

· 论 著 ·

三种检测方法在结核病中的诊断价值比较*

陈礼昌¹,汪小五¹,刘海清²,高勇^{1△}

安徽省阜阳市第二人民医院:1. 检验科;2. 结核科,安徽阜阳 236015

摘要:目的 比较 3 种检测方法在不同类型结核病中的诊断价值。方法 选取 2020 年 1—12 月于该院住院的患者 140 例为研究对象,其中结核病组 111 例(肺结核组 103 例和肺外结核组 8 例),非结核病组 29 例。同时采用外周全血 γ -干扰素释放试验(IGRA)、结核分枝杆菌培养、实时荧光定量核酸扩增检测(Xpert MTB/RIF)3 种方法检测各组患者的标本,比较 3 种检测方法的诊断价值。结果 IGRA、结核分枝杆菌培养和 Xpert MTB/RIF 在结核病组患者中的阳性率分别为 87.39%、37.84%和 64.86%,与非结核病组比较(27.59%、0.00%、0.00%),差异有统计学意义($P < 0.05$)。肺结核组与肺外结核组 3 种检测方法的阳性率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。IGRA 在菌阳患者和菌阴患者中的阳性率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。IGRA 和结核分枝杆菌培养联合检测的灵敏度、特异度、曲线下面积(AUC)、阳性预测值和阴性预测值分别为 90.99%、72.41%、0.869、92.7%、67.7%。IGRA 和 Xpert MTB/RIF 联合检测的灵敏度、特异度、AUC、阳性预测值和阴性预测值分别为 96.40%、72.41%、0.934、93.0%、84.0%。结论 IGRA 诊断结核病的阳性率最高;IGRA 和 Xpert MTB/RIF 联合检测的灵敏度、AUC、阳性预测值和阴性预测值均优于 IGRA 和结核分枝杆菌培养联合检测,可为临床医生诊断结核病提供参考。

关键词: γ -干扰素释放试验; 结核分枝杆菌培养; 实时荧光定量核酸扩增检测; 结核病

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.03.003 **中图法分类号:**R52

文章编号:1673-4130(2022)03-0266-04 **文献标志码:**A

Comparison of the diagnostic value of three detection methods in tuberculosis*

CHEN Lichang¹,WANG Xiaowu¹,LIU Haiqing²,GAO Yong^{1△}

1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Tuberculosis, Fuyang
Second People's Hospital, Fuyang, Anhui 236015, China

Abstract: Objective To compare the comparison of the diagnostic value of three detection methods in tuberculosis. **Methods** A total of 140 patients who were hospitalized in this hospital from January to December 2020 were selected as the research objects, including 111 patients in the tuberculosis group (103 in the pulmonary tuberculosis group and 8 in the extrapulmonary tuberculosis group) and 29 patients in the non-tuberculosis group. The blood samples of patients in each group were detected by three methods, including peripheral whole blood γ -interferon release assay (IGRA), Mycobacterium tuberculosis culture, and real-time fluorescence quantitative nucleic acid amplification assay (Xpert MTB/RIF). The diagnostic value of the three detection methods was compared. **Results** The positive rates of IGRA, Mycobacterium tuberculosis culture and Xpert MTB/RIF in tuberculosis group were 87.39%, 37.84% and 64.86%, respectively, compared with those in non-tuberculosis group (27.59%, 0.00%, 0.00%), the differences were statistically significant ($P < 0.05$). There was no significant difference in the positive rates of the three detection methods between the pulmonary tuberculosis group and the extrapulmonary tuberculosis group ($P > 0.05$). There was no significant difference in the positive rate of IGRA between bacteria-positive patients and bacteria-negative patients ($P > 0.05$). The sensitivity, specificity, area under the curve (AUC), positive predictive value and negative predictive value of IGRA and Mycobacterium tuberculosis culture combined detection were 90.99%, 72.41%, 0.869, 92.7% and 67.7%, respectively. The sensitivity, specificity, AUC, positive predictive value and negative predictive value of

* 基金项目:国家科技重大专项(2018ZX10302302-003)。

作者简介:陈礼昌,男,副主任技师,主要从事免疫学检验及相关研究。△ 通信作者,E-mail:fyeryuangy8@126.com。

本文引用格式:陈礼昌,汪小五,刘海清,等.三种检测方法在结核病中的诊断价值比较[J].国际检验医学杂志,2022,43(3):266-268.

IGRA and Xpert MTB/RIF combined detection were 96.40%, 72.41%, 0.934, 93.0% and 84.0%, respectively. **Conclusion** The positive rate of IGRA in the diagnosis of tuberculosis is the highest; the sensitivity, AUC, positive predictive value and negative predictive value of IGRA and Xpert MTB/RIF combined detection are better than those of IGRA and Mycobacterium tuberculosis culture combined detection, which can provide reference for clinicians to diagnose tuberculosis.

Key words: γ -interferon release assay; Mycobacterium tuberculosis culture; real-time fluorescent quantitative nucleic acid amplification assay; tuberculosis

近年来,结核病已经在全球范围内对人类的健康和社会公共卫生带来较大威胁,全球约有三分之一的人群曾感染或正感染结核分枝杆菌。当前,我国的医学实验室能用于结核分枝杆菌感染检测的方法有细菌学、血清学等,但已经越来越不能满足临床的诊疗需要。随着技术的进步,越来越多的新技术应用于临床医学实验室,比如实时荧光定量核酸扩增检测(Xpert MTB/RIF)、 γ -干扰素释放试验(IGRA)等。相较于之前痰涂片阳性率低和培养时间周期长的缺点,本研究选取了时间短,与诊断符合度高的 Xpert MTB/RIF、IGRA 及金标准培养进行联合研究,旨在为一线医疗工作者选取合适的检查项目提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 1—12 月在本院住院治疗的患者 140 例,包括结核病患者 111 例作为结核组(其中感染发生在肺部的结核患者 103 例作为肺结核组,肺部以外器官感染的结核患者 8 例作为肺外结核组),非结核病患者 29 例作为非结核组。将 111 例结核组患者外周血进行结核分枝杆菌培养和 Xpert MTB/RIF 检测,两种检测结果有一种结果阳性且临床诊断为结核病即判定为结核分枝杆菌阳性患者(菌阳患者),共 75 例;结核分枝杆菌培养和 Xpert MTB/RIF 检测结果均为阴性判定为结核分枝杆菌阴性患者(菌阴患者),共 36 例。所有患者中男 98 例,平均年龄(53.20±18.36)岁;女 42 例,平均年龄为(50.05±22.15)岁。纳入标准:(1)结核患者是经病原学检查确诊,且抗结核药物治疗有效的病例;(2)非结核患者为临床通过诊断标准排除结核病的患者^[1]。

1.2 方法 IGRA 使用万泰 CARIS200 化学发光仪,试剂是其专用配套试剂,用肝素锂抗凝的 BD 负压管采血 5 mL,加入 N、P、T 管各 1 mL 在 37 °C 恒温箱中培养 24 h,然后在 CARIS200 化学发光仪上进行检测。结核分枝杆菌培养用美国 BD 公司生产的 BACTEC MGIT 960 全自动分枝杆菌快速培养仪,试剂及耗材均配套专用。Xpert MTB/RIF 的检测仪器及配套试剂由美国公司 Cepheid 生产,试验均按照 PCR 实验室仪器操作流程和试剂说明书进行。

1.3 结果判断 (1)IGRA 试验利用 T-N 数值进行判别:T-N \geq 14 且 T-N \geq N/4 为阳性,反之为阴性。(2)Xpert MTB/RIF 的结核分枝杆菌复合群结果中如果包括极低敏感、低敏感、中敏感、高敏感,即定义为 Xpert MTB/RIF 阳性。

1.4 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件对数据进行处理和分析。计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher's 确切概率法;采用受试者工作特征(ROC)曲线计算各指标的灵敏度、特异度、曲线下面积(AUC)、阳性预测值及阴性预测值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 结核病组与非结核病组患者的阳性率比较 111 例结核病组患者中 IGRA 阳性率最高,为 87.39%,结核分枝杆菌培养和 Xpert MTB/RIF 阳性率依次为 37.84%、64.86%。结核病组患者中 3 种检测方法的阳性率均高于非结核病组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 结核病组与非结核病组患者的阳性率比较[n(%)]

组别	n	IGRA	结核分枝杆菌培养	Xpert MTB/RIF
结核病组	111	97(87.39)	42(37.84)	72(64.86)
非结核病组	29	8(27.59)	0(0.00)	0(0.00)
χ^2		43.854	15.676	38.728
P		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 肺结核组与肺外结核组患者的阳性率比较 IGRA、结核分枝杆菌培养、Xpert MTB/RIF 在肺结核组患者中的阳性率分别为 88.35%、38.83%、65.05%,在肺外结核组患者中的阳性率分别为 75.00%、25.00%、62.50%,组间比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 肺结核组与肺外结核组患者的阳性率比较[n(%)]

组别	n	IGRA	结核分枝杆菌培养	Xpert MTB/RIF
肺结核组	103	91(88.35)	40(38.83)	67(65.05)
肺外结核组	8	6(75.00)	2(25.00)	5(62.50)
χ^2		0.295	—	0.000
P		0.587	0.708	1.000

备注:—为 Fisher's 确切概率法,无统计值。

2.3 IGRA 在菌阳患者与菌阴患者中的阳性率比较
IGRA 在菌阳患者和菌阴患者中的阳性率分别为 86.67%、88.89%，差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.001$, $P = 0.980$), 见表 3。

表 3 IGRA 在菌阳患者与菌阴患者中的阳性率比较[n(%)]

项目	n	阳性	阴性
菌阳患者	75	65(86.67)	10(13.33)
菌阴患者	36	32(88.89)	4(11.11)

2.4 IGRA 单独及联合结核分枝杆菌培养、Xpert MTB/RIF 诊断结核病的效能比较 IGRA 与 Xpert MTB/RIF 联合检测的灵敏度、AUC、阳性预测值、阴性预测值分别为 96.40%、0.934、93.0%、84.0%，均优于 IGRA 单独检测 (87.39%、0.799、92.4%、60.0%) 或 IGRA 与结核分枝杆菌培养联合检测 (90.99%、0.869、92.7%、67.7%)。见表 4。

表 4 IGRA 与培养、Xpert MTB/RIF 分别联合诊断结核病效能比较

检测项目	灵敏度	特异度	AUC	阳性预测值	阴性预测值
	(%)	(%)		(%)	(%)
IGRA	87.39	72.41	0.799	92.4	60.0
IGRA 与结核分枝杆菌培养	90.99	72.41	0.869	92.7	67.7
IGRA 与 Xpert MTB/RIF	96.40	72.41	0.934	93.0	84.0

3 讨论

结核病是一种慢性传染病,在实验室诊断中,除典型的排菌者外,结核分枝杆菌有时很难被检测到,在日常诊断中,只有利用各种技术,直接或间接地找到结核分枝杆菌感染的证据,才能够给临床提供有价值的线索。近年来,IGRA、Xpert MTB/RIF 等技术,在诊断结核病方面一直是专家和学者关注的焦点,目前国际上已有 20 多个国家和组织将其作为结核病诊断的方法在指南中发布。近年来,结核病的诊断由痰涂片、结核菌素试验、结核分枝杆菌培养等常规的实验室操作,慢慢演变为 IGRA 和基因层面。尽早诊断结核病对降低结核病的传播及改善患者的预后至关重要,同时也可提高患者的生活质量和降低患者的病死率。

本研究发现 3 种方法(IGRA、结核分枝杆菌培养、Xpert MTB/RIF)检测结核病与非结核病患者的阳性率比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),而且 IGRA 在非结核病患者中有一定的阳性率(27.59%),这是由于 IGRA 所用的结核分枝杆菌抗原不是单一针对结核分枝杆菌的特异性抗原,只要患者感染过结核分枝杆菌,均会被检测到,而且 IGRA 检测不能很好区分是活动性结核还是陈旧性结核^[2-3],致使 IGRA 的临床应用受到一定的限制。本研究中结核分枝杆

菌培养和 Xpert MTB/RIF 在非结核病组中的阴性率为 100.00%,这也间接说明了二者对结核病的诊断特异度比较高。IGRA 使用外周血标本进行检测,对于诊断隐匿性结核感染有其独特的优势,对检查依从性差的儿童结核感染的诊断有较高的价值^[4-5]。有研究表明 IGRA 对不同部位的结核感染诊断没有器官特异性^[6-7]。因此,IGRA 采用外周血标本,不接触活菌,减少了人员感染的风险,而且使用全自动化学发光仪器进行检测,减少了人为的干扰因素,使试验更加标准化。本研究 IGRA 与 Xpert MTB/RIF 联合检测的 AUC 为 0.934,阴性预测值为 84.0%,建议临床医生可以在 IGRA 阳性的情况下,采用 Xpert MTB/RIF 来进一步确认是否为活动性结核,尤其是对症状和体征不典型的患者,一方面提高了诊断准确度,另一方面也减少了误诊和漏诊的概率^[8]。3 种检测方法均有其优缺点,Xpert MTB/RIF 有较高的灵敏度和特异度,测试时间短、速度快、准确性高,对实验室人员技术和实验室环境要求较高,费用也偏高,致使一些患者选择价格低的痰涂片进行初筛,由于痰涂片的阳性率低及受到各种因素的影响,一些排菌患者还是不能够被诊断^[9-11]。结核分枝杆菌培养周期长,尤其是对身患结核且有症状的患者,等培养及鉴定结果出来后,患者不但病情加重,而且也被延误了治疗时机。对于确诊结核病且对结核分枝杆菌药敏试验结果有需求的耐药菌感染患者,结核分枝杆菌培养是不可或缺的检测指标^[12]。IGRA 检测也受到患者免疫水平的制约,一些免疫力低下(如肿瘤、获得性免疫缺陷综合征、自身免疫性疾病)的患者不能够很好地被检测出来,从而导致漏诊和误诊^[13-15]。如何找到一些依从性好且能优化组合的检测项目,准确快速地给医生提供临床依据,显得尤其重要。

随着各种先进技术用于结核病的诊断,结核病会越来越早地被确诊,也可以经过大样本的研究,进行一些检测项目的优化组合,使患者早治疗,心理和精神负担得到减轻。

参考文献

- [1] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 肺结核诊断: WS 288-2017[S]. 北京: 中国标准出版社, 2017.
- [2] 何莉, 赵希唯, 陈刚, 等. γ -干扰素释放试验在不同类型肺结核中的应用价值[J]. 第三军医大学学报, 2017, 39(20): 2017-2021.
- [3] 陈诚, 卢鑫, 张秀伟. γ -干扰素释放试验在结核病中的应用[J]. 国际呼吸杂志, 2018, 38(3): 219-224.
- [4] 简贵香, 黄延风. 细胞酶联免疫斑点试验在 2 348 例儿童结核病中的诊断价值[J]. 四川大学学报(医学版), 2020, 51(1): 92-96. (下转第 274 页)

酸/(亮氨酸+异亮氨酸)有更好的诊断价值。而本研究也发现瓜氨酸/(亮氨酸+异亮氨酸)的诊断价值较高。由此可见,氨基酸比值可提高诊断灵敏度和特异度。本研究共检出 SLC25A13 基因突变 15 种,其中 c. 851_854del 占比为 65.0%,该突变目前在我国南方是 SLC25A13 突变携带者最常见的突变类型^[2]。纯合突变组的 NICCD 患儿天冬氨酸、谷氨酸水平较复合杂合突变组高($P < 0.05$),其原因可能为不同的 SLC25A13 基因突变对 Citrin 蛋白功能造成的影响不同,下一步需从蛋白水平证实以上假设。

综上所述,血浆氨基酸谱分析是筛查和诊断 NICCD 的一种灵敏、快速的方法,其中较为灵敏的诊断指标为瓜氨酸和瓜氨酸/(亮氨酸+异亮氨酸);NICCD 患儿瓜氨酸水平变化与年龄有关。

参考文献

- [1] ABUDUXIKUER K, CHEN R, WANG Z L, et al. Risk factors associated with mortality in neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency (NICCD) and clinical implications[J]. BMC Pediatr, 2019, 19(1):18.
- [2] LIN W X, ZENG H S, ZHANG Z H, et al. Molecular diagnosis of pediatric patients with citrin deficiency in China; SLC25A13 mutation spectrum and the geographic distribution[J]. Sci Rep, 2016, 11:1-12.
- [3] FU H Y, ZHANG S R, WANG X H, et al. The mutation spectrum of the SLC25A13 gene in Chinese infants with intrahepatic cholestasis and aminoacidemia[J]. J Gastroenterol, 2011, 46(4):510-518.
- [4] NUMAKURA C, TAMIYA G, UEKI M, et al. Growth impairment in individuals with citrin deficiency[J]. J Inherit Metab Dis, 2019, 42(3):501-508.
- [5] 唐诚芳,冯毅,徐伟,等.广州市 Citrin 缺乏症新生儿筛查及 SLC25A13 基因变异分子流行病学特征[J].中华实用儿科临床杂志, 2020, 35(11):4.
- [6] HEE-OH S, LEE B H, KIM G H, et al. Biochemical and molecular characteristics of citrin deficiency in Korean children[J]. J Hum Genet, 2017, 62(2):305-307.
- [7] PENG Y, LIU L, MEI H F, et al. Establishment of reference range of plasma amino acids for younger Chinese children by reverse phase HPLC[J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2011, 24(9/10):733-738.
- [8] 卢致琨,刘丽,李端,等. Citrin 蛋白缺陷所致新生儿肝内胆汁淤积症患儿 SLC25A13 基因突变分析[J].中华实用儿科杂志, 2018, 33(8):615-617.
- [9] 付海燕,王晓红,陆怡. Citrin 缺陷导致婴儿肝内胆汁淤积症的血浆氨基酸谱特点[J].中华肝脏病杂志, 2013, 21(12):934-939.
- [10] DANG C V. Glutaminolysis: supplying carbon or nitrogen or both for cancer cells[J]. Cell Cycle, 2010, 9(19):3884-3886.
- [11] OKANO Y, OHURA T, SAKAMOTO O, et al. Current treatment for citrin deficiency during NICCD and adaptation/compensation stages: strategy to prevent CTLN2[J]. Mol Genet Metab, 2019, 127(3):175-183.
- [12] SAHEKI T, KOBAYASHI K, TERASHI M, et al. Reduced carbohydrate intake in citrin-deficient subjects[J]. J Inherit Metab Dis, 2008; 31(3):386-394.
- [13] CHEW H B, NGU L H, ZABEDAH M Y, et al. Neonatal intrahepatic cholestasis associated with citrin deficiency (NICCD): a case series of 11 Malaysian patients[J]. J Inherit Metab Dis, 2010, 33(3):489-495.
- [14] TAMAMORI A, FUJIMOTO A, OKANO Y et al. Effects of citrin deficiency in the perinatal period: feasibility of newborn mass screening for citrin deficiency[J]. Pediatr Res, 2004, 56(4):608-614.
- [5] 孙琳,尹青琴,苗青,等.干扰素 γ 释放试验和结核菌素皮肤试验诊断筛查儿童结核病和潜伏结核感染研究 Meta 分析[J].中国实用儿科杂志, 2012, 27(11):825-829.
- [6] 陈晶,张裕娴,芮勇宇. γ -干扰素释放试验在结核病诊断中的应用价值[J].中国感染与化疗杂志, 2020, 20(3):255-258.
- [7] 殷晓云,朱晓燕,朱捷,等.多种免疫学检测方法在诊断肺结核与肺外结核时的效能分析[J].临床肺科杂志, 2019, 24(9):1660-1664.
- [8] 李强,饶常红,黄渤. γ -干扰素释放试验、荧光定量 PCR、结核菌素皮肤试验联合检测对涂阴性肺结核的诊断价值[J].中国医学创新, 2017, 14(33):4-8.
- [9] TANG Y, YIN L, TANG S, et al. Application of molecular, microbiological, and immunological tests for the diagnosis of bone and joint tuberculosis[J]. J Clin Lab Anal, 2018, 32(2):e22260.
- [10] LI S, LIN L, ZHANG F, et al. A retrospective study on Xpert MTB/RIF for detection of tuberculosis in a teaching hospital in China[J]. BMC Infect Dis, 2020, 20(1):362.
- [11] 李晓伟,杨伟,赵先进.环介导等温扩增技术在肺结核诊断中的应用价值[J].检验医学与临床, 2020, 17(18):2613-2614.
- [12] 刘兰瑞,张永强,张原,等.3种分子新诊断技术与传统培养技术检测结核分枝杆菌阳性率比较[J].中国实验诊断学, 2020, 24(11):1854-1855.
- [13] 马进宝,马婷婷,任斐.涂阳肺结核患者干扰素释放试验假阴性的影响因素分析[J].中国防痨杂志, 2020, 42(12):1299-1304.
- [14] 尹诗林,徐祖辉,徐慧,等.湘潭农村居民结核潜伏感染现状及影响因素研究[J].中国人兽共患病学报, 2020, 36(6):509-513.
- [15] 边泽源,杨云红,吴芝炜,等. γ 干扰素释放试验在 HIV 合并 TB 感染中的应用价值[J].实验与检验医学, 2019, 37(20):1012-1014.

(收稿日期:2021-05-22 修回日期:2021-11-08)

(上接第 268 页)

- [5] 孙琳,尹青琴,苗青,等.干扰素 γ 释放试验和结核菌素皮肤试验诊断筛查儿童结核病和潜伏结核感染研究 Meta 分析[J].中国实用儿科杂志, 2012, 27(11):825-829.
- [6] 陈晶,张裕娴,芮勇宇. γ -干扰素释放试验在结核病诊断中的应用价值[J].中国感染与化疗杂志, 2020, 20(3):255-258.
- [7] 殷晓云,朱晓燕,朱捷,等.多种免疫学检测方法在诊断肺结核与肺外结核时的效能分析[J].临床肺科杂志, 2019, 24(9):1660-1664.
- [8] 李强,饶常红,黄渤. γ -干扰素释放试验、荧光定量 PCR、结核菌素皮肤试验联合检测对涂阴性肺结核的诊断价值[J].中国医学创新, 2017, 14(33):4-8.
- [9] TANG Y, YIN L, TANG S, et al. Application of molecular, microbiological, and immunological tests for the diagnosis of bone and joint tuberculosis[J]. J Clin Lab Anal, 2018, 32(2):e22260.
- [10] LI S, LIN L, ZHANG F, et al. A retrospective study on Xpert MTB/RIF for detection of tuberculosis in a teaching hospital in China[J]. BMC Infect Dis, 2020, 20(1):362.
- [11] 李晓伟,杨伟,赵先进.环介导等温扩增技术在肺结核诊断中的应用价值[J].检验医学与临床, 2020, 17(18):2613-2614.
- [12] 刘兰瑞,张永强,张原,等.3种分子新诊断技术与传统培养技术检测结核分枝杆菌阳性率比较[J].中国实验诊断学, 2020, 24(11):1854-1855.
- [13] 马进宝,马婷婷,任斐.涂阳肺结核患者干扰素释放试验假阴性的影响因素分析[J].中国防痨杂志, 2020, 42(12):1299-1304.
- [14] 尹诗林,徐祖辉,徐慧,等.湘潭农村居民结核潜伏感染现状及影响因素研究[J].中国人兽共患病学报, 2020, 36(6):509-513.
- [15] 边泽源,杨云红,吴芝炜,等. γ 干扰素释放试验在 HIV 合并 TB 感染中的应用价值[J].实验与检验医学, 2019, 37(20):1012-1014.

(收稿日期:2021-04-12 修回日期:2021-09-28)