

## • 论 著 •

# 4 种 $\gamma$ -干扰素释放试验检测试剂对肺结核的诊断效能评价

问亚峰,仇玉林,姜慧,陈菲菲

(淮安市淮安医院检验科,江苏淮安 223200)

**摘要:**目的 评价 4 种  $\gamma$ -干扰素释放试验(IGRA)检测试剂盒在肺结核诊断中的诊断效能。方法 采用英国 Oxford Immunotec Ltd(以下简称 Oxford)、上海复星长征医学科学有限公司(以下简称复星)、澳大利亚 Cellestis 公司(以下简称 Cellestis)、海口维瑅瑷生物研究院(以下简称维瑅瑷)生产的 4 种不同 IGRA 试剂,检测 86 例肺结核患者和 80 例健康体检者外周血结核分枝杆菌抗原性  $\gamma$ -干扰素释放水平,评价其诊断效能。结果 Oxford、复星、Cellestis、维瑅瑷试剂盒的灵敏度分别为 93.02%、88.37%、90.70%、91.86%;特异度分别为 92.50%、75.00%、82.50%、87.50%;阳性预测值分别为 93.02%、79.17%、84.78%、88.76%;阴性预测值分别为 92.50%、85.71%、89.19%、90.91%;临床诊断符合率分别为 92.77%、81.93%、86.75%、89.76%;受试者工作特征(ROC)曲线下面积分别为 0.975、0.892、0.958、0.963。结论 Oxford、复星、Cellestis、维瑅瑷试剂盒的诊断效能无明显差异,实验室可以根据临床需要选择不同的试剂。

**关键词:**肺结核;  $\gamma$ -干扰素释放试验; 诊断效能

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.23.026

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2015)23-3426-02

## Evaluation on efficiency of 4 kinds of $\gamma$ -interferon release assay detection kits for diagnosis of pulmonary tuberculosis

Wen Yafeng, Qiu Yulin, Jiang Hui, Chen Feifei

(Department of Clinical Laboratory, Huai'an Hospital, Huai'an, Jiangsu 223200, China)

**Abstract:** Objective To evaluate efficiencies of 4 kinds of  $\gamma$ -interferon release assay(IGRA) detection kits in diagnosis of pulmonary tuberculosis. Methods 4 kinds of IGRA reagents produced by Oxford Immunotec Ltd(Oxford) in British, Shanghai Fuxing Changzheng Medical Science Co.,Ltd(Fuxing), Cellestis in Australia(Cellestis) and Haikou VTI Biological Institute(VTI), respectively, were used to determine release levels of peripheral bloody  $\gamma$ -interferon which had antigenicity of Mycobacterium tuberculosis in 86 cases of patients with tuberculosis and 80 cases of healthy individuals, and diagnostic efficiencies were evaluated. Results Among the 4 kinds of IGRA reagents, including Oxford, Fuxing, Cellestis and VTI, the sensitivity was 93.02%, 88.37%, 90.70% and 91.86%, respectively; the specificity was 92.50%, 75.00%, 82.50% and 87.50%, respectively; the positive predictive value was 93.02%, 79.17%, 84.78% and 88.76%, respectively; the negative predictive value was 92.50%, 85.71%, 89.19% and 90.91%; the diagnostic accordance rate was 92.77%, 81.93%, 86.75% and 89.76%, respectively; the area under receiver operating characteristic(ROC) curve was 0.975, 0.892, 0.958 and 0.963. Conclusion There are no significant differences among Oxford, Fuxing, Cellestis and VTI reagents, and reagents could be selected according to clinical requirements.

**Key words:**pulmonary tuberculosis;  $\gamma$ -interferon release assay; diagnostic efficiency

结核病早期快速、准确的诊断是治疗及预防疾病传播的关键。目前通过  $\gamma$ -干扰素释放试验(IGRA)检测外周血结核分枝杆菌抗原特异性  $\gamma$ -干扰素释放水平来诊断结核分枝杆菌感染,已初步证实该试验对结核感染的诊断具有高灵敏度和特异度,而且具有快速(24~48 h),不受卡介苗(BCG)接种和其他分枝杆菌影响的优点<sup>[1-4]</sup>。而 IGRA 的诊断试剂多种多样,对检测结果的影响也不尽相同。本研究采用酶联免疫吸附试验(ELISA)和酶联免疫斑点法(ELISPOT),以 4 种不同的试剂分别检测 86 例确诊肺结核患者和 80 例健康者标本,并对结果进行比较,评价各种试剂对结核病的诊断效能。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 2012 年 1 月至 2014 年 9 月本院收治的肺结核患者 86 例纳入观察组,男 52 例,女 34 例;年龄 18~82 岁;均根据中华医学会结核病学分会制订的《肺结核诊断和治疗指南》初次确诊。另选取 80 例体检健康者纳入对照组,男 50 例,

女 30 例;年龄 18~55 岁。

**1.2 主要试剂** 英国 Oxford Immunotec Ltd 生产的结核感染 T 淋巴细胞斑点试验(T-SPOT.TB)试剂盒(以下简称 Oxford),上海复星长征医学科学有限公司生产的 T-SPOT.TB 试剂(以下简称复星),澳大利亚 Cellestis 公司生产的全血  $\gamma$ -干扰素释放试验(QFT-GIT)试剂盒(以下简称 Cellestis),海口维瑅瑷生物研究院生产的结核杆菌特异性细胞免疫反应(A.TB)试剂盒(以下简称维瑅瑷)。

**1.3 方法** 严格按照 4 种  $\gamma$ -干扰素释放试验检测试剂盒所附说明书进行操作。

**1.4 统计学处理** 通过计算、比较 4 种试剂盒的灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值和符合率;绘制受试者工作特征(ROC)曲线评价其诊断效能。采用 SPSS19.0 统计软件进行数据处理与统计学分析,计数资料以例数或百分率表示,采用  $\chi^2$  检验进行比较分析, $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 4 种试剂的检测结果** 86 例肺结核患者中, Oxford、复星、Cellctis 及维瑅瑷试剂盒检测阳性率分别为 93.02% (80/86)、88.37% (76/86)、90.70% (78/86)、91.86% (79/86)。4 种试剂盒的检测阳性率比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。80 例体检健康者中, 上述 4 种试剂盒分别检测出 6、20、14、10 例阳性。见表 1。

表 1 4 种 IGRA 检测试剂盒的检测结果 (n)

组别	Oxford		复星		Cellctis		维瑅瑷		
	n	阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性
观察组	86	80	6	76	10	78	8	79	7
对照组	80	6	74	20	60	14	66	10	70

**2.2 诊断效能评价** Oxford、复星、Cellctis、维瑅瑷 4 种试剂盒的灵敏度分别为 93.02%、88.37%、90.70%、91.86%; 特异度分别为 92.50%、75.00%、82.50%、87.50%; 阳性预测值分别为 93.02%、79.17%、84.78%、88.76%; 阴性预测值分别为 92.50%、85.71%、89.19%、90.91%; 临床诊断符合率分别为 92.77%、81.93%、86.75%、89.76%。4 种试剂盒的灵敏度和特异度比较, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。4 种试剂盒的 ROC 曲线下面积分别为 0.975、0.892、0.958、0.963。

## 3 讨 论

IGRA 作为一种新的、具有高灵敏度与特异度的早期快速诊断结核感染的免疫学方法, 日益受到重视, 对临床诊断有重要的参考意义<sup>[5]</sup>。IGRA 包括基于全血培养的 ELISA 和基于外周血淋巴细胞 (PBMC) 培养的 ELISPOT 技术, 是近年来分枝杆菌基因组学及细胞免疫研究成果在结核病诊断领域的成功应用。目前, IGRA 检测试剂盒很多, 由于使用结核分枝杆菌特异性抗原种类、纯度和检测方法不同等原因, 致使不同厂商的试剂盒应用范围也不尽相同。因此, 本实验室对目前商品化试剂中常用的 4 种试剂盒检测结果进行比较, 以评价其对肺结核的诊断效能。

本研究结果显示, 4 种试剂盒灵敏度分别是: Oxford (93.02%)、Cellctis (90.70%)、维瑅瑷 (91.86%)、复星 (88.37%), 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。在 86 例肺结核患者中, 4 种试剂均不同程度地出现了假阴性结果, 可能由于患者免疫系统的严重破坏, T 淋巴细胞反应减弱而不能产生  $\gamma$ -干扰素或产生的量低于检测水平<sup>[6]</sup>。本研究中, Oxford、复星采用 T-SPOT. TB 试剂盒, Cellctis 采用 QFT-GIT 试剂盒, 维瑅瑷采用 A. TB 试剂盒。QFT-GIT 方法是利用 ELISA 检测分泌的  $\gamma$ -干扰素水平, 而 T-SPOT. TB 方法是利用 ELISPOT 检测分泌  $\gamma$ -干扰素的淋巴细胞数量。本研究对国内外 4 种试剂盒进行对比研究, 发现其检测灵敏度无明显差异, 表明国产复星、维瑅瑷与国外 Oxford、Cellctis 试剂盒无明显差异, 也可以作为临幊上诊断结核病的一种比较可靠的辅助手段。

本研究中 4 种试剂盒检测特异度由高到低分别为 Oxford

(92.50%)、维瑅瑷 (87.50%)、Cellctis (82.50%)、复星 (75.00%)。IGRA 试剂盒主要以结核早期分泌抗原靶分子 (ESAT-6) 和培养滤液蛋白-10 (CFP-10) 抗原为基础<sup>[7]</sup>。ESAT-6 和 CFP-10 的蛋白编码来源于结核分枝杆菌基因中的一个菌种特异性基因片段, 它不存在于大部分的非结核分枝杆菌及所有的牛分型分枝杆菌(包括卡介苗)中, 因此 ESAT-6 和 CFP-10 作为抗原具有较高的特异性。维瑅瑷 A. TB 试剂盒在制作刺激抗原时使用了一种新的抗原投递系统作为分子注射器, 采用经修饰的基因工程组 ESAT-6 和 CFP-10 全长蛋白, 这在很大程度上提高了试剂盒的特异度<sup>[8]</sup>。Oxford、Cellctis、复星和维瑅瑷的阳性预测值分别为 93.02%、84.78%、79.17%、88.76%, 阴性预测值分别为 92.50%、89.19%、85.71%、90.91%, 临床诊断符合率分别为 92.77%、86.75%、81.93%、89.76%。另外, 上述 4 种试剂 ROC 曲线下面积分别为 0.975、0.958、0.892、0.963。4 种试剂盒对肺结核的诊断特异度差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。但是, 由于各试剂盒存在一定的假阳性率, 故阳性结果需要综合其他的临床表现及相关检查明确诊断<sup>[9]</sup>。

综上所述, Oxford、复星、Cellctis 及维瑅瑷 4 种试剂盒对肺结核的诊断效能无明显差异。在以往研究中大多采用进口试剂盒, 国产试剂盒作为研制的新产品, 成本相对较低, 较适合大规模筛查使用。因此, 每个实验室可以根据实际情况选择诊断试剂盒。

## 参 考 文 献

- [1] 文霞, 柳爱华, 宝福凯, 等.  $\gamma$ -干扰素释放试验应用于结核病诊断的研究进展[J]. 中国病原生物学杂志, 2011, 6(7): 542-546.
- [2] 吴多池, 黄守凤, 郭爱珍.  $\gamma$ -干扰素释放试验诊断结核分枝杆菌感染的临床意义[J]. 广东医学, 2011, 32(10): 1317-1319.
- [3] 骆宝建, 吕平欣.  $\gamma$  干扰素释放试验在结核病诊断中的应用[J]. 北京医学, 2012, 34(9): 840-842.
- [4] 高孟秋, 刘菲, 纪滨英, 等. 两种  $\gamma$ -干扰素释放分析在结核病临床诊断中的比较研究[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2012, 35(10): 762-765.
- [5] Taki-Eddin L, Monem F. Utility of an interferon-gamma release assay as a potential diagnostic aid for active pulmonary tuberculosis[J]. J Infect Dev Ctries, 2012, 6(1): 67-72.
- [6] 刘佳庆, 张立, 孙海柏, 等.  $\gamma$  干扰素释放试验在肺结核早期诊断中的应用[J]. 山东医药, 2013, 53(3): 82-84.
- [7] Keng LT, Shu CC, Chen JY, et al. Evaluating pleural ADA, ADA2, IFN- $\gamma$  and IGRA for diagnosing tuberculous pleurisy[J]. J Infect, 2013, 67(4): 294-302.
- [8] 朱桂云, 杨永辉, 安晓颖, 等. 两种  $\gamma$ -干扰素释放试验检测结核菌感染的对比研究[J]. 河北医药, 2013, 35(19): 2917-2919.
- [9] 王立红, 付秀华, 张桂芝, 等. 结核感染 T 细胞斑点试验在结核病诊断中的应用价值[J]. 中国防痨杂志, 2013, 35(12): 992-996.

(收稿日期: 2015-08-05)