

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.10.004  
文章编号: 1005-8982(2020)10-0018-04

临床研究·论著

## $\gamma$ 干扰素释放试验联合 IL-6 检测对活动性肺结核的诊断价值\*

许敏殷, 刘银, 刘丽蓉, 王洪秀, 杨景卉, 王维萍, 郎中平

(同济大学附属上海市肺科医院 检验科, 上海 200433)

**摘要: 目的** 探讨  $\gamma$ -干扰素释放试验 (IGRA) 联合白细胞介素-6 (IL-6) 检测对活动性肺结核的诊断价值。**方法** 选取 2018 年 6 月—2019 年 6 月同济大学附属上海市肺科医院收治的 700 例结核病患者作为研究对象, 其中包含活动性肺结核患者 587 例 (A 组) 和非活动性肺结核患者 113 例 (B 组), 另取同期该院体检的 100 例健康人群作为对照组。比较 3 组 IGRA 阳性率及血清 IL-6 水平。采用 ROC 曲线评价 IGRA、IL-6 对活动性肺结核的诊断效能。**结果** 3 组血清 IL-6 水平及 IGRA 阳性率比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), A 组高于 B 组及对照组 ( $P < 0.05$ ), 且 B 组高于对照组 ( $P < 0.05$ )。通过 ROC 曲线分析, IGRA 诊断活动性肺结核的敏感性、特异性分别为 80.92% (95% CI: 77.74, 158.66) 和 70.80% (95% CI: 62.41, 133.21)。IL-6  $\geq 20.24$  ng/L 时, 其敏感性、特异性分别为 74.79% (95% CI: 71.27, 146.06) 和 83.19% (95% CI: 76.29, 159.48); 两者联合诊断的敏感性、特异性分别为 84.33% (95% CI: 81.39, 165.71) 和 85.84% (95% CI: 79.41, 165.25)。**结论** IGRA、IL-6 对活动性肺结核具有较高的诊断价值, 且两者联合的敏感性、特异性更高, 可用于临床中活动性肺结核的辅助诊断。

**关键词:** 结核, 肺; 白细胞介素-6; 敏感性与特异性; 诊断相关患者组

**中图分类号:** R521

**文献标识码:** A

## Diagnostic value of interferon gamma release assays combined with IL-6 detection in active pulmonary tuberculosis\*

Min-yin Xu, Yin Liu, Li-rong Liu, Hong-xiu Wang, Jing-hui Yang, Wei-ping Wang, Zhong-ping Lang  
(Department of Clinical Laboratory, Shanghai Lung Hospital, Tongji University, Shanghai 200433, China)

**Abstract: Objective** To investigate the diagnostic value of interferon  $\gamma$  release assay (IGRA) combined with IL-6 detection in active pulmonary tuberculosis. **Methods** Seven hundred pulmonary tuberculosis patients admitted to our hospital were selected as the research objects from June 2018 to June 2019, including 587 active pulmonary tuberculosis patients and 113 non-active pulmonary tuberculosis patients, 100 healthy people who were admitted to hospital for physical examination in the same period were selected as the control. The results of IGRAs and the level of IL-6 were compared among the three groups. ROC curve was used to evaluate the diagnostic efficacy of IGRAs and serum IL-6 in active pulmonary tuberculosis. **Results** The difference of serum IL-6 content and IGRAs positive rate among the three groups was statistically significant ( $P < 0.05$ ), and A group was higher than B group and healthy control group ( $P < 0.05$ ), B group was higher than healthy control group ( $P < 0.05$ ). The sensitivity and specificity of IGRA in the diagnosis of active tuberculosis were 80.92% and 70.80%, respectively, according to ROC curve analysis; when the value of IL-6 was 20.24 ng/L, the sensitivity and specificity were 74.79% and 83.19%, respectively; the

收稿日期: 2019-12-18

\* 基金项目: 国家自然科学基金青年项目 (No: 31801111)

[通信作者] 刘银, Tel: 19921544615

sensitivity and specificity of combined diagnosis were 84.33% and 85.84%, respectively. **Conclusion** IGRA and IL-6 have high diagnostic value for active pulmonary tuberculosis, and their combined sensitivity and specificity are higher, which can be used for the auxiliary diagnosis of active pulmonary tuberculosis in clinic.

**Keywords:** tuberculosis, pulmonary; interleukin-6; sensitivity and specificity; diagnosis related patients group

由结核分枝杆菌引起的肺结核是全球公认的重大公共卫生问题,也是传染病致死的第二大原因。据世界卫生组织(World Health Organization, WHO)估计,全世界约 1/3 的人感染了结核分枝杆菌,其中约 5% ~ 10% 患者为活动性肺结核<sup>[1]</sup>。由于活动性肺结核患者处于病灶活动期,传染性强且病情进展速度快,故而及时有效地识别此类高危人群、尽早采取相应治疗措施迫在眉睫。2010 年,美国疾病控制与预防中心推荐使用  $\gamma$  干扰素释放试验(interferon- $\gamma$  release assay, IGRA)鉴别结核分枝杆菌感染<sup>[2]</sup>。然而有研究表明,IGRA 很难区分活动性肺结核与潜伏性结核感染患者<sup>[3]</sup>,特异性较低,故而适用性受限。白细胞介素-6(Interleukin-6, IL-6)作为炎症反应的促发因子,在免疫应答过程中扮演重要角色<sup>[4]</sup>。已有研究表明,活动性肺结核患者血清 IL-6 水平升高<sup>[5]</sup>。本研究将血清 IL-6 测定与 IGRA 相结合,以期提高 IGRA 诊断活动性肺结核的特异性。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2018 年 6 月—2019 年 6 月同济大学附属上海市肺科医院收治的 700 例结核病患者作为研究对象,分为活动性肺结核患者 587 例(A 组)和非活动性肺结核患者 113 例(B 组)。A 组男性 320 例,女性 267 例;年龄 18 ~ 75 岁,平均(42.80 ± 15.97)岁。B 组男性 64 例,女性 49 例;年龄 19 ~ 73 岁,平均(42.53 ± 15.44)岁。另选同期本院体检的 100 例健康人群作为对照组。其中,男性 60 例,女性 40 例;年龄 18 ~ 72 岁,平均(42.17 ± 16.33)岁。纳入标准:①符合《肺结核基层诊疗指南(实践版·2018)》<sup>[6]</sup>诊断标准,活动性肺结核患者痰培养为结核分枝杆菌阳性,胸片检查呈斑片状阴影或结核空洞;非活动性肺结核患者痰培养为结核分枝杆菌阴性,纯蛋白衍生物皮试呈阳性;②无糖皮质激素类药物及免疫调节剂使用史;③血常规检查正常。排除标准:①肝、肾功能严重异常;②严重精神类疾病;③合并其他肺部疾病;④合并恶性肿瘤。本研究通过医院伦理委员会批准,患者及其家属知情同意。

### 1.2 方法

**1.2.1 血清 IL-6 水平测定** 所有受试者于入院后次日清晨采集空腹状态下肘静脉血 2 ml,血样中加入肝素抗凝,采用化学发光法测定受试者血清 IL-6 水平,试剂盒由德国西门子医学诊断产品有限公司生产。

**1.2.2 IGRA** 所有受试者于入院后次日清晨采集空腹状态下肘静脉血 5 ml,血样中加入肝素抗凝,按照每管 1 ml 分装至测定空白对照管、结合抗原管及撕裂原阳性对照管,置于 37℃ 恒温箱内静置 24 h。采用低温高速离心机离心取血浆,保存于 -20℃ 冰箱内待测;向微孔板中加入 20  $\mu$ l 样品稀释液及 50  $\mu$ l 培养液,向标准品孔中加入 20  $\mu$ l 样品稀释液及各浓度梯度(12.5、25.0、50.0、100.0、200.0 和 400.0 pg/ml)的标准品 50  $\mu$ l。在 37℃ 环境中温育处理约 1 h,随后加入 50  $\mu$ l 酶抗体,置于 37℃ 恒温箱内静置 1 h。采用洗涤液洗涤,向各孔中加入 A 液、B 液,每孔 50  $\mu$ l,置于 37℃ 恒温箱内避光静置 15 min。加入终止液终止反应,并于 10 min 内读取酶标仪(瑞士 TECAN 公司)上各孔 450 nm 波长处的吸光度值。根据标准品抗原含量与吸光度绘制标准曲线,计算各管相应 INF- $\gamma$  水平,按照结核分枝杆菌特异性细胞免疫反应检测试剂盒(北京万泰生物药业股份有限公司)说明书要求判定检测结果。

### 1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 20.0 统计软件。计量资料以均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,比较用方差分析,进一步两两比较用 SNK- $q$  检验;计数资料以率(%)表示,比较用  $\chi^2$  检验,进一步两两比较用  $\chi^2$  分割法,校正检验水准  $\alpha = 0.0125$ ;绘制 ROC 曲线,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 3 组基线资料比较

3 组年龄、性别、舒张压、收缩压、心率及 TNF- $\alpha$  水平比较,经方差分析,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );而 3 组 TNF-6 水平比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),A 组 IL-6 水平高于 B 组和对对照组( $P < 0.05$ ),且 B 组高于对照组( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 3 组基线资料比较

组别	n	年龄 / (岁, $\bar{x} \pm s$ )	男 / 女 / 例	舒张压 / (mmHg, $\bar{x} \pm s$ )	收缩压 / (mmHg, $\bar{x} \pm s$ )	心率 / (次 / min, $\bar{x} \pm s$ )	TNF- $\alpha$ (pg/ml, $\bar{x} \pm s$ )	IL-6 (ng/L, $\bar{x} \pm s$ )
A 组	587	42.80 $\pm$ 15.97	320/267	101.24 $\pm$ 18.79	142.57 $\pm$ 25.49	82.16 $\pm$ 14.59	13.81 $\pm$ 3.24	37.84 $\pm$ 7.05
B 组	113	42.53 $\pm$ 15.44	64/49	100.81 $\pm$ 20.22	140.81 $\pm$ 26.30	81.47 $\pm$ 15.20	13.79 $\pm$ 3.15	10.20 $\pm$ 2.33
对照组	100	42.17 $\pm$ 16.33	60/40	101.46 $\pm$ 18.99	141.66 $\pm$ 26.11	82.11 $\pm$ 14.72	13.72 $\pm$ 3.20	1.73 $\pm$ 0.31
F/ $\chi^2$ 值		0.161	0.190	0.199	0.912	0.470	0.340	45.712
P 值		0.862	0.671	0.845	0.453	0.644	0.741	0.000

## 2.2 3 组 IGRA 阳性率比较

3 组 IGRA 阳性率比较, 经  $\chi^2$  检验, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), A 组高于 B 组及对照组, 且 B 组高于对照组。见表 2。

## 2.3 IGRA、IL-6 对活动性肺结核的诊断效能

ROC 曲线分析, IGRA、IL-6 水平对活动性肺结核的诊断效能见表 3。两者联合诊断的阴性预测值、阳性预测值、约登指数、敏感性、特异性均高于单一指标检测。

表 2 3 组 IGRA 阳性率比较

组别	n	阳性例数	阳性率 / %
A 组	587	475	80.92
B 组	113	14	12.39
对照组	100	2	2.00
$\chi^2$ 值		-	126.443
P 值		-	0.000

表 3 IGRA、IL-6 对活动性肺结核的诊断效能

指标	AUC	95% CI		阴性预测值 / %	阳性预测值 / %	约登指数	敏感性 / %	95% CI		特异性 / %	95% CI	
		下限	上限					下限	上限		下限	上限
IGRA 阳性	0.88	0.86	0.91	93.50	41.67	0.52	80.92	77.74	158.66	70.80	62.41	133.21
IL-6 $\geq$ 20.24 ng/L	0.89	0.80	0.87	95.85	38.84	0.58	74.79	71.27	146.06	83.19	76.29	159.48
两者联合	0.91	0.88	0.93	96.87	51.32	0.70	84.33	81.39	165.71	85.84	79.41	165.25

## 3 讨论

结核病是由单一病原体引起的最致命的疾病之一, 尽管 1990 年以来活动性肺结核患者的病死率有所下降, 但是仍然被列为全球主要死因之一<sup>[7]</sup>。2016 年, WHO 发起“结束结核病战略”, 旨在 2035 年结束全球结核病疫情<sup>[8]</sup>。早期和明确的诊断活动性肺结核有利于降低发病率、病死率和传播率<sup>[9]</sup>。有统计数据显示, 中低收入国家用于结核病控制的资金约为 800 亿美元, 其中 8% 用于发展结核病快速检测方法和实验室设备<sup>[10]</sup>。采用显微镜对临床标本中微生物进行鉴定仍然是活动性肺结核的主要诊断方法, 但其敏感性既依赖于操作者, 又受到样本中结核分枝杆菌丰度的影响<sup>[11]</sup>; 另一种诊断方法是结核菌素纯化蛋白衍生物试验, 该试验操作简单, 但检测结果高度依赖于患者自身免疫功能, 延迟的过敏反应及卡介苗接种史可导致

假阳性结果, 而免疫抑制、近期合并艾滋病病毒等感染、营养不良及高龄均可能导致假阴性结果<sup>[12]</sup>。目前我国对结核病的诊断仍然面临挑战。

IGRA 作为结核分枝杆菌感染的辅助诊断方法, 可用于区分活动性肺结核、既往肺结核和非肺结核患者, 但却无法区分活动性肺结核和近期感染结核分枝杆菌的个体。本研究中, IGRA 诊断活动性肺结核的特异性仅为 71.21%, 与孙宇峰等<sup>[13]</sup>提出的 IGRA 在活动性肺结核的诊断中特异性较低需要与其他标志物联合检测的结论基本一致。Th1 和 Th2 细胞因子间的平衡反映了原始 T 细胞活化的结果, 并有助于阐明宿主对结核分枝杆菌的免疫保护特性<sup>[14]</sup>。IL-6 作为多效性细胞因子之一, 在抗结核过程中可促发炎症反应<sup>[15]</sup>。本研究中, A 组 IL-6 水平高于 B 组及对照组, 与 ZENG 等<sup>[16]</sup>活动性肺结核患者体内 HMGB1 相关 IL-6

升高结论相一致。LIU 等<sup>[17]</sup>指出, IL-6 释放是活动性肺结核患者的潜在生物标志物。WU 等<sup>[18]</sup>研究发现, IL-6 等因子可用于鉴别活动性肺结核与潜伏性肺结核感染。为此本研究在 IGRA 的基础上联合检测 IL-6, 发现两者联合提升了诊断的敏感性 & 特异性, 且此 2 种检测方法只需抽取患者外周血, 样本获取简单, 诊断时间短, 不增加患者时间及经济成本, 可行性高。值得注意的是, 体外血液样本中的淋巴细胞活性快速减弱, 因此取血后应尽快测定 IGRA 及 IL-6。

综上所述, IGRA、IL-6 对活动性肺结核具有较高的诊断价值, 且两者联合的敏感性、特异性更高, 可用于临床中活动性肺结核的辅助诊断。

#### 参 考 文 献:

- [1] O'GARRA A, REDFORD P S, MCNAB F W, et al. The immune response in tuberculosis[J]. *Annu Rev Immunol*, 2013, 31: 475-527.
- [2] MAZUREK G H, JEREB J, VERNON A, et al. IGRA expert committee; centers for disease control and prevention (CDC). updated guidelines for using interferon gamma release assays to detect mycobacterium tuberculosis infection-united states, 2010[J]. *MMWR Recomm Rep*, 2010, 59(RR-5): 1-25.
- [3] 曾谊, 李太顺, 宋梅梅, 等.  $\gamma$ -干扰素释放试验对活动性肺结核的辅助诊断价值[J]. *临床肺科杂志*, 2017, 22(5): 777-780,784.
- [4] PONNANA M, SIVANGALA R, JOSHI L, et al. IL-6 and IL-18 cytokine gene variants of pulmonary tuberculosis patients with co-morbid diabetes mellitus and their household contacts in Hyderabad[J]. *Gene*, 2017, 627: 298-306.
- [5] JOSHI L, CHELLURI L K, VALLURI V, et al. Association of TNF- $\alpha$ , IL-10 and IL-6 promoter polymorphisms in pulmonary tuberculosis patients and their household contacts of younger age group[J]. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*, 2018, 56: 20-26.
- [6] 中华医学会, 中华医学杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 肺结核基层诊疗指南(实践版·2018)[J]. *中华全科医师杂志*, 2019, 18(8): 718-722.
- [7] 高丽, 代佳伟, 谢祺, 等. 结核感染 T 细胞斑点试验在结核病诊断中的应用评价[J]. *国际流行病学传染病学杂志*, 2018, 45(2): 108-111.
- [8] AL-RIFAI R H, PEARSON F, CRITCHLEY J A, et al. Association between diabetes mellitus and active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2017, DOI: 10.1371/journal.pone.0187967.
- [9] 谭毅刚, 李嫣红, 郑闽莉. 结核感染 T 细胞斑点试验对使用免疫抑制剂患者并发肺结核的诊断价值[J]. *中国防痨杂志*, 2018, 40(9): 954-958.
- [10] CASAS I, DOMINGUEZ J, RODRÍGUEZ S, et al. Guidelines for the prevention and control of tuberculosis in health care workers[J]. *Med Clin (Barc)*, 2015, 145(12): 534.
- [11] SCHITO M, MIGLIORI G B, FLETCHER H A, et al. Perspectives on advances in tuberculosis diagnostics, drugs, and vaccines[J]. *Clin Infect Dis*, 2015, 61(3): S102-S118.
- [12] WALZL G, MCNERNEY R, DU PLESSIS N, et al. Tuberculosis: advances and challenges in development of new diagnostics and biomarkers[J]. *Lancet Infect Dis*, 2018, 18(7): e199-e210.
- [13] 孙宇峰, 张明新, 隋文君, 等.  $\gamma$ -干扰素释放试验联合肿瘤标志物 CA-125 在活动性肺结核诊断中的应用[J]. *中华医学杂志*, 2019, 99(8): 599-604.
- [14] ABEBE F. Synergy between Th1 and Th2 responses during Mycobacterium tuberculosis infection: a review of current understanding[J]. *Int Rev Immunol*, 2019, 38(4): 172-179.
- [15] CHANDRASHEKARA S, ANUPAMA K R, SAMBAREY A, et al. High IL-6 and low IL-15 levels mark the presence of TB infection: a preliminary study[J]. *Cytokine*, 2016, 81: 57-62.
- [16] ZENG J C, XIANG W Y, LIN D Z, et al. Elevated HMGB1-related interleukin-6 is associated with dynamic responses of monocytes in patients with active pulmonary tuberculosis[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(2): 1341-1353.
- [17] LIU Y, LI X, LIU W, et al. IL-6 release of Rv0183 antigen-stimulated whole blood is a potential biomarker for active tuberculosis patients[J]. *J Infect*, 2018, 76(4): 376-382.
- [18] WU J, WANG S, LU C, et al. Multiple cytokine responses in discriminating between active tuberculosis and latent tuberculosis infection[J]. *Tuberculosis (Edinb)*, 2017, 102: 68-75.

(唐勇 编辑)

本文引用格式: 许敏殷, 刘银, 刘丽蓉, 等.  $\gamma$  干扰素释放试验联合 IL-6 检测对活动性肺结核的诊断价值[J]. *中国现代医学杂志*, 2020, 30(10): 18-21.