



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2023.08.010

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.08.010

• 论著 •

胸腔积液腺苷脱氨酶、结核分枝杆菌-DNA 联合血清脂阿拉伯甘露糖-免疫球蛋白 G 检测对结核性胸膜炎的诊断价值

王彦斌 宫希涛 郝文嘉 张正冬

[摘要] **目的** 探讨胸腔积液腺苷脱氨酶(ADA)、结核分枝杆菌(TB)-DNA 联合血清阿拉伯甘露糖(LAM)-免疫球蛋白(Ig)G 检测对结核性胸膜炎(TP)的诊断价值。**方法** 回顾性纳入 2019 年 8 月~2022 年 8 月因不明原因胸腔积液于本院就诊的患者 200 例,根据其是否为 TP 将其分为 TP 组(93 例)和非 TP 组(non-TP 组,107 例)。比较两组患者一般临床资料及胸腔积液 ADA、TB-DNA、血清 LAM-IgG 阳性率,分析胸腔积液 ADA、TB-DNA 及血清 LAM-IgG 单独以及联合检测对 TP 的诊断效能。**结果** TP 组患者胸腔积液 ADA、TB-DNA 及血清 LAM-IgG 阳性率均显著高于 non-TP 组($P < 0.001$)。胸腔积液 ADA 诊断 TP 的敏感度及特异度分别为 87.09%、82.24% ($Kappa = 0.690$),TB-DNA 诊断 TP 的敏感度及特异度分别为 84.94%、80.37% ($Kappa = 0.650$);血清 LAM-IgG 诊断 TP 的敏感度及特异度分别为 82.79%、78.50% ($Kappa = 0.610$);胸腔积液 ADA、TB-DNA 联合血清 LAM-IgG 诊断 TP 的敏感度及特异度分别为 92.47%、86.91% ($Kappa = 0.790$)。**结论** 胸腔积液 ADA、TB-DNA 联合血清 LAM-IgG 检测对 TP 具有较高的诊断效能,临床应用价值好。

[关键词] 结核性胸膜炎; 腺苷脱氨酶; 结核分枝杆菌-DNA; 脂阿拉伯甘露糖-免疫球蛋白 G

[中图分类号] R446.61

[文献标识码] A

基金项目:山东省医药卫生科技发展计划项目(202103080883)

作者单位:266043 山东省青岛市中心医院北部院区(青岛市胸科医院)结核内科

通讯作者:张正冬, E-mail: dong1983@163.com

- [8] Jacobi AM, Odendahl M, Reiter K, et al. Correlation between circulating CD27high plasma cells and disease activity in patients with systemic lupus erythematosus[J]. Arthritis Rheum, 2003, 48(5):1332-1342.
- [9] Hiepe F, Dörner T, Hauser AE, et al. Long-lived autoreactive plasma cells drive persistent autoimmune inflammation[J]. Nat Rev Rheumatol, 2011, 7(3):170-178.
- [10] Alexander T, Sarfert R, Klotzsch J, et al. The proteasome inhibitor bortezomib depletes plasma cells and ameliorates clinical manifestations of refractory systemic lupus erythematosus[J]. Ann Rheum Dis, 2015, 74(7):1474-1478.
- [11] Hutloff A, Büchner K, Reiter K, et al. Involvement of inducible costimulator in the exaggerated memory B cell and plasma cell generation in systemic lupus erythematosus[J]. Arthritis Rheum, 2004, 50(10):3211-3220.
- [12] Mei HE, Hahne S, Redlin A, et al. Plasmablasts With a Mucosal Phenotype Contribute to Plasmacytosis in Systemic Lupus Erythematosus[J]. Arthritis Rheumatol, 2017, 69(10):2018-2028.
- [13] 中华医学学会风湿病学分会. 系统性红斑狼疮诊断及治疗指南[J]. 中华风湿病学杂志, 2010, 14(5):342-346.
- [14] Tipton CM, Fucile CF, Darce J, et al. Diversity, cellular origin and auto-reactivity of antibody-secreting cell population expansions in acute systemic lupus erythematosus[J]. Nat Immunol, 2015, 16(7):755-765.
- [15] Liu Z, Zou Y, Davidson A. Plasma cells in systemic lupus erythematosus: the long and short of it all[J]. Eur J Immunol, 2011, 41(3):588-591.
- [16] Cheng Q, Mumtaz IM, Khodadadi L, et al. Autoantibodies from long-lived 'memory' plasma cells of NZB/W mice drive immune complex nephritis[J]. Ann Rheum Dis, 2013, 72(12):2011-2017.
- [17] Neubert K, Meister S, Moser K, et al. The proteasome inhibitor bortezomib depletes plasma cells and protects mice with lupus-like disease from nephritis[J]. Nat. Med., 2018, 14(7):748-755.
- [18] Feng Y, Yang M, Wu H, et al. The pathological role of B cells in systemic lupus erythematosus: From basic research to clinical[J]. Autoimmunity, 2020, 53(2):56-64.
- [19] Odendahl M, Keitzer R, Wahn U, et al. Perturbations of peripheral B lymphocyte homeostasis in children with systemic lupus erythematosus[J]. Ann Rheum Dis, 2003, 62(9):851-858.
- [20] Jacobi AM, Odendahl M, Reiter K, et al. Correlation between circulating CD27high plasma cells and disease activity in patients with systemic lupus erythematosus[J]. Arthritis Rheum, 2003, 48(5):1332-1342.
- [21] 陈国平, 潘海峰, 李文先, 等. SLE 患者外周血 B 细胞 B7RP-1 的表达及其与疾病活动度的相关性[J]. 中华皮肤科杂志, 2009, 42(6):387-389.
- [22] Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ, et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial[J]. Arthritis Rheum, 2010, 62(1):222-233.
- [23] Rovin BH, Furie R, Latinis K, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study[J]. Arthritis Rheum, 2012, 64(4):1215-1226.

(收稿日期:2022-12-19)

(本文编辑:高婷)

结核病是因结核分枝杆菌(TB)感染人体后引发的一种慢性传染性疾病,具有流行性强、危害度及死亡率高等特点,近年来发病率逐年上升^[1]。结核性胸膜炎(TP)是TB或其自溶、代谢产物等进入胸膜腔引发的胸膜炎症,为除肺结核外最常见的结核之一^[2]。该病临床无特异性表现,易漏诊、误诊,从而错过最佳治疗时机。诊断多以胸腔积液细菌学培养检测结果阳性为“金标准”,但其敏感度较低、胸膜活检创伤较大;此外胸腔积液TB存在培养要求高、培养周期长等缺点,不利于TB感染者的早期快速诊断^[3-5]。本研究通过分析胸腔积液腺苷脱氨酶(ADA)、TB-DNA联合血清脂阿拉伯甘露糖(LAM)-IgG检测对TP的诊断价值,以期临床诊断提供依据。

对象与方法

1. 对象:回顾性纳入2019年8月~2022年8月因不明原因胸腔积液于本院就诊的患者200例。纳入标准:(1)入院诊断包括胸腔积液;(2)均接受经皮穿刺活检,有胸腔积液ADA、TB-DNA及血清LAM-IgG检查结果。排除标准:(1)恶性肿瘤;(2)伴有严重脏器功能障碍;(3)存在HIV感染史或HIV抗体阳性;(4)存在骨髓抑制或使用生物制剂。TP诊断标准:(1)胸膜组织病理活检结果显示结核性肉芽肿或干酪样坏死等结核性病变;(2)胸腔积液涂片或培养标本存在TB/抗酸杆菌。根据是否为TP将所有患者分为TP组(93例)和非TP组(non-TP组,107例)。

2. 方法

(1)一般资料收集:包括年龄、性别、BMI、基础疾病(糖尿病、高血压病、肾病综合征、肝硬化、肺结核、肾移植、器官肿瘤、风湿性疾病)。

(2)检测指标:所有研究对象均在入院后24h内(未接受任何针对胸腔积液相关的临床治疗前)采集空腹静脉血3ml,通过斑点免疫金渗滤法检测血清LAM-IgG水平,以实验区和质控区出现双紫红色斑点为阳性。血样本采集后行常规胸腔穿刺抽液,操作严格参照《全国临床检验操作规程》^[6],取5ml胸腔穿刺液,采用速率法检测胸腔积液样本ADA水平,ADA>40μ/L为阳性;采用荧光定量PCR检测胸腔积液样本TB-DNA水平,荧光量>20为阳性。

3. 统计学处理:应用SPSS 23.0软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用t检验;计数资料以例数和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验或Fisher精确概率法。采用Kappa值反映诊断效能,Kappa>0.6表示一致性良好。以P<0.05表示差异有统计学意义。

结 果

1. 两组患者一般资料比较:两组患者一般资料比较差异均无统计学意义(P>0.05),见表1。

2. 两组患者胸腔积液ADA、TB-DNA及血清LAM-IgG阳性率比较:TP组患者胸腔积液ADA、TB-DNA及血清LAM-IgG阳性率均显著高于non-TP组(P<0.001),见表2。

表2 两组患者胸腔积液ADA、TB-DNA及血清LAM-IgG阳性率比较[例,(%)]

组别	例数	ADA	TB-DNA	LAM-IgG
TP组	93	81(87.10)	79(84.95)	77(82.80)
non-TP组	107	19(17.76)	21(19.63)	23(21.50)
χ^2 值		60.798	46.177	80.192
P值		<0.001	<0.001	<0.001

3. 胸腔积液ADA、TB-DNA及血清LAM-IgG单独及联合检测对TP的诊断效能:胸腔积液ADA诊断TP 100例、非TP 100例,胸腔积液TB-DNA诊断TP 100例、非TP 100例,血清LAM-IgG诊断TP 100例、非TP 100例,胸腔积液ADA、TB-DNA联合血清LAM-IgG诊断TP 100例、非TP 100例。与金标准对照,胸腔积液ADA诊断TP的敏感度及特异度分别为87.09%(81/93)、82.24%(88/107),Kappa=0.690;TB-DNA诊断TP的敏感度及特异度分别为84.94%(79/93)、80.37%(86/107),Kappa=0.650;血清LAM-IgG诊断TP的敏感度及特异度分别为82.79%(77/93)、78.50%(84/107),Kappa=0.610;胸腔积液ADA、TB-DNA联合血清LAM-IgG诊断TP的敏感度及特异度分别为92.47%(86/93)、86.91%(93/107),Kappa=0.790。

讨 论

结核病为人体感染TB后,因感染者抵抗力降低

表1 两组患者一般资料比较[例,(%)]

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	BMI (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	基础疾病							
					糖尿病	高血压病	肾病综合征	肝硬化	肺结核	肾移植	器官肿瘤	风湿性疾病
TP 组	93	49/44	43.21 ± 6.75	21.90 ± 2.96	5(5.38)	13(13.98)	1(1.08)	0(0)	3(3.23)	0(0)	4(4.30)	2(2.15)
non-TP 组	107	57/50	42.46 ± 6.64	22.14 ± 2.87	9(8.41)	20(18.69)	0(0)	3(2.80)	1(0.93)	1(0.93)	6(5.61)	1(0.93)
χ^2/t 值		0.007	0.791	0.581	0.704	0.802	—	1.090	0.420	—	0.010	0.015
<i>P</i> 值		0.973	0.430	0.561	0.401	0.370	0.465	0.250	0.340	1.000	0.754	0.598

而引发的慢性疾病,涉及肺脏、肾脏及胸膜等器官组织。该病感染率高、耐药性强,严重影响患者身心健康的同时为其家庭带来沉重负担^[7]。胸膜腔正常情况下液体较少,且处于持续滤出与吸收的平衡状态,于壁层与脏层间发挥润滑作用,但当某种因素导致胸腔内液体生成过快,或胸腔积液吸收过慢时,可引发胸腔积液。TP 为 TB 通过淋巴道、血行播散等途径侵犯胸膜从而引发的胸膜变态反应^[8]。胸膜活检虽检出阳性率较高,但胸膜活检为盲性、有创性检查,穿刺过程中存在意外风险,加之个体差异较大、耐药变异株增多,导致临床诊断准确率降低,误诊、漏诊多发,因此对提高该病早期诊断水平具有重要意义^[9]。

本研究结果显示 TP 组患者胸腔积液 ADA、TB-DNA 及血清 LAM-IgG 阳性率均显著高于 non-TP 组。进一步分析胸腔积液 ADA、TB-DNA 联合血清 LAM-IgG 检测对 TP 的诊断效能,结果显示单一胸腔积液 ADA 诊断 TP 的敏感度为 87.09%,特异度为 82.24%。国内既往研究多以胸腔积液 ADA > 40 μL 为阳性标准,特异度较高,与本研究结果相似,但本研究结果显示其诊断 TP 敏感度较高,与既往研究结果不符,分析原因可能由于胸腔积液 ADA 诊断局仅限于活性与机体免疫情况^[10]。ADA 是一种特异性催化水解酶,在嘌呤核苷酸代谢中发挥重要作用,其在淋巴细胞中占比最高,与免疫功能紧密相关。既往研究表明 ADA 可将腺苷转化为氨、黄嘌呤等,导致机体内中性粒细胞显著升高,发生浸润,出现内毒素血症,细胞膜受到损伤。在 TP 患者体内 TB 对细胞免疫产生刺激作用,导致淋巴细胞增生,胸腔积液 ADA 水平随之升高,ADA 酶活性进而升高^[11]。胸腔积液 TB-DNA 是 TB 的遗传物质,PCR 技术通过对提取的样本进行 TB-DNA 体外扩增,能准确检测 TP^[12]。本研究结果显示,单一胸腔积液 TB-DNA 诊断 TP 的特异度为 80.37%,低于吕东等^[13]的报道(96.43%,27/28),分析原因可能与样本个体差异有关;此外,患者抵抗力低原发病灶受侵蚀也可能增加假阳性风险。LAM 检测技术以 TB 表面特有的 LAM 为抗原,检测体内 LAM-IgG 标本中特异性抗体,将检测梳进行染色,胶体金颗粒特异性聚集在抗原复合物上,在吸附抗原处形成参比梳颜色,大小相同的纯色圆状斑点^[14]。本研究结果显示,单一血清 LAM-IgG 诊断 TP 的敏感度为 82.79%,特异度为 78.50%。本研究 LAM-IgG 诊断特异度较低,分析原因可能是因为患者免疫功能低下继发 TB 感染等有关,也可能是与某一过性记忆免疫反应密切相关,机体内未能产生足够 IgG 抗体、免疫力低下等均可导致假阳性情况发生,特异度随之降低^[15]。本研究结果显示三者联合检

测诊断 TP 的敏感度为 92.47%,特异度为 86.91%,提示胸腔积液 ADA、TB-DNA 联合血清 LAM-IgG 检测诊断 TP 具有较高的诊断效能。但本研究也存在一定局限性:(1)为单中心研究,拟在下一阶段开展多中心、大样本研究以补充完善本研究结果;(2)未分析血清 LAM-IgG 与胸腔积液 LAM-IgG 的特异度及敏感度差异,拟在后期开展进一步研究分析其不同环境下 LAM-IgG 的诊断效能。

综上所述,胸腔积液 ADA、TB-DNA 及血清 LAM-IgG 检测对 TP 诊断均有一定诊断价值,三者联合检测敏感度及特异度均高于单一指标检测,诊断效能更高,具有良好的临床应用价值。

参 考 文 献

- [1] 吕东,严萍. ADA、TB-DNA、T-spot 单用或联合检测对结核性胸膜炎早期诊断的临床意义[J]. 中国现代医学杂志,2020,30(1):82-86.
- [2] Tong X, Li Z, Zhao J, et al. The value of single or combined use of pleural fluid interferon gamma release assay in the diagnosis of tuberculous pleurisy[J]. Trop Med Int Health, 2021, 26(11):1356-1366.
- [3] 马志强,王霖,王晓燕,等. 胸水 ADA、TB-DNA 及 BACTEC MGIT 960 快速联合检测在结核性胸膜炎中的诊断价值[J]. 昆明医科大学学报,2020,41(7):135-139.
- [4] 曹鹏遥,冷学艳,邹仙,等. 胸腔积液糖链抗原 125、腺苷脱氨酶联合外周血 T-SPOT. TB 检测对结核性胸膜炎诊断价值分析[J]. 临床军医杂志,2018,46(8):935-936.
- [5] 杨晓东,王静,张国瑞,等. 年龄对腺苷脱氨酶和 γ -干扰素释放实验诊断结核性胸膜炎敏感性的影响[J]. 中国现代医学杂志,2018,28(4):51-56.
- [6] 王慧,向波,罗炜. 结核感染 T 细胞斑点试验、腺苷脱氨酶及肿瘤坏死因子 α 检测在中老年人结核性胸膜炎诊断中的应用价值[J]. 中国老年学杂志,2020,40(18):3880-3883.
- [7] 中华人民共和国卫生部医政司. 全国临床检验操作规程[M]. 第 3 版. 南京:东南大学出版社,2006:306-309.
- [8] 王震,牛腾腾,赵含信,等. 结核感染 T 细胞斑点试验联合腺苷脱氨酶在结核性胸膜炎中的诊断价值[J]. 实用医学杂志,2019,35(7):1154-1158.
- [9] 彭丹,陈国强,童凯,等. 血清 ADA、IL-27、TB-Ab 联合检测诊断血性结核性胸腔积液的价值研究[J]. 中国现代医学杂志,2020,30(22):91-94.
- [10] 邹兴武,周华,符一骐,等. 结核感染 T 细胞斑点试验在结核性胸膜炎患者中假阴性的危险因素分析[J]. 中国感染与化疗杂志,2018,18(5):467-471.
- [11] Arpinar Yigitbas B, Satici C, Kosar AF. Adenosine deaminase cutoff value when diagnosing tuberculous pleurisy in patients aged 40 years and older[J]. Clin Respir J, 2020, 15(1):109-115.
- [12] 顾刚,陈秋悦,龙燕华,等. 胸腔积液腺苷脱氨酶诊断结核性胸膜炎的最佳临界值[J]. 山东医药,2018,57(7):63-65.
- [13] 吕东,严萍. ADA、TB-DNA、T-spot 单用或联合检测对结核性胸膜炎早期诊断的临床意义[J]. 中国现代医学杂志,2020,30(1):82-86.
- [14] 金芬华,王道会,林慧,等. 胸腔积液中 IL-33、ADA 及外周血 T-SPOT. TB 联合检测对结核性胸膜炎的诊断价值[J]. 浙江医学,2019,41(24):2607-2610,2615.
- [15] 韩伟,崔俊伟,黄健,等. 三种结核抗体联合检测对活动性肺结核的诊断价值[J]. 分子诊断与治疗杂志,2022,14(1):10-13,18.

(收稿日期:2022-12-03)

(本文编辑:余晓曼)