

多项指标对结核性胸膜炎的诊断价值分析

陆明^{1,2} 王雪芬^{1*}

1 浙江大学医学院附属第一医院 2 南浔区人民医院

DOI:10.12238/bmtr.v6i4.8852

[摘要] 目的: 探讨外周血及胸水结核感染T细胞斑点试验(T-SPOT.TB)、胸水腺苷脱氨酶(ADA)与胸水淋巴细胞优势对结核性胸膜炎的诊断价值。方法: 回顾性分析2018年至2022年浙江大学医学院附属第一医院呼吸科184例胸腔积液患者的资料,其中结核性胸膜炎组102例,非结核性胸膜炎组82例;中青年组(16-59岁)100例,老年组(≥ 60 岁)84例。结果: 外周血T-SPOT.TB、胸水T-SPOT.TB、胸水T-SPOT.TB联合ADA、胸水T-SPOT.TB联合ADA及淋巴细胞优势、外周血及胸水T-SPOT.TB联合ADA、外周血及胸水T-SPOT.TB联合ADA和淋巴细胞优势在中青年组的敏感度分别为83.60%、91.80%、91.80%、98.38%、98.36%和98.38%,特异度为71.79%、89.74%、97.43%、100%、100%和100%,ROC曲线下面积为0.777、0.908、0.946、0.992、0.992和0.992;老年组的敏感度为73.17%、85.36%、90.24%、100%、97.56%和100%,特异度为74.41%、89.74%、95.34%、95.34%、95.34%和95.34%,ROC曲线下面积为0.738、0.869、0.928、0.977、0.965和0.977。结论: 联合检测可提高不同年龄结核性胸膜炎的诊断效能,而且方便快捷,对于无法开展胸腔镜检查的患者,尤其是老年人群,具有重要的临床应用价值。

[关键词] 结核性胸膜炎; 结核感染T细胞斑点试验; 腺苷脱氨酶; 淋巴细胞优势

中图分类号: R52 **文献标识码:** A

Analysis of the diagnostic value of multiple indicators for tuberculous pleurisy

Ming Lu^{1,2} Xuefen Wang^{1*}

1 First Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine 2 Nanxun District People's Hospital

[Abstract] Objective: To explore the diagnostic value of peripheral blood and pleural fluid tuberculosis infection T cell spot test (T-SPOT.TB), pleural fluid adenosine deaminase (ADA), and pleural fluid lymphocyte dominance in tuberculous pleurisy. Method: A retrospective analysis was conducted on the data of 184 patients with pleural effusion in the Respiratory Department of the First Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine from 2018 to 2022, including 102 patients with tuberculous pleurisy and 82 patients with non tuberculous pleurisy; There were 100 cases in the middle-aged and young group (16-59 years old) and 84 cases in the elderly group (≥ 60 years old). Result: Peripheral blood T-SPOT.TB, Chest fluid T-SPOT.TB, Chest fluid T-SPOT.TB combined with ADA, Chest fluid T-SPOT.TB combined with ADA and lymphocyte dominance, Peripheral blood and pleural fluid T-SPOT.TB combined with ADA, Peripheral blood and pleural effusion T-SPOT.TB combined with ADA and lymphocyte dominance, The sensitivity of the middle-aged and young groups was 83.60%, 91.80%, 91.80%, 98.38%, 98.36%, and 98.38%, respectively; The specificity was 71.79%, 89.74%, 97.43%, 100%, 100%, and 100%; The area under the ROC curve was 0.777, 0.908, 0.946, 0.992, 0.992, and 0.992, respectively. The sensitivity of the elderly group was 73.17%, 85.36%, 90.24%, 100%, 97.56%, and 100%; The specificity was 74.41%, 89.74%, 95.34%, 95.34%, 95.34%, and 95.34%; The area under the ROC curve was 0.738, 0.869, 0.928, 0.977, 0.965, and 0.977. Conclusion: Combined detection can improve the diagnostic efficiency of tuberculous pleurisy at different ages, and is convenient and fast. It has important clinical application value for patients who cannot undergo thoracoscopy, especially the elderly population.

[Key words] Tuberculous pleurisy; Tuberculosis infection; T-SPOT.TB; Adenosine deaminase; Lymphocyte advantage

确诊结核性胸膜炎需要在胸水或胸膜活检标本中找到结核分枝杆菌,或病理学明确为干酪性肉芽肿,同时抗酸染色阳性^[1]。但病原学检查的阳性率太低,培养需要数周才能完成。而胸腔镜检查为侵入性操作,不适用所有患者,且部分基层医院并未开展。结核性胸膜炎的生物标志物包括T-SPOT. TB、胸水ADA和淋巴细胞优势,是当下的研究热点。胸水ADA的最佳临界值受年龄影响,升高也见于肿瘤等疾病^[2]。淋巴细胞优势指胸水中淋巴细胞/中性粒细胞比值大于0.75%,联合ADA有助于提高特异度^[3]。T-SPOT. TB诊断结核感染具有较好的灵敏度和特异度^[4],且受免疫功能影响较小^[5]。但国内外研究主要集中在肺结核,对结核性胸膜炎应用价值报道较少。

目前,生物标志物联合检测对结核性胸膜炎的诊断意义不明。本研究探讨外周血及胸水T-SPOT. TB、胸水ADA与淋巴细胞优势对结核性胸膜炎的诊断价值,因此具有非常重要的研究意义。

1 对象和方法

1.1 对象

回顾性分析2018年-2022年在浙江大学医学院附属第一医院呼吸科治疗的184例胸腔积液患者资料。

1.1.1 结核性胸膜炎。诊断参照中华人民共和国卫生行业标准WS 288-2017版^[1]。

1.1.2 非结核性胸膜炎。①恶性胸水通过病理学检查明确;②脓胸、风湿性疾病等疾病均依据临床症状、实验室检查、影像学表现、疗效等确诊。

1.1.3 排除标准。①临床诊断病例抗结核治疗无效;②随访不足12个月;③明确为非结核分枝杆菌;④长期使用激素;⑤获得性免疫缺陷综合征患者;⑥患有免疫系统疾病。

1.2 方法

1.2.1 资料收集。收集年龄、性别、疾病等资料,外周血和胸水T-SPOT. TB、胸水ADA、胸水细胞分类结果。

1.2.2 分组方法。分为结核性胸膜炎组和非结核性胸膜炎组;依据年龄分为中青年组(16-59岁)和老年组(≥60岁)。

1.2.3 检测方法。胸水ADA测定按试剂盒(宁波美康生物科技有限公司)说明书操作,ADA>45U/L作为临界值。T-SPOT. TB检测按试剂盒(英国Oxford Immunotec公司)说明书操作。

1.2.4 联合试验。串联试验以所有指标均为阳性时判断阳性;并联试验只要单个指标阳性即判断阳性。

1.3 统计学方法

采用SPSS 23.0软件,计量资料比较用t检验,计数资料比较用卡方检验,P<0.05为差异有统计学意义。受试者工作特征(ROC)曲线比较指标,并根据约登指数确定最佳临界值。

2 结果

2.1 一般情况

结核性胸膜炎组102例,其中男70例,女32例,年龄16-84岁,平均(54±17)岁;非结核性胸膜炎组82例,其中男49例,女33例,年龄32-81岁,平均(58±10)岁。中青年组100例,其中结核性胸膜炎61例,男38例,女23例,平均(41±13)岁;非结核性胸膜炎39

例,男19例,女20例,平均(49±6)岁。老年组84例,其中结核性胸膜炎41例,男32例,女9例,平均(69±6)岁;非结核性胸膜炎43例,男30例,女13例,平均(67±5)岁。184例患者基本临床特征和基础疾病情况见表1。

表1 184例患者的基本临床特征和基础疾病情况^{a,2}

项目 ^{a,2}	结核性胸膜炎组 ^{a,2} (102例) ^{a,2}	非结核性胸膜炎组 ^{a,2} (82例) ^{a,2}	P值 ^{a,2}
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$) ^{a,2}	54±17 ^{a,2}	58±10 ^{a,2}	<0.001 ^{a,2}
性别[例(%)] ^{a,2}			
男 ^{a,2}	70(68.62) ^{a,2}	49(59.75) ^{a,2}	0.876 ^{a,2}
女 ^{a,2}	32(31.37) ^{a,2}	33(40.24) ^{a,2}	0.876 ^{a,2}
基础疾病[例(%)] ^{a,2}			
高血压 ^{a,2}	25 (24.50) ^{a,2}	18 (21.95) ^{a,2}	<0.001 ^{a,2}
糖尿病 ^{a,2}	15 (14.70) ^{a,2}	9 (10.97) ^{a,2}	<0.001 ^{a,2}
肝硬化 ^{a,2}	0 (0.00) ^{a,2}	1 (1.21) ^{a,2}	^{a,2}
实体器官肿瘤 ^{a,2}	6 (5.88) ^{a,2}	16 (19.51) ^{a,2}	<0.001 ^{a,2}
风湿性疾病 ^{a,2}	2 (1.96) ^{a,2}	1 (1.21) ^{a,2}	<0.001 ^{a,2}
无明显基础疾病 ^{a,2}	72 (70.58) ^{a,2}	43 (52.43) ^{a,2}	<0.001 ^{a,2}

2.2 不同年龄组单项指标检测结果

外周血和胸水T-SPOT. TB在中青年组的敏感度分别为83.60%和91.80%,特异度为71.79%和89.74%;老年组的敏感度分别为73.17%和85.36%,特异度为74.41%和89.74%。外周血T-SPOT. TB中青年组的敏感度高于老年组,特异度低于老年组,差异均无统计学意义($X^2=1.63P=0.20$, $X^2=0.07P=0.78$)。胸水T-SPOT. TB中青年组的敏感度和特异度均高于老年组,差异均无统计学意义($X^2=0.49P=0.48$, $X^2=0.03P=0.86$)。

图1可见,中青年组外周血和胸水T-SPOT. TB、ADA、淋巴细胞优势的ROC曲线下面积分别为0.777、0.908、0.742和0.564;胸水ADA的最佳临界值为20.5U/L,敏感度88.5%,特异度53.8%。

图2可见,老年组四种指标的ROC曲线下面积分别为0.738、0.869、0.724和0.623;胸水ADA的最佳临界值为14.5U/L,敏感度为87.8%,特异度为51.2%。

2.3 不同年龄组多项指标联合检测结果

串联试验:胸水T-SPOT. TB联合ADA、胸水T-SPOT. TB联合ADA及淋巴细胞优势、外周血及胸水T-SPOT. TB联合ADA、外周血及胸水T-SPOT. TB联合ADA和淋巴细胞优势四种组合在中青年组的敏感度分别为49.18%、38.70%、39.34%和29.03%,特异度为97.43%、100%、100%和100%;老年组的敏感度分别为41.46%、29.26%、34.14%和24.39%,特异度为95.34%、95.34%、95.34%和95.34%。

并联试验:上述四种组合在中青年组的敏感度分别为91.80%、98.38%、98.36%和98.38%,特异度为66.66%、15.38%、43.58%和7.69%;老年组的敏感度分别为90.24%、100%、97.56%和100%,特异度为60.46%、32.55%、48.83%和23.25%。

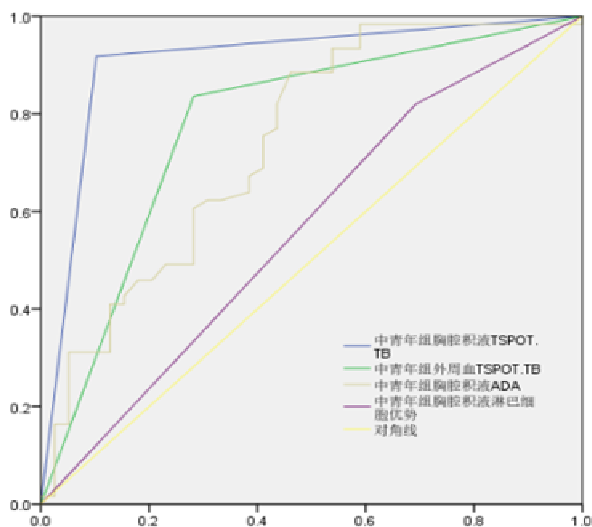


图1 中青年组单个检测指标ROC曲线

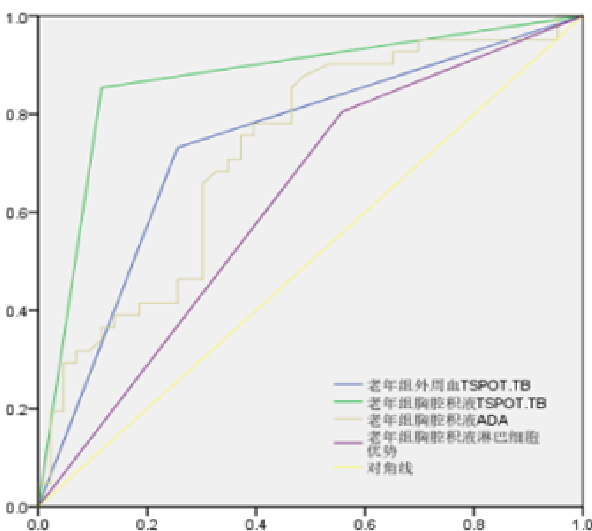


图2 老年组单个检测指标ROC曲线

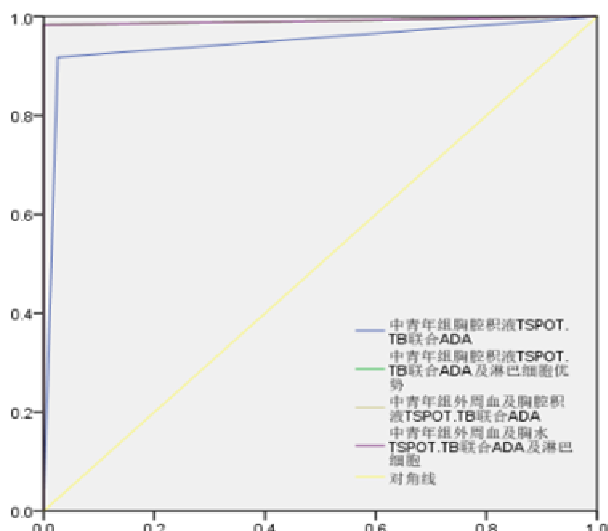


图3 中青年组多指标联合检测ROC曲线

图3、图4可见,中青年组四种组合的ROC曲线下面积分别为

0.946、0.992、0.992和0.992;老年组分别为0.928、0.977、0.965和0.977。

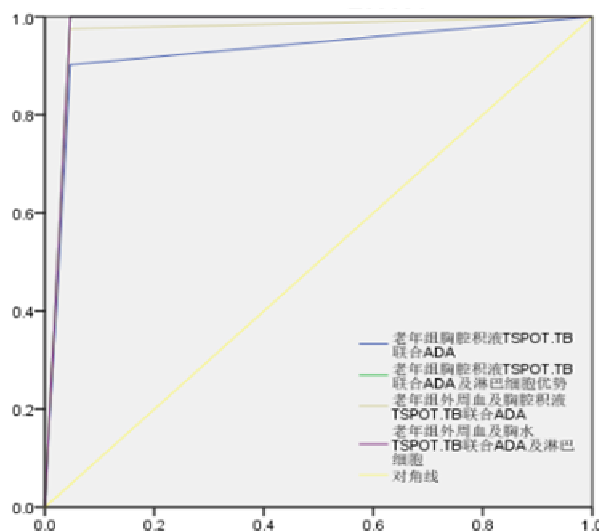


图4 老年组多指标联合检测ROC曲线

3 讨论

外周血T-SPOT.TB受多种因素影响,文献提示^[6-7]敏感度在73%-94%,特异度73.1%-88%。另外,徐含烟等^[8]发现其在中青年组的敏感度和特异度分别为85.4%、71.7%,老年组分别为76.5%、59.0%。本研究结果与既往类似,提示存在假阳性,且老年患者敏感度和特异度下降。外周血T-SPOT.TB不能区分活动性结核病和潜伏感染^[9],而我国潜伏感染多,是导致假阳性的主要原因。而老年患者因营养不良、基础疾病多等导致机体受结核抗原刺激后应答能力下降^[10],是敏感度下降的主要原因。本文老年组患基础疾病达68.3%,中青年组仅13.12%。目前,降低外周血T-SPOT.TB假阳性率是临床需要考虑的重要因素。

文献提示^[11]胸水T-SPOT.TB的敏感度91.8%,特异度72.7%。本研究结果类似,且敏感度和特异度均高于外周血。究其原因,结核性胸膜炎胸水中的CD4淋巴细胞数量可达到外周血的4.6倍,且表达大量的IFN- γ ^[6]。另外,胸水T-SPOT.TB受潜伏感染的影响较小,更适用于结核病高负担国家^[12]。结合ROC曲线下面积,胸水T-SPOT.TB的诊断效能优于外周血,故检测标本应优先采用胸水。胸水T-SPOT.TB对不同年龄组疑似结核性胸膜炎的诊断价值,国内研究较少。本文发现其在老年组的敏感度和特异度均较中青年组下降,其因也与老年患者免疫应答能力下降相关^[10]。

胸水ADA诊断结核性胸膜炎成本低、方便,但假阳性和假阴性问题突出。因年龄影响胸水ADA的最佳临界值^[2],本研究根据年龄分组,ROC曲线提示中青年组的最佳临界值为20.5U/L,老年组为14.5U/L。与既往研究的临界值15-25U/L相似^[13,14]。但传统以胸水ADA>45U/L为临界值,本研究中的敏感度和特异度分别为51.96%、70.73%,与最佳临界值相比,敏感度下降,特异度上升。因胸水ADA在间皮瘤、肺癌、细菌性胸膜感染等常见的胸腔积液患者中也升高^[2],故笔者认为以胸水ADA>45U/L作为临界值,提高特异度,具有更加重要的临床意义。

因相关指标单独检测存在很多不足,本研究探讨联合检测的诊断价值,四种联合方式分别为胸水TSPOT. TB联合ADA、胸水TSPOT. TB联合ADA及淋巴细胞优势、外周血及胸水TSPOT. TB联合ADA、外周血及胸水TSPOT. TB联合ADA与淋巴细胞优势,结果显示中青年组的敏感度和特异度最高分别为98.38%、100%,老年组最高分别为100%、95.34%;中青年组ROC曲线下面积最高为0.992,老年组为0.977。由此可见,联合检测的诊断效能明显优于单独检测。虽然年龄有一定影响,但四种联合方式在中青年组和老年组均有较高的诊断效能,因此具有重要的临床应用价值。另外,外周血TSPOT. TB和淋巴细胞优势均有助于提高胸水TSPOT. TB联合ADA组的诊断效能,但前者并不能提高胸水TSPOT. TB联合ADA及淋巴细胞优势组的诊断效能。因此,笔者认为在拟诊结核性胸膜炎时,应优先检测胸水TSPOT. TB,同时联合胸水ADA和淋巴细胞优势来综合判断,此时外周血TSPOT. TB的临床意义不大。但若无法获得胸水结果,则应优先检测外周血TSPOT. TB,也有助于明显提高联合检测的诊断效能。

4 结论

外周血及胸水T-SPOT. TB、胸水ADA联合淋巴细胞优势检测对不同年龄组结核性胸膜炎患者的诊断价值,目前研究比较少。本研究提示联合检测可提高诊断效能,而且方便快捷,对于无法获得胸腔镜检查的患者,尤其是老年人群,联合应用的ROC曲线下面积最高可达0.977,具有重要的临床应用价值。

【参考文献】

- [1]肺结核诊断标准(WS288—2017)[J].新发传染病电子杂志,2018,3(01):59—61.
- [2]Tay,Tunn Ren,and A.Tee."Factors affecting pleural fluid adenosine deaminase level and the implication on the diagnosis of tuberculous pleural effusion: a retrospective cohort study."Bmc Infectious Diseases 13(2013).
- [3]Diel R,Loddenkemper R,Nienhaus A.Evidence-Based Comparison of Commercial Interferon- γ Release Assays for Detecting Active TB[J].CHEST,2010,137(4):952—968.
- [4]Druszczyńska M,Kowalewicz-Kulbat M,Foł M,etal.Latent M. tuberculosis infection—pathogenesis,diagnosis,treatment and prevention strategies[J].Pol J Microbiol,2012,61(1):3—10.
- [5]Pan L,Jia H,Liu F,etal.Risk factors for false-negative T-SPOT.TB assay results in patients with pulmonary and extra

-pulmonary TB[J].J Infect,2015,70(4):367—380.

[6]Lifan,Zhang,etal."Utility of T-Cell Interferon- γ Release Assays for Diagnosing Tuberculous Serositis: A Prospective Study in Beijing, China."Plos One9.1(2014):e85030.

[7]Sung-Han,Kim,Su-Jin,et al.Diagnostic Usefulness of a T-cell—Based Assay for Extrapulmonary Tuberculosis.[J].Archives of Internal Medicine,2007.

[8]徐含烟,张冬青,叶君如,等.T-SPOT.TB联合胸腔积液腺苷脱氨酶对不同年龄结核性胸膜炎患者的诊断价值[J].中华医学杂志,2017,97(24):1862—1866.

[9]Chee,C.B.E.,etal."Quantitative T-cell interferon- γ responses to Mycobacterium tuberculosis-specific antigens in active and latent tuberculosis." European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology28.6(2009):667—70.

[10]Desai A,Grolleau-Julius A,Yung R.Leukocyte function in the aging immune system[J]Leukoc Biol,2010,87(6):1001—1009.

[11]安蕾,李翔云,张泽明.内科胸腔镜联合腺苷脱氨酶及T-SPOT.TB对结核性胸膜炎的诊断价值[J].国际呼吸杂志,2017,37(10):740—744.

[12]陈效友.结核性胸膜炎的诊断现状和展望[J].中国防痨杂志,2017(39):1156.

[13]Santos A P,Corrêa R D S,Ribeiro-Alves M, et al. Application of Venn's diagram in the diagnosis of pleural tuberculosis using IFN- γ ,IP-10 and adenosine deaminase[J].PLOS ONE,2018,13(8):e202481.

[14]Goto M,Noguchi Y,Koyama H,etal.Diagnostic value of adenosine deaminase in tuberculous pleural effusion:a meta-analysis[J].Ann Clin Biochem,2003,40(Pt4):374—381.

作者简介:

陆明(1987—),男,汉族,浙江省湖州市人,本科,在职研究生,主治医师,研究方向:肺结核结核性胸膜炎。

通讯作者:

王雪芬(1963—),女,汉族,浙江杭州人,硕士,主任医师,研究方向:慢性气道炎症。