



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2024.11.015

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2024.11.015>

## · 论著摘要 ·

## γ-干扰素、腺苷脱氨酶、糖类抗原 125 联合检测对结核性胸膜炎鉴别的临床价值

吴振江 白丰玺 王洪涛 姜功前 王国磊

**[摘要]** **目的** 探讨 γ-干扰素、腺苷脱氨酶、糖类抗原 125 联合检测对结核性胸膜炎鉴别的临床价值。**方法** 选取 2019 年 1 月 ~ 2021 年 9 月在河南省胸科医院住院治疗的胸腔积液患者 130 例,其中确诊为结核性胸膜炎患者 65 例(结核组),确诊为恶性胸腔积液患者 65 例(恶性组),比较两组血清及胸腔积液 IFN-γ、ADA、CA125 水平;采用受试者工作(ROC)曲线分别评估血清和胸腔积液 IFN-γ、ADA、CA125 水平对结核性胸膜炎的预测价值。**结果** 结核组血清和胸腔积液中 IFN-γ、ADA 均明显高于恶性组,结核组血清和胸腔积液中 CA125 水平均明显低于恶性组;两组患者胸腔积液中 IFN-γ、ADA 及 CA125 水平均高于同组血清中相同指标( $P < 0.05$ )。ROC 曲线结果显示,血清及胸腔积液 IFN-γ、ADA 和 CA125 对鉴别结核性胸膜炎均有一定预测价值,且均以三者联合评估价值最佳。**结论** 血清及胸腔积液中 IFN-γ、ADA、CA125 三者联合检测对鉴别结核性胸膜炎具有较高的评估价值。

**[关键词]** 结核性胸膜炎; 干扰素-γ; 腺苷脱氨酶; 糖类抗原 125; 诊断

**[中图分类号]** R521.7; R561.3

**[文献标识码]** A

结核性胸膜炎是一种多发于青少年和老年人群的肺外结核病。临床上常采用胸膜活检术对疑似患者进行确诊,但其为有创性检查,使用率较低,故学者开始关注无创性血清学或微创的胸腔积液指标对此类患者进行早期诊断<sup>[1-3]</sup>。多项研究提示,腺苷脱氨酶(ADA)和 γ-干扰素(IFN-γ)均可作为结核性胸膜炎诊断的重要辅助指标,且两者在胸腔积液或血清联合检测可明显提高诊断敏感性和特异性<sup>[4]</sup>。糖链抗原 125(CA125)是一种广泛存在于间皮细胞组织中的大分子量糖蛋白。结核性胸膜炎及肺癌患者血清和胸腔积液中 CA125 水平均存在不同程度升高<sup>[5]</sup>。但目前关于 CA125 在结核性胸膜炎患者血清和胸腔积液中的表达研究仍存在不足,且关于是否有必要将其与 ADA、IFN-γ 联合检测仍存在争议。基于此,本研究旨在探讨血清或胸腔积液中 IFN-γ、ADA、CA125 联合检测对结核性胸膜炎鉴别的可行性和必要性。

### 对象与方法

1. 对象:选取 2019 年 1 月 ~ 2021 年 9 月在河南省胸科医院住院治疗的胸腔积液患者 130 例,其中确诊为结核性胸膜炎患者 65 例(结核组),确诊为恶性胸腔积液患者 65 例(恶性组)。结核组均符合 2013 年颁布的《肺结核诊断和治疗指南》诊断标准。纳入标准:(1)年龄 18 ~ 60 岁;(2)为除此确诊未进行过抗生素、免疫制剂治疗。恶性组诊断标准:(1)胸部影像学

检查提示肺部肿块影;(2)结核菌培养或抗酸染色均为阴性;(3)经皮穿刺肺活检、纤支镜或手术等组织学病理活检证实为肺部恶性肿瘤。排除标准:(1)合并肺栓塞、支气管扩张等肺部疾病或严重肝、肾及心功能疾病;(2)妊娠或哺乳期;(3)合并自身免疫性疾病或免疫系统缺陷;(4)排除因卵巢癌、子宫内膜癌等影响 CA125 水平的恶性转移性肿瘤导致的胸腔积液;(5)接受过抗结核治疗或放化疗。结核组患者男 29 例,女 36 例;年龄 25 ~ 58 岁,平均年龄( $46.4 \pm 5.6$ )岁;恶性组包括肺腺癌 38 例,肺鳞癌 23 例,小细胞肺癌 4 例;其中男 32 例,女 33 例;年龄 22 ~ 60 岁,平均年龄( $47.2 \pm 6.3$ )岁。两组患者性别、年龄比较差异无统计学差异( $P > 0.05$ ),具有可比性。本研究方案经河南省胸科医院伦理委员会备案通过,所有患者均知情同意。

2. 方法:患者均在入院 2 d 内抽取空腹静脉血,入院 5 d 内进行胸膜腔穿刺,留取胸腔积液 5 ml。ADA 测定采用过氧化物酶法(比色法);CA125 测定采用电化学发光免疫分析法;IFN-γ 测定采用双抗体夹心 ELISA 法。

3. 统计学处理:应用 SPSS 20.0 软件进行统计分析。符合正态分布计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用单样本  $t$  检验;计数资料以例数和百分比表示,组间比较用  $\chi^2$  检验。采用受试者工作(ROC)曲线分别评估血清和胸腔积液中 IFN-γ、ADA、CA125 水平对结核性胸膜炎的预测价值,曲线下面积(AUC)比较采用手工  $Z$  检验;灵敏度、特异度和准确度比较采用  $\chi^2$  检验。以  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

### 结 果

1. 两组患者血清及胸腔积液 IFN-γ、ADA、CA125 水平比较:结核组血清和胸腔积液中 IFN-γ、ADA 均明显高于恶性组,

基金项目:河南省医学科技攻关计划项目(LHGJ20190751)

作者单位:450000 河南郑州,河南省胸科医院胸外科六病区(吴振江、王洪涛、姜功前、王国磊),结核内科二病区(白丰玺)

通讯作者:王国磊,Email:guoleiawang1006@163.com

表 1 两组患者血清及胸腔积液中 IFN- $\gamma$ 、ADA、CA125 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	血清			胸腔积液		
		IFN- $\gamma$ (ng/ml)	ADA(U/L)	CA125(U/ml)	IFN- $\gamma$ (ng/ml)	ADA(U/L)	CA125(U/ml)
结核组	65	47.88 $\pm$ 12.40	16.20 $\pm$ 2.61	32.74 $\pm$ 13.44	162.74 $\pm$ 35.28 <sup>a</sup>	52.52 $\pm$ 7.27 <sup>a</sup>	512.09 $\pm$ 250.22 <sup>a</sup>
恶性组	65	26.60 $\pm$ 9.96	11.88 $\pm$ 2.72	68.09 $\pm$ 19.28	73.66 $\pm$ 22.80 <sup>a</sup>	17.60 $\pm$ 4.26 <sup>a</sup>	754.66 $\pm$ 306.90 <sup>a</sup>
<i>t</i> 值		10.787	9.239	12.127	17.097	33.412	4.938
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与同组血清中相同指标比较,<sup>a</sup>*P*<0.05

血清和胸腔积液中 CA125 水平均明显低于恶性组;两组患者胸腔积液中 IFN- $\gamma$ 、ADA 及 CA125 水平均高于同组血清中相同指标(*P*<0.05)。见表 1。

2. 血清 IFN- $\gamma$ 、ADA、CA125 对结核性胸膜炎的预测价值:ROC 曲线结果显示,血清 IFN- $\gamma$ 、ADA 和 CA125 预测患者发生结核性胸膜炎的 *AUC* 分别为 0.847、0.802 和 0.736,三者联合检测时 *AUC* 最大,为 0.921,差异均具有统计学意义(*P*<0.05)。而 IFN- $\gamma$  和 ADA 二者联合检测 *AUC* 为 0.917,与三者联合检测相比,差异无统计学意义(*P*>0.05)。IFN- $\gamma$ 、ADA 和 CA125 联合检测的最佳截断值分别为 77.54 ng/ml、13.07 U/L 和 34.97 U/ml。IFN- $\gamma$  和 ADA 二者及与 CA125 三者联合检测时的准确度均较单项检测均明显提高,差异均具有统计学意义(*P*<0.05),而 IFN- $\gamma$  和 ADA 二者与 IFN- $\gamma$ 、ADA 和 CA125 三者联合检测在敏感度、特异度和准确度比较,差异无统计学意义(*P*>0.05)。见表 2。

表 2 血清 IFN- $\gamma$ 、ADA、CA125 单项及联合检测对结核性胸膜炎的诊断价值

指标	<i>AUC</i>	95% <i>CI</i>	敏感度(%)	特异度(%)	准确度(%)
IFN- $\gamma$	0.847 <sup>ab</sup>	0.783 ~ 0.910	76.92	67.69 <sup>ab</sup>	72.31 <sup>ab</sup>
ADA	0.802 <sup>ab</sup>	0.729 ~ 0.875	75.38	78.46	76.92 <sup>ab</sup>
CA125	0.736 <sup>ab</sup>	0.652 ~ 0.820	50.77 <sup>ab</sup>	70.77 <sup>ab</sup>	60.77 <sup>ab</sup>
IFN- $\gamma$ + ADA	0.917	0.862 ~ 0.955	90.77	89.23	90.00
IFN- $\gamma$ + ADA + CA125	0.921	0.900 ~ 0.975	90.77	92.31	91.54
$\chi^2$	—	—	39.173	19.089	14.367
<i>P</i> 值	—	—	<0.001	0.001	<0.001

注:与 IFN- $\gamma$  + ADA 比较,<sup>a</sup>*P*<0.05;与 IFN- $\gamma$  + ADA + CA125 比较,<sup>b</sup>*P*<0.05

3. 胸腔积液中 IFN- $\gamma$ 、ADA、CA125 对结核性胸膜炎的预测价值:ROC 曲线结果显示,胸腔积液中 IFN- $\gamma$ 、ADA 和 CA125 预测患者发生结核性胸膜炎的 *AUC* 分别为 0.909、0.903 和 0.861,三者联合检测时 *AUC* 最大,为 0.962,差异均具有统计学意义(*P*<0.05)。IFN- $\gamma$  和 ADA 二者联合检测 *AUC* 为 0.932,明显低于三者联合检测 *AUC*,差异具有统计学意义(*P*<0.05)。IFN- $\gamma$ 、ADA 和 CA125 的三者联合检测最佳截断值分别为 28.60 ng/ml、44.28 U/L 和 580.50 U/ml。三者联合检测时的敏感度和准确度均较单项检测明显提高,差异均具有统计学意义(*P*<0.01),且三者联合检测的准确度明显高于 IFN- $\gamma$  和 ADA 二者联合检测,差异具有统计学意义(*P*<0.05)。见表 3。

表 3 胸腔积液中 IFN- $\gamma$ 、ADA、CA125 单项及联合检测对结核性胸膜炎的诊断价值

指标	<i>AUC</i>	95% <i>CI</i>	敏感度(%)	特异度(%)	准确度(%)
IFN- $\gamma$	0.909 <sup>ab</sup>	0.863 ~ 0.955	80.00 <sup>b</sup>	87.69	83.85 <sup>b</sup>
ADA	0.903 <sup>ab</sup>	0.854 ~ 0.951	86.15 <sup>b</sup>	90.77	88.46 <sup>b</sup>
CA125	0.861 <sup>ab</sup>	0.801 ~ 0.921	72.31 <sup>ab</sup>	76.92 <sup>b</sup>	74.62 <sup>ab</sup>
IFN- $\gamma$ + ADA	0.932 <sup>b</sup>	0.894 ~ 0.971	92.31	90.77	91.54
IFN- $\gamma$ + ADA + CA125	0.962	0.936 ~ 0.988	100.00	96.92	98.46
$\chi^2$	—	—	25.020	13.908	37.345
<i>P</i> 值	—	—	<0.001	0.008	<0.001

注:与 IFN- $\gamma$  + ADA 比较,<sup>a</sup>*P*<0.05;与 IFN- $\gamma$  + ADA + CA125 比较,<sup>b</sup>*P*<0.05

讨 论

ADA 是一种与细胞免疫活性密切相关的 T 细胞金属酶,因其在结核患者血清或胸腔积液中明显升高,已成为结核高发区最常用的检测指标之一<sup>[6]</sup>。有学者认为,胸腔积液 ADA 水平 >40 U/L 可高度提示结核感染,单项检测敏感性可达到 80% 以上<sup>[7]</sup>。Islam 等<sup>[8]</sup>一项回顾性研究发现,患者胸腔积液 ADA 水平可为临床医生提供倾向性诊断,ADA 水平越高则结核性胸膜炎可能性越大,痰抗酸染色的阳性率越高。而反复多次胸腔积液检测 ADA 维持在低水平时,基本可排除结核性胸腔积液。IFN- $\gamma$  是一种由白细胞、巨噬细胞和活化 T 淋巴细胞分泌的细胞因子。在受到结核菌感染后,体内 IFN- $\gamma$  水平会出现明显升高。因其水平不受卡介苗接种或其他分枝杆菌感染的影响,世界卫生组织曾建议将其作为临床评估的常规指标<sup>[9]</sup>。CA125 是一种来源于胚胎体腔上皮的大分子糖蛋白,健康人群中血清中水平较低,结核患者血清或胸腔积液中 CA125 水平均明显升高<sup>[5]</sup>。然而,尽管血清或胸腔积液中 IFN- $\gamma$ 、ADA 等指标检测已成为结核性胸膜炎早期诊断和鉴别的常规指标,但其在肿瘤、炎症等情况也会出现异常升高,故仅依赖上述指标单项检测具有一定局限。有学者探索将 IFN- $\gamma$  和 ADA 联合检测或者再联合 IL、CA125 等指标对结核性胸膜炎进行诊断,均取得一定效果。但关于此类患者血清或胸腔积液哪种具有更高的诊断价值仍不明确,且有关血清或胸腔积液中 CA125 与传统指标联合检测的必要性仍存在争议。

本研究结果发现,结核性胸膜炎患者胸腔积液中 IFN- $\gamma$ 、ADA 水平均明显高于恶性组,而 CA125 水平均明显低于恶性组,这与 Gu 等<sup>[10]</sup>研究结果类似。ROC 曲线分析结果显示,胸

腔积液中 IFN- $\gamma$ 、ADA 和 CA125 联合检测时 AUC 最大,明显高于单项检测,且三者联合时诊断准确度最高。曹鹏遥等<sup>[11]</sup>则联合胸腔积液中 CA125 和 ADA 及外周血结核感染 T 细胞斑点试验(T-SPOT)进行诊断评估,结果发现三种指标联合检测可明显提高结核性胸膜炎的诊断效能。也有学者发现,胸腔积液中 CA125 对结核性胸膜炎和恶性肺部肿瘤鉴别诊断的敏感性高而特异性低,但与胸腔积液中 ADA 联合检测可明显提高结核性胸膜炎的确诊率<sup>[12]</sup>。Tang 等<sup>[13]</sup>采用胸腔积液中 IFN- $\gamma$ 、ADA 和肿瘤标志物联合检测的方法对结核性胸膜炎进行诊断,该研究得出 IFN- $\gamma$ 、ADA 和癌胚抗原(CEA)的联合检测模式诊断效率最高。与上述研究不同的是,本课题选取的肿瘤生物学指标为 CA125,选取该指标的基础是既往研究已证实胸膜间皮细胞在受到炎症或肿瘤等因素的刺激时,患者胸腔可分泌过多 CA125,胸腔积液中 CA125 浓度也会随之升高。Ma 等<sup>[14]</sup>也证实 CA125 在鉴别结核性腹膜炎和非卵巢癌相关的癌性腹膜炎优于 CEA。综上所述,胸腔积液中 CA125 在鉴别结核性胸膜炎可能具有更大的应用价值,其与 IFN- $\gamma$  和 ADA 联合检测可明显提高结核性胸膜炎的早期筛出率。

而在上述三种指标在结核性胸膜炎患者血清水平比较方面,结核组患者血清 IFN- $\gamma$ 、ADA 均明显高于恶性组,CA125 明显低于恶性组。Ozsahin 等<sup>[15]</sup>对 30 例肺结核和 25 例胸膜或肺部恶性肿瘤患者血清 CA125 水平的研究也得到类似结果。另有学者研究发现血清 IFN- $\gamma$  和 ADA 水平明显高于肺部肿瘤组和健康对照组,两者联合检测能明显提高检验准确率<sup>[16]</sup>。进一步采用 ROC 曲线分析也发现血清 IFN- $\gamma$  和 ADA 联合检测 AUC 明显高于单项检测,但将 CA125 进一步加入进行联合检测时并未发现 AUC、敏感度、特异度和准确度高于两指标联合。上述结果显示联合血清 CA125 在鉴别结核性胸膜炎和肺部恶性肿瘤的非必要性。虽然血清 CA125 对结核性胸膜炎诊断意义有限,但梁曼曼等<sup>[17]</sup>对 24 例结核性胸膜炎抗结核治疗过程中 CA125 动态变化进行研究,结果发现血清 CA125 可作为评估患者治疗效果的重要指标。Kim 等<sup>[18]</sup>也认为动态监测结核性胸膜炎患者胸腔积液中 CA125 有助于了解患者抗结核治疗后疾病转归情况。故关于血清 CA125 在结核性胸膜炎的转归评估的作用仍需进一步关注。

综上,结核性胸膜炎患者血清和胸腔积液中 IFN- $\gamma$ 、ADA、CA125 均明显升高,其中胸腔积液中上述三种指标联合检测对鉴别结核性和恶性胸腔积液的临床价值最高。而血清上述三种指标联合检测与 IFN- $\gamma$  和 ADA 联合检测诊断效能相当,故若采用血清学指标进行检测时,再联合 CA125 的临床价值不高。

## 参 考 文 献

[1] 涂盛锦,黄汉平,曹珊.浓缩胸腔积液 Gene Xpert MTB/RIF 试验在

- 结核性胸膜炎快速诊断中的应用价值[J].临床内科杂志,2019,36(1):44-46.
- [2] 席素雅,刘薇,乔庆哲,等.白细胞介素-27、腺苷脱氢酶、基因检测、结核杆菌培养对结核性胸腔积液诊断价值研究[J].临床军医杂志,2023,51(2):173-175.
- [3] 张梦月,杨炯,杜荣辉,等.宏基因组二代测序在结核性胸膜炎中的诊断价值[J].临床内科杂志,2023,40(4):275-276.
- [4] Garcia-Zamalloa A, Vicente D, Arnay R, et al. Diagnostic accuracy of adenosine deaminase for pleural tuberculosis in a low prevalence setting: A machine learning approach within a 7-year prospective multi-center study[J]. PLoS One, 2021, 16(11): e0259203.
- [5] Zhang F, Wang J, Zheng X, et al. Clinical value of jointly detection pleural fluid Midkine, pleural fluid adenosine deaminase, and pleural fluid carbohydrate antigen 125 in the identification of nonsmall cell lung cancer-associated malignant pleural effusion[J]. J Clin Lab Anal, 2018, 32(8): e22576.
- [6] 王彦斌,宫希涛,郝文嘉,等.胸腔积液腺苷脱氢酶、结核分枝杆菌-DNA 联合血清脂阿拉伯甘露糖-免疫球蛋白 G 检测对结核性胸膜炎的诊断价值[J].临床内科杂志,2023,40(8):539-541.
- [7] Aggarwal AN, Agarwal R, Sehgal IS, et al. Meta-analysis of Indian studies evaluating adenosine deaminase for diagnosing tuberculous pleural effusion[J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2016, 20(10):1386-1391.
- [8] Islam A, Hossain MA, Paul SK, et al. Role of adenosine deaminase in diagnosis of tubercular pleural effusion[J]. Mymensingh Med J, 2014, 23(1):24-27.
- [9] Klimiuk J, Krenke R, Safianowska A, et al. Diagnostic performance of different pleural fluid biomarkers in tuberculous pleurisy[J]. Adv Exp Med Biol, 2015, 852:21-30.
- [10] Gu Y, Zhai K, Shi HZ. Clinical Value of Tumor Markers for Determining Cause of Pleural Effusion[J]. Chin Med J(Engl), 2016, 129(3):253-258.
- [11] 曹鹏遥,冷学艳,邹仙,等.胸腔积液糖链抗原 125、腺苷脱氢酶联合外周血 T-SPOT.TB 检测对结核性胸膜炎诊断价值分析[J].临床军医杂志,2018,46(8):935-936.
- [12] 高亮,郑建,欧勤芳,等.胸腔积液糖类抗原 125 和腺苷脱氢酶含量检测对渗出性胸膜炎的诊断价值[J].山西医药杂志,2015,(6):622-623.
- [13] Tang Y, Zhang J, Huang H, et al. Pleural IFN-gamma release assay combined with biomarkers distinguished effectively tuberculosis from malignant pleural effusion[J]. BMC Infect Dis, 2019, 19(1):55.
- [14] Ma J, Xia D, Hu J, et al. Predictive Role of Serum Tumor Markers in Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis[J]. Iran J Public Health, 2016, 45(4):435-440.
- [15] Ozsahin S L, Turgut B, Nur N, et al. Validity of the CA125 level in the differential diagnosis of pulmonary tuberculosis[J]. Jpn J Infect Dis, 2008, 61(1):68-69.
- [16] 李月翠,周晶,李成行,等.结核性与癌性胸腔积液的鉴别诊断[J].中华医院感染学杂志,2014,(19):4787-4789.
- [17] 梁曼曼,耿彪,林敏,等.结核病患者治疗过程中血清多种肿瘤标志物水平的变化[J].中华传染病杂志,2014,32(8):479-483.
- [18] Kim ES, Park KU, Song J, et al. The clinical significance of CA-125 in pulmonary tuberculosis[J]. Tuberculosis (Edinb), 2013, 93(2):222-226.

(收稿日期:2023-09-05)

(本文编辑:李丹青)