

# 发热患者中 $\gamma$ 干扰素释放实验 QuantiFERON-TB Gold In-Tube 不确定结果及影响因素<sup>\*</sup>

华中科技大学同济医学院附属同济医院 朱琳 陈韬 宁琴<sup>\*</sup>, 武汉 430030

**摘要** 目的:探讨发热患者中  $\gamma$  干扰素释放实验 QuantiFERON-TB Gold In-Tube (QFT-GIT) 不确定结果及影响因素。方法:选择感染科因发热收治入院的病例,统计患者一般状况、实验室检查包括  $\gamma$  干扰素释放实验 QFT-GIT,血常规、血清白蛋白、补体、降钙素原(PCT)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、乳酸脱氢酶(LDH)、血清铁蛋白(SF)等炎症指标,并进行统计学分析。结果:215 例患者中,QFT 试验阳性 83 例,阴性 66 例,不确定结果 66 例。QFT-GIT 不确定组患者年龄、SF 及 LDH 水平显著高于 QFT 确定组( $P < 0.01$  或  $P < 0.05$ ),淋巴细胞计数及血清白蛋白、补体 C3、C4 水平显著低于确定结果组( $P < 0.01$  或  $P < 0.05$ )。多因素回归分析显示发热患者中出现 QFT 不确定结果的独立危险因素有低蛋白血症( $OR = 1.156$ , 95%  $CI$  1.028 ~ 1.299)、淋巴细胞减少( $OR = 6.009$ , 95%  $CI$  2.147 ~ 16.817)、高白细胞计数( $OR = 0.800$ , 95%  $CI$  0.680 ~ 0.941)。结论:发热患者中 QFT-GIT 不确定结果出现比例较高,尤其是在低蛋白血症、低淋巴细胞血症及炎症反应强烈的患者。

**关键词** 发热;  $\gamma$  干扰素释放实验; 不确定结果; 低蛋白血症; 淋巴细胞减少

中图分类号 R441.3 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzzz20190409

## Factors associated with indeterminate results of QuantiFERON-TB Gold In-Tube Test in adult patients with fever

ZHU Lin, CHEN Tao, NING Qin<sup>\*</sup>. Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

**Abstract** Objective: To evaluate the associated factors of indeterminate results of QuantiFERON-TB Gold In-Tube Test (QFT-GIT) in adult patients admitted with fever. Methods: We retrospectively enrolled patients admitted with fever in department of infectious diseases to collect general conditions, laboratory examinations including QFT-GIT, blood routine test, albumin level, serum complement, inflammatory indicators such as PCT, hs-CRP, LDH, SF, and final diagnosis. Results: 215 hospitalized patients with fever were retrospectively enrolled into this study, among which there were 83 positive cases, 66 negative cases and 66 indeterminate cases. The age, the levels of SF and LDH in patients with indeterminate results were significantly higher than those in patients with determinate results ( $P < 0.01$  or  $P < 0.05$ ). Meanwhile, lymphocyte counts, serum albumin level, serum complements C3 and C4 levels in patients with indeterminate results were significantly lower than those in patients with determinate results ( $P < 0.01$  or  $P < 0.05$ ). Multivariate logistic regression analysis revealed that hypoproteinemia ( $OR: 1.156$ ; 95%  $CI: 1.028-1.299$ ), lymphocytopenia ( $OR: 6.009$ ; 95%  $CI: 2.147-16.817$ ), and increased white blood cell counts ( $OR: 0.800$ ; 95%  $CI: 0.680-0.941$ ) were significant predictors of QFT indeterminate results. Conclusion: Indeterminate results of QFT-GIT were not infrequent in patients with fever, especially in patients with hypoproteinemia, lymphocytopenia and strong inflammatory response.

**Key words** Fever; QuantiFERON-TB Gold In-Tube Test; Indeterminate results; Hypoproteinemia; Lymphocytopenia

临床工作中,不明原因发热的病因复杂。国内外研究发现,感染性疾病在不明原因发热中仍占最高比重<sup>[1]</sup>,而其中结核病较常见。近年来,结核感染新发病例数在我国又有上升趋势。作为结核病辅助检测手段, $\gamma$  干扰素释放试验(interferon-gamma release assays, IGRAs)包括 QuantiFERON-TB Gold

In-Tube(QFT-GIT)检测已广泛应用于临床。笔者在临床工作中发现,发热患者,尤其是急危重发热患者,往往 QFT 结果呈不确定性。本研究拟通过临床病例的回顾性研究,探讨以发热收治的患者中  $\gamma$  干扰素释放试验 QFT-GIT 不确定结果及影响因素。

## 资料与方法

<sup>\*</sup>基金项目:国家自然科学基金资助项目(No:81600471)

<sup>\*</sup>通信作者:宁琴,E-mail:qning@vip.sina.com

一般资料 本研究纳入华中科技大学同济医学

院附属同济医院感染科2014年11月~2016年2月以“发热”收治入院并进行QFT-GIT检测的215例患者。

**研究指标** 统计患者性别、年龄、既往病史、实验室检查包括结核感染 $\gamma$ 干扰素释放实验QFT-GIT、血常规、血生化、补体、炎症因子等指标,肺部CT等影像学检查。

**QFT-GIT结果判读方法** 检测采用德国QIA-GEN公司下属Cellestis公司生产的QuantiFERON-TB Gold In-Tube试剂盒。患者晨起采集3 mL外周静脉血至肝素锂抗凝管,按1 mL/管分别置于阴性对照、阳性对照和结核特异抗原管,中等力度震荡试管10次,使血液与管壁内壁充分接触,然后将试管直立置于37℃培养箱,孵育16~24 h。孵育结束后,以2 000转/min离心15 min,取上清,按酶联免疫吸附实验(enzyme-linked immuno sorbent assay, ELISA)试剂盒说明书进行IFN- $\gamma$ 定量检测,通过软件完成结果评判。QFT的结果判断标准: IFN- $\gamma$ 数值(TB-Nil)  $\geq 0.35$  IU/mL并且 $\geq 25\%$  Nil(阴性对照),结果判为阳性。如果阳性对照-Nil  $\geq 0.5$  IU/mL,  $25\% \text{ Nil} > \text{IFN-}\gamma$ 数值(TB-Nil)  $\geq 0.35$  IU/mL,或者TB-Nil  $< 0.35$  IU/mL,结果判为阴性。其余情况结果判为不确定。

**结核确诊依据** 确诊结合病原学、病理学及临床诊断。病原学:血、痰或组织培养有结核分枝杆菌生长;聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)检测出结核分枝杆菌DNA。病理确诊:组织病理检查发现抗酸染色阳性杆菌或有上皮样肉芽肿等典型的结核感染证据。临床确诊:临床表现符合结核,经过诊断性抗结核药物联合治疗病情明显好转,并随访6个月以上<sup>[2,3]</sup>。

**统计学处理** 采用SPSS 13.0统计学软件,计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用独立样本 $t$ 检验,计数资料以百分数(%)表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 结 果

**一般资料** 215例患者中,男性119例(55.3%),女性96例(44.7%);平均年龄( $44.9 \pm 17.0$ )岁。

**病因分类** 215例患者中,最终确诊为活动性结核24例(11.16%),其他细菌感染119例(55.35%),病毒感染31例(14.42%),真菌感染4例(1.86%),肿瘤性疾病5例(2.33%),自身免疫

性疾病19例(8.84%),其他疾病7例(3.26%),诊断不明6例(2.79%)。

**QFT-GIT结果** 215例患者中,QFT试验阳性83例,阴性患者66例,不确定结果患者66例。确诊活动性结核患者24例(痰涂片抗酸染色阳性2例,腕部包块脓液涂片抗酸染色阳性1例),其中QFT阳性17例,阴性2例,不确定结果5例。24例活动性结核患者QFT-GIT试验阳性17例(70.83%)。191例除外活动性结核的其他疾病患者中QFT-GIT试验阳性66例(34.55%),2组间差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表1。QFT在本研究发热患者中诊断活动性结核的灵敏度为70.83%,特异性为34.55%。

表1 QFT-GIT结果

| 疾病     | 临床诊断<br>(例) | QFT 阳性<br>(例) | 阳性率<br>(%) |
|--------|-------------|---------------|------------|
| 活动性结核  | 24          | 17            | 70.83      |
| 非活动性结核 | 191         | 66            | 34.55*     |

注:与活动性结核比较,\* $P < 0.05$

**QFT-GIT在发热患者中不确定结果及影响因素**

QFT-GIT不确定组患者年龄、SF及LDH水平显著高于QFT阳性及阴性组( $P < 0.01$ 或 $P < 0.05$ ),淋巴细胞计数、血清白蛋白(ALB)、补体C3及C4水平显著低于QFT阳性及阴性组( $P < 0.01$ 或 $P < 0.05$ )。QFT-GIT不确定组与QFT阳性及阴性组患者吸烟、饮酒史、白细胞计数、PCT、CRP水平比较,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$ ),见表2。

**发热患者中QFT-GIT不确定结果的危险因素**

我们将单因素分析中 $P < 0.2$ 的各项指标纳入多因素回归分析,结果显示发热患者中出现QFT不确定结果的独立危险因素有低蛋白血症( $OR = 1.156$ , 95%  $CI$  1.028 ~ 1.299)、淋巴细胞减少( $OR = 6.009$ , 95%  $CI$  2.147 ~ 16.817)、白细胞计数升高( $OR = 0.800$ , 95%  $CI$  0.680 ~ 0.941)。

## 讨 论

结核病仍然是世界范围内严重威胁人类健康的传染病。《2018年全球结核病报告》显示,2017年全球的结核病潜伏感染人群约为17亿,潜伏感染率为23%,全球新发结核病患者约1000万<sup>[4]</sup>。在我国,结核感染在发热性疾病的病因中占相当高的比重<sup>[5,6]</sup>。

$\gamma$ 干扰素释放试验QFT-GIT是用ELISA检测人外周血中结核特异抗原刺激活化的效应T细胞分

表 2 发热患者中 QFT-GIT 不确定组与确定组间各项指标的比较

| 组别         | 例   | 男性<br>[例(%)]                      | 年龄<br>(岁)                       | 吸烟史<br>[例(%)]           | 饮酒史<br>[例(%)]            | PCT<br>( $\mu\text{g/L}$ ) |
|------------|-----|-----------------------------------|---------------------------------|-------------------------|--------------------------|----------------------------|
| QFT 不确定组   | 66  | 34(51.52)                         | 55 $\pm$ 16                     | 15(22.73)               | 11(16.67)                | 6.46 $\pm$ 20.46           |
| QFT 阴性及阳性组 | 149 | 85(57.05)                         | 49 $\pm$ 16 *                   | 38(25.50)               | 16(10.74)                | 1.74 $\pm$ 6.73            |
| 组别         | 例   | CRP<br>( $\text{mg/L}$ )          | SF<br>( $\mu\text{g/L}$ )       | LDH<br>( $\text{U/L}$ ) | ESR<br>( $\text{mm/h}$ ) | ALB<br>( $\text{g/L}$ )    |
| QFT 不确定组   | 66  | 89.71 $\pm$ 84.18                 | 5973.17 $\pm$ 10750.54          | 471 $\pm$ 411           | 45 $\pm$ 34              | 31.11 $\pm$ 5.99           |
| QFT 阴性及阳性组 | 149 | 69.72 $\pm$ 70.70                 | 1456.79 $\pm$ 3508.17 **        | 331 $\pm$ 279 *         | 40 $\pm$ 35              | 36.00 $\pm$ 5.63 **        |
| 组别         | 例   | WBC<br>( $\times 10^9/\text{L}$ ) | L<br>( $\times 10^9/\text{L}$ ) | Hb<br>( $\text{g/L}$ )  | C3<br>( $\text{g/L}$ )   | C4<br>( $\text{g/L}$ )     |
| QFT 不确定组   | 66  | 8.77 $\pm$ 6.84                   | 0.87 $\pm$ 0.53                 | 110 $\pm$ 21            | 0.89 $\pm$ 0.38          | 0.24 $\pm$ 0.09            |
| QFT 阴性及阳性组 | 149 | 7.23 $\pm$ 3.87                   | 1.31 $\pm$ 0.86 **              | 116 $\pm$ 22            | 1.02 $\pm$ 0.31 *        | 0.28 $\pm$ 0.13 *          |

注:与 QFT 不确定组比较, \*  $P < 0.05$ ; \*\*  $P < 0.01$

表 3 QFT 不确定结果的多因素回归分析

| 因素     | OR(95% CI)             | P 值   |
|--------|------------------------|-------|
| 年龄     |                        | 0.300 |
| 降钙素原   |                        | 0.116 |
| C 反应蛋白 |                        | 0.327 |
| 血清铁蛋白  |                        | 0.215 |
| 乳酸脱氢酶  |                        | 0.838 |
| 血清白蛋白  | 1.156 (1.028 ~ 1.299)  | 0.016 |
| 白细胞计数  | 0.800 (0.680 ~ 0.941)  | 0.007 |
| 淋巴细胞计数 | 6.009 (2.147 ~ 16.817) | 0.001 |
| 血红蛋白   |                        | 0.106 |
| 补体 C3  |                        | 0.793 |
| 补体 C4  |                        | 0.153 |

泌  $\gamma$  干扰素水平,是用于辅助诊断结核病的重要方法之一,但对于活动性结核与潜伏结核的鉴别仍存在局限<sup>[7]</sup>。QFT 检测中,综合阳性对照管及阴性对照管结果,针对结核分枝杆菌特异性抗原的真实免疫反应可将因非特异性激活导致的假阳性结果和因免疫低下导致的假阴性结果相区分。因此,相对于结核菌素皮肤试验(tuberculin skin test, TST),IGRA 是用来检测潜伏性结核的更好手段<sup>[7~9]</sup>。但文献报道 QFT-GIT 检测结果不确定率约 5% ~ 40%<sup>[9~13]</sup>。本研究中 QFT 在发热患者中诊断活动性结核的灵敏度为 70.83%,特异性为 34.55%,低于以往文献报道的水平,可能是因为我们的不确定结果比例过高所致。这种不确定性增加了对 QFT 结果解读的困难,从而也使得临床诊断难度加大。

QFT 不确定结果多因阳性对照组干扰素释放不足所致,这代表了机体 T 淋巴细胞数量与活性下降导致干扰素分泌不足。因此,不确定结果多发生于免疫低下人群,如 HIV 感染、恶性肿瘤及肾衰竭患

者<sup>[14]</sup>。既往研究表明,QFT 不确定结果与低蛋白血症关系密切,亦与低淋巴细胞计数紧密相关<sup>[14,15]</sup>。另有研究证明了贫血与 QFT 不确定结果的相关性<sup>[14]</sup>。这些指标均可能是由于营养不良状态削弱了机体免疫力从而影响 IGRA 的检验效能<sup>[16]</sup>。来自韩国的一项研究提示,QFT 不确定结果与老龄、重症监护病房入住史、低淋巴细胞计数、升高的 CRP 水平及低蛋白水平相关,提示严重疾病也会影响 QFT 结果<sup>[17]</sup>。

本研究发现 QFT 不确定的发热患者血清白蛋白水平、淋巴细胞数量显著低于 QFT 确定结果患者,而年龄则显著高于 QFT 确定结果患者。本研究发现 QFT-QIT 不确定结果组患者炎症指标 SF、LDH 显著高于 QFT 确定结果患者,而血清补体 C3、C4 水平显著低于 QFT 确定结果患者,PCT、CRP 水平高于确定结果组患者,但两者间差异无统计学意义,这可能由于例数偏少,数据离散度高有关,有待扩大样本病例以进一步证实。本研究提示,发热性疾病患者,体内炎症活动程度越高,出现 QFT 不确定结果的可能性越大。经二元回归分析后发现血白蛋白水平、淋巴细胞计数、白细胞计数是 QFT 不确定结果的独立危险因素。本研究的不足之处是病例数量有限,本研究为横断面研究,如设计前瞻性研究,并加入更多病例,有望得到更为准确的数学模型。

#### 参考文献

- Attard L, Tadolini M, De Rose DU, et al. Overview of fever of unknown origin in adult and paediatric patients [J]. Clin Exp Rheumatol, 2018, 110(1):10-24.

(下转第 298 页)

本研究早期治疗组死亡率明显低于晚期治疗组,首次治疗后早期组 CPK、Mb、肝肾功能等指标下降也明显优于晚期组。与 Karvellas 等<sup>[15]</sup>关于近年来 15 项 CRRT 治疗时机的荟萃分析显示结果相一致。

综上, RM 临床表现不一, 我们应尽早发现、早诊断, 早期应用 CRRT 治疗, 不仅阻断向 AKI 或 MODS 的进展、缩短住院时间减少费用, 更能提高治愈率, 值得临床推广应用。

#### 参考文献

- Reeder BJ, Grey M, Silaghi-Dumitrescu RL, et al. Tyrosine residues as redox cofactors in human hemoglobin: Implications for engineering non-toxic blood substitutes[J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(45):30780-30787.
- Palevsky PM, Liu KD, Brophy PD, et al. KDOQI US Commentary on the 2012 KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury[J]. *Am J Kidney Dis*, 2013, 61(5):649-672.
- Gonzalez-sanchez MI, Manjabacas MC, Garcia-carmona F, et al. Mechanism of acetaminophen oxidation by the peroxidase-like activity of methemoglobin[J]. *Chem Res Toxicol*, 2009, 22(11):1841-1850.
- Olazo E, Rivera F, Ferreras I. Massive hypercalcaemia in rhabdomyolysis associated with acute renal failure[J]. *Nefrologia*, 2012, 32(5):690-692.
- Lau SY, Yong TY. Rhabdomyolysis in acute primary adrenal insufficiency complicated by severe hyponatraemia[J]. *Intern Med*, 2012, 51(17):2371-2374.
- Torres PA, Helmstetter JA, Kaye AM, et al. Rhabdomyolysis: pathogene-

- sis, diagnosis, and treatment[J]. *Ochsner J*, 2015, 15(1):58-69.
- Kim J, Lee J, Kim S, et al. Exercise-induced rhabdomyolysis mechanisms and prevention: a literature-view[J]. *J Sport Health Sci*, 2016, 5(4):324-333.
- 陈旭峰, 黄培培, 张劲松, 等. 小龙虾致横纹肌溶解症 197 例临床分析[J]. *中华急诊医学杂志*, 2016, 25(12):1269-1272.
- Zeng X, Zhang L, Wu T, et al. Continuous renal replacement therapy (CRRT) for rhabdomyolysis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, 15(6):CD008566.
- 赵平, 郑瑞强. 连续性肾脏替代治疗严重感染所致急性肾损伤的研究进展[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2013, (2):118-120.
- Jeffrey JC, Wayne SM, Kyle M, et al. Therapeutic drug monitoring of continuous-infusion acyclovir for disseminated herpes simplex virus infection in a neonate receiving concurrent extracorporeal life support and continuous renal replacement therapy [J]. *Pharmacotherapy*, 2015, 35(2):229-233.
- Huerta-Alardin AL, Varon J, Marik PE. Bench-to bedside review: rhabdomyolysis-an overview for clinicians[J]. *Crit care*, 2005, 9(2):158-169.
- 于颖, 孟建中, 王素霞. CRRT 抢救重症横纹肌溶解症致急性肾功能衰竭(附 3 例报告)[J]. *中国现代医学杂志*, 2009, 19(3):465-467.
- 陈大鹏, 李文歌. 连续性肾脏替代治疗临床应用的时机[J]. *临床内科杂志*, 2017, 34(4):221-223.
- Karvellas CJ, Farhat MR, Sajjad I, et al. A comparison of early versus late initiation of renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis[J]. *Crit Care*, 2011, 15(1):1-10.

(2018-09-01 收稿 2018-11-07 修回)

(上接第 294 页)

- 中华医学会结核病学分会临床检验专业委员会. 结核病病原学分子诊断专家共识[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2018, 41(9):688-695.
- Lewinsohn DM, Leonard MK, LoBue PA, et al. Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: diagnosis of tuberculosis in adults and children [J]. *Clin Infect Dis*, 2017, 64(2):e1-e33.
- World Health Organization. Global tuberculosis report 2018 [M]. Geneva: World Health Organization. 2018. 1-162.
- Shi XC, Liu XQ, Zhou BT, et al. Major causes of fever for unknown origin from Peking Union Medical College Hospital in the past 26 years [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2013, 126:808-812.
- Tan Y, Liu X, Shi X. Clinical features and outcomes of patients with fever of unknown origin: a retrospective study [J]. *BMC Infect Dis*, 2019, 19(1):198-204.
- Takwoingi Y, Whitworth H, Rees-Roberts M, et al. Interferon gamma release assays for diagnostic evaluation of active tuberculosis (IDEA): test accuracy study and economic evaluation [J]. *Health Technol Assess*, 2019, 23(23):1-152.
- Whitworth HS, Badhan A, Boakye AA, et al. Clinical utility of existing and second-generation interferon- $\gamma$  release assays for diagnostic evaluation of tuberculosis: an observational cohort study [J]. *Lancet Infect Dis*, 2019, 19(2):193-202.
- Chin-Chung Shu, Vin-Cent Wu, Feng-Jung Yang, et al. Predictors and prevalence of latent tuberculosis infection in patients receiving long-term hemodialysis and peritoneal dialysis [J]. *PLoS One*, 2012, 7(8):e42592-e42597.
- Hakimian S, Popov Y, Rupawala AH, et al. The conundrum of indeterminate QuantiFERON-TB Gold results before anti-tumor necrosis factor

- initiation [J]. *Biologics*, 2018, 12(1):61-67.
- Kaur M, Singapura P, Kalakota N, et al. Factors that contribute to indeterminate results from the QuantiFERON-TB gold in-tube test in patients with inflammatory bowel disease [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2018, 16(10):1616-1621.
- Ferrara G, Losi M, D'Amico R, et al. Use in routine clinical practice of two commercial blood tests for diagnosis of infection with mycobacterium tuberculosis: a prospective study [J]. *Lancet*, 2006, 367(9519):1328-1334.
- Shin HJ, Kim TO, Oh HJ, et al. Impact of diabetes mellitus on indeterminate results of the QuantiFERON TB gold In-tube test: a propensity score matching analysis [J]. *PLoS One*, 2017, 12(7):e0181887-e0181897.
- Lange B, Vavra M, Kern WV, et al. Indeterminate results of a tuberculosis-specific interferon-gamma release assay in immunocompromised patients [J]. *Eur Respir J*, 2010, 35(5):1179-1182.
- Manuel O, Humar A, Preiksaitis J, et al. Comparison of QuantiFERON-TB gold with tuberculin skin test for detecting latent tuberculosis infection prior to liver transplantation [J]. *Am J Transplant*, 2007, 7(12):2797-2801.
- Fabrizi F, Dixit V, Martin P, et al. Meta-Analysis: the impact of nutritional status on the immune response to hepatitis B virus vaccine in chronic kidney disease [J]. *Dig Dis Sci*, 2012, 57:1366-1372.
- Kiwon Cho, Eunha Cho, Soohoon Kwon, et al. Factors associated with indeterminate and false negative results of QuantiFERON-TB gold In-tube test in active tuberculosis [J]. *Tuberc Respir Dis*, 2012, 72(5):416-425.

(2019-04-04 收稿 2019-07-01 修回)