

文章编号 1006-8147(2019)06-0609-03

论著

γ 干扰素释放实验在早期膝关节结核临床诊断中的应用价值

张贺龙,王慧燕,高建国,岳世元,李 硕
(河北省胸科医院骨二科,石家庄 050041)

摘要 目的:探讨 γ 干扰素释放实验(IGRA)在早期膝关节结核诊断中的应用价值。方法:随机抽取123例非结核患者,和已经穿刺活检明确诊断,但是X线未有明显病理改变的149例早期膝关节结核患者,以及明确诊断并伴有X线明显病理改变的138例中晚期患者(所有患者半年内均无新发肺结核),进行IGRA实验以及PPD实验,比较两种方法的特异性和敏感度。比较IGRA实验阳性的早期患者和阴性早期患者的疾病相关因素,寻找IGRA实验漏诊的原因。结果:非结核患者实验结果显示,IGRA实验特异性为95.1%,而临床上常规使用的PPD实验特异性仅为64.2%,差异具有统计学意义($P<0.05$);对于早期膝关节结核的患者,IGRA实验敏感度为83.2%,PPD实验敏感度为67.8%,差异具有统计学意义($P<0.05$);而对于中晚期患者,IGRA实验敏感度为100%,PPD实验敏感度上升为83.3%,差异具有统计学意义($P<0.05$);IGRA阳性患者血沉(ESR)为 (38 ± 4.11) mm/h,阴性患者为 (14 ± 3.72) mm/h,差异具有统计学意义($P<0.05$)。结论:IGRA实验对于膝关节结核诊断的敏感度明显高于PPD实验。诊断早期膝关节结核时,如果患者的血沉速度大于20 mm/h,并且IGRA实验阳性,则患者患有膝关节结核的可能性较大,临床医师可以进行穿刺活检以明确诊断。IGRA实验对于早期膝关节结核的临床诊断有重要的辅助意义,有较大的推广价值。

关键词 膝关节结核; γ 干扰素释放试验;PPD实验;敏感度;特异性;血沉

中图分类号 R684

文献标志码 A

The application value of interferon- γ release assay (IGRA) in the early diagnosis of knee tuberculosis

ZHANG He-long, WANG Hui-yan, GAO Jian-guo, YUE Shi-yuan, LI Shuo

(Department of Orthopaedics Surgery 2, Hebei Chest Hospital, Shijiazhuang 050041, China)

Abstract Objective: To investigate the application value of interferon- γ release assay (IGRA) in the early diagnosis of knee tuberculosis.

Methods: Randomly selected 123 cases of non-tuberculosis patients, 149 cases of early stage knee tuberculosis patients who had been diagnosed by biopsy but had no obvious pathological changes of X-ray report, and 138 cases of late stage patients with obvious pathological changes of X-ray report. All people took IGRA and PPD examination to compare the specificity and sensitivity of the two methods. Compare knee tuberculosis related factors of IGRA positive patients and negative patients in early stage to find the causes of misdiagnosis in IGRA assay. **Results:** In non-tuberculosis patients, the specificity of IGRA assay was 95.1% and PPD assay was 64.2% with a statistical difference ($P<0.05$). In early knee tuberculosis patients, the sensitivity of IGRA was 83.2% and PPD was 67.8% with a statistical difference ($P<0.05$). In late stage patients, the sensitivity of IGRA was 100% and PPD was 83.3% with a statistical difference ($P<0.05$). ESR of IGRA positive patients in early stage was (38 ± 4.11) mm/h and negative patients was (14 ± 3.72) mm/h with a statistical difference ($P<0.05$).

Conclusion: Sensitivity of IGRA assay in early diagnosis of knee tuberculosis was significantly higher than PPD assay. If ESR of knee tuberculosis patients in early stage was greater than 20 mm/h and IGRA assay was positive, it was more likely to suffer from knee tuberculosis, and then clinicians could perform biopsy for definitive diagnosis. So IGRA assay had important value for early diagnosis of knee tuberculosis and a further expand was need.

Key words kneetuberculosis; interferon- γ release assay (IGRA); PPD assay; sensitivity; specificity; ESR

目前,结核感染仍然是全球感染性疾病中的疑难问题,并且随着疾病的进展和病情的变化,结核感染的部位不仅仅局限于肺部,骨结核的患者也越来越多见,尤其以胸腰段脊柱以及四肢长骨受累为主,而膝关节等大关节受累紧跟其后^[1]。膝关节结

核在关节结核中较为高发^[2-3],该病可以原发,也可以继发于肺结核后,结核杆菌通过血液定植到关节部位,慢性进展,逐渐导致关节软骨的炎症和损伤^[4]。由于该病早期患者并没有特异性的临床症状,所以往往容易被忽视。随着病情的加重,才会有关节部位疼痛和活动障碍,如果没有进行及时的抗结核治疗,可能会造成膝关节畸形,导致残疾,儿童还会影响患肢的发育^[5]。因此膝关节结核的早期发现显得

基金项目 河北省医学科学研究重点课题计划项目(20160502)

作者简介 张贺龙(1981-),主治医师,硕士,研究方向:骨与关节结核治疗;通信作者:李硕,E-mail: xkjzkw@163.com。

尤为重要。而目前的检查手段虽多,但是都存在一定缺陷。X线片简单方便,可以直观地观察病变的程度范围,是目前初步诊断的首选方案,但是在疾病的早期,患者X线片的病理改变往往并不明显,容易导致漏诊,造成疾病的发展。PPD也是临床常用的检查手段,但是检出率不高,特异性也不强,只能起到辅助诊断的作用。而其他的检查方式如聚合酶链式反应检查、特异性IgG抗体测定、血液指标检测、细菌分离培养及药敏试验、T细胞斑点试验等也都存在这样的问题^[6]。所以膝关节结核的诊断往往是在患者出现了明显的临床症状,并且X线片上或者其他检查存在明显病理学结果的情况下,通过滑膜穿刺活检这一金标准确诊的。这种情况下,患者往往病情较重,不易治疗。所以目前急需一种检查方法,帮助临床医师早期识别膝关节结核。

γ 干扰素释放实验(interferon- γ release assay, IGRA)是近年来发展起来的一种检测结核杆菌感染的检查方法,目前较多研究认为该实验对于肺结核的诊断具有重要意义^[7]。IGRA的原理基于结核患者体内T细胞被结核杆菌致敏后,在体外可以与同类抗原ESAT-6或者CEP-10发生免疫反应,IGRA实验就是通过检测该反应的产物IFN- γ 来判断患者是否受到结核感染^[8]。我们认为可以将IGRA实验应用于膝关节结核的诊断,提高膝关节结核的早期诊断率。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2014年12月-2017年2月住于我院的123例非结核患者,和已经穿刺活检明确诊断,但是X线未有明显病理改变的149例早期膝关节结核患者(早期组),以及明确诊断并伴有X线明显病理改变的138例中晚期患者(晚期组),所有患者半年内均无新发肺结核。患者的一般资料如下:(1)非结核组:共123例,其中男72例、女51例,年龄为17~88岁,平均年龄(51.4 \pm 20.12)岁;(2)早期组:共149例,其中男87例、女62例,年龄为16~90岁,平均年龄(53.2 \pm 18.33)岁;(3)晚期组:共138例,其中男79例、女59例,年龄为19~91岁,平均年龄(49.7 \pm 22.47)岁。

1.2 方法 所有患者均进行IGRA和PPD两种实验。PPD实验:初诊当日进行结核菌素纯蛋白衍生物皮肤实验,注射后48~72 h,根据注射部位所起硬结的横径和纵径,计算平均直径,患者硬结平均直径 ≥ 5 mm判定为PPD实验阳性。IGRA实验:初诊次日清晨抽取空腹静脉血4 mL,置于真空肝素抗凝管中,4 h内,使用美国BD公司的IFN- γ 试剂盒

进行检测。

1.3 统计学处理 所有数据均采用SPASS18.0统计软件进行分析,计量型数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示,样本均值采用 t 检验进行比较,计数型数据则采用 χ^2 检验进行比较, $P<0.05$ 则认定差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 3组人群IGRA和PPD实验结果 非结核患者中,IGRA实验阳性有6例,阳性率4.9%,说明IGRA实验特异性为95.1%,而PPD实验阳性有44例,阳性率35.8%,说明PPD实验特异性仅64.2%,两种实验特异性差异具有统计学意义($\chi^2=22.2$, $P<0.05$)。早期膝关节结核患者中,IGRA实验阳性有124例,阳性率83.2%,即IGRA实验敏感度为83.2%,而PPD实验阳性101例,阳性率67.8%,即PPD实验敏感度为67.8%,两种实验敏感度差异具有统计学意义($\chi^2=17.8$, $P<0.05$)。中晚期患者中,IGRA实验阳性有138例,阳性率100%,即IGRA实验敏感度为100%,而PPD实验阳性有115例,阳性率83.3%,即PPD实验敏感度为83.3%,两种实验敏感度差异具有统计学意义($\chi^2=13.6$, $P<0.05$),见表1。

表1 3组人群IGRA和PPD实验结果

Tab 1 Results of IGRA and PPD assays in the three groups of people

分组	n	IGRA 实验		PPD 实验	
		例数	阳性率/%	例数	阳性率/%
非结核组	123	6	4.9	44	35.8
早期组	149	124	83.2	101	67.8
晚期组	138	138	100	115	83.3

2.2 早期膝关节结核患者中IGRA和PPD实验结果比较 早期膝关节结核患者中,IGRA实验阳性的124例患者中,PPD实验阳性的为101例,而IGRA阴性的25例患者,PPD实验的结果也都为阴性,同样说明IGRA实验检出率明显高于PPD实验,差异具有统计学意义($\chi^2=23.8$, $P<0.05$),见表2。

表2 早期膝关节结核患者中IGRA和PPD实验结果比较

Tab 2 Comparing results of IGRA and PPD assays in early stage knee tuberculosis patients

IGRA 实验	PPD 实验		合计
	阳性	阴性	
阳性	101	23	124
阴性	0	25	25
合计	101	48	149

2.3 早期膝关节结核患者中IGRA阳性患者和阴性患者疾病相关因素比较 另外随机选取93例初诊后IGRA实验阴性的早期膝关节结核患者,共118例。同前期收集的124例IGRA阳性的早期膝

关节结核患者相比较,分析两组人群的年龄、是否有全身症状、血沉、病程时间以及近两年来有无肺结核病史。结果显示:IGRA 阳性组年龄为 (51.2 ± 16.98), 阴性组年龄为 (49.88 ± 19.32), 差异无统计学意义; IGRA 阳性组全身症状出现率为 27.4%, 阴性组为 34.7%, 差异无统计学意义; IGRA 阳性组血沉为 (38 ± 4.11) mm/h, 阴性组为 (14 ± 3.72) mm/h, 差异具有统计学意义 ($t=34.7, P<0.05$), 并且所有 IGRA 阳性的患者血沉都大于 20 mm/h, 而阴性的患者血沉都小于 20 mm/h; IGRA 阳性组近两年来有肺结核病史比例为 69.3%, 阴性组为 66.9%, 差异无统计学意义。见表 3。

表 3 早期膝关节结核患者中 IGRA 阳性患者和阴性患者疾病相关因素比较

Tab 3 Comparing the correlation factors between IGRA positive and IGRA negative knee tuberculosis patients in early stage

	IGRA 阳性(124 例)	IGRA 阴性(118 例)
年龄/岁	51.2±16.98	49.88±19.32
全身症状出现率/%	27.4	34.7
血沉/(mm/h)	38±4.11	14±3.72
病程时间/月	4.4±2.77	5.1±4.32
肺结核病史/%	69.3	66.9

3 讨论

目前,仍然没有有效的检查手段来帮助提高膝关节结核的早期诊断。临床上虽然用膝关节滑膜穿刺活检来进行确诊,但是作为一种有创检查,临床医师只会在高度疑似的情况下才会使用。而一旦出现漏诊,病情迁延,就可能致患者残疾,影响儿童肢体的发育^[9],所以急需找到行之有效的检查手段来提高膝关节结核的早期诊断率。

本次研究中发现 IGRA 实验对膝关节结核的特异度达到 95.1%, 远远超过临床上常规使用的 PPD 实验。并且对于早期患者, IGRA 实验 83.2% 的敏感度, 也超过 PPD 实验的 67.8%。当然, 不可忽略的是仍然有 16.8% 的早期病人, IGRA 的实验结果呈现阴性, 说明 IGRA 实验仍然存在缺陷。但是对于中晚期患者, IGRA 实验的敏感度却高达 100%。虽然 PPD 实验的敏感度也提高到 83.3%, 但是仍然可以看出,

在中晚期患者中, IGRA 实验的敏感度超过 PPD 实验, 能够做到 100% 地检出。对于在中晚期患者中的检出率明显提高, 笔者考虑是因为随着病程的延长和病情的加重, 患者血液中致敏 T 细胞大量增多。

之后, 为了找到 IGRA 实验在早期病人中漏诊的可能原因。另外随机选取了 93 例初诊后 IGRA 实验阴性的早期膝关节结核患者, 补充到之前的样本当中。通过比较 124 例 IGRA 阳性的早期膝关节结核患者与 118 例阴性患者的年龄、是否有全身症状、血沉速度、病程时间以及近两年来有无肺结核病史, 发现 IGRA 阳性患者的血沉速度明显快于阴性组, 两者差异具有统计学意义。并且所有 IGRA 阳性的患者血沉都大于 20 mm/h, 而阴性患者的血沉都小于 20 mm/h。说明在诊断早期膝关节结核时, 如果患者的血沉速度大于 20 mm/h, 并且 IGRA 实验阳性, 则患者患有膝关节结核的可能性很大, 临床医师可以进行穿刺活检以明确诊断。当然更精确的结果, 需要在更大样本量的人群中进行分析, 也需要在临床工作中进行长期的验证, 但是鉴于目前的结果, 笔者认为 IGRA 实验有可能对提高早期膝关节结核检出率具有重要意义。

参考文献:

- [1] 陈云春. 儿童骨关节结核诊疗中的问题[J]. 健康大视野·医学版, 2012, 20(11): 1305
- [2] Shams F, Asnis D, Lombardi C. A report of two cases of tuberculous arthritis of the ankle[J]. J Foot Ankle Surg, 2009, 48(4): 452
- [3] Mi U H, Buckley J R. Tuberculosis of the right distal fibula bonecase report: an unusual T.B. case[J]. Foot (Edinb), 2012, 22(1): 53
- [4] 程鸿鑫, 陈何. 关节镜治疗早、中期膝关节结核与切开病灶清除术治疗的疗效对比[J]. 中国伤残医学, 2017, 25(18): 34
- [5] World health Organization. Global tuberculosis control—surveillance, planning, financing[R]. WHO/HTM/TB/2007. 376. Geneva: World Health Organization, 2007
- [6] 张军. 膝关节结核诊断与治疗[J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2015, 30(12): 1342
- [7] 杨新婷, 贾红彦, 李琦, 等. 全血 γ 干扰素释放试验在菌阴型肺结核中诊断价值的临床观察[J]. 中国临床医生, 2012, 3(41): 42
- [8] Mazurek G H, Jereb J, Vernon A. Updated guidelines for using interferon gamma release assay to detect mycobacterium tuberculosis infection—United States, 2010 [J]. MMWR Recomm Rep, 2010, 59(RR/5): 1

(2018-10-27 收稿)