

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.04.011  
文章编号: 1005-8982 (2018) 04-0051-06

## 年龄对腺苷脱氨酶和 $\gamma$ -干扰素释放实验诊断 结核性胸膜炎敏感性的影响\*

杨晓乐, 王静, 张国瑞, 刘红

(郑州大学第一附属医院 呼吸内科, 河南 郑州 450052)

**摘要: 目的** 比较腺苷脱氨酶(ADA)和 $\gamma$ -干扰素释放实验T-SPOT.TB在不同年龄组结核性胸膜炎患者的诊断敏感性。**方法** 对2015年1月-2016年8月该院以未明原因胸腔积液住院且已进行ADA或T-SPOT.TB检查的、最终确诊为结核性胸膜炎的271例患者进行回顾性分析。入组患者根据其所做检查,分为ADA组和T-SPOT.TB组,再将每组患者根据年龄分为0~30岁、31~50岁、51~70岁、 $\geq 71$ 岁4组,分别计算各组2项检查的敏感性。组间比较采用Kruskal-Wallis检验。**结果** 入组患者中,接受ADA检查的患者有129例,接受T-SPOT.TB检查的患者有142例。ADA诊断结核性胸膜炎的总体敏感性为72.86%,T-SPOT.TB诊断结核性胸膜炎的总体敏感性为90.14%。各年龄段ADA和T-SPOT.TB的敏感性分别为:0~30岁,85.41%和94.64%;31~50岁,69.44%和81.08%;51~70岁,55.88%和80.55%; $\geq 71$ 岁,42.85%和72.72%。年龄相关的敏感性变化在ADA和T-SPOT.TB检查中均有不同,差异有统计学意义( $P=0.002$ 和 $0.047$ )。**结论** T-SPOT.TB诊断结核性胸膜炎的敏感性高于ADA,ADA和T-SPOT.TB对中青年患者结核性胸膜炎诊断敏感性均高于老年患者,应用于老年患者时应考虑假阴性结果。

**关键词:** 腺苷脱氨酶;  $\gamma$ -干扰素释放实验; 结核性胸膜炎; 年龄

**中图分类号:** R561.1

**文献标识码:** A

## Comparison of sensitivity of ADA and T-SPOT.TB for patients with tuberculous pleural effusion in different age groups\*

Xiao-le Yang, Jing Wang, Guo-ruai Zhang, Hong Liu

(Department of Respiratory Medicine, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University,  
Zhengzhou, Henan 450052, China)

**Abstract: Objective** To evaluate the influence of age on the sensitivity of adenosine deaminase (ADA) and interferon-gamma release assays (T-SPOT.TB) in diagnosing tuberculous pleurisy. **Methods** A total of 271 patients with tuberculosis pleural effusion (TPE) in the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University from January 2015 to August 2016 were enrolled. Pleural effusion (PE) ADA or whole blood T-SPOT.TB assay was conducted in the 271 patients. The sensitivity of ADA and T-SPOT.TB in different age groups ( $\leq 30$  years, 31-50 years, 51-70 years and  $\geq 71$  years) was analyzed respectively. Categorical variables were compared by Kruskal-Wallis test. **Results** All patients were divided into ADA group ( $n=129$ ) and T-SPOT.TB group ( $n=142$ ). The overall sensitivity of ADA and T-SPOT.TB was 72.86% and 90.14% respectively. The sensitivity of ADA and T-SPOT.TB according to age was as follows:  $\leq 30$  years, 85.41% and 94.64%; 31-50 years, 69.44% and 81.08%; 51-70 years, 55.88% and 80.55%;  $\geq 71$  years, 42.85% and 72.72%, respectively. The changes of sensitivity according to age were significant in both ADA group ( $P=0.002$ ) and T-SPOT.TB group ( $P=0.047$ ). **Conclusions** T-SPOT.TB has relatively higher sensitivity than

收稿日期: 2016-12-12

\* 基金项目: 河南省科技厅科技攻关项目 (No: 162102310602)

[通信作者] 刘红, E-mail: liuhong925@126.com

ADA in diagnosing tuberculous pleurisy. The sensitivity of the two assays has a declining trend as the age increases. So it is necessary for clinicians to be aware of the false negative results in elderly patients.

**Keywords:** adenosine deaminase; interferon-gamma release assay; tuberculous pleurisy; age

胸腔积液 (pleural effusion, PE) 为临床常见病症, 据报道, 其发病率在 4/1 000 左右<sup>[1]</sup>。在结核高负荷国家中结核仍然是引起渗出性胸腔积液的主要原因<sup>[2]</sup>。但结核性胸腔积液 (tuberculosis pleural effusion, TPE) 的诊断和鉴别诊断仍是临床难题。目前, 针对结核性胸腔积液, 临床上主要根据患者的年龄、接触史、影像学、实验室检查、临床医师的经验及实验性治疗效果来诊断。结核分枝杆菌培养是结核病确诊的金标准, 但其敏感性低且耗时较长。胸膜活检特异性高, 但受限于其有创性的特点, 未能在临床上广泛应用<sup>[3-4]</sup>; 鉴于上述方法存在较多不足, 一项能快速、准确、低创伤的诊断、鉴别结核性胸腔积液的方法成为迫切需求。

腺苷脱氨酶 (adenosine deaminase, ADA) 是临床上常用的诊断结核性胸腔积液的辅助检查手段, 但其特异性较低, 且容易受其他疾病影响<sup>[5]</sup>。近年来  $\gamma$ -干扰素释放实验 (interferon gamma releasing assays, IGRAs) 作为一种新的免疫学检测方法, 越来越受到临床医师的关注, 成为诊断结核杆菌感染的热点方法。T-SPOT.TB 是 IGRAs 的一种, IGRAs 虽不能区分潜伏感染和活性感染, 但是 IGRAs 在以血液或非血液标本为样本来检测肺结核及肺外结核中的作用已得到证实<sup>[6-8]</sup>。IGRAs 为免疫相关检查, 而随着年龄的增加, 患者的机体免疫功能面临衰退<sup>[9-10]</sup>。目前已有少量研究针对患者年龄对 IGRAs 的影响进行研究<sup>[11-13]</sup>, 但结果仍存在争议。本文回顾性分析 271 例结核性胸腔积液患者的临床资料, 将对 T-SPOT.TB 和 ADA 在不同年龄组结核性胸腔积液患者诊断的敏感性进行对比, 现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料与分组

回顾性分析郑州大学第一附属医院 2015 年 1 月-2016 年 8 月收治的以未明原因胸腔积液入院且最终诊断为结核性胸膜炎的患者 428 例。纳入标准: ①患者有发热、盗汗、食欲下降、体重减轻等症状; ②胸部 X 射线或 CT 显示患者有胸腔积液; ③胸水生化显示为渗出液, 乳酸脱氢酶增高; ④排除恶性胸腔积液及其他性质的胸腔积液; ⑤胸水培养结核杆菌阳性或胸膜活检看到结核性肉芽肿、干酪样坏死、抗

酸杆菌阳性、结核杆菌 DNA 阳性。根据入组条件排除临床诊断病例 157 例, 最终入组患者 271 例。其中男 192 例, 女 79 例; 年龄 13 ~ 95 岁, 平均 44.2 岁, 中位年龄 43 岁。入组患者根据其所做检查分为两组, ADA 组和 T-SPOT.TB 组, 其中 ADA 组 129 人, T-SPOT.TB 组 142 人, 再将患者根据年龄分为 0 ~ 30 岁、31 ~ 50 岁、51 ~ 70 岁、 $\geq 71$  岁 4 组。该项目中所涉及到的患者检测指标均为抗结核治疗前获得。本研究通过本院伦理委员会批准, 并已取得患者知情同意。

### 1.2 胸水 ADA 检测

以未明原因胸腔积液入院患者, 经胸腔穿刺获取 200 ml 胸腔积液并迅速送至医院生化室做胸水生化及 ADA 检测。ADA 检测过程完全遵照试剂盒 (四川迈克生物科技股份有限公司, 批号: 0517021) 说明书进行。按说明书要求, ADA  $\geq 35$  判定为阳性。

### 1.3 血 T-SPOT.TB 检测

根据 T-SPOT.TB 试剂盒 (英国 Oxford Immunotec 公司, 批号: TEC097685) 说明书, 取足够量患者外周血, 分离外周血单个核细胞, 将细胞浓度调整至  $2.5 \times 10^9$  个/L, 与结核特异性抗原相对分子质量为 6 000 的早期分泌抗原靶 (early secretory antigenic target-6, ESAT-6) 和相对分子质量为 10 000 的培养滤液蛋白 (culture filtrate protein-10, CFP-10) 在抗  $\gamma$ -干扰素抗体预包装的板中共同孵育, 5%CO<sub>2</sub>、37℃ 放置 16 ~ 20 h。经二抗和底物显色后对斑点数进行读板。包括以下 2 种情况之一者判定为阳性: ①在阴性对照孔斑点数  $\leq 5$  个, 阳性对照孔  $\geq 20$  个等情况下, 抗原 A 或抗原 B 斑点数 - 阴性对照孔斑点数  $\geq 6$  个; ②阴性对照孔斑点数为 6 ~ 10 个的情况下, 抗原 A 或抗原 B/ 阴性对照孔斑点数  $\geq 2$ 。当阴性对照孔斑点数  $> 10$  或阳性对照孔斑点数  $< 20$  则判定为无法确定, 需重新检测。以上 2 种情况均除外者判定为阴性。

### 1.4 统计学方法

采用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析, 计数资料比例 (%) 表示, 计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 各年龄组中 ADA 和 T-SPOT.TB 对诊断结核性胸膜炎的敏感性对比采用 Kruskal-Wallis 检验, 不同年龄组间各变量的比较采用单因素方差分析, 实验室

指标对各年龄段 ADA 和 T-SPOT.TB 敏感性的影响比较采用多元 Logistic 回归分析,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 基本信息

所有患者基本信息见表 1。

### 2.2 ADA 和 T-SPOT.TB 的敏感性比较

ADA 和 T-SPOT.TB 诊断结核性胸膜炎的总敏感性分别为 72.86% 和 90.14%。各年龄组患者 ADA 和 T-SPOT.TB 的诊断敏感性分别为: 0 ~ 30 岁, 85.41% 和 94.64%; 31 ~ 50 岁, 69.44% 和 81.08%; 51 ~ 70 岁, 55.88% 和 80.55%;  $\geq 71$  岁, 42.85% 和 72.72%。

随着研究对象年龄的增加, ADA 和 T-SPOT.TB 在诊断结核性胸膜炎时的敏感性均呈下降趋势, 且各年龄组敏感性的差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

### 2.3 各年龄组实验室指标的比较

本研究中, 纳入分析的实验室指标包括胸水总蛋白、胸水葡萄糖、胸水乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH)、胸水 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)、白细胞 (white blood cell, WBC)、淋巴细胞绝对值及淋巴细胞百分比。各年龄组各项指标的比较采用单因素方差分析, 在 ADA 组中, 胸水总蛋白含量在各年龄组中差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。而在 T-SPOT.TB 组中, 胸水总蛋白、胸水葡萄糖及 CRP, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 1 不同年龄组患者的人数和男女比例

组别	男/女/例	年龄例 (%)			
		$\leq 30$ 岁	31~50 岁	51~70 岁	$\geq 71$ 岁
ADA 组 ( $n=129$ )	92/37	50 (38.76)	33 (25.58)	31 (24.03)	15 (11.63)
T-SPOT.TB 组 ( $n=142$ )	100/42	54 (38.03)	34 (23.94)	33 (23.24)	21 (14.79)

表 2 各年龄段患者中 ADA 和 T-SPOT.TB 的敏感性比较

组别	年龄 /%				总敏感性 /%	$\chi^2$ 值	P 值
	$\leq 30$ 岁	31~50 岁	51~70 岁	$\geq 71$ 岁			
ADA 组 ( $n=129$ )	85.41	69.44	55.88	42.85	72.86	14.912	0.002
T-SPOT.TB 组 ( $n=142$ )	94.64	81.08	80.55	72.72	90.14	7.534	0.047

表 3 各实验室常用指标在个年龄段中的变化 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	总蛋白 / (g/L)	葡萄糖 / (mmol/L)	LDH / (u/L)	CRP / (mg/L)	WBC ( $\times 10^9/L$ )	淋巴细胞 ( $\times 10^9/L$ )	淋巴百分数 /%
ADA 组 ( $n=129$ )							
$\leq 30$ 岁	49.14 $\pm$ 7.43	4.37 $\pm$ 1.64	566.31 $\pm$ 348.64	23.12 $\pm$ 18.47	8.00 $\pm$ 8.43	1.37 $\pm$ 0.56	21.14 $\pm$ 6.87
31~50 岁	47.86 $\pm$ 5.82	5.95 $\pm$ 3.29	600.72 $\pm$ 645.89	28.29 $\pm$ 30.10	9.23 $\pm$ 8.51	1.41 $\pm$ 0.47	19.82 $\pm$ 7.90
51~70 岁	44.24 $\pm$ 8.24	7.26 $\pm$ 10.60	602.91 $\pm$ 630.98	19.72 $\pm$ 18.97	6.32 $\pm$ 2.02	1.16 $\pm$ 0.46	19.69 $\pm$ 8.69
$\geq 71$ 岁	41.12 $\pm$ 9.43	7.62 $\pm$ 3.68	291.05 $\pm$ 306.59	13.90 $\pm$ 18.50	6.03 $\pm$ 3.4	1.11 $\pm$ 0.56	18.92 $\pm$ 8.51
F 值	6.606	2.397	1.957	2.058	1.547	2.546	0.489
P 值	0.000	0.071	0.123	0.109	0.205	0.059	0.691
T-SPOT.TB ( $n=142$ )							
$\leq 30$ 岁	49.46 $\pm$ 7.16	4.27 $\pm$ 1.66	601.03 $\pm$ 437.38	24.25 $\pm$ 21.25	8.05 $\pm$ 7.99	1.38 $\pm$ 0.56	20.91 $\pm$ 6.73
31~50 岁	47.24 $\pm$ 5.79	5.87 $\pm$ 3.20	592.49 $\pm$ 636.19	29.18 $\pm$ 28.82	8.68 $\pm$ 8.51	1.34 $\pm$ 0.48	20.24 $\pm$ 8.02
51~70 岁	42.72 $\pm$ 8.69	7.10 $\pm$ 10.43	735.27 $\pm$ 961.77	25.89 $\pm$ 31.98	6.38 $\pm$ 1.75	1.15 $\pm$ 0.38	19.58 $\pm$ 8.58
$\geq 71$ 岁	41.40 $\pm$ 9.29	7.55 $\pm$ 3.67	253.00 $\pm$ 274.85	10.60 $\pm$ 7.87	5.74 $\pm$ 1.57	1.11 $\pm$ 0.55	19.61 $\pm$ 8.75
F 值	9.030	2.700	2.584	2.700	1.409	2.472	0.266
P 值	0.000	0.048	0.056	0.048	0.242	0.064	0.850

## 2.4 实验室指标对各年龄组 ADA 和 T-SPOT.TB 敏感性的影响

将纳入研究的各项指标和年龄带入多元 Logistic 回归模型, 检验各项指标是否会对敏感性随着年龄的

增加而降低这一现象产生影响。结果显示, 综合考虑各项常见指标后, 年龄仍对 2 项检查的敏感性有影响, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 4、5。

表 4 实验室指标对 T-SPOT.TB 诊断结核性胸膜炎敏感性的影响

项目	b	S <sub>b</sub>	wald $\chi^2$	OR	95CI%		P 值
					下限	上限	
年龄	-0.837	0.280	8.926	0.433	0.250	0.750	0.003
性别	1.247	0.720	3.003	3.481	0.849	14.269	0.083
总蛋白	-0.005	0.033	0.023	0.995	0.933	1.061	0.878
葡萄糖	-0.013	0.037	0.117	0.988	0.919	1.061	0.733
LDH	0.000	0.000	0.705	1.000	0.999	1.000	0.401
CRP	-0.010	0.012	0.714	0.990	0.966	1.014	0.398
WBC	0.188	0.248	0.575	1.207	0.743	1.961	0.448
淋巴细胞	-1.413	1.126	1.573	0.243	0.027	2.214	0.210
淋巴百分数	0.078	0.081	0.925	1.081	0.923	1.266	0.336

表 5 实验室指标对 ADA 诊断结核性胸膜炎敏感性的影响

项目	b	S <sub>b</sub>	wald $\chi^2$	OR	95CI%		P 值
					下限	上限	
年龄	-0.631	0.233	7.324	0.532	0.337	0.840	0.007
性别	0.462	0.523	0.780	1.588	0.569	4.429	0.377
总蛋白	0.034	0.029	1.393	1.038	0.978	1.095	0.238
葡萄糖	-0.049	0.069	0.496	0.952	0.831	1.091	0.481
LDH	0.003	0.001	5.209	1.003	1.000	1.005	0.022
CRP	-0.017	0.013	1.725	0.983	0.959	1.008	0.189
WBC	-0.0477	0.029	2.636	0.954	0.902	1.010	0.104
淋巴细胞	-1.047	0.536	3.810	0.351	0.123	1.004	0.051
淋巴百分数	0.029	0.035	0.703	1.030	0.962	1.102	0.402

## 3 讨论

胸腔积液是临床常见病症, 而结核性胸膜炎是引起胸腔积液的常见病因, 占总胸腔积液病因的 30% ~ 80%<sup>[14]</sup>。对于结核性胸膜炎的诊断, 临床上仍缺乏快速、可靠的手段。胸水中培养出结核杆菌虽是诊断结核性胸膜炎的“金标准”, 但是阳性率低, 大约只有 25%<sup>[15]</sup>、且耗时长; 结核菌素实验由于受人体免疫状态及是否接种卡介苗影响较大, 因此临床应用受到很大限制。目前, 患者的临床症状、实验室一般化验项目、影像学表现、实验性治疗效果成为诊断结核

性胸膜炎的重要参考。其中 ADA 和 T-SPOT.TB 在临床鉴别结核性胸膜炎和其他类型胸膜炎中起到了越来越大的作用。

截至目前, 已有大量研究评价 ADA 和 T-SPOT.TB 在诊断结核病和结核性胸膜炎中的价值。ADA 是与研究对象的免疫功能相关的酶, 在结核性胸腔积液中高于恶性胸腔积液和其他原因引起的胸腔积液<sup>[16]</sup>。ADA 广泛存在于机体各器官中, 尤以 T 淋巴器官中含量较高。结核分枝杆菌侵入人体后会激发机体 T 细胞免疫, 而产生大量 ADA, 因此 ADA 可用于鉴别结核性胸腔积液和其他性质的胸腔积液。但是由于淋

巴瘤等疾病也可产生大量 ADA,故 ADA 检测对结核病诊断的特异性并不高。研究显示<sup>[17]</sup>,ADA 的敏感性为 47%~100%,特异性为 41%~100%,本研究中 ADA 的敏感性为 72.86%。T-SPOT.TB 近年来在临床中的应用越来越广泛。其工作原理是,当结核分枝杆菌侵入人体后,机体会产生并长期存在一种结核特异性 T 淋巴细胞<sup>[18]</sup>,这些致敏 T 淋巴细胞再次受到相同抗原刺激后,则会产生 $\gamma$ -干扰素。在 T-SPOT.TB 检查中,采用结核杆菌 6 kD 的 ESAT-6 和 10 kD 的培养滤过蛋白 CFP-10 为抗原,检测受试者体内是否存在致敏 T 淋巴细胞。其中 ESAT-6 和 CFP-10 由结核分枝杆菌的 RD1 编码,而 RD1 在卡介苗和绝大多数的非结核分枝杆菌中不存在<sup>[19]</sup>,从而避免了卡介苗和其他因素的影响,具有较高的敏感性和特异性。据报道<sup>[20]</sup>,T-SPOT.TB 在诊断结核性胸膜炎中的敏感性在 43%到 93%之间,综合敏感性为 77%。本研究中得到的 T-SPOT.TB 敏感性为 90.14%,与国际报道相近。

据笔者所知,目前国内外尚无关于年龄对 ADA 或 T-SPOT.TB 在诊断结核性胸膜炎中敏感性影响的相关研究,仅有关于 T-SPOT.TB 在结核病诊断中敏感性与年龄关系的研究,而结核性胸膜炎是结核病中相对难鉴别的疾病,故有必要单独评价该检查对结核性胸膜炎的诊断敏感性。有报道表明<sup>[21-22]</sup>,年龄会影响 T-SPOT.TB 诊断肺结核的敏感性。CHEE 等<sup>[23]</sup>研究报道,T-SPOT.TB 在诊断结核病时,其敏感性并不受年龄影响。本研究中针对年龄是否影响 ADA 和 T-SPOT.TB 在结核性胸膜炎中诊断敏感性的研究表明,T-SPOT.TB 比 ADA 显示出了更高的敏感性,且在按年龄分组后,随着研究对象年龄的增加,ADA 和 T-SPOT.TB 诊断结核性胸腔积液的敏感性均有一定程度的下降,且各组间比较有统计学意义。这种差异的出现可能是由于 ADA 和 T-SPOT.TB 均是与人体免疫功能有关的检查,而人体的免疫功能会随着年龄的增加而降低<sup>[24-25]</sup>,进而促使 T 细胞应答能力下降,导致 ADA 和 T-SPOT.TB 诊断的敏感性降低。同时研究显示<sup>[26]</sup>,营养不良也会降低 T-SPOT.TB 诊断结核病的敏感性。而在老年患者尤其是老年结核病患者中,营养不良现象普遍存在,故诊断的敏感性会受到影响。

入组的实验室指标中,两组患者胸水总蛋白在各年龄段患者比较,差异有统计学意义,胸水总蛋白随年龄的增高而降低,考虑其可能的原因是与老年结核病患者营养不良有关。而 CRP 在 T-SPOT.TB 组中

也在各年龄组中有明显的变化,事实上对于 ADA 组,CRP 的变化和 T-SPOT.TB 组相似,均呈先增后降趋势,虽然差异无统计学意义。这种影响可能跟不同年龄段患者的免疫能力不同有关,CRP 是一种非特异性炎症反应蛋白,当人体受到病原体尤其是细菌攻击的时候会产生急性炎症反应,进而产生大量 CRP<sup>[27]</sup>。而老年患者相对中青年患者免疫力较低,故受病原体攻击时产生的炎症反应不及中青年,故 CRP 会出现随年龄波动的现象。以往报道<sup>[28]</sup>认为各年龄组患者有差异的实验室指标,如淋巴细胞和淋巴细胞百分比,并没有在本研究中得到证实。当年龄与各项实验室指标一起纳入多元 Logistic 回归分析后,各指标并没有改变年龄对 ADA 和 T-SPOT.TB 敏感性的影响。

本文中大部分数据和国际研究相近,且各项指标的检测均在抗结核治疗之前,具有较高可信度。但仍存在若干不足:第一,本文是回顾性研究,许多目前认为可能影响 ADA 和 T-SPOT 敏感性的指标并未在大部分病例中得到体现,如患者是否存在免疫功能缺陷或是否用过免疫抑制剂、是否吸烟等。第二,研究对象并非一对一配对研究,样本情况可能存在一定差异,针对年龄对 ADA 和 T-SPOT.TB 诊断结核性胸膜炎中敏感性的影响尚需大规模前瞻性研究的证实,才能使理论更好的应用于临床。但从本研究结果看,ADA 和 T-SPOT.TB 对年轻患者诊断的敏感性高,如诊断对象为老年患者,则要慎重对待检查所得阴性结果,要考虑其存在假阴性的可能。针对老年患者,T-SPOT.TB 可能是更好的选择。

#### 参 考 文 献:

- [1] VILLENA G V, FERRER S J, HERNANDEZ B L, et al. Diagnosis and treatment of pleural effusion[J]. Arch Bronconeumol, 2006, 42(7): 349-372.
- [2] VALDES L, ALVAREZ D, VALLE J M, et al. The etiology of pleural effusions in an area with high incidence of tuberculosis[J]. Chest, 1996, 109(1): 158-162.
- [3] ESCUDERO B C, GARCIA C M, CUESTA C B, et al. Cytologic and bacteriologic analysis of fluid and pleural biopsy specimens with Cope's needle. Study of 414 patients[J]. Arch Intern Med, 1990, 150(6): 1190-1194.
- [4] VALDES L, ALVAREZ D, SAN J E, et al. Tuberculous pleurisy: a study of 254 patients[J]. Arch Intern Med, 1998, 158(18): 2017-2021.
- [5] 刘菲,张霞,杜凤娇,等. $\gamma$ -干扰素释放试验检测胸腔积液对诊断结核性胸膜炎的初步探讨[J].中华结核和呼吸杂志,2014, 37(5): 153-157.

- [6] METCALFE J Z, EVERETT C K, STEINGART K R, et al. Interferon-gamma release assays for active pulmonary tuberculosis diagnosis in adults in low- and middle-income countries: systematic review and meta-analysis[J]. *J Infect Dis*, 2011, 204 Suppl 4: S1120-1129.
- [7] SESTER M, SOTGIU G, LANGE C, et al. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur Respir J*, 2011, 37(1): 100-111.
- [8] FAN L, CHEN Z, HAO X H, et al. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis[J]. *FEMS Immunol Med Microbiol*, 2012, 65(3): 456-466.
- [9] TSUKAMOTO H, CLISE-DWYER K, HUSTON G E, et al. Age-associated increase in lifespan of naive CD4 T cells contributes to T-cell homeostasis but facilitates development of functional defects[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(43): 18333-18338.
- [10] LINTON P J, DORSHKIND K. Age-related changes in lymphocyte development and function[J]. *Nat Immunol*, 2004, 5(2): 133-139.
- [11] JEON Y L, NAM Y S, YOU E, et al. Factors influencing discordant results of the quanti FERON-TB gold In-tube test in patients with active TB[J]. *J Infect*, 2013, 67(4): 288-293.
- [12] KWON Y S, KIM Y H, JEON K, et al. Factors that predict negative results of quanti FERON-TB gold in-tube test in patients with culture-confirmed tuberculosis: a multicenter retrospective cohort study[J]. *PLoS One*, 2015, 10(6): e0129792.
- [13] LEE Y M, PARK K H, KIM S M, et al. Risk factors for false-negative results of T-SPOT.TB and tuberculin skin test in extrapulmonary tuberculosis[J]. *Infection*, 2013, 41(6): 1089-1095.
- [14] UDWADIA Z F, SEN T. Pleural tuberculosis: an update[J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2010, 16(4): 399-406.
- [15] 尚和平, 高文, 唐神结. 临床结核病学 [M]. 人民卫生出版社, 2011: 366-369.
- [16] 侯振江, 侯建章, 周秀艳. ADA、CRP、CEA、CA153 检测对结核性和恶性胸腔积液的鉴别诊断价值 [J]. *重庆医学*, 2013, 42(2): 187-189.
- [17] LIANG Q L, SHI H Z, WANG K, et al. Diagnostic accuracy of adenosine deaminase in tuberculous pleurisy: a meta-analysis[J]. *Respir Med*, 2008, 102(5): 744-754.
- [18] 高亮, 郑建, 欧勤芳, 等. 结核感染 T 细胞斑点试验对结核性胸膜炎的诊断价值分析 [J]. *实用医学杂志*, 2015, (17): 2833-2835.
- [19] BORKOWSKA D, ZWOLSKA Z, MICHALOWSKA-MITCZUK D, et al. Interferon-gamma assays T-SPOT. TB for the diagnosis of latent tuberculosis infection[J]. *Pneumonol Alergol Pol*, 2011, 79(4): 264-271.
- [20] AGGARWAL A N, AGARWAL R, GUPTA D, et al. Interferon gamma release assays for diagnosis of pleural tuberculosis: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Clin Microbiol*, 2015, 53(8): 2451-2459.
- [21] PAN L, JIA H, LIU F, et al. Risk factors for false-negative T-SPOT. TB assay results in patients with pulmonary and extra-pulmonary TB[J]. *J Infect*, 2015, 70(4): 367-380.
- [22] ELZI L, STEFFEN I, FURRER H, et al. Improved sensitivity of an interferon-gamma release assay (T-SPOT. TB) in combination with tuberculin skin test for the diagnosis of latent tuberculosis in the presence of HIV co-infection[J]. *BMC Infect Dis*, 2011, 11: 319.
- [23] CHEE C B, GAN S H, KHINMAR K W, et al. Comparison of sensitivities of two commercial gamma interferon release assays for pulmonary tuberculosis[J]. *J Clin Microbiol*, 2008, 46(6): 1935-1940.
- [24] INAL A, KOC B, BIRCAN H Y, et al. The effects of aging on lymphocyte subgroups in males and females[J]. *Med Sci Monit Basic Res*, 2014, 20: 93-96.
- [25] TAVARES S M, JUNIOR W L, LOPES E. Normal lymphocyte immunophenotype in an elderly population[J]. *Rev Bras Hematol Hemoter*, 2014, 36(3): 180-183.
- [26] HANG N T, LIEN L T, KOBAYASHI N, et al. Analysis of factors lowering sensitivity of interferon-gamma release assay for tuberculosis[J]. *PLoS One*, 2011, 6(8): e23806.
- [27] 左蕾, 李超, 夏宇. 降钙素原及 C-反应蛋白在肺结核治疗中的意义 [J]. *新疆医学*, 2013, 43(4): 12-13.
- [28] CHO K, CHO E, KWON S, et al. Factors associated with indeterminate and false negative results of quanti FERON-TB gold in-tube test in active tuberculosis[J]. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*, 2012, 72(5): 416-425.

(张蕾 编辑)