

· 临床研究 ·

## 胸腔积液 ADA 值在结核性胸膜炎中的诊断价值及临界值探讨

罗 虎, 宫 亮, 周向东<sup>△</sup>

(第三军医大学西南医院呼吸内科, 重庆 400038)

**摘要:**目的 探讨腺苷脱氨酶(ADA)在鉴别结核性胸腔积液及恶性胸腔积液中的价值,进而分析性别、年龄对结核性胸腔积液 ADA 值的影响,探讨诊断结核性胸膜炎的最佳 ADA 临界值。方法 对确诊为结核性胸腔积液和恶性胸腔积液 305 例患者的胸腔积液 ADA 值及其影响因素(性别、年龄)进行回顾性分析,利用 ROC 曲线探讨胸腔积液 ADA 诊断结核性胸膜炎的最佳临界值。结果 结核性胸腔积液 ADA 活性为(42.68±15.69)IU/L,而恶性胸腔积液为(12.69±8.75)IU/L,两者差异有统计学意义( $P<0.01$ );而性别和不同年龄段的结核性胸腔积液 ADA 活性之间差异无统计学意义( $P>0.05$ );将 ADA 值设定为 23.3 IU/L 时,其诊断结核性胸膜炎的灵敏度和特异度分别为 94.8%和 92.8%。结论 胸腔积液 ADA 值可以作为鉴别结核性胸腔积液与恶性胸腔积液的重要指标,且将 ADA 值设定为 23.3 IU/L 时,诊断结核性胸膜炎效果最佳。

**关键词:**胸腔积液;结核;胸膜;腺苷脱氨酶;影响因素;临界值

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.35.012

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2012)35-3718-02

## The diagnosis utility of ADA activity in tuberculous pleurisy and investigation of its threshold

Luo Hu, Gong Liang, Zhou Xiangdong<sup>△</sup>

(Department of Respiratory Medicine, Southwest Hospital of Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

**Abstract:** Objective To investigate: 1) the ADA value in differential diagnosis of hydrothorax and tuberculous pleurisy; 2) the influences of gender and age on the ADA of hydrothorax; 3) the best ADA threshold of tuberculous pleurisy. **Methods** A retrospective analysis was performed with ADA values and its influence factors in 136 cases of tuberculous pleurisy and 169 cases of malignant hydrothorax. The best threshold of diagnosing tuberculous pleurisy with ADA was determined by ROC curve. **Results** The activity of ADA is(42.68±15.69)IU/L in tuberculous hydrothorax, which was higher than(12.69±8.75)IU/L in malignant hydrothorax with statistical difference( $P<0.01$ ). But the activity of ADA in groups of different gender and age did not have significant difference( $P>0.05$ ). The critical value of ADA was 23.3 IU/L in diagnosis of tuberculous pleurisy; its corresponding sensitivity and specificity were 94.8% and 92.8% respectively. **Conclusion** The activity of ADA could be widely used in the differential diagnosis of tuberculous and malignant hydrothorax. And when the ADA was set at 23.3 IU/L, we got the most accurate diagnose of tuberculous pleurisy.

**Key words:** pleural effusion; tuberculous, pleural; factors; critical value

2010年,中国成为全球22个结核病高负担国家之一,结核患者数值居世界第2位。目前,中国虽然在结核病的早期发现和诊断上进步明显,但巨大的年增长数量对临床早期诊断提出了严峻的考验。结核性胸膜炎是结核分枝杆菌由近胸膜的原发病灶直接侵入胸膜,或经淋巴管血行播散至胸膜而引起的渗出性炎症,目前在确诊方面仍有一定的难度。有研究表明,腺苷脱氨酶(adenosine deaminase, ADA)活性检测对结核性胸膜炎的诊断和抗结核疗效观察均具有肯定的临床意义<sup>[1-4]</sup>。因此,本科对确诊为结核性胸膜炎患者资料进行回顾性分析,探讨胸腔积液 ADA 临界值及其对结核性胸膜炎诊断的灵敏度和特异度,为其的早期诊断提供更直接的证据。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 收集2010年1月至2011年12月在本科因“胸腔积液”住院647例患者,其中,确诊病例526例,除去心力衰竭(50例)、细菌性胸膜炎(77例)、反应性胸膜炎(31例)以及资料记录不全(63例)的病例共221例,最终入选305例(胸腔积液常规非它实验均阳性,常规检查不能鉴别)。确诊为结核性胸膜炎患者136例;确诊为恶性胸腔积液患者169例。其中,胸膜转移癌162例,肿瘤来源于肺部150例,来源于肝脏、胃、卵巢各2例,来源于乳腺、胰腺各3例;胸膜原发性肿

瘤共7例,包括胸膜间皮瘤2例和淋巴瘤5例。

**1.2 ADA 活性检测方法** 胸腔积液标本统一送至本院检验科,利用 ADA 测定试剂盒(北京利德曼生化股份有限公司)采用酶显色法测定。

**1.3 主要仪器** 采用 Olympus AU 5400 全自动生化分析仪器,正常参考值为(4~18)IU/L。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS15.0 统计软件进行分析,各组合计数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,采用  $t$  检验,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 结核性胸膜炎与恶性肿瘤胸腔积液 ADA 值比较** 结核性胸膜炎和恶性肿瘤患者胸腔积液 ADA 活性比较,差异有统计学意义( $P<0.01$ ),见表1。

表1 结核性胸膜炎与恶性肿瘤胸腔积液 ADA 值比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	胸腔积液 ADA(IU/L)	P
结核性胸膜炎组	136	42.68±15.69	<0.01
恶性肿瘤组	169	12.69±8.75	

**2.2 性别对结核性胸膜炎患者胸腔积液 ADA 值的影响** 对

<sup>△</sup> 通讯作者, Tel:13708349632; E-mail: xiangdongzhou@126.com。

不同性别结核性胸膜炎患者的胸腔积液 ADA 活性进行了分析发现,男性和女性其胸腔积液 ADA 值分别为(43.98±15.66)IU/L 和(40.63±15.67)IU/L,两者比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 2。

表 2 不同性别结核性胸膜炎患者胸腔积液 ADA 值分析( $\bar{x}\pm s$ )

性别	n	胸腔积液 ADA(IU/L)	P
男	83	43.98±15.66	0.11
女	53	40.63±15.67	

2.3 年龄对结核性胸膜炎患者 ADA 值的影响分析 不同年龄段结核性胸膜炎患者胸腔积液 ADA 值分别为(41.36±13.06)IU/L、(44.49±14.01)IU/L、(41.13±16.49)IU/L 及(41.10±19.47)IU/L。虽然年龄段为(20,40)组 ADA 值略有上升,但各组之间 ADA 值差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结果见表 3、图 1。

表 3 不同年龄段结核性胸膜炎患者 ADA 值分析( $\bar{x}\pm s$ )

年龄(岁)	n	胸腔积液 ADA(IU/L)
≤20	17	41.36±13.06
>20~≤40	61	44.49±14.01
>40~≤60	37	41.13±16.49
>60	27	41.10±19.47

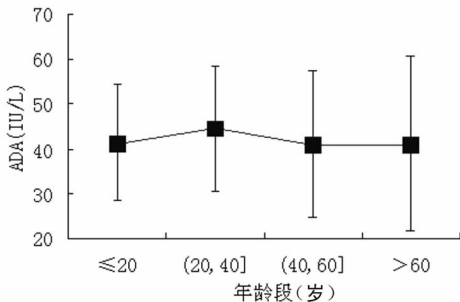


图 1 不同年龄段结核性胸膜炎患者胸腔积液 ADA 值

2.4 ADA 值诊断结核性胸膜炎的灵敏性、特异性及临界值探讨 为证实利用胸腔积液 ADA 活性在鉴别结核性胸膜炎和恶性胸腔积液中的价值,绘制 ROC 曲线(图 2)。同时,计算出其诊断结核性胸膜炎的特异度和灵敏度,并与传统利用 ADA>45 IU/L 对比,见表 4。

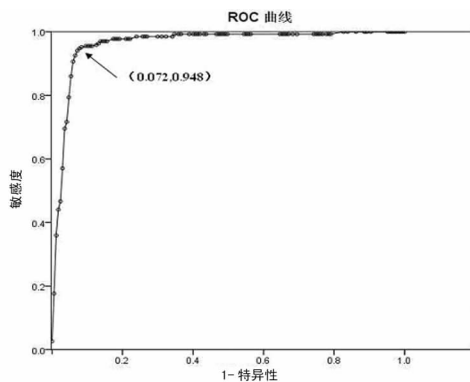


图 2 ROC 曲线确定 ADA 临界值

时曲线下面积为 0.962,其 95%CI 为(0.940~0.985),说明胸腔积液 ADA 值对结核性胸膜炎具有较高诊断价值(越接近于 1,诊断价值越大)。而当约登指数(灵敏度+特异度-1)达到最大值(0.876)时,取 ADA 临界值为 23.3 IU/L,此时 ADA 诊断结核性胸膜炎的灵敏度和特异度分别为 94.8%和 92.8%。

表 4 ROC 曲线确定的 ADA 临界值与传统 ADA 临界值比较

组别	ADA 临界值 (IU/L)	1-特异度	灵敏度	特异度	约登指数
本文	23.3	0.072	0.948	0.928	0.876
传统	45.0	0.012	0.358	0.988	0.346

3 讨论

结核性胸膜炎常见的一种肺外结核感染,约有 5%的肺结核患者并发结核性胸膜炎<sup>[5]</sup>。其诊断的金标准仍然是胸腔积液中查到抗酸杆菌,胸腔积液培养出结核杆菌,或胸膜活检有相应的病理学证据。但在临床工作中,胸腔积液中很难找到结核杆菌(本文结果显示阳性率仅 1.47%),而培养阳性率不足 25%<sup>[6]</sup>。胸膜活检尤其是经内科镜胸膜活检阳性率极高,但临床上为确诊有时仍需反复胸膜活检,且很多基层医院因条件限制无法开展胸膜活检术,由此导致结核性胸膜炎的早期诊断仍有很大困难<sup>[7]</sup>。因此,快速、简便、廉价的检测方法在鉴别结核性胸腔积液及恶性胸腔积液方面仍然具有重要的现实意义。

ADA 是一种核酸分解过程中的代谢酶,可特异性催化腺嘌呤核苷产生不可逆脱氨反应,生成次黄嘌呤,最终氧化成尿酸排出体外。其广泛存在于人体各种组织中,在胸腺、脾脏和其他淋巴组织中含量较高,尤以 T 淋巴细胞内含量最为丰富<sup>[8]</sup>。结核性胸膜炎患者 ADA 活性显著高于恶性胸腔积液患者,其原因可能是:结核感染时,机体细胞免疫应答增强,淋巴细胞大量增殖、分化,同时,单核细胞发育成熟为巨噬细胞发挥吞噬作用,ADA 很可能参与了这一系列过程,从而导致胸腔积液中 ADA 活性增强<sup>[9]</sup>。而在恶性肿瘤患者 T 细胞增殖受到抑制,ADA 活性偏低。因此,胸腔积液中 ADA 活性可以作为鉴别结核性胸膜炎和恶性肿瘤的重要指标,但有关其最佳临界值的研究结果尚不一致<sup>[10]</sup>。

本文分别对确诊为“结核性胸膜炎”及“恶性胸腔积液”的 305 例患者胸腔积液 ADA 值进行回顾性分析,计算出结核性胸腔积液与恶性胸腔积液 ADA 活性分别为(42.68±15.69)IU/L 和(12.69±8.75)IU/L,两者差异有统计学意义( $P<0.01$ ),提示 ADA 活性可以用作鉴别结核性胸腔积液与恶性胸腔积液的重要指标。而进一步分析发现,不同性别、年龄段结核性胸膜炎患者胸腔积液 ADA 值之间差异无统计学意义( $P>0.05$ ),提示在确定临界值时不需考虑性别、年龄的影响。ROC 曲线是以每个检测结果作为可能的诊断界值,其曲线下面积不受患病率和诊断界值影响,是目前公认的标准评价指标及临界值确定方法。利用这种方法,取约登指数最大值(0.876)时,对应的胸腔积液 ADA 值作为临界值(23.3 IU/L),其诊断结核性胸膜炎的灵敏度(94.8%)远远高于传统以 ADA>45 IU/L 的灵敏度(35.8%),而特异度(92.8%)则稍低于传统以 ADA>45 IU/L 的特异度(98.8%)。

需要注意的是,本文利用 ROC 曲线计算出的 ADA 临界值较其他报道偏低<sup>[11]</sup>,其原因可能与检测仪器、方法不同有关,同时,纳入的样本量大小也会对最终的临(下转第 3722 页)

- longterm results[J]. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech*, 2005,72(5):287-292.
- [2] Lim SJ, Park YS. Modular cementless total hip arthroplasty for hip infection sequelae[J]. *Orthopedics*, 2005,28(9):1063-1068.
- [3] Tabutin J, Cambas PM. Hip arthroplasty up to the age of 30 and considerations in relation to subsequent revision[J]. *Hip int*, 2009,19(3):201-205.
- [4] 周爱国, 张健, 安洪, 等. 金属对金属髋关节置换治疗髋臼骨折后创伤性关节炎[J]. *重庆医科大学学报*, 2010,35(4):613-616.
- [5] 王茂源, 赵建宁, 吴苏稼, 等. 化脓性关节炎后遗髋关节畸形的全髋关节置换[J]. *中国骨与关节损伤杂志*, 2006,21(3):761-763.
- [6] 徐阿炳, 马玉海. 全髋置换治疗化脓性关节炎后遗骨性关节炎 7 例[J]. *武警医学*, 2009,20(2):188-189.
- [7] 贾玉华, 刘新宇, 潘新. 全髋关节置换术治疗化脓性关节炎后髋关节发育不良六例[J]. *骨与关节损伤杂志*, 2002,17(2):145-146.
- [8] Jalali-Vahid D, Jagatia M, Jin ZM, et al. Prediction of lubricating film thickness in UHMWPE hip joint replacements[J]. *J Biomech*, 2001,34(2):261-266.
- [9] 曲新华, 戴尅戎. 金属对金属人工髋关节临床应用的现状[J]. *中华关节外科杂志:电子版*, 2010,4(5):59-62.
- [10] 吴海山. 重视金属对金属全髋关节置换及髋关节表面置换的临床评估——避免误读人工关节登记资料与临床研究报告[J]. *中华关节外科杂志:电子版*, 2010,4(5):3-4.
- [11] Huang TW, Huang KC, Lee PC, et al. Encouraging outcomes of staged, uncemented arthroplasty with short-term antibiotic therapy for treatment of recalcitrant septic arthritis of the native hip[J]. *J Trauma*, 2010,68(4):965-969.
- [12] Chen CE, Wang JW, Juhn RJ. Total hip arthroplasty for primary septic arthritis of the hip in adults[J]. *Int Orthop*, 2008,32(5):573-580.
- [13] 廉永云, 裴福兴. 髋关节骨性融合的人工全髋关节置换术[J]. *中国矫形外科杂志*, 2004,12(20):1581-1584.
- [14] Lai KA, Shen WJ, Huang LW, et al. Cementless total hip arthroplasty and limb-length equalization in patients with unilateral Crowe type-IV hip dislocation[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2005,87(2):339-345.
- [15] 于建华, 张铁良. 全髋关节置换术下肢不等长的处理[J]. *中华骨科杂志*, 2001,21(5):261-264.
- [16] Witzlab WC, Ziegler J, Krummenauer F, et al. Exposure to chromium, cobalt and molybdenum from metal-on-metal total hip replacement and hip resurfacing arthroplasty[J]. *Acta Orthop*, 2006,77(5):697-705.

(收稿日期:2012-06-13 修回日期:2012-09-12)

(上接第 3719 页)

界值产生一定的影响。另外, Wang 等<sup>[12]</sup>最新研究证实, 联合胸腔积液 ADA 值与 IFN- $\gamma$  等蛋白可以明显提高结核性胸膜炎诊断的灵敏度和特异度。总之, 胸腔积液 ADA 活性可以作为鉴别结核性胸腔积液及恶性胸腔积液的重要指标, 但作为结核性胸膜炎的诊断依据时, 必须结合患者其他临床及实验室证据, 以提高诊断的准确性。

#### 参考文献:

- [1] Laniado-Laborin R. Adenosine deaminase in the diagnosis of tuberculous pleural effusion: is it really an ideal test? A word of caution[J]. *Chest*, 2005,127(2):417-418.
- [2] Trajman A, Kaisermann C, Luiz RR, et al. Pleural fluid ADA, IgA-ELISA and PCR sensitivities for the diagnosis of pleural tuberculosis[J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2007,67(8):877-884.
- [3] Dinnes J, Deeks J, Kunst H, et al. A systematic review of rapid diagnostic tests for the detection of tuberculosis infection[J]. *Health Technol Assess*, 2007,11(3):191-196.
- [4] Gopi A, Madhavan SM, Sharma SK, et al. Diagnosis and treatment of tuberculous pleural effusion in 2006 [J]. *Chest*, 2007,131(3):880-889.
- [5] Valdés L, Pose A, San José E, et al. Tuberculous pleural effusions[J]. *Eur J Intern Med*, 2003,14(2):77-88.
- [6] 童朝辉, 王臻, 徐莉莉, 等. 可弯曲电子内科胸腔镜在不明原因胸腔积液诊断中的应用[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2007,30(5):533-537.
- [7] Martinez-Navio JM, Casanova V, Pacheco R, et al. Adenosine deaminase potentiates the generation of effector, memory, and regulatory CD4+ T cells[J]. *J Leukoc Biol*, 2011,89(1):127-136.
- [8] Perez-Aguilar MC, Goncalves L, Ibarra A, et al. Adenosine deaminase as costimulatory molecule and marker of cellular immunity[J]. *Invest Clin*, 2010,51(4):561-571.
- [9] Liang QL, Shi HZ, Wang K, et al. Diagnostic accuracy of adenosine deaminase in tuberculous pleurisy: a meta-analysis [J]. *Respir Med*, 2008,102(5):744-754.
- [10] Zou KH, O'Malley AJ, Mauri L. Receiver-operating characteristic analysis for evaluating diagnostic tests and predictive models[J]. *Circulation*, 2007,115(5):654-657.
- [11] 唐学义, 林香花, 朱敏. 腺苷脱氨酶诊断结核性和恶性胸腔积液价值[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2011,25(1):35-37.
- [12] Wang H, Yue J, Yang J, et al. Clinical diagnostic utility of adenosine deaminase, interferon-gamma, interferon-gamma-induced protein of 10 kDa, and dipeptidyl peptidase 4 levels in tuberculous pleural effusions[J]. *Heart Lung*, 2012,41(1):70-75.

(收稿日期:2012-07-02 修回日期:2012-09-18)