

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.19.019

T-SPOT. TB 检测在脊柱结核诊断及疗效评估中的价值

汪 锴¹, 张小舟^{1△}, 康嗣如², 刘恒忠¹

(武汉科技大学附属孝感医院:1. 骨三科;2. 磁共振室 432000)

摘要:目的 探讨结核感染 T 细胞斑点试验(T-SPOT. TB)检测在脊柱结核前期诊断和治疗后效果评价中的应用价值。方法 收集 2012 年 1 月至 2016 年 12 月该院收治的疑似脊柱结核患者 98 例,分别行 T-SPOT. TB、结核菌素(PPD)试验和抗结核抗体检测,比较 3 种辅助检查方法的阳性预测值、阴性预测值、特异度、敏感度;其中最终明确为脊柱结核的患者 62 例,从其治疗开始跟踪随访 1、3、6、12 个月,监测其 T-SPOT. TB 的变化情况。结果 T-SPOT. TB、抗结核抗体、PPD 试验的敏感度、特异度、阳性预测值和阴性预测值分别为 93.5%、91.7%、95.1%、89.2%、61.3%、72.2%、79.2%、52.0%和 70.9%、58.3%、74.6%、53.8%。T-SPOT. TB 检测在敏感度、特异度、阳性预测值和阴性预测值方面均优于抗结核抗体和 PPD 试验,差异有统计学意义($P < 0.05$)。抗结核治疗后的 1、3、6、12 个月,T-SPOT. TB 检测结果转阴例数仅占临床症状缓解病例数的 0、8.3%、22.0%、51.3%。结论 T-SPOT. TB 检测拥有良好的特异度、敏感度、阳性预测值和阴性预测值,在脊柱结核的诊断中具有重要意义,但其并不是评估脊柱结核治疗效果的良好指标。

关键词:结核感染 T 细胞斑点试验; 结核菌素试验; 抗结核抗体; 脊柱结核

中图法分类号:R529.2;R446.6

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2018)19-2909-04

Value of T-SPOT. TB testing in diagnosis and curative effect evaluation of spinal tuberculosis

WANG Kai¹, ZHANG Xiaozhou^{1△}, KANG Siru², LIU Hengzhong¹

(1. Third Department of Orthopedics; 2. MRI Room, Affiliated Xiaogan Hospital, Wuhan University of Science and Technology, Xiaogan, Hubei 432000, China)

Abstract: Objective To explore the application value of T-SPOT. TB testing in the early stage diagnosis and curative effect evaluation after treatment of spinal tuberculosis (TB). **Methods** Ninety-eight patients with suspected spinal TB treated in this hospital from January 2012 to December 2016 were collected and conducted T-SPOT. TB testing, tuberculin test (PPD) and anti-TB antibody detection respectively. The positive predictive value, negative predictive value, specificity and sensitivity were compared among these three auxiliary examination methods. Among them, 62 cases were finally diagnosed as spinal TB. The follow up lasted for 1, 3, 6, 12 months from the treatment beginning and the change of T-SPOT. TB testing results was monitored. **Results** The sensitivity, specificity, positive predicting value and negative predicting value of T-SPOT. TB test, anti-TB antibody testing and PPD were 93.5%, 91.7%, 95.1%, 89.2%; 61.3%, 72.2%, 79.2%, 52.0%; 70.9%, 58.3%, 74.6% and 53.8% respectively. T-SPOT. TB was superior to anti-tuberculosis antibody testing and PPD test in the aspects of sensitivity, specificity, positive predicting value and negative predicting value, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The case number of T-SPOT. TB test results converting to negative at 1, 3, 6, 12 months after anti-TB therapy only accounted for 0, 8.3%, 22.0% and 51.3% of cases number of clinical remission respectively. **Conclusion** T-SPOT. TB testing has good specificity, sensitivity, positive predicting value and negative predicting value, has an important significance in the diagnosis of spinal TB. But it is not a good indicator for evaluating the therapeutic effect of spinal TB.

Key words: T-SPOT. TB testing; tuberculin test; anti-TB antibody; spinal tuberculosis

脊柱结核是脊柱外科的常见疾病之一,其发病率占骨与关节结核的 50% 以上,典型的脊柱结核通过临床症状、影像学资料及血清辅助检查较容易作出正确

诊断^[1]。近年来,在人类免疫缺陷病毒(HIV)感染病例增多、多重耐药菌株传播、诊疗手段进步等因素的影响下,具有典型临床表现的脊柱结核病例越来越

少^[2-3]。对于处于病变早期的脊柱结核,其影像学尚未出现异常或影像学表现难以与脊柱肿瘤、非特异性感染等相鉴别却又无法行穿刺活检的病例(医疗条件所限、患者无法耐受或不愿行有创检查),快速和准确的诊断变得较为困难^[4]。此外,除了观察患者的疾病进展情况,目前较少有评估脊柱结核治疗效果的敏感指标。结核感染 T 细胞斑点试验(T-SPOT. TB)是近年出现的一种新型的结核病免疫检测方法,本研究旨在探讨其在脊柱结核前期诊断和治疗后效果评价中的应用价值。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2012 年 1 月至 2016 年 12 月本院收治的疑似脊柱结核患者 98 例,其中临床诊断为脊柱结核的 62 例患者纳入脊柱结核组,其他 36 例患者纳入非脊柱结核组。疑似脊柱结核患者纳入标准:(1)存在胸背、腰背部慢性疼痛及不同程度的脊柱活动受限,伴或不伴有发热、盗汗、食欲减退等症状的病例;(2)X 线、CT、MRI 中任何一种影像学检查有阳性发现,不能排除脊柱结核诊断的病例。脊柱结核组:本组共 62 例,其中男 35 例,女 27 例;年龄 16~73 岁,中位年龄 42.5 岁。脊柱结核组纳入标准:(1)行穿刺活检或术中取得的病灶标本培养出结核分枝杆菌或行病理检查考虑为脊柱结核;(2)没有取得明确的病理资料,但临床表现及其他辅助检查符合脊柱结核特征且经过正规全程抗结核治疗后,症状明显缓解且各项辅助检查趋向正常;(3)入院前均未行抗结核治疗;(4)排除合并其他部位结核的病例;(5)排除存在导致自身免疫功能低下因素的病例(HIV 感染、长期服用激素等)。非脊柱结核组:本组共 36 例,其中男 19 例,女 17 例;年龄 23~69 岁,中位年龄 44.5 岁;包括脊柱间隙化脓性感染 24 例,脊柱肿瘤 7 例,许莫氏结节 1 例,布氏杆菌感染 1 例,椎体终板炎 3 例。非脊柱结核组纳入标准:(1)排除合并其他部位结核的病例;(2)排除存在导致自身免疫功能低下因素的病例(HIV 感染、长期服用激素等)。

1.2 方法

1.2.1 T-SPOT. TB 检测 使用北京万泰公司的结核感染 T 细胞检测试剂盒(体外释放酶联免疫法),严格按照说明书进行检测。通过采集、分装、培养、离心完成干扰素(IFN)- γ 的体外释放,通过配液、配制校准品、编号、加样品稀释液、加样、温育、加酶、温育、洗涤、显色、测定等 11 个步骤完成 IFN- γ 的定量检测。

1.2.2 抗结核抗体 使用武汉康珠公司的结核抗体检测试剂盒,严格按照使用说明书进行检测。反应板孔中 C 端出现红色圆斑, T 端出现红色圆斑,认为结核分枝杆菌抗体阳性。

1.2.3 结核菌素(PPD)试验 使用结核菌素纯蛋白衍生物 0.1 mL(5 IU),在前臂掌侧行皮内注射,观察 72 h,硬结平均直径 ≥ 5 mm 判定为阳性。

1.3 评价指标 (1)诊断价值。以临床诊断结果为标准,评价 T-SPOT. TB、抗结核抗体、PPD 试验 3 种检测方法在敏感度、特异度、阳性预测值和阴性预测值方面的差异。(2)疗效评价研究。对脊柱结核组的 62 例患者在抗结核治疗后 1、3、6、12 个月进行追踪随访,每次随访均记录患者的临床症状缓解情况并复查 T-SPOT. TB,将临床症状完全缓解作为标准,将 T-SPOT. TB 检测阴性的例数作为观察指标,分析 T-SPOT. TB 检测结果转阴与临床症状缓解之间的关系,以评价 T-SPOT. TB 检测在脊柱结核疗效评价中的价值。

临床症状完全缓解标准:(1)全身情况良好,体温正常,食欲良好;(2)慢性疼痛、活动受限等局部症状消失,有窦道的病例窦道消失;(3)X 线、CT、MRI 等影像学检查提示病灶减小直至消失,无死骨形成,病灶边缘清楚;(4)至少 3 次复查红细胞沉降率均正常。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行统计分析,计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 种检测方法与临床诊断结果的比较 3 种检测方法与临床诊断比较的差异见表 1~3。

表 1 PPD 试验与临床诊断结果比较(n)

PPD 试验	临床诊断		合计
	阳性	阴性	
阳性	44	15	59
阴性	18	21	39
合计	62	36	98

表 2 结核抗体与临床诊断结果比较(n)

结核抗体	临床诊断		合计
	阳性	阴性	
阳性	38	10	48
阴性	24	26	50
合计	62	36	98

2.2 诊断价值比较 T-SPOT. TB 在敏感度、特异度、阳性预测值和阴性预测值方面均要优于抗结核抗体和 PPD 试验,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

2.3 疗效评价结果 对脊柱结核组 62 例患者在抗结核治疗后的 1、3、6、12 个月进行追踪随访,除去首

次 T-SPOT. TB 检测就为阴性的 4 例患者外, 分别只有 0、2、11、19 例患者的结果转阴, 仅占临床症状缓解病例的 0、8.3%、22.0%、51.3%, 其结果明显滞后于临床症状。见表 5。

表 3 T-SPOT. TB 与临床诊断结果比较 (n)

T-SPOT. TB	临床诊断		合计
	阳性	阴性	
阳性	58	3	61
阴性	4	33	37
合计	62	36	98

表 4 3 种检测方法的敏感度、特异度、阳性预测值和阴性预测值比较 [% (n/n)]

项目	敏感度	特异度	阳性预测值	阴性预测值
T-SPOT. TB	93.5(58/62)	91.7(33/36)	95.1(58/61)	89.2(33/37)
PPD 试验	70.9(44/62)	58.3(21/36)	74.6(44/59)	53.8(21/39)
抗结核抗体	61.3(38/62)	72.2(26/36)	79.2(38/48)	52.0(26/50)

表 5 抗结核治疗后随访 T-SPOT. TB 检测的结果

随访时间	n	临床症状缓解 (n)	T-SPOT. TB 转阴数 (n)	转阴数/缓解数 (%)
1 个月	62	7	0	0.0
3 个月	60	24	2	8.3
6 个月	52	50	11	22.0
12 个月	37	37	19	51.3

3 讨 论

3.1 脊柱结核的诊疗现状 脊柱结核可发生于任何年龄的人群, 但以 16~30 岁的患者多见, 30 岁之后发病率呈下降趋势^[5]。在治疗脊柱结核时提倡早诊断、早治疗、早康复, 其中早诊断是最基础和重要一环^[6]。但脊柱结核的临床表现多样, 病程较长, 大多无明显的特异性表现, 容易出现漏诊和误诊, 寻找更为有效的脊柱结核诊断方法十分必要。

3.2 结核感染 T 细胞检测的原理 T-SPOT. TB 是近年来出现的一种新型的结核病免疫检测方法, 在许多西方国家已有取代 PPD 试验的趋势^[7], 其检验原理是通过结核分枝杆菌特异性重组抗原刺激结核分枝杆菌感染者的特异性 T 淋巴细胞并使其增殖并释放 IFN- γ ^[8]。通过预包被的 IFN- γ 抗体与感染者的 IFN- γ 结合, 再通过温育、加酶、洗涤、显色等步骤来计算样品中的 IFN- γ 水平, 从而判断是否感染结核分枝杆菌。由于特异性 T 淋巴细胞存活期很短, 一般失去病原体的刺激后就会很快凋亡, 故其有很高的敏感度。致病性结核分枝杆菌可以编码产生其他环境分

枝杆菌和卡介苗产生不了特异性抗原 ESAT-6 和 CFP-10, 因此 T-SPOT. TB 检测不受环境分枝杆菌和卡介苗的影响, 故其有很高的特异度。

PPD 试验是一种体外试验, 其检查结果判定易受检查者主观因素影响, 更重要的是其结果受卡介苗、环境分枝杆菌、机体免疫状态等多种因素影响, 使其敏感度与特异度明显不及 T-SPOT. TB。

抗结核抗体试验的检测原理是以纯化的相对分子质量为 38×10^3 的结核分枝杆菌胞壁蛋白为抗原, 检测血清中相应的 IgG 抗体, 由于该蛋白抗原位于质膜上, 属于脂蛋白, 能够在刺激性 B 细胞的作用下产生抗体。但是在临床上发现, 血清结核抗体的特异度并不高^[4,7]。

3.3 T-SPOT. TB 的诊断价值 脊柱结核是以细菌学或组织学检查作为诊断的金标准^[9]。病理学检查需要通过脊柱穿刺或手术获取病灶标本液, 对于临床医师和医疗机构的水平有较高的要求, 并且作为侵入性的检查对患者有一定的伤害。而细菌学检查的培养周期较长, 培养阳性率低, 无法满足早诊断、早治疗的需要^[10]。因此, 临床上大多数病例需要通过临床症状、影像学资料及辅助检查相结合的方式进行诊断。然而常规的辅助检查手段如抗结核抗体、PPD 试验等在敏感度、特异度方面难以令人满意^[11-12]。T-SPOT. TB 作为一种新型的结核病免疫检测方法有着巨大的优势。本研究发现, T-SPOT. TB 检测的敏感度为 93.5%、特异度为 91.7%、阳性预测值为 95.1%、阴性预测值为 89.2%, 各方面均要优于抗结核抗体和 PPD 试验 ($P < 0.05$)。这与国内外大多数学者的观点一致^[7-8,10]。

分析 T-SPOT. TB 检测的优势如下: 除 3.2 中的反应原理使 T-SPOT. TB 具有较高敏感度外, 致病性结核分枝杆菌可以编码产生特异性抗原 ESAT-6 和 CFP-10, ESAT-6 和 CFP-10 只能由致病性结核分枝杆菌产生而不能由其他环境分枝杆菌和卡介苗产生, 可以不受环境分枝杆菌和卡介苗的影响, 故其有很高的特异度^[11-13]。其次, T-SPOT. TB 检测仅需要抽取患者的外周血即可完成检测, 是一种安全、可靠的检验方法, 在医疗条件所限、患者无法耐受或不愿行有创检查的情况下, 其优势更加明显。因此, T-SPOT. TB 检测在脊柱结核的诊断中具有重要意义。

3.4 T-SPOT. TB 检测在疗效评估中的价值 目前国内关于 T-SPOT. TB 检测评估脊柱结核治疗效果的研究较少。根据本研究结果, 在抗结核治疗半年后仅有不到四分之一的患者 T-SPOT. TB 检测结果转阴, 一年后仍有一半的患者 T-SPOT. TB 检测结果为阳性, 而绝大部分患者在抗结核治疗半年后临床症

状完全缓解, T-SPOT. TB 检测结果明显落后于临床症状的缓解, 再考虑到 T-SPOT. TB 检测的费用相对较高(本院 T-SPOT. TB 的费用是抗结核抗体的 9 倍, PPD 试验的 40 倍), 所以其并不是评估脊柱结核治疗效果的良好指标。

综上所述, T-SPOT. TB 检测拥有良好的特异度、敏感度和安全性, 在脊柱结核的诊断中具有重要意义, 但其并不是评估脊柱结核治疗效果的良好指标。

参考文献

[1] 施建党, 王自立, 耿广起, 等. 手术并超短程化疗治疗脊柱结核的 5 年以上疗效观察[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2013, 23(6): 481-487.

[2] 蒋之, 屈满英, 万轲. 耐药脊柱结核的临床分析及疗效研究[J]. 中国现代医学杂志, 2016, 26(11): 132-136.

[3] 郑义荣. 手术联合超短程化疗治疗脊柱结核的远期疗效[J]. 中国医药指南, 2014, 12(27): 221-222.

[4] 地里下提, 古甫丁, 马良, 等. 结核感染 T 细胞斑点试验在脊柱结核诊断中的应用[J]. 脊柱外科杂志, 2014, 12(6): 357-359.

[5] 施建党, 刘园园, 王骞, 等. 病椎固定治疗胸、腰椎结核的疗效分析[J]. 中华骨科杂志, 2016, 36(11): 681-690.

[6] SOFIA E, ISABEL C, DANIEL L, et al. Spinal Tubercu-

losis: Rethinking an Old Disease[J]. Spine, 2017, 42(1): 1-11.

[7] 李宝田, 焦云龙, 孙文星, 等. T-SPOT. TB 检测在脊柱结核诊断中的应用[J]. 中国骨科临床与基础研究杂志, 2015, 7(2): 74-78.

[8] LEUNG C C, YAM W C, HO P L, et al. T-Spot. TB outperforms tuberculin skin test in predicting development of active tuberculosis among household contacts[J]. Respiriology, 2015, 20(3): 496-503.

[9] MOON M S, KIM S S, MOON H L, et al. Mycobacterium Tuberculosis in Spinal Tuberculosis[J]. Asian Spine J, 2017, 11(1): 138-149.

[10] 杨雪梅. 探讨结核感染 T 细胞斑点试验在结核诊断中的价值[J]. 中国卫生标准管理, 2017, 10(8): 118-119.

[11] 周乐亮, 沈守荣, 何苗, 等. 结核感染 T 细胞斑点试验对结核性腹膜炎的诊断价值[J]. 中南大学学报(医学版), 2013, 38(5): 526-531.

[12] 盛斌, 刘向阳, 周霖, 等. γ 干扰素体外释放试验在脊柱结核诊断中的应用[J]. 江苏医药, 2015, 41(18): 2174-2175.

[13] 高亮, 郑建, 欧勤芳, 等. 结核感染 T 细胞斑点试验对结核性胸膜炎的诊断价值分析[J]. 实用医学杂志, 2015, 31(17): 2833-2835.

(收稿日期: 2018-01-26 修回日期: 2018-04-12)

(上接第 2908 页)

杂志, 2015, 31(10): 887-890.

[3] HAUGEN B R, ALEXANDER E K, BIBLE K C, et al. 2015 American thyroid association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American thyroid association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer[J]. Thyroid, 2016, 26(1): 128-133.

[4] 郇婕, 苏磊, 刘保娴, 等. 超声新技术在甲状腺良恶性结节诊断中的价值[J]. 中山大学学报(医学科学版), 2014, 31(6): 886-899.

[5] 张金堂, 黄品同, 骆洁丽. 超声造影与弹性成像联合评分法对 TI-RADS 4 类甲状腺结节良恶性的诊断价值[J]. 中华超声影像学杂志, 2015, 31(10): 887-890.

[6] 杨锦茹, 薛姗姗, 张华, 等. 超声造影鉴别良恶性甲状腺实质性结节的应用研究[J]. 中国现代医学杂志, 2016, 26(17): 59-62.

[7] 李小鹏, 张红丽, 何鑫, 等. 甲状腺良恶性结节超声造影特征与病理微血管密度的相关性研究[J]. 中国临床医学影像杂志, 2015, 26(9): 631-634.

[8] 罗艺, 向君彦, 韩小容. 超声造影对甲状腺良恶性结节的鉴别诊断价值[J]. 重庆医学, 2015, 44(31): 4416-4418.

[9] 王洋, 滕登科, 隋国庆, 等. 超声造影增强模式对甲状腺良恶性结节的鉴别诊断价值[J]. 中国实验诊断学, 2015, 19(10): 1739-1741.

[10] 余小琴, 郭莉, 何惠丽, 等. TI-RADS 分类系统联合超声造影对甲状腺结节良恶性鉴别诊断价值[J]. 医学影像学杂志, 2017, 27(6): 1056-1059.

[11] ZHANG Y, JIANG Q, ZHANG Y X, et al. Contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of solitary thyroid nodules[J]. J Cancer Res Ther, 2015, 11(1): 41-45.

[12] 刘春蕊, 黄鹏飞, 谢迎东, 等. 超声造影定性分析鉴别诊断甲状腺良恶性结节的价值[J/CD]. 中华医学超声杂志(电子版), 2017, 14(3): 220-225.

[13] MA J J, DING H, XU B H, et al. Diagnostic performances of various gray-scale, color Doppler, and contrast-enhanced ultrasonography findings in predicting malignant thyroid nodules[J]. Thyroid, 2014, 24(2): 355-363.

[14] 樊金芳, 陶玲玲, 王怡, 等. 可疑甲状腺结节超声造影和细针穿刺的临床价值探讨[J]. 中国医学计算机成像杂志, 2017, 23(2): 179-184.

(收稿日期: 2018-01-02 修回日期: 2018-05-15)