

肺泡灌洗液与血液 T 细胞斑点试验对肺结核的诊断价值比较

黄 健 刘乾中 张志大

【摘要】目的 对肺泡灌洗液、血液 T 细胞斑点试验诊断肺结核的临床价值进行对比研究。**方法** 将 2015 年 6 月—2016 年 9 月期间,我院接收的疑似肺结核病但还未接受相关药物治疗的 92 例患者纳入此次研究当中,全部给予肺泡灌洗液检查和血液 T 细胞斑点检查,对比两种检查方法的临床诊断价值。**结果** 经临床确诊,疑似患者中有 47 例被确诊为肺结核患者。45 例被确诊为非肺结核患者。肺泡灌洗液检查结果,肺结核诊断的敏感度为 85.11%,非肺结核诊断的特异性为 97.78%;血液 T 细胞斑点试验结果,肺结核诊断的敏感度为 19.15%,非肺结核诊断的特异性为 80.00%;肺泡灌洗液检查的敏感度和特异均显著高于血液 T 细胞斑点试验,差异有统计学意义($P < 0.05$)。肺泡灌洗液检查下的阳性预测值、阴性预测值和准确性分别为 85.11%、86.27% 和 91.30%,均显著高于血液 T 细胞斑点试验检查的 50.00%、48.65%、48.91%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 与血液 T 细胞斑点试验相比,采用肺泡灌洗液检查进行肺结核的诊断,敏感度和特异性均更高;诊断的阳性预测值、阴性预测值以及准确性也更高,在结核病的诊断中的应用价值较高,能够作为临床诊断和治疗的有效参考。

【关键词】 肺泡灌洗液;血液 T 细胞斑点试验;肺结核;诊断;临床价值

中图分类号: R521;R446 文献标识码: A doi:10.3969/j.issn.1671-332X.2017.09.044

Clinical Values of Pulmonary Alveolar Lavage Fluid vs. Blood T Cells Spot Test in the Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis

HUANG Jian*, LIU Qianzhong, ZHANG Zhida

【Abstract】 Objective To compare of the clinical value of pulmonary alveolar lavage fluid examination vs. blood T cell spot test in the diagnosis of pulmonary tuberculosis. **Methods** 92 cases of suspected pulmonary tuberculosis in our hospital during the period from June 2015 to September 2016 were included in the study. All of them were given bronchoalveolar lavage fluid examination and blood T cell spot test. The clinical diagnostic value of the two methods was compared. **Results** After clinical diagnosis, 47 suspected cases were diagnosed as pulmonary tuberculosis and 45 as non-pulmonary tuberculosis. The sensitivity of pulmonary tuberculosis was 85.11%, the specificity of non-TB was 97.78%. The sensitivity of diagnosis was 19.15% and the specificity of non-tuberculosis diagnosis was 80.00%. The sensitivity and specificity of the alveolar lavage fluid examination were significantly higher than those of the blood T cell spots ($P < 0.05$). The positive predictive value, negative predictive value and accuracy of the pulmonary alveolar lavage were significantly higher than that of the blood T cell spot test (85.11% vs 50.00%, 86.27% vs 48.65% and 91.30% vs 48.91%, respectively ($P < 0.05$)). **Conclusion** Compared with the blood T cell spot test, the alveolar lavage fluid examination has higher value for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in view of sensitivity and specificity. The positive predictive value, negative predictive value and accuracy are also higher and it can be used as an effective reference for clinical diagnosis and treatment.

【Key words】 Bronchoalveolar Lavage Fluid; Blood T cell Spot Test; Pulmonary Tuberculosis; Diagnosis; Clinical Value

【Author's address】 * Jiangxi Provincial Chest Hospital, Nanchang 330006, China

我国是结核病发病率较高的国家,且近年来发病率有上升趋势,肺结核疾病是慢性传染病,对人们健康和生命安全均造成严重影响和威胁^[1-2]。因此,快速科学的诊断显得尤为重要。目前,临床针对肺结核的诊断方法较多,其诊断价值也各异,临床应用也各不相同,实验室检查是其中的重要组成

部分。结核感染血液 T 细胞斑点试验 (T-SPOT.TB) 能够快速检测结核分枝杆菌感染,检测时间短,具有较高的特异性和敏感性,能够为临床治疗提供准确的指导。近年来,在肺结核的临床诊断中的应用逐渐广泛^[3]。本研究就肺泡灌洗液检查和血液 T 细胞斑点试验在肺结核诊断中的应用价值进行对比研究。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

基金项目:江西省卫生厅科技计划项目(编号:20165512)

黄 健 刘乾中 张志大:江西省胸科医院 江西南昌 330006

通信作者:张志大

本研究所纳入患者,均为我院在 2015 年 6 月—2016 年 9 月期间收治的在临床初诊中诊断为疑似肺结核患者。其中,男性 48 名,女性 44 名,年龄 51~75 岁,平均年龄(62.9±1.2)岁。

对所有患者进行为期 120 天的复查,最终确诊结核病患者 47 例,其中肺部结核患者 27 例,肺外结核患者 20 例;非肺结核患者 45 例,其中肺炎患者 20 例,支气管炎患者 18 例,肺气肿 7 例。

1.2 入组和排除标准

所有患者均具有典型的具有长时间持续的低热咳嗽、乏力消瘦及咯血咳痰等临床症状,且经 CT 影像检查提示有病变征象。排除合并肝肾疾病患者,排除合并自身免疫疾病患者,排除近期服用过或有长期服用免疫抑制剂史的患者,排除合并肿瘤患者或妊娠期女性患者。

1.3 方法

1.3.1 肺泡灌洗液检查 ①外周血标本采集方法:患者入院后,抽 5 mL 静脉血,经离心处理后提取血清,置于零下 20℃ 的环境中进行冷冻保存,进行检测时,先经 37℃ 溶解^[3]。②纤维支气管镜检查及支气管肺泡灌洗液采集:进行纤维支气管镜检查时,选择电子支气管镜(上海成运内窥镜设备有限公司,国食药监械(准)字 2011 第 3221491 号)进行,检查操作严格按照《纤维支气管镜临床应用指南(方案)》执行,先给予患者常规气道检查,在影像学检查结果的提示下,通过镜下显示的病变部位,经纤维支镜顶端的紧密楔入段或者亚段支气管开口处,快速将 37℃ 的灭菌生理盐水注入,单次注射量为 20~50 mL,总计摄入 100 mL 左右;完成后,回收 40 mL 左右的灌洗液;使用双层无菌纱布,将黏液过滤去除,进行 10 min 的离心处理,去除上清液,使用 PH 值为 7.2 的,温度为 4℃ 的冰磷酸盐缓冲液(PBS)反复洗涤 3 次,将灌洗液充分摇匀后,立即送检^[4]。

1.3.2 血液 T 细胞斑点试验 进行血液 T 细胞斑点试验时,选择上海复星长征医学科学有限公司生产提供的 T-SPOT.TB 试剂盒进行,具体操作严格按照使用说明书进行。

患者入院后,均采取 5 mL 的肝素抗凝血,加入 Ficoll 淋巴分离液后,进行离心处理后,经过洗涤得到外周的单核细胞,通过显微镜对细胞进行计数,若单一大方格的单核细胞的计数多于 55 个,应该对细胞进行稀释,单一大方格的单核细胞的计数少于 35 个,则选取的样本不合格,需要重新采血并进行相关处理,完成上述工作后,使用放大镜对斑点进行计数^[4]。斑点试验结果判断标准^[5]:①当空白对照孔

的点数为 0~5 个之间、空白对照孔数量与总检测孔的数量的差值为 6 或者更多,则可判断样本检查结果为阳性。②当空白对照孔的数量≥6,而总检测孔的数量是其 2 倍的时候,也可判定样本检查结果为阳性。

1.4 观察指标

对比两种检查方法下的肺结核诊断的敏感度和非肺结核诊断的特异性,比较两种检查方法的阳性预测值、阴性预测值和准确性。

1.5 肺结核的临床诊断标准

本研究中,肺结核的诊断,依照 2008 年 8 月 1 日起开始实施的卫生部颁布的《WS288-2008 肺结核诊断标准》中的相关诊断标准。

1.6 统计学方法

此次研究中的数据处理,通过 SPSS 20.0 软件系统进行,计数资料的表达以例数和百分比形式表示,进行两种检查方法结果的对比时,采用卡方检验,当 $P < 0.05$ 时,则差异具有统计学意义。

2 结果

经 120 天的复查,并结合其他检查方法,进行临床确诊,受试的 92 例疑似肺结核患者中,有 47 例确诊患有肺结核病,45 例确诊为非肺结核患者。肺泡灌洗液检查下,肺结核患者中阳性检出 40 例,非肺结核患者中阳性检出 9 例;血液 T 细胞斑点试验下,肺结核患者中阳性检出 9 例,非肺结核患者阳性检出 1 例,两组的敏感度和特异性相比,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。采用肺灌洗液进行肺结核的诊断,阳性预测值、阴性预测值和准确性均显著低于血液 T 细胞斑点试验检查,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 两种检查方法的敏感度和特异性对比 (n,%)

检查方法	肺结核(n=47)		非肺结核(n=45)	
	检出例数	敏感度	检出例数	特异性
血液 T 细胞斑点试验	9	19.15	9	80.00
肺泡灌洗液	40	85.11	1	97.78
χ^2	40.968		7.200	
P	0.000		0.007	

表 2 两种检查方法的阳性预测值、阴性预测值及准确性对比 (n,%)

检查方法	阳性预测值	阴性预测值	准确性
血液 T 细胞斑点试验	50.00	48.65	48.91
肺泡灌洗液	85.11	86.27	91.30
χ^2	21.101	18.552	39.445
P	0.000	0.000	0.000

3 讨论

肺结核 (Pulmonary Tuberculosis, PTB) 一种传染性疾病,是由结核分枝杆菌导致的肺部感染症,对人们的身体健康造成了严重的影响。肺结核的主要传播途径是呼吸道传染^[6-7]。健康人群感染了结核杆菌之后,有可能不会发病,而是在机体免疫力有所下降时才发病。根据世界卫生组织的相关统计数据可知,目前全世界每年都有接近 800 万~1 000 万的人感染结核病,由结核病导致的死亡人数也达到 300 万左右,是单一传染病导致死亡人数最多的疾病类型,结核病俨然成为了全球最受重视的公共卫生问题^[8]。我国是全世界结核病最严重的 22 个国家之一^[9]。

有学者将结核的发展过程分为四个阶段,分别为:起始期、T 细胞反应期、共生期及细胞外繁殖传播期。起始期:肺泡巨噬细胞会将侵入呼吸道的结核分枝杆菌吞噬,被吞噬的细胞在肺泡巨噬细胞中存活并复制,逐渐向邻近的非活化的肺泡巨噬细胞扩散而形成早期的感染灶,如果在此期间被杀灭,则不会保留局部证据。T 细胞反应期:这一时期,结核分枝杆菌处于在巨噬细胞内初始生长阶段,会有结核灶形成,其中心为呈固态干酪坏死状态,结核灶形成后,会起到限制结核分枝杆菌继续复制的作用。多数感染者发展至这一阶段,只有少数会发生原发性肺结核病。多数感染者的结核分枝杆菌能够持续存活,而宿主的体内环境和免疫机制对抑制细菌增殖具有重要意义。因此,能够对结核病患者进行早期的诊断,对于给予患者早期的科学治疗和预防传染等方面,均具有重要作用。

肺结核患者多会伴有多种病症,但是并没有特异性症状,因此比较容易误诊。全身症状:一般来讲,肺结核患者均会伴有一定的持续低热症状,多在午后更为显著,可持续数周,有的患者还会出现手足及脸颊的潮热感;多数体虚患者还会出现夜间盗汗的症状,在患者熟睡时会大量出汗,甚至会打湿衣物,待患者觉醒后,停止出汗;另外,患者普遍出现的症状就是时感困乏,全身无力,食欲减退,消瘦,失眠,女性患者还会出现月经不调或闭经等症。其他比较常见的症状主要为干咳,咳痰、咯血,胸痛及呼吸困难等,还有症状表现类似于风湿热的结核性变态反应,但是这些症状也不是肺结核的标志,容易被忽略和误认为其他呼吸道感染病等。肺结核的临床症状并不典型,因此,常常在进行体检时才能发现。

临床诊断肺结核的方法很多。①病原学检查:病原学检查是重要的诊断方法,主要包括直接镜检

法、分子生物学检测,分离培养法以及药物敏感试验等,其次就是组织学病理检查,是仅次于病原学检查的诊断方法。②影像学检查:目前,影像学检查在临床诊断中的应用越来越广,在肺结核的诊断中应用也十分广泛,其中 X 线胸片检查是最为传统且简便的肺结核检查方法,在确定病变部位、病变范围,病变性质及病情发展状况具有重要参考价值,且在影像特征上,不同的肺结核类型也有不同的表现;胸部 CT 检查可以作为 X 线检查的补充,在患者体内隐匿部位病变的发现上,具有突出效果。另外, MRI 检查也可作为 CT 的补充,但是单独使用效果不佳。③内镜检查:目前使用的内镜检查主要有支气管镜检查、胸腔镜检查 and 纵膈镜检查等,其中,支气管镜检查是适用范围较广的一种可在直视下进行病变的检查,还可作为肺泡灌洗术的介导;胸腔镜检查主要适用于肺部表面的病变,是有效的诊断手段之一;纵膈镜检查的安全性相对较高,尤其在合并纵膈淋巴结肿大的患者的诊断中,效果突出。④穿刺活检技术:临床实践表明,进行穿刺活检诊断肺结核,能够显著提升诊断的有效率。⑤实验室检查:实验室检查是进行肺结核诊断的重要组成,方法也较多。其中,改良罗氏培养基培养法被视为结核分枝杆菌检测的“金标准”^[10];另外比较常用的还有涂片抗酸染色法、结核分枝杆菌快速培养试验与血液 T 细胞斑点试验等^[11-12]。

本研究就肺泡灌洗液检查和血液 T 细胞斑点试验在肺结核的临床诊断中的应用效果进行对比,选取收治的疑似肺结核患者,分别给予肺泡灌洗液检查和血液 T 细胞斑点试验检查,记录两种检查方法的检查结果,对患者进行 120 天的复查检验,结合其他诊断方式,确定患者的患病情况后,计算并对比两种检查方法的诊断价值。结果显示,受试的 92 例疑似患者中,有 47 例为肺结核病患者,45 例为非肺结核病患者。经分析,肺泡灌洗液检查下,诊断的敏感度、阳性预测值、阴性预测值及准确性分别为 85.11%, 85.11%, 86.27% 和 91.30%, 均显著高于血液 T 细胞斑点试验检查下的 19.15%, 50.00%, 48.65% 和 48.91%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 肺泡灌洗液检查下,特异性达 97.78%, 显著高于血液 T 细胞斑点试验检查下的 80.00%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

综上所述,采用肺泡灌洗液对疑似肺结核患者进行疾病诊断,不仅特异性很高,而且其他方面的诊断价值均显著高于血液 T 细胞斑点检查,相比之下,肺泡灌洗液检查具有更高的诊断价值及临床应用价值,值得进行大力推广。

的表达水平高于健康者,可认为 IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α 与 IFN- γ 与非小细胞肺癌患者临床进展和预后存在一定的联系。

综上,非小细胞肺癌患者血清中 IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α 与 IFN- γ 水平显著高于健康人群,且中晚期组 IL-1 β 、IL-6 与 IFN- γ 水平显著高于早期组,这些细胞因子的检测可用于评估患者病情和预后。

参考文献

- [1] HATTAR K, SAVA I R, SUBTIL FS, et al. Endotoxin induces proliferation of NSCLC in vitro and in vivo: role of COX-2 and EGFR activation [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2012, 62(2):309-320.
- [2] HOUGHTON MG, MOUDED M, SHAPIRO SD. Common origins of lung cancer and COPD[J]. *Nat Med*, 2008, 14(10):1023-1024.
- [3] 欧阳郴生,古宏晖,杨丽娜,等.扶正肺瘤方联合 DP 方案治疗晚期非小细胞肺癌临床研究[J]. *中医学报*, 2014, 29(2):171-173.
- [4] 李德才. Th 细胞在机体免疫应答中的作用[J]. *中华现代临床医学杂志*, 2009, 7(4):318-320.
- [5] 李敏芳,王雁飞,卢莉.慢性心理应激对小鼠 Th1/Th2 型细胞因子的影响[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2014, 23(7):868-869.
- [6] 陈鹏程,冯建国,凌雨田,等.食管鳞癌患者 Th1 和 Th2 细胞因子的免疫状态[J]. *中华肿瘤杂志*, 2007, 29(11):850-851.
- [7] YAN X, LI W, PAN L, et al. Lewis Lung Cancer Cells Promote SIGNR1 (CD209b) - Mediated Macrophages Polarization Induced by IL-4 to Facilitate Immune Evasion[J]. *Journal of Cellular Bi-*

ochemistry, 2016, 117(5):1158.

- [8] YI B, CAO J, SHI J, et al. Interleukin-22 promotes lung cancer cell proliferation and migration via the IL-22R1/STAT3 and IL-22R1/AKT signaling pathways[J]. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 2016, 415(1):1-11.
- [9] KIM J W, KOH Y, KIM D W, et al. Clinical Implications of VEGF, TGF- β 1, and IL-1 β in Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer[J]. *Cancer Research & Treatment Official Journal of Korean Cancer Association*, 2013, 45(4):325.
- [10] MCLOED A G, SHERRILL T P, CHENG D S, et al. Neutrophil-derived IL-1 β impairs efficacy of NF- κ B inhibitors against lung cancer[J]. *Cell Reports*, 2016, 16(1):120.
- [11] CAO W, LIU Y, ZHANG R, et al. Homoharringtonine induces apoptosis and inhibits STAT3 via IL-6/JAK1/STAT3 signal pathway in Gefitinib-resistant lung cancer cells[J]. *Scientific Reports*, 2015, 5:8477.
- [12] 马钟铃,秦思达,张伯翔,等.非小细胞肺癌中 IL-8 与 MCP-1 的表达及其临床意义[J]. *现代肿瘤医学*, 2016, 24(3):394-397.
- [13] JASSAM S A, MAHERALLY Z, SMITH J R, et al. TNF- α enhancement of CD62E mediates adhesion of non-small cell lung cancer cells to brain endothelium via CD15 in lung-brain metastasis[J]. *Neuro-oncology*, 2016, 18(5):679.
- [14] 蔡俊霞,谭洁,王彬,等. DC-CIK 治疗 43 例晚期非小细胞肺癌的近期疗效观察[J]. *现代肿瘤医学*, 2014, 22(1):67-70.
- [15] 张静,张振安. IL-6、IFN- γ 、TNF- α 、NKG2D 在晚期肺癌患者中的表达及意义[J]. *疑难病杂志*, 2015, 14(5):483-486.
- [16] 戴春,周永春,黄云超,等.非小细胞肺癌患者血清中细胞因子(IL-2、IL-4、IL-6、IL-10)的含量与临床分期的关系[J]. *现代肿瘤医学*, 2015, 23(6):779-781.

(上接第 1389 页)

参考文献

- [1] 蔺景双,蔺晨,郝兴亮,等.结核感染 T 细胞斑点试验诊断肺结核的临床应用[J]. *山东医药*, 2016, 56(48):94-96.
- [2] 白文静,胡型忠,施枝婵,等.外周血结核感染 T 细胞斑点试验在结核病中的应用价值研究[J]. *浙江医学*, 2015, 37(14):1209-1211.
- [3] 孙希霞.结核感染 T 细胞斑点试验及结核抗体在肺外结核病诊断中的应用价值研究[J]. *医药前沿*, 2016, 6(2):27-28.
- [4] 宋巍,朱可玉,孙艳华,等.结核感染 T 细胞斑点试验在结核性疾病中的诊断价值分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2016, 26(9):1934-1935.
- [5] WANG J X, XU J, HAN Y F, et al. Diagnostic values of microRNA-31 in peripheral blood mononuclear cells for pediatric pulmonary tuberculosis in Chinese patients[J]. *Genetics & Molecular Research Gmr*, 2015, 14(4):17235.
- [6] 石慧,崔丽英.结核感染 T 细胞斑点试验诊断结核性胸膜炎的应用价值[J]. *中华肺部疾病杂志(电子版)*, 2015, 8(2):51-54.

- [7] PAN L, JIA H, LIU F, et al. Evaluation of T-SPOT. TB assay in the diagnosis of pulmonary tuberculosis within different age groups[J]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*, 2015, 38(1):892-896.
- [8] 陈艳玲,江训盛,李赞华.结核感染 T 细胞斑点试验在糖尿病合并肺结核诊断中的价值[J]. *江西医药*, 2017, 52(3):261-264.
- [9] HUANG L, LIN J, PENG D, et al. The rapid diagnosis value of T-SPOT. TB for smear negative pulmonary tuberculosis[J]. *International Journal of Laboratory Medicine*, 2015, 195(2):488-494.
- [10] 万荣,李明武,赖明红,等.结核感染 T 细胞斑点试验在老年肺结核中的诊断价值[J]. *中国防痨杂志*, 2015, 37(4):348-352.
- [11] 喻容,胡发莉,石国民,等.4 种检测方法在结核病临床诊断中的应用价值[J]. *国际检验医学杂志*, 2016, 37(5):580-582.
- [12] 杨新婷,郭超,梁清涛,等.结核感染 T 细胞斑点试验检测对老年活动性肺结核的诊断价值[J]. *中国防痨杂志*, 2015, 37(7):240-244.