

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.05.010

不同诊断技术用于肺外结核辅助诊断的临床价值比较

施爱军¹, 田 华²

1. 江苏省南通市如东县中医院检验科, 江苏南通 226400; 2. 江苏省南通市
第六人民医院检验科, 江苏南通 226000

摘要:目的 比较结核菌素试验(TST)和结核感染 T 细胞斑点试验(T-SPOT. TB)用于肺外结核病(EPTB)辅助诊断的临床价值。方法 回顾性分析南通市如东县中医院 2017 年 1 月至 2019 年 5 月收治的行 TST 和 T-SPOT. TB 检测的 EPTB 患者(64 例, EPTB 组)和非结核性疾病患者(106 例, 对照组)的临床资料, 比较两种检测技术诊断的灵敏度、特异度、阳性预测值及阴性预测值, 并行 ROC 曲线分析两种方法的诊断效能。结果 T-SPOT. TB 辅助诊断 EPTB 的灵敏度、特异度、阳性预测值及阴性预测值均明显优于 TST($P<0.05$); ROC 曲线分析显示, TST 和 T-SPOT. TB 辅助诊断 EPTB 曲线下面积分别为 0.633(95%CI: 0.501~0.749)、0.892(95%CI: 0.812~0.974)。结论 T-SPOT. TB 用于 EPTB 辅助诊断的灵敏度与特异度高, 诊断效能佳, 临床应用价值优于 TST。

关键词: 结核菌素试验; 结核感染 T 细胞斑点试验; 肺外结核病; 诊断

中图分类号: R446.1

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2020)05-0610-03

Comparison of clinical value of different diagnostic techniques in extrapulmonary tuberculosis

SHI Aijun¹, TIAN Hua²

1. Department of Clinical Laboratory, Rudong Country Chinese Medicine Hospital, Nantong, Jiangsu 226001, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Nantong Sixth People's Hospital, Nantong, Jiangsu 226400, China

Abstract: Objective To compare the clinical value of tuberculin skin test (TST) and tuberculosis infection T cell spot test (T-SPOT. TB) in the auxiliary diagnosis of extrapulmonary tuberculosis (EPTB). **Methods** The clinical data of 64 cases of EPTB (EPTB group) and 106 cases of non tuberculosis disease (control group) admitted to Rudong Country Chinese Medicine Hospital from January 2017 to May 2019 undergoing TST and T-SPOT. TB tests were analyzed retrospectively. The sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value of the two methods were compared, and the diagnostic efficiency of the two methods was analyzed by ROC curve. **Results** The sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value of T-SPOT. TB were significantly better than those of TST ($P<0.05$); ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of TST and T-SPOT. TB were 0.633 (95%CI: 0.501—0.749) and 0.892 (95%CI: 0.812—0.974) respectively. **Conclusion** T-SPOT. TB has high sensitivity and specificity for EPTB auxiliary diagnosis, and with high diagnostic efficiency, the clinical application value is better than TST.

Key words: tuberculin skin test; tuberculosis infection T cell spot test; extrapulmonary tuberculosis; diagnosis

中国是全球结核病高发率国家之一, 目前每年结核病新发例数可达 130 万, 约占全球总新发例数的 14% 左右, 高居世界第 2 位^[1]。结核病快速诊断已成为医学界关注和研究的热点问题, 但实现难度较大, 尤其在肺外结核病(EPTB)患者中因标本收集困难、标本含菌量低等, 使得诊断灵敏度显著降低。同时 EPTB 肺部病变特点较少, 早期症状隐匿, 临床误诊、漏诊率居高不下^[2-3]。近年来研究显示, 结核感染 T 细胞斑点试验(T-SPOT. TB)用于活动性肺结核诊断具有良好的应用价值^[4]。而该技术在 EPTB 诊断中

的相关报道相对较少, 本研究通过回顾性分析南通市如东县中医院 2017 年 1 月至 2019 年 5 月收治的 EPTB 患者和非结核性疾病患者的临床资料, 比较结核菌素试验(TST)和 T-SPOT. TB 用于 EPTB 辅助诊断的临床价值, 旨在为 T-SPOT. TB 技术的应用提供更多参考依据, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析南通市如东中医院 2017 年 1 月至 2019 年 5 月收治的同时行 TST 和 T-SPOT. TB 检测的 EPTB 患者(64 例, EPTB 组)和非

结核性疾病的患者(106 例,对照组)的临床资料。其中 EPTB 组患者纳入标准^[5]:结核杆菌培养或抗酸染色阳性;结核杆菌培养阴性但其他检查支持结核诊断,且抗结核治疗有效。非结核性疾病纳入标准:确诊其他疾病或经其他治疗病情改善。EPTB 组中男 36 例,女 28 例;平均年龄(43.86±5.17)岁;其中淋巴结结核 27 例,结核性胸膜炎 18 例,结核性脑膜炎 10 例,结核性腹膜炎 5 例,肾结核 2 例,肠结核 1 例,骨结核 1 例。对照组男 62 例,女 44 例;平均年龄(44.39±5.40)岁。两组患者性别、年龄等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),有可比性。

1.2 方法

1.2.1 TST 检测 在受试者前臂皮内注射标准 PPD,72 h 后记录硬结直径,计算硬结直径平均值;硬结平均直径≥5 mm 判定为阳性^[5]。

1.2.2 T-SPOT. TB 检测 检测试剂盒由广州申弘生物技术有限公司提供。采集受试者静脉血 4 mL 放入肝素抗凝真空采血管,2 h 内将全血标本混匀 4~5 次后分装入 3 种培养管中,每管各 1 mL。在培养管内再次混匀 4~5 次后迅速置入 37℃ 培养箱内培养 20~24 h,保持在直立状态下培养。培养后标本以 3 000 r/min 离心 10 min,采用 ELISA 检测干扰素(IFN)- γ 的水平。操作过程严格按照试剂盒说明书进行。

1.3 统计学处理 采用 SPSS24.0 软件进行数据分析。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;行 ROC 曲线分析 TST 和 T-SPOT. TB 辅助诊断 EPTB 的效能,计算曲线下面积(AUC)。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组 TST、T-SPOT. TB 检测结果 EPTB 组中,T-SPOT. TB 检测阳性 56 例,阴性 8 例;TST 检测阳性 38 例,阴性 26 例。对照组 T-SPOT. TB 检测阳性 10 例,阴性 96 例;TST 检测阳性 38 例,阴性 68 例。见表 1。

表 1 两组 TST、T-SPOT. TB 检测结果(n)					
组别	n	T-SPOT. TB		TST	
		阳性	阴性	阳性	阴性
EPTB 组	64	56	8	38	26
对照组	106	10	96	38	68

2.2 两种检测方法诊断 EPTB 的效能比较 T-SPOT. TB 辅助诊断 EPTB 的灵敏度、特异度、阳性预测值及阴性预测值均明显优于 TST,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 ROC 曲线分析 ROC 曲线分析显示,TST 和 T-SPOT. TB 辅助诊断 EPTB 的 AUC 分别为 0.633

(95%CI:0.501~0.749)、0.892(95%CI:0.812~0.974)。见图 1、2。

表 2 两种检测方法诊断 EPTB 的效能比较(%)				
检测方法	灵敏度	特异度	阳性预测值	阴性预测值
TST	59.38	64.15	50.00	72.34
T-SPOT. TB	87.50	90.57	84.85	92.31
χ^2	10.16	9.87	11.36	8.50
P	<0.001	<0.001	<0.001	0.01

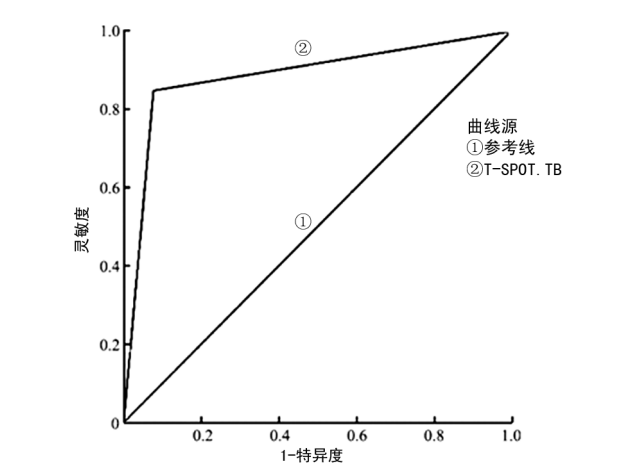


图 1 T-SPOT. TB 诊断 EPTB 的 ROC 曲线

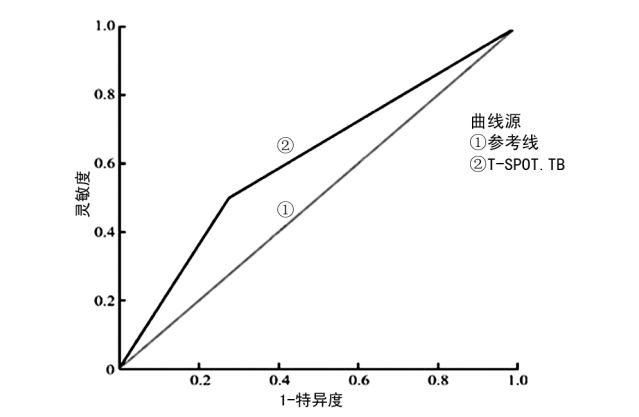


图 2 TST 诊断 EPTB 的 ROC 曲线

3 讨 论

EPTB 是指出现在肺部以外其他器官及组织的一种特殊类型结核病,常见累及部位包括淋巴结、胸膜、消化道及骨骼等^[6]。已有研究证实,EPTB 的发生与 HIV 感染、恶性肿瘤、TNF- α 拮抗剂及糖皮质激素的使用等密切相关^[7]。流行病学报道显示,不同国家 EPTB 患者人数占结核病患者总数的比例存在较大差异,其中英国、意大利、德国及中国分别为 47%、30%、17%、11%;而死亡比例则在 14%~18%^[8]。但相较于肺结核,EPTB 早期病情更为隐匿,缺乏典型症状,故临床误诊、漏诊发生率高^[9]。如何提高 EPTB 早期诊断的准确性,及时给予干预以改善临床预后已成为目前研究的热点。

TST 是临床结核病诊断常规试验之一,其检测基

于Ⅳ型变态反应原理。结核菌或卡介苗等抗原进入人体后可导致机体免疫 T 淋巴细胞致敏,刺激分化增殖;如已在人体内致敏的抗原再次入侵,致敏 T 淋巴细胞与之紧密结合则可诱发变态反应性炎症^[10]。患者行 TST 检测后在结核菌素注射部位形成硬结,严重者出现水泡、坏死。TST 试验阳性提示机体曾感染结核菌或接种过卡介苗,且对结核菌具有一定免疫力。但相关临床报道显示,TST 辅助诊断 EPTB 的灵敏度和特异度均较低,且无法对活动性和潜伏性感染进行区分^[11]。

T-SPOT. TB 主要通过体外释放特异性抗原,介导细胞免疫反应的强度来评价是否存在感染。T-SPOT. TB 通过结核分枝杆菌特异性重组抗原对全血结核抗原特异性 T 细胞进行刺激,诱发免疫应答,释放 IFN- γ ;再通过检测 IFN- γ 水平判断是否存在特异性免疫反应^[12]。国外学者研究发现,T-SPOT. TB 相较于 TST 诊断肺结核的灵敏度和特异度更佳,尤其适用于潜伏性结核感染的鉴别诊断,而这一优势与 T-SPOT. TB 中采用结核杆菌早期分泌相对分子质量为 6 000 和 10 000 的抗原培养滤过蛋白密切相关。上述抗原和蛋白仅特异性表达于结核分枝杆菌,在牛型分枝杆菌和卡介苗中无表达,从而使特异性显著提高^[13]。本研究结果显示,T-SPOT. TB 辅助诊断 EPTB 的灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值及 AUC 均显著优于 TST ($P < 0.05$),进一步证实 T-SPOT. TB 用于 EPTB 辅助诊断更具优势。但本研究中 T-SPOT. TB 诊断的漏检率和误诊率分别达 12.50%(8/64)、9.43%(10/106)。进一步分析诊断不符合病例的临床资料显示,此类病例年龄均在 70 岁以上,存在接受免疫抑制剂治疗、淋巴细胞计数水平显著减少、低清蛋白血症及免疫系统功能低下等情况,故笔者认为以上因素可能是影响诊断结果的重要原因。此外,回顾相关文献还发现,T-SPOT. TB 用于 EPTB 诊断还受标本新鲜程度、检测时间及人工判读误差等因素制约。近年来,随着检测方法的不断改进,T-SPOT. TB 已被扩展到胸腔积液、腹水、脑脊液、肺泡灌洗液等其他类型标本的检测。另有报道提示,T-SPOT. TB 还可用于肺结核及 EPTB 疗效监测^[14],显示出广阔的应用前景。

综上所述,T-SPOT. TB 用于 EPTB 辅助诊断的灵敏度与特异度高,诊断效能佳,可有效提高诊断的准确性,临床应用价值优于 TST。

参考文献

- [1] 陆震宇,杨明芳,陈纬. 结核病实验室诊断技术评价及其研究进展[J]. 中国卫生检验杂志,2017,27(2):301-304.
- [2] 李娜,邱珊,李惠玲,等. 干扰素体外释放酶联免疫检验技

术在结核病临床诊断中的应用[J]. 中国卫生检验杂志,2017,27(12):1770-1772.

- [3] SHARMA S K, RYAN H, KHAPARDE S, et al. Index-TB guidelines: Guidelines on extrapulmonary tuberculosis for India[J]. Indian J Med Res, 2017, 145(4): 448-463.
- [4] CHENG X H, BIAN S N, ZHANG Y Q, et al. Diagnostic value of T-cell Interferon- γ release assays on synovial fluid for articular tuberculosis: a pilot study[J]. Chin Med J (Engl), 2016, 129(10): 1171-1178.
- [5] 白春学. 现代呼吸病学[M]. 上海: 复旦大学出版社, 2014: 274-275.
- [6] 冯凯凯, 王勇, 黄正谷, 等. 结核抗体蛋白芯片技术与 TB-IGRA 对结核病活动度及疗效的监测价值[J]. 检验医学与临床, 2018, 15(1): 4-8.
- [7] 陈振华, 余艳艳, 王珏, 等. 161 例肺外结核全血 γ -干扰素释放试验 QFT-GIT 结果分析[J]. 中国卫生检验杂志, 2017, 27(18): 2639-2641.
- [8] ZHOU X X, LIU Y L, ZHAI K, et al. Body fluid Interferon- γ release assay for diagnosis of extrapulmonary tuberculosis in adults: a systematic review and meta-analysis[J]. Sci Rep, 2015, 21(5): 15284-15290.
- [9] PORTUGAL B, MOTTA F N, CORREA A F, et al. Mycobacterium tuberculosis prolyl oligopeptidase induces in vitro secretion of proinflammatory cytokines by peritoneal macrophages[J]. Front Microbiol, 2017, 8(2): 155-161.
- [10] MESQUITA D D, GILSANTANA L, RAMALHO D, et al. Associations between systemic inflammation, mycobacterial loads in sputum and radiological improvement after treatment initiation in pulmonary TB patients from Brazil: a prospective cohort study[J]. BMC Infect Dis, 2016, 16(1): 368-372.
- [11] AGGARWAL A N, AGARWAL R, GUPTA D, et al. Interferon Gamma release assays for diagnosis of pleural tuberculosis: a systematic review and meta-analysis[J]. J Clin Microbiol, 2015, 53(8): 2451-2459.
- [12] RAKOTOARIVELO R, AMBROSIONI J, RASOLOFO V, et al. Evaluation of the Xpert MTB/RIF assay for diagnosis of smear-negative pulmonary and extrapulmonary tuberculosis in Madagascar[J]. Int J Infect Dis, 2018, 69(5): 20-25.
- [13] LEE H W, LEE Y J, KIM S J, et al. Comparing tuberculin skin test and interferon γ release assay (T-SPOT. TB) to diagnose latent tuberculosis infection in household contacts[J]. Korean J Inter Med, 2017, 32(3): 486-496.
- [14] KANG W L, WANG G R, WU M Y, et al. Interferon-Gamma release assay is not appropriate for the diagnosis of active tuberculosis in high-burden tuberculosis settings: a retrospective multicenter investigation[J]. Chin Med J (Engl), 2018, 131(3): 268-275.