

(202.44±26.31)mg/L,且差异有统计学意义($P<0.05$),这说明补体 C1q 水平随着 SLE 病情变化而变化,活动期水平明显降低,而稳定期则升高,接近正常水平,这是因为随着病情的稳定,补体 C1q 水平逐渐上升,其清除衰老和凋亡细胞的作用进一步恢复,因此根据患者补体 C1q 水平的变化能够判断患者病情的发展情况,也能够为治疗方案的确定和疗效的判定提供有力依据。

综上所述,补体 C1q 水平及功能与 SLE 具有密切联系,SLE 患者的补体 C1q 会明显降低,且随着病情的变化而变化,补体 C1q 的水平能够作为 SLE 患者疾病诊断和疗效评估的可靠依据。

参考文献

[1] 赵笑梅,李桂兰.补体 C1q 在系统性红斑狼疮及狼疮肾炎诊断监测应用研究[J].中国卫生标准管理,2016,7(12):139-140.
 [2] 王丽,王琳.狼疮肾炎患者血清自身抗体检测及意义[J].中国基层医药,2010,17(21):2917-2918.
 [3] 张岩,杨琴,连丽峰.补体 C1q 的功能及其与系统性红斑狼疮的相关性[J].检验医学与临床,2011,8(2):211-212.
 [4] Honda K, Yanai H, Mizutani T, et al. Role of a transcriptional-transcriptional processor complex involving MyD88 and IRF-7 in Toll-like receptor signaling[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2004, 101(43): 15416-15421.
 [5] Kato H, Sato S, Yoneyama M, et al. Cell type-specific involvement of RIG-I in antiviral response[J]. Immunity,

2005, 23(1): 19-28.
 [6] 杨小静,黄传兵,武敏,等.系统性红斑狼疮与补体的相关性研究概况[J].风湿病与关节炎,2015,3(3):55-59.
 [7] 冯晓琳,张楠,汪俊军.血清补体 C1q 及其抗体检测的临床意义研究进展[J].临床检验杂志,2016,34(4):287-289.
 [8] 陈泽娜,古洁若.C1q、抗 C1q 抗体与系统性红斑狼疮[J].实用医院临床杂志,2015,40(5):13-16.
 [9] Evyd E, Marie I, Smith E, et al. Enhancement and diversification of IFN induction by IRF-7-mediated positive feedback[J]. J Interferon Cytokine Res, 2002, 22(1): 87-93.
 [10] Bijl M, Horst G, Limburg PC, et al. Expression of costimulatory molecule on peripheral blood lymphocytes of patients with systemic lupus erythematosus[J]. Ann Rheum Dis, 2001, 60(5): 523-526.
 [11] Graham RR, Kozyrev SV, Baechler EC, et al. A common haplotype of interferon regulatory factor 5 (IRF5) regulates splicing and expression and is associated with increased risk of systemic lupus erythematosus [J]. Nat Genet, 2006, 38(5): 550-555.
 [12] Qian J, Shen N, Guo GM, et al. The expression of interferon-regulatory factor genes in patients with systemic lupus erythematosus[J]. Chin J Rheumatol, 2006, 10(9): 513-516.

(收稿日期:2017-02-04 修回日期:2017-04-04)

• 临床研究 •

外周血 TB-IGRA 及 HLA-G 对肺结核患者的诊断价值探讨

周慧芳,蒋小丽

(喀什地区第一人民医院检验科,新疆喀什 844000)

摘要:目的 探究外周血特异度 T 细胞 γ -干扰素体外释放试验(TB-IGRA)及人类白细胞分化抗原 G(HLA-G)的表达情况和对肺结核患者的诊断价值。方法 选取 2013 年 6 月至 2016 年 9 月于该院接受肺部疾病治疗的患者,根据肺结核诊断标准痰涂片结核分枝杆菌检测分为肺结核组 204 例和非肺结核肺炎组 56 例。另选取健康志愿者 42 例(健康对照组),分别检测 3 组人员体内的结核特异度 T 细胞 γ -干扰素(IFN- γ)和 HLA-G(包括可溶性人类白细胞抗原-G 即 sHLA-G 和膜结合型人类白细胞抗原-G 即 mHLA-G)的表达,并进行组间比较。结果 肺结核组 IFN- γ 表达量的中位数为 180.9 ng/L, sHLA-G 表达量的中位数为 100.2 U/mL, mHLA-G 表达量的中位数为 14.23%;非肺结核肺炎组 IFN- γ 、sHLA-G、mHLA-G 表达量的中位数分别为 98.5 ng/L、61.3 U/mL、9.87%,差异有统计学意义($P<0.05$)。健康对照组 IFN- γ 表达量的中位数为 29.8 ng/L, sHLA-G 表达量的中位数为 32.1 U/mL, mHLA-G 表达量的中位数为 7.89%,与肺结核组相比,差异有统计学意义($P<0.05$)。IFN- γ 、sHLA-G、mHLA-G 对肺结核患者诊断的敏感度分别为 83.46%、71.67%、68.13%,特异度分别为 59.87%、73.12%、70.76%;IFN- γ 、sHLA-G、mHLA-G 3 项指标进行联合检测,敏感度和特异度分别为 89.37%和 80.96%,与采用单独指标检测相比,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 采用外周血 TB-IGRA 及 HLA-G 联合检测比单独采用 TB-IGRA 或者 HLA-G 检测灵敏度和特异度都高。

关键词: γ -干扰素体外释放试验; 人类白细胞分化抗原 G; 肺结核; 诊断价值

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2017.17.053

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2017)17-2471-03

结核病是一种慢性的传染疾病,它是由结核分枝杆菌(MTB)感染引起的,MTB 可以侵入很多重要的脏器,其中肺部结核感染最为常见^[1]。近年来,肺结核的感染范围越来越广,治疗手段也越来越先进,但对于结核病的检测方法仍然没

有明显进展。目前常用的检测肺结核的方法如痰或胸腔积液涂片检查等,具有检出率低、灵敏度低,而 MTB 培养检测时间长,阳性率低等缺点^[2]。MTB γ -干扰素(IFN- γ)体外释放试验(TB-IGRA)的原理是检测 MTB 感染者体内特异度 T 细胞,在

重新接触 MTB 抗原后 IFN- γ 的表达情况^[3]。这种方法作为一种新方法检测 MTB, 具有灵敏度高、特异度高、检出率高、准确高效等特点, 该技术目前在美国、欧洲、日本均已获得相关组织的批准认证, TB-IGRA 在国际上越来越多地被应用于肺结核的辅助诊断, 已成为欧美国家结核感染常规检测方法之一^[4-5]。

人类白细胞分化抗原 G(HLA-G) 是人体中一种重要的免疫耐受分子。有研究发现, HLA-G 对 T 细胞的免疫调节, 一种是依靠 T 细胞上的抑制性受体直接发挥作用, 另一种是通过胞啃或者是诱导机制产生调节性 T 细胞, 间接地参与机体的免疫耐受^[6-7]。然而, 关于 HLA-G 与肺结核的关系国内外尚无确切的研究报道, 本文将外周血 TB-IGRA 及 HLA-G 联合检测, 探究其对肺结核患者的诊断价值, 为临床结核感染的诊断提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 6 月至 2016 年 9 月于本院接受肺部疾病治疗的患者, 根据病理检测分为肺结核组和非肺结核肺炎组。肺结核组 204 例, 年龄 30~47 岁, 平均年龄(40.9±3.9)岁, 吸烟比例 61.8%, 卡介苗接种比例 100%; 非肺结核肺炎组 56 例, 年龄 31~47 岁, 平均年龄(41.1±4.7)岁, 吸烟比例 60.9%, 卡介苗接种比例 100%; 另选取健康志愿者 42 例(健康对照组), 年龄 32~48 岁, 平均年龄(41.3±4.2)岁, 吸烟比例 61.2%, 卡介苗接种比例 100%。各组患者的一般资料如平均年龄、吸烟比例、卡介苗接种比例比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。纳入标准:(1)所有肺结核患者经肺结核诊断标准痰涂片 MTB 检测均为阳性;(2)所有人员均无哮喘、乙型肝炎、甲型肝炎、艾滋病、甲状腺功能亢进、自身免疫性疾病等疾病;(3)所有人员均无服用影响免疫功能的药品;(4)所有人员及其家属均同意参与研究, 并签署了知情同意书。本研究已获得医学伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 TB-IGRA 的检测 采集所有人员的外周血血液标本, 加入 MTB 抗原, 刺激特异度 T 细胞增殖分裂并产生 IFN- γ , 用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测 IFN- γ 水平。检测使用的是北京万泰生物技术有限公司生产的结核感染 T 细胞检测试剂盒, 具体步骤按说明书进行。

1.2.2 sHLA-G 的检测 采集所有人员的血液标本, 分离出血清, 使 sHLA-G 结合在加入了抗 HLA-G 抗体包被的微孔板内壁上, 加入酶底物对二抗进行标记, 然后加入显色剂, 检测 sHLA-G 水平。这里采用的是捷克 Bio Vendor 公司生产的 HLA-G 酶联免疫检测试剂盒, 操作步骤按说明书步骤进行。

1.2.3 mHLA-G 的检测 加入 PC5-CD4 及 PE-HLA-G 各 10 μ L, 抗凝全血 50 μ L, 混匀后室温避光保存 15 min, 然后加入溶血剂, 离心, 5 min 后洗涤, 最后加入 2 mL 磷酸盐缓冲液重悬, 用流式细胞仪检测。mHLA-G 的检测采用的是流式细胞术, 流式细胞仪是美国 BD 公司生产的 FACS Calilun。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行统计学分析。阳性预测值、阴性预测值、阳性似然比、阴性似然比评价各指标的诊断效能, 多组计量结果比较采用 F 检验, 计数资料比较用 χ^2 检验, 中位数比较采用秩和检验, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组 IFN- γ 、sHLA-G、mHLA-G 表达量的中位数比较 肺结核组 IFN- γ 、sHLA-G、mHLA-G 表达量的中位数明显高于非肺结核肺炎组和健康对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 各组 IFN- γ 、sHLA-G、mHLA-G 表达量的中位数比较

组别	<i>n</i>	IFN- γ (ng/L)	sHLA-G (U/mL)	mHLA-G (%)
肺结核组	204	180.9	100.2	14.23
非肺结核肺炎组	56	98.5	61.3	9.87
健康对照组	42	29.8	32.1	7.89
Z_1		7.832	5.381	3.916
P_1		0.007	0.021	0.047
Z_2		8.963	6.635	4.214
P_2		0.004	0.01	0.043

注: Z_1 、 P_1 为肺结核组与非肺结核肺炎组比较; Z_2 、 P_2 为健康对照组与肺结核组比较。

2.2 TB-IGRA、sHLA-G、mHLA-G 对肺结核患者诊断的敏感度和特异度比较 TB-IGRA、sHLA-G、mHLA-G 3 项指标联合对肺结核患者进行诊断, 其敏感度和特异度均显著高于这 3 项指标单独检测结果, 差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 TB-IGRA、sHLA-G、mHLA-G 对肺结核患者诊断的敏感度和特异度比较情况(%)

指标	敏感度	特异度
TB-IGRA	83.46	59.87
sHLA-G	71.67	73.12
mHLA-G	68.13	70.76
TB-IGRA+sHLA-G+mHLA-G	89.37	80.96
χ_1^2	3.916	5.024
P_1	0.047	0.025
χ_2^2	4.214	5.381
P_2	0.043	0.021
χ_3^2	4.876	5.793
P_3	0.032	0.012

注: χ_1^2 、 P_1 ; χ_2^2 、 P_2 ; χ_3^2 、 P_3 表示 TB-IGRA、sHLA-G、mHLA-G 分别与 3 项指标联合检测结果比较。

2.3 TB-IGRA、sHLA-G、mHLA-G 及 3 项联合检测对肺结核患者诊断效能评价 根据检测结果进行界值分析, TB-IGRA 约登系数最大时的 IFN- γ 浓度为 36 ng/L。当 sHLA-G、mHLA-G 临界值分别为 61.0 U/mL 和 9.0% 时, 约登系数最大。所以笔者认为当 sHLA-G>61.0 U/mL 是阳性, mHLA-G>9.0% 是阳性, IFN- γ >36 ng/L 是阳性。3 项联合检测时, TB-IGRA 为阳性, sHLA-G 和 mHLA-G 中有 1 项是阳性则为阳性。3 项指标检测对肺结核患者诊断效能评价, 结果见表 3。

表 3 TB-IGRA、sHLA-G、mHLA-G 及 3 项联合检测对肺结核患者诊断效能评价

指标	准确度 (%)	阳性预测值 (%)	阴性预测值 (%)	阳性似然比	阴性似然比
TB-IGRA	67.82	47.11	93.21	2.19	0.19
sHLA-G	72.45	50.98	85.79	2.63	0.38
mHLA-G	68.16	48.25	84.63	2.28	0.47
TB-IGRA+sHLA-G+mHLA-G	83.14	66.12	95.32	4.71	0.15

3 讨 论

结核病是青年人容易发生的一种慢性、缓发性传染病,该病由结核杆菌感染引起,可侵入人体的各个器官,但主要是肺部,即为肺结核。肺结核的主要传染方式是人与人之间呼吸道传播,传染源为接触排菌的肺结核患者,该病若能得到及时诊断,并给予合适的治疗,大部分可以痊愈^[8]。目前临床的检验方法主要有涂片查抗酸杆菌、痰结核菌培养、结核菌素试验、胸腔积液检查等,但这些方法存在检测周期长、灵敏度低、特异度低、准确度低等缺点,有可能会延误患者的最佳治疗时间,所以能找到一种快速、准确的检测方法是医学工作者需要攻克难题之一。

TB-IGRA 定量试验主要是通过检测特异度 IFN- γ 的释放来辅助诊断结核病的一种体外诊断方法。此方法的基本原理是在体外对 T 细胞抗原进行刺激,然后检测 T 细胞产生 IFN- γ 的情况^[9]。有研究表明,TB-IGRA 检测 MTB 的敏感度、特异度较高,目前该方法已在国外批准使用并广泛应用于临床^[10]。大量研究表明,HLA-G 可以抑制肿瘤细胞特异度 T 细胞的免疫活性和 NK 细胞的杀伤作用,从而抑制人体的免疫功能^[11]。HLA-G 是一种属于非经典的 HLA I 类的分子,目前被人们普遍接受的观点认为 HLA-G 是一种免疫耐受分子。有研究发现,结核病患者体内的 HLA-G 水平会明显升高^[12]。本研究探讨的是 TB-IGRA 及 HLA-G 联合检测对肺结核患者的诊断价值,为临床研究提供参考。

本研究结果发现,肺结核组 IFN- γ 、sHLA-G、mHLA-G 表达量的中位数明显高于非肺结核肺炎组和健康对照组,说明这 3 项指标作为肺结核患者的临床鉴别指标时具有较高的参考价值和诊断效能。从结果中可以发现,TB-IGRA 单独对肺结核患者进行监测时,其敏感度较高,但特异度较低,还不到 60%;采用 sHLA-G 或者 mHLA-G 单独检测时其敏感度和特异度都不是很高,均在 70%左右,准确度也较低,诊断效能较差。TB-IGRA、sHLA-G、mHLA-G 3 项联合检测时,其敏感度、特异度、准确度分别达到了 89.37%、80.96%、83.14%,明显高于 TB-IGRA、sHLA-G、mHLA-G 单独进行检验时的数据。另外,TB-IGRA、sHLA-G、mHLA-G 3 项联合检测的阴性预测值高达 95.32%,这说明在临床检测时,若患者影像学检测有结核病灶的特征,但 3 项联合检测的结果为阴性,则此患者患现行结核的可能性不大。

综上所述,TB-IGRA 和 HLA-G 联合检测对肺结核患者诊断,其敏感度、特异度、准确度较好,具有较为重要的临床指导意义。

参考文献

[1] 吕秋琼,许文芳,王琼,等. 结核分枝杆菌 γ -干扰素释放试

验与人类白细胞分化抗原 G 联合检测肺结核的诊断效能评价[J]. 中华检验医学杂志,2016,39(11):852-856.

[2] Guglielmetti L, Cazzadori A, Conti M, et al. Lymphocyte subpopulations in active tuberculosis: Association with disease severity and the QFT-GIT assay[J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2013, 17(6):825-828.

[3] 张向东,郑蓉蓉,何水珍,等. TB-IGRA 与 TST 检测菌培阳性肺结核患者比较[J]. 中国人兽共患病学报,2012,32(5):464-466.

[4] 蒋英,赵蓉,张胜男,等. 干扰素释放酶联免疫法(TB-IGRA)用于检测结核分枝杆菌的优越性[J]. 实用预防医学,2012,23(1):24-26.

[5] 归巧妮,刘珂,苍金荣,等. 干扰素释放酶联免疫法(TB-IGRA)与蛋白芯片法检测结核分枝杆菌的方法比较[J]. 现代检验医学杂志,2014,31(5):114-116.

[6] 易婷曲,屈涛,吴娟,等. IFN- γ 释放试验(TB-IGRA)对维吾尔族患者结核病诊断中价值研究[J]. 中国实验诊断学,2016,20(12):2041-2044.

[7] Keng LT, Shu CC, Chen JY, et al. Evaluating pleural ADA, ADA2, IFN- γ and IGRA for diagnosing tuberculous pleurisy[J]. J Infect, 2013, 67(4):294-302.

[8] Feng JY, Huang SF, Lee MC, et al. Characteristics of IFN- γ responses in IGRA among pulmonary TB suspects in a TB-endemic area[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2013, 77(1):46-52.

[9] Xiao L, Zhou WQ, Shi BY, et al. HLA-G expression in the peripheral blood of live kidney transplant recipients[J]. Chin Med J(Engl), 2013, 130(14):2652-2655.

[10] 徐丹萍,章彤彤,王青,等. 胃癌患者外周血 HLA-G 表达水平研究及其临床意义[J]. 中华微生物学和免疫学杂志,2016,36(7):487-493.

[11] 韦玮,余波,章如松,等. 卵巢浆液性癌中 HLA-G 的表达及临床意义[J]. 临床与实验病理学杂志,2015,32(5):488-491.

[12] Park Y, Park Y, Lim HS, et al. Soluble human leukocyte antigen-G expression in hepatitis B virus infection and hepatocellular carcinoma[J]. Tissue Antigens, 2012, 79(2):97-103.

(收稿日期:2017-02-12 修回日期:2017-04-12)