

SOD 联合 NLR、PCT 在肺结核与社区获得性肺炎鉴别诊断中的应用

秦立龙, 刘 伟, 牛永亮, 潘玲玲

(皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 呼吸内科, 安徽 芜湖 241001)

【摘要】目的: 探讨血超氧化物歧化酶(SOD) 联合中性粒细胞/淋巴细胞百分比(NLR)、降钙素原(PCT) 在肺结核(PTB) 与社区获得性肺炎(CAP) 中的鉴别诊断价值方法: 分别采用全自动生化仪、血细胞分析仪、免疫吸附双抗体夹心检测 132 例 PTB 患者、103 例社区获得性肺炎(CAP) 患者血 SOD、白细胞(WBC)、中性粒细胞(N)、淋巴细胞(L)、PCT 水平, 比较两组指标水平差异并观察 SOD 与 PCT、NLR 联合检测对 PTB 与 CAP 鉴别诊断价值及对 PTB 诊断的灵敏度和特异度。结果: PTB 患者血 SOD、NLR、PCT 明显低于 CAP 患者, 差异有统计学意义($P < 0.05$); PTB 组淋巴细胞与 CAP 组无明显差异($P > 0.05$)。SOD、NLR、PCT 联合检测诊断 PTB 其 ROC 曲线下面积 > 0.9 。结论: SOD 联合 NLR、PCT 对 PTB 及 CAP 鉴别诊断具有参考价值。

【关键词】超氧化物歧化酶; 中性粒细胞/淋巴细胞比值; 降钙素原

【中图分类号】R 563.1 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2017.01.009

Significance of detecting SOD, PCT and NLR levels in the differential diagnosis of pulmonary tuberculosis and community-acquired pneumonia

QIN Lilong, LIU Wei, NIU Yongliang, PAN Lingling

Department of Respiratory Medicine, The First Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241001, China

【Abstract】Objective: To assess the clinical value of combined detecting superoxide dismutase(SOD) levels with neutrophil-to-lymphocyte ratio(NLR) and procalcitonin(PCT) in differential diagnosis of pulmonary tuberculosis(PTB) and community-acquired pneumonia(CAP). **Methods:** Automatic biochemistry analyzer, blood cell analyzer and sandwich ELISA were used to respectively detect SOD, blood leukocytes, neutrophils, lymphocytes and PCT levels in 132 patients of PTB and 103 of CAP. The difference were compared, and the sensitivity and specificity of SOD with PCT, NLR in the diagnosis of PTB were assayed between groups. **Results:** Patients of PTB had lower SOD, PCT and NLR levels than those of CAP($P < 0.05$), yet the lymphocyte count remained no significant difference($P > 0.05$). The area under the ROC curve was greater than 0.90 by combined SOD with NLR and PCT detection. **Conclusion:** SOD combined with PCT and NLR may have reference value for the differential diagnosis of PTB and CAP.

【Key words】superoxide dismutase; neutrophil-to-lymphocyte ratio; procalcitonin

收稿日期: 2016-02-14

作者简介: 秦立龙(1989-), 男, 住院医师, (电话) 13695673826, (电子信箱) 787508319@qq.com;

陈兴无, 男, 主任医师, 硕士生导师, (电子信箱) cxw0028@126.com, 通信作者。

[8] NAVARRO JF, MORA-FERNANDEZ C. The role of TNF-alpha in diabetic nephropathy: pathogenic and therapeutic implications [J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2006, 17(6): 441-450.

[9] 胡杨青, 颜伟健, 王兴健. 慢性肾小球肾炎患者尿液 TNFR1 检测的临床意义 [J]. 临床肾脏病杂志, 2011, 11(11): 498-500.

[10] FERNANDEZ-REAL JM, VENDRELL J, GARCIA I, et al. Structural damage in diabetic nephropathy is associated with TNF-alpha system activity [J]. Acta Diabetol, 2012, 49(4): 301-305.

[11] NIEWCZAS MA, FICOCIELLO LH, JOHNSON AC, et al. Serum concentrations of markers of TNF alpha and Fas-mediated pathways and renal function in nonproteinuric patients with type 1 diabetes [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2009, 4(1): 62-70.

[12] MIYAZAWA I, ARAKI S, OBATA T, et al. Association between serum soluble TNFalpha receptors and renal dysfunction in type 2 diabetic patients without proteinuria [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2011, 92(2): 174-180.

[13] NIEWCZAS MA, GOHDA T, SKUPIEN J, et al. Circulating TNF receptors 1 and 2 predict ESRD in type 2 diabetes [J]. J Am Soc Nephrol, 2012, 23(3): 507-515.

[14] GOHDA T, NIEWCZAS MA, FICOCIELLO LH, et al. Circulating TNF receptors 1 and 2 predict stage 3 CKD in type 1 diabetes [J]. J Am Soc Nephrol, 2012, 23(3): 516-524.

[15] LOPES VIRELLA MF, BAKER NL, HUNT KJ, et al. Baseline markers of inflammation are associated with progression to macroalbuminuria in type 1 diabetic subjects [J]. Diabetes Care, 2013, 36(8): 2317-2323.

目前 结核病(tuberculosis ,TB) 是一个全球性的健康问题 ,WHO 报道 2008 年全球新增结核分枝杆菌感染者为 890 万~990 万 ,每年约有 300 万人死于结核病^[1]。我国结核病疫情尤其严重 ,估计有 451 万肺结核病例 ,约占全球结核病发病的 14.3% ,居全球第 2 位。结核病疫情形势严峻 ,造成以上结果的重要原因是早期肺结核缺乏足够的认识 ,尤其在 CAP 的早期鉴别中。在疾病早期阶段 ,肺结核病(pulmonary tuberculosis ,PTB) 与社区获得性肺炎(community-acquired pneumonia ,CAP) 临床症状(多表现为发热、咳嗽咳痰)、影像学表现无明显特异性 ,另痰抗酸杆菌培养、IGRAs 试验因培养时间长及费用高等原因临床应用受限。研究发现 ,氧化应激在结核的致病及发展过程中起重要作用 ,而 SOD 作为体内清除氧化应激产物的唯一活性酶在结核病诊断过程中可作为重要切入点。同时生物标志物如降钙素原(procalcitonin ,PCT)、C-反应蛋白(C-reactive protein ,CRP) 等可以帮助识别 PTB 与细菌性 CAP^[2-3] ,但 CRP 对炎症反应特异性较差。除了 PCT ,De Jager 等^[4]认为中性粒细胞/淋巴细胞百分比(neutrophil-to-lymphocyte ratio ,NLR) 在鉴别 CAP 的诊断价值要优于 CRP。本研究通过检测 PTB 和 CAP 患者外周血超氧化物歧化酶(superoxide dismutase SOD)、NLR、PCT 的表达水平 ,探讨 SOD 联合 NLR、PCT 在 PTB 和 CAP 中的鉴别诊断价值。

1 资料与方法

1.1 临床资料 观察组为 2013 年 10 月~2015 年 1 月在弋矶山医院呼吸内科、感染性疾病科诊断为 PTB 患者 132 例 ,对照组为同期就诊于我院呼吸内科的 CAP 患者 103 例。

1.2 纳入标准

1.2.1 肺结核纳入标准 ①痰、支气管肺泡灌洗液培养出结核分枝杆菌或痰涂片见结核抗酸杆菌; ②肺穿刺活检病理提示干酪样坏死及类巨核细胞反应; ③抗结核治疗有效。

1.2.2 CAP 纳入标准 ①新近出现的咳嗽咳痰并伴有胸痛 ,或原有呼吸道症状加重; ②肺部影像学显示片状、斑片状影 ,经过有效的抗感染治疗后消失; ③发热(体温超过 38.5℃); ④WBC>10×10⁹/L 或 <4×10⁹/L ,伴或不伴中性粒细胞核左移; ⑤痰和支气管肺泡灌洗液中结核分枝杆菌阴性。

1.3 排除标准 ①使用抗生素超过 24 h; ②患者有影响 WBC 总数和分类计数疾病如血液系统疾病、慢性炎症性疾病; ③目前使用类固醇治疗和(或)入

院前 3 月内使用类固醇; ④入院前 4 周内接受过化疗或放疗。

1.4 实验方法 清晨空腹抽取试验对象静脉血 5 mL×3 份至采血管中 ,加入 EDTA-2K 抗凝 ,在离心机中经 3000 r/min 离心 10 min 后分离血清部分 ,2~8℃ 贮存 ,分别检测两组患者外周血 SOD、PCT、中性粒细胞/淋巴细胞比值。

1.5 统计学方法 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示 ,PTB 组与 CAP 组中 PCT、SOD、NLR 行单样本 *t* 检验 ,*P*<0.05 表示有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床特征比较 两组患者性别比例、平均年龄无显著差异(*P*>0.05) ,CAP 组呼吸困难发病例数高于 PTB 组(*P*<0.05) ,而 PTB 组夜间盗汗例数较 CAP 组更高(*P*<0.05)。在临床影像学方面 ,两组患者在早期影像学方面多表现为肺部斑片浸润影 ,但 PTB 组多发生于两上肺(*P*<0.05)。在后期影像学方面 PTB 组表现为空洞(*P*<0.05) ,详见表 1。

表 1 两组患者临床资料比较

	PTB 组 (<i>n</i> =132)	CAP 组 (<i>n</i> =103)	χ^2 (或 <i>t</i>)	<i>P</i>
男/女	70/62	53/50	0.057	>0.05
年龄/岁	53.82±18.57	51.22±16.23	1.138	>0.05
临床症状/例				
发热	92	78	1.052	>0.05
呼吸困难	26	61	38.768	<0.05
胸痛	14	22	5.157	<0.05
夜间盗汗	72	15	39.67	<0.05
影像学表现/例				
上叶浸润斑片影	75	23	28.305	<0.05
空洞	25	-	21.830	<0.05

2.2 PTB 组与 CAP 患者血白细胞(white blood cell ,WBC) 总数、中性粒细胞(neutrophil ,N)、淋巴细胞(lymphocyte ,L) 总数、NLR 比较 PTB 组外周血白细胞总数、中性粒细胞总数低于 CAP 组 ,差异有统计学意义(*P*<0.05); PTB 组淋巴细胞总数与 CAP 组无明显差异(*P*>0.05) ,CAP 组 NLR 明显高于 PTB 组(*P*<0.05) ,见表 2。

2.3 两组患者血清 SOD、PCT 水平比较 PTB 组外周血中 SOD 水平低于 CAP 组 ,差异具有统计学意义(*P*<0.05)。CAP 组 PCT 水平高于 PTB 组(*P*<0.05) ,见表 3。

表 2 两组患者外周血中白细胞等指标比较($\bar{x}\pm s$)

	PTB 组	CAP 组	t	P
白细胞/($10^9/L$)	7. 3 \pm 2. 2	11. 2 \pm 2. 3	13. 442	<0. 05
中性粒细胞/($10^9/L$)	4. 9 \pm 1. 6	8. 1 \pm 1. 8	13. 689	<0. 05
淋巴细胞/($10^9/L$)	1. 6 \pm 0. 6	1. 7 \pm 0. 3	0. 355	>0. 05
NLR	3. 2 \pm 0. 5	5. 1 \pm 1. 1	16. 044	<0. 05

表 3 两组患者外周血 SOD、PCT 水平比较($\bar{x}\pm s$)

	PTB 组	CAP 组	t
SOD/(U/mL)	81. 7 \pm 13. 4	100. 8 \pm 16. 1*	9. 778
PCT/($\mu g/L$)	0. 4 \pm 0. 2	4. 4 \pm 4. 0*	8. 532

* 表示与 PTB 组相比差异有统计学意义($P<0. 05$)。

2.4 SOD、PCT、NLR 在不同截点值对肺结核鉴别诊断价值 通过将 SOD、PCT、NLR 这三个参数做 ROC 曲线分析,取截点值(约登指数最大)分别为 SOD<90 U/mL, PCT<0.5 $\mu g/L$, NLR<3.5; 其对肺结核患者的灵敏度、特异度比较发现: SOD、PCT、NLR 分别取上述对应的截点值后对肺结核诊断的灵敏度及特异度最高。见图 1,表 4。

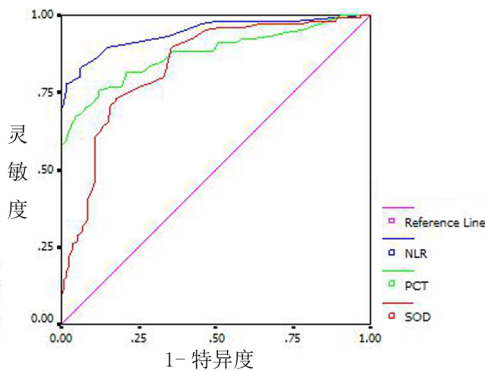


图 1 SOD、PCT、NLR 截点曲线图

表 4 SOD、PCT、NLR 截点值灵敏度及特异度

	灵敏度 / %	特异度 / %	约登指数
SOD(90 U/mL)	73. 1	82. 6	0. 557
PCT(0. 5 $\mu g/L$)	76	86. 4	0. 624
NLR(3. 5)	86. 5	87. 9	0. 744

2.5 SOD、NLR、PTC 系列联合检测 PTB 将 SOD、NLR、PCT 对 PTB 及 CAP 的诊断做相关分析,求出预测概率值,通过预测概率值再进行 ROC 曲线图分析发现 SOD、PCT、NLR 对此实验中 PTB 与 CAP 有良好的鉴别效能(曲线下面积>0.9),见图 2。

3 讨论

结核病是最常见的感染性疾病之一,并且在世界范围内威胁人类健康^[5]。在发展中国家结核病(TB)仍然是前三位致命疾病,世界接近 20 亿人感染结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*, MTb),

10%在其一生中由于细菌毒力和(或)宿主免疫系统改变而进展为活动性结核。尽管可以采用有效的治疗方法,但这依赖于早期和准确的诊断。

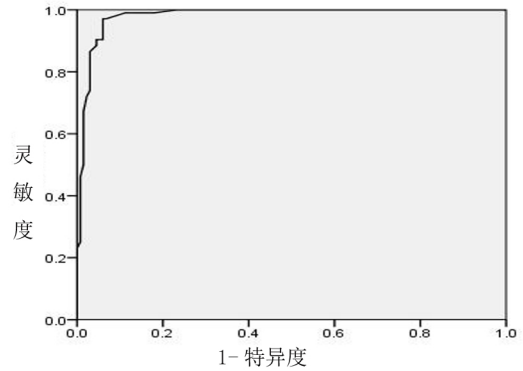


图 2 SOD 联合 NLR、PTC 指标对肺结核患者的诊断价值 ROC 曲线

目前临床上常见的难题是 PTB 与 CAP 的早期鉴别,在结核病流行国家,结核分枝杆菌已被认为是 CAP 的常见原因,PTB 初始阶段往往难以与 CAP 相鉴别^[6]。在结核病早期,PTB 与 CAP 的临床和影像学特点多无特异性,痰抗酸杆菌镜检的灵敏度低。我国香港疑似 CAP 结核分枝杆菌检出率高达 12%,而新加坡为 21%。PTB 的延误诊断极易导致结核播散和多重耐药结核菌产生,增加了结核病的病死率。现 TB 的诊断手段多种多样,但因为所需时间较长、阳性率低等种种局限性难以在临床普及。

近年,学者研究发现氧化应激反应在结核病的致病过程中起着举足轻重的作用,结核分枝杆菌能够通过激活单核和多形核细胞吞噬诱导活性氧生成。TB 所致的氧化应激是组织炎症、活化巨噬细胞自由基的爆发和抗结核药相互作用的结果,其氧化应激水平与结核病的严重程度呈正相关。而 SOD 作为体内清除氧化应激产物的唯一活性酶,是一种强有力的超氧阴离子自由基清除剂。SOD 在清除氧自由基的同时被大量消耗而致机体 SOD 等酶活性降低,为结核分枝杆菌诊断提供重要的切入点。因此本实验通过测定 PTB 及 CAP 中的 SOD 水平表达发现其在 PTB 组外周血中明显减低,与国内外多项研究结果相似^[7]。

但是本次研究同时发现 SOD 作为早期 PTB 诊断新的生物指标,其对 PTB 诊断的特异性较差,容易增加假阳性的可能,极易引起 CAP 误诊为 PTB,因此 SOD 是否可联合其他指标提高其诊断价值显得尤为重要。众所周知,CAP 是在院外由细菌、病毒等多种微生物引起(主要由细菌感染引起),平均病死率为 8.8%~15.8%。目前生物学指标如 CRP、PCT 及表达于骨髓细胞的可溶性触发受体可以帮助

识别 PTB 与细菌性 CAP ,而 C 反应蛋白由于灵敏度及特异度较差 ,骨髓细胞可溶性触发受体由于技术含量高而较少用于临床。PCT 作为全身炎症反应重要的细菌感染指标 ,因其较高的灵敏度和特异度 ,为临床医生鉴别感染性及非感染性疾病提供了有效而简单的辅助手段 ,其已被美国危重病协会和美国传染病学会推荐成为感染性疾病全身性炎症反应的诊断标记物^[8]。甚至有学者将 PCT 应用于细菌类型鉴别 ,我国黄彩芝等^[9]对 62 例血培养阳性的细菌感染者分析发现革兰阴性细菌感染组 PCT>10 μg/L ,而在革兰阳性菌感染者中 PCT>2.0 μg/L。CAP 细菌感染后 ,在炎症因子及细菌毒素作用下 ,外周血白细胞及中性粒细胞明显升高 ,而淋巴细胞无明显改变。PTB 患者中结核分枝杆菌主要引起淋巴细胞反应 ,因此国外学者 De Jager 等认为中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)在鉴别 CAP 与 PTB 有较高的诊断价值^[4]。本试验研究也得出与上述研究相似的结果。

另外本次对 PTB 与 CAP 的临床资料研究发现 ,尽管早期临床症状有相似之处 ,但是 PTB 组体质量减轻、夜间盗汗临床症状较 CAP 组更高($P < 0.05$) ,在临床影像学方面 ,两组患者早期影像学方面多表现为肺部斑片浸润影 ,但 PTB 组多发生于两上肺。也有研究提供比较 CAP 和 PTB 临床过程的一些有用鉴别点:例如一个时间-临床稳定的 CAP 住院患者前瞻性观察研究发现 ,发热消退(最高温度 $\leq 37.8\text{ }^{\circ}\text{C}$)中位数是 3 d。而 PTB 患者多药抗结核治疗的研究发现 ,发热消退平均 16 d^[10-11]。一项前瞻性研究总结入院前存在症状持续 2 周以上、白细胞总数 $\leq 2 \times 10^9 / \text{L}$ 、胸片上叶受累或空洞浸润、盗汗和淋巴细胞减少与 PTB 培养阳性显著相关 ,识别这些特点需考虑 TB 的可能 ,应常规行痰涂片和培养分析^[12]。因此 ,通过上述实验指标和相对特异的临床症状可能为早期 PTB 和 CAP 鉴别诊断提供有效手段。

【参考文献】

- [1] WHO.Global tuberculosis control key finding from the December 2009 WHO report[R].World Health Organization ,2010 ,85: 69-80.
- [2] UGAJIN M ,MIWA S ,SHIRAI M *et al.*Usefulness of serum procalcitonin level in pulmonary tuberculosis [J].*Eur Respir J* ,2011 ,37: 371-375.
- [3] TINTINGER GR ,VAN DER MERWE JJ ,FICKL H *et al.*Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells in sputum of patients with community-acquired pneumonia or pulmonary tuberculosis: a pilot study [J].*Eur J Clin Microbiol Infect Dis* ,2012 ,31: 73-76.
- [4] DE JAGER CP ,VAN WIJK PT ,MATHOERA RB *et al.*Lymphocytopenia and neutrophil-lymphocyte count ratio predict bacteremia better than conventional infection markers in an emergency care unit [J].*Crit Care* ,2010 ,14: R192.
- [5] DABERNAT H ,THEVES C ,BOUAKAZE C *et al.*Tuberculosis epidemiology and selection in an autochthonous Siberian population from the 16th-19th century [J].*PLoS One* ,2014 ,9: e89877.
- [6] LIAM CK ,PANG YK ,POOSPARAJAH S.Pulmonary tuberculosis presenting as community-acquired pneumonia [J].*Respirology* ,2006 ,11: 786-792.
- [7] RIEDEMANN NC.Diagnostic value of superoxide dismutase in tuberculous and malignant pleural effusions [J].*Asian Pac J Cancer Prev* ,2013 ,14(2) : 821-824.
- [8] GRADY NP ,BACIS PS ,BARTLETT JG *et al.*Guidelines for evaluation of new fever in critically ill adult patients: 2008 update from the American College of Critical Care Medicine and the Infectious Disease Society of America [J].*Crit Care Med* ,2008 ,36: 1330-1349.
- [9] 黄彩芝 ,莫丽亚 ,李先斌 ,等.不同细菌感染所致脓毒症患儿血清降钙素原水平的研究 [J].*国际检验医学杂志* ,2010 ,31(10) : 1110-1111.
- [10] DHEDA KA.Comparison between time to clinical stability in community-acquired aspiration pneumonia and community-acquired pneumonia [J].*Intern Emerg Med* ,2014 ,9(2) : 143-150.
- [11] WYSER C.Reaching stability in community-acquired pneumonia: the effects of the severity of disease ,treatment and the characteristics of patients [J].*Clin Infect Dis* ,2004 ,39: 1783-1790.
- [12] PAI M.Pulmonary tuberculosis presenting as community acquired pneumonia [J].*Respirology* ,2006 ,11: 786-792.