胸水中 D-dimer 浓度与胸膜组织病理学检查对结核性胸膜炎的诊断价值*

张艳丽[1]，武 丽[1]，李翠茹[2]
（1. 保定市传染病医院，河北 保定 071000；2. 邯郸市传染病医院，河北 邯郸 056000）

［摘 要］**目的：**探讨胸水中 D-dimer 水平检测与胸膜组织病理学检查（CNPB）两种方法对结核性胸膜炎的诊断价值。**方法：**收集 110 例结核性胸膜炎及 121 例非结核性胸膜炎患者的胸水，采用 Beckman 高效液相色谱仪、干式免疫散射色谱法检测胸水中 D-dimer 浓度；同时用 Cope 针采集胸膜标本常规苏木素-伊红染色，以检出肉芽肿性病变确诊结核性胸膜炎；以 D-dimer 浓度阈值制作受试者操作曲线（ROC），比较两种检查方法对结核性胸膜炎诊断的灵敏度、特异度、预测值和准确度，以 ROC 曲线下面积（AUC）>0.5 认为具有诊断价值。**结果：**结核性胸水中 D-dimer 浓度高于非结核性胸腔积液，差异具有统计学意义（$P<0.05$）；对于结核性胸膜炎的诊断，D-dimer 敏感性明显高于 CNPB（$P<0.05$），D-dimer 的特异性、阳性预测值明显低于 CNPB（$P<0.05$）；D-dimer 的 ROC 曲线中 AUC 值虽然高于 CNPB 的 AUC 值，但是不具有统计学意义（$P>0.05$）；D-dimer 对结核性胸膜炎诊断的最佳截断值为≥283.21 mg/L。**结论：**D-dimer 检测是一种准确率较高的结核性胸膜炎的诊断方法，可以辅助结核性胸膜炎的诊断。

［关键词］胸膜炎；结核；诊断；D 二聚体；活组织检查；病理学
［中图分类号］R521 ［文献标识码］A ［文章编号］1000-2707（2017）12-1439-04
DOI：10.19367/j.cnki.1000-2707.2017.12.017

Diagnostic Value of Hydrothorax D-Dimer Concentration Test and Pleura Histopathology on Diagnosing Tuberculous Pleurisy

ZHANG Yanli[1], WU Li[1], LI Cuiru[2]
(*1. Baoding Hospital for Infectious Disease, BaoDing 071000, Hebei, China;*
2. Handan Hospital for Infectious Disease, HanDan 056000, Hebei, China)

［**Abstract**］**Objective**: To compare the diagnostic value of hydrothorax D-dimer concentration test and pleura histopathology on diagnosing tuberculous pleurisy. **Methods**: Collecting hydrothorax of 110 tuberculous pleurisy cases and 121 non-tuberculous pleurisy, adopting Beckman HPLC, Dry Immune Scattered Chromatography to detect concentration level of D-dimer in hydrothorax; meanwhile, adopting Cope needle to collect regular hematoxylin and eosin stain in pleural specimens in order to detect the granulomatous lesion to diagnose tuberculous pleurisy. Creating ROC on D-dimer concentration threshold value, comparing sensitivity, specificity, predictive value and accuracy of diagnosing tuberculous pleurisy from both assays; ROC AUC >0.5 is considered with diagnostic value. **Results**: Tuberculous pleurisy hydrothorax D-dimer concentration is higher than non-tuberculous pleurisy hydrothorax, difference was statistically significant ($P<0.05$). Concerning diagnosing tuberculous pleurisy, D-dimer sensitivity was obviously higher than CNPB ($P<0.05$); while specificity, positive predictive value was obviously lower than CNPB ($P<0.05$); AUC value of ROC curve of D-dimer was higher than that of CNPB, but it showed no statistical significance ($P<0.05$); the best cutoff value of D-di-

*［基金项目］保定市科技计划项目（17ZF080）
网络出版时间：2017－12－18 网络出版地址：http://kns.cnki.net/kcms/detail/52.1164.R.20171218.2311.008.html

mer on diagnosing tuberculous pleurisy was ≥283.21 mg/L. **Conclusion**: D-dimer assay could serve as a better way of diagnosing tuberculous pleurisy

[**Key words**] pleurisy; tuberculosis; diagnosis; D-dimer; biopsy; pathology

结核病是一种严重危害人类健康的疾病,结核性胸膜炎是一种最常见的肺外结核[1]。由于结核性胸水中病原菌含量低,加之患者的症状及体征不典型,或常规组织学及细菌培养检查的敏感性较低时,要及时诊断该病往往非常困难[2]。经皮胸膜穿刺活检病理学检查(CNPB)曾被认为是结核性胸膜炎诊断的金标准,但是这种方法常引起某些并发症,并且受到术者熟练程度的极大限制,这些都在很大程度上限制了该方法的普及应用[3]。研究认为,渗出性胸膜炎与局灶纤溶系统功能增强相关[4],D-dimer(一种纤维蛋白降解过程中的标志物)在结核性胸膜炎时也明显升高[5-7]。这些研究都提示凝血功能的异常与胸膜疾病相关,本研究通过检测胸膜腔积液中 D-dimer 水平,比较 D-dimer 与 CNPB 对结核性胸膜炎的诊断价值。

1　资料与方法

1.1　一般资料

选择 2012 ~ 2016 年结核科经治疗的伴有胸膜炎的肺结核病人 110 例及伴有胸水的非结核性胸膜炎病人 121 人,非结核胸膜炎病人中非小细胞肺癌 73 例、左心衰 21 例,、其它原因胸腔积液 27 例;入选患者平均年龄为(49 ± 11)岁,男 98 例,女 133 例。结核性胸膜炎病诊断按照中国卫生行业标准肺结核诊断标准(WS299 - 2008):(**1**)胸水结核杆菌镜检阳性或细菌培养阳性,或胸腔镜活检病理示伴有干酪样坏死的肉芽肿性病变;(**2**)结核杆菌感染的临床表现、抗结核药物治疗有效,PPD 皮肤实验阳性。原发性肺癌的诊断按照《WHO 肺、胸膜肿瘤分类》(2008 版)进行。

1.2　方法

胸腔积液标本中 D-dimer 浓度测定,采用 Beckman 高效液相色谱仪、干式免疫散射色谱法进行检测;Cope 针采集胸膜活检标本用 10% 福尔马林固定,5 μm 厚切片,常规苏木素 - 伊红染色[11],由病理科医师以检出肉芽肿性病变来确诊结核性胸膜炎病变[6-7]。

1.3　统计学方法

应用 SPSS 19.0 统计软件进行数据分析,实验数据以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)形式表示,组间的 D-dimer 浓度差异以 *Student-t* 检验进行统计。采用 ROC 曲线分析胸水中 D-dimer 浓度及 CNPB 对结核性胸膜炎诊断括灵敏度、特异度、预测值、准确度及截断值;计算 ROC 曲线下面积(AUC)判断诊断准确度,AUC > 0.5 被认为具有诊断价值。

2　结果

2.1　胸水中 D-dimer 浓度

结核性胸膜炎胸水中 D-dimer 浓度高于非结核性胸水,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1　结核性胸膜炎与非结核性胸膜炎患者年龄、性别及胸水中 D-dimer 浓度

Tab. 1　D-dimer concentration level of hydrothorax of tuberculous pleurisy and non-tuberculous pleurisy

类别	*n*	年 龄(岁)	性别(男/女)	D-dimer (mg/L)
结核性胸膜炎	110	41.15 ± 16.25	58/52	490.21 ± 221.00
非结核性胸膜炎				
非小细胞肺癌	73	52.74 ± 8.13	29/44	127.39 ± 118.44(1)
左心衰	21	45.52 ± 14.40	5/16	113.56 ± 104.77(1)
其它原因胸水	27	45.52 ± 13.73	6/21	108.31 ± 99.80(1)

(1) 与结核性胸膜炎比较,$P < 0.05$

2.2　D-dimer 与 CNPB 对结核性胸膜炎的诊断价值

对于结核性胸膜炎的诊断,D-dimer 敏感性明显高于 CNPB,差异有统计学意义($P < 0.05$);D-dimer 诊断的特异性、阳性预测值明显低于 CNPB,差异有统计学意义($P < 0.05$);D-dimer 的阴性预测值、准确率与 CNPB 相比,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。通过对两种方法进行 ROC 曲

线分析,然后从 ROC 曲线获得的各参数进行统计学处理($t=21.342$),D-dimer 与 CNPB 在结核性胸膜炎诊断中的作用虽有差异,但是不具有统计学意义,故可认为二者具有相似的作用。见图 1。D-dimer 的 ROC 曲线中 AUC 值虽然高于 CNPB 的 AUC 值,但是不具有统计学意义($Z=0.292$,$P=0.769\ 5$),说明两种检查方法在结核性胸膜炎的诊断中差异不具有统计学意义;D-dimer 对结核性胸膜炎诊断的最佳截断值为≥283.21 mg/L。

表 2　D-dimer 与 CNPB 对结核性胸膜炎的诊断价值

Tab. 2　Diagnostic value of D-dimer and CNPC on diagnosing tuberculous pleurisy

指标	D-dimer (mg/L,$n=110$)	CNPB($n=121$)
敏感性(%)	81.1(71.50~85.60)(1)	57.6(40.80~73.20)
特异性(%)	86.3(72.70~91.70)	100.0(90.30~100.00)(2)
阳性预测值(%)	88.2(82.40~94.60)	100.0(84.20~100.00)(2)
阴性预测值(%)	77.8(68.70~84.90)	68.4(54.30~80.60)
准确率(%)	83.1(77.10~87.90)	78.9(67.60~87.50)
OR	27.82(11.80~52.10)	48.34(16.04~392.23)

注:括号里的数据为 95% 置信区间(95% *CI*);(1)与 CNPB 比较,$P<0.05$;(2)与 D-dimer 比较,$P<0.05$

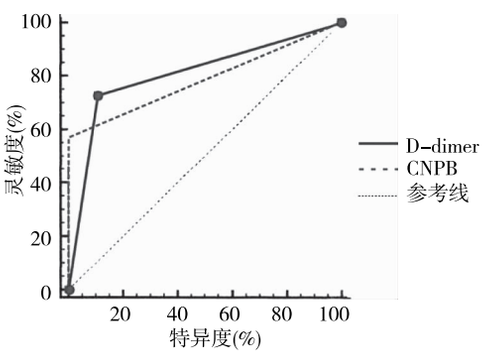

图 1　D-dimer 与 CNPB 的 ROC 曲线分析

Fig. 1　ROC curve analysis of D-dimer and CNPB

3　讨论

D-dimer 是交联纤维蛋白的主要降解产物,因此作为纤维蛋白溶解的直接标记物。本研究结果表明,结核性胸膜炎中的胸水 D-dimer 水平远高于其它原因所致的胸膜积液中 D-dimer 水平,提示可能结核性胸膜炎患者纤维蛋白溶解活性增强或对局部产生的 D-二聚体清除率差。VAZ 等[8]报道,结核性胸膜炎等疾病所产生的炎症性渗出产物,激活了纤维蛋白溶解系统,从而导致降解产物增加,包括 D-二聚体[9]。为此推测结核性胸膜炎存在胸膜炎症反应可能会导致胸膜损伤并诱导凝血活化,引起局部纤维蛋白溶解活性增强,从而导致 D-二聚体水平升高。有学者研究显示,D-dimer 升高在结核性胸膜炎诊断中的敏感性 80% ~100%,特异性 89% ~100%,其最佳截断值为 260.0 ~310.1 mg/L[10-12],本研究的结果与上述研究结果类似。本研究结果还显示,结核性胸膜炎与非结核性胸膜炎胸水中 D-dimer 浓度的标准差的差异存在明显差异,且这种差异具有统计学意义(*Student-t* 检验,$P<0.01$)。

本研究采用了国际诊断准确性报告标准中的常用标准[13],该方案包括敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值、诊断性比值比(OD 值)及 ROC 曲线下面积值(AUC)。按照通用规则,本研究中 D-dimer 在结核性胸膜炎诊断中的准确性通过绘制受试者工作曲线(ROC),然后计算其曲线下面积(AUC)来判断,AUC >0.5 被认为具有诊断价值。图 1 显示了胸水中 D-dimer 检查与胸膜活检组织病理学检查的 ROC 曲线,从中可见,二者的 AUC 值分别为 0.83、0.787,均 >0.5;经回归分析,二者的 95% 可信区间分别为 0.77 ~0.88,0.679 ~0.873,从以上数据可以得出结论二者对结核性胸膜炎均具有实际价值,而且分别为良好和中等。对上述 AUC 值再行 Z 检验进行分析,得出 Z 值为 0.291,P 值为 0.7695,说明二者对结核性胸膜炎的诊断发挥着相似的作用。

虽然目前 CNPB 依然是诊断结核性胸膜炎的金标准,但是该操作可能出现如(张力性)气胸、血胸、再扩张性肺水肿、血容量降低等并发症,而且禁忌症较多,如凝血功能障碍、病人不配合手术、抗凝剂使用及血小板减少等等,限制了 CNPB 在结核性胸膜炎诊断中的应用。本研究探讨对比了胸腔积液中 D-dimer 水平与胸膜活检组织病理学检查在结核性胸膜炎诊断中的作用。结果显示,D-dimer 在结核性胸膜炎诊断中,能起到与 CNPB 相似的作用,这与吕友堤等[14]研究结果相似。因此,可以将检测胸腔积液中 D-dimer 浓度作为辅助诊断结核性胸膜炎的一种重要的检测手段。

4　参考文献

[1] Kumar SV, Deka MK, Bagga M, et al. A systematic review of different type of tuberculosis[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2010(10):831 -843.

[2] Organization WH. Global tuberculosis report [J]. Thorax,

2012(3):278 - 286.

[3] 中国防痨协会临床专业委员会. 结核病临床诊治进展年度报告(2011 年)(第二部分 结核病临床治疗)[J]. 中国防痨杂志, 2012(7):463 - 471.

[4] Hooper C, Lee YC, Maskell N. Investigation of a unilateral pleural effusion in adults: british thoracic society pleural disease guideline 2010[J]. Thorax, 2010(6) :674 - 677.

[5] Gopi A, Madhavan SM, Sharma SK, et al. Diagnosis and treatment of tuberculous pleural effusion in 2006[J]. Chest, 2007(3):880 - 889.

[6] Beyzaei-Arani A, Ahari J, Khosla R, et al. The role of percutaneous closed-needle pleural biopsy in the evaluation of exudative pleural effusion[J]. Chest, 2014(3 Suppl): 272A.

[7] Petaja J. Inflammation and coagulation. An overview[J]. Thromb Res, 2011(2):S34-S37.

[8] Vaz MA, Vargas FS, Marinho FC, et al. Does the evaluation of coagulation factors contribute to etiological diagnosis of pleural effusions[J]. Clinics (Sao Paulo), 2009(9):891 - 895.

[9] Shen Y, Yang T, Jia L, et al. A potential role for D-dimer in the diagnosis of tuberculous pleural effusion[J]. European Review for Medical &amp Pharmacological Research, 2013(3):305 - 309.

[10] Metz CE. ROC analysis in medical imaging: a tutorial review of the literature[J]. Radiol Phys Technol, 2008(1):2 - 12.

[11] Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, et al. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD initiative[J]. Clin Radiol, 2003, 58(8):575 - 580.

[12] Vaz MA, V Argas FS, Marinho FC, et al. Does the evaluation of coagulation factors contribute to etiological diagnosis of pleural effusions[J]. Clinics , 2009(64): 891 - 895.

[13] Matveychuk A, Rashid G, Fridman Z, et al. Pleural ELFA D-dimer assay: a surrogate marker for malignant pleural effusion[J]. Thrombosis Research, 2012(5): 648 - 651.

[14] 吕友堤,陈平,徐敏. 测定胸液中 D-二聚体含量的临床意义[J]. 中南大学学报医学版,2000(1):71 - 72.

(2017-10-03 收稿,2017-12-07 修回)

中文编辑: 刘 平; 英文编辑: 赵 毅

(上接第 1438 页)

[6] 窦红涛, 谢秀丽, 张小江,等. Mohnarin2008 年度报告: 肠杆菌科细菌耐药监测[J]. 中国抗生素杂志, 2010(7): 556 - 558.

[7] 史宝玉,谭晓武,姜艳. 产 ESBLS 大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌的耐药性调查分析[J]. 中华实验诊断学, 2015(19):765 - 769.

[8] 张雪冬, 朱光发, 王爱萍. 产 ESBLs 大肠埃希菌的分布与耐药性分析[J]. 临床肺科杂志, 2015(6):1037 - 1040.

[9] 潘玫, 李稳, 王靖男. 产 CTX 型超广谱 β 内酰胺酶大肠埃希氏菌基因分析及耐药特征[J]. 山东大学学报, 2013(51):61 - 65.

[10] 王卓,王玉新,李玉中. 产 ESBLS 肠杆菌科细菌的检测及耐药性[J]. 中华微生态学杂志, 2016(28):564 - 569.

[11] 杨小影,宋惠萍,杨萍芝. 超广谱 β 内酰胺酶大肠杆菌院内感染分布及耐药性研究[J]. 检验医学与临床, 2014(11):1613 - 1617.

(2017-09-03 收稿,2017-11-21 修回)

中文编辑: 周 凌; 英文编辑: 乐 萍