

检涂片要及时、有效、固定;②涂片厚薄适中;③涂片中可诊断细胞数量少或退变严重时,可要求多次送检,并且如有下列情况应重复检查:①涂片中只有少数异常细胞,不足诊断;②细胞学诊断与临床诊断明显不符合的病例;③标本中细胞坏死或变性严重,难以肯定诊断的病例等。

细胞学检查简便,已成为肺癌早期诊断及筛查的重要手段<sup>[7]</sup>。纤维支气管镜刷片诊断阳性率较高,痰、纤维支气管镜刷检和胸腔积液涂片这3种方法联合应用不仅能提高阳性检出率,在肺癌的分型诊断上也能为临床提供可靠的依据。同时,随着新技术和新方法的应用,目前的细胞学诊断已经有了更多的途径取得标本,以做出准确可靠的诊断。

#### 参考文献

1 Pirozynski M. 100 years of lung cancer [J]. Respir Med, 2006, 28(2):

164–165

- 2 Travis WD, Rekhtman N, Riley GJ, et al. Pathologic diagnosis of advanced lung cancer based on small biopsies and cytology: a paradigm shift [J]. J Thorac Oncol, 2010, 5(4):411–414
- 3 马家兰, 黄晓霞, 肖卫等. 纤维支气管镜术后痰细胞学检查在肺癌诊断中的意义 [J]. 中华全科医学, 2012, 10(6):843–844
- 4 池琼, 郑纪阳, 戴新建, 等. 膜式超薄液基细胞学检测技术在肺癌诊断中的应用 [J]. 中华肿瘤杂志, 2010, 32(3):221–224
- 5 钱源, 刘雅芸, 宋福莲. 肺部占位性病灶性质分析 [J]. 中国医药科学, 2013, 3(22):155–156
- 6 石龙姣. 细胞包埋切片在肺癌胸腔积液诊断中的应用 [J]. 中国医药指南, 2013, 11(28):319–320
- 7 王汉萍, 张力, 梁智勇. 正确看待细胞病理学在肺癌诊断中的意义 [J]. 中华病理学杂志, 2013, 43(11):726–728

(收稿日期:2014-10-22)

(修回日期:2014-11-13)

## T-SPOT TB 联合 IL-10、IL-27 对结核性胸膜炎的诊断价值

方秋雁 刘建红 叶晓云 童文婷

**摘要 目的** 评价 T-SPOT TB 联合 IL-10、IL-27 检测对结核性胸膜炎的诊断价值。**方法** 纳入结核性胸膜炎患者 42 例和恶性胸腔积液患者 44 例,抽取患者胸腔积液进行 T-SPOT TB 检测,并用 ELISA 法检测 IL-10 和 IL-27 的表达水平。**结果** 结核性胸膜炎组患者中 T-SPOT TB 阳性 39 例,阴性 3 例,阳性率 92.86%;恶性胸腔积液组患者中 T-SPOT TB 阳性 2 例,阴性 42 例,阳性率 4.55%。与后者相比,结核性胸膜炎组患者 T-SPOT TB 检测阳性率较高,且二者差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。结核性胸膜炎患者胸腔积液 IL-10 ( $142.86 \pm 33.12$ ) 和 IL-27 ( $418.20 \pm 63.4$ ) 表达水平,显著高于恶性胸腔积液组 IL-10 ( $96.18 \pm 13.41$ ) 和 IL-27 ( $127.33 \pm 32.86$ ),差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。**结论** T-SPOT TB 联合测定 IL-10、IL-27 表达水平在结核性胸膜炎的诊断和鉴别诊断中具有重要价值。

**关键词** 结合感染 T 细胞斑点试验 白细胞介素-10 白细胞介素-27 结核性胸膜炎

**中图分类号** R561      **文献标识码** A      **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.05.037

**Test of T-SPOT TB Combined with Cytokine IL-10, IL-27 in Diagnosis of Tuberculous Pleurisy.** Fang Qiuyan, Liu Jianhong, Ye Xiaoyun, et al. Department of Respiratory Tuberculosis, Zhejiang Jinhua Guangfu Hospital, Zhejiang 321000, China

**Abstract Objective** To evaluate the value of T-SPOT TB combined with test of IL-10 and IL-27 in diagnosis of tuberculous pleurisy. **Methods** Forty two patients with tuberculous pleurisy and 44 patients with malignant pleural effusion were included joining the T-SPOT TB test, and with enzyme-linked immuno sorbent assay (ELISA) method the expression level of IL-10 and IL-27 in the patients' pleural effusion was detected. **Results** In patients with tuberculous pleurisy group, T-SPOT TB test results were positive cases ( $n = 39$ ), negative cases ( $n = 3$ ), and the positive rate was 92.86%. In patients with malignant pleural effusion group, T-SPOT TB test results were positive cases ( $n = 2$ ), negative cases ( $n = 42$ ), and the positive rate was 4.55%. Tuberculous pleurisy patients' T-SPOT TB testing positive rate was obviously higher than the latter group, and there was a statistical significant difference in two groups ( $P < 0.01$ ). In patients with tuberculous pleurisy group, the concentration of IL-10 and IL-27 in pleural effusions were  $142.86 \pm 33.12$  and  $418.20 \pm 63.4$ , which were significantly higher than those in malignant pleural effusion group ( $96.18 \pm 13.41$  and  $127.33 \pm 32.86$ ), respectively ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** T-SPOT TB combined with IL-10 and IL-27 detection has important value in diagnosis and differential diagnosis of tuberculous pleurisy.

$\pm 63.4$ 。在患者有恶性胸腔积液组，IL-10 和 IL-27 在胸腔积液中的浓度分别为  $96.18 \pm 13.41$  和  $127.33 \pm 32.86$ ，且两组间有统计学差异 ( $P < 0.05, P < 0.01$ )。Conclusion T-SPOT TB 结合 IL-10 和 IL-27 的检测对结核性胸膜炎的诊断和鉴别诊断具有重要价值。

**Key words** T-SPOT TB; Interleukin-10; Interleukin-27; Tuberculous pleuritis

结核性胸膜炎 (tuberculous pleuritis) 是结核菌由接近脏胸膜的原发病灶直接侵入邻近胸膜，或经淋巴管血行播散至胸膜而引起的渗出性炎症的一种呼吸系统疾病。本病的临床表现主要为发热、咳嗽，伴患侧胸痛、气急等，是常见的肺外结核病之一。但由于现今技术条件的局限性，诊断本病多依靠其临床表现、胸片以及超声检测等，而实验室检测方法较少且缺乏特异性，在一定程度上限制了本病的早期诊断与治疗<sup>[1]</sup>。近年来随着分子生物学的进展，细胞因子在各种免疫性疾病发病机制中的作用日益受到重视。机体抗结核免疫主要以细胞免疫为主，巨噬细胞在控制结核分枝杆菌中起到重要作用。当细胞免疫功能出现问题时，可出现潜伏感染的再活化，产生活动性结核病。国外研究表明，在肺外结核病中，结合感染 T 细胞斑点试验 (T-SPOT TB) 检测有着极高的敏感度，而成为现今临床主要的诊断措施之一<sup>[2]</sup>。同时，IL-10 能够抑制促炎因子的产生，并能抑制 MHC II 类分子表达，阻止 T 淋巴细胞的活化达到免疫调节功能<sup>[3]</sup>；IL-27 亦参与全身多种炎性反应，在自身免疫介导的组织损伤及炎症过程中发挥了重要作用<sup>[4]</sup>。本研究选取 IL-10、IL-27 两种细胞因子，联合 T-SPOT TB 检测为结核性胸膜炎的早期诊断提供重要的参考价值，并且为探讨本病的发病机制提供新的思路。

## 材料与方法

1. 一般资料：选择笔者医院 2010 年 1 月 ~ 2013 年 12 月住院的胸腔积液患者共 86 例，结核性胸腔积液 42 例，年龄  $38.27 \pm 7.33$  岁；恶性胸腔积液 44 例，患者年龄  $36.56 \pm 10.30$  岁。两组患者在年龄、性别、病程等一般资料方面，差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )，表明两组患者具有可比性（表 1）。

表 1 两组患者一般资料 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	年龄(岁)	男性	女性	病程(月)
结核性胸膜炎组	42	$38.27 \pm 7.33$	19	23	$8.61 \pm 2.54$
恶性胸腔积液组	44	$36.56 \pm 10.30$	20	24	$8.29 \pm 2.62$

2. 纳入标准：患者入院后查体或影像学检查提示有胸腔积液后，采用胸腔穿刺抽取积液送检常规检查以明确诊断，并患者并签署穿刺知情同意书与入组知情同意书。结核性胸膜

炎诊断参照中华医学会《临床诊疗指南·结核病分册》中的临床表现、X 线胸片、细菌学、病理或抗结核治疗有效等诊断要点而确诊的患者。其中单纯结核性胸膜炎 35 例，合并肺结核 7 例。恶性胸腔积液诊断标准：经病理学或细胞学检查明确诊断为恶性胸腔积液者，既往无结核病史和结核病接触史，无合并活动性肺结核或影像学未显示陈旧性结核病变，未经过放疗、化疗和手术治疗，未接受免疫增强剂治疗。其中腺癌 29 例，鳞癌 6 例，小细胞癌 6 例，胸膜间皮瘤 3 例。

3. 排除标准：孕妇、HIV 感染、急性病毒感染、免疫性疾病及免疫抑制剂应用史，严重肝肾功能损害。

4. 标本采集：所有纳入患者在住院 24h 内，采用标准胸腔穿刺术，于治疗前收集胸腔积液标本。并通过常规生化指标检测胸腔积液性质，按 Light 标准判断均为渗出性。抽取胸腔积液 20ml，放置于经过肝素处理过的试管中，3000r/min，10min 离心，离心后离心管内分为 3 层，T-SPOT TB 检测取中间淋巴细胞层，IL-10、IL-27 检测取上清液，置于  $-80^{\circ}\text{C}$  冰箱冻存待测。

5. 试剂与检测方法：T-SPOT TB 试剂盒由武汉博士德生物工程有限公司提供，1640 培养液购自美国 Gibco 公司，淋巴细胞分离液由 Cedarlane 公司提供；酶联免疫斑点分析仪购自美国 CTL 公司。其中 T-SPOT TB 测试采用 Elispot 斑点计数，ELISA 法检测胸腔积液中 IL-10 和 IL-27 的表达水平，试剂盒购自武汉博士德生物工程有限公司，测试按操作说明书进行。

6. T-SPOT TB 结果判断：结果判读均根据 T-SPOT TB 试剂盒说明书进行，如果阴性对照孔斑点形成细胞 (SFC)  $<$  检测孔 SFC 减去阴性对照孔 SFC  $> 6$ ，可判断标本为阳性；如果阴性对照孔 SFC  $\geq 6$ ，检测孔为阴性对照孔 2 倍，可判断所测标本为阳性。

7. 统计学方法：应用 SPSS 17.0 软件进行处理，数据资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示，结核性胸膜炎组与恶性胸腔积液组的比较采用 *t* 检验，T-SPOT TB 检测采用卡方检验，非正态数据及方差不齐数据均采用非参数检验，以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

1. T-SPOT TB 检测结果：检测结果显示，结核性胸膜炎组患者中 T-SPOT TB 阳性 39 例，阴性 3 例，阳性率 92.86%；恶性胸腔积液组患者中 T-SPOT TB 阳性 2 例，阴性 42 例，阳性率 4.55%。与后者相比，结核性胸膜炎组患者 T-SPOT TB 检测阳性率较高，且二者差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ，表 2)。

表 2 T-SPOT TB 检测结果

组别	n	SPOT	SPOT	阳性率	$\chi^2$	P
		阳性	阴性	(%)		
结核性胸膜炎组	42	39	3	92.86	67.18	0.000
恶性胸腔积液组	44	2	42	4.55		

2. 胸腔积液中 IL-10、IL-27 检测结果: 结核性胸膜炎组患者胸腔积液中, IL-10、IL-27 的含量显著高于恶性胸腔积液组, 经比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ , 表 3)。

表 3 胸腔积液中 IL10、IL27 检测结果(ng/L)

指标	结核性胸膜炎组	恶性胸腔积液组	$t$	P
	(n = 42)	(n = 44)		
IL-10	142.86 ± 33.12	96.18 ± 13.41	-1.604	0.023
IL-27	418.20 ± 63.40	127.33 ± 32.86	-6.020	0.000

## 讨 论

结核性胸膜炎作为临床常见的结核性疾病, 可发生于任何年龄, 是儿童和青壮年最为常见的胸膜炎致病原因之一, 同时也是最常见的单侧胸腔积液疾病之一。美国流行病学调查报告显示, 胸腔积液的病因最常见的是类肺炎性胸腔积液, 但是每年仅有 1000 例患者能明确诊断为结核性胸膜炎。在我国, 结核病发病之势仍居高不下, 且结核性胸膜炎约占渗出性胸腔积液的 54.8%, 面对这一严峻形势, 早期明确诊断并给予相应治疗已成为当务之急<sup>[5]</sup>。

结核性胸膜炎是常见的肺外结核, 其临床多表现为发热、咳嗽、胸痛并可伴有全身不适、盗汗、消瘦等结核中毒症状, 主要特点为胸腔积液的生成。诊断本病除需要符合基本的症状外, 还需结合胸腔积液常规、生化、病理检查, 结核菌素(PPD)实验, 痰涂片找结核杆菌等。然而, 想要明确诊断本病依旧具有一定难度。缺乏典型的临床表现且实验室检查缺乏特异性, 为诊疗工作带来了诸多限制。

T-SPOT TB 检测方法是由 Lalvani 等<sup>[6]</sup>在 2001 年首先引入到结核病的诊断中。其原理是两种特异性结核杆菌刺激源 ESAT-6 和 CFP-10 的使用, 使得 T-SPOT TB 测试的敏感度和特异性有了较大幅度的提高。目前本检测已成为欧美发达国家检测结核疾病的临床常规方法, 即应用 ELISPOT 技术检测 IFN-γ 和 T 淋巴细胞。这两种细胞是经结核 RDI 编码的 2 种蛋白 ESAT-6 和 CFP-10 经过刺激后释放的。T-SPOT TB 能够从单细胞水平检测分泌抗体细

胞或分泌细胞因子细胞的细胞数量, 并不受细胞因子代谢等因素影响<sup>[7]</sup>。故它可以确切地反应体内细胞因子的水平, 其中每个斑点代表单个分泌待测细胞因子的细胞或称斑点形成细胞(SFC)。

IL-10 属于 Th2 型细胞因子, 其可抑制促炎因子(IFN-γ、TNF-α、IL-12)的产生, 并通过抑制 MHC II 类分子的表达, 抑制抗原递呈细胞的活性, 阻止 T 淋巴细胞的活化, 达到免疫调节的功能, 有研究表明 IL-10 水平的增高, 将促进结核分枝杆菌的存活<sup>[8]</sup>。肺结核患者中, IL-10 表达水平越高, 结核病的发生率就越高, 二者表现出一定程度的正相关趋势<sup>[9]</sup>。有研究表明 IL-10 能够区别结核类疾病的活动期与非活动期<sup>[10]</sup>。IL-27 属于 IL-12 家族的成员, 具有提高其激活辅助性 T 细胞的能力, 有研究表明, 在结核性疾病中 IL-27 对 Th1 型免疫反应具有双重调节作用, 可通过诱导初始 CD4<sup>+</sup> 细胞, 促进其向 Th1 分化, 也可通过抑制活化的 Th1 细胞增殖而限制 Th1 型免疫反应对机体造成的损伤, 同时起到阻止了抗结核菌的保护性免疫反应以及限制慢性炎症造成最终病理损害的双重作用<sup>[11]</sup>。

本研究结果显示, 应用 T-SPOT TB 检测结核杆菌有较高的特异性和准确度, 可较快检测出结核菌感染, 使患者得到早期诊断; 同时结核性胸膜炎患者胸腔积液中 IL-10、IL-27 表达水平明显高于恶性胸腔积液组患者, 具有一定的特异性。同时 IL-10、IL-27 两种细胞因子可能参与结核性胸膜炎的发病进程, 且与疾病程度具有相关性。因此, T-SPOT TB 检测结合 IL-10、IL-27 水平测定能够早期诊断结核性胸膜炎患者, 并有利于其与其他疾病的鉴别诊断, 有利于患者早期接受相应治疗, 避免过度治疗和诊治延误。同时 IL-10、IL-27 两种细胞因子参与结核性胸膜炎的发病机制有待于进一步研究。

## 参考文献

- 1 Jeon D. Tuberculous pleurisy: an update [J]. Tuberc Respir Dis (Seoul), 2014, 76(4): 153-159
- 2 Wilkinson KA, Wilkinson RJ, Pathan A, et al. Ex vivo characterization of early secretory antigenic target 6-specific T cells at sites of active disease in pleural tuberculosis [J]. Clin Infect Dis, 2005, 40(1): 184-187
- 3 Gabrysová L, Howes A, Saraiva M, et al. The regulation of IL-10 expression [J]. Curr Top Microbiol Immunol, 2014, 380: 157-190
- 4 Bosmann M, Ward PA. Modulation of inflammation by interleukin-27 [J]. J Leukoc Biol, 2013, 94(6): 1159-1165
- 5 曹凯, 杨勇健. 结核性胸膜炎及结核性脓胸的诊治: 结核相关流行病学 [J]. 中国实用乡村医生杂志, 2010, 6: 1

- 6 Lalvani A, Pathan AA, McShane H, et al. Rapid detection of Mycobacterium tuberculosis infection by enumeration of antigen specific T cells [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2001, 163: 824–828
- 7 Kaech SM, Wherry EJ, Ahmed R. Effector and memory T-cell differentiation: implication for vaccine development [J]. Nature Rev, 2002, 2(4): 251–262
- 8 Flynn JL, Chan J. Immunology of tuberculosis [J]. Annu Rev Immunol, 2001, 19(18): 93–129
- 9 Cavalcanti YV, Brelaz MC, Neves JK, et al. Role of TNF-Alpha, IFN-Gamma, and IL-10 in the development of Pulmonary Tuberculosis [J]. Pulm Med, 2012, 2012: 745483
- 10 周乐亮. T-SPOT.TB 联合细胞因子 INF- $\gamma$ 、IL-10 等检测在结核病诊断中的应用 [D]. 长沙: 中南大学, 2013
- 11 李敬萍, 关键, 许锡琳, 等. IL-27 在结核性胸膜炎胸水中的表达及意义 [J]. 吉林医学, 2013, 34(19): 3752–3754

(收稿日期: 2014-10-19)

(修回日期: 2014-11-15)

## 长期低剂量克拉霉素联合鼻用激素治疗慢性鼻-鼻窦炎的疗效分析

戴润芝 李谨 张群 王丽欣 张远芬

**摘要 目的** 探讨长期低剂量克拉霉素联合鼻用激素治疗慢性鼻-鼻窦炎的疗效。**方法** 2010年2月~2012年8月笔者共收治慢性鼻-鼻窦炎患者112例,随机分为治疗组(联合用药组)与对照组(单纯用药组),其中治疗组65例,对照组47例。治疗组采用低剂量克拉霉素联合鼻用激素及鼻腔冲洗进行治疗,对照组则单纯采用鼻用激素及鼻腔冲洗进行治疗。评估指标包括视觉模拟量表评分(visual analogue scale, VAS)、鼻窦CT评分(Lund Mackay)及临床疗效。采用SPSS 16.0软件进行统计学分析。**结果** 治疗组患者鼻塞、流涕、头痛、嗅觉减退VAS评分均明显下降( $P < 0.05$ ),对照组患者只有鼻塞VAS评分明显下降( $P < 0.05$ );治疗组与对照组的总有效率分别为80%和51%,组间对比差异有统计学意义( $P < 0.05$ );治疗组的鼻窦CT评分较对照组改善,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** 长期低剂量克拉霉素联合鼻用激素疗效明显优于单用鼻用激素组,且费用经济、用药方便、不良反应发生率低,对慢性鼻-鼻窦炎有重要治疗价值,建议作为一线药物联合应用。

**关键词** 慢性鼻-鼻窦炎 克拉霉素 鼻用激素 临床疗效**中图分类号** R766.9**文献标识码** A**DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.05.038

**Efficacy Analysis of Long-term Low-dose Clarithromycin Joint Nasal Steroid in the Treatment of Chronic Rhino Sinusitis.** Dai Runzhi, Li Jin, Zhang Qun, et al. Department of Otolaryngology Renmin Hospital, Hubei University of Medicine, Hubei 442000, China

**Abstract Objective** To assess the therapy effect of long-term low-dose clarithromycin joint nasal steroid in the treatment of chronic rhino sinusitis. **Methods** Totally 112 patients with chronic rhino sinusitis who were treated in our hospital from February 2010 to August 2012 were selected and randomly divided into the treatment group (65) and the control group (47). The patients in the control group were treated by the long-term low-dose clarithromycin joint nasal steroid and nasal irrigation, while the patients in the treatment group were treated by the nasal steroid and nasal irrigation. Then the visual analogue scale, Lund Mackay and the therapeutic effect were evaluated. SPSS 16.0 software was used to analyze the data. **Results** The results were as follows: (1) The visual analogue scale score of rhinobyon, nasal mucus, headache and hyposmia in the treatment group significantly decreased ( $P < 0.05$ ), while only the visual analogue scale score of rhinobyon in the control group significantly decreased ( $P < 0.05$ ). (2) The total effective rate in the treatment group (80%) was significantly higher than the control group (51%). The difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). (3) About the Lund-Mackay sinus CT score, the treatment group was significantly lower than the control group, and the difference was also statistically significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The long-term low-dose clarithromycin joint nasal steroid is superior to nasal steroid in the total effective rate in treatments of patients with chronic rhino sinusitis. It had convenient economic costs and low incidence of adverse reactions. Therefore it has great value for chronic nasal-sinusitis therapy. We recommend it as a first-line drug combination.

**Key words** Chronic rhino sinusitis; Clarithromycin; Nasal steroid; Therapy effect