维普资讯 http://www.cqvip.com

论 著 文章编号:0253-3626(2008)08-0987-03

γ-干扰素、腺苷脱氨酶和新喋呤对结核性胸膜炎的诊断价值

汪先桃,曾照芳

(重庆医科大学医学检验系检验仪器学教研室 临床检验诊断学省部共建教育部重点实验室,重庆 400016)

【摘 要】目的:研究胸水中 γ-干扰素(Interferon-γ,IFN-γ)、腺苷脱氨酶(Adenosine deaminase,ADA)活性和新喋呤(Neopterin,Npt)水平对结核性胸膜炎的诊断价值。方法:分别用酶联免疫吸附试验(ELISA)和偶联速率法检测 43 例结核性和 38 例恶性胸膜炎患者胸水中 γ-干扰素、腺苷脱氨酶活性和新喋呤水平,并绘制受试者工作特征曲线(Receiver operating characteristic curve,ROC 曲线)评价 3 项指标检测结核性胸膜炎的敏感性和特异性。结果:结核性胸膜炎组胸水中 γ-干扰素、腺苷脱氨酶活性和新喋呤水平均显著高于非结核性胸膜炎组($P<0.05$)。结论:胸水中 γ-干扰素、腺苷脱氨酶活性和新喋呤水平测定有助于结核性胸膜炎的诊断。

【关键词】结核性胸膜炎;γ-干扰素;腺苷脱氨酶;新喋呤

【中国图书分类法分类号】R521.7 【文献标识码】A 【收稿日期】2007-11-22

The significance of detecting interferon-γ, adenosine deaminase and neopterin in the diagnosis of tuberculous pleural effusion

WANG Xian-tao, et al

(*Department of Laboratory Instrument, Faculty of Laboratory, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To evaluate the significance of determination of the activity of adenosine deaminase(ADA), and the level of interferon(IFN-γ) and neopterin(Npt) in the diagnosis of tuberculous pleuritis. *Methods*: Enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA) and couple velocity assay were used to detect the activity of ADA, and the level of IFN-γ and neopterin in 43 patients with tuberculous pleuritis and 38 patients with pleural effusion associated with malignant tumor or other causes and the receiver operating characteristic(ROC) curves were also protracted. *Results*: The activity of ADA, and the level of IFN-γ and neopterin ($P<0.05$) were significantly higher in the tuberculous effusion than the fluid associated with other causes. *Conclusion*: Detection of IFN-γ, ADA and Npt of pleural fluid may be helpful in the diagnosis of tuberculous pleuritis.

【Key words】 Tuberculous pleuritis; Interferon-γ; Adenosine deaminase; Neopterin

近年来,虽然在结核病的诊治方面已取得了重要的进展,但在结核性胸膜炎的明确诊断上仍然存在一定的难题。结核性胸膜炎是胸腔积液产生的主要原因,其渗出性胸腔积液中通常以淋巴细胞为主。传统的抗酸染色只有 5%的检出率,组织病理学检查也有 10%~20%的漏诊率[1]。基于这些原因,临床上一直在寻找更准确的诊断方法。

近年来,临床已利用多项生物标志物进行有助于结核性胸膜炎的诊断,包括腺苷脱氨酶活性、γ-干扰素和新喋呤水平等,但是对于这 3 种标志物联合检测诊断结核性胸膜炎的敏感性和特异性鲜见报道。本研究通过联合检测胸水腺苷 γ-干扰素、ADA 活性和 Npt 水平,探讨其对结核性胸膜炎的诊断意义。

1 材料与方法

1.1 研究对象

临床学院 2006 年 2 月~2007 年 6 月的住院病人,共 81 例,包括男 48 例,女 33 例。其中,结核性胸膜炎组 43 例,男 28 例,女 15 例,平均年龄 43(19~79)岁。根据胸部 X 光片或 CT、B 超证实有液性暗区,胸膜活检发现肉芽肿、胸水或痰涂片找到结核杆菌、抗结核治疗两个月,临床症状有改善,B 超提示胸水吸收;恶性胸膜炎组 38 例,男 21 例,女 17 例,平均年龄 57(21~80)岁,肺癌胸膜转移 34 例,原发灶不明的转移性癌 4 例,均经组织病理学或胸水脱落细胞学证实。

作者介绍:汪先桃(1977-),男,硕士,
研究方向:临床检验诊断学,医学信息学及相关软件开发。
通讯作者:曾照芳,女,教授,E-mail:zeng000@126.com。

维普资讯 http://www.cqvip.com

1.2 标本采集

入院当天或第 2d,在进行相关治疗前抽取胸水,迅速离心(4 000r/min),离心 10min,取上清液,置 -20℃保存。

1.3 试剂、仪器与检测方法

新喋呤试剂盒购自德国 IBL 公司,γ- 干扰素试剂盒购自美国 Genzyme 公司,采用酶联免疫吸附法(Enzyme-linked immunosorbent assay,ELISA),按试剂盒说明完成操作后,使用美国 BioTeK ELX800 酶标仪测得 OD 值;腺苷脱氨酶试剂盒购自德国 Autec diagnostica 公司,采用偶联速率法,使用日立 7170A 全自动生化分析仪进行检测。

1.4 统计学方法

所有数据采用 SPSS 13.0 软件处理,计量资料数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间各指标之间的比较采用 t 检验,以 $P<0.05$ 为差异有显著性,$P<0.01$ 为差异有极显著性。对于 3 项指标(γ- 干扰素、ADA 活性和 Npt)诊断结核性胸膜炎的价值,采用 ROC 曲线评价。

2 结 果

2.1 两组胸水中 γ-IFN、ADA、Npt 水平比较

在结核性胸水中 γ-IFN、ADA、Npt 水平含量均明显高于恶性胸水组,γ-IFN 和 ADA 差异有极显著性($P<0.001$),Npt 差异具有显著性($P<0.05$)(见表 1)。

2.2 ROC 曲线分析

以敏感性为纵坐标、1- 特异性为横坐标绘制 3 项指标的受试者工作特征(ROC)曲线(见图 1)。

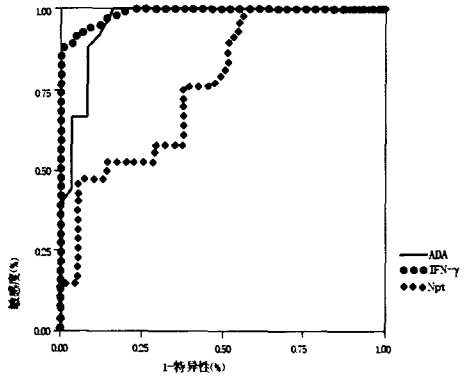


图 1 γ-干扰素、腺苷脱氨酶活性和新喋呤水平的 ROC 曲线

从图 1 中可以看出,这 3 项指标在结核性胸膜炎中均有较高的敏感性和特异性。SPSS 13.0 软件计算 INF-γ、ADA 活性和 Npt 水平的曲线下面积 95%可信区间分别为(0.984,1.006)、(0.929,1.007)和(0.749,0.948),均不包括 0.5,表明 3 项指标对结核性胸膜炎有一定诊断价值。从 ROC 曲线得出各项指标的临界值(INF-γ ≥134.42pg/L、ADA≥42.3U/L、Npt≥25nmol/L),其诊断结核性胸膜炎的敏感性分别为 93.4%、89.1%和 86.2%特异性分别为 98.4%、92.8%和 92.5%。表 1 中结核性胸膜炎组与恶性胸膜炎组胸水中 INF-γ、ADA 活性和 Npt 水平比较,具有显著性差异($P<0.05$)。

3 讨 论

据 2007 年世界卫生组织关于全球结核病控制报告(WHO report 2007 global tuberculosis control),全国平均每天约有 3600 人发生结核病,每天约有 360 人因结核病死亡,中国结核病人数居全球第二。结核性胸膜炎是主要肺外结核形式,是导致渗出性胸水的主要原因。

目前,结核性胸膜炎的诊断仍然是一个极难解决的临床问题。传统的诊断方法有胸水直接涂片找结核杆菌、培养和胸膜活检。但是胸水直接涂片要求菌量至少达 1 万个 /ml,且敏感性不超过 5%;胸水分枝杆菌的培养敏感性稍高,但其诊断率达不到 10%,结核杆菌生长需 2~6 周,且要求菌量 10~100 个 /ml;针吸组织检查仍然不能对其中 10%~20%结核阳性的病人诊断,但活检创伤大,取材不易,往往需反复多次取样,增加患者痛苦和经济负担[2]。

IFN-γ 是一个由 Th_1 细胞分泌的重要免疫调节因子,不仅具有抗病毒和抗细胞活性,而且能调节免疫系统其他细胞的反应。IFN-γ 还能激活巨噬细胞增加它们对结核杆菌的杀菌能力,在局部抗结核杆菌感染的防御机制中起重要作用[3]。在体外用

表 1 胸水中 γ-干扰素水平、腺苷脱氨酶活性和新喋呤水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	ADA(U/L)	IFN-γ(pg/L)	Npt(nmol/L)
结核性胸膜炎组	43	61.5 ± 25.84	476.95 ± 154.53	43.28 ± 14.16
恶性胸膜炎组	38	29.89 ± 16.89	52.86.36 ± 27.42	25.57 ± 6.04
P		<0.001	<0.001	<0.05

维普资讯 http://www.cqvip.com

PPD 刺激后产生大量 IFN-γ，由于 IFN-γ 具有活化巨噬细胞，抑制分支杆菌生长作用，从而在机体抗结核免疫中起重要作用，而肿瘤胸水中 IFN-γ 水平处于较低水平，可能与肿瘤免疫逃逸有关[4]。本研究显示结核性胸膜炎组中 IFN-γ 呈高水平(476.95 ± 154.53)pg/L，恶性胸膜炎组呈低水平(52.86 ± 27.42)pg/L，两组相比有非常显著的差异($P<0.001$)。

ADA 广泛存在于机体各种组织中，其中以淋巴细胞特别是 T 淋巴细胞中含量最高，ADA 酶的活性与 T 淋巴细胞的增殖与分化有关 ADA 广泛分布于人体各组织中，在淋巴细胞内的含量是红细胞的 10 倍，而 T 细胞的含量高于 B 细胞，未成熟或未分化的细胞含量更高。结核是 T 淋巴细胞介导的细胞免疫，淋巴细胞内的 ADA 进入血液，结核性胸膜炎时可渗出至胸液中，在胸水中的含量明显增多[5]。本研究显示，ADA 在结核性胸膜炎组有较高活性(61.5 ± 25.84)U/L，而非结核性胸膜炎组(29.89 ± 16.89)U/L 中明显较低，差异有极显著性，结核性胸膜炎胸水中以 ADA 活性增强为主，而恶性胸膜炎组中 ADA 也活性增高，但与结核性胸液组相比仍有极显著性差异($P<0.001$)。

新喋呤是人体体液中最重要的一种喋啶类物质，化学名为 2- 胺基 -4- 羟基 -6-(D- 赤藓糖基 1,2,3，三羟基丙基)喋呤，它是三磷酸鸟苷(GTP)代谢、四氢生物喋呤生物合成过程中的一种中间代谢产物。Npt 主要由单核 - 巨噬细胞在被活化的 T 淋巴细胞所产生的干扰素(IFN-γ)刺激下分泌产生的，是 IFN-γ 诱导单核 - 巨噬细胞活性增强的一个特异性标志物，是细胞介导免疫激活的象征[6]，其生物稳定性好，可于体液中检测。本次实验显示 Npt 在结核性胸液组胸水中有较高活性(43.28 ± 14.16)nmol/L，而恶性胸膜炎组(25.57 ± 6.04)nmol/L 中明显较低，差异有显著性($P<0.05$)，有 93% 的恶性胸水组中的病人的新喋呤水平低于 25nmol/L。从而反映出 Npt 鉴别诊断结核性胸膜炎具有一定价值。

本次试验通过 ROC 曲线分析，证实结核性胸膜炎胸水中 ADA、IFN-γ 和 Npt 的含量较非结核性胸腔积液显著升高，3 项指标联合检测可提高诊断效能。因此，我们认为胸水中 IFN-γ、ADA 和 Npt 含量测定有助于结核性胸膜炎的诊断，但还需大量的临床样本来进一步证实。

参 考 文 献

[1] Valdes L,Pose A,San E,et al. Tuberculous pleural effusions[J]. Intern Med,2003;14(3):77-88.

[2] Diacon AH,Van WB,Wyser C,et al. Diagnostic tools in tuberculous pleurisy:a direct comparative study[J]. Respir,2003;22(4):589-591.

[3] Aoe K,Hiraki A,Murakami T,et al. Diagnostic significance of interferon-γ tuberculou pleural effusions[J]. Chest,2003;123(3):740-744.

[4] 邹 静，李燕芹.干扰素、腺苷脱氨酶对结核性、恶性胸腔积液诊断价值[J]. 诊断学理论与实践,2006;5(2):155-156.

[5] 叶 飞，张 辉，钟 晶，等. 腺苷脱氨酶在结核性胸膜炎鉴别诊断中的意义[J]. 成都医药杂志,2004;2(30):77-78.

[6] Murr C,Widner B,Wirleitner B,et al. Neopterin as a marker for immune system activation[J]. Drug. Metab,2002;3(1):175-187.

(责任编辑：谭乐勤)

(上接第 986 页)

[1] 马晓晖，孙英彩，李石玲，等. 64 层 CT 血管成像技术分析[J].实用放射学杂志,2007;23(2):155.

[2] Wintermark M, Ko NU,Smith WS,et al. Vasospasm after subarachnoid hemorrhage:Utility of Perfusion CT and CT angiography on diagnosis and management[J]. AJNR,2006;27(1):26-34.

[3] 吕发金，谢 鹏，罗天友，等. 数字减影 CT 血管成像在蛛网膜下腔出血诊断中的价值[J]. 中国医学影像技术,2007;23(1):46.

[4] Yoon DY,Choi CS, Kim KH,et al. Multidetector-row CT angiography of cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: comparison of volume-rendered images and digital subtraction angiography[J]. AJNR,2006;27(2):370-377.

[5] 于明川，张 滨，刘 辉，等.多排螺旋 CT 头颈联合 CTA 扫描技术优化[J]. 中国医学影像技术,2007;23(9):1390.

[6] Sakamoto S,Kiura Y,Shibukawa M,et al. Subtracted 3D CT angiography for evaluation of internal carotid artery aneurysms: comparison with conventional digital subtraction angiography[J]. AJNR,2006;27(6):1332-1337.

[7] 张志伟，吕发金，曾勇明，等. 数字减影 CT 血管造影术在颅内动脉瘤中的临床应用[J]. 中国医学影像技术,2007;23(3):451.

(责任编辑：关蕴良)