

论著 • 临床研究

胸腔积液 γ -干扰素释放试验对结核性胸膜炎临床诊断价值分析*

李素英^{1,2}, 余海霞², 杨红^{3△}

(甘孜州人民医院:1. 输血科, 2. 检验科, 四川甘孜 626000; 3. 甘孜州人民医院
传染病院传染内科, 四川甘孜 626000)

摘要:目的 探讨胸腔积液行 γ -干扰素释放试验(IGRA)对结核性胸膜炎临床诊断价值。方法 选取甘孜州人民医院 2016 年 6 月至 2017 年 6 月收治的结核性胸膜炎患者 68 例为研究对象(结核组),另选择同期肺炎性胸膜炎患者 70 例(炎症组)、恶性肿瘤患者 70 例(恶性组)作为对照,采用酶联免疫吸附试验法(ELISA)行胸腔积液的结核感染 T 细胞 γ -干扰素释放试验(TB-IGRA)检测,同时对结核组患者行外周全血 IGRA 检测,收集数据并进行统计学分析。结果 结核组胸腔积液结核分枝杆菌 γ -干扰素体外释放试验(TB-IGRA)检测干扰素- γ (IFN- γ)浓度[179.3(158.1~276.2)ng/L]显著高于炎症组患者胸腔积液的 IFN- γ 浓度[86.7(55.1~162.2)ng/L]及恶性组患者胸腔积液的 IFN- γ 浓度[92.7(48.1~178.3)ng/L],差异有统计学意义($P<0.05$);外周全血 TB-IGRA 检测 IFN- γ 浓度显著低于胸腔积液,差异有统计学意义($P=0.012$);胸腔积液 TB-IGRA 诊断结核性胸膜炎的灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值均明显高于外周全血,差异有统计学意义($P<0.05$);胸腔积液 TB-IGRA 诊断核性胸膜炎的 ROC 曲线下面积高于外周全血。结论 胸腔积液 TB-IGRA 是诊断结核性胸膜炎重要的实验室指标,其诊断效率高于外周全血 TB-IGRA。

关键词:胸腔积液; γ -干扰素释放试验; 结核性胸膜炎

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.13.016

中图法分类号:R521.7

文章编号:1673-4130(2018)13-1593-04

文献标识码:A

Clinical value of IGRA for pleural effusion in the diagnosis of tuberculous pleurisy*

LI Suying^{1,2}, YU Haixia², YANG Hong^{3△}

(1. Department of Blood Transfusion; 2. Department of Clinical Laboratory, Ganzi state People's Hospital, Ganzi, Sichuan 626000, China; 3. Department of Infectious diseases, Infection Hospital of Ganzi state People's Hospital, Ganzi, Sichuan 626000, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical diagnosis value of interferon gamma release assay(IGRA) for pleural effusion in patients with tuberculous pleurisy. **Methods** 68 patients with tuberculous pleurisy (tuberculous group) were included as object of study in Ganzi state people's hospital, and selected 70 patients with pneumonic pleurisy(pneumonia group) and 70 patients with malignancy(malignant group) as controls. Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect interferon gamma release assay for tuberculosis infected T cells(TB-IGRA) in pleural effusion, and were in progress blood TB-IGRA for tuberculous group. **Results** The IFN- γ level of patients in tuberculous group[179.3(158.1~276.2)ng/L] was higher than that those in pneumonia group[86.7(55.1~162.2)ng/L] and malignant group[92.7(48.1~178.3)ng/L], the difference was statistically significant ($P<0.05$). The IFN- γ level of TB-IGRA for blood was lower than that TB-IGRA for pleural effusion, the difference was statistically significant ($P=0.012$). The sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value of TB-IGRA for pleural effusion higher than that blood TB-IGRA, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The AUC of TB-IGRA for pleural effusion was higher than that blood TB-IGRA. **Conclusion** TB-IGRA for pleural effusion is an important laboratory index for the diagnosis of tuberculous pleurisy, and its diagnostic efficiency is higher than that of blood TB-IGRA.

Key words: pleural effusion; interferon gamma release assay; tuberculous pleurisy

* 基金项目:四川省卫生计划委员会科研课题支持(150060)。

作者简介:李素英,女,主管技师,主要从事临床免疫检验研究。△ 通信作者, E-mail: Ganziyanhong126.com。

本文引用格式:李素英,余海霞,杨红. 胸腔积液 γ -干扰素释放试验对结核性胸膜炎临床诊断价值分析[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(13):1593-1596.

结核性胸膜炎是临床最为常见的肺部外结核病, 目前该病主要通过临床体征、影像学表现、病史, 及胸腔积液常规和生化指标检测来明确诊断, 但是检出率低、难以与恶性积液相区别是目前存在的诊断难题^[1-2]。病灶胸膜活检被认为是诊断结核性胸膜炎诊断金标准, 但是该种手段为有创检测, 容易造成气胸等并发症, 限制了临床使用。基于胸膜对结核分枝杆菌高强度免疫反应的病理原理, 通过结核杆菌感染 T 细胞的 γ -干扰素释放试验 (TB-IGRA) 被认为是诊断结核菌感染和相关疾病的有效方法, 相关研究显示 TB-IGRA 拥有更高的灵敏度和特异度^[3-4]。胸腔积液是结核性胸膜炎最主要临床体征, 本研究通过胸腔积液 TB-IGRA 检测, 分析其结核性胸膜炎临床诊断价值, 现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取甘孜州人民医院 2016 年 6 月至 2017 年 6 月间呼吸科、感染性疾病科收治的结核性胸膜炎患者 68 例为研究对象 (结核组), 其中男 40 例, 女 28 例, 年龄 18~64 岁, 平均 (43.2±10.6) 岁。诊断标准: 所有患者入院后胸膜组织或胸腔积液经改良罗氏培养显示为阳性, 或病理学检查可见干酪性肉芽肿改变, 或抗结核诊断性治疗有效^[5]。纳入标准: (1) 所有患者年龄均在 18 岁以上; (2) 结核性胸膜炎诊断明确, 未伴发其他感染性疾病; (3) 既往未进行抗结核治疗; (4) 排除免疫系统异常疾病, 恶性肿瘤、人类免疫缺陷病毒 (HIV) 感染、严重心肺肾脏疾病等。选择同期非结核肺炎性胸腔积液 70 例 (炎性组), 其中男 44 例, 女 26 例, 年龄 19~72 岁, 平均 (42.6±10.2) 岁; 恶性肿瘤胸腔积液 70 例作为对照 (恶性组), 其中男 44 例, 女 26 例, 年龄 29~77 岁, 平均 (44.1±11.4) 岁。3 组患者年龄、性别等一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 具有可比性。本研究得到医院伦理委员会支持, 所有纳入本研究的患者及其家属均知晓本研究目的、过程及意义, 并签署知情同意书。

1.2 方法 患者入院后次日行胸腔积液穿刺检测, 取胸腔积液 5 mL 于肝素抗凝管, 结核组患者同时取 5 mL 外周全血于肝素抗凝管保存, 于甘孜州人民医院检验科行结核分枝杆菌 γ -干扰素体外释放试验 (IGRA-ELISA) 检测, 购买成品试剂盒 (北京万泰生物药业股份有限公司)。其他仪器包括: 离心机 (湖南迈达仪器有限公司)、恒温培养箱 (上海合恒仪器设备有限公司)、微量移液器 (Thermo, 美国)、洗板机 (北京普天新桥技术有限公司)、酶标仪 (Thermo, 美国)。所有操作步骤严格按照试剂盒说明书进行, 检测当日实验室温度、湿度均符合说明书要求。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件包进行统计学分析。首先对数据进行正态性分析, 显示所得数据非正态分布, 故采用中位数及四分位数 (25% 分

位~75% 分位数) 描述, 组间两两比较数据采用 Wilcoxon 符号秩和检验; 计数资料采用 χ^2 检验; 胸腔积液与外周全血 TB-IGRA 试验的诊断效能采用受试者工作特征曲线分析 (ROC); $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组间干扰素- γ (IFN- γ) 浓度比较 通过 IGRA-ELISA 检测, 结核组患者胸腔积液 IFN- γ 浓度 [179.3 (158.1~276.2) ng/L] 显著高于炎性组患者胸腔积液 IFN- γ 浓度 [86.7 (55.1~162.2) ng/L] 及恶性组患者胸腔积液 IFN- γ 浓度 [92.7 (48.1~178.3) ng/L], 差异有统计学意义 ($P<0.05$); 炎性组患者与恶性组患者胸腔积液 IFN- γ 浓度比较差异无统计学意义 ($P=0.327$)。见图 1。

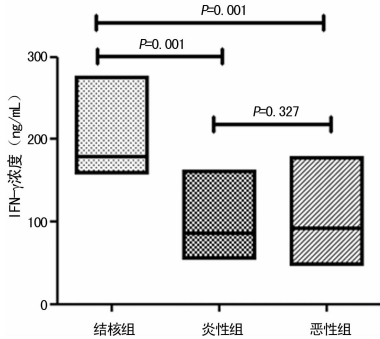


图 1 各组间 IFN- γ 浓度比较

2.2 患者胸腔积液与外周全血 IFN- γ 浓度比较 外周全血 IGRA 试验 IFN- γ 浓度 [139.6 (82.9~203.6) ng/L] 显著低于胸腔积液 [188.7 (132.9~208.5) ng/L], 差异有统计学意义 ($P=0.012$)。见图 2。

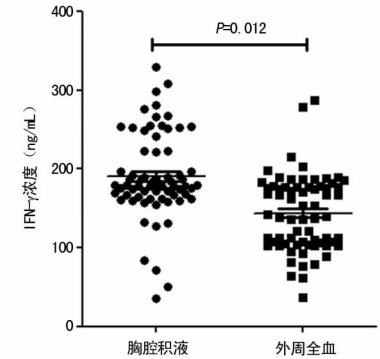


图 2 结核性胸膜炎患者胸腔积液与外周全血 IGRA 试验的 IFN- γ 浓度比较

2.3 胸腔积液与外周全血 TB-IGRA 试验诊断灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值比较 胸腔积液 IGRA 试验对结核性胸膜炎诊断灵敏度 ($\chi^2=8.843$, $P=0.003$)、特异度 ($\chi^2=4.242$, $P=0.039$)、阳性预测值 ($\chi^2=5.310$, $P=0.021$)、阴性预测值 ($\chi^2=7.505$, $P=0.006$) 均要显著高于外周全血 IGRA 试验。见表 1、2。

2.4 胸腔积液与外周全血 TB-IGRA 试验的诊断效能 采用 ROC 曲线分析结核性胸膜炎诊断效能, 胸

腔积液 IGRA 试验 ROC 曲线下面积为 0.857(95%CI:0.753~0.921),外周全血 IGRA 试验 ROC 曲线下面积为 0.713(95%CI:0.639~0.884),提示胸腔积液 IGRA 试验具有更高的诊断结核性胸膜炎效率。见图 3。

表 1 胸腔积液与外周全血 TB-IGRA 试验比较 (n)			
标本	n	IGRA	
		阳性	阴性
胸腔积液			
结核组	68	63	5
恶性组+炎性组	140	4	136
外周全血			
结核组	68	50	18
恶性组+炎性组	140	12	128

表 2 TB-IGRA 试验诊断灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值比较(%)				
标本	灵敏度	特异度	阳性预测值	阴性预测值
胸腔积液	92.6	97.1	94.0	96.5
外周全血	73.5	91.4	80.6	87.7

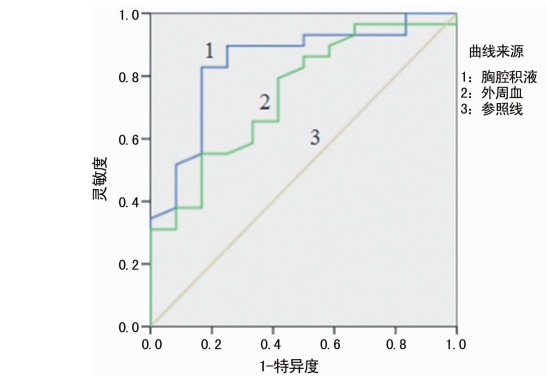


图 3 胸腔积液与外周全血 TB-IGRA 试验 ROC 曲线分析

3 讨 论

结核病是全球范围内较为常见的严重传染病,结核分枝杆菌作为其病原菌主要通过呼吸道进行传播,多数先引起肺部感染而发生肺结核,之后引起其他器官感染、发病。《WHO2015 年全球结核病报告》指出全球超过 960 万人患有肺结核,每年死于肺结核患者超过 150 万,而我国是结核病高发区域,对结核病进行积极有效地预防、诊治成为亟待解决的卫生难题^[6-7]。

结核性胸膜炎是由于结核分枝杆菌引起胸膜严重的变态反应而致使胸膜腔内液体滤过与吸收不平衡,导致胸腔内积液形成过快或者吸收缓慢而出现胸腔积液。除了结核性胸膜炎之外,恶性肿瘤、细菌性肺炎也是胸腔积液常见原因^[8]。结合病史,通过影像学、胸腔积液实验室检查是目前诊断结核性胸膜炎主要手段,但是难以达到临床理想的诊断效率^[3,9]。胸

腔镜取组织行病理学活检及抗酸杆菌染色由于其本身为有创检查,加之虽然有较高的特异度但是缺乏灵敏度,临床应用不多。 γ -干扰素体外释放试验是基于 T 淋巴细胞受到抗原刺激后经过一系列复杂反应而生成、释放 IFN- γ 的细胞实验,结核杆菌感染 T 细胞 γ -干扰素体外释放试验(TB-IGRA)应用此原理对结核杆菌感染进行诊断。该方法在欧美发达国家作为临床推荐诊断、鉴别诊断结核病方法之一,美国疾病控制与预防中心已经为其制定了应用指南^[10]。但是目前 TB-IGRA 试验在我国还尚未常规应用于临床,还需要更多的研究来进行评价。

人体内主要通过细胞免疫对结核分枝杆菌感染进行应答反应^[11],巨噬细胞吞噬细菌后会将细菌分解成片段而成为特异性抗原肽,通过抗原提呈细胞递呈给 T 细胞,刺激特异性 CD4⁺ T 细胞产生 IFN- γ ^[12]。TB-IGRA 试验利用特异性结核杆菌抗原肽与受试者分离出来的单个核细胞培养、孵化,结核分枝杆菌感染性受试者由于体内存在相应记忆性 T 细胞,会对这些抗原肽产生快速、强烈反应,使 T 细胞增殖、分化并合成释放 IFN- γ ,所以通过检测 IFN- γ 量可间接判断受试者是否存在结核杆菌潜伏感染,或诊断活动性结核病等^[13]。此外,本研究选择的 ELISA 法 TB-IGRA 试验是经早期分泌抗原靶位蛋白(CFP-10)、培养滤出蛋白(ESAT-6)特异性刺激 T 细胞,编码这两种蛋白质的编码基因位于致病结核杆菌中的 RD1 区,而卡介苗、绝大部分非致病性分枝杆菌中不包含这两种基因序列,这样可以保证 TB-IGRA 测定肺结核感染高度特异度,并且排除种植卡介苗对结果的干扰^[14]。胸腔积液是结核性胸膜炎主要临床体征,所以本研究在于探讨胸腔积液 TB-IGRA 试验临床诊断价值。

研究结果显示,结核性胸膜炎患者 TB-IGRA 试验 IFN- γ 浓度要显著高于肺炎性胸腔积液和恶性胸腔积液,差异有统计学意义($P<0.05$),而肺炎性胸腔积液和恶性胸腔积液之间无明显差异,提示 TB-IGRA 试验可以作为结核性胸膜炎胸腔积液与炎性、恶性两类较为常见胸腔积液进行鉴别,与其他相关研究结果相符^[15]。本研究进一步分析了胸腔积液与外周全血 TB-IGRA 试验差异。胸腔积液中白细胞介素、肿瘤坏死因子等细胞因子水平要高于外周全血,加之结核性胸膜炎胸腔积液特异性效应 T 细胞数量可以达到外周全血 15 倍以上,所以相对于外周全血而言,结核杆菌潜伏感染对胸腔积液 T 细胞影响较小,故在体外抗原刺激后胸腔积液 T 细胞能产生更强烈的应答反应,可能更适用于结核性胸膜炎的诊断^[16]。研究结果显示,胸腔积液 TB-IGRA 试验灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值均要显著高于外周全血,差异有统计学意义($P<0.05$),ROC 曲线分析也得出相符的结论:胸腔积液 TB-IGRA 试验对结核性胸膜炎有更佳的诊断效率,提示胸腔积液 TB-

IGRA 试验是一种较为敏感的诊断指标。

4 结 论

结核性胸膜炎经过系统治疗有较好的预后,但是由于难以与炎性、恶性胸腔积液鉴别诊断,尤其是误诊为恶性积液会给患者带来不可预料的风险。综合本研究结果,胸腔积液行 TB-IGRA 试验可以作为结核性胸膜炎诊断指标,并且较之于外周全血有更佳的诊断效率。但本研究存在样本量小、单中心研究的不足,下一步还需和相关研究单位合作进行大样本量、多中心研究,为 TB-IGRA 试验的临床应用提供理论依据。

参考文献

[1] ZHANG Q,ZHOU C. Comparison of laboratory testing methods for the diagnosis of tuberculous pleurisy in China [J]. *Sci Rep*,2017,7(1):4549.

[2] KIM J,LEE I J,KIM J H. CT findings of pulmonary tuberculosis and tuberculous pleurisy in diabetes mellitus patients[J]. *Diagn Interv Radiol*,2017,23(2):112-117.

[3] 苟甜甜,刘萍,周卫东,等. γ -干扰素释放试验对筛查藏族肺结核患者的临床应用价值[J]. *国际检验医学杂志*,2017,38(7):914-915.

[4] PARITA S,VIVEK K,STEPHAN K, et al. Infliximab therapy leading to pulmonary tuberculosis in a patient with negative interferon γ release assay (IGRA)-based quantiFERON gold test[J]. *J Investig Med High Impact Case Rep*,2017,5(3):2324.

[5] 刘菲,张霞,杜凤娇,等. γ -干扰素释放试验检测胸腔积液对诊断结核性胸膜炎的初步探讨[J]. *中华结核和呼吸病学杂志*,2014,37(5):323-327.

[6] GAO Y,OU Q,HUANG F, et al. Improved diagnostic power by combined interferon-gamma release assay and nested-PCR in tuberculous pleurisy in high tuberculosis prevalence area [J]. *FEMS Immunol Med Microbiol*,2012,66(3):393-398.

[7] HE Y,HAN C,CHANG K F, et al. Total delay in treatment among tuberculous meningitis patients in China: a retrospective cohort study[J]. *BMC Infect Dis*,2017,17

(1):341.

[8] SHAMEEM M,AKHTAR J,KHAN N A, et al. Myelomatous pleural effusion; A rare presentation of multiple myeloma[J]. *Thorac Cancer*,2011,2(3):128-130.

[9] SUZUKI Y,SHIRAI M,ASADA K, et al. Utility of macrophage-activated marker CD163 for diagnosis and prognosis in pulmonary tuberculosis[J]. *Ann Am Thorac Soc*,2017,14(1):57-64.

[10] HOFLAND R W,BOSSINK A W,LAMMERS J W, et al. Pleural fluid and tuberculosis; Are all interferon gamma release assays equal[J]. *J Clin Microbiol*,2016,54(2):504-505.

[11] BOGGIANO C,EICHELBERG K, RAMACHANDRA L, et al. The impact of Mycobacterium tuberculosis immune evasion on protective immunity: implications for TB vaccine design-meeting report[J]. *Vaccine*,2017,35(27):3433-3440.

[12] LIANG Y,WANG Y,LI H, et al. Evaluation of a whole-blood chemiluminescent immunoassay of IFN- γ , IP-10, and MCP-1 for diagnosis of active pulmonary tuberculosis and tuberculous pleurisy patients[J]. *APMIS*,2016,124(10):856-64.

[13] AGGARWAL A N,AGARWAL R,GUPTA D, et al. Interferon gamma release assays for diagnosis of pleural tuberculosis; a systematic review and Meta-analysis[J]. *J Clin Microbiol*,2015,53(8):2451-2459.

[14] TEBRUEGGE M,RITZ N,KOETZ K, et al. Availability and use of molecular microbiological and immunological tests for the diagnosis of tuberculosis in europe[J]. *PLoS One*,2014,9(6):e99129.

[15] KENG L T,SHU C C,CHEN J Y, et al. Evaluating pleural ADA,ADA2,IFN- γ and IGRA for diagnosing tuberculous pleurisy[J]. *J Infect*,2013,67(4):294-302.

[16] KANG J Y,RHEE C K,KANG N H, et al. Clinical utility of two interferon-gamma release assays on pleural fluid for the diagnosis of tuberculous pleurisy[J]. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*,2012,73(3):143-150.

(收稿日期:2017-12-10 修回日期:2018-02-16)

(上接第 1592 页)

中后疲劳患者白细胞介素 1β 变化及运动疗法干预对其影响研究[J]. *中国实验诊断学*,2017,21(7):1109-1112.

[12] 吴小敏. 不同剂量他汀类药物对缺血性脑卒中患者 hs-CRP 和甘油三酯的影响[J]. *中西医结合心脑血管病电子杂志*,2015,3(2):62-63.

[13] 赵思宇,张会君,刘涛,等. 血清白细胞介素-1,-6,肿瘤坏死因子- α 及血糖水平与患者脑卒中后疲劳水平的关系[J]. *中国老年学*,2016,36(19):4906-4908.

[14] 王赛华,赵志宏,罗俊,等. 急性缺血性脑卒中病人 Hcy 与高血压、颈动脉粥样硬化的相关性分析[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*,2016,14(6):586-588.

[15] 贺雯,高尚,宋海燕,等. Hcy、D-D、NSE 与急性缺血性脑卒中的相关性研究[J]. *中国煤炭工业医学杂志*,2015,18(12):2017-2024.

(收稿日期:2017-12-26 修回日期:2018-03-06)