

• 论 著 •

## 评价胸腔积液 IP-10 检测用于结核性胸膜炎诊断准确性的 meta 分析

张 蕾, 胡志德, 韩艳秋<sup>△</sup>

(内蒙古医科大学附属医院检验科, 内蒙古呼和浩特 010050)

**摘要:**目的 评价胸腔积液中的干扰素诱导蛋白 10(IP-10)对结核性胸膜炎的诊断价值。方法 检索 PubMed 数据库中自 2019 年 6 月以来发表的评价 IP-10 诊断结核性胸膜炎的临床研究文章。采用修订的诊断准确性试验质量评价工具(QUADAS-2)对这些研究的质量进行评价。采用综合层次模型及双变量模型对这些研究的灵敏度和特异度进行合并。结果 最终有 9 项研究 727 例胸腔积液患者纳入本次 meta 分析,其中结核性胸膜炎 310 例,非结核性胸膜炎 417 例。IP-10 诊断结核性胸膜炎的灵敏度为 0.83,特异度为 0.86,汇总的受试者工作特征曲线的曲线下面积为 0.91。亚组分析结果表明采用 R&D 公司的 ELISA 试剂盒得到的准确性较高。结论 胸腔积液 IP-10 对结核性胸膜炎的诊断具有较高的价值。

**关键词:**胸腔积液; 结核性胸膜炎; 诊断; 干扰素诱导蛋白 10; meta 分析

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2020.05.023

**中图法分类号:**R446.61;R521.7

**文章编号:**1673-4130(2020)05-0611-05

**文献标识码:**A

## Evaluation the diagnostic accuracy of pleural effusion IP-10 for tuberculosis pleurisy: a meta-analysis

ZHANG Lei, HU Zhide, HAN Yanqiu<sup>△</sup>

(Department of Laboratory Medicine, the Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia 010050, China)

**Abstract: Objective** To evaluate the diagnostic accuracy of pleural effusion  $\gamma$ -interferon inducible protein 10(IP-10) for tuberculosis pleurisy. **Methods** Research articles published since June 2019 on evaluating the diagnostic accuracy of pleural effusion IP-10 for tuberculosis were searched in PubMed database. The revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies (QUADAS-2) was used to assess the quality of included studies. The hierarchical summary receiver operating characteristic (sROC) curve and bivariate random effects model were used to pool the sensitivity and specificity of eligible studies. **Results** Nine studies with 727 subjects (310 tuberculosis pleurisy patients and 417 non-tuberculosis pleurisy patients) were enrolled. The pooled sensitivity and specificity of IP-10 were 0.83 and 0.86, respectively. The area under sROC curve was 0.91. Subgroup analysis indicated that the study using ELISA kit of R&D had higher diagnostic accuracy. **Conclusion** IP-10 in pleural effusion has high diagnostic accuracy for tuberculosis pleurisy.

**Key words:** pleural effusion; tuberculosis pleurisy; diagnosis; interferon inducible protein 10; meta-analysis

结核已经成为严重威胁人类健康的公共卫生问题,其致病菌为结核分枝杆菌。除了可以引起肺部感染以外,结核分枝杆菌还可以引起肺外感染,如结核性胸膜炎、脊柱结核、肾结核等。在所有的肺外感染中,尤以结核性胸膜炎最为常见。胸腔积液是结核性胸膜炎患者最常见的体征,也是导致患者就诊的主要原因。但是胸腔积液这一体征对于结核性胸膜炎来说并不特异,已知多种疾病可以引起胸腔积液,包括心力衰竭、恶性肿瘤和肺炎等<sup>[1]</sup>。因此,在因不明原因的胸腔积液而就诊的患者中,快速、准确地诊断结核性胸膜炎极为关键。

传统的结核性胸膜炎诊断手段包括痰或胸腔积液涂片的抗酸染色、结核分枝杆菌培养、胸腔镜下取胸膜组织活检、PCR 检测结核分枝杆菌 DNA 等<sup>[2]</sup>。但是这些诊断手段都或多或少存在一些缺陷,如抗酸染色虽然特异度高达 100%,但灵敏度不足 30%;结核分枝杆菌培养灵敏度同样不理想且培养周期较长,可能会延误病情;组织活检属于有创检查,而且其准确性在很大程度上受操作者临床经验的影响<sup>[3]</sup>;结核分枝杆菌 DNA 检测虽然特异度高,但是灵敏度不甚理想<sup>[4]</sup>。相比之下,胸腔积液生化标志物检测具有廉价、快速、客观、微创等优势,因此,是极具潜质的结核

作者简介:张蕾,女,技师,主要从事胸腔疾病标志物的研究。 <sup>△</sup> 通信作者, E-mail: qyh1016@sina.com。

本文引用格式:张蕾,胡志德,韩艳秋. 评价胸腔积液 IP-10 检测用于结核性胸膜炎诊断准确性的 meta 分析[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(5): 611-615.

性胸膜炎诊断手段<sup>[5]</sup>。

干扰素诱导蛋白 10(IP-10), 又称 C-X-C 类趋化因子 10, 是一类主要产生于单核细胞及其他免疫细胞的趋化因子, 可以趋化高表达 C-X-C 趋化因子受体 3(CXCR3) 的细胞至感染部位, 发动针对病原菌的免疫反应<sup>[6]</sup>。既往的研究表明结核性胸膜炎患者胸腔积液中的 IP-10 水平明显高于恶性肿瘤、心力衰竭和肺炎等患者, 因此, 其对结核性胸膜炎的诊断具有一定的价值<sup>[7]</sup>。到目前为止, 陆续有一些研究评价了 IP-10 诊断结核性胸膜炎的价值, 但已有的研究结果并不完全一致, 有必要展开一次 meta 分析, 对已有的研究进行评价和合并, 建立 IP-10 诊断结核性胸腔积液的循证医学证据。

## 1 材料与方法

**1.1 文献检索与纳入排除标准** 本研究检索的数据库为 PubMed, 最后一次检索时间为 2019 年 6 月 1 日。检索式为: (“pleural effusion” OR pleurisy OR pleuritis) AND (“protein of 10 kDa” OR IP-10 OR “CXCL10 protein, human” [nm] OR “Chemokine CXCL10” [nm] OR “C-X-C motif chemokine 10” OR “CXC 10”)。文献检索过程对语种无限制。本次 meta 分析的纳入标准为探讨胸腔积液中 IP-10 诊断结核性胸膜炎的研究。排除标准: 综述、病例报道、动物实验、因信息提供不足而无法构建四格表的研究。

**1.2 文献筛选、质量评价与数据提取** 两名系统评价员独立地进行文献筛选。文献筛选流程共分为两轮: 在第一轮筛选中, 系统评价员通过阅读摘要和题目, 排除明显与本次 meta 分析不相关的研究; 在第二轮筛选中, 系统评价员通过阅读全文的方式判断文献是否可以进入 meta 分析。文献筛选过程中遇有分歧时通过阅读全文和商量的方式解决。

对于进入本次 meta 分析的研究, 两名系统评价员独立地从研究论文中提取出如下数据: 第一作者姓名、发表年度、病例来源、样本量、对照组疾病谱及各种疾病的样本量、结核性胸膜炎的诊断金标准、IP-10 检测方法、IP-10 诊断结核性胸膜炎的灵敏度、特异度、受试者工作特征(ROC)曲线下面积等数据。数据提取完成后, 根据灵敏度、特异度、疾病组和对照组的样本量, 计算出每个研究的真阳性、假阴性、真阴性、假阳性例数, 用于构建诊断准确性试验的四格表及 meta 分析。本研究采用修订的诊断准确性试验质量评价工具(QUADAS-2)对纳入研究的质量进行评

价<sup>[8]</sup>。数据提取和质量评价过程中的分析通过商量和交由第 3 名系统评价员独立裁决的方式解决。

**1.3 统计学处理** 采用双变量模型和综合层次模型对纳入研究的灵敏度和特异度进行合并<sup>[9]</sup>, 以  $I^2$  来反映异质性的程度, 以 Egger 检验判断已有的研究是否存在发表偏倚<sup>[10]</sup>。通过汇总的受试者工作特征(sROC)曲线下面积(AUC)来反映诊断手段的准确性<sup>[11]</sup>。所有的统计学处理均在 Stata12.0 中进行, 所用的命令为 metandi 和 midas。

## 2 结果

**2.1 纳入研究的概况** 共在 PubMed 中检索到 31 篇文献, 经过进一步筛查后, 共有 9 篇文献进入本次 meta 分析<sup>[12-20]</sup>。这些研究的特征见表 1。第一项评价 IP-10 的研究是由日本学者开展的, 发表于 2005 年<sup>[12]</sup>。随后, 印度<sup>[13-14]</sup>、冈比亚<sup>[15]</sup>、中国<sup>[16, 18-19]</sup>、波兰<sup>[17]</sup>和巴西<sup>[20]</sup>学者相继对 IP-10 的诊断性能进行了评价。这些研究均为前瞻性设计的研究, 样本量的分布为 27~203 例, 汇总后的样本量为 727 例, 其中结核性胸膜炎 310 例, 非结核性胸膜炎例 417 例。研究的对照组包括了恶性肿瘤、漏出液、肺炎、系统性红斑狼疮和乳糜胸等疾病的患者。IP-10 的检测方法包括 ELISA<sup>[12-14, 16-17, 20]</sup>、细胞因子微球试剂盒<sup>[15]</sup>、流式细胞小球微阵列技术<sup>[19]</sup>和 Luminex 液相芯片<sup>[18]</sup>。

**2.2 纳入研究中 IP-10 的诊断性能和质量评价** 纳入研究中 IP-10 的诊断性能见表 2。IP-10 诊断结核性胸膜炎的 ROC 曲线下面积分布为 0.81~0.97, 诊断临界值分布为 0.04~36.69 ng/mL, 灵敏度分布为 0.73~1.00, 特异度分布为 0.78~0.97。纳入研究的质量评价结果见表 3。已有的研究有 4 项研究存在病例选择偏倚, 4 项研究将研究人群局限为以淋巴细胞渗出为主的胸腔积液患者<sup>[12, 15, 18-19]</sup>。在选择 IP-10 诊断胸腔积液的界点时, 有两项研究是基于最大约登指数, 因此, 这两项研究的待评价试验模块被评价为高风险<sup>[12, 18]</sup>。所有的研究在金标准的实施方面遵循了诊断准确性试验的原则, 偏倚风险较低。由于所有研究均未说明对照组是否接受了金标准检查(即部分证实偏倚), 因此, 被标记为高风险。此外, 在 4 项研究中, 并不是所有的研究对象都进入了最终的分析<sup>[12, 14, 17, 20]</sup>。由于所有的研究都不是严格遵照诊断准确性试验报告规范(STARD)进行撰写的<sup>[21]</sup>, 无法从论文中获取部分试验设计相关的信息, 有部分模块的偏倚风险被标为未知。

表 1 纳入研究的概况

研究	时间 (年)	国家	样本量 (n)	对照组疾病谱 <sup>a</sup>	金标准	IP-10 检测方法
OKAMOTO 等 <sup>[12]</sup>	2005	日本	43	恶性肿瘤(32)	抗酸染色、培养、活检	ELISA (R&D)
SUPRIYA 等 <sup>[13]</sup>	2008	印度	62	恶性肿瘤(7)、肺炎(3)、漏出液(13)、系统性红斑狼疮(1)	抗酸染色、培养、PCR、治疗反应性	ELISA (R&D)

续表 1 纳入研究的概况

研究	时间(年)	国家	样本量(n)	对照组疾病谱 <sup>a</sup>	金标准	IP-10 检测方法
DHEDA 等 <sup>[14]</sup>	2009	印度	74	恶性肿瘤(9)肺炎(3)、淋巴瘤(2)、骨髓增生性疾病(2)、其他(3)	培养、治疗反应性、活检	ELISA(Hycult)
SUTHERLAND 等 <sup>[15]</sup>	2012	冈比亚	38	恶性肿瘤(2)、肺炎(5)、肝病(3)、其他(1)	培养、治疗反应性	27 合一细胞因子微球试剂盒
WANG 等 <sup>[16]</sup>	2012	中国	122	恶性肿瘤(31)、肺炎(7)、漏出液(5)、其他(1)	培养、治疗反应性、组织学、活检	ELISA (R&D)
KLIMIUK 等 <sup>[17]</sup>	2015	波兰	203	恶性肿瘤(88)、肺炎(35)、漏出液(30)、其他(6)	抗酸染色、培养、PCR、治疗反应性、活检	ELISA (R&D)
SHU 等 <sup>[18]</sup>	2015	中国	95	恶性肿瘤(46)、其他(14)	培养、组织活检	Luminex 液相芯片
CHEN 等 <sup>[19]</sup>	2016	中国	27	恶性肿瘤(22)	抗酸染色、培养、活检	流式细胞小球微阵列技术(BD)
SANTOS 等 <sup>[20]</sup>	2018	巴西	63	恶性肿瘤(27)、漏出液(11)、系统性红斑狼疮(2)、脓胸(1)、心内膜炎(1)、乳糜胸(1)、其他(4)	抗酸染色、培养、PCR、活检	ELISA (R&D)

注：<sup>a</sup> 表示该项下括号内数字为例数。

表 2 纳入研究中 IP-10 的诊断性能

研究	AUC	诊断临界值(ng/mL)	灵敏度	特异度	真阳性(n)	假阳性(n)	假阴性(n)	真阴性(n)
OKAMOTO 等 <sup>[12]</sup>	0.93	7.62	0.73	0.97	8	1	3	31
SUPRIYA 等 <sup>[13]</sup>	0.97	1.77	0.90	0.96	34	1	4	23
DHEDA 等 <sup>[14]</sup>	0.82	28.17	0.79	0.83	43	5	12	14
SUTHERLAND 等 <sup>[15]</sup>	0.84	36.69	0.85	0.82	23	2	4	9
WANG 等 <sup>[16]</sup>	未报道	0.04	0.83	0.86	65	6	13	38
KLIMIUK 等 <sup>[17]</sup>	0.96	11.42	0.91	0.91	40	14	4	145
SHU 等 <sup>[18]</sup>	0.81	0.53	0.77	0.78	27	13	8	47
CHEN 等 <sup>[19]</sup>	0.95	4.01	1.00	0.80	5	5	0	17
SANTOS 等 <sup>[20]</sup>	0.83	4.36	0.75	0.83	12	8	5	38

表 3 纳入研究的质量评价结果

研究	风险偏倚				应用		
	病例选择	待评价试验	金标准	流程	病例选择	待评价试验	金标准
OKAMOTO 等 <sup>[12]</sup>	高	高	低	高	高	低	低
SUPRIYA 等 <sup>[13]</sup>	低	未知	低	高	低	低	低
DHEDA 等 <sup>[14]</sup>	低	未知	低	高	低	低	低
SUTHERLAND 等 <sup>[15]</sup>	高	未知	低	高	高	低	低
WANG 等 <sup>[16]</sup>	未知	未知	低	高	低	低	低
KLIMIUK 等 <sup>[17]</sup>	低	未知	低	高	低	低	低
SHU 等 <sup>[18]</sup>	高	高	低	高	高	低	低
CHEN 等 <sup>[19]</sup>	高	未知	低	高	高	低	低
SANTOS 等 <sup>[20]</sup>	低	未知	低	高	低	低	低

2.3 meta 分析结果 9 项研究合并后的灵敏度和特异度为 0.83(95%CI:0.78~0.87)和 0.86(95%CI:0.81~0.91),阳性似然比为 6.1(95%CI:4.2~

8.9),阴性似然比为 0.20(95%CI:0.14~0.27),诊断比数比为 31(95%CI:17~57)。IP-10 的 sROC 图见图 1,其曲线下面积为 0.91(95%CI:0.88~0.93)。

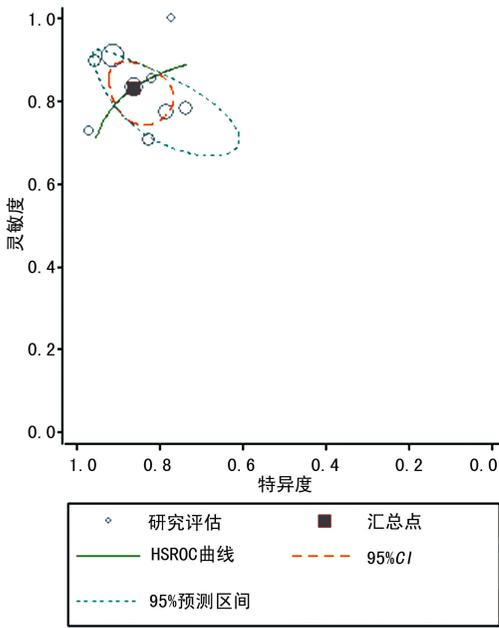


图 1 IP-10 的 sROC 图

**2.4 亚组分析** 在已有的 9 项研究中, 5 项采用了来自 R&D 公司的 ELISA 试剂盒, 所以本课题组对此进行了亚组分析, 见表 4。总体而言, 基于 R&D 公司的 ELISA 试剂盒的研究得到的灵敏度、特异度、阳性似然比、诊断比数比和曲线下面积均高于采用其他试剂盒的研究。

表 4 基于 IP-10 检测方法的亚组分析结果

方法	R&D 公司 ELISA 试剂盒	其他
研究数量(n)	5	4
结核性/非结核性(n/n)	188/305	122/112
灵敏度及 95%CI	0.85(0.78~0.90)	0.80(0.72~0.86)
特异度及 95%CI	0.90(0.85~0.93)	0.78(0.69~0.84)
阳性似然比及 95%CI	8.50(5.50~13.10)	3.60(2.50~5.10)
阴性似然比及 95%CI	0.17(0.11~0.25)	0.25(0.17~0.37)
诊断比数比及 95%CI	50.00(24.00~102.00)	14.00(8.00~27.00)
曲线下面积及 95%CI	0.94(0.91~0.96)	0.86(0.83~0.89)

**2.5 发表偏倚分析** 纳入研究的漏斗图见图 2, 经过 Egger 检验后发现已有的研究之间不存在发表偏倚 ( $P=0.65$ )。

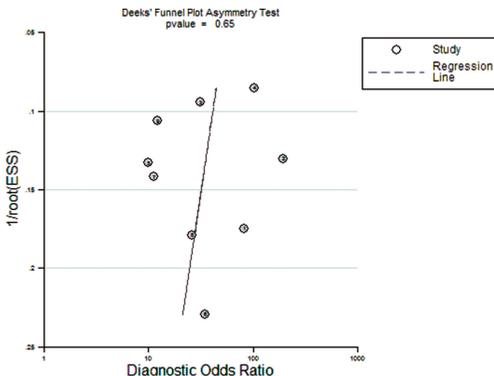


图 2 发表偏倚分析的漏斗图

### 3 讨论

本研究对既往已经发表的关于 IP-10 诊断结核性胸膜炎的研究进行了 meta 分析, 主要发现有: (1) 到 2019 年 6 月 1 日为止, PubMed 中共有 9 项研究探讨了 IP-10 诊断结核性胸膜炎的价值, 这些研究之间不存在异质性; (2) 对这些研究进行合并后发现 IP-10 诊断结核性胸膜炎的灵敏度和特异度分别为 0.83 和 0.86; (3) 已有的研究不同程度地存在设计缺陷和报告不规范; (4) 已有的研究没有发表偏倚。

灵敏度和特异度是衡量一个诊断试验诊断性能的两个主要指标, 二者越高, 表明该诊断试验的诊断准确性越高。本研究发现 IP-10 的诊断灵敏度和特异度均在 0.80 以上, 表明二者对结核性胸膜炎具有一定的诊断价值。值得注意的是, 由于灵敏度和特异度受诊断临界值的影响, 因此, 不能较好地反映某一诊断试验的总体性能<sup>[22]</sup>。sROC 曲线下面积不受诊断临界值的影响, 刚好克服了灵敏度和特异度的不足, 能较好地反映诊断手段的总体诊断性能<sup>[11, 23]</sup>。本研究发现 IP-10 的 sROC 曲线下面积为 0.91, 也表明 IP-10 具有一定的诊断价值。阳性似然比和阴性似然比是反映诊断试验在诊断和排除疾病方面的性能, 一般认为阳性似然比大于 10.0 就足以确诊疾病, 阴性似然比小于 0.1 就足以排除疾病<sup>[24]</sup>。本研究发现 IP-10 的阳性似然比为 6.1, 阴性似然比为 0.2, 说明其虽然对结核性胸膜炎具有一定的诊断价值, 但是其单独使用时尚不足以作为确诊或排除结核性胸膜炎的唯一依据, 其临床解释必须结合患者的病史、体征等信息。此外, 本课题组开展的亚组分析表明, 如果研究是基于 R&D 公司的 IP-10 ELISA 试剂盒, 得到的准确性相对较高。

本研究发现, 虽然已有的研究均为前瞻性设计, 但是这些研究在试验设计和报告规范上都不同程度存在缺陷。所有研究均未严格按照 STARD 报告规范撰写论文<sup>[21]</sup>, 很多研究细节交代不清楚, 如研究对象是否连续招募, IP-10 的检测是否设盲, 是否所有的患者都接受了结核性胸膜炎的金标准检查等。值得注意的是, 部分研究将研究对象限定为以淋巴细胞渗出为主的胸腔积液患者。这一纳入标准并不符合临床实际, 因为并不是所有的结核性胸腔积液患者都是以淋巴细胞渗出为主。此外, 在同一患者中, 胸腔积液可能由两种以上的原因造成(如结核合并肺炎、肺炎合并心力衰竭等)<sup>[25]</sup>。然而, 所有的研究在对研究对象进行分组时都忽略了“多种病因”的问题, 这在一定程度上可能会造成研究结果偏倚。因此, 将来也有必要开展更为严谨的研究探讨 IP-10 对结核性胸腔积液的诊断价值。

在诊断准确性试验研究中, 阳性或结果较好的研究更容易发表在学术杂志上, 造成发表偏倚, 夸大诊断试验的准确性。本次 meta 分析发现已有的研究之

间不存在发表偏倚,表明 IP-10 的诊断性能并未被夸大。

#### 4 结 论

总之,本研究发现检测胸腔积液中的 IP-10 水平有助于结核性胸膜炎的诊断,但其临床解释应该结合病史和体征等信息。考虑到已有的研究在试验设计和报告规范上存在不足,因此,仍然有必要开展更为严谨的研究对 IP-10 的诊断准确性进行评估。

#### 参考文献

[1] PORCEL J M, AZZOPARDI M, KOEGELENBERG C F, et al. The diagnosis of pleural effusions[J]. *Expert Rev Respir Med*, 2015, 9(6): 801-815.

[2] ZHAI K, LU Y, SHI H Z. Tuberculous pleural effusion [J]. *J Thorac Dis*, 2016, 8(7): 486-494.

[3] WANG X J, YANG Y, WANG Z, et al. Efficacy and safety of diagnostic thoracoscopy in undiagnosed pleural effusions[J]. *Respiration*, 2015, 90(3): 251-255.

[4] PAI M, FLORES L L, HUBBARD A, et al. Nucleic acid amplification tests in the diagnosis of tuberculous pleuritis: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Infect Dis*, 2004, 4(1): 6.

[5] PORCEL J M. Advances in the diagnosis of tuberculous pleuritis[J]. *Ann Transl Med*, 2016, 4(15): 282.

[6] VAN RAEMDONCK K, VAN DEN STEEN P E, LIEKENS S, et al. CXCR3 ligands in disease and therapy[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2015, 26(3): 311-327.

[7] POKKALI S, DAS S D, LOGAMURTHY R L. Expression of CXC and CC type of chemokines and its receptors in tuberculous and non-tuberculous effusions [J]. *Cytokine*, 2008, 41(3): 307-314.

[8] WHITING P F, RUTJES A W, WESTWOOD M E, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies[J]. *Ann Intern Med*, 2011, 155(8): 529-536.

[9] REITSMA J B, GLAS A S, RUTJES A W, et al. Bivariate analysis of sensitivity and specificity produces informative summary measures in diagnostic reviews[J]. *J Clin Epidemiol*, 2005, 58(10): 982-990.

[10] EGGER M, SMITH G D, SCHNEIDER M, et al. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test [J]. *BMJ*, 1997, 315(7109): 629-634.

[11] WALTER S D. Properties of the summary receiver operating characteristic (SROC) curve for diagnostic test data [J]. *Stat Med*, 2002, 21(9): 1237-1256.

[12] OKAMOTO M, KAWABE T, IWASAKI Y, et al. Evaluation of interferon- $\gamma$ , interferon- $\gamma$ -inducing cytokines, and interferon- $\gamma$ -inducible chemokines in tuberculous pleural effusions[J]. *J Lab Clin Med*, 2005, 145(2): 88-93.

[13] SUPRIYA P, CHANDRASEKARAN P, DAS S D. Diagnostic utility of interferon- $\gamma$ -induced protein of 10 kDa

(IP-10) in tuberculous pleurisy[J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2008, 62(2): 186-192.

- [14] DHEDA K, SMIT R N V, SECHI L A, et al. Clinical diagnostic utility of IP-10 and LAM antigen levels for the diagnosis of tuberculous pleural effusions in a high burden setting[J]. *PLoS One*, 2009, 4(3): e4689.
- [15] SUTHERLAND J S, GARBA D, FOMBAH A E, et al. Highly accurate diagnosis of pleural tuberculosis by immunological analysis of the pleural effusion [J]. *PLoS One*, 2012, 7(1): e30324.
- [16] WANG H, YUE J, YANG J, et al. Clinical diagnostic utility of adenosine deaminase, interferon- $\gamma$ , interferon- $\gamma$ -induced protein of 10 kDa, and dipeptidyl peptidase 4 levels in tuberculous pleural effusions[J]. *Hear Lung*, 2012, 41(1): 70-75.
- [17] KLIMIUK J, KRENKE R, SAFIANOWSKA A, et al. Diagnostic performance of different pleural fluid biomarkers in tuberculous pleurisy[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2015, 852(1): 21-30.
- [18] SHU C C, WANG J Y, HSU C L, et al. Diagnostic role of inflammatory and anti-inflammatory cytokines and effector molecules of cytotoxic T lymphocytes in tuberculous pleural effusion[J]. *Respirology*, 2015, 20(1): 147-154.
- [19] CHEN K Y, FENG P H, CHANG C C, et al. Novel biomarker analysis of pleural effusion enhances differentiation of tuberculous from malignant pleural effusion[J]. *Int J Gen Med*, 2016, 9(1): 183-189.
- [20] SANTOS A P, CORREA R D S, RIBEIRO-ALVES M, et al. Application of Venn's diagram in the diagnosis of pleural tuberculosis using IFN- $\gamma$ , IP-10 and adenosine deaminase[J]. *PLoS One*, 2018, 13(8): e0202481.
- [21] BOSSUYT P M, REITSMA J B, BRUNS D E, et al. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD initiative; standards for reporting of diagnostic accuracy [J]. *Clin Chem*, 2003, 49(1): 1-6.
- [22] LINNET K, BOSSUYT P M, MOONS K G, et al. Quantifying the accuracy of a diagnostic test or marker [J]. *Clin Chem*, 2012, 58(9): 1292-1301.
- [23] REITSMA J B, MOONS K G, BOSSUYT P M, et al. Systematic reviews of studies quantifying the accuracy of diagnostic tests and markers [J]. *Clin Chem*, 2012, 58(11): 1534-1545.
- [24] ZHOU Q, CHEN Y Q, QIN S M, et al. Diagnostic accuracy of T-cell interferon-gamma release assays in tuberculous pleurisy: a meta-analysis [J]. *Respirology*, 2011, 16(3): 473-480.
- [25] WALKER S, MASKELL N. Identification and management of pleural effusions of multiple aetiologies [J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2017, 23(4): 339-345.