

• 论 著 •

γ-干扰素释放试验对筛查藏族肺结核患者的临床应用价值

苟甜甜,刘 萍,周卫东,吴微奇,向章朋
(成都市三六三医院检验科 610041)

摘 要:目的 比较 γ-干扰素释放试验(IGRA)在藏族和汉族肺结核人群中的灵敏度和特异度,并探讨其对筛查藏族肺结核患者的临床应用价值。方法 选取 2013 年 4 月至 2015 年 4 月藏族肺结核患者 64 例,藏族非肺结核患者 41 例,汉族肺结核患者 40 例,汉族非肺结核患者 38 例,行 IGRA,以酶联免疫吸附法检测结核分枝杆菌感染 T 细胞,比较藏汉两族的差异性,并通过计算统计学指标评价 IGRA 对筛查藏族肺结核患者的临床价值。结果 IGRA 对藏族肺结核的诊断灵敏度为 90.62%(58/64),特异度为 80.49%(33/41),阳性预测值为 87.88%(58/66),阴性预测值为 84.62%(33/39)。IGRAs 对汉族肺结核的诊断灵敏度为 92.50%(37/40),特异度为 84.21%(32/38),阳性预测值为 86.05%(37/43),阴性预测值为 91.43%(32/35)。IGRAs 对藏汉族肺结核诊断灵敏度差异无统计学意义($\chi^2=0.005, P=0.944$),IGRA 对藏汉族肺结核诊断特异度差异无统计学意义($\chi^2=0.018, P=0.893$)。结论 IGRA 对藏族肺结核的早期诊断价值较高,有利于对早期肺结核的筛查。

关键词:肺结核; γ-干扰素释放试验; 藏族
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.07.017 文献标识码:A 文章编号:1673-4130(2017)07-0914-03

Clinical application value of IGRA for screening Tibetan patients with pulmonary tuberculosis

GOU Tiantian, LIU Ping, ZHOU Weidong, WU Weiqi, XIANG Zhangpeng

(Department of Clinical Laboratory, Chengdu Municipal 363 Hospital, Chengdu, Sichuan 610041, China)

Abstract: Objective To compare the sensitivity and specificity of interferon-gamma release assay(IGRA) in the Tibetan and Han patients with pulmonary tuberculosis(TB), and to investigate its clinical application value for screening Tibetan patients with pulmonary TB. **Methods** Sixty-four Tibetan cases of pulmonary TB, 41 Tibetan cases of non-pulmonary TB, 40 Han cases of pulmonary TB and 38 Han cases of non-pulmonary-TB in our hospital from April 2013 to April 2015 were selected and performed IGRA. T cells infected by mycobacterium tuberculosis were detected by ELISA. The difference between Tibetan and Han nationalities was compared. The clinical value of IGRA for screening Tibetan patients with pulmonary TB was evaluated by calculating the statistical indicators. **Results** The sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value of IGRA for diagnosing Tibetan pulmonary TB were 90.62%(58/64), 80.49%(33/41), 87.88%(58/66) and 84.62%(33/39) respectively, which for diagnosing Han patients with pulmonary TB were 92.50%(37/40), 84.21%(32/38), 86.05%(37/43) and 91.43%(32/35) respectively. The sensitivity and specificity of IGRA for diagnosing Tibetan and Han pulmonary TB had no statistical difference($\chi^2=0.005, P=0.944; \chi^2=0.018, P=0.893$). **Conclusion** IGRA has high value for early diagnosis of Tibetan pulmonary TB and is conducive to screening of early pulmonary TB.

Key words: pulmonary tuberculosis; interferon-gamma release assay; tibetan

结核病在我国目前仍是危害人类健康的公共卫生问题之一,2013 年世界卫生组织数据显示中国结核病发病人数占全球比例为 12%,位居第 2 位。肺结核在结核病中最为常见,据 2010 年全国第 5 次结核病流行病学抽样调查报告^[2],我国肺结核患病率高,西部地区患病率远远高于东部和中部地区,地处偏远的少数民族地区疫情更加严重,且无症状肺结核患者的比例增加,早诊断、早治疗、早控制尤为重要。但传统的诊断方法灵敏度和特异度均较低,已成为肺结核诊疗的一个瓶颈。近年来随着国外对 γ-干扰素释放试验(IGRA)在结核病诊断方面的研究进展^[3-5],使得肺结核的早期发现成为可能。IGRA 是通过结核分枝杆菌特异性重组抗原刺激结核感染者特异性 T 淋巴细胞并使其繁殖,释放 γ-干扰素,是目前一种新型的实验室诊断方法,与细菌学检查、结核抗体、TST 试验相比,IGRAs 在诊断肺结核方面,尤其是隐匿性肺结核,具有较大优势。国内相关方面的研究也越来越多^[6],但对藏族人群肺结核的诊断价值如何,尚无报道。刘琦等^[7]曾用表面增强激光解析电离-飞行时间(SELDI-TOFMS)技术比较汉、藏族肺结核患者

之间的血清差异蛋白,最终发现两个民族的肺结核患者之间存在一定的蛋白质表达差异。本研究运用临床病例回顾性分析,收集在本院住院期间的藏区和汉族肺结核患者与非肺结核患者,分别建立病例对照模型,计算 IGRA 试验对藏汉族肺结核的评价指标,探讨诊断价值;同时比较 IGRA 对藏族和汉族肺结核诊断灵敏度和特异度的差异。

1 资料与方法

1.1 肺结核的诊断依据 根据中华医学会 2005 年版的《临床诊疗指南·结核病分册》,选取有典型肺结核临床症状和胸部 X 线或 CT 表现,抗结核治疗有效,或结核涂片或培养阳性结果者,判断为肺结核患者。

1.2 肺结核组 根据以上诊断依据筛选肺结核患者,且年龄>18 岁。无既往结核感染病史。非肺结核组(对照):排除肺结核外其他肺部疾病的患者,包括肺炎、肺癌、支气管扩张、慢性阻塞性肺病等,且年龄>18 岁。无既往结核感染病史。根据入选标准,共选取了 2013 年 4 月至 2015 年 4 月在本院住院的藏族患者 105 例,汉族患者 67 例,其中藏族肺结核组 64 例,男

35,女 29,平均年龄(36±16)岁;藏族非肺结核组 41 例,男 22,女 19,平均年龄(44±16)岁;汉族肺结核组 40 例,男 25 例,女 15 例,平均年龄(51±18)岁;汉族非肺结核 38 例,男 21 例,女 17 例,平均年龄(57±15)岁。

1.3 检测方法 试剂使用北京万泰生物药业股份有限公司提供的试剂盒,检测过程和结果判断参照试剂盒使用说明书。

1.4 统计学处理 所有统计学分析均采用 SPSS 21.0 软件分析处理。符合正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间阳性率的比较用 χ^2 检验。 $P<0.001$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 藏族人群的 IGRA 检测结果 藏族肺结核与非肺结核人群的 IGRA 的结果。见表 1。肺结核组和非肺结核组的 IGRA 检测结果差异有统计学意义($\chi^2=54.130, P<0.001$)。IGRA 对藏族肺结核诊断的灵敏度为 90.62%(58/64),特异度为 80.49%(33/41),阳性预测值为 87.88%(58/66),阴性预测值为 84.62%(33/39)。

表 1 藏族人群 IGRA 检测结果[n(%)]

IGRAs	肺结核组(n=64)	非肺结核组(n=41)	合计
阳性	58(90.62)	8(19.51)	66
阴性	6(9.38)	33(80.49)	39
合计	64(100.00)	41(100.00)	105

2.2 汉族人群的 IGRA 检测结果 汉族肺结核与非肺结核人群的 IGRA 的结果见表 2。肺结核组和非肺结核组的 IGRA 检测结果差异有统计学意义($\chi^2=43.307, P<0.001$)。IGRA 对汉族肺结核诊断的灵敏度为 92.50%(37/40),特异度为 84.21%(32/38),阳性预测值为 86.05%(37/43),阴性预测值为 91.43%(32/35)。

表 2 汉族人群 IGRA 检测结果[n(%)]

IGRAs	肺结核组(n=40)	非肺结核组(n=38)	合计
阳性	37(92.50)	6(15.79)	43
阴性	3(7.50)	32(84.21)	35
合计	40(100.00)	38(100.00)	78

2.3 藏族肺结核组与汉族肺结核组 IGRA 阳性率比较 进一步用 χ^2 检验比较 IGRA 对藏汉族肺结核诊断灵敏度差异无统计学意义($\chi^2=0.005, P=0.944$),IGRA 对藏汉族肺结核诊断特异度差异无统计学意义($\chi^2=0.018, P=0.893$)。

3 讨 论

肺结核的诊断比较困难,因其缺乏特异性的检测方法和临床表现。传统的诊断方法如结核涂片、结核培养灵敏度及特异度较低。目前用来诊断肺结核常用的实验室检查方法除结核涂片外,主要有结核菌素试验(TST 试验)、结核抗体检测、相关细胞因子检测及 PCR 法检测 TB-DNA 片段等,这其中 TST 试验因为易受到机体免疫状态及卡介苗接种等因素的影响,特异性较差,其对结核感染的实际检出率低。目前最热门的检测方法是 IGRA。

国际上广泛使用的 γ -干扰素释放试验有 2 种,一种是 QuantiFERON-TB Gold In Tube(QFT-GIT)和 T-SPOT. TB。两者检测原理相似,不同之处在于前者是用酶联免疫吸附法检测 γ -干扰素浓度或计数分泌 γ -干扰素细胞的方法,后者是用酶联免疫斑点法。Pai 等^[8] 纳入 38 篇论文进行 meta 分析,基

于 22 项研究的结果表明,QFT-GIT 诊断潜伏性结核感染(LTBI)的总体灵敏度为 76%;基于 13 项研究的结果表明,T-SPOT. TB 的灵敏度为 90%。QFT-GIT 诊断 LTBI 的总体特异度高达 98%,卡介苗接种与否对结果的影响不大。T-SPOT. TB 的特异度略低,为 93%。鉴于 IGRA,尤其是 QFT-GIT 的特异度较高,其在卡介苗接种人群中的应用价值更大,尤其是在因为婴幼儿时期就接种卡介苗导致 TST 特异度明显降低的国家和地区更有价值。本研究用酶联免疫吸附法检测藏族和汉族肺结核与非肺结核人群的 γ -干扰素浓度,其灵敏度分别为 90.62%、92.50%,比国内报告^[9] 的 87%稍高。由于藏族人群的结核分支杆菌的蛋白表达差异,本研究通过藏族肺结核组与汉族肺结核组的 IGRAs 的检测比较,发现两者无明显差异,说明该项检测同样适用于藏族肺结核的早期诊断,尤其是隐匿性肺结核的诊断。

本研究选取研究对象时,排除了儿童和婴幼儿,只选取 16 岁以上的成年人群,减少了年龄因素的影响。在肺结核组 9 例假阴性结果中,有 2 例出现阳性对照管释放的 γ -干扰素浓度偏低,可能与患者的免疫低下或缺陷相关。

但随着 IGRA 近年来在临床的普遍使用,一些报道也提出了一些存在的问题^[10-11],目前国外有些研究对使用 IGRA 诊断肺结核也提出了异议^[12-13]。对于 HIV 等免疫缺陷人群,尚无明显证据显示 IGRA 对肺结核的诊断有价值。另外,IGRA 在区分陈旧性肺结核与活动性肺结核方面的作用有限。

综上所述,IGRA 在肺结核的诊断方面较传统方法较有优势,尤其对患病率较高的藏族人群肺结核在早期筛查方面有较大意义。但目前国外一些报道对 IGRA 的看法不一,国内仍需收集大量临床数据来评价该检测方法在我国的应用价值。

参考文献

[1] Ewosurveillance editorial team. WHO publishes Global tuberculosis report 2013[J]. Euro Surveill,1994,18(43):51-52.

[2] 王黎霞,成诗明,陈明亭,等. 2010 年全国第五次结核病流行病学抽样调查报告[J]. 中国防痨杂志,2012(8):485-508.

[3] Painter JA,Graviss EA,Hoang HH,et al. Tuberculosis screening by tuberculosis skin test or QuantiFERON (R)-TB Gold In-Tube assay among an immigrant population with a high prevalence of tuberculosis and BCG vaccination[J]. PLoS One, 2013,8(12):e82727.

[4] Lagrange PH,Thangaraj SK,Dayal R,et al. A toolbox for tuberculosis (TB) diagnosis: an Indian multicentric study (2006-2008). Evaluation of QuantiFERON-TB Gold in tube for TB diagnosis[J]. PLoS One,2013,8(9):e73579.

[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] 闫鹏,任飞霏,苏龙翔,等. 国产外周全血 γ 干扰素实验对肺结核病的诊断价值[J]. 解放军医学院学报,2015(3):258-261.

[7] 刘琦,刘新宇,张仁卿,等. 汉、藏族肺结核患者血清差异蛋白质的质谱分析[J]. 第三军医大学学报,2010,32(18):1986-1990.

[8] Pai M,Zwerling A,Menzies D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent(下转第 918 页)

解的患者 VEGF、TPS、TuM2-PK 水平较治疗前比较均有显著改善,而病情稳定和病情进展者则较术前有显著升高,提示 VEGF、TPS、TuM2-PK 水平的变化可以反映肺癌患者的病情转归。究其原因,笔者认为可能是:介入治疗后局部化疗药物浓度显著升高,可达到静脉给药时数倍至数十倍,同时减少了药物与血浆蛋白的结合从而增加了游离药物的浓度,对肿瘤组织有很高的细胞毒性作用,此外明胶海绵栓塞肿瘤供血血管,阻断肿瘤血供,共同作用下导致肿瘤细胞发生不同程度的凝固性坏死及凋亡,大量细胞内肿瘤标志蛋白释放入血,肿瘤细胞凋亡坏死的同时,激活了肿瘤细胞信号调节途径,使得多种标志物蛋白的转录活性增加;另一方面,介入治疗后未坏死的肿瘤细胞大部分处于刺激性增生状态,从而释放大量的标志物入血,两者共同导致了在介入治疗后的 VEGF、TPS、TuM2-PK 水平显著升高。但是 VEGF、TPS、TuM2-PK 三者之间的相互关系,及其在介入手术后的动态变化,本研究只是初步涉及,尚需后续研究进一步验证。

参考文献

[1] Daly BD,Cefolio RJ,Krasna MJ. Role of surgery following induction therapy for stage III non-small cell lung cancer[J]. Surg Oncol Clin N Am,2011,28(7):721-732.

[2] Shenberger JS,Zhang L,Powell RJ,et al. Hyperxia enhances VEGF release from A549 ceils via post-transcriptional processes[J]. Free Radic Biol Med,2007,43(5):844-852.

[3] 殷平,李才,宋学. 结肠癌 MMP-9 和 VEGF 的表达及其意义[J]. 中国肿瘤临床,2003,30(7):487-490.

[4] Kumar Y,Tapuria N,Kirman N,et al. Tumour M2-pyruvate kinase; a gastrointestinal cancer marker[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol,2007,19(3):265-276.

[5] Ouyang N,Williams JL,Rigas B. NO-donating aspirin inhibits anglogenesis by suppressing VEGF expression in HT-29 human colon cancer mouse xenografts[J]. Carcinogenesis,2008,29(9):1794-1798.

[6] 李垣,胡守友. 肺癌患者血清 CEA,CA242,VEGF 联合检测的临床意义[J]. 临床肺科杂志,2008,13(9):1168-1169.

[7] Burstein HJ,Cben YH,Parker LM,et al. VEGF as a

marker for out.come among advanced breast can cer patients receiving anti-VEGF therapy with bevacizumab and vinorelbine chemotherapy[J]. Clin Cancer Res,2008,14(23):7871-7877.

[8] 林尤恩,刘祖宏,蔡伟明. VEGF 在非小细胞肺癌中的表达及临床意义[J]. 肿瘤学杂志,2009,15(6):521-522.

[9] 胡瑛,李宝兰,韩毅,等. 非小细胞肺癌患者围手术期血清 VEGF 水平变化与临床特征的关系[J]. 肿瘤防治研究,2010,37(5):535-539.

[10] 夏冬平,曾玉兰,宋松林,等. 非小细胞肺癌患者介入治疗前后血清 HIF-1 α 、VEGF 的变化及相关性研究[J]. 现代肿瘤医学,2012,20(6):1201-1203.

[11] 席菁乐,郑航,罗荣城. TPS,CYFRA21-l 和 CEA 联合检测对非小细胞肺癌的诊断价值[J]. 南方医科大学学报,2008,28(12):2299-2300.

[12] 胡晓蕴,吴巧珍,赵金泉. 联合检测胸腔积液和血清肿瘤标记物 VEGF、TPS、CEA 的临床价值[J]. 陕西医学杂志,2012,41(7):795-797.

[13] Kulpa J,Wojcik E,Radkowski A,e1 a1. CYFRA211, TPAM,TPS,SCCAg and CEA in patients with squamous cell lung cancer and in chemical industry workers as a reference group[J]. Anticancer Res,2000,20(50):5035-5040.

[14] 常建伟,权永志,安君丽,等. 乳腺癌患者血清 MMP-9 和 TPS 的表达及意义[J]. 河北医药,2011,33(23):3598-3599.

[15] Christofk HR,Vander Heiden MG,Harris MH,et al. The M2 splice isoform of pyruvate kinase is important for cancer metabolism and tumour growth[J]. Nature,2008,452(2):230-233.

[16] Mazurek S,Boschek CB,Hugo F,et al. Pyruvate kinase type M2 and its role in tumor growth and spreading[J]. Semin Cancer Biol,2005,15(4):300-308.

[17] Mazlurek S,Bosekhek CB,Hugo F,et al. Pgrubate kinase type M2 and its role in tumor growth and spreading[J]. Sen in Cancer Biol,2005,15(4):300-308.

(收稿日期:2016-09-14 修回日期:2016-12-25)

(上接第 915 页)

tuberculosis infection;an update[J]. Ann Intern Med,2008,149(3):177-184.

[9] 刘荣梅,马丽萍,张立群,等. γ 干扰素释放分析试验在肺结核病中的诊断价值[J]. 北京医学,2015,(2):51-54.

[10] Arias-Guillen M,Riestra S,De Francisco RA,et al. T-Cell profiling and the immunodiagnosis of latent tuberculosis infection in patients with inflammatory bowel disease[J]. Inflamm Bowel Dis,2014,20(2):329-338.

[11] Abubakar I,Stagg HR,Whitworth HA. How should I interpret an interferon gamma release assay result for tu-

berculosis infection? [J]. Thorax,2013,68(3):298-301.

[12] Park H,Shin JA,Kim HJ,et al. Whole blood interferon-gamma release assay is insufficient for the diagnosis of sputum smear negative pulmonary tuberculosis[J]. Yonsei Med J,2014,55(3):725-731.

[13] Briere M,Sotto A,Audrain M,et al. Use of interferon gamma release assays in clinical practice;review of QuantiFERON-TB prescription in a French university hospital [J]. Scand J Infect Dis,2014,46(5):392-396.

(收稿日期:2016-10-27 修回日期:2016-12-29)