

结核性胸膜炎的诊断进展

仲晓晓 魏晓娴 龚燕茂 赵丽娟 丁爱莲

德宏州人民医院 云南德宏傣族景颇族自治州 678400

摘要: 结核病是全球最大的公共卫生问题, 每年有近 1000 万新发病例, 仍是全世界最主要的致死传染病之一。全球结核病防控的挑战因耐药结核病出现而加剧, 2021 年这一类疾病的新增病例达到了惊人的 45 万例^[1]。作为结核病在肺部以外的表现形式, 胸膜炎扮演了关键角色^[1]。它源于结核杆菌直接侵袭以及机体对细菌成分的后期免疫反应引发的炎症, 显著引发了胸腔积液的问题^[1]。在中国, 胸膜炎患者占结核病总人数的比例在 6.5% 至 8.7% 之间, 其病理过程可能导致胸膜纤维化、粘连甚至包裹, 进而严重损害呼吸功能和肺功能^[1]。由于胸腔积液中结核杆菌的含菌量过低无法到达抗酸染色法检查下限 (100 个细菌 /L) 导致胸腔积液涂片查抗酸杆菌、培养等方式诊断结核性胸膜炎其敏感性较低^[1]。内科胸腔镜是诊断结核性胸膜炎的高效手段, 据文献报道, 可弯曲内科胸腔镜对不明原因胸腔积液的确诊率为 80%–90%, 对恶性胸膜疾病的诊断率在 94% 以上, 对结核的诊断率在 95%, 并且在结核性胸腔积液的治疗方面具有独特作用, 在胸腔镜下, 急性期的结核性胸膜炎通常展现为壁层胸膜的普遍性红肿和水肿, 伴有类似米粒的微小变化或零星的小肿块^[1]。进入慢性阶段, 会观察到灰白至淡黄、质地不一的纤维素沉着, 以及由广泛粘连导致的包裹性积液^[1]。然而, 胸腔镜检查技术性强, 对操作者的技术水平有较高要求, 许多基层医院尚不具备此类能力。此外, 结核病往往在贫困、营养不良和卫生条件恶劣的地区高发。鉴于这些因素, 在基层或偏远地区, 依赖胸水检测来提供精确的诊断具有显著的重要性和实用性。结核性胸腔积液相关的生物标志物, 如 ADA、IFN- γ 和白细胞介素-27 (IL-27)、分子生物学 GeneXpert 技术等有助于 TPE 的诊断。

关键词: 结核性胸膜炎; 生物学指标; 结核病

引言

结核病仍然是全球最严重的传染病之一, 尤其在发展中国家, 其发病率和死亡率依然居高不下。结核性胸膜炎作为结核病的一种常见类型, 因其特殊的病理机制和临床表现, 引起了广泛的关注。近年来, 随着医学技术的进步, 结核性胸膜炎的诊断方法不断更新和改进。本文旨在综述结核性胸膜炎的最新诊断进展, 探讨各种诊断技术的应用及其临床价值, 以期为临床诊断和治疗提供参考。

1 结核性胸膜炎的病理与临床表现

1.1 病理机制

结核性胸膜炎是由结核杆菌侵入胸膜后引起的一系列复杂的免疫反应和炎症反应所导致的胸膜病变。结核杆菌的侵袭途径多种多样, 可以通过血行播散、直接扩散或者通过淋巴系统扩散到达胸膜。在血行播散的情况下, 结核杆菌通过血液传播到胸膜, 引发局部感染。直接扩散则是指结核杆菌从邻近的受感染部位 (如肺部) 直接扩散到胸膜。而淋巴系统扩散则是通过淋巴液将结核杆菌带到胸膜区域。一旦结

核杆菌到达胸膜, 便会引发一系列的炎症反应。这些反应不仅是对结核杆菌本身的直接反应, 还涉及到机体对细菌成分的免疫反应。这种复杂的免疫反应机制包括巨噬细胞的吞噬作用、T 细胞介导的免疫反应以及各种炎症介质的释放。这些炎症反应导致了胸膜的纤维化、粘连以及包裹现象, 从而引起胸腔积液和呼吸功能的损害。

1.2 临床表现

结核性胸膜炎患者通常表现为急性或亚急性发病, 常见症状包括胸痛、咳嗽、发热和呼吸困难。胸痛通常是由于胸膜炎症引起的胸膜摩擦所致, 而咳嗽和呼吸困难则是由于胸腔积液的存在。体格检查可能发现胸膜摩擦音、呼吸音减弱以及叩诊浊音等体征。影像学检查 (如胸部 X 线、CT) 通常显示胸腔积液, 且可能伴有肺部病灶。

2 诊断方法

2.1 腺苷脱氨酶

腺苷脱氨酶 (ADA), 一种普遍存在于细胞内的酶, 尤其在活跃的 T 细胞内, 对淋巴细胞发育至关重要, 其在结

核病的诊断中具有广泛应用价值,特别是在胸膜炎的诊断中^[2]。研究表明,通过 ADA 诊断结核性胸膜炎,其敏感性和特异性分别为 86% 和 88%,具体来说,一项针对西班牙 16 项研究的汇总分析,共涉及 4147 名患者,结果显示其敏感性和特异性分别高达 93% 和 92%^[3]。ADA 又分为两个同工酶,即 ADA1 和 ADA2,其中 ADA1 在淋巴细胞和单核细胞中表现活跃,而 ADA2 主要在单核细胞和巨噬细胞中发挥作用^[3]。一项深入研究指出,相比于总 ADA (参考值: 52.4U/L),以 40.6U/L 为阈值的 ADA2 更具诊断优势,其敏感性和特异性分别为 97.2% 和 94.2%,并且其 AUC 达到了 0.968^[4]。

然而,在实际临床应用中,需要注意的是,老年人和吸烟者患结核性胸膜炎时,ADA 水平可能偏低^[5]。相反,ADA 在其他病症如肺炎旁积液、脓胸、间皮瘤、肺癌、淋巴瘤以及类风湿性关节炎和系统性红斑狼疮等结缔组织疾病的诊断中,可能会显示出升高^[6]。在结核病高发区,如果患者有胸腔积液且以单核细胞为主,且 ADA 超过 40U/L,可能暗示结核性胸膜炎,此时可考虑诊断性抗结核治疗^[6]。但在低结核病发病率地区,如果 ADA 检测结果低于 30U/L,这可能是排除结核性胸膜炎的一个重要依据^[7]。尽管胸水中的 ADA 检测在结核性胸膜炎诊断中有较高的敏感性和特异性,但仍需警惕因肺炎或脓胸合并胸腔积液导致的 ADA 假阳性^[8]。因此,临床实践中,对胸水 ADA 的判断应与其他实验室指标相辅相成,以确保准确诊断^[8]。

2.2 γ -干扰素释放试验

γ -干扰素释放试验 (IGRAs),是结核分枝杆菌特异性抗原刺激 T 淋巴细胞,通过检测分泌 γ 干扰素的量或分泌 γ -干扰素 T 细胞的数量来认定检测结果,被广泛应用于结核患者的诊断中,有研究表现, γ -干扰素释放试验在结核病的诊断中敏感度为 91.26%、特异度 80.13%、准确度 89.37%,较结核菌素皮肤试验 (TST)、结核分枝杆菌抗体 (TBAb) 或结核分枝杆菌免疫球蛋白 (TB-Ig) 更有价值^[9]。而在 823 例结核病患者中的研究表明,IGRAs 诊断敏感度为 86.9%,特异度为 82.4%,阳性预测值为 69.5%,阴性预测值为 93.2%,根据分析,IGRAs 在临床上是否有较高的阴性预测意义^[10]。临床工作中还应关注部分高危人群如 HIV 感染者、免疫抑制剂使用者等可能存在免疫抑制状态而导致 IGRAs 为假阴性,同时堪萨斯分枝杆菌、海洋分枝杆菌、苏尔加分枝杆菌等几种 NTM 可导致 IGRAs 出现阳性。除了肺

结核以外,IGRAs 在肺外结核的诊断中也具有价值,但敏感度及特异度欠佳,一项通过血液、胸水分别进行 IGRAs 的荟萃分析^[11],诊断结核病的敏感性分别为 77% 和 72%,特异性分别为 71% 和 78%;而另一项研究发现,胸水 γ -干扰素特异性效应 T 细胞检测对于结核性胸膜炎的诊断有着较高的敏感性和特异性,均达到 90% 以上,其 ROC 曲线下面积大于 90%^[12]。所以,临床工作中对胸水查 IGRAs 的意义并未明确,需联合外周血同时进行 IGRAs 检查,而且无诊断结核性胸膜炎的临界值标准,胸水在进行 IGRAs 检查的临床意义还需要进一步的研究探讨。

2.3 白细胞介素 -27

IL-27 是新型异源二聚体细胞因子,是白介素 -12 家族成员,它来源于激活的抗原提呈细胞^[13]。IL-27 可通过抑制 T 细胞的分化和 IFN- γ 的分泌,降低结核杆菌杀伤力,是结核分枝杆菌感染人体后免疫应答中的一种重要的细胞因子。2012 年,首次采用 ELISA 方法研究了 IL-27 在结核性胸腔积液与非结核性胸腔积液中的诊断价值^[14]。随后,有多项研究均指出 IL-27 在结核性胸腔积液中的重要价值^{[15] [16] [17]}。

一项国内研究显示,以 838ng/L 为最佳临界值,IL-27 诊断结核性胸腔积液的灵敏度为 95.0%,特异度为 97.2%^[18]。由此可见,IL-27 可能是临床诊断结核性胸腔积液的优势指标之一,也有研究表现,IL-27 联合其他实验室指标,如 Gene Xpert MTB/RIF,诊断结核性胸膜炎的敏感度为 86.72%,特异性为 100%^[19]。在与 ADA 的联合中,敏感度 92%,特异度 92%,均具有较高的临床应用价值^[20]。

2.4 糖类抗原 125

糖类抗原 125 (CA125) 是一种大型跨膜糖蛋白,源于体腔、输卵管、子宫及宫颈内膜上皮细胞。通常,由于细胞间连接和基膜的屏障作用,CA125 不会进入血液^[21]。然而,当组织发生恶性变化时,CA125 会聚集到细胞边缘,导致细胞膜电位改变,从而释放 CA125 抗原^[21]。CA125 被广泛用作上皮性卵巢癌的生物标志物。然而,临床观察发现,结核性胸膜炎患者的胸腔积液中 CA125 和 ADA 水平高于非结核性胸膜炎患者^[21]。同样,CA125 水平也可能在结核性胸膜炎患者体内上升,提示除肿瘤疾病外,非肿瘤性疾病也可能导致 CA125 增加。例如,肺结核、胸膜炎、慢性阻塞性肺病和肺炎等呼吸系统疾病都可能引起 CA125 水平上升。因

此, 仅依赖 CA125 一项指标来判断临床疾病并不具备高度特异性^[22]。有研究指出, 血清 CA125 结合 ADA 用于诊断结核性胸膜炎, 其敏感性、特异性和精确度均超过 80%^[22], 联合检测的 AUC 达到 0.926, 具有显著统计学意义。这些发现对结核性胸膜炎的诊断具有重要参考价值, 临床实践中应密切监测相关指标的变化^[22]。

2.5 分子诊断技术

近期, 分子诊断技术实现了显著提升, 其中 X-pert MTB/RIF 这一基于巢式实时荧光定量 PCR 的实验室诊断平台, 具备同时鉴别结核分枝杆菌群和 rpoB 耐药性的能力^[23]。尽管在肺结核患者痰液样本中, 其敏感性 (79.5% 至 99.1%) 和特异性 (87.8% 至 99%) 表现出色, 被广泛应用作为快速诊断工具, 但在肺外结核, 特别是胸膜炎的诊断上, 研究结果呈现出多样性^[23]。据文献所述, X-pert 在胸膜炎诊断中的敏感性较低, 但特异性保持较高水平, 如在一项包含 2486 名患者、24 项研究的综合分析中, 其诊断胸腔积液结核的敏感性仅为 51.4%, 特异性达 98.6%, 这可能与积液内结核菌数量偏低有关^[23, 24]。在临床实践中, 我们观察到将胸水送检 X-pert 呈阳性的比率相对较低, 部分经活检证实为肉芽肿性病变的胸膜炎患者, X-pert 结果却呈现阴性^[25]。因此, 单纯依赖 X-pert 进行诊断, 可能导致部分胸膜炎病例的误诊或漏诊。

二代测序技术 (NGS), 是目前临床在感染性疾病方面运用较广泛的检查手段, 能够快速检测目标样本中的核苷酸序列经过高通量测序和生物信息学处理, 直接获得样本中所有微生物的核苷酸和表达水平信息, 通过比较列出可能的病原体。在一项国内的前瞻性单机构研究中^[26], 我们纳入了 105 位疑似活跃结核病的参与者, 通过 NGS、培养技术和 Xpert 方法分别检验痰液、胸腹水、脓液和脑脊液样本。以临床确诊结果为基准, NGS 在识别所有活跃结核病例中的表现, 其敏感度达到了 44%, 略高于 Xpert 的 42%, 显著高于培养法的 29%^[26]; 在特定的 13 例肺结核案例中, NGS 与 Xpert 的敏感度持平, 均优于传统的培养方法, 表现为 62% 和 38%^[26]; 然而, 在处理 16 例肺外结核样本, 特别是涉及胸水的情况时, NGS 的表现并不如 Xpert 出色, 其敏感度仅为 31%, 这与传统培养法的水平相当, 均为 31%^[26]。另一项研究表明, 胸腔积液 mNGS 检出结核杆菌阳性率为 35.3%^[27]。可能与结核杆菌为胞内菌, 释放到细胞外的核

酸较少, 且结核性胸膜炎胸水量较大, 采用 NGS 难以检测到; 也可能与结核性胸膜炎的发病机制如迟发性变态反应有关。一项在 80 例结核性胸膜炎患者中的研究发现^[28], 通过 mNGS 诊断结核性胸膜炎的灵敏度为 68.8%、特异度为 80.0%, 阳性预测值 94.6%, 阴性预测值为 60.7%, 同时研究发现, 在诊断结核分枝杆菌利福平耐药性方面, mNGS 诊断灵敏度较 Xpert 稍低, 在临床工作中, 可考虑联合其他技术共同发挥各自优势, 快速、准确的诊断结核性胸膜炎同时提高耐药性的评估。

3 总结与展望

结核性胸膜炎是最常见的肺外结核之一, 也是胸腔积液最常见的原因之一, 临床工作中对胸腔积液的鉴别较为棘手, 且抗结核治疗时间长, 药物不良反应多, 医疗环境透明化等导致诊断性抗结核治疗这样的方案在临床上少之又少。尽管结核性胸膜炎中结核分枝杆菌的存在往往浓度低且不易检测, 现有的诊断手段, 如培养、显微镜检查、细胞数量测定、ADA 水平检测、 γ 干扰素释放试验等, 在确定结核性胸膜炎时显示出一定的局限性^[29]。X-pert-MTB/RIF 检测在精确度上表现出色, 但其敏感性并不理想。侵入性检查虽效果显著, 但由于各种原因并未广泛实施。因此, 临床实践中亟需寻找更优的生物标志物来提升结核性胸膜炎的诊断效能。通过学习发现, IL-27 是诊断结核胸膜炎一个较理想的指标, 在以后的临床工作中应开展并进一步验证, 包括 cut-off 值的确立; 还有研究认为, 在胸腔积液中检测结核分枝杆菌游离核酸 (cf-TB) 可以提高结核性胸膜炎的诊断性, 有研究通过 ROC 曲线分析发现胸水 CF-TB 诊断结核性胸膜炎的最佳 Ct 值为 38.489, 其灵敏度、特异度分别为 91.5% 和 97.1%^[29], 与传统的结核性胸膜炎检测方法相比, 其灵敏度更高, 且特异度优于结核免疫学检查法, 在今后的工作中需进一步通过验证, 为进一步提高结核性胸膜炎患者的诊治水平。

参考文献:

[1] Gill MK, Kukreja S, Chhabra N. Evaluation of nested polymerase chain reaction for rapid diagnosis of clinically suspected tuberculous pleurisy[J]. J Clin Diagn Res, 2013, 7(11):2456-2458.

[2] 陈效友. 结核性胸膜炎的诊断现状和展望 [J]. 中国防痨杂志, 2017, 39(11):1153-1156.

- [3]Gui X,Xiao H.Diagnosis of tuberculosis pleurisy with adenosine deaminase(ADA):a systematic review and meta-analysis[J].Int J Clin Exp Med,2014,7(10):3126-3135.
- [4]Palma R,Bielsa S,Esquerda A,et al.Diagnostic accuracy of pleural fluid adenosine deaminase for diagnosing tuberculosis. Meta-analysis of Spanish studies[J].Arch Bronconeumol 2019 Jan,55(1):23-30.
- [5]Lee SJ, Kim HS, Lee SH, et al. Factors influencing pleural adenosine deaminase level in patients with tuberculous pleurisy[J].Am J Med Sci,2014,348(5):362-365.
- [6]Mollo B,Jouveshomme S,Philippart F,et al.Biological markers in the diagnosis of tuberculous pleural effusion[J].Ann Biol Clin(paris),2017,75(1):19-27.
- [7]姜建平,顾宇彤,李菁等.腺苷脱氢酶在胸腔积液鉴别诊断中的作用[J].临床肺科杂志,2006,11(1):14-15.
- [8]何彦侠,薛兵.误诊为结核性胸水的脓胸 1 例并文献回顾[J].中国医药指南,2015,(8):221-222.
- [9]黄德东,刘庭贵,张云等. γ -干扰素释放试验在活动性肺结核诊断中的价值[J].中华肺部疾病杂志,2020,13(3):329-333.
- [10]沈圆兵,王会芳,徐亮等.全血 γ -干扰素释放试验对结核病的诊断价值[J].国际呼吸杂志,2016,36(20):1535-1538.
- [11]Aggarwal AN,Agarwal R,Gupta D,et al.Interferon Gamma Release Assays for Diagnosis of Pleural Tuberculosis:a Systematic Review and Meta-Analysis[J].J Clin Microbiol 2015,52:2451-2459.
- [12]王俊,戴亚新,刘君等.胸水中干扰素特异性效应 T 细胞检测对结核性胸膜炎诊断的价值评估[J].Chin J Lab Diagn,2018,22:0430.
- [13]Pflanz S,Timans JC,Cheung J,et al.IL-27,a heterodimeric cytokine composed of EB13 and p28 protein,induces proliferation of naive CD4+T cells[J].Intensive Care Med,2008,34:683-691.
- [14]Weibing Yang,Qiuli Liang,et al.Cell origins and diagnostic accuracy of interleukin 27 in pleural effusions[J].PloS One,2012,7(7):e40450.
- [15]Xia H,Ye ZJ,Zhou Q,et al.IL-27 and IL-27-producing CD4+T cells in human tuberculous pleural effusion[J].Tuberculosis(Edinb),2014,94(6):579-588.
- [16]Skouras VS, Magkouta SF, Psallidas I, et al. Interleukin-27 improves the ability of adenosine deaminase to rule out tuberculous pleural effusion regardless of pleural tuberculosis Prevalence[J].Infect Dis(Lond),2015,47(7):477-483.
- [17]Wang W,Zhou Q,Zhai K,et al.Diagnostic accuracy of interleukin 27 for tuberculous pleural effusion:Two prospective studies and one meta-analysis[J].Thorax,2018,73(3):240-247.
- [18]孙美玲,闫迪,姜淑卷.白细胞介素-27对结核性胸腔积液的诊断价值[J].Natl Med J China,September 16,2014,Vol.94,No.34.
- [19]刘薇,鲍洁,张新等.胸腔积液中 IL-27 及 GeneXpertMTB/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.
- [20]席素雅,乔庆哲,刘薇等.白介素-27 联合腺苷脱氢酶在结核性胸膜炎中的诊断价值[J].中国医刊,2022,57(4):382-385.
- [21]冯月娟,童岳阳,陈刚等.内科胸腔镜检查对不明原因胸腔积液的诊断价值[J].浙江临床医学,2017,19(3):436-438.
- [22]包义波,赵兴婵.CA125 和腺苷脱氢酶测定在结核性胸膜炎诊断中的应用价值[J].中华医院感染学杂志,2020,30(15):2287-2291.
- [23]Rufai SB,Singh A,Kumar P,et al.Performance of Xpert MTB/RIF assay in diagnosis of pleural tuberculosis by use of pleural fluid samples[J].J Clin Microbiol,2015,53(11):3636-3638.
- [24]Porcel JM,Palma R,Valdés L,et al.Xpert®MTB/RIF in pleural fluid for the diagnosis of tuberculosis[J].Int J Tuberc Lung Dis,2013,17(9):1217-1219.
- [25]Sehgal IS,Dhooira S,Aggarwal AN,et al.Diagnostic Performance of Xpert MTB/RIF in Tuberculous Pleural Effusion:Systematic Review and Meta-analysis.J Clin Microbiol 2016;54:1133-1136.
- [26]Zhou X,Wu H,Ruan Q,et al.Clinical evaluation of diagnosis efficacy of active Mycobacterium tuberculosis complex infection via metagenomic next-generation sequencing of direct clinical samples[J].Front Cell Infect Microbiol,2019,9:351.
- [27]张梦月,杨炯等.宏基因组二代测序在结核性胸膜

炎中的诊断价值 [J]. 临床内科杂志, 2023, 40(4): 275-276.

[28] 李倩, 邓彬彬, 高朋健等. mNGS 在结核性胸膜炎诊断和耐药性评估中的应用价值 [J]. 湖南师范大学学报 (医学版), 2021, 18(5): 87-92.

[29] 程亮, 华少鹏, 姜艳平等. 游离 DNA 检测在结核性

胸膜炎中的诊断价值 [J]. 中国热带医学, 2024, 24(2): 162-165.

作者简介:

仲晓晓 (1987—), 女, 傣族, 云南人, 硕士研究生, 德宏州人民医院, 副主任医师。研究方向为呼吸重症、间质性肺病、胸膜疾病。