·论著·

# 结核感染 T 细胞斑点试验在不同患者群中的检测结果分析

尹洪云　WenLing Tan　马俊　葛燕萍　史祥　肖和平　冯永红

**【摘要】 目的**　探讨影响结核感染 T 细胞斑点试验(T-SPOT. TB)检测结果的因素。**方法**　收集 2014 年 5 月至 2015 年 4 月同济大学附属上海市肺科医院共 1537 例住院患者的临床资料。以《临床诊疗指南:结核病分册》的标准将患者分为临床诊断结核病组(1159 例)和临床诊断非结核病组(378 例);再经病原学诊断及随访排除不能做出最终诊断的 39 例患者后,将患者分为结核病组(1103 例;包括经分枝杆菌培养及菌种鉴定确诊的 229 例和最终临床诊断的 874 例)和非结核病组(395 例;包括既往有结核病史或肺部存在陈旧性病灶者 94 例,无病史者 301 例);1103 例结核病组患者中,肺结核 557 例,结核性胸膜炎 107 例,淋巴结结核 16 例,骨关节结核 51 例,脑结核 7 例,多组织器官结核 363 例,其他肺外结核 2 例;395 例非结核病组患者中,经分枝杆菌培养及菌种鉴定确诊的非结核分枝杆菌(NTM)感染患者 93 例。回顾性分析临床诊断结核病组和结核病组患者 T-SPOT. TB 检测结果的敏感度、特异度,结核病组与非结核病组患者 T-SPOT. TB 检测反应强度,不同结核病类型 T-SPOT. TB 检测阳性率,以及 NTM 感染患者与结核病患者的年龄差异。**结果**　(1)临床诊断结核病组 T-SPOT. TB 检测的敏感度为 81.97%(950/1159)、特异度为 53.44%(202/378);结核病组 T-SPOT. TB 检测的敏感度为 83.77%(924/1103)、特异度为 54.43%(215/395);结核病组中抗酸染色阳性患者 T-SPOT. TB 检测阳性率为 90.73%(235/259);培养阳性患者 T-SPOT. TB 检测阳性率为 92.58%(212/229)。(2)非结核病组有结核病史或肺部显示陈旧性结核病灶的患者与无病史者 T-SPOT. TB 检测的阳性率分别为 69.15%(65/94)和 38.21%(115/301),两组间差异有统计学意义($\chi^2=27.65$,$P=0.000$)。(3)结核病组与非结核病组 T-SPOT. TB 检测结果以斑点计数表示反应强度,结核病组对 A、B 抗原刺激出现阳性反应(斑点数≥1)的患者中,明显阳性及超强阳性(斑点数≥11)的比率分别为 69.81%(652/934)和 69.67%(627/900),明显高于非结核病组[分别为 46.83%(96/205)和 46.63%(83/178)];经曼-惠特尼秩和检验,差异有统计学意义($Z$ 值分别为 $-14.20$、$-14.63$,$P$ 值均<0.01)。(4)1103 例结核病组患者中,T-SPOT. TB 检测阳性率以淋巴结结核(87.50%,14/16)为最高,随后依次为多组织器官结核(87.33%,317/363)、肺结核(86.54%,482/557)、结核性胸膜炎(74.77%,80/107),脑结核(57.14%,4/7)和骨关节结核(50.98%,26/51)相对较低。(5)T-SPOT. TB 检测阳性的 NTM 感染患者的平均年龄[(53.61±18.43)岁]较 T-SPOT. TB 检测阳性的确诊结核病患者[(44.98±18.88)岁]高,差异有统计学意义($t=-2.63$,$P=0.009$)。**结论**　T-SPOT. TB 检测结果受结核病诊断依据、痰菌量、既往结核病史或肺部陈旧性结核病灶、NTM 感染、结核病灶存在的部位等多种因素的影响;T-SPOT. TB 检测用于指导结核病诊断时,需综合考虑各项因素。

**【关键词】** 结核;　诊断相关患者组;　分枝杆菌感染,非典型性;　酶联免疫斑点检测;　诊断技术和方法;　因素分析,统计学;　评价研究

**Analysis of factors influencing T-SPOT. TB results in patients with tuberculosis**　*YIN Hong-yun, TAN Wen-ling, MA Jun, GE Yan-ping, SHI Xiang, XIAO He-ping, FENG Yong-hong.　Clinic and Research Center of Tuberculosis, Shanghai Pulmonary Hospital, Tongji University School of Medicine, Shanghai 200433, China*
*Corresponding author: FENG Yong-hong, Email: feng_yonghong@hotmail.com*

**【Abstract】 Objective**　To explore factors influencing T-SPOT. TB results in order to improve the accuracy of

doi:10.3969/j.issn.1000-6621.2018.04.004

基金项目:国家自然科学基金(81471563;81771692)

作者单位:200433 同济大学附属上海市肺科医院结核病临床研究中心(尹洪云、马俊、葛燕萍、史祥、肖和平),上海市结核病(肺)重点实验室[WenLing Tan(马来西亚籍在读研究生)、冯永红]

通信作者:冯永红,Email:feng_yonghong@hotmail.com

注:尹洪云和 WenLing Tan 对本研究有同等贡献,为并列第一作者

tuberculosis diagnosis. **Methods** Clinical data from 1537 inpatients was collected between May 2014 and April 2015 in Shanghai Pulmonary Hospital. Patients were grouped into a clinical TB group (1159 cases) and a clinical non-TB group (378 cases), according to the preliminary clinical diagnosis. Patients were then regrouped into a TB group and non-TB group according to the pathogenic diagnosis. The TB group (1103 cases) included 229 cases confirmed by acid-fast bacillus (AFB) staining and mycobacterium bacillus culture, and 874 cases confirmed by final clinical diagnosis, and the non-TB group (395 cases) included 94 cases with a previous history of tuberculosis or old tuberculosis lesions demonstrated by radiology, and 301 patients with no past history of tuberculosis. Thirty-nine cases, whose final diagnosis was uncertain, were excluded from the study. The 1103 cases in the TB group consisted of 557 cases of pulmonary tuberculosis, 107 cases of tuberculous pleurisy, 16 cases of lymphoid tuberculosis, 51 cases of osteoarticular tuberculosis, 7 cases of cerebral tuberculosis, 363 cases of multiple organ tuberculosis and 2 cases of other extrapulmonary tuberculosis. There were 93 cases of nontuberculous mycobacterial (NTM) infection among the 395 cases in the non-TB group. We retrospectively analyzed the sensitivity and specificity of T-SPOT. TB in the different groups and discuss factors influencing the results. **Results** (1) The diagnostic sensitivity of T-SPOT. TB in the clinical TB group and the TB group were 81.97% (950/1159) and 83.77% (924/1103), respectively, and the diagnostic specificity of T-SPOT. TB in these two groups were 53.44% (202/378) and 54.43% (215/395), respectively. The positive diagnostic ratio of T-SPOT. TB was 90.73% (235/259) for TB cases with positive AFB results and 92.58% (212/229) for those with positive culture results. (2) There was a significant difference in the positive rate of T-SPOT. TB between non-TB cases with a previous history of tuberculosis or with old tuberculosis lesions demonstrated by radiology (69.15%, 65/94), and non-TB cases with no previous history of TB (38.21%, 115/301; $\chi^2=27.65$, $P=0.000$). (3) The TB specific antigen A and B spot counts in the TB-group (69.81% (652/934) and 69.67% (627/900) for spot counts ≥1 and spot counts ≥11) were significantly higher than in the non-TB group (46.83% (96/205) and 46.63% (83/178) for spot counts ≥1 and spot counts ≥11; $Z=-14.20$, $-14.63$, respectively; $P<0.01$). (4) The positive ratios of T-SPOT. TB for tuberculosis varied according to the type of organ lesion. The positive diagnostic ratio was highest for lymph node tuberculosis (87.50%, 14/16), followed by multiple organ tuberculosis (87.33%, 317/363), pulmonary tuberculosis (86.54%, 482/557), tuberculous pleurisy (74.77%, 80/107). The positive diagnostic ratio was low for cerebral tuberculosis (57.14%, 4/7) and osteoarticular tuberculosis (50.98%, 26/51). (5) The average age of NTM cases with positive T-SPOT. TB results (53.61±18.43) was higher than that of TB cases with positive T-SPOT. TB results (44.98±18.88) ($t=-2.63$, $P=0.009$). **Conclusion** Diagnostic methods, sputum bacteria counts, previous history of tuberculosis or old tuberculosis lesions, non-tubercular mycobacterium infection secondary to tuberculosis, and the type of tuberculosis can influence T-SPOT. TB results and should not be ignored in T-SPOT. TB-based TB diagnosis.

**【Key words】** Tuberculosis; Diagnosis-related groups; Mycobacterium infections, atypical; Enzyme-linked immunospot assay; Diagnostic techniques and procedures; Factor analysis, statistical; Evaluation studies

近年来，结核感染 T 细胞斑点试验(T-SPOT. TB)为结核病的诊断提供了新途径，该方法在结核病诊断中的应用价值受到广泛关注，目前在我国已广泛开展。但此种检测方法在结核病诊断应用中的敏感度及特异度的报道相差悬殊[1-9]。本研究从实际工作出发，对结核病诊断的不同层面，包括临床诊断，病原学诊断，以及经随访剔除不符合诊断者后进行重新分组，分析 T-SPOT. TB 检测的敏感度及特异度；同时分析可能影响检测结果的因素，包括年龄、不同类型结核病、结核病史及非结核分枝杆菌(NTM)感染等对 T-SPOT. TB 检测结果的影响。

## 对象和方法

一、研究对象

(一)患者来源

回顾性分析 2014 年 5 月至 2015 年 4 月间因肺部疾病或疑似结核病入住同济大学附属上海市肺科医院进行 T-SPOT. TB 检测的 1537 例患者。患者入院后均签署血液、有创检查及抗结核治疗知情同意书。

(二)患者分组

1. 临床诊断结核病组与临床诊断非结核病组：以症状体征、影像学改变、结核免疫、细菌学检测等指标进行综合判断，再依据中华医学会结核病学分会编著的《临床诊疗指南：结核病分册》[10]的诊断标准，将 1537 例患者分为临床诊断结核病组和临床诊断非结核病组。临床诊断结核病组 1159 例，其中男 753 例，女 406 例；年龄 3～95 岁，平均年龄(43.03±18.69)岁。临床诊断非结核病组 378 例，其中男 242 例，女 136 例，年龄 10～93 岁，平均年龄(54.46±16.63)岁。

2. 结核病组与非结核病组：临床诊断结核病组 1159 例患者中，共有 1133 例患者的标本(包括痰液、体液或组织液、气管镜刷检、穿刺、病理)进行了

抗酸染色检测，其中抗酸染色阳性患者 306 例，抗酸染色阴性患者 827 例。临床诊断结核病组剔除经分枝杆菌培养证实为 NTM 感染的患者（56 例），作为结核病组（1103 例），包括肺结核 557 例，结核性胸膜炎 107 例，淋巴结结核 16 例，骨关节结核 51 例，脑结核（结核性脑膜炎 5 例，脑内结核瘤与结核性脑膜炎共存者 2 例）7 例，其他 2 种及 2 种以上组织或器官（包括肺、胸膜、胸壁、淋巴结、骨关节、肝、腹膜、肠道、盆腔、泌尿系、脑）发生的多组织器官结核 363 例，其他肺外结核 2 例（包括乳突结核 1 例，睾丸结核 1 例）；其中，经分枝杆菌菌群培养及菌种鉴定确诊的结核病患者共 229 例，其他患者参照文献[10]的标准进行诊断，并通过随访和抗结核药物治疗证实。

临床诊断非结核病组 378 例患者中，剔除经随访尚不能排除结核病诊断的 39 例患者，再纳入临床诊断结核病组经培养确诊为 NTM 感染的 56 例患者，作为非结核病组，共计 395 例。包括 NTM 病 93 例，各种类型肺癌或肺部肿瘤 60 例，支气管扩张 50 例，真菌性肺病 16 例，肺部炎症 124 例，间质性肺病 8 例，结节病 5 例，尘肺病 3 例，风湿类疾病 4 例，肺脓肿 2 例，肺栓塞 2 例，放射性肺炎 2 例，漏出性或非特异性胸腔积液 18 例，隐球菌脑膜炎 5 例，非特异性淋巴结肿大 3 例。

二、方法

1. T-SPOT. TB 检测试剂盒：采用英国 Oxford Immunotec 公司生产的 T-SPOT. TB 试剂盒。

2. T-SPOT. TB 检测方法：次日晨起抽取空腹全血检测结核感染 T 细胞，成年人及 8 岁以上儿童及未成年人 8 ml、8 岁以下儿童 4 ml，等分放入 2 支肝素抗凝管，采集后立即颠倒抗凝管 5～10 次，避免血液分层，18～25 ℃保存，于 4 h 内进行处理，检测程序按照试剂盒说明书执行。

3. T-SPOT. TB 阳性结果判断标准：以试剂盒说明书判断抗原 A 和（或）抗原 B 孔的反应结果，（1）空白对照孔斑点数为 0～5，待测样本应为抗原 A 或抗原 B 斑点数减去空白对照孔斑点数≥6，判断为阳性，即有反应性；（2）空白对照孔斑点数≥6，待测样本应为抗原 A 或抗原 B 斑点数≥2 倍无反应性对照孔的斑点数，判断为阳性，即有反应性；（3）如果上述标准不符合且植物血凝素对照孔正常时，待测样本检测结果为阴性，即无反应性。同时记录所测样本的斑点数，不同的反应程度以反应斑点数来判断，分为 0、1～5、6～10、11～50、＞50 个 5 个档次，其中斑点数 6～10 个为轻度阳性、11～50 个为明显阳性、＞50 个为超强阳性。

4. 病原学检测：标本（包括痰液、体液或组织液、支气管镜刷检、病理穿刺检查等）涂片荧光抗酸染色、分枝杆菌培养等均参照中国防痨协会基础专业委员会制定的《结核病诊断实验室检验规程》[11]执行。

三、统计学分析

应用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析，计量资料以“$\bar{x}\pm s$”表示，组间比较采用 $t$ 检验；两样本“率”的比较采用 $\chi^2$ 检验；有序多分类资料采用曼-惠特尼秩和检验，均以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

各项指标定义：敏感度＝真阳性例数/（真阳性例数＋假阴性例数）×100%，特异度＝真阴性例数/（真阴性例数＋假阳性例数）×100%，阳性预测值＝真阳性例数/（真阳性例数＋假阳性例数）×100%，阴性预测值＝真阴性例数/（真阴性例数＋假阴性例数）×100%，准确率＝（真阳性例数＋真阴性例数）/总例数×100%。

## 结　果

一、临床诊断结核病组和临床诊断非结核病组 T-SPOT. TB 检测结果及影响因素

临床诊断结核病组 T-SPOT. TB 检测阳性率为 81.97%（950/1159），阴性率为 18.03%（209/1159）；临床诊断非结核病组 T-SPOT. TB 检测阳性率为 46.56%（176/378），阴性率为 53.44%（202/378），两组差异有统计学意义（$\chi^2=180.60$，$P=0.000$）。以临床诊断为标准，T-SPOT. TB 检测的敏感度为 81.97%（950/1159），特异度为 53.44%（202/378），阳性预测值为 84.37%（950/1126），阴性预测值为 49.15%（202/411），准确率为 74.95%（1152/1537）。

1. 临床诊断结核病组痰涂片阳性和阴性患者的 T-SPOT. TB 检测情况分析：临床诊断结核病组进行抗酸染色检测的 1133 例患者标本中阳性 306 例，阴性 827 例。抗酸染色阳性者 T-SPOT. TB 检测阳性 251 例，阳性率为 82.03%（251/306）；抗酸染色阴性者 T-SPOT. TB 检测阳性 704 例，阳性率为 85.13%（704/827），差异无统计学意义（$\chi^2=1.62$，$P=0.203$）。

2. 临床诊断结核病组患者年龄对 T-SPOT. TB 检测结果的影响：1159 例临床诊断结核病组患者中，T-SPOT. TB 检测阳性的患者（950 例）平均年龄为（42.38±18.68）岁，低于 T-SPOT. TB 检测阴性的患者[209 例；（46.07±18.40）岁]，差异有统计

学意义($t=2.59$, $P=0.010$)。

1159 例临床诊断结核病组患者，按年龄段(未成年、中年及老年)分为≤18 岁(69 例)、19～64 岁(922 例)、≥65 岁(168 例)3 个年龄组。各年龄组 T-SPOT. TB 检测阳性率分别为≤18 岁 79.71%(55/69)、19～64 岁 82.32%(759/922)、≥65 岁 80.95%(136/168)，三组间 T-SPOT. TB 检测阳性率差异无统计学意义($\chi^2=0.43$, $P=0.805$)。

二、结核病组与非结核病组 T-SPOT. TB 检测结果及影响因素

结核病组(1103 例)与非结核病组(395 例)患者 T-SPOT. TB 检测敏感度为 83.77%(924/1103)，特异度为 54.43%(215/395)，阳性预测值为 83.70%(924/1104)，阴性预测值为 54.57%(215/394)，准确率为 76.03%(1139/1498)。结核病组(83.77%)与非结核病组 T-SPOT. TB 检测阳性率(45.57%，180/395)比较，差异有统计学意义($\chi^2=218.97$, $P=0.000$)。

1. 结核病组痰涂片阴性、阳性和结核分枝杆菌培养阳性患者的 T-SPOT. TB 检测情况分析：结核病组抗酸染色阳性患者 T-SPOT. TB 检测阳性率为 90.73%(235/259)，明显高于抗酸染色阴性患者的阳性率(81.64%，689/844)，差异有统计学意义($\chi^2=11.41$, $P=0.001$)。

结核病组患者中，共有 229 例标本进行分枝杆菌培养后菌种鉴定为结核分枝杆菌感染，其中 T-SPOT. TB 检测阳性者 212 例，在结核分枝杆菌培养阳性的结核病组患者中，T-SPOT. TB 检测阳性率为 92.58%(212/229)。

抗酸染色阳性的临床诊断结核病组患者 T-SPOT. TB 检测阳性率为 82.03%(251/306)，剔除 NTM 感染患者后，结核病组 T-SPOT. TB 检测阳性率上升至 90.73%(235/259)，差异有统计学意义($\chi^2=8.84$, $P=0.003$)。

2. 结核病组不同年龄患者 T-SPOT. TB 检测结果的差异：结核病组 T-SPOT. TB 检测阳性患者(924 例)平均年龄为(42.13±18.66)岁，略低于 T-SPOT. TB 检测阴性的患者[179 例；(44.56±18.01)岁]，但差异无统计学意义($t=-1.06$, $P=0.108$)。

229 例经菌种鉴定确诊的结核病患者，按年龄段分为≤18 岁(15 例)、19～64 岁(173 例)、≥65 岁(41 例)。各年龄组 T-SPOT. TB 检测阳性率分别为：≤18 岁 93.33%(14/15)、19～64 岁 91.33%(158/173)、≥65 岁 97.56%(40/41)，三组间 T-SPOT. TB 检测阳性率差异无统计学意义($\chi^2=1.89$, $P=0.389$)。

3. 结核病组与非结核病组对 T-SPOT. TB 抗原反应强度的差异：结核病组与非结核病组排除 T-SPOT. TB 检测结果斑点计数缺失的患者(结核病组缺失 30 例，非结核病组缺失 10 例)后，两组对结核特异性 A、B 抗原反应强度差异均有统计学意义(表 1)。结核病组对 A、B 抗原刺激后斑点数≥1 的患者中，明显阳性及超强阳性(斑点数≥11)的比率分别为 69.81%(652/934)及 69.67%(627/900)，明显高于非结核病组的 46.83%(96/205)和 46.63%(83/178)，差异有统计学意义($Z$ 值分别为 -14.20 和 -14.63，$P$ 值均<0.01)，可见斑点数越高，患结核病的可能性越大。结核病组中抗酸染色阴性患者及抗酸染色阳性患者对 T-SPOT. TB 抗原反应强度差异也有统计学意义(表 2)。

4. 结核病组患者 T-SPOT. TB 检测情况：单一组织或多组织器官结核病灶发生的部位不同，患者 T-SPOT. TB 检测阳性率存在差异(表 3)。以淋巴结结核 T-SPOT. TB 检测阳性率为最高，随后依次为多组织器官结核、肺结核、结核性胸膜炎，脑结核、骨关节结核和其他肺外结核阳性率相对较低，差异有统计学意义($\chi^2=58.72$, $P=0.000$)。

**表 1** 结核病组与非结核病组患者 T-SPOT. TB 检测的抗原反应情况

| 抗原分组 | 斑点数 | | | | | 合计 | $Z$ 值 | $P$ 值 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 0 个 | 1～5 个 | 6～10 个 | 11～50 个 | >50 个 | | | |
| A 抗原 | | | | | | | -14.20 | <0.01 |
| 结核病组 | 139(13.95) | 98(9.13) | 184(17.15) | 553(51.54) | 99(9.23) | 1073(100.00)[a] | | |
| 非结核病组 | 180(46.75) | 58(15.06) | 51(13.25) | 84(21.82) | 12(3.12) | 385(100.00) | | |
| B 抗原 | | | | | | | -14.63 | <0.01 |
| 结核病组 | 174(16.20) | 137(12.76) | 136(12.66) | 439(40.88) | 188(17.50) | 1074(100.00)[a] | | |
| 非结核病组 | 207(53.77) | 53(13.77) | 42(10.91) | 69(17.92) | 14(3.64) | 385(100.00) | | |

**注** 表中括号外数值为例数，括号内数值为“构成比(%)”；[a]：结核病组中有 1 例仅有 B 抗原刺激值

**表 2**　结核病组中抗酸染色阴性与抗酸染色阳性患者 T-SPOT. TB 检测的抗原反应情况

| 抗原 | 斑点数 | | | | | 合计 | $Z$ 值 | $P$ 值 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 0 个 | 1～5 个 | 6～10 个 | 11～50 个 | ＞50 个 | | | |
| A 抗原 | | | | | | | −4.08 | ＜0.01 |
| 抗酸染色阴性 | 121(14.72) | 75(9.13) | 148(18.00) | 416(50.61) | 62(7.54) | 822(100.00)[a] | | |
| 抗酸染色阳性 | 18(7.17) | 23(9.17) | 36(14.34) | 137(54.58) | 37(14.74) | 251(100.00) | | |
| B 抗原 | | | | | | | −4.78 | ＜0.01 |
| 抗酸染色阴性 | 149(18.10) | 110(13.37) | 101(12.27) | 349(42.41) | 114(13.85) | 823(100.00)[a] | | |
| 抗酸染色阳性 | 25(9.96) | 27(10.76) | 35(13.94) | 90(35.86) | 74(29.48) | 251(100.00) | | |

**注** 表中括号外数值为例数，括号内数值为“构成比(%)”；[a]：结核病组中有 1 例仅有 B 抗原刺激值

**表 3**　结核病组不同类型患者 T-SPOT. TB 检测情况

| 患者类型 | 合计(例) | 阳性例数 | 阳性率(%) |
|---|---|---|---|
| 肺结核 | 557 | 482 | 86.54 |
| 结核性胸膜炎 | 107 | 80 | 74.77 |
| 淋巴结结核 | 16 | 14 | 87.50 |
| 骨关节结核 | 51 | 26 | 50.98 |
| 脑结核 | 7 | 4 | 57.14 |
| 多组织器官结核 | 363 | 317 | 87.33 |
| 其他肺外结核[a] | 2 | 1 | 50.00 |
| 合计 | 1103 | 924 | 83.77 |

**注** [a]：其他肺外结核包括乳突结核 1 例，睾丸结核 1 例

5. 非结核病组患者结核感染史对 T-SPOT. TB 检测结果的影响：395 例非结核病组患者中，既往有结核病史或肺部存在陈旧性病灶者 94 例，无病史者 301 例。两者 T-SPOT. TB 检测阳性率分别为 69.15%(65/94)和 38.21%(115/301)，差异有统计学意义($\chi^2=27.65$，$P=0.000$)。

6. 确诊结核病患者与确诊 NTM 感染患者的 T-SPOT. TB 检测阳性率、斑点数及年龄比较：经菌种鉴定确诊为结核病的患者(229 例)与确诊为 NTM 感染的患者(93 例)T-SPOT. TB 检测阳性率分别为 92.58%(212/229)和 48.39%(45/93)，差异有统计学意义($\chi^2=68.46$，$P=0.000$)。

229 例确诊的结核病患者中，223 例有 T-SPOT. TB 斑点值检测结果(6 例患者仅有阴性、阳性判断结果)，抗原刺激可计斑点数分别为：A 抗原阳性率为 88.34%(197/223)，B 抗原阳性率为 78.48%(175/223)，均明显高于 93 例 NTM 感染患者[A 抗原阳性率为 43.01%(40/93)，B 抗原阳性率为 37.63%(35/93)]，两组间差异均有统计学意义(表 4)。

229 例确诊结核病患者平均年龄为(45.19±18.94)岁，93 例 NTM 感染患者平均年龄为(57.22±16.36)岁，两组差异有统计学意义($t=-5.70$，$P<0.001$)。确诊结核病患者中 202 例 T-SPOT. TB 检测结果为阳性，平均年龄为(44.98±18.88)岁，NTM 感染患者中 49 例 T-SPOT. TB 检测结果为阳性，平均年龄为(53.61±18.43)岁，两组差异有统计学意义($t=-2.63$，$P=0.009$)。

## 讨　论

结核病诊断的金标准是病原学诊断阳性，即分枝杆菌培养阳性，菌种鉴定为结核分枝杆菌；但是，这种诊断方法在实际应用中存在重要缺陷：结核分枝杆菌培养耗时长，BACTEC MGIT 960 培养需要

**表 4**　确诊的结核病患者与 NTM 感染患者 T-SPOT. TB 检测的抗原反应情况

| 抗原<br>分组 | 斑点数 | | | | | 合计 | $Z$ 值 | $P$ 值 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 0 个 | 1～5 个 | 6～10 个 | 11～50 个 | ＞50 个 | | | |
| A 抗原 | | | | | | | −7.92 | ＜0.01 |
| 确诊结核病患者 | 13(5.83) | 13(5.83) | 43(19.28) | 121(54.26) | 33(14.80) | 223(100.00) | | |
| NTM 感染患者 | 36(38.71) | 17(18.28) | 14(15.05) | 23(24.73) | 3(3.23) | 93(100.00) | | |
| B 抗原 | | | | | | | −7.22 | ＜0.01 |
| 确诊结核病患者 | 23(10.31) | 25(11.21) | 26(11.66) | 88(39.46) | 61(27.36) | 223(100.00) | | |
| NTM 感染患者 | 41(44.09) | 17(18.28) | 8(8.60) | 21(22.58) | 6(6.45) | 93(100.00) | | |

**注** 表中括号外数值为例数，括号内数值为“构成比(%)”

6 周，罗氏培养至少 8 周才能确定标本是否为阳性。因此，在缺乏细菌学诊断依据的情况下，医生主要根据结核抗体产生及结核菌素皮肤试验（TST）情况，结合病史、体征、影像学、血红细胞沉降率等非特异性方法来进行结核病的临床诊断。

近年来，以检测结核特异性抗原刺激下记忆性 T 细胞反应的 T-SPOT. TB 检测成为临床医生进行结核病诊断，决定是否进行抗结核治疗的重要辅助手段。由于 T-SPOT. TB 主要是发现结核感染者，其结果报告早于能确诊结核病的结核分枝杆菌培养，但是其结果判读受到多种因素的影响，采用 T-SPOT. TB 检测方法诊断结核病的敏感度及特异度，不同研究报道差异较大。国外 Sester 等[1] 对 2009 年 1 月至 2011 年 11 月间的 844 项研究进行了荟萃分析，结果显示 T-SPOT. TB 对活动性结核病诊断的敏感度和特异度分别为 81%（95%*CI*：75%～84%）和 59%（95%*CI*：56%～62%）。国内资料显示其敏感度和特异度变异较大，分别为 82%～95%、65%～91%[2-6]。Lu 等[7] 在评估结核病诊断的 Meta 分析显示，T-SPOT. TB 检测的敏感度为 84.0%（95%*CI*：81.4%～86.4%），特异度为 65.8%（95%*CI*：62.1%～69.3%）。张昭勇等[8] 对 1994—2013 年间的 17 篇中文文献纳入 Meta 分析，结果显示 γ 干扰素释放试验（IGRA）诊断结核分枝杆菌感染的敏感度为 86%（95%*CI*：85%～88%），特异度为 86%（95%*CI*：83%～88%）。中华医学会结核病学分会总结国内 IGRA 检测的研究数据，显示敏感度和特异度差异较大，敏感度为 53%～98%、特异度为 60%～90%，但多数文献报道的敏感度和特异度超过 70%，提示均优于 TST 和结核抗体检测（TB-Ab）[9]。因此，笔者对结核病患者从临床诊断、随访诊治排除不支持原诊断方案的不同诊断依据的人群进行分层，对基于 T-SPOT. TB 检测结果诊断结核病的影响因素进行了回顾性分析。

一、诊断标准不同，T-SPOT. TB 检测的敏感度及特异度发生变化

临床诊断结核病组与非结核病组 T-SPOT. TB 检测的敏感度为 81.97%、特异度为 53.44%。经随访结核病组剔除培养证实为 NTM 感染及非结核病组剔除尚不能排除结核病的患者后，T-SPOT. TB 检测的敏感度及特异度略有提高，分别为 83.77% 及 54.43%，敏感度与国内外报道基本一致，而特异度低于相关报道。我院为肺部专科及结核病定点医院，与结核病相关疾病的鉴别诊断相对较多，尤其是 NTM 患者占到非结核病组的 23.54%（93/395），可能为本研究特异度较低的原因之一。

二、既往结核病史及体内存在陈旧性结核病灶影响 T-SPOT. TB 检测特异度

395 例非结核病组患者中，既往有结核病史及检查发现肺部存在陈旧性结核病灶者 T-SPOT. TB 检测阳性率明显高于无此表现者（69.15% 和 38.21%），表明与结核病相关的病史及肺部表现降低了 T-SPOT. TB 诊断结核病的特异度。

三、NTM 感染致临床诊断结核病组 T-SPOT. TB 检测敏感度下降

抗酸染色阳性的临床诊断结核病组 T-SPOT. TB 检测阳性率为 82.03%，剔除 NTM 感染患者后，结核病组 T-SPOT. TB 检测阳性率上升至 90.73%，差异有统计学意义。由于抗酸染色也呈阳性反应的 NTM 感染患者在临床特征、影像学改变，甚至病理变化上难以与结核病鉴别，在没有细菌学依据的情况下不能得到明确诊断，NTM 病患者混于结核病患者之中[12]，可能是导致抗酸染色阳性患者 T-SPOT. TB 检测阳性率降低的原因。在笔者的进一步分析中，93 例确诊的 NTM 感染患者的 T-SPOT. TB 检测结果在阳性率、斑点数和患者平均年龄等方面与 229 例确诊的结核病患者差异均有统计学意义，提示 54 岁［49 例 NTM 感染患者 T-SPOT. TB 检测结果为阳性，平均年龄为（53.61±18.43）岁］及以上的中老年患者，在 T-SPOT. TB 检测结果为阳性，但斑点数较低时，应同时考虑 NTM 感染的可能。由于本研究中 NTM 感染患者例数相对较少，对于将 T-SPOT. TB 检测用于结核病的辅助诊断中，NTM 感染对检测结果的影响程度还需进一步扩大患者例数进行研究。

四、年龄对 T-SPOT. TB 反应性的影响

临床诊断结核病组 T-SPOT. TB 检测阳性（950 例）与检测阴性（209 例）患者之间的年龄差异在剔除含不支持因素的患者后变为无统计学意义，提示临床诊断结核病组 T-SPOT. TB 检测阴性的患者平均年龄较高可能是由于混杂了 NTM 感染等患者导致的。

临床诊断结核病组（1159 例）和经培养确诊的结核病患者（229 例）分别按年龄分段后，各年龄段 T-SPOT. TB 检测阳性率之间差异均无统计学意义，进一步提示年龄对 T-SPOT. TB 的反应性并无影响。但是，由于本研究中，青少年（≤18 岁）及老年（≥65 岁）患者例数相对较少，有关年龄对 T-SPOT. TB 反应性是否存在影响的结论还需在进

一步扩大样本量后才能得出。

五、T-SPOT. TB 反应性与结核分枝杆菌载量的相关性

本研究结果显示，在 T-SPOT. TB 检测阳性的患者中，斑点数值在结核病组（1074 例）与非结核病组（385 例）之间差异有统计学意义，斑点数越多患结核病的可能性越大。

而在结核病组，抗酸染色阳性患者 T-SPOT. TB 检测阳性率（90. 73%）明显高于抗酸染色阴性患者（81. 64%），而且涂片阳性患者反应斑点数明显高于阴性者，随着结核病患者痰菌数量的增加而呈上升的趋势，与之前学者的报道一致[13]。

六、患者结核病灶发生部位不同，行 T-SPOT. TB 检测的结果也存在差异

在肺结核与肺外结核患者中，不同的研究对 T-SPOT. TB 反应性存在不同观点，王立红等[14]报道肺内外结核 T-SPOT. TB 反应细胞数量差异无统计学意义，而鲁曦等[15]研究显示 IGRA 在结核性胸膜炎患者的阳性率低于淋巴结结核。Fan 等[16]对总共包含 1711 例患者的 20 个国内外研究进行了 Meta 分析，结果显示 T-SPOT. TB 检测对肺外结核诊断的敏感度为 90%（95%*CI*：86%～93%），明显高于 TST 的 63%（95%*CI*：54%～72%）；特异度为 68%（95% *CI*：64% ～ 73%），与 TST 大致相同（71%；95%*CI*：60%～75%）。本研究显示，以淋巴结结核、多组织器官结核、肺结核 T-SPOT. TB 检测阳性率最高（均超过 86%），结核性胸膜炎次之（74. 77%），其他肺外结核相对较低（均在 60% 以下）。由于肺外结核的诊断在缺少细菌学依据的情况下常需要依靠病理学依据，除浅表病灶外，病理标本的获取常创伤较大，患者及家属难以接受，因此本研究结果提示相对于结核病其他检查方法，外周血 T-SPOT. TB 检测具有较高的敏感度，可以作为淋巴结结核、多组织器官结核、结核性胸膜炎等肺外结核辅助诊断及诊断性治疗的重要依据。

综上所述，T-SPOT. TB 检测活动性结核病的敏感度及特异度因临床诊断、抗酸染色及培养结果、结核病灶部位不同而存在差异，同时还受既往结核病史或陈旧性结核病灶、NTM 感染的影响。因此，T-SPOT. TB 检测指导结核病诊断时需谨慎解释，综合分析其临床价值。

## 参 考 文 献


[1] Sester M, Sotgiu G, Lange C, et al. Interferon-γ release assays for the diagnosis of active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. Eur Respir J, 2011, 37(1): 100-111.

[2] 段静，王艳，袁杭，等. 结核杆菌五种实验室检测方法比较. 现代检验医学杂志，2014，29(4)：79-82.

[3] 李红，唐神结，史祥，等. 全血 γ-干扰素释放试验对涂阴肺结核诊断价值的研究. 中华临床医师杂志（电子版），2012，6(16)：4894-4897.

[4] 刘红，黄永杰，王静，等. 结核感染 T 细胞斑点试验在疑似结核病患者诊断中的价值研究. 中华结核和呼吸杂志，2014，37(3)：192-196.

[5] 潘丽萍，贾红彦，刘菲，等. γ-干扰素释放试验对不同年龄组疑似肺结核的辅助诊断价值. 中华结核和呼吸杂志，2015，38(12)：892-896.

[6] 高万芹. 结核感染 T 细胞斑点实验在结核病快速诊断中的临床应用价值. 国际检验医学杂志，2014，35(24)：3450-3452.

[7] Lu P, Chen X, Zhu LM, et al. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. Lung, 2016, 194(3): 447-458.

[8] 张昭勇，张吉才，吕军，等. γ-干扰素释放试验诊断结核分枝杆菌感染相关研究 meta 分析. 临床误诊误治，2014，27(6)：41-44.

[9] 中华医学会结核病学分会，《中华结核和呼吸杂志》编辑委员会. γ-干扰素释放试验在中国应用的建议. 中华结核和呼吸杂志，2014，37(10)：744-747.

[10] 中华医学会. 临床诊疗指南：结核病分册. 北京：人民卫生出版社，2005.

[11] 中国防痨协会基础专业委员会. 结核病诊断实验室检验规程. 北京：中国教育文化出版社，2006.

[12] Wu J, Zhang Y, Li J, et al. Increase in nontuberculous mycobacteria isolated in Shanghai, China: results from a population-based study. PLoS One, 2014, 9(10): e109736.

[13] 贾文青，刘莹. 结核感染 T 细胞斑点试验对结核病诊断的研究进展. 国际检验医学杂志，2016，37(11)：1519-1522.

[14] 王立红，付秀华，张桂芝，等. 结核感染 T 细胞斑点试验在结核病诊断中的应用价值. 中国防痨杂志，2013，35(12)：992-996.

[15] 鲁曦，李王平，谢永宏，等. γ-干扰素释放试验在肺外结核诊断中的应用与评价. 中华肺部疾病杂志（电子版），2016，9(1)：20-25.

[16] Fan L, Chen Z, Hao XH, et al. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. FEMS Immunol Med Microbiol, 2012, 65(3): 456-466.


（收稿日期：2017-08-28）

（本文编辑：郭萌）