

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

刘薇 鲍洁 张新 张玲*

河北省胸科医院呼吸与危重症医学科,河北石家庄 050041

摘要 目的:观察胸腔积液中白介素-27(IL-27)、结核杆菌利福平耐药基因(Gene Xpert MTB/RIF)表达水平在结核性胸膜炎快速诊断中的应用价值。方法:回顾性分析 128 例结核性胸膜炎患者的临床资料,另选择同期收治的 128 例非结核性胸膜炎胸腔积液患者为对照(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分别 61 例、36 例与 31 例),采用酶联免疫吸附法检测患者胸腔积液中 IL-27 水平,并予以 Gene Xpert MTB/RIF 试验,以临床综合诊断结果为金标准,评估 IL-27、Gene Xpert MTB/RIF 水平在结核性胸膜炎诊断中的应用价值。结果:结核性胸膜炎组胸腔积液中 IL-27 水平显著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($F = 112.944$, P 均 < 0.05);IL-27 诊断结核性胸膜炎的 AUC 值为 0.875,敏感度为 73.43%、特异性为 85.16%;Gene Xpert MTB/RIF 诊断结核性胸膜炎敏感度、特异性分别为 77.34%、100.00%;两者联合诊断结核性胸膜炎的敏感度为 86.72%,特异性为 100.00%。结论:胸腔积液中 IL-27、Gene Xpert MTB/RIF 水平对结核性胸膜炎的诊断有一定意义,联合检测有助于结核性胸膜炎的诊断。

关键词 白介素-27; 结核杆菌利福平耐药基因; 结核性胸膜炎

中图分类号 R521.7 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzzz20220508

Pleural effusion IL-27 combined with Gene Xpert MTB/RIF expression in rapid diagnosis of tuberculous pleurisy

LIU Wei, BAO Jie, ZHANG Xin, ZHANG Ling*. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Hebei Chest Hospital, Hebei Shijiazhuang 050041, China

Corresponding author: ZHANG Ling, E-mail: xky0000@163.com

Abstract Objective: To observe the application value of pleural effusion interleukin-27 (IL-27) and Gene Xpert MTB/RIF expression levels in rapid diagnosis of tuberculous pleurisy. Methods: The clinical data of 128 patients with tuberculous pleurisy were retrospectively analyzed, and a total of 128 patients with pleural effusion but without tuberculous pleuritis who were admitted to the hospital during the same period were selected as controls. The patients with tuberculous pleurisy were divided into malignant pleural effusion group (61 cases), pneumonia-like pleural effusion group (36 cases) and transudatory pleural effusion group (31 cases). Pleural effusion IL-27 levels were detected by enzyme linked immunosorbent assay, and Gene Xpert MTB/RIF test was performed. Taking clinical comprehensive diagnosis results as the golden standard, the application value of IL-27 and Gene Xpert MTB/RIF in rapid diagnosis of tuberculous pleurisy was evaluated. Results: The pleural effusion IL-27 level in the tuberculous pleurisy group was significantly higher than in the malignant pleural effusion group, pneumonia-like pleural effusion group and transudatory pleural effusion group ($F = 112.944$, all $P < 0.05$). The AUC value, sensitivity and specificity of IL-27 to diagnose tuberculous pleurisy were 0.875, 73.43% and 85.16%, respectively. The sensitivity and specificity of Gene Xpert MTB/RIF were 77.34% and 100.00% respectively. The sensitivity and specificity of the Gene Xpert MTB/RIF in combination with IL-27 to diagnose tuberculous pleurisy were 86.72% and 100.00% respectively. Conclusion: Both IL-27 and Gene Xpert MTB/RIF can help diagnose tuberculous pleurisy, and combination of them is conducive to the diagnosis of tuberculous pleurisy.

Key words Interleukin-27; Gene Xpert MTB/RIF; Tuberculous pleurisy

结核性胸膜炎是造成胸腔积液的主要病因之一,该病主要患病人群为年轻人,起病多呈急性或亚急性^[1]。目前临床诊断结核性胸膜炎一般通过痰液、胸腔积液及胸膜组织活检发现结核杆菌来确诊。本文观察胸腔积液中白介素-27(Interleukin-27, IL-27)、结核杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*, MTB)利

福平(Rifampin, RIF)耐药基因(Gene Xpert MTB/RIF)表达在结核性胸膜炎快速诊断中的应用价值。

资料与方法

一般资料 回顾性分析 2017 年 1 月至 2020 年 8 月河北省胸科医院呼吸与危重症医学科收治的

* 通信作者:张玲, E-mail: xky0000@163.com, 河北省石家庄市胜利北街 372 号

128 例结核性胸膜炎患者的临床资料。其中男 67 例,女61例;平均年龄(42.93 ± 8.25)岁。结核性胸膜炎诊断标准^[2]:①病理检查可见结核性肉芽肿;②胸腔积液培养、涂片或者组织检查显示有结核分枝杆菌存在;③符合结核性胸腔积液临床表现;④胸部影像学 X 线检查示胸腔积液;⑤抗结核药物治疗 2 个月后病情好转。前 2 项任意 1 项或后 3 项最少任意 2 项符合即可诊断为结核性胸膜炎。另选择同期收治的 128 例非结核性胸膜炎胸腔积液患者为对照,均无结核病史。其中恶性胸腔积液 61 例,男 34 例,女 27 例;平均年龄(45.05 ± 8.01)岁。类肺炎性胸腔积液 36 例,男 16 例,女 20 例;平均年龄(45.39 ± 7.82)岁。漏出性胸腔积液 31 例,男 19 例,女 12 例;平均年龄(44.49 ± 8.39)岁。恶性胸腔积液诊断标准^[3]:①存在痰中带血、咳嗽以及进行性消瘦等症状;②胸部影像学检查如 X 线或者 CT 可见肺部存在占位、实变或者肺不张病变;③胸膜活检或者纤维支气管镜检查显示病灶存在癌细胞。类肺炎性胸腔积液诊断标准^[4]:①有发热以及痰液增多等急性炎症临床表现;②血常规检查时中性粒细胞以及白细胞计数水平上升;③胸腔积液明确为渗出性,中性粒细胞以增高为主;④应用抗生素治疗有效。漏出性胸腔积液诊断标准^[5]:①有心功能不全等相关临床表现;②参照 Light 相关标准^[6]确定为漏出液。

以上各组患者参照对应诊断标准进行诊断,且检查前未接受治疗。本研究获得医院伦理委员会批准同意。排除正在接受抗结核或抗肿瘤治疗或于检查前 3 个月使用过免疫抑制剂、接受过胸腔穿刺术或其他胸腔侵入性检查,酗酒、吸毒,以及存在严重器官功能障碍、肝肾功能异常者。各组患者一般资料比较,差异无统计学意义(P 均>0.05)。

方法

胸腔积液中 IL-27 水平检测:通过标准胸腔穿刺术抽取各组患者 10 mL 胸腔积液,将所获胸腔积

液以 3 000 r/min 速率离心 15 min,取上清液置于 -80℃ 环境中保存。采用酶联免疫吸附法检测 IL-27 水平,检测试剂盒由武汉博士德生物工程公司提供,严格按照试剂盒说明操作。

胸腔积液中 Gene Xpert MTB/RIF 检测:取胸腔积液标本1 mL,经配套消化液消化 15 min 后,从中吸取 2 mL 加入试剂盒(美国 Cepheid 公司),置于 Gene Xpert MTB/RIF 实时荧光定量逆转录仪中检测,根据被测标本中检测所得的 CT 值(每个反应管内的荧光信号到达设定域值时所经历的循环数)判断结果,可同时检测出结核分枝杆菌的含菌量及利福平耐药性。5 个探针中最少存在 2 个探针 Ct 值 ≤38 显示检出结核分枝杆菌(MTB);ΔCT ≥3.5 显示为阳性,表明可以检出 RIF,利福平耐药,ΔCT < 3.5 显示为阴性,表明不能检出 RIF,利福平敏感^[7,8]。

统计学分析 采用 SPSS 20.0 统计学软件进行分析,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用单因素方差分析;计数资料以例(%)表示,行卡方检验;并绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线,获取各指标诊断结核性胸腔积液的曲线下面积(area under curve, AUC)、截断值、敏感度及特异性,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

胸腔积液中 IL-27、Gene Xpert MTB/RIF 水平 结核性胸膜炎组胸腔积液中 IL-27 水平显著高于恶性胸腔积液组、类肺炎性胸腔积液组和漏出性胸腔积液组(P 均<0.05);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胸腔积液中 IL-27 水平比较,差异无统计学意义(P 均>0.05)。结核性胸膜炎组 MTB 阳性率、RIF 阳性率分别为 77.34%、9.38%,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 MTB 阳性率、RIF 阳性率均为 0,见表 1。

表 1 各组胸腔积液中 IL-27、Gene Xpert MTB/RIF 水平比较

组别	例	IL-27(ng/L, $\bar{x} \pm s$)	MTB 阳性[例(%)]	RIF 阳性[例(%)]
结核性胸膜炎组	128	559.11 ± 186.35	99(77.34)	12(9.38)
恶性胸腔积液组	61	230.53 ± 76.53 *	0	0
类肺炎性胸腔积液组	36	234.64 ± 70.64 *	0	0
漏出性胸腔积液组	31	230.75 ± 74.22 *	0	0
F 值		112.944	-	-
P 值		<0.001	-	-

注:与结核性胸膜炎组比较,* $P < 0.05$

胸腔积液中 IL-27 对结核性胸膜炎的诊断效能分析 胸腔积液中 IL-27 诊断结核性胸膜炎的 AUC 值为 0.875,截断值为 402.68 ng/L,敏感度、特异性为 73.43%、85.16%。见图 1。

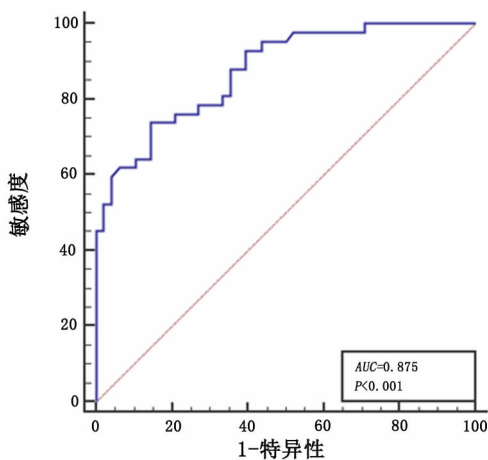


图 1 胸腔积液中 IL-27 诊断结核性胸膜炎的 ROC 曲线

胸腔积液中 Gene Xpert MTB/RIF 对结核性胸膜炎的诊断效能分析 以临床综合诊断结果(临床表现、细菌学、疗效、影像学检查)为准,胸腔积液中 Gene Xpert MTB/RIF 诊断结核性胸膜炎的敏感度为 77.34%,特异性为 100.00%。

胸腔积液中 IL-27 与 Gene Xpert MTB/RIF 联合诊断结核性胸膜炎的效能分析 以 $IL-27 \geq 402.68$ ng/L 为结核性胸膜炎阳性诊断依据,对 IL-27 与 Gene Xpert MTB/RIF 联合诊断结核性胸膜炎的效能予以分析,两者联合诊断结核性胸膜炎的敏感度为 86.72%,特异性为 100.00%。

讨论

结核性胸膜炎患者胸腔积液是由多种细胞及相关因子参与的免疫反应引起的一种 IV 型变态反应,含有大量可溶性炎症介质,通过检测其胸腔积液中的炎性细胞因子水平有助于诊断胸腔积液性质^[9]。IL-27 属于 IL-12 细胞因子家族,可促使 Th1 细胞分化,调节 Th1 型免疫应答,在机体炎症发生、内环境稳定维持方面发挥重要作用^[10]。有文献显示,IL-27 介导了结核性胸膜炎患者胸腔积液炎性反应,其水平较外周血明显升高,且 IL-27 水平与 Th1 细胞水平呈正相关^[11]。这是因为 IL-27 可以调节 T 细胞发育,促使其 STAT1 通路激活,诱导 T-bet 产生与活化,继而促进早期 CD4⁺ 细胞分化成 Th1 细胞,产生 IFN- γ 等细胞因子,增强 Th1 型免疫应答反应^[12]。

本研究对比结核性胸膜炎与非结核性胸膜炎组患者胸腔积液中 IL-27 水平,发现前者胸腔积液中 IL-27 水平高于后者,提示 IL-27 可能对结核性胸膜炎具有诊断价值。ROC 曲线分析结果显示,以 402.68 ng/L 为截断值,IL-27 诊断结核性胸膜炎的 AUC 值为 0.875,敏感度、特异性分别为 73.43%、85.16%,表明 IL-27 对结核性胸腔积液具有一定诊断价值。

Gene Xpert MTB/RIF 是一种结核分枝杆菌快速检测方法,将 rpoB 基因作为靶基因,可以在 2 h 内迅速检测出结核分枝杆菌,具有操作过程自动化、检测时间短、准确度高等优点,且还能够评估利福平耐药性^[13]。胸水中结核分枝杆菌含量较低,或者标本中含 Taqman 抑制物与结核分枝杆菌 DNA 提取效能低下时,容易出现假阴性。采用 IL-27 联合 Gene Xpert MTB/RIF 诊断结核性胸膜炎的敏感度高于 IL-27、Gene Xpert MTB/RIF 单独检测,诊断价值较高。

参考文献

- 周清平,尹玲,陈雯,等.常规抗结核联合异烟肼、地塞米松胸腔内注射治疗结核性胸膜炎的临床疗效分析[J].中南医学科学杂志,2017,45(4):385-387.
- 中华医学会结核病学分会.肺结核诊断和治疗指南[J].中国实用乡村医生杂志,2013,20(2):7-11.
- 中国恶性胸腔积液诊断与治疗专家共识组.恶性胸腔积液诊断与治疗专家共识[J].中华内科杂志,2014,53(3):252-256.
- 葛均波,徐永健.内科学[M].第8版.北京:人民卫生出版社.2013.120.
- Kopcinovic LM,Culej J. Pleural,peritoneal and pericardial effusions——a biochemical approach. [J]. Biochem Med,2014,24(1)123-127.
- 韩厅蓄,陈阳阳,徐国宾.实验室检查在胸腔渗出液与漏出液鉴别诊断中的作用[J].临床检验杂志,2015,33(1):58-60.
- Lawn SD,Nicol MP. Xpert MTB/RIF assay: development evaluation and implementation of a new rapid molecular diagnostic for tuberculosis and rifampicin resistance[J]. Future Microbiol,2011,6(9):1067-1082.
- Blakemore R,Story E,Helb D,et al. Evaluation of the analytical performance of the xpert MTB/RIF assay[J]. J Clin Microbiol,2010,48(7):2495-2501.
- 刘倩倩,张冰瑛,郑建,等.结核性与肿瘤性胸腔积液中多种细胞因子的表达及其对鉴别诊断的作用[J].中华传染病杂志,2016,34(8):485-489.
- 武丽,张艳丽,李翠茹,等. IL-27 联合 ADA、D-二聚体诊断结核性胸膜炎的临床价值[J]. 中国医师杂志,2018,20(11):1695-1697.
- Xia H,Ye ZJ,Zhou Q,et al. Iconography : IL-27 and IL-27-producing CD4⁺ T cells in human tuberculous pleural effusion[J]. Elsevier Masson,2014,94(6):579-588.
- 鲁德环,鲁嘉萌,姬晓青,等. IL-27 与 T 细胞免疫[J]. 国际免疫学杂志,2019,42(6):655-661.
- 虞忻,宋华峰,冯彦军,等. Gene Xpert-MTB/RIF 检测法在结核病诊断中的意义[J]. 实用医学杂志,2019,35(6):149-152.

(2021-07-17 收稿 2021-09-22 修回)