

外周血干扰素- γ 释放试验诊断结核性胸膜炎的假阴性影响因素分析*

陈彬¹, 朱涛², 李长毅^{2△}

(1. 重庆医科大学研究生院 400010; 2. 重庆医科大学附属第二医院呼吸内科 400010)

[摘要] **目的** 探讨外周血干扰素- γ 释放试验(IGRAs)诊断结核性胸膜炎假阴性的独立影响因素。**方法** 采用回顾性分析的方法, 纳入 2014 年 1 月至 2019 年 5 月在重庆医科大学附属第二医院呼吸内科住院治疗, 并根据细菌学和(或)组织学确诊为结核性胸膜炎的患者 144 例, 采集患者人口学及临床资料, 根据全血酶联测定免疫吸附测定法(QFT-GIT)进行 IGRAs 的结果将患者分为假阴性组和阳性组, 应用 Logistic 回归分析 QFT-GIT 在结核性胸膜炎诊断中的假阴性的影响因素。**结果** 结核菌素试验(PPD)阴性结果 [$Exp(B) = 6.451, 95\%CI(2.951 \sim 14.105), P = 0.000$]、外周血嗜酸性粒细胞(EOS)计数 [$Exp(B) = 0.057, 95\%CI(0.004 \sim 0.811), P = 0.034$] 是 QFT-GIT 假阴性的独立影响因素。**结论** 对于 EOS 较高和 PPD 阴性的胸腔积液患者, 若出现 QFT-GIT 阴性的结果, 需结合临床进行综合判断, 不能完全排除结核性胸膜炎可能。

[关键词] 结核, 胸膜; 全血酶联测定免疫吸附测定法; 假阴性; 危险因素

[中图分类号] R521.7

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2020)04-0534-05

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Influencing factors for false-negative results of peripheral blood interferon- γ release assay in patients with tuberculous pleurisy*

CHEN Bin¹, ZHU Tao², LI Changyi^{2△}

(1. Graduate School, Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China;

2. Department of Respiratory Medicine, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the independent influencing factors for false-negative results of peripheral blood interferon- γ release assay (IGRAs) in patients with tuberculous pleurisy. **Methods** A retrospective analysis was performed on 144 tuberculous pleurisy patients diagnosed by bacteriology and/or histology admitted to the hospital from January 2014 to May 2019. Demographic and clinical data of patients were collected. The patients were divided into the false-negative group and the positive group based on the results of IGRAs by enzyme linked immunosorbent assay (QFT-GIT). Logistic regression analyse was performed to identify the influencing factors for false-negative results of QFT-GIT in tuberculous pleurisy patients. **Results** PPD negative results [$Exp(B) = 6.451, 95\%CI(2.951 - 14.105), P = 0.000$] and peripheral blood eosinophils(EOS) count [$Exp(B) = 0.057, 95\%CI(0.004 - 0.811), P = 0.034$] were independent influencing factors for QFT-GIT false-negatives. **Conclusion** For pleural effusion patients with high EOS and negative PPD, if QFT-GIT negative result appears, comprehensive judgment should be made in combination with clinical practice, and the possibility of tuberculous pleurisy cannot be completely excluded.

[Key words] tuberculosis, pleural; QFT-GIT assay; false negative; risk factors

结核性胸膜炎(tuberculous pleurisy, TBP)是肺外结核的一种主要形式,也是我国引起胸腔积液(PE)的常见原因^[1]。提高 TBP 预后的关键在于早诊断、早治疗^[2-3]。目前,从胸腔积液或胸膜组织分离结核

分枝杆菌(MTB)是确诊结核性胸膜炎的金标准,但其耗时长、诊断率低($< 25\%$)^[4-5]。胸膜病理学检测虽然特异性较高,但有创伤,不作为临床常规诊断方法。我国 TBP 多发生在基层农村,多数基层医院仍然以

* 基金项目:重庆市医学高端后备人才培养项目(2017HBRC006)。 作者简介:陈彬(1992-),在读硕士研究生,主要从事呼吸疾病研究。

△ 通信作者, E-mail: 307145911@qq.com。

诊断性抗结核治疗为主要手段,但是这种诊疗存在误诊、漏诊的风险不可忽视。探索有助于在基层推广应用,相对较高特异度和灵敏度的诊疗方法,对于减少诊断性抗结核治疗的误诊风险具有重要的临床意义。体外核酸扩增技术即聚合酶链反应(PCR)假阳性高,结核菌素试验(TST)特异性差,诊断价值均受限。目前包括酶联免疫斑点测定法(T-SPOT. TB)和全血酶联测定免疫吸附测定法(QFT-GIT)的 γ -干扰素(IFN- γ)释放试验(IGRAs)已被证实是检测 MTB 感染的有效方法^[6],且临床上认为其阴性结果可考虑排除 MTB 感染^[7-8]。但既往也有文献报道,在肺外结核的诊断中存在 5%~20% 的假阴性率^[9-10]。本研究以 144 例确诊为 TBP 的患者为对象,通过对 QFT-GIT 假阴性独立影响因素的分析,评估其对 TBP 的诊断价值,为临床决策提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2014 年 1 月至 2019 年 5 月在重庆医科大学附属第二医院呼吸内科住院治疗,并根据细菌学和(或)组织学确诊为 TBP 的患者。纳入标准:年龄大于或等于 18 岁,完善 QFT-GIT 检测;具备以下条件之一:(1)胸腔积液或胸膜活检标本的涂片或培养结果为 MTB;(2)胸膜活检组织发现肉芽肿性炎症、干酪样坏死等结核病变。排除标准:HIV 患者。研究共纳入患者 144 例(19~86 岁),男 88 例,女 56 例;根据 QFT-GIT 检测结果分为阳性组和假阴性组。阳性组 116 例,假阴性组 28 例。

1.2 方法

1.2.1 IFN- γ 的体外释放

使用肝素抗凝的真空采血管采集患者不低于 4 mL 的外周静脉血,16 h 内将全血标本颠倒混匀 3~5 次,取 1 mL 分装到 3 种不同的培养管(N、T、P)中,颠倒混匀 5 次,放置于 37 °C 培养箱中培养(22±2)h(培养管需直立放置)后,离心 10 min,收集上清液进行酶联免疫吸附测定(ELISA)。

1.2.2 IFN- γ 定量检测

采用北京万泰生物药业股份有限公司结核 T 淋巴细胞检测(TB-IGRA)试剂盒,严格按照说明书操作,通过检测各孔(N、T、P)的吸光度值,计算 IFN- γ 的含量。其中,T 为结核特异性抗原 ESTA-6、CFP-10 的测试管;P 为非特异性刺激抗原植物凝血素(PHA)的阳性对照管;N 为本底对照培养管。

1.2.3 QFT-GIT 试验结果判定标准

阳性指 Nil 对照管值小于或等于 400 pg/mL 时,TB 抗原管- Nil 对照管大于或等于 14 pg/pg 并大于 25% Nil 对照管;阴性指 Nil 对照管值小于或等于 400 pg/mL 且阳性对照(P 管)- Nil 对照管大于或等于 20 pg/mL;不确定指 Nil 对照管值小于或等于 400 pg/mL 时,阳性对照(P 管)- Nil 对照管小于 20 pg/mL,TB 抗

原管- Nil 管值大于或等于 14 pg/mL,但小于 25% Nil 对照管或者 Nil 对照管值大于 400 pg/mL。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 22.0 统计分析软件。计量资料中,所得数据符合正态分布的,以 $\bar{x} \pm s$ 表示。不符合正态分布的,以中位数(四分位数间距)或相应例数表示,采用两独立样本 *t* 检验比较分析各组间指标;计数资料采用频数及百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验。选取差异有统计学意义的因素再进行二分类 Logistic 回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 QFT-GIT 假阴性结果相关的单因素分析

通过单因素分析结果发现 BMI、吸烟情况、PE 中单核细胞的百分比、PE 中多核细胞的百分比、PE 中的腺苷脱氧酶(ADA)、PE 中结核抗体(TBAb+)、结核菌素试验(PPD)和外周血中嗜酸性粒细胞(EOS)在 QFT-GIT 阳性、假阴性两组间存在显著差异($P < 0.05$)。见表 1、2。

表 1 微生物检测或胸膜病确诊为 TBP 患者的临床信息

项目	QFT-GIT (+) (n=116)	QFT-GIT (-) (n=28)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	46.40±18.20	43.14±18.39	-0.847	0.398
性别(男/女)	70/46	18/10	0.147	0.701
BMI($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	23.48±3.74	21.23±2.96	-2.957	0.004
吸烟情况(n)			8.299	0.016
不吸烟	62	23		
戒烟	11	0		
吸烟	43	5		
合并肺结核(n)	38	5	2.391	0.122
既往结核病史(n)	3	3	3.732	0.053
基础疾病(n)				
支气管扩张	1	0	0.243	0.622
慢性阻塞性肺疾病	5	1	0.031	0.861
2 型糖尿病	10	2	0.064	0.800
慢性肺源性心脏病	2	0	0.490	0.484
冠心病	1	0	0.243	0.622
原发性高血压	4	1	0.001	0.975

2.2 QFT-GIT 假阴性结果相关的 Logistic 多因素分析

为了进一步分析各危险因素之间的相关性。以 QFT-GIT 假阴性(是或否)为因变量,单因素分析中差异有统计学意义($P < 0.05$)的 BMI、吸烟情况、PE 中单核细胞的百分比、PE 中多核细胞的百分比、PE 中的 ADA、PE 中的 TBAb、PPD 和外周血中 EOS 为自变量进行二分类 Logistic 回归分析,结果显示外周血 EOS [$Exp(B) = 0.057, 95\% CI(0.004 \sim 0.811), P = 0.034$]、PPD [$Exp(B) = 6.451, 95\% CI(2.951 \sim 14.105), P = 0.000$]是 QFT-GIT 假阴性的独立影响因素,见表 3。

表 2 微生物检测或胸膜病确诊为 TBP 患者的临床指标

项目	QFT-GIT (+) (n=116)	QFT-GIT (-) (n=28)	统计值 t/χ^2	P
发热(n)	48	13	0.236	0.627
痰菌阳性(n)	4	0	0.993	0.319
PE 中细胞总数($\bar{x}\pm s$)	7 166.39±4 476.33	9 384.75±4 353.00	1.416	0.159
PE 中有核细胞数($\bar{x}\pm s$)	3 333.71±2 355.76	2 928.86±1 869.62	-0.847	0.399
PE 中单核细胞($\bar{x}\pm s, \%$)	88.70±11.20	80.14±17.83	-3.192	0.002
PE 中多核细胞($\bar{x}\pm s, \%$)	9.99±10.41	17.64±15.50	3.144	0.002
PE 中间皮细胞($\bar{x}\pm s, \%$)	1.01±4.69	2.00±7.41	0.885	0.378
PE 中 EOS($\bar{x}\pm s, \%$)	0.10±0.61	0.25±0.75	1.089	0.278
Rivalta 试验(n)			-0.540	0.590
-	0	1		
+	63	14		
++	33	11		
+++	20	2		
PE 中 ADA($\bar{x}\pm s, U/L$)	69.84±59.57	44.91±20.42	-2.178	0.031
PE 中乳酸脱氢酶($\bar{x}\pm s, U/L$)	467.48±322.17	358.71±239.49	-1.676	0.096
PE 中总蛋白($\bar{x}\pm s, g/L$)	49.66±7.56	47.03±7.53	-1.650	0.101
PE 中清蛋白($\bar{x}\pm s, g/L$)	26.75±4.51	25.84±4.86	-0.946	0.346
PE 中 TBAb+(n)	34	2	5.911	0.015
血中 TBAb+(n)	36	5	1.923	0.166
血铁蛋白($\bar{x}\pm s, \mu g/L$)	367.54±223.99	315.43±170.08	-1.152	0.251
PPD(n)			-6.587	0.000
-	7	15		
+	17	10		
++	36	2		
+++	56	1		
降钙素原($\bar{x}\pm s, ng/mL$)	0.17±0.51	0.11±0.11	-0.672	0.503
C 反应蛋白($\bar{x}\pm s, mg/L$)	57.09±45.88	57.50±48.53	0.042	0.966
红细胞沉降率($\bar{x}\pm s, mm/第 1 小时$)	50.08±23.67	54.29±27.65	0.816	0.416
WBC($\bar{x}\pm s, \times 10^9/L$)	6.39±1.98	6.59±1.94	0.488	0.626
中性粒细胞数($\bar{x}\pm s, \times 10^9/L$)	4.72±1.76	4.92±1.51	0.552	0.582
淋巴细胞数($\bar{x}\pm s, \times 10^9/L$)	1.04±0.38	1.07±0.54	0.354	0.724
EOS($\bar{x}\pm s, \times 10^9/L$)	0.11±0.13	0.20±0.36	2.224	0.028
随机血糖(mmol/L)	7.38±2.66	7.21±2.21	-0.314	0.754
合并症气胸(n)	4	2	0.770	0.380

表 3 TBP 患者 QFT-GIT 假阴性独立因素的多变量 Logistic 回归分析

项目	B	SE	Wals	df	P	Exp(B)	EXP(B)的 95%CI
BMI	0.171	0.104	2.68	1	0.101	1.187	0.967~1.456
Smoking	0.376	0.393	0.92	1	0.338	1.457	0.674~3.148
PE 中单核细胞百分比	-0.010	0.045	0.05	1	0.825	0.990	0.906~1.082
PE 中多核细胞百分比	-0.082	0.054	2.33	1	0.127	0.921	0.829~1.024
PE 中 ADA	0.006	0.010	0.38	1	0.537	1.006	0.987~1.026
PE 中 TBAb	0.793	0.930	0.73	1	0.394	2.209	0.357~13.665

续表 3 TBP 患者 QFT-GIT 假阴性独立因素的多变量 Logistic 回归分析

项目	<i>B</i>	<i>SE</i>	<i>Wals</i>	<i>df</i>	<i>P</i>	<i>Exp(B)</i>	<i>EXP(B)</i> 的 95% <i>CI</i>
PPD	1.864	0.399	21.81	1	0.000	6.451	2.951~14.105
EOS	2.866	1.356	4.47	1	0.034	0.057	0.004~0.811
常量	3.182	4.835	0.43	1	0.510	0.041	

3 讨 论

目前 TBP 诊断较困难,传统的细菌性检测及胸膜组织活检不利于早期诊断。故临床症状、实验室相关检查项目成为诊断 TBP 的重要辅助参考。近年来,QFT-GIT 成为诊断 MTB 感染的重要体外免疫诊断技术,即机体感染 MTB 后,会产生记忆 CD4⁺ T 淋巴细胞,当再次受到同种特异性抗原刺激,巨噬细胞经过吞噬处理,释放结核分枝杆菌特异性抗原(RD1 区的 ESAT-6、CFP-10),并产生相关细胞因子,促进 CD4 Th0 淋巴细胞分化为 Th1 细胞,Th1 细胞分泌 IFN- γ 参与细胞介导的特异性免疫应答的过程。其任意一个环节异常都可能导致 IFN 产生异常。

本研究显示,PPD 试验阴性(硬结直径小于 10 mm)患者,外周血 IFN- γ 释放量较阳性者减少,即 PPD 阴性结果与 QFT-GIT 检测假阴性具有显著相关性。与既往 ZELLWEGER 等^[11]的研究结果相似,PPD 硬结直径大于 20 mm 的患者,其外周血分泌 IFN- γ 的 T 淋巴细胞数量多于阴性患者。RANGA-KA 等^[12]的一项纵向研究也显示 TST/IGRA 阴性的 RR 约为 4,其相关程度略小于本研究。这可能与 PPD 阴性患者巨噬细胞功能异常有关,MTB 感染时,巨噬细胞在 T 淋巴细胞介导的细胞免疫过程中起关键作用,其功能异常可导致 Th1 细胞形成减少从而影响 IFN- γ 的释放。既往文献证实,PPD 阴性患者中,结核菌素诱导的 DC-SIGN 表达显著下降,从而抑制巨噬细胞的成熟及巨噬细胞相关因子的分泌,致使 Th0 分化为 Th1 细胞的量减少,引起特异性 IFN- γ 分泌不足或不产生^[13-14]。且 MAISCH 等^[15]发现 PPD 阴性的患者,巨噬细胞表面 CD40 表达缺乏,导致 CD4⁺ T 淋巴细胞减少并抑制其介导的免疫反应,从而使 IFN- γ 的释放减少。目前临床建议将 QFT-GIT 与 PPD 联合诊断 MTB 感染,其阴性结果可以快速排除 MTB 感染^[16]。本研究建议对于单核-巨噬细胞减少、免疫力异常的患者,若 PPD 和 QFT-GIT 结果都为阴性时,应结合临床,不应简单地将活动性结核排除在外。很遗憾本研究未进一步分析外周血单核-巨噬细胞的量与 PPD、QFT-GIT 假阴性结果的关系,但本研究单因素分析结果显示胸腔积液中单核细胞数量在 IGRA 假阴性、阳性两组之间差异有统计学意义($P < 0.05$)。

本研究显示,外周血 EOS 数量增加可降低 QFT-

GIT 的敏感性。这可能与 MTB 感染时 EOS 及其分泌的细胞因子介导 T 淋巴细胞免疫有关。MTB 感染时,EOS 通过呈递抗原和产生多种介体(包括 IL-2、IL-5、TNF- α 和过氧化物酶等)介导 Th1-Th2 免疫应答,从而参与众多抗结核免疫反应^[17-19]。但目前其机制仍不明确。KOLOBOVNIKOVA 等^[18]研究显示,对于 EOS 增多的肺结核患者,其血液 IL-5 过量产生,过量的 IL-5 可诱导体液免疫,从而刺激 Th2 细胞形成并同时抑制 Th1 细胞因子的产生,且在肺结核急性期,EOS 与结核分枝杆菌主动反应并消耗 IL-2,导致 Th0 向 Th1 分化减少。同时 URAZOVA 等^[20]也发现对于外周 EOS 增多的患者,结核细菌刺激外周血单个核细胞体外产生 IL-2 的量降低。而 IL-2 是促进 Th0 向 Th1 分化的关键因子。目前 EOS 参与抗 MTB 感染的机制尚不明确,本研究显示外周血 EOS 数量增加是 IQFT-GIT 假阴性的独立影响因素,但其影响程度较弱[Exp(B):0.057]。仍需要更多的临床数据进一步阐明两者的关系。

本研究中,通过多因素分析发现,年龄增长、外周血淋巴细胞减少及是否合并糖尿病,并不是 QFT-GIT 假阴性的独立影响因素。目前糖尿病、年龄增长对于 QFT-GIT 结果的影响存在很大争议。FAURHOLT-JEPSEN 等^[21]报道高糖状态会导致 IFN- γ 释放水平降低。而 TAN 等^[22]认为 IGRA 的敏感度不受糖尿病的影响。此外,WALSH 等^[23]也发现糖尿病患者中 QFT-GIT 和 T-SPOT 诊断 MTB 感染的敏感性没有降低,且 QFT-GIT 的敏感性明显高于非糖尿病患者。既往文献报道,年龄增长是导致 IGRA 假阴性的危险因素^[24],但也有研究表明年龄增长不会影响 IGRA 敏感性,甚至随年龄增长 IGRA 阳性率反而增加^[25]。作者认为,这可能与血糖控制情况、糖尿病患病严重程度有关,而不是单纯的与是否合并糖尿病相关。对于年龄增长患者,不排除老年患者更容易感染 MTB,其基数较大;且老年人免疫力低、MTB 可能复制增加,反而增加 IFN- γ 的释放;也有可能老年患者合并多种基础疾病,影响研究准确性,目前没有更多单一控制因素的相关研究。另外,本研究未显示外周血淋巴细胞减少与 QFT-GIT 假阴相关,与 KWON 等^[26]研究不同,该研究通过对 1 264 例肺结核患者的 QFT-GIT 结果的分析,认为淋巴细胞减少会降低 IFN- γ 的产生,并可能导致 QFT-GIT 假阴性。这可

能与本研究对象是 TBP 患者而不是所有结核病患者有关。在 TBP 中,机体记忆 T 淋巴细胞受到感染局部细胞因子的趋化作用向活动感染部位的迁移,从而使外周血的 T 淋巴细胞明显低于胸腔积液。

综上所述,在 TBP 的诊断中,对于 PPD 阴性患者,需评估是否合并巨噬细胞异常,不能轻易排除诊断。另外,外周血嗜酸性粒细胞升高明显的 TBP 患者,即使 IFN- γ 释放试验结果为阴性,也不能轻易排除诊断,应结合病史、临床表现等综合判断。

参考文献

- [1] ZHAI K, LU Y, SHI H Z. Tuberculous pleural effusion[J]. *Thorac Dis*, 2016, 8(7): E486-494.
- [2] GOPI A, MADHAVAN S M, SHARMA S K, et al. Diagnosis and treatment of tuberculous pleural effusion in 2006 [J]. *Chest*, 2007, 131(3): 880-889.
- [3] AKERBERG D, POSARIC-BAUDEN M, ISA KSSON K, et al. Prevention of pleural adhesion by bioactive polypeptides—a pilot study[J]. *Int J Med Sci*, 2013, 10(12): 1720-1726.
- [4] VALDÉS L, ÁLVAREZ D, SAN JOSÉ E, et al. Tuberculous pleurisy: a study of 254 patients [J]. *Arch Intern Med*, 1998, 158(18): 2017-2021.
- [5] TRAJMAN A, QAI M, DHEDA K, et al. Novel tests for diagnosing tuberculous pleural effusion: what works and what does not? [J]. *Eur Respir*, 2008, 31(5): 1098-1106.
- [6] URAZOVA O I, NOVITSKII V V, KOLOBOVNIKOVA YU V, et al. Factors of Suppression of Immune Response in Patients with Pulmonary Tuberculosis and Eosinophilia[J]. *Bull Exp Biol Med*, 2015, 159(3): 323-326.
- [7] 中华医学会结核病学分会, 编辑委员会中华结核和呼吸杂志. γ -干扰素释放试验在中国应用的建议[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2014, 37(10): 744-747.
- [8] 高孟秋. γ -干扰素释放试验检测结果的临床意义解读[J]. *中华结核和呼吸志*, 2014, 37(10): 742-743.
- [9] METCALFE J Z, EVERETT C K, STEINGART K R, 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): S1120-1129.
- [10] FAN L, CHEN Z, HAO X H, et al. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis [J]. *FEMS Immunol Med Microbiol*, 2012, 65(3): 456-466.
- [11] ZELLWEGER J P, ZELLWEGER A, ANSERMET S, et al. Contact tracing using a new T-cell-based test: better correlation with tuberculosis exposure than the tuberculin skin test [J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2005, 9(11): 1242-1247.
- [12] RANGAKA M X, WILKINSON K A, GLYNN J R, et al. Predictive value of interferon-gamma release assays for incident active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet Infect Dis*, 2012, 12(1): 45-55.
- [13] CARROLL M V, SIM R B, BIGI F, et al. Identification of four novel DC-SIGN ligands on *Mycobacterium bovis* BCG [J]. *Protein Cell*, 2010, 1(9): 859-870.
- [14] GEIJTENBEEK T B, VAN VLIET S J, KOPPEL E A, et al. Mycobacteria target DC-SIGN to suppress dendritic cell function [J]. *Exp Med*, 2003, 197(1): 7-17.
- [15] MAISCH B, SEFEROVIC P M, RISTIC A D, et al. Guidelines on the diagnosis and management of pericardial diseases executive summary the task force on the diagnosis and management of pericardial diseases of the European Society of Cardiology [J]. *European Heart Journal*, 2004, 25(7): 587-610.
- [16] GOLETTI D, CARRARA S, BUTERA O, et al. Accuracy of immunodiagnostic tests for active tuberculosis using single and combined results: a multicenter TBNET-Study [J]. *PLoS One*, 2008, 3(10): e3417.
- [17] SPENCER L A, WELLER P F. Eosinophils and Th2 immunity: contemporary insights [J]. *Immunol Cell Biol*, 2010, 88(3): 250-256.
- [18] KOLOBOVNIKOVA U V, URAZOVA O V I, NOVITSKY V V, et al. Cytokine-secreting activity of blood eosinophils in pulmonary tuberculosis [J]. *Bull Exp Biol Med*, 2012, 153(3): 319-322.
- [19] KHATUN A, SAKURAI M, SAKAI Y, et al. Mycobacterial infection induces eosinophilia and production of α -defensin by eosinophils in mice [J]. *J Vet Med Sci*, 2019, 81(1): 138-142.
- [20] URAZOVA O I, NOVITSKII V (下转第 543 页)

- [8] PACKER M, MCMURRAY J J, DESAI A S, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure[J]. *Circulation*, 2015, 131(1):54-61.
- [9] CHEN J S, ZHOU S S, JIN J, et al. Chronic treatment with trimetazidine after discharge reduces the incidence of restenosis in patients who received coronary stent implantation: A 1-year prospective follow-up study[J]. *Int J Cardiol*, 2014, 174(3):634-639.
- [10] 安波尔, 刘文娜, 张亚芳. 瑞舒伐他汀联合曲美他嗪对冠状动脉粥样硬化性心脏病患者心功能的影响[J]. *中国药业*, 2017, 26(23):40-41.
- [11] ZHANG L, LU Y, JIANG H, et al. Additional use of trimetazidine in patients with chronic heart failure: a meta-analysis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59(10):913-922.
- [12] 周红, 黄思兵. 沙库巴曲缬沙坦治疗慢性心功能不全的临床疗效观察[J]. *中国当代医药*, 2018, 25(19):51-53.
- [13] FRAGASSO G, ROSANO G, BAEK S H, et al. Effect of partial fatty acid oxidation inhibition with trimetazidine on mortality and morbidity in heart failure: results from an international multicentre retrospective cohort study [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 163(3):320-325.
- [14] 尹代江, 王培书, 陈健, 等. β 受体阻滞剂联合曲美他嗪对冠心病患者运动耐量的影响研究[J]. *重庆医学*, 2017, 46(11):1540-1542.
- [15] ROBERTS E, LUDMAN A J, DWORZYNSKI K, et al. The diagnostic accuracy of the natriuretic peptides in heart failure: systematic review and diagnostic meta-analysis in the acute care setting[J]. *BMJ*, 2015, 350:h910.
- [16] GUSTAFSSON F, STEENSGAARD-HANSEN F, BADSKJAER J, et al. Diagnostic and prognostic performance of N-terminal ProBNP in primary care patients with suspected heart failure[J]. *J Card Fail*, 2005, 11(5,S):S15-20.
- [17] DU H, WONGGOM P, TONGPETH J, et al. Six-Minute walk test for assessing physical functional capacity in chronic heart failure[J]. *Curr Heart Fail Rep*, 2017, 14(3):158-166.

(收稿日期:2019-03-20 修回日期:2019-09-11)

(上接第 538 页)

- V, KOLOBOVNIKOVA Y V, et al. Factors of Suppression of Immune Response in Patients with Pulmonary Tuberculosis and Eosinophilia [J]. *Bull Exp Biol Med*, 2015, 159(3):323-326.
- [21] FAURHOLT-JEPSEN D, AABYE M G, JENSEN A V, 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.
- [22] TAN C K, LAI C C, CHEN H W, 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.
- [23] WALSH M C, CAMERLIN A J, 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, i-iii.
- [24] JEON Y L, NAM Y S, YOU E, et al. Factors influencing discordant results of the QuantiFERON-TB Gold In-tube test in patients with active TB[J]. *J Infect* 2013, 67(4):288-293.
- [25] JANG J Y, PARK I W, CHOI B W, et al. The usefulness of the tuberculosis skin test and the interferon-gamma release assay in the diagnosis of latent tuberculosis infection in south korea [J]. *Osong Public Health Res Perspect*, 2014, 5 (Suppl):S18-23.
- [26] KWON Y S, KIM Y H, JEON K, et al. Factors that predict negative results of QuantiFERON-TB gold in-tube test in patients with culture-confirmed tuberculosis: a multicenter retrospective cohort study [J]. *PLoS One*, 2015, 10(6):e0129792.

(收稿日期:2019-05-22 修回日期:2019-10-12)