



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2025.12.019

<http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2025.12.019>

· 论著摘要 ·

结核分枝杆菌特异性细胞因子干扰素- γ 及白细胞介素-2 联合检测对结核性胸腔积液的辅助诊断价值

刘嘉鑫 陈利军 王虹

[摘要] **目的** 探讨结核分枝杆菌特异性细胞因子干扰素(IFN)- γ 、白细胞介素-2(IL-2)联合检测对结核性胸腔积液的辅助诊断价值。**方法** 根据是否为结核性胸腔积液将101例患者分为观察组(结核性胸腔积液,50例)和对照组(非结核性胸腔积液,51例)。比较两组患者入院时一般临床资料及IFN- γ 、IL-2、腺苷脱氢酶(ADA)水平,采用多因素logistic回归分析评估发生结核性胸腔积液的影响因素,采用受试者工作特征(ROC)曲线评估IFN- γ 、IL-2联合ADA对结核性胸腔积液的诊断价值。**结果** 观察组年龄及合并高血压患者比例均低于对照组,IFN- γ 、IL-2及ADA水平均高于对照组($P < 0.05$)。多因素logistic回归分析结果显示,年龄及IL-2是发生结核性胸腔积液的危险因素,IFN- γ 及ADA是发生结核性胸腔积液的保护因素($P < 0.05$)。ROC曲线分析结果显示,IFN- γ /IL-2联合ADA诊断结核性胸腔积液的曲线下面积(AUC)均大于IFN- γ /IL-2及ADA($P < 0.05$),三者联合的敏感度最高,IFN- γ /IL-2的特异度最高。**结论** 结核分枝杆菌特异性细胞因子IFN- γ /IL-2联合检测在结核性胸腔积液的诊断中具有一定的诊断价值,将ADA与二者联合检测可进一步提高对于结核性胸腔积液的诊断价值。

[关键词] 干扰素- γ ; 白细胞介素-2; 结核性胸腔积液; 腺苷脱氢酶

[中图分类号] R521.7 **[文献标识码]** A

结核分枝杆菌感染是众多感染性疾病中致患者死亡的主因之一,随着全球老龄化日益加剧,结核分枝杆菌感染的患者基数将进一步扩大^[1],为各国带来了沉重的医疗负担。结核性胸腔积液是肺外结核常见的表现形式之一,但与其他原因所致的胸腔积液鉴别较为困难,主要原因在于结核性胸腔积液的诊断标准存在一定的局限性,如从胸腔积液或胸膜活检标本中分离或培养出结核分枝杆菌所需时间长且阳性率低,易导致诊断延误^[2]。而通过内科胸腔镜直接获取胸膜组织标本可提供明确的病理诊断,但该种方式为有创操作检查,易出现发热、气胸、感染等并发症^[3],且高龄及存在基础性肺病的患者无法耐受。

近年来随着对结核杆菌与机体相互作用的不断深入研究,免疫学检测方式逐步在临床中推广使用,目前临床应用较多检测方法为干扰素- γ 释放试验,即检测外周血中T淋巴细胞对结核杆菌特异性抗原的反应,但其无法区别活动性肺结核与潜伏期肺结核^[4-5]。为进一步提高肺结核早期诊断的敏感度及特异度,Tan等^[6]开展多中心临床研究,对纳入研究的患者通过Elisa试验串联或并联检测干扰素(IFN)- γ 及白细胞介素(IL)-2的表达情况,发现二者联合检测可有效鉴别活动性肺结核与其他非结核感染性疾病。但IFN- γ 、IL-2联合检测对于结核性胸腔

积液的辅助诊断价值并未得到充分评估。本研究通过比较IFN- γ 、IL-2在结核性胸腔积液和非结核性胸腔积液患者中的表达水平,探讨IFN- γ 、IL-2对结核性胸腔积液的诊断价值。

对象与方法

1. 对象:回顾性纳入2023年11月~2024年10月兰州大学第二医院呼吸内科、胸外科、特需内科及急诊内科首次诊断为胸腔积液患者101例,其中男58例、女42例,年龄18~88岁,平均年龄(58.77 \pm 1.73)岁。纳入标准:(1)年龄 \geq 18岁;(2)均符合《WS288-2017肺结核诊断》^[7]和《WS196-2017结核病分类》^[8]中结核性或非结核性胸腔积液的诊断标准;(3)均完善了胸腔积液超声探查或胸部CT或胸部X线检查,外周血IFN- γ /IL-2联合检测,并通过细胞学、胸腔穿刺或胸膜组织活检明确诊断;排除标准:(1)HIV感染、存在免疫缺陷;(2)既往长期大量使用糖皮质激素或免疫抑制剂;(3)妊娠女性;(4)原因不明的胸腔积液;(5)临床资料不完整。根据胸腔积液性质将所有患者分为观察组(结核性胸腔积液,50例)和对照组(非结核性胸腔积液,51例)。对照组中包括恶性胸腔积液11例、肺炎旁胸腔积液32例、心功能不全所致的胸腔积液8例。本研究已通过兰州大学第二医院伦理委员会审批(2024A-726)。

2. 方法

(1)一般临床资料收集:包括性别、年龄、BMI及合并症。

(2)结核分枝杆菌特异性细胞因子及腺苷脱氢酶(ADA)水平检测:采集患者入院时外周血,采用结核分枝杆菌特异性细胞因子(IFN- γ 、IL-2)检测试剂盒(酶联免疫法),严格按照操作步骤实施,最后读取IFN- γ 及IL-2的测定值,依据我院检验中

基金项目:甘肃省自然科学基金资助项目(24JRRA371);甘肃省高等学校创新基金项目(2021B-028)

作者单位:730030 兰州,兰州大学第二医院呼吸与危重症医学科

通讯作者:王虹,E-mail:13110987171@qq.com

心提供的参考标准 (IFN- γ < 7 pg/ml, IL-2 < 20 pg/ml) 进行判定,阴性结果为 IFN- γ (-)IL-2(-),阳性结果为 IFN- γ (+)IL-2(+),IFN- γ (+)IL-2(-),IFN- γ (-)IL-2(+).所有患者胸腔积液标本均通过胸腔闭引流采集,采集后立即送往医院检验中心进行胸腔积液生化检测。

3. 统计学处理:应用 SPSS 26.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验;非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用 *Z* 检验;计数资料以例数和百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。采用多因素 logistic 回归分析评估发生结核性胸腔积液的影响因素,采用受试者工作特征 (ROC) 曲线评估 IFN- γ /IL-2 联合 ADA 对结核性胸腔积液的诊断价值。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结果

1. 两组患者一般临床资料比较:观察组年龄及合并高血压患者比例均低于对照组,IFN- γ 、IL-2 及 ADA 水平均高于对照组 ($P < 0.05$)。两组患者其余资料比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

2. 发生结核性胸腔积液的影响因素分析:多因素 logistic 回归分析结果显示,年龄及 IL-2 是发生结核性胸腔积液的危险因素,IFN- γ 及 ADA 是发生结核性胸腔积液的保护因素 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 发生结核性胸腔积液的多因素 logistic 回归分析结果

因素	B 值	S. E.	Wals 值	P 值	OR(95% CI)
年龄	0.05	0.02	2.78	0.005	1.05(1.01 ~ 1.09)
IFN- γ	-0.01	0.01	-2.48	0.013	0.99(0.97 ~ 0.99)
IL-2	0.02	0.01	2.32	0.020	1.02(1.01 ~ 1.03)
ADA	-0.02	0.01	-2.39	0.017	0.98(0.96 ~ 0.99)
高血压	0.46	0.73	0.63	0.527	1.59(0.38 ~ 6.67)

3. 各因素对结核性胸腔积液的诊断效能:ROC 曲线分析结果显示,在结核性胸腔积液和非结核性胸腔积液鉴别诊断中,IFN- γ /IL-2 联合 ADA 的曲线下面积 (AUC) 均大于 IFN- γ /IL-2 及 ADA ($P < 0.05$),三者联合的敏感度最高,IFN- γ /IL-2 的特异度最高。见图 1、表 3。

讨论

结核性胸腔积液的早期诊断与治疗是减少其并发症的关键,但其与非结核性胸腔积液的鉴别仍是临床医师所面临的难题之一,尽管两者的鉴别有着明确的诊断标准,但检测方式诸多的局限性导致两者鉴别较为困难^[9]。以免疫学为基础的免疫

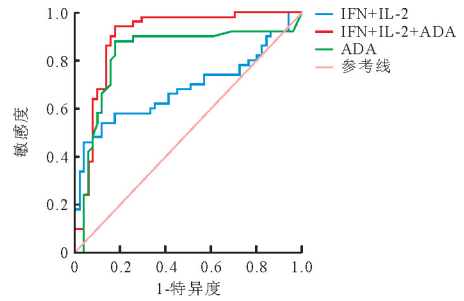


图 1 IFN- γ 、IL-2 及 ADA 对结核性胸膜疾病诊断的 ROC 曲线

表 3 IFN- γ /IL-2 及 ADA 对结核性胸腔积液诊断的 ROC 曲线分析结果

指标	敏感度	特异度	约登指数	AUC (95% CI)	最佳截断值	P 值
IFN- γ 、IL-2 联合	0.54	0.88	0.42	0.69 (0.58 ~ 0.79)	0.58 pg/ml	0.001
ADA	0.88	0.83	0.70	0.83 (0.73 ~ 0.92)	0.54 pg/ml	< 0.001
三者联合	0.94	0.82	0.76	0.90 (0.83 ~ 0.97)	0.62 pg/ml	< 0.001

细胞因子检测是临床辅助诊断肺结核的主要方法,如 IFN- γ 释放试验及结核杆菌双因子检测。相关研究表明,IFN- γ /IL-2 联合检测在菌阴肺结核患者、菌阳肺结核患者及肺结核患者中均具有较高的敏感度,且与 IFN- γ 单独检测相比,其敏感度更高^[10],但其对结核性胸膜胸腔积液的辅助诊断价值并不明确,故本研究纳入结核性胸腔积液患者作为观察组,并以同期非结核性胸腔积液的患者作为对照组开展研究,通过对比两组 IFN- γ 及 IL-2 水平以探索其在结核性胸腔积液患者中的诊断价值。

从本研究结果可以看到年龄、IFN- γ 、IL-2 及 ADA 与结核性胸腔积液存在一定的相关性,相较于对照组,观察组患者年龄较小,提示结核性胸腔积液好发生于中青年,与结核性胸腔积液的流行病学特点相一致。通过绘制 IFN- γ /IL-2 的 ROC 曲线进行分析发现 IFN- γ /IL-2 对诊断结核性胸腔积液具有较高的特异性,而敏感度差,主要原因可能在于结核性胸腔积液的患者特点是以固有免疫产生的中性粒细胞居多,CD4⁺T 淋巴细胞未能建立有效的细胞免疫^[11],所分泌的 IFN- γ 、IL-2 等相关细胞因子较少,无法在早期感染时通过外周检测获得。此外,相关研究也表明 IL-2 在结核分枝杆菌感染诊断方面敏感度较低,而特异度较高^[12],将其与 IFN- γ 联合评价时亦有可能会降低其联合评价的敏感度。

ADA 是诊断结核性胸腔积液的重要生物标记物,但也存在

表 1 两组患者一般临床资料比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁)	BMI (kg/m ²)	合并症 [例, (%)]			IFN- γ (pg/ml)	IL-2 (pg/ml)	ADA (pg/ml)
					高血压	糖尿病	冠心病			
观察组	50	32/18	58.50 (36.50, 67.00)	21.45 (19.10, 24.40)	5 (10.00)	2 (4.00)	0 (0)	29.95 (5.39, 472.84)	10.95 (4.00, 170.85)	47.00 (36.00, 51.75)
对照组	51	27/24	68.00 (58.00, 73.50)	22.89 (20.09, 25.31)	16 (31.37)	2 (3.92)	3 (5.88)	2.80 (1.27, 4.82)	2.56 (1.08, 5.74)	13.00 (9.00, 19.50)
$\chi^2/Z/t$ 值		1.271	-3.262	-1.321	7.003	< 0.001	1.334	-4.779	-3.746	-5.633
P 值		0.260	0.001	0.19	0.008	1.000	0.248	< 0.001	< 0.001	< 0.001



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2025.12.020

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2025.12.020

· 论著摘要 ·

2 型糖尿病患者葡萄糖目标范围内时间百分比与颈动脉粥样硬化斑块负荷的相关性

刘燕 雷远

[摘要] **目的** 探讨 2 型糖尿病 (T2DM) 患者葡萄糖目标范围内时间百分比 (TIR%) 与颈动脉粥样硬化斑块负荷的相关性, 以及 TIR% 评估脑梗死发生风险的临床价值。**方法** 根据是否合并脑梗死将 188 例 T2DM 患者分为脑梗死组 (64 例) 和无脑梗死组 (124 例)。收集所有患者的一般临床资料、实验室检查结果、TIR% 及斑块负荷参数。采用 *spearman* 相关分析评估 T2DM 患者 TIR% 与颈动脉粥样硬化斑块负荷参数的相关性。**结果** 脑梗死组高血压患者比例、年龄、病程、尿微量白蛋白与肌酐比值 (A/C)、血肌酐和尿素氮均高于无脑梗死组, 低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 略低于无脑梗死组 ($P < 0.05$)。*Spearman* 相关分析结果显示, T2DM 患者 TIR% 与内膜中层厚度 (IMT)、斑块长度、宽度及颈动脉直径狭窄百分比均呈负相关 ($P < 0.05$)。**结论** T2DM 患者 TIR% 可能与颈动脉粥样硬化斑块负荷相关, 常规监测 TIR% 对评估脑梗死风险有重要的应用潜能。

[关键词] 2 型糖尿病; 葡萄糖目标范围内时间百分比; 斑块负荷; 脑梗死

[中图分类号] R587.1; R446.11

[文献标识码] A

糖尿病是全球范围内十分常见的一种慢性代谢性疾病, 患

病率呈现逐年上升的趋势。糖尿病患者容易出现多种并发症, 包括心血管疾病、脑卒中、糖尿病肾脏疾病、糖尿病性视网膜膜病变等, 其中心血管疾病和脑卒中是糖尿病患者的主要死亡原因^[1]。近年来大量研究表明^[2], 葡萄糖的目标管理在预防糖尿病心脑血管并发症方面发挥着十分重要的作用。不同的葡萄糖管理水平会对颈动脉粥样硬化斑块的形成和脑卒中的发生

作者单位: 230022 合肥, 安徽医科大学第一附属医院 安徽省公共卫生临床中心内分泌科

通讯作者: 雷远, E-mail: yfyb10512002@fy.ahmu.edu.cn

一定的局限性, 如 ADA 水平随着年龄的增大而减小, 并且在风湿免疫系统疾病所导致的胸腔积液或恶性胸腔积液中也会升高, 对于结核性胸腔积液的诊断存在假阴性或假阳性可能^[13]。本研究将 ADA 与 IFN- γ /IL-2 联合评价时, 其 AUC 明显高于 IFN- γ /IL-2 或 ADA, 且敏感度显著高于 IFN- γ /IL-2, 提示 ADA 联合 IFN- γ /IL-2 可有效弥补后者敏感度差的不足之处, 并且两者联合可进一步提高结核性胸腔积液诊断的准确性。

此外, 本研究存在一定的局限性: (1) 时间跨度及样本量较小, 统计结果可能存在偏倚; (2) 纳入的研究群体未包括年龄 < 18 岁的结核性胸腔积液患者; (3) 为单中心回顾性研究, 相关研究结论需要多中心前瞻性临床研究进一步证实。

综上所述, 结核分枝杆菌特异性 IFN- γ /IL-2 联合检测在结核性胸腔积液的诊断中具有一定的诊断价值, 将 ADA 与 IFN- γ /IL-2 联合检测可进一步提高其对于结核性胸腔积液的辅助诊断价值。

参 考 文 献

- [1] Abu-Raddad LJ, Sabatelli L, Achtenberg JT, et al. Epidemiological benefits of more-effective tuberculosis vaccines, drugs, and diagnostics [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2009, 106(33): 13980-13985.
- [2] Sahn SA, Huggins JT, San José 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.

- [3] MacDuff A, Arnold A, Harvey J. Management of spontaneous pneumothorax: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010 [J]. Thorax, 2010, 65 Suppl 2: ii18-ii31.
- [4] Walzl G, Ronacher K, Hanekom W, et al. Immunological biomarkers of tuberculosis [J]. Nat Rev Immunol, 2011, 11(5): 343-354.
- [5] Moran Mendoza O. Interferon- γ release assays for the diagnosis of latent Mycobacterium tuberculosis infection [J]. Eur Respir J, 2011, 38(5): 1237-1239.
- [6] Tan Y, Tan Y, Li J, et al. Combined IFN- γ and IL-2 release assay for detect active pulmonary tuberculosis: a prospective multicentre diagnostic study in China [J]. J Transl Med, 2021, 19(1): 289.
- [7] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会. 肺结核诊断 (WS288-2017) [J]. 结核与肺部疾病杂志, 2024, 5(4): 376-378.
- [8] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会. 结核病分类 (WS196-2017) [J]. 新发传染病电子杂志, 2018, 3(3): 191-192.
- [9] Fei G, Yijun M, Weijiang J, et al. Biomarkers for distinguishing tuberculous pleural effusion from non-tuberculous effusion: a retrospective study [J]. BMC Infect Dis, 2023, 23(1): 771.
- [10] 蒋文明. 结核分枝杆菌特异性干扰素- γ 和白介素-2 联合检测对肺结核的辅助诊断价值及假阴性影响因素 [D]. 安徽: 蚌埠医学院, 2023.
- [11] Caccamo N, Guggino G, Joosten SA, et al. Multifunctional CD4(+) T cells correlate with active Mycobacterium tuberculosis infection [J]. Eur J Immunol, 2010, 40(8): 2211-2220.
- [12] Jayaraman P, Jacques MK, Zhu C, et al. TIM3 mediates T cell exhaustion during Mycobacterium tuberculosis infection [J]. PLoS Pathog, 2016, 12(3): e1005490.
- [13] Janković J, Ilić B, Đurđević N, et al. ADA as main biochemical marker in patients with tuberculous effusion [J]. J Med Biochem, 2023, 42(4): 722-726.

(收稿日期: 2025-01-06)

(本文编辑: 高婷)