

• 短篇论著 •

肠结核患者的临床表现与 T 细胞斑点试验的相关性分析

宋江勤¹, 徐湖波², 乔文龙³

(湖北省天门市第一人民医院:1. 检验科;2. 消化内科;3. 感染科, 湖北天门 431700)

摘要:目的 探讨不同 T 细胞斑点试验(T-spot. TB)检测结果的肠结核(ITB)患者临床表现的差异。方法 回顾性分析 109 例 ITB 患者的资料及其 T-spot. TB 检测结果。结果 109 例 ITB 患者中,有 82 例(75.2%)患者的 T-spot. TB 检测结果呈阳性(T-spot. TB 阳性组),平均年龄为(44.1±12.0)岁;有 27 例(24.8%)患者的 T-spot. TB 检测结果呈阴性(T-spot. TB 阴性组),平均年龄为(37.0±14.8)岁,差异有统计学意义($P=0.0096$)。T-spot. TB 阴性组中,有腹痛和腹泻症状的患者比例明显高于 T-spot. TB 阳性组($P<0.05$)。T-spot. TB 阴性组和 T-spot. TB 阳性组的 C 反应蛋白水平分别为(6.4±9.9)、(1.3±2.3)mg/dL,白细胞计数分别为 $(9.2±4.9)×10^9/L$ 、 $(6.3±1.9)×10^9/L$,差异均有统计学意义($P<0.05$)。对 T-spot. TB 阴性组的多因素 Logistic 回归分析发现,年龄较小($OR=0.947, P=0.016$)、腹泻($OR=3.936, P=0.042$)和高 C 反应蛋白($OR=1.146, P=0.029$)可以作为 T-spot. TB 阴性的独立预测因子。结论 T-spot. TB 是一种有效的 ITB 辅助诊断方法,与 T-spot. TB 阴性 ITB 患者相比,T-spot. TB 阳性 ITB 患者具有炎症反应较轻、临床症状较少的特点。

关键词:肠结核; T 细胞斑点试验; C 反应蛋白; 临床症状

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.06.038

中图法分类号:R524;R574.62

文章编号:1673-4130(2018)06-0755-03

文献标识码:B

目前,世界上约 1/3 的人口感染过结核分枝杆菌,结核病仍然严重威胁全球的公共卫生^[1]。肠结核(ITB)是肺外结核的一种形式,该病主要累及胃肠道,占结核病例的 1%~3%^[2]。近 20 年来 ITB 发病率呈上升趋势^[3],尤其在大陆地区近年来呈快速上升趋势^[4]。而要将 ITB 与炎症性肠病(IBD)特别是克罗恩病(CD)相鉴别较困难,因为这 2 种疾病有着相似的表现及检查结果^[5-6]。 γ 干扰素释放试验(IGRA)是通过检测结核分枝杆菌表达的抗原刺激外周血 T 淋巴细胞产生的 γ 干扰素(IFN- γ)来判断是否感染结核分枝杆菌,该技术已被用作诊断潜伏性结核病(LTBI)和活动性结核病的有效手段^[7-9]。T 细胞斑点试验(T-spot. TB)也是基于 IGRA 的检测试剂盒,目前已被批准用于临床检测,也已被用于 ITB 和 CD 的鉴别诊断,且 ITB 患者 T-spot. TB 的阳性率明显高于 CD 患者($P<0.01$),有研究者认为 T-spot. TB 是诊断 ITB 的有效辅助手段^[10-12]。然而,只有 2/3 的 ITB 患者 T-spot. TB 呈阳性,T-spot. TB 检测结果对 ITB 患者的诊断意义仍不明确。本研究旨在分析 T-spot. TB 检测结果与 ITB 患者临床表现的相关性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2010 年 4 月至 2015 年 7 月江汉地区 3 家医院(天门市第一人民医院、仙桃市第一人民医院、潜江市中心医院)收治的 109 例 ITB 患者[平均年龄(42.6±14.0)岁]的临床资料(表 1),

其中男 55 例,女 54 例。所有患者在诊断 ITB 前均进行了 T-spot. TB 检测,并按照检测结果分为 T-spot. TB 阳性组(82 例)和 T-spot. TB 阴性组(27 例)。根据 ITB 国际诊断指南^[13],将 ITB 患者分成明确诊断患者和疑似患者。明确诊断患者均有病原学或病理学诊断依据;疑似 ITB 患者在结肠镜检查时有 ITB 特征性改变或 T-spot. TB 检测阳性,但没有 ITB 确诊的病原学依据,临床采用诊断性抗结核治疗 2~3 个月后,临床症状、结肠镜检查 and 实验室检查结果均有明显改善者最终诊断为 ITB,否则排除在 ITB。

表 1 109 例 ITB 患者的临床资料[n(%)]

项目	构成比
男性	55(50.5)
诊断明确	26(23.9)
干酪样肉芽肿	6(23.1)
组织抗酸染色阳性	4(15.4)
组织结核分枝杆菌培养阳性	16(61.5)
T-spot. TB 阳性	82(75.2)
此前有活动性肺结核史	15(13.8)
肠外结核	29(26.6)
接受手术治疗	6(5.5)
接种卡介苗	89(81.7)
有其他潜在疾病	11(10.1)

1.2 方法 采用上海复星科技有限公司提供的 T-

spot. TB 试剂盒进行检测。所有纳入研究的患者均取枸橼酸钠抗凝静脉血 5 mL, 分离外周血单个核细胞(PBMC)置于包被了 INF- γ 抗体的微孔板中, 加入结核特异性抗原早期分泌靶向抗原和培养滤过蛋白作为刺激原, 温箱培养 24 h 后, 洗去抗原致敏的效应 T 淋巴细胞, 加入生物素标记的二抗, 再经酶联显色, 在细胞因子分泌的地方形成斑点, 通过记录斑点数检测结核特异性抗原致敏的效应 T 淋巴细胞数量。结果判断: 当空白对照孔内斑点数小于 6 时, 任一实验孔斑点数减去空白孔斑点数不低于 6, 即为阳性; 若空白对照孔斑点数大于 6, 任一实验孔斑点数大于空白斑点数的 2 倍, 也判为阳性。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行统计学分析; 患者的年龄及实验室检查结果均为计量资料且呈正态分布, 用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间均数比较采用成组 t 检验; 其他数据均为计数资料, 组间比较采用 χ^2 检验; 多因素分析采用 Logistic 回归分析; 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

T-spot. TB 阳性组平均年龄为(44.1 \pm 12.0)岁, 高于 T-spot. TB 阴性组的(37.0 \pm 14.8)岁, 差异有统计学意义($P=0.0096$)。T-spot. TB 阴性组中, 患者主诉中有腹痛($P=0.006$)和腹泻($P=0.030$)症状的比例明显高于 T-spot. TB 阳性组, T-spot. TB 阳性组 C 反应蛋白、白细胞计数明显低于 T-spot. TB 阴性组($P < 0.001$), 见表 2。对 T-spot. T 阴性组的多因素 Logistic 回归分析发现, 年龄较小($OR=0.947, P=0.016$)、腹泻($OR=3.936, P=0.042$)和高 C 反应蛋白($OR=1.146, P=0.029$)可以作为 T-spot. TB 阴性的独立预测因子, 见表 3。

表 2 基于 T-spot. TB 检测结果的临床表现分析

项目	T-spot. TB 阳性组(n=82)	T-spot. TB 阴性组(n=27)	t/χ^2	P 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	44.1 \pm 12.0	37.0 \pm 14.8	2.735	0.009
男性[n(%)]	40(48.8)	15(55.6)	0.525	0.471
临床表现[n(%)]				
腹痛	27(33.0)	17(63.0)	7.612	0.006
腹泻	14(17.1)	10(37.0)	4.715	0.030
血便	9(11.0)	5(18.5)	0.755	0.329
发热	4(4.9)	3(11.1)	<0.001	1.000
体质量减轻	8(9.8)	4(14.8)	2.452	0.102
非特异性症状	34(41.5)	5(18.5)	4.654	0.031
活动性肺结核史	12(14.6)	3(11.1)	0.286	0.645
其他潜在疾病	9(11.0)	2(7.4)	3.323	0.072
结肠镜检查[n(%)]	—	—	1.452	0.198
回盲部区	28(34.1)	7(25.9)	—	—

续表 2 基于 T-spot. TB 检测结果的临床表现分析

项目	T-spot. TB 阳性组(n=82)	T-spot. TB 阴性组(n=27)	t/χ^2	P 值
乙状结肠区	24(29.3)	4(14.8)	—	—
升结肠区	30(36.6)	16(59.3)	—	—
实验室检查结果($\bar{x} \pm s$)				
血红蛋白(g/L)	130.7 \pm 19.3	136.2 \pm 21.4	1.299	0.209
白细胞计数($\times 10^9/L$)	6.3 \pm 1.9	9.2 \pm 4.9	5.552	<0.001
红细胞沉降率(mm/h)	30.1 \pm 21.7	31.8 \pm 27.6	0.352	0.987
C 反应蛋白(mg/L)	1.3 \pm 2.3	6.4 \pm 9.9	8.595	<0.001
血清清蛋白(mmol/L)	41.7 \pm 4.3	39.6 \pm 5.6	1.353	0.181
肉芽肿结肠组织[n(%)]	35(42.7)	9(33.3)	3.112	0.095
肠外结核病[n(%)]	20(24.4)	9(33.3)	0.436	0.592

注: “其他潜在疾病”表示伴随肝硬化、糖尿病或恶性肿瘤; “肠外结核病”指涉及胃肠道外结核病; “非特异性症状”指与 ITB 不相关的症状, —表示无数据

表 3 T-spot. TB 阴性组的 Logistic 回归分析

项目	OR	95%CI	P
年龄	0.947	0.90~0.99	0.016
腹痛	3.896	0.78~19.29	0.096
腹泻	3.936	1.05~14.70	0.042
白细胞计数	1.000	1.00~1.00	0.091
C 反应蛋白	1.146	0.91~1.00	0.029

3 讨 论

目前结核病的诊疗指南主要是针对肺结核的诊断及治疗, 对于肺外结核的指南目前处于空白状态^[14], 临床一般根据结核病的相关诊疗指南诊断 ITB^[15-16], ITB 患者表现出不典型的临床症状^[17]。LEE 等^[13]的一项 meta 分析研究表明 IGRA 在 ITB 诊断上有较好的灵敏度(81.0%)和特异度(85.0%), 这与鲁曦等^[18]的研究结果(特异度为 44.0%)有较大的差别。另一项 meta 分析也表明, IGRA 在鉴别 CD 和 ITB 时具有较好的特异性(87.0%)^[19]。在本研究中, 82 例 ITB 患者的 T-spot. TB 检测结果为阳性(阳性率为 75.2%), 这与 KIM 等^[20]的试验结果接近(阳性率为 67.0%)。综合以上研究结果, 笔者认为 IGRA 在诊断 ITB 方面有较高的特异性。国外 T-spot. TB 试验的特异性高于国内, 考虑是由于试剂厂家不同而导致。虽然 T-spot. TB 是诊断 ITB 的很好的手段, 但并不是所有的 ITB 患者 T-spot. TB 检测结果均呈阳性。在本研究中, 只有 75.2% 的 ITB 患者表现出 T-spot. TB 阳性, 在 T-spot. TB 阳性组和 T-spot. TB 阴性组之间, 患者平均年龄、C 反应蛋白水平、白细胞计数以及腹痛、腹泻、非特异性症状比例比较差异均有统计学意义($P < 0.05$), 提示不同临床症

状的 ITB 患者,其 T-spot. TB 检测结果可能存在差异。

大多数人感染结核分枝杆菌后并不发展为活动性结核病,结核分枝杆菌感染最初可能被机体清除,或者保持在非活动和非感染性状态,这就是所谓潜伏性结核病,其中 2%~5% 的患者可发展为活动性结核病,预防潜伏性结核感染发展为活动性结核病对于控制结核病疫情至关重要^[21]。有潜伏性结核感染的老年人比年轻人更容易发展为 ITB。潜伏性结核病患者的免疫系统使结核分枝杆菌的生长速度维持在亚临床水平,部分患者最后发展为 ITB 是由若干因素造成的,如营养不良或免疫功能低下等。IGRA 是最常见的检测潜伏性结核感染的手段,而 T-spot. TB 对结核病诊断的特异性较高^[22-23]。随着卡介苗普种政策在我国的实施^[24],目前我国大多数 ITB 患者都有接种卡介苗史。而最近的一项研究表明,在接种卡介苗的患者中,IGRA 在诊断潜伏性结核感染有较高的特异性^[8]。

然而,本研究也有一定的局限性:(1)由于 ITB 发病率低,导致本研究的样本量较小,本地区 IGRA 开展较滞后,部分无 T-spot. TB 检测结果的 ITB 患者有可能被排除在研究之外,并有可能存在选择偏倚;(2)由于本研究为回顾性分析,有的 ITB 患者 T-spot. TB 检测结果呈阴性,也可能与其免疫功能异常相关;(3)本研究没有考虑采血时机、采血量、运输温度等标本因素对 T-spot. TB 结果的影响^[11]。

综上所述,T-spot. TB 是一种有效的 ITB 辅助诊断方法,与 T-spot. TB 阴性 ITB 患者相比,T-spot. TB 阳性 ITB 患者具有炎症反应较轻、临床症状较少的特点。

参考文献

[1] 侯曼美,谢建平. 斑马鱼-海分枝杆菌模型研究对结核病致病机理的启示[J]. 微生物学报,2010,50(1):15-22.

[2] HORVATH K, WHELAN R. Intestinal tuberculosis; return of an old disease (see comments)[J]. Am J Gastroenterol,1998,93(5):692-696.

[3] 杨薇,黄雄,何山. 肠结核致小肠 5 处穿孔一例[J]. 中国防痨杂志,2012,34(10):687-688.

[4] 郑家驹,史肖华,竺霞霜,等. 我国克罗恩病不同年代发病率及患病率的比较[J]. 中华内科杂志,2011,50(7):597-600.

[5] 姜凤全,杨冬,万丽平,等. 误诊为克罗恩病的肠结核一例[J]. 中国防痨杂志,2015,37(6):665-666.

[6] 邓国防,孙丽珍,吴于青. 肠结核误诊为克罗恩病 16 例临床分析[J]. 中国防痨杂志,2008,30(4):365-366.

[7] 葛燕萍,肖和平. γ 干扰素释放试验与结核菌素皮肤试验辅助检测肺外结核病的比较[J]. 中国防痨杂志,2014,36(3):194-197.

[8] 熊勇超,侯月云,赵建忠,等. γ 干扰素释放试验在检测结

核分枝杆菌潜伏感染中的应用[J]. 中国防痨杂志,2012,34(9):613-616.

[9] 宋其生,陈秀琴,赵琴,等. 结核菌素纯蛋白衍生物试验净增值与 γ -干扰素释放试验在结核病群体感染中的诊断价值[J]. 中华结核和呼吸杂志,2012,35(9):669-672.

[10] 雷少妮,刘家云,梁洁,等. 结核杆菌 T 细胞斑点试验在克罗恩病与肠结核鉴别诊断中的应用价值[J]. 中华消化杂志,2011,31(10):677-680.

[11] 刘浏,梁志忠,贾柳萍,等. 结核感染 T 细胞斑点试验对鉴别克罗恩病和肠结核的临床价值[J]. 中华实用诊断与治疗杂志,2014,27(6):570-571.

[12] 钟一鸣,谷秀梅,刘文恩,等. T 细胞斑点试验辅助诊断不同部位肺外结核感染的应用[J]. 中华医院感染学杂志,2014(17):4415-4417.

[13] LEE Y M, HUH K C, YOON S M, et al. Incidence and clinical outcomes of clostridium difficile infection after treatment with tuberculosis medication[J]. Gut Liver, 2016,10(10):250-254.

[14] 金英虎,王锡山. 肠结核的诊断与治疗[J]. 中华结直肠疾病电子杂志,2015,4(2):177-178.

[15] KIM Y S, KIM Y H, LEE K M, et al. Diagnostic guideline of intestinal tuberculosis[J]. Korean J Gastroenterol, 2009,53(3):177-186.

[16] 张培元. 肺结核诊断和治疗指南[J]. 中华结核和呼吸杂志,2001,24(2):70-74.

[17] CHO J Y, YOU S K, PARK W W, et al. Clinical features of intestinal tuberculosis in recent ten years (2001 - 2010)[J]. J Gastroenterol Hepatol,2011,9(1):12-18.

[18] 鲁曦,李王平,谢永宏,等. γ -干扰素释放试验在肺外结核诊断中的应用与评价[J]. 中华肺部疾病杂志,2016,9(1):20-25.

[19] CHEN W, FAN J H, LUO W, et al. Effectiveness of interferon-gamma release assays for differentiating intestinal tuberculosis from Crohn's disease; a meta-analysis[J]. World J Gastroenterol,2013,19(44):8133-8140.

[20] KIM B J, YONG S C, JANG B I, et al. Prospective evaluation of the clinical utility of interferon- γ assay in the differential diagnosis of intestinal tuberculosis and Crohn's disease[J]. Inflamm Bowel Dis,2011,17(6):1308-1313.

[21] 程馨禾,边赛男,张峤,等. 潜伏性结核分枝杆菌感染的预防性治疗[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志,2016,10(2):129-135.

[22] 吴妹英,王霞芳,肖玉梅,等. 酶联免疫斑点法在快速诊断活动性肺结核中的应用[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2009,3(2):1-4.

[23] 霍霏霏,刘晓清. 结核病免疫学诊断新进展——T-SPOT. TB[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志,2010,4(2):202-206.

[24] 曾峰,徐旭东. 卡介苗接种后异常淋巴结反应 37 例临床分析[J]. 临床儿科杂志,2001,19(3):145-146.