

• 论 著 •

恶性肿瘤患者并发结核感染的风险研究

林 薇, 汤善宏, 曾维政[△], 苏春慧
(成都军区总医院消化内科, 成都 610083)

摘要:目的 探索恶性肿瘤患者并发结核感染的风险。方法 采用改良罗氏培养法、实时荧光定量聚合酶链式反应法(qPCR)、胶体金法、T 细胞斑点(TSPOT, TB)试验法和单项免疫扩散法(SRID)分别对 396 例恶性肿瘤患者(实验组)和 80 例健康体检者(对照组)的痰液标本和血液标本进行检测。结果 实验组 396 例恶性肿瘤患者五种方法检测结核分枝杆菌(MTB)的阳性率分别为改良罗氏培养法 12.1%(48/396)、qPCR 42.7%(169/396)、胶体金法 38.9%(154/396)、TSPOT, TB 法 44.9%(178/396)、SRID 法 10.4%(41/396);对照组只有 qPCR 8.7%(7/80)、胶体金法 6.3%(5/80)、TSPOT, TB 法 27.5%(22/80)检测出阳性。相同检测方法检测结果差异均有统计学意义($P < 0.01$)。将实验组按病变所在部位分组后,各组各项指标之间差异没有统计学意义($P > 0.05$)。将肝癌和肺癌单独分组与其他类型肿瘤进行比较,各组各项指标之间差异没有统计学意义($P > 0.05$),但肝癌患者各项指标阳性率均低于其他类型肿瘤,肺癌患者各项指标阳性率均高于其他类型肿瘤。结论 恶性肿瘤患者是结核感染的高危人群,建议对恶性肿瘤患者进行结核感染的早期筛查、定期的监测,尽量做到早发现、早治疗。

关键词:恶性肿瘤; 结核病; 合并感染; 误诊; 早期筛查

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.24.021

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)24-3415-03

Study on the risk of tuberculosis infection in patients with malignant tumor

LIN Wei, TANG Shanong, ZENG Weizheng[△], SU Chunhui

(Department of Digestive General Hospital of Chengdu Military Region, Chengdu, Sichuan 610083, China)

Abstract: Objective To explore the risk of tuberculosis infection in patients with malignant tumors. Methods The sputum samples and blood samples from 396 patients with malignant tumor and 80 healthy subjects were detected by modified Roche culture, real-time fluorescence quantitative PCR, colloidal gold, T cell spots (TSPOT, TB) and single immunodiffusion (SRID). Results The positive rate of the experimental group of 396 cases of malignant tumor patients with five kinds of methods for detection of Mycobacterium tuberculosis were improved Lowenstein Jensen 12.1% (48/396), real-time PCR (169/396) 42.7%, colloidal gold 38.9% (154/396), TSPOT, TB 44.9% (178/396), SRID 10.4% (41/396). In the control group, the positive result was detected only by real-time fluorescent PCR 8.7% (7/80), colloidal gold 6.3% (5/80), and TSPOT, TB 27.5% (22/80). The differences of the results of the same detection method were statistically significant ($P < 0.01$). The experimental group was grouped according to the location of the lesion, and there was no statistical difference between the indexes of each group ($P > 0.05$). In comparison with other types of tumor, there were no statistical differences in every index of every group ($P > 0.05$). But the positive rates of liver cancer patients were lower than those of other types of tumor, and all the positive rates of lung cancer patients were higher than those of other types of tumor. Conclusion Patients with malignant tumor is a high-risk group of TB infection. It is suggested that early screening and regular monitoring of TB infection should be done for patients with malignant tumor, so as to achieve early detection and early treatment.

Key words: cancer; tuberculosis; combining infection; misdiagnose; screening

结核病是由结核分枝杆菌(MTB)引起的慢性消耗性传染病,严重威胁人类的健康和生命^[1]。WHO 估计,仅在 2012 年全球就有 300 万例结核病患者没有被发现或者报告,在 45 万例耐多药结核病患者中,仅有 9.7 万例被发现,接受二线抗结核药物治疗者约 7.7 万例^[2]。由此可以看出,不充足的耐药结核病治疗、不充分的结核病发现、不完善的 MTB 与 HIV 双向筛查和治疗,是当今结核病防治面临的 3 大技术难题。在临床工作中,由于 MTB 感染的诊断缺乏“金标准”,且肺外结核患者的比例逐渐上升,使得结核病的发现更加不充分。过去针对糖尿病患者和艾滋病患者做的 MTB 的筛查,证实此类患者为结核感染的高危人群。文献报道中也有肺癌合并潜伏期结核感染、肺癌与活动性结核共存的研究^[2]。经查阅资料发现,以往没有文献针对恶性肿瘤患者合并结核感染做过分析。然而,恶性肿瘤作为全球较大的公共卫生问题之一,将成为新世纪人

类的第一杀手^[3]。我国自 2008 年开展肿瘤登记项目以来,肿瘤登记覆盖人群每年均有大幅度增加,目前已经覆盖全国人口的 15%^[4]。由于自身免疫力低下,恶性肿瘤患者常易合并各种细菌、真菌及病毒等感染。本研究以 80 例健康体检者为对照,使用 5 种检测方法对 396 例恶性肿瘤患者进行 MTB 筛查,旨在评价恶性肿瘤患者是否为结核感染的高风险人群,以及不同系统肿瘤患者感染结核风险的差异,所得结果可为肿瘤患者这一特殊人群感染结核风险的防控积累实验数据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2015 年 3—9 月,成都军区总医院肿瘤科和消化科收治的恶性肿瘤患者 396 例作为实验组。其中男性 201 例,女性 195 例,年龄(46.00±18.05)岁。其中肺癌 96 例、肝癌 102 例、食道癌 40 例、胃癌 58 例、前列腺癌 24 例、膀胱癌 11 例、宫颈癌 29 例、鼻咽癌 18 例、喉癌 2 例、卵巢癌 16 例。

所有的患者均根据既往病史、临床症状和体征、影像学检查而确诊。另选取健康体检者 80 例作为对照组,其中男性 42 例,女性 38 例。年龄(51.59±16.05)岁。2 组一般资料差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 纳入与排除标准 实验组所有患者均根据既往病史、临床症状和体征、影像学检查确诊为癌症,且既往史中均否认结核病史;对照组为健康体检者,体检指标基本无异常(体检项目包括胸片、心电图、超声、血常规、生化,肿瘤标志物包括糖类抗原 199(CA199)、糖类抗原 125(CA125)、甲胎蛋白(AFP)、癌胚抗原(CEA)、糖分解烯醇酶(NSE)、输血九项等。

1.3 方法 实验组和对照组均正确留取晨痰标本,同时抽取空腹血液,分别做抗凝和促凝两种处理。采集样本后及时送检,若不能及时送检,-20℃保存标本,备用。采用罗氏培养法、实时荧光定量聚合酶链式反应法(qPCR)、胶体金法、T 细胞斑点(TSPOT. TB)试验法和单项免疫扩散法(SRID)进行检测。按照试剂盒说明书进行操作。

1.4 仪器与试剂 改良罗氏培养基由天津市金章科技发展有限公司提供;MTB 抗体胶体金诊断试剂盒由康华生物技术有

限公司提供;MTB(TB)的检测试剂盒(荧光探针 PCR 扩增法)由凯杰生物工程(深圳)有限公司提供;TSPOT. TB 试剂盒由上海星耀医学科技发展有限公司提供;ATM 检测试剂盒由成都军区生物医学研究所提供。

1.5 统计学处理 运用 SPSS 20.0 软件进行数据统计分析,计数资料采用百分率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为有统计学意义。

2 结 果

2.1 实验组与对照组 5 种实验方法检测结果的比较 本研究采用的罗氏培养(金标准)加 4 种检测方法分别对实验组和对照组 MTB 病原体、核酸、IgG 抗体、特异性 T 细胞及活动性结核标志物的检测结果比较,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.2 不同系统肿瘤患者 MTB 检出率比较 将 396 例肿瘤患者按病变部位分为呼吸系统 114 例、消化系统 200 例、泌尿生殖系统 86 例,同种方法不同系统 MTB 的阳性检出率差异没有统计学意义($P>0.05$),见表 2。

表 1 实验组与对照组 5 种实验方法检测结果的比较[n(%)]

组别	n	罗氏培养法	qPCR	胶体金法	TSPOT. TB 法	SRID 法
实验组	396	48(12.1)	169(42.7)	154(38.9)	178(44.9)	41(10.4)
对照组	80	0(0.0)	7(8.7)	5(6.3)	22(27.5)	0(0.0)

表 2 不同系统肿瘤患者 MTB 检出率比较[n(%)]

系统	n	罗氏培养	qPCR	胶体金	TSPOT. TB	SRID
呼吸	114	13(11.4)	59(51.8)	47(41.2)	56(49.1)	13(11.4)
消化	200	19(9.5)	71(35.5)	76(38)	78(39.0)	18(9.0)
泌尿生殖	86	16(18.6)	39(45.3)	31(36)	44(51.2)	10(11.6)

2.3 肝癌与其他类型肿瘤 MTB 检出率比较 396 例患者中,肝癌患者 102 例,除肝癌外其他肿瘤患者 294 例,肝癌患者:罗氏培养 7 例(6.9%)、qPCR 32 例(31.4%)、胶体金 33 例(32.4%)、TSPOT. TB 39 例(38.2%)、SRID 7 例(6.9%);其他类型肿瘤:罗氏培养 41 例(13.9%)、qPCR 137 例(46.6%)、胶体金 121 例(41.2%)、TSPOT. TB 139 例(47.3%)、SRID 34 例(11.6%)。2 组之间各方法检测阳性率差异没有统计学意义($P>0.05$)。但肝癌患者的各方法阳性率均低于除肝癌以外的其他类型肿瘤。

2.4 肺癌与其他类型肿瘤 MTB 检出率比较 396 例患者中,肺癌患者 96 例,除肺癌外其他肿瘤患者 300 例。统计肺癌患者阳性率:罗氏培养 16 例(16.7%)、qPCR 47 例(49.0%)、胶体金 43 例(44.8%)、TSPOT. TB 51 例(53.1%)、SRID 12 例(12.5%)、其他类型肿瘤:罗氏培养 32 例(10.7%)、qPCR 122 例(40.7%)、胶体金 111 例(37.0%)、TSPOT. TB 127 例(42.3%)、SRID 29 例(9.7%)。2 组之间各方法检测阳性率差异没有统计学意义($P>0.05$)。但肺癌患者的各方法阳性率均高于除肺癌以外其他类型的肿瘤。

3 讨 论

罗氏培养法耗时长,但可以检测到数量相对较少的痰 MTB,因此仍作为诊断金标准被很多医院采用。但由于培养法的阳性率较低,故选择 qPCR 法、胶体金检测法、T-SPOT.

TB 法、SRID 法来补充验证实验结果的准确性。此 5 种方法分别对 MTB 病原体、MTBDNA、MTBIgG 抗体、全血经结核特异性抗原 ESAT-6 和 CFP-10 刺激下释放的 IFN- γ 水平及血清活动性结核标志物 ATM 进行检测,从各个角度对 MTB 进行“围剿”,为临床诊断提供更充分的依据。

qPCR 是一种体外短期扩增目的基因 DNA 的技术,具有敏感度高,特异性强等优点,有报道称其敏感度高达 97.6%^[5]。且该法检测的 MTBDNA 与 MTB 的活性无关。实验组阳性率为 42.7%,提示恶性肿瘤患者合并 MTB 感染率高。对照组中 7 例阳性,可能为隐性感染。采用胶体金法,实验组检测阳性率为 38.9%,对于检测出结核抗体阳性只能说明其体内有结核抗体,不能确定其是现症感染患者,不能区分既往感染还是新发病,只能作为参考。对照组中有 5 例结核抗体检测出阳性,其可能为隐性感染结核未发病,也可能因曾经接种过卡介苗。由于 MTB 与卡介苗存在交叉抗原,所以健康体检者也可能会出现抗体检测阳性。实验组 T-SPOT. TB 法阳性率为 44.9%,结果阳性虽不能确诊为活动性结核病,但此方法可以同时检测活动性 MTB 感染和潜伏性 MTB 感染,阳性结果可为临床医生诊断结核提供有力线索,同时对 T-SPOT. TB 阳性结果的患者应进行密切观察和随访,避免其发展为活动性结核病^[6]。ATM 是仅存于血清和体液中的一种 MTB 特异蛋白^[7-8],当人体自然感染 MTB 或体内旧结核病灶复发处于活

动期时,该物质可在特定的条件中被检出^[9]。本实验中实验组阳性检出率为 10.4%,与文献中数据相吻合^[10]。

将实验组患者按照系统进行分组后,各系统肿瘤患者合并 MTB 感染的阳性率不存在差异。由于在临床治疗中,肝癌的治疗和其他肿瘤的治疗方法不同,故将实验组分为肝癌组和除肝癌的其他组,目的在于观察放化疗是否会对 MTB 感染的阳性率产生影响。结果显示,肝癌患者感染阳性率与其他类型肿瘤阳性率差异无统计学意义($P>0.05$),但肝癌患者各方法阳性率均低于除肝癌外的其他肿瘤患者。分析原因可能是在恶性肿瘤的临床治疗中,肝癌患者多接受介入治疗,很少或不接受放化疗,不存在放化疗后机体免疫力受损导致机体对 MTB 的消除能力降低。肺癌患者感染阳性率与其他类型肿瘤阳性率差异无统计学意义($P>0.05$),但肝癌患者各方法阳性率均高于除肺癌外的其他肿瘤患者,与文献^[11]中所述肺癌患者频繁出现 MTB 感染,且两种疾病往往出现在早期阶段结论一致。肺癌和肺结核有着复杂的联系和相互作用,两者有共同的危险因素,也曾有研究报道肺癌和活动性结核病共存^[2]。结核病复发的相关炎性反应可能导致肿瘤的发生和瘢痕瘤的形成。这些研究提示临床医生应该对正在接受放化疗的患者,特别是肺癌患者进行更加严密的监测。

综上所述,恶性肿瘤患者存在较大合并感染 MTB 的风险,是结核病的高危人群;恶性肿瘤的免疫抑制状态及肿瘤相关的治疗可增加患者感染结核的风险。由于恶性肿瘤患者合并 MTB 感染后临床症状和体征不典型,临床医生应对患者是否合并感染保持高度的警惕,尤其是对于有高度危险因素的患者,比如正在接受放化疗的患者尤其是肺癌患者。本研究采用罗氏培养法及其他 4 种检测方法,目的是使检测结果相互补充,全方位、多角度对患者进行筛查,尽量减少漏诊的发生,做到早预防、早发现、早治疗,使实验室检查更好、更准确、更全面地为临床服务。

参考文献

[1] 由鹏飞,叶祥忠,李益民,等. 结核疫苗的研究策略与进展

(上接第 3414 页)

- [4] 郑茂金,陈晓峰,曹楷,等. 补体 C1q 蛋白在颅脑外伤早期及修复期的表达及意义[J]. 徐州医学院学报,2015,35(12):829-832.
- [5] Adams H, Kolia AG, Hutchinson PJ. The role of surgical intervention in traumatic brain injury[J]. Neurosurg Clin N Am, 2016, 27(4):519-528.
- [6] 樊友道,尹海斌,张旺明,等. TNF- α 、IL-6、NO 在创伤性颅脑损伤病情评估中的作用[J]. 中国现代医药杂志, 2016, 18(3):37-40.
- [7] Sogut O, Guloglu C, Orak M, et al. Trauma scores and neuron-specific enolase, cytokine and C-reactive protein levels as predictors of mortality in patients with blunt head trauma[J]. J Int Med Res, 2011, 38(5):1708-1720.
- [8] 李娜,程晋成,王水平,等. 重症监护病房颅脑损伤患者细胞因子检测的意义[J]. 中国实验诊断学,2014,18(1):28-31.
- [9] 姜虹. 急性颅脑损伤患者血清炎症因子的变化及其临床意义[J]. 中国实用医刊,2015,42(11):87-89.
- [10] 戴红芳,唐钟祥,彭志允,等. 早期肠内营养集束治疗对重

[J]. 中华传染病杂志,2012,30(9):560-562.

- [2] Fan WC, Ting WY, Lee MC, et al. Latent TB infection in newly diagnosed lung cancer patients - A multicenter prospective observational study [J]. Lung Cancer, 2014, 85(3): 472-478.
- [3] 吴菲,林国楨,张晋昕. 我国恶性肿瘤发病现状及趋势 [J]. 中国肿瘤,2012,21(2):81-85.
- [4] 赫洁. 2012 年中国肿瘤登记年报 [M]. 北京:军事医学科学出版社,2012.
- [5] Rozales FP, Machado A, De Paris F, et al. PCR to detect Mycobacterium tuberculosis in respiratory tract samples: evaluation of clinical data [J]. Epidemiol Infect, 2014, 142(7):1517-1523.
- [6] 贾红彦,潘丽萍,刘菲,等. 结核分枝杆菌感染 T 细胞斑点试验对淋巴结核的辅助诊断价值研究 [J]. 中国防痨杂志,2014,36(6):467-471.
- [7] Hu J, Su F. Hydropen chart analysis of nucleon magnet resonance for active tuberculosis mark [J]. Modern Preventive Medicine, 1996, 23(3):229.
- [8] 胡娟,刘道传,王天然,等. SRID 法检测活动性结核标志物的应用探讨 [J]. 现代预防医学,1993,21(4):52-53.
- [9] 李国利,庄玉辉,张晓刚,等. 聚合酶链反应检测肺结核患者外周血中结核分枝杆菌的临床应用价值 [J]. 中华结核和呼吸杂志,1995,18(6):243-245.
- [10] 王永亮,张国林,王希英,等. ATM 检测在活动性肺结核诊断中的应用 [J]. 中国现代医生,2009,47(25):59-64.
- [11] Hosoda C, Haqiwarra E, Shinohara T, et al. Clinical characteristics of pulmonary Mycobacterium avium complex infection complicated with lung cancer [J]. Kekkaku, 2014, 89(8):691-695.

(收稿日期:2017-06-22 修回日期:2017-08-25)

型颅脑损伤后营养状况及体液免疫的影响 [J]. 广州医药,2016,47(2):59-62.

- [11] Ferreira RC, Freitag DF, Cutler AJ, et al. Functional IL6R 358Ala allele impairs classical IL-6 receptor signaling and influences risk of diverse inflammatory diseases [J]. PLoS Genet, 2013, 9(4):e1003444.
- [12] 吴春颖,曹文军,吕建华,等. 颅脑损伤患者术后血清中细胞因子与体液免疫变化的临床意义 [J]. 重庆医学,2016, 45(5):577-579.
- [13] 赵卫海,海陈炼,余国栋. 血清 TNF- α IL-1 IL-6 IL-8 在急性颅脑损伤后含量变化及意义 [J]. 中国实用神经疾病杂志,2013,16(16):22-23.
- [14] 赵嫦姣,胡阳琼,段答,等. IL-1 β , IL-6 和 IL-18 在颅脑损伤患者中的表达及其临床意义 [J]. 检验医学与临床, 2017, 14(7):953.
- [15] 郇心乐,陈宏尊,崔振华. 急性颅脑损伤患者血清炎症因子的动态变化及临床意义 [J]. 实用临床医药杂志, 2015, 19(3):50-52.

(收稿日期:2017-05-23 修回日期:2017-08-12)