

结核感染 T 细胞斑点试验假阴性影响因素回归分析

梁丽丽 吕娅敏 马 芸 刘 新 孙书贞 张国龙

摘 要 **目的** 探讨结核分枝杆菌感染 T 细胞斑点试验(T-SPOT.TB)在结核病患者中出现假阴性结果的独立影响因素。**方法** 对 2016 年 1 月~2017 年 9 月河南省胸科医院和河南省人民医院诊治的结核病患者 477 例进行回顾性分析,按 T-SPOT.TB 结果分为假阴性组(224 例)和阳性组(253 例)。采用 SPSS 19.0 统计学软件对两组临床资料进行统计分析,应用 Logistic 回归分析对假阴性的影响因素进行分析。**结果** 性别、红细胞沉降率、白细胞计数、红细胞计数、空腹血糖、白蛋白、超敏 C 反应蛋白、结核病灶的部位,这些因素对影响 T-SPOT.TB 的假阴性结果差异无统计学意义。而年龄(OR=1.045, 95% CI: 1.031~1.059)、淋巴细胞计数(OR=0.242, 95% CI: 0.164~0.356)、单核细胞计数(OR=0.254, 95% CI: 0.134~0.480)是 T-SPOT.TB 出现假阴性的独立影响因素。**结论** 对于高龄,或有较低的淋巴细胞数、单核细胞计数的疑似结核病患者,若出现 T-SPOT.TB 阴性的结果,需结合临床进行综合判断。

关键词 结核病 Logistic 回归分析 酶联免疫斑点检测

中图分类号 R825.2

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.01.012

Logistic Analysis on Risk Factors Related to False Negative T-SPOT.TB Results. Liang Lili, Lv Yamin, Ma Yun, et al. Department of Tuberculosis Infection, Henan Provincial Chest Hospital, Henan 450008, China

Abstract Objective To investigate the dependent risk factors for false negative T-SPOT.TB results. **Methods** This retrospective study was performed in 477 tuberculous patients with determinate T-SPOT.TB tests, who are admitted to Henan Provincial Chest Hospital and Henan Province People's Hospital from January 2016 to September 2017. The subjects were divided into two subgroups according to the T-SPOT.TB results, including false-negative ($n=224$) and true-positive ($n=253$) groups. The univariate and multivariate Logistic regression analysis were used to analyze the relation between risk factors and false-negative T-SPOT.TB results. The criterion for significance was set as $P<0.05$. **Results** Logistic analysis showed that gender, blood sedimentation, white blood cell count, red blood cell count, fasting blood glucose, albumin, hypersensitivity C reaction protein, and the site of tuberculosis had no statistical significance to the false negative results of T-SPOT.TB. Meanwhile the increased age [odds ratio (OR)=1.045, 95% confidence interval (CI): 1.031-1.059], lymphocytopenia (OR=0.242, 95% CI: 0.164-0.356), monocytopenia (OR=0.254, 95% CI: 0.134-0.480) were dependent risk factors for false negative T-SPOT.TB results in tuberculous patients. **Conclusion** Careful interpretation of negative T-SPOT.TB is necessary in suspect tuberculous patients who are older or lymphocytopenia, monocytopenia.

Key words Tuberculosis; Logistic analysis; Enzyme-linked immunospot assay

我国是世界上结核病负担最重的 6 个国家之一,仅次于印度、印度尼西亚。2010 年我国第 5 次结核病流行病学抽样调查显示,15 岁及以上人口中活动性肺结核患病率为 459/10 万,患者高达 499 万(471 万~527 万),涂阳肺结核患者有 72 万(58 万~86 万)^[1]。2015 年全球估计共有 1040 万例新发结核病

例。在这 1040 万新发病例中,检出和正式通报病例仅有 610 万例,遗漏病例高达 430 万例。结核病早期诊断仍是全球面临的重大挑战^[2]。快速、准确、及时地诊断结核病成为控制结核病疫情的关键。

近年来发展起来的 γ -干扰素释放试验(interferon gamma release assays, IGRAs)为结核病的诊断提供了新途径,它是用产生 γ -干扰素(IFN- γ)的 T 淋巴细胞是否对结核分枝杆菌特异性抗原记忆,来判断机体是否感染过结核分枝杆菌。国内外研究表明 IGRAs 对活动性结核病诊断的综合敏感度为 85%~90%,综合特异性为 85%~97%^[3,4]。IGRAs 检测方法目前常用的试剂盒包括 QuantiFERON-TB Gold test(QFT)、酶联免疫斑点法(enzyme-linked

基金项目:国家国际科技合作专项基金资助项目(2014DFA30340);河南省重点科技攻关项目(152102310152);河南省医学科技攻关项目(201702292)

作者单位:450008 郑州,河南省胸科医院结核科(梁丽丽、吕娅敏、刘新、孙书贞);450008 郑州,河南省人民医院呼吸与危重症医学科(马芸);450008 郑州,河南省疾病预防控制中心(张国龙)

通讯作者:梁丽丽,电子信箱:emerald_liang@hotmail.com

immunospot assay, ELISPOT) 和结核分枝杆菌感染 T 细胞斑点试验 (T-SPOT. TB), 其中 T-SPOT. TB 被认为是检测 T 淋巴细胞反应敏感度和特异性最高的方法, 其检测仅需采集 5~6ml 静脉血, 体外培育 24h 即可得到结果^[5]。虽然 T-SPOT. TB 对活动性结核病的诊断有很高的特异性, 但其作为一种体外结核病诊断方法, 仍不能完全排除假阴性。目前对于 T-SPOT. TB 假阴性检测结果进行深入分析的研究并不多见, 故本研究拟通过分析 224 例 T-SPOT. TB 结果为阴性的活动性结核患者的临床资料, 并与同期收治的 253 例 T-SPOT. TB 结果为阳性的活动性结核患者进行比较, 以期寻找与 T-SPOT. TB 结果假阴性结果相关的独立影响因素, 进而为今后临床的辅助诊断提供一定的思路。

对象与方法

1. 对象: 回顾性分析 2016 年 1 月~2017 年 9 月河南省胸科医院和河南省人民医院诊治的、临床或实验室诊断为活动性结核病的初治患者 1760 例。纳入标准依据 WHO 的结核病诊断标准, 其中确诊活动性结核病的标准为: 痰/其他标本 TB-DNA 阳性者或培养结果为结核杆菌^[6]; 临床诊断为活动性结核病的标准为: 临床表现和影像学表现支持结核, 且抗结核治疗有效。根据 T-SPOT. TB 检测结果分为两组, 即阴性组 224 例, 阳性组 1536 例。为减少实验室误差及两组因两组样本量差别大引起的统计学偏差, 最终选择同天入组的 477 例进行统计学分析。阴性组 224 例, 其中男性 151 例, 女性 73 例, 患者年龄 11~89 岁, 中位年龄为 50 岁。TB-DNA 阳性或结核菌培养阳性的患者 148 例, 临床诊断结核 76 例。阳性组 253 例, 其中男性 157 例, 女性 96 例, 患者年龄 8~89 岁, 中位年龄为 36 岁。TB-DNA 阳性或结核菌培养阳性的患者 186 例, 临床诊断 67 例。所有病人免疫缺陷病毒 (HIV) 检测均为阴性, 无妊娠或免疫抑制剂用药史。

2. T-SPOT. TB 检测: 所有患者均在抗结核治疗前行 T-SPOT. TB 检测, 采用 T-SPOT. TB 试剂盒 (英国 Oxford Immunotech 公司, 批号: TEC053921) 并严格按照试剂盒说明书进行。采集静脉血 4~6ml, 肝素抗凝, 用淋巴细胞分离液分离出外周血单个核细胞 (PBMC), 将浓度调整为 $2.5 \times 10^6/\text{ml}$ 的细胞悬液。每例测试样本需要 4 个检测孔: 无血清的细胞培养液作为阴性对照, 植物血凝素 (PHA) 作为阳性对照, 特异性抗原 ESAT-6 和 CFP-10 作为刺激抗原, 每孔

加入 100 μl 细胞悬液 (即每孔加入的细胞数为 25 万个), 将培养板放在含有 37 $^{\circ}\text{C}$, 5% CO_2 , 湿度适中的培养箱中孵育 16~20h。加入酶标二抗后再于 2~8 $^{\circ}\text{C}$ 孵育 1h, 洗板后每孔加 50 μl 显色液室温避光反应 7min, 蒸馏水终止反应, 干燥后使用显微镜进行斑点计数。并按照说明书的判读标准进行结果判定。

3. 统计学方法: 首先对回顾性研究结果进行单因素 Logistic 回归分析, 选取差异有统计学意义和临床意义的因素再进行多因素的 Logistic 回归分析, 最后确定与 T-SPOT. TB 结果假阴性相关的独立影响因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。用调整的比值比 (OR) 及 95% 的可信区间 (CI) 估计各因素与 T-SPOT. TB 结果假阴性的联系强度。

结 果

1. 临床病例情况: 在 224 例 T-SPOT. TB 阴性组结核病患者中, 肺外结核 4 例 (淋巴结核 4 例), 肺结核 207 例 (肺组织结核 134 例, 结核性胸膜炎 10 例, 肺组织结核合并气管结核 33 例, 肺组织结核合并胸膜结核 30 例), 肺结核合并肺外结核患者 13 例 (肺结核合并淋巴结核 3 例, 肺结核合并胸壁结核 10 例)。在 253 例阳性组结核病患者中, 肺外结核 5 例 (淋巴结核 5 例), 肺结核 219 例 (肺组织结核 169 例, 结核性胸膜炎 20 例, 肺组织结核合并气管结核 16 例, 肺组织结核合并胸膜结核 11 例, 肺组织结核合并气管、胸膜结核 3 例), 肺结核合并肺外结核 29 例 (肺结核合并结核性腹膜炎 7 例, 肺结核合并胸壁结核 5 例, 肺结核合并淋巴结核 5 例, 肺结核合并结核性脑膜脑炎 5 例, 肺结核合并骨关节结核 4 例, 肺结核合并腹腔、骨关节结核 1 例, 肺结核合并腹腔、肠结核 2 例)。两组患者的基本资料见表 1。

2. 单因素 Logistic 回归分析: 变量赋值表见表 2。采用单因素 Logistic 分析分别研究各指标与假阴性的相关性, 结果显示年龄 (OR = 1.046, 95% CI: 1.034 ~ 1.059)、淋巴细胞计数 (OR = 0.231, 95% CI: 0.162 ~ 0.330)、单核细胞计数 (OR = 0.281, 95% CI: 0.162 ~ 0.488) 对假阴性的影响可能存在统计学意义 ($P < 0.05$)。淋巴细胞计数、单核细胞计数是假阴性的保护因素, 淋巴细胞计数、单核细胞计数越高, 发生假阴性的可能性越低。年龄是假阴性的危险因素, 年龄每增加 1 岁, 假阴性的风险增加 0.046 倍。性别、ESR、WBC 等其他因素对假阴性的影响无统计学意义。单因素 Logistic 回归分析 T-SPOT. TB 假阴性结果的危险因素见表 3。

表 1 两组患者基本资料

项目	阴性组 (n = 224)	阳性组 (n = 253)
年龄 (岁)	11 ~ 89 (50)	8 ~ 89 (36)
性别		
男性	151	157
女性	73	96
治疗史		
初治	184	218
复治	40	35
合并疾病		
糖尿病	40	35
贫血	16	19
消化系统疾病		
病毒性肝炎	10	10
其他消化系统疾病	2	2
呼吸系统疾病		
气胸	0	10
慢性阻塞性肺疾病	16	10
支气管扩张	11	4
肺脓肿	0	1
其他呼吸系统疾病	0	1
循环系统疾病		
冠心病	10	5
高血压病	5	6
其他疾病	0	1
无合并疾病	128	157
病灶部位		
肺组织结核	134	169
气管结核	33	16
胸膜/腹膜结核	40	44
肠结核	0	2
淋巴结核	7	10
骨关节结核	0	5
结核性脑膜脑炎	0	5
胸壁结核	6	5

3. 多因素 *Logistic* 回归分析: 为了消除混杂因素的干扰, 同时剔除掉单因素分析中无统计学意义的性

别因素, 进一步分析各危险因素之间的真实效应。以是否假阴性为因变量, 单因素分析中差异有统计学意义的年龄、淋巴细胞计数、单核细胞计数为自变量, 进行二元 *Logistic* 逐步回归分析, 纳入和排除标准为 0. 05 和 0. 10。患者年龄 (OR = 1. 045, 95% CI: 1. 031 ~ 1. 059)、淋巴细胞计数 (OR = 0. 242, 95% CI: 0. 164 ~ 0. 356)、单核细胞计数 (OR = 0. 254, 95% CI: 0. 134 ~ 0. 480), 可以认为年龄、淋巴细胞计数、单核细胞计数是假阴性的独立影响因素 (表 4)。患者年龄每增加 1 岁, 出现假阴性的独立风险增加 0. 045 倍, 淋巴细胞计数每升高 $1 \times 10^9/L$, 出现假阴性的独立风险降低 0. 242 倍, 单核细胞计数每升高 $1 \times 10^9/L$, 出现假阴性的独立风险降低 0. 254 倍。

表 2 多因素 *Logistic* 回归分析变量赋值表

变量	变量赋值
因变量	
阴性	是 = 1, 否 = 0
人口学特征	
性别	男性 = 1, 女性 = 2
年龄	连续性变量
合并疾病	有 = 1, 无 = 0
结核部位	肺部 = 1, 肺外 = 0
治疗史	初治 = 1, 复治 = 2
实验室指标	
淋巴细胞计数	连续性变量
单核细胞计数	连续性变量
红细胞沉降率	连续性变量
白细胞计数	连续性变量
红细胞计数	连续性变量
血红蛋白	连续性变量
空腹血糖	连续性变量
白蛋白	连续性变量
超敏 C 反应蛋白	连续性变量

表 3 T - SPOT. TB 结果假阴性危险因素的单因素 *Logistic* 回归分析

变量/指标	β	SE	Wald	df	P	OR	95% CI
性别 (女性)	-0. 235	0. 193	1. 487	1	0. 223	0. 791	0. 542 ~ 1. 153
年龄	0. 045	0. 006	54. 793	1	0. 000	1. 046	1. 034 ~ 1. 059
淋巴细胞计数	-1. 464	0. 182	64. 657	1	0. 000	0. 231	0. 162 ~ 0. 330
单核细胞计数	-1. 269	0. 282	20. 268	1	0. 000	0. 281	0. 162 ~ 0. 488
红细胞沉降率	-0. 006	0. 004	2. 474	1	0. 116	0. 994	0. 986 ~ 1. 002
白细胞计数	-0. 028	0. 028	1. 004	1	0. 316	0. 972	0. 920 ~ 1. 027
红细胞计数	-0. 167	0. 143	1. 364	1	0. 243	0. 847	0. 640 ~ 1. 120
血红蛋白	-0. 007	0. 005	1. 614	1	0. 204	0. 993	0. 983 ~ 1. 004
空腹血糖	0. 077	0. 040	3. 684	1	0. 055	1. 080	0. 998 ~ 1. 168
白蛋白	-0. 022	0. 015	2. 317	1	0. 128	0. 978	0. 950 ~ 1. 006
超敏 C 反应蛋白	-0. 011	0. 012	0. 736	1	0. 391	0. 990	0. 966 ~ 1. 014
结核部位 (肺部)	-0. 090	0. 302	0. 089	1	0. 765	0. 914	0. 506 ~ 1. 651

表 4 T-SPOT. TB 结果假阴性影响因素的多因素 Logistic 回归分析

变量/指标	β	SE	Wald	df	P	OR	95% CI
年龄	0.044	0.007	42.671	1	0.000	1.045	1.031 ~ 1.059
淋巴细胞计数	-1.421	0.198	51.635	1	0.000	0.242	0.164 ~ 0.356
单核细胞计数	-1.372	0.325	17.789	1	0.000	0.254	0.134 ~ 0.480
常量	0.747	0.438	2.917	1	0.088	2.111	

讨 论

目前诊断结核病的方法主要有涂片染色法、结核菌培养法、分子基因生物学方法等,但这些检查都需要有足够量的标本才能进行。而临床工作中很多情况下无法获得充足的标本,成为了制约结核病诊断的瓶颈。IGRAs 由于只需血液标本就能进行检测,在缺少标本导致无法进行病原学检测时,可作为活动性结核的辅助诊断方法,尤其对于肺外结核的诊断有很大意义。国内外研究表明 IGRAs 对活动性结核病诊断的敏感度为 85% (95% CI: 84% ~ 86%), 特异性为 84% (95% CI: 83% ~ 85%), 与本研究 T-SPOT. TB 诊断活动性结核病的敏感度 (87.3%, 1536/1760) 相似^[3,6]。

IGRAs 检测阴性结果表示尽管对照抗原刺激后 T 细胞分泌正常,但结核分枝杆菌特异性抗原刺激后 IFN- γ 产生不足或不产生。理论上表明受试者体内没有结核分枝杆菌特异性抗原致敏的 T 淋巴细胞,也就代表受试者未感染结核分枝杆菌。因为有部分假阴性结果的存在,在临床工作中常导致结核诊断的延误和错判。

结核分枝杆菌感染人体后,细胞免疫开始发挥作用。巨噬细胞分泌 MHC II 类抗原递呈并与有 $\alpha\beta$ -T 细胞受体的未定型 CD4Th 细胞前体结合,巨噬细胞分泌的 IL-12 促进幼稚型 CD4T 淋巴细胞分化为 Th1 细胞,后者分泌 IFN- γ 。在此过程的任一细胞出现功能减低,都会造成 IFN- γ 分泌减少,从而出现假阴性结果。以往文献报道,T-SPOT. TB 虽然有很高的阴性预测值,但实际上其检测结果可能会受到药物(环氧化酶抑制剂、T 细胞活化抑制剂)、HLA 分型等影响^[7-10]。

本研究发现,对于结核患者,224 例假阴性组病例的患者平均年龄为 50 岁,显著高于 253 例阳性组病例的患者平均年龄 36 岁。曾有文献证实随着年龄的增长,免疫细胞逐渐减少,导致抗体免疫力逐渐下降,对结核抗原的应答能力也趋于下降^[11]。而肺结核的小鼠模型也发现,年长小鼠和年轻小鼠的辅助 T1 淋巴细胞 (Th1) 数量有差别,且老年小鼠抗原特异

性 CD4⁺T 细胞免疫功能受损^[12]。Liao 等^[13]曾报道在合并 HIV 阳性的结核患者中,其 IGRAs 结果不确定或结果阴性,可能与 T 细胞丝裂原反应被抑制有关。本研究证实年龄的增长是 T-SPOT. TB 结果出现假阴性的独立影响因素,与 Hang 等^[9]和 Azghay 等^[14]报道一致。

本研究中,假阴性组患者的外周血淋巴细胞计数明显低于阳性组患者,其原因可能为:T 淋巴细胞在宿主对结核分枝杆菌感染的免疫应答中起关键作用,Th1 细胞分泌 IFN- γ 参与细胞介导的特异性免疫应答,且对 MTB 感染的保护性免疫更依赖于 T 淋巴细胞的反应。淋巴细胞的减少,使宿主对结核抗原缺乏应答。动物实验也证实:缺乏 T 淋巴细胞的猕猴,或感染了猴免疫缺陷病毒 (SIV) 的猕猴,显示出对活动性结核或结核再感染的易感性增加^[15-17]。正因为淋巴细胞减少,且对结核抗原的应答下降,使结核分枝杆菌特异性抗原刺激后 T 淋巴细胞分泌 IFN- γ 不足或不产生,从而使 T-SPOT. TB 出现假阴性的结果。

在结核分枝杆菌侵入人体后,宿主产生的细胞免疫反应中单核-吞噬细胞是抗原递呈细胞和主要的抗菌效应细胞。单核细胞是结核感染免疫的重要起始和效应细胞,在吞噬抗原后将所携带的抗原决定簇转交给淋巴细胞,诱导淋巴细胞产生特异性免疫反应。而单核细胞减少,必将导致抗原递呈降低从而使幼稚型 CD4T 淋巴细胞分化为 Th1 细胞减少,引起 IFN- γ 分泌不足或不产生。本研究发现,较低数目的单核细胞是产生 T-SPOT. TB 假阴性结果的独立影响因素。

在单因素回归分析中,本研究发现合并糖尿病不是 T-SPOT. TB 假阴性结果的影响因素。但 Faurholt-Jepsen 等^[18]曾报道,糖尿病与结核分枝杆菌特异性 IFN- γ 水平下降有关,空腹血糖越高,结核分枝杆菌特异性 IFN- γ 水平越低。而 Walsh 等^[19]也报道,T-SPOT. TB 检测的敏感度不会因患者合并糖尿病而降低。本研究的回归分析发现空腹血糖升高并不是导致 T-SPOT. TB 出现假阴性结果的独立影响因素。笔者认为,出现不同结论也许与合并糖尿病的结

核患者是否应用降糖药物,是否血糖得到控制有关。在本研究中,假阴性组 40% (16/40) 患者未经过降糖药物治疗,其空腹血糖超过 10.0mmol/L,其余假阴性组 60% 合并糖尿病的结核患者已经过降糖药物治疗。Tan 等^[20]也曾观察到,在血糖控制良好的糖尿病合并结核患者,T-SPOT. TB 检测的阴性预测值明显高于血糖控制不佳的患者。

在本研究中,两组病例在结核病史、是否合并肺外结核及是否合并糖尿病等合并症上未有明显差异,且两组病例在红细胞沉降率、C 反应蛋白等指标中未出现差异,与以往文献报道不同^[21]。可能与患者处于疾病不同阶段有关,红细胞沉降率和 C 反应蛋白均是反应感染的指标,而 Azghay 等^[14]认为合并细菌感染会使 IGRAs 结果呈假阴性。但因条件所限,本研究并未进一步观察 PPD 硬结直径与 T-SPOT. TB 结果之间的关系,也未观察到重症、轻症结核患者对 T-SPOT. TB 结果的影响,还需今后开展更全面的临床研究加以阐明。

综上所述,对于疑似结核的老年患者,或淋巴细胞降低、单核细胞降低的疑似结核患者,即使 T-SPOT. TB 结果为阴性,也应结合临床,判断是否为细胞免疫功能低下导致的 T-SPOT. TB 结果为假阴性,避免因假阴性结果延误诊断及治疗。

参考文献

- 1 全国第五次结核病流行病学抽样调查技术指导组. 2010 年全国第五次结核病流行病学抽样调查报告[J]. 中国防痨杂志, 2012, 34(8):485-508
- 2 World Health Organization. Global tuberculosis report 2016[M]. Geneva:World Health Organization,2016
- 3 Dai Y, Feng Y, Xu R, *et al.* Evaluation of interferon - gamma release assays for the diagnosis of tuberculosis: an updated Meta - analysis [J]. Eur J Clin Microbial Infect Dis, 2012, 31:3127-3137
- 4 唐神结, 李亮, 高文等. 中国结核病年鉴:1 版[M]. 北京:人民卫生出版社,2017:73-77
- 5 World Health Organization. Definitions and reporting framework for tuberculosis - 2013 revision [M]. Geneva:World Health Organization,2014
- 6 Metcalfe JZ, Everett CK, Steingart KR, *et al.* Interferon - γ release assays for active pulmonary tuberculosis diagnosis in adults in low - and middle - income countries: systematic review and meta - analysis [J]. J Infect Dis, 2011, 204(Suppl 4):1120-1129
- 7 Li G, Li F, Zhao HM, *et al.* Evaluation of a new IFN - γ release assay for rapid diagnosis of active tuberculosis in a high - incidence setting [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2017, 11(7):117

- 8 Wenink MH, Santegoets KC, Platt AM, *et al.* Abatacept modulates proinflammatory macrophage responses upon cytokine - activated T cell and Toll - like receptor ligand stimulation [J]. Ann Rheum Dis, 2012, 71(1):80-83
- 9 Hang NT, Lien LT, Kobayashi N, *et al.* Analysis of factors lowering sensitivity of interferon - gamma release assay for tuberculosis [J]. PLoS One, 2011, 6(8):e23806
- 10 Tavares SM, de Lima Bravo Juaio W, Lopes E Silva MR. Normal lymphocyte immunophenotype in an elderly population [J]. Rev Bras Hematol Hemoter, 2014, 36(3):180-183
- 11 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[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2015, 38(12):892-896
- 12 Vesosky B, Turner J. The influence of age on immunity to infection with mycobacterium tuberculosis [J]. Immunol Rev, 2005, 205:229-243
- 13 Liao CH, Lai CC, Tan CK, *et al.* False - negative results by enzyme - linked immunospot assay for interferon - gamma among patients with culture - confirmed tuberculosis [J]. J Infect, 2009, 59(6):421-423
- 14 Azghay M, Bouchaud O, Mechali F, *et al.* Utility of QuantiFERON - TB Gold In - Tube assay in adult, pulmonary and extrapulmonary, active tuberculosis diagnosis [J]. Int J Infect Dis, 2016, 44:25-30
- 15 Diedrich CR, Mattila JT, Klein E, *et al.* Reactivation of latent tuberculosis in cynomolgus macaques infected with SIV is associated with early peripheral T cell depletion and not virus load [J]. PLoS One, 2015, 10(4):e0124221
- 16 Mehra S, Golden NA, Dutta NK, *et al.* Reactivation of latent tuberculosis in rhesus macaques by coinfection with simian immunodeficiency virus [J]. J Med Primatol, 2011, 40:233-243
- 17 Lin PL, Rutledge T, Green AM, *et al.* CD4 T cell depletion exacerbates acute Mycobacterium tuberculosis while reactivation of latent infection is dependent on severity of tissue depletion in cynomolgus macaques [J]. AIDS Res Hum Retroviruses, 2012, 28(12):1693-1702
- 18 Faurholt - Jepsen D, Aabye MG, Jensen AV, *et al.* Diabetes is associated with lower tuberculosis antigen - specific interferon gamma release in Tanzanian tuberculosis patients and non - tuberculosis controls [J]. Scand J Infect Dis, 2014, 46(5):384-391
- 19 Walsh MC, Camerlin AJ, Miles R, *et al.* The sensitivity of interferon - gamma release assays is not compromised in tuberculosis patients with diabetes [J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2011, 15(2):179-184
- 20 Tan CK, Lai CC, Chen HW, *et al.* Enzyme - linked immunospot assay for interferon - gamma to support the diagnosis of tuberculosis in diabetic patients [J]. Scand J Infect Dis, 2010, 42(10):752-756
- 21 张娟, 孙娇, 李莹, 等. 1873 例结核感染 T 细胞斑点试验检测阳性患者的临床分析[J]. 中国防痨杂志, 2015, 37(7):778-783

(收稿日期:2018-04-10)

(修回日期:2018-05-17)