

• 临床研究 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.08.003

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20240326.1908.022\(2024-03-28\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20240326.1908.022(2024-03-28))

白细胞介素 27、腺苷脱氨酶和 γ -干扰素对结核性胸膜炎的诊断效能分析^{*}

周超杰,乐军[△]

(同济大学附属上海市肺科医院检验科,上海 200433)

[摘要] 目的 探讨白细胞介素 27(IL-27)、腺苷脱氨酶(ADA)和 γ -干扰素(IFN- γ)对结核性胸膜炎(TBP)的诊断效能。方法 收集 2022 年 5 月至 2023 年 5 月于该院就诊的 315 例患者胸腔积液标本,其中 165 例确诊为 TBP 纳入 TBP 组,其他 150 例纳入对照组(以恶性胸腔积液为主)。检测两组胸腔积液中 IL-27、ADA 和 IFN- γ 水平,绘制受试者工作特征(ROC)曲线,并通过 ROC 曲线下面积(AUC)对各指标单独和联合诊断的灵敏度和特异度进行评估。结果 TBP 组 IL-27、ADA 和 IFN- γ 水平均高于对照组($P < 0.05$);单一指标诊断 TBP 的 AUC 值均超过 0.85,其中 ADA 诊断 TBP 的 AUC 值最大(0.92),最佳截断值为 22.48 U/L 时,诊断灵敏度和特异度分别为 80.61% 和 93.33%;联合诊断时 IL-27 和 IFN- γ 指标联合诊断效能最佳,AUC 值为 0.94,灵敏度和特异度分别为 89.70% 和 93.33%。结论 IL-27、ADA 和 IFN- γ 单一指标对 TBP 均具有较高的诊断效能,但 IL-27 和 IFN- γ 联合诊断更具有优势。

[关键词] 结核性胸膜炎;胸腔积液;白细胞介素 27;腺苷脱氨酶; γ -干扰素

[中图法分类号] R561 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2024)08-1132-05

Analysis on diagnostic efficiency of interleukin 27,adenosine deaminase and γ -interferon in tuberculous pleurisy^{*}

ZHOU Chaojie,YUE Jun[△]

(Department of Clinical Laboratory,Affiliated Shanghai Municipal Pulmonary Hospital of Tongji University,Shanghai 200433,China)

[Abstract] **Objective** To investigate the diagnostic efficiency of interleukin-27 (IL-27),adenosine deaminase (ADA) and interferon- γ (IFN- γ) in tuberculous pleurisy (TBP). **Methods** The pleural effusion samples in 315 cases visiting in this hospital from May 2022 to May 2023 were collected. Among them,165 cases diagnosed as TBP were included in the TBP group, and the other 150 samples were included in the control group (mainly malignant pleural effusion). The levels of IL-27,ADA and IFN- γ in pleural effusion were detected. The receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn, and the sensitivity and specificity of each indicator alone and combined diagnosis were evaluated by the area under the ROC curve (AUC). **Results** The levels of IL-27,ADA and IFN- γ in the TBP group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). The AUC value of single indicator in diagnosing TBP all exceeded 0.85,in which AUC of ADA for diagnosing TBP was maximal (0.92),when its optimal cutoff value was 22.48 U/L,the sensitivity and specificity of diagnosis were 80.61% and 93.33%,respectively,when the combined diagnosis,the diagnostic efficiency of IL-27 and IFN- γ combination was optimal,the AUC value was 0.94,the sensitivity and specificity were 89.70% and 93.33% respectively. **Conclusion** The single indicator of IL-27,ADA and IFN- γ has the higher diagnostic efficiency for TBP,but the combination diagnosis of IL-27 and IFN- γ has more advantages.

[Key words] tuberculous pleurisy;pleural effusion;interleukin 27;adenosine deaminase;interferon- γ

结核性胸膜炎(tuberculous pleurisy,TBP)是由结核分枝杆菌直接感染和(或)胸膜对结核分枝杆菌感染产生迟发型超敏反应引起的胸膜局部炎症,是

肺外结核最常见的形式之一^[1-3]。在我国,TBP 常引起渗出性胸腔积液,较难与恶性肿瘤或其他原因引起的胸腔积液区分,常因误诊导致患者病情加重,影响

* 基金项目:国家科技重大专项资助项目(2018ZX10103001)。 △ 通信作者,E-mail:zero05678@163.com。

患者预后^[4-5]。病原学和胸膜组织病理学检测是诊断 TBP 的金标准,但受检测准确性、检测周期及患者依从性等影响,其适用性有一定局限^[2,6-7]。 γ -干扰素 (interferon- γ , IFN- γ) 和白细胞介素 27 (interleukin 27, IL-27) 均与结核分枝杆菌感染后机体的免疫应答反应有关,能在一定程度上反映患者体内结核分枝杆菌的感染程度^[8-12]; 腺苷脱氨酶 (adenosine deaminase, ADA) 是人体嘌呤核苷代谢中催化生成次黄苷和脱氧次黄苷的一种酶,与感染后免疫应答中的淋巴细胞活化相关^[13-14]。因此,评估胸腔积液中 IFN- γ 、ADA 和 IL-27 水平对 TBP 的诊断具有重要的临床意义。本研究拟通过检测 TBP 患者及以恶性肿瘤为主的其他患者的胸腔积液中 IL-27、ADA 和 IFN- γ 水平,探讨及验证其对 TBP 的临床诊断价值及效能。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2022 年 5 月到 2023 年 5 月于同济大学附属上海市肺科医院就诊的 315 例患者胸腔积液标本。纳入标准:(1)标本均为胸腔积液;(2) $\geqslant 18$ 岁;(3)非妊娠妇女;(4)无其他疾病;(5)1 周内未服用任何影响检测的药物。排除标准:(1)胸腔积液中存在杂菌污染;(2)胸腔积液中存在杂质或凝块(血浆、痰等)。按照确诊结果将患者分为 TBP 组 ($n=165$) 和对照组 ($n=150$)。TBP 组中男 105 例,女 60 例,平均年龄 (52.5 ± 31.5) 岁。对照组中男 84 例、女 66 例,平均年龄 (56.5 ± 27.5) 岁,恶性胸腔积液 125 例、肺部真菌感染 15 例、胸外伤 5 例。两组性别、年龄比较,差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。本研究获同济大学附属上海市肺科医院伦理委员会批准(K23-360),患者及家属均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 标本收集

患者均在超声引导下行无菌胸腔穿刺术,抽取胸腔积液 20 mL 置于经肝素处理的试管中混匀,3 000 r/min 离心 15 min 后取上清液保存于 -80°C 待测(所有胸腔积液标本在穿刺后放置于 4°C ,并在 2 h

内离心保存)。

1.2.2 检测方法

提前将标本从冰箱中取出,冰上溶解。采用流式细胞因子检测技术检测胸腔积液 IFN- γ 水平(检测试剂购自美国 BD 公司,使用 BD FACS Aria II 高速分选流式细胞仪进行检测);采用分光光度法检测胸腔积液 ADA 水平(检测试剂购自瑞士 Roche 公司,使用 Olympus AU5400 全自动生化分析仪进行检测);采用 ELISA 检测胸腔积液 IL-27 水平(试剂盒购自上海研启生物科技有限公司)。

1.3 统计学处理

采用 SPSS22.0 软件对数据进行统计学处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 描述,比较应用 t 检验;计数资料采用例数和百分比(%)描述,两组之间比较采用 χ^2 检验,以双侧 $P<0.05$ 认为差异有统计学意义。建立受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC) 曲线评估 ADA、IL-27 和 IFN- γ 的诊断效能,并通过计算 ROC 曲线下面积(area under the curve, AUC) 对各项指标单独或者联合应用的灵敏度和特异度进行评估。

2 结 果

2.1 胸腔积液中 IL-27、ADA 和 IFN- γ 水平

TBP 组患者胸腔积液 IL-27、ADA、IFN- γ 水平均高于对照组,差异有统计学意义 ($P<0.05$),见表 1。

表 1 两组 IL-27、ADA 和 IFN- γ 水平比较 [$M(Q_1, Q_3)$]

项目	TBP 组 ($n=165$)	对照组 ($n=150$)	P
IL-27 (pg/L)	0.94(0.06, 2.10)	0.41(0.02, 0.80)	<0.05
ADA(U/L)	71.70(0.32, 310.28)	10.78(0.21, 30.05)	<0.05
IFN- γ (pg/mL)	44.17(0.65, 186.59)	3.49(0.83, 7.60)	<0.05

2.2 IL-27、ADA 和 IFN- γ 对不同胸腔积液鉴别诊断的价值

单独使用 IL-27、ADA 和 IFN- γ 鉴别诊断结核性和其他性质胸腔积液 ROC 曲线结果见图 1、表 2。

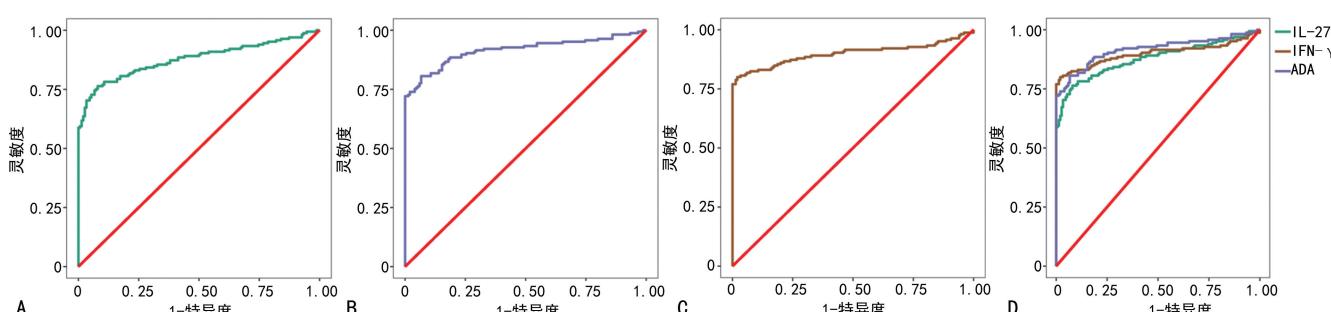


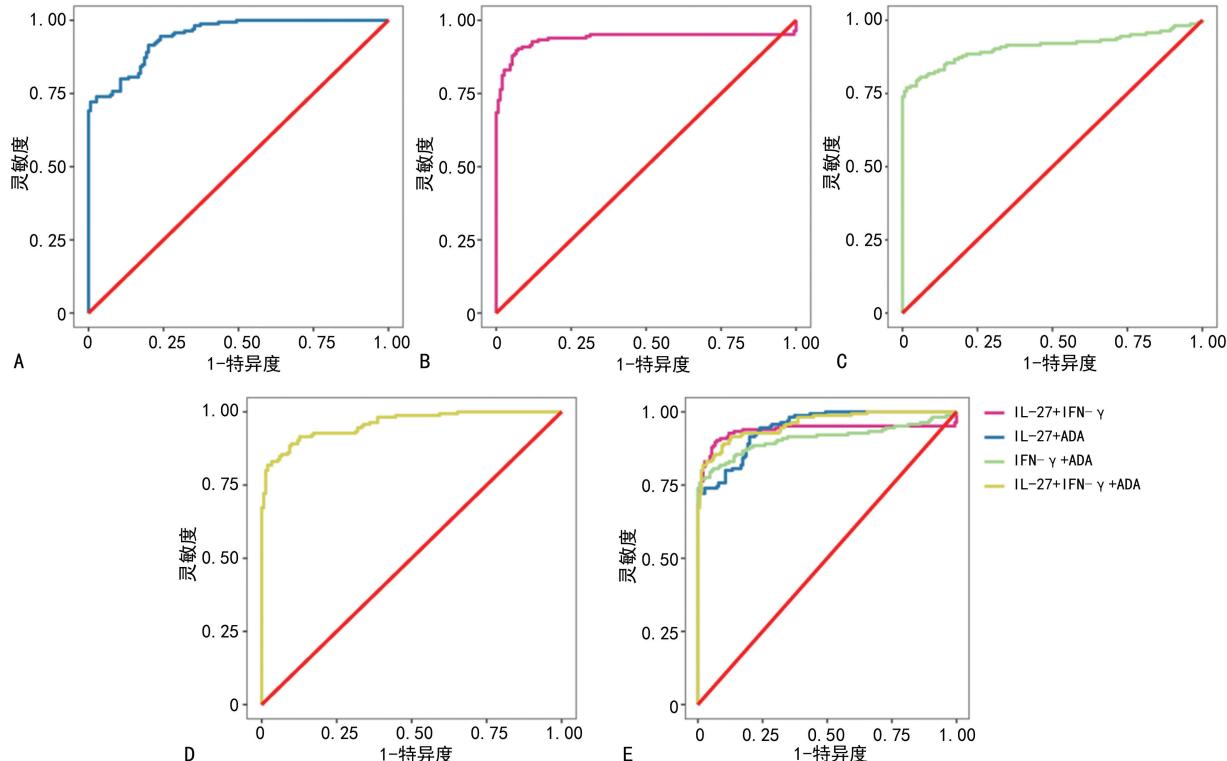
图 1 IFN- γ 、ADA 和 IL-27 鉴别诊断结核性和其他性质胸腔积液 ROC 曲线分析

表 2 IL-27、ADA 和 IFN- γ 单一指标在 TBP 鉴别诊断中的价值

项目	最佳截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	AUC
IL-27	0.61 pg/L	78.18	89.33	0.88
ADA	22.48 U/L	80.61	93.33	0.92
IFN- γ	6.75 pg/mL	79.88	98.00	0.90

2.3 IL-27、ADA 和 IFN- γ 联合对不同胸腔积液鉴别诊断的价值

将 IL-27、ADA 和 IFN- γ 两两联合或三者联合构建 ROC 曲线后的结果显示, 不同指标联合后鉴别诊断结核性胸腔积液的 AUC 均在 0.90 以上。IL-27、ADA 和 IFN- γ 3 个指标联合的 AUC 面积最大, 但是综合考虑诊断的灵敏度和特异度, IL-27 和 IFN- γ 2 个指标联合后的诊断效能最佳, 诊断的灵敏度和特异度分别为 89.70% 和 93.33%, 见图 2、表 3。



A: IL-27 和 ADA 联合; B: IL-27 和 IFN- γ 联合; C: IFN- γ 和 ADA 联合; D: 三者联合; E: A-D ROC 曲线的比较。

图 2 IFN- γ 、ADA 和 IL-27 联合鉴别诊断结核性和其他性质胸腔积液 ROC 曲线分析

表 3 IL-27、ADA 和 IFN- γ 联合在 TBP 鉴别诊断中的价值

项目	灵敏度(%)	特异度(%)	AUC
IL-27+ADA	91.52	80.00	0.95
IL-27+IFN- γ	89.70	93.33	0.94
IFN- γ +ADA	76.97	98.67	0.91
IL-27+ADA+IFN- γ	81.82	98.00	0.96

3 讨论

胸腔积液作为 TBP 的常见症状, 早期诊断有助于疾病的治疗及预后的改善, 但前提是要与其他原因引起的胸腔积液进行鉴别诊断。结核性胸腔积液细胞成分早期以中性粒细胞和巨噬细胞为主, 后期以淋巴细胞募集为主导, 表现为辅助性 T 淋巴细胞(Th1)驱动的迟发免疫反应, 同时伴随着 IFN- γ 、ADA、IL-12 及相关细胞因子的释放增加^[15-16]。因此, 评估胸腔积液中相关因子的水平对 TBP 的诊断具有重要的临床意义。本研究显示, 结核性胸腔积液中 IFN- γ 、

ADA 和 IL-27 水平明显高于其他原因引起的胸腔积液, 对 TBP 的诊断有重要的参考价值; 将 IL-27 和 IFN- γ 两个指标联合后, 能够进一步提高对结核性胸腔积液的诊断效能。

ADA 是一种参与嘌呤代谢的酶, 与感染时免疫应答中的淋巴细胞活化相关, 是最早在临幊上应用于 TBP 的诊断指标^[17]。ADA 不同的诊断临界值对应不同的诊断效能^[18]。李曼等^[19]研究显示, ADA 诊断结核性胸腔积液的最佳截断值为 45.36 U/L, AUC 为 0.63, 灵敏度和特异度分别为 69.26% 和 68.84%; 姚凡等^[20]发现当胸腔积液 ADA>45 U/L 时, 诊断 TBP 的灵敏度和特异度分别为 50.0%、94.3%; 而截断值>25.15 U/L 时, 其诊断灵敏度和特异度分别为 80.0% 和 72.9%。在一项纳入 174 项研究的大型 meta 分析中, 研究者发现, 无论 ADA 的最佳截断值选择为<36 U/L、36~<45 U/L 或者 45~65 U/L 时, ADA 对 TBP 总的诊断灵敏度和特异度均为 90%

左右^[18]。最近的一项多中心回顾性研究显示,当 ADA 诊断截断值为 16.50 U/L 时,AUC 值可达 0.909,诊断结核性胸腔积液的灵敏度和特异度分别为 87.50% 和 87.82%^[13]。与上述报道一致,本研究利用 ROC 曲线获取胸腔积液 ADA 的最佳截断值是 22.48 U/L,AUC 值为 0.92,诊断结核性胸腔积液的灵敏度为 80.61%,特异度为 93.33%,提示胸腔积液 ADA 是诊断 TBP 的可靠标志物。

IFN-γ 是结核分枝杆菌感染后效应 T 细胞分泌的一种重要细胞因子,与包括 IL-12 在内的其他细胞因子一起介导 Th1 反应,促进肉芽肿的形成及遏制结核菌的感染。诸多研究表明,胸腔积液中的 IFN-γ 对 TBP 具有重要的诊断价值^[12]。一项囊括了 7 153 例患者的 meta 分析显示,胸腔积液中 IFN-γ 水平对诊断 TBP 有极好的准确性,诊断灵敏度和特异度分别为 93% 和 96%^[21]。ZHANG 等^[22]采用 12 个标志物鉴别诊断胸腔积液的性质时发现 IFN-γ 具有最高的诊断效能,截断值 >2.45 pg/mL 时诊断 TBP 的灵敏度和特异度分别为 91.11% 和 91.94%。刘颖等^[23]发现,当 IFN-γ 的截断值为 103.7 ng/mL 时,AUC 值为 0.841,诊断结核性胸腔积液的灵敏度为 80%,特异度为 82.5%,联合 ADA 后,AUC 值可达 0.950,诊断结核性胸腔积液的灵敏度为 82.5%,特异度为 97.5%。本研究结果显示,根据 ROC 曲线,当 IFN-γ 的最佳截断值为 6.75 pg/mL 时,诊断结核性胸腔积液的灵敏度为 79.88%,特异度为 98.00%,与上述报道基本一致;当将 IFN-γ 和 ADA 两个指标进行联合后,AUC 值为 0.91,诊断灵敏度和特异度分别为 76.97% 和 98.67%,总体诊断效能低于上述文献报道。

IL-27 是 IL-12 家族的成员,可由胸膜腔中的 T 细胞、B 细胞、单核细胞和巨噬细胞等分泌,具有致炎和抗炎的双重作用,可参与对机体结核分枝杆菌感染后的免疫应答过程^[9,24]。YANG 等^[9]研究发现,当 IL-27 的截断值在 1 007 ng/mL 时,IL-27 对结核性胸腔积液与非结核性胸腔积液鉴别诊断的灵敏度和特异度分别为 92.7% 和 99.1%。刘薇等^[25]对 128 例结核性胸膜炎和 128 例非结核性胸膜炎进行了 IL-27 和 Gene Xpert MTB/RIF 水平的单独检测及两者的联合检测,结果显示 TBP 组胸腔积液中 IL-27 水平明显高于恶性胸腔积液组、类肺炎性胸腔积液组与漏出性胸腔积液组。IL-27 单独诊断 TBP 的 AUC 值为 0.875,灵敏度为 73.43%、特异度为 85.16%。与 Gene Xpert MTB/RIF 联合诊断 TBP 的灵敏度为 86.72%,特异性为 100.00%。席素雅等^[26]对 50 例 TBP 患者和 50 例非 TBP 患者进行了 IL-27 和 ADA 水平单独检测及二者的联合检测,结果显示当 IL-27 的截断值在 64.74 pg/mL 时,AUC 值为 0.791,对结核性胸腔积液与非结核性胸腔积液鉴别诊断的灵敏

度和特异度分别为 86% 和 76%,当联合 ADA 时 AUC 值为 0.951,诊断灵敏度和特异度均为 92%。杜月菊等^[27]的研究也证实了 IL-27 在诊断 TBP 中的作用,并进一步证实 IL-27、ADA 和 Gene Xpert MTB/RIF 三者联合检测漏诊率更低。本研究结果显示,根据 ROC 曲线,当 IL-27 的最佳截断值为 0.61 pg/L 时,其诊断结核性胸腔积液的灵敏度为 78.18%,特异度为 89.33%,与上述研究结果基本吻合,提示胸腔积液 IL-27 可以是诊断 TBP 的有效标志物。当将 IL-27 分别与 IFN-γ、ADA 指标联合后,AUC 值由 0.88 分别提高至 0.94 和 0.95,灵敏度和特异度也得到了不同程度的提高。

在临床实践中为避免误诊,常综合多种因素进行疾病的鉴别诊断。因此本研究在单一指标的基础上,分析比较了 IFN-γ、ADA 和 IL-27 两两联合,或三者联合诊断 TBP 的效能。均衡考虑诊断的特异度和灵敏度后,得出结论认为 IL-27 与 IFN-γ 联合更具有诊断优势。本研究也存在不足之处:(1)未对恶性胸腔积液样本进行亚组分析;(2)未探究年龄和性别是否对研究结果存在影响;(3)未探究 IFN-γ、ADA 和 IL-27 指标之间的相关性;(4)本研究为单中心研究,研究得出的结论可能存在潜在偏倚,未来仍需要大样本前瞻性研究以进一步证实本研究所得出的结论。

综上所述,ADA、IL-27 和 IFN-γ 在结核性胸腔积液中的水平明显高于其他原因引起的胸腔积液,对 TBP 的鉴别诊断具有较高的效能,而 IL-27 和 IFN-γ 联合后鉴别诊断更具有优势。

参考文献

- [1] KANG W, LIU S, DU J, et al. Epidemiology of concurrent extrapulmonary tuberculosis in inpatients with extrapulmonary tuberculosis lesions in China: a large-scale observational multi-centre investigation [J]. Int J Infect Dis, 2022, 115: 79-85.
- [2] LO CASCIO C M, KAUL V, DHOORIA S, et al. Diagnosis of tuberculous pleural effusions: a review [J]. Respir Med, 2021, 188: 106607.
- [3] CHEN S, WANG Y, ZHAN Y, et al. The incidence of tuberculous pleurisy in Chinese mainland from 2005 to 2018 [J]. Front Public Health, 2023, 11: 1180818.
- [4] 李瑞雪,罗浩,张育泉,等.结核性胸膜炎临床诊断的研究进展[J].临床误诊误治,2021,34(4): 103-109.
- [5] MERCER R M, CORCORAN J P, PORCEL J M, et al. Interpreting pleural fluid results [J].

- Clin Med (Lond), 2019, 19(3):213-217.
- [6] 王爱燕,陈磊,程娟,等.结核性胸膜炎实验室诊断研究进展[J].潍坊医学院学报,2022,44(5):398-401.
- [7] 吴迪,沈建山,陈晓红,等.常用生物学标志物在结核性胸腔积液中的诊断价值[J].医学综述,2021,27(3):482-486.
- [8] SHANMUGANATHAN G, ORUJYAN D, NARINYAN W, et al. Role of interferons in Mycobacterium tuberculosis infection[J]. Clin Pract, 2022, 12(5):788-796.
- [9] YANG W B, LIANG Q L, YE Z J, et al. Cell origins and diagnostic accuracy of interleukin 27 in pleural effusions[J]. PLoS One, 2012, 7(7):e40450.
- [10] LIU Q, YU Y X, WANG X J, et al. Diagnostic accuracy of interleukin-27 between tuberculous pleural effusion and malignant pleural effusion: a meta-analysis[J]. Respiration, 2018, 95(6):469-477.
- [11] MUNDRA A, YEGIAZARYAN A, KARSIAN H, et al. Pathogenicity of type I interferons in Mycobacterium tuberculosis[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(4):3919.
- [12] PORCEL J M. Biomarkers in the diagnosis of pleural diseases: a 2018 update[J]. Ther Adv Respir Dis, 2018, 12:1753466618808660.
- [13] GAO L, WANG W, ZHANG Y, et al. Adenosine deaminase-based measurement in the differential diagnosis of pleural effusion: a multi-center retrospective study[J]. Ther Adv Respir Dis, 2023, 17:17534666231155747.
- [14] BLAKISTON M, CHIU W, WONG C, et al. Diagnostic performance of pleural fluid adenosine deaminase for tuberculous pleural effusion in a low-incidence setting[J]. J Clin Microbiol, 2018, 56(8):e00258-18.
- [15] SHAW J A, DIACON A H, KOEGELENBERG C F N. Tuberculous pleural effusion[J]. Respirology, 2019, 24(10):962-971.
- [16] 朱立颖,王刚,邹争营.胸腔积液中细胞因子表达水平对结核性胸膜炎的诊断价值[J].全科医学临床与教育,2023,21(8):708-710,714.
- [17] DUBBA M R, RAMYASHREE V, HARSHITHA S S, et al. Efficiency of Galanti and Guisti Method of ADA estimation in comparison with the gold standard[J]. Ethiop J Health Sci, 2020, 30(6):897-902.
- [18] AGGARWAL A N, AGARWAL R, SEHGAL I S, et al. Adenosine deaminase for diagnosis of tuberculous pleural effusion: a systematic review and meta-analysis [J]. PLoS One, 2019, 14(3):e0213728.
- [19] 李曼,李倩,徐美丽,等.结核感染 T 细胞斑点试验联合胸腔积液腺苷脱氨酶检测对结核性胸腔积液的诊断价值研究 [J]. 传染病信息, 2023, 36(2):142-146.
- [20] 姚凡,陈俊林,张颖颖.血、胸腔积液结核感染效应 T 细胞检测联合胸腔积液腺苷脱氨酶诊断结核性胸膜炎的价值 [J]. 中国热带医学, 2023, 23(1):70-75.
- [21] AGGARWAL A N, AGARWAL R, DHOOR IA S, et al. Unstimulated pleural fluid interferon gamma for diagnosis of tuberculous pleural effusion: a systematic review and meta-analysis [J]. J Clin Microbiol, 2021, 59(5):e02112-20.
- [22] ZHANG J, CHEN Y, HE G, et al. Differential diagnosis of tuberculous and malignant pleural effusions: comparison of the Th1/Th2 cytokine panel, tumor marker panel and chemistry panel [J]. Scand J Clin Lab Invest, 2020, 80(4):265-270.
- [23] 刘颖,李国锋,曹文理.腺苷脱氨酶和干扰素- γ 联合检测对结核性胸腔积液与恶性胸腔积液的鉴别诊断价值[J].中国疗养医学,2023,32(6):648-651.
- [24] ROBINSON C M, NAU G J. Interleukin-12 and interleukin-27 regulate macrophage control of Mycobacterium tuberculosis [J]. J Infect Dis, 2008, 198(3):359-366.
- [25] 刘薇,鲍洁,张新,等.胸腔积液中 IL-27 及 Gene Xpert MTB/RIF 联合检测有助于结核性胸膜炎的快速诊断[J].内科急危重症杂志,2022,28(5):387-389.
- [26] 席素雅,乔庆哲,刘薇,等.白介素-27 联合腺苷脱氨酶在结核性胸膜炎中的诊断价值 [J].中国医刊,2022,57(4):382-385.
- [27] 杜月菊,李倩,李曼,等.IL-27 联合 ADA、GeneXpert MTB/RIF 在结核性胸膜炎诊断中的应用价值 [J].中国煤炭工业医学杂志,2023,26(2):124-127.