

γ -干扰素释放试验在诊断结核分枝杆菌感染中的应用价值

韩荣花 赵森林 李应宏 王兴昌

作者单位: 733000 甘肃武威, 甘肃省武威肿瘤医院检验科

通信作者: 韩荣花, Email: hrh31106@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2019.03.004

【摘要】 目的 回顾性分析 γ -干扰素释放试验 (IGRA) 在结核病诊断中的应用价值。方法 选择 2018 年 1 月—2019 年 6 月甘肃省武威肿瘤医院收治的 208 例疑似结核病住院患者, 采用 IGRA 检测患者的 γ -干扰素释放量, 以临床诊断为确诊标准, 评价 IGRA 检测结果诊断结核病的敏感度、特异度、准确度、阳性预测值和阴性预测值, 同时评价 IGRA 检测结果与结核分枝杆菌免疫球蛋白 G (IgG) 检测、结核分枝杆菌培养、结核分枝杆菌 DNA 检测以及结核涂片抗酸染色检测结果的一致性。结果 IGRA 检测、结核分枝杆菌 IgG 检测、结核分枝杆菌培养、结核分枝杆菌 DNA 检测、结核涂片抗酸染色诊断结核病的敏感度分别为 86.14%、47.59%、54.82%、49.52%、29.52%, 特异度分别为 76.19%、85.71%、80.95%、83.87%、97.62%, 准确度分别为 84.13%、55.29%、60.10%、66.53%、43.27%, 阳性预测值分别为 93.46%、92.94%、91.92%、92.21%、98.00%, 阴性预测值分别为 58.18%、29.27%、31.19%、66.38%、25.95%。结核分枝杆菌 IgG 检测、结核分枝杆菌培养和结核涂片抗酸染色对结核病的诊断敏感度均明显低于 IGRA 检测 (分别为 47.59%、54.82%、29.52% 比 86.14%, 均 $P < 0.05$)。结核分枝杆菌 IgG 检测和结核分枝杆菌培养对肺外结核的诊断敏感度明显低于 IGRA 检测 (分别为 18.52%、33.33% 比 85.19%, $P < 0.05$)。结核组和非结核组的 IGRA 检测与结核分枝杆菌 IgG 检测结果比较差异均无统计学意义 (χ^2 值分别为 0.004 和 1.685, 均 $P > 0.05$), 结核组与非结核组的 IGRA 检测与结核分枝杆菌培养结果比较差异均有统计学意义 (χ^2 值分别为 6.326 和 3.848, 均 $P < 0.05$), 表明结核分枝杆菌 IgG 检测对结核病的诊断效能较弱。结论 IGRA 检测具有较高的敏感度和特异度, 且阳性预测值和阴性预测值均明显高于结核分枝杆菌 IgG 检测、结核分枝杆菌培养和结核涂片抗酸染色, IGRA 检测在结核病的诊断中具有较好的诊断价值, 值得在临床推广应用。

【关键词】 γ -干扰素释放试验; 结核病; 结核分枝杆菌; 诊断效能

基金项目: 武威市 2018 年度科技计划项目 (WW180255)

Application value of interferon γ -release assay in diagnosis of tuberculosis

Han Ronghua, Zhao Senlin, Li Yinghong, Wang Xingchang. Department of Laboratory, Gansu Wuwei Tumour Hospital, Wuwei 733000, Gansu, China

Corresponding author: Han Ronghua, Email: hrh31106@163.com

【Abstract】 **Objective** To retrospectively analyze the application value of interferon γ -release assay (IGRA) in the diagnosis of tuberculosis. **Methods** Two hundred and eight patients suspected of tuberculosis hospitalized in Gansu Wuwei Tumor Hospital from January 2018 to June 2019 were selected in this study, and the IGRA was used to detect the patients' γ -interferon release amount. The clinical diagnosis was recognized as the confirmed diagnosis standard to evaluate the degrees of sensitivity, specificity, accuracy, positive predictive value and negative predictive value for diagnosis of tuberculosis by IGRA detection results, and simultaneously, the application values of *Mycobacterium tuberculosis* IgG assay, *Mycobacterium tuberculosis* culture, *Mycobacterium tuberculosis* DNA assay and tuberculous bacillus smear acid-fast staining were evaluated and compared with the results of IGRA to show whether they were consistent. **Results** The sensitivities of IGRA, *Mycobacterium tuberculosis* IgG assay, *Mycobacterium tuberculosis* culture, *Mycobacterium tuberculosis* DNA assay and tuberculous bacillus smear acid-fast staining for detection of tuberculosis were 86.14%, 47.59%, 54.82%, 49.52% and 29.52%, respectively, the specificities were 76.19%, 85.71%, 80.95%, 83.87%, and 97.62%, respectively, the accuracy degrees were 84.13%, 55.29%, 60.10%, 66.53%, and 43.27%, respectively, the positive predictive values were 93.46%, 92.94%,

91.92%, 92.21%, and 98.00%, respectively, and the negative predictive values were 58.18%, 29.27%, 31.19%, 66.38%, and 25.95%, respectively. The susceptibilities of *Mycobacterium tuberculosis* IgG detection, *Mycobacterium tuberculosis* culture and tuberculosis smear acid-fast staining for diagnosis of tuberculosis were significantly lower than that of IGRA (47.59%, 54.82%, 29.52% vs. 86.14%, respectively, all $P < 0.05$). The diagnostic sensitivities of *Mycobacterium tuberculosis* IgG and *Mycobacterium tuberculosis* culture for extra-pulmonary tuberculosis were significantly lower than that of IGRA (18.52%, 33.33% vs. 85.19%, $P < 0.05$). The results of IGRA for *Mycobacterium tuberculosis* diagnosis in tuberculosis and non-tuberculosis groups compared with those of *Mycobacterium tuberculosis* IgG assay (χ^2 values were 0.004 and 1.685 respectively, all $P > 0.05$) showed no statistical significant differences. The results of IGRA for *Mycobacterium tuberculosis* detection in tuberculosis and non-tuberculosis groups compared with those of *Mycobacterium tuberculosis* culture indicated that there were statistical significant differences (χ^2 values were 6.326 and 3.848, respectively, all $P < 0.05$), showing that the performance of *Mycobacterium tuberculosis* IgG assay was weaker in the diagnosis of tuberculosis. **Conclusion** The IGRA detection for tuberculosis has high sensitivity and specificity, the positive predictive value and negative predictive value are significantly higher than those of *Mycobacterium tuberculosis* IgG detection, *Mycobacterium tuberculosis* culture and tuberculosis smear acid-fast staining, so that the IGRA detection for tuberculosis diagnosis has a good diagnostic value and is worthy for wide clinical application.

【Key words】 Interferon γ -release assay; Tuberculosis; *Mycobacterium tuberculosis*; Diagnostic performance

Fund program: 2018 Science and Technology Plan Project of Wuwei City (WW180255)

结核病是一种严重威胁人类健康的重大传染病,该病是由结核分枝杆菌引起的慢性肉芽肿性炎,以肺结核最常见,也可见于全身各器官,典型病变为结核结节形成,伴有不同程度干酪样坏死^[1]。目前,中国结核病的患病人数仅次于印度,居世界第 2 位^[2]。结核分枝杆菌对药物的高耐药性,以及缺乏敏感的诊断手段,是现阶段预防和控制结核病面临的主要挑战。20 世纪 90 年代,研究人员通过比较基因组学发现,结核分枝杆菌具有特有的基因区域,在此基础上研究人员通过结合 T 细胞免疫分析技术建立了一种新的结核分枝杆菌体外检测方法,即结核特异性 T 细胞免疫 γ -干扰素释放试验(interferon γ -release assay, IGRA)^[3]。

目前,围绕结核病 IGRA 的研究主要来自结核病低流行的发达国家,而中国等发展中国家作为结核病流行的高发区域,以 IGRA 检测为单独指标诊断结核病的临床诊断价值有待评估。本研究通过分析本院收治的疑似结核病的住院患者,根据临床确诊结果评估 IGRA 检测在诊断结核病中的临床应用价值,并对 IGRA 与其他结核相关检测方法的一致性进行对比分析和探讨,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象及分组 回顾性分析 2018 年 1 月—2019 年 6 月本院收治的 208 例疑似结核病的住院患者。根据《肺结核诊断标准》^[4]临床表现和辅助诊断,最终临床诊断肺结核 137 例,肺外结核 29 例

(包括结核性胸膜炎、肾结核、结核性胸水、淋巴结核等),非结核病 42 例(包括肺癌、肺气肿、肺间质疾病、肺炎、关节炎、肾结石等)。以 166 例确诊结核病的患者作为结核病组,以 42 例非结核病患者作为非结核病组。

1.2 检测方法 取所有受检者的静脉血 5 mL,肝素钠抗凝后存储于室温环境,按照试剂盒说明书进行 IGRA 检测。结果判定标准:T 管与 N 管含量差值即(T-N) ≥ 14 结果判定为阳性, T 管与 N 管含量差值(T-N) < 14 结果判定为阴性。临床确诊的患者分别进行结核分枝杆菌 DNA 检测、免疫球蛋白 G (immunoglobulin G, IgG)检测、细菌培养和结核涂片抗酸染色,各种检测均按试剂盒说明书进行操作。

1.3 仪器与试剂 IGRA 测定试剂盒由北京万泰生物药业股份有限公司生产,检测仪器为全自动酶联免疫工作站;结核菌素分枝杆菌 DNA 检测试剂盒由中山大学达安基因股份有限公司生产,检测仪器为 ABI 公司 Prism 7500 型 PCR 仪;抗酸染色试剂盒由北京 Solarbio 公司生产;结核杆菌快速培养法使用 Bact/Alert 3D 培养仪器;结核杆菌 IgG 检测试剂盒由北京万泰生物药业股份有限公司生产,检测仪器为全自动酶联免疫工作站。

1.4 统计学方法 使用 SPSS 22.0 统计学软件对数据进行处理分析, IGRA 检测、结核分枝杆菌 DNA 检测、结核分枝杆菌 IgG 检测、结核分枝杆菌培养和结核涂片抗酸染色诊断效能的比较采用 χ^2 检

表 1 不同检测方法诊断结核病的敏感度、特异度、准确度、阳性预测值和阴性预测值比较

检测方法	敏感度 (%)	特异度 (%)	准确度 (%)	阳性预测值 (%)	阴性预测值 (%)
IGRA 检测	86.14 (143/166)	76.19 (32/42)	84.13 (175/208)	93.46 (143/153)	58.18 (32/ 55)
结核分枝杆菌 IgG 检测	47.59 (79/166)	85.71 (36/42)	55.29 (115/208)	92.94 (79/ 85)	29.27 (36/123)
结核分枝杆菌培养	54.82 (91/166)	80.95 (34/42)	60.10 (125/208)	91.92 (91/ 99)	31.19 (34/109)
结核分枝杆菌 DNA 检测	77.71 (129/166)	66.67 (28/42)	75.48 (157/208)	90.21 (129/143)	43.08 (28/ 65)
结核涂片抗酸染色	29.52 (49/166)	97.62 (41/42)	43.27 (90/208)	98.00 (49/ 50)	25.95 (41/158)

验;敏感度、特异度、准确度、阳性预测值和阴性预测值采用均值表示。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 共纳入 208 例疑似结核病患者。其中男性 97 例,女性 111 例;年龄 25~86 岁,平均(46.11±2.13)岁。结核组男性 78 例,年龄 33~86 岁,平均(48.68±5.79)岁;女性 88 例,年龄 25~71 岁,平均(46.11±7.88)岁;非结核组男性 19 例,年龄 37~69 岁,平均(49.55±3.86)岁;女性 23 例,年龄 31~80 岁,平均(49.55±4.28)岁。两组间的性别、年龄等一般资料比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

2.2 不同检测方法诊断结核病的敏感度、特异度、准确度和预测值比较 共纳入 208 例患者。IGRA 检测诊断结核病的敏感度高于其他检测方法,特异度低于其他检测方法。见表 1。

2.3 不同检测方法诊断肺外结核的敏感度比较 共纳入 29 例临床确诊肺外结核患者。与结核分枝杆菌 IgG 检测和结核分枝杆菌培养相比,IGRA 检测对肺外结核的诊断敏感度明显升高。见表 2。

表 2 不同检测方法诊断肺外结核的敏感度比较

检测方法	例数(例)	阳性数(例)	敏感度 (%)
IGRA 检测	29	23	85.19
结核分枝杆菌 IgG 检测	29	5	18.52
结核分枝杆菌培养	29	9	33.33
结核分枝杆菌 DNA 检测	29	4	14.81
结核涂片抗酸染色	29	4	14.81

2.4 不同检测方法对结核病诊断的效果评估

2.4.1 IGRA 检测与 IgG 检测 结核组和非结核组的 IGRA 与 IgG 检测结果比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。见表 3。

表 3 IGRA 检测与结核分枝杆菌 IgG 检测诊断结核病比较

组别	项目	IGRA 阳性(例)	IGRA 阴性(例)	χ^2 值	P 值
结核组	IgG 阳性	28	9	0.004	0.952
	IgG 阴性	97	32		
非结核组	IgG 阳性	11	2	1.685	0.194
	IgG 阴性	17	12		
合计		153	55	0.668	0.414

2.4.2 IGRA 检测与结核分枝杆菌培养 结核组与非结核组的 IGRA 检测和结核分枝杆菌培养结果比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 IGRA 检测与结核分枝杆菌培养诊断结核病的比较

组别	项目	IGRA 阳性(例)	IGRA 阴性(例)	χ^2 值	P 值
总患者	培养阳性	68	31	2.304	0.129
	培养阴性	85	24		
结核组	培养阳性	49	31	6.326	0.012
	培养阴性	68	18		
非结核组	培养阳性	19	0	3.848	0.050
	培养阴性	17	6		

2.4.3 IGRA 检测与结核分枝杆菌 DNA 检测 结核组与非结核组的 IGRA 检测和结核分枝杆菌 DNA 检测结果比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 5。

表 5 IGRA 检测与结核分枝杆菌 DNA 检测诊断结核病的比较

组别	项目	IGRA 阳性(例)	IGRA 阴性(例)	χ^2 值	P 值
结核组	DNA 阳性	100	7	43.099	0.000
	DNA 阴性	29	30		
非结核组	DNA 阳性	8	6	0.000	1.000
	DNA 阴性	16	12		
合计		153	55	36.654	0.000

3 讨论

结核病由结核分枝杆菌感染引起,人群传播主要以呼吸道传播为主,传染源是接触排菌的肺结核患者。结核分枝杆菌可侵入人体全身各器官,主要侵犯肺脏,其他部位(如颈淋巴结、脑膜、腹膜、肠、皮肤、骨骼)也可继发感染^[5]。由于环境污染和个体免疫力低下等因素,结核病发病率呈上升趋势^[6]。除少数为急性起病外,临床上结核病发病多为慢性过程,常伴低热、乏力等全身症状和咳嗽、咯血等呼吸系统症状。疫苗接种、早期诊断并及时治疗结核病是目前控制结核病最有效的措施^[7]。IGRA 检测是辅助诊断结核病的新方法,评估其诊断效能是目前临床应用中较为重要的环节。

本研究结果显示,IGRA 检测诊断结核病的敏感度为 86.14%,特异度为 76.19%,阳性预测值为

93.46%，阴性预测值为 58.18%，这与目前大多国内外报道相符^[8-10]。IGRA 检测具有高敏感性和高特异性，且不受卡介苗和大多数非致病分枝杆菌的影响，其对结核病的诊断价值被越来越多的临床试验所证实，尤其对于我国这类普遍接种卡介苗的结核病高负担国家的意义更为重要。

与其他检测方法相比，结核分枝杆菌 IgG 检测、结核分枝杆菌培养和结核涂片的诊断敏感度（分别为 47.59%、54.82%、29.52%）均明显低于 IGRA 检测（86.14%）。以往将结核分枝杆菌培养检测阳性作为结核病诊断的金标准，但由于培养条件及取材等条件限制，大多结核病患者并未获得结核分枝杆菌培养阳性结果^[11-12]，同时结核分枝杆菌培养也会出现假阳性结果。因此，结核分枝杆菌病原学检测并不适合各级医疗机构广泛应用于结核病诊断。本研究显示，IGRA 检测和结核分枝杆菌培养对结核病的诊断效能差异有统计学意义，说明 IGRA 检测在此类患者中的诊断有明显优势。IGRA 检测与结核分枝杆菌 IgG 检测结果比较无明显差异，表明结核分枝杆菌 IgG 检测对结核病的诊断效能较弱。此外，IGRA 检测与结核分枝杆菌 DNA 检测结果比较差异有统计学意义，再次表明 IGRA 检测与结核分枝杆菌 DNA 检测联合辅助诊断结核病的效能评估是未来研究的热点^[13-14]。

综上所述，IGRA 检测可作为一项结核病诊断新标准，因其具有较好的诊断敏感度和特异度，在目前结核病发病率日趋升高的情况下，对结核病的诊断和人群筛查具有较高的应用价值。

参考文献

1 鲁淑华, 邓卫蓉, 池晓霞, 等. 结核病患者医院感染病原菌调查及结果分析[J]. 公共卫生与预防医学, 2005, 16(2): 56-57. DOI:

10.3969/j.issn.1006-2483.2005.02.029.
 2 曾瑜, 杨晓妍, 周海龙, 等. 中国人群结核病疾病负担的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2018, 18(6): 570-579.
 3 Le Palud P, Herrmann JL, Bergot E. [Interferon gamma release assay (IGRA) tests][J]. Rev Mal Respir, 2018, 35(8): 862-865. DOI: 10.1016/j.rmr.2018.08.010.
 4 刘小利, 刘涛. 新版《肺结核诊断标准》解读[J]. 中华灾害救援医学, 2018, 6(4): 181-183. DOI: 10.13919/j.issn.2095-6274.2018.04.001.
 5 王晓兰, 张小霞, 丁佩佩, 等. 结核病传播影响因素综述[J]. 中国药物依赖性杂志, 2015, 24(2): 98-103. DOI: 10.13936/j.cnki.cjdd1992.2015.02.005.
 6 Li Z, Wang Z, Song H, et al. Application of a hybrid model in predicting the incidence of tuberculosis in a Chinese population [J]. Infect Drug Resist, 2019, 12: 1011-1020. DOI: 10.2147/IDR.S190418. eCollection 2019.
 7 Chen YY, Pan SW, Shen HS, et al. Declining trend in incidence of tuberculosis in adolescents and young adults in Taiwan [J]. Eur Respir J, 2019, 53(5): pii1801305. DOI: 10.1183/13993003.01305-2018.
 8 Targowski T, Chelstowska S, Plusa T. IGRA as a predictive factor of silent pulmonary changes in individuals following exposure to tuberculosis [J]. Lung, 2014, 192(6): 869-874. DOI: 10.1007/s00408-014-9637-y.
 9 Nasiri MJ, Pormohammad A, Goudarzi H, et al. Latent tuberculosis infection in transplant candidates: a systematic review and meta-analysis on TST and IGRA [J]. Infection, 2019, 47(3): 353-361. DOI: 10.1007/s15010-019-01285-7.
 10 Xu JC, Li ZY, Chen XN, et al. More significance of TB-IGRA except for the diagnose of tuberculosis [J]. J Clin Lab Anal, 2018, 32(1): e22183. DOI: 10.1002/jcla.22183.
 11 金法祥, 钟建平, 袁兴贵, 等. 分枝杆菌培养管联合结核分枝杆菌 / 利福平耐药实时荧光定量核酸扩增检测结核分枝杆菌及耐药性研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(21): 4888-4890. DOI: 10.11816/en.ni.2016-161616.
 12 刘二勇, 周林, 成诗明. 结核分枝杆菌潜伏性感染及预防性治疗研究进展的系统评价[J]. 中国防痨杂志, 2013, 35(4): 231-239.
 13 王俊娟, 靳颖, 牛伟霞, 等. 荧光定量 PCR 在脑脊液结核分枝杆菌 DNA 检测中的应用[J]. 检验医学, 2017, 32(2): 135-137. DOI: 10.3969/j.issn.1673-8640.2017.02.015.
 14 纪丽微, 林健雄, 彭东东, 等. Xpert MTB/RIF 技术用于结核分枝杆菌联合检测的研究[J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(10): 1391-1394. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2017.10.038.

(收稿日期: 2019-07-19)
(本文编辑: 张耘菲)

读者 · 作者 · 编者

常见易混淆医学词汇的用法

病死率、死亡率: ① 病死率: 在一定时期内, 因患某病死亡者占该病全部患者中的比例。② 死亡率: 单位时间内个体死亡数占初始个体数的比例。

发病率、患病率: ① 发病率: 在一定期间内一定人群中, 某病新发生的病例出现的频率。以特定群体个体数或统计个体数为分母, 发病个体数为分子的比值。② 患病率: 某特定时间内一定人群中, 某病新旧病例之和所占比例。可以按照观察时间的不同分为时点患病率和期间患病率。主要用于慢性病(如心血管疾病、肿瘤、结核病等)的流行病学研究。