

论著 • 临床研究

γ 干扰素诱导蛋白 10 对活动性结核和潜伏性
结核感染的鉴别诊断价值的系统评价和 meta 分析*

杨永林¹, 杨爱玲², 马 强^{1△}

(1. 中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院, 甘肃兰州 730050; 2. 兰州大学第二医院, 甘肃兰州 730030)

摘要:目的 系统评价 γ 干扰素诱导蛋白 10 (IP-10) 对活动性结核和潜伏性结核感染的鉴别诊断价值。
方法 检索 PubMed、EMBASE、Cochrane 图书馆和 Web of science 数据库, 检索时间截止 2019 年 3 月, 纳入英文发表 IP-10 对活动性结核和潜伏性结核感染的鉴别诊断试验研究, 2 名研究人员进行数据提取和质量评价后, 采用 stata14.0 软件进行统计分析。
结果 共纳入 10 篇文献, 14 个研究共 773 例患者, Meta 分析结果显示合并敏感度、合并特异度、合并阳性似然比、阴性似然比、诊断比值比和 ROC 曲线下面积依次 0.80(95%CI: 0.71~0.87)、0.90(95%CI: 0.81~0.95)、7.97(95%CI: 4.07~15.61)、0.22(95%CI: 0.15~0.33)、35.97(95%CI: 14.93~86.65) 和 0.91(95%CI: 0.88~0.93)。Deek's 漏斗图提示存在发表偏倚的可能性较小。
结论 IP-10 鉴别活动性肺结核和潜伏性结核感染具有较高的敏感度和特异度。

关键词: γ 干扰素诱导蛋白 10; 鉴别诊断; 活动性肺结核; 潜伏性结核感染; 系统评价; meta 分析
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.23.004 **中图法分类号:**R446.6
文章编号:1673-4130(2019)23-2832-06 **文献标识码:**A

Diagnostic accuracy of interferon gamma-induced protein 10 for differentiating active tuberculosis from latent tuberculosis: a systematic review and meta- analysis*

YANG Yonglin¹, YANG Ailing², MA Qiang¹

(The 940th Hospital of the Joint Logistics Support Force of Chinese People's Liberation Army, Lanzhou, Gansu 730050, China; 2. Second hospital of Lanzhou university, Lanzhou, Gansu 730030, China)

Abstract: Objective Systematically assessing the diagnostic value of interferon gamma induced protein 10 (IP-10) for differentiating active tuberculosis from latent tuberculosis. **Methods** We searched PubMed, EMBASE, Cochrane Library and Web of science from their inception to March 2019, to include discriminating diagnostic tests of active tuberculosis from latent tuberculosis using IP-10. Two reviewers independently assessed study, extracted data, and assessed the quality of included studies. Data was analyzed by Stata 14.0. **Results** 10 articles, 14 studies involving 773 patients were included. Meta-analysis showed that the pooled sensitivity, pooled specificity, pooled positive likelihood ratio, pooled negative likelihood ratio, diagnostic odds ratio, and ROC were 0.80(95%CI: 0.71—0.87), 0.90(95%CI: 0.81—0.95), 7.97(95%CI: 4.07—15.61), 0.22(95%CI: 0.15—0.33), 35.97(95%CI: 14.93—86.65) and 0.91(95%CI: 0.88—0.93), respectively. Deek's results indicated that there were no possibility of publication of bias. **Conclusion** This study shows that IP-10 is a promising and reliable marker for differentiating active tuberculosis from latent tuberculosis.

Key words: interferon gamma induced protein 10; discriminate diagnosis; active tuberculosis; latent tuberculosis; systematic review; meta-analysis

结核(TB)是一种由结核分枝杆菌引起的具有高度传染性的疾病^[1-2]。据 WHO 最新报道, 在全球范围内, 2017 年约有 1000 万结核新增病例, 超过 130 万人死于结核^[3]。尽管潜伏性结核感染(LTBI)者缺乏临床症状, 但有 10% 的个体有发展为活动性结核(ATB)的风险^[4]。此外, ATB 患者和 LTBI 者的多少

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(81374019)。
作者介绍: 杨永林, 男, 主治医师, 主要从事消化道疾病基础与临床研究。 △ 通信作者 E-mail: maqiang.45@163.com。
本文引用格式: 杨永林, 杨爱玲, 马强. γ 干扰素诱导蛋白 10 对活动性结核和潜伏性结核感染的鉴别诊断价值的系统评价和 meta 分析[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(23): 2832-2836.

是结核发病率和死亡率高的重要影响因素。ATB 和 LTBI 的常规诊断方法包括症状评估、放射学检查和微生物学检查^[5]。咳嗽是结核病症状之一,不具有特异性。放射学检查应与其他方法一起使用。微生物学检查敏感度低且耗时长^[6]。结核菌素皮肤试验(TST)和 γ 干扰素释放试验(IGRA),是目前最常用的 ATB 和 LTBI 的免疫诊断试验^[7]。然而,在临床实践中,TST 和 IGRA 不能区分 ATB 和 LTBI^[8]。正确鉴别 ATB 和 LTBI 能控制 LTBI 向 ATB 发展,是阻断 ATB 的有效途径。因此,寻找一种新的快速简便的辅助鉴别 ATB 和 LTBI 的方法对结核管控工作的开展至关重要。 γ 干扰素诱导蛋白 10(IP-10),来源于 CXCL 家族,与 TB 密切相关^[9]。有研究表明,在感染 TB 后,血清中 IP-10 蛋白表达水平比 IFN- γ 高 100 倍,且不受患病个体的年龄和性别影响^[10-11]。近年来,许多研究报告非刺激状态和刺激状态下的 IP-10 对鉴别 ATB 和 LTBI 都具有较好的价值;但是,结果各不相同。鉴于此,本研究采用系统评价和 meta 分析的方法,全面地收集英文发表的诊断性试验,系统评估 IP-10 对 ATB 和 LTBI 的鉴别诊断价值,以为临床工作者和相关科研人员提供参考。

1 资料与方法

1.1 文献检索 检索 Pubmed、Embase、Web of science 和 Cochrane library 数据库,检索时间均为建库截止 2019 年 3 月。检索采用自由词与主题词相结合的方式,检索词包括:interferon gamma-induced protein 10、tuberculosis、active tuberculosis、latent tuberculosis。Pubmed 的检索策略采用题名/摘要结合主题词检索,具体如下:((((“Tuberculosis”[Mesh]) OR (((((((tuberculosis[Title/Abstract]) OR mycobacterium tuberculosis [Title/Abstract]) OR TB[Title/Abstract]) OR tuberculosis infection * [Title/Abstract]) OR active tuberculosis[Title/Abstract])))) OR (((((Latent Tuberculosis[Title/Abstract]) OR latent tuberculosis infection * [Title/Abstract]) OR LTBI[Title/Abstract]) OR “Latent Tuberculosis”[Mesh])))) AND ((“Chemokine CXCL10”[Mesh]) OR (((((IP-10 [Title/Abstract]) OR interferon gamma-induced protein 10[Title/Abstract]) OR interferon-inducible protein 10 [Title/Abstract]) OR Chemokine CXCL10 [Title/Abstract]))))。

1.2 纳入标准 纳入英文发表的 IP-10 鉴别 ATB 和 LTBI 的试验。纳入研究符合以下所有标准:研究对象为确诊或者疑似 ATB 和 LTBI 的患者,包括成年人和儿童;诊断实验为外周血 IP-10;对 ATB 具有明确的诊断标准,包括:细菌培养;对 LTBI 具有明确的

诊断标准,包括:TST 和 IGRA(QFT-GIT 和 T-SPOT.TB);研究样本量至少为 5;且能从原始文献中直接或间接获得真阳性值(TP,即对 ATB 的真实诊断)、假阳性值(FP,即对 ATB 的错误诊断)、真阴性值(TN,对 LTBI 的真实诊断)和假阴性值(FN,对 LTBI 的错误诊断)四格表数据;对于同一作者在不同期刊上发表的内容相近文献,选取数据最完整的 1 篇。排除标准:信息不完整无法提取数据;综述、会议摘要、病例报告、动物实验;系统评价和 meta 分析。

1.3 文献筛选和资料提取 检索获得的文献导入 EndNote X8 文献管理软件,自动去重后,由 2 名研究员按照制定好的纳入排除标准独立对标题和摘要进行筛选。对于文献筛选过程中遇到的分歧则通过讨论解决。按照预先设定的数据提取条目,由两名研究员独立提取数据。数据主要包括以下内容:作者、发表年份、国家、人均 TB 发生率(每 10 万人),样本量(ATB 和 LTBI)、待诊断试验、截点值、参考标准;TB 高负担国家(参考 WHO 指南以发病率、患病率和死亡率综合评定的 30 个 TB 高负担国家)、IP-10 状态、IP-10 鉴别 ATB 和 LTBI 的敏感度、特异度、TP、FP、FN、TN。数据提取过程中产生的分歧通过第 3 位研究员讨论解决。

1.4 质量评价 使用诊断准确性研究的质量评价工具——QUADAS-2 评价纳入研究的方法学质量^[12]。QUADAS-2 包括 4 个组成部分:(1)病例选择;(2)待评价试验;(3)金标准;(4)病例流程和进展情况。评估所有组成部分的偏倚风险和前 3 部分的临床适用性。评估结果分为“低”“高”或“不确定”,由 2 名独立的研究员对文献质量进行评价,通过讨论解决分歧。

1.5 统计学处理 采用 Stata14.0 软件进行统计分析。采用 Cochrane Q 检验和 I^2 评估研究之间的异质性,如果 $I^2 < 50\%$ 或 $P > 0.1$,使用固定效应模型,当 $I^2 > 50\%$ 或 $P < 0.1$,使用双变量随机效应模型^[13]。合并灵敏度、特异度、阳性似然比(PLR)、阴性似然比(NLR)、诊断比值比(DOR)以及相应的 95%可信区间(CI),进一步绘制汇总受试者工作特征曲线(SROC),并计算曲线下面积(AUC)^[14]。此外,我们对 TB 高负担国家(是/否)和 IP-10 状态(刺激/非刺激)进行亚组分析和 meta-回归分析。绘制 Deek's 漏斗图检测纳入研究是否存在发表偏倚, $P < 0.05$ 提示存在发表偏倚的可能性。

2 结果

2.1 文献筛选结果 如图 1 所示,从数据库搜索中鉴定了 1 069 篇文献引文(PubMed:274;Embase:235;Cochrane Library:58;Web of Science:502)。Endnote 去除重复文献 458 篇,初筛后排出明显不符合的文献 583 篇,其中,不相关研究 371 篇(包括肺

炎、结核性胸膜炎、克罗恩病等),非 IP-10 报告 143 篇(包括 MCP-1、IL-12、CXCL9 等),会议摘要、系统评价或综述 37 篇,动物实验 32 篇(包括小鼠、奶牛、疣猪等),进一步调阅全文,排除 18 篇(数据不可用 8 篇,非 IP-10 鉴别诊断 8 篇,重复研究 2 篇),最终共纳入诊断试验 10 篇^[15-24]进行 meta 分析。

2.2 纳入研究基本特征表 纳入的 10 篇文献,14 个研究共 773 例患者;发表年代从 2013 年到 2018 年;国家、人均 TB 发生率、样本量、待诊断试验、截点值和诊断标准等信息见表 1。纳入试验诊断参数、结核高负担国家、IP-10 状态等见表 2。

表 1 纳入研究基本特征表

第一作者	发表年份(年)	国家	人均 TB 发生率 (每 10 万人) ^[33]	样本量		IP-10 截点值	参考标准
				ATB	LTBI		
JEONG Y H ^[15]	2015	韩国	77	33	20	23 780.88(pg/mL)	结核分枝杆菌培养+TST+IGRA
JEONG Y H ^[15]	2016	韩国	77	33	20	0.790 6	结核分枝杆菌培养+TST+IGRA
NONGHANPHITHAK D ^[16]	2017	泰国	172	48	38	2 812.5(pg/mL)	结核分枝杆菌培养+TST+IGRA
WU J ^[17]	2016	中国	64	25	36	785.4(pg/mL)	结核分枝杆菌培养+TST+IGRA
WU J ^[17]	2016	中国	64	25	36	1 139(pg/mL)	结核分枝杆菌培养+TST+IGRA
YAO X Y ^[18]	2017	中国	64	20	10	1 580(pg/mL)	结核分枝杆菌培养+IGRA
YAO X Y ^[18]	2017	中国	64	20	15	3 182(pg/mL)	结核分枝杆菌培养+IGRA
WERGELAND I ^[19]	2015	挪威	6.1	6	23	2 547(pg/mL)	结核分枝杆菌培养+TST+IGRA
WERGELAND I ^[19]	2015	挪威	6.1	59	11	689(pg/mL)	结核分枝杆菌培养+TST+IGRA
TEBRUEGGE M ^[20]	2015	澳大利亚	6.1	6	16	100(pg/mL)	结核分枝杆菌培养+TST+IGRA
YANG Q T ^[21]	2014	中国	64	20	17	1 008(pg/mL)	结核分枝杆菌培养+IGRA
CHEGOU N N ^[22]	2013	南非	781	19	26	6 768(pg/mL)	结核分枝杆菌培养+TST+IGRA
WANG S ^[23]	2018	中国	64	28	34	956.1(pg/mL)	结核分枝杆菌培养+TST+IGRA
LI X F ^[24]	2016	中国	64	72	57	8 765.67(pg/mL)	结核分枝杆菌培养+IGRA

表 2 纳入研究的诊断参数

第一作者	发表年份(年)	TB 高负担国家	IP-10 状态	敏感度(%)	特异度(%)	TP	FP	FN	TN
JEONG Y H ^[15]	2015	否	刺激	69.7	100	23	0	10	20
JEONG Y H ^[15]	2015	否	刺激	93.9	90	31	2	2	18
NONGHANPHITHAK D ^[16]	2017	是	未刺激	87.5	78.9	42	8	6	30
WU J ^[17]	2016	是	未刺激	88	52.8	22	17	3	19
WU J ^[17]	2016	是	刺激	76	66.7	19	12	6	24
YAO X Y ^[18]	2017	是	未刺激	80	80	16	2	4	8
YAO X Y ^[18]	2017	是	未刺激	50	93.33	10	1	10	14
WERGELAND I ^[19]	2015	否	未刺激	100	100	6	0	0	23
WERGELAND I ^[19]	2015	否	未刺激	71	82	42	2	17	9
TEBRUEGGE M ^[20]	2015	否	刺激	100	100	6	0	0	16
YANG Q T ^[21]	2014	是	刺激	88	92	18	1	2	16
CHEGOU N N ^[22]	2013	是	未刺激	73.3	80.8	11	5	4	21
WANG S ^[23]	2018	是	未刺激	46.4	91.2	13	3	15	31
LI X F ^[24]	2016	是	刺激	84.72	96.49	61	2	11	55

2.3 质量评价 QUADAS-2 质量评价结果显示,在病例选择部分,1 个研究高偏倚风险^[16],纳入未提及连续或随机,未提及纳入时间;4 个研究低偏倚风险;剩余 5 个研究偏倚风险不确定,纳入研究均未提及纳入时间;在待评价试验部分,6 个研究低偏倚风险^[17-18,20-22,24],余 4 个研究偏倚风险不确定,待诊断试

验均未提及盲法;在金标准部分,9 个研究偏倚风险低,1 个研究偏倚风险不确定^[23];在病例流程和进展情况部分,9 个研究偏倚风险低,1 个研究偏倚风险不确定,1 个研究偏倚风险高,4 个患者有不明原因排除^[22]。关于适用性,9 个研究显示病例选择的风险程度低,1 个研究偏倚风险不确定;10 个研究显示待评

价试验的风险程度低;所有研究显示金标准的风险程度低。结果如图 2 所示。

2.4 meta 分析 χ^2 检验结果提示纳入研究之间异质性较大($I^2=91\%$, $P<0.001$)。对纳入的 10 篇文献,共 14 项研究进行定量合并,结果显示合并敏感度和合并特异度为 0.80(95%CI:0.71~0.87)和 0.90(95%CI:0.81~0.95),见图 3,合并阳性似然比和合并阴性似然比为 7.97(95%CI:4.07~15.61)和 0.22(95%CI:0.15~0.33),诊断比值比为 35.97(95%CI:14.93~86.65),SROC 曲线下面积依次为 0.91(95%CI:0.88~0.93),见图 4。

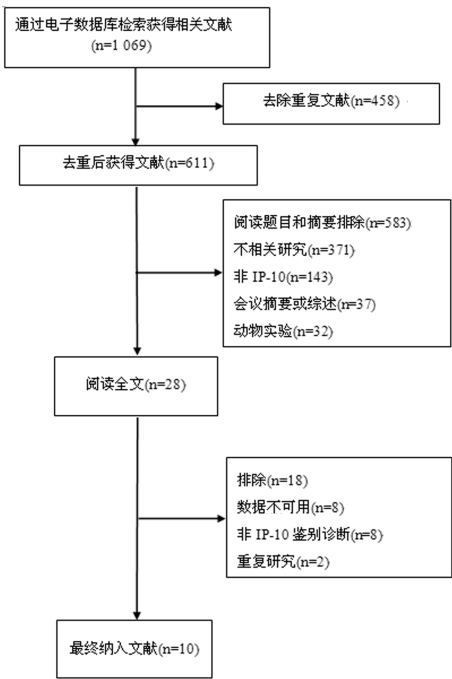


图 1 文献筛选流程图

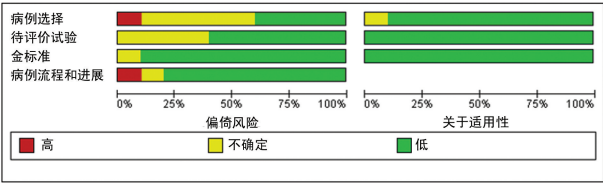


图 2 质量评价图

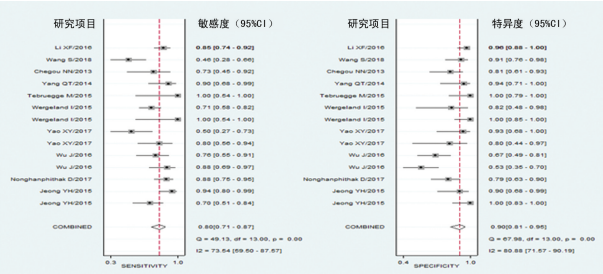


图 3 合并敏感度和合并特异度结果

2.5 亚组分析和 meta-回归分析 关于诊断试验的国家是否为 TB 高负担进行亚组分析,是 TB 高负担国家的研究纳入 542 个样本,不是结核高负担国家的

研究纳入 227 个样本,是 TB 高负担国家的研究的敏感度和特异度低于不是 TB 高负担国家的研究(78% vs. 84%, 85% vs. 97%)。关于 IP-10 的状态,IP-10 为刺激状态的纳入 355 个样本,IP-10 为未刺激状态的纳入 414 个样本,IP-10 状态为刺激状态的研究的敏感度和特异度高于未刺激的研究(85% vs. 74%, 94% vs. 86%),见表 3。本研究以 TB 高负担国家,IP-10 状态为协变量采用 meta-回归探讨异质性来源,结果 P 分别为 0.06 和 0.09,提示 TB 高负担国家,IP-10 状态均不是异质性的主要来源。

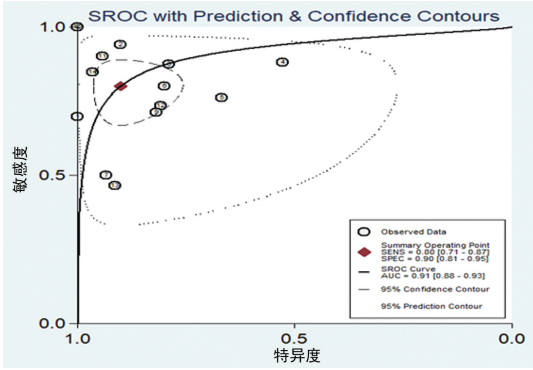


图 4 IP-10 用于鉴别 ATB 和 LTBT 的 SROC 曲线

表 3 亚组分析结果

亚组	研究	敏感度(95%CI)	特异度(95%CI)
TB 高负担国家			
是	9	0.78(0.68~0.88)	0.85(0.75~0.94)
否	5	0.84(0.72~0.96)	0.97(0.92~1.00)
IP-10 状态			
刺激	6	0.85(0.77~0.93)	0.94(0.87~1.00)
未刺激	8	0.74(0.64~0.85)	0.86(0.75~0.96)

2.6 发表偏倚检测 采用 Deek's 漏斗图评估发表偏倚,研究之间对称性较好,存在发表偏倚的可能性较小($P=0.98$)。

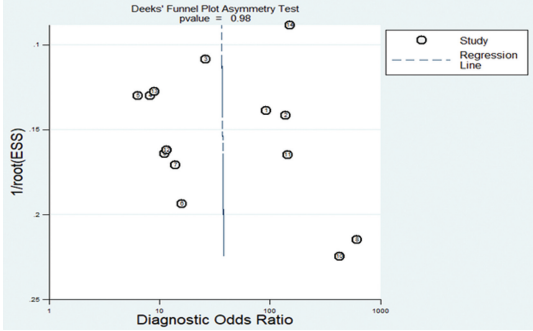


图 5 发表偏倚检测

3 讨论

在我国,TB 仍然是一种与死亡密切相关的疾病。在临床上,TST 和 IGRA 是目前最常用的 ATB 和 LTBI 的免疫诊断试验,但是其不能区分 ATB 和 LT-

BI。以往的研究表明,IP-10 是鉴别 ATB 和 LTBI 的一个新的标志物^[15-24]。然而 IP-10 用于鉴别 ATB 和 LTBI 的价值有待进一步证实。

本研究首次采用系统评价和 meta 分析的方法,全面收集英文发表的可获得的 IP-10 鉴别 ATB 和 LTBI 的诊断性试验,进行严格的质量评价后,我们发现 IP-10 可能是鉴别 ATB 和 LTBI 的有效工具。IP-10 鉴别 ATB 和 LTBI 的敏感度为 80%,特异度为 90%;阳性似然比为 7.97,表示感染 ATB 的人群 IP-10 检测阳性的概率是 LTBI 人群的 7.97 倍;诊断比值比为 35.97,可见其诊断准确性较好;根据 SROC 曲线下面积越接近 1.0,提示 IP-10 的鉴别诊断效能越高,合并结果提示 AUC 为 0.91,可见其诊断效能较高。本研究发现 TB 高负担国家和 IP-10 状态均不是造成异质性的主要原因。本研究也未发现显著的发表偏倚,增强了结果的有效性。

在临床实践中,TST 是鉴别 ATB 和 LTBI 最常用的免疫辅助方法,但部分研究报告显示 TST 在诊断 HIV 感染患者,儿童,BCG 接种人群中表现不佳^[25]。近年来,IGRA 也用于鉴别 ATB 和 LTBI^[26-27]。NONGHANPHITHAK 等^[16]发现 IGRA 鉴别 ATB 和 LTBI 的敏感度(16.7%)较 IP-10(87.5%)低。这些结果均表明 IP-10 是鉴别 ATB 和 LTBI 的一种有用的生物标志物。

本研究具有一定的局限性。首先,本研究只纳入已发表文献,对于“灰色”文献未检索。其次,本研究未纳入除英文外的其他语言发表的研究,可能增加发表偏倚。大部分纳入研究的样本量比较小。

4 结 论

综上所述,IP-10 鉴别 ATB 和 LTBI 具有较高的敏感度和特异度,鉴别诊断准确性好,鉴别诊断效能高,其具有良好的临床应用价值。由于纳入研究样本量较小,建议今后开展大型,多中心,前瞻性研究对 IP-10 的鉴别诊断价值进一步的加以证实。

参考文献

- [1] NAUSCH N, LUNDTOFT C, SCHULZ G, et al. Multiple cytokines for the detection of Mycobacterium tuberculosis infection in children with tuberculosis[J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2017, 21(3): 270-277.
- [2] LAWN S D, ZUMLA A I. Tuberculosis[J]. Lancet, 2011, 378(9785): 57-72.
- [3] The World Health Organizations. Global tuberculosis report 2018[R]. Geneva: WHO, 2019.
- [4] WON E J, CHOI J H, CHO Y N, et al. Biomarkers for discrimination between latent tuberculosis infection and active tuberculosis disease[J]. J Infect, 2017, 74(03): 281-293.

- [5] FRIEDLAND J S. Tuberculosis in the 21st century[J]. Clin Med (Lond), 2011, 11(4): 353-357.
- [6] YAO X, LIU Y, LIU Y, et al. Multiplex analysis of plasma cytokines/chemokines showing different immune responses in active TB patients, latent TB infection and healthy participants[J]. Tuberculosis (Edinb), 2017, 107(5): 88-94.
- [7] TEBRUEGGE M, DUTTA B, DONATH S, et al. Mycobacteria-specific cytokine responses detect tuberculosis infection and distinguish latent from active tuberculosis[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2015, 192(04): 485-499.
- [8] HUR Y G, GORAK-STOLINSKA P, BEN-SMITH A, et al. Combination of cytokine responses indicative of latent TB and active TB in Malawian adults[J]. PLoS One, 2013, 8(11): e79742.
- [9] LAGO P M, BOECHAT N, MIGUEIS D P, et al. Interleukin-10 and interferon-gamma patterns during tuberculosis treatment: possible association with recurrence[J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2012, 16(5): 656-659.
- [10] HOLM L L, ROSE M V, KIMARO G, et al. A Comparison of Interferon-gamma and IP-10 for the Diagnosis of Tuberculosis[J]. Pediatrics, 2014, 134(6): 1568-1575.
- [11] QIU X, TANG Y, YUE Y, et al. Accuracy of interferon-g-induced protein 10 for diagnosing latent tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis[J]. Clin Microbiol Infect, 2018; 30784-30785.
- [12] WHITING P F, RUTJES A W, WESTWOOD M E, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies[J]. Ann Intern Med, 2011, 155(8): 529-536.
- [13] HIGGINS J P, THOMPSON S G, DEEKS J J, et al. Measuring inconsistency in meta-analyses[J]. Br Med J, 2003, 327(7414): 557-560.
- [14] CHAPPELL F M, RAAB G M, WARDLAW J M. When are summary ROC curves appropriate for diagnostic meta-analyses[J]. Stat Med, 2009, 28(21): 2653-2668.
- [15] JEONG YH, HUR YG, LEE H, et al. Discrimination between active and latent tuberculosis based on ratio of antigen-specific to mitogen-induced IP-10 production[J]. J Clin Microbiol, 2015, 53(2): 504-510.
- [16] NONGHANPHITHAK D, REECHAIPICHITKUL W, NAMWAT W, et al. Chemokines additional to IFN-gamma can be used to differentiate among Mycobacterium tuberculosis infection possibilities and provide evidence of an early clearance phenotype[J]. Tuberculosis (Edinb), 2017, 105(6): 28-34.
- [17] WU J, WANG S, LU C Y, et al. Multiple cytokine responses in discriminating between active tuberculosis and latent tuberculosis infection[J]. Tuberculosis, 2017, 102(10): 68-75.
- [18] YAO X, LIU Y, LIU W, et al. Multiplex analysis of plasma cytokines/chemokines showing (下转第 2840 页)

- 析[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(13): 2945-2947.
- [2] 张章国, 张燕, 李小燕, 等. 慢性阻塞性肺病患者血液前降钙素原、超敏 C 反应蛋白水平变化及其临床意义[J]. 中国卫生检验杂志, 2016, 53(8): 1128-1130.
 - [3] WANG C, GAO L, ZHANG Z G, et al. Procalcitonin is a STRONGER PRedictor of long-term functional outcome and mortality than high-sensitivity c-reactive protein in patients with ischemic stroke[J]. Mol Neurobiol, 2016, 53(3): 1-9.
 - [4] 孙洪岩, 程雪松, 周平, 等. 老年慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者血清 hs-CRPCys-CPA 变化及临床意义[J]. 安徽医学, 2016, 37(6): 739-740.
 - [5] 于珊玲, 刘菲菲, 徐淑凤, 等. 重症慢性阻塞性肺病急性发作期患者血清 PCT, hs-CRP 及 D-D 的表达及意义[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(18): 3557-3560.
 - [6] GM V D G, DENKER S, MEULEMANVAN W V, et al. Evaluation of new laboratory tests to discriminate bacterial from nonbacterial chronic obstructive pulmonary disease exacerbations[J]. Inter J Lab Hematol, 2016, 38(6): 616-628.
 - [7] 罗红, 李友钱. 冠心病患者血清降钙素原、超敏 C 反应蛋白水平变化及其与冠状动脉斑块的相关性研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2016, 24(4): 24-27.
 - [8] 王雪艳. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者血清降钙素原与前清蛋白检测的临床意义[J]. 临床检验杂志(电子版), 2017, 28(4): 798-799.
 - [9] R NATH S, JAYAPALAN S, NAIR H, et al. Comparative diagnostic test evaluation of serum procalcitonin and C-reactive protein in suspected bloodstream infections in children with cancer[J]. J Med Microbiol, 2017, 66(5): 622-623.
 - [10] 刘莉, 罗晨. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者血清降钙素原及高敏 C 反应蛋白水平的变化及其临床意义[J]. 湖南中医药大学学报, 2016(A01): 42-42.
 - [11] 陈海清, 张雪岷, 惠平, 等. 血清 PCT 与 Hs2CRP 和 SAA 水平在老年慢性阻塞性肺疾病急性加重期下呼吸道感染诊断中的临床意义[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(17): 3930-3932.
 - [12] ERTEM A G, EFE T H, YAYLA C, et al. The association between serum procalcitonin levels and severity of coronary artery disease assessed by syntax score in patients with acute coronary syndrome [J]. Angiology, 2016, 68(1): 457-459.
 - [13] 林沛茹, 赵子文, 何桦, 等. Hs-CRP、降钙素原和动脉血气分析在慢性阻塞性肺疾病急性加重期合并肺动脉高压中的临床意义[J]. 实用医学杂志, 2016, 32(2): 196-199.
 - [14] ERGAN B, SAHIN A A, TOPELI A. Serum Procalcitonin as a Biomarker for the Prediction of Bacterial Exacerbation and Mortality in Severe COPD Exacerbations Requiring Mechanical Ventilation[J]. Respiration, 2016, 91(4): 316-324.
 - [15] 王文俊, 李义德, 刘秀英. 血清降钙素原、前清蛋白、C-反应蛋白和白细胞计数联合检测在儿童感染性疾病诊断中的价值研究[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(1): 89-91.

(收稿日期: 2019-04-26 修回日期: 2019-08-11)

(上接第 2836 页)

- different immune responses in active TB patients, latent TB infection and healthy participants [J]. Tuberculosis (Edinb), 2017, 107(10): 88-94.
- [19] WERGELAND I, PULLAR N, ASSMUS J, et al. IP-10 differentiates between active and latent tuberculosis irrespective of HIV status and declines during therapy[J]. J Infect, 2015, 70(04): 381-391.
 - [20] TEBRUEGGE M, DUTTA B, DONATH S, et al. Mycobacteria-Specific Cytokine Responses Detect Tuberculosis Infection and Distinguish Latent from Active Tuberculosis[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2015, 192(4): 485-499.
 - [21] YANG Q T, CAI Y, ZHAO W, et al. IP-10 and MIG Are Compartmentalized at the Site of Disease during Pleural and Meningeal Tuberculosis and Are Decreased after Anti tuberculosis Treatment. Clinical and Vaccine Immunology [J]. 2014, 21(12): 1635-1644.
 - [22] CHEGOU N N, DETJEN A K, THIART L, et al. Utility of host markers detected in Quantiferon supernatants for the diagnosis of tuberculosis in children in a high-burden setting[J]. PLoS One, 2013, 8(5): e64226.
 - [23] WANG S, LI Y, SHEN Y, et al. Screening and identification of a six-cytokine biosignature for detecting TB infection and discriminating active from latent TB[J]. J Transl Med, 2018, 16(5): 206.
 - [24] LI X F, HUANG S, LIANG G L, et al. Application of combined CKs to differentiate active and latent tuberculosis infection[J]. Chinese Journal of Modern Medicine, 2016, 8(20): 34-39.
 - [25] PAI M, RILEY L W, COLFORD J M. Interferon- γ assays in the immune-diagnosis of tuberculosis: a systematic review [J]. Lancet Infect Dis, 2004, 4(12): 761-776.
 - [26] WANG G, WEN J, XU L, et al. Effect of enteral nutrition and ecoimmunonutrition on bacterial translocation and cytokine production in patients with severe acute pancreatitis [J]. J Surg Res, 2013, 183(2): 592-597.
 - [27] SUN J K, MU X W, LI W Q, et al. Effects of early enteral nutrition on immune function of severe acute pancreatitis patients [J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(06): 917.

(收稿日期: 2019-04-29 修回日期: 2019-08-25)