

## · 综述 ·

## 结核感染 T 细胞检测试验的临床应用价值及研究进展

李国峰 综述, 李用国<sup>△</sup> 审校

(哈尔滨医科大学附属第一医院感染科, 黑龙江哈尔滨 150001)

**摘要:** 结核病病原学确诊率低, 缺乏细菌学证据易导致漏诊, 错过治疗及预防的最佳时机, 并造成严重的连锁反应。结核感染 T 细胞检测(T-SPOT. TB) 试验是结核病辅助诊断的一种免疫学方法, 目前可以用于潜伏性结核感染的诊断及活动性结核感染的辅助诊断, 但在结核病高流行及低流行地区的诊断价值及应用尚存在争议。本文综述了 T-SPOT. TB 对结核高流行地区的菌阴性结核病、免疫缺陷结核病患者群的应用价值、影响因素及临界值判读。

**关键词:** 结核感染 T 细胞检测; 结核; 菌阴性结核病; 免疫缺陷结核病

**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2019.17.023

**中图法分类号:** R52

**文章编号:** 1673-4130(2019)17-2143-05

**文献标识码:** A

## Clinical application value and research progress of T cell detection of tuberculosis infection

LI Guofeng, LI Yongguo<sup>△</sup>

(Department of Infection, First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang 150001, China)

**Abstract:** The rate of etiological diagnosis of tuberculosis is low. Lack of bacteriological evidence can easily lead to missed diagnosis, miss the best opportunity of treatment and prevention, and cause serious chain reaction. T-cell detection of tuberculosis infection (T-SPOT. TB) is an immunological method for assistant diagnosis of tuberculosis. It can be used for diagnosis of latent tuberculosis infection and assistant diagnosis of active tuberculosis infection. However, the diagnostic value and application of T-SPOT. TB in high and low prevalence areas of tuberculosis are still controversial. This paper reviews the application value, influencing factors and critical value of T-SPOT. TB in the treatment of bacterial-negative tuberculosis and immunodeficiency tuberculosis in high-prevalence areas.

**Key words:** T cell detection of tuberculosis infection; tuberculosis; bacterial-negative tuberculosis; immunodeficiency tuberculosis

2017 年全球结核病报告显示, 2016 年全球新发结核患者大于 1 000 万人, 其中约有 100 万人为 HIV 和结核病双重感染, 而艾滋病毒阳性的死亡人数为 37.4 万, 病死率高<sup>[1]</sup>。世界范围来看, 无论发达国家还是发展中国家, 目前结核病的诊断仍然是临床工作中的难点。结核病病原学确诊率低, 全球水平为 50%, 中国尚不足 30%<sup>[2]</sup>。大多数结核病死亡病例可以通过早期诊断和治疗来预防干预。结核病感染传统检测方法包括以下几种, (1)结核分枝杆菌培养: 该方法为结核病诊断金标准, 特异度高, 但阳性率低, 培养需 4~8 周, 可能延误诊断, 影响治疗。(2)痰涂片: 该方法操作简单, 但阳性率低, 对标本含菌量要求高<sup>[3]</sup>。(3)组织病理学检查: 该方法是有创性操作, 患者依从性差, 花费高, 且如果取材不佳, 也可出现假阴性结果<sup>[4]</sup>。(4)结核血清学检测: 血清结核抗体检测以检测抗结核抗原 IgG 为基础, 抗体反应延缓性和结

核分枝杆菌抗原中存在广泛的交叉反应性, 血清学诊断应用受限。如果患者存在免疫功能低下或是处于疾病早期, 机体不能产生足够的抗体, 就会出假阴性, 接种过卡介苗, 机体会存在一定水平的抗体, 可能出现假阳性<sup>[5]</sup>。(5)分子生物学检查: 痰 PCR 技术在菌阳性肺结核患者中的灵敏度超过 90%, 但在菌阴性肺结核患者中较低, 且对实验室要求高, 标本易污染。(6)免疫学检查: 20 世纪, 结核菌素皮肤试验得到了广泛的应用。结核菌素皮肤试验虽然操作简单, 成本低廉, 但由于与卡介苗疫苗和非结核分枝杆菌交叉反应从而降低了特异度, 而针对存在免疫缺陷的患者灵敏度表现不佳<sup>[2~4]</sup>。近年来, 另一种免疫学检查方法结核感染 T 细胞检测(T-SPOT. TB)逐渐受到重视, 全球已超过 10 个国家将其列入结核病临床应用指南而广泛应用于临床, 以协助诊断结核病, 但仍具有一定的局限性<sup>[6~7]</sup>。本文将对 T-SPOT. TB 在结核病诊

△ 通信作者, E-mail: liyongguo@163.com。

本文引用格式: 李国峰, 李用国. 结核感染 T 细胞检测试验的临床应用价值及研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(17): 2143-2147.

断中的应用价值、影响因素及临界值判读等情况进行综述。

## 1 T-SPOT. TB 在结核病诊断中的应用价值

T-SPOT. TB 主要由酶联免疫斑点技术发展而来,其试验原理为  $\gamma$  干扰素释放试验。结核分枝杆菌首次感染机体细胞时,引起免疫激活,特异性 T 淋巴细胞被活化,一部分 T 细胞形成记忆性 T 淋巴细胞,当结核特异性抗原再次入侵时,机体内存在的记忆性 T 淋巴细胞就会迅速增殖活化形成大量的效应 T 淋巴细胞,释放  $\gamma$  干扰素。其中早期分泌抗原靶 6 (ES-AT-6) 和培养滤液蛋白 10 (CFP-10) 是结核杆菌的特异性抗原,当其体外刺激外周血单核细胞时,已被致敏的效应 T 细胞就会分泌  $\gamma$  干扰素, T-SPOT. TB 就是通过检测这些效应 T 细胞数即通过斑点形成细胞数来判断体内有无结核感染<sup>[4-5]</sup>。T-SPOT. TB 自问世后,国内外进行了大量的研究。与传统的结核菌素试验进行对比, T-SPOT. TB 灵敏度显著高于结核菌素皮肤试验,而且与卡介苗之间无交叉反应,仅与少数非结核分枝杆菌存在交叉反应,优势明显<sup>[8-9]</sup>。但遗憾的是在鉴别活动性结核方面的表现并不乐观。一项纳入了 15 个关于 T-SPOT. TB 诊断活动性结核的综合研究分析显示, T-SPOT. TB 诊断结核病的灵敏度为 81%,特异度为 59%,灵敏度显著高于结核菌素皮肤试验,但无法区分潜伏性结核感染。同时阴性结果不足以排除活动性结核,尤其在结核病高负担国家<sup>[10-11]</sup>。WHO 曾建议,不推荐在中低收入国家使用 T-SPOT. TB 用于诊断活动性结核,也不推荐 T-SPOT. TB 取代结核菌素皮肤试验进行结核杆菌感染的筛查。国外发达国家多为结核病的低流行地区,与高流行地区不同的是,国外结核病的潜在传染源主要不是开放性结核患者,而是基数众多的潜伏性结核患者。WHO 预计全球约有 1/3 的人口感染结核分枝杆菌,在中国这一数据为 13%~20%<sup>[11]</sup>,认为潜伏性结核是活动结核的巨大贮存库,潜伏性结核感染的人群一生中进展为活动性结核的概率为 5%~15%。由此可见, T-SPOT. TB 的研发初衷就是用于潜伏性结核感染的检测,在结核病的低流行地区用来筛查高危人群的结核感染,但无论结核菌素皮肤试验还是 T-SPOT. TB 都无法作为结核病诊断的金标准,从成本-效益的角度出发,WHO 主要建议 HIV 患者、使用肿瘤坏死因子- $\alpha$  抑制剂、器官移植患者、结核高负担国家的移民等进行潜伏性结核筛查,对这部分人群进行预防抗结核治疗,以降低远期结核病的发病率。国外大部分研究认为, T-SPOT. TB 不能有效区分潜伏性结核和活动性结核。但如前所述,结核病的病原学诊断率低,临床症状不典型,尤其肺外结核缺乏典型症状,影像学检查判读的主观性等,都迫切需要诊断结核病的客观指标。因此,我国等结核高负担国家对 T-SPOT. TB 有着更高的期望,希望可以对病原学阴性

及诊断困难的结核病进行早期筛查及鉴别,近年也做出了大量的研究。

### 1.1 T-SPOT. TB 在菌阴性肺结核中的应用价值

KANG 等<sup>[12]</sup> 对北京胸科医院 858 例肺结核患者进行 T-SPOT. TB 检测并与痰培养进行对比,结果显示涂片阴性的肺结核患者 T-SPOT. TB 阳性率为 86.5%,涂片阴性肺结核患者痰细菌培养阳性率为 16.1%, T-SPOT. TB 阳性率高于痰细菌培养 ( $P < 0.001$ ); 分组比较发现, T-SPOT. TB 与痰培养结果之间一致性较差,说明如果常规检查如涂片和培养是阴性的,则 T-SPOT. TB 可提高诊断价值,应作为诊断痰涂片阴性肺结核的补充试验。另一项研究表明, T-SPOT. TB 在痰涂片阴性肺结核中的检出率同样在 80% 以上,有较高的灵敏度<sup>[13]</sup>。ZHU 等<sup>[14]</sup> 通过对肺结核患者采用 T-SPOT. TB、结核抗体和结核分枝杆菌脱氧核糖核酸皮肤 3 种检测方法进行对比,结果显示 T-SPOT. TB 灵敏度和特异度均高于另外 2 种方法,在受试者工作特曲线分析中, T-SPOT. TB 曲线下面积最大,因此,在结核病的诊断中具有良好的应用前景。最新版的肺结核诊断卫生行业标准也明确表明,在存在肺部病灶同时可鉴别排除其他肺部疾病时,任意一种免疫学检查 (T-SPOT. TB、结核菌素皮肤试验、结核抗体) 阳性即可临床诊断为肺结核,通过研究证实 T-SPOT. TB 明显优于另外 2 种免疫学检查。但需要注意的是,菌阴性肺结核诊断仍要以临床表现、影像学检查、鉴别诊断为基础, T-SPOT. TB 可作为最优化的补充。

### 1.2 T-SPOT. TB 在免疫缺陷人群中的应用价值

SILVEIRA 等<sup>[15]</sup> 采用队列研究评价 T-SPOT. TB 在儿童结核病中的表现,对 86 例有或没有免疫缺陷的儿科患者进行潜伏结核感染或活动性结核病的调查。免疫缺陷组由艾滋病、自身免疫/风湿性疾病、免疫缺陷[原发性免疫缺陷或接受免疫抑制剂治疗的患者和(或)导致免疫抑制的潜在疾病]者组成。86 例患者中,41 例免疫功能正常,45 例免疫功能低下。所有患者均行 T-SPOT. TB 检测,其中 13 例结果不确定,73 例结果有效(阳性或阴性)。大多数阳性结果 (21/86, 24.4%) 出现在免疫功能良好的患者中 (16/21, 76.0%), 而大多数阴性结果 (52/86, 59.6%) 出现在免疫功能低下的患者中 (31/52, 60.0%)。提示 T-SPOT. TB 在诊断儿童结核病方面有一定价值,但在免疫功能正常的患儿中其作用高于免疫功能不全的患儿。SESTER 等<sup>[16]</sup> 对 5 组免疫缺陷患者包括 HIV 感染、慢性肾功能衰竭、类风湿关节炎、实体器官或干细胞移植和健康对照采用 T-SPOT. TB 进行评估,其中 768 例 HIV 感染者随访 2 年后仅有 10 例患者发展为结核病,而其他组别随访 2 年无活动性结核的发生,而这 10 例患者中有 6 例在筛查时 T-SPOT. TB 结果均为阴性或不确定。HIV 感染者向结核病进展

的可能性最高,但 T-SPOT. TB 对其发病预测较差,包括其他类别的免疫抑制状态,应根据患者情况酌情抗结核治疗。另一研究随机选取了 36 例确诊为肺癌合并肺结核患者作为观察组,同期单纯肺癌患者 63 例为作对照组,分别进行 T-SPOT. TB 检测,对 2 组结果进行比对。36 例肺癌合并肺结核患者结核患病率为 88.9% (32/36),63 例肺癌患者结核患病率为 23.8% (15/63),提示 T-SPOT. TB 对肺癌合并肺结核特殊人群仍有较高的诊断价值<sup>[17]</sup>。

### 1.3 T-SPOT. TB 与其他干扰素释放试验对比

WANG 等<sup>[18]</sup>对 204 例可疑结核杆菌感染人群同时进行 T-SPOT. TB(试剂来源:英国阿宾顿牛津免疫泰克有限公司)和 IGRA-ELISA(试剂来源:中国北京万泰生物制药有限公司)检测。T-SPOT 诊断活动性结核病的灵敏度和特异度分别为 82.9% 和 78.6%,IGRA-ELISA 分别为 81.7% 和 75.2%;2 项检测的阳性、阴性和总符合率分别为 95.5%、90.5% 和 92.7%。两者之间有很好的一致性,测试 Kappa 值为 0.852。DU 等<sup>[19]</sup>进行了一项关于 T-SPOT. TB(试剂来源:英国牛津免疫技术有限公司)和 QFT-GIT(试剂来源:澳大利亚)2 种干扰素释放试验的前瞻性研究,该研究共纳入并分类了 746 例疑似肺结核,其中 185 例确诊结核,298 例疑似结核和 263 例非结核,对纳入人群同时进行 2 种干扰素释放试验,结果显示在活动性结核的诊断中,T-SPOT. TB 和 QFT-GIT 的灵敏度分别为 85.2% 和 84.8%,特异度分别为 63.4% 和 60.5%。2 种检测总体的一致率为 92.3%,在常规临床应用中可能存在一定的异质性,但 2 种检测方法在总体上是一致的。不以试剂为转移,通过对比分析,几种试验的灵敏度、特异度等仍以 T-SPOT. TB 表现最优,但差异无统计学意义<sup>[20]</sup>。

## 2 T-SPOT. TB 的影响因素

T-SPOT. TB 检测对结核病有较好的诊断价值,尤其是在缺乏病原学诊断依据的结核病诊断方面更是得到了广泛的应用,除已知的在免疫缺陷人群中的价值不及免疫正常人群外,也会受到其他因素的干扰,影响检验结果或造成临床错误判断。

**2.1 T-SPOT. TB 假阴性影响因素** DUC 等<sup>[21]</sup>对 1 487 例结核分枝杆菌培养阳性的患者行 T-SPOT. TB 检测,其中 183 例(12.3%)为阴性结果,进一步分析提示高龄、HIV 感染均为假阴性因素。同时随访发现 T-SPOT. TB 假阴性的结核病患者预后明显较差,与 T-SPOT. TB 阳性的结核病患者相比,1 年内死亡的概率几乎是后者的 2 倍。北京协和医院 ZHANG 等<sup>[22]</sup>对 865 例疑似结核患者进行 T-SPOT. TB 检测的前瞻性研究,在 865 例参与者中,205 例(23.7%)患有活动性结核,其中微生物学确诊结核病 58 例(28.3%),临床诊断结核病 147 例(71.7%),615 例(71.7%)为非结核病患者,45 例(5.2%)临床不确定,

最终排除。58 例细菌学或组织学确诊结核患者中,55 例 T-SPOT. TB 阳性,灵敏度为 94.8%。147 例临床诊断结核患者中有 106 例 T-SPOT. TB 阳性,灵敏度为 72.1%。在多变量分析中,浆液性积液是唯一与活动性结核患者灵敏度降低相关的独立危险因素。在非结核患者中,年龄、结核史、免疫抑制剂/糖皮质激素治疗和淋巴细胞计数减低均是与 T-SPOT. TB 特异性相关的独立危险因素。KANG 等<sup>[23]</sup>研究表明,年龄的增长和清蛋白的减少与 T-SPOT. TB 阴性结果独立相关。YANG 等<sup>[24]</sup>对 4 964 例患者行 T-SPOT. TB 检测,其中活动性结核病 2 425 例,非结核病呼吸系统疾病 2 539 例。通过多变量 Logistic 回归分析发现,年龄增加、CD8 计数减少、痰抗酸涂片阴性、结核分枝杆菌培养阴性 4 个因素均与假阴性率升高相关。以上研究强调了对 T-SPOT. TB 阴性结果的疑似结核病患者,需要有一个系统和广泛的管理策略,通过有经验的医师对试验结果进行个体化解读,以减少误诊和改善患者的预后。同时说明虽然 T-SPOT. TB 在结核高负担国家仍具有一定的灵敏度和特异度,在考虑影响因素后值得应用。

**2.2 T-SPOT. TB 假阳性影响因素** 目前已知的具有 RD1 抗原的氨基酸序列的几种非结核分枝杆菌可以导致 T-SPOT. TB 出现假阳性结果<sup>[25]</sup>。DI 等<sup>[26]</sup>探讨了 T-SPOT. TB 假阳性的危险因素,对性别、年龄、发病时间、吸烟、饮酒、治疗、过敏、共病、治愈结核等不同变量进行 Logistic 回归分析,结果表明治愈的结核病为 T-SPOT. TB 的假阳性因素,但结果似乎不具有说服力,因为按目前掌握知识来讲,感染过结核杆菌无论是否治愈均可导致 T-SPOT. TB 阳性结果。然而关于 T-SPOT. TB 假阳性的研究较少,主要原因是结核病高负担地区潜伏性结核感染者人数众多,在无活动性结核临床表现时,无法判断结果为潜伏性结核感染还是假阳性结果。另有文献报道蠕虫感染或幽门螺杆菌感染均可影响机体的免疫应答,导致 T-SPOT. TB 应答增强,阳性率及斑点数均高于非蠕虫等感染者。布鲁菌病及非结核分枝杆菌感染与结核病在临幊上存在临幊表现重叠等缺陷,在诊断同为胞内菌的布鲁菌病前需充分排除结核病,但布鲁菌及非 RD-1 编码的非结核分枝杆菌是否会影响机体的免疫应答及 T-SPOT. TB 结果目前尚无定论,需进一步研究<sup>[27-29]</sup>。所以,从目前的临幊应用情况来看,如果出现对可疑结核病患者行 T-SPOT. TB 检查出现阳性结果,无论斑点数高低,均需引起重视。

### 3 T-SPOT. TB 临界值判读

临幊上,T-SPOT. TB 出现临界值的结果很常见,边界类别包括 3 种可能的点计数:低边界线(5 个点),边界线在分界点(6 个点)和高边界线(7 个点)。在接近测试分界点的地方,斑点计数的微小变化就会改变测试结果的解释。REGO 等<sup>[30]</sup>对 645 947 人进行 T-

SPOT. TB 测试,边缘类别的结果占比为 1.8%。1 个月后对边界类别人群进行重复检测,59.0% 的结果为阴性,20.0% 的结果为阳性,20.0% 结果仍不确定。进一步将样本划分为结核病感染的高风险或低风险类别。244 名无危险因素但初始边界较高的受试者和 319 名有高风险因素但初始边界较低的受试者仍可能被错误归类,这表明,围绕单个分界点的微小变化来判读结果不太可靠,可能导致临界结果的因素还没有被清楚地理解。不同的免疫反应可能导致接近测试分界点的结果,如短暂性结核病感染、病毒或细菌感染、各种药物或检测变异性等。TAGMOUTI 等<sup>[31]</sup>研究表明,即使在相同的条件下,重复 T-SPOT. TB 试验的可变性也相当大。综上所述,对边缘结果判读时需充分考虑患者存在的危险因素,慎重判读,减少不必要的复查。

#### 4 小 结

T-SPOT. TB 在临床工作中具有较高的指导价值,尤其是缺少细菌学诊断依据的活动性结核患者,可起到补充或辅助诊断的作用。同时在儿童及特殊的结核病患者的诊断方面也存在较高的价值。但不能作为诊断活动性结核的金标准,需要临床医生对患者进行充分的评估,在知识储备的情况下鉴别 T-SPOT. TB 的假性结果及临界值的可能因素。当出现腹水或胸腔积液的患者,可采用体液标本来辅助诊断。但我国等结核病高负担国家,用 T-SPOT. TB 评估潜伏性结核感染者未来活动性结核病发病风险尚不理想。同时高流行地区的潜伏性结核感染的高危人群是否需要预防性抗结核治疗尚存在争议,因此,类高危人群大多存在严重的基础疾病,需评估抗结核带来的获益及药物的不良反应。总之,即使在结核病的高流行地区,在更精准便捷的结核病诊断技术出现之前,T-SPOT. TB 仍可为诊断困难的结核患者提供方向,关键在于合理应用,结合患者的情况正确解读结果。

#### 参考文献

- [1] World Health Organization. Global tuberculosis report 2017 [M]. Geneva: World Health Organization, 2017: 31-37.
- [2] CHANG K C, YEW W W, SOTGIU G. Clinical research in the treatment of tuberculosis: current status and future prospects [J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2015, 19(12): 1417-14270.
- [3] DRUSCZYNSKA M, KOWALEWICZ-KULBAT M, FOL M, et al. Latent M, tuberculosis infection-pathogenesis, diagnosis, treatment and prevention strategies [J]. Pol J Microbiol, 2012, 61(1): 3-10.
- [4] ZHOU X X, LIUY L, ZHAI K, et al. Body fluid interferon- $\gamma$  release assay for diagnosis of extrapulmonary tuberculosis in adults [J]. Sci Rep, 2015, 5: 15284.
- [5] NEMES E, GELDENHUYSEN H, ROZOT V, et al. Prevention of M. tuberculosis infection with H4: IC31 vaccine or BCG Revaccination [J]. N Engl J Med, 2018, 379(2): 138-149.
- [6] WANG M S, WANG J L, WANG X F. The performance of interferon-gamma release assay in nontuberculous mycobacterial diseases: a retrospective study in China [J]. BMC Pulm Med, 2016, 16(1): 163.
- [7] ABUBAKAR I, DROBNIEWSKI F, SOUTHERN J, et al. Prognostic value of interferon- $\gamma$  release assays and tuberculin skin test in predicting the development of active tuberculosis (UK PREDICT TB): a prospective cohort study [J]. Lancet Infect Dis, 2018, 99(18): 30355-30364.
- [8] JASON E S, WU Y J, CHRISTINE S H, et al. Evaluating latent tuberculosis infection diagnostics using latent class analysis [J]. Thorax, 2018, 12(1): 1-9.
- [9] SPICER K B, TURNER J, WANG S H, et al. Tuber culin skin testing and T-SPOT. TB in internally adopted children [J]. Pediatr Infect Dis, 2015, 34: 599-603.
- [10] SESTER M, SOTGIU G, LANGE C, et al. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis [J]. Eur Respir J, 2011, 37(1): 100-111.
- [11] GAO L, LU W, CATANZARO A, CARDENAS V, et al. Latent tuberculosis infection in rural China: baseline results of a population-based, multicentre, prospective cohort study [J]. Lancet Infect Dis, 2015, 15(3): 310-319.
- [12] KANG W L, WU M Y, YANG K Y, et al. Factors associated with negative T-SPOT. TB results among smear-negative tuberculosis patients in China [J]. Scientific REPORTS, 2018, 8(1): 4236.
- [13] LIU F. Inadequate values from an interferon-gamma release assay for smear-negative tuberculosis in a high-burden setting [J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2014, 18(12): 1496.
- [14] ZHU F, OU Q F, ZHENG J. Application values of T-SPOT. TB in clinical rapid diagnosis of tuberculosis [J]. Iran J Public Health, 2018, 47(1): 18-23.
- [15] SILVEIRA M B V, FERRARINI M A G, VIANA P O, et al. Contribution of the interferon-gamma release assay to tuberculosis diagnosis in children and adolescents [J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2018, 22(10): 1172-1178.
- [16] SESTER M, VAN LETH F, BRUCHFELD J, et al. Risk assessment of tuberculosis in immunocompromised patients: a TBNET study [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2014, 190(10): 1168-1176.
- [17] FENG B, JUN Y, GUO D, et al. Research on the value of the T cell spot test for tuberculosis for the diagnosis of lung cancer combined with pulmonary tuberculosis [J]. Thoracic Cancer, 2018, 19(5): 1759-7706.
- [18] WANG L, TIAN X D, YU Y, et al. Evaluation of the performance of two tuberculosis interferon gamma release assays (IGRA-ELISA and T-SPOT. TB) for diagnosing Mycobacterium tuberculosis infection [J]. Data in Brief, 2018, 479(21): 2492-2495.

- [19] DU F J, XIE L, ZHANG Y H, et al. Prospective comparison of QFT-GIT and T-SPOT. TB assays for diagnosis of active tuberculosis[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 5882.
- [20] MASAKI T, AKIKO N, AKIE A, et al. The direct comparison of two interferon-gamma release assays in the tuberculosis screening of Japanese healthcare workers[J]. Intern Med, 2017, 56(7): 773-779.
- [21] DUC T, LARRY D, JULIE G, et al. Characteristics associated with negative interferon- $\gamma$  release assay results in culture-confirmed tuberculosis patients, Texas, USA, 2013-2015[J]. Emerg Infect Dis, 2018, 24(3): 534-540.
- [22] ZHANG L, SHI X, ZHANG Y, et al. Analysis of factors influencing diagnostic accuracy of T-SPOT. TB for active tuberculosis in clinical practice[J]. Sci Rep, 2018, 7(1): 7764.
- [23] KANG W L, WU M Y, YANG K Y, et al. Factors associated with negative T-SPOT. TB results among smear-negative tuberculosis patients in China[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 4236.
- [24] YANG C, ZHANG S J, YAO L, et al. Evaluation of risk factors for false-negative results with an antigen-specific peripheral blood-based quantitative T cell assay (T-SPOTVR. TB) in the diagnosis of active tuberculosis: a large-scale retrospective study in China[J]. J Int Med Res, 2018, 46(5): 1815-1825.
- [25] CHEN Y, JIANG H, ZHANG W, et al. Diagnostic value

## · 综述 ·

# 循环肿瘤细胞检测在肺癌中的应用

毛 莉, 李金密, 任晓东, 陈 敏 综述, 黄 庆<sup>△</sup> 审校

(陆军军医大学大坪医院/野战外科研究所检验科, 重庆 400042)

**摘要:** 肺癌是目前全世界范围内发病率和病死率最高的恶性肿瘤, 早期诊治是改善其预后的关键, 随着循环肿瘤细胞(CTCs)检测技术的改进与发展, 检测的灵敏度与特异度逐步提高, 肺癌患者将在早期得到确诊, 对肺癌的诊断、治疗及预后评估都具有重要意义。本文重点综述了近年来 CTCs 检测诊断技术的进展及其在肺癌诊断中的应用, 并对其检测技术面临的挑战进行了探讨。

**关键词:** 肺癌; 循环肿瘤细胞; 早期诊断

**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2019.17.024

**文章编号:** 1673-4130(2019)17-2147-04

**中图法分类号:** R734.2, R446

**文献标识码:** A

## The detection of circulating tumor cells and its application in lung cancer

MAO Li, LI Jinmi, REN Xiaodong, CHEN Min, HUANG Qing<sup>△</sup>

(Department of Laboratory Medicine, Institute of Surgery Research / Daping Hospital, Army Medical University, Chongqing 400042, China)

**Abstract:** Lung cancer has the highest morbidity and mortality in the world. Early diagnosis and treatment is the key to improve its prognosis. With the improvement and development of circulating tumor cells (CTCs) detection technology, the sensitivity and specificity of detection are gradually improved. Lung cancer patients will be diagnosed at an early stage, which is of great significance for the diagnosis, treatment and prognosis e-

<sup>△</sup> 通信作者, E-mail: Dr. Q. Huang@gmail.com.

本文引用格式: 毛莉, 李金密, 任晓东, 等. 循环肿瘤细胞检测在肺癌中的应用[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(17): 2147-2150.

of T-SPOT. TB test in cutaneous mycobacterial infections [J]. Acta Derm Venereol, 2018, 98(10): 989-990.

[26] DI L, LI Y. The risk factor of false-negative and false-positive for T-SPOT. TB in active tuberculosis[J]. J Clin Lab Anal, 2017, 32(2): e22273.

[27] PERRY S, CHANG A H, SANCHEZ L, et al. The immune response to tuberculosis infection in the setting of Helicobacter pylori and helminth infections[J]. Epidemiol Infect, 2013, 141(1): 1232-1243.

[28] DASARI S, NAHA K, PRABHU M. Brucellosis and tuberculosis: Clinical overlap and pitfalls[J]. Asian Pac J Trop Med, 2013, 6(10): 823-825.

[29] CHEN Y, JIANG H, ZHANG W, et al. Diagnostic value of T-SPOT. TB test in cutaneous Mycobacterial infections [J]. Acta Derm Venereol, 2018, 98(10): 989-990.

[30] REGO K, PEREIRA K, MACDOUGALL J, et al. Utility of the T-SPOT. TB test's borderline category to increase test resolution for results around the cut-off point[J]. Tuberculosis, 2018, 108: 178-185.

[31] TAGMOUTI S, SLATER M, BENEDETTI A, et al. Reproducibility of interferon gamma (IFN- $\gamma$ ) release assays: a systematic review[J]. Ann Am Thorac Soc, 2014, 11(8): 1267-1276.

(收稿日期: 2019-02-22 修回日期: 2019-05-21)