

结核性脑膜炎合并胸腔积液患者血清 CA125 检测的临床价值

刘晓敏¹, 陈银河², 余良辰³, 单武林⁴

1. 中国科学技术大学附属第一医院西区(安徽省肿瘤医院)急诊内科, 安徽 合肥 230031;
2. 中国科学技术大学医院外科, 安徽 合肥 230031;
3. 安徽医科大学第二临床医学院, 安徽 合肥 230031;
4. 中国科学技术大学附属第一医院西区(安徽省肿瘤医院)检验科, 安徽 合肥 230031

【摘要】 目的 探讨血清糖类抗原 125 (CA125)检测对结核性脑膜炎(TBM)合并胸腔积液患者的临床诊断价值。方法 选取2000年1月至2019年12月中国科学技术大学附属第一医院收治的TBM患者133例[不合并胸腔积液患者81例(A组),合并胸腔积液患者52例(B组)]、脏器脓肿患者231例(C组)和体检中心健康体检者457例(D组)。比较四组受检者血清生化中的营养指标[包括总蛋白(TP)、白蛋白(ALB)、球蛋白(GLB)、前白蛋白(PA)]和血清CA125水平。营养指标(TP、ALB、GLB)采用方差分析、PA和血清CA125采用Mann-Whitney *U*检验进行分析。B组患者血清CA125水平采用受试者工作特征曲线(ROC)分析,并计算曲线下面积(AUC)、灵敏度、特异度、约登指数和最佳临界值。结果 四组受检者的TP、ALB、GLB、PA指标比较差异均有统计学意义($P<0.05$),其中A组与D组、B组与D组、C组与D组两两比较差异均有统计学意义($P<0.05$);A组、B组、C组、D组受检者的CA125水平分别为13.15 (8.26, 21.90) U/mL、62.59 (45.23, 85.35) U/mL、15.33 (10.44, 26.65) U/mL、12.29 (9.13, 17.51) U/mL,差异有统计学意义($P<0.05$),其中A组与B组、B组与C组、B组与D组两两比较差异均有统计学意义($P<0.05$);B组CA125指标的AUC为0.977 (95%CI: 0.968~0.987, $P<0.05$),敏感度为96.20%,特异度为95.80%,约登指数为0.920,最佳临界值为38.06 U/mL。结论 血清CA125可作为TBM合并胸腔积液的诊断检测指标。

【关键词】 结核性脑膜炎;胸腔积液;糖类抗原125;诊断

【中图分类号】 R529.3 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2020)22-2902-04

Clinical application value of serum CA125 in the diagnosis of tuberculous meningitis complicated with pleural effusion. LIU Xiao-min¹, CHEN Yin-he², YU Liang-chen³, SHAN Wu-lin⁴. 1. Department of Emergency Medicine, Anhui Provincial Tumor Hospital/West District, the First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China, Hefei 230031, Anhui, CHINA; 2. Department of Surgery, Hospital of University of Science and Technology of China, Hefei 230031, Anhui, CHINA; 3. The Second Clinical Medical College of Anhui Medical University, Hefei 230031, Anhui, CHINA; 4. Department of Clinical Laboratory, Anhui Provincial Tumor Hospital/West District, the First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China, Hefei 230031, Anhui, CHINA

【Abstract】 Objective To evaluate the diagnostic value of serum carbohydrate antigen 125 (CA125) in patients of tuberculous meningitis (TBM) complicated with pleural effusion. **Methods** A total of 133 patients diagnosed with TBM (81 patients without pleural effusion as group A, 52 patients with pleural effusion as group B), 231 patients diagnosed with abscess (group C), and 457 healthy controls (group D) were collected from the First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China between January 2000 and December 2019. The nutrition indexes such as total protein (TP), albumin (ALB), globulin (GLB), and pre-albumin (PA) in serum biochemical test and serum CA125 were compared among the four groups. Analysis of variance and Mann-Whitney *U* test was used for inter-group comparison of nutrition indexes (TP, ALB, GLB and PA) and CA125 levels, respectively. The receiver operating characteristic (ROC) curve of CA125 in group B were established, and area under the ROC curve (AUC), sensitivity, specificity, Youden index, and cut-off value were analyzed. **Results** There were statistically significant differences in nutrition indexes (TP, ALB, GLB, and PA) among the four groups ($P<0.05$), particularly between group A and group D, group B and group D, group C and group D ($P<0.05$). The serum CA125 levels of group A, B, C, and D were 13.15 (8.26, 21.90) U/mL, 62.59 (45.23, 85.35) U/mL, 15.33 (10.44, 26.65) U/mL, and 12.29 (9.13, 17.51) U/mL, respectively, and there were statistically significant differences among the four groups ($P<0.05$), particularly between group A and B, group B and group C, and group B and group D ($P<0.05$). The area under the ROC curve, sensitivity, specificity, Youden index, and the best cut-off value of CA125 in group B were 0.977 (95%CI: 0.968~0.987, $P<0.05$), 96.20%, 95.80%, 0.920, and 38.06 U/mL, respectively. **Conclusion** Serum CA125 can be used as a diagnostic and detection test for TBM with pleural effusion.

【Key words】 Tuberculous meningitis; Pleural effusion; Carbohydrate antigen 125; Diagnosis

基金项目:安徽省自然科学基金青年项目(编号:1908085QH375)

通讯作者:陈银河, E-mail: chenmilkyway@163.com

结核性脑膜炎(tuberculous meningitis, TBM)是常见的肺外结核病,是结核分枝杆菌引起的脑膜、脊膜的非化脓性炎症,病变可累及软脑膜、蛛网膜、脑实质、脑血管等,导致发热、头痛、恶心呕吐、头晕、大小便障碍、精神行为异常等临床症状^[1]。近年来结核病有复发趋势,2018年报告显示中国结核病的发病率为63/10万。TBM是危害最严重的肺外结核,占结核病的1%~6%,44%~69%的TBM因未及时诊断及治疗而死亡^[2]。因TBM临床表现多样,无特异性的症状及体征,可合并其他类型脑膜炎,确诊困难。血清糖类抗原125(carbohydrate antigen 125, CA125)常用于卵巢癌的筛查、诊断、随访,有研究显示肺结核、腹膜炎、肝硬化、慢性阻塞性肺疾病等情况也存在血清125的升高^[3-5]。孙宇峰等^[6]研究显示活动性肺结核患者血清CA125水平升高明显,另有文献报道血清CA125可用于评价肺结核合并结核性胸膜炎的病情进展和疗效^[7]。结核性胸膜炎患者接受正规抗结核治疗治疗后,血清CA125水平呈下降趋势,患者转归情况与血清中CA125水平呈负相关性,提示血清CA125可用于结核性胸膜炎的疗效观察^[8-9]。CA125在TBM诊断中是否存在临床意义,尚无相关研究。在临床工作中发现部分TBM患者存在CA125水平升高,本文拟探讨TBM患者血清CA125检测的临床价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2000年1月至2019年12月在中国科学技术大学附属第一医院住院的TBM患者共133例。依据是否合并胸腔积液将患者分为两组,其中TBM不合并胸腔积液组作为A组($n=81$),TBM合并胸腔积液组作为B组($n=52$)。考虑到胸腔积液受到营养状况干扰,另外收集高消耗状态的脓肿患者231例(C组)及健康体检者457例(D组)进行比较。C组包括肝脓肿、肺脓肿、盆腔脓肿、阑尾周围脓肿、肾脓肿、腹腔脓肿、肛周脓肿、其他浅表部位脓肿。

1.2 TBM诊断标准 ①确诊的TBM:患者有头晕、头痛、发热、盗汗、乏力等临床表现,脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)结核分枝杆菌培养阳性或者抗酸染色阳性;②临床诊断的TBM:CSF结核杆菌培养阴性或(和)抗酸染色阴性,CSF普通细菌培养、真菌培养、CSF找细菌和真菌均为阴性,合并或不合并其他脏器结核感染,经正规抗结核治疗6个月,患者头晕、头痛、发热、盗汗、乏力等临床症状好转,复查CSF常规、生化或影像学均较前好转。

1.3 胸腔积液诊断标准 胸部CT影像或(和)胸部多普勒彩色超声显示胸腔积液。

1.4 纳入和排除标准 A组纳入标准:①确诊的TBM患者和临床诊断的TBM患者;②胸部CT影像或(和)胸部多普勒彩色超声未显示胸腔积液。排除标

准:CSF细菌或真菌培养阳性,或者病毒相关DNA阳性,或抗结核治疗无效,经其他抗细菌、真菌、病毒治疗后有效的患者。B组纳入标准:①确诊的TBM患者和临床诊断的TBM患者;②胸部CT影像或(和)胸部多普勒彩色超声显示胸腔积液。排除标准:CSF细菌或真菌培养阳性,或者病毒相关DNA阳性,或抗结核治疗无效,经其他抗细菌、真菌、病毒治疗后有效的患者。C组纳入标准:①浅表脓肿患者表现为局部红肿热痛及压痛、波动感;②深部脓肿表现为局部弥漫性肿胀、疼痛及压痛,波动不明显;行CT、MRI等影像或(和)多普勒彩色超声辅助诊断,再经穿刺或(和)手术确诊的患者。排除:恶性肿瘤等其他疾病所致脓肿患者。D组健康体检人员,排除标准:既往或现有结核、恶性肿瘤病史人员。

1.5 资料收集 收集受检者年龄、性别、体质量指数(body mass index, BMI)、影像学结果、营养指标[包括总蛋白(total protein, TP)、白蛋白(albumin, ALB)、球蛋白(globulin, GLB)、前白蛋白(pre-albumin, PA)]和血清CA125检验结果。

1.6 统计学方法 应用SPSS19.0软件进行数据分析,符合正态分布的计量资料,以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,符合偏态分布的PA和血清CA125采用中位数(四分位数)[M(P25, P75)]表示。营养指标(TP、ALB、GLB)采用方差分析,PA和血清CA125采用Mann-Whitney U 检验分析。两组间比较采用SNK- q 检验。依据血清CA125检验结果,B组患者血清CA125采用受试者工作特征曲线(the receiver operating characteristic, ROC)分析,并计算曲线下面积(area under curve, AUC)、约登指数(约登指数=敏感度+特异度-1)和最佳临界值。以 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 四组受检人群的基本资料比较 确诊的TBM患者共133例,其中A组81例、B组52例;C组231例,其中肝脓肿111例、肺脓肿36例、盆腔脓肿28例、阑尾周围脓肿23例、肾脓肿12例、腹腔脓肿9例、肛周脓肿9例、其他浅表部位脓肿3例;D组457例。各组性别、年龄、BMI值差异均无统计学意义($P>0.05$),见表1。

表1 四组受检人群的基本资料比较

组别	例数	性别[例(%)]		年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	BMI值($\bar{x}\pm s$)
		男	女		
A组	81	41 (50.6)	40 (49.4)	56.0 \pm 17.2	23.35 \pm 4.63
B组	52	24 (46.1)	28 (53.9)	56.7 \pm 15.6	23.93 \pm 4.57
C组	231	125 (54.1)	106 (45.9)	57.4 \pm 15.5	23.44 \pm 3.08
D组	457	228 (49.9)	229 (50.1)	56.8 \pm 14.3	23.51 \pm 3.90
χ^2/F 值		7.80		2.48	1.51
P 值		0.060		0.360	0.420

2.2 四组受检人群的营养指标和血清 CA125 水平比较 四组受检人群的营养指标 TP、ALB、GLB、PA 比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。其中 A 组与 D 组、B 组与 D 组、C 组与 D 组两两比较差异均有统计学

意义($P<0.05$)。四组受检人群的血清 CA125 水平比较差异均有统计学意义($P<0.05$),其中 A 组与 B 组、B 组与 C 组、B 组与 D 组两两比较差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 四组受检人群的营养指标和 CA125 水平比较($\bar{x}\pm s, M(P25, P75)$)

组别	例数	TP (g/L)	ALB (g/L)	GLB (g/L)	PA (g/L)	CA125 (U/mL)
A 组	81	64.79±7.69 ^a	36.09±5.34 ^a	30.70±5.07 ^a	200 (188, 263) ^a	13.15 (8.26, 21.90) ^d
B 组	52	64.25±9.24 ^b	35.62±7.01 ^b	30.63±5.68 ^b	197 (178, 260) ^b	62.59 (45.23, 85.35) ^{bc}
C 组	231	64.25±8.26 ^c	35.79±6.19 ^c	30.42±5.72 ^c	199 (190, 265) ^c	15.33 (10.44, 26.65)
D 组	457	76.47±4.39	45.91±2.26	33.56±4.38	273 (237, 298)	12.29 (9.13, 17.51)
F/H 值		234.52	423.50	11.60	225.63	259.48
P 值		<0.01	<0.01	<0.01	<0.001	<0.01

注:与 D 组比较,^a $P<0.05$;与 D 组比较,^b $P<0.05$;与 D 组比较,^c $P<0.05$;与 D 组比较,^d $P<0.05$;与 B 组比较,^e $P<0.05$;与 C 组比较,^f $P<0.05$ 。

2.3 B 组与 C、D 组患者血清 CA125 水平的 ROC 曲线分析 因 B 组患者血清 CA125 数值显著高于 C、D 组,临床一般以大于 35 U/mL 定义为阳性。因此血清 CA125 水平采用 ROC 曲线分析,其 AUC 为 0.977 (95%CI:0.968~0.987, $P<0.05$),敏感度为 96.20%,特异度为 95.80%,约登指数为 0.920,最佳临界值为 38.06 U/mL,见表 3 和图 1。

表 3 B 组与 C、D 组患者血清 CA125 阴性和阳性分布(例)

CA125 诊断结果	最终诊断结果		合计
	阳性	阴性	
阳性	50	42	92
阴性	2	646	648
合计	52	688	740

注:阴性 688 例中,C 组 231 例,D 组 457 例。

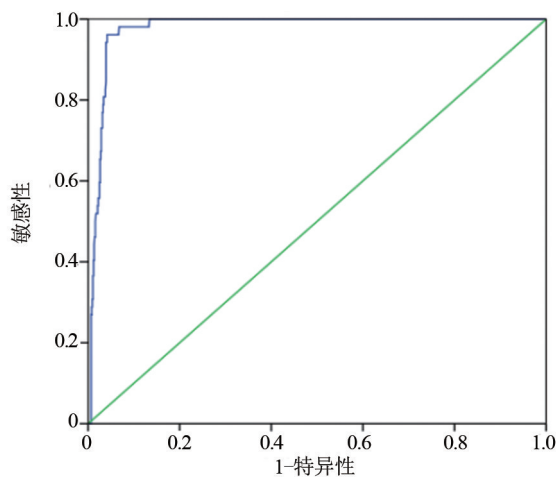


图 1 B 组与 C、D 组患者血清 CA125 指标 ROC 曲线

3 讨论

CA125 是一种高分子糖蛋白复合物,常用于卵巢癌等女性生殖系统肿瘤的筛查、诊断、疗效评估^[3,10]。CA125 来源于胚胎发育期体腔上皮细胞,如胸膜、腹膜等的间皮细胞,输卵管、子宫内膜、宫颈内膜等苗勒管上皮细胞表达;也可在肿瘤细胞中表达^[11]。正常人体腔上皮细胞表达较低或不表达,并有基膜阻挡,致

使正常人血清 CA125 水平较低。血清 CA125 水平在女性生殖系统肿瘤中升高,在其他多种恶性肿瘤如肺癌、肝癌、胃癌、乳腺癌、间皮瘤、淋巴瘤等中也常见升高^[12]。CA125 水平在一些良性疾病中也常见升高。在肝脏疾病中,如肝硬化、肝脏肉芽肿等;在自身免疫性疾病中,如系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎等;在心脏疾病中,如慢性心力衰竭、心包炎等;在炎症性和结核性疾病中,均有血清 CA125 升高的文献报道^[12]。这些文献提示血清 CA125 检测不是卵巢癌等女性生殖系统肿瘤或某一疾病的特异性检测方法^[11-12]。

血清 CA125 检测在肺结核中是否有临床诊断价值呢?有研究显示血清 CA125 是肺结核的诊断指标之一,可用于区别初治和治疗后的肺结核,并可用于评估抗结核治疗的疗效^[7,13]。KALANTRI 等^[14]的临床研究发现单纯肺结核患者的血清 CA125 在正常范围,而合并胸腔积液的肺结核患者血清 CA125 水平升高,文中未分析升高原因。另一研究发现肺结核患者 CA125 水平升高,其升高水平与肺结核侵及胸膜面积呈正相关性^[4]。唐天弼等^[7]研究发现肺结核合并结核性胸膜炎患者的血清 CA125 水平明显高于单纯肺结核患者和健康对照者,而肺结核患者与健康体检者的 CA125 水平差异无统计学意义。这些文献提示 CA125 水平仅在肺结核合并胸腔积液或合并结核性胸膜炎患者中升高^[4,7,14]。血清 CA125 是否在 TBM 患者中也有类似临床表现呢?我们未检索到相关文献报道。

TBM 是常见肺外结核之一,临床表现多样、缺乏有效而简单的实验室确诊指标,致使临床确诊困难。临床医师多以症状体征、颅脑影像学检查、脑脊液常规检查、结核菌培养、结核抗体、 γ -干扰素释放试验、结核感染 T 淋巴细胞斑点试验等为诊断依据。胸腔积液是胸膜疾病最常见的体征,病因复杂,最常见于肿瘤、结核、感染等疾病^[15]。结核病为消耗性疾病,营养不良是结核病进展的因素之一^[16]。结核病患者常表

现为血浆血红蛋白、ALB和PA水平的降低^[4]。当胸膜毛细血管内压升高或血浆胶体渗透压降低时,血浆从血液循环系统进入胸腔,形成胸腔积液,常见于低蛋白血症^[17]。胸腔积液的形成与体内蛋白含量并不成比例关系,说明血浆低蛋白血症不是胸腔积液形成的主要原因^[18]。

为回答血清CA125检测在TBM患者中是否有同样临床诊断价值这一问题,需了解血清CA125与TBM、胸腔积液或结核性胸膜炎的关系。在本研究中设置脓肿组,一是考虑脏器脓肿也为消耗性疾病,可能会引起血浆低蛋白血症和胸腔积液;二是为鉴别结核、脓肿或积液哪一疾病可导致血清CA125水平升高。A、B、C三组两两比较的结果显示各营养指标差异均无统计学意义,提示血浆低蛋白血症可能不是B组患者胸腔积液形成的主要原因。推测可能是结核分枝杆菌及其代谢产物侵袭胸膜,胸膜发生炎症反应、渗出而致的胸腔积液。本研究发现B组患者血清CA125水平明显高于A、C、D组,而A、C、D组患者CA125水平差异无统计学意义,与唐天弼等^[7]的研究结果类似。本研究中A组为单纯TBM患者,CA125水平无明显增高;而B组为合并胸腔积液的TBM患者,CA125水平明显增高。CA125水平升高可能与结核感染刺激胸膜间皮细胞表达增高、细胞间连接破坏、基膜阻挡作用减弱致胸腔积液中CA125进入血液循环有关^[7]。

孙宇峰等^[6]研究中血清CA125诊断活动性肺结核的敏感度、特异度、AUC、最佳临界值分别为86.00%、69.50%、0.933、22.00 U/mL。本研究对B组患者血清CA125水平采用ROC曲线分析,诊断TBM合并胸腔积液的敏感度、特异度、AUC、最佳临界值分别为96.20%、95.80%、0.977、38.06 U/mL。本研究中的敏感度、特异度、AUC值均高于孙宇峰等^[6]研究中的相关数值,原因可能是他们未对活动性肺结核是否合并胸腔积液进行亚组分析。血清CA125对TBM合并胸腔积液诊断的灵敏度和特异度均较高,当临床疑诊TBM时,可行胸部CT、血清CA125检查。若胸部CT显示胸膜炎或胸腔积液、血清CA125水平升高,排除恶性肿瘤后,可考虑结核病所致,为TBM病情评估提供一种新的思路。

综上所述,单纯TBM不合并胸腔积液患者,其血清CA125水平不升高;当TBM合并胸腔积液时,血清CA125水平明显升高。血清CA125可作为TBM合并胸腔积液的诊断检测指标。

参考文献

- [1] 冯俊, 颜兴艳, 文江雄, 等. 95例成人结核性脑膜炎临床分析[J]. 新发传染病电子杂志, 2018, 3(1): 12-14, 20.
- [2] DIAN S, YUNIVITA V, GANIEM AR, et al. Double-blind, randomized, placebo-controlled phase II dose-finding study to evaluate high-dose rifampin for tuberculous meningitis [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2018, 62(12): e01014-01018.
- [3] 中国医师协会检验医师分会妇科肿瘤检验医学专家委员会. 妇科肿瘤标志物应用专家共识[J]. 山东大学学报(医学版), 2018, 56(10): 3-8.
- [4] 唐天弼, 王建萍, 武栋, 等. 血清糖类抗原125和铁蛋白等检测水平与肺结核病灶侵及胸膜的相关性分析[J]. 中国防痨杂志, 2018, 40(4): 404-410.
- [5] 沈奕播, 聂洪玉, 李琦. 慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压患者的临床特征与危险因素分析[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2018, 17(5): 371-375.
- [6] 孙宇峰, 张明新, 隋文君, 等. γ -干扰素释放试验联合肿瘤标志物CA125在活动性肺结核诊断中的应用[J]. 中华医学杂志, 2019, 99(8): 599-604.
- [7] 唐天弼, 孙逸敏, 贾佳, 等. 肺结核合并结核性胸膜炎患者血清CA125和铁蛋白检测的临床价值分析[J]. 临床肺科杂志, 2019, 24(6): 1066-1070.
- [8] 焦昕, 刘宁. 胸腺肽 α_1 辅助治疗结核性胸膜炎的疗效观察[J]. 热带医学杂志, 2018, 18(11): 1455-1457, 1518.
- [9] 梁伟权, 胡佩村. 结核性胸膜炎患者治疗前后血清糖类抗原125水平的变化及临床意义[J]. 国际呼吸杂志, 2015, 35(14): 1075-1077.
- [10] BAST RC Jr, FEENEY M, LAZARUS H, et al. Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian carcinoma [J]. *J Clin Invest*, 1981, 68(5): 1331-1337.
- [11] XIAO Y, LI Y, YUAN Y, et al. The potential of exosomes derived from colorectal cancer as a biomarker [J]. *Clin Chim Acta*, 2019, 490(490): 186-193.
- [12] 李正民, 贺静, 代淑阳, 等. CA125在非妇科疾病中的临床应用价值[J]. 中国实验诊断学, 2018, 22(5): 913-916.
- [13] DU ZX, LIANG MM, SUN J, et al. Clinical significance of serum CA-125, CA19-9 and CEA in pulmonary tuberculosis with and without type 2 diabetes [J]. *Tuberculosis (Edinb)*, 2017, 107: 104-110.
- [14] KALANTRI Y, NAIK G, JOSHI SP, et al. Role of cancer antigen-125 from pleural & ascitic fluid samples in non malignant conditions [J]. *Indian J Med Res*, 2007, 125(1): 25-30.
- [15] 钟敏华, 胡克. 449例成人胸腔积液的临床特点分析[J]. 内科急危重症杂志, 2016, 22(4): 300-301, 311.
- [16] NAKAO M, MURAMATSU H, ARAKAWA S, et al. Immunonutritional status and pulmonary cavitation in patients with tuberculosis: A revisit with an assessment of neutrophil/lymphocyte ratio [J]. *Respir Investig*, 2019, 57(1): 60-66.
- [17] MCGRATH EE, ANDERSON PB. Diagnosis of pleural effusion: a systematic approach [J]. *Am J Crit Care*, 2011, 20(2): 119-127.
- [18] 许海苗. 肝硬化失代偿期并发肝性胸水56例临床观察[J]. 肝脏, 2016, 21(3): 229-230.

(收稿日期:2020-05-04)