

## • 短篇论著 •

## $\gamma$ -干扰素释放试验联合胸腔积液腺苷脱氨酶检测 对结核性胸膜炎的辅助诊断价值

于永敏 任鹏飞 程俊伟 陈永芳 马峥 李瑞 陈裕

**【摘要】** 选取 2012 年 1 月至 2013 年 12 月在郑州市第六人民医院结核科住院的渗出性胸腔积液患者 120 例, 经临床综合诊断分为结核性胸膜炎患者 79 例(病例组), 非结核性胸膜炎患者 41 例(对照组)。采集患者静脉血和胸腔积液, 进行  $\gamma$ -干扰素释放试验(IGRA)与胸腔积液腺苷脱氨酶(ADA)检测。最终, 以血 IGRA 检测联合胸腔积液 ADA 检测均为阳性作为结核性胸膜炎辅助诊断时, 特异度为 97.56%(40/41), 与血 IGRA 和胸腔积液 ADA 单项检测的特异度[分别为 95.12%(39/41)、90.24%(37/41)]比较, 差异均无统计学意义( $\chi^2$  值分别为 19.99、9.48,  $P$  值分别为 1.000、0.250); 其阳性预测值为 98.53%, 均高于单项检测的 97.44%和 94.52%; 阳性似然比为 34.77, 高于各单项检测的 19.72 和 8.95, 说明其可降低误诊率。以血 IGRA 检测联合胸腔积液 ADA 检测均为阴性作为非结核性胸膜炎辅助诊断时, 敏感度为 98.73%(78/79), 与血 IGRA 检测敏感度[96.20%(76/79)]比较差异无统计学意义( $\chi^2=25.66, P=0.500$ ); 高于胸腔积液 ADA 检测的敏感度[87.34%(69/79)], 差异有统计学意义( $\chi^2=6.99, P=0.041$ ); 其阴性预测值为 97.30%, 均高于各单项检测的 92.86%和 78.72%; 阴性似然比为 0.01, 低于各单项检测的 0.04 和 0.14, 说明其可降低漏诊率。研究结果表明, 血 IGRA 检测联合胸腔积液 ADA 检测在结核性胸膜炎诊断中有较好的临床应用价值。

**【关键词】** 结核; 胸腔积液; 干扰素  $\gamma$ ; 腺苷脱氨酶

**Value of the blood interferon- $\gamma$  release assay combined with the hydrothorax adenosine deaminase detection in the diagnosis tuberculous pleural** YU Yong-min, REN Peng-fei, CHENG Jun-wei, CHEN Yong-fang, MA Zheng, LI Rui, CHEN Yu. *Clinical Laboratory, the Sixth People's Hospital of Zhengzhou, Zhengzhou 450015, China*  
Corresponding author: CHEN Yu, Email: chen\_yuhnz@163.com

**【Abstract】** A total of 120 patients with exudative pleural effusion hospitalized in the Tuberculosis Department of the Sixth People's Hospital of Zhengzhou from January 2012 to December 2013 were selected, 79 patients were with tuberculous pleural effusions and 41 patients with non-tuberculous pleural effusions. All the patients were tested with the peripheral blood interferon gamma concentration and the hydrothorax adenosine deaminase (ADA) activity respectively. The specificity of the blood interferon- $\gamma$  release assay (IGRA) combined with the hydrothorax adenosine deaminase detection was 97.56% (40/41), with no statistically significant difference compared with single detection (IGRA 95.12% (39/41), ADA 90.24% (37/41);  $\chi^2$  values were 19.99 and 9.48,  $P$  values were 1.000 and 0.250), but the positive predictive value (98.53%) and positive likelihood ratio (34.77) were higher than those of IGRA (97.44%, 19.72) and ADA (94.52%, 8.95), indicating that it could reduce the misdiagnosis rate. The sensitivity of the combined test was 98.73% (78/79) with no statistically significant difference compared with IGRA (96.20% (76/79)) ( $\chi^2=25.66, P=0.500$ ), but statistically different from that of ADA (87.34% (69/79)) ( $\chi^2=6.99, P=0.041$ ); meanwhile, the negative predictive value (97.30%) was higher than that of IGRA (92.86%) and ADA (78.72%), the negative likelihood ratio (0.01) was less than that of IGRA (0.04) and ADA (0.14), indicating that the combined test could reduce the rate of misdiagnosis. Compared to single detection, IGRA combined with the hydrothorax ADA detection has more important value in diagnosis of tuberculous pleural effusion.

**【Key words】** Tuberculosis; Pleural effusion; Interferon-gamma; Adenosine deaminase

doi:10.3969/j.issn.1000-6621.2016.11.023

基金项目:郑州市普通科技攻关计划(131PPTGG383-2)

作者单位:450015 郑州市第六人民医院检验科(于永敏), 结核科(任鹏飞、程俊伟、陈永芳、马峥、李瑞、陈裕)

通信作者:陈裕, Email: chen\_yuhnz@163.com

传统方法诊断结核性胸膜炎准确率较低<sup>[1-2]</sup>。近年来, 血  $\gamma$ -干扰素释放试验(IGRA)在结核病领域广泛应用, 对各类结核病的诊断均有明显的辅助诊断效果<sup>[3-11]</sup>。研究表明, 血 IGRA 检测结核性胸膜炎的敏感度在 90%以上<sup>[9-12]</sup>, 胸腔积液腺苷脱氨酶(ADA)检测的敏感度在 90%左右<sup>[13]</sup>, 这两种检测方法对结核性胸膜炎辅助诊断均有一定的参考价值,

但血 IGRA 与胸腔积液 ADA 联合检测对于结核性胸膜炎的参考价值鲜有研究。笔者旨在分析血 IGRA 与胸腔积液 ADA 联合检测对结核性胸膜炎辅助诊断的价值。

资料和方法

1. 对象:选取 2012 年 1 月至 2013 年 12 月在郑州市第六人民医院结核科住院的渗出性胸腔积液患者为研究对象,共 120 例。经临床综合诊断分为结核性胸膜炎组共 79 例(病例组),非结核性胸膜炎组共 41 例(对照组)。

2. 分组标准:(1)结核性胸膜炎:中华医学会《临床诊疗指南结核病分册》<sup>[14]</sup>结核性胸膜炎诊断指标:①胸腔积液涂片、培养或组织中查到结核分枝杆菌;②病理学检查提示干酪性肉芽肿;③影像学表现符合结核性胸膜炎;④临床特点符合结核性胸膜炎,结核菌素试验阳性;⑤抗结核治疗 2 个月 后,临床表现和影像学表现有 好转。符合①、②任意一项或者③、④、⑤至少两项可划归为结核性胸膜炎。(2)非结核性胸膜炎:排除结核性胸膜炎的其他患者。

3. 研究方法:患者入院时均进行了血 IGRA 和胸腔积液 ADA 检测。(1)血 IGRA 检测:采用进口 BD 肝素抗凝管采集患者静脉全血 4~6 ml,严格按照结核感染 T 细胞检测试剂盒(购自北京万泰生物有限公司)说明书进行检测,样品中  $\gamma$ -干扰素( $\gamma$ -IFN)含量(去除阴性对照的检测管值) $>14$  pg/ml 且同时 $>$ 阴性对照管值的 1/4 时为阳性。(2)胸腔积液 ADA 检测:应用胸腔穿刺或者胸腔闭式引流术抽取患者的胸腔积液,操作时严格按腺苷脱氨酶(ADA)测定试剂盒(酶比色法;购自浙江康特生物科技有限公司)检测说明书进行。ADA 浓度 $>45$  U/L 为阳性。

4. 统计学分析:采用 SPSS 18.0 软件进行分析,计算各方法的检测效能指标。各方法间敏感度、特异度等指标的比较采用  $\chi^2$  检验,以  $P<0.05$  认为差异有统计学意义。各检测效能指标计算方法如下:敏感度=真阳性数/(真阳性数+假阴性数) $\times 100\%$ ;特异度=真阴性数/(真阴性数+假阳性数) $\times$

$100\%$ ;阳性预测值=真阳性数/(真阳性数+假阳性数) $\times 100\%$ ;阴性预测值=真阴性数/(真阴性数+假阴性数) $\times 100\%$ ;阳性似然比=敏感度/(1-特异度);阴性似然比=(1-敏感度)/特异度。

结 果

1. 检测结果比较:血 IGRA 与胸腔积液 ADA 检测阳性符合率 87.18%(68/78),阴性符合率 88.10%(37/42)(表 1)。两种方法检测结果比较,差异无统计学意义( $\chi^2=64.92, P=0.302$ ),对两种方法进行一致性检验,  $Kappa=0.733$ 。

表 1 胸腔积液 ADA 检测和血 IGRA 检测对胸腔积液患者的检测结果比较

胸腔积液 ADA 检测	血 IGRA 检测		合计 (例)
	阳性(例)	阴性(例)	
阳性(例)	68	5	73
阴性(例)	10	37	47
合计	78	42	120

2. 检测效能比较:对于结核性胸膜炎,血 IGRA 检测敏感度为 96.20%(76/79)、特异度为 95.12%(39/41);胸腔积液 ADA 检测敏感度为 87.34%(69/79)、特异度为 90.24%(37/41),两种方法比较差异均无统计学意义( $\chi^2$  值分别为 1.21、3.87,  $P$  值分别为 0.061、0.025)。

以血 IGRA 检测联合胸腔积液 ADA 检测均为阳性作为结核性胸膜炎辅助诊断时,特异度为 97.56%(40/41),与血 IGRA 和胸腔积液 ADA 单项指标的特异度[分别为 95.12%(39/41)、90.24%(37/41)]比较,差异均无统计学意义( $\chi^2$  值分别为 19.99、9.48,  $P$  值分别为 1.000、0.250);阳性预测值和阳性似然比均高于各单项检测。两种检测结果非同 时阳性的 12 例结核性胸膜炎患者都存在一定的临床症状,诊断性抗结核药物治疗有效。

表 2 血 IGRA 检测、胸腔积液 ADA 检测及联合检测对结核性胸膜炎检测效能的比较

检测方法	病例组 (79 例)(例)	对照组 (41 例)(例)	敏感度 (%)	特异度 (%)	阳性预测 值(%)	阴性预测 值(%)	阳性 似然比	阴性 似然比
血 IGRA 检测								
阳性	76	2	96.20	95.12	97.44	92.86	19.72	0.04
阴性	3	39						
胸腔积液 ADA 检测								
阳性	69	4	87.34	90.24	94.52	78.72	8.95	0.14
阴性	10	37						
联合检测(同阳为阳)								
阳性	67	1	84.81	97.56	98.53	76.92	34.77	0.16
阴性	12	40						
联合检测(同阴为阴)								
阳性	78	5	98.73	87.80	93.98	97.30	8.10	0.01
阴性	1	36						

以血 IGRA 检测联合胸腔积液 ADA 检测均为阴性作为非结核性胸膜炎辅助诊断时,敏感度为 98.73%(78/79),与血 IGRA 检测的敏感度比较差异无统计学意义( $\chi^2 = 25.66, P=0.500$ );与胸腔积液 ADA 检测敏感度比较差异有统计学意义( $\chi^2 = 6.99, P=0.041$ );其阴性预测值均高于各单项检测;阴性似然比均低于各单项检测。

## 讨 论

血 IGRA 检测采用结核分枝杆菌特异抗原[卡介苗和大多数非结核分枝杆菌中普遍缺失的缺失区 1(deleted region 1, RD1)编码的早期分泌抗原靶蛋白 6(ESAT-6)和培养滤液蛋白 10(CFP-10)]在体外刺激待检测者的全血,最后通过检测  $\gamma$ -干扰素浓度进而判断受试者结核分枝杆菌感染情况,具有较高的敏感度和特异度<sup>[1-8]</sup>。本次研究结果显示,IGRA 检测结核性胸膜炎的敏感度和特异度分别是 96.20%和 95.12%,与李志惠等<sup>[9]</sup>研究结果(分别是 93.92%和 95.54%)、刘珍琼等<sup>[15]</sup>研究结果(分别是 93.75%和 96.15%)相近。但该方法为检测机体是否存在结核感染,无法区分潜伏期感染和活动性结核病<sup>[16]</sup>,且也会存在一定的假阳性(由于堪萨斯、苏氏、海、戈登分枝杆菌也存在 ESAT-6 和 CFP-10 蛋白引起)。

ADA 是一种核酸分解过程中的代谢酶,在胸腺、脾脏和其他淋巴组织中,特别是 T 淋巴细胞中含量较高<sup>[17]</sup>。ADA 可能参与了机体细胞对结核分枝杆菌的免疫应答过程,从而导致在胸腔积液中的活性增强。本次研究结果显示,胸腔积液 ADA 对结核性胸膜炎的敏感度和特异度分别是 87.34%和 90.24%,与刘莉敏等<sup>[17]</sup>研究结果(分别为 86.21%和 96.79%)相近。但该方法在炎症早期或者机体免疫功能减退的患者中可能存在假阴性;在肺炎旁积液和类风湿病中可能存在假阳性<sup>[18]</sup>。另外,年龄、体质指数和吸烟等均能够影响结核性胸膜炎患者胸腔积液中的 ADA 水平<sup>[19]</sup>。

血 IGRA 检测和胸腔积液 ADA 检测对结核性胸膜炎检测均有一定的临床价值,但均存在影响因素。联合检测血 IGRA 和胸腔积液 ADA,以二者均为阳性作为结核性胸膜炎辅助诊断时,阳性似然比为 34.77,辅助作为阳性诊断的准确率为 98.53%;相比单个指标检测,可提高阳性预测值和阳性似然比,降低误诊率。联合检测血 IGRA 和胸腔积液 ADA,以二者均为阴性作为非结核性胸膜炎辅助诊断时,阴性似然比为 0.01,辅助作为排除诊断的准确率达到 97.30%;相比单个指标检测,可提高阴性预测值,降低阴性似然比,降低结核性胸膜炎的漏诊率。联合检测血 IGRA 和胸腔积液 ADA,若二者检测结果不一致,则需要根据患者情况进行临床综合判断,必要时行诊断性抗结核药物治疗。

## 参 考 文 献

- [1] Gopi A, Madhavan SM, Sharma SK, et al. Diagnosis and treatment of tuberculous pleural effusion in 2006. *Chest*, 2007, 131(3): 880-889.
- [2] Roth BJ. Searching for tuberculosis in the pleural space. *Chest*, 1999, 116(1): 3-5.
- [3] Qian F, Wang W, Qiu Z, et al. Evaluation of a new tuberculosis-related interferon gamma release assay for tuberculosis infection diagnosis in Huzhou, eastern China. *Indian J Pathol Microbiol*, 2013, 56(2): 125-128.
- [4] 王兴亮, 刘娟, 费忠亭, 等. 全血  $\gamma$ -干扰素释放试验在继发性肺结核中的辅助诊断价值. *中国防痨杂志*, 2015, 37(7): 764-767.
- [5] 母发光, 何海兰, 谭泰昌, 等.  $\gamma$ -干扰素释放试验对儿童结核性脑膜炎的诊断价值. *临床儿科杂志*, 2015, 33(3): 242-246.
- [6] 卫卫, 肖和平, 李红, 等. 两种  $\gamma$ -干扰素释放试验方法在结核病诊断中的应用价值比较. *中国防痨杂志*, 2015, 37(7): 768-773.
- [7] 张桂, 袁梁, 曹晶晶, 等.  $\gamma$ -干扰素释放试验与其他三种检测技术临床诊断能力的比较研究. *中国防痨杂志*, 2015, 37(12): 1211-1216.
- [8] 李同心, 何瑛, 周刚, 等. 全血  $\gamma$ -干扰素释放试验在结核病辅助诊断中的价值. *中国防痨杂志*, 2016, 38(8): 623-629.
- [9] 李志惠, 崔丹, 赵杰, 等. 结核性胸膜炎胸液结核分枝杆菌特异性 INF- $\gamma$  与 ADA 的关系. *河北医药*, 2013, 35(21): 3232-3233.
- [10] 陈希, 李晓轶, 李玲, 等. 结核感染 T 细胞斑点试验在结核性胸膜炎诊断中的价值. *中国防痨杂志*, 2015, 37(1): 40-46.
- [11] 石茜, 袁媛, 李艳芳, 等. 结核感染 T 细胞斑点试验对结核性胸膜炎的临床诊断分析. *中华医院感染学杂志*, 2016, 26(7): 1486-1488.
- [12] 付洪义, 章志华, 刘宁, 等. 胸腔积液  $\gamma$ -干扰素释放试验对老年结核性胸膜炎的诊断价值. *中国防痨杂志*, 2016, 38(8): 630-633.
- [13] 梁清涛, 饶海涛, 郭超, 等. 腺苷脱氨酶在结核性胸膜炎的诊断价值研究. *中国防痨杂志*, 2014, 36(12): 1071-1074.
- [14] 中华医学会. 临床诊疗指南结核病分册. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 10-22.
- [15] 刘珍琼, 段永和, 张齐龙, 等. T-SPOT. TB 技术检测胸腔积液在结核性胸膜炎诊断中的应用. *实验与检验医学*, 2013, 31(4): 306-308.
- [16] 高孟秋.  $\gamma$ -干扰素释放试验检测结果的临床意义解读. *中华结核和呼吸杂志*, 2014, 37(10): 742-743.
- [17] 刘莉敏, 李玉磊, 谢艳丽, 等. 腺苷脱氨酶和干扰素- $\gamma$  联合检测在结核性胸膜炎鉴别诊断中的应用. *临床肺科杂志*, 2012, 17(12): 2211-2212.
- [18] 尉艳霞, 童朝晖, 龚娟妮, 等. 腺苷脱氨酶诊断结核性胸膜炎价值的再评价. *中华结核和呼吸杂志*, 2010, 33(4): 273-275.
- [19] 胡锦兴, 彭德虎, 梁小鹏, 等. 腺苷脱氨酶诊断结核性胸膜炎的影响因素探讨. *中国防痨杂志*, 2015, 37(6): 641-644.

(收稿日期: 2016-09-01)

(本文编辑: 李敬文)