

胸水腺苷脱氨酶、胸水和血清中 γ -干扰素比值联合检测对结核性胸腔积液的诊断价值*

万 方¹, 罗 浩¹, 杨 雪¹, 唐 静², 杜 娟², 程义局^{2**}

(1. 贵州医科大学附院 呼吸与危重症医学科, 贵州 贵阳 550004; 2. 贵州医科大学附院 呼吸内科, 贵州 贵阳 550004)

[摘 要] **目的:** 探讨胸水腺苷脱氨酶(ADA)水平、胸水和血清中的 γ -干扰素(IFN- γ)比值单独或联合检测时对结核性胸腔积液的诊断价值。**方法:** 84 例胸腔积液患者, 确诊结核性胸腔积液患者 42 例、恶性胸腔积液患者 42 例; 采用 ELISA 法测定两组患者胸水及血清 IFN- γ 水平, 并计算胸水 IFN- γ 与血清 IFN- γ 比值, 同时收集患者胸水 ADA 检测结果, 比较胸水 ADA、胸水 IFN- γ 与血清 IFN- γ 比值单独及联合检测诊断结核性胸腔积液的特异度、敏感度。**结果:** 结核性胸腔积液组患者的胸水 ADA、胸水 IFN- γ 、血清 IFN- γ 及胸水 IFN- γ 与血清 IFN- γ 比值均高于恶性胸腔积液组($P < 0.01$), 胸水 ADA 或胸水 IFN- γ 与血清 IFN- γ 比值单独检测时对结核性胸腔积液的诊断有较高的特异度及较低的敏感度, 两者联合检测时对结核性胸腔积液诊断的敏感度和特异度均有所提高。**结论:** 胸水 ADA 水平、胸水 IFN- γ 与血清 IFN- γ 比值联合检测对结核性胸腔积液有较高的诊断价值。

[关键词] 胸腔积液; 结核; 腺苷脱氨酶; γ -干扰素; 诊断

[中图分类号] R521 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1000-2707(2019)01-0068-04

DOI:10.19367/j.cnki.1000-2707.2019.01.013

Diagnostic Value of Combined Detection of Pleural Fluid Adenosine Deaminase and the Ratio of Pleural Fluid IFN- γ to Serum IFN- γ on Tuberculous Pleural Effusion

WAN Fang¹, LUO Hao¹, YANG Xue¹, TANG Jing², DU Juan², CHENG Yiju²

(1. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, the Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou, China; 2. Department of Respiratory Medicine, Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate independent or combined diagnostic value on of hydrothoracic ADA, the ratio of pleural fluid IFN- γ to serum IFN- γ in the tuberculous pleural effusion. **Methods:** 84 patients with pleural effusion, 42 cases diagnosed as tuberculous pleural effusion and 42 cases of malignant pleural effusion. An enzyme linked immunosorption assay (ELISA) was used to determine the levels of IFN- γ in pleural effusion and serum IFN- γ in both groups of patients, which then calculated the ratio of hydrothoracic IFN- γ and serum IFN- γ . The results of ADA detection in pleural effusion were obtained by collecting the medical records of inpatients. When hydrothoracic ADA and the ratio of pleural fluid IFN- γ to serum IFN- γ were used independently and combined, the specificity and sensitivity were diagnosed for tuberculous pleural effusion. **Results:** The level of hydrothoracic ADA, and the ratio of pleural fluid IFN- γ to serum IFN- γ in the tuberculous pleural effusion group were significantly higher than those in malignant pleural effusion group ($P < 0.01$). Hydrothoracic ADA, and the ratio of pleural effusion IFN- γ to serum IFN- γ independent diagnosis showed relatively higher specificity but relatively lower sensitivity; while the combined method showed improved specificity and sensitivity.

*[基金项目] 2017 年重大公共卫生专项基金资助项目[黔财社(2017)20 号]
** 通信作者 E-mail: chengchengyiju@126.com
网络出版时间: 2019-01-18 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/52.1164.R.20190118.1118.013.html>

Conclusion: The levels of the hydrothoracic ADA, the ratio of hydrothoracic IFN- γ to serum IFN- γ in tuberculous pleural effusion can improve the diagnostic value of tuberculous pleural effusion.

[**Key words**] pleural effusion; tuberculosis; adenosine deaminase; interferon-gama; diagnosis

结核性胸膜炎是结核分枝杆菌及其代谢产物进入处于高敏状态的胸膜腔引起的胸膜炎症。机体在高度敏感状态下,结核分枝杆菌及其代谢产物进入胸腔时,就会迅速引起胸膜的炎症反应,这种情况发生于结核分枝杆菌原发感染后或结核病恶化及复发阶段。目前对结核性胸膜炎的确诊仍较困难,尤其是细菌学诊断胸腔积液培养结核分枝杆菌需时较长、且敏感度较低,而病理学诊断对胸膜组织病理活检创伤较大、技术要求高^[1],目前腺苷脱氨酶(adenosine deaminase, ADA)在临床中用于结核性胸腔积液的诊断最为广泛。随着对结核性胸腔积液发病机制的深入研究,以 γ -干扰素(interferon-gama, IFN- γ)为基础的细胞免疫学诊断近年来成为研究的热点^[2-3],但对于胸水 ADA 联合胸水与血清 IFN- γ 比值检测诊断结核性胸腔积液的敏感性和特异性尚未见报道,本文通过以上两种指标联合检测,探讨其在结核性胸腔积液中的诊断价值。

1 对象与方法

1.1 对象

收集 2017 年 5 ~ 12 月呼吸内科、心血管内科、胸外科、感染科、肾病风湿免疫科住院的胸腔积液患者 106 例,排除其中诊断不明确的胸腔积液 9 例、类肺炎性胸腔积液 2 例、心力衰竭及肾功能衰竭导致的胸腔积液 7 例、脓胸 4 例,将剩余的 84 例患者分为结核性胸腔积液组及恶性胸腔积液组。结核性胸腔积液组共 42 例,男 25 例、女 17 例,年龄 20 ~ 77 岁、中位年龄 35 岁,单纯性的结核性胸腔积液 37 例、同时合并浸润性肺结核 5 例,所有患者符合中华医学会结核病学分会《结核病临床诊疗指南》^[4]。恶性胸腔积液组共 42 例,男 31 例、女 12 例,年龄 43 ~ 89 岁、中位年龄 55 岁,肺癌并

胸膜腔转移 36 例、卵巢癌并胸膜腔转移 2 例、乳腺癌并胸膜腔转移 1 例及消化道肿瘤并胸膜腔转移 3 例。以上病例均经胸部 CT、胸腔积液脱落细胞学检查、纤维支气管镜刷片或活检、经皮肺穿刺活检病理证实,所有患者均签署知情同意书。

1.2 方法

收集患者住院病历获得 ADA 检测结果。所有患者在未接受治疗前常规方法行胸腔穿刺术抽取新鲜胸腔积液 5 mL、采集患者肝素抗凝静脉血 5 mL,抽出后分别立即冰浴,4 000 r/min,离心 10 min,取上清液置于 - 20 ℃ 冰箱保存待测;采用酶联免疫吸附试验法(ELISA)检测胸水和血清 IFN- γ 水平,试剂盒购自武汉伊莱瑞特生物科技有限公司,严格按照试剂盒说明书进行操作。

1.3 统计学分析

应用 SPSS 21.1 软件进行统计学分析,本研究资料为非正态分布,数据采用中位数(四分位间距)表示,两组间比较采用 Mann Whitney U 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。绘制受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC),计算曲线下面积(Area Under Curve, AUC),以总体诊断符合率最大为标准,确定诊断临界值,计算敏感度和特异度,并计算约登(Youden)指数(敏感度 + 特异度 - 1)^[5]。

2 结果

2.1 胸水 ADA,胸水和血清 IFN- γ 水平及比值

结核性胸腔积液组胸水 ADA、胸水 IFN- γ 水平、血清 IFN- γ 水平及胸水 IFN- γ 与血清 IFN- γ 比值显著高于恶性胸腔积液组,并且结核性胸腔积液组血清 IFN- γ 水平明显低于其胸水 IFN- γ 水平,差异均具有统计学意义($P < 0.01$),见表 1。

表 1 两组胸腔积液患者胸水 ADA、胸水和血清 IFN- γ 水平及比值 [$n = 42$, $M(P_{25} \sim P_{75})$]
Tab.1 Hydrothoracic ADA, pleural fluid IFN- γ , serum IFN- γ and the ratio of pleural fluid IFN- γ to serum IFN- γ in the tuberculous pleural effusion of both groups

指标	结核性胸腔积液组	恶性胸腔积液组	Z	P
胸水 ADA(U/L)	38.75(29.90 ~ 54.71)	8.79(5.41 ~ 18.25)	-7.01	<0.01
胸水 IFN- γ (ng/L)	314.02(162.50 ~ 367.68)	55.03(32.97 ~ 94.13)	-7.30	<0.01
血清 IFN- γ (ng/L)	149.11(118.75 ~ 206.43)	53.29(33.02 ~ 83.65)	-7.12	<0.01
IFN- $\gamma_{\text{胸水}}/\text{IFN-}\gamma_{\text{血清}}$	1.91(1.55 ~ 2.22)	1.01(0.87 ~ 1.22)	-6.00	<0.01

2.2 胸水 ADA、胸水 IFN- γ 、血清 IFN- γ 、胸水 IFN- γ 与血清 IFN- γ 比值对结核性胸腔积液的诊断价值

绘制 ROC 曲线(图 1),取得各指标诊断结核性胸腔积液的最佳临界值。以最佳临界值为诊断标准,胸水 ADA 或胸水 IFN- γ 与血清 IFN- γ 比值单独应用时对于结核性胸腔积液的诊断有较高的特异度,但其敏感度较低,胸水 ADA 和胸水 IFN- γ 与血清 IFN- γ 比值联合检测时对结核性胸腔积液诊断的敏感度和特异度均有所提高,见表 2。

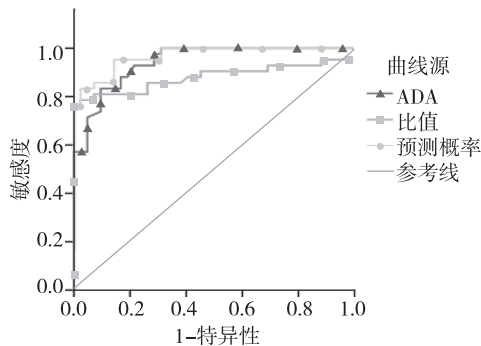


图 1 胸水 ADA、胸水与血清 IFN- γ 比值单项及联合检测诊断结核性胸腔积液的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of independent and combined detection of hydrothoracic ADA, the ratio of pleural fluid IFN- γ to serum IFN- γ in diagnosis of tuberculous pleural effusion

3 讨论

胸腔积液的性质有两种,即渗出液和漏出液,引起渗出液的原因是由于胸膜炎症或其他病变,例如结核、肺炎、恶性肿瘤及系统性红斑狼疮等。在我国结核和肿瘤是胸腔积液的主要病因,而我国又为结核病高负担国家,故引起胸腔积液的最常见原因仍为结核。为鉴别两种主要病因引起的胸腔积液,本研究选取结核性胸腔积液患者及恶性胸腔积液患者为研究对象。

ADA 是一种广泛分布于机体各组织中的核苷酸氨基水解酶,ADA 活性与淋巴细胞的增殖分化以及激活有关,结核性胸膜炎由于胸膜局部的 T 淋巴细胞受到结核分枝杆菌抗原的刺激,使其增殖和分化,因此,使得胸水中 ADA 活性明显升高^[6]。自 1978 年首次报道用于结核性胸膜炎的诊断后,在临床结核病诊断中已得到广泛应用,Tay 等^[7]报道 ADA 的临界值为 26 U/L,ADA 水平越高,结核性胸膜炎的可能性越大,而反复胸腔穿刺持续低水平 ADA,则结核性胸膜炎可能性很小,虽然以后的各项研究选用的临界值不同,但结果均为肯定的。Liang 等^[8]对有关 ADA 在结核性胸膜炎的诊断价值的 63 篇英文文献进行了荟萃分析,结果为敏感

表 2 胸水 ADA、胸水 IFN- γ 和血清 IFN- γ 水平及比值对结核性胸腔积液的诊断价值
Tab.2 The value of hydrothoracic ADA, pleural effusion IFN- γ and serum IFN- γ in diagnosis of tuberculous pleural effusion

检测指标	AUC	95% CI	临界值	敏感度(%)	特异度(%)	Youden 指数
胸水 ADA	0.944	0.901 ~ 0.987	29.31 U/L	83.33	90.48	0.74
胸水 IFN- γ	0.963	0.930 ~ 0.995	141.52 ng/L	85.71	92.86	0.79
血清 IFN- γ	0.951	0.910 ~ 0.992	95.075 0 ng/L	92.86	88.10	0.81
IFN- $\gamma_{\text{胸水}}/\text{IFN-}\gamma_{\text{血清}}$	0.880	0.795 ~ 0.965	1.460 0	78.57	97.62	0.76
ADA 联合 IFN- $\gamma_{\text{胸水}}/\text{IFN-}\gamma_{\text{血清}}$	0.968	0.939 ~ 0.998	0.695 4	83.33	97.62	0.81

性 92%、特异性 92%,认为对诊断有意义。本实验 ADA 诊断结核性胸膜炎的敏感度、特异度和 youden 指数分别为 83.33%、90.48% 和 0.74,与 Liang 等^[8]报道相比,敏感度降低,但特异度相近,考虑可能与入选患者的一般情况、年龄等^[9-10]因素有一定关系。然而有研究表明,ADA 在有些非结核性胸腔积液中可呈现假阳性结果,如细菌性脓胸、肺炎旁积液、淋巴瘤所导致的胸腔积液,结缔组织疾病(如类风湿关节炎、系统性红斑狼疮)胸腔

积液中 ADA 水平也高。为进一步鉴别诊断,可通过结合临床特点、胸水性状、免疫、病理学检查与结核性胸腔积液区别^[11],同时为增加检测 ADA 的特异性,可检测 ADA 的同工酶及与其他细胞因子共同检测来提高对结核性胸腔积液的诊断效能。

IFN- γ 是一种重要的免疫调节因子,具有干扰素共有的活性如抗肿瘤、抗病毒和免疫调节功能,在宿主体内 IFN- γ 主要由被活化的 T 细胞和 NK 细胞在 IL-12、IL-18 等细胞因子诱导下所产生,在

活化的 T 细胞中, $CD4^+ Th1$ 细胞是结核分枝杆菌感染早期 IFN- γ 的主要来源, 此外结核分枝杆菌感染宿主后会诱导机体产生 $\gamma\delta T$ 细胞, 对结核抗原的刺激, 结核性胸腔积液中的 $\gamma\delta T$ 细胞能够即刻发生反应分泌 IFN- γ , 机体感染结核分枝杆菌后, 首先由感染局部的抗原递呈细胞 (APC) 吞噬抗原, T 细胞激活, 克隆增殖并产生大量的细胞因子, 其中最关键的是 IFN- γ 。因肿瘤病人免疫功能降低, 特别是其细胞免疫功能降低, 故恶性胸腔积液患者胸液中 IFN- γ 的水平较结核性胸腔积液患者中明显降低。近年来 IFN- γ 的检测成为诊断结核病的一个重大突破, 有研究报道, 胸腔积液中 IFN- γ 的检测不受大多数非致病杆菌和卡介苗的影响, 故 IFN- γ 在结核性胸腔积液的诊断中具有较高的敏感度和特异度, 已逐渐成为国际上检验结核分枝杆菌感染的主要方法。结核性胸膜炎病人, 胸膜腔感染部位细胞免疫功能加强, 正因如此, IFN- γ 的水平在胸腔积液中比在外周血中明显升高, 这是因为结核杆菌侵袭局部具有区室化 (compartmentalisation) 的特征, 即大量淋巴细胞被招募到病灶局部, 并进一步通过分泌细胞因子发挥免疫学效应^[12], 此时仅有 2% 左右的 T 淋巴细胞存在于血液中^[13]。有研究显示, 致效应 T 细胞聚集至病灶部位会引起外周血中的 IFN- γ 检测敏感度降低。本研究结核性胸腔积液组胸水 IFN- γ 水平高于外周血, 这与上述发病机制所述结果相符合, 同时也与 Sharma 等^[14] 研究结果相一致。本研究发现, 结核性胸腔积液组胸水 IFN- γ 水平显著高于恶性胸腔积液组, 与刘倩倩等^[15] 研究结果相一致。

本研究中 IFN- γ AUC 为 0.963, 胸水 ADA 的 AUC 为 0.944, 胸水 IFN- γ 与血清 IFN- γ 比值 AUC 为 0.880, 胸水 ADA 联合胸水 IFN- γ 与血清 IFN- γ 比值检测 AUC 为 0.968, AUC 越大证明正确性越高, 一般认为, AUC > 0.7 时有一定准确性, AUC > 0.9 时表明筛检价值很高^[16-17], 从本研究结果可得出胸水 ADA 联合胸水 IFN- γ 与血清 IFN- γ 比值检测对结核性胸腔积液的诊断准确性高于单独检测。

综上所述, 胸水 ADA 联合胸水 IFN- γ 与血清 IFN- γ 比值共同应用时比只检测一种指标对结核性胸腔积液有更高的诊断价值, 可减少漏诊及降低误诊率, 为早期诊断和治疗提供理论依据, 有必要在临床进一步扩展和使用的。然而因本研究样本量较小, 还需要大量研究加以证实。

4 参考文献

- [1] PORCEL J M. Tuberculous pleural effusion [J]. Lung, 2009, 187: 263 - 270.
- [2] 欧勤芳, 高岩, 邵凌云, 等. γ 干扰素释放试验联合胸膜组织活检用于诊断结核性胸膜炎的评估 [J]. 中华实验和临床感染病杂志, 2014, 8(3): 391.
- [3] MAZUREK G H, JEREB J, VERNON A, et al. Updated guidelines for using interferon gamma release assays to detect mycobacterium tuberculosis infection United States, 2010 [J]. MMWR Recomm Rep, 2010, 59(5): 1 - 8.
- [4] 中华医学会结核病学分会. 结核病临床诊疗指南 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015.
- [5] 欧阳一非, 杜文雯, 张兵. 受试者工作特征曲线在慢性非传染性疾病筛检中的应用 [J]. 中华预防医学杂志, 2015, 34(4): 369 - 372.
- [6] 郑建, 欧勤芳, 刘袁媛, 等. 结核性胸膜炎患者结核特异性 T 淋巴细胞的免疫应答及其迁徙作用 [J]. 中华传染病杂志, 2013, 31(12): 715 - 718.
- [7] TAY T R, TEE A. Factors affecting pleural fluid adenosine deaminase level and the implication on the diagnosis of tuberculous pleural effusion: a retrospective cohort study [J]. BMC Infect Dis, 2013, 13(1): 546.
- [8] LIANG Q L, SHI H Z, WANG K, et al. Diagnostic accuracy of a-adenosine deaminase in tuberculous pleurisy: a recta-analysis [J]. Respir Med, 2008, 102(5): 744 - 754.
- [9] FARHANA A, GHOSH C K, REHENA Z, et al. Comparative study of adenosine deaminase and other conventional diagnostic parameters in diagnosis of tuberculous pleural effusion [J]. Mymensingh Med J, 2015, 24(3): 550 - 557.
- [10] ABRAO F C, DE ABREU I R, MIYAKE D H, et al. Role of adenosine deaminase and the influence of age on the diagnosis of pleural tuberculosis [J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2014, 18(11): 1363 - 1369.
- [11] PORCEL J M. Tuberculous pleural effusion [J]. Lung, 2009, 187: 263 - 270.
- [12] PORCEL J M, ESQUERDA A, BIELSA S. Diagnostic performance of adenosine deaminase activity in pleural fluid: a single-center experience with over 2100 consecutive patients [J]. Eur J Intern Med, 2010, 21: 419 - 423.
- [13] NEMETH J, WINKLER H M, ZWICK R H, et al. Recruitment of Mycobacterium tuberculosis specific $CD4^+$ T cells to the site of infection for diagnosis of active tuberculosis [J]. J Intern Med, 2009, 265: 163 - 168.