论著·临床研究

肺结核和肺外结核患者ADA、CRP、CEA的表达及临床意义

肖基海

（重庆市垫江县人民医院肝病感染科　408300）

摘　要：目的　探讨腺苷脱氨酶（ADA）、C-反应蛋白（CRP）、癌胚抗原（CEA）在肺结核和肺外结核鉴别诊断中的价值。**方法**　采用液体双试剂速率法检测ADA，金标免疫法检测CRP，ELISA双抗体夹心法检测CEA；比较肺结核组（$n=94$）、肺外结核组（$n=73$）和对照组（$n=90$）ADA、CRP、CEA水平。**结果**　肺结核组及肺外结核组ADA、CRP、CEA水平分别为（50.1±24.4）U/L、（53.6±21.3）mg/L、（8.7±3.4）μg/L和（49.2±23.5）U/L、（49.8±19.8）mg/L、（8.5±3.3）μg/L，均显著高于对照组[（17.1±5.1）U/L，（8.7±2.5）mg/L，（5.4±2.3）μg/L]，差异有统计学意义（$P<0.05$），肺结核组和肺外结核组ADA、CRP阳性率分别91.5%、89.4%和84.9%、91.8%，高于对照组（2.2%、1.1%），差异有统计学意义（$P<0.05$）。**结论**　ADA、CRP、CEA的检测在肺结核、肺外结核的诊断和鉴别诊断中有较高的临床价值。

关键词：腺苷脱氨酶；C反应蛋白；癌胚抗原；肺结核；肺外结核

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.17.010　　**文献标识码：**A　　**文章编号：**1671-8348(2014)17-2137-02

Expression and clinical significance of ADA，CRP and CEA in pulmonary and extrapulmonary tuberculosis

Xiao Jihai

（*Department of Liver Infection，Dianjiang County People's Hospital，Chongqing* 408300，*China*）

Abstract：Objective　To explore the clinical value of adenosine deaminase (ADA)，C-reactive protein (CRP) and carcinoembryonic antigen (CEA) in the diagnosis of pulmonary tuberculosis(TB) and extrapulmonary tuberculosis (EPTB). **Methods**　ADA was measured with the liquid dual reagent velocity method，CRP with the gold-labeled immunization test and CEA with ELISA. 90 adults were as controls，94 cases of pulmonary TB as the pulmonary TB group and 73 cases of EPTB as the EPTB group. The ADA，CRP and CEA levels were compared among 3 groups. **Results**　The levels of ADA，CRP and CEA in the pulmonary TB group and the EPTB group were (50.1±24.4)U/L，(53.6±21.3)mg/L and (8.7±3.4)μg/L；(49.2±23.5)U/L，(49.8±19.8)mg/L and (8.5±3.3)μg/L respectively，which were significantly higher than (17.1±5.1)U/L，(8.7±2.5)mg/L and (5.4±2.3)μg/L in the control group，the differences had statistical significance ($P<0.05$). The positive rates of ADA and CRP were 91.5% and 89.4% in the pulmonary TB group and 84.9% and 91.8% in the EPTB group，which were higher than 2.2% and 1.1% in the control group，the difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion**　The measurement of ADA，CRP and CEA is of high clinical value in the diagnosis and differential diagnosis of pulmonary TB and EPTB.

Key words：denosine deaminase；C-reactive protein；carcinoembryonic antigen；pulmonary tuberculosis； extrapulmonary tuberculosis

结核病是由结核分枝杆菌复合群（mycobacterium tuberculosis complex，简称结核分枝杆菌）引起的慢性传染性疾病，在世界范围内呈不断增长趋势。我国2010年全国流行病学调查显示15岁以上人群活动性肺结核患病率达459/10万，最常见的患病部位为肺部，占结核病发病总数的80%～90%，也可引起肝、脑、肠、淋巴等肺外结核[1-2]。结核病的早期诊断可以有效提高治愈率。腺苷脱氨酶（adenosine deaminase，ADA）是与机体细胞免疫活性有重要作用的核酸代谢酶，主要存在于胸腺、脾和其他淋巴组织中，ADA活性是反映肝损伤的敏感指标，主要用于慢性肝病、肝纤维化等方面的鉴别。C-反应蛋白（C-reactive protein，CRP）主要用于各类感染性疾病急性时相反应的敏感性指标，用于细菌和病毒或其他感染时的鉴别诊断。癌胚抗原（carcino-embryonic antigen，CEA）是广谱性肿瘤标志物，能有效的对大肠癌、乳腺癌、肺癌等进行检测和预后估计，对炎症也有很好的鉴别作用。本研究拟观察肺结核和肺外结核患者体内ADA、CRP、CEA的水平，探索肺结核或肺外结核的早期诊断依据，现报道如下。

1　资料与方法

1.1　一般资料　选择2011年1月1日至2012年12月31日本院住院确诊的结核病患者168例，按照结核病灶部位分为肺结核组和肺外结核组，其中肺结核组患者94例，男41例，女53例，年龄15～76岁，平均（37.2±12.3）岁；肺外结核组患者73例，男30例，女43例，年龄16～75岁，平均（36.5±11.6）岁。对照组选择本院健康体检者90例，其中男43例，女47例，年龄16～69岁，平均（34.6±10.6）岁。3组对象年龄、性别差异无统计学意义（$P<0.05$）。

1.2　仪器与试剂　ADA采用全自动生化分析仪Hi-Tache7600-020进行检测，试剂由北京康思润业生物技术有限公司提供；CRP采用挪威NycoCard Reader Ⅱ多功能全定量金标检测仪，试剂由挪威原装进口；CEA采用美国BIO-RAD公司Model550型酶标仪进行检测，郑州博赛生物技术研究所提供的配套CEA试剂盒。

1.3　方法　所有患者采集空腹静脉血3 mL，分离血清，避免溶血，采集后于3 h内完成标本的检测。ADA采用液体双试剂速率法，CRP采用金标免疫法，CEA采用ELISA双抗体夹心法。严格按照实验室操作规程操作，执行实验室室内质控规定。

1.4　统计学处理　采用SPSS17.0进行统计分析，ADA、

作者简介：肖基海（1981－），本科，主治医师，主要从事肝病感染研究。

CRP、CEA检测结果以$\overline{x}\pm s$表示，多组间比较采用F分析，两组间的比较采用S-N-K检验，检验水准α=0.05，$P<0.05$为差异有统计学意义。以ADA、CRP、CEA正常参考值上限作为阳性临界值，ADA>40 U/L为阳性；CRP>20 mg/L阳性；CEA>10 μg/L为阳性；多组间阳性率的比较采用χ^2检验。

2 结 果

2.1 各组ADA、CRP、CEA水平比较 肺结核组和肺外结核组患者ADA、CRP、CEA水平差异无统计学意义($P<0.05$)；肺结核组和肺外结核组ADA、CRP、CEA水平均显著高于对照组，差异有统计学意义($P<0.05$)，见表1。

表1 各组中ADA、CRP、CEA水平比较($\overline{x}\pm s$)

组别	n	ADA(U/L)	CRP(mg/L)	CEA(μg/L)
对照组	90	17.1±5.1	8.7±2.5	5.4±2.3
肺结核组	94	50.1±24.4[a]	53.6±21.3[a]	8.7±3.4[a]
肺外结核组	73	49.2±23.5[a]	49.8±19.8[a]	8.5±3.3[a]
F		81.080	196.705	32.989
P		<0.01	<0.01	<0.01

[a]：$P<0.05$，与对照组比较。

2.2 各组ADA、CRP、CEA阳性率的比较 肺结核组和肺外结核组患者ADA、CRP、CEA阳性率均高于对照组，但两组间ADA、CRP阳性率差异有统计学意义($P<0.05$)，CEA阳性率差异无统计学意义($P<0.05$)。肺结核组和肺外结核组ADA、CRP、CEA阳性率差异无统计学意义($P<0.05$)，见表2。

表2 各组ADA、CRP、CEA阳性率比较[n(%)]

组别	n	ADA	CRP	CEA
对照组	90	2(2.2)	1(1.1)	4(4.4)
肺结核组	94	86(91.5)[a]	84(89.4)[a]	6(6.4)
肺外结核组	73	62(84.9)[a]	67(91.8)[a]	5(6.8)
χ^2		180.386	193.137	0.505
P		<0.01	<0.01	>0.05

[a]：$P<0.05$，与对照组比较。

3 讨 论

ADA是嘌呤核苷代谢中重要的酶类，是一种核苷酸氨基水解酶，ADA主要分布在胸腺、脾和其他淋巴组织，肺、肝、肾等组织器官含量相对较低，红细胞和T淋巴细胞含量最丰富。ADA基因位于第20对染色体上，含3种同工酶，分别为ADA1，ADA1+CP和ADA2。ADA1主要分布在淋巴细胞、红细胞、脾脏，ADA1+CP在肺、肝脏、肾等组织中占优势。肺结核患者由于结核杆菌感染后，受到结核杆菌抗原的刺激T淋巴细胞活性增强。肺外结核如结核性胸腔积液、结核性脑膜炎患者中，结核杆菌抗原刺激后，T淋巴细胞的增殖和分化能力提高，而T淋巴细胞的增殖、分化和数量与其表面标志物ADA的增高有密切关系。本研究显示肺结核和肺外结核患者ADA水平显著增高，阳性率分别达到91.5%、84.9%。国外研究认为在结核性胸腔积液、结核性腹膜炎患者中ADA均处于较高水平[3-5]。Ogata等[6]认为在结核病流行性较高的地区肺癌和间皮瘤的患者ADA也有较高的水平。

CRP是在急性感染和组织损伤时血浆浓度快速、急剧升高的主要急性期蛋白。病毒或细菌感染、梗死、免疫复合物沉积等因素都可导致组织损伤。CRP由肝细胞合成。CRP不仅结合多种细胞、真菌及原虫等体内的多糖物质，在钙离子存在时，还可以结合卵磷脂和核酸。结合后的复合体可以作用于C1q激活补体和加强吞噬细胞的吞噬而起调理作用[7]，表现为炎性反应，从而清除入侵机体的病原微生物和损伤、坏死、凋亡的组织细胞。肝脏合成CRP过程中，白细胞介素-1b、6及肿瘤坏死因子是其合成的最重要的调节因子；白细胞介素-6(interleukin-6，IL-6)是CRP合成的主要刺激因子[8-9]。牛俊梅等[10]研究认为结核性脑膜炎患者IL-6明显增高，在其他肺外结核患者外周血中IL-1、IL-6均高于健康者。本研究显示，肺结核、肺外结核患者CRP检测水平明显较高，可能与肺结核、肺外结核患者受到结核杆菌的感染后激活T淋巴细胞，引起T淋巴细胞分泌和合成各种淋巴因子如IL-1、IL-6等，从而促使肝细胞合成CRP的增高。侯振江等[11]认为结核性胸腔积液患者中炎性反应引起细胞因子和介质的释放，参与急性蛋白时相反应，导致CRP升高。

CEA是一种多糖蛋白质复合物，主要存在于内胚叶起源的消化系统组织发生癌变时，见于结肠息肉、溃疡性结肠炎、胰腺炎和酒精性肝硬化等患者，在良性肿瘤、炎症和退行性疾病中也有升高。本研究中，肺结核和肺外结核患者CEA高于对照组，但差异无统计学意义。尤其是结核性胸腔积液患者胸腔积液中CEA水平较高，与CEA在胸膜转移性合成后，因相对分子质量大，不易进入血液循环有关。但恶性肿瘤胸腔积液检测CEA水平升高更加显著[12]。

总之，ADA、CRP、CEA是肝损伤、炎性反应和肿瘤标志的主要指示物，在肺结核或者肺外结核感染患者中ADA、CRP有较高的水平，CEA略高于正常水准，可以考虑作为肺结核或肺外结核与其他疾病如恶性肿瘤等鉴别诊断的参考依据，为早期诊断结核感染提供参考依据，促进结核病患者早发现、早治疗，提高治愈率。

参考文献：

[1] 孔祥瑞，肖漓，石炳毅，等.肺结核和肺外结核患者外周血淋巴细胞亚群的表达及临床意义[J].临床误诊误治，2013，26(1)：79-80.

[2] 全国第五次结核病流行病学抽样调查技术指导组，全国第五次结核病流行病学抽样调查办公室.2010年全国第五次结核病流行病学抽样调查报告[J].中国防痨杂志，2012，34(8)：485-507.

[3] Krenke R，Safianowska A，Paolinska M，et al. Pleural fluid adenosine deaminase and interferon gamma as diagnostic tools in tuberculous pleurisy[J]. J Physiol Pharmacol，2008，59(6)：349-360.

[4] Kang SJ，Kim JW，Baek JH，et al. Role of ascites adenosine deaminase in differentiating between tuberculous peritonitis and peritoneal carcinomatosis[J]. World J Gastroenterol，2012，18(22)：2837-2843.

[5] Gupta BK，Bharat V，Bandyopadhyay D. Role of adenosine deaminase estimation in differentiation of tuberculous and non-tuberculous exudative pleural effusions[J]. J Clin Med Res，2010，2(2)：79-84.

[6] Ogata Y，Aoe K，Hiraki A，et al. Is adenosine deaminase in pleural fluid a useful marker for differentiating tuberculosis from lung cancer or mesothelioma in japan，a country with intermediate incidence of tuberculosis? [J]. Acta Med Okayama，2011，65(4)：259-263. (下转第2141页)

RNAi 机制的深入研究和 RNAi 技术的不断完善，肿瘤基因治疗的目标终究会实现。

AEG-1 基因最初是在人类免疫缺陷病毒（HIV）-1 感染的人胎儿星形细胞中被鉴定发现的[6]。2004～2005 年，多个实验室先后克隆出 AEG-1 cDNA 序列，其全长 3 611 bp，含 11 个内含子和 12 个外显子，位于 8q22，此区域是乳腺癌等多种癌症高度相关地带[7]。进一步研究显示，作为肿瘤发生发展过程中的一个关键基因，AEG-1 通过不同的信号转导途径如 PI3K-AKT、NF-κB、MAPK 和 Wnt 等[8]，与肿瘤进展的几个关键方面，包括转化、增殖、细胞的存活、逃避细胞凋亡、迁移和侵袭、转移、血管生成及耐药等多种细胞生物学过程密切相关[9]。且被证实在多种肿瘤组织和体外培养的细胞中过度表达，如舌癌、前列腺癌、神经系统肿瘤、淋巴细胞癌、肝癌、结肠癌、乳腺癌[10-15]等。

本实验用 siRNA 下调人宫颈癌细胞株中 AEG-1 基因表达，通过检测 AEG-1 基因下调宫颈癌细胞增殖、凋亡和细胞周期等生物学特性的影响，研究探讨 AEG-1 在宫颈癌发生、发展中的作用。结果显示通过下调 AEG-1 表达，可以显著降低宫颈癌细胞的增殖能力，同时，随着 AEG-1 表达下降，宫颈癌细胞的凋亡率明显增加，说明 AEG-1 在宫颈癌细胞的增殖和凋亡过程中起了重要作用。细胞周期检测结果也提示 AEG-1 表达下调后，更多的细胞阻滞在 G_0/G_1 期，处于增殖旺盛期的细胞比例明显减少。研究结果提示 AEG-1 在宫颈癌的发生、发展中可能起了重要作用，而利用 RNA 干扰技术可以下调 AEG-1 的异常高表达，在一定程度上阻滞宫颈癌细胞增殖，促进细胞凋亡，可能为宫颈癌的基因治疗提供新的思路。

参考文献：

[1] Menczer J. Patient-tailored conservative surgical treatment of invasive uterine cervical squamous cell carcinoma [J]. Minerva Ginecol, 2013, 65(4): 407-415.

[2] Shibata MA, Shibata E, Morimoto J, et al. Therapy with siRNA for Vegf-c but Not for Vegf-d suppresses wide-spectrum organ metastasis in an immunocompetent xenograft model of metastatic mammary cancer[J]. Anticancer Res, 2013, 33(10): 4237-4247.

[3] Liu B, Wu Y, Peng D. Astrocyte elevated gene-1 regulates osteosarcoma cell invasion and chemoresistance via endothelin-1/endothelin A receptor signaling[J]. Oncol Lett, 2013, 5(2): 505-510.

[4] Amberkar S, Kiani NA, Bartenschlager R, et al. High-throughput RNA interference screens integrative analysis: Towards a comprehensive understanding of the virus-host interplay[J]. World J Virol, 2013, 2(2): 18-31.

[5] 田瑞敏，鄢佳程，王含彦，等. RNA 干扰技术在肿瘤基因治疗中的研究现状[J]. 重庆医学，2013，42(7)：811-814.

[6] Su ZZ, Kang DC, Chen Y, et al. Identification and cloning of human astrocyte genes displaying elevated expression after infection with HIV-1 or exposure to HIV-1 envelope glycoprotein by rapid subtraction hybridization, RaSH [J]. Oncogene, 2002, 21(22): 3592-3602.

[7] Dompe N, Rivers CS, Li L, et al. A whole-genome RNAi screen identifies an 8q22 gene cluster that inhibits death receptor-mediated apoptosis[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2011, 108(43): E943-951.

[8] Lee SG, Kang DC, DeSalle R, et al. AEG-1/MTDH/LYRIC, the beginning: initial cloning, structure, expression profile, and regulation of expression[J]. Adv Cancer Res, 2013(120): 1-38.

[9] Emdad L, Das SK, Dasgupta S, et al. AEG-1/MTDH/LYRIC: signaling pathways, downstream genes, interacting proteins, and regulation of tumor angiogenesis[J]. Adv Cancer Res, 2013(120): 75-111.

[10] Ke ZF, He S, Li S, et al. Expression characteristics of astrocyte elevated gene-1 (AEG-1) in tongue carcinoma and its correlation with poor prognosis[J]. Cancer Epidemiol, 2013, 37(2): 179-185.

[11] Erdem H, Yildirim U, Uzunlar AK, et al. Relationship among expression of basic-fibroblast growth factor, MTDH/astrocyte elevated gene-1, adenomatous polyposis coli, matrix metalloproteinase 9, and COX-2 markers with prognostic factors in prostate carcinomas[J]. Niger J Clin Pract, 2013, 16(4): 418-423.

[12] Noch EK, Khalili K. The role of AEG-1/MTDH/LYRIC in the pathogenesis of central nervous system disease[J]. Adv Cancer Res, 2013(120): 159-192.

[13] Yan J, Zhang M, Chen Q, et al. Expression of AEG-1 in human T-cell lymphoma enhances the risk of progression [J]. Oncol Rep, 2012, 28(6): 2107-2114.

[14] Srivastava J, Siddiq A, Emdad L, et al. Astrocyte elevated gene-1 promotes hepatocarcinogenesis: novel insights from a mouse model[J]. Hepatology, 2012, 56(5): 1782-1791.

[15] Zhang F, Yang Q, Meng F, et al. Astrocyte elevated gene-1 interacts with β-catenin and increases migration and invasion of colorectal carcinoma[J]. Mol Carcinog, 2013, 52(8): 603-610.

（收稿日期：2013-11-24　修回日期：2014-02-22）

（上接第 2138 页）

[7] 石代辉. 联合检测 ADA、CEA、CRP、淀粉酶在鉴别结核性和恶性胸腔积液中的诊断价值[J]. 中国医学创新，2013，10(4)：77-79.

[8] 陈世凤. ADA、LDH 和 CRP 在鉴别诊断恶性胸腔积液中的价值[J]. 中国医药导报，2010，7(25)：20-21.

[9] 廖明凤，张明霞，邓群益，等. 结核病患者血浆和胸水中白介素 6 水平及其临床意义[J]. 临床肺科杂志，2010，15(12)：1117-1118.

[10] 牛俊梅，张东杰. 结核性脑膜炎脑脊液中白细胞介素-6 水平及临床意义[J]. 现代预防医学，2011，38(16)：3329-2230.

[11] 侯振江，侯建章，周秀艳. ADA、CRP、CEA、CA153 检测对结核性和恶性胸腔积液的鉴别诊断价值[J]. 重庆医学，2013，42(2)：187-189.

[12] 吕鹏，张良明，耿冬梅，等. 联合检测 CEA、IFNOC 及 ADA 在结核性和恶性胸腔积液鉴别诊断中的价值[J]. 滨州医学院学报，2011，34(3)：189-191.

（收稿日期：2013-10-02　修回日期：2014-01-27）