

腺苷脱氨酶与肿瘤坏死因子- α 和白细胞介素-12 检测在诊断结核性胸腔积液中临床价值的比较

周世新, 谭 金, 肖学平 (广东省东莞康华医院呼吸内科 523080)

【摘要】 目的 通过对结核性胸腔积液中腺苷脱氨酶(ADA)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素 12(IL-12)浓度的测定,比较 ADA、TNF- α 和 IL-12 在结核性胸腔积液诊断中的临床价值。**方法** 以 2008 年 6 月至 2011 年 10 月在东莞康华医院确诊的 73 例胸腔积液患者为研究对象,其中结核性胸腔积液 45 例、恶性胸腔积液 28 例,分别留取相应胸腔积液标本,采用酶法和双抗体夹心酶联免疫吸附试验检测各组的 ADA、TNF- α 及 IL-12 含量。**结果** 结核性胸腔积液组的 ADA、TNF- α 及 IL-12 含量明显高于恶性胸腔积液组,差异有统计学意义($P < 0.01$),ROC 曲线表明对结核性胸腔积液的诊断价值依次为 TNF- α 、ADA、IL-12。**结论** 胸腔积液中 ADA、TNF- α 及 IL-12 含量测定是诊断结核性胸腔积液重要的指标,联合检测更有助于结核性胸腔积液的诊断与鉴别诊断。

【关键词】 结核性胸腔积液; 腺苷脱氨酶; 肿瘤坏死因子- α ; 白细胞介素-12

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2012.12.013 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2012)12-1436-02

Comparison of clinical values of adenosine deaminase, tumor necrosis factor- α and interleukin-12 in diagnosing tuberculous pleural effusion ZHOU Shi-xin, TAN Jin, XIAO Xue-ping (Department of Respiratory Disease, Dongguan Kanghua Hospital, Dongguan, Guangdong 523080)

【Abstract】 Objective To compare the clinical values of ADA, TNF- α and IL-12 in the diagnosis of tuberculous pleural effusion. **Methods** The chest fluid specimens in 73 patients with pleural effusion, including 45 cases of tuberculous pleural effusion and 28 cases of malignant pleural effusion, in our hospital from June 2008 to October 2011 were detected the ADA, TNF- α and IL-12 levels by the enzymatic method and the antibody-sandwich ELISA method. **Results** The ADA, TNF- α and IL-12 levels in the tuberculous pleural effusion group were all significantly higher than those in the malignant pleural effusion group with statistical differences ($P < 0.001$, $P < 0.01$). The ROC curve revealed that the diagnostic values to tuberculous pleural effusion were in turn TNF- α > ADA > IL-12. **Conclusion** The determination of chest fluid ADA, TNF- α and IL-12 contents is an important indicator in the diagnosis of tuberculous pleural effusion. Combined determination of ADA, TNF- α and IL-12 is conducive to diagnosis and differential diagnosis of tuberculous pleural effusion.

【Key words】 tuberculous pleural effusion; adenosine deaminase; tumor necrosis factor- α ; interleukin-12

结核性胸膜炎是我国最常见胸腔积液病因之一,但临床上诊断存在一定的难度。传统的诊断方法如细菌学、胸膜活检等,敏感性不高,往往难以满足临床诊疗的要求。而通过临床表现、常规胸腔积液检查及结核菌素皮肤试验等进行综合判断,其特异性不高,费时而低效。近年来,多项生物标志物已被国内外应用于结核性胸腔积液的诊断与鉴别,包括腺苷脱氨酶(ADA)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、干扰素- γ (IFN- γ)以及白细胞介素等。ADA 已被公认为对结核性胸腔积液有较高的诊断价值,但在敏感性和特异性方面仍有欠缺。TNF- α 、白细胞介素-12(IL-12)等是已知的对细胞免疫活性诱导和调节作用较强的多功能细胞因子,具有广泛的免疫效应,与结核性的发生、发展密切相关^[1]。本项临床研究通过测定患者胸腔积液中 ADA、TNF- α 、IL-12 含量,探讨并比较其对结核性胸腔积液诊断与鉴别诊断的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 胸腔积液患者 73 例,为 2008 年 6 月至 2011 年 10 月本院呼吸内科住院患者,其中结核性 45 例为结核性胸腔积液组,恶性胸腔积液 28 例为对照组。结核性胸腔积液组

男 27 例,女 18 例,年龄 17~76 岁。诊断标准:(1)胸膜组织活检发现结核性肉芽肿;(2)痰涂片找到结核杆菌;(3)胸部 X 线片可见结核活动病灶;(4)临床上有结核中毒症状,胸腔积液为淋巴细胞渗出液;(5)抗结核治疗有效,B 超检查提示胸腔积液吸收,半年随访未见复发。所有病例均符合上述诊断标准 3 条或 3 条以上。对照组分别经组织病理学及脱落细胞学检查证实,其中肺癌转移 23 例,胃腺癌转移 2 例,乳腺癌、子宫内膜肉瘤及皮肤癌转移各 1 例。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 所有患者均在 B 超下胸腔积液定位,抽取胸腔积液,留取胸腔积液 100 mL,行胸腔积液常规、生化、癌胚抗原(CEA)及胸腔积液涂片找结核杆菌、胸腔积液脱落细胞学检查;另留取胸腔积液 10 mL,4 ℃、3 000 r/min 离心 15 min,取上清液于-80 ℃冰箱保存备测。

1.2.2 实验方法 分别对备存上清液进行检测。ADA 检测采用酶学检查方法,仪器为 Olympus 2700,试剂为 Olympus 公司产品;TNF- α 、IL-12 测定采用双抗体夹心酶联免疫吸附试验(ABC-ELISA)检测受试标本,检测试剂盒购自美国 R&D Sys-

tem 公司,测定过程严格按照产品说明书进行操作,550 酶标仪购自美国 BioRad 公司。

1.3 统计学方法 检测数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用统计软件 SPSS13.0 分析处理。组间比较采用配对 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组受试者的 ADA、TNF- α 及 IL-12 的浓度 见表 1。结核性胸腔积液组的 ADA、TNF- α 、IL-2 含量明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。

表 1 两组 ADA、TNF- α 、IL-12 含量比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	ADA(U/L)	TNF- α (ng/L)	IL-12(pg/mL)
结核性胸腔积液组	45	37.95 $\pm$ 25.67	322.6 $\pm$ 164.2	103.6 $\pm$ 32.1
对照组	28	16.28 $\pm$ 11.52 ^a	143.1 $\pm$ 80.0 ^a	77.1 $\pm$ 32.7 ^a

注:与结核性胸腔积液组比较,^a $P < 0.01$ 。

2.2 ADA、TNF- α 、IL-12 对结核性胸腔积液诊断的特异性和敏感性 见表 2。

表 2 ADA、TNF- α 、IL-12 对结核性胸腔积液的诊断价值

项目	临界值	敏感性(%)	特异性(%)
ADA	17 U/L	71	73
	27 U/L	61	94
TNF- α	191 ng/L	78	78
IL-12	90 pg/mL	69	73

3 讨 论

结核病被认为是一种 Th1 优势性疾病,而结核性胸膜炎常有淋巴细胞尤其是 T 淋巴细胞在胸膜腔大量聚集,在结核杆菌抗原等刺激下,局部细胞因子水平表达高,从而更有效地发挥细胞免疫作用。类似的 T 细胞聚集也可见于胸膜本身的恶性肿瘤或者肺癌等其他部位恶性肿瘤的胸膜转移,已证实恶性胸腔积液中的 Th1 细胞免疫应答减弱,机体的抗肿瘤免疫受到严重破坏^[2]。因此检测细胞因子对结核性胸腔积液的诊断与鉴别诊断有重要价值。

ADA 是一种与机体细胞免疫活性相关的核酸代谢酶,广泛分布于人体各组织中,尤其在淋巴细胞中含量高,其活性与免疫功能密切相关。国内外有许多文献报道了 ADA 对结核性胸膜炎有较高的临床诊断意义,认为胸腔积液 ADA 的敏感性显著优于在胸腔积液中查找结核杆菌、结核菌素试验和查结核抗体,具有很高的阳性预测值,对诊断结核性胸膜炎具有高敏感性 & 高特异性,可作为诊断的一项客观指标^[3]。TNF- α 是由单核巨噬细胞和活化 T 淋巴细胞分泌的具有广泛生物活性的多肽调节因子,是特异性免疫应答与急性炎症反应之间的一种重要介质,在炎症反应、细胞免疫应答、肿瘤免疫中发挥关键作用,对于结核性胸腔积液的诊断有突出的作用^[4]。而 IL-12 主要是由单核细胞或巨噬细胞产生的一种细胞因子,是已知对细胞免疫活性诱导和调节作用最强的多功能细胞因子,具有广泛的免疫效应,与结核的发生、发展密切相关^[5]。它是 Th1 产生的必需因子,可促进 Th1 细胞的分化和功能的提高,

反过来 Th1 细胞分泌的 IFN- γ 可进一步增加单核细胞产生 IL-12。最近研究发现,结核性胸腔积液中 CD45RO(+)表达的自然杀伤细胞在 IL-12 的刺激下可以明显增加 IFN- γ 的产生,而且细胞毒性作用明显增强^[6]。

本项临床研究目的在于检测上述细胞因子在结核性胸腔积液表达的含量、敏感性 & 特异性,同时可以比较相互之间的差异。结果显示结核性胸腔积液中 ADA、TNF- α 、IL-12 的含量水平均显著高于恶性胸腔积液,差异有统计学意义($P < 0.01$),表明此类患者局部 Th1 免疫反应活跃,细胞因子表达水平高,而恶性胸腔积液的局部 Th1 免疫应答减弱,提示恶性胸腔积液患者胸膜腔局部免疫功能较结核性胸膜炎患者呈抑制状态。ROC 曲线结果表明对结核性胸腔积液的诊断价值依次为 TNF- α > ADA > IL-12,此结果与 Valdés 等^[7]研究一致,但与 Ciledag 等^[8]的研究有所不同。结果还表明在各自临界值 27 U/L、191 ng/L、90 pg/mL 时,上述 3 种生物学标记物的敏感性与特异性均能达到 70% 以上,因此可作为目前较理想的结核性胸腔积液诊断与鉴别诊断的临床检测指标,而联合检测胸腔积液 ADA、TNF- α 、IL-12 更有助于结核性胸腔积液的诊断与鉴别诊断。

参考文献

[1] 谢惠安, 阳国太, 林善梓, 等. 现代结核病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2000: 325-326.

[2] Shirakabe A, Hata N, Yokoyanm S, et al. Cytokine levels in pleural effusions of patients under intensive care[J]. J Nihon Med Sch, 2008, 75(5): 262-268.

[3] 罗虹. ADA 在结核性胸腔积液中诊断意义[J]. 临床肺科杂志, 2008, 13(12): 1598-1599.

[4] Chen H, Brahmer J. Management of malignant pleural effusion[J]. Curt Oncol Rep, 2008, 10(4): 287-293.

[5] Fu X, Liu Y, Li L, et al. Human natural killer cells expressing the memory-associated marker CD45RO from tuberculous pleurisy respond more strongly and rapidly than CD45RO-natural killer cells following stimulation with interleukin-12[J]. Immunology, 2011, 134(1): 41-49.

[6] 唐玉霞, 武迪. 3 项联合检测在诊断结核性和恶性胸腔积液中的价值[J]. 检验医学与临床, 2010, 7(12): 1186-1187.

[7] Valdés L, San José E, Alvarez D, et al. Diagnostic value of interleukin-12 p40 in tuberculous pleural effusions[J]. Eur Respir J, 2009, 33(4): 816-820.

[8] Ciledag A, Kaya A, Erol S, et al. The comparison of pleural fluid TNF-alpha and IL-10 levels with ADA in tuberculous pleural effusion[J]. Curr Med Chem, 2010, 17(19): 2096-3100.