

北京市垂杨柳医院患者 γ -干扰素释放试验的临床应用研究

王俊文¹ 于波¹ 刘薇¹ 高慧双¹ 田淑琳² 路璐¹ 朱雅迪¹ 宁永忠¹

1. 北京市垂杨柳医院检验科, 北京 100022; 2. 河北医科大学研究生院, 河北石家庄 050017

[摘要] 目的 了解北京市垂杨柳医院就诊患者 γ -干扰素释放试验(IGRA)检测结核分枝杆菌潜伏感染临床特征。方法 收集北京市垂杨柳医院2018年1月至2022年12月的8736例患者IGRA检测结果,分析患者潜在感染状况。结果 就诊患者IGRA总阳性率为17.26%(1508/8736),2018—2022年逐年比较,差异有统计学意义($\chi^2=13.706$, $P=0.008$)。男性组IGRA总阳性率高于女性组,差异有统计学意义($\chi^2=5.168$, $P=0.012$)。4个年龄组阳性率比较,差异有统计学意义($\chi^2=6.951$, $P=0.001$),年龄越大IGRA阳性率越低。结论 北京市垂杨柳医院就诊患者结核杆菌潜伏感染相对较高,有逐年增高趋势,提示应加强人员监测力度,提高结核分枝杆菌潜伏感染的早期诊断率。

[关键词] γ -干扰素释放试验; 潜伏结核感染; 结核分枝杆菌; 结核病; 结核菌素皮肤试验

[中图分类号] R52 [文献标识码] A [文章编号] 2095-0616(2025)02-0134-04

DOI:10.20116/j.issn2095-0616.2025.02.32

Clinical application research of interferon gamma release assay of patients in Chuiyangliu Hospital of Beijing City

WANG Junwen¹ YU Bo¹ LIU Wei¹ GAO Huishuang¹ TIAN Shulin² LU Lu¹
ZHU Yadi¹ NING Yongzhong¹

1. Department of Clinical Laboratory, Chuiyangliu Hospital of Beijing City, Beijing 100022, China; 2. Graduate School of Hebei Medical University, Hebei, Shijiazhuang 050017, China

[Abstract] **Objective** To understand the clinical characteristics of detecting latent infection of *Mycobacterium tuberculosis* by interferon gamma release assay (IGRA) of patients in Chuiyangliu Hospital of Beijing City.

Methods The IGRA test results of 8736 patients in Chuiyangliu Hospital of Beijing City from January 2018 to December 2022 were collected, and the potential infection status of patients was analyzed. **Results** The total positive rate of IGRA in visiting patients was 17.26% (1508/8736), and the difference was statistically significant from 2018 to 2022 ($\chi^2=13.706$, $P=0.008$). The total positive rate of IGRA of male group was higher than the female group, with statistically significant difference ($\chi^2=5.168$, $P=0.012$). The positive rates of IGRA of the 4 age groups were compared, with statistically significant difference ($\chi^2=6.951$, $P=0.001$). The older the age group, the lower the positive rate. **Conclusion** The latent infection of *Mycobacterium tuberculosis* in patients admitted to Chuiyangliu Hospital of Beijing City is relatively high, which tends to increase year by year, suggesting that personnel monitoring should be strengthened to improve the early diagnosis rate of latent infection of *Mycobacterium tuberculosis*.

[Key words] Interferon gamma release assay; Latent tuberculosis infection; *Mycobacterium tuberculosis*; Tuberculosis; Tuberculin skin test

结核病(tuberculosis, TB)是由结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*, MTB)引起的空气传播传染病。虽然MTB主要是一种肺部病原体,但其几乎可以在身体的任何部位引起疾病。MTB的感染可以从宿主体内的遏制发展到传染性状态^[1]。大多[基金项目]北京市科技攻关计划(首发2021-1G-2032)。

数个体通过固有和获得性免疫防御机制可以清除或控制MTB感染。潜伏结核感染(latent TB infection, LTBI)是指机体感染MTB并产生持续的免疫应答,但是没有活动性结核的临床症状的一种状态^[2]。当普通人群感染了MTB后,免疫力低下时可进展为TB。潜伏结核感染数量是庞大的^[3]。潜伏结核感染是一种临床诊断,诊断依据是证实以前发生过结

核感染并排除活动性结核。目前可证实既往结核感染的检查包括结核菌素皮肤试验(tuberculin skin test, TST)和 γ -干扰素释放试验(interferon gamma release assay, IGRA)。分枝杆菌暴露(和感染)后可能出现分枝杆菌蛋白抗原,上述检查可测量这些抗原引起的免疫致敏(IV型或迟发型超敏反应)。为了解北京市垂杨柳医院(本院)就诊患者 IGRA 阳性情况,对 2018—2022 年就诊患者资料进行回顾性分析,旨在提高潜伏结核感染认识水平,并采取相应的管理措施。

1 材料与方法

1.1 研究对象

选择 2018 年 1 月至 2022 年 12 月来本院就诊患者 8736 例,纳入标准:临床科室开具血液 IGRA 检验项目患者,且结果符合说明书判定要求;排除标准:临床开具血液 IGRA 检验项目,但结果不符合判定要求的患者。本研究经本院医学伦理委员会批准。

1.2 主要试剂与仪器

酶标分析仪[赛默飞世尔(中国)有限公司,型号 Multiskan FC]及洗板机(深圳汇松科技发展有限公司,型号:PW960);结核分枝杆菌特异性细胞免疫放映检测试剂盒(海口地壤生物研究院),试剂在有效期内使用,质控在控,试剂生产批号:221103。

1.3 实验方法与步骤

1.3.1 血液标本采集 对患者进行空腹或餐后 2 h 以上采血,血样本为外周静脉血 4 ml,采血管应采用肝素抗凝真空采血管。采血应按照操作规范进行(患者应平静,采血顺序应为第二管或之后,避免拍打)、采血及检测温度应在 22 ~ 26℃,采血后 2 h 内完成阴性对照培养管(N)、阳性对照培养管(P)、检测培养管(T)三个采血管分血,每管分 1 ml 血液,注意操作避免管间污染,将培养管上下剧烈晃动 30 ~ 40 s,使血液和管壁含有刺激抗原组分充分混匀,每管培

养时间 22 ~ 24 h,然后使用离心机 3200 r/min 离心 20 min,取上层血浆进行 ELISA 检测。

1.3.2 结果判读与数据分析 结果判读按照试剂说明书进行,测定样本 N、P、T 反应的 OD 值,计算出 T-N、P-N,用公式计算出 $(T-N)/(P-N)$ 的值,分析软件按照说明书设定标准判读,当 $N < 0.5$ 时,若 $T-N/P-N \geq 0.16$ 判为阳性,否则为阴性;当 $0.5 \leq N < 2.5$ 时,若 $T-N \geq 1.5$ 判为阳性,否则为阴性;当 $N \geq 2.5$ 时,判为无法确定,需要复检。

1.4 统计学方法

使用 SPSS 26.0 统计学软件进行分析,计数资料以例数和百分比表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况分析

2018—2022 年共有 8736 例就诊患者开展 IGRA 检测,其中男 4605 例,占 52.71%;女 4131,占 47.29%。总阳性例数 1508 例,总阳性率为 17.26%。2018—2022 年男性总阳性率高于女性,差异有统计学意义($\chi^2=5.168, P=0.012$)。2018—2020 年男性、女性及总体阳性率均呈逐年增高趋势。见表 1。

2.2 不同年份阳性率比较

2018—2022 年 IGRA 总体阳性率比较,差异有统计学意义($\chi^2=13.706, P=0.008$);不同年份比较,仅 2018 年与 2020 年阳性率差异有统计学意义($\chi^2=12.377, P < 0.001$)。见表 2。

2.3 不同年龄段人员情况

患者平均年龄为 (67.37 ± 17.96) 岁,不同年龄组的总体阳性率,差异有统计学意义($P < 0.05$)。其中老年组(≥ 60 岁)总体阳性率最低,并且与少年组(< 20 岁)、青年组(20 ~ < 40 岁)、中年组(40 ~ < 60 岁)比较,差异均存在统计学意义($\chi^2=8.384, P=0.004$; $\chi^2=25.398, P < 0.001$; $\chi^2=48.885, P < 0.001$)。见表 3。

表1 2018—2022年不同性别就诊患者IGRA检测比较

年份	合计			男性			女性			χ^2 值	P 值
	检测数	阳性数	阳性率 (%)	检测数	阳性数	阳性率 (%)	检测数	阳性数	阳性率 (%)		
2018	2363	364	15.40	1191	196	16.46	1172	168	14.33	2.042	0.085
2019	2019	338	16.74	1052	183	17.40	967	155	16.03	0.675	0.223
2020	1583	312	19.71	884	183	20.70	699	129	18.45	1.245	0.146
2021	1993	350	17.56	1068	195	18.26	925	155	16.76	0.772	0.206
2022	778	144	18.51	410	78	19.02	368	66	17.93	0.153	0.383
合计	8736	1508	17.26	4605	835	18.13	4131	673	16.29	5.168	0.012

表2 结果年份交叉表

项目		2018年	2019年	2020年	2021年	2022年	合计
阳性	频数	1999 ^a	1681 ^{ab}	1271 ^b	1643 ^{ab}	634 ^{ab}	7228
	频率(%)	84.60	83.30	80.30	82.40	81.50	82.70
阴性	频数	364 ^a	338 ^{ab}	312 ^b	350 ^{ab}	144 ^{ab}	1508
	频率(%)	15.40	16.70	19.70	17.60	18.50	17.30
合计	频数	2363	2019	1583	1993	778	8736
	频率(%)	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00

注 a、b: 指示年份类别的子集在 0.05 级别, 这些类别的列比例相互之间差异无统计学意义

表3 2018—2022年不同年龄段患者IGRA检测阳性率分析

项目		合计	<20岁	20~<40岁	40~<60岁	≥60岁	χ^2 值	P值
男性	频数	835	17 ^{ab}	72 ^{ab}	205 ^b	541 ^a	36.678	<0.001
	频率(%)	18.13	28.80	20.60	24.30	16.10		
女性	频数	673	10 ^{ab}	89 ^b	144 ^b	430 ^a	57.660	<0.001
	频率(%)	16.29	21.30	24.40	20.60	14.20		
合计	频数	1508	27 ^a	161 ^a	349 ^a	971 ^b	68.288	<0.001
	频率(%)	17.26	25.50	22.50	22.60	15.20		

注 a、b: 指示年份类别的子集在 0.05 级别, 这些类别的列比例相互之间差异无统计学意义

2.4 呼吸科与其他科室IGRA检测阳性率比较

呼吸科 IGRA 总体检测阳性率低于其他各个科室 IGRA 检测阳性率之和, 差异有统计学意义 ($\chi^2=29.473, P<0.001$)。见表 4。

3 讨论

根据 WHO 数学模型估计, 全球约有 19 亿人感染 TB^[4]。识别与治疗潜伏结核感染, 个体是结核管控的重中之重。TB 是世界范围内主要的传染病杀手, 而 MTB 是 TB 的病原菌, 可侵犯全身各组织器官。

TB 诊断实验室方法主要采用痰涂片分析、结核抗体检测、MTB 基因扩增和 MTB 培养等, 但存在时效性不足或敏感度较差等缺陷^[5]。随着 TB 研究的不断深入, 揭示出该病的机体免疫是以 CD4T 细胞介导的细胞免疫为主, 因此检测 CD4T 细胞分泌的细胞因子成为时下的研究重点, 其中 γ -干扰素成为研究的热点^[6]。目前 IGRA 包括全血培养的 ELISA 法和外周血单个核细胞的酶联免疫斑点试验^[7]。利用 MTB 特异性抗原 CFP-10 和 ESAT-6

对外周血进行刺激, 通过检测 γ 干扰素的含量是否有显著提高, 判断是否有 MTB 感染^[8]。本研究中的 TB-IGRA 定量检测法是基于受试者的全血培养的 ELISA 法。

本研究结果提示, 本院 2018 年至 2022 年就诊患者结核杆菌 IGRA 阳性率为 17.26%, 低于全国 2000 年 TB 流行病学抽样调查结果^[9]。与北京地区人群结核菌感染率年龄分布的推算与预测^[10] 对应年份接近。北京地区结核潜伏感染阳性率低于全国水平, 与北京市卫生防疫工作水平较高、对 TB 宣传教育力度大、居民环境卫生、个人生活习惯等因素相关。

在本研究中发现, 结核杆菌潜伏感染阳性率逐年增高, 且男性(18.13%)略高于女性 16.29%, 与杨小军^[11]、潘锦丽^[12]等研究结果基本一致。潜伏感染增加可能与人口流动增加, 新冠大流行对 TB 防治工作有一定冲击。潜伏感染男性高于女性, 可能与男性社会活动多于女性, 吸烟等习惯有关。

表4 2018—2022年呼吸科和其他科室患者IGRA检测阳性率分析

年份	合计			呼吸科			其他科室			χ^2 值	P值
	检测数	阳性数	阳性率(%)	检测数	阳性数	阳性率(%)	检测数	阳性数	阳性率(%)		
2018	2363	364	15.40	1106	157	14.20	1257	207	16.47	2.332	0.138
2019	2019	338	16.74	980	137	13.98	1039	201	19.35	10.418	0.001
2020	1583	312	19.71	698	108	15.47	885	204	23.05	14.161	<0.001
2021	1993	350	17.56	806	122	15.14	1187	228	19.21	5.497	0.011
2022	778	144	18.51	193	34	17.62	585	110	18.80	0.136	0.750
合计	8736	1508	17.26	3783	558	14.75	4953	950	19.18	29.473	<0.001

本研究发现,不同年龄组 IGRA 阳性率比较有统计学意义。60 岁以上年龄组总体阳性率明显低于 60 岁以下年龄组,本研究平均为 67.37 岁。20 ~ <40 岁年龄组和 40 ~ <60 岁年龄组阳性率较高,与杨小军^[9]研究一致,可能原因是此年龄段为务工人员,流动性大,社会活动频繁,接触社会传染源概率高^[13]。而 ≥ 60 岁年龄组,基本属于退休本地长期居住人员,本医院处于较成熟社区,就近就诊占多数,人口相对固定,虽然人员基数大,但潜伏感染阳性率相对其他年龄组偏低,与北京市相关研究数据一致^[14]。

本研究还发现,呼吸科 IGRA 总体检测阳性率低于其他各个科室 IGRA 检测阳性率之和。可能此类就诊人员分布较广泛,疾病表现方式发生变化,对诊疗需求有变化,另外,除呼吸科外临床其他科室对 TB 诊疗也有了进一步认识^[15]。

我国属于 TB 高负担国家, TB 的总患病人数处在世界的第 2 位,面对急剧升高的 TB 发病,加强 TB 感染防控至关重要,加强对于重点人群结核杆菌感染监测,以实现早预防、早诊断、早治疗,降低 TB 经济负担。

利益冲突:所有作者声明不存在利益冲突。

[参考文献]

- [1] US Preventive Services Task Force, Mangione CM, Barry MJ, et al. Screening for Latent Tuberculosis Infection in Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement[J]. JAMA, 2023, 329: 1487.
- [2] Mancuso JD, Diffenderfer, JM Ghassemieh BJ, et al. The prevalence of latent tuberculosis infection in the United States[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2016, 194 (4): 501-509.
- [3] Knight GM, McQuaid CF, Dodd PJ, et al. Global burden of latent multidrug-resistant tuberculosis: Trends and estimates based on mathematical modelling[J]. Lancet Infect Dis, 2019, 19 (8): 903-912.
- [4] 刘宇鹏. 抗结核药物耐药性增加——英国国立监测数据分析[J]. 中华医学杂志, 2008, 88 (40): 2879.
- [5] 胡月红. 结核分枝杆菌相关 γ -干扰素检测联合结核杆菌 DNA、结核抗体检测对菌阴肺结核阳性检出率的影响[J]. 中国医药科学, 2021, 11 (23): 146-150.
- [6] 王荣堂, 陈春梅, 朱晓华, 等. 体外释放酶联免疫法检测结核杆菌 γ -干扰素的实验研究[J]. 中国卫生检验杂志, 2011, 21 (5): 1163-1166.
- [7] 邱粤勇, 周敏, 杨小洁. IL-35、IFN- γ 及 ADA 联合检测在结核性胸腔积液和恶性胸腔积液鉴别诊断中的应用[J]. 中国医药科学, 2021, 11 (9): 167-169, 193.
- [8] Zhang S, Shao L, Mo L, et al. Evaluation of gamma interferon re-lease assays using Mycobacterium tuberculosis antigens for diagnosis of latent and active tuberculosis in Mycobacterium bovis BCG-vaccinated populations[J]. Clin Vaccine Immunol, 2010, 17 (12): 1985-1990.
- [9] 全国结核病流行病学抽样调查技术指导组. 第四次全国结核病流行病学抽样调查报告[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2002, 25 (1): 3-7.
- [10] 贺晓新, 张立兴, 金水高, 等. 北京地区人群结核杆菌感染率年龄分布的推算与预测[J]. 中国防痨杂志, 2002, 24 (6): 332-339.
- [11] 杨小军, 金桂林, 沈凤鸣, 等. 南昌地区某院就诊患者 γ -干扰素释放试验的应用价值研究[J]. 江西医药, 2023, 58 (3): 269-270, 280.
- [12] 潘锦丽, 陈亚林, 栾树茂, 等. 应用 γ -干扰素释放试验检测结核杆菌潜伏感染的流行病学特征分析[J]. 疾病预防控制通报, 2019, 34 (3): 68-69, 79.
- [13] 马聪兴, 徐伟, 梁艳蓉, 等. 2018—2021 年北京朝阳区利福平耐药肺结核流行特征分析[J]. 中国研究型医院, 2023, 10 (2): 60-64.
- [14] 杨新宇, 陈双双, 李传友. 北京市 2019 年流动人口肺结核流行特征及耐药情况分析[J]. 中华流行病学杂志, 2023, 44 (6): 949-953.
- [15] 胡艳平, 贺晓新, 罗萍, 等. 2019—2021 年北京市肺结核病防治工作效果评价[J]. 首都公共卫生, 2023, 17 (2): 96-99.

(收稿日期: 2023-09-15)