

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.25.012

T 细胞酶联免疫斑点法诊断结核性脑膜炎的 Meta 分析

马秀英,姚云清[△],余 轩,龙 琴,颜成果,张清秀

(重庆医科大学附属第一医院感染科/教育部国家重点学科 400016)

摘要:目的 探讨脑脊液和外周血 T 细胞酶联免疫斑点法(T-SPOT.TB)检测在结核性脑膜炎中的诊断价值。方法 检索 1990 年 1 月至 2013 年 10 月 PubMed、EMBASE 等数据库,收集以 T-SPOT.TB 法诊断结核性脑膜炎的文献。由两位研究者独立筛选文献,提取资料,质量评价,以 Meta-Disc 1.4 软件进行 Meta 分析。结果 共纳入 8 篇文献,425 个病例,结核性脑膜炎 232 例。外周血组合并灵敏度为 80%(95%CI:0.74~0.85),合并特异度为 74%(95%CI:0.67~0.80),SROC 曲线下面积为 0.858 7;诊断比值比为 15.50。脑脊液组合并灵敏度为 76%(95%CI:0.70~0.82),合并特异度为 83%(95%CI:0.77~0.88),SROC 曲线下面积为 0.892 7;合并诊断比值比为 22.62。结论 采用 T-SPOT.TB 法有助于提高结核性脑膜炎的诊断率。脑脊液 T-SPOT.TB 诊断准确性可能高于外周血组。

关键词:T 淋巴细胞;酶联免疫吸附测定;结核,脑膜;Meta 分析

中图分类号:R529.3

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)25-3299-03

Meta analysis of T-SPOT.TB test for diagnosing tuberculous meningitis

Ma Xiuying, Yao Yunqing[△], She Xuan, Long Qin, Yan Chengguo, Zhang Qingxiu

(Department of Infectious Disease, First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

Abstract: Objective To investigate the diagnostic value of the T-SPOT.TB test for diagnosing tuberculous meningitis(TBM) by meta-analysis. Methods A systematic retrieval from the databases of PubMed, EMBASE, etc. was performed. The literature on the T-SPOT.TB test for diagnosing TBM was collected. Two reviewers independently screened the literature, extracted the data and judged the quality. The meta analysis was conducted by the Meta-Disc 1.4 software. Results 8 articles were included, involving 425 patients including 232 cases of TBM. In the peripheral blood group, the combined sensitivity was 80%(95%CI:0.74-0.85), the combined specificity was 74%(95%CI:0.67-0.80), the area under the curve(AUC) of summary receiver operating characteristic (SROC) was 0.858 7; the diagnostic odds ratio(DOR) was 15.50. In the CSF group, the combined sensitivity was 76%(95%CI:0.70-0.82), the combined specificity was 83%(95%CI:0.77-0.88), AUC was 0.892 7; DOR was 22.62. Conclusion Adopting the T-SPOT.TB test conduces to increase the diagnostic rate of TBM. The diagnostic accuracy of the T-SPOT.TB test for CSF may be higher than that for peripheral blood.

Key words: T lymphocytes; enzyme-linked immunosorbent assay; tuberculosis, meningeal; Meta-analysis

结核性脑膜炎(tuberculosis meningitis, TBM)是结核分枝杆菌感染所致的脑膜和脊膜的非化脓性炎症性疾病,也是最常见、最严重的肺外结核病。目前诊断 TBM 的金标准仍是寻找结核杆菌,但结核分枝杆菌培养周期长,阳性率 20%~30%^[1],抗酸染色阳性率也只有 10%^[2]。因此需要不断探索新的方法诊断 TBM。T 细胞酶联免疫斑点法(T-SPOT.TB)是利用酶联免疫斑点法探测结核感染者的特异性 T 细胞来诊断结核的一种方法^[3]。目前,国内外有关研究逐渐增多,但单个研究存在样本量偏小,病例来源、研究设计差异等,使 T-SPOT.TB 法诊断准确性有差异。为此本研究检索相关文献进行 Meta 分析,评价脑脊液及外周血 T-SPOT.TB 对 TBM 的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 文献纳入标准与排除标准 纳入标准:(1)研究目的为评价脑脊液及外周血 T-SPOT.TB 对 TBM 的临床诊断价值;(2)研究组为经临床确诊的 TBM 患者,有明确的诊断标准;(3)对照组均包含临床或病理过程需与 TBM 相鉴别疾病,包括真菌性脑膜炎、病毒性脑膜炎等其他脑膜炎患者;(4)研究结果中应含有或通过计算可获得真阳性率、真阴性率、假阳性率以及假阴性率;(5)中文和英文文献。排除标准:(1)对照组仅为健康

对照;(2)中英文以外文献;(3)各数据库中重复发表的文献;(4)文献类型属综述或个案报道;(5)TBM 病例数小于 10 例的文献。

1.2 文献检索及资料收集

1.2.1 检索数据库 PubMed(1990 年 1 月至 2013 年 10 月);荷兰医学文摘 EMBASE(1990 年 1 月至 2013 年 10 月);FMJS(1990 年 1 月至 2013 年 10 月);中国知网、维普、万方及中国生物医学文献数据库(1995 年 1 月至 2013 年 10 月)。

1.2.2 检索词 英文检索词为“tuberculosis”、“meningitis”、“T cell based assay”、“ELISPOT”、“T-SPOT.TB”、“interferon- γ release assay”,中文检索词为“TBM”、“T 细胞”、“酶联免疫斑点试验”。并从检索到的文献后的参考文献中进一步获取符合纳入标准的文献同时,采用文献追溯使资料尽可能详尽。

1.3 纳入文献的资料提取 纳入的文献需同时给出以 T-SPOT.TB 诊断 TBM 的灵敏度和特异度,或者是提供酶联免疫斑点数可以从具体的研究中提取相应数据。根据涂片或培养结核分支杆菌和(或)组织学检查,临床诊断,如抗结核治疗有效的任何年龄诊断为 TBM 患者纳入实验。此外,为了避免因样本量太少导致偏倚,选择的研究病例数至少为 10 例。本研究由两名评价者独立进行文献筛选和资料提取,并进行交

表 1 纳入 8 项研究特征

研究	结核/非结核病例	参考标准	病例对照设计	连续或随机	盲法	前瞻性
张秀英等 ^[14]	30/30	临床	是	是	不清楚	是
Tomas 等 ^[18]	10/7	临床/病原/PCR	是	是	是	是
Patel ^[17]	38/48	临床/PCR/病原	是	是	是	是
杨茜等 ^[11]	30/15	临床	是	是	不清楚	是
冯云等 ^[13]	15/11	临床	是	是	不清楚	是
韩文等 ^[12]	13/4	临床	是	是	不清楚	是
Park ^[19]	25/57	临床/病原/PCR	是	是	是	是
潘燕玉等 ^[15]	98/37	临床/病原/PCR	是	是	不清楚	是

叉核对,若遇到分歧时通过共同讨论解决。

1.4 纳入文献的数字提取与质量评价 两名研究员独立评估并提取数据。报道中的数据提取包括参与者的特征、研究方法、敏感度和特异度、cut-off 值、出版年限和方法学的质量。提取每个研究的真阳性、假阳性、假阴性数和真阴性数。

对纳入研究用诊断精确性研究的质量鉴定(quality assessment of diagnostic accuracy studies, QUADAS)^[4]的 14 个条目评价系统。此外,也参考了下列研究设计特征:(1)病例对照设计;(2)连续随机纳入病例;(3)盲法(单盲或双盲),解释了参考标准;(4)前瞻性收集数据。由两名评价者独立进行文献质量评价,若遇到分歧时通过共同讨论解决。

1.5 统计学处理 依照指南推荐的评价诊断实验的 Meta 分析标准方法进行系统评价^[5]。用 Meta-Disc 1.4 软件行数进行数据分析。研究包括各个研究的以下数据:灵敏度、特异度、阳性似然比(positive likelihood ration, PLR)、阴性似然比(negative likelihood ration, NLR)以及诊断比值比(diagnostic odds ration, DOR)。

1.6 绘制综合受试者工作特征曲线 综合受试者工作特征(summary receiving operating characteristic, SROC)曲线是分析的基础。以每个研究的灵敏度和特异度绘制 SROC 曲线。采用随机效应模型计算平均值,包括灵敏度、特异度及其他研究数据。

1.7 异质性检验 异质性检验是指对不同原始研究之间结果的偏倚程度进行检验。通过 χ^2 检验分析有无统计学意义。不同 cut-off 值、病例类型作为 Meta 回归分析中的变量。同时分析其他变量,如病例对照设计、连续或随机抽取病例、参考诊断标准和前瞻性收集病例数据。在诊断实验的 Meta 分析中需考虑发表偏倚,用艾格检验测试。

2 结 果

2.1 筛选及纳入文献的基本特征 共查得文献 159 篇,其中 PubMed 34 篇、EMBASE 20 篇、FMJS 15 篇、Cochrane 图书馆 11 篇、中国知网 24 篇、维普 14 篇、万方 22 篇及中国生物医学文献数据库 19 篇。浏览文题和摘要后排除 145 篇文献,对余下 14 篇^[6-19]进一步阅读全文后,排除数据重复利用发表的文献 2 篇^[6-7],排除回顾性病例分析 1 篇^[8],排除会议摘要 1 篇^[9],未设置病例对照仅有健康对照 1 篇^[10],病例数少于 10 例 1 篇^[11]。其中文献^[19]中的数据包括了文献^[6]中的数据。文献^[7]与文献^[12]为同一家医院相同时间段内收集的病例,考虑数据重复。最终纳入 8 篇文献,5 篇中文^[12-16],3 篇英文^[17-19],共 425 个病例,TBM 232 例,非 TBM 193 例。7 篇文献以 T-SPOT. TB 法检测了外周血 T 细胞数,仅有 5 篇文献

T-SPOT. TB 法研究了脑脊液中释放 γ 干扰素的 T 细胞,纳入 8 项研究的基本特征,有 6 项研究 cut-off 值为 6 点,另两项则分别以 46 点、10 点作为 cut-off 值。用 QUADAS 量表进行质量评分,为 9~14 分,平均 11.5 分。其中大于或等于 10 分文献 7 篇,小于 10 分 1 篇。按脑脊液组 5 项研究中,Patel 等^[16]的研究 cut-off 值设定为 46 点,其余均设定为 6 点。

2.2 文献质量评价 两名研究员对各质量评价条目判断契合率为 0.93。所有的研究均采用连续招募病例法。纳入研究中平均病例数为 47 例(17~86 例)。在 8 项研究中,TBM 的诊断标准是涂片、结核杆菌培养或 PCR 阳性或临床抗结核治疗有效为诊断标准。所有研究均为前瞻性研究(表 1)。仅 3 项研究(37.5%)明确提出采用盲法。

2.3 异质性分析 异质性是评价统计合并不同研究的精确估计是否恰当的关键。在诊断试验中引起异质性的原因有阈值效应和非阈值效应,首先考虑阈值效应所致,使用 Meta Disc 1.4 软件绘制 SROC 曲线,发现外周血组灵敏度对数与(1-特异度)对数的 Spearman 相关系数为 0.577, $P=0.175$,提示不存在阈值效应。通过 q 检验测得 $q=15.50$, $P=0.0607$,提示入选文献间存在除阈值效应外的异质性。以随机效应模型合并统计值。脑脊液组 5 项研究提取的四格表资料(灵敏度与特异度),绘制 SROC 曲线,未发现曲线呈“肩臂”状分布,提示不存在阈值效应;进一步计算灵敏度对数与(1-特异度)对数的 Spearman 相关系数为 -0.6 , $P=0.285$,也提示不存在阈值效应。通过 I^2 检验测得 I^2 值为 31.8%,提示入选文献间存在除阈值效应外的异质性。同样以随机效应模型合并数据。

2.4 诊断价值参数汇总分析 外周血组以随机效应模型合并数据,灵敏度为 80%(95%CI:0.74~0.85),合并特异度为 74%(95%CI:0.67~0.80),合并阳性似然比为 3.95(95%CI:1.95~7.99),合并阴性似然比为 0.30(95%CI:0.22~0.42)。并拟合 SROC 曲线和计算 ROC 曲线下面积。应用 Q 指数评价诊断准确率。SROC 曲线下面积为 0.8587;Q 指数为 0.7895;合并 DOR 为 15.50(95%CI:6.67~36.01)。脑脊液研究异质性参数汇总采用随机效应模型进行分析,同质性参数汇总采用固定效应模型进行分析。脑脊液组合并灵敏度为 76%(95%CI:0.70~0.82),合并特异度为 83%(95%CI:0.77~0.88),合并阳性似然比为 4.84(95%CI:2.57~9.15),合并阴性似然比为 0.25(95%CI:0.14~0.42),SROC 曲线下面积为 0.8927;Q 值为 0.0566;合并 DOR 为 22.62(95%CI:8.48~60.30)。

2.5 Meta 回归分析 通过运用 QUADAS 质量评估,在 14 个条目中完全符合标准,为 1 分;不清楚给 0 分;未达到标准

给-1分。这些分数用于 Meta 回归分析中以评估 T-SPOT. TB 法诊断 TBM 的诊断比值比。较高质量的研究 (QUADAS \geq 10) 与的诊断比值比与质量较低研究的诊断比值比无统计学差异。此外, Egger 检验差异无统计学意义 ($P=0.922$), 提示发表偏倚较小。

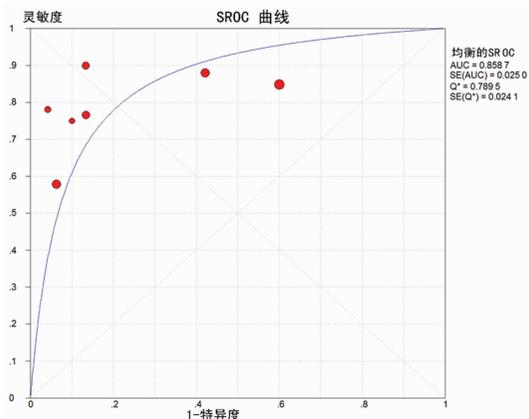


图 1 外周血 T-SPOT. TB 检测的 SROC 曲线

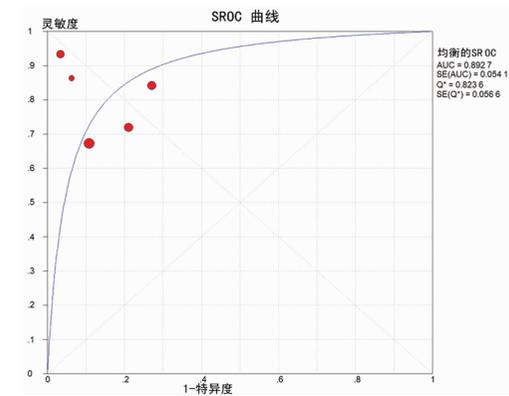


图 2 脑脊液 T-SPOT. TB 诊断 TBM 的 SROC 曲线

3 讨 论

肺外结核的诊断困难, 因其缺乏特异性的临床表现。传统的诊断方法如结核涂片、结核培养敏感度及特异度较低。目前用来诊断 TBM 常用的实验室检查方法除脑脊液检查外, 主要有 PPD 试验、结核抗体检测、相关细胞因子检测及 PCR 法检测 TB. DNA 片段等, 这其中 PPD 试验因为易受到机体免疫状态及卡介苗接种等因素的影响, 特异性较差, 其对结核感染的实际检出率低。目前 TBM 诊断最热门的生化指标本是 ADA 和 INF- γ 。

目前有多篇关于 T-SPOT. TB 法诊断的 Meta 分析发表, 提示 T-SPOT. TB 对结核性腹膜炎、肠结核、艾滋病人中潜伏性结核感染等有较好的诊断价值。但目前尚无有关 T-SPOT. TB 诊断 TBM 的 Meta 分析。本系统首次评价采用血液及脑脊液 T-SPOT. TB 诊断 TBM 的价值。提示血液及脑脊液中 T-SPOT. TB 诊断 TBM 的灵敏度 (80% : 76%), 特异度 (74% : 83%), SROC 曲线下面积 (0.8587 : 0.8927), 有较好的诊断价值。

诊断比值比是结合灵敏度和特异度的指标, 可作为评价诊断准确性的独立指标。DOR 值越高, 说明诊断准确性越高。脑脊液组和外周血组 DOR 值比较 (22.62, 15.50), T-SPOT. TB 有较好的诊断价值, 而脑脊液组诊断价值高于外周血组。

临床上, 外周血组 TBM 患者 T-SPOT. TB 阳性是非 TBM 的 3.95 倍 (阳性似然比为 3.95), 脑脊液组 TBM 患者 T-

SPOT. TB 阳性是非 TBM 的 4.84 倍 (阳性似然比为 4.84)。另一方面, 外周血组和脑脊液组合并阴性似然比分别为 0.30、0.25。提示即使 T-SPOT. TB 实验阴性, 被检者仍有 25%~30% 的可能性为 TBM 患者。这些数据表明, T-SPOT. TB 阴性不能单独作为诊断标准, 还需结合脑脊液涂片、抗酸杆菌培养、PCR 检测、临床资料等。

在 Meta 分析中探寻异质性来源的是很重要的目的。在本系统评价中, cut-off 值和是否包括艾滋病病例均纳入了 Meta 回归分析中, 以评价研究质量在 RDOR 中的效应。纳入的 8 项研究中, Patel 等^[16]的研究病例 81% 为艾滋病人。纳入的 8 项研究中, 5 项选的 cut-off 值为 6 点, Patel 等^[16]的研究为 46 点, 杨茜等^[11]的研究为 10 点。Meta 回归分析未发现异质性来源。而外周血组灵敏度、特异度、阳性似然比、均有异质性。脑脊液组灵敏度、特异度、阳性似然比、阴性似然比存在异质性。考虑异质性来源如下: (1) cut-off 值引起。因研究偏少, 未行亚组分析。(2) 各研究中采用的检测仪器和诊断试剂来源不完全相同, 操作者水平也有一定的差异。(3) 各研究中对对照组病例设定不完全均质。(4) 各研究的设计和试验方法不完全相同。

本评价尚存在数点不足。首先, 本研究仅纳入英文、中文文献, 可能造成语种偏倚。其次, 虽采用了较广的检索范围, 但仍有较多灰色文献无法获取, 因而不能排除潜在的发表偏倚, 在应用研究结果时应当加以考虑。再次, 本研究纳入部分研究质量偏低, 研究病例数较少, 特别是脑脊液纳入研究仅 5 项。因此需要大样本、高质量的研究来更科学、客观评价 T-SPOT. TB 对 TBM 的诊断价值。

综上所述, 本系统评价综合定量分析结果显示 T-SPOT. TB 对诊断 TBM 有一定价值。脑脊液中 T-SPOT. TB 检测对诊断 TBM 的准确性高于外周血。仍需要更多大样本、高质量的研究来进一步评估 T-SPOT. TB 对 TBM 的诊断价值。

参考文献:

- [1] Gordon SV, Brosch R, Billault A, et al. Identification of variable regions in the genomes of tubercle bacilli using bacterial artificial chromosome arrays[J]. Mol Microbiol, 1999, 32(3):643-655.
- [2] Lewis KN, Liao R, Guinn KM, et al. Deletion of RD1 from Mycobacterium tuberculosis mimics bacille Calmette-Guérin attenuation[J]. J Infect Dis, 2003, 187(1):117-123.
- [3] Codecasa L, Mantegani P, Galli L, et al. An in-house RD1-based enzyme-linked immunospot gamma interferon assay instead of the tuberculin skin test for diagnosis of latent Mycobacterium tuberculosis infection[J]. J Clin Microbiol, 2006, 44(6):1944-1950.
- [4] Whiting P, Rutjes AW, Reitsma JB, et al. The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews[J]. BMC Med Res Methodol, 2003, 11(10):3-25.
- [5] Kim SH, Cho OH, Park SJ, et al. Rapid diagnosis of tuberculous meningitis by T cell-based assays on peripheral blood and cerebrospinal fluid mononuclear cells[J]. Clin Infect Dis, 2010, 50(10):1349-1358. (下转第 3304 页)

疫情况^[13-16]。在抗炎作用上, TG 能够拮抗并抑制释放有关炎症介质反应程度, 而在免疫抑制作用上, TG 可对 T 细胞功能产生抑制, 从而对延迟变态反应亦产生抑制, 最终抑制分裂源和经抗原刺激后 T 细胞的分裂和繁殖。

综上所述, TG 与非索非那定对 UC 疾病进行治疗的效果较好, 值得临床推荐。

参考文献:

- [1] 孙丽群, 王品发, 刘新庭. H1 受体拮抗剂联合抗幽门螺杆菌治疗慢性荨麻疹的疗效评价[J/CD]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2013, 7(1): 194-195.
- [2] 李上云, 李海权. 荨麻疹汤对女性慢性荨麻疹患者血瘦素、IL-1、TNF- α 含量的影响[J]. 中医药信息, 2012, 29(2): 52-53.
- [3] 赵俊芳, 李桂珍, 赵宏丽, 等. 慢性荨麻疹患者食物过敏原特异性 IgE 及 IgG 检测[J]. 中华皮肤科杂志, 2012, 45(3): 203-204.
- [4] 宋志强, 钟华, 郝飞. 自身免疫性慢性荨麻疹的诊治[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2012, 6(2): 88-91.
- [5] 毛治芳. 盐酸非索非那定联合白芍总苷治疗荨麻疹疗效观察[J]. 中华全科医学, 2012, 10(10): 1577-1578.
- [6] 张群林. 雷公藤多甙联合地氯雷他定治疗慢性荨麻疹疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2013, 22(12): 1316-1318.
- [7] 陆琪. 盐酸非索非那定联合雷公藤多苷治疗慢性荨麻疹 40 例[J]. 中国药业, 2012, 21(20): 97-98.
- [8] Wan YG, Zhao Q, Sun W, et al. Contrasting dose-effects of multi-glycoside of *Tripterygium wilfordii* HOOK. f. on

glomerular inflammation and hepatic damage in two types of anti-Thy1. 1 glomerulonephritis[J]. J Pharmacol Sci, 2012, 118(4): 433-446.

- [9] Godse KV, Nadkarni NJ, Jani G, et al. Fexofenadine in higher doses in chronic spontaneous urticaria[J]. Indian Dermatol Online J, 2010, 1(1): 45-46.
- [10] 孙静, 崔蓉, 李乐平. 西替利嗪治疗慢性荨麻疹的临床疗效观察[J]. 重庆医学, 2013, 42(16): 1822-1823.
- [11] 梁碧华, 李润祥, 林路洋. 慢性荨麻疹发作期与缓解期凝血状态、补体以及炎症标志物水平的改变[J]. 中华皮肤科杂志, 2014, 47(1): 30-32.
- [12] 冯会兰, 唐世清. 依匹斯汀与西替利嗪联合雷尼替丁治疗老年慢性荨麻疹疗效比较[J]. 中华老年医学杂志, 2014, 33(1): 77-78.
- [13] 李建勤, 王慧敏. 药物联合心理干预治疗慢性荨麻疹疗效观察[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2013, 35(3): 222-224.
- [14] 马燕. 慢性荨麻疹过敏原分布及脱敏治疗疗效评估[J]. 中华疾病控制杂志, 2013, 17(11): 985-987.
- [15] 庞利涛, 冯霞, 高峰. 自血穴位注射治疗慢性荨麻疹疗效观察[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2012, 26(6): 602-603.
- [16] 江明, 徐素平, 孙卫国. 苦参素葡萄糖注射液治疗慢性荨麻疹 42 例[J]. 中华全科医师杂志, 2011, 10(11): 834-835.

(收稿日期: 2014-03-13 修回日期: 2014-06-19)

(上接第 3301 页)

- [6] 何江龙, 张伦理. T 细胞斑点试验(T SPOT-TB)在结核性脑膜炎早期诊断中的意义探讨[D]. 南昌: 南昌大学, 2009.
- [7] 张培泽, 叶涛生, 邓永聪, 等. 酶联免疫斑点试验检测技术(Elispot)在诊断结核性脑膜炎及Ⅲ型肺结核中的应用价值[J]. 临床肺科杂志, 2011, 16(5): 721-722.
- [8] 刘菲, 贾红彦, 杜凤娇, 等. 酶联免疫斑点检测技术在结核性脑膜炎中的辅助诊断价值的探讨[J]. 中华医学会结核病学分会, 2012, 10(13): 205-208.
- [9] 张培泽, 叶涛生, 邓永聪, 等. 酶联免疫斑点试验检测技术(Elispot)在诊断结核性脑膜炎中的应用[J]. 临床肺科杂志, 2011, 16(2): 314-315.
- [10] Liao CH, Chou CH, Lai CC, et al. Diagnostic performance of an enzyme-linked immunospot assay for interferon-gamma in extrapulmonary tuberculosis varies between different sites of disease[J]. J Infect, 2009, 59(6): 402-408.
- [11] 杨茜, 张伦理, 邬小萍. 结核感染 T 细胞斑点试验在结核性脑膜炎早期诊断中的意义[J]. 中华传染病杂志, 2010, 28(8): 504-506.
- [12] 韩文, 张卫平, 何萍, 等. 酶联免疫斑点技术辅助诊断小儿结核性脑膜炎的临床意义[J]. 新疆医科大学学报, 2008, 31(5): 617-619.
- [13] 冯云, 邵凌云, 孟成艳, 等. 酶联免疫斑点法诊断结核性脑

膜炎临床研究[J]. 传染病信息, 2009, 22(5): 301-304.

- [14] 张秀英, 吴若芬, 范学文. T-SPOT. TB 法检测脑脊液单个核细胞对结核性脑膜炎早期诊断价值的研究[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2013, 13(2): 110-115.
- [15] 潘燕玉. ELISPOT 和 IP-10 检测用于结核病学诊断的研究[D]. 北京: 中国人民解放军军事医学科学院, 2013.
- [16] Patel VB, Singh R, Connolly C, et al. Cerebrospinal T-cell responses aid in the diagnosis of tuberculous meningitis in a human immunodeficiency virus-and tuberculosis-endemic population[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2010, 182(4): 569-577.
- [17] Thomas MM, Hinks TS, Raghuraman S, et al. Rapid diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* meningitis by enumeration of cerebrospinal fluid antigen-specific T-cells[J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2008, 12(6): 651-657.
- [18] Park KH, Cho OH, Lee EM, et al. T-cell-based assays on cerebrospinal fluid and PBMCs for rapid diagnosis of TB meningitis in non-HIV patients[J]. Eur Respir J, 2012, 39(3): 768-770.
- [19] Tuon FF, Higashino HR, Lopes MI, et al. Adenosine deaminase and tuberculous meningitis—a systematic review with meta-analysis[J]. Scand J Infect Dis, 2010, 42(3): 198-207.

(收稿日期: 2014-04-15 修回日期: 2014-06-20)