

结核感染 T 细胞斑点试验 (T-SPOT.TB) 在不明原因发热成人患者疾病诊断中的应用价值研究

王 涵 鲁艳军 许 东

摘 要 **目的** 探讨结核感染 T 细胞斑点试验 (T-SPOT.TB) 在成人不明原因发热 (fever of unknown origin, FUO) 中的诊断价值。**方法** 回顾性分析笔者医院近 5 年来以不明原因发热收治入院的成人患者共 172 例,统计性别、年龄、血常规、T-SPOT.TB 和最终诊断。**结果** T-SPOT.TB 诊断试验在 FUO 患者中诊断的敏感度为 82.14%,特异性为 83.33%,准确性为 83.14%,同时血常规指标中血红蛋白含量在结核病患者和其他疾病患者之间有显著差异,其曲线下面积为 0.63,临界值为 111.5g/L。**结论** T-SPOT.TB 诊断试验有助于 FUO 患者的结核病诊断。尤其 T-SPOT.TB 阴性患者可进一步排除结核病。

关键词 不明原因发热 血红蛋白 T-SPOT.TB 回顾性研究

中图分类号 R5 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.01.015

Analysis of T-SPOT.TB in the Diagnosis of Adult Fever of Unknown Origin. Wang Han, Lu Yanjun, Xu Dong. Department of Infectious Disease, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Hubei 430030, China

Abstract **Objective** To investigate the diagnostic value of T-SPOT.TB test among adults with fever of unknown origin (FUO). **Methods** A total of 172 patients with FUO as the admission diagnosis were retrospectively enrolled for evaluating the blood routine examination, T-SPOT.TB and the final diagnosis. **Results** The sensitivity of T-SPOT.TB diagnostic test in patients with FUO was 82.14%, the specificity was 83.33%, accuracy was 83.14%. At the same time, there was a significant difference of the hemoglobin content between patients with tuberculosis and other diseases, the area under the curve was 0.635, cut-off value was 111.5g/L. **Conclusion** T-SPOT.TB diagnosis test was useful to diagnosis tuberculosis in patients with FUO. Especially, T-SPOT.TB negative can further eliminate active TB infection in FUO.

Key words Fever of unknown origin; Hemoglobin concentration; T-SPOT.TB; Retrospective study

发热原因待查 (fever of unknown origin, FUO) 这一概念最早在 1961 年由 Petersdorf 等^[1,2] 首先提出,其诊断标准在 1992 年由 Petersdorf 重新修订为:病程持续 3 周以上,反复发热超过 38.3℃,并于入院 1 周内完善一系列合理且周密的相关检查之后仍无法明确病因的一类发热症状。尽管半个多世纪以来,医疗水平得到大幅提升, FUO 仍然是困扰当下临床工作者的最为棘手的问题之一。到目前为止,没有任何关于成人 FUO 的临床诊疗指南,仅有少数关于未成年人、伴粒细胞减少或伴其他少见疾病的 FUO 指南。鉴于未成年人免疫系统尚未发育成熟,疾病谱可与成人存在较大差异,相同试验的诊断效率也可随年龄的变化而不同。FUO 患者常规考虑结核的可能性,而 T-SPOT.TB 在 1~14 岁患者中的敏感度只有不到

60%^[3]。这与一些文献报道的 93% 相差甚远^[4]。本研究对笔者医院近年来入院即被诊断为 FUO 的 172 例成人患者的临床资料进行回顾性分析,旨在探讨血常规和 T-SPOT.TB 在 FUO 中的诊断价值。

对象与方法

1. 对象:本研究纳入笔者医院感染科近年来以 FUO 作为入院诊断的病例 (符合 FUO 诊断标准:病程持续 3 周以上,反复发热超过 38.3℃,并于入院 1 周内完善一系列合理且周密的相关检查之后仍无法明确病因),并以青春后期 (21 岁) 胸腺开始萎缩作为成人免疫系统的起始年龄,剔除年龄较小的 FUO 患者,最终获得 172 份合格病例^[5]。

2. 方法:统计患者性别、年龄、血常规 (WBC、N、L、M、PLT、Hb)、T-SPOT.TB 和最终诊断。

3. 统计学方法:采用 SPSS 21.0 统计分析软件,计量资料服从正态分布者以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,两样本均数比较采用独立样本 *t* 检验,计数资料

基金项目:湖北省自然科学基金资助项目 (2013CFB077)

作者单位:430030 武汉,华中科技大学同济医学院附属同济医院

通讯作者:许东,电子信箱:xdong@tjh.tjmu.edu.cn

组间比较采用卡方检验; T-SPOT. TB 的诊断用敏感度、特异性等指标评价, 其他连续型变量存在统计学差异的前提下, 绘制相应的受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线, 得出最佳诊断临界值 (cut-off 值) 及 ROC 曲线下面积 (area under the curve, AUC); 敏感度 (%) = 真阳性 / (真阳性 + 假阴性) × 100%, 特异性 (%) = 真阴性 / (真阴性 + 假阳性) × 100%, 阳性预测值 = 真阳性 / (真阳性 + 假阳性), 阴性预测值 = 真阴性 / (真阴性 + 假阴性), 诊断准确率 (%) = (真阳性 + 真阴性) / (真阳性 + 真阴性 + 假阳性 + 假阴性) × 100%。

结 果

1. 一般资料: 172 例 FUO 患者中, 男性 68 例 (39.5%), 女性 104 例 (60.5%), 男女性别比例为 0.65:1。年龄 21 ~ 89 岁, 平均年龄为 48.2 ± 12.8 岁。

2. 病因分类: 172 例 FUO 患者最终确诊结核 28 例 (16.28%), 其他细菌感染 74 例 (43.02%)、寄生虫 2 例 (1.62%)、病毒感染 22 例 (12.79%)、结缔组织病 17 例 (9.88%)、肿瘤 10 例 (9.88%)、其他诊断 3 例 (1.74%) 及诊断不明 16 例 (9.30%)。所诊断结核病的患者中, 肺结核 13 例, 结核性腹膜炎 4 例, 结核性脑膜炎 3 例, 结核性胸膜炎 4 例, 淋巴结核 2 例, 泌尿系结核 1 例。所有结核患者的痰涂片、培

养均为阴性。诊断主要依靠病史结合影像学检查和局部组织活检。浆膜腔结核患者性穿刺行积液常规、生化检查, 临床考虑为结核感染可能的患者行抗结核治疗后发热等症状好转, 局部症状减轻或消失的患者最终诊断为结核感染。

3. T-SPOT. TB 在 FUO 患者中的诊断价值: 按照 T-SPOT. TB 试验的诊断标准, 28 例结核病患者中共有 23 例诊断实验为阳性。其敏感度和特异性均较好, 分别为 82.14% 和 83.33%, 然而其阳性预测值即 T-SPOT. TB 诊断试验阳性中最终被诊断为结核病的概率偏低, 为 48.94%, 另一方面, 其阴性预测值较高, 达 96.00%, 故在排除结核病诊断中有较大作用。此实验的诊断准确性为 83.14%。

4. FUO 血常规分析: 将 FUO 患者中最终诊断为结核病和肺结核病两组患者的血常规结果进行比较 (表 1) 提示白细胞, 中性粒细胞计数等在最终诊断为结核病和其他疾病两组间比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 然而结核患者的血红蛋白含量显著高于其他疾病患者比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。进一步检测结核病患者与其他各种患者的血红蛋白含量之间的差异 (表 2) 发现, 其他细菌感染和结缔组织病患者的 Hb 明显低于结核病患者, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。其他疾病与结核病之间比较差异无统计学意义。

表 1 血常规相关指标的统计分析

项目	结核病 ($n=28$)	其他疾病 ($n=144$)	t	P
白细胞计数 ($\times 10^9/L$)	7.38 ± 3.59	7.58 ± 4.55	0.205	0.838
中性粒细胞计数 ($\times 10^9/L$)	5.29 ± 3.24	5.30 ± 4.26	0.019	0.985
淋巴细胞 ($\times 10^9/L$)	1.31 ± 0.81	1.45 ± 0.84	0.836	0.404
单核细胞 ($\times 10^9/L$)	0.64 ± 0.34	0.60 ± 0.36	0.557	0.578
血红蛋白 (g/L)	121.79 ± 19.72	111.33 ± 20.93	2.442	0.016
血小板计数 ($\times 10^9/L$)	220.14 ± 118.11	203.88 ± 122.05	0.648	0.518

表 2 各种疾病患者血红蛋白与结核病患者比较

组别	n	Hb (g/L)	t	P
结核病	28	121.79 ± 19.72		
其他细菌感染	74	107.43 ± 18.36	3.455	0.001
病毒感染	22	119.0 ± 19.45	0.499	0.620
结缔组织病	17	89.0 ± 26.87	2.465	0.018
肿瘤性疾病	10	112.0 ± 23.98	1.273	0.221
诊断不明	16	118.62 ± 24.73	0.467	0.643

绘制 ROC 分析血红蛋白用于 FUO 患者诊断结核病的价值, 如图 1 所示, 血红蛋白在 FUO 患者中诊断结核病和非结核病的 AUC 为 0.635, 利用约登指数

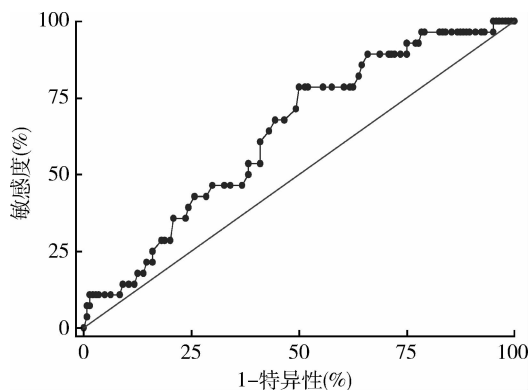


图 1 血红蛋白诊断 FUO 患者中结核患者的 ROC

计算 Cut-off 值为 111.5g/L, 敏感度为 78.6%, 特异性为 50.0%, 阳性预测值为 23.4%, 阴性预测值为 92.3%。其诊断效果不理想。

讨 论

本研究中感染、恶性肿瘤和结缔组织病占有 FUO 患者的 88.1%, 其中感染性疾病占 71.9%、恶性肿瘤性疾病占 5.9%、结缔组织病占 10.3%, 基本符合文献报道^[6]。由于 FUO 是包含多种病因在内的一类以发热为首要表现的疾病, 只有描述性的诊断标准, 因此多数 FUO 的最终确诊往往依靠各种辅助手段, 如病史、组织学、影像学及手术探查等。近年来在临床上逐渐推广的结核分枝杆菌感染诊断方法 T-SPOT.TB 具有较好的特异性和敏感度, 尤其是其具有较为理想的阴性预测值, 即当 T-SPOT.TB 实验为阴性的 FUO 患者排除结核的诊断可能性大。但同时若该实验为阳性, 并不能够对结核病的诊断有较好的提示作用。其排除结核的作用较诊断结核病的作大。这与另外一些研究所出的结论相仿^[7]。

以往对 T-SPOT.TB、QuantiFERON-TB Gold 与 PPD 相比较的研究指出, 总体上评价, PPD 与以上两种试验的诊断作用相仿, 但在少数接种了卡介苗的个体中, 两种结核的血液学检查的阳性率较 PPD 低^[8,9]。而 T-SPOT.TB 与 QuantiFERON-TB Gold 相比较, 后者的不确定结果 (indeterminate results) 出现的概率更高。T-SPOT.TB 试验阳性与活动性结核感染密切相关。但 T-SPOT.TB 和 QuantiFERON-TB Gold 均不能区别结核活动性感染与潜伏感染^[10]。

本研究中笔者发现血常规的各项结果, 血红蛋白浓度差异在诊断为结核病的患者和其他疾病患者的诊断中差异有统计学意义。笔者认为, 贫血虽然是一类非特异的临床症状, 在很多疾病中都有可能发生, 但是从造成贫血的原因上来看, 不同疾病的炎症及免疫机制不同, 对红细胞的破坏能力各有不同, 同时对血红蛋白合成及代谢的影响也各有不同。众所周知, 结核杆菌和病毒均为胞内增殖病原体, 且结核分枝杆菌无内毒素、不产外毒素及侵袭性酶类, 因此相对于一般细菌感染来说, 结核杆菌对红细胞的直接破坏作

用不明显; 成熟红细胞并不表达 MHC I 类分子 (仅分布在有核细胞表面), 因此其抗原递呈和免疫调节作用有限, 红细胞在结核介导的免疫相关损伤的程度比其他疾病 (如自身免疫病、结缔组织病等) 要^[11]。

总之, T-SPOT.TB 对于在成人 FUO 患者中的有较好的准确性和特异性, 但同时值得注意的是, 在用于该类患者的诊断过程中, T-SPOT.TB 试验阴性其排除结核病的诊断的意义较 T-SPOT.TB 试验阳性诊断结核的意义更大。

参考文献

- 1 Petersdorf RG, Beeson P. Fever of unexplained origin: report on 100 cases[J]. *Medicine*; Baltimore, 1961, 40: 1-30
- 2 Petersdorf RG. Fever of unknown origin: an old friend revisited[J]. *Arch Intern Med*, 1992, 152(1): 21-22
- 3 Wang X, Wu Y, Wang M, *et al.* The sensitivity of T-SPOT.TB assay in diagnosis of pediatric tuberculosis[J]. *Fetal Pediatr Pathol*, 2014, 33(2): 123-125
- 4 Pai M, Zwerling A, Menzies D. Systematic review: T-Cell-Based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update[J]. *Ann Intern Med*, 2008, 149(3): 177-184
- 5 王培军, 葛建立, 吕桃珍, 等. 国人正常胸腺 CT 研究[J]. *中国医学影像技术*, 1998, 14(7): 486-488
- 6 马锦玲, 钱远宇, 孟庆义. 以不明原因发热为首表现的恶性肿瘤 69 例临床分析[J]. *临床内科杂志*, 2010, 27(5): 313-315
- 7 Danielsen AV, Floe A, Lillebaek T. An interferon-gamma release assay test performs well in routine screening for tuberculosis[J]. *Danish Med J*, 2014, 61(6): A4856
- 8 Zhu CT, Liu ZH, Li ZQ, *et al.* The performance and limitation of T-SPOT.TB for the diagnosis of TB in A high prevalence setting[J]. *J Thorac Dis*, 2014, 6(6): 713-719
- 9 Niklaus-Müller E, Müllhaupt B, Perschak H. Steroid therapy and course of blood sedimentation rate in De quervain's thyroiditis[J]. *Schweiz Rundsch Med Prax*, 1994, 83(4): 95-100
- 10 Chapman HJ, Lauzardo M. Advances in diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection[J]. *J Am Board Family Med*, 2014, 27(5): 704-712
- 11 Takenami I, Loureiro C, Machado A Jr, *et al.* Blood cells and interferon-gamma levels correlation in latent tuberculosis infection[J]. *ISRN Pulmonol*, 2013, pii: 256148

(收稿日期: 2016-05-19)

(修回日期: 2016-05-27)