

腺苷脱氨酶在结核性胸腔积液中的诊断价值

王明鹤(江苏省邳州市人民医院检验科 221300)

【摘要】 目的 探讨腺苷脱氨酶(ADA)活性测定在结核性胸腔积液诊断中的应用价值。方法 对 100 例胸腔积液患者胸腔积液中 ADA 活性进行检测,并对其中的 60 例结核性胸腔积液和 40 例非结核性胸腔积液进行 ADA 活性比较。结果 100 例患者胸腔积液中 ADA 活性增高共 62 例,其中结核组 58 例,非结核组 4 例,结核性胸腔积液组 ADA 活性为 (54.21 ± 15.24) U/L,明显高于恶性胸腔积液组 $[(18.76 \pm 9.35)$ U/L]及炎性胸腔积液组 $[(16.58 \pm 8.24)$ U/L],差异有统计学意义($P < 0.01$);ADA 诊断结核性胸腔积液的灵敏度为 96.7%(58/60)、特异度为 90%(36/40)。结论 胸腔积液 ADA 活性检测可以作为鉴别结核性与非结核性胸腔积液的指标。

【关键词】 腺苷脱氨酶; 结核; 胸腔积液

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2011.06.016 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2011)06-0679-02

Diagnostic value of adenosine deaminase for tuberculous pleural effusion WANG Ming-he (Department of Laboratory, Pizhou People's Hospital, Pizhou, Jiangsu 221300, China)

【Abstract】 Objective To explore the application value of adenosine deaminase (ADA) in diagnosing tuberculous pleural effusion. Methods The ADA activity was detected in 100 patients with pleural effusion and compared between 60 cases of tuberculous pleural effusion and 40 cases of non-tuberculous pleural effusion. Results Of 100 cases, 62 had ADA activity increase. Among them, there were 58 cases in the tuberculosis group and 4 cases in the nontuberculosis group. The ADA activity was (54.21 ± 15.24) U/L in the tuberculosis group, which was obviously higher than that of the cancerous pleural effusion group (18.76 ± 9.35) U/L and the inflammatory pleural effusion group (6.58 ± 8.24) U/L with statistical significance ($P < 0.001$). The sensitivity and specificity of ADA for diagnosing tuberculous hydrothorax were 96.7% (58/60) and 90% (36/40) respectively. Conclusion The ADA activity detection of hydrothorax may be as an indicator for distinguishing tuberculous and nontuberculous hydrothorax.

【Key words】 adenosine deaminase; tuberculosis; pleural effusion

结核性胸膜炎是临床常见病,是产生胸腔积液的重要原因,临床上对于每一例渗出性胸腔积液都应该考虑到结核性胸膜炎的可能性。结核性胸膜炎的诊断通常以胸膜活检发现肉芽肿或活检组织,胸腔积液培养找到结核杆菌为标准。然而,这些传统方法的敏感性很低,临床漏诊率较高,且胸膜活检有一定的创伤性^[1],因此结核性和非结核性胸腔积液的鉴别仍是目前临床上的难题。对于临床医师来说,寻找一些可信的生物学指标来快速、准确地诊断结核性胸膜炎是非常必要的。

随着腺苷脱氨酶(adenosine deaminase, ADA)检测在临床上的应用,多数学者认为胸腔积液 ADA 活性检测对结核性胸膜炎的诊断具有较高的临床意义。而随着全自动生化分析仪的广泛应用以及 ADA 活性检测试剂盒的商品化,ADA 活性检测辅助诊断结核性胸膜炎变得方便快捷。本文对 100 例胸腔积液患者的胸腔积液 ADA 活性进行检测,探讨 ADA 活性检测在结核性胸腔积液中的应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 病例为 2008 年 7 月至 2010 年 3 月的住院患者。结核性胸腔积液组 60 例,其中男 35 例,女 25 例,年龄 15~73 岁,平均 (35 ± 16) 岁,均为明确诊断患者。诊断符合 1998 年全国结核病诊断标准及分类法,经临床表现、影像学、病理组织学、微生物学、生物化学以及治疗效果等确定其胸腔积液性质。患者入院前均未使用抗结核药物、激素和其他免疫抑制剂。非结核性胸腔积液组 40 例,其中男 30 例,女 10 例,年龄 17~76 岁,平均 (50 ± 15) 岁,其中恶性胸腔积液 25 例,包括肺癌胸膜转移 19 例、乳腺癌胸膜转移 2 例、淋巴瘤 2 例、胃癌胸膜转移 1 例,恶性胸膜间皮瘤 1 例;以上肿瘤病例由组织病理学

或胸腔积液脱落细胞学证实;炎性胸腔积液 15 例,其中男 7 例,女 8 例,年龄 17~56 岁,均已排除结核性及癌性胸腔积液。健康对照组 30 例,男 18 例,女 12 例,年龄 16~64 岁,平均 (42 ± 11) 岁,对照组为门诊健康体检者。

1.2 主要试剂和仪器 ADA 测定试剂盒购自东瓯生物工程有限公司。全自动生化分析仪为日本 HITACHI 公司产品,型号:日立 7020。

1.3 测定方法

1.3.1 取样 所有患者于入院当日或次日抽胸腔积液,并留取第 1 次所抽胸腔积液 3~5 mL,以 1 500 r/min 速度离心 10 min,取上清液送检。健康对照组抽取空腹静脉血 5 mL 以 1 500 r/min 速度离心 10 min,取上清液,置 -20 °C 冰箱冻存待测。

1.3.2 ADA 活性测定 ADA 测定原理和试剂组成如下。腺苷在 ADA 作用下脱氨基形成黄苷,黄苷在嘌呤核苷磷酸化酶(PNP)作用下生成次黄嘌呤,次黄嘌呤在黄嘌呤氧化酶(XOD)作用下转化为尿酸和过氧化氢(H_2O_2), H_2O_2 与 EHSPT 和 4-氨基安替比林(4-AA)在过氧化物酶(POD)作用下生成醌色物,560 nm 处测定其吸光度,吸光度变化率与 ADA 活性成正比。ADA 试剂盒由试剂 1(R1)液体、试剂 2(R2)液体和质控血清组成。R1 液体的主要组分分别含有 Tris-HCl(pH 8.0, 50 mmol/L), 4-AA(2 mmol/L), PNP(0.1 U/mL), XOD(0.2 U/mL), POD(0.6 U/mL)。R2 液体主要组分包括 Tris-HCl(pH 8.0, 50 mmol/L), 腺嘌呤核苷(10 mmol/L), EHSPT(2 mmol/L)。质控血清主要组分为腺苷脱氨酶(基质为牛血清),每批定值见瓶签。ADA 的检测采用速率法,具体操作步骤按表 1

所示方法进行。

表 1 操作步骤

| 加入物 | 空白管 | 校准管 | 测定管 |
|-----------------------|-----|-----|-----|
| 试剂 I (μL) | 180 | 180 | 180 |
| 蒸馏水 (μL) | 5 | — | — |
| 标准液 (μL) | — | 5 | — |
| 样本 (μL) | — | — | 5 |
| 混匀,置 37 °C 孵育 1.5 min | | | |
| 试剂 II (μL) | 90 | 90 | 90 |

注:混匀,置 37 °C 延滞 5 min 后在 560 nm 处连续监测各管吸光度变化,计算平均每分钟吸光度变化率 ΔA/min。1 个 ADA 活性单位 (U/L) 定义为在本测试特定条件下每分钟将 1 μmol 腺苷脱氨基成为黄苷。计算公式: ADA (U/L) = (ΔAT/min - ΔAB/min) / (ΔAS/min - ΔAB/min) × 标准酶活力。以 ADA > 45 U/L 为诊断结核性胸腔积液阳性界值, — 表示无数据。

1.4 统计学方法 实验结果采用统计学软件 SPSS13.0 进行处理,检验水准设为 0.05。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间指标比较采用 *t* 检验,多组间比较采用方差分析。

2 结 果

2.1 结核组、恶性胸腔积液组、炎性胸腔积液组胸腔积液 ADA 检测情况 见表 2。分析表 2 可观察到,结核组胸腔积液 ADA 活性明显高于恶性胸腔积液组及炎性胸腔积液组 ($P < 0.01$),恶性胸腔积液组与炎性胸腔积液组 ADA 活性差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 2 各组胸腔积液标本中 ADA 检测结果 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | <i>n</i> | ADA (U/L) |
|----------|----------|------------------|
| 结核性胸腔积液组 | 60 | 54.21 ± 15.24 ▲★ |
| 恶性胸腔积液组 | 25 | 18.76 ± 9.35 |
| 炎性胸腔积液组 | 15 | 16.58 ± 8.24 |

注:与恶性胸腔积液组比较,▲ $P < 0.01$;与炎性胸腔积液组比较,★ $P < 0.01$ 。

2.2 结核组、恶性胸腔积液组、炎性胸腔积液组及健康对照组血清中 ADA 检测情况 见表 3。分析表 3 可观察到,结核组与恶性胸腔积液组、炎性胸腔积液组及健康对照组相比,血清中 ADA 活性差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。但结核组胸腔积液 ADA 活性明显高于同组血清浓度 ($P < 0.01$)。在恶性胸腔积液组及炎性胸腔积液组,胸腔积液 ADA 与血清中 ADA 活性之比小于 1。

表 3 各组血清中 ADA 检测结果 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | <i>n</i> | ADA (U/L) |
|----------|----------|----------------|
| 结核性胸腔积液组 | 60 | 23.54 ± 8.21 ▲ |
| 恶性胸腔积液组 | 25 | 21.26 ± 6.12 |
| 炎性胸腔积液组 | 15 | 20.72 ± 7.34 |
| 健康对照组 | 30 | 19.64 ± 6.36 |

注:与恶性胸腔积液组、炎性胸腔积液组、健康对照组比较,▲ $P > 0.05$ 。

2.3 结核组、恶性胸腔积液组、炎性胸腔积液组胸腔积液 ADA 阳性率 见表 4。分析表 4 可观察到,结核组 ADA 阳性率明显高于恶性胸腔积液组及炎性胸腔积液组 ($P < 0.01$),恶性胸腔积液组与炎性胸腔积液 ADA 活性无统计学差异 ($P > 0.05$)。以 ADA > 45 U/L 为诊断结核性胸腔积液阳性界值诊断结核性胸腔积液的灵敏度为 96.7% (58/60)、特异度为

90% (36/40)。

表 4 各组胸腔积液中 ADA 阳性率

| 组别 | <i>n</i> | ADA > 45 U/L | |
|----------|----------|--------------|---------|
| | | <i>n</i> | 阳性率 (%) |
| 结核性胸腔积液组 | 60 | 58 | 96.7 ▲★ |
| 恶性胸腔积液组 | 25 | 3 | 12.0 |
| 炎性胸腔积液组 | 15 | 1 | 6.7 |

注:与恶性胸腔积液组比较,▲ $P < 0.01$;与炎性胸腔积液组比较,★ $P < 0.01$ 。

3 讨 论

ADA 是嘌呤核苷酸分解代谢过程中的可特异性催化水解核苷生成肌苷和氨的一种重要酶类,广泛分布于人体各组织中,以胸腺、脾和其他淋巴组织中含量最高,肝、肺、肾和骨骼肌等处含量较低。血液中 ADA 主要存在于红细胞、粒细胞和淋巴细胞,其活性约为血清的 40~70 倍,该酶活性在 T 淋巴细胞比 B 淋巴细胞更高,其活性与免疫功能密切相关^[2]。结核性胸膜炎发病机制是结核菌感染引起机体迟发超敏反应性增加,在此基础上结核菌结核蛋白进入胸膜腔引起胸膜炎性反应,从而导致淋巴细胞分化增殖并引起 ADA 升高,故测定 ADA 活性对结核病的诊断有重要意义。ADA 有数种同工酶,其中最重要的为 ADA1 和 ADA2,它们由不同的基因所编码。ADA1 同工酶存在于所有细胞,淋巴细胞和单核细胞中浓度最高,ADA2 同工酶只存在于单核细胞。结核性胸腔积液中 ADA2 是主要的同工酶,占 ADA 总活性的 88%,而 ADA1 在脓胸中升高,占 ADA 总活性的 70%^[3]。Valdes 等^[4]认为结核性胸腔积液活性增高,主要是由 ADA2 活性增高所致,而 ADA2 来源于单核细胞/巨噬细胞,提示 ADA2 是更有效的结核性胸腔积液的标志物。然而在临床实践中,总 ADA 和 ADA2 的应用区别并不明显,两者敏感度比较无显著性差异。而 ADA2 的检测费用是 ADA 的 10 倍,只用于研究目的,因此 ADA 的检测具有费用低、结果快的优势,更适用于临床应用。

1978 年 Piras 等^[5]开始报道胸腔积液 ADA 活性可作为胸腔积液鉴别诊断及结核性胸腔积液诊断的依据之一,此后,胸腔积液 ADA 活性检测对结核性胸膜炎的诊断及鉴别诊断相继有不同的报道。朱光平^[6]报道将胸腔积液 ADA 活性为 45 U/L,胸腔积液/血清大于 1 作为判断结核性与非结核性胸腔积液的标准。文献报道 ADA 升高在诊断结核性胸腔积液的敏感性约为 86.7%~99.0%,特异性为 80.12%~98.2%^[7-8]。本文结果显示,结核性胸腔积液中 ADA 含量 (54.21 ± 15.24) U/L,显著高于恶性胸腔积液组 (18.76 ± 9.35) U/L 和炎性胸腔积液 (16.58 ± 8.24) U/L ($P < 0.01$),本研究以 ADA 45 U/L 为诊断结核性胸腔积液的临界值,其敏感度、特异度分别为 96.7% 和 90%,结果与文献报道相似。进一步证实了胸腔积液 ADA 活性是鉴别结核性与非结核性胸腔积液的良好指标。本研究显示结核组和非结核组血清 ADA 相比差异无统计学意义 ($P > 0.05$),故认为血清 ADA 对结核性胸膜炎的鉴别诊断意义不大。但胸腔积液 ADA/血清 ADA 值在结核性胸腔积液中显著升高,有重要诊断意义。

在结核性胸膜炎组有 2 例为阴性病例,可能与患者年老体弱、免疫力低下、淋巴细胞数量减少或活性降低有关,有待进一步探讨。有文献报道结核性胸膜炎的 4 种病理类型 (增殖型、渗出型、干酪样坏死型及慢性型) 也可以影响 ADA 活性。结核性胸膜炎胸腔积液 ADA 活性在干酪样坏 (下转第 682 页)

续表 1 HIFU 治疗后疼痛强度历时分析

| 时间 | 疼痛强度 | P |
|------|-----------|---------|
| 24 h | 2.25±1.72 | 0.711 9 |
| 2 d | 2.55±1.88 | 0.117 7 |
| 3 d | 1.91±1.60 | 0.372 3 |
| 4 d | 1.56±1.57 | 0.269 0 |
| 5 d | 1.08±1.34 | 0.623 2 |
| 6 d | 0.83±1.31 | 0.613 2 |
| 7 d | 0.71±1.26 | 0.676 0 |

表 2 患者疼痛程度 VAS 评分

| VAS 评分 | 治疗前 | 治疗后 | t | P |
|----------|------------|-----------|------|-------|
| 最痛 VAS | 5.62±1.46 | 5.07±1.27 | 2.01 | >0.05 |
| 平均疼痛 VAS | 5.81±1.36 | 4.37±1.43 | 2.59 | <0.05 |
| 就诊时 VAS | 4.276±1.90 | 3.50±1.29 | 2.67 | <0.05 |

2.2 不良反应 全部病例没有黄疸、恶心、呕吐等不良反应发生。

3 讨 论

胰腺癌发病率在世界范围内呈逐年上升趋势,具有发现晚,病程短、转移早、预后极差等特点,手术切除率低,对放、化疗不敏感,局部进展期和伴转移的胰腺癌患者中位生存时间分别为 6~10 个月和 3~6 个月^[3]。剧烈腹痛是晚期胰腺癌患者的主要临床症状。目前提高胰腺癌的总生存率和改善生活质量是综合治疗的目标,其中疼痛治疗是关键,而疼痛治疗却是胰腺癌治疗中的一大难题。疼痛是对刺激或伤害后的不愉

快的感觉和情绪上的体验,疼痛的信息调节由下丘脑、桥脑和躯体感觉皮层完成。其作用机制是多方面的,而阿片类镇痛药物难以覆盖不同的作用机制^[4]。由于药效、安全性和耐药性等因素的限制,镇痛药物剂量不能无限加大。因此采用 HIFU 治疗镇痛,为胰腺癌疼痛的治疗找出新途径^[5]。HIFU 治疗机制利用超声波组织穿透和可聚焦性等物理性能,在体内肿瘤病灶处产生高热效应,使焦点区的肿瘤组织瞬间凝固性坏死,从而阻止疼痛性递质的合成与释放。本文研究结果表明,HIFU 治疗能有效缓解胰腺癌疼痛症状,优良率达 91.89%,总有效率高达 100%。

综上所述,HIFU 治疗晚期胰腺癌能取得较好的疗效,延缓肿瘤进展,有效缓解疼痛,提高生活质量,为胰腺癌的止痛策略提供了新方向。

参考文献

- [1] 赵玉沛,中国胰腺癌治疗 20 年的成绩和需要研究的问题[J]. 外科理论与实践,2007,12(3):193-195.
- [2] Ni XG, Bai XF, Mao YL, et al. The clinical value of serum CEA, CA19-9, and CA242 in the diagnosis and prognosis of pancreatic cancer[J]. Eur J Surg Oncol, 2005, 31(2): 164-171.
- [3] Haller DG. New Perspectives in the management of pancreas cancer [J]. Semin Oncol, 2003, 30(Suppl1): 3-12.
- [4] Li JM. Pain management in the hospitalized patient[J]. Med Clin North Am, 2008, 92(2): 771-795.

(收稿日期:2011-01-20)

(上接第 680 页)

死型最高,慢性型最低,增殖型及渗出型居两者之间。2 例胸腔积液 ADA 阴性的结核性胸膜炎患者病史较长(>4 个月),胸膜已经粘连增厚,B 超及 CT 检查均提示包裹性积液,胸腔积液 ADA 不升高也可能与此有关。在恶性胸腔积液中有 1 例间皮瘤患者、1 例鳞腺癌及 1 例淋巴瘤患者胸腔积液 ADA >45 U/L,文献报道胸腔积液中 ADA 明显增高还可见于类风湿胸膜炎及淋巴瘤等极少数肿瘤^[9]。在炎性胸腔积液组有 1 例脓性患者胸腔积液 ADA >45 U/L,可能是由于脓胸时白细胞增多,白细胞破坏 ADA 释放到胸腔积液导致 ADA 升高。此外,当胸腔积液中有溶血时,由于红细胞破裂释放出大量 ADA,也可使测定结果明显增高。因此,在临床实践中应用 ADA 作胸腔积液性质鉴别时,应密切结合临床资料及其他检查结果进行分析,以排除可能出现的假阳性或假阴性。

结核性胸膜炎胸腔积液中查到结核杆菌的阳性率较低,单纯根据患者临床症状、体征及胸腔积液常规检测难以作出诊断,胸膜活检有创伤性、费用昂贵,而胸腔积液 ADA 检测在结核性胸腔积液中的敏感性及其特异性均较高,且 ADA 检测方法简单易行,值得在临床推广应用。

参考文献

- [1] 朱元珏,陈文彬. 呼吸病学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2003:1283.
- [2] 叶飞,张辉,张晶,等. 腺苷脱氨酶在结核性胸膜炎鉴别诊

断中的意义[J]. 成都医药杂志,2004,30(2):77-78.

- [3] 李方知,黄广雄. 腺苷脱氨酶同工酶在结核性胸积液和肿瘤性胸积液的诊断价值研究[J]. 检验医学与临床,2009, 20(6):1719-1720.
- [4] Valdes L, San Jose E, Alvarez D, et al. Adenosine deaminase(ADA) isoenzyme analysis in pleural effusions; diagnostic role, and relevance to the origin of increased ADA in tuberculous pleurisy[J]. Eur Respir J, 1996, 9: 747-751.
- [5] Piras MA, Gakis C, Budroni M. Adenosine deaminase activity in pleural effusion an aid to differential diagnosis [J]. BMJ, 1978, 2(12): 17512-17522.
- [6] 朱光平. 腺苷脱氨酶对结核性胸膜炎的诊断价值[J]. 浙江临床医学,2002,4(3):214.
- [7] 张青,肖和平. ADA 检测在淋巴细胞性胸腔积液中的应用价值[J]. 中国防癌杂志,2002,24(4):16-19.
- [8] 李绍修. 实用胸腔积液诊断学[M]. 北京:人民卫生出版社,2004:8.
- [9] Inma O, Rosa MS, Jose AC. Adenosine deaminase in pleural fluid test for diagnosis of tuberculosis pleural effusion [J]. Chest, 1984, 84(1): 51-63.

(收稿日期:2010-10-10)