

结核性胸膜炎实验室检查的研究进展

陈波, 李长毅*

重庆医科大学附属第二医院呼吸内科, 重庆

收稿日期: 2023年4月9日; 录用日期: 2023年5月3日; 发布日期: 2023年5月12日

摘要

结核性胸膜炎是最常见的肺外结核形式, 常需要与恶性或其他感染性疾病相鉴别。但由于胸腔积液或胸膜结核分枝杆菌检出率较低, 有时需结合症状、病理学及生物标志物等进行临床综合诊断。目前为止, 针对结核性胸膜炎诊断的研究众多, 其中免疫学与分子生物学在结核病诊断领域广泛应用, 为结核性胸膜炎诊断提供新的途径。值得注意的是, 目前单独应用这些方法的诊断效能尚不尽人意, 但联合使用多种方法可提高其诊断性能。

关键词

结核性胸膜炎, 胸腔积液, 生物标志物

Research Progress in Laboratory Examination of Tuberculous Pleurisy

Bo Chen, Changyi Li*

Department of Respiratory Medicine, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Apr. 9th, 2023; accepted: May 3rd, 2023; published: May 12th, 2023

Abstract

Tuberculous pleurisy, the most common form of extrapulmonary tuberculosis, is often needed to be distinguished from malignant or other infectious diseases. However, because of its low detection rate of pleural effusion or pleural tuberculosis, a comprehensive clinical diagnosis is sometimes required in combination with symptoms, pathology and biomarkers. So far, numerous studies have been conducted for the diagnosis of tuberculous pleurisy, among which immunology and molecular biology are widely used in tuberculosis diagnosis, providing a new way for the diagnosis of tuberculous pleurisy. It is worth noting that the diagnostic efficacy of these methods alone is not yet sa-

*通讯作者。

tisfactory, but the combined use of multiple methods can improve their diagnostic performance.

Keywords

Tuberculous Pleurisy, Pleural Effusion, Biomarkers

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

结核性胸膜炎是第 5 型肺结核, 常伴渗出性胸腔积液, 是不明原因胸腔积液的主要病因之一[1] [2]。目前, 其发病机制主要认为是结核分枝杆菌直接感染胸膜组织导致炎症反应, 或其产物引起胸膜的迟发型变态反应[3]。结核性胸膜炎患者的主要临床症状包括发热、胸痛、呼吸困难等, 若未能及时有效诊治, 后期可出现严重的限制性通气功能障碍, 严重影响生活质量。为尽早明确诊断, 减少疾病并发症的发生, 现有多种方法被应用于其诊断。其中, 结核性胸膜炎的确诊需要从胸腔积液或胸膜组织中检出结核分枝杆菌或其核酸成分, 或胸膜组织病理结果符合典型结核性肉芽肿改变[4]。但上述确诊方法一般周期较长, 且存在部分患者为假阴性, 可能使疾病诊治不及时[5]。因此, 需要结合症状、实验室检查及影像学检查所做出的临床诊断来弥补这一缺陷。本文主要从生化指标、细胞免疫学、分子生物学三个方面对结核性胸膜炎实验室检查进行阐述。

2. 生化指标

2.1. ADA

腺苷脱氨酶(ADA)是一种与人体细胞免疫活性相关的嘌呤代谢酶, 主要有 ADA-1 及 ADA-2 两种同工酶, 广泛分布于机体各组织器官中, 其中以淋巴细胞中最多[6]。ADA-2 主要分布在单核 - 巨噬细胞中, 当结核性胸膜炎发生, 因受到抗原刺激后, 巨噬细胞可释放 ADA-2 导致胸腔积液中含量升高[7]。在 Valdés 等一项研究中发现, 总 ADA 与 ADA-2 对结核性胸膜炎的敏感性均为 100%, 特异性分别为 91% 与 96%, ADA-2 展现出更好的诊断效能, 因此临床上可用于初步判断早期胸腔积液是否为结核性胸腔积液[7]。迄今为止, 也有多项胸腔积液中 ADA 对结核性胸膜炎诊断效能的研究, 但由于研究之间选取的界限值往往存在差异, 导致各项研究间 ADA 的敏感性及特异性差距较大。近期 Aggarwal 等[8]人进行了一项纳入 2162 份文献的结核性胸膜炎与其他病理性胸腔积液患者的 meta 分析, 结果显示 ADA 的总结敏感性、特异性和诊断优势比估计值分别为 0.92 (95% CI 0.90~0.93)、0.90 (95% CI 0.88~0.91)和 97.42(95% CI 74.90~126.72), 显示良好的特异性和敏感性。目前临床上广泛使用的 ADA 界限值为 45 U/L, 且普遍认为其值越高, 越可能是结核性胸膜炎[6]。但值得注意的是, 有研究表明, 部分肺炎旁积液、非结核脓胸、恶性肿瘤患者中的 ADA 水平也可能达到界限值, 需考虑假阳性的存在[9]。同时有项研究显示, 机体免疫情况、淋巴细胞数、年龄等多因素会影响胸腔积液中 ADA 的水平, 从而导致敏感性下降, 必要时需反复胸腔穿刺抽液送检[10]。因此, 仅依据 ADA 水平对结核性胸膜炎进行判断尚不理想, 仍需结合症状、影像学检查及其余指标进行综合诊断。

2.2. IFN- γ

在结核性胸膜炎患者中, 胸腔积液中细胞以淋巴细胞为主, 在结核分枝杆菌抗原刺激淋巴细胞活化

后, 淋巴细胞可特异性产生 γ 干扰素(IFN- γ), 其可使巨噬细胞活性增强并加强结核分枝杆菌的杀伤性, 在结核性胸膜炎抗感染中发挥重要作用[11]。但由于淋巴细胞在胸膜聚集, 可导致胸腔积液中 IFN- γ 水平较外周血水平更高[12]。目前临床工作中仍主要对外周血进行检测 IFN- γ , 在胸腔积液中的检测仍偏少。同时, 近年来依据结核分枝杆菌特异性刺激 T 细胞产生 IFN- γ , 结合其他技术, 先后开发出 γ 干扰素释放试验(IGRA)及 T-spot 检测等技术, 应用于结核病的诊断。Jiang 等[11]进行了一项关于胸腔积液中 IFN- γ 诊断结核性胸膜炎的 Meta 分析, 结果显示胸腔积液中的 IFN- γ 的敏感性 & 特异性均在 90% 以上, 提示在拟诊结核性胸膜炎患者中, 对胸腔积液中的 IFN- γ 进行检测具有较高的诊断价值。同时, Xu 等[13]的研究显示, 当使用 ADA 联合 IFN- γ 对结核性胸膜炎进行诊断, 其敏感性 & 特异性均较两者单独诊断时更高, 表现出较好诊断效能。虽然 IFN- γ 特异度 & 敏感度较高, 但由于其具有高成本、界限值不确定的特点, 且有研究表明, 在部分非结核性脓胸及恶性肿瘤患者中, IFN- γ 也可升高, 使得 IFN- γ 技术应用受到限制。

2.3. IL-27

IL-27 是 IL-12 家族中的一种细胞因子, 具有调节免疫功能的作用, 与结核性胸膜炎的疾病发展存在紧密联系, 能够促进 CD4⁺淋巴细胞增殖及向 Th1 细胞分化, 从而在结核性胸膜炎中起到防御作用[14]。针对 IL-27 的临界值, Yang 等[15]的研究提示, 当 IL-27 的临界值在 1007 ng/L, IL-27 在胸腔积液是否为结核性判断上, 其敏感性与特异性分别为 92.7% 与 99.1%。Zhang 等[16]的一项纳入 11 项研究的 meta 分析显示, IL-27 对结核性胸膜炎的综合敏感性 95%、特异性 91%、诊断优势比为 275.20, 表现出很好的诊断价值, 可用于判断结核性胸膜炎。李芳等[17]进行了一项 IL-27、IFN- γ 、ADA 单独及联合诊断结核性胸膜炎的临床研究, 其中 IL-27 的灵敏度、特异度分别为 100.0%、94.4%, 表现出较高的诊断价值, 同时三者联合诊断时, 其特异度可进一步提升至 97.4%。然而在另一项研究中, IL-27 单独诊断的敏感性为 91.8%, 且特异性仅为 85.1%, 但将 IL-27 联合 ADA 进行诊断, 可明显提高诊断效能[18]。由此, 虽然目前 IL-27 对于结核性胸膜炎显示出良好的诊断价值, 但目前各项研究中结果出入较大, 且尚无普遍认可的界限值用于判断结核性胸膜炎, 还需进一步的研究探索。

3. 细胞免疫学

3.1. PPD

结核菌素试验(PPD)是使用结核分枝杆菌纯蛋白衍生物于前臂内侧进行注射, 通过观察皮肤出现红肿、硬结及水泡的情况, 判定机体是否对结核分枝杆菌存在迟发性免疫反应, 从而判断是否被结核分枝杆菌感染过[19]。但既往接种过卡介苗(BCG)的患者, 也可以出现阳性皮肤反应。针对 PPD 在结核性胸膜炎中的诊断效能, 张亚武等[20]的进行一项研究, 结果显示 PPD 检测的灵敏度为 48.4%, 特异度为 76.1%, 而 T-spot 检测的灵敏度为 96.8%, 特异度为 91.3%, PPD 的检验效能较 T-spot 明显低下, 临床上单用于判断结核性胸膜炎价值不大。且部分人群可能出现首次予以 PPD 后出现体内免疫应答, 间隔 1 周后再次予以 PPD, 可出现皮肤阳性反应[21]。因此, 由于 PPD 诊断效能较低, 敏感度 & 特异度均低, 容易造成漏诊 & 误诊, 且大多数国家均实行卡介苗的全面接种, 现 PPD 试验主要应用于判定机体对结核分枝杆菌是否存在免疫力, 但对于未接种 BCG 人群, 其结果仍具有一定参考价值。

3.2. γ 干扰素释放实验

γ -干扰素释放试验(interferon gamma release assay, IGRA)是一种以细胞免疫反应为基础, 通过检测结核分枝杆菌特异性抗原刺激 T 淋巴细胞释放 IFN- γ , 来判断机体是否感染过结核分枝杆菌感染的方法, 并一开始主要用于判断是否存在结核潜伏感染。因其需要结核分枝杆菌特有抗原刺激 T 淋巴细胞, 这种

抗原不存在于 BCG 及多数分枝杆菌, 所以并不会产生交叉反应, 导致假阳性[22]。为探明 γ -干扰素释放试验在结核性胸膜炎的诊断价值, 现已有多项研究开展。其中周敏等[23]的研究发现, 胸腔积液行 γ -干扰素释放试验显示出了较低的漏诊率与误诊率, 对于鉴别胸腔积液是否为结核性具有较高的应用价值。但 Aggarwal 等[24]进行的一项 Meta 分析显示, 对胸腔积液进行 γ -干扰素释放试验相应的敏感度仅为 72%, 特异度仅为 78%, 诊断效能低下, 应用价值不大。并且若 γ -干扰素释放试验检测阳性, 其结果并不能判断结核是否为活动, 也不能评估存在发展成活动性结核的可能性, 因此临床上应用于诊断结核性胸膜炎存在一定限制。

3.3. T-spot

T-spot 试验是对结核特异抗原刺激 T 淋巴细胞释放的 IFN- γ 进行检测, 并应用酶联免疫斑点技术统计结核分枝杆菌产生的效应细胞数, 从而判断机体是否存在对结核分枝杆菌感染。既往研究显示, 结核分枝杆菌负荷越重, 越多特异性效应 T 淋巴细胞产生, 外周血 T-spot 水平越高, 且在不同部分结核病中, T-spot 在肺部结核中阳性检出率较高[25]。一项关于 T-spot、ADA 及两者联合诊断结核性胸膜炎的研究显示, 相较于 ADA, 外周血 T-spot 试验对结核性胸膜炎诊断具有更高的灵敏度, 但在特异度上, 其较 ADA 检测更低, 同时两者联合诊断可明显提高灵敏度, 具有一定的诊断效能[26]。并且在一项研究中提示 T-spot 检测联合超声引导下胸膜活检能明显降低误诊率及漏诊率, 可用于疾病的早期诊断, 制定相应诊疗方案并改善患者预后[27]。但 Kang 等人研究发现, 在结核流行地区更多人表现为潜伏感染, 其中外周血 T-spot 试验敏感度较低。这可能是由于潜伏性结核感染者中部分伴随免疫功能低下, 导致 T-spot 试验假阴性率升高, 从而导致 T-spot 诊断效能偏低。目前可发现 T-spot 对结核性胸腔积液的判断有相应的辅助诊断价值, 但尚需其他检测手段辅助, 以提高误诊率及漏诊率。

4. 分子生物学

4.1. Xpert MTB/RIF

Xpert MTB/RIF 是一种快速、自动化的分子检测手段, 在对结核菌检测的同时, 也可以检测是否存在利福平的耐药基因[28]。Zong 等[29]的一项 Meta 分析中, 显示 Xpert MTB/RIF 诊断结核病敏感度达到 90.0% 以上, 且其特异度为 98.0%, 提示对肺结核患者的痰液标本进行 Xpert MTB/RIF 有较好的检验效能, 因此, 在对继发性肺结核进行诊断时, Xpert MTB/RIF 可作为首选。但在结核性胸膜炎的诊断中, Akhter 等[30]研究显示 Xpert MTB/RIF 对多结核性胸膜炎的敏感度为 52.2%, 特异度为 100.0%, 虽然其漏诊率很高, 但其展现出极低的误诊率。且 Kohli 等[31]进行了一项 Meta 分析显示, Xpert MTB/RIF 检测的总体敏感度为 50.9% (39.7%~62.8%), 特异度为 99.2% (98.2%~99.7%)。综合考虑, Xpert MTB/RIF 在结核性胸膜炎中敏感度低的原因可能是由结核性胸膜炎胸膜病灶少菌性质引起, 从而在结核性胸膜炎诊断中的价值不大。为了改善其敏感度低下的情况, 对 Xpert MTB/RIF 的进行了改良, 使检测极限由提高到 15.6 CFU/mL, 形成 Xpert MTB/RIF Ultra 检验技术。一项关于 Xpert MTB/RIF Ultra 诊断结核性胸膜炎的研究显示, 其敏感度较 Xpert MTB/RIF 提高, 为 81.19%, 同时其特异性仍较高, 为 97.06% [32]。由此可见, Xpert MTB/RIF Ultra 在结核性胸膜炎中诊断效能尚可, 但是目前临床研究尚少, 仍需更多研究支撑结果。

4.2. LAMP

环介导等温扩增技术(loop mediated isothermal amplification, LAMP)为一种新型的核酸扩增技术, 具有操作简单、周期短、特异性强、设备要求较低、60°C~65°C 恒定温度下即可进行核酸扩增等特点, 对于检出结核分枝杆菌有一定临床价值[33]。Yoshida 等[34]对结核性胸腔积液及癌性胸腔积液进行了 LAMP 检

查, 以评估其诊断效能, 其结果显示, LAMP 在结核性胸膜炎诊断中, 灵敏度为 75.8%, 与定量 PCR 法相比, 两者间无显著差异($p > 0.05$), 且具有较高的特异性, 这显示出 LAMP 在结核性胸膜炎诊断上具有相应的临床价值。并且在一项比较多种检测结核性胸膜炎方法的研究中, 发现 LAMP 法阳性率高于其他检测方法[35]。目前, LAMP 法在结核性胸膜炎中应用的研究尚较少, 但从现有研究中可发现 LAMP 的检出下限较低, 考虑到结核性胸膜炎存在细菌成分较少的特性, 且 LAMP 存在简便、检测要求较低等特性, 可能适合应用于早期初步筛查诊断。

4.3. cfDNA

循环游离 DNA (circulating free DNA, cfDNA) 是一种由细胞分泌到血浆中的降解 DNA 片段, 大部分血浆中的 cfDNA 长度小于 300bp, 首次发现于系统性红斑狼疮患者的免疫复合物中, 进而发展出 cfDNA 检测方法, 具有快速、特异性强、提供病原学证据的特点。随后 cfDNA 技术主要应用于感染性疾病, 用于检出各种病原微生物。在结核性胸膜炎诊断上, 有研究发现, 受到免疫细胞攻击的结核分枝杆菌可分泌 cfDNA 于胸腔积液中, 从而使胸腔积液中 cfDNA 含量较高。Che 等[36]首次对结核性胸膜炎及其他病因胸腔积液患者行结核分枝杆菌 cfDNA 检查, 并与 Xpert MTB/RIF 等技术进行比较, 其中结核分枝杆菌 cfDNA 在结核性胸膜炎诊断的敏感度为 75%, 较 Xpert MTB/RIF 更高, 且两组间差异有统计学意义($p < 0.05$), 且特异度为 100%, 表现出较好的诊断效能。随后, Yang 等[37]进行了一项纳入 286 例各种病因的胸腔积液患者的研究, 结果显示 cfDNA 的敏感度与特异度分别为 79.5% 与 100%, 进一步亚组分析可发现, 对于 40~60 岁人群, cfDNA 的敏感度可以进一步提升。由此可以看出, 在结核性胸膜炎诊断上, 结核分枝杆菌 cfDNA 检测在具有较高的灵敏度, 且特异性极强, 可能成为未来结核性胸膜炎辅助诊断的重要标志物之一。

5. 小结

综上所述, 由于结核性胸膜炎本身的发病机制特点, 诊断通常比较困难, 目前病原学诊断仍是结核性胸膜炎的金标准, 但常表现出低灵敏度。虽然 ADA、T-spot 等常用指标表现出较高的灵敏度及特异性, 但仅靠单项检查并不能明确诊断, 往往需要多项检查联合判断。随着各种技术的发展, 分子生物学技术应用于诊断结核性胸膜炎的研究不断开展, 通常表现出极好的特异性, 其中 LAMP 检查具有极低的检测下限, 敏感度较好, 有良好的应用前景。但是目前分子生物学检测技术处于起步阶段, 缺乏多中心、大数据的研究支持, 还需进一步验证其诊断效能。

参考文献

- [1] Shaw, J.A., Diacon, A.H. and Koegelenberg, C.F.N. (2019) Tuberculous Pleural Effusion. *Respirology*, **24**, 962-971. <https://doi.org/10.1111/resp.13673>
- [2] 肺结核诊断 WS 288-2017 [J]. 中国感染控制杂志, 2018, 17(7): 642-652.
- [3] 陈效友. 结核性胸膜炎的诊断现状和展望[J]. 中国防痨杂志, 2017, 39(11): 1153-1156.
- [4] 刁小莉, 金木兰, 曹勃, 等. 结核性胸膜炎经胸腔镜胸膜活检诊断 66 例临床病理分析[J]. 诊断病理学杂志, 2016, 23(5): 349-352.
- [5] Puchalski, J. (2019) Advances and Controversies in Thoracentesis and Medical Thoracoscopy. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, **40**, 410-416. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1694034>
- [6] Keng, L.T., Shu, C.C., Chen, J.Y., et al. (2013) Evaluating Pleural Ada, Ada2, Ifn- γ and Igra for Diagnosing Tuberculous Pleurisy. *Journal of Infection*, **67**, 294-302. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2013.05.009>
- [7] Valdés, L., San José, E., Alvarez, D., et al. (1996) Adenosine Deaminase (Ada) Isoenzyme Analysis in Pleural Effusions: Diagnostic Role, and Relevance to the Origin of Increased Ada in Tuberculous Pleurisy. *European Respiratory Journal*, **9**, 747-751. <https://doi.org/10.1183/09031936.96.09040747>

- [8] Aggarwal, A.N., Agarwal, R., Sehgal, I.S., *et al.* (2019) Adenosine Deaminase for Diagnosis of Tuberculous Pleural Effusion: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE*, **14**, e0213728. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0213728>
- [9] Mollo, B., Jouveshomme, S., Philippart, F., *et al.* (2017) Biological Markers in the Diagnosis of Tuberculous Pleural Effusion. *Annales de Biologie Clinique (Paris)*, **75**, 19-27. <https://doi.org/10.1684/abc.2016.1201>
- [10] Liang, Q.L., Shi, H.Z., Wang, K., *et al.* (2008) Diagnostic Accuracy of Adenosine Deaminase in Tuberculous Pleurisy: A Meta-Analysis. *Respiratory Medicine*, **102**, 744-754. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2007.12.007>
- [11] Jiang, J., Shi, H.Z., Liang, Q.L., *et al.* (2007) Diagnostic Value of Interferon-Gamma in Tuberculous Pleurisy: A Meta-Analysis. *Chest*, **131**, 1133-1141. <https://doi.org/10.1378/chest.06-2273>
- [12] 王爱民, 王小军, 董雪松. 血清和胸水中的乳酸脱氢酶、腺苷脱氨酶水平及比值在结核性胸膜炎诊断中的价值[J]. 西部医学, 2016, 28(1): 90-92.
- [13] Xu, H.Y., Li, C.Y., Su, S.S., *et al.* (2017) Diagnosis of Tuberculous Pleurisy with Combination of Adenosine Deaminase and Interferon- γ Immunospot Assay in a Tuberculosis-Endemic Population: A Prospective Cohort Study. *Medicine (Baltimore)*, **96**, e8412. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000008412>
- [14] Xia, H., Ye, Z.J., Zhou, Q., *et al.* (2014) IL-27 and IL-27-Producing CD4⁺ T Cells in Human Tuberculous Pleural Effusion. *Tuberculosis (Edinburgh)*, **94**, 579-588. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2014.07.003>
- [15] Yang, W.B., Liang, Q.L., Ye, Z.J., *et al.* (2012) Cell Origins and Diagnostic Accuracy of Interleukin 27 in Pleural Effusions. *PLOS ONE*, **7**, e40450. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0040450>
- [16] Zhang, Q., Ma, Y., Zhang, M., *et al.* (2021) Diagnostic Accuracy of Interleukin-27 in Tuberculous Pleurisy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *QJM*, **114**, 568-576. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcaa215>
- [17] 李芳, 张坚, 郝雪琦, 等. 胸腔积液中 il-27 和 ifn- γ 检测对结核性胸膜炎的诊断价值[J]. 吉林大学学报(医学版), 2019, 45(2): 353-358.
- [18] Valdés, L., San José, E., Ferreira, L., *et al.* (2014) Interleukin 27 Could Be Useful in the Diagnosis of Tuberculous Pleural Effusions. *Respiratory Care*, **59**, 399-405. <https://doi.org/10.4187/respcare.02749>
- [19] Ribera, E., Español, T., Martínez-Vazquez, J.M., *et al.* (1990) Lymphocyte Proliferation and Gamma-Interferon Production after "in Vitro" Stimulation with ppd. Differences between Tuberculous and Nontuberculous Pleurisy in Patients with Positive Tuberculin Skin Test. *Chest*, **97**, 1381-1385. <https://doi.org/10.1378/chest.97.6.1381>
- [20] 张亚武, 吴青. 结核感染 T 细胞斑点试验在结核性胸膜炎诊断中的应用[J]. 检验医学与临床, 2018, 15(A02): 3-5.
- [21] Dinnes, J., Deeks, J., Kunst, H., *et al.* (2007) A Systematic Review of Rapid Diagnostic Tests for the Detection of Tuberculosis Infection. *Health Technology Assessment*, **11**, 1-196. <https://doi.org/10.3310/hta11030>
- [22] Zhang, R., Tian, P., Zhao, S., *et al.* (2020) Development and Validation of Novel Diagnostic Nomogram for Tuberculous Pleurisy Based on Tb-IgA Results. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, **24**, 1178-1185. <https://doi.org/10.5588/ijtld.20.0001>
- [23] 周敏, 杨清奎, 陈华昕, 等. 外周血及胸腔积液 γ -干扰素释放试验对结核性胸膜炎的诊断价值[J]. 解放军医学杂志, 2018, 43(1): 56-60.
- [24] Aggarwal, A.N., Agarwal, R., Gupta, D., *et al.* (2015) Interferon Gamma Release Assays for Diagnosis of Pleural Tuberculosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Clinical Microbiology*, **53**, 2451-2459. <https://doi.org/10.1128/JCM.00823-15>
- [25] Shen, Y., Ma, H.F., Luo, D., *et al.* (2019) The T-SPOT.TB Assay Used for Screening and Monitoring of Latent Tuberculosis Infection in Patients with Behçet's Disease Pre- and Post-Anti-Tnf Treatment: A Retrospective Study. *Journal of the Chinese Medical Association*, **82**, 375-380. <https://doi.org/10.1097/JCMA.0000000000000071>
- [26] Jin, F.H., *et al.* (2021) Diagnostic Value of Combined Pleural Interleukin-33, Adenosine Deaminase and Peripheral Blood Tuberculosis T Cell Spot Detection Tb for Tuberculous Pleurisy. *BMC Infectious Diseases*, **21**, Article No. 861. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06575-w>
- [27] Ma, Y., Li, R., Shen, J., *et al.* (2019) Clinical Effect of T-SPOT.TB Test for the Diagnosis of Tuberculosis. *BMC Infectious Diseases*, **19**, Article No. 993. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4597-8>
- [28] Huo, Z.Y. and Peng, L. (2018) Is Xpert Mtb/Rif Appropriate for Diagnosing Tuberculous Pleurisy with Pleural Fluid Samples? A Systematic Review. *BMC Infectious Diseases*, **18**, Article No. 284. <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3196-4>
- [29] Zong, K., Luo, C., Zhou, H., *et al.* (2019) Xpert Mtb/Rif Assay for the Diagnosis of Rifampicin Resistance in Different Regions: A Meta-Analysis. *BMC Microbiology*, **19**, Article No. 177. <https://doi.org/10.1186/s12866-019-1516-5>
- [30] Akhter, N., Sumalani, K.K., Chawla, D., *et al.* (2019) Comparison between the Diagnostic Accuracy of Xpert Mtb/Rif Assay and Culture for Pleural Tuberculosis Using Tissue Biopsy. *ERJ Open Research*, **5**, Article ID: 00065-2019.

- <https://doi.org/10.1183/23120541.00065-2019>
- [31] Kohli, M., Schiller, I., Dendukuri, N., *et al.* (2018) Xpert® Mtb/Rif Assay for Extrapulmonary Tuberculosis and Rifampicin Resistance. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **8**, CD012768. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012768.pub2>
- [32] Gao, S., Wang, C., Yu, X., *et al.* (2021) Xpert Mtb/Rif Ultra Enhanced Tuberculous Pleurisy Diagnosis for Patients with Unexplained Exudative Pleural Effusion Who Underwent a Pleural Biopsy via Thoracoscopy: A Prospective Cohort Study. *International Journal of Infectious Diseases*, **106**, 370-375. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.04.011>
- [33] Yang, B., Wang, X., Li, H., *et al.* (2011) Comparison of Loop-Mediated Isothermal Amplification and Real-Time PCR for the Diagnosis of Tuberculous Pleurisy. *Letters in Applied Microbiology*, **53**, 525-531. <https://doi.org/10.1111/j.1472-765X.2011.03141.x>
- [34] Yoshida, H., Onohara, K., Tazawa, T., *et al.* (2015) Study of Direct Tb-Lamp Using Non-Centrifugal Sputums about Efficiency for Rapid Diagnosis of Tuberculosis. *Kekkaku*, **90**, 497-502.
- [35] 刘云, 徐晶, 谢燊, 等. 环介导等温扩增技术对结核性胸腔积液的诊断价值[J]. 实用医学杂志, 2013, 29(16): 2735-2737.
- [36] Che, N., Yang, X., Liu, Z., *et al.* (2017) Rapid Detection of Cell-Free Mycobacterium Tuberculosis DNA in Tuberculous Pleural Effusion. *Journal of Clinical Microbiology*, **55**, 1526-1532. <https://doi.org/10.1128/JCM.02473-16>
- [37] Yang, X., Che, N., Duan, H., *et al.* (2020) Cell-Free Mycobacterium Tuberculosis DNA Test in Pleural Effusion for Tuberculous Pleurisy: A Diagnostic Accuracy Study. *Clinical Microbiology and Infection*, **26**, 1089.e1081-1089.e1086. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.11.026>