

ROC 曲线评价腺苷脱氨酶在结核性、恶性胸腔积液的鉴别诊断价值

余建洪¹, 黄升炜² (四川省自贡市第一人民医院: 1. 检验科; 2. 核医学科 643000)

【摘要】目的 探讨腺苷脱氨酶(ADA)测定在结核性胸腔积液及恶性胸腔积液患者的鉴别诊断价值。方法应用受试者工作曲线(ROC)对 176 例结核性胸腔积液患者及 162 例恶性胸腔积液患者的胸腔积液 ADA、血清 ADA、胸腔积液 ADA/血清 ADA 检测结果进行分析评价。**结果** (1)血清 ADA 在两组资料间差异无统计学意义($P>0.05$),胸腔积液 ADA、胸腔积液 ADA/血清 ADA 在两组资料间比较差异均有统计学意义($P<0.05$),二者的敏感性分别为 92.9%、71.9%,特异性分别为 94.7%、100%,准确度分别为 93.4%、78.6%。(2)胸腔积液 ADA、胸腔积液 ADA/血清 ADA 在 ROC 曲线下面积分别为 0.942、0.909。胸腔积液 ADA、胸腔积液 ADA/血清 ADA 对结核性胸腔积液的临床诊断临界点分别为 16.4 U/L、2.57。**结论** 胸腔积液 ADA 在结核性和恶性胸腔积液的鉴别中具有重要的临床价值,可作为结核性胸腔积液的生物标志物。

【关键词】 腺苷脱氨酶; 结核性胸膜炎; 恶性胸腔积液; ROC 曲线

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2012.20.011 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2012)20-2550-02

ROC curve evaluation on value of adenosine deaminase in differential diagnosis of tuberculous pleural effusion and malignant pleural effusion YU Jian-hong¹, HUANG Sheng-wei² (1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Nuclear Medicine, Zigong First People's Hospital, Zigong, Sichuan 643000, China)

【Abstract】Objective To study the value of adenosine deaminase(ADA) in differential diagnosis of tuberculous pleural effusion(TPE) and malignant pleural effusion(MPE). **Methods** The receiver operating curve(ROC) was adopted to analyze and evaluate the detection results of ADA in pleural effusion, ADA in serum, and their ratio in 176 cases of TPE and 162 cases of MPE. **Results** (1)Serum ADA had no statistical difference between them($P>0.05$), but ADA in pleural effusion and the ratio of ADA in pleural effusion and ADA in serum were significantly different between them($P<0.05$). Their sensitivity was 92.9% and 71.9% respectively, the specificity was 94.7% and 100% respectively, the accuracy was 93.4% and 78.6% respectively. (2) The area under ROC curve of ADA in pleural effusion and the ratio of ADA in pleural effusion and ADA in serum was 0.942 and 0.909 respectively. The clinical diagnostic critical point of ADA in serum and the ratio of ADA in pleural effusion and ADA in serum for TPE were 16.4 U/L and 2.57. **Conclusion** ADA in pleural effusion plays an important role in the differential diagnosis between TPE and MPE, it is a useful biomarker for differentiating TPE from MPE.

【Key words】 ROC curve; ADA; tuberculous pleural effusion; malignant pleural effusion

胸腔积液是临床上常见的临床表现之一,许多疾病都可导致胸腔积液的产生。胸腔积液依据其生化及常规结果分为漏出液及渗出液,其中渗出液产生的主要原因为结核及肿瘤,目前其确诊仍是脱落细胞学检查,但其敏感性较低。少量胸腔积液的鉴别仍是临床比较棘手的问题,而由于结核性胸腔积液(TPE)及恶性胸腔积液(MPE)的治疗方案及预后截然不同,因此准确、及时地鉴别胸腔积液的性质对治疗及预后判断具有重要的指导价值。而 ADA 活性检测较广泛地应用于各种胸腔积液疾病的临床诊断,较多文献提示胸腔积液 ADA 在结核性胸腔积液较其他类型的胸腔积液明显增高^[1-3],其鉴别诊断临界点目前报道不一^[4-7]。为此本文回顾性分析了 176 例结核性胸腔积液与 162 例恶性胸腔积液患者的血清 ADA、胸腔积液 ADA 含量,并采用受试者工作曲线(ROC)对此进行评价,旨在减少结核性胸腔积液的误诊率。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本文选择 2008 年 1 月至 2011 年 12 月四川省自贡市第一人民医院呼吸内科病房收治的胸腔积液患者 338 例。其中恶性胸腔积液患者 162 例,男 87 例,女 75 例,年龄(63.06±2.20)岁。恶性胸腔积液诊断标准^[8](符合下列任

一标准):(1)胸腔积液中找到肿瘤细胞;(2)肺或其他部位活组织检查病理证实为恶性肿瘤同时伴胸腔积液。结核性胸腔积液患者 176 例,男 92 例,女 84 例,年龄(42.88±2.37)岁。结核性胸腔积液诊断标准^[9](符合下列任一标准),(1)临床诊断:a. 结核菌素皮肤试验阳性,b. 胸腔积液中淋巴细胞百分率超过 50%,c. 抗结核治疗有效;(2)组织或者胸腔积液中结核分枝杆菌培养阳性,胸膜活检有干酪性肉芽肿(排除其他疾病造成干酪性肉芽肿的可能)。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 上述胸腔积液患者抗结核及放疗前空腹采集静脉血 3 mL 及经胸腔穿刺术抽取胸腔积液 10 mL,立即送入实验室分别经 3 000 r/min、2 000 r/min 各离心 5 min,吸取血清及上清液 2 h 内测定完毕。

1.2.2 ADA ADA 采用四川迈克科技有限责任公司试剂,测定仪为日立 7600 全自动生化分析仪,测定方法为速率法。

1.3 统计学处理 TPE 组和 MPE 组的血清 ADA、胸腔积液 ADA 含量及胸腔积液 ADA/血清 ADA 比较:成组设计的两样本均数比较采用 *t* 检验方法(采用 SPSS18.0 统计软件)。ROC 曲线分析:采用 SPSS18.0 统计软件。

2 结 果

2.1 结核性胸腔积液组和恶性胸腔积液组的血清 ADA、胸腔积液 ADA、胸腔积液 ADA/血清 ADA 见表 1。采用成组设计的两样本均数比较 *t* 检验方法进行统计, *t* 检验结果显示血清 ADA 检测指标在两组资料间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 而胸腔积液 ADA、血清、胸腔积液 ADA/血清 ADA 检测指标在两组资料间比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表 1 两组血清 ADA、胸腔积液 ADA 含量及胸腔积液 ADA/血清 ADA 比较 ($\bar{x} \pm s$)

指标	<i>n</i>	血清 ADA(U/L)	胸腔积液 ADA(U/L)	胸腔积液 ADA/血清 ADA
结核性胸腔积液组	176	13.58±7.04	44.94±20.77	3.80±2.07
恶性胸腔积液组	162	9.29±3.45	11.03±6.10	1.33±0.64
<i>P</i>		0.072	<0.01	0.001

2.2 胸腔积液 ADA、胸腔积液 ADA/血清 ADA 对鉴别结核性与恶性胸腔积液的 ROC 曲线见图 1、2。通过 ROC 分析不同诊断界值时胸腔积液 ADA、胸腔积液 ADA/血清 ADA 鉴别结核性与恶性胸腔积液的敏感性和特异性 ROC 曲线 ROC 曲线下面积分别为 0.942、0.909, 其 ROC 曲线下面积的 95% 可信区间为 (0.870~1.000)、(0.820~0.999), *P* 均小于 0.01。Youden's 指数最大的截断点分别为 16.40 U/L、2.57。

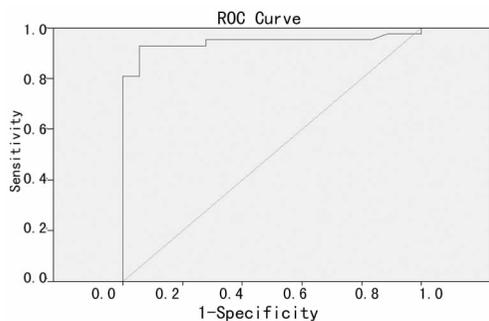


图 1 胸腔积液 ADA 检测的 ROC 曲线

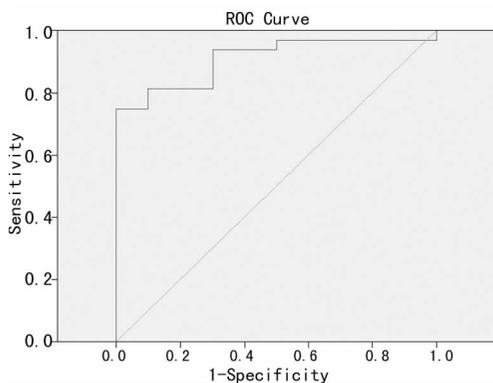


图 2 胸腔积液 ADA/血清 ADA 检测的 ROC 曲线

表 2 胸腔积液 ADA、胸腔积液 ADA/血清 ADA 诊断 TPE 的价值比较 (%)

项目	敏感性	特异性	准确度
胸腔积液 ADA	92.9	94.7	93.4
胸腔积液 ADA/血清 ADA	71.9	100.0	78.6

2.3 胸腔积液 ADA 及胸腔积液 ADA/血清 ADA 对结核性

胸腔积液的诊断敏感度、特异性、准确度见表 2。

3 讨 论

ADA 是核酸代谢中的重要酶类, 即为嘌呤代谢的分解酶, 能催化腺嘌呤核苷降解为次黄嘌呤核苷, 后经核苷磷酸化酶催化成次黄嘌呤, 最终氧化成代谢终产物尿酸。ADA 广泛分布于人体和动物体内, 各种组织和细胞均有分布, 以活化的 T 淋巴细胞含量最为丰富^[1,10], 其含量与 T 细胞的数量及分化程度密切相关^[7]。结核性胸膜炎发病机制是结核分枝杆菌结核蛋白进入胸膜腔引起胸膜炎性反应, 从而刺激淋巴细胞分化、增殖而引起 ADA 升高^[11]。而癌性胸腔积液时, T 淋巴细胞增殖抑制, ADA 活性不增高。测定胸腔积液 ADA 可鉴别结核性胸腔积液和恶性胸腔积液。从表 1 中可见血清 ADA 含量在 TPE 组与 MPE 组之间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。血清 ADA 主要来源于肝脏^[12], 结核及肿瘤引起的肝损伤血清 ADA 均升高, 而与单纯性结核或单纯性肿瘤无相关性。TPE 组胸腔积液 ADA 含量及胸腔积液与血清 ADA 比值明显高于 MPE 组, 差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$)。本文通过对胸腔积液 ADA 及胸腔积液与血清 ADA 比值进行 ROC 分析及诊断敏感性、诊断特异性、诊断准确性分析, 其 ROC 曲线下面积分别为 0.942 及 0.909, 根据统计学文献可知, 胸腔积液 ADA 及胸腔积液与血清 ADA 比值对鉴别结核性胸膜炎具有重要的临床意义^[13]。胸腔积液最佳诊断临界值为 16.40 U/L, 略低于目前国内外文献报道的 18.64~45 U/L^[4,14-16], 其诊断敏感性、特异性、准确性分别为 92.9%、94.7%、93.4%。与当胸腔积液与血清 ADA 比值大于 2.57 时, 结核性胸腔积液的诊断特异性达到 100%。本文研究表明, 胸腔积液 ADA 及其与血清 ADA 比值对鉴别结核性与恶性胸腔积液具有重要的临床意义, 胸腔积液 ADA 可作为结核性胸腔积液的生物标志物。

参考文献

- [1] 李相. ADA 检测在胸腔积液中的应用价值[J]. 河南科技大学学报:医学版, 2009, 27(4): 291-292.
- [2] 张慎峰. 胸水 ADA 及 CEA 检测对结核性、恶性胸腔积液的诊断价值[J]. 黑龙江医学, 2010, 34(5): 380-382.
- [3] 李方知, 谭毅刚. 腺苷托氨酸和癌胚抗原鉴别诊断结核性和恶性胸腔积液的临床价值[J]. 重庆医学, 2010, 39(4): 463-464.
- [4] 陈虹, 谭耀驹, 唐林国. 结核抗体、腺苷脱氨酶与癌胚抗原检测对鉴别结核性和癌性胸腔积液的意义[J]. 广东医学, 2009, 30(2): 264-266.
- [5] Demire E, Miller AC, Kunter E, et al. Predictive models for tuberculous pleura effusions in a high tuberculosis prevalence region[J]. Lung, 2012, 190(2): 239-248.
- [6] Ogata Y, Aoe K, Hiraki A, et al. Is adenosine deaminase in pleural fluid a useful marker for differentiating tuberculosis from lung cancer or mesothelioma in Japan, a country with intermediate incidence of tuberculosis? [J]. Acta Med Okayama, 2011, 65(4): 259-263.
- [7] Kumar B, Bharat GV, Bandyopadhyay D, et al. Sensitivity, specificity, negative and positive predictive values of adenosine deaminase in patients of tubercular and non-tubercular serosal effusion in India[J]. J Clin Med Res, 2010, 2(3): 121-126.

(下转第 2553 页)

阳性率 = 1 - 特异性 = 10.17%。

2.3 为了更好地观察 TP-ELISA 检测结果,以 S/CO 值作为指标,分为 S/CO < 1, 1 ≤ S/CO < 3, 3 ≤ S/CO < 6 以及 S/CO ≥ 6 四个等级,观察两种方法的检测结果,以更好分析 TP-ELISA 出现假阳性的情况,结果见表 2。从表中可以看出,只有在 1 ≤ S/CO < 3 的区间内,TP-ELISA 法才会出现假阳性结果。

表 2 不同 S/CO 值时两种方法的检测结果

组别	TP-ELISA		TPPA	
	阳性	阴性	阳性	阴性
S/CO < 1	0	106	0	106
1 ≤ S/CO < 3	19	0	7	12
3 ≤ S/CO < 6	15	0	15	0
S/CO ≥ 6	46	0	46	0

3 讨论

TP-ELISA 是将基因重组表达的梅毒螺旋体抗原联合包被在微孔板上,用双抗原夹心法测定梅毒特异性抗体。TP-ELISA 检测具有 ELISA 的多种优点,并且适用于样本的批量检测^[2],如果检测结果能和梅毒的确证试验如 TPPA、TPHA 相一致,那么对于检验人员的工作量是一个巨大的解放,也是降低检验成本的一个有效的方法。

在试验中,将收集的样本经两种方法检验,差异以 TPPA 作为参考方法,结果(表 1)经 χ^2 检验,差异有统计学意义,但仔细对该样本资料分析发现两个检测方法的一致率较高,差异无临床意义,说明 TP-ELISA 法可以替代 TPPA 用于梅毒复查。经计算,ELISA 方法的灵敏度为 100%,假阴性率是 0%,特异性为 89.83%,假阳性率是 10.17%。ELISA 方法的假阳性率比文献报道的高^[3-4]。TP-ELISA 方法的假阴性率为 0,这也提示 ELISA 方法能够有效地筛除掉梅毒阴性样本。梅毒属于传染性疾病,试验假阳性会造成误诊,给患者造成精神和身体上的痛苦,而假阴性往往造成漏检、漏诊,使患者不能得到及

时医治而延误病情或造成更广泛的传染。为了发现 TP-ELISA 出现假阳性的概率,作者将检测的标本以 S/CO(样品 A 值/临界值)进行分级,结果见表 2。从表 2 中可见,出现 ELISA 假阳性结果均在 1 ≤ S/CO < 3 的区间内,这提示尽管试剂说明书上标明 S/CO ≥ 1 为阳性,但在临床实际工作中当 1 ≤ S/CO < 3 时,可能存在一定的假阳性,因为 ELISA 法检测过程中会受到各种因素影响^[5]。这和唐跃华等^[6]报道相一致。此时应该通过 TPPA、TPHA 等确认试验给予确认以排除。

因此,作者认为,TP-ELISA 能有效应用于梅毒的临床筛查,在检测结果在 1 ≤ S/CO < 3 时应进行确认试验,以减少假阳性;在 S/CO ≥ 3 时,可基本确定为梅毒感染。

参考文献

- [1] Contreras MA, Andru JL, Lsasi C, et al. False positive treponemal test result in a patient with active systemic lupus erythematosus[J]. J Rheumatol, 2000, 27(8): 2059.
- [2] 宫济武,李淑萍,周航,等. 受血者输血前相关检测在医院感染控制中意义的探讨[J]. 中华医院感染学杂志, 2002, 12(9): 641-642.
- [3] 王露楠,邓巍,李金明. 梅毒螺旋体感染不同血清学诊断方法的临床评价[J]. 中华检验医学杂志, 2002, 25(6): 352-353.
- [4] 张国忠,薛国章,林丽容,等. 梅毒血清学试验的方法学比较及对国产第一代 ELISA 试剂的初步评价[J]. 中国输血杂志, 2001, 14(10): 19-20.
- [5] 张德志. 关于 ELISA 检测影响因素分析[J]. 中外医学研究, 2011, 8(4): 53.
- [6] 唐跃华,谢健敏,刘建辉. ELISA 法检测梅毒螺旋体的临床应用评价[J]. 中华传染病杂志, 2003, 21(4): 280-281.

(收稿日期:2012-03-21)

(上接第 2551 页)

- [8] 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]. 临床肺科杂志, 2003, 8(2): 103-104.
- [9] 秦忠琦. 结核性胸腔积液联合检测鉴别诊断的探讨[J]. 中国实验诊断学, 2011, 15(4): 700-702.
- [10] Sharma SK, Mohan A. Adenosine deaminase in the diagnosis of tuberculosis pleural effusion [J]. Indian J Chest Dis Allied Sci, 1996, 38(2): 69-71.
- [11] 严碧涯,端木洪谨. 结核病学[M]. 北京:北京出版社, 2003: 398-578.
- [12] 何菊芳,董梅,朱蕾,等. 肺结核患者血清中 ADA、TBA 以及 HS-CRP 等指标水平的调查分析[J]. 中国实验诊断学, 2008, 12(9): 1147-1149.
- [13] 宋花玲,贺佳,黄品贤,等. ROC 曲线下面积估计的参数法与非参数法的应用研究[J]. 第二军医大学学报, 2006,

27(7): 726-728.

- [14] Xue K, Xiong S, Xiong W. Clinical value of vascular endothelial growth factor combined with interferon-gamma in diagnosing malignant pleural effusion and tuberculous pleural effusion[J]. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci, 2007, 27(5): 495-497.
- [15] Porcel JM. Pearls and myths in pleural fluid analysis[J]. Respirology, 2011, 16(1): 44-52.
- [16] Porcel JM, Esquerda A, Bielsa S. Diagnostic performance of adenosine deaminase activity in pleural fluid: a single-center experience with over 2100 consecutive patients [J]. Eur J Intern Med, 2010, 21(5): 419-423.

(收稿日期:2012-03-19)