

## 专家论坛

## 胸腔积液的诊断进展——诊断思路

中山大学附属第一医院 黄鑫炎 谢灿茂\* 广州 510080

关键词 胸腔积液 诊断 进展

中图分类号 R561.3 文献标识码 A

胸腔积液的诊断思路如下:首先确定是漏出液或渗出液,如果是漏出液寻找其原因,如心肝肾疾病;如果是渗出液,区分是炎症性或肿瘤性积液。如果不能区分,可行闭式针刺胸膜活检;如果还不能确诊,胸腔镜和开胸肺胸膜活检可能是必要的。本文对胸腔积液诊断的几个环节的研究进展做一综述。

## 漏出液和渗出液的鉴别诊断

明确胸腔积液的性质为漏出液或渗出液是胸腔积液诊断中的重要步骤,可指导进一步的检查及治疗。1972年由Light等提出的Light标准仍然是鉴别漏出液与渗出液的“金标准”,其敏感性和特异性分别达到99%和98%。随后的许多研究均发现该标准对于渗出液的诊断敏感性在96%以上,但特异性仅80%左右<sup>[1,2]</sup>。其对漏出液的误诊率达10%~30%。需要注意的是,充血性心力衰竭患者使用利尿剂后胸腔积液浓缩将导致总蛋白、LDH和脂肪含量升高,此时Light标准将很大一部分漏出液错判为渗出液。在这种情况下,有作者提出血清与胸液蛋白浓度差大于31g/L,或血清-胸液白蛋白梯度大于12g/L作为进一步判断是否漏出液的标准<sup>[3,4]</sup>。但值得注意的是,单纯使用上述的2个标准来鉴别漏出液与渗出液特异性不高。

此外,血液与胸腔积液中的NT-proBNP也有助于鉴别诊断心力衰竭所致的胸腔积液。近来的一项研究评价是否胸腔积液BNP或NT-proBNP可用于诊断心力衰竭。NT-proBNP > 1300 pg/mL能正确区分90例心力衰竭患者与91例非心力衰竭患者,其结果优于BNP(> 115 pg/mL)(曲线下面积0.96 vs 0.90)。而且,NT-proBNP可正确判断90%误诊的心力衰竭患者,高于BNP(70%)或总蛋白(50%)、白蛋白(75%)梯度<sup>[5]</sup>。因此,对于Light标准判断为渗出液的心力衰竭所致的胸腔积液患者应检查

NT-proBNP。而且,有研究证实血液与胸腔积液测定值相当,因此只测定血液NT-proBNP浓度就已足够<sup>[6]</sup>。

除Light标准之外,也有其它作者提出不同的指标及标准用于鉴别漏出液及渗出液。Heffner做了1个胸腔积液检查项目鉴别渗出液和漏出液的Meta分析,共纳入7个研究,1448例患者。在该分析中,作者发现胸液LDH及胸液与血清LDH比值有较高的相关性,因此仅取其中1个即可,Heffner称之为简化的Light标准。Light标准及简化的Light标准在鉴别渗出性胸液与漏出性胸液的诊断效能相当。此外,Heffner的分析还发现不需检测血清指标而只进行胸液检查的标准经济、方便,且不降低诊断的效能<sup>[1,7]</sup>。

## 炎症性和肿瘤性积液的鉴别诊断

明确胸腔积液是渗出液之后,重要的一步就是明确胸腔积液的病因。不同性质的胸腔积液有不同的病因谱。其中以炎症性及肿瘤性胸腔积液的鉴别诊断尤为重要。胸腔穿刺病理组织学及细胞学检查是诊断的金标准。除此之外,随着分子生物学和实验技术的迅速发展,新的诊断指标和检测方法不断涌现,目前有许多方法和指标都可用于良、恶性胸腔积液的诊断,各有利弊。

类肺炎性胸腔积液的诊断与鉴别诊断 类肺炎性胸腔积液起病较急,常伴有肺部感染性病变,通常容易与恶性胸腔积液鉴别诊断,诊断上主要是病原学的明确。2005年Maskell等<sup>[8]</sup>发表了大型前瞻性研究MIST 1试验(多中心胸腔内感染试验1)的结果,其研究包括了430例患者,其中232例胸液培养阳性,最常见的病原体是米勒链球菌(29%),随后是葡萄球菌(21%)和肺炎链球菌(16%)。此外,15%的患者分离出厌氧菌。虽然病原学的培养对于类肺炎性胸腔积液及脓胸的诊断及治疗有重要作用,但培养的阳性率并不高,Barnes等<sup>[9]</sup>发现仅

\* 通信作者: 谢灿茂, E-mail: xiecanmao@163.com

3.2% 的患者胸腔积液培养阳性。聚合酶链反应 (PCR) 检测胸液病原学在临床上应用仍较少,但有研究报道其用于检测 3 种常见的病原体(肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌及流感嗜血杆菌)的阳性率达 35.7%,而胸腔积液培养阳性率仅 7.1%,因此作者认为胸腔积液 PCR 检查有助提高肺炎性胸腔积液的病原学诊断<sup>[10]</sup>。除此之外,有研究在 140 例患者中对比胸液及尿肺炎链球菌抗原检测,结果发现 70.6% 肺炎患者胸液抗原阳性,而 93.3% 非肺炎患者抗原检测阴性,而且有 3 例患者胸液抗原检测阳性而尿抗原检测阴性<sup>[11]</sup>,该研究提示胸液检测肺炎链球菌可提高胸液病原学的诊断率。

除病原学检查之外,近几年来也有研究观察反映全身细菌感染的指标如血清降钙素原 (procalcitonin, PCT)、可溶性髓样细胞触发性受体-1 (sTREM-1) 在肺炎性胸腔积液的诊断上的意义。血清降钙素原是一种由 116 个氨基酸组成、相对分子质量约为 13 000 的糖蛋白。目前普遍认为它是反映细菌感染的指标。Ko 等<sup>[12]</sup>发现在细菌性肺炎性胸腔积液患者中,PCT 水平明显升高,以胸腔积液 PCT > 0.174 ng/mL 为诊断阈值,其敏感性 80%,特异性 76%,曲线下面积 0.84。而 sTREM-1 也是 1 个被证实是有效的鉴别细菌性胸腔积液的指标。Summah 等<sup>[13]</sup>关于胸腔积液 sTREM-1 的 meta 分析发现其诊断敏感性 78%,特异性 84%,而且由于胸腔积液中 sTREM-1 受内毒素刺激而升高,因此可以推断在脓胸的患者中,其 sTREM-1 水平应该更高。

**结核性胸腔积液的诊断及鉴别诊断** 虽然病史、辅助检查、治疗反应等有助于结核性胸腔积液的诊断,但明确结核性胸腔积液的诊断仍然是困难的,临床上常见到非特异性改变的组织病理结果,导致该病的诊断应与其它一系列疾病鉴别,尤其需要注意与恶性胸腔积液、肺炎性胸腔积液的鉴别诊断。长期以来,胸腔积液腺苷脱氨酶 (adenosine deaminase, ADA) 活性是诊断结核性胸腔积液的重要指标之一。近期对 63 个研究的 meta 分析<sup>[14]</sup>报告 ADA 诊断结核性胸腔积液的敏感性和特异性分别是 92% 和 90%。而且在 HIV 患者中,即使 CD4+ 淋巴细胞很低,胸腔积液 ADA 也会升高。普遍接受的胸腔积液 ADA 的诊断阈值是 40 U/L。除了结核之外,ADA 在其他胸腔积液富含淋巴细胞的疾病中也会有上升,例如脓胸、淋巴瘤、肺癌、类风湿性关节炎、鹦鹉热、布氏杆菌病等。据报道,有 9% 肺癌患者及 15% 的间皮瘤患者可能出现 ADA 假阳性<sup>[15]</sup>。

结核性胸腔积液中 ADA 同工酶 ADA2 活性增加,并表现为 ADA1/ADA<sub>p</sub> 比率下降,以 ADA2 ≥ 40.6 U/L 为阈值,其诊断的敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值分别为 97.2%、94.2%、92.2% 及 98.0%,与 ADA 相比诊断价值更高<sup>[16]</sup>。

γ 干扰素 (IFN-γ) 主要由辅助 T 细胞分泌,可促进前体 T 细胞分化成 Th1 细胞,强化 Th1 细胞免疫应答,生成多种细胞因子,激活宿主单核细胞,在结核性肉芽肿形成中起关键作用。在结核性胸腔积液中,发现 IFN-γ 浓度升高。Jiang 等<sup>[17]</sup>在近期的一项 meta 分析中证实其诊断结核性胸腔积液的敏感性为 89%,特异性为 97%,阳性似然比为 23.45,阴性似然比为 0.11<sup>[18]</sup>。作者认为,IFN-γ 测定有助于诊断结核性胸腔积液。近期 Liu 等<sup>[19]</sup>比较 ADA 与 IFN-γ 在鉴别结核性及恶性胸腔积液中的作用,发现与 ADA 相比,IFN-γ 敏感性、特异性更高(分别为 91.7% vs 70.8% 和 97.6% vs 95.2%),诊断效能更高,但 ADA 简便、费用低,而且更快得到结果。

除此之外,新近的研究发现可溶性 Fas 配体 (sFasL)、脯氨酸胺酶 (PLD) 等指标也有助于结核性胸腔积液的鉴别诊断。结核性胸腔积液中 sFasL 浓度显著升高,对鉴别结核性、恶性胸腔积液具有较高的敏感性、特异性,以 39.9 pg/mL 为阈值,其诊断的敏感性、特异性分别为 95.7% 和 80.4%<sup>[20]</sup>。而对于脯氨酸胺酶,在结核性胸腔积液和血清中其活性显著高于恶性胸腔积液,以胸腔积液中 PLD 活性 1130 U/L 为临界值,PLD 对结核性胸腔积液诊断的敏感性为 86%,特异性为 82%<sup>[21]</sup>。

**恶性胸腔积液的诊断及鉴别诊断** 恶性胸腔积液的诊断主要依赖于病理组织及胸液细胞学的检查。肿瘤标志物虽然可提示恶性肿瘤的诊断,但目前对于恶性胸腔积液的诊断价值仍然有限,单个指标的敏感性或特异性均不足以常规应用。Shitrit 等<sup>[22]</sup>对 CYFRA 21-1、CEA、CA 19-9、CA 15-3 及 CA 125 等肿瘤标志物进行了评价,并复习了过去 15 年的文献。他发现 CEA 的准确率最高,达 85.3%,但敏感性仅 63.6%。CA 15-3、CYFRA21-1 和 CA 19-9 准确率相当,分别是 71.5%、72.4% 和 71.5%。而 CA 125 准确率是最低的,只有 40.5%。单因素分析发现联合 CEA、CA 15-3 和 CYFRA 21-1 比单用 CEA 敏感性提高,但特异性降低。而多因素回归分析模型发现 CA15-3 和 CYFRA21-1 是有较大意义的预测指标。该研究中有 5 例细胞学阴性的标本 CEA 水平升高,最终均确诊是恶性肿瘤。此外有 21

例细胞学检查结果可疑,其中 13 例 CEA 水平升高,最终也均证实是恶性的。因而作者推荐 CEA 用于疑诊恶性胸腔积液的患者。而 CYFRA21-1 在诊断上皮肿瘤上是最好的,特别是鳞癌。对乳腺癌而言,CA15-3 特异性高,但这个指标并没有像 CEA 那样得到广泛的评价。而对于指标的联合应用,作者发现 CA15-3 和 CYFRA21-1 与 CEA 联用能提高敏感性,但特异性和准确率低于 CEA 单用。

除了这些肿瘤标志物之外,肿瘤酶学、细胞因子检测也有助于恶性胸腔积液的诊断。端粒酶是一种依赖于 RNA 的 DNA 合成酶,该酶活化与肿瘤发生密切相关。Dikmen 采用 PCR 端粒重复序列扩增 (TRAP) 检测端粒酶活性的方法,对 63 例恶性胸腔积液和 46 例良性胸腔积液的研究发现:恶性胸液和良性胸液分别有 52 例 (82.5%) 和 9 例 (19.6%) 阳性,其敏感性和特异性分别是 82.5% 和 80.4%。诊断的准确率是 81.6%。细胞学检查与端粒酶活性检测联用的敏感性可以达到 92.1%,明显高于单用细胞学检查 (53.9%)<sup>[23,24]</sup>。Hiroi 等<sup>[25]</sup>使用原位杂交研究人端粒酶 mRNA 组分 (hTERC) 及端粒酶逆转录酶 (hTERT) mRNA 的诊断意义,发现在 20 例恶性积液 (胸液或腹水) 中分别有 95% 和 90% 表达 hTERC 和 hTERT。而 16 例良性积液中并没有发现有 hTERC 和 hTERT 的表达。血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 在大多数实体瘤的生长和转移中发挥重要作用,与肿瘤胸膜转移及胸腔积液形成直接相关。内皮抑素是目前研究发现的作用最强、特异性最高的血管生成抑制因子,研究表明,血清内皮抑素水平在多种肿瘤中均有增高,但结核性和恶性胸腔积液中含量较少。在 Zhou 等<sup>[26]</sup>鉴别结核性及恶性胸腔积液的研究中,VEGF 诊断恶性胸腔积液的敏感性、特异性、准确率分别是 71%、61% 和 66%,而内皮抑素分别是 69%、83% 和 76%。两者联用能提高至 81%、97% 和 89%。

DNA 甲基化是早期恶性疾病的强烈特征。Brock 等<sup>[27]</sup>在 59% 的恶性胸液中发现 DNA 甲基化而良性疾病中未发现。DNA 甲基化的敏感性 (67%) 与普通细胞学检查 (63%) 相当。2 者联用可增加敏感性 (88%) 及阴性预测值 (78%)。DNA 甲基化单用阴性预测值 (44%),普通细胞学检查 (47%)。Katayama 等<sup>[28]</sup>则发现胸液 DNA 肿瘤抑制基因启动子甲基化检测有助于恶性胸液的诊断,其敏感性 59.6%,特异性 79.4%,阳性预测值 80%。此外,也有检测胸液中 P16 基因纯合子缺失来诊断

恶性胸液的。

分子生物学技术如荧光原位杂交、逆转录 PCR 也被用于诊断恶性胸液。通过实时 PCR 检测胸液基因表达试验也可以鉴别肿瘤细胞类型并预测治疗反应。例如 EGFR 突变的检测能确定对吉非替尼治疗反应好的患者。

### 影像学对胸腔积液的诊断意义

对于中、大量的胸腔积液,X 线检查通常很容易做出诊断。少量或包裹性的胸腔积液则需要更多的检查来明确。侧位胸片对于少量胸腔积液的诊断较后前位胸片更为敏感,在侧位胸片上 50 mL 胸腔积液即可表现为肋膈角后部变钝,而后前位胸片上则需要 200 mL 胸腔积液才能显示病变<sup>[7]</sup>。胸部 CT 可检测出常规胸片上难以分辨的病变,并可同时发现肺实质及纵隔的病变,从而更好地协助胸腔积液的病因诊断。如果胸部 CT 见到以下征象:①外周胸膜增厚;②结节状胸膜增厚;③壁层胸膜增厚大于 1 cm;④纵隔胸膜受累或有原发肿瘤的征象,则可以提示恶性胸腔积液,据报道其特异性 22%~56%,敏感性 88%~100%<sup>[7]</sup>。总的来说,胸部 CT 用于鉴别胸膜良、恶性病变的特异性较差,而且胸膜结节、胸膜增厚等征象阴性也不能排除恶性病变。

18F-FDG PET/CT 在肿瘤早期诊断、临床分期、疗效检测等方面已得到广泛应用。Duyssinx 等<sup>[29]</sup>以 18F-FDG-PET 显像用于鉴别良、恶性胸腔积液,证实胸膜恶性病变 SUV 值明显高于良性病变,以体重校正后 SUV > 2.2 为阈值,诊断的准确率为 82.3%。Toaff 等<sup>[30]</sup>回顾分析 31 例原发性胸膜外恶性肿瘤伴胸腔积液患者,PET/CT 显像鉴别恶性胸膜疾病的灵敏度、特异性、阳性预测值、阴性预测值、准确度为 95%、80%、91%、89%、90%,其认为无论 CT 是否存在胸膜异常,PET 上胸膜 FDG 的异常摄取是鉴别良、恶性胸腔积液最精确的标准。此外,Hamberg 等<sup>[31]</sup>发现大部分肿瘤细胞持续摄取 18F-FDG,而且在数小时内不会达到平台期。Alkhalalneh 等<sup>[32]</sup>使用注射 18F-FDG 后 1、2 h 的图像 (双时相 18F-FDG PET) 用于鉴别良、恶性胸膜病变,其发现良、恶性胸膜病变在不同时相 SUV 值改变的比例 (%SUV) 有明显差别。以 %SUV 增加 9% 作为鉴别诊断的标准,其敏感性 67%,特异性 94%。显然,该标准敏感性较低,因此,作者提出最大 SUV ≥ 2.4 和/或 SUV ≥ 9% 作为判断标准,其敏感性增加至 100%,特异性 94%,阴性预测值 100%。作者认为双时相 18F-FDG PET 能提高良、

恶性胸膜疾病鉴别诊断的准确率。

### 闭式胸膜针刺活检的诊断意义

病理组织学活检是诊断胸膜疾病的金标准,目前闭式胸膜活检在临床上应用较多,其特异性高,但敏感性相差较大,根据报道在7%~72%之间<sup>[7]</sup>。它在结核高发地区的诊断率较好,Diacon<sup>[33]</sup>发现联合结核培养及组织病理学诊断,诊断率为79%,而如果联合血ADA及淋巴细胞计数(淋巴细胞/中性粒细胞>0.75),其敏感性是93%。经闭式胸膜活检获取的71%~90%活检标本是合格的。但对于胸液细胞分析阴性的恶性胸液患者,闭式胸膜活检只能增加7%的诊断阳性率。闭式胸膜活检只需3~4块标本就足以达到最大的诊出率。经皮胸膜活检可由超声或CT引导。Diacon对累及或邻近胸膜的直径 $\geq 20$  mm的病灶采用超声引导下14号的切割针活检,共91例患者,接受96次活检,结果对于恶性肿瘤的敏感性是85.5%,胸膜间皮瘤是100%。有4%的患者发生了气胸<sup>[34]</sup>。Maskell对50例细胞学阴性的疑诊为恶性胸腔积液的患者使用增强CT评估胸膜增厚的程度,并根据基线胸膜厚度随机分组为Abram针胸膜活检或CT引导下的切割针活检。结果Abram活检的敏感性47%,特异性100%,阴性预测值44%,阳性预测值100%。而CT引导下活检的敏感性87%,特异性100%,阴性预测值80%,阳性预测值100%。因此,对于细胞学阴性而疑诊为恶性胸腔积液的患者,CT引导下活检优于Abram针活检<sup>[34]</sup>。在结核高发地区,闭式胸膜活检的意义较大,但它正逐渐被影像学引导的胸膜活检或胸腔镜活检所取代。

### 内科胸腔镜的诊断意义

对于胸腔穿刺和胸膜活检仍不能明确病因的胸腔积液,内科胸腔镜检查有助于明确诊断,大部分研究报道其诊断率均大于90%。它除了可以进行快速准确的直视下活检外,还可以进行结核菌培养和一些恶性肿瘤的激素受体检测。基于法国及德国的大型队列研究,胸腔镜诊断恶性病变的敏感性达93%~95%,相比于胸液细胞学检查(62%)、闭式胸膜活检(44%)及CT引导下活检(87%),胸腔镜显著提高恶性病变的诊断率。

对于转移性恶性胸腔积液,大约30%的患者壁层胸膜常不受累,壁层胸膜的盲检确诊率低,因此直视下脏层或膈胸膜活检可能确诊。此外,由于胸腔

镜活检的标本体积相对较大,有助于病理学家明确肿瘤组织的来源。乳腺癌是引起转移性恶性胸腔积液最常见的病因,通过对胸腔镜活检组织进行激素受体的检测可有助于抗激素治疗和预后的判断<sup>[35]</sup>。

Jancovici等认为结核性胸膜炎通过盲法胸膜活检阳性率可达70%~90%,通常没有必要用内科胸腔镜来诊断结核。但另一研究发现所有的病例通过病史和/或胸腔镜均能得到诊断,而只有79%的病例能通过闭式胸膜活检得到诊断<sup>[36]</sup>。因此,内科胸腔镜对结核性胸膜炎的诊断同样有很大的意义。此外,胸腔镜活检组织的结核培养提供了抗结核药物敏感试验的可能,可能会对治疗和预后有一定的影响。

对于非肿瘤非结核的胸腔积液患者,内科胸腔镜可提供寻找病因的线索,但这些病因大多经询问病史、胸腔积液分析和理化检查,通常可以得到诊断;对于不能确诊的患者,内科胸腔镜有助于确定诊断。当不明胸腔积液是继发还是来源于原发性肺部疾病时,如肺纤维化或肺炎,胸腔镜检查 and 活组织检查可明确诊断。

### 特发性胸膜炎存在吗

即使经过全面的胸腔积液检查和胸腔镜活检,仍有部分胸腔积液(<10%)患者不能明确病因,病理诊断为非特异性胸膜炎。Venekamp等<sup>[37]</sup>对胸腔镜病理诊断为非特异性胸膜炎的75例患者近3年的追踪发现,91.7%患者为良性过程,仅8.3%进展为肿瘤,最终发现不明病因的特发性胸膜炎比例为25%。与此类似,Davies等<sup>[38]</sup>在间皮瘤高发地区对142例接受了内科胸腔镜检查的患者进行了为期58个月的追踪观察,结果发现44例(31%)的患者诊断为非特异性胸膜炎/胸膜纤维化,这些患者在经过9.8( $\pm 4.6$ )个月的随访后5例(12%)诊断为恶性病变,仅26例患者未能发现病因。作者认为对于病理诊断为“非特异性胸膜炎/胸膜纤维化”的患者需要长期随访。综上所述,大多数胸腔镜病理诊断为非特异性胸膜炎的患者经过密切随访可以找到病因,仅有小部分患者无明确病因。临床上称为真正的“特发性胸膜炎”,其病程呈良性过程。对于这部分患者,Janssen<sup>[39]</sup>认为大部分的患者可以密切随访。对于胸膜粘连、内科胸腔镜诊断困难的病例可以考虑外科胸腔镜处理,尤其是临床怀疑胸膜间皮瘤时。否则患者只需要定期胸部影像学检查随访。而如果胸腔积液持续或积液量增多,可能需要反复的胸腔穿刺。而如果胸腔积液淋巴细胞增多或

## LDH 升高 则应复查胸腔镜检查。

## 参考文献

- Heffner JE, Brown LK, Barbieri CA. Diagnostic value of tests that discriminate between exudative and transudative pleural effusions. *Chest*, 1997, 111(4): 970-80.
- Romero-Candiera S, Hernández L, Romero-Brufao S, et al. Is it meaningful to use biochemical parameters to discriminate between transudative and exudative pleural effusions? *Chest*, 2002, 122(5): 1524-1529.
- Romero-Candiera S, Fernández C, Martín C, et al. Influence of diuretics on the concentration of proteins and other components of pleural transudates in patients with heart failure. *Am J Med*, 2001, 110(9): 681-686.
- Gotsman I, Fridlender Z, Meirovitz A, et al. The evaluation of pleural effusions in patients with heart failure. *Am J Med*, 2001, 111(5): 375-378.
- Porcel JM, Martínez-Alonso M, Cao G, et al. Biomarkers of heart failure in pleural fluid. *Chest*, 2009, 136(3): 671-677.
- Porcel JM, Chorda J, Cao G, et al. Comparing serum and pleural fluid pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) levels with pleural-to-serum albumin gradient for the identification of cardiac effusions misclassified by Light's criteria. *Respirology*, 2007, 12(5): 654-659.
- Heffner JE. Diagnosis and management of malignant pleural effusions. *Respirology*, 2008, 13(1): 5-20.
- Maskell NA, Davies CW, Nunn AJ, et al. U. K. Controlled trial of intrapleural streptokinase for pleural infection. *N Engl J Med*, 2005, 352(9): 865-874.
- Barnes TW, Olson EJ, Morgenthaler TI, et al. Low yield of microbiologic studies on pleural fluid specimens. *Chest*, 2005, 127(3): 916-921.
- Utin GE, Pinar A, Özçelik U, et al. Pleural fluid PCR method for detection of *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* in pediatric parapneumonic effusions. *Respiration*, 2008, 75(4): 437-442.
- Porcel JM, Ruiz-González A, Falguera M, et al. Contribution of a pleural antigen assay (Binax NOW) to the diagnosis of pneumococcal pneumonia. *Chest*, 2007, 131(5): 1442-1447.
- Ko YC, Wu WP, Hsu CS, et al. Serum and pleural fluid procalcitonin in predicting bacterial infection in patients with parapneumonic effusion. *J Korean Med Sci*, 2009, 24(3): 398-402.
- Summah H, Tao LL, Zhu YG, et al. Pleural fluid soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 as a marker of bacterial infection: a meta-analysis. *BMC Infect Dis*, 2011, 11: 280.
- Liang QL, Shi HZ, Wang K, et al. Diagnostic accuracy of adenosine deaminase in tuberculous pleurisy: a meta-analysis. *Respir Med*, 2008, 102(5): 744-754.
- Ogata Y, Aoe K, Hiraki A, et al. Is adenosine deaminase in pleural fluid a useful marker for differentiating tuberculosis from lung cancer or mesothelioma in Japan, a country with intermediate incidence of tuberculosis? *Acta Med Okayama*, 2011, 65(4): 259-63.
- Perez-Rodriguez E, Jiménez Castro D. The use of ADA and ADA isoenzymes in the diagnosis of tuberculous pleuritis. *Curr Opin Pulm Med*, 2000, 6(4): 259-266.
- Jiang J, Shi HZ, Liang QL, et al. Diagnostic value of interferon-gamma in tuberculous pleurisy: a meta analysis. *Chest*, 2007, 131(4): 1133-1141.
- Aoe K, Hiraki A, Murakami T, et al. Diagnostic significance of interferon- $\gamma$  in tuberculous pleural effusions. *Chest*, 2003, 123(3): 740-744.
- Liu YC, Shin-Jung Lee S, Chen YS, et al. Differential diagnosis of tuberculous and malignant pleurisy using pleural fluid adenosine deaminase and interferon gamma in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect*, 2011, 44(2): 88-94.
- Wu SH, Li CT, Lin CH, et al. Soluble Fas ligand is another good diagnostic marker for tuberculous pleurisy. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2010, 68(4): 395-400.
- Ipcioğlu OM, Özcan O, Gültepe M, et al. Prolidase activity in serum and pleural fluids in patients with tuberculous pleural effusion. *Clin Biochem*, 2008, 41(9): 670-675.
- Shitrit D, Zingerman B, Shitrit AB, et al. Diagnostic value of CYFRA 21-1, CEA, CA 19-9, CA 15-3, and CA 125 assays in pleural effusions: analysis of 116 cases and review of the literature. *Oncologist*, 2005, 10(7): 501-507.
- Dikmen G, Dikmen E, Kara M, et al. Diagnostic implications of telomerase activity in pleural effusions. *Eur Respir J*, 2003, 22(3): 422-426.
- García-Pachón E, Padilla-Navas I. Diagnostic implications of telomerase activity in pleural effusions. *Eur Respir J*, 2004, 23(4): 653-654.
- Hiroi S, Nakanishi K, Kawai T. Expressions of human telomerase mRNA component (hTERC) and telomerase reverse transcriptase (hTERT) mRNA in effusion cytology. *Diagn Cytopathol*, 2003, 29(4): 212-216.
- Zhou WB, Bai M, Jin Y. Soluble Fas ligand is another good diagnostic marker for tuberculous pleurisy. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2010, 68(4): 395-400.
- Brock MV, Hooker CM, Yung R, et al. Can we improve the cytologic examination of malignant pleural effusions using molecular analysis? *Ann Thorac Surg*, 2005, 80(4): 1241-1247.
- Katayama H, Hiraki A, Aoe K, et al. Aberrant promoter methylation in pleural fluid DNA for diagnosis of malignant pleural effusion. *Int J Cancer*, 2007, 120(10): 2191-2195.
- Duysinx BC, Larock MP, Nguyen D, et al. 18F-FDG PET imaging in assessing exudative pleural effusions. *Nucl Med Commun*, 2006, 27(12): 971-976.
- Toaff JS, Metser U, Gottfried M, et al. Differentiation between malignant and benign pleural effusion in patients with extra-pleural primary malignancies: assessment with positron emission tomography-computed tomography. *Invest Radiol*, 2005, 40(4): 204-209.
- Hamberg LM, Hunter GJ, Alpert NM, et al. The dose uptake ratio as an index of glucose metabolism: useful parameter or oversimplification? *J Nucl Med*, 1994, 35(8): 1308-1312.
- Alkhalaf K, Biersack HJ, Henke A, et al. Impact of dual-time-point F-18 FDG PET/CT in the assessment of pleural effusion in patients with non-small-cell lung cancer. *Clin Nucl Med*, 2011, 36(6): 423-428.
- Diacon AH, Schuurmans MM, Theron J, et al. Safety and yield of ultrasound-assisted transthoracic biopsy performed by pulmonologists. *Respiration*, 2004, 71(5): 519-522.
- Maskell NA, Gleeson FV, Davies RJ. Standard pleural biopsy versus CT-guided cutting-needle biopsy for diagnosis of malignant disease in pleural effusions: a randomised controlled trial. *Lancet*, 2003, 361(9366): 1326-1330.
- Schwarz C, Lübbert H, Rahn W, et al. Medical thoracoscopy: hormone receptor content in pleural metastases due to breast cancer. *Eur Respir J*, 2004, 24(5): 728-730.
- Michaud G, Berkowitz DM, Ernst A. Pleuroscopy for diagnosis and therapy for pleural effusions. *Chest*, 2010, 138(5): 1242-1246.
- Venekamp LN, Velkeniers B, Noppen M. Does 'idiopathic pleuritis' exist? Natural history of non-specific pleuritis diagnosed after thoracoscopy. *Respiration*, 2005, 72(1): 74-78.
- Davies HE, Nicholson JE, Rahman NM, et al. Outcome of patients with nonspecific pleuritis/fibrosis on thoracoscopic pleural biopsies. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2010, 38(4): 472-477.
- Janssen JP. Why you do or do not need thoracoscopy. *Eur Respir Rev*, 2010, 19(117): 213-216.

(2012-04-23 收稿)