

本文引用:高景利,崔俊伟,石卓林,等. 胸腔积液中微 RNA-29a 和腺苷脱氨酶联合检测对结核性胸膜炎的临床诊断效能[J]. 新乡医学院学报,2021,38(8):746-750. DOI:10.7683/xyxyxb.2021.08.010.

【临床研究】

# 胸腔积液中微 RNA-29a 和腺苷脱氨酶联合检测对结核性胸膜炎的临床诊断效能

高景利<sup>1</sup>, 崔俊伟<sup>1</sup>, 石卓林<sup>2</sup>, 高远<sup>1</sup>, 贾睿岐<sup>3</sup>

(1. 新乡医学院第一附属医院结核科,河南 卫辉 453100;2. 新乡医学院第一附属医院全科医学,河南 卫辉 453100;3. 新乡医学院第一附属医院呼吸重症监护室,河南 卫辉 453100)

**摘要:** 目的 探讨胸腔积液中微 RNA-29a(miR-29a)和腺苷脱氨酶(ADA)联合检测诊断结核性胸膜炎的临床效能。方法 选择2018年1月至2019年6月新乡医学院第一附属医院收治的142例胸腔积液患者为研究对象,根据原发病分为结核性胸腔积液(TPE)组( $n=63$ 例)和恶性胸腔积液(MPE)组( $n=79$ 例),TPE患者给予抗结核治疗方案治疗后根据有无胸膜增厚分为预后良好组和预后不良组。采用酶速率法检测胸腔积液中ADA水平,反转录聚合酶链反应(RT-PCR)检测胸腔积液中miR-29a的相对表达量。比较TPE组和MPE组患者胸腔积液中miR-29a和ADA表达水平,应用Spearman分析2组患者胸腔积液中miR-29a相对表达量与ADA水平的相关性,应用受试者操作特征(ROC)曲线分析胸腔积液中miR-29a、ADA单独及联合诊断TPE的临床效能;比较预后良好组和预后不良组TPE患者治疗前胸腔积液中miR-29a表达水平,使用ROC曲线分析TPE患者治疗前胸腔积液中miR-29a和ADA表达水平对治疗后出现胸膜增厚的临床诊断效能。结果 TPE组患者胸腔积液中miR-29a相对表达量和ADA表达水平均显著高于MPE组( $P<0.05$ )。TPE组胸腔积液中miR-29a与ADA存在显著正相关性( $r=0.314, P>0.05$ ),MPE组患者胸腔积液中miR-29a与ADA无明显相关性( $r=0.234, P>0.05$ )。miR-29a诊断TPE的曲线下面积(AUC)为0.903[95%置信区间(CI):0.853~0.954],当截断值为0.46时,敏感度和特异度分别为90.50%和79.70%;ADA诊断TPE的AUC为0.840(95%CI:0.767~0.913),当截断值为18.63  $U \cdot L^{-1}$ 时,敏感度和特异度分别为84.10%和74.70%;miR-29a联合ADA诊断TPE的AUC为0.943,敏感度和特异度分别为94.90%和92.40%。预后不良组患者治疗前胸腔积液中miR-29a相对表达量显著高于预后良好组( $P<0.05$ ),预后不良组与预后良好组患者胸腔积液中ADA表达水平比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗前胸腔积液中miR-29a相对表达量诊断TPE患者治疗后出现胸膜增厚的AUC为0.832(95%CI:0.727~0.939),当截断值为0.615时,敏感度和特异度分别为73.50%和78.60%;治疗前胸腔积液中ADA表达水平诊断TPE患者治疗后出现胸膜增厚的AUC为0.614(95%CI:0.432~0.795),当截断值为22.59  $U \cdot L^{-1}$ 时,敏感度和特异度分别为46.28%和52.56%。结论 胸腔积液中miR-29a联合ADA检测对结核性胸膜炎具有显著的临床诊断效能,miR-29a可作为诊断结核性胸膜炎患者抗结核治疗后出现胸膜增厚的标志物。

**关键词:** 结核性胸膜炎;胸腔积液;微RNA-29a;腺苷脱氨酶;临床诊断效能

**中图分类号:** R521.7 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-7239(2021)08-0746-05

## Clinical efficacy of combined detection of microRNA-29a and adenosine deaminase in pleural effusion for the diagnosis of tuberculous pleuritis

GAO Jingli<sup>1</sup>, CUI Junwei<sup>1</sup>, SHI Zhuolin<sup>2</sup>, GAO Yuan<sup>1</sup>, JIA Ruiqi<sup>3</sup>

(1. Department of Tuberculosis, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Weihui 453100, Henan Province, China; 2. Department of General Medicine, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Weihui 453100, Henan Province, China; 3. Department of Respiratory Intensive Care Unit, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Weihui 453100, Henan Province, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the clinical efficacy of microRNA-29a (miR-29a) combined with adenosine deaminase (ADA) in pleural effusion for the diagnosis of tuberculous pleuritis. **Methods** A total of 142 patients with pleural effusion admitted to the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University from January 2018 to June 2019 were selected as the research objects, they were divided into the tuberculous pleural effusion (TPE) group ( $n=63$ ) and malignant pleural effusion (MPE) group ( $n=63$ ) according to the primary disease, and the patients in the TPE group were divided into the good prognosis group and poor prognosis group according to the incidence of pleural thickening after anti-tuberculosis treatment. The

DOI: 10.7683/xyxyxb.2021.08.010

收稿日期: 2021-01-21

基金项目: 河南省医学科技攻关计划联合共建项目(编号: 2018020344); 新乡医学院第一附属医院青年基金(编号: QN-2019-A06)。

作者简介: 高景利(1981-), 女, 河南新乡人, 硕士, 主治医师, 研究方向: 结核性胸膜炎、肺结核及慢性阻塞性肺疾病的临床诊疗。

通信作者: 崔俊伟(1981-), 男, 河南新乡人, 硕士, 副主任医师, 研究方向: 结核病的临床和基础研究; E-mail: 23389170@qq.com。

relative expression level of miR-29a and ADA level in pleural effusion of patients between the TPE group and MPE group were compared. The correlation between the relative expression level of miR-29a and ADA level in pleural effusion of patients in the two groups was analyzed by Spearman, the clinical efficacy of single and combination of miR-29a and ADA in pleural effusion for the diagnosis of TPE was analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve. The relative expression level of miR-29a and ADA level in pleural effusion of TPE patients before treatment were compared between the good prognosis group and poor prognosis group. The ROC curve was used to analyze the clinical diagnostic efficacy of relative expression level of miR-29a and ADA level in pleural effusion of TPE patients before treatment for pleural thickening after treatment. **Results** The relative expression level of miR-29a and ADA level in pleural effusion of patients in the TPE group were significantly higher than those in the MPE group ( $P < 0.05$ ). There was a significant positive correlation between miR-29a and ADA in pleural effusion of patients in the TPE group ( $r = 0.314, P > 0.05$ ), there was no significant correlation between miR-29a and ADA in pleural effusion of patients in the MPE group ( $r = 0.234, P > 0.05$ ). The area under the curve (AUC) of miR-29a in the diagnosis of TPE was 0.903 [95% confidence interval (CI): 0.853 - 0.954], when the cutoff value was 0.46, the sensitivity and specificity were 90.50% and 79.70%, respectively. The AUC of ADA in the diagnosis of TPE was 0.840 (95% CI: 0.767 - 0.913), when the cutoff value was  $18.63 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ , the sensitivity and specificity were 84.10% and 74.70%, respectively. The AUC of miR-29a combined with ADA in the diagnosis of TPE was 0.943, the sensitivity and specificity were 94.90% and 92.40%, respectively. The relative expression level of miR-29a in pleural effusion of patients with poor prognosis was significantly higher than that of patients with good prognosis before treatment ( $P < 0.05$ ), there was no significant difference in the expression level of ADA between patients with poor prognosis and patients with good prognosis ( $P > 0.05$ ). The AUC of miR-29a in pleural effusion before treatment for diagnosing pleural thickening after treatment was 0.832 (95% CI: 0.727 - 0.939), when the cutoff value was 0.615, the sensitivity and specificity were 73.50% and 78.60%, respectively; the AUC of ADA in pleural effusion before treatment for diagnosing pleural thickening after treatment was 0.614 (95% CI: 0.432 - 0.795), when the cutoff value was  $22.59 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ , the sensitivity and specificity were 46.28% and 52.56%, respectively. **Conclusion** The clinical diagnostic efficacy of miR-29a combined with ADA for tuberculous pleurisy is significant, miR-29a can be used as a marker for pleural thickening in patients with tuberculous pleurisy after anti-tuberculosis treatment.

**Key words:** tuberculous pleuritis; pleural effusion; microRNA-29a; adenosine deaminase; clinical diagnostic efficacy

结核病是由结核分枝杆菌导致的慢性免疫性、传染性疾病,中国结核病发病率约为 58.83/10 万<sup>[1]</sup>。结核性胸膜炎是临床上常见的结核杆菌感染性疾病,结核性胸膜炎所导致的胸腔积液与其他恶性胸腔积液在临床上难以区分<sup>[2-3]</sup>,因此,积极寻找鉴别 2 种胸腔积液的相关检测指标至关重要。微 RNA (microRNA, miRNA) 属于非编码 RNA,在机体血清、体液中稳定性较高,易于检测<sup>[4]</sup>。miR-29a 属于较早发现的且与肿瘤相关的 miRNA 之一,在不同肿瘤中表达异常上调或下调<sup>[5-7]</sup>,但关于 miR-29a 在结核性胸腔积液 (tuberculous pleural effusion, TPE) 和恶性胸腔积液 (malignant pleural effusion, MPE) 中表达水平的报道较少。腺苷脱氨酶 (adenosine deaminase, ADA) 在机体免疫反应的调控过程中作用显著, TPE 中 ADA 表达水平显著升高,但 ADA 诊断 TPE 的敏感度仍较低,尚不足 75%<sup>[8]</sup>。基于此,本研究探讨 miR-29a 联合 ADA 检测在鉴别 TPE 和 MPE 中的临床效能,为 TPE 临床早期诊断提供理论依据。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2018 年 1 月至 2019 年 6 月新乡医学院第一附属医院结核科、呼吸科及肿瘤科收治的胸腔积液患者 142 例为研究对象,其中男 80

例,女 62 例;年龄 49 ~ 61 ( $54.26 \pm 10.23$ ) 岁。病例纳入标准:(1) TPE 患者具有低热、盗汗、乏力等结核中毒症状,依据“WS288-2017 肺结核诊断”中的标准<sup>[9]</sup>以及胸水病理细胞学、胸膜活检可见典型的上皮干酪样肉芽肿、抗结核治疗后胸水消失等确诊;(2) MPE 患者 X 线或者胸部 CT 检查后发现肺部有肿块,胸水为渗出性,且抗酸染色阴性,胸水中可查到肿瘤细胞,肺部组织病理学确诊为肺癌;(3) 首次发病;(4) 年龄 > 18 岁;(5) 肝肾功能及心脏功能指标均正常;(6) 同意进行胸腔穿刺胸水检查;(7) 临床资料完整。排除标准:(1) 胸水量较少,不足以进行穿刺并完善相关检查;(2) 免疫缺陷者;(3) 合并其他部位肿瘤。依据患者原发病最终确诊情况分为 TPE 组和 MPE 组。TPE 组 63 例,其中男 37 例,女 26 例;年龄 49 ~ 60 ( $53.14 \pm 8.69$ ) 岁。MPE 组 79 例,其中男 43 例,女 36 例;年龄 49 ~ 61 ( $55.38 \pm 11.14$ ) 岁。2 组患者性别分布及年龄比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),具有可比性。本研究经医院医学伦理委员会审核批准,患者均签署知情同意书。

### 1.2 方法

**1.2.1 酶速率法检测患者胸腔积液中 ADA 水平** 2 组患者入院后进行胸腔穿刺,收集胸腔积液 10 mL,无菌滤网去除胸腔积液中的凝块和絮状沉

淀物,将标本转移至离心管中,12 000 r · min<sup>-1</sup> (离心半径 4 cm)离心 10 min,使用加样枪吸取 3 mL 上清液后转移至新的离心管中,采用酶速率法检测 ADA 水平,试剂购自科华生物科技股份有限公司,严格按试剂盒说明步骤操作。

**1.2.2 反转录聚合酶链反应 (reverse transcription-polymerase chain reaction, RT-PCR) 检测胸腔积液中 miR-29a 相对表达量** 收集胸腔积液 100 mL,按上述上清液采集方法采集胸腔积液上清液 50 mL,应用 RT-PCR 检测 miR-29a 表达水平,RT-PCR 试剂盒购买自北京天根生化科技有限公司,引物由上海生工生物技术有限公司合成,参考文献[10]设计引物,miR-29a 上游引物序列为 5'-CGCGTAGCACCATCTGAAAT-3',下游引物序列为 5'-AGTGCAGGCTCCGAGGTATT-3';内参 U6 上游引物序列为 5'-AGAGAAGATTAGCATGGCCCCTG-3',下游引物序列为 5'-ATCCAGTGCAGGGTCCGAGG-3'。反应体系 10 μL:正向和反向引物(浓度为 10 μmol · L<sup>-1</sup>)各 0.4 μL,cDNA (质量浓度为 50 mg · L<sup>-1</sup>)模板 1.0 μL,双蒸水 3.0 μL,SYBR GREEN I 荧光染料 5.2 μL。反应条件:95 °C 预加热 10 min,94 °C 变性 5 s,55 °C 退火 30 s,70 °C 延伸 30 s,共循环 40 次。以 U6 为内参,应用 2<sup>-ΔΔCt</sup> 法计算 miR-29a 相对表达水平。

**1.2.3 TPE 患者治疗及预后不良情况分析** 对 TPE 患者给予标准化抗结核治疗方案,同时抽取胸腔积液,每周 1 次,每次不超过 1 000 mL,当低于 1 000 mL 时可一次性抽完,直至患者住院期间不再产生新的胸腔积液。治疗结束后采用彩色超声检测胸腔内胸膜最厚处,当胸膜厚度超过 3 mm 时,定义为胸膜增厚,将出现胸膜增厚定义为预后不良。根据治疗后预后将 TPE 患者分为预后不良组 (n = 14) 和预后良好组 (n = 49 例),比较 2 组患者治疗前胸腔积液中 miR-29a 相对表达量及 ADA 水平。

**1.3 统计学处理** 应用 SPSS 17.0 软件进行数据统计与分析。计量资料符合正态分布以均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示,2 组间比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料采用频数或百分率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验;应用 Spearman 行相关性分析,受试者操作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线评估 ADA 和 miR-29a 诊断 TPE 和 MPE 的效能及 miR-29a 诊断预后不良的效能,并计算敏感度和特异度;以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

**2 结果**

**2.1 2 组患者胸腔积液中 miR-29a 相对表达量和 ADA 表达水平比较** 结果见表 1。TPE 组患者胸腔

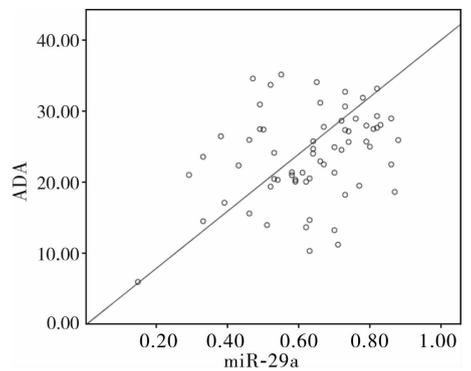
积液中 miR-29a 相对表达量和 ADA 表达水平高于 MPE 组,差异有统计学意义 (*P* < 0.05)。

**表 1 2 组患者胸腔积液中 miR-29a 相对表达量和 ADA 表达水平比较**

**Tab.1 Comparison of the relative expression of miR-29a and ADA level in the pleural effusion of patients between the two groups** ( $\bar{x} \pm s$ )

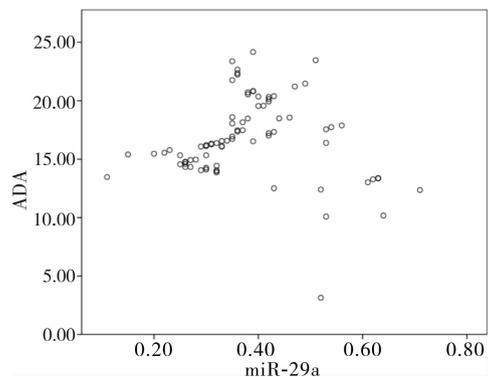
组别	<i>n</i>	miR-29a 相对表达量	ADA/(U · L <sup>-1</sup> )
TPE 组	63	0.64 ± 0.15	24.04 ± 6.01
MPE 组	79	0.38 ± 0.11	16.94 ± 3.14
<i>t</i>		11.909	9.067
<i>P</i>		0.000	0.000

**2.2 2 组患者胸腔积液中 miR-29a 相对表达量与 ADA 水平相关性** 结果见图 1 和图 2。TPE 组患者胸腔积液中 miR-29a 相对表达量与 ADA 水平呈显著正相关性 (*r* = 0.314, *P* > 0.05)。MPE 组患者胸腔积液中 miR-29a 相对表达量与 ADA 表达水平无相关性 (*r* = 0.234, *P* > 0.05)。



**图 1 TPE 患者胸腔积液中 miR-29a 相对表达量与 ADA 水平相关性**

**Fig.1 Correlation between the relative expression of miR-29a and ADA level in the pleural effusion of TPE patients**



**图 2 MPE 组患者胸腔积液中 miR-29a 相对表达量与 ADA 水平相关性分析**

**Fig.2 Correlation between the relative expression of miR-29a and ADA level in the pleural effusion of MPE patients**

## 2.4 miR-29a 和 ADA 单独及联合诊断 TPE 的临床效能

结果见图3和表2。ROC曲线显示,miR-29a诊断TPE的曲线下面积(area under the curve, AUC)为0.903,95%置信区间(95% confidence interval, 95% CI)为0.853~0.954,当截断值为0.46时,敏感度和特异度分别为90.50%和79.70%;ADA诊断TPE的AUC为0.840(95% CI:0.767~0.913),当截断值为18.63 U·L<sup>-1</sup>时,敏感度和特异度分别为84.10%和74.70%;miR-29a联合ADA诊断TPE的AUC为0.943,敏感度和特异度分别为94.90%和92.40%。

表2 胸腔积液中miR-29a、ADA单项及联合诊断TPE的效能

Tab.2 Efficiency of miR-29a and ADA in pleural effusion alone and combined application in the diagnosis of TPE

指标	截断值	AUC	95% CI	敏感度/%	特异度/%	P
miR-29a	0.460	0.903	0.853~0.954	90.50	79.70	<0.001
ADA	18.630	0.840	0.767~0.913	84.10	74.70	<0.001
miR-29a + ADA		0.943	0.904~0.982	94.90	92.40	<0.001

## 2.5 TPE 患者治疗前胸腔积液中 miR-29a 和 ADA 表达水平与预后的关系

预后不良组和预后良好组TPE患者治疗前胸腔积液中miR-29a相对表达量分别为0.67±0.13、0.51±0.12,ADA水平分别为(23.98±5.26)、(24.13±6.21)U·L<sup>-1</sup>;预后不良组患者治疗前胸腔积液中miR-29a相对表达量显著高于预后良好组,差异有统计学意义( $t=4.321, P<0.05$ );2组患者胸腔积液中ADA水平比较差异无统计学意义( $t=0.082, P>0.05$ )。ROC曲线显示,miR-29a诊断TPE患者治疗后出现胸膜增厚的AUC为0.832(95% CI:0.727~0.939),当截断值为0.615时,敏感度和特异度分别为73.50%和78.60%;ADA诊断TPE患者治疗后出现胸膜增厚的AUC为0.614(95% CI:0.432~0.795),当截断值为22.59 U·L<sup>-1</sup>时,敏感度和特异度分别为46.28%和52.56%,见图4。

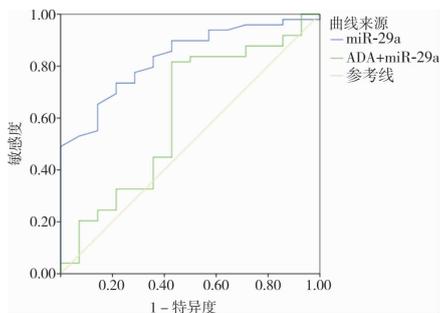


图4 TPE患者治疗前胸腔积液中miR-29a相对表达量和ADA水平诊断治疗后发生胸膜增厚的ROC曲线

Fig.4 ROC curve of the relative expression of miR-29a and ADA level in pleural effusion before treatment for diagnosis of pleural thickening in TPE patients after treatment

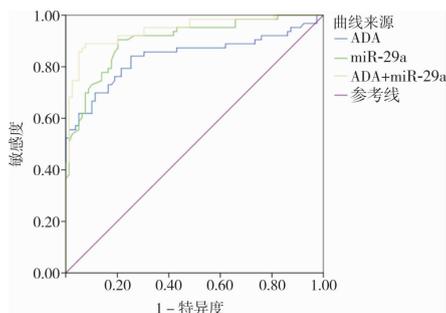


图3 胸腔积液中miR-29a、ADA水平单独及联合诊断TPE的ROC曲线

Fig.3 ROC curve of miR-29a and ADA levels in pleural effusion alone and combined application in diagnosis of TPE

## 3 讨论

结核性胸膜炎是常见的肺外结核之一,主要是结核分枝杆菌感染胸膜后导致的慢性炎症反应所致,在疾病的不同发展阶段,以渗出性结核性胸膜炎即胸腔积液最为常见;恶性肿瘤如肺癌所导致的MPE在临床上也较为常见,二者在临床表现和影像学检查上无明显差异,对于肿瘤原发灶不明确的MPE和肺内结核不典型的TPE鉴别较为困难<sup>[11]</sup>。尽管胸腔积液病原学检查如胸水涂片寻找抗酸杆菌及肿瘤细胞、胸水中结核分枝杆菌培养对于二者的鉴别具有一定价值,但也存在阳性率较低和耗时过长等缺陷<sup>[12-13]</sup>。因此,积极寻找一种敏感度和特异度均较高、操作性强、可用于快速诊断结核性胸膜炎的新方法尤为重要。

miRNA不仅存在于细胞中,还存在于机体各种血液及体液中,不同种类的miRNA均可在TPE<sup>[14]</sup>和MPE<sup>[15-16]</sup>中呈高表达或低表达。MiR-29家族主要包括miR-29a、miR-29b和miR-29c,miR-29a在肺癌和肺结核的发病机制中均起重要作用。MiR-29a能通过多种信号通路抑制肺癌细胞的增殖与迁移,发挥显著的抑癌作用<sup>[5,17]</sup>;有研究报道,结核分枝杆菌感染人巨噬细胞后可上调miR-29a的表达水平<sup>[18]</sup>,活动性肺结核患者外周血白细胞中miR-29a相对表达水平显著升高,且与干扰素- $\alpha$ (interferon- $\alpha$ , IFN- $\alpha$ )存在显著负相关性,miR-29a能通过靶向结合IFN- $\alpha$  mRNA从而负向调节机体对结核分枝杆菌的免疫应答<sup>[19]</sup>。刘永明等<sup>[20]</sup>研究结果显示,外周血白细胞中miR-29a相对表达水平在健康对照组、肺

结核组和肺癌组中依次显著升高。焦昕等<sup>[10]</sup>研究证实,与 MPE 患者相比,TPE 患者胸腔积液中 miR-29a 表达水平显著升高,且经过抗结核治疗后胸腔积液中 miR-29a 表达水平显著降低。本研究结果显示,TPE 组患者胸腔积液中 miR-29a 相对表达量显著高于 MPE 组,与焦昕等<sup>[10]</sup>研究结果基本一致,提示 miR-29a 可能参与了结核分枝杆菌感染胸膜的病理生理过程。ADA 广泛存在于胸腺、淋巴细胞和淋巴组织中,TPE 和 MPE 患者胸腔积液中 ADA 水平均显著升高,且胸腔积液中 ADA 水平鉴别 TPE 和 MPE 的临床效能显著<sup>[8,21]</sup>。本研究结果显示,TPE 患者中 miR-29a 与 ADA 呈现显著正相关性,而 MPE 患者胸腔积液中 miR-29a 相对表达量与 ADA 表达水平无相关性,推测 miR-29a 在一定程度上也可作为鉴别 TPE 和 MPE 的标志物之一。ROC 曲线分析结果显示,miR-29a 诊断 TPE 的 AUC 为 0.903 (95% CI: 0.853 ~ 0.954),敏感度和特异度分别为 90.50% 和 79.70%,miR-29a 联合 ADA 诊断 TPE 的 AUC 高达 0.943,敏感度和特异度分别为 94.90% 和 92.40%,说明 miR-29a 联合 ADA 诊断 TPE 的效能显著增高。TPE 患者经过抗结核治疗后,部分患者可出现胸膜增厚现象,本研究中 14 例患者出现胸膜增厚,该 14 例患者治疗前胸腔积液中 miR-29a 相对表达量显著高于治疗后无胸膜增厚患者,但 ADA 水平在胸膜增厚和无胸膜增厚患者间无明显差异,提示 TPE 患者治疗前胸腔积液中 miR-29a 高表达与预后不良相关。ROC 曲线分析结果显示,治疗前胸腔积液中 miR-29a 表达水平诊断 TPE 患者治疗后出现胸膜增厚的 AUC 为 0.832 (95% CI: 0.727 ~ 0.939),当截断值为 0.615 时,敏感度和特异度分别为 73.50% 和 78.60%,证实治疗前胸腔积液中 miR-29a 高表达可作为 TPE 患者预后不良的一项标志物。

综上所述,miR-29a 在 TPE 患者胸腔积液中高表达,有望成为鉴别 TPE 和 MPE 的一项新指标,联合检测 ADA 能进一步提高诊断效能;胸腔积液中 miR-29a 可作为 TPE 患者预后不良预测的一项标志物。

#### 参考文献:

- [1] 崔怡然,宇传华. 基于全球视角下的中国结核病负担现状与趋势分析[J]. 中华疾病控制杂志,2020,24(3):258-263.
- [2] SHI J,LI P,ZHOU L,et al. Potential biomarkers for antidiastole of tuberculous and malignant pleural effusion by proteome analysis [J]. *Biomark Med*,2019,13(2):123-133.
- [3] 胡克,胡卫华. 胸腔积液生物标志物对结核性和恶性胸腔积液的鉴别价值[J]. 内科理论与实践,2020,15(1):6-10.
- [4] LU T X,ROTHENBERG M E. MicroRNA [J]. *J Allergy Clin Immunol*,2018,141(4):1202-1207.
- [5] 李向欣,刘向东. miR-29a 靶向调控 PDGFb 促进肺癌细胞凋亡 [J]. 基因组学与应用生物学,2020,39(6):2780-2784.
- [6] PEI Y F,LEI Y,LIU X Q. MiR-29a promotes cell proliferation and EMT in breast cancer by targeting ten eleven translocation 1 [J]. *Biochim Biophys Acta*,2016,1862(11):2177-2185.
- [7] ZAMANI S,SOHRABI A,HOSSEINI S M,et al. Deregulation of miR-21 and miR-29a in cervical cancer related to HPV infection [J]. *Microna*,2019,8(2):110-115.
- [8] 汪学耀,张波,荆成宝. 胸腔积液 ADA,ADA2 及 ACE 水平检测对结核性和恶性胸腔积液的鉴别诊断价值[J]. 现代检验医学杂志,2020,35(4):57-60.
- [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 [S]. 北京:人民卫生出版社,2017.
- [10] 焦昕,刘宁. microRNA-29a 在结核性与恶性胸腔积液鉴别诊断和疗效预测中的价值[J]. 现代肿瘤医学,2019,27(4):595-598.
- [11] 李玲义,姚文静,张琪,等. 胸部 CT 在良恶性胸腔积液诊断中的应用价值[J]. 华南国防医学杂志,2019,33(2):114-117.
- [12] 吴迪,刘盛国,杨凯,等. 胸腔积液的病因分布及临床特点 [J]. 广东医学,2020,41(14):1459-1463.
- [13] 贾敬周,祁敏,巴玉峰,等. 胸腔镜检联合细胞学快速现场评估在不明胸腔积液诊断中的临床研究[J]. 中国临床医生杂志,2020,48(1):69-71.
- [14] 董静,贾红彦,潘丽萍,等. 胸腔积液 miRNA 检测用于结核性胸膜炎诊断的研究进展[J]. 中华结核和呼吸杂志,2020,43(8):685-687.
- [15] HUANG L. The expression and clinical significance of B7-H3 and miR-145 in lung cancer patients with malignant pleural effusion [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*,2020,24(12):6759-6766.
- [16] YANG Y,MA L,QIAO X,et al. Salivary microRNAs show potential as biomarkers for early diagnosis of malignant pleural effusion [J]. *Transl Lung Cancer Res*,2020,9(4):1247-1257.
- [17] LI Y,WANG Z,LI Y,et al. MicroRNA-29a functions as a potential tumor suppressor through directly targeting CDC42 in non-small cell lung cancer [J]. *Oncol Lett*,2017,13(5):3896-3904.
- [18] SHARBATI J,LEWIN A,KUTA-LOHROFF B,et al. Integrated microRNA-mRNA-analysis of human monocyte derived macrophages upon *Mycobacterium avium* subsp *hominissuis* infection [J]. *PLoS One*,2011,6(5):e20258.
- [19] 陈雪芳,许文芳. 活动期肺结核患者外周血 miR-29a 的表达及其临床意义[J]. 中国微生态学杂志,2017,29(12):1416-1419.
- [20] 刘永明,李冬冬,朱思远,等. 外周血白细胞中 miR-29a 作为肺结核生物标志物及其诊断价值[J]. 预防医学情报杂志,2015,31(10):755-758.
- [21] 文玉琪,李志惠,任欣欣,等. 胸腔积液结核感染 T 细胞斑点检测与腺苷脱氨酶对结核性胸膜炎的诊断价值[J]. 中国医刊,2021,56(7):732-735.