

血清血管紧张素转化酶水平联合结核 T-SPOT 检测对活动性肺结节病的诊断价值^{*}

华中科技大学同济医学院附属同济医院 高姝佩 陈晋卿 王坚苗^{*}, 武汉 430030

摘要 目的:探讨血清血管紧张素转化酶(ACE)联合结核感染 T 细胞斑点试验(T-SPOT)中的结核特异性抗原(TBAg)与植物血凝素(PHA)比值对活动性肺结节病的诊断价值。方法:回顾性选取活动性肺结节病患者 44 例为病例组,选取肺结核患者 30 例和非结节病非结核患者 20 例为对照组,比较 3 组患者血清 ACE 水平和 TBAg/PHA 比值,采用受试者工作特征(ROC)曲线下面积(AUC)评价血清 ACE 水平、TBAg/PHA 比值及两者联合对活动性肺结节病的诊断价值。结果:活动性肺结节病患者血清 ACE 水平显著高于对照组($P < 0.01$),肺结核组患者 TBAg/PHA 比值显著高于活动性肺结节病组和非结节病非结核对照组(均 $P < 0.01$)。以非结节病患者为对照,血清 ACE 水平、TBAg/PHA 比值及两者联合对活动性肺结节病诊断的 AUC 分别为 0.871、0.723 和 0.921,以肺结核患者为对照,其 AUC 分别为 0.855、0.823 和 0.930,以非结节病非结核患者为对照,其 AUC 分别为 0.894、0.573 和 0.902。结论:血清 ACE 水平和结核 T-SPOT 中的 TBAg/PHA 比值两者联合对活动性肺结节病具有更高的诊断价值。

关键词 血管紧张素转化酶; 结核感染 T 细胞斑点试验; 肺结节病; 诊断价值

中图分类号 R521 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzzz20200505

Diagnostic value of serum angiotensin converting enzyme combined with tuberculosis T-SPOT for active pulmonary sarcoidosis GAO Shu-pei, CHEN Jin-qing, WANG Jian-miao^{*}. Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

Abstract Objective: To investigate the diagnostic value of serum angiotensin converting enzyme (ACE) combined with ratio of tuberculosis specific antigen (TBAg) to phytohemagglutinin (PHA) in T-SPOT for active pulmonary sarcoidosis. Methods: The patients with active pulmonary sarcoidosis were selected retrospectively as the case group ($n = 30$), those with tuberculosis ($n = 30$) and those with non-sarcoidosis non-tuberculosis ($n = 20$) served as the control group. The levels of serum ACE and TBAg/PHA ratio were compared. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the diagnostic value of ACE, TBAg/PHA ratio and their combination. Results: The levels of ACE in active pulmonary sarcoidosis group were significantly higher than in the control group ($P < 0.01$). The TBAg/PHA ratio in the tuberculosis group was significantly higher than in active sarcoidosis group and non-sarcoidosis non-tuberculosis group ($P < 0.01$). Using non-sarcoidosis patients as controls, the area under the ROC curve (AUC) of serum ACE, TBAg/PHA ratio and their combination for the diagnosis of active pulmonary sarcoidosis was 0.871, 0.723 and 0.921, respectively. Using pulmonary tuberculosis patients as controls, the AUC of serum ACE, TBAg/PHA ratio and their combination for the diagnosis of active pulmonary sarcoidosis was 0.855, 0.823 and 0.930, respectively. Using non-sarcoidosis non-tuberculosis patients as controls, the AUC of serum ACE, TBAg/PHA ratio and their combination for the diagnosis of active pulmonary sarcoidosis was 0.894, 0.573 and 0.902, respectively. Conclusions: The combination of serum ACE and TBAg/PHA ratio in T-SPOT has a higher diagnostic value for active pulmonary sarcoidosis.

Key words Angiotensin converting enzyme; Tuberculosis T-SPOT; Pulmonary sarcoidosis; Diagnostic value

结节病是一种以非干酪样坏死性上皮样细胞肉芽肿为病理特征的系统性肉芽肿性疾病,以肺及胸内淋巴结受累最常见^[1,2]。由于其非特异性的临床症状及影像学表现,常常会导致误诊^[3,4]。我国结核发病率高,肺结节病与肺结核在影像及病理学上颇为相似,有时鉴别非常困难。结节病肉芽肿病灶内上皮样细胞可释放血管紧张素转化酶(angiotensin converting enzyme, ACE),可作为活动性的判断指标^[5]。糖皮质激素是主要治疗药物,因此在治疗前

需排除结核,而结核感染 T 细胞斑点试验(T-SPOT)被认为对结核具有较高的诊断价值^[6,7]。本文通过回顾性病例分析,探讨血清 ACE 水平联合 T-SPOT 对活动性肺结节病的诊断价值。

资料与方法

一般资料 选择 2010 年 1 月~2019 年 12 月在华中科技大学同济医学院附属同济医院呼吸科住院的 44 例活动性肺结节病患者的临床资料。病例纳入标准:①符合肺结节病的诊断标准^[5];②住院期间检测了血清 ACE 水平和结核 T-SPOT;③诊断后

^{*}基金项目:国家自然科学基金面上项目(81670035)

^{*}通信作者:王坚苗, E-mail: wangjianmiao2010@126.com

给予了糖皮质激素治疗。排除标准:①糖皮质激素治疗的同时给予了抗结核药的治疗;②合并感染性疾病、结缔组织病、肿瘤性疾病或者免疫受损等疾病的患者。选取肺结核患者作为对照组,其纳入标准为:①符合肺结核的诊断标准^[8];②住院期间检测了血清 ACE 水平和结核 T-SPOT。排除合并结缔组织病、肿瘤性疾病或免疫受损等疾病的患者。选取非结节病非结核患者作为对照组,主要纳入社区获得性肺炎患者,住院期间检测了血清 ACE 水平和结核 T-SPOT 并排除结节病和结核等其他疾病。收集 3 组患者入院时的临床资料,包括年龄、性别、患者住院期间血清 ACE 水平和结核 T-SPOT 的检测结果,结核特异性抗原(tuberculosis antigen, TBAg)和植物血凝素(phytohemagglutinin, PHA)比值。

TBAg/PHA 比值计算 依据检验科结核 T-SPOT 报告单数据,计算 A 孔斑点数/阳性对照孔斑点数和 B 孔斑点数/阳性对照孔斑点数的值,取两者中较大值作为该患者的 TBAg/PHA 比值。

评价指标 对 3 组患者血清 ACE 水平和 TBAg/PHA 比值进行比较,并评价血清 ACE 水平、TBAg/PHA 比值及其联合对活动性肺结节病的诊断价值。评价指标包括灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值及准确率。受试者工作特征(ROC)曲线下面积(AUC)在 0.5~0.7 之间表示诊断价值较低,在 0.7~0.9 之间表示诊断价值中等,0.9 以上表示诊断价值较高。

统计学处理 采用 GraphPad Prism 7 和 SPSS 17.0 统计学软件。符合正态分布的计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,用单因素方差分析或 t 检验,否则用非参数检验进行分析;计数资料用 χ^2 检验。绘制 ROC 曲线,利用 ROC 曲线下面积(AUC)来评价血清 ACE 水平、结核 T-SPOT 以及二者联合对活动性肺结节病的诊断价值,利用约登指数筛选最佳截断值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

临床资料 总共检索到诊断为肺结节病的患者有 176 例,其中 4 例为重复入院,未检测血清 ACE 水平和结核 T-SPOT 的有 113 例,未使用糖皮质激素治疗或同时用激素和抗结核药治疗的患者共有 15 例,最终符合纳入标准的活动性肺结节病患者共 44 例(男 17,女 27),平均年龄(46.2 ± 10.4)岁。肺结核对照组共纳入 30 例(男 15,女 15),平均年龄(51.9 ± 10.1)岁。非结节病非结核对照组共纳入 20 例

(男 11,女 9),平均年龄(48.3 ± 11.3)岁。3 组患者的年龄、性别比较,差异无统计学意义,有可比性。

血清 ACE 水平和 TBAg/PHA 比值 3 组患者的血清 ACE 水平和 TBAg/PHA 比值,见图 1。活动性肺结节病组患者的血清 ACE 水平明显升高,显著高于肺结核对照组和非结节病非结核对照组(均 $P < 0.01$),但后两者之间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。肺结核组患者的 TBAg/PHA 比值明显升高,显著高于活动性肺结节病组和非结节病非结核对照组(均 $P < 0.01$),但后两者之间比较则无显著差异($P > 0.05$)。

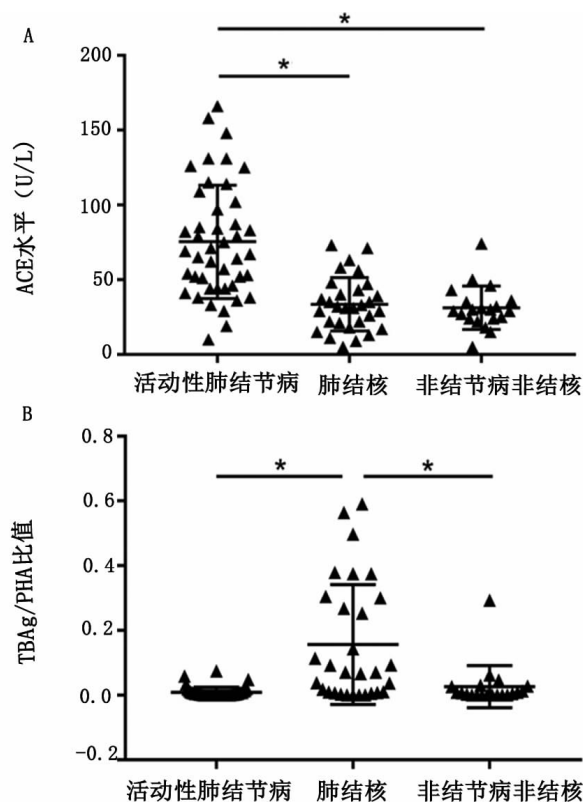


图 1 3 组患者血清 ACE 水平(A)和 TBAg/PHA 比值(B), * $P < 0.01$

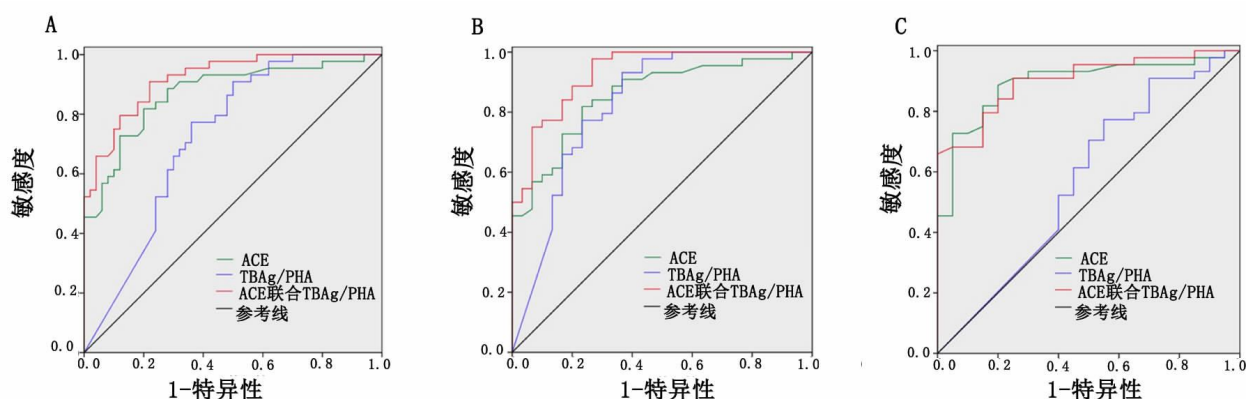
血清 ACE 水平联合 TBAg/PHA 的诊断价值 以非结节病患者为对照,即肺结核组加非结节病非结核组作为联合对照组,血清 ACE 水平、TBAg/PHA 比值及其联合对活动性肺结节病诊断的 AUC 分别为 0.871、0.723 和 0.921,表明血清 ACE 水平联合 TBAg/PHA 比值可明显提高诊断价值,见表 1、图 2A。血清 ACE 水平、TBAg/PHA 比值及其联合诊断活动性肺结节病的特异度分别为 80.00%、64.00% 和 94.00%,表明血清 ACE 水平联合 TBAg/PHA 比值可明显提高诊断特异度,见表 2。以肺结核患者为对照,血清 ACE 水平、TBAg/PHA 比值及其联合对活动性肺结节病诊断的 AUC 分别为 0.855、0.823 和 0.930,表明血清 ACE 水平联合 TBAg/PHA 比值可明显提高诊断价值,见表 3、图 2B。血清 ACE 水

平、TBAg/PHA 比值及其联合诊断活动性肺结节病的特异度分别为 76.67%、63.33% 和 86.67%，表明血清 ACE 水平联合 TBAg/PHA 比值可明显提高诊断特异度，见表 4。以非结节病非结核患者为对照，血清 ACE 水平、TBAg/PHA 比值及其联合对活动性肺结节病诊断的 AUC 分别为 0.894、0.573 和

0.902，表明血清 ACE 水平联合 TBAg/PHA 比值可明显提高诊断价值，见表 5、图 2C。血清 ACE 水平、TBAg/PHA 比值及其联合诊断活动性肺结节病的特异度分别为 80.00%、75.56% 和 95.00%，表明血清 ACE 水平联合 TBAg/PHA 比值可明显提高诊断特异度，见表 6。

表 1 血清 ACE 水平、TBAg/PHA 比值及其联合的 AUC(以非结节病患者为对照)

变量	最佳截点	区域	标准误差	P	渐进 95% 置信区间	
					下限	上限
ACE	43.5 U/L	0.871	0.038	<0.0001	0.797	0.945
TBAg/PHA	0.00797	0.723	0.053	<0.0001	0.619	0.826
联合诊断		0.921	0.026	<0.0001	0.869	0.972



注：分别以非结节病患者(A)、肺结核患者(B)和非结节病非结核患者(C)为对照

图 2 血清 ACE 水平、TBAg/PHA 比值及其联合诊断活动性肺结节病的 ROC 曲线

表 2 血清 ACE 水平、TBAg/PHA 比值及其联合的诊断效能(以非结节病患者为对照)

(%)

项目	灵敏度	特异度	阳性预测值	阴性预测值	准确率
ACE	81.82	80.00	78.26	83.33	80.85
TBAg/PHA	77.27	64.00	65.38	76.19	70.21
联合诊断	61.36	94.00	90.00	73.44	78.72

表 3 血清 ACE 水平、TBAg/PHA 比值及其联合的 AUC(以肺结核患者为对照)

变量	最佳截点	区域	标准误差	P	渐进 95% 置信区间	
					下限	上限
ACE	43.5 U/L	0.855	0.043	<0.0001	0.770	0.940
TBAg/PHA	0.03594	0.823	0.054	<0.0001	0.717	0.929
联合诊断		0.930	0.029	<0.0001	0.874	0.986

表 4 血清 ACE 水平、TBAg/PHA 比值及其联合的诊断效能(以肺结核患者为对照)

(%)

项目	灵敏度	特异度	阳性预测值	阴性预测值	准确率
ACE	81.82	76.67	83.72	74.19	79.73
TBAg/PHA	93.18	63.33	78.85	86.36	81.08
联合诊断	75.00	86.67	89.19	70.27	79.73

表 5 血清 ACE 水平、TBAg/PHA 比值及其联合的 AUC(以非结节病非结核患者为对照)

变量	最佳截点	区域	标准误差	P	渐进 95% 置信区间	
					下限	上限
ACE	37 U/L	0.894	0.042	<0.0001	0.813	0.976
TBAg/PHA	0.008141	0.573	0.083	0.354	0.411	0.735
联合诊断		0.902	0.037	<0.0001	0.828	0.975

表 6 血清 ACE 水平、TBAg/PHA 比值及其联合的诊断效能(以非结节病非结核患者为对照)

(%)

项目	灵敏度	特异度	阳性预测值	阴性预测值	准确率
ACE	88.64	80.00	90.70	76.19	85.94
TBAg/PHA	77.27	75.56	45.00	47.37	67.19
联合诊断	65.91	95.00	96.67	55.88	75.00

讨 论

尽管多数结节病患者预后尚可,但仍有约 25% 的患者表现为慢性进展性病程,严重影响患者的生活质量和寿命^[5]。因此,其正确诊断和疾病活动性的正确判断至关重要。在临床实践中,难以排除结核,导致治疗方案无法确定。因而临床上仍需要有额外的检测指标来帮助鉴别诊断和判断疾病的活动性。

大量研究致力于寻找结节病的特异性血清学标记物,其中研究最多的为血清 ACE 水平,然而结论也各有争议^[9,10],主要原因可能为研究对象没有区分是活动性还是非活动性结节病患者。活动性结节病患者血清 ACE 水平显著高于非活动性结节病患者,其在活动性结节病中的意义较为明确,尤其对于初诊患者,血清 ACE 水平可作为疾病活动性的判断指标^[10,11]。本研究发现活动性肺结节病患者血清 ACE 水平显著高于肺结核患者和非结节病非结核患者,与已有的研究结果一致。同时也发现血清 ACE 水平对活动性肺结节病具有中等诊断价值,其灵敏度和特异度基本上也都在 80% 以上。

结核 T-SPOT 对结核诊断有着较高的敏感性和特异性^[12],已广泛地应用于临床,但其最大的局限性为不能区分活动性结核和潜伏感染。近年来的研究表明结核 T-SPOT 中的 TBAg/PHA 比值对活动性肺结核具有更高的诊断价值^[6,7]。本研究发现,肺结核患者的 TBAg/PHA 比值显著高于肺结节病患者和非结节病非结核患者,同时也发现 TBAg/PHA 比值对于鉴别肺结节病和肺结核具有中等诊断价值,其灵敏度较高,但特异度相对较低。

本研究发现血清 ACE 水平联合 TBAg/PHA 比值对活动性肺结节病具有较高的诊断价值,其 ROC 曲线下面积 > 0.9,明显高于血清 ACE 水平和 TBAg/PHA 比值单独应用时的诊断价值,同时也发现两者联合应用时,尽管其诊断灵敏度有所降低,但其诊断

特异度明显升高,这实际上对于临床排除肺结核是更有帮助的。因此,临床上怀疑患者为肺结节病,血清 ACE 水平较高则提示其可能为活动性肺结节病患者,而结核 T-SPOT 中的 TBAg/PHA 比值非常低,则可以基本排除活动性肺结核。总之,ACE 联合结核 T-SPOT 对活动性肺结节病具有更高的诊断价值,可将其应用于临床实践。

参 考 文 献

- 1 Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS. Sarcoidosis [J]. N Engl J Med, 2007, 357(21): 2153-2165.
- 2 Spagnolo P, Rossi G, Trisolini R, et al. Pulmonary sarcoidosis [J]. Lancet Respir Med, 2018, 6(5): 389-402.
- 3 沈敏, 黄梅. 纵隔淋巴结结核 1 例并文献复习 [J]. 内科急危重症杂志, 2018, 24(6): 79-81 + 89.
- 4 唐光才. 肺淋巴瘤的影像学表现 [J]. 内科急危重症杂志, 2015, 21(2): 92-95.
- 5 中华医学会呼吸病学分会间质性肺疾病学组, 中国医师协会呼吸医师分会间质性肺疾病工作委员会. 中国肺结节病诊断和治疗专家共识 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2019, 42(9): 685-693.
- 6 Wang F, Hou H, Zhou H, et al. Use of TBAg/PHA ratio in distinguishing tuberculoma from cancer in solitary pulmonary nodule or mass [J]. Clin Respir J, 2018, 12(3): 1174-1181.
- 7 王婷, 谭耀驹, 吴士及, 等. 结核感染 T 细胞斑点试验中结核特异性抗原和植物血凝素比值对活动性结核的诊断价值 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2019, 42(4): 262-267.
- 8 中华医学会结核病分会. 肺结核诊断和治疗指南 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2001, 24(2): 70-74.
- 9 Gungor S, Ozseker F, Yalcinsoy M, et al. Conventional markers in determination of activity of sarcoidosis [J]. Int Immunopharmacol, 2015, 25(1): 174-199.
- 10 Baughman RP, Culver DA, Judson MA. A concise review of pulmonary sarcoidosis [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2011, 183(5): 573-581.
- 11 Lopes MC, Amadeu TP, Ribeiro-Alves M, et al. Identification of Active Sarcoidosis Using Chitotriosidase and Angiotensin-Converting Enzyme [J]. Lung, 2019, 197(3): 295-302.
- 12 Redelman-Sidi G, Sepkowitz KA. IFN- γ release assays in the diagnosis of latent tuberculosis infection among immunocompromised adults [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2013, 88(4): 422-431.

(2020-05-02 收稿 2020-07-02 修回)