

免疫指标在结核性胸腔积液诊断中的研究进展

谭慧 综述 王璞 审校

(重庆医科大学附属第一医院呼吸与危重症医学科, 重庆 400016)

【摘要】 结核性胸腔积液是结核病高发地区常见的胸腔积液病因,特定生物标志物检测有助于对结核性胸腔积液的快速诊断。结核病的病理生理学在很大程度上是一种免疫反应,与大量的细胞因子和趋化因子密切相关。在胸腔积液中寻找能够指示结核性胸腔积液(TPE)进程和免疫状态的分子标志物是近年研究的热点,其中重点以干扰素 γ 、白细胞介素家族等细胞因子为代表。一些学者也提出了新的具有前景的诊断方法,但需要更多的基础研究和临床研究进行验证。本文就用于结核性胸腔积液诊断方面的免疫标志物、新的诊断方法进展做一综述,以供临床实践及未来诊断新技术的开发参考与借鉴。

【关键词】 结核;胸腔积液;免疫;诊断;结核分枝杆菌

【中图分类号】 R521.7 **【文献标志码】** A **DOI:**10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2024. 01. 028

Advances in immune markers research for tuberculous pleural effusion diagnosis

TAN Hui reviewing WANG Pu checking

(Department of Respiratory and Critical Care Medicine, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 40016, China)

【Abstract】 Tuberculous pleural effusion is a common cause of pleural effusion in areas with high incidence of tuberculosis. The detection of specific biomarkers is helpful for the rapid diagnosis of tuberculous pleural effusion. The pathophysiology of tuberculosis is to a large extent an immune response, which is closely related to a large number of cytokines and chemokines. Searching for molecular markers that can indicate TPE progression and immune status in pleural effusion is a hot topic in recent years, which is represented by cytokines such as interferon- γ and interleukin family. Some scholars have also proposed new promising diagnostic methods, but more basic research and clinical research are needed to verify them. This article reviews the progress of immune markers and new diagnostic methods in the diagnosis of tuberculous pleural effusion, which can be used as a reference for clinical practice and the development of new diagnostic techniques in the future.

【Key words】 Tuberculosis; Pleural effusion; Immunity; Diagnosis; Mycobacterium tuberculosis

结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*, MTB)引起的结核病是威胁人类生命健康的全球公共卫生问题之一。《2021年全球结核病报告》^[1]指出,2020年全球范围内估算有990万结核病新发病例,死亡约151.4万例,是当下仅次于新型冠状病毒肺炎的第二大单一传染病致死原因^[2-3]。按最新的诊断分类,结核性胸腔积液(Tuberculous pleural effusion, TPE)属于肺结核^[4],发病率约占所有结核病患者3%~30%^[5]。TPE是MTB抗原引起的T淋巴细胞介导的胸膜腔内渗出性迟发

型超敏反应和胸膜感染共同作用的结果^[6-7],MTB抗原通过胸膜下实质病灶的破裂进入胸膜腔,诱发炎症反应导致毛细血管通透性增加、胸腔积液形成;可能是MTB原发感染的一种表现,也可能与结核病再激活有关。在病变部位,活化的淋巴细胞聚集呈现“区室化”,各种T细胞通过分泌细胞因子相互作用,形成特殊的感染灶微环境;强烈的免疫反应对MTB有效抑制及清除,故而渗出液的细菌载量少、培养阳性率低,使得从细菌学角度鉴别TPE与其他胸腔积液,尤其是恶性胸腔积液(Malignant pleural effusion, MPE)在临床上相对延迟且具有挑战性;从病理学角度,即使内科胸腔镜的安全性和有效性已得到证实,但高度依赖于操作员专业技术和精密设备,在基层医院开展受限,因有创性往往不被患者接受。近年来,国内外对于诊断TPE的生物标志物的研究众多,腺苷脱氨酶(Adeno-

通讯作者:王璞,博士,主任医师,副教授,硕士研究生导师, E-mail: miss_miao@163.com

引用本文:谭慧,王璞.免疫指标在结核性胸腔积液诊断中的研究进展[J].西部医学,2024,36(1):152-156. DOI:10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2024. 01. 028

sine deaminase, ADA)在 TPE 诊断方面的应用价值得到大众认可、已在临床实践中广泛开展。本文主要就近年来新兴的免疫指标在 TPE 诊断及鉴别诊断的研究进展予以综述,旨在为临床早期识别 TPE 以及今后相关研究提供参考。

1 免疫指标用于 TPE 的诊断研究进展

免疫指标按来源分为细胞因子、固有免疫、体液免疫指标,其中细胞因子主要包括干扰素、白介素、趋化因子,通过运用免疫病原微生物实验检测方法,检测 TPE 中上述目标免疫物质,从而达到早期临床识别 TPE 的目标。

1.1 细胞因子

1.1.1 干扰素 γ (Interferon- γ , IFN- γ) 主要由活化的 CD4+T 细胞和自然杀伤细胞释放,机体感染 MTB 后,IFN- γ 能使巨噬细胞聚集且增加其对 MTB 的杀菌活性,控制感染播散^[8];另一方面,它又能通过程序性死亡分子 1(PD1)及其配体(PD-L1)通路抑制 CD4+T 细胞增殖及黏附活性,使 MTB 不易被清除^[9],在发挥 TPE 患者中发挥杀菌作用时具有正向和反向双重作用。国内外学者肯定了非刺激性 IFN- γ 对 TPE 的诊断性能:Aggarwal 等^[10]一项 Meta 分析显示,IFN- γ 诊断 TPE 的敏感性 93%,特异性 96%,PLR 22.80,NLR 0.07,随后在后续进行的另一项 Meta 分析中比较了 IFN- γ 、ADA 对 TPE 诊断准确性,结果表明 IFN- γ 在确诊和排除 TPE 方面均优于 ADA^[11]。一些学者也探讨了 IFN- γ 和 ADA 的联合诊断价值,提出当在两者均为阴性,在中、高度疾病流行情况下可用于排除 TPE;若均为阳性,对于微生物学未确诊的患者,可启动 ATT^[12]。IFN- γ 是淋巴细胞来源的生物标志物,因此也受 TPE 不同的感染背景的影响。在 TPE 患病率较低时,PPV 相当低;但 IFN- γ 在任何流行情况下的 NPV 均优于 ADA;当 TPE 流行率为 5%、25%和 85%时,ADA 的 NPV 分别为 99.6%、97.6%和 76.0%,IFN- γ 的 NPV 分别为 99.8%、98.8%和 83.0%^[13]。虽然 IFN- γ 比 ADA 似乎更具优势,但从成本效益出发分析,IFN- γ 检测成本高、量化技术繁琐;INF- γ 超灵敏快速免疫悬浮法(IRSA-TB)比 ADA 似乎拥有更好的成本效益^[14-15],但现阶段暂未在临床实验室广泛开展。

1.1.2 γ 干扰素释放试验(Interferon- γ release assays, IGRA)通过量化 MTB 基因组差异区域(RD)-1 编码的特定抗原[包括早期分泌抗原靶 6(ESAT-6)、培养滤液蛋白 10(CFP-10)和 TB7.7(p4)]刺激离体的效应 T 淋巴细胞释放的 IFN- γ ,判断是否存在 MTB 特异性细胞免疫反应^[16]。包括酶联免疫斑点检测法 T-SPOT.TB 和酶联免疫吸附测定 QuantiFERON-TB Gold(QFT),是世界卫生组织(WHO)批准用于潜伏性结核病诊断的两种较成熟的检测方法^[17]。QuantiFERON 检测 MTB 特异抗原(ESAT-6、CFP-10 和 TB7.7)刺激产生的 IFN- γ 浓度;T-SPOT.TB 则检测外周血中受 ESAT-6 和 CFP-10 刺激释放的 IFN- γ 的 T 细胞,对其进行斑点计数。与 PPD 相比,ESAT-6 和 CFP-10 不存在于绝大部分非结核杆菌(NTM)和卡介苗(BCG)中,可避免 BCG 接种和 NTM 感染带来的假阳性^[18]。T-SPOT.TB 的诊断性能优于 QuantiFERON^[19],目前在临床实践中,应用外周血 T-SOPT.TB 筛查结核感染开展较为广泛,尤其是对于使用免疫抑制剂、生物制剂或小分子靶向

药物的患者,在启动上述治疗方案初期,需密切随访监测 A、B 斑点变化,避免在治疗期间出现继发结核感染或潜伏结核活动。由于 MTB 抗原特异性淋巴细胞的“区室化”特性,多项研究提出胸水 T-SPOT.TB 诊断效能优于外周血^[20-22];但在临床实验室,T-SOPT.TB 应用于胸水标本仍比外周血标本少见,可能与胸腹腔积液、脑脊液等临床样本缺乏统一的操作流程和判断标准有关。

1.1.3 白细胞介素 27(Interleukin27, IL-27) 白细胞介素可与特定受体结合介导白细胞间的通讯,进而促进各种类型的炎症反应。研究发现一些白介素在 TPE 中升高,促使学者探索它们在诊断 TPE 及鉴别 TPE 与其他类型胸腔积液方面的潜在价值。IL-27 是一个值得关注的指标,它是一种主要由活化的抗原递呈细胞所分泌的异二聚体,属于 IL-12/IL-6 细胞因子家族成员,作为 MTB 感染人体后免疫应答中重要的细胞因子,通过 Th1 免疫反应参与 IFN- γ 的产生,对 Th1 型免疫和 IFN- γ 分泌存在双重调节作用^[23]。许多研究均报告了胸水 IL-27 对于 TPE 的诊断是一种敏感而特异的生物标志物:有 3 项 Meta 分析全面评估了 IL-27 对 TPE 的诊断效率,分别纳入 9 项(1 226 例患者)、7 项(1 157 例患者)、11 项(1 454 例患者)研究,其敏感性为 92%~95%、特异性为 90%~92%、PLR 为 13.99~29.87、NLR 为 0.07~0.09^[24-26]。IL-27 在鉴别 TPE 和恶性胸膜间皮瘤、淋巴瘤所致的胸腔积液不尽如人意^[27],在小儿 TPE 中的诊断价值亦有限,无法区分儿童 TPE 和肺炎支原体肺炎性胸腔积液^[28]。但学者们一致认为 IL-27 联合 IFN- γ 或 ADA,或者 3 者联合检测可提高诊断效率(当 3 项至少有一项为阳性时,最佳灵敏度为 100%;当 3 项都呈阳性时,特异性为 100%)^[29],可作为临床诊断 TPE 的优选策略。另外, Jiang 等^[30]探讨了年龄作为独立协变量对胸水 ADA、IFN- γ 和 IL-27 在 TPE 诊断方面的影响,在年轻患者(≥ 18 岁、 ≤ 40 岁)中,ADA 的诊断性能最优;对于 40 岁以上患者,IL-27 和 IFN- γ 在区分 TPE 与非 TPE 表现更出色,故建议在临床上将生物标志物与年龄相结合,以较高的敏感性和特异性估计 TPE 的发生概率,可能使患者避免侵入性操作。但 IL-27 检测支出大、技术繁琐,如何降低检测成本、简化检测程序可作为未来研究探索的空间。

1.1.4 其他白介素 一些研究发现胸水 IL-32、IL-33、IL-2、可溶性 IL-2 受体(sIL-2R)、IL-31 在 TPE 中表达亦增高,对 TPE 诊断有潜在价值^[31-35],但它们的临床相关性及诊断准确性需进一步确定,且与 ADA、IFN- γ 以及 IL-27 相比,无明显优势。

1.2 趋化因子 趋化因子 CXCR3 配体,由 IFN- γ 诱导,强烈募集免疫细胞,与结核病发病相关;包括 3 种趋化因子(CXCL9、CXCL10 和 CXCL11)。CXCL10,又名 IFN- γ 的诱导蛋白 10(IP-10),在结核患者的血液和体液中得到了最广泛的检测;连续的血浆 IP-10 检测可能有利于区分来自 LTBI 的活动性结核^[36]。Porcel 等^[37]评估了胸水 IP-10 浓度识别 TPE 的灵敏度和特异性,分别为 84%和 90%,与 IFN- γ 一样,它的预测值不受年龄影响。Chung 等^[38]研究评价了胸水 CXCL9、CXCL11 对 TPE 的诊断价值,发现它们在 TPE 组浓度显著高于非 TPE 组(MPE、PPE、漏出液),AUC 均 > 0.9 ,其中 CXCL9

在区分 TPE 与 MPE 中表现最佳。趋化因子在 TPE 诊断中的潜在作用值得关注,现阶段涉及文献较少,其适用性、稳定性、检测技术和成本,以及免疫状态是否会影响结果,这些问题需要在未来多中心研究中解答。

1.3 其他免疫学相关指标 单核-巨噬细胞对于宿主免疫 MTB 感染至关重要,在不同因素刺激下,可通过经典激活或替代激活途径极化为“促炎”型 M1 细胞(CD14⁺CD86⁺)、“抑炎”型 M2 细胞(CD14⁺CD163⁺)。一项前瞻性研究比较了 TPE 和 MPE 胸水 M1/M2 型细胞数量、占比,发现 TPE 中巨噬细胞向 M1 极化, MPE 向 M2 极化,提出可通过胸水巨噬细胞的极化方向对两者进行辨别^[39]。程序性死亡分子-1 配体(PD-L1)及其可溶性形式(sPD-L1)是近年来免疫微环境研究的热点,抗 PD1/PD-L1 抗体已在肿瘤的靶向免疫治疗取得巨大突破。PD-1/PD-L1 通路在抗结核免疫中主要发挥负性调节作用,抑制 T 细胞活化,从而阻止过度免疫损伤;动物试验证实敲除 PD-1、PD-L1 后,小鼠肺部病理变化加重, MTB 负荷升高^[40]。有研究提出 TPE 胸水中 sPD-L1 明显高于 MPE 或非 TPE;对 TPE 的诊断有一定辅助价值(AUC>0.8)^[41-42]。PD-L1 为 TPE 的诊断研究提供了新的方向,其在 TPE 中的具体机制以及诊断准确性尚不明确,现阶段在肿瘤的免疫向治疗领域应用更为广泛,PD-1 抗体特异性与 T 淋巴细胞表面的 PD-1 结合或 PD-L1 抗体与肿瘤细胞的 PD-L1 结合,从而解除肿瘤细胞对淋巴细胞的免疫抑制调节,达到杀灭肿瘤细胞的目的。

2 新的技术在 TPE 的诊断研究进展

随着人类基因组的解码和基因检测技术的日益成熟,高通量测序技术被广泛应用于临床医学,为研究者中在体液或胸膜组织中探索能够有效诊断 TPE 的新型生物标志物创造了一种新的机遇;学者们也利用高通量测序方法探讨与结核病相关的 RNA、蛋白质和小分子代谢物质,涉及转录组学、蛋白质组学和代谢组学。

2.1 转录组学-miRNA 一类小型非编码 RNA,不仅存在于细胞中,也存在于各种体液中,具有良好稳定性且易于检测,可通过实时荧光定量 PCR 技术完成胸水中 miRNA 的定量检测^[44]。miR-29a 属于较早发现的与肿瘤相关的 miRNA 之一,在肺结核的发病机制中也起重要作用,通过与 IFN- α mRNA 结合负向调节机体对 MTB 的免疫应答^[45]。有研究发现 TPE 患者胸水 miR-29a 的表达明显高于 MPE;且 miR-29a 与 ADA 在 TPE 中呈显著正相关;在 ATT 后胸腔积液中 miR-29a 表达下调,提示 miR-29a 有望成为鉴别 TPE 与 MPE 的新指标,并判定结核病的活动性^[46]。但由于尚无基于大样本的研究对 TPE 高表达的 miRNA 进行筛选和验证、胸水中 miRNA 浓度偏低、定量检测技术待优化、对于已筛选的特异性 miRNA 在 TPE 中的作用机制仍未知等因素,目前暂未开发商业化的基于 miRNA 组合物的 TPE 预测试剂盒。

2.2 蛋白质组学 主要研究生物体内蛋白质含量动态变化,多年来一直是生命科学各个领域的研究热点。蛋白质组学在结核病研究和临床应用中具有巨大潜力。基于质谱分析的非标记定量蛋白质组学技术是近年来发现结核病相关蛋白标记的有前途的方法^[47],从体液中分析出与非结核性疾病患者之

间的差异性蛋白,再通过蛋白质谱的比较分析,寻找到结核性相关特异性蛋白,进而发现 TPE 新型诊断标志物。补体 C1 抑制物、铜蓝蛋白、溶菌酶前体、凝溶胶蛋白等被发现在 TPE 中高于 MPE^[48-51],显示了区分 TPE 与 MPE 的潜在能力。国内学者有两项研究对比分析了 TPE 患者血清、胸水蛋白质组,发现 TPE 患者体液中特异性高表达相对分子质量为 2660 的蛋白质,提示具有此特征的蛋白可能是诊断 TPE 的目标蛋白^[52-53]。此方面研究受限于诸多因素(如蛋白质样品的制备处理、技术成本高等),仅停留在描述阶段,对初现曙光的目标蛋白也缺乏更深层次研究。

2.3 代谢组学 主要是通过探索生命体在不同生理病理状态下所产生的内源性小分子代谢物变化规律,寻找疾病的特异性代谢标志物。核磁共振(NMR)光谱和质谱(MS)是代谢分析的两种主要技术^[54]。有研究对 TPE、MPE 患者胸水小分子的代谢谱进行了比较分析,发现它们间的物质代谢差异显著;研究在 TPE 与 MPE 间筛选出 17 种差异代谢物, TPE 中有 5 种上调,亚油酸甲酯和替普瑞酮上调 62 倍、19 倍^[55]。细胞外囊泡(EV)的代谢组学分析是一个新的研究领域。EV 是细胞在机体应激时以脂质双分子层结构包裹胞浆物质并分泌到细胞外的一种纳米级囊泡,其中包含 DNA、RNA、蛋白质等成分,具有调节细胞通讯、血管生成、免疫调节作用。Luo 等^[56]从胸水 EV 代谢物水平探索了结核和恶性肿瘤的代谢重编程,为胸腔积液的机制提供了新的见解,发现了区分 TPE 和 MPE 的 4 个候选代谢物(苯丙氨酸、亮氨酸、磷脂酰胆碱和鞘磷脂)。对于延迟或漏诊的患者,代谢组分析可能是生化、免疫检测的有益互补。但它也面临着蛋白质组学相似的困境,可重复性差,在尿液、血清或胸液中的 MTB 代谢标志物未确定,今后需开发更快速的检测方法及方便的 EVs 分离技术。

3 总结与展望

TPE 诊断相关研究所涉及的免疫指标中,IGRA 运用最为广泛,其中以外周血 T-SPOT.TB 最为显著,未刺激的 IFN- γ 、IL-27 也是重要的检测指标,但由于检测成本高、技术复杂,不作为 TPE 诊断的常规选择。在临床中,对于不同标志物的优势可联合应用,使优劣势互补增强特异度和灵敏度以提高应用价值。其他具有潜在价值的标志物,实验证据尚不足且差异较大未被广泛接受。另外,不能提供培养和药物敏感性信息是免疫指标无法回避的缺陷。随着医学科学技术的不断发展,新兴的检测技术不断涌现,给疑难危重传染性疾病的诊疗注入“新力量”。转录组学、蛋白质组学、代谢组学相关研究的引入,为 TPE 的诊断开拓了新视野,但尚处于“萌芽期”,还有诸多问题待解决。在医疗条件较差的地区,需权衡检测技术性能与患方经济可承受性,“因地制宜”规范应用,同时紧密结合经典的结核病微生物学检查,降低患者疾病负担。

【参考文献】

- [1] World Health Organization. Global tuberculosis report 2021. Geneva: World Health Organization, 2021[EB/OL]. [2023-01-17]. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021>.
- [2] World Health Organization. WHO coronavirus (COVID-19) dashboard[EB/OL]. [2023-01-17]. <https://covid19.who.int>.

- [3] Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019; a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 [J]. *Lancet*, 2020, 396 (10258): 1204-1222.
- [4] 肺结核诊断标准 (WS 288—2017) [J]. *新发传染病电子杂志*, 2018, 3(1): 59-61.
- [5] SHAW J A, DIACON A H, KOEGELEBERG C. Tuberculous pleural effusion [J]. *Respirology*, 2019, 24(10): 962-971.
- [6] LO C C, KAUL V, DHOORIA S, *et al.* Diagnosis of tuberculous pleural effusions: A review [J]. *Respir Med*, 2021, 188: 106607.
- [7] SHAW J A, KOEGELEBERG C. Pleural Tuberculosis [J]. *Clin Chest Med*, 2021, 42(4): 649-666.
- [8] PREZZEMOLO T, GUGGINO G, La MANNA M P, *et al.* Functional Signatures of Human CD4 and CD8 T Cell Responses to *Mycobacterium tuberculosis* [J]. *Front Immunol*, 2014, 5: 180.
- [9] YIN W, TONG Z H, CUI A, *et al.* PD-1/PD-Ls pathways between CD4(+) T cells and pleural mesothelial cells in human tuberculous pleurisy [J]. *Tuberculosis (Edinb)*, 2014, 94(2): 131-139.
- [10] AGGARWAL A N, AGARWAL R, DHOORIA S, *et al.* Unstimulated Pleural Fluid Interferon Gamma for Diagnosis of Tuberculous Pleural Effusion: a Systematic Review and Meta-analysis [J]. *J Clin Microbiol*, 2021, 59(5).
- [11] AGGARWAL A N, AGARWAL R, DHOORIA S, *et al.* Comparative accuracy of pleural fluid unstimulated interferon-gamma and adenosine deaminase for diagnosing pleural tuberculosis: A systematic review and meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2021, 16(6): e253525.
- [12] SANTOS A P, CORREA R, RIBEIRO-ALVES M, *et al.* Application of Venn's diagram in the diagnosis of pleural tuberculosis using IFN-gamma, IP-10 and adenosine deaminase [J]. *PLoS One*, 2018, 13(8): e202481.
- [13] GRECO S, GIRARDI E, MASCIANGELO R, *et al.* Adenosine deaminase and interferon gamma measurements for the diagnosis of tuberculous pleurisy: a meta-analysis [J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2003, 7(8): 777-786.
- [14] MELDAU R, RANDALL P, POORAN A, *et al.* Same-Day Tools, Including Xpert Ultra and IRISA-TB, for Rapid Diagnosis of Pleural Tuberculosis: a Prospective Observational Study [J]. *J Clin Microbiol*, 2019, 57(9).
- [15] POORAN A, RANDALL P, MELDAU R, *et al.* Economic evaluation of microbiological and host biomarker-based tests for the diagnosis of pleural tuberculosis in a high burden setting [J]. *J Thorac Dis*, 2022, 14(9): 3167-3177.
- [16] 周林, 初乃惠, 陆伟. 高危人群结核分枝杆菌潜伏感染检测及预防性治疗专家共识 [J]. *中国防痨杂志*, 2021, 43(9): 874-878.
- [17] Guidelines on the Management of Latent Tuberculosis Infection [EB/OL]. [2023-01-17]. https://xueshu.studiodahu.com/books/about/Guidelines_on_the_Management_of_Latent_T.html?hl=zh-CN&id=JFs0DgAAQBAJ.
- [18] THILLAI M, POLLOCK K, PAREEK M, *et al.* Interferon-gamma release assays for tuberculosis: current and future applications [J]. *Expert Rev Respir Med*, 2014, 8(1): 67-78.
- [19] TONG X, LI Z, ZHAO J, *et al.* The value of single or combined use of pleural fluid interferon gamma release assay in the diagnosis of tuberculous pleurisy [J]. *Trop Med Int Health*, 2021, 26(11): 1356-1366.
- [20] LUO Y, TAN Y, YU J, *et al.* The Performance of Pleural Fluid T-SPOT. TB Assay for Diagnosing Tuberculous Pleurisy in China: A Two-Center Prospective Cohort Study [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2019, 9: 10.
- [21] TANG Y, ZHANG J, HUANG H, *et al.* Pleural IFN-gamma release assay combined with biomarkers distinguished effectively tuberculosis from malignant pleural effusion [J]. *BMC Infect Dis*, 2019, 19(1): 55.
- [22] YANG X, ZHANG J, LIANG Q, *et al.* Use of T-SPOT. TB for the diagnosis of unconventional pleural tuberculosis is superior to ADA in high prevalence areas: a prospective analysis of 601 cases [J]. *BMC Infect Dis*, 2021, 21(1): 4.
- [23] AWASTHI A, CARRIER Y, PERON J P, *et al.* A dominant function for interleukin 27 in generating interleukin 10-producing anti-inflammatory T cells [J]. *Nat Immunol*, 2007, 8(12): 1380-1389.
- [24] ZHANG Q, MA Y, ZHANG M, *et al.* Diagnostic accuracy of interleukin-27 in tuberculous pleurisy: a systematic review and meta-analysis [J]. *QJM*, 2021, 114(8): 568-576.
- [25] 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.
- [26] LI M, ZHU W, KHAN R, *et al.* Accuracy of interleukin-27 assay for the diagnosis of tuberculous pleurisy: A PRISMA-compliant meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(50): e9205.
- [27] 吴迪, 林友飞, 陈晓红, 等. 白介素 27 和腺苷脱氢酶单独及联合检测对结核性胸膜炎诊断价值 [J]. *中国防痨杂志*, 2019, 41(12): 1246-1251.
- [28] XU H, YANG H, LIU J, *et al.* The value of interleukin-27 for differentiating tuberculous pleural effusion from *Mycoplasma pneumoniae* pneumonic effusion in children [J]. *Front Pediatr*, 2022, 10: 948862.
- [29] WU Y B, YE Z J, QIN S M, *et al.* Combined detections of interleukin 27, interferon-gamma, and adenosine deaminase in pleural effusion for diagnosis of tuberculous pleurisy [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2013, 126(17): 3215-3221.
- [30] JIANG C G, WANG W, ZHOU Q, *et al.* Influence of age on the diagnostic accuracy of soluble biomarkers for tuberculous pleural effusion: a post hoc analysis [J]. *BMC Pulm Med*, 2020, 20(1): 178.
- [31] SHI X Y, YI F S, QIAO X, *et al.* Diagnostic accuracy of interleukin-33 for tuberculous pleural effusion: A systematic review and meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(31): e26755.
- [32] TURAL O S, SOKUCU S N, DALAR L, *et al.* Are soluble IL-2 receptor and IL-12p40 levels useful markers for diagnosis of tuberculous pleurisy? [J]. *Infect Dis (Lond)*, 2015, 47(3): 150-155.

- [33] YAN Z, WANG H, ZHENG W Q, *et al.* Pleural Fluid Soluble Interleukin-2 Receptor as a Biomarker for the Diagnosis of Tuberculosis Pleural Effusion: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *J Trop Med*, 2022,2022: 4348063.
- [34] GAO Y, OU Q, WU J, *et al.* Potential diagnostic value of serum/pleural fluid IL-31 levels for tuberculous pleural effusion[J]. *Sci Rep*, 2016,6: 20607.
- [35] Du J, SHAO M M, YI F S, *et al.* Interleukin 32 as a Potential Marker for Diagnosis of Tuberculous Pleural Effusion[J]. *Microbiol Spectr*, 2022,10(4): e255321.
- [36] YANG Q, CAI Y, ZHAO W, *et al.* IP-10 and MIG are compartmentalized at the site of disease during pleural and meningeal tuberculosis and are decreased after antituberculosis treatment[J]. *Clin Vaccine Immunol*, 2014,21(12): 1635-1644.
- [37] PORCEL J M. Advances in the diagnosis of tuberculous pleuritis[J]. *Ann Transl Med*, 2016,4(15): 282.
- [38] CHUNG W, JUNG Y, LEE K, *et al.* CXCR3 ligands in pleural fluid as markers for the diagnosis of tuberculous pleural effusion[J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2017,21(12): 1300-1306.
- [39] 燕存子, 孙峰, 王海月. 胸水 M1/M2 型巨噬细胞比例在结核性胸膜炎与恶性胸腔积液鉴别中的价值[J]. *临床肺科杂志*, 2021,26(2): 275-279.
- [40] HU J F, ZHANG W, ZUO W, *et al.* Inhibition of the PD-1/PD-L1 signaling pathway enhances innate immune response of alveolar macrophages to mycobacterium tuberculosis in mice[J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2020,60: 101842.
- [41] 姜建春, 姜新华, 周群英, 等. 结核性胸膜炎患者胸腔积液及血清 PD-1/PD-L1 通路蛋白表达及其诊断价值[J]. *中华医院感染学杂志*, 2021,31(19): 2954-2958.
- [42] 党配英, 陈巍, 张宁. 结核性胸膜炎患者胸腔积液及外周血中可溶性 PD-L1 表达水平与临床意义[J]. *热带医学杂志*, 2020,20(2): 237-240.
- [43] LU T X, ROTHENBERG M E. MicroRNA[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018,141(4): 1202-1207.
- [44] 陈雪芳, 许文芳. 活动期肺结核患者外周血 miR-29a 的表达及其临床意义[J]. *中国微生态学杂志*, 2017,29(12): 1416-1419.
- [45] 高景利, 崔俊伟, 石卓林, 等. 胸腔积液中微 RNA-29a 和腺苷脱氢酶联合检测对结核性胸膜炎的临床诊断效能[J]. *新乡医学院学报*, 2021,38(8): 746-750.
- [46] SUN H, PAN L, JIA H, *et al.* Label-Free Quantitative Proteomics Identifies Novel Plasma Biomarkers for Distinguishing Pulmonary Tuberculosis and Latent Infection[J]. *Front Microbiol*, 2018,9: 1267.
- [47] PAN L, ZHANG X, JIA H, *et al.* Label-Free Quantitative Proteomics Identifies Novel Biomarkers for Distinguishing Tuberculosis Pleural Effusion from Malignant Pleural Effusion[J]. *Proteomics Clin Appl*, 2020,14(1): e1900001.
- [48] XUAN W X, LI J J, ZHANG Q C, *et al.* Protein expression shift and potential diagnostic markers through proteomics profiling of tuberculous pleurisy biopsy tissues[J]. *Int J Infect Dis*, 2020,99: 245-252.
- [49] LEE C Y, HONG J Y, LEE M G, *et al.* Identification of 10 Candidate Biomarkers Distinguishing Tuberculous and Malignant Pleural Fluid by Proteomic Methods[J]. *Yonsei Med J*, 2017,58(6): 1144-1151.
- [50] ZHANG J, FANG L Z, LIU L, *et al.* Proteomic pilot study of tuberculosis pleural effusion[J]. *Biomed Mater Eng*, 2015,26 Suppl 1: S2223-S2232.
- [51] 彭德虎, 胡锦涛, 石琳, 等. 结核性胸膜炎患者血清与胸腔积液蛋白组学的初步分析[J]. *实用医学杂志*, 2010,26(23): 4269-4271.
- [52] 刘志辉, 彭德虎, 孟繁荣, 等. 结核性胸膜炎患者结核分枝杆菌培养滤液、胸腔积液和血清蛋白质组分析[J]. *实用医学杂志*, 2014,30(17): 2745-2747.
- [53] CAJKA T, FIEHN O. Toward Merging Untargeted and Targeted Methods in Mass Spectrometry-Based Metabolomics and Lipidomics[J]. *Anal Chem*, 2016,88(1): 524-545.
- [54] 冶学燕, 仝雪薇, 刘春燕, 等. 结核性胸腔积液和恶性胸腔积液代谢组学的比较分析[J]. *深圳中西医结合杂志*, 2021,31(5): 1-4.
- [55] PAL R, HAMEED S, KUMAR P, *et al.* Comparative lipidomics of drug sensitive and resistant *Mycobacterium tuberculosis* reveals altered lipid imprints[J]. *3 Biotech*, 2017,7(5): 325.
- [56] LUO P, MAO K, XU J, *et al.* Metabolic characteristics of large and small extracellular vesicles from pleural effusion reveal biomarker candidates for the diagnosis of tuberculosis and malignancy[J]. *J Extracell Vesicles*, 2020,9(1): 1790158.

(收稿日期:2023-01-19;修回日期:2023-05-24;编辑:张翰林)

(上接第 151 页)

- [20] GUILLÉN-ASTETE C A, GARCÍA-GARCÍA V, VAZQUEZ-DÍAZ M. Procalcitonin serum level is a specific marker to distinguish septic arthritis of the knee in patients with a previous diagnosis of gout[J]. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*, 2021,27(8):575-579.
- [21] 孙姗姗, 田力, 冯晓东, 等. 肌肉骨骼超声联合生物力学在痛风性关节炎无症状高尿酸血症期及急性期中的应用[J]. *中国中西医结合影像学杂志*, 2019,17(3):262-265.
- [22] 霍晶, 刘秀梅, 傅自力, 等. 骶髂关节受累的痛风性关节炎一例[J]. *临床内科杂志*, 2019,36(12):817-818.
- [23] GUPTA N, CHAUDHRY R, SONEJA M, *et al.* Infectious versus non-infectious causes of oligoarticular inflammatory arthritis: A prospective study from a tertiary care hospital in north India[J]. *Drug Discoveries & Therapeutics*, 2019,13(2): 96-100.
- [24] STROBL S, KREMSER C, TALJANOVIC M, *et al.* Impact of dual-energy CT postprocessing protocol for the detection of gouty arthritis and quantification of tophi in patients presenting with Podagra: comparison with ultrasound[J]. *American Journal of Roentgenology*, 2019,213(6): 1315-1323.

(收稿日期:2022-09-22;修回日期:2023-02-10;编辑:王小菊)