

结核性胸膜炎诊断方法在临床应用中的对比研究

刘昕阳,李锐成,沈建军,董 轲,张惠中[△]

(第四军医大学唐都医院临床实验与检验科,西安 710038)

摘要:目的 探讨结核性胸膜炎的病理学检查、影像学(CT)特征及试验检测指标特点,以达到早诊断、早治疗的目的。方法 选取该院 2014 年 7 月至 2015 年 12 月收治的 86 例结核性胸膜炎患者作为试验组,80 例非结核性胸膜炎患者作为对照组,均行胸腔积液腺苷脱氨酶(ADA)、乳酸脱氢酶(LDH)、结核杆菌 DNA(TB-DNA)、抗酸染色,同时联合结核感染 T 细胞斑点试验(T-SPOT. TB)和影像学检查,并与病理学检查进行对比分析,比较各种检查方法的应用价值。结果 86 例结核性胸膜炎患者中,ADA、TB-DNA、抗酸染色、T-SPOT. TB 和影像学检查的灵敏度分别为 53.48%(46/86)、6.98%(6/86)、11.62%(10/86)、84.88%(73/86)、37.21%(32/86),特异度分别为 95.00%(76/80)、100.00%(80/80)、100.00%(80/80)、61.25%(49/80)、98.75%(79/80)。ADA、TB-DNA、T-SPOT. TB 和影像学检查与病理检查的符合度分别为 83.02%(44/53)、11.32%(6/53)、88.68%(47/53)、60.38%(32/53)。结论 影像学 and 试验检测指标上的差异,对于结核性胸膜炎的临床诊断具有一定的指导意义,临床上除常规检查外,应尽可能完善其他检查,进行综合分析以提高诊断准确性。

关键词:胸腔积液; 腺苷脱氨酶; 乳酸脱氢酶; 结核性胸膜炎

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.02.019 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2017)02-0206-03

Comparison of the diagnostic methods of tuberculosis pleurisy in clinical application

LIU Xinyang, LI Ruicheng, SHEN Jianjun, DONG Ke, ZHANG Huizhong[△]

(Department of Clinical Trials and Clinical Laboratory, Tangdu Hospital, the Fourth Military Medical University, Xi'an, Shaanxi 710038, China)

Abstract: **Objective** To investigate pathological examination, imaging features and test indexes of tuberculous pleurisy and achieve early diagnosis and treatment purpose. **Methods** A total of 86 cases of tuberculous pleurisy patients in our hospital from July 2014 to December 2015 were chosen as the experimental group, 80 cases of non tuberculous patients as control group. All patients underwent adenosine deaminase (ADA), lactate dehydrogenase (LDH), Mycobacterium tuberculosis DNA (TB-DNA), acid fast staining, combined with tuberculosis infection T cell spot test (T-SPOT. TB) and imaging examination, and pathological examination were analyzed, and the application value of all kinds of inspection methods were compared. **Results** The 86 cases of patients with tuberculous pleurisy, sensitivity of ADA, TB-DNA, T-SPOT. TB, acid fast staining and imaging examination were 53.48% (46/86), 6.98% (6/86), 11.62% (10/86), 84.88% (73/86), 37.21% (32/86); the specificity were 95.00% (76/80), 100.00% (80/80), 100.00% (80/80), 61.25% (49/80), and 98.75% (79/80), respectively. The coincidence rates of ADA, TB-DNA, T-SPOT. TB and imaging examination and pathological examination were 83.02% (44/53), 11.32% (6/53), 88.68% (47/53), and 60.38% (32/53), respectively. **Conclusion** The difference of imaging and testing index, have certain guiding significance for the clinical diagnosis of tuberculous pleurisy. In addition to routine clinical examination, the method should as far as possible to improve other checks, comprehensive analysis to improve the diagnostic accuracy.

Key words: pleural effusion; adenosine deaminase; lactate dehydrogenase; tuberculous pleurisy

结核性胸膜炎多继发于肺结核,是由结核菌及其代谢致敏胸膜而引起的特异性炎症^[1-2],它因为具有病程缓慢、起病隐匿、诊断方法缺乏特征性而易漏诊、误诊^[3]。为提高结核性胸膜炎的诊断水平,研究将临床常用检查方法进行对比分析以探究其应用价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择第四军医大学唐都医院 2014 年 7 月至 2015 年 12 月收治的结核性胸膜炎患者 86 例作为试验组,其中男 56 例,年龄 40~89 岁,平均 68.54 岁;女 30 例,年龄 40~80 岁,平均 64.36 岁。另选 80 例非结核性胸膜炎患者作为对照组,其中癌性胸膜炎 50 例,肺炎性胸膜炎 20 例,漏出液 10 例。2 组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。2 组统一先行胸腔积液腺苷脱氨酶(ADA)、乳酸脱氢酶(LDH)、结核杆菌 DNA(TB-DNA)、抗酸染色,同时联合结核感染 T 细胞斑点试验(T-SPOT. TB)和影像学(CT)检查,最后做支气管镜或

胸腔镜进行病理活检。根据患者的病史、病程、临床症状、试验性治疗以及上述检查的结果而确诊。

1.2 仪器与试剂 ADA、LDH 检测仪器采用日立 HITA-CHI7600-110 型全自动生化分析仪,试剂为四川迈克生物科技股份有限公司生产;TB-DNA 检测仪器采用美国 ABI-7500 实时荧光定量 PCR 扩增仪,试剂为中山大学股份安基因股份有限公司生产;抗酸染色试剂为珠海贝索生物技术有限公司生产;T-SPOT. TB 试剂为英国 Oxford Immunotec 公司生产。

1.3 方法

1.3.1 胸腔积液 ADA、LDH 检测 两者检测均采用速率法。诊断结核性胸膜炎临界值:ADA 为 45 U/L,LDH 为 500 U/L。

1.3.2 胸腔积液 TB-DNA 检测 取 1.0 mL 标本于 1.5 mL 无菌离心管中,14 000 r/min 离心 10 min,弃上清,沉淀中加去离子水 1.0 mL,振荡悬浮,14 000 r/min 离心 10 min,弃上清,留沉淀,反复洗涤直至上清清亮后(直至红细胞洗掉)弃上清,

留沉淀备用。沉淀中加 50 μL DNA 提取液,振荡混匀,100 ℃ 金属浴 10 min 后 14 000 r/min 离心 10 min,取上清液 2 μL 加入 PCR 反应管内后上机扩增。

1.3.3 胸腔积液抗酸染色 严格按照《结核病细菌学检验规程》进行,取材 3.0~5.0 mL 进行涂片、固定、染色,镜下查找结核杆菌并计数。

1.3.4 T-SPOT. TB 检测 采集肝素锂抗凝的外周血 5.0 mL 行外周血单个核细胞分离,外周血单个核细胞洗涤和计数并配制成标准浓度的细胞悬液。将细胞悬液和抗原加入微孔培养板培养过夜,洗涤微孔板先后加入酶标抗体和底物反应液,最后斑点计数。

1.4 统计学处理 用 SPSS18.0 软件进行统计分析,计数资料以率表示,采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者 ADA 和 LDH 检测结果比较 试验组 ADA 水平和阳性率显著高于对照组,差异有统计学意义($t = 18.498, P < 0.05; \chi^2 = 46.296, P < 0.05$),2 组 LDH 水平和阳性率比较差异无统计学意义($t = 0.558, P > 0.05; \chi^2 = 3.636, P >$

0.05),见表 1。

2.2 6 种检查方法对结核性胸膜炎的诊断效果评价 以试验组为“真阳性”,以对照组为“真阴性”,分别计算各检查方法的灵敏度、特异度、阳性及阴性预测值、符合率、约登指数和优势比。86 例结核性胸膜炎患者全部做了 ADA、TB-DNA、抗酸染色、T-SPOT. TB 和影像学检查,有 79 例做了病理活检,其中 53 例阳性,阳性率为 67.09%(53/79),高于同期的 ADA[阳性率为 53.48%(46/86)]、TB-DNA[阳性率为 6.98%(6/86)]、抗酸染色[阳性率为 11.62%(10/86)]和影像学检查[阳性率为 37.21%(32/86)],低于 T-SPOT. TB(阳性率为 84.88%、73/86),差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 4 种检查方法与病理活检结果符合程度比较 80 例对照组患者均进行了病理活检,而 86 例试验组患者有 79 例进行了病理活检,通过病理活检诊断出的有 53 例,其他 33 例是根据患者的病史、病程、临床症状、试验性治疗以及其他检查结果综合分析而确诊。将其他 4 种检查方法与病理活检结果进行对比分析,分别计算出 4 种检查方法与病理活检结果的符合程度,见表 3。

表 1 2 组患者 ADA 和 LDH 检测结果比较

组别	n	ADA				LDH				χ^2	P
		活性(U/L)	$\bar{x} \pm s$	阳性(n)	阳性率(%)	活性(U/L)	$\bar{x} \pm s$	阳性(n)	阳性率(%)		
试验组	86	5~118	63.14±16.59	46	53.48	58~2 468	386.42±394.42	15	17.44	24.412	0.000
对照组	80	1~148	11.39±19.43	4	5.00	68~1 764	418.08±330.35	24	30.00	17.316	0.000
χ^2/t			18.498		46.296		0.558		3.636		
P			0.000		0.000		0.578		0.057		

表 2 6 种检查方法对结核性胸膜炎的诊断效果评价

指标	灵敏度(%)	特异度(%)	阳性预测值(%)	阴性预测值(%)	符合率(%)	约登指数	优势比
ADA	53.48	95.00	92.00	65.52	73.49	0.49	21.85
TB-DNA	6.98	100.00	100.00	50.00	51.81	0.07	—
抗酸染色	11.62	100.00	100.00	51.00	54.22	0.12	—
T-SPOT. TB	84.88	61.25	70.19	79.03	73.49	0.46	8.88
影像学检查	37.21	98.75	96.97	59.40	66.87	0.36	46.81
病理活检	67.09	100.00	100.00	75.47	80.12	0.67	—

注:—表示此项无数据。

表 3 4 种检查方法与病理活检结果符合程度比较

病理活检	n	ADA		胸水 TB-DNA		T-SPOT. TB		影像学检查	
		符合例数(n)	符合度(%)	符合例数(n)	符合度(%)	符合例数(n)	符合度(%)	符合例数(n)	符合度(%)
试验组	53	44	83.02	6	11.32	47	88.68	32	60.38
对照组	80	76	95.00	80	100.00	49	61.25	79	98.75

3 讨论

结核性胸膜炎是一类发病率极高的疾病,其致残率高于一般肺结核^[4]。既往结核性胸膜炎的诊断主要依靠临床表现、试验性诊断、影像学检查、抗酸染色检查,特别是根据抗结核治疗的有无疗效进行判断。但临床表现的不典型,诊断方法缺少特异性,试验治疗的毒副作用,耐药变异株的增加^[5],免疫缺陷病的流行,个体差异的存在,成为临床诊断难以准确、及时的主要原因,所以提高对该病的早诊断、早治疗极为关键。

ADA 作为与细胞免疫活性有关的核酸分解代谢酶在机体各个部位的淋巴细胞中均有分布且含量较高,活动性结核性胸

膜炎时,作为淋巴细胞的标志物进入胸腔积液,致使胸腔积液中 ADA 活性增高^[6]。但也从侧面说明 ADA 活性与机体的免疫情况相关,尤其是细胞免疫相关,而不直接与结核感染相关。本次研究中,ADA 的阳性率为 53.48%,特异度为 95.00%,试验组 ADA 水平和阳性率显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),研究还发现 ADA 水平越高,结核性胸膜炎的可能性就越大;有效抗结核治疗后,ADA 水平可显著下降。但也有些病程迁延的患者,其 ADA 水平升高不明显。此种情况是否提示 ADA 更适用于作为结核性胸膜炎急性期的监测指标仍有待观察或能否解释灵敏度相比较 T-SPOT · TB 检测较低

的原因。LDH 是糖代谢中的主要酶类,有 5 种同工酶,广泛分布于组织细胞的胞质中,对诊断漏出性或渗出性胸腔积液有较大的临床意义,但缺乏病因诊断的特异性。本研究也显示 2 组患者 LDH 水平差异有统计学意义($P>0.05$),与以往研究结果一致^[7]。

实时荧光定量 PCR 检测胸腔积液 TB-DNA 诊断结核性胸膜炎的灵敏度为 6.98%,与胸腔积液抗酸染色相似,2 种检测方法灵敏度最低。胸腔积液抗酸染色由于染色过程中固定的薄膜易被冲洗脱落,而且还受到是否排菌和 L 型菌无法着色以及易受取材及实验人员素质等因素影响导致其检出率低。但其由于具备简便、快速和价廉的优点,一直是最基本、最常用的细菌学检查方法。

实时荧光定量 PCR 检测胸腔积液 TB-DNA 具有取材方便、灵敏度高、准确性高、能够检测出耐药菌和 L 型菌等特点,并且能为病原体水平、治疗效果、疾病转归提供依据。但本研究 TB-DNA 检测结果与以往报道不符^[8],分析原因:(1)胸腔积液中存在扩增抑制物,如血性胸腔积液中的血红蛋白,其对 Taq 酶有较强抑制作用;(2)结核杆菌胞壁较厚,在常规量的提取液和常规金属浴作用时间下菌体不易崩解,致使核酸物质无法析出;(3)抗结核治疗。研究报道,TB-DNA 定量在治疗前后阳性检出率会大大降低。由于本院结核患者绝大多数由下级医院转来,许多已经实施不规范的治疗,因此出现低阳性率表现。针对以上分析原因,针对试验组的 TB-DNA 阴性的标本重新提取,增加胸腔积液标本量和标本洗涤次数,多加一倍量的提取液并适当延长金属浴作用时间,之后上机扩增,灵敏度从 6.98% 提到至 41.30%。因此,遇到高度怀疑结核性胸腔积液的标本,如 TB-DNA 阴性,应仔细分析原因,减少漏诊率,另外由于 TB-DNA 的高特异度(本研究结果为 100.00%),一旦 TB-DNA 阳性,应高度怀疑结核性胸膜炎的存在。

T-SPOT.TB 的原理:结核分枝杆菌感染后机体主要依靠细胞免疫进行抵抗,在特异性 T 淋巴细胞介导的免疫反应中迅速释放干扰素。体外分离的 T 淋巴细胞通过培养增殖再用特异性抗原刺激,激活该细胞的记忆进而分泌干扰素;通过检测干扰素量的多少来判断患者是否有结核感染。该检测只需要患者 5 mL 的新鲜肝素抗凝的静脉血,检测标本类型还可适用于痰液、胸腔积液、脑脊液等^[9],具有取材方便、灵敏度高、耗时短的特点,此法得到国内外专家的认同,可以辅助早期诊断和鉴别诊断^[10-11]。

在本次研究中,T-SPOT.TB 检测与病理诊断符合程度最高,在诊断效能方面也比其他指标较好,灵敏度、阴性预测值、符合率、约登指数、优势比分别为 84.88%、79.03%、73.49%、0.46、8.88,较王永等^[12]报道稍低,与宋巍等^[13]报道相符。同时 T-SPOT.TB 检测特异度不高的情况也验证了此方法尚不能完全鉴别结核感染是否在潜伏期或活动期,另外该检测费用相对昂贵,这也成其局限性之一。

影像学检查诊断结核性胸膜炎在临床上应用较为普遍,它具有简便、无创、费用低、特异性高(本研究特异度为 98.75%)、能确定胸腔积液量的多少及病灶大小、尤其对并发症(如气胸、空洞、砂肺、感染等)有较高的诊断治疗价值^[14]。但其对中晚期有较好的临床价值(本研究灵敏度为 37.21%),对早期的结核性胸膜炎较难发现,而且其与病理诊断符合程度仅为 66.87%。

病理活检一直作为诊断结核性胸膜炎的金指标在临床上应用,具有确诊价值,本研究灵敏度为 67.09%,特异度为

100.00%,但是对其早期的病理改变常为非特异性表现,难以作为早期诊断的依据,其为侵入性检查,需麻醉下进行,创伤大,存在并发症,具有一定盲目性,并且易受胸膜粘连和实验人员技术能力的影响,检查费用也较高^[15]。

综上所述,在诊断结核性胸膜炎时各指标各有利弊,在疾病的不同时期选用不同的检测手段,尽量做到多指标联合检测进行综合分析以提高诊断准确性。

参考文献

- [1] Rahimkhani M, Einollahi N, Khavari Daneshvar H, et al. Survey of serum procalcitonin in cirrhotic patients [J]. Acta Med Iran, 2013, 51(3): 153-156.
- [2] 黄宇筠, 黄鑫炎, 罗益锋, 等. HS-CRP、PCT 在鉴别肺炎与结核性胸腔积液的研究 [J]. 实用医学杂志, 2013, 29(22): 3666-3667.
- [3] Sahn SA, Huggins JT, San Jose ME, et al. Can tuberculous pleural effusions be diagnosed by pleural fluid analysis alone? [J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2013, 17(6): 787-793.
- [4] 王娟, 李德宪, 顾玉红, 等. 多项指标联合检测在结核性胸膜炎诊断中的临床价值 [J]. 实用医学杂志, 2015, 31(3): 407-409.
- [5] 张文宏, 李忠明. 全球结核病控制六十年规划的成果、现状和展望 [J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2013, 33(1): 47-55.
- [6] 董雅坤, 栗爱珍, 郑立恒, 等. 腺苷脱氨酶、 γ -干扰素和 γ -干扰素诱导蛋白 10 对结核性胸膜炎的诊断作用研究 [J]. 解放军医学杂志, 2015, 40(6): 458-462.
- [7] 张孝彬, 廖秀清, 朱小华. 结核性与肿瘤性胸腔积液 ADA、CEA、CA125、LDH 水平分析 [J]. 现代医药卫生, 2014, 30(15): 2246-2247.
- [8] 丁娟娟, 陈卓昌. 荧光定量 PCR 检测胸腔积液中结核分支杆菌 DNA 的临床研究 [J]. 山东医药, 2012, 52(20): 71-72.
- [9] 陶臻, 曾娟. 结核感染 T 细胞斑点试验在结核病诊断中的应用价值 [J]. 临床肺科杂志, 2012, 17(9): 1632-1633.
- [10] 郭新美, 尹丽霞, 寇昌伟, 等. 结核感染 T 细胞斑点试验诊断老年患者肺结核的应用研究 [J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25(12): 2647-2648.
- [11] 李林阳, 廖江荣. 结核感染 T 细胞斑点试验对尘肺结核的诊断价值 [J]. 解放军医学杂志, 2015, 40(8): 683-685.
- [12] 王永, 姜岩. 结核感染 T 细胞斑点试验诊断结核性腹腔积液的临床价值 [J]. 哈尔滨医科大学学报, 2015, 49(2): 165-167.
- [13] 宋巍, 朱可玉, 孙艳华, 等. 结核感染 T 细胞斑点试验在结核性疾病中的诊断价值分析 [J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(9): 1934-1935.
- [14] 韩炜, 王剑. 老年性肺结核胸部并发症的 CT 分析 [J]. 延安大学学报(医学科学版), 2015, 13(3): 36-39.
- [15] 于春艳, 吴晓梅. 胸膜活检在渗出性胸腔积液中的诊断价值及安全性 [J]. 哈尔滨医科大学学报, 2013, 47(4): 374-376.