

论著·临床研究      doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.14.031

网络首发    [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20210426.1629.004.html\(2021-04-27\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20210426.1629.004.html(2021-04-27))

# 血清抗结核抗体 IgG 联合 TB-RNA 检测对肺结核的诊断价值<sup>\*</sup>

张 文<sup>1</sup>, 陈长旦<sup>2</sup>, 甘玉燕<sup>1△</sup>, 焦维克<sup>1</sup>, 吴建辉<sup>1</sup>

(宁德师范学院附属宁德市医院:1.呼吸内科;2.消化内科,福建宁德 352100)

**[摘要]** **目的** 探讨血清抗结核抗体 IgG 检测联合痰结核分枝杆菌核糖核酸恒温扩增技术(TB-RNA)对肺结核(PTB)的辅助诊断价值。**方法** 收集 2016 年 2 月至 2018 年 6 月该院就诊的 227 例疑似肺结核患者的临床资料,其中临床确诊为 PTB 的患者 165 例[包括抗酸染色阳性者 58 例(涂阳 PTB 组)和抗酸染色阴性者 107 例(涂阴 PTB 组)],非 PTB 患者 62 例(非 PTB 组)。将这 62 例确诊非 PTB 者进行统计学分析;根据 3 组患者血清抗结核抗体 IgG 检测、TB-RNA 检测结果进行统计学分析;对比单一指标检测与二者联合检测的效果。**结果** MGIT 960 培养、TB-IgG+TB-RNA、TB-IgG、TB-RNA 对 227 例疑似肺结核患者的阳性检出率分别为 74.0%(168/227)、59.0%(134/227)、41.4%(94/227)、47.1(107/227)。以临床诊断为标准,MGIT960 培养、TB-IgG+TB-RNA、TB-RNA、TB-IgG 对 PTB 患者的检测灵敏度、特异度、符合率分别为 92.1%(152/165)、88.7%(55/62)、91.2%(207/227)、80.6%(133/165)、98.4%(61/62)、85.5%(194/227)、64.2%(106/165)、98.4%(61/62)、73.6(167/227)、56.4%(93/165)、98.4%(61/62)、67.8%(154/227);血清 TB-IgG+TB-RNA 对涂阴 PTB 检测的灵敏度[77.6%(83/107)]、特异度[98.4%(61/62)]、符合率[85.2%(144/169)]均明显高于血清 TB-RNA[60.7%(65/107)、98.4%(61/62)、74.6(126/169)]或 TB-IgG 单一检测[50.5%(54/107)、98.4%(61/62)、68.0%(115/169)]。**结论** TB-IgG+TB-RNA 可提高 PTB 的检测灵敏度,适宜作为临床辅助诊断推广。

**[关键词]** 肺结核;抗体;细菌;核酸扩增试验;诊断

**[中图分类号]** R446

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2021)14-2481-04

## Value of serum anti-tuberculosis antibody IgG combined with TB-RNA detection in diagnosis of pulmonary tuberculosis<sup>\*</sup>

ZHANG Wen<sup>1</sup>, CHEN Changdan<sup>2</sup>, GAN Yuyan<sup>1△</sup>, JIAO Weike<sup>1</sup>, WU Jianhui<sup>1</sup>

(1. Department of Respiration; 2. Department of Gastroenterology, Affiliated Ningde Municipal Hospital, Ningde Normal University, Ningde, Fujian 352100, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the value of serum anti-tuberculosis antibody combined with TB-RNA detection in the assisted diagnosis of pulmonary tuberculosis (PTB). **Methods** The clinical data in 227 patient with suspected PTB in this hospital from February 2016 to June 2018 were collected, in which there were 165 cases of clinically definitely diagnosed PTB [including 58 cases of acid fast staining positive( smear positive PTB group), 107 cases of acid fast staining negative (smear negative PTB group) and 62 cases of non-PTB (non-PTB group)]. These 62 cases of definitely diagnosed non-PTB were included for conducting the statistical analysis. According to the results of serum anti-TB antibody IgG and TB-RNA detection in 3 groups, the statistical analysis was performed. The effects were compared between the single index and the both indexes combined detection. **Results** The positive detection rates of MGIT 960 culture, TB-IgG+TB-RNA, TB-IgG and TB-RNA in 227 cases of suspected PTB were 74.0%(168/227), 59.0%(134/227), 41.4%(94/227) and 47.1(107/227) respectively. With the clinical diagnosis as the standard, the sensitivity, specificity and coincidence rate of MGIT 960 culture, TB-IgG+TB-RNA and TB-IgG in PTB were 92.1%(152/165), 88.7%(55/62), 91.2%(207/227), 80.6%(133/165), 98.4%(61/62), 85.5%(194/227), 64.2%(106/165), 98.4%(61/62), 73.6%(167/227), 56.4%(93/165), 8.4%(61/62) and 67.8%(154/227) respectively; the sensitivity[77.6%(83/107)], specificity [98.4%(61/62)] and coincidence rate [85.2%(144/169)] of serum TB-IgG+

<sup>\*</sup> 基金项目:福建省卫生和计划生育委员会青年科研课题项目(2017-2-95)。 作者简介:张文(1985—),主治医师,本科,主要从事呼吸系  
统感染及肿瘤方向的研究。 △ 通信作者, E-mail: 20196783@qq.com。

TB-RNA for the smear negative PTB detection were significantly higher than 60.7% (65/107), 98.4% (61/62) and 74.6% (126/169)] in the serum TB-RNA single detection or 50.5% (54/107), 98.4% (61/62) and 68.0% (115/169) in TB-IgG single detection. **Conclusion** TB-IgG+TB-RNA can increase the sensitivity for detecting PTB and is suitable for serving as the clinical assisted diagnosis to be promoted.

**[Key words]** pulmonary tuberculosis; antibody; bacteria; nucleic acid amplification test; diagnosis

肺结核(PTB)主要根据患者的临床症状、体征、病史、影像学检查、实验室检测,以及抗结核药物治疗有效进行临床综合诊断,但由于 PTB 临床表现多样、痰培养时间长且不能检出菌阴性 PTB,常有较高的漏诊及误诊率,不利于阻断传染源和早期规范诊治 PTB,已成为临床关注的热点问题<sup>[1]</sup>。

随着新的检测技术的成熟,血清抗结核抗体因其可直接检测体内结核感染的严重程度而成为临床中较常使用的新型检测手段;同时,核酸恒温扩增技术(SAT)则可将体液标本中结核分枝杆菌 RNA(TB-RNA)作为扩增靶标,可以快速检测样本中是否含有结核分枝杆菌。故联合血清结核抗体检测与 TB-RNA 检测,能够从患者的血清和体液标本两个方面进行检测,降低了 PTB 检测的漏诊,特别是抗酸染色阴性<sup>[2]</sup>。为进一步明确两种方法联合检测的效果,本研究回顾性分析了 227 例疑似 PTB 患者的实验室检测资料,现将结果报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

回顾性收集 2016 年 2 月至 2018 年 6 月本院就诊的具有细菌病原微生物相关检测[包括痰涂片抗酸染色、痰 MGIT 960 液体培养、TB-RNA 检测、抗结核抗体 IgG 检测(简称“IgG 检测”)]、肺部影像学和组织病理学检查的 227 例疑似 PTB 患者的临床资料,最终确诊为 PTB 患者 165 例,包括抗酸染色阳性者 58 例(涂阳 PTB 组),其中男 37 例、女 21 例,年龄 20~72 岁、平均(46.4±5.8)岁;抗酸染色阴性者 107 例(涂阴 PTB 组),其中男 65 例、女 42 例,年龄 21~68 岁,平均(46.8±4.7)岁。非 PTB 患者 62 例(非 PTB 组,包括慢性肺炎 45 例,慢性阻塞性肺气肿 10 例,肺脓肿 7 例),其中男 37 例、女 25 例,年龄 23~74 岁,平均(45.8±5.9)岁。

### 1.2 诊断标准

(1)涂阳 PTB: 萋尼染色镜检阳性。(2)涂阴 PTB: 萋尼染色镜检阴性,胸部影像学检测显示为活动性 PTB 特征<sup>[3]</sup>,且符合中华医学会关于涂阴 PTB 的诊断标准<sup>[4]</sup>。(3)排除慢性肺炎、慢性阻塞性肺气肿、肺脓肿<sup>[5]</sup>。

### 1.3 研究方法

#### 1.3.1 痰涂片抗酸染色和痰培养

痰涂片采用萋尼染色镜检方法,试剂盒购自深圳惠安科技有限公司;痰培养采用 BACTEC MGIT 960 方法<sup>[6-7]</sup>,结果判断严格按照中华医学会与中国防痨协会制定的《结核病实验室检验规程》<sup>[8]</sup>执行。

#### 1.3.2 TB-RNA 检测

采用 RNA 实时荧光 SAT 技术,将痰标本置于离心机内 2 000×g 离心 5 min,弃上清液;使用 2 mL 的生理盐水进行清洗后,2 000×g 离心 5 min,弃上清液;加入 50 μL 肺泡灌洗液后,置于 300 W 的超声波中充分接触 5 min,再 2 000×g 离心 5 min;取 2 μL 的上述液体加入含有 30 μL 扩增检测液的试管中,分别 60℃ 恒温 10 min、42℃ 5 min;提取 10 μL 预热的 42℃ SAT 酶(上海仁度生物科技有限公司)加入反应管内,混匀后放入荧光定量 PCR 仪(7500 FAST 型,规格为 ABI)内;荧光通道设定为 FAM,42℃ 恒温条件下,40 个循环;荧光信号每分钟采集 1 次;根据 CT 值对结果进行判断,CT 值>10 Hu 为阳性,≤10 Hu 为阴性<sup>[9]</sup>。

#### 1.3.3 抗结核抗体 IgG 检测

检测试剂盒由南京黎明生物制品有限公司提供,严格按照试剂盒操作说明书标准执行,检测抗原包括脂阿拉伯甘露糖(LAM)、分子质量分别为 38×10<sup>3</sup> 和 16×10<sup>3</sup> 的抗原、线粒体磷酸转运体(MPT63)。结果判断方法:质控位点为红色,且检测的 4 个抗原中有 1 个的位点显示红色即表示患者存在结核感染;质控位点为红色,但检测的 4 个抗原均不显示或仅存在痕迹即表示患者不存在结核感染。

#### 1.3.4 联合检测的判读标准

联合检测以任一指标为阳性判定为阳性,均为阴性判定为阴性<sup>[4]</sup>。灵敏度=真阳性例数/(真阳性例数+假阴性例数)×100%;特异度=真阴性例数/(真阴性例数+假阳性例数)×100%;阳性预测值=真阳性例数/(真阳性例数+假阳性例数)×100%;阴性预测值=真阴性例数/(真阴性例数+假阴性例数)×100%;符合率=(真阳性例数+真阴性例数)/总例数×100%。

### 1.4 统计学处理

采用 SPSS 20.0 软件进行统计处理,计数资料以百分率表示,采用  $\chi^2$  检验。采用 ROC 曲线进行 TB-IgG+TB-RNA 对涂阴 PTB 检测预测价值的评估,曲线下面积(AUC)在 0.5~1.0;在 AUC>0.5 的情况下,AUC 越接近于 1.0,说明诊断效果越好;AUC 在 0.5~0.7 有较低准确性;AUC 在 0.7~0.9 有一定准确性;AUC 在 0.9 以上有较高准确性;AUC=0.5 诊断方法完全不起作用,无诊断价值;AUC<0.5 不符合真实情况。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 不同方法对两组患者的阳性检出情况

MGIT 960 培养、TB-IgG+TB-RNA、TB-IgG、TB-RNA 对 227 例疑似肺结核、肺结核组(包括涂阳

PTB、涂阴 PTB)、非 PTB 组患者的阳性检出率见表 1。

2.2 不同方法对 PTB 的检测效能

以临床诊断为标准,4 种方法对 PTB 的检测灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值、符合率见表 2。

2.3 不同方法对涂阴 PTB 的检测效能

TB-IgG+TB-RNA 检测对涂阴 PTB 的检测灵敏度、特异度、阳性预测值和阴性预测值明显高于单一检测方法,见表 3。经 ROC 分析显示,在 TB-IgG+TB-RNA 检测灵敏度在 77.6%时,AUC 曲线下最大

面积为 0.852(图 1)。

表 1 不同检测方法对肺结核患者的阳性检出率[n(%)]

| 检测方法          | 合计        | 肺结核组             |                   | 非 PTB 组<br>(n=62) |
|---------------|-----------|------------------|-------------------|-------------------|
|               |           | 涂阳 PTB<br>(n=58) | 涂阴 PTB<br>(n=107) |                   |
| MGIT 960 培养   | 152(67.0) | 56(96.6)         | 96(89.7)          | 0                 |
| TB-IgG+TB-RNA | 134(59.0) | 50(86.2)         | 83(77.6)          | 1(1.6)            |
| TB-IgG        | 94(41.4)  | 39(67.2)         | 54(50.5)          | 1(1.6)            |
| TB-RNA        | 107(47.1) | 41(70.7)         | 65(60.7)          | 1(1.6)            |

表 2 以临床诊断为标准,不同方法对 227 例疑似 PTB 患者的检测效能

| 检测方法          | 临床诊断(n) |       | 灵敏度<br>(%) | 特异度<br>(%) | 阳性预测值<br>(%) | 阴性预测值<br>(%) | 符合率<br>(%) | AUC   |
|---------------|---------|-------|------------|------------|--------------|--------------|------------|-------|
|               | PTB     | 非 PTB |            |            |              |              |            |       |
| MGIT 960 培养   |         |       | 92.1       | 88.7       | 95.6         | 80.9         | 91.2       | 0.683 |
| 阳性            | 152     | 7     |            |            |              |              |            |       |
| 阴性            | 13      | 55    |            |            |              |              |            |       |
| TB-IgG+TB-RNA |         |       | 80.6       | 98.4       | 99.3         | 66.6         | 85.5       | 0.556 |
| 阳性            | 133     | 1     |            |            |              |              |            |       |
| 阴性            | 32      | 61    |            |            |              |              |            |       |
| TB-RNA        |         |       | 64.2       | 98.4       | 99.1         | 50.8         | 73.6       | 0.748 |
| 阳性            | 106     | 1     |            |            |              |              |            |       |
| 阴性            | 59      | 61    |            |            |              |              |            |       |
| TB-IgG        |         |       | 56.4       | 98.4       | 98.9         | 45.9         | 67.8       | 0.801 |
| 阳性            | 93      | 1     |            |            |              |              |            |       |
| 阴性            | 72      | 61    |            |            |              |              |            |       |

表 3 不同方法对涂阴 PTB 的检测效能

| 检测方法          | 临床诊断   |       | 灵敏度<br>(%) | 特异度<br>(%) | 阳性预测值<br>(%) | 阴性预测值<br>(%) | 符合率<br>(%) | AUC   |
|---------------|--------|-------|------------|------------|--------------|--------------|------------|-------|
|               | 涂阴 PTB | 非 PTB |            |            |              |              |            |       |
| MGIT 960 培养   |        |       | 89.7       | 88.7       | 93.2         | 83.3         | 89.3       | 0.756 |
| 阳性            | 96     | 7     |            |            |              |              |            |       |
| 阴性            | 11     | 55    |            |            |              |              |            |       |
| TB-IgG+TB-RNA |        |       | 77.6       | 98.4       | 98.9         | 75.3         | 85.2       | 0.852 |
| 阳性            | 83     | 1     |            |            |              |              |            |       |
| 阴性            | 24     | 61    |            |            |              |              |            |       |
| TB-RNA        |        |       | 60.7       | 98.4       | 98.5         | 59.2         | 74.6       | 0.642 |
| 阳性            | 65     | 1     |            |            |              |              |            |       |
| 阴性            | 42     | 61    |            |            |              |              |            |       |
| TB-IgG        |        |       | 50.5       | 98.4       | 98.2         | 53.5         | 68.0       | 0.705 |
| 阳性            | 54     | 1     |            |            |              |              |            |       |
| 阴性            | 53     | 61    |            |            |              |              |            |       |

3 讨 论

PTB 诊断的主要方法是检测患者痰液中是否含有结核分枝杆菌,其中涂片抗酸染色法是应用较广的一类方法,其操作简单、成本较低,且不需要特殊的仪器,适合应用于各类实验室。但是涂片抗酸染色法要求患者痰液中存在一定数量的细菌才能够检测发现,检测灵敏度仅为 30%左右,高达 70%左右的涂阴 PTB 患者得不到确诊,也是患者死亡的一个重要原因<sup>[10]</sup>。痰培养是用于明确致病菌类型的一种检查方法,对临床治疗细菌感染性的疾病有较大的帮助,通过针对性的采集患者痰液,如黏稠痰液、脓性痰液、血

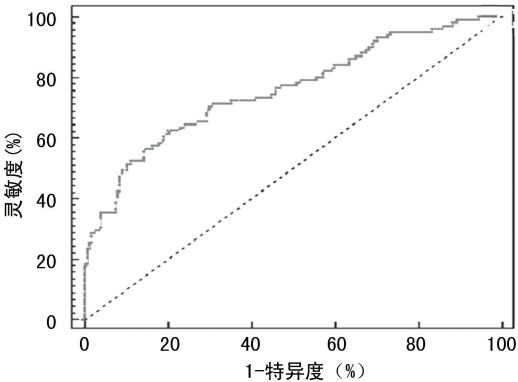


图 1 TB-IgG+TB-RNA 对涂阴 PTB 检测的 ROC 曲线图



性痰液等,留做标本,将标本种植在培养基内,经过一段时间的培养,可查看细菌生长情况,对已长出的细菌进行鉴定,可明确致病菌的类型,针对培养结果选择敏感的抗生素,可以达到最佳的治疗效果。随着分子生物学技术的发展,出现了血清 TB-IgG、TB-RNA 检测等技术,一定程度上弥补了痰涂片抗酸染色法和痰培养的不足<sup>[11-12]</sup>。血清 TB-IgG 检测是利用多种抗原与抗体结合的方法,能够较敏感、迅速地检测出患者血液中是否存在结核分枝杆菌的抗原,同时也可以发现部分肺外结核中结核分枝杆菌的抗原<sup>[13]</sup>。TB-RNA 检测方法以 PCR 技术为基础,采用试剂盒荧光定量方法 3 h 左右即可高效地检测出患者结核分枝杆菌中的 RNA。但是,3 种方法单独检测均缺乏理想的诊断价值<sup>[14]</sup>。联合检测能够弥补彼此的不足,起到共同协助诊断的作用<sup>[5,7]</sup>。

本研究对象为确诊的涂阳 PTB 患者、涂阴 PTB 患者及非 PTB 患者。研究结果显示,血清抗结核抗体联合 TB-RNA 检测对涂阳和涂阴 PTB 患者的阳性检出率均明显高于血清结核抗体或 TB-RNA 单一检测方法对菌阳性和菌阴性 PTB 的检出率,提示两种方法联合检测可以明显提高 PTB 的检出率。另外,不同方法的检测阳性率以涂阳 PTB 组患者最高,涂阴 PTB 组患者次之。除 TB-IgG 与 TB-RNA 检测不同 PTB 患者阳性率间的差异无统计学意义外,其他不同方法检测不同 PTB 患者阳性率差异均有统计学意义,可能与两种检测方法联合使用,可以从血液和痰液两方面检测到结核分枝杆菌,减少了漏诊率和误诊率,起到了更好的辅助诊断作用有关。同时血液与痰液相比菌量明显增高,进一步提高了诊断的准确性。

本研究结果还显示,血清抗结核抗体联合 TB-RNA 检测提高了肺结核诊断的灵敏度、阳性预测值及阴性预测值等。提示联合检测可提高检测 MTB 效能<sup>[13]</sup>,特别是对涂阴 PTB 的诊断作用,灵敏度可达 77.6%,提示可将 70% 以上的涂阴 PTB 患者检测出来,更好弥补了痰涂片检查的不足<sup>[14]</sup>。本研究进一步采用 ROC 曲线分析血清抗结核抗体联合 TB-RNA 检测对菌阴 PTB 的诊断价值,结果显示 AUC 为 0.852,说明联合检测可用于涂阴 PTB 的辅助诊断。本研究选择的辅助诊断方法,均可以采用试剂盒进行,操作简便、快速,为涂阴 PTB 的诊断提供了一定的经验。另外,本研究由于患者选择、研究时间及人力等限制,数据结果可能会有部分偏倚,研究小组相关成员将会结合最新的文献报道以及本院的实际情况,不断改进、加深本研究相关问题及研究深度。

综上所述,血清抗结核抗体联合 TB-RNA 可提高检测 PTB 的特异度和灵敏度,适宜作为 PTB 的临床辅助诊断。

## 参考文献

[1] 李振生,李德新,李春霞,等. TB-RNA、TB-DNA

联合检测在痰涂阴肺结核诊断中的应用价值[J]. 实用临床医药杂志,2016,20(17):32-34.

[2] 邓俊,吴佳玲. 两种结核分枝杆菌免疫学诊断方法的比较[J]. 检验医学与临床,2016,13(2):254-256.

[3] 中华医学会结核病学分会. 肺结核诊断和治疗指南[J]. 中国实用乡村医生杂志,2013,20(2):7-11.

[4] 王甦民.《结核病诊断实验室检验规程》修改的意义[J]. 中国防痨杂志,2006,28(增刊):6.

[5] 宋婧,车南颖. 结核病分子病理学诊断技术临床应用进展[J]. 中国防痨杂志,2018,40(11):1221-1225.

[6] 吴璇,毛晓辉,王勃,等. 肺泡灌洗液 RNA 恒温扩增实时检测在肺结核诊断中的应用价值[J]. 陕西医学杂志,2017,46(5):600-601.

[7] 杨祚明,谭孟源,符春花,等. 气管镜术联合多项无创检查对痰涂阴肺结核的辅助诊断价值研究[J]. 临床肺科杂志,2016,21(6):1079-1082.

[8] ZHU F, OU Q, ZHENG J. Application values of T-SPOT. TB in clinical rapid diagnosis of tuberculosis[J]. Iran J Public Health, 2018, 47(1):18-23.

[9] WALLIS R S, MAEURER M, MWABA P, et al. Tuberculosis—advances in development of new drugs, treatment regimens, host-directed therapies, and biomarkers[J]. Lancet Infect Dis, 2016, 16(4):e34-46.

[10] 李振生,李德新,李春霞. 多指标联合检测在菌阴肺结核诊断中的价值研究[J]. 中华保健医学杂志,2017,19(4):307-309.

[11] 李德新,高江彦,邢艳荣,等. 结核杆菌 RNA、结核杆菌 DNA 及  $\gamma$ -干扰素释放试验联合检测对涂阴肺结核的诊断价值[J]. 国际呼吸杂志, 2017,37(13):966-969.

[12] NAHID P, DORMAN S F, ALIPANAH N, et al. Executive summary: official American thoracic society/centers for disease control and prevention/infectious diseases society of america clinical practice guidelines: treatment of drug-susceptible tuberculosis [J]. Clin Infect Dis, 2016, 63(7):853-867.

[13] 王静,刘立宾,岳永宁,等. RNA 恒温扩增实时检测技术与荧光定量 PCR 联合检测肺泡灌洗液对痰涂阴性肺结核的快速诊断价值[J]. 中华医院感染学杂志,2017,27(2):300-304.

[14] 郑臻,黄海,邹毅,等. 抗结核抗体与结核感染 T 细胞斑点试验在结核病诊断中的应用[J]. 中华医院感染学杂志,2016,26(10):2232-2234.