

# 干扰素体外释放酶联免疫检验在结核病临床诊断中的应用

常斐

作者单位: 274000 山东菏泽, 菏泽市传染病医院检验科

通信作者: 常斐, Email: yxjycf003@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2024.03.019

**【摘要】目的** 探讨干扰素体外释放酶联免疫检验(IGRA)在结核病临床诊断中的应用价值。**方法** 选择 2022 年 9 月—2023 年 9 月在菏泽市传染病医院经初步检查怀疑为结核病的 530 例患者作为研究对象,对所有患者实施 IGRA 和结核菌素皮肤试验,以结核杆菌 DNA 检测结果作为诊断的“金标准”,比较应用 IGRA 与结核菌素皮肤试验诊断结核病所得诊断结果,分析两种方法诊断结核病的结果与结核杆菌 DNA 检测结果的一致性。**结果** 在 530 例疑似结核病患者中,经结核杆菌 DNA 检测共 412 例患者确诊结核病(包括肺结核 329 例,肺外结核 83 例),检出率为 77.74%。IGRA 诊断结核病的敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值、准确度均显著高于结核菌素皮肤试验(敏感度:98.30% 比 95.15%;特异度:97.46% 比 88.98%;阳性预测值:99.26% 比 96.79%;阴性预测值:94.26% 比 84.00%;准确度:98.11% 比 93.77%;均  $P < 0.05$ )。IGRA 和结核菌素皮肤试验诊断结核病的结果与结核杆菌 DNA 检测结果的一致性分析表明,IGRA 与结核杆菌 DNA 检测结果高度一致( $\kappa$  值为 0.894),结核菌素皮肤试验与结核杆菌 DNA 检测结果中度一致( $\kappa$  值为 0.657)。**结论** 在对结核病进行诊断时,应用 IGRA 进行检测具有较高的诊断价值,可实现对结核病的灵敏和准确诊断。

**【关键词】** 结核病; 诊断; 干扰素体外释放酶联免疫检验; 结核菌素皮肤试验

## Application of interferon *in vitro* release enzyme linked immunosorbent assay in clinical diagnosis of tuberculosis

Chang Fei. Department of Clinical Laboratory, Heze Infectious Disease Hospital, Heze 274000, Shandong, China

Corresponding author: Chang Fei, Email: yxjycf003@163.com

**【Abstract】Objective** To explore the application value of interferon *in vitro* release enzyme linked immunosorbent assay (IGRA) in the clinical diagnosis of tuberculosis. **Methods** The 530 patients suspected of tuberculosis after preliminary examination in Heze Infectious Diseases Hospital from September 2022 to September 2023 were selected as research objects. IGRA and tuberculin skin test were performed on all the patients suspected of tuberculosis. The results of *Mycobacterium tuberculosis* DNA test were used as "gold standard" for tuberculosis diagnosis. The diagnostic results of tuberculosis diagnosed by IGRA and tuberculin skin test were compared, and the consistency level between the results of tuberculosis diagnosed by two methods and the results of *Mycobacterium tuberculosis* DNA test was analyzed. **Results** Among 530 patients suspected of tuberculosis, 412 patients were diagnosed with tuberculosis (including 329 cases of pulmonary tuberculosis and 83 cases of extrapulmonary tuberculosis) by *Mycobacterium tuberculosis* DNA test, with the detectable rate of 77.74%. The sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value and accuracy of IGRA in the diagnosis of tuberculosis were significantly higher than those of tuberculin skin test (sensitivity: 98.30% vs. 95.15%; specificity: 97.46% vs. 88.98%; positive predictive value: 99.26% vs. 96.79%; negative predictive value: 94.26% vs. 84.00%; accuracy: 98.11% vs. 93.77%; all  $P < 0.05$ ). The consistency analysis between the results of IGRA and tuberculin skin test for diagnosis of tuberculosis and the results of *Mycobacterium tuberculosis* DNA test showed that IGRA and *Mycobacterium tuberculosis* DNA test were highly consistent ( $\kappa$  value was 0.894), while the results of tuberculin skin test and *Mycobacterium tuberculosis* DNA test were moderately consistent ( $\kappa$  value was 0.657). **Conclusion** In the diagnosis of tuberculosis, the use of IGRA detection has high diagnostic value, which could achieve sensitive and accurate diagnosis of tuberculosis.

**【Key words】** Tuberculosis; Diagnosis; Interferon *in vitro* release enzyme linked immunoassay assay; Tuberculin skin test

结核病是我国常见的传染性疾病,致病微生物为结核分枝杆菌,该疾病在人群中的传播性强,主要经呼吸道飞沫传播,各年龄段人群均可能感染,尤其是免疫功能低下人群受到结核分枝杆菌感染的风险更高<sup>[1-3]</sup>。现阶段结核病在全球范围内均有患者,发病率较高,已经成为了全球性的公共卫生问题,我国是结核病的高发国家之一,该疾病在国内的流行形势十分严峻,因此,对于结核病临床主张进行积极防控<sup>[4-6]</sup>。尽早诊断是防控结核病的重点,临床上对结核病的诊断通常依靠结核菌素皮肤试验,近年来,干扰素体外释放酶联免疫检验(interferon *in vitro* release enzyme linked immunosorbent assay, IGRA)这一技术在结核病的诊疗中逐渐得到应用,并取得了一定的效果<sup>[7-8]</sup>。本研究选择 2022 年 9 月—2023 年 9 月在菏泽市传染病医院经初步检查疑似结核病的 530 例患者作为研究对象,通过对 IGRA 和结核菌素皮肤试验结果进行比较,旨在探讨 IGRA 对结核病的诊断价值,现将结果报告如下。

## 1 资料与方法

**1.1 研究对象与一般资料** 选择 2022 年 9 月—2023 年 9 月在本院经初步检查疑似结核病的 530 例患者作为研究对象,其中男性 309 例,女性 221 例;年龄 21~75 岁,平均(53.18±6.39)岁。

**1.1.1 纳入标准** ① 年龄≥18 岁;② 因出现低热、消瘦、盗汗等全身症状到医院就诊,经初步痰涂片检查显示为阳性,怀疑发生结核病;③ 意识清醒,无认知障碍。

**1.1.2 排除标准** ① 合并慢性基础疾病;② 存在精神障碍;③ 合并恶性肿瘤;④ 处于妊娠期或哺乳期的女性。

**1.1.3 伦理学** 本研究符合医学伦理学标准,并经本院伦理审批(审批号:20240228),所有患者在入组时均对本研究内容知情同意,并自愿配合。

**1.2 仪器与试剂** IGRA 检测试剂盒购自海口维瑛瑗生物研究院,结核菌素纯蛋白衍生物(purified protein derivative, PPD)购自北京祥瑞生物制品有限公司。

**1.3 研究方法** 在 530 例疑似结核病患者中实施 IGRA 和结核菌素皮肤试验。

**1.3.1 IGRA** 在检查前 1 d,嘱两组受检者在晚间 8:00 后禁止进食,确保检查当天清晨空腹,采集所有受检者 5 mL 外周静脉血液样本,采血时的穿刺点位于肘前静脉。对血液样本进行检测,采用 IGRA

检测试剂盒,检测时操作步骤需参照检测试剂盒中的说明书进行。

**1.3.2 结核菌素皮肤试验** 在患者上肢前臂注射结核菌素 PPD,经皮下注射给药,注射剂量为 0.1 mL,在注射 72 h 后,测量注射点形成的硬结直径,并观察是否出现水泡,如硬结直径超过 15 mm 或出现水泡,即可判定为阳性。

**1.4 观察指标** 以结核杆菌 DNA 检测结果作为结核病诊断的“金标准”,关于结核病的临床诊断,比较使用不同技术(IGRA 与结核菌素皮肤试验)所得出的诊断结果,依据结核杆菌 DNA 检测结果对照两种检测方法的结果,计算 IGRA 和结核菌素皮肤试验在诊断结核病时的敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值、准确度。

关于结核病诊断,分析 IGRA、结核菌素皮肤试验的诊断结果与结核杆菌 DNA 检测结果的一致性处于何种水平。

**1.5 统计学方法** 将本研究数据进行汇总、整理,对数据进行统计学分析,应用 SPSS 26.0 统计学软件处理数据。计数资料表示为比例(%),组间比较采用  $\chi^2$  检验;符合正态分布的计量资料表示为均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ ),组间比较采用 *t* 检验。当  $P < 0.05$  时,数据间分析得出的差异有统计学意义。应用 Kappa 检验方法对 IGRA、结核菌素皮肤试验的诊断结果与结核杆菌 DNA 检测结果进行一致性分析,依据  $\kappa$  值将一致性分为低度、中度、高度,分别为  $\kappa < 0.4$ 、 $0.4 \leq \kappa \leq 0.7$ 、 $\kappa > 0.7$ 。

## 2 结果

**2.1 结核病诊断结果** 在 530 例疑似结核病患者中,经结核杆菌 DNA 检测共 412 例患者确诊结核病(包括肺结核 329 例,肺外结核 83 例),检出率为 77.74%。

**2.2 IGRA 和结核菌素皮肤试验对结核病的诊断效能** IGRA 诊断结核病的敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值、准确度均显著高于结核菌素皮肤试验(均  $P < 0.05$ )。见表 1~2。

**2.3 IGRA 和结核菌素皮肤试验对结核病的诊断结果与结核杆菌 DNA 检测结果的一致性分析** 不同检测方法的诊断结果与结核杆菌 DNA 检测结果的一致性分析表明,采用 IGRA 的诊断结果与结核杆菌 DNA 检测结果保持高度一致, $\kappa$  值为 0.894;结核菌素皮肤试验与结核杆菌 DNA 检测结果保持中度一致, $\kappa$  值为 0.657。

**表 1 IGRA 和结核菌素皮肤试验对结核病的诊断结果比较**

检查方法	结核杆菌 DNA 检测结果 (例)			
	阴性	阳性	合计	
IGRA	阳性	405	3	408
	阴性	7	115	122
	合计	412	118	530
结核菌素皮肤试验	阳性	392	13	405
	阴性	20	105	125
	合计	412	118	530

注: IGRA 为干扰素体外释放酶联免疫检验

**表 2 IGRA 和结核菌素皮肤试验对结核病的诊断效能比较**

检查方法	敏感度 (%)	特异度 (%)	阳性预测值 (%)	阴性预测值 (%)	准确度 (%)
IGRA	98.30	97.46	99.26	94.26	98.11
结核菌素皮肤试验	95.15	88.98	96.79	84.00	93.77
$\chi^2$ 值	6.471	6.705	6.451	6.678	12.823
P 值	0.011	0.010	0.011	0.010	0.000

注: IGRA 为干扰素体外释放酶联免疫检验

### 3 讨论

结核病作为一种较常见的传染病,主要是由于结核分枝杆菌入侵后引起的感染导致,患者在发病后通常具有漫长的病程,病情迁延不愈,反复发作,给日常生活带来严重的干扰,使生活质量严重下降<sup>[9-10]</sup>。全球范围内结核病的患病人数较多,我国结核病患病人数和致死的病例数也较多,该疾病具有传染性,主要经呼吸道飞沫传播<sup>[11-13]</sup>,因此,临床主张对于结核病进行积极的防控。

尽早诊断是对结核病这类传染病进行防控的关键,不仅能够尽早对发生结核病的患者病情进行明确,及时为其选择有效的治疗手段,对病情加以控制,还能够通过促使结核病患者痰涂片转阴,降低结核分枝杆菌经飞沫传播途径传染给其他健康人的风险<sup>[14-16]</sup>。结核病的诊断方法较多,其中结核菌素皮肤试验是一种常见的结核分枝杆菌感染诊断项目,主要是通过将结核菌素 PPD 注入皮下,根据注射点皮肤情况来判断患者体内是否发生结核分枝杆菌引起的感染,结核菌素 PPD 在皮下注射后,若患者体内存在结核分枝杆菌感染,会出现皮下超敏反应,表现为硬结、气泡,据此可判断患者发生结核分枝杆菌感染<sup>[17]</sup>。

然而,由于我国针对结核病采用疫苗进行防控,主张在婴幼儿期进行卡介苗接种来预防结核病,尽管在一定程度上减少了结核病的发生,但仍然存在

结核病传染情况。而卡介苗接种后的患者在进行结核菌素皮肤试验时容易导致结果受到影响,造成试验结果出现误差,且结核菌素皮肤试验无法对结核分枝杆菌感染、非结核分枝杆菌感染进行准确的鉴别区分,不适用于儿童和人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染者。针对这一情况,临床上需寻找更准确的方法对结核病进行诊断。

近年来,IGRA 作为结核病的诊断方法在临床上逐渐得到应用,该方法基于结核分枝杆菌感染后会引发免疫 T 细胞反应这一原理,结核分枝杆菌入侵人体引起感染后,患者体内会生成具有免疫特性的 T 淋巴细胞,可利用结核分枝杆菌中存在的特异性抗原 A 和特异性抗原 B 对核细胞进行刺激,体内特异性 T 淋巴细胞与抗原再次接触后会分泌和释放干扰素,对患者血液中干扰素的含量变化进行记录和观察,可判断患者是否受到结核分枝杆菌入侵而引发感染<sup>[18-20]</sup>。此外,不同于结核菌素皮肤试验结果会受到卡介苗接种的影响,IGRA 的检测结果不会受到患者是否接种卡介苗的影响,其对于结核分枝杆菌感染的判断结果相对准确。

宋翌琰等<sup>[19]</sup>对疑似结核病患者进行痰涂片和 IGRA 检测,结果显示,IGRA 检测对结核病的阳性检出率为 83.92%,显著高于痰涂片检测(21.61%),IGRA 检测对陈旧性肺结核的阳性检出率为 66.67%,显著高于痰涂片检测(6.67%),IGRA 检测对活动性肺结核的阳性检出率为 83.83%,显著高于痰涂片检测(24.55%),表明 IGRA 检测对结核病的诊断价值较高。江丽娜等<sup>[20]</sup>对于 IGRA 是否能辅助筛查结核病进行研究,对纳入的疑似结核病患者进行 IGRA 检测,结果表明 IGRA 对结核病诊断的敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值分别为 76.42%、61.80%、69.29%、72.73%;IGRA 检测对肺结核和肺外结核的阳性检出率分别为 76.85%、73.08%,IGRA 检测对痰涂片检测结果为阴性的结核病患者阳性检出率为 73.15%,该研究结果表明 IGRA 对结核病具有良好的诊断结果,不仅能灵敏、准确地检出肺结核,还能对肺外结核进行筛查,检出痰涂片检测结果为阴性的结核病患者。以上研究报道均在一定程度上证实了 IGRA 检测对结核病的诊断价值,本研究同样对 IGRA 检测诊断结核病的价值进行了分析,通过在结核病的临床诊断中比较不同方法的敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值、准确度,结果显示 IGRA 的上述 5 项诊断效能指标水平均显著高于

结核菌素皮肤试验,差异均有统计学意义,IGRA 与结核杆菌 DNA 检测结果保持高度一致,结核菌素皮肤试验与结核杆菌 DNA 检测结果保持中度一致,表明 IGRA 可灵敏、准确地检出结核病,减少漏诊和误诊。本研究结果与丁祥<sup>[21]</sup>的研究结果基本一致,在该研究中对疑似结核病患者分别进行结核菌素皮肤试验和 IGRA 检测,结果表明 IGRA 检测对结核病诊断的敏感度和准确度均显著高于结核菌素皮肤试验,对结核病的诊断价值高于结核菌素皮肤试验。

综合本研究结果可得出以下结论,在对结核病进行诊断时,应用 IGRA 进行检测和诊断时的临床价值较高,可实现对结核病的灵敏和准确诊断,因此 IGRA 技术值得推广应用到结核病的临床诊断中,为该疾病的诊疗提供可靠的依据。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- CLICK E S, SONG R, SMITH J P, et al. Performance of Xpert MTB/RIF and mycobacterial culture on multiple specimen types for diagnosis of tuberculosis disease in young children and clinical characterization according to standardized research case definitions [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2022, 41 (8): 671-677. DOI: 10.1097/INF.0000000000003582.
- COX H, WORKMAN L, BATEMAN L, et al. Oral swab specimens tested with Xpert MTB/RIF Ultra Assay for diagnosis of pulmonary tuberculosis in children: a diagnostic accuracy study [J]. *Clin Infect Dis*, 2022, 75 (12): 2145-2152. DOI: 10.1093/cid/ciac332.
- MOR P, DAHIYA B, PARSHAD S, et al. Recent updates in diagnosis of abdominal tuberculosis with emphasis on nucleic acid amplification tests [J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2022, 16 (1): 33-49. DOI: 10.1080/17474124.2022.2021068.
- XU S, YUAN H. A three-methylation-driven gene-based deep learning model for tuberculosis diagnosis in patients with and without human immunodeficiency virus co-infection [J]. *Microbiol Immunol*, 2022, 66 (6): 317-323. DOI: 10.1111/1348-0421.12983.
- 谢绍斌, 陈建仁, 吴修宇. 结核 T 细胞  $\gamma$ -干扰素释放试验联合结核抗体检测用于结核病诊断的临床价值 [J]. *实用医技杂志*, 2022, 29 (6): 630-633. DOI: 10.19522/j.cnki.1671-5098.2022.06.021.
- 宋瑞雪, 魏荣荣, 董静, 等.  $\gamma$ -干扰素诱导蛋白-10 mRNA 检测技术对结核病辅助诊断的价值 [J]. *中国防痨杂志*, 2023, 45 (5): 471-476. DOI: 10.19982/j.issn.1000-6621.20220518.
- 马婷婷, 岳英, 严文, 等.  $\gamma$ -干扰素释放试验在结核病专科门诊诊断儿童活动性结核病的效能 [J]. *临床肺科杂志*, 2023, 28 (6): 848-853. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6663.2023.06.008.
- 王欣. 结核菌快速培养法与  $\gamma$ -干扰素释放试验在诊断结核病中的临床意义 [J]. *当代医学*, 2021, 27 (28): 127-128. DOI: 10.3969/j.issn.1009-4393.2021.28.049.
- DONG Y, ZHOU L, ZHANG C, et al. Detection of antigen Ag85B expression is useful for the diagnosis of tuberculosis, especially for those with an antituberculosis treatment history [J]. *Am J Clin Pathol*, 2023, 160 (1): 62-71. DOI: 10.1093/ajcp/aqad012.
- BYASHALIRA K C, CHAMBA N G, ALKABAB Y, et al. Impact of early diagnosis of impaired glucose regulation in tuberculosis: comparison of clinical outcomes in people with tuberculosis in Tanzania [J]. *Trop Med Int Health*, 2022, 27 (9): 815-822. DOI: 10.1111/tmi.13806.
- 苏园园, 黄诚山, 梁玲. QFT-GIT 试验在结核病诊断中的应用价值研究 [J]. *现代诊断与治疗*, 2023, 34 (10): 1536-1538.
- 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, 274. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2022.03.003.
- 袁梁, 隋文君, 王玫, 等. Xpert MTB/RIF、AFB 与 IGRA 对结核病诊断价值的比较 [J]. *标记免疫分析与临床*, 2022, 29 (7): 1081-1085. DOI: 10.11748/bjmy.issn.1006-1703.2022.07.001.
- 王瑜. 聚合酶链反应检验应用于肺结核早期诊断的准确性评价 [J]. *实用检验医师杂志*, 2022, 14 (4): 361-364. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2022.04.007.
- 张波, 张涛, 张茜, 等. 痰液涂片、支气管刷片抗酸染色联合  $\gamma$ -干扰素释放试验对肺结核的诊断价值 [J]. *海南医学*, 2021, 32 (21): 2759-2762. DOI: 10.3969/j.issn.1003-6350.2021.21.010.
- 余美玲, 张雅惠, 黄鹤.  $\gamma$ -干扰素释放试验联合环介导等温扩增技术检测在老年肺结核筛选中价值研究 [J]. *创伤与急危重病医学*, 2021, 9 (4): 281-282, 285. DOI: 10.16048/j.issn.2095-5561.2021.04.08.
- 吴多池, 梁爱群, 吴焯莹, 等. 结核菌素皮肤试验、干扰素释放酶联免疫法及核酸分子检测技术在结核病中的诊断价值 [J/CD]. *新发传染病电子杂志*, 2023, 8 (4): 60-63. DOI: 10.19871/j.cnki.xferbzz.2023.04.013.
- 王珍, 王志远, 肖婷婷. 干扰素体外释放酶联免疫检验技术在结核病临床诊断中的应用 [J]. *系统医学*, 2023, 8 (17): 57-59, 63. DOI: 10.19368/j.cnki.2096-1782.2023.17.057.
- 宋翌琰, 马丽玲, 陈慧, 等.  $\gamma$ -干扰素释放试验在结核病诊断中的价值 [J]. *结核与肺部疾病杂志*, 2023, 4 (4): 313-317. DOI: 10.19983/j.issn.2096-8493.20230044.
- 江丽娜, 陈盛玉, 孟苏凯, 等.  $\gamma$ -干扰素释放试验在结核病筛查中的辅助诊断价值 [J]. *中国热带医学*, 2024, 24 (2): 171-175. DOI: 10.13604/j.cnki.46-1064/r.2024.02.10.
- 丁祥. 干扰素体外释放酶联免疫检验技术在结核病临床诊断中的应用价值分析 [J]. *系统医学*, 2023, 8 (4): 56-59. DOI: 10.19368/j.cnki.2096-1782.2023.04.056.

(收稿日期: 2024-02-20)

(本文编辑: 邵文)