

联合测定分泌型白细胞蛋白酶抑制因子和腺苷脱氨酶在结核性胸腔积液中的诊断意义

巫艳彬, 梁象东, 吴 聪, 孔晋亮, 蔡双启, 冯挺眉, 卢桦崧

基金项目: 广西卫生厅科研课题(编号: Z2012078、Z2010337)

作者单位: 530021 南宁, 广西医科大学第一附属医院呼吸内科

作者简介: 巫艳彬(1974-), 女, 医学硕士, 主治医师, 研究方向: 哮喘和胸膜疾病诊治。E-mail: wyb19990124@163.com

通讯作者: 梁象东(1966-), 男, 医学硕士, 副主任医师, 研究方向: 胸膜疾病和肺部肿瘤诊治。E-mail: wyb19990124@163.com

【摘要】 目的 探讨联合测定胸腔积液中分泌型白细胞蛋白酶抑制因子(SLPI)和腺苷脱氨酶(ADA)浓度对结核性胸腔积液的诊断价值。方法 收集103例胸腔积液及其同源外周血, 其中结核性胸腔积液组为45例, 恶性胸腔积液组31例, 细菌性胸腔积液组16例, 漏出液组11例。应用ELISA法测定胸水上清液和血清中SLPI的浓度, 用比色法测定ADA水平, 并对结果及意义进行分析。结果 (1) 结核组SLPI浓度($193\,790 \pm 15\,476$) pg/ml, 与恶性组($121\,700 \pm 13\,101$) pg/ml、细菌组($92\,885 \pm 26\,962$) pg/ml、漏出液组($109\,360 \pm 21\,619$) pg/ml相比差异均有统计学意义($P < 0.05$); 恶性组、细菌组及漏出液组间相比差异均无统计学意义($P > 0.05$)。结核组及细菌组ADA水平与恶性组及漏出液组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。 (2) 受试者工作特征曲线(ROC曲线)结果显示, 胸腔积液SLPI浓度对于诊断结核性胸腔积液的最佳阈值为236 071 pg/ml, 曲线下面积(AUC)为69.9% (95%可信区间为58.2%~81.6%), 灵敏度和特异度分别为43.2%和91.4% ($P < 0.05$); ADA对于诊断结核性胸腔积液的曲线下面积、灵敏度、特异度、诊断阈值分别是71.9% (可信区间60.9%~82.8%)、75%、64.2%和29.5 ($P < 0.001$); SLPI和ADA同时高于各自的诊断阈值, 得出最佳诊断特异度为95%; SLPI或ADA高于诊断阈值, 得出最佳诊断灵敏度为89%。结论 单独测定SLPI及ADA均有助于诊断结核性胸腔积液, 但联合测定更能提高诊断效能。

【关键词】 结核性胸腔积液; 白细胞蛋白酶抑制因子; 腺苷脱氨酶

【中图分类号】 R 56 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1674-3806(2013)07-0632-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2013.07.06

Diagnostic significance of combination of secretory leukocyte protease inhibitor and adenosine deaminase for tuberculous pleural effusion WU Yan-bin, LIANG Xiang-dong, WU Cong, et al. Department of Respiratory Diseases, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China

【Abstract】 **Objective** To compare the diagnostic accuracy of pleural SLPI and ADA for tuberculous pleural effusion. **Methods** Pleural effusion samples were obtained from 103 patients who presented to the department of respiratory diseases (45 in tuberculous pleural effusion group, 31 in malignant pleural effusion group, 16 in bacterial pleural effusion group and 11 in transudative pleural effusion group). The levels of SLPI in pleural effusion and serum were determined by sandwich enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA). ADA activity was determined using the colorimetric method kit. **Results** (1) The concentrations of SLPI in tuberculous pleural effusion ($193\,790 \pm 15\,476$) pg/ml was higher than that in malignant group ($121\,700 \pm 13\,101$) pg/ml, in bacterial group ($92\,885 \pm 26\,962$) pg/ml and in transudative group ($109\,360 \pm 21\,619$) pg/ml ($P < 0.05$). But there were no statistical significance among the malignant group, bacterial group and transudative group ($P > 0.05$). The concentration of pleural ADA in tuberculous pleural effusion group and bacterial group was higher than that in malignant group and transudative group ($P < 0.05$). (2) The cut-off value of pleural SLPI for the diagnosis of tuberculous PE was 236 071 pg/ml with the corresponding sensitivity and specificity 43.2% and 91.4%, respectively. The cut-off value of pleural ADA for the diagnosis of tuberculous PE was 29.5 U/L with the corresponding sensitivity and specificity 75.0% and 64.2%, respectively. The combinations of SLPI and ADA increased specificity to 95%. The combinations of SLPI or ADA increased sensitivity to 89%. **Conclusion** Pleural SLPI and ADA may be helpful for the differential diagnosis of tuberculous pleural effusion.

sion and the other pleural effusion. The combinations of SLPI or/and ADA further increased diagnostic performance.

[Key words] Tuberculous pleural effusion; Secretory leukocyte protease inhibitor; Adenosine deaminase

胸腔积液可由肺、胸膜和肺外疾病引起。临床上主要按照 Light 标准^[1]将胸腔积液大致分为渗出液和漏出液。胸腔积液的常见原因为恶性肿瘤、结核,其次为肺炎旁积液和脓胸^[2]。而结核性胸腔积液(TPE)与其他疾病所致胸腔积液的鉴别诊断一直是个难题。据文献^[3]报道,测定胸水中腺苷脱氨酶(ADA)的浓度有助于结核性胸腔积液的诊断。我们已经报道白细胞蛋白酶抑制因子(SLPI)检测有助于结核性与恶性、细菌性及漏出性胸腔积液的鉴别诊断^[4]。因此,本研究进一步延伸了我们先前的研究,研究 SLPI 和 ADA 联合检测在结核性胸腔积液与其他疾病的鉴别诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2009-11 ~ 2012-11 在广西医科大学第一附属医院住院的 150 例不明原因的胸腔积液患者进入相关诊断程序,严格按照观察对象的纳入标准和剔除标准选择研究对象,最终 103 例胸腔积液患者纳入本研究。其中结核组 45 例(男 25 例,女 20 例,中位年龄 32 岁);恶性组 31 例(男 20 例,女 11 例,中位年龄 55 岁);细菌组 16 例(男 9 例,女 7 例,中位年龄 57 岁);漏出液组 11 例(男 9 例,女 2 例,中位年龄 43 岁)。四组在性别和年龄方面比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 纳入标准 (1)结核性胸腔积液:①胸腔积液中抗酸杆菌检测阳性或胸腔积液中培养出结核分枝杆菌;②胸膜闭式穿刺活检或内科胸腔镜活检病理检查证实。(2)恶性胸腔积液:胸水中能找到癌细胞和/或胸膜活检证实。(3)细菌性胸腔积液:包括脓胸和肺炎旁胸腔积液。患者有明确的临床感染证据,胸腔积液细菌学阳性,经抗炎及抽液或引流脓液治疗病情明显好转,并排除其他原因引起的胸腔积液。(4)漏出液:临床有引起漏出液的基础疾病;胸水符合漏出液的 Light 标准,根据以上临床特点综合判断,并除外其他原因引起的胸腔积液。

1.3 剔除标准 (1)患者于入院前三个月曾接受任何一项有创性胸膜腔检查和(或)治疗,或罹患胸部外伤者。(2)曾接受糖皮质激素、免疫制剂、抗结核治疗或抗癌治疗者。(3)病毒、真菌、寄生虫等胸膜感染或合并免疫性、代谢性疾病者。(4)诊断不明者。

1.4 标本收集 患者入院 24 h 内通过标准胸腔穿刺术收集 100 ml 胸腔积液并用肝素抗凝,同步收集外周静脉血 10 ml 用 EDTA 抗凝。离心(1 500 rpm/min)后分别获取胸腔积液上清液及血清,标记后置于 -80 ℃ 冰箱保存备用。

1.5 标本的处理 胸水上清液和血清均采用美国 R&D 公司生产的 SLPI 及 IFN- γ ELISA 试剂盒进行酶联免疫吸附法检测。所有标本均进行两次检测。操作过程严格按照试剂说明书进行。

1.6 统计学方法 所有数据应用 SPSS16.0 统计软件进行统计分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多样本均数比较采用单因素方差分析。计数资料组间比较采用 χ^2 检验。应用受试者工作特征曲线(ROC)进行诊断效能检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 四组不同病因胸腔积液及血清中 SLPI 与 ADA 浓度比较 结核性胸腔积液组中胸水 SLPI 浓度高于恶性胸腔积液组、细菌组及漏出液组,差异有统计学意义($P < 0.05$);而四组不同病因中血清 SLPI 浓度比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。各组间胸水与血清 SLPI 浓度比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。结核性胸腔积液组中胸水 ADA 浓度与恶性胸腔积液组、细菌组及漏出液组相比较差异有统计学意义($P < 0.05$);细菌组与其他三组相比较差异有显著统计学意义($P < 0.001$);恶性胸腔积液组与漏出液组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 四组不同病因胸腔积液及血清中 SLPI 与 ADA 浓度比较($\bar{x} \pm s$)

组 别	例数	胸腔积液 SLPI(pg/ml)	血清 SLPI(pg/ml)	胸腔积液 ADA(U/L)
结核组	45	193790 $\pm$ 15476 * Δ	34762 $\pm$ 2316	38.5 $\pm$ 1.6 *
恶性组	31	121700 $\pm$ 13101 Δ	33101 $\pm$ 2980	14.4 $\pm$ 1.5
细菌组	16	92885 $\pm$ 26962 Δ	44678 $\pm$ 7033	119.8 $\pm$ 18.4 *
漏出液组	11	109360 $\pm$ 21619 Δ	51377 $\pm$ 10190	9.3 $\pm$ 1.4
F	-	6.939	3.035	49.098
P	-	0.000	0.333	0.000

注: * 为组间两两比较,结核组胸水 SLPI 浓度高于其他三组,而血清浓度则无差异;结核组、细菌组胸水 ADA 浓度高于其他组,以细菌组更为显著; Δ 为组内比较,胸水 SLPI 浓度高于相应血清值

2.2 SLPI 及 ADA 的诊断效能 受试者工作特征曲线(ROC 曲线)结果显示胸腔积液 SLPI 浓度对于诊断结核性胸腔积液的最佳阈值为 236 071 pg/ml, 对应的 ROC 曲线下面积(AUC)为 69.9% (95% 可信区间: 58.2% ~ 81.6%), 相应灵敏度和特异度分别为 43.2% 和 91.4%, 阳性似然比和阴性似然比分别为 5.02 和 0.62 ($P < 0.05$)。见图 1。ROC 曲线显示 ADA 对于诊断结核性胸腔积液的最佳阈值为 29.5 U/L, 曲线下面积、灵敏度、特异度、阳性似然比和阴性似然比分别是 71.9% (95% 可信区间: 60.9% ~ 82.8%)、75%、64.2%、2.82 和 0.39 ($P < 0.001$)。见图 2。

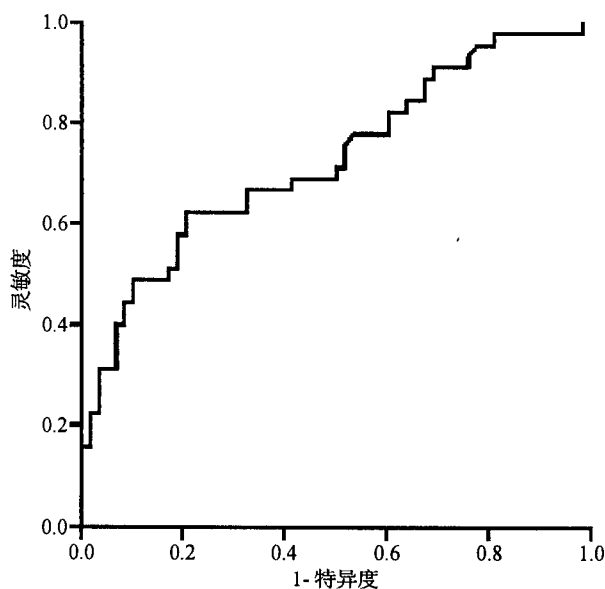


图 1 结核性胸腔积液 SLPI 诊断 ROC 曲线

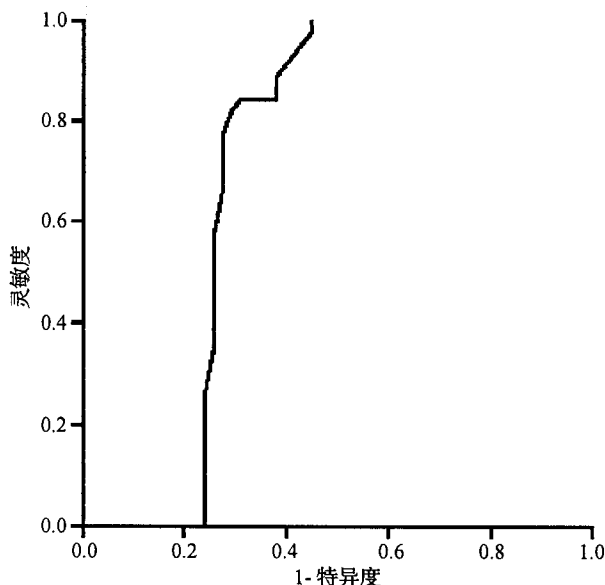


图 2 结核性胸腔积液 ADA 诊断 ROC 曲线

2.3 联合 SLPI 与 ADA 测定的诊断效能 联合测定 SLPI 与 ADA 浓度, 当两者同时均高于其相应诊断阈值时, 得出诊断结核性胸腔积液的灵敏度及特异度分别为 32% 和 95%; 而 SLPI 或 ADA 高于相应诊断阈值时, 得出诊断结核性胸腔积液的灵敏度及特异度分别为 89% 和 69%。

3 讨论

3.1 临床上以胸腔积液为主要表现的疾病非常常见, 而胸腔积液的鉴别诊断, 特别是结核性胸腔积液, 目前仍是个临床难题。结核性胸腔积液的诊断依赖于痰、胸水或胸膜组织培养出结核杆菌及胸膜组织发现结核性肉芽肿。大约只有 5% 的病例胸水 Ziehl-Neelson 染色找到抗酸杆菌^[5], 约 30% ~ 40% 病例胸水 Lowenstein-Jensen 介质培养阳性^[5]。对于结核病低发或无疫苗地区, 结核菌素试验结果阳性往往是诊断结核性胸腔积液的一个有力证据, 但仍有 30% 患者结核菌素试验阴性^[5]。随着胸腔镜技术的开展, 胸腔积液确诊率明显提高^[6]。由于胸腔镜手术具有创伤性且花费较大, 所以仍有相当一部分患者不能通过胸腔镜来诊断。此外, 由于结核杆菌的培养和胸膜活检在绝大部分医院难以常规开展, 致使结核性胸腔积液的确诊率比较低。

3.2 胸膜腔炎症发展的过程中会导致胸膜血管通透性的增加, 引起富含蛋白的液体聚集和细胞的募集形成渗出性胸腔积液^[7]。胸腔积液的特征是出现特殊的淋巴细胞亚群并与胸膜间皮细胞促成局部细胞因子和趋化因子的生成^[8,9]。胸腔积液中伴随着免疫细胞出现的物质例如细胞因子、生长因子、趋化因子和其他可溶性介质等可有助于结核性胸腔积液的诊断。通过测定并研究这些免疫因子, 以进一步探讨结核性胸腔积液的发病机制, 寻求诊断结核性胸腔积液的简便、快捷、准确的方法。

3.3 SLPI 属于 Kazal 型丝蛋白酶抑制因子家族, 为内源性免疫相关蛋白, 在呼吸道、消化道和生殖系统等黏膜上皮内表达, 同时在中性粒细胞和巨噬细胞内亦有表达^[10], 具有抑制弹性蛋白酶、组织蛋白酶 G、胰蛋白酶及细胞因子、趋化因子的产生, 从而减少肿瘤坏死因子的产生, 发挥其抗微生物、促进细胞增殖的作用, 另外还可参与细胞周期的调节及新生血管的生成^[11,12]。我们先前研究表明, 胸腔积液中 SLPI 在结核组的浓度高于其他类型胸腔积液组^[4]。本研究检测了 SLPI 在各组胸腔积液中的浓度, 其 ROC 曲线下面积为 69.9% (58.2% ~ 81.6%), 诊断灵敏度为 43.2%, 特异度为 91.4%, 最佳诊断阈值

为 236 071 pg/ml^[4]。为此也再次证实了 SLPI 是有助于结核性胸腔积液的诊断论据。

3.4 腺苷脱氨酶(ADA)是临床上常用的诊断结核性胸腔积液指标之一。有荟萃分析显示,ADA 诊断结核性胸腔积液的效能灵敏度为 92% (95% 可信区间:90% ~ 93%),特异度为 90% (89% ~ 91%),诊断阈值为 110.08 (69.96 ~ 173.20)^[3]。我们的研究同时检测了四组胸腔积液的 ADA 浓度,并利用 ROC 曲线进行分析,得出曲线下面积、灵敏度、特异度和诊断阈值分别是 71.9% (可信区间 60.9% ~ 82.8%)、75%、64.2% 和 29.5U/L。我们发现,在四组胸腔积液中,除了结核组 ADA 水平增高外,细菌组亦明显增高,故影响了 ADA 对结核性胸腔积液的诊断效能评估。有报道显示,ADA 在一些疾病出现的以淋巴细胞为主的胸腔积液中浓度是增高的,例如风湿性关节炎、支原体和衣原体肺炎、脓胸等^[13,14]。故单独应用 ADA 在结核性胸腔积液中的鉴别诊断价值是有局限性的。

3.5 我们的研究显示,在结核性与非结核性胸腔积液鉴别诊断中,如 SLPI 和 ADA 同时高于各自的诊断阈值,可得出最佳诊断特异度为 95%;如 SLPI 或 ADA 高于诊断阈值,得出最佳诊断灵敏度为 89%,均高于它们单独测定时的诊断效能。因此,我们认为,单独测定 SLPI 及 ADA 虽均有助于诊断结核性胸腔积液,但联合测定更能提高诊断效能。

参考文献

- 1 Light RW, Macgregor MI, Luchsinger PC, et al. Pleural effusions: the diagnostic separation of transudates and exudates[J]. *Ann Intern Med*, 1972,77(4):507-513.
- 2 Charo IF, Ransohoff RM. The many roles of chemokines and chemokine receptors in inflammation[J]. *N Engl J Med*, 2006,354(6):610-621.
- 3 Liang QL, Shi HZ, Wang K, et al. Diagnostic accuracy of adenosine deaminase in tuberculous pleurisy: a meta-analysis[J]. *Respir Med*, 2008,102(5):744-754.
- 4 吴 聪,冯挺眉,巫艳彬. 分泌型白细胞蛋白酶抑制因子在胸腔积液中的水平及意义[J]. *中国临床新医学*, 2011,4(8):730-734.
- 5 Valdés L, Alvarez D, San José E, et al. Tuberculous pleurisy: a study of 254 patients[J]. *Arch Intern Med*, 1998,158(18):2017-2021.
- 6 Tassi GF, Marchetti GP, Pinelli V. Minithoracoscopy: a complementary technique for medical thoracoscopy[J]. *Respiration*, 2011,82(2):204-206.
- 7 Sahn SA. State of the art. The pleura[J]. *Am Rev Respir Dis*, 1988,138(1):184-234.
- 8 Antony VB. Immunological mechanisms in pleural disease[J]. *Eur Respir J*, 2003,21(3):539-544.
- 9 Mutsaers SE. Mesothelial cells: their structure, function and role in serosal repair[J]. *Respirology*, 2002,7(3):171-191.
- 10 沈萍萍,林若阳,黄智铭,等. 胃癌及癌旁组织中分泌型白细胞蛋白酶抑制因子 SLPI 的表达[J]. *中华内科杂志*, 2010,49(6):515-517.
- 11 Amiano N, Reiteri RM, Costa MJ, et al. Immunotherapy with SLPI over-expressing mammary tumor cells decreases tumor growth[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2011,60(6):895-900.
- 12 Cordes C, Häslér R, Werner C, et al. The level of secretory leukocyte protease inhibitor is decreased in metastatic head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Int J Oncol*, 2011,39(1):185-191.
- 13 Porcel JM, Esquerda A, Bielsa S. Diagnostic performance of adenosine deaminase activity in pleural fluid: a single-center experience with over 2100 consecutive patients[J]. *Eur J Intern Med*, 2010,21(5):419-423.
- 14 Valdés L, Pose A, San José E, et al. Tuberculous pleural effusions [J]. *Eur J Intern Med*, 2003,14(2):77-88.

[收稿日期 2013-03-26][本文编辑 黄晓红 韦 颖]

《中国临床新医学》杂志编辑部启事

为了加强与市、县医疗单位的交流与合作,提高广大业务技术人员医学论文的写作水平,《中国临床新医学》杂志编辑部的有关专家将分期分批赴各市、县医疗卫生单位进行“医学论文写作”、“医学文献检索”和“医学统计学应用”等有关方面的学术讲课。各医疗卫生单位如有这方面的需求,敬请与编辑部联系。联系电话:0771-2186013。

· 本刊编辑部 ·