS 检查者; (3) 虽行 EBUS-TBNA 操作, 但穿刺部位非淋巴结者。

1.2 操作设备 凸面超声支气管镜 (XBF-UC260F-OL8, 日本 Olympus 公司; EB-530US, 日本富士公司), EBUS-TBNA 专用穿刺针 (NA0201SX-4022, 日本 Olympus 公司)。

1.3 分析内容 根据临床 EBUS-TBNA 的操作过程, 收集如下资料: (1) 操作者的经验, 依据操作者操作支气管镜的年限将病例分为 ≤5 年、6~10 年、11~20 年和 >20 年组。(2) 患者属性, 门诊患者还是

住院患者。(3) 麻醉方式, 采用局麻还是无痛静脉麻醉。局麻采用 2% 利多卡因 5 mL 雾化吸入, 并通过支气管镜活检孔道于声带、气管下段近隆突、左右主支气管内各滴注利多卡因 2 mL; 无痛静脉麻醉是在局麻基础上, 联合静脉使用镇静、镇痛药物, 如右美托咪定、芬太尼、咪达唑仑。(4) 淋巴结的站点, 按照国际肺癌研究协会 (IASLC) 阐述的淋巴结分区执行^[2]。本研究中 EBUS-TBNA 穿刺的淋巴结站点包括 2R、4R、4L、7、10R、10L、11R、11L 和 12R。(5) 淋巴结大小, 根据超声界面下淋巴结最大径分为 ≤1 cm、>1 cm 且 ≤2 cm、>2 cm 且 ≤3 cm 和 >3 cm 组。(6) 淋巴结穿刺组数, 按穿刺组数将病例分为穿刺 1 组、穿刺 2 组、穿刺 3 组和穿刺 ≥4 组。(7) 单个淋巴结穿刺针数, 即穿刺 1 针、穿刺 2 针、穿刺 3 针、穿刺 4 针、穿刺 5 针和穿刺 6 针组。按上述资料分组后, 比较各组 EBUS-TBNA 的阳性率。

1.4 统计学处理 采用 SAS 9.3 软件进行统计分析。两组率的比较采用四格表 χ^2 检验。多组率的比较采用行 × 列表 χ^2 检验, 其中组间两两比较采用 χ^2 分割法。EBUS-TBNA 相关因素采用多因素 logistic 回归分析, 变量筛选采取向前条件法, 变量纳入标准为 0.05, 剔除标准为 0.10。检验水准 (α) 为 0.05。

2 结果

2.1 操作者的经验 结果 (表 1) 显示, ≤5、6~10、11~20 和 >20 年限支气管镜操作者组间 EBUS-TBNA 阳性率差异无统计学意义。

2.2 患者属性 门诊患者与住院患者组间 EBUS-TBNA 阳性率的差异无统计学意义 (表 2)。

表 1 不同年限支气管镜操作者组间 EBUS-TBNA 阳性率比较

Tab 1 Comparison of EBUS-TBNA positive rates between bronchoscopy operators with different working experiences

Group	Positive <i>n</i>	Negative <i>n</i>	Total <i>N</i>	Positive rate	χ^2 value	<i>P</i> value
≤5 years	7	4	11	0.636 364	1.886 3	0.596 3
6-10 years	23	5	28	0.821 429		
11-20 years	149	46	195	0.764 103		
>20 years	117	42	159	0.735 849		
Total	296	97	393	0.753 181		

EBUS-TBNA: Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration

表2 门诊患者与住院患者组间 EBUS-TBNA 阳性率比较

Tab 2 Comparison of EBUS-TBNA positive rates between outpatients and hospitalized patients

Group	Positive <i>n</i>	Negative <i>n</i>	Total <i>N</i>	Positive rate	χ^2 value	<i>P</i> value
Outpatients	210	71	281	0.747 331	0.181 5	0.670 1
Hospitalized patients	86	26	112	0.767 857		
Total	296	97	393	0.753 181		

EBUS-TBNA: Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration

2.3 麻醉方式 局麻患者与无痛静脉麻醉患者组间 EBUS-TBNA 阳性率差异无统计学意义(表3)。

2.4 淋巴结的站点 393例患者穿刺的淋巴结站点包括2R、4R、4L、7、10R、10L、11R、11L、12R,其中2R、12R两组例数分别为3例、7例,样本量少,致使统计结果偏差较大,故剔除后行统计学分析。结果(表4)发现,各淋巴结站点组间 EBUS-TBNA 阳性率差异均无统计学意义。

2.5 淋巴结的大小 超声界面下淋巴结最大径 ≤ 1 cm、 >1 cm 且 ≤ 2 cm、 >2 cm 且 ≤ 3 cm 和 >3 cm 组组间 EBUS-TBNA 阳性率差异有统计学意义($P < 0.000 1$,表5)。采用 χ^2 分割法进行组间两两比较,结果显示 ≤ 1 cm 组的 EBUS-TBNA 阳性率均低于

其他3组($P < 0.000 1$); >1 cm 且 ≤ 2 cm 组的阳性率低于 >2 cm 且 ≤ 3 cm 组($P = 0.006 9$)和 >3 cm 组($P = 0.000 2$);而 >2 cm 且 ≤ 3 cm 组和 >3 cm 组的阳性率差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.6 淋巴结的穿刺组数 淋巴结穿刺1组、2组、3组和 ≥ 4 组患者组间 EBUS-TBNA 阳性率差异有统计学意义(表6)。采用 χ^2 分割法进行组间两两比较,结果显示穿刺2组患者 EBUS-TBNA 的阳性率高于穿刺1组($P = 0.021 5$),其他各组间差异均无统计学意义。

2.7 单个淋巴结的穿刺针数 单个淋巴结穿刺1针、2针、3针、4针、5针和6针患者组间 EBUS-TBNA 阳性率差异无统计学意义(表7)。

表3 局麻患者与无痛静脉麻醉患者的阳性率比较

Tab 3 Comparison of EBUS-TBNA positive rates between local anesthesia and painless anesthesia patients

Group	Positive <i>n</i>	Negative <i>n</i>	Total <i>N</i>	Positive rate	χ^2 value	<i>P</i> value
Local anesthesia	35	14	49	0.714 286	0.455 6	0.499 7
Painless anesthesia	261	83	344	0.758 721		
Total	296	97	393	0.753 181		

EBUS-TBNA: Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration

表4 不同淋巴结穿刺站点组间 EBUS-TBNA 阳性率比较

Tab 4 Comparison of EBUS-TBNA positive rates between lymph node biopsy of different positions

Group	Positive <i>n</i>	Negative <i>n</i>	Total <i>N</i>	Positive rate	χ^2 value	<i>P</i> value
4R	164	48	212	0.773 585	11.814 3	0.066 2
4L	44	14	58	0.758 621		
7	131	47	178	0.735 955		
10R	15	6	21	0.714 286		
10L	8	3	11	0.727 273		
11R	51	29	80	0.637 500		
11L	41	28	69	0.594 203		
Total	454	175	629	0.721 780		

EBUS-TBNA: Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration

表5 穿刺超声界面下不同最大径淋巴结组间 EBUS-TBNA 阳性率比较

Tab 5 Comparison of EBUS-TBNA positive rates between lymph node biopsy with different maximum diameters under ultrasound interface

Group	Positive <i>n</i>	Negative <i>n</i>	Total <i>N</i>	Positive rate	χ^2 value	<i>P</i> value
≤ 1 cm	32	50	82	0.390 244	70.230 9	$<0.000 1$
>1 cm and ≤ 2 cm	221	87	308	0.717 532		
>2 cm and ≤ 3 cm	140	29	169	0.828 402		
>3 cm	56	3	59	0.949 153		
Total	449	169	618	0.726 537		

EBUS-TBNA: Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration

表6 不同淋巴结穿刺组数患者EBUS-TBNA阳性率比较

Tab 6 Comparison of EBUS-TBNA positive rates between patients receiving different groups of lymph node biopsy

Group	Positive n	Negative n	Total N	Positive rate	χ^2 value	P value
1 group	156	69	225	0.693 333	11.989 5	0.007 4
2 groups	90	16	106	0.849 057		
3 groups	34	9	43	0.790 698		
≥4 groups	17	2	19	0.894 736		
Total	297	96	393	0.755 725		

EBUS-TBNA: Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration

表7 单个淋巴结不同穿刺针数患者EBUS-TBNA阳性率比较

Tab 7 Comparison of EBUS-TBNA positive rates of patients receiving single lymph node biopsy using different puncture needles

Group	Positive n	Negative n	Total N	Positive rate	χ^2 value	P value
1 needle	10	1	11	0.909 091	9.253 9	0.099 4
2 needles	65	39	104	0.625 000		
3 needles	112	37	149	0.751 678		
4 needles	33	8	41	0.804 878		
5 needles	9	4	13	0.692 308		
6 needles	5	1	6	0.833 333		
Total	234	90	324	0.722 222		

The puncture times of single lymph node were not recorded clearly in a proportion of patients and these data were not included. EBUS-TBNA: Endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration

2.8 EBUS-TBNA 敏感性相关影响因素 logistic 回归分析 对操作者的经验、患者属性、麻醉方式、淋巴结大小和淋巴结穿刺组数行多因素 logistic 回归分析,结果显示在上述5个因素中,仅有淋巴结大小与EBUS-TBNA阳性率呈正相关(回归系数为1.027, $P < 0.001$)。因为淋巴结站点和单个淋巴结穿刺针数这2个因素与患者之间不是一对一的关系(比如同一患者穿刺两个淋巴结,一个淋巴结穿刺2针,而另一个淋巴结穿刺3针),所以未列入多因素分析。

3 讨论

EBUS-TBNA 是由 Krasnik 等^[3]在2003年报道的一种可在实时超声引导下,对纵隔和肺部淋巴结进行精确穿刺并获取病理标本活检的微创检查方法。该项检查技术可用于肺癌的淋巴结分期、肺内肿瘤的EBUS-TBNA、不明原因的肺门及纵隔淋巴结肿大EBUS-TBNA以及纵隔肿瘤的诊断,尤其是肺癌的淋巴结分期,对治疗方案的确定至关重要^[4]。EBUS-TBNA虽不能完全取代外科纵隔镜检查^[5],但其创伤小、操作简便安全、费用低、患者耐受性好,现已成为临床上用于肺癌诊断和分期的非常重要的微创检查技术。有meta分析显示EBUS-TBNA的敏感性为88%^[6],且存在进一步提高的空间。因此,本研究通过对EBUS-TBNA操作过程的敏感性

相关因素进行探寻并分析,旨在促进临床进一步提高EBUS-TBNA的操作质量。

本研究中回顾性收集了393例行EBUS-TBNA穿刺淋巴结的病例,其中病理结果阳性者296例(病理检查发现肿瘤细胞或肉芽肿性病变以及液基脱落细胞学检查发现肿瘤细胞均评价为阳性),阴性97例,阳性率为75.3%(296/393)。根据本研究结果,结合临床分析后得出如下结论:(1)操作者操作常规支气管镜的经验对EBUS-TBNA的阳性率无明显影响。所以呼吸科医生经过培训掌握操作要领后,均可实施EBUS-TBNA,而并非只有由专职的介入肺脏病医生操作才能获得满意的结果。(2)超声界面下最大径≤1cm的淋巴结,EBUS-TBNA阳性率明显偏低;而最大径>2cm的淋巴结,阳性率较高。所以,当患者有多个淋巴结肿大时,应尽可能选择穿刺较大的淋巴结。(3)穿刺淋巴结的组数和单个淋巴结的穿刺针数对EBUS-TBNA的阳性率无明显影响。Lee等^[7]研究也表明单个淋巴结穿刺2针即可,并不需要穿刺更多的针数。临床上很多操作者可能因为担心取不到较好的病理标本,而选择穿刺较多的组数或单个淋巴结穿刺较多的针数,但本研究及前述Lee等^[7]的研究结果均提示,诊断性EBUS-TBNA无需穿刺过多的组数,单个淋巴结无需穿刺过多的针数。这样既能缩短EBUS-TBNA

的操作时间,增加患者的耐受性,又能降低出血的风险,增加操作的安全性。(4)无论选择穿刺哪个站点的淋巴结,对EBUS-TBNA的阳性率无明显影响。临床上操作者习惯于穿刺4R、7组淋巴结,本研究结果提示穿刺哪个站点的淋巴结均可行。(5)局麻和无痛静脉麻醉对EBUS-TBNA的阳性率无明显影响。因此,对于确实需要行EBUS-TBNA检查的患者,如果无痛静脉麻醉风险较大,可考虑在局麻下操作。(6)患者无论是在门诊还是住院操作,对EBUS-TBNA的阳性率无明显影响。因此,患者无需住院即可完成操作,这样可降低医疗费用。从卫生经济学角度看,这在一定程度上也节约了医疗资源。

本研究还存在不足之处:(1)操作者因多种原因多选择穿刺4R、4L、7、10R、10L、11R和11L的淋巴结,导致1、2R、2L、12R和12L淋巴结被穿刺的病例很少。(2)部分电子记录不够详细,比如有些穿刺了多组淋巴结的病例只记录为共穿刺几针,导致无法判断各组淋巴结具体穿刺的针数,在一定程度上影响了资料的收集,可能影响研究结果的可靠性。(3)本研究收集的是长海医院呼吸内镜诊疗中心的数据资料,未考虑其他单位的数据资料,因此结论可能存在偏倚,而且“case-series study”研究本身固有一定的局限性,所以本研究仅为一次探索性研究。

综上所述,所有呼吸科医生经过培训掌握操作要领后,均可实施EBUS-TBNA操作,而并非只有专职的介入肺脏病医生操作才能获得满意的结果。临床工作中,选择穿刺较大的淋巴结(超声界面下最大径 >2 cm)有助于提高EBUS-TBNA的敏感性。而穿刺淋巴结的组数、单个淋巴结的穿刺针数、穿刺淋巴结的站点、麻醉方式以及患者是在门诊还是住院操作与EBUS-TBNA的阳性率均无明显相关性。尽管有文献报道病理学的快速床旁评估(ROSE)对于提高EBUS-TBNA的敏感性有非常重要的价值^[8],但目前国内开展ROSE评估的医疗单位并不多。所以,本研究对于临床进一步提高EBUS-TBNA操作的敏感性仍具有一定的参考价值。

[参考文献]

- [1] MEDFORD A R, BENNETT J A, FREE C M, AGRAWAL S. Endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration[J]. *Postgrad Med J*, 2010, 86: 106-115.
- [2] RUSCH V W, ASAMURA H, WATANABE H, GIROUX D J, RAMI-PORTA R, GOLDSTRAW P. The IASLC lung cancer staging project: a proposal for a new international lymph node map in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2009, 4: 568-577.
- [3] KRASNIK M, VILMANN P, LARSEN S S, JACOBSEN G K. Preliminary experience with a new method of endoscopic transbronchial real time ultrasound guided biopsy for diagnosis of mediastinal and hilar lesions[J]. *Thorax*, 2003, 58: 1083-1086.
- [4] YASUFUKU K, NAKAJIMA T, FUJIWARA T, CHIYO M, LYODA A, YOSHIDA S, et al. Role of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in the management of lung cancer[J]. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*, 2008, 56: 268-276.
- [5] MEDFORD A R, BENNETT J A, FREE C M, AGRAWAL S. Mediastinal staging procedures in lung cancer: EBUS, TBNA and mediastinoscopy[J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2009, 15: 334-342.
- [6] ADAMS K, SHAH P L, EDMONDS L, LIM E. Test performance of endobronchial ultrasound and transbronchial needle aspiration biopsy for mediastinal staging in patients with lung cancer: systematic review and meta-analysis[J]. *Thorax*, 2009, 64: 757-762.
- [7] LEE H S, LEE G K, LEE H-S, KIM M S, LEE J M, KIM H Y, et al. Real-time endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in mediastinal staging of non-small cell lung cancer: how many aspirations per target lymph node station? [J]. *Chest*, 2008, 134: 368-374.
- [8] CARDOSO A V, NEVES I, MAGALHAES A, SUCENA M, BARROCA H, FERNANDES G. The value of rapid on-site evaluation during EBUS-TBNA [J]. *Rev Port Pneumol*, 2015, 21: 253-258.

[本文编辑] 杨亚红,曾奇峰