• 综述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.09.051

结核性胸膜炎免疫指标研究进展

唐艺洋¹综述,吴洲鹏²,易敏³审校

(1. 川北医学院本科 2015 级,四川南充 637000;2. 四川大学华西医院血管外科,成都 610041;
3. 四川大学华西医院骨科,成都 610041)

关键词: 结核; 胸膜炎; 免疫; 诊断**中图分类号:** R446.63**文献标志码:** A**文章编号:** 1672-9455(2018)09-1363-03

根据感染病原微生物的不同,将胸膜炎分为非结核性胸膜炎与结核性胸膜炎。结核性胸膜炎是由于结核分枝杆菌感染胸膜组织引发的过敏反应。结核分枝杆菌直接感染胸膜是结核性胸膜炎最主要的发病机制。正常情况下,胸膜腔内有少量积液,由胸腔、胸膜产生,通过胸膜淋巴管重吸收;胸膜炎症时,血管通透性改变,白细胞浸润,淋巴细胞浸润,继而有纤维素及浆液渗出增多,超过淋巴管引流的容量,产生胸腔积液^[1]。传统结核性胸膜炎诊断方法有:胸膜病理活检、胸腔镜检查、影像检验、胸腔积液细菌学检查、胸腔积液病原学检查等。目前胸膜病理活检是临床诊断结核性胸膜炎的金标准,但其属于侵入性检查,且活检前需用各种方法如胸腔镜检查和影像检验来定位病灶,需在麻醉下进行,创伤大,存在并发症,有一定盲目性,且难以作为早期诊断的依据,故不常规采用^[2]。如今运用广泛的诊断方法是胸腔积液病原学检查,而后者运用最普遍的是免疫指标检查,即应用免疫病原微生物实验检测方法对胸腔积液中目标免疫物质进行检测。本研究对免疫指标研究进展进行综述如下。

1 固有免疫

结核性胸膜炎的固有免疫指标主要为巨噬细胞活化标记——可溶性 CD163(sCD163)。由于巨噬细胞深度参与结核的发病和进展,SUZUKI 等^[3]尝试通过评估巨噬细胞活化标记物来帮助诊断和评估肺结核和结核性胸膜炎的严重程度,将肺结核患者血清标本中 sCD163 水平与年龄、性别匹配的对照者进行比较,同时检测了胸膜疾病患者(其中有结核性胸膜炎患者)胸腔积液标本中的 sCD163 水平,结果显示活动性肺结核患者血清 sCD163 水平明显升高,肺结核患者的胸腔积液标本中 sCD163 水平也高于非结核性胸膜炎患者,同一患者同一时间胸腔积液 sCD163 水平明显高于血清 sCD163 水平,特别是结核性胸膜炎患者。说明 sCD163 在结核病中有着较为明确的鉴别作用,具有作为结核性胸膜炎诊断工具的前景,值得进一步研究。同时,sCD163 与炎症反应有着密切关系,

现在也是评价肝衰竭的新指标。

2 体液免疫

Ag85A 是结核分枝杆菌合成的一种外分泌蛋白。KUMAR 等^[4]的研究结果显示,在 0~18 岁人群中,Ag85A 诊断结核的灵敏度为 56%,特异度为 72%。Ag85A 作为结核分枝杆菌的一种重要抗原,可诱导机体产生强烈的免疫反应,所以 Ag85A 抗体 IgG 表型被推测在结核患者体内表达增加,可作为结核诊断标志物^[5]。

苏永胜等^[5]采用 ELISA 法检测了健康人、结核性胸膜炎首次发病患者、恶性肿瘤胸膜转移患者、良性胸腔积液患者外周血及胸腔积液中 Ag85A 抗体 IgG 水平,结果显示,结核性胸膜炎首次发病患者血清与胸腔积液中 Ag85A 抗体 IgG 水平明显升高,而恶性肿瘤胸膜转移患者、良性胸腔积液患者、健康人血清与胸腔积液中 Ag85A 抗体 IgG 水平都较低,且后三者间差异无统计学意义($P>0.05$)。胸腔积液中 Ag85A 抗体 IgG 吸光度为 1.435,可作为诊断结核性胸膜炎的 cut-off 值,其灵敏度为 79.2%,特异度为 87.2%。SENOPUTRA 等^[6]的研究显示 Ag85A 抗体 IgG 在结核患者血清中表达增多。OSADA-OKA 等^[7]发现,Ag85A 抗体 IgG 在活动性和陈旧性结核病患者血浆中表达明显高于健康人,其诊断陈旧性结核的灵敏度为 86.7%。苏永胜等^[5]还提出,Ag85A 抗体 IgG 除了可以作为结核性胸膜炎诊断依据外,还可以作为区别结核性胸膜炎与其他胸膜炎及肿瘤的生物学标志,也可以作为评估结核性胸膜炎患者疾病严重程度的重要指标,有着良好的临床应用前景^[5]。

3 细胞因子

3.1 白细胞介素(IL)

3.1.1 IL-1 β IL-1 包括 IL-1 α 和 IL-1 β 2 种同源细胞因子,主要由巨噬细胞产生^[8]。IL-1 在与慢性炎症相关的一系列自身免疫和代谢障碍疾病的发生及持续中起着重要作用^[9-10]。IL-1 β 是介导免疫功能的重要促炎细胞因子,参与感染早期阶段对分枝杆菌感染的对抗^[11]。XIONG 等^[11]的研究结果显示,与健康人

相比,肺结核患者血浆中的 IL-1 明显升高,但是结核性胸膜炎、支气管结核患者 IL-1 水平却没有升高。可能的解释是,IL-1 与肺部结核关系更为密切,且比胸腔积液更易在血液中检测到。YANG 等^[12]与 AKARSU 等^[13]的研究结果均显示结核性胸膜炎患者胸腔积液中 IL-1 β 水平比脓胸患者低。MA 等^[14]的研究表明干扰素(IFN- α)通过不同的机制抑制 IL-1 β 产生,这可能与结核分枝杆菌的免疫逃逸和疾病进展有关。

IL-1 β 是否便于临床诊断中的运用还需进一步研究,但可作为辅助诊断来加强诊断准确性。

3.1.2 IL-2 YANG 等^[12]的研究发现结核性胸膜炎患者和结核性脓胸患者胸腔积液中 IL-2 水平差异无统计学意义($P>0.05$)。TURAL 等^[15]指出胸腔积液中可溶性 IL-2 诊断结核性胸膜炎的灵敏度为 82.69%,特异度为 80.88%,可溶性 IL-2 受体灵敏度为 82.69%,特异度为 52.90%,认为结核性胸膜炎患者胸腔积液中可溶性 IL-2 受体水平可作为非流行国家疾病的诊断标志物。

3.1.3 IL-27 IL-27 是由抗原呈递细胞,例如巨噬细胞、树突状细胞等分泌并介导 IFN 生产和 T 辅助 1 型应答的 IL-12 家族成员^[16-17]。SUN 等^[17]通过 ELISA 法检测 IL-27 在患者胸腔积液中的表达水平,并采用受试者工作特征(ROC)曲线来确定 IL-27 在结核性胸腔积液中的诊断价值。根据 ROC 曲线,诊断结核性胸腔积液 IL-27 的临界值为 838 ng/L,诊断灵敏度、特异度、准确率分别为 95.0%、97.2% 和 96.1%。SKOURAS 等^[18]比较了 IL-27、腺苷脱氨酶(ADA)及其产物 IL-27oADA 在结核性胸腔积液诊断中的价值,结果显示 ADA、IL-27 和 IL-27oADA 在任何流行率设置中都无法可靠地诊断结核性胸腔积液,但结核性胸腔积液可以在低发病率环境中被 3 项生物标志物中任何一项排除,尤其是 IL-27oADA,在中等和高流行率环境下均是结核性胸腔积液可靠的排除检测方法。

3.1.4 IL-31 IL-31 是最近发现的 IL-6 细胞因子家族成员,且参与机体炎性反应^[19]。GAO 等^[19]采用结核分枝杆菌特异性抗原刺激结核性胸腔积液患者及恶性胸腔积液患者全血,并收集血浆标本,使用多重珠基细胞因子免疫法检测各种细胞因子的水平,结果发现 IL-31 在结核性胸腔积液患者的血浆中升高明显,当临界值为 67.5 pg/mL,诊断结核性胸腔积液的灵敏度和特异度分别为 86.0% 和 100.0%。此外,结核性胸腔积液患者血浆中的 IL-31 水平明显高于恶性胸腔积液患者($P=0.0002$)。当胸腔积液中的 IL-31 临界值为 23.9 pg/mL 时,诊断结核性胸腔积液的灵敏度和特异度分别为 92.9% 和 85.7%。联合检测胸

腔积液 IL-33 与血浆 IL-31 水平对结核性胸膜炎患者诊断的灵敏度和特异度分别提高到 94.0% 和 95.1%。综上所述,IL-31 诊断结核性胸膜炎具有较高的灵敏度和特异度,可以很容易地与恶性胸腔积液进行鉴别。

3.1.5 IL-33 IFN- γ 在结核分枝杆菌引起的胸膜反应中起关键作用,而 IL-33 可上调 IFN- γ 的产生^[20]。LI 等^[21]采用 ELISA 法检测了结核性胸腔积液患者和非结核性胸腔积液患者胸腔积液中的 IL-33 水平,结核性胸腔积液组胸腔积液 IL-33 水平明显高于非结核性胸腔积液组,最佳临界值为 68.3 pg/mL,灵敏度和特异度分别为 83.9% 和 70.9%。LEE 等^[20]的研究表明,胸腔积液 IL-33 水平与胸腔积液 ADA 和 IFN- γ 水平相关,然而,胸腔积液 IL-33 诊断准确率(0.74),以及胸腔积液与血清 IL-33 比诊断准确率(0.75)低于 ADA 诊断准确率(0.95)或 IFN- γ 诊断准确率(0.97),新的标志物 IL-33 与 ADA 的应用可能是胸膜结核病管理中的有效诊断策略。该研究虽确定了升高的胸腔积液 IL-33 水平与结核性胸膜炎之间的相关关系,但是,还是推荐常规胸膜标志物(ADA 或 IFN- γ)作为结核性胸腔积液的诊断标志物。

3.2 细胞因子——趋化因子 10(IP-10)及单核细胞趋化因子-1(MCP-1) LIANG 等^[22]研究了 IP-10 及 MCP-1 在活动性肺结核和结核性胸膜炎中的诊断价值,研究中采用结核分枝杆菌的 rCFP-10/ESAT-6 蛋白抗原体外刺激全血,通过化学发光免疫法检测全血培养上清液中 IP-10 和 MCP-1 水平,绘制 ROC 曲线以确定诊断结核病的临界值,并评估 IP-10 和 MCP-1 对结核的诊断效能。结核组中 IP-10 和 MCP-1 水平明显高于非结核肺疾病组和健康对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。ROC 曲线显示 IP-10 和 MCP-1 的临界值分别为 160.4、496.4 pg/mL,IP-10 的灵敏度、特异度、准确度分别为 72.4%、75.9%、74.2%,MCP-1 分别为 90.3%、97.0%、93.6%,研究结果表明 MCP-1 诊断活动性肺结核和结核性胸膜炎具有较高的灵敏度和特异度。然而,SUTHERLAND 等^[23]的研究却表明,只有 IP-10 可以区分结核和其他呼吸障碍(ORD),且感染部位的 IP-10 可以显示 92% 的正确分类。

结核性胸膜炎虽然是常见呼吸疾病,有很多检验指标,但临床医生通常不会根据某一项指标结果作出诊断。临床医生主要根据患者病史、临床体征、症状表现、影像检查、病原学检查,甚至治疗过程中各项指标的变化来确诊。病原学检查是诊断结核性胸膜炎过程中非常重要的步骤,其有创程度小,极大减轻了患者的痛苦,且诊断准确率较高。ADA、结核菌素(PPD)是经典检测指标,其特异度、灵敏度及准确度

都是最高的;结核抗体、IFN- γ 、IL-6 也是重要检测指标,现在在临床中的应用都非常广泛;Th17 细胞、Treg 细胞不仅参与结核性胸膜炎的发病机制,可作为诊断依据,还参与病程发展,可判断治疗效果。IL-27、IL-31、Ag85A 抗体 IgG 表型、IP-10、MCP-1 皆有良好的临床应用价值,均可作为辅助诊断标志,针对不同标志物的优势还可联合应用,使优劣势互补增强特异度和灵敏度,提高临床应用价值;对 sCD163、IL-1 β 、IL-2、IL-33 还需进一步研究,观察其诊断准确率,进一步评价其作为诊断结核性胸膜炎的价值。

参考文献

[1] 马南兰. 结核性胸膜纤维化发病机制的研究进展[J]. 医学研究生学报, 2013, 26(7): 762-765.

[2] 刘昕阳, 李锐成, 沈建军, 等. 结核性胸膜炎诊断方法在临床应用中的对比研究[J]. 检验医学与临床, 2017, 14(2): 206-208.

[3] 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.

[4] KUMAR G, DAGUR P K, SINGH M, et al. Diagnostic potential of Ag85C in comparison to various secretory antigens for childhood tuberculosis[J]. Scand J Immunol, 2008, 68(2): 177-183.

[5] 苏永胜, 宋磊. Ag85A 抗体 IgG 表型在结核性胸膜炎诊断中的应用[J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(21): 5373-5374.

[6] SENOPUTRA M A, SHIRATORI B, HASIBUAN F M, et al. Diagnostic value of antibody responses to multiple antigens from Mycobacterium tuberculosis in active and latent tuberculosis[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2015, 83(3): 278-285.

[7] OSADA-OKA M, TATEISHI Y, HIRAYAMA Y, et al. Antigen 85a and mycobacterial DNA-binding protein 1 are targets of immunoglobulin G in individuals with past tuberculosis[J]. Microbiol Immunol, 2013, 57(1): 30-37.

[8] APTE R N, VORONOV E. Is interleukin-1 a good or bad 'guy' in tumor immunobiology and immunotherapy? [J]. Immunol Rev, 2008, 222(1): 222-241.

[9] DINARELLO C A. Immunological and inflammatory functions of the interleukin-1 family[J]. Annu Rev Immunol, 2009, 27: 519-550.

[10] SIMS J E, SMITH D E. The IL-1 family: regulators of immunity[J]. Nat Rev Immunol, 2010, 10(2): 89-102.

[11] XIONG W, DONG H, WANG J, et al. Analysis of plasma cytokine and chemokine profiles in patients with and

without tuberculosis by liquid Array-Based multiplexed immunoassays[J]. PLoS One, 2016, 11(2): e0148885.

[12] YANG L, HU Y J, LI F G, et al. Analysis of cytokine levels in pleural effusions of tuberculous pleurisy and tuberculous empyema[J]. Mediators Inflamm, 2016, 2016: 3068103.

[13] AKARSU S, KURT A N, DOGAN Y, et al. The differential diagnostic values of cytokine levels in pleural effusions[J]. Mediators Inflamm, 2005, 2005(1): 2-8.

[14] MA J, YANG B, YU S, et al. Tuberculosis antigen-induced expression of IFN- α in tuberculosis patients inhibits production of IL-1 β [J]. FASEB J, 2014, 28(7): 3238-3248.

[15] TURAL Ö S, SÖKÜCÜ S N, DALAR L, et al. Are soluble IL-2 receptor and IL-12p40 levels useful markers for diagnosis of tuberculous pleurisy? [J]. Infect Dis, 2015, 47(3): 150-155.

[16] JOSÉ M P. Advances in the diagnosis of tuberculous pleuritis[J]. Ann Transl Med, 2016, 4(15): 282.

[17] SUN M, YAN D, JIANG S, et al. Diagnostic value of interleukin-27 in tuberculous pleural effusion[J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2014, 94(34): 2641-2644.

[18] SKOURAS V S, MAGKOUTA S F, PSALLIDAS I, et al. Interleukin-27 improves the ability of adenosine deaminase to rule out tuberculous pleural effusion regardless of pleural tuberculosis prevalence[J]. Infect Dis, 2015, 47(7): 477-483.

[19] GAO Y, OU Q, WU J, et al. Potential diagnostic value of serum/pleural fluid IL-31 levels for tuberculous pleural effusion[J]. Sci Rep, 2016, 6: 20607.

[20] LEE K S, KIM H R, KWAK S, et al. Association between elevated pleural interleukin-33 levels and tuberculous pleurisy[J]. Ann Lab Med, 2013, 33(1): 45-51.

[21] LI D D, SHEN Y C, FU X M, et al. Combined detections of interleukin-33 and adenosine deaminase for diagnosis of tuberculous pleural effusion[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(1): 888-893.

[22] 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): 856-864.

[23] SUTHERLAND J S, MENDY J, GINDEH A, et al. Use of lateral flow assays to determine IP-10 and CCL4 levels in pleural effusions and whole blood for TB diagnosis[J]. Tuberculosis, 2016, 96: 31-36.