

· 临床研究 ·

不同检测方法对结核性胸膜炎的诊断价值

马亮亮^{1*}, 陈雪林¹, 杨新婷²

(¹ 北京老年医院感染科, 北京 100095; ² 首都医科大学附属北京胸科医院结核三科, 北京 101125)

【摘要】 目的 探讨结核分枝杆菌/利福平耐药基因(Xpert MTB/RIF)检测、结核感染 T 细胞斑点试验(T-SPOT. TB)和腺苷脱氨酶(ADA)检测胸腔积液在结核性胸膜炎诊断中的价值。**方法** 选择 2019 年 1 月至 2021 年 4 月就诊于北京老年医院感染科的 167 例胸腔积液患者为研究对象, 其中确诊为结核性胸膜炎患者 114 例(结核性胸膜炎组), 非结核性胸膜炎 53 例(非结核性胸膜炎组)。2 组患者均抽取胸腔积液进行 Xpert MTB/RIF、T-SPOT. TB 和 ADA 检测, 并对检测结果进行比较。采用 SPSS 23.0 统计软件进行数据分析。根据数据类型, 分别采用 *t* 检验、秩和检验或 χ^2 检验进行组间比较。**结果** 诊断灵敏度比较, ADA (73.68%) > Xpert MTB/RIF (37.72%) > 罗氏培养 (23.68%), 差异均有统计学意义 ($\chi^2 = 29.880, 5.277; P < 0.05$); T-SPOT. TB (81.58%) 和 ADA (73.68%) 比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 2.046; P > 0.05$)。特异度比较, Xpert MTB/RIF (100.00%) 与罗氏培养 (100.00%) 均高于 T-SPOT. TB (81.13%), 也高于 ADA (71.70%), 差异均有统计学意义 ($\chi^2 = 11.042, 11.042, 17.473, 17.473; P < 0.05$); 而 T-SPOT. TB (81.13%) 和 ADA (71.70%) 比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 1.309; P > 0.05$)。3 种方法串联时, T-SPOT. TB 和 ADA 检测灵敏度 (60.53%) 明显高于 Xpert MTB/RIF 和 ADA (35.96%), 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 20.081, P < 0.001$)。并联时, T-SPOT. TB 或 ADA 检测灵敏度 (94.74%) 明显高于单独 ADA (73.68%) 或单独 T-SPOT. TB 检测 (81.58%), 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 19.000, 9.453; P < 0.05$)。而血 T-SPOT. TB 或 ADA 或 Xpert MTB/RIF 检测 (96.49%) 与 T-SPOT. TB 或 ADA 检测 (94.74%) 灵敏度比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.418, P > 0.05$)。两者或三者串联检测, 特异度无显著差异 ($P > 0.05$)。并联检测, SPOT. TB 或 ADA (62.26%) 特异度与 T-SPOT. TB 或 ADA 或 Xpert MTB/RIF 特异度 (62.26%) 相同, 均低于 Xpert MTB/RIF 或 T-SPOT. TB (81.13%), 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 4.649, 4.649; P < 0.05$); 其余组间特异度两两比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** T-SPOT. TB 和 ADA 检测胸腔积液在诊断结核性胸膜炎中具有较高的灵敏度和特异度, 而 Xpert MTB/RIF 在胸腔积液标本中的诊断价值较低。T-SPOT. TB 和 ADA 联合检测可提高诊断结核性胸膜炎的灵敏度, 更好地降低漏诊率。

【关键词】 胸膜炎, 结核性; 结核分枝杆菌/利福平耐药基因检测; 结核感染 T 细胞斑点试验; 腺苷脱氨酶; 诊断

【中图分类号】 R561.1; R52

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2022.04.056

Diagnostic values of different detection methods for tuberculous pleurisy

MA Liang-Liang^{1*}, CHEN Xue-Lin¹, YANG Xin-Ting²

(¹ Department of Infective Diseases, Beijing Geriatric Hospital, Beijing 100095, China; ² Third Department of Tuberculosis, Beijing Chest Hospital, Capital Medical University, Beijing 101125, China)

【Abstract】 Objective To investigate the values of mycobacterium tuberculosis/rifampicin resistance gene (Xpert MTB/RIF) detection, T cell spot test (T-SPOT. TB) and adenosine deaminase (ADA) assay in detection of pleural fluid in the diagnosis of pleural tuberculosis. **Methods** A total of 167 patients with pleural fluid admitted to Department of Infective Diseases of Beijing Geriatric Hospital from January 2009 to April 2021 were recruited in this study, and 114 of them were diagnosed with tuberculous pleurisy (TBP group) and 53 cases were not (non-TBP group). Every patient was tested with Xpert MTB/RIF detection, T-SPOT. TB and ADA assays in pleural effusion. SPSS statistics 23.0 was used to perform the statistical analysis. Student's *t* test, rank-sum test or Chi-square test was employed for intergroup comparison based on different data types. **Results** The highest sensitivity was observed in ADA assay (73.68%), followed by Xpert MTB/RIF assay (37.72%) and then Roche culture (23.68%), with statistical differences among them ($\chi^2 = 29.880, 5.277; P < 0.05$). There was no significant difference in the sensitivity between T-SPOT. TB (81.58%) and ADA assays (73.68%, $\chi^2 = 2.046; P > 0.05$). The specificity was significantly higher in Xpert MTB/RIF assay (100.00%) and Roche culture (100.00%) than T-SPOT. TB assay (81.13%, $\chi^2 = 11.042, 11.042; P < 0.05$), and also higher than that of ADA assay (71.70%, $\chi^2 = 17.473, 17.473; P < 0.05$). But there was no significant difference in the specificity between T-SPOT. TB (81.13%)

收稿日期: 2021-07-22; 接受日期: 2021-09-06

基金项目: 北京市科学技术委员会重点项目 (Z191100006619078)

通信作者: 马亮亮, E-mail: mllyty2014@sina.com

and ADA assays (71.70%, $\chi^2 = 1.309$; $P > 0.05$). When the three methods were connected in series, the detection sensitivity of T-SPOT. TB and ADA assays was obviously higher than that of Xpert MTB/RIF and ADA assays (60.53% vs 35.96%, $\chi^2 = 20.081$, $P < 0.001$). In parallel connection, the sensitivity of T-SPOT. TB or ADA assays (94.74%) was notably higher than that of ADA assay alone (73.68%) or T-SPOT. TB assay alone (81.58%, $\chi^2 = 19.000$, 9.453; $P < 0.05$). No statistical differences were seen in the sensitivity of T-SPOT. TB or ADA or Xpert MTB/RIF (96.49%) with sensitivity of T-SPOT. TB or ADA (94.74%, $\chi^2 = 0.418$, $P > 0.05$). There was no significant difference in specificity between the two or three tests in series ($P > 0.05$). In parallel connection, T-SPOT. TB or ADA (62.26%) and T-SPOT TB or ADA or Xpert MTB/RIF had the same specificity (62.26%), which were lower than that of Xpert MTB/RIF or T-SPOT TB (81.13%), and the difference was statistically significant ($\chi^2 = 4.649$, 4.649; $P < 0.05$); and there was no significant difference in other groups in pairwise comparison of specificity ($P > 0.05$). **Conclusion** T-SPOT. TB and ADA assays for pleural fluid patients obtain higher sensitivity and specificity in the diagnosis of tuberculous pleurisy, while Xpert MTB/RIF has lower diagnostic value. Combined detection of pleural fluid with T-SPOT. TB and ADA assay can improve the sensitivity and better reduce the missed diagnosis rate of tuberculous pleurisy.

【Key words】 pleurisy, tuberculosis; Xpert MTB/RIF; T-SPOT. TB; adenosine deaminase; diagnosis

This work was supported by the Key Project of Beijing Municipal Commission of Science and Technology(Z191100006619078).

Corresponding author: MA Liang-Liang, E-mail: mllty2014@sina.com

结核性胸膜炎(tuberculous pleurisy, TBP)是由于结核分枝杆菌侵犯胸膜引发的迟发变态反应。2018年我国对结核病重新分类,将结核性胸膜炎归为第5型肺结核^[1]。在我国,结核性胸膜炎占结核患者的6.5%~8.7%,结核性胸膜炎是胸腔积液的主要原因^[2]。目前结核性胸膜炎的诊断“金标准”仍是菌种鉴定为结核分枝杆菌,但培养的阳性率不超过40%^[3],且在胸水中难以检测出结核分枝杆菌,有时需要手术胸膜活检、微生物学、分子生物学等检测来提供诊断依据。但临床上培养时间长,易延误诊断。胸膜活检和胸腔镜阳性率达80%以上,但其均为有创操作,临床上难以大范围开展,难以成为常规诊断手段。以上检测方法的局限性使其均不能满足临床的迫切需求。

胸腔积液腺苷脱氨酶(adenosine deaminase, ADA)是一种与机体细胞免疫活性有关的嘌呤代谢酶,是临床常用的诊断结核性胸膜炎的重要指标^[4]。 γ -干扰素释放试验(interferon gamma release assay, IGRAs)近年来也广泛应用于临床。诊断是否存在结核杆菌感染时,通常以外周静脉血为标本,用胸腔积液作为标本进行相应检查的报道较少。本研究用胸腔积液行结核感染T细胞斑点试验(T cell spot test, T-SPOT. TB),探讨其辅助诊断结核性胸膜炎的临床价值。结核分枝杆菌/利福平耐药基因(myco bacterium tuberculosis/rifampicin resistance gene, Xpert MTB/RIF)检测是一种快速、自动化的分子检测方法,通过检查胸腔积液中是否存在结核杆菌DNA来诊断,2013年世界卫生组织推荐其用于肺外结核病的诊断^[5]。近年来,有报道将Xpert MTB/RIF检测应用于胸腔积液的化验,我国在这方面研究较少,且其对结核性胸膜炎的诊断价值尚未明确。因此

需要开发更准确、高效的方法来快速诊断结核性胸膜炎,提高诊断水平,更好的为临床诊疗工作服务。

本研究通过对胸腔积液进行Xpert MTB/RIF、T-SPOT. TB和ADA检测,评价各项检测指标的灵敏度及特异度,并探讨联合检测对结核性胸膜炎的诊断价值。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择2019年1月至2021年4月就诊于北京老年医院感染科的胸腔积液患者为研究对象。根据纳入和排除标准,最终纳入167例。入选患者中结核性胸膜炎114例(结核性胸膜炎组),其中男性68例,女性46例;年龄(47.52±22.05)岁。非结核性胸膜炎53例(非结核性胸膜炎组),其中男性33例,女性20例;年龄(54.26±23.27)岁。结核性胸膜炎组中68例患者经胸腔积液涂片(或培养)抗酸杆菌阳性或胸膜活检病理提示结核干酪性肉芽肿伴(或不伴)抗酸杆菌阳性;另外46例患者为临床诊断。非结核性胸膜炎组,包括肺炎旁胸腔积液11例,肺部真菌感染4例,肺癌胸膜转移24例,胸膜间皮瘤3例,乳糜胸2例,风湿性疾病2例,漏出液7例。

结核性胸膜炎诊断标准^[6]:(1)胸腔积液找到结核分枝杆菌;(2)胸膜活检病理表现为典型结核改变;(3)临床有发热、盗汗、咳嗽等典型感染结核中毒症状;(4)胸部影像学提示有结核病灶;(5)胸腔积液为渗出液;(6)结核抗体检查阳性;(7)结核菌素试验表现为中度阳性或强阳性;(8)血 γ 干扰素释放试验阳性;(9)排除其他原因的胸腔积液,且抗结核治疗有效。

结核性胸膜炎纳入标准:(1)有低热、盗汗、乏力、消瘦等结核中毒症状;(2)超声提示胸腔积液,胸部CT伴或不伴结核病变;(3)胸水化验是以单核细胞为主的渗出液,ADA $\geq$ 40 U/L;(4)抗痨治疗有效,胸水明显吸收;(5)胸膜活检有典型结核病变(如结核性肉芽肿或干酪样病变)。

非结核性胸腔积液纳入标准:(1)肺炎旁积液,经检查细菌学培养、影像学及疗效等证实;(2)胸腔积液,病理细胞学检查或胸膜组织病理学检查明确肿瘤;(3)胸腔积液为渗出液,涂片及结核分枝杆菌培养阴性,根据临床表现、实验室、影像学及疗效等证实。

排除标准:上述患者诊断均依据相关诊断标准^[7],同时排除人类免疫缺陷病毒感染、妊娠、自身免疫系统疾病、有免疫抑制剂用药史、其他脏器疾病终末期及血性胸腔积液。

1.2 方法

1.2.1 Xpert MTB/RIF 检测 取20 ml胸腔积液离心15 min,弃上清,加入2 ml处理液后置入基因平台内自动运行。2 h后自动读取利福平的耐药结果与结核分枝杆菌检测结果。对照探针Ct值 $\leq$ 38为阳性,对照探针Ct值 $>$ 38为阴性。

1.2.2 T-SPOT.TB 检测 取10 ml胸腔积液,加入肝素抗凝,分离单个核细胞,洗涤后对细胞计数,培养滤液蛋白10 结核特异抗原前期所分泌抗原靶蛋白6及单个核细胞,同时置入有 γ 干扰素抗体反应孔内,对斑点进行计数,如果测试孔中的斑点数减去对照孔中的斑点数 $\geq$ 6,或两个测试孔中的斑点计数至少是阴性对照孔的2倍,为阳性,反之则为阴性。

1.2.3 ADA 检测 取2~3 ml胸腔积液置于无菌管中,离心5 min后,取上清液,吸入样本杯上机进行检测。检测仪采用德国西门子全自动生化仪和迈克生物股份有限公司试剂盒,按试剂盒说明书,参考值 $\geq$ 25 U/L为阳性, $<$ 25 U/L为阴性。

1.2.4 联合检测 分别对2组患者胸腔积液进行Xpert MTB/RIF、T-SPOT.TB和ADA检测,比较不同检测方法灵敏度和特异度的差异。(1)串联试验:2项或3项分别进行比较时,检测结果均为阳性视为阳性;任意一项检测结果为阴性视为阴性;(2)并联试验:2项或3项分别进行比较时,其中任意一项检测结果为阳性视为阳性,检测结果均为阴性视为阴性。

1.3 统计学处理

采用SPSS 23.0统计软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,

组间比较采用 t 检验;不符合正态分布使用中位数(四分位数间距) $[M(Q_1, Q_3)]$ 表示,组间比较用秩和检验。计数资料以例数(百分率)表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同检测方法诊断水平比较

Xpert MTB/RIF 检测:结核性胸膜炎组阳性43例,未见利福平耐药病例。Xpert MTB/RIF诊断结核性胸膜炎的灵敏度和特异度分别为37.72%和100.00%。T-SPOT.TB 检测:结核性胸膜炎组T-SPOT.TB检测阳性93例,阴性21例;而非结核性胸膜炎组T-SPOT.TB检测阳性10例,阴性43例。T-SPOT.TB诊断结核性胸膜炎的灵敏度和特异度分别为81.58%和81.13%。ADA检测:结核性胸膜炎组胸腔积液ADA[50.6(12.6,66.6)U/L]明显高于非结核性胸膜炎组[14.9(8.6,29.2)U/L],差异有统计学意义($Z=-4.273, P=0.000$)。ADA诊断结核性胸膜炎的灵敏度和特异度分别为73.68%和71.70%(表1)。

2.2 不同检测方法诊断价值比较

胸腔积液患者ADA单独检测的灵敏度(73.68%) $>$ Xpert MTB/RIF(37.72%) $>$ 罗氏培养(23.68%),差异均有统计学意义($\chi^2=29.880, 5.277; P<0.05$);胸腔积液T-SPOT.TB单独检测的灵敏度(81.58%)与ADA单独检测的灵敏度(73.68%)比较,差异无统计学意义($\chi^2=2.046, P>0.05$)。Xpert MTB/RIF单独检测的特异度(100.00%)和罗氏培养单独检测的特异度(100.00%)均高于T-SPOT.TB单独检测特异度(81.13%),也高于ADA的特异度(71.70%),差异均有统计学意义($\chi^2=11.042, 11.042, 17.473, 17.473; P<0.05$)。T-SPOT.TB单独检测特异度(81.13%)与ADA单独检测特异度(71.70%)比较,差异无统计学意义($\chi^2=1.309, P>0.05$;表1)。

2.3 3种检测方法联合检测的价值

串联试验:T-SPOT.TB+ADA检测灵敏度(60.53%)明显高于Xpert MTB/RIF+ADA(35.96%),差异有统计学意义($\chi^2=20.081, P<0.001$);Xpert MTB/RIF+T-SPOT.TB灵敏度(31.58%)和Xpert MTB/RIF+ADA灵敏度(35.96%)比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.490, P>0.05$)。两者或三者串联检测,特异度无显著差异($P>0.05$)。故3种检测方法串联检验时,灵敏度与特异度无显著提高(表2)。

并联试验:胸腔积液 T-SPOT. TB 或 ADA 检测灵敏度(94.74%)明显高于单独 ADA 检测(73.68%)及单独 T-SPOT. T 检测(81.58%),差异均有统计学意义($\chi^2 = 19.000, 9.453; P < 0.05$)。Xpert MTB/RIF 或 T-SPOT. TB 灵敏度(87.72%)、T-SPOT. TB 或 ADA 灵敏度(94.74%)、Xpert TB/RIF 或 T-SPOT. TB 或 ADA 灵敏度(96.49%)分别与 Xpert MTB/RIFor 或 ADA 灵敏度(75.44%)检测比较,差异均有统计学意义($\chi^2 = 5.720, 16.730, 20.939; P < 0.05$);而 T-SPOT. TB 或 ADA 灵敏度(94.74%)与 T-SPOT. TB 或 ADA 或 Xpert TB/RIF 灵敏度(96.49%)比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.418, P > 0.05$)。T-SPOT.TB 或 ADA (62.26%)与 T-SPOT. TB 或 ADA 或 Xpert MTB/RIF

特异度(62.26%)相同,均低于 Xpert MTB/RIF 或 T-SPOT. TB(81.13%),差异有统计学意义($\chi^2 = 4.649, 4.649; P < 0.05$);其余组间两两比较,差异无统计学意义($P > 0.05$;表3)。

3 讨论

从胸水中获得结核分枝杆菌检测阳性证据或胸膜活检组织符合典型的结核病理学改变,方能明确结核性胸膜炎的诊断,但目前临床上无论是胸腔积液还是胸膜活检,获得确诊证据较难,结核性胸膜炎临床表现和胸水检测特异性较差。因此,需要积极寻找有效的检测手段,Xpert MTB/RIF、T-SPOT. TB 均为近年来适用临床的新检测方法。

表 1 不同检测方法对结核性胸膜炎的诊断价值比较

Table 1 Comparison of diagnostic value of different detection methods for tuberculous pleurisy

Item	TBP group(<i>n</i> = 114)		Non-TBP group(<i>n</i> = 53)		Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)
	+	-	+	-				
Roche culture	27	87	0	53	23.68	100.00	100.00	37.86
Xpert MTB/RIF	43	71	0	53	37.72	100.00	100.00	42.74
T-SPOT. TB	93	21	10	43	81.58* [#]	81.13* [#]	90.29	67.19
ADA	84	30	15	38	73.68* [#]	71.70* [#]	84.85	55.88

Xpert MTB/RIF: Xpert mycobacterium tuberculosis/rifampicin resistance gene; T-SPOT. TB: T cell spot test; ADA: adenosine deamianse; TBP: tuberculous pleurisy; PPV: positive predictive value; NPV: negative tuberculous pleurisy. Compared with Roche culture, * $P < 0.05$; compared with Xpert MTB/RIF, [#] $P < 0.05$.

表 2 3 种检测方法串联试验的诊断价值比较

Table 2 Comparison of diagnostic value of series test of three detection methods

Item	TBP group(<i>n</i> = 114)		Non-TBP group(<i>n</i> = 53)		Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)
	+	-	+	-				
Xpert MTB/RIF+T-SPOT. TB	36	78	0	53	31.58*	100.00	100.00	40.46
T-SPOT. TB+ADA	69	45	5	48	60.53	90.57	93.24	51.64
Xpert MTB/RIF+ADA	41	73	0	53	35.96*	100.00	100.00	42.06
Xpert TB/RIF+T-SPOT. TB+ADA	36	78	0	53	31.58*	100.00	100.00	37.59

Xpert MTB/RIF: Xpert mycobacterium tuberculosis/rifampicin resistance gene; T-SPOT. TB: T cell spot test; ADA: adenosine deamianse; TBP: tuberculous pleurisy; PPV: positive predictive value; NPV: negative tuberculous pleurisy. Compared with T-SPOT. TB+ADA, * $P < 0.05$.

表 3 3 种检测方法并联试验的诊断价值

Table 3 Diagnostic value of parallel test of three detection methods

Item	TBP group(<i>n</i> = 114)		Non-TBP group(<i>n</i> = 53)		Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)
	+	-	+	-				
Xpert MTB/RIF or T-SPOT. TB	100	14	10	43	87.72*	81.13	87.72	79.63
T-SPOT. TB or ADA	108	6	20	33	94.74*	62.26 [#]	84.38	84.62
Xpert MTB/RIF or ADA	86	28	15	38	75.44	71.70	85.15	57.58
Xpert TB/RIF or T-SPOT. TB or ADA	110	4	20	33	96.49*	62.26 [#]	84.62	89.19

Xpert MTB/RIF: Xpert mycobacterium tuberculosis/rifampicin resistance gene; T-SPOT. TB: T cell spot test; ADA: adenosine deamianse; TBP: tuberculous pleurisy; PPV: positive predictive value; NPV: negative tuberculous pleurisy. Compared with Xpert MTB/RIF or ADA, * $P < 0.05$; compared with Xpert MTB/RIF or T-SPOT. TB, [#] $P < 0.05$.

Xpert MTB/RIF 检测为核酸扩增检测方法,可在 2h 内检测出标本是否存在结核分枝杆菌 DNA 和利福平耐药相关基因,使获得结核病细菌学证据的时间大大缩短,具有较高价值^[8]。Sehagl 等^[9]对 21 个研究中 Xpert-MTB/RIF 检测对结核性胸腔积液的诊断价值进行 meta 分析,结果显示 2 167 例结核性胸膜炎患者汇总灵敏度为 51.4%,特异度为 98.0%。Akhter 等^[10]应用 Xpert MTB/RIF 技术对 134 例结核性胸膜炎患者检测灵敏度为 52.2%,特异度为 100.00%。本研究结果显示 Xpert MTB/RIF 检测对于结核性胸膜炎灵敏度仅为 37.72%,低于之前的研究,特异度为 100.00%符合上述研究,且 43 例 Xpert MTB/RIF 检测的阳性患者中均无利福平耐药情况。分析可能的原因为胸腔积液中结核分枝杆菌负荷量低^[11],如发生 *rpoB* 基因利福平耐药区 RRDR 突变的细菌负荷量低有关,而且当低于检测最低限时,也会出现假阴性。提示 Xpert MTB/RIF 检测对结核性胸膜炎灵敏度低,近期有报道超敏结核分枝杆菌和利福平耐药基因检测(Xpert MTB/RIF Ultra)是在 Xpert MTB/RIF 基础上进行了技术改良,使检测靶标极限提高,可明显调高灵敏度,待进一步行临床研究。

T-SPOT. TB 检测近年来逐渐推广并应用于临床,是目前临床常用的 γ -干扰素释放试验检测方法。它利用结核特异抗原早期分泌靶向抗原 6 ku 蛋白及培养滤过蛋白 10,通过酶联免疫斑点技术检测体内是否存在结核杆菌效应 T 淋巴细胞,判断受试者是否感染结核杆菌,灵敏度高,特异性强。与结核杆菌纯蛋白衍生物(purified protein derivative, PPD)相比,T-SPOT. TB 阳性可排除卡介苗接种及完成的大部分非结核分枝杆菌感染。Aggarwal 等^[12]完成的 meta 分析显示,胸腔积液 T-SPOT. TB 检测汇总灵敏度为 72.0%,汇总特异度为 78.0%。Luo 等^[13]在武汉和广州 2 家医院分别对 218 例和 210 例患者采用 T-SPOT. TB 技术检测胸腔积液行诊断性评价,2 个研究中心的灵敏度和特异度均在 90.0%左右。本研究胸腔积液 T-SPOT. TB 检测灵敏度为 81.85%,特异度为 81.13%。在非结核性胸膜炎组有 10 例检测结果阳性,其中恶性胸腔积液 4 例,肺炎旁积液 2 例,漏出液 2 例,乳糜胸 1 例,风湿性胸腔积液 1 例。分析假阳性原因^[14]:(1)此检验技术无法区分潜伏感染还是活动性结核病;(2)癌症的某些肿瘤抗原有可能与两种结核抗原有

交叉表位,易引起免疫反应;(3)患者存在常规检测不出的肺外结核病;(4)感染同时并发一过性感染,也可出现 T-SPOT. TB 阳性可能;(5)部分非结核分枝杆菌感染时,也会出现阳性可能。

ADA 是一种与机体细胞免疫活性有密切关系的核酸代谢酶,在淋巴细胞中分布最高,是目前临床诊断结核性胸膜炎的常规检测项目。Mollo 等^[15]研究显示,胸腔积液 ADA 诊断结核性胸膜炎的灵敏度为 88.0%~100.0%,特异度为 81.0%~97.0%。本研究 ADA 检测的灵敏度和特异度分别为 73.68%和 71.70%。非结核性胸膜炎组有 15 例假阳性,考虑其他疾病也可能引起胸腔积液的 ADA 升高,最常见的是肺炎旁积液,其中有 1/3 患者 ADA 增高;脓胸也会有 2/3 患者胸水中 ADA 升高现象;风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、布氏杆菌病、恶性肿瘤、斑疹伤寒、球孢子菌病等也可引起 ADA 升高。李雪莲等^[16]研究显示,当 Xpert TB/RIF、T-SPOT. TB、ADA 3 种检测串联时,2 项和 3 项组合特异度均可达 100%,但灵敏度较低。并联时,三者并联灵敏度最高,达 97.8%,提示联合检测是最优的选择。本研究结果显示,Xpert TB/RIF 和 T-SPOT. TB、Xpert MTB/RIF 和 ADA、Xpert TB/RIF 和 T-SPOT. TB 和 ADA 组合的特异度均达到 100%。特异度方面 2 项和 3 项联合检测无显著差异。3 项并联检测、T-SPOT. TB 或 ADA 检测均有较高的灵敏度,但无统计学差异,故 T-SPOT. TB 或 ADA 检测联合 Xpert TB/RIF 并没有提高灵敏度和特异度。而 T-SPOT. TB 和 ADA 的联合检测均较单独检测灵敏度高,且串联时特异度也较高。本研究结果提示,单独检测手段都有自己的局限性,对胸腔积液行 T-SPOT. TB 与 ADA 的联合检测具有较高的灵敏度和特异度,同时结合临床资料加以分析,可提高早期结核性胸膜炎的诊断效能。

【参考文献】

- [1] 中华人民共和国国家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. DOI: 10.3877/j.issn.2096-2738.2018.03.019. National Health and Family Planning Commission of the People's Republic of China. Tuberculosis classification (WS196-2017) [J]. Electron J Emerging Infect Dis, 2018, 3(3): 191-192. DOI: 10.3877/j.issn.2096-2738.2018.03.019.
- [2] Pang Y, An J, Shu W, et al. Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis among inpatients, China, 2008-2017[J]. Emerging

- Infect Dis, 2019, 25(3): 457–464. DOI: 10.3201/eid2503.180572.
- [3] Anie Y, Sumi S, Varghese P, *et al.* Diagnostic approaches in patients with tuberculous pleural effusion [J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2007, 59(4): 389–394. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2007.06.022.
- [4] Palma RM, Bielsa S, Esquerda A, *et al.* Diagnostic accuracy of pleural fluid adenosine deaminase for diagnosing tuberculosis. Meta-analysis of Spanish Studies [J]. Arch Bronconeumol (Engl Ed), 2019, 55(1): 23–30. DOI: 10.1016/j.arbres.2018.05.007.
- [5] World Health Organization. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF system for the diagnosis of pulmonary and extra-pulmonary TB in adults and children. Policy update [R]. Geneva: WHO, 2013: 11–16.
- [6] WHO operational handbook on tuberculosis. Module 3: diagnosis-rapid diagnostics for tuberculosis detection [R]. Geneva: World Health Organization, 2020: 18–22.
- [7] 中华医学会. 临床诊疗指南·呼吸病学分册 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 143–148.
Chinese Medical Association. Guidelines for clinical diagnosis and treatment of respiratory diseases [M]. Beijing: People's Health Publishing House, 2009: 143–148.
- [8] Pandey P, Pant ND, Rijal KR, *et al.* Diagnostic accuracy of GeneXpert MTB/RIF assay in comparison to conventional drug susceptibility testing method for the diagnosis of multidrug-resistant tuberculosis [J]. PLoS One, 2017, 12(1): e0169798. DOI: 10.1371/journal.pone.0169798.
- [9] Sehagl IS, Dhooria S, Aggarwal AN, *et al.* Diagnostic performance of Xpert MTB/RIF in tuberculous pleural effusion: systematic review and Meta-analysis [J]. J Clin Microbiol, 2016, 54(4): 1133–1136. DOI: 10.1128/jcm.03205-15.
- [10] Akhter N, Sumalani KK, Chawla D, *et al.* Comparison between the diagnostic accuracy of Xpert MTB/RIF assay and culture for pleural tuberculosis using tissue biopsy [J]. ERJ Open Res, 2019, 5(3): 00065–2019. DOI: 10.1183/23120541.00065-2019.
- [11] Huang H, Zhang Y, Li S, *et al.* Rifampicin resistance and multidrug-resistant tuberculosis detection using Xpert MTB/RIF in Wuhan, China: a retrospective study [J]. Microb Drug Resist, 2018, 24(5): 675–679. DOI: 10.1089/mdr.2017.0114.
- [12] 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): 1368–1391. DOI: 10.5588/ijtld.16.0298.
- [13] Luo Y, Tan Y, Yu J, *et al.* The performance of pleural fluid T-SPOT.TB assay for diagnosing tuberculosis pleurisy in China: a Two-Center Prospective Cohort Study [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2019, 9: 10. DOI: 10.3389/fcimb.2019.00010.
- [14] 程丽平, 肖和平. 三种检测方法联合使用对结核性胸膜炎的诊断价值 [J]. 中国防痨杂志, 2016, 38(11): 956–962. DOI: 10.3969/j.issn.1000-6621.2016.11.013.
Cheng LP, Xiao HP. Evaluation on the combination of three methods for the diagnosis of tuberculous pleurisy [J]. Chin J Antituberc, 2016, 38(11): 956–962. DOI: 10.3969/j.issn.1000-6621.2016.11.013.
- [15] Mollo B, Jouvesshomme S, Philippart F, *et al.* Biological markers in the diagnosis of tuberculous pleural effusion [J]. Ann Biol Clin (Paris), 2017, 75(1): 19–27. DOI: 10.1684/adc.2016.1201.
- [16] 李雪莲, 陈红梅, 张立群, 等. 三种胸腔积液检测方法对结核性胸膜炎诊断价值的研究 [J]. 中国医刊, 2018, 53(2): 134–138. DOI: 10.3969/j.issn.1008-1070.2018.02.005.
Li XL, Chen HM, Zhang LQ, *et al.* Diagnostic value of three kinds of pleural effusion detection methods for pleural tuberculosis [J]. Chin J Med, 2018, 53(2): 134–138. DOI: 10.3969/j.issn.1008-1070.2018.02.005.

(编辑: 郑真真)