

## • 临床研究 •

文章编号: 1001-764X(2011)05-342-02

结核分枝杆菌相关  $\gamma$ -干扰素体外释放试验在结核病诊断中的应用价值\*

李晓非<sup>1</sup>, 熊俊辉<sup>2</sup>, 汪亚玲<sup>1</sup>, 朱莉莉<sup>1</sup>, 吕松琴<sup>1</sup>, 张军<sup>2</sup> (1. 昆明市第三人民医院检验科, 昆明 650041; 2. 厦门大学国家传染病诊断试剂与疫苗工程技术研究中心, 福建厦门 361005)

**摘要:**目的 探讨结核分枝杆菌相关  $\gamma$ -干扰素体外释放试验(TB-IGRA)在结核病诊断中的应用价值。方法 用国产 TB-IGRA 试剂定量检测 268 例结核病患者和 104 例体检健康者外周血结核特异性  $\gamma$ -干扰素的含量, 同时与澳大利亚 QFT-GIT 试剂和结核菌素纯化蛋白质衍生物(PPD)皮试进行平行比较分析。结果 国产 TB-IGRA 试剂、QFT-GIT 试剂和 PPD 皮试 3 种方法的敏感性分别为 90.7%、88.1% 和 75.4%, 特异性分别为 76.9%、80.8% 和 54.8%, 阳性预测值分别为 91.0%、92.2% 和 81.1%, 阴性预测值分别为 76.2%、72.4% 和 46.3%, 准确性分别为 86.8%、86.0% 和 69.6%。三种方法对肺结核与肺外结核的检测效果无显著差异。结论 TB-IGRA 法对诊断结核病有较高的敏感性和准确性, 在结核病防控中有较好的应用价值。

**关键词:**  $\gamma$ -干扰素体外释放试验; 结核分枝杆菌; 结核病; 诊断

中图分类号: R446.6; R378.91<sup>†</sup>1

文献标志码: A

随着耐药结核菌株增多、HIV 合并结核感染、人口流动增大等问题的出现, 结核病疫情日趋严重。如何快速、准确诊断结核病一直是临床关注的问题。近年来, 以 T 细胞免疫为基础的体外  $\gamma$  干扰素释放试验(interferon- $\gamma$  release assays, IGRA) 被证实在结核分枝杆菌(MTB) 感染检测中有较好的特异性和敏感性<sup>[1-4]</sup>。在欧美国家已经成为一种结核临床常规检测方法<sup>[5]</sup>。目前应用的 IGRA 主要有两种方法<sup>[6-7]</sup>, 一种是 QuantiFERON-TB GOLD In Tube (QFT-GIT) 试验, 另一种为 T-SPOT.TB 试验, 但两种试剂价格都非常昂贵(250~500 元/人份), 限制了这种方法在发展中国家中的应用。本试验用北京万泰公司研制的 MTB 相关  $\gamma$ -干扰素检测试剂盒(以下简称 TB-IGRA 试剂) 对本院的结核病患者以及本院体检健康人群进行检测, 并同时与国外同类试剂(QFT-GIT) 及 PPD 皮试的检测结果进行比较, 评价其对结核病诊断与防治的价值。

## 1 材料和方法

**1.1 研究对象** 结核病患者 268 例, 男 159 例, 女 109 例, 平均年龄 40.6 岁, 为我院结核科住院患者, 治疗时间 < 1 周, 所有患者均经临床或细菌学检查确诊<sup>[8]</sup>, 其中肺结核 251 例, 肺外结核 17 例。104 例本院体检健康者作为对照组, 男 69 例, 女 35 例, 平均年龄 32.5 岁, 所有被检人员均排除原发性免疫缺陷性疾病, 接受放、化疗以及免疫抑制药物治疗患者和合并糖尿病患者, 避免受试者因免疫损害所致

IGRA 假阴性。

**1.2 试剂和仪器** TB-IGRA 定量检测试剂盒(北京万泰公司), QFT-GIT 试剂盒(澳大利亚 Cellestis 公司), PPD(成都生物制品研究所); MK-3 酶联仪(芬兰雷勃公司), Heal Force 二级生物安全柜, 洗板机(BD-TEK-ELX50) 等。

**1.3 TB-IGRA 和 QFT-GIT 检测** 采集研究对象静脉血, 肝素锂抗凝, 严格按照试剂盒说明书操作。

**1.4 PPD 皮试** 所有研究对象在采血后于前臂皮内注射 PPD 0.1 mL (5 IU), 由我院结核科有经验人员操作。72 h 检测反应结果, 用直尺量取硬结平均直径并记录。有红肿硬块且直径  $\geq 5$  mm 或者有水泡者判定为 PPD 皮试检测阳性, 否则为阴性。

**1.5 统计学分析** 用 SPSS 11.0 进行, 计数资料用校正  $\chi^2$  检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 TB-IGRA、QFT-GIT、PPD 皮试在结核病患者与健康人的检测结果** 见表 1。TB-IGRA 与 QFT-GIT 诊断结核病的效能相当(各指标值  $\chi^2$  均  $< 1.00$ ,  $P > 0.05$ )。TB-IGRA、QFT-GIT 与 PPD 皮试比, 诊断结核病的敏感性  $\chi^2 = 22.254$  与  $14.466$ ,  $P$  均  $< 0.01$ ; 特异性  $\chi^2 = 4.664$  与  $14.096$ ,  $P < 0.05$  与  $P < 0.01$ , 诊断效能均优于 PPD 皮试。

**2.2 不同检测方法在肺结核与肺外结核中的检测效果** 对 TB-IGRA、QFT-GIT 和 PPD 皮试 3 种试剂在 251 例肺结核病患者标本和 17 例肺外结核患者

\* 基金项目: 国家十一五“艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治”科技重大专项资助项目(2008ZX10003-004)。

作者简介: 李晓非, 1971 年生, 女, 副主任技师, 主要研究方向为免疫和微生物检验。

通信作者: 汪亚玲, E-mail: doewang@126.com。

标本中的检测结果进行分析,表明 3 种试剂对肺结核的检出率分别为 91.2% ( 229/251 )、88.4% ( 222/251 ) 和 75.3% ( 189/251 ),对肺外结核的检出率分

别为 82.4% ( 14/17 )、82.4% ( 14/17 ) 和 76.5% ( 13/17 )。3 种方法各自对肺结核与肺外结核的检出率间无显著差别( $\chi^2$  值均  $< 3.0$   $P > 0.05$ )。

表 1 TB-IGRA、QFT-GIT 和 PPD 皮试对结核病的诊断效能

方法	结核患者 ( n = 268 ) 阳性 (%)	健康人 ( n = 104 ) 阳性 (%)	敏感性 (%)	特异性 (%)	PPV (%)	NPV (%)	准确性 (%)
TB-IGRA	243 ( 90.7 )	24 ( 23.1 )	90.7*	76.9**	91.0	76.2	86.8
QFT-GIT	236 ( 88.1 )	20 ( 19.2 )	88.1 $\Delta$	80.8 $\Delta\Delta$	92.2	72.4	86.0
PPD 皮试	202 ( 75.4 )	47 ( 45.2 )	75.4	54.8	81.1	46.3	69.6

注: \* 与 PPD 皮试比  $\chi^2 = 22.254$   $P < 0.01$ ; \*\* 与 PPD 皮试比  $\chi^2 = 4.664$   $P < 0.05$ ;  $\Delta$  与 PPD 皮试比  $\chi^2 = 14.466$   $P < 0.01$ ;  $\Delta\Delta$  与 PPD 皮试比  $\chi^2 = 14.098$   $P < 0.01$ 。

### 3 讨论

受到 MTB 抗原刺激而致敏的 T 细胞再次遇到同类抗原时能产生特异性干扰素  $\gamma$  ( IFN- $\gamma$  )。特异性升高的 IFN- $\gamma$  量可以反映体内结核特异性 T 细胞应答的强弱,可依此间接判断 MTB 感染情况。

本试验所用国产 TB-IGRA 试剂采用的培养方式与 QFT-GIT 试剂相似,为新鲜外周全血直接刺激培养,对实验室设备没有特殊要求。两种试剂所选用的抗原 ESAT-6、CFP-10 是致病性 MTB 特有而卡介苗没有的片段,能够较好区分真性结核感染,排除 BCG 接种等方法产生的干扰<sup>[9]</sup>。本研究结果显示, TB-IGRA 试剂与 QFT-GIT 试剂相比较,对结核诊断的阳性预测值分别为 91.0% 和 92.2%,阴性预测值分别为 76.2% 和 72.4%,准确性分别为 86.8% 和 86.0% 检测效率无显著性差异。TB-IGRA 试剂对结核患者的诊断敏感性 90.7%,且对肺结核与肺外结核的检测没有显著差异,是结核病诊断金标准之外的一个非常有效的辅助诊断方法。此外, TB-IGRA 试剂成本更具优势,可为我国各级医疗卫生单位特别是基层医院的 MTB 感染诊断提供一个新的有力工具。试验操作简便、快速, 26 h 可出报告,有助于结核病的早发现、早诊断。

[1] Diel R, Lodenkemper R, Nienhaus A. Evidence-based comparison of commercial interferon- $\gamma$  release assays for detecting active TB: a meta analysis [J]. Chest 2010, 137 ( 4 ): 952-968.

[2] Alfred A, Lardizabal MD, Lee B, et al. Interferon-gamma release assay for detection of tuberculosis infection [J]. US Respiratory Disease 2006, 54 ( 6 ): 59-61.

[3] Fathy MM, Asaad A, Mansour M, et al. Cellular interferon-gamma based assay for diagnosis of pulmonary tuberculosis [J]. Egypt J Immunol, 2007, 14 ( 1 ): 33-41.

[4] Diel R, Lodenkemper R, Meywald-Walter K, et al. Predictive value of a whole blood IFN-gamma assay for the development of active tuberculosis disease after recent infection with *Mycobacterium tuberculosis* [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2008, 177 ( 10 ): 1164-1170.

[5] Arend SM, Thijsen SF, Leyten EM, et al. Comparison of two interferon- $\gamma$  assays and tuberculin skin test for tracing tuberculosis contacts [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2007, 175 ( 6 ): 618-627.

[6] Lalvani A. Diagnosing tuberculosis infection in the 21st century: new tools to tackle an old enemy [J]. Chest 2007, 131 ( 6 ): 1898-1906.

[7] Mazurek GH, Jereb J, Lobue P, et al. Guidelines for using the QuantiFERON-TB-Glod test for detecting *Mycobacterium tuberculosis* infection, United states [J]. MMWR Recomm Rep 2005, 54 ( RR-15 ): 49-55.

[8] 中华医学会. 临床诊疗指南-结核病分册 [M]. 北京: 人民卫生出版社 2005: 1-46, 122.

[9] 李兵, 陈献雄, 杨倩婷, 等. 卡介苗对结核分枝杆菌 IFN- $\gamma$  酶联免疫斑点检测法的影响 [J]. 临床肺科杂志 2010, 15 ( 7 ): 955-957.

( 收稿日期: 2010-12-21, 修回日期: 2011-07-05 )

( 本文编辑: 刘群, 陈维忠 )

### 4 参考文献

• 读者 • 作者 • 编者 •

### 欢迎向本刊“检验与临床”栏目投稿

分析前质量控制是确保检验结果真实、客观反映患者状况的重要措施。分析前许多影响检验质量的因素与临床密切相关,但临床又往往忽略此点而将检验结果与临床不符的责任归咎于检验科。为此,本刊自 2011 年起设置“检验与临床”栏目,刊登影响分析前质量的临床因素和环节、有关疑难问题与典型病例、失败教训以及检验与临床沟通的成功经验等文章,以期促进检验与临床的沟通,减少影响分析前质量的因素,使检验科更好地服务于临床。文章内容要求来源于临床实践,包括病史(背景情况)与分析等部分,全文 2 000 字左右。希望本栏目能得到临床工作一线的检验人员和临床医护人员的积极支持和参与。

《临床检验杂志》编辑部