

pim-1 和 ADA 在胸腔积液患者中的表达及其对结核性胸膜炎的诊断价值

张 婷, 肖君瑶, 徐 月, 王正艳, 谢明水, 涂明利

【摘要】 目的 探讨血清 pim-1、胸腔积液 pim-1 和腺苷脱氨酶(adenosine deaminase, ADA)在良恶性渗出性胸腔积液患者中的表达,及其对良恶性渗出性胸腔积液的诊断价值。**方法** 选择渗出性胸腔积液患者 85 例,按诊断结果分为肺癌并恶性胸腔积液(malignant pleural effusion, MPE)组($n=40$)和良性组($n=45$),又将良性组分为结核性胸膜炎组($n=35$)和类肺炎性胸腔积液组($n=10$)。检测 3 组患者血清 pim-1、胸腔积液 pim-1 和 ADA 值,绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线,根据灵敏度、特异度、准确度等指标评价其对渗出性胸腔积液的诊断价值。**结果** 良性组与肺癌并 MPE 组中胸腔积液 pim-1、ADA 比较差异有统计学意义($P<0.05$),而血清 pim-1 比较差异无统计学意义($P>0.05$)。3 组患者胸腔积液 pim-1 水平两两比较,均有明显差异($P<0.05$),且有结核性胸膜炎组>类肺炎性胸腔积液组>肺癌并 MPE 组。结核性胸膜炎组血清 pim-1 明显高于肺癌并 MPE 组($P<0.05$)。血清 pim-1、胸腔积液 pim-1 和 ADA 单独用于诊断结核性胸膜炎的灵敏度分别为 60%、88.60%、85.70%,特异度分别为 76%、74%、84%。胸腔积液 pim-1 联合 ADA 检测对结核性胸膜炎的准确度及阳性预测值分别为 85.88%、89.66%。**结论** 胸腔积液 pim-1 联合 ADA 检测对渗出性胸腔积液的鉴别诊断具有一定价值。

【关键词】 胸腔积液;结核性胸膜炎;肺癌;pim-1;腺苷脱氨酶

【中图分类号】 R 561

【文献标识码】 A

doi:10.13730/j.issn.1009-2595.2020.05.004

Expression of pim-1 and ADA in Pleural Effusion and Its Diagnostic Value in Tuberculous Pleurisy of Patients

ZHANG Ting, XIAO Junyao, XU Yue, WANG Zhengyan, XIE Mingshui, TU Mingli. Department of Training Base, Suizhou Hospital Affiliated to Hubei University of Medicine and Jinzhou Medical University, Suizhou Hubei 441300, China

Corresponding author: TU Mingli, E-mail: 413337191@qq.com

【Abstract】 Objective To explore the expression and diagnostic value of serum pim-1, pleural effusion pim-1 and adenosine deaminase (ADA) in benign and malignant exudative pleural effusion of patients. **Methods** A total of 85 patients with exudative pleural effusion were collected, according to the diagnostic results of the patients were divided into lung cancer with malignant pleural effusion (MPE) group ($n=40$) and benign group ($n=45$), the patients in benign group were divided into tuberculous pleurisy group ($n=35$) and pneumonia-like pleural effusion ($n=10$). The serum pim-1, pleural effusion pim-1 and ADA values of patients were detected, the receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn, and the diagnostic value of serum pim-1, pleural effusion pim-1 and ADA in exudative pleural effusion was evaluated by the sensitivity, specificity and accuracy. **Results** There were significant differences in the levels of pleural effusion pim-1 and ADA in benign and malignant groups ($P<0.05$), but not in serum pim-1 ($P>0.05$). Pairwise comparison of pleural effusion pim-1 level among three groups of patients showed significant differences ($P<0.05$) and serum pim-1 in tuberculous pleurisy group was significantly higher than that of pneumonia-like pleural effusion group and lung cancer with MPE group ($P<0.05$). Serum pim-1, pleural effusion pim-1 and ADA each for diagnosis of tuberculous pleurisy showed the sensitivity were 60%, 88.60%, 85.70%, and specificity were 76%, 74%, 84%, respectively. The accuracy and positive predictive value of pim-1 combined with ADA in the detection of tuberculous pleurisy were 85.88% and 89.66%, respectively. **Conclusion** The combination of pleural effusion pim-1 and ADA detection has some value in the differential diagnosis of exudative pleural effusion.

【Key words】 Pleural effusion; Tuberculous pleurisy; Lung cancer; pim-1; Adenosine deaminase

【基金项目】 随州市卫生计生委科研基金(2018SZ32004)

【作者单位】 441300 湖北随州,锦州医科大学湖北医药学院附属随州医院培养基地(张 婷、肖君瑶、徐 月),呼吸与危重症医学科(王正艳),检验科(谢明水);随县人民医院行政科(涂明利)

【通信作者】 涂明利, E-mail: 413337191@qq.com

渗出性胸腔积液是临床常见病症,早期明确病因对病情的控制及预后有显著影响^[1]。其病因诊断的金标准是病理学诊断和微生物学诊断,但部分患者因身体条件差而不能耐受手术,得不到或者较难得到病理

学证据,且微生物检查阳性率不高^[2]。故寻找高敏感性、高准确性、微创的检测指标来鉴别渗出性胸腔积液是目前临床研究的热点。原癌基因 *pim-1* 是 *pim* 基因家族中的一员,其编码的 *pim* 激酶是一种丝/苏氨酸蛋白激酶,它与多种肿瘤的发生、发展密切相关,目前 *pim-1* 与肺癌的相关报道已有很多,大多倾向于组织细胞学,而在肺癌引起的胸腔积液中的相关文献极少^[3-4]。文献显示,*pim-1* 还参与了包括哮喘^[5-6]、炎症性肠病^[7-8]、绒毛膜羊膜炎^[9]、类风湿性关节炎^[10]、炎症依赖型肿瘤^[11-12]等在内的炎症相关疾病的发展。而 *pim-1* 在不同病因的渗出性胸腔积液中的水平是否有明显差别尚且不明。本研究拟通过对 85 例确诊为肺癌并胸膜转移、结核性胸膜炎、类肺炎性胸腔积液患者的血清 *pim-1*、胸腔积液 *pim-1* 和腺苷脱氨酶(adenosine deaminase, ADA)水平进行检测分析,探讨其在渗出性胸腔积液中的鉴别诊断价值。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集 2017-12/2018-04 月在随州市中心医院住院的渗出性胸腔积液患者 85 例,按诊断结果分为肺癌并恶性胸腔积液(malignant pleural effusion, MPE)组($n = 40$)和良性组($n = 45$),又将良性组分为结核性胸膜炎组($n = 35$)与类肺炎性胸腔积液组($n = 10$)。

1.2 纳入及排除标准

①肺癌并 MPE 组^[13]:影像学提示合并胸腔积液,经肋胸膜活检确诊胸膜组织中存在肿瘤细胞,病检报告提示来源于肺。排除非肺部原发肿瘤引起的胸膜转移癌,排除合并有细菌和结核等感染所致胸腔积液。②结核性胸膜炎组^[14]:痰涂片、痰培养或胸腔积液检查发现结核分枝杆菌,肋胸膜活组织病检发现干酪样坏死,满足以上任意一条即可。③类肺炎性胸腔积液组^[15]:患者有发热、咳嗽咳痰症状,影像学提示肺实质感染合并胸腔积液,查血提示存在感染,胸腔积液培养见细菌,经抗生素治疗后胸腔积液可吸收好转。排除结核性脓胸及恶性肿瘤者。

1.3 方法

1.3.1 *pim-1* 的测定方法 收集患者胸腔积液 20 ml,以 3500 r/min 转速离心 15 min,取上清液检测;另取患者外周静脉血 5 ml,用离心机以 3500 r/min 转速离心 15 min,分离上清液检测。采用酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)测定 *pim-1*,该试剂盒购自美国 MyBioSource 公司,操作步骤严格按照说明书进行,北京普朗 DNM-9602 酶

标分析仪检测吸光度(optical density, OD)值的变化,以标准品(浓度分别为 3.125、6.25、12.5、25、50、100 ng/ml,皆由试剂盒规定)及相应 OD 值,绘制标准曲线,对照标准曲线计算出具体样本 *pim-1* 值。

1.3.2 ADA 的测定方法 所有患者胸腔积液 ADA 采用速率法进行测定,试剂由广州科方生物技术有限公司提供,测定仪器为日本东芝 TBA-FX8 全自动生化分析仪,由随州市中心医院检验科完成。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 24.0 软件进行数据整理。血清 *pim-1*、胸腔积液 *pim-1* 和 ADA 值均为非正态分布,结果用中位数四分法 $[M(Q_1, Q_3)]$ 表示,采用 Wilcoxon 秩和检验,检验标准取双侧 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。作受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线来评价血清 *pim-1*、胸腔积液 *pim-1* 和 ADA 对结核性胸膜炎的诊断价值,由约登指数(敏感度 + 特异度 - 1)确定各组最佳临界值,之后计算 3 种因素对结核性胸膜炎的单独评价结果以及联合评价结果,包括灵敏度、特异度、准确度、阳性预测值和阴性预测值。ROC 曲线评价统计量标准:在曲线下面积(area under the curve, AUC) > 0.5 的情况下, AUC 越接近于 1,说明诊断效果越好。AUC 在 0.5 ~ 0.7 时有较低准确性, AUC 在 0.7 ~ 0.9 时有一定准确性, AUC 在 0.9 以上时有较高准确性。

2 结果

2.1 良性组与肺癌并 MPE 组血清 *pim-1*、胸腔积液 *pim-1* 和 ADA 比较

良性组患者胸水 *pim-1* 及 ADA 均明显高于肺癌并 MPE 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),而血清 *pim-1* 水平组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 两组检测结果比较 $[M(Q_1, Q_3)]$
Table 1 Results of two groups $[M(Q_1, Q_3)]$

项目	血清 <i>pim-1</i> (ng/ml)	胸腔积液 <i>pim-1</i> (ng/ml)	胸腔积液 ADA(U/L)
良性组($n = 45$)	20.26(8.38, 33.10)	25.71(15.37, 32.74)	60 (47.85, 111.00)
肺癌并 MPE 组 ($n = 40$)	13.99(9.05, 19.39)	3.07(1.87, 7.64)	25.20(22.00, 28.80)
Z/P 值	-1.62/ >0.05	-5.77/ <0.05	-5.73/ <0.05

2.2 结核性胸膜炎组、类肺炎性胸腔积液组和肺癌并 MPE 组血清 *pim-1*、胸腔积液 *pim-1* 和 ADA 的比较

结核性胸膜炎组血清 *pim-1* 明显高于肺癌并 MPE 组,组间比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),

结核性胸膜炎组与类肺炎性胸腔积液组比较,类肺炎性胸腔积液组与肺癌并 MPE 组比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。3 组的胸腔积液 *pim-1* 两两比较,差异均具有统计学意义($P<0.05$),且有胸腔积液 *pim-1* 值结核性胸膜炎组>类肺炎性胸腔积液组>肺癌并 MPE 组。3 组的胸腔积液 ADA 组间比较发现,结核性胸膜炎组胸腔积液 ADA 明显高于肺癌并 MPE 组,组间比较差异有统计学意义($P<0.05$);而结核性胸膜炎组和类肺炎性胸腔积液组、类肺炎性胸腔积液组与肺癌并 MPE 组比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

表 2 3 组血清 *pim-1*、胸腔积液 *pim-1*、和 ADA 的比较 [$M(Q_1, Q_3)$]

Table 2 Comparison of serum *pim-1*, *pim-1* and ADA of pleural effusion in three groups [$M(Q_1, Q_3)$]

项目	血清 <i>pim-1</i> (ng/ml)	胸腔积液 <i>pim-1</i> (ng/ml)	胸腔积液 ADA(U/L)
结核性胸膜炎组 ($n=35$)	23.98(8.96,34.10)	27.00(18.37,37.08)	63.20(52.30,102.00)
类肺炎性胸腔积液组 ($n=10$)	10.59(4.39,24.79)	16.50(2.96,25.69)	46.50(19.65,131.00)
肺癌并 MPE 组 ($n=40$)	13.99(9.05,19.39)	3.07(1.87, 7.64)	25.20(22.00, 28.80)
Z_1/P_1 值	-0.51/0.61	-2.18/0.03	-1.30/0.19
Z_2/P_2 值	-2.23/0.03	-6.10/0.00	-6.08/0.00
Z_3/P_3 值	-0.11/0.90	-1.98/0.04	-1.91/0.06

注: Z_1/P_1 结核性胸膜炎组与类肺炎性胸腔积液组相比; Z_2/P_2 结核性胸膜炎组与肺癌并 MPE 组相比; Z_3/P_3 值类肺炎性胸腔积液组与肺癌并 MPE 组相比

2.3 血清 *pim-1*、胸腔积液 *pim-1* 和 ADA 单独或联合诊断结核性胸膜炎的价值

由 ROC 曲线的 AUC 发现,血清 *pim-1* 检测对结核性胸膜炎有较低准确性,而胸腔积液 *pim-1* 和 ADA 检测具有一定的准确性。血清 *pim-1*、胸腔积液 *pim-1* 和 ADA 单独诊断结核性胸膜炎的条件分别为血清 *pim-1* ≥ 19.76 ng/ml、胸腔积液 *pim-1* ≥ 12.20 ng/ml、胸水 ADA ≥ 45.30 U/L,见图 1,表 3。单独检测时,胸腔积液 *pim-1* 诊断结核的灵敏度最高,胸腔积液 ADA 准确度最高,血清 *pim-1* 诊断的灵敏度、准确度均最低;多指标联合检测时,胸腔积液 *pim-1* 联合 ADA 诊断效果最佳,见表 4。

3 讨论

本实验发现血清 *pim-1* 检测对渗出性胸腔积液良恶性的鉴别诊断意义不大,而结核性胸膜炎组血清 *pim-1* 明显高于肺癌并 MPE 组,提示血清 *pim-1* 可能在鉴别诊断二者有一定意义。

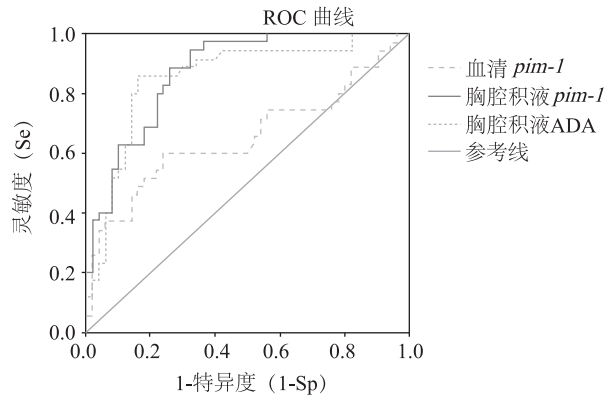


图 1 三指标单独诊断结核的 ROC 曲线

Figure 1 ROC curve of the three-index independently diagnose the tuberculosis

表 3 三指标 ROC 曲线的统计描述

Table 3 Statistical description of the three-index ROC curve

指标	临界值	P 值	AUC	95%CI
血清 <i>pim-1</i>	19.76 ng/ml	0.02	0.65	0.53,0.78
胸腔积液 <i>pim-1</i>	12.20 ng/ml	0.00	0.87	0.80,0.95
胸腔积液 ADA	45.30 U/L	0.00	0.85	0.77,0.94

表 4 3 指标对结核性胸膜炎的评估分析 (%)

Table 4 Evaluation analysis of serum *pim-1*, pleural effusion *pim-1* and ADA in tuberculous (%)

项目	灵敏度	特异度	准确度	阳性预测值	阴性预测值
血清 <i>pim-1</i>	60.00	76.00	69.41	63.64	73.08
胸腔积液 <i>pim-1</i>	88.60	74.00	80.00	70.45	90.24
胸腔积液 ADA	85.70	84.00	84.71	78.95	89.36
胸腔积液 <i>pim-1</i> 联合胸腔积液 ADA	74.30	94.00	85.88	89.66	83.93
胸腔积液 <i>pim-1</i> 联合血清 <i>pim-1</i>	57.14	86.00	74.12	74.07	74.14
血清 <i>pim-1</i> 联合胸腔积液 ADA	45.71	96.00	75.29	88.89	71.64
三指标联合	42.86	96.00	74.12	88.24	70.59

本研究发现,胸腔积液 *pim-1* 检测的对渗出性胸腔积液的鉴别效果明显优于血清 *pim-1*。胸腔积液 *pim-1* 水平良性组明显高于恶性组,亚组比较中有结核性胸膜炎组>类肺炎性胸腔积液组>肺癌并 MPE 组,提示该指标对鉴别渗出性胸腔积液的良恶性及病因诊断有一定价值。此外,由 ROC 曲线评价,胸腔积液 *pim-1* ≥ 12.2 ng/ml 时考虑结核性胸膜炎的可能性更大,有望用于胸腔积液患者的病因鉴别。

当 ADA 水平显著升高时需考虑结核性胸膜炎,但细菌性脓胸、淋巴瘤、布鲁菌感染、类风湿性关节炎等疾病胸腔积液 ADA 水平也可升高,单靠 ADA 升高难以鉴别诊断结核性胸膜炎^[16]。回顾所有临床患者

的微生物学报告发现 5 例有确切细菌学证据的脓胸患者,其胸腔积液 ADA 呈现异常升高,但胸腔积液 *pim-1* 水平却低于结核性胸膜炎;且根据诊断试验的评价结果,胸腔积液 *pim-1* 和 ADA 的联合检测对良恶性胸腔积液的的评价效果优于单独检测,进一步得出胸腔积液 *pim-1* 检测有潜在的临床推广价值。

pim-1 蛋白有两种亚型中,相对分子质量较大的位于细胞膜上,较小的位于细胞质和细胞核内,其在淋巴细胞^[7-8]、巨噬细胞、肺癌细胞^[4]中均可高表达,但其与胸膜疾病的相关报道极少。胸腔积液中测得的 *pim-1* 主要来源目前未知,到底是肿瘤细胞和炎症细胞死亡、破裂再释放后进入胸膜腔,还是由胸膜腔中的某些细胞直接分泌的呢? 3 种不同疾病患者的 *pim-1* 水平差异可能是由 *pim-1* 日益凸显的炎症作用引起^[17],良性疾病患者机体免疫力优于恶性肿瘤患者,其体内炎症细胞的直接分泌或死亡裂解后间接释放的 *pim-1* 可能更多。后续将扩大样本,优化 *pim-1* 测定方法,深入探讨 *pim-1* 检测对良恶性渗出性胸腔积液患者的诊断价值及相关免疫机制。

参 考 文 献

[1] 李翔云,李 薇,张泽明. 结核性、恶性胸腔积液的鉴别诊断的研究进展[J]. 中国继续医学教育, 2018,10(11):109-112

[2] Gopi A, Madhavan SM, Sharma SK, *et al.* Diagnosis and treatment of tuberculous pleural effusion in 2006[J]. Chest, 2007,131(3):880-889

[3] Jin Y, Tong DY, Chen JN, *et al.* Overexpression of osteopontin, $\alpha v \beta 3$ and Pim-1 associated with prognostically important clinicopathologic variables in non-small cell lung cancer[J]. PloS one, 2012,7(10): e48575

[4] Jiang W, Chen Y, Song X, *et al.* Pim-1 inhibitor SMI-4a suppresses tumor growth in non-small cell lung cancer via PI3K/AKT/mTOR pathway[J]. OncoTargets ther, 2019, 12:3043-3050

[5] de Vries M, Hesse L, Jonker MR, *et al.* Pim1 kinase activity preserves airway epithelial integrity upon house dust mite exposure[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2015,309(11): L1344-L1353

[6] de Vries M, Heijink IH, Gras R, *et al.* Pim1 kinase protects airway epithelial cells from cigarette smoke-induced damage and airway inflammation[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2014, 307(3): L240- L251

[7] 申月明,曾 亚,刘 霆. Pim-1 在炎症性肠病小鼠结肠组织中的表达研究[J]. 现代生物医学进展, 2012,12(35):6838-6841

[8] 欧 蓉,申月明,曾 亚,等. Pim-1 抑制剂对 TNBS 诱导的小鼠炎症性肠病的疗效[J]. 中南大学学报(医学版), 2018,43(5): 481-489

[9] Lim R, Barker G, Lappas M. Inhibition of PIM1 kinase attenuates inflammation-induced pro-labour mediators in human foetal membranes in vitro[J]. Mol Hum Reprod, 2017,23(6): 428-440

[10] Ha YJ, Choi YS, Han DW, *et al.* PIM-1 kinase is a novel regulator of proinflammatory cytokine-mediated responses in rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes[J]. Rheumatology (Oxford), 2019,58(1): 154-164

[11] Jiménez-García MP, Lucena-Cacace A, Robles-Frias MJ, *et al.* Inflammation and stem markers association to PIM1/PIM2 kinase-induced tumors in breast and uterus[J]. Oncotarget, 2017,8(35): 58872-58886

[12] Jiménez-García MP, Lucena-Cacace A, Robles-Frias MJ, *et al.* The role of PIM1/PIM2 kinases in tumors of the male reproductive system[J]. Sci Rep, 2016,6:38079

[13] 赫 捷. 关于《原发性肺癌诊断标准》的几点说明和体会[J]. 中国卫生标准管理, 2010,1(4):31-32

[14] 陆普选. 中国最新肺结核诊断标准要点解读(附视频)[J]. 新发传染病电子杂志, 2018,3(1):57-58

[15] 邓笑伟,刘长庭. 肺炎旁胸腔积液的临床诊治进展[J]. 实用心脑血管肺血管病杂志, 2006,14(2):169-170

[16] Lee SJ, Kim HS, Lee SH, *et al.* Factors influencing pleural adenosine deaminase level in patients with tuberculous pleurisy[J]. Am J Med Sci, 2014,348(5): 362-365

[17] 廖敏琪,徐 艳,程晓曙. Pim 激酶家族与炎症相关疾病[J]. 生命的化学, 2019,39(4):643-647

(2019-11-25 收稿)

(上接第 309 页)

[25] 杨 旭,马润伟,宋 怡,等. 血栓弹力图在评价重症多瓣膜病患者围术期凝血功能中的应用[J]. 临床心血管病杂志, 2017, 33(10):991-995

[26] Lancé MD. A general review of major global coagulation assays: thrombelastography, thrombin generation test and clot waveform analysis[J]. Thromb J, 2015, 13(1):1

[27] 李明辉,时 露. 血栓和出血性疾病中血栓弹力图与常规凝血功能检测指标的相关性分析[J]. 现代医药卫生, 2016, 32(17): 2703-2704

[28] 黎俊豪. 不同部位创伤骨折患者 D-二聚体与 C-反应蛋白表达水平与预后关系的临床意义[J]. 吉林医学, 2019, 40(2): 319-320

[29] Martinelli I, Bucciarelli P, Mannucci PM. Thrombotic risk factors: Basic pathophysiology[J]. Crit Care Med, 2010, 38(2 Suppl): S3-S9

[30] 陈会欣,王 顺. 血栓弹力图检测与常规凝血试验指导重症感染患者血浆输注的疗效对比分析[J]. 中国输血杂志, 2016, 29(1): 68-70

[31] 蒋电明. 骨折概论//陈孝平,汪建平,赵继宗. 外科学[M]. 9 版. 北京:人民卫生出版社, 2018: 682-687

[32] 谭雪梅,张 洲. 创伤性脊柱骨折患者围术期凝血功能的变化[J]. 重庆医学, 2007,36(16):1596-1597

(2019-09-09 收稿)