

• 论 著 •

血清 SHBG 联合 Gene-Xpert 检测对涂阴肺结核的诊断价值*

苗 雨¹, 段月庭²

1. 山东省聊城市人民医院检验科, 山东聊城 252000; 2. 山东省聊城市肿瘤防治院结核科, 山东聊城 252000

摘要:目的 分析血清性激素结合球蛋白(SHBG)联合 Gene-Xpert 检测对涂阴肺结核的诊断价值。方法 选取山东省聊城市人民医院 2017 年 6 月至 2019 年 6 月 88 例疑似涂阴肺结核患者为研究对象,以肺泡灌洗液结核分枝杆菌培养为金标准诊断出其他肺部感染患者 30 例(非结核性肺部炎症组),涂阴肺结核患者 58 例(涂阴肺结核组)。所有患者均行胸部 CT 和 X 线片检查,对病变部位进行灌洗,收集肺泡灌洗液行 Gene-Xpert 检测,采用酶联免疫吸附试验法检测血清中 SHBG 水平。采用受试者工作特征(ROC)曲线评价血清 SHBG 水平对涂阴肺结核的诊断价值,以肺泡灌洗液结核分枝杆菌培养为金标准评价 SHBG 联合 Gene-Xpert 检测对涂阴肺结核的诊断价值。结果 88 例疑似涂阴肺结核患者中,X 线片、CT 检查有斑片影、云絮影者占 64.77%。与非结核性肺部炎症组相比,涂阴肺结核组血清 SHBG 水平明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。肺泡灌洗液诊断涂阴肺结核的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.856(95%CI:0.756~0.922),截断值为 39.94 ng/mL,特异度为 79.31%,灵敏度为 80.00%。Gene-Xpert 检测诊断涂阴肺结核的灵敏度为 74.14%,特异度为 73.33%,准确度为 73.86%。血清 SHBG 联合 Gene-Xpert 检测诊断涂阴肺结核的灵敏度为 93.33%,特异度为 94.83%,准确度为 94.32%。与单独血清 SHBG 和 Gene-Xpert 检测相比,联合检测的灵敏度、特异度、准确度均明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 血清 SHBG 联合 Gene-Xpert 检测可提高涂阴肺结核的诊断性能。

关键词:性激素结合球蛋白; Gene-Xpert 检测; 涂阴肺结核

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.10.012

中图法分类号:R446.6

文章编号:1673-4130(2021)10-1204-04

文献标志码:A

Study on the diagnostic value of serum SHBG combined with Gene-Xpert detection in smear-negative pulmonary tuberculosis*

MIAO Yu¹, DUAN Yueting²

1. Department of Clinical Laboratory, Liaocheng People's Hospital, Liaocheng, Shandong 252000, China; 2. Department of Tuberculosis, Liaocheng Cancer Prevention and Treatment Institute, Liaocheng, Shandong 252000, China

Abstract: **Objective** To study the diagnostic value of sex hormone-binding globulin (SHBG) combined with Gene-Xpert in alveolar lavage fluid for smear-negative pulmonary tuberculosis. **Methods** A total of 88 patients with suspected smear-negative pulmonary tuberculosis were selected from June 2017 to June 2019 in Liaocheng People's Hospital, the alveolar lavage fluid tuberculosis culture was used as the gold standard, 30 patients with nontuberculous pulmonary inflammation and 58 patients with smear-negative pulmonary tuberculosis were diagnosed as nontuberculous pulmonary inflammation group and smear-negative pulmonary tuberculosis group. All patients underwent chest CT and X-ray examination, and the lesions were irrigated, collected alveolar lavage fluid, performed Gene-Xpert detection. Serum SHBG level was detected by enzyme-linked immunosorbent assay. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the diagnostic value of SHBG level in alveolar lavage fluid for smear-negative pulmonary tuberculosis. The diagnostic value of SHBG combined with Gene-Xpert detection for smear-negative pulmonary tuberculosis was evaluated with alveolar lavage fluid tuberculosis culture as the gold standard. **Results** X-ray and CT examination results showed that the number of patients with patch shadow and cloud shadow accounted for 64.77% in 88 patients with suspected smear-negative pulmonary tuberculosis. Compared with nontuberculous pulmonary inflamma-

* 基金项目:2018 年度山东省医药卫生科技发展计划项目(2018WS411)。

作者简介:苗雨,女,主管技师,主要从事临床生化免疫研究。

本文引用格式:苗雨,段月庭.血清 SHBG 联合 Gene-Xpert 检测对涂阴肺结核的诊断价值[J].国际检验医学杂志,2021,42(10):1204-1207.

tion group, the SHBG level in smear-negative pulmonary tuberculosis group was significantly higher ($P < 0.05$). The area under ROC curve (AUC) of alveolar lavage fluid in the diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis was 0.856 (95%CI 0.756–0.922), the cut-off was 39.94 ng/mL, the specificity was 79.31%, the sensitivity was 80.00%. The sensitivity of Gene-Xpert detection in patients with smear-negative pulmonary tuberculosis was 74.14%, the specificity was 73.33%, the accuracy was 73.86%. The sensitivity of SHBG combined with Gene-Xpert detection to the alveolar lavage fluid of smear-negative pulmonary tuberculosis was 93.33%, the specificity was 94.83%, the accuracy rate was 94.32%. Compared with single detection of SHBG and Gene-Xpert, the sensitivity, specificity and accuracy of combined detection significantly increased ($P < 0.05$). **Conclusion** SHBG combined with Gene-Xpert detection could improve the diagnostic value of smear-negative pulmonary tuberculosis.

Key words: sex hormone-binding globulin; Gene-Xpert detection; smear-negative pulmonary tuberculosis

结核病是全球重大公共卫生问题之一,同时也是影响人们健康的慢性疾病之一。我国是全球 22 个结核病高负担国家之一,结核病的发病率较高^[1-2]。结核病早期无特异性临床表现,而且目前临床研究多关注于涂阳肺结核的早期发现及治疗^[3]。涂阴肺结核是指有肺结核临床症状或影像学检查有异常表现,但行痰涂片镜检至少有 3 次阴性结果,其临床表现多样,并且轻重不一,易与其他呼吸系统疾病混淆,导致临床诊断困难^[4],传统诊断方法阳性率较低、耗时较长。因此,寻找一种准确、高效、快速的诊断方法具有重要临床意义。近年来研究发现,通过肺泡灌洗液行 Gene-Xpert 检测对诊断涂阴肺结核具有重要价值^[5]。性激素结合球蛋白(SHBG)是肝脏产生的循环类固醇结合球蛋白,大多数研究发现,SHBG 水平与多囊卵巢综合征、妊娠期糖尿病等女性疾病有关^[6-7]。近年来也有研究发现,结核病患者脂联素水平呈高表达,可进一步上调肝细胞核因子-4A 水平,导致血清 SHBG 水平升高^[8],揭示了肝脏 SHBG 产生的可能分子机制,但有关血清 SHBG 对涂阴肺结核患者的诊断价值国内外少见报道。基于此,本研究对 88 例疑似涂阴肺结核患者行 SHBG 联合 Gene-Xpert 检测以考察其对涂阴肺结核的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取山东省聊城市人民医院 2017 年 6 月至 2019 年 6 月 88 例疑似涂阴肺结核患者为研究对象,其中男 42 例,女 46 例;年龄 35~71 岁,平均(52.38±6.83)岁。其中肺泡灌洗液结核分枝杆菌培养诊断出非结核性肺部炎症(其他肺部感染)患者 30 例纳入非结核性肺部炎症组,男 18 例、女 12 例,年龄 34~71 岁、平均(53.30±5.80)岁;涂阴肺结核患者 58 例纳入涂阴肺结核组,男 34 例、女 24 例,年龄 35~70 岁、平均(51.90±7.53)岁。纳入标准:(1)涂阴肺结核患者符合新版《结核病诊断标准(WS 288-2017)》^[9];(2)所有患者肝、肾、心功能正常;(3)所有患者及家属对本研究知情同意,并签订临床研究协议书。排除标准:(1)伴有心肌梗死的患者;(2)伴有大量咯血的患者;(3)基本资料不全的患者。

1.2 仪器与试剂 SHBG 检测试剂盒(货号:JLC5863)购自上海晶抗生物工程有限公司;Gene-Xpert 实时荧光定量 PCR 仪购自美国 Cepheid 公司。

1.3 方法

1.3.1 肺泡灌洗液的收集 所有患者均行胸部 CT 和 X 线片检查,根据患者影像学检查结果,同时用 Olympus 支气管镜检查,以病变部位作为灌洗部位,用支气管镜把 10~20 mL 生理盐水灌入病变支气管中,通过负压吸引回收灌洗液,重复 3 次,收集约 20 mL 灌洗液至无菌瓶内,待用。

1.3.2 血清 SHBG 水平的检测 采集两组患者空腹外周静脉血 3 mL,4 °C 静置 2 h,3 000 r/min 离心 5 min,取上层血清,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测血清 SHBG 水平,操作均严格按照试剂盒说明书步骤进行。

1.3.3 肺泡灌洗液行 Gene-Xpert 检测 取约 5 mL 肺泡灌洗液与处理液(氢氧化钠:异丙醇=2:1)均匀混合,在室温下静置 20 min,随后将混合液转移至多室塑料反应盒中,采用 Gene-Xpert 实时荧光定量 PCR 仪进行测定,并记录结果。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 22.0 统计软件进行数据处理与统计分析,呈正态分布、方差齐的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用受试者工作特征(ROC)曲线评价血清 SHBG 水平对涂阴肺结核的诊断价值。以肺泡灌洗液结核分枝杆菌培养为金标准评价血清 SHBG 联合 Gene-Xpert 检测对涂阴肺结核的诊断价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床表现及 CT、X 线片检查结果 所有患者均伴有夜间盗汗症状 100.00%(88/88),有发热、咳嗽、咳痰,痰中带血,呼吸困难症状的患者分别占 40.91%(36/88)、57.95%(51/88)、12.50%(11/88)、2.27%(2/88)。X 线片、CT 检查结果伴有斑片影、云絮影患者占 64.77%(57/88),有结节影、空洞影、胸腔积液患者分别占 20.45%(18/88)、21.59%(19/88)、10.23%

(9/88)。
2.2 两组患者血清 SHBG 水平比较 非结核性肺部炎症组、涂阴肺结核组 SHBG 水平分别为(35.15±8.12)、(50.37±10.19)ng/mL。与非结核性肺部炎症组相比,涂阴肺结核组血清 SHBG 水平明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.3 血清 SHBG 水平对涂阴肺结核的诊断价值 以血清 SHBG 水平为检验变量绘制 ROC 曲线,结果显示,血清 SHBG 诊断涂阴肺结核的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.856(95%CI:0.756~0.922),截断值为 39.94 ng/mL,特异度为 79.31%,灵敏度为 80.00%。见图 1。

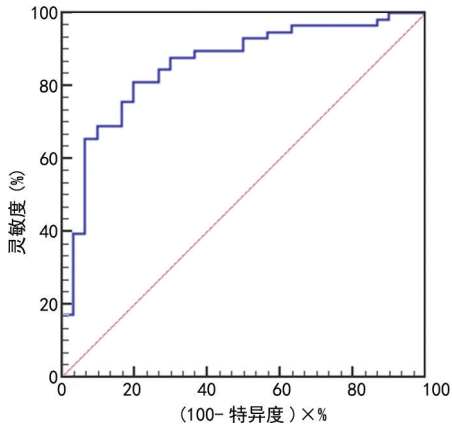


图 1 血清 SHBG 诊断涂阴肺结核的 ROC 曲线

2.4 行 Gene-Xpert 检测对涂阴肺结核的诊断价值 以肺泡灌洗液结核分枝杆菌培养为金标准,行 Gene-Xpert 检测诊断涂阴肺结核的灵敏度为 74.14%(43/58),特异度为 73.33%(22/30),准确度为 73.86%(65/88)。见表 1。

表 1 Gene-Xpert 检测对涂阴肺结核的诊断价值(n)

Gene-Xpert 检测	肺泡灌洗液结核分枝杆菌培养		合计
	阴性	阳性	
阴性	22	15	37
阳性	8	43	51
合计	30	58	88

2.5 血清 SHBG 联合 Gene-Xpert 检测对涂阴肺结核的诊断价值 与 SHBG 及 Gene-Xpert 单独检测比较,二者联合检测的灵敏度、特异度、准确度均明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 血清 SHBG 联合 Gene-Xpert 检测对涂阴肺结核的诊断价值[% (n/n)]

诊断方法	灵敏度	特异度	准确度
SHBG 检测	80.00(24/30)	79.31(46/58)	79.55(70/88)
Gene-Xpert 检测	74.14(43/58)	73.33(22/30)	73.86(65/88)
联合检测	93.33(28/30)*#	94.83(55/58)*#	94.32(83/88)*#

注:与 SHBG 检测比较,* $P<0.05$;与 Gene-Xpert 检测比较, # $P<0.05$ 。

3 讨论

涂阴肺结核是我国结核病防控中不可忽视的一环,在我国结核病患者人群中,涂阴肺结核约占 85.6%^[10]。涂阴肺结核患者多伴有咳嗽症状,但咳嗽症状与肺结核并无明显关系,此外涂阴肺结核患者常伴有体质量下降、乏力、发热、盗汗等症状^[11]。本研究发现,所有患者均伴有夜间盗汗症状,有发热症状的患者占 40.91%(36/88),有咳嗽、咳痰症状的患者占 57.95%(51/88),缺乏典型的临床症状。X 线片、CT 检查结果伴有斑片影、云絮影患者占 64.77%(57/88),同样缺乏特异性。因此,临床上医师需要借助辅助检查、询问患者病史行综合诊断,以提高涂阴肺结核的诊断率。

对于涂阴肺结核的临床诊断主要依靠病原学检查,但是其易受外界因素,如检测标本的获取方式或时间、结核分枝杆菌的数量、患者间断性排菌等影响。因此,病原学检查诊断涂阴肺结核的灵敏度低,且检测耗时长,无法满足临床上快速诊断的要求。结核分枝杆菌 Gene-Xpert 检测是世界卫生组织在 2011 年推荐的对适应人群进行痰液检测的手段。近年研究发现,通过支气管镜检查获得肺泡灌洗液标本行抗酸杆菌涂片及培养的阳性率高于痰液标本,可明显提高结核病诊断的灵敏度^[12]。

张海晴等^[13]用 Gene-Xpert MTB/RIF 试剂盒对疑似结核病患者进行检测,检测结果与痰涂片、培养及核酸扩增检测方法比较,在涂阳标本中,Xpert MTB/RIF 对结核分枝杆菌的检出率高达 98.2%,在涂阴标本中 Xpert MTB/RIF 对结核分枝杆菌的检出率为 72.1%。王芳等^[14]的研究发现,肺泡灌洗液结核分枝杆菌培养阳性患者中,Gene-Xpert 检测在诊断涂阴肺结核中的灵敏度为 80.77%,特异度为 52.38%,准确度为 63.23%,说明结核分枝杆菌 Gene-Xpert 检测诊断涂阴肺结核有一定应用价值,是一种简便、快速、高效的检查方法,同时该研究发现患者临床表现以咳嗽、咳痰、发热、夜间盗汗为主,CT、X 线片检查结果以斑片影、云絮影多见,与本研究结果相同。同时本研究中行肺泡灌洗液 Gene-Xpert 检测诊断涂阴肺结核的灵敏度为 74.14%(43/58),特异度为 73.33%(22/30),准确度为 73.86%(65/88),提示肺泡灌洗液 Gene-Xpert 检测对涂阴肺结核具有一定的诊断价值,有望成为临床上诊断涂阴肺结核的辅助方法。

近几年,血清蛋白质组学技术的快速发展为涂阴肺结核的诊断提供了新的可能^[15]。周颖等^[16]利用蛋白质组学验证涂阴肺结核的候选血清标志物,结果表明 SHBG 检测涂阴肺结核的 AUC 为 0.92,灵敏度和特异度分别为 87.14%和 85.11%,提示 SHBG 是值得进一步研究的肺结核候选血清标志物。本研究发现,与非结核性肺部炎症组相比,涂阴肺结核组血清

SHBG 水平明显升高,说明 SHBG 与涂阴肺结核关系密切,可能与结核分枝杆菌感染导致肺部炎性反应有关。此外黄琪淋等^[17]研究发现,SHBG 诊断涂阴肺结核的 AUC 为 0.781,其联合血清淀粉样蛋白 4 检测诊断涂阴肺结核的灵敏度和特异度分别为 84.1%、91.1%,表明二者联合检测有助于涂阴肺结核的辅助诊断。本研究以疑似涂阴肺结核患者作为研究对象,以血清 SHBG 为检验变量绘制 ROC 曲线,结果显示肺泡灌洗液诊断涂阴肺结核的 AUC 为 0.856(95% CI:0.765~0.922),截断值为 39.94 ng/mL,特异度为 79.31%,灵敏度为 80.00%,说明血清 SHBG 水平对涂阴肺结核具有一定的诊断价值。采用 SHBG、Gene-Xpert 联合检测诊断涂阴肺结核的灵敏度为 93.33%(28/30),特异度为 94.83%(55/58),准确度为 94.32%(83/88),二者联合检测可明显提高单项检测的灵敏度、特异度和准确度。

综上所述,血清 SHBG 联合 Gene-Xpert 检测可提高涂阴肺结核的诊断效能。

参考文献

- [1] 马爱静,赵雁林. 耐药结核病的流行和监测现状[J]. 中国抗生素杂志,2018,43(5):502-506.
- [2] JAMIL S M, OREN E, GARRISON G W, et al. Diagnosis of tuberculosis in adults and children[J]. Ann Am Thorac Soc, 2017, 14(2): 275-278.
- [3] MIGLIORI G B, SOTGIU G, ROSALES-KLINTZ S, et al. ERS/ECDC statement: European union standards for tuberculosis care, 2017 update[J]. Eur Respir J, 2018, 51(5): 1-35.
- [4] ZHANG Z X, SNG L H, YONG Y, et al. Delays in diagnosis and treatment of pulmonary tuberculosis in AFB smear-negative patients with pneumonia[J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2017, 21(5): 544-549.
- [5] LOMBARDI G, DI GREGORI V, GIROMETTI N, et al. Diagnosis of smear-negative tuberculosis is greatly improved by Xpert MTB/RIF[J]. PLoS One, 2017, 12(4): e0176186.
- [6] 杨艳婷,侯丽辉,孙森,等. 不同证型多囊卵巢综合征伴低水平性激素结合球蛋白患者的临床特征研究[J]. 现代中

西医结合杂志,2020,29(26):2855-2860.

- [7] FAAL S, ABEDI P, JAHANFAR S, et al. Sex hormone binding globulin for prediction of gestational diabetes mellitus in pre-conception and pregnancy: a systematic review[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2019, 152(1): 39-52.
- [8] SIMÓ R, SAEZ-LOPEZ C, LECUBE A, et al. Adiponectin upregulates SHBG production: molecular mechanisms and potential implications[J]. Endocrinology, 2014, 155(8): 2820-2830.
- [9] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 肺结核诊断标准(WS 288-2017)[J/CD]. 新发传染病电子杂志, 2018, 3(1): 65-67.
- [10] 白永凤,程颖,杨云飞,等. 液体分枝杆菌培养管培养和 Xpert MTB/RIF 对涂阴肺结核诊断价值的评估[J]. 中国卫生检验杂志, 2018, 28(22): 2709-2711.
- [11] LÍRIO LM, FORECHI L, ZANARDO T C, et al. Chronic fructose intake accelerates non-alcoholic fatty liver disease in the presence of essential hypertension[J]. J Diabetes Complicati, 2016, 30(1): 85-92.
- [12] WANG B, LIN L, ZHAO C. Related factors of serum uric acid in patients with primary hypertension and hyperhomocysteinemia[J]. Clin Exp Hypertens, 2016, 38(3): 312-316.
- [13] 张海晴,刘成永,周冬青,等. GeneXpert MTB/RIF 系统在结核性胸膜炎快速诊断中应用价值[J]. 北京医学, 2016, 38(7): 739-741.
- [14] 王芳,邵斌,王亮平. 肺泡灌洗液 SAT-TB 联合结核分枝杆菌 Xpert 检测对诊断涂阴肺结核的价值[J]. 实用临床医学, 2018, 19(9): 21-23.
- [15] DE GROOTE M A, STERLING D G, HRAHA T, et al. Discovery and validation of a six-marker serum protein signature for the diagnosis of active pulmonary tuberculosis[J]. J Clin Microbiol, 2017, 55(10): 3057-3071.
- [16] 周颖,李翠萍,何晓,等. 涂阴肺结核病人血清蛋白组学研究及 SHBG 蛋白验证[J]. 中华疾病控制杂志, 2016, 20(6): 559-563.
- [17] 黄琪淋,温莎,叶绍燕,等. 血清 SHBG 与 SAA4 联合检测对涂阴肺结核辅助诊断的价值[J]. 中国感染控制杂志, 2019, 18(12): 1144-1149.

(收稿日期:2020-09-23 修回日期:2021-01-19)

(上接第 1203 页)

- [15] HAARHAUS M, BRANDENBURG V, KALANTAR-ZADEH K, et al. Alkaline phosphatase: a novel treatment target for cardiovascular disease in CKD[J]. Nat Rev Nephrol, 2017, 13(7): 429-442.
- [16] 牛世慧,刘莉,王珣. 血清 Cys-C 和 NT-proBNP 对维持性血液透析患者心血管事件发生的影响[J]. 贵州医科大学学报, 2020, 45(3): 363-367.

- [17] 陈海燕,魏芳,姜埃利,等. B 型钠尿肽与维持性血液透析患者预后相关性的 Meta 分析[J]. 中华肾脏病杂志, 2018, 34(2): 99-105.

- [18] 刘守兵,冉海涛,卢岷. 超声心动图评价尿毒症患者左房结构及功能的研究进展[J]. 临床超声医学杂志, 2019, 21(9): 688-690.

(收稿日期:2020-09-01 修回日期:2020-12-28)