

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671-9638. 20243433

· 论 著 ·

优化 T-SPOT. TB 在区分脊柱结核与其他脊柱感染中的诊断效能

周莹¹, 胡小江^{2,4}, 江仲景^{2,4}, 陈俊宝^{2,4}, 张广^{2,4}, 张宏其^{2,4}, 李艳冰^{3,4}, 高琪乐^{2,4}

(1. 广西医学科学院广西壮族自治区人民医院精准联合检验中心, 广西南宁 530021; 2. 中南大学湘雅医院骨科脊柱外科, 湖南长沙 410008; 3. 中南大学湘雅医院检验科, 湖南长沙 410008; 4. 中南大学湘雅医院国家老年疾病临床医学研究中心, 湖南长沙 410008)

[摘要] **目的** 探讨结核感染 T 细胞斑点试验(T-SPOT. TB)在脊柱结核(STB)鉴别诊断中的效能,并通过受试者工作特征(ROC)曲线最佳截断值优化诊断效能。**方法** 收集 2010 年 1 月—2019 年 5 月某院脊柱感染患者的临床资料,包括术前 T-SPOT. TB 检测结果、白细胞计数、C-反应蛋白、血沉、降钙素原和结核抗体等相关数据,根据诊断标准进行临床诊断,分析 T-SPOT. TB 在术前诊断 STB 与其他脊柱感染中的灵敏度和特异度,评价优化后的 T-SPOT. TB 指标的诊断效能。**结果** 共纳入 132 例患者,其中 78 例(59.09%)为 STB,54 例(40.91%)为非结核脊柱感染。T-SPOT. TB 在鉴别诊断 STB 方面的灵敏度为 67.68%,特异度为 66.67%。单因素 logistic 回归分析显示,与非结核脊柱感染比较,T-SPOT. TB 检测诊断 STB 的 OR 值为 4.188(95%CI:1.847~9.974, $P < 0.001$)。优化 T-SPOT. TB 评价指标,通过绘制 ROC 曲线,确定 ESAT-6、CFP-10、CFP-10 + ESAT-6 在 STB 和非结核脊柱感染鉴别诊断中的最佳截断值,分别为 12.5、19.5、36,曲线下面积(AUC)分别是 0.765 6、0.741 5、0.778 6,均具有较好的诊断性能,其中以 CFP-10 + ESAT-6 的 AUC 最高。CFP-10 + ESAT-6 特异性斑点数在脊柱结核诊断中性能更佳,其诊断准确度为 75.56%,较优化前 T-SPOT. TB 的 67.42%高。**结论** T-SPOT. TB 检测在区分 STB 与非结核脊柱感染方面显示出较高的诊断效能,T-SPOT. TB 检测呈阳性,尤其是当 CFP-10 + ESAT-6 的斑点数超过 36 时,提示脊柱结核的可能性较大。

[关键词] 脊柱结核; 脊柱感染; 化脓性脊柱炎; T-SPOT. TB; 结核感染 T 细胞; 干扰素 γ 释放试验; 诊断试验

[中图分类号] R529.2

Diagnostic efficacy of optimized T-SPOT. TB in differentiating spinal tuberculosis from other spinal infection

ZHOU Ying¹, HU Xiao-jiang^{2,4}, JIANG Zhong-jing^{2,4}, CHEN Jun-bao^{2,4}, ZHANG Guang^{2,4}, ZHANG Hong-qi^{2,4}, LI Yan-bing^{3,4}, GAO Qi-le^{2,4} (1. Precision Joint Laboratory Center, Guangxi Academy of Medical Sciences, The People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China; 2. Department of Spinal Surgery of Orthopaedics, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China; 3. Department of Laboratory Medicine, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China; 4. National Clinical Research Center for Geriatric Disorders, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China)

[Abstract] **Objective** To explore the efficacy of T-cell spot test of tuberculosis infection (T-SPOT. TB) in the differential diagnosis of spinal tuberculosis (STB), and optimize diagnostic efficacy through the optimal cut-off value

[收稿日期] 2023-06-29

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82072460,82170901);湖南省自然科学基金(2020JJ4892,2020JJ4908)

[作者简介] 周莹(1983-),女(汉族),广西壮族自治区南宁市人,主任医师,主要从事分子诊断的相关研究。胡小江为共同第一作者。

[通信作者] 高琪乐 E-mail: gaoql@csu.edu.cn

of receiver operating characteristic (ROC) curve. **Methods** Clinical data of patients with spinal infection in a hospital from January 2010 to May 2019 were collected, including preoperative T-SPOT. TB test results, white blood cell count, C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, procalcitonin, and tuberculosis antibodies, *et al.* Clinical diagnosis was conducted based on diagnostic criteria. The sensitivity and specificity of T-SPOT. TB in preoperative diagnosis of STB and other spinal infection was analyzed, and the diagnostic efficacy of the optimized T-SPOT. TB indicators was evaluated. **Results** A total of 132 patients were included in this study, out of whom 78 patients (59.09%) were diagnosed with STB, and 54 (40.91%) were diagnosed with non-tuberculosis (non-TB) spinal infection. The sensitivity and specificity of T-SPOT. TB in differential diagnosis of STB were 67.68% and 66.67%, respectively. Univariate logistic regression analysis showed that compared with non-TB spinal infection, the OR value of T-SPOT. TB test in diagnosing STB was 4.188 (95% CI: 1.847 - 9.974, $P < 0.001$). The optimized T-SPOT. TB evaluation index through ROC curve to determine the optimal cut-off values of ESAT-6, CFP-10, and CFP-10 + ESAT-6 for differential diagnosis of STB and non-TB spinal infection were 12.5, 19.5, and 36, respectively, and area under curve (AUC) values were 0.765 6, 0.741 5, and 0.778 6, respectively, all with good diagnostic efficacy. CFP-10 + ESAT-6 had the highest AUC. CFP-10 + ESAT-6 specific spot count had higher efficacy in the diagnosis of STB, with a diagnostic accuracy of 75.56%, higher than 67.42% of pre-optimized T-SPOT. TB. **Conclusion** T-SPOT. TB test has high diagnostic efficacy in differentiating STB from non-TB spinal infection. Positivity in T-SPOT. TB test, especially with spot count of CFP-10 + ESAT-6 over 36, indicates a higher likelihood of STB. **[Key words]** spinal tuberculosis; spinal infection; purulent spondylitis; T-SPOT. TB; T-cell tuberculosis infection; interferon- γ release test; diagnostic test

结核病 (tuberculosis, TB) 是由结核分枝杆菌引起的一种传染性疾病。根据世界卫生组织 (WHO) 报道, 2018 年全球大多数新发 TB 患者来自东南亚地区 (44%), 中国 TB 发病率位居世界第三 (9%)^[1]。在所有 TB 中, 肺外结核病 (EPTB) 约占 10%, 其中半数累及肌肉骨骼系统, 脊柱是最常见的受累部位 (占 1% ~ 2%)^[2]。早期抗结核治疗可降低脊柱结核 (STB) 肢体残疾和损伤发生率, 但目前缺乏早期诊断 STB 的手段。确诊 TB 需要通过有创性检查取得病灶标本, 但受病灶部位取材不易、取材不充分及标本中菌量有限等因素影响, TB 病原学和病理学检测阳性率低^[3], 诊断难度大。结核感染 T 细胞斑点试验 (T-SPOT. TB) 是利用结核分枝杆菌特异的早期分泌靶抗原 6 (ESAT-6) 和培养滤液蛋白 10 (CFP-10) 刺激外周血中的免疫细胞, 通过酶联免疫斑点技术 (ELIS POT) 检测产生干扰素- γ (IFN- γ) 的单个 T 淋巴细胞数量。T-SPOT. TB 是一项全世界广泛认可的 TB 快速诊断技术, 在 TB 诊断中具有较高的灵敏度和特异度^[4], 但应用于 STB 诊断的研究报道甚少。

脊柱感染的致病因素可以是化脓性细菌 (如葡萄球菌属或布鲁氏菌) 感染、寄生虫感染或结核分枝杆菌感染^[5]。STB 与非结核脊柱感染的影像学表现及临床特征相似, 缺乏特异性的鉴别诊断方法, 使得临床医生制定诊疗策略时流程复杂。目前针对

TB 诊断方法的研究多数是比较 TB 患者和健康个体之间的结果, 而比较 TB 和其他感染个体之间的研究仍较少, 可提供临床鉴别诊断的经验不足。临床中, 脊柱感染的原因多种多样, 有效区分 STB 和非结核脊柱感染尤为重要。目前, 针对 T-SPOT. TB 在鉴别 STB 和非结核脊柱感染能力方面的数据极其有限, 鲜有报道分析 T-SPOT. TB 在非结核脊柱感染中的阳性情况。因此, 本研究统计 T-SPOT. TB 在 STB 与非结核脊柱感染中的灵敏度和特异度, 分析 T-SPOT. TB 在 STB 与非结核脊柱感染鉴别诊断中的诊断效率, 评价优化后的 T-SPOT. TB 指标的诊断效能。

1 资料与方法

1.1 资料来源 收集 2010 年 1 月—2019 年 5 月某院收治住院的脊柱感染患者临床特征、临床症状和血清学检测结果等数据。本研究取得该院伦理委员会批准, 所有入选研究对象及其家属均被告知, 且签署书面知情同意书。

1.2 纳入标准 (1) 术中脊柱受累病灶区可获得组织标本用于病理学和病原学检查, 后者进行细菌培养或病原菌聚合酶链反应 (PCR) 检测; (2) 病理学检查提示脊柱感染; (3) 无严重的基础疾病或人类免疫缺陷病毒感染; (4) 至少维持 3 个月随访。

1.2.1 STB 组纳入标准 根据 2021 年 WHO TB 指南,本研究中诊断 STB 的标准为:(1)结核分枝杆菌培养阳性;(2)Xpert 阳性;(3)TB 高发地区的患者符合相应的组织学检查特征(至少包含干酪性坏死、肉芽肿性炎、抗酸染色阳性三个特点之一)且抗结核治疗有效;(4)第二代基因检测技术在患者病灶标本中检出结核分枝杆菌基因。

1.2.2 非 STB 组纳入标准 (1)组织标本病原菌培养或 PCR 检测结果提示除结核分枝杆菌外的其他病原菌感染;(2)病理学检查提示化脓性炎症;(3)肺部 CT 未见结核征象,痰结核分枝杆菌培养阴性。

1.3 T-SPOT. TB 检测 试剂盒购自英国 Oxford Immunotec 公司,严格按照试剂盒的标准操作程序进行操作。采集肝素抗凝外周血 5 mL,分离外周血单个核细胞(PBMCs),洗涤后对细胞计数,制备成浓度为 2.5×10^5 /mL 的 PBMCs 细胞悬液;将 ESAT-6、CFP-10 及 100 μ L 的 2.5×10^5 /mL 的 PBMCs 置入培养板抗体反应孔内,37 $^{\circ}$ C、5%CO₂ 温箱培养 18 h。次日洗涤培养板后置入二抗,孵育 1 h,洗涤培养板,底物置入后采用显色液孵育 5 min,蒸馏水终止反应,记录斑点形成细胞数。每个斑点表示 1 个效应 T 淋巴细胞,从而计算出抗原特异度细胞的频率。(1)T-SPOT. TB 结果应包含阳性对照情况,阴性对照情况,A 孔(ESAT-6)结果(A 孔斑点数 - 阴性对照孔斑点数),B 孔(CFP-10)结果(B 孔斑点数 - 阴性对照孔斑点数)。(2)阳性:若阴性对照孔斑点数为 0~5 个,测试孔(ESAT-6 或 CFP-10)斑点数减去阴性对照孔斑点数 ≥ 6 个;或者当阴性对照孔斑点数 ≥ 6 个,测试孔斑点数 ≥ 2 倍阴性对照孔斑点数。(3)阴性:如果上述标准不符合且阳性对照孔正常。(4)结果不确定:如果阴性对照孔斑点数 > 10

个或阳性对照孔斑点数 < 20 个。当结果不确定时,抽取血标本重新检测。

1.4 统计分析 所有统计分析和作图均应用 R4.3.0 软件,分类变量采用计数(百分比)进行统计描述,组间比较采用卡方检验或 Fisher 确切概率法;连续变量采用 QQ 图和直方图判断正态性后,均为非正态分布变量,使用中位数(25 百分位,75 百分位)[$M(P_{25}, P_{75})$]进行描述,组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验。单因素 logistic 回归通过“rms”包实现,并提取每个变量单因素 logistic 回归的 OR 值、P 值和 95% 置信区间(CI)。混淆矩阵通过“caret”包绘制并计算灵敏度、特异度、阴性预测值、阳性预测值、阴性似然比、阳性似然比和准确度及 95% CI。相关性热图通过“corrormorant”包和“ggplot2”包进行可视化。受试者工作特征(ROC)曲线通过“pROC”包计算并通过“ggplot2”包进行绘制。

2 结果

2.1 患者特征 共纳入 132 例脊柱感染患者,其中 78 例确诊为 STB(STB 组),54 例诊断为非结核脊柱感染(非 STB 组)。STB 组与非 STB 组患者年龄、性别、病变节段、白细胞计数(WBC)、C 反应蛋白(CRP)及结核抗体两组间比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。非 STB 组患者降钙素原(PCT)阳性率(31.48% VS 10.26%, $P = 0.005$)、红细胞沉降率(ESR)值均高于 STB 组[88.5(57, 115.5)mm/h VS 60.5(38.25, 90.25)mm/h, $P = 0.010$]。STB 组与非 STB 组患者 ESAT6、CFP-10、CFP-10 + ESAT-6 的特异性斑点数量两组间比较,差异均具有统计学意义(均 $P < 0.01$)。见表 1。

表 1 STB 组和非 STB 组患者临床特征情况比较

Table 1 Comparison in clinical characteristics between patients in STB group and non-STB group

项目	STB(n = 78)	非 STB(n = 54)	$\chi^2/F/t$	P
T-SPOT. TB[例(%)]			10.697	0.001
阴性	11(14.10)	22(40.74)		
阳性	67(85.90)	32(59.26)		
性别[例(%)]			1.320	0.251
女	35(44.87)	18(33.33)		
男	43(55.13)	36(66.67)		
结核抗体[例(%)]			2.182	0.140
阴性	64(82.05)	50(92.59)		
阳性	14(17.95)	4(7.41)		

续表 1 (Table 1, Continued)

项目	STB(<i>n</i> = 78)	非 STB(<i>n</i> = 54)	$\chi^2/F/t$	<i>P</i>
PCT[例(%)]			8.032	0.005
阴性	70(89.74)	37(68.52)		
阳性	8(10.26)	17(31.48)		
部位[例(%)]			/	0.183
颈椎	5(6.41)	8(14.82)		
胸椎	32(41.02)	16(29.63)		
腰椎	37(47.44)	23(42.59)		
腰椎、骶椎	3(3.85)	5(9.26)		
骶椎	1(1.28)	2(3.70)		
年龄[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), 岁]	51(41.25, 62.5)	54(46.25, 61)	2.379	0.207
ESAT-6[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	30(12.25, 49.5)	5(0, 19)	987.5	<0.001
CFP-10[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	31.5(7.5, 50)	4(0, 13.75)	1.089	<0.001
CFP-10 + ESAT-6[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	58.5(33.89, 25)	10(1.25, 33.25)	932.5	<0.001
CRP[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), mg/L]	15.68(7.44, 22.47)	20.5(7.65, 49.45)	2.411	0.159
ESR[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), mm/h]	60.5(38.25, 90.25)	88.5(57, 115.5)	2.663	0.010
WBC[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), ×10 ⁹ /L]	6.25(5.2, 7.5)	6.4(5.32, 7.6)	2.332.5	0.295

注: / 为采用 Fisher 确切概率法。

2.2 研究指标诊断 STB 的 logistic 回归分析 单因素二分类 logistic 回归分析结果显示, T-SPOT. TB 检测在 STB 与非结核脊柱感染的鉴别诊断中具有较高的预测价值(*OR* = 4.188, 95%*CI*: 1.847~9.974, *P* < 0.001), PCT、CRP、ESR 可能是鉴别诊断 STB 的指标(均 *P* < 0.05); 性别、年龄、WBC、结核抗体及

病变节段在两者鉴别诊断中预测价值均不明显(均 *P* > 0.05)。见表 2。此外, ESAT-6、CFP-10 以及 CFP-10 + ESAT-6 的特异性点数在单因素 logistic 回归中均具有统计学差异(均 *P* < 0.001), 这三个指标对于鉴别诊断 STB 具有潜在应用前景。

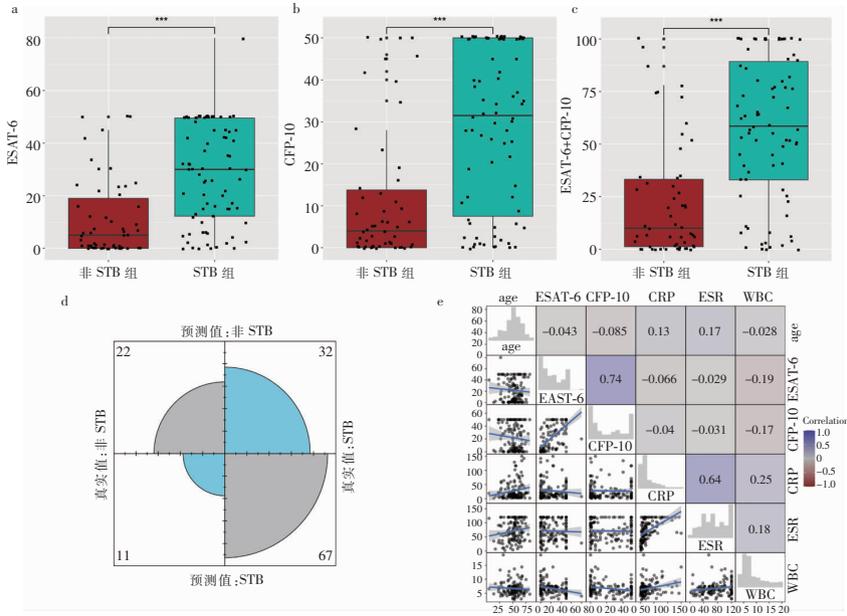
表 2 研究指标诊断 STB 的单因素二元 logistic 回归分析

Table 2 Univariate binary logistic regression analysis on research parameters for the diagnosis of STB

指标	β	<i>S</i> _b	Wald χ^2	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>
T-SPOT. TB(阳性)	1.432	0.427	11.236	<0.001	4.188	1.847~9.974
性别(男性)	-0.487	0.368	1.757	0.185	0.614	0.295~1.254
年龄	-0.016	0.013	1.554	0.213	0.984	0.959~1.009
PCT(阳性)	-1.391	0.474	8.599	0.003	0.249	0.094~0.614
ESAT-6	0.057	0.012	22.048	<0.001	1.059	1.035~1.086
CFP-10	0.049	0.011	20.679	<0.001	1.051	1.030~1.075
CFP-10 + ESAT-6	0.032	0.006	24.876	<0.001	1.033	1.021~1.047
CRP	-0.012	0.006	3.956	0.047	0.988	0.977~0.999
ESR	-0.013	0.005	6.397	0.012	0.987	0.976~0.997
结核抗体(阳性)	1.006	0.598	2.834	0.092	2.734	0.916~10.107
WBC	-0.082	0.074	1.226	0.268	0.921	0.793~1.064
胸椎	1.163	0.647	3.231	0.072	3.200	0.920~12.135
腰椎	0.945	0.629	2.26	0.132	2.574	0.765~9.433
腰骶部	-0.041	0.926	0.002	0.965	0.960	0.144~5.923
骶椎	-0.223	1.351	0.027	0.869	0.800	0.032~10.720

2.3 T-SPOT. TB在STB和非STB鉴别诊断的性能优化 ESAT-6、CFP-10及ESAT-6+CFP-10在STB和非STB组的表达量分布见图1(a、b、c),图1d展示了T-SPOT. TB用于诊断STB与非STB的混淆矩阵。相关性统计结果显示,ESAT-6与CFP-10具有较好的相关性($r = 0.74$,见图1e)。通过绘制

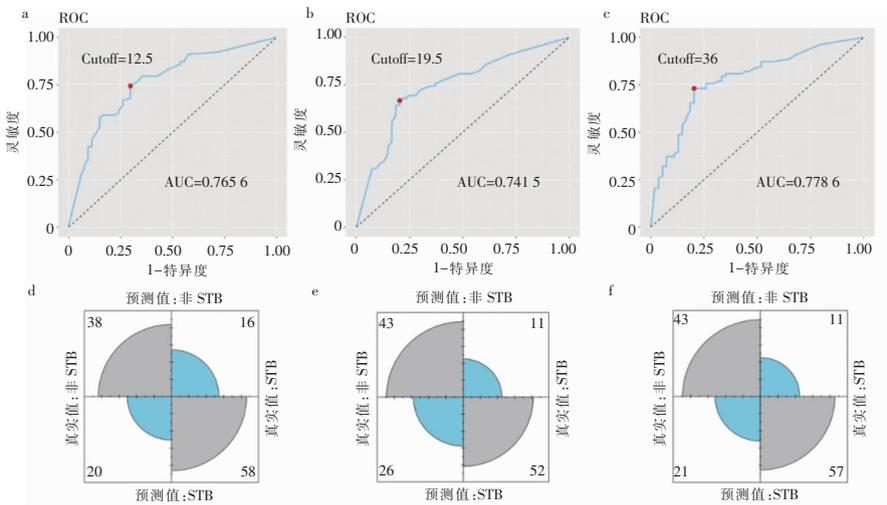
ROC曲线,确定ESAT-6、CFP-10、CFP-10+ESAT-6在STB和非STB鉴别诊断中的最佳截断值,分别为12.5、19.5、36见图2(a、b、c),各自的混淆矩阵见图2(d、e、f),在STB中的AUC分别是0.7656、0.7415、0.7786,均具有较好的诊断性能,其中以CFP-10+ESAT-6的AUC最高。



注:a为ESAT-6在STB和非STB的特异性斑点数量分布;b为CFP-10在STB和非STB的特异性斑点数量分布;c为ESAT-6+CFP-10在STB和非STB的特异性斑点数量分布;d为T-SPOT. TB用于诊断STB与非STB的混淆矩阵;e为纳入研究STB患者各研究指标之间的相关性热图。

图1 T-SPOT. TB斑点数在两组之间分布的差异及与其他指标的相关性分析

Figure 1 Distributional differences of T-SPOT counts between two groups and correlation with other indicators



注:a为ESAT-6在STB诊断中的ROC曲线;b为CFP-10在STB诊断中的ROC曲线;c为ESAT-6+CFP-10在STB诊断中的ROC曲线;d为最佳截断值下ESAT-6用于诊断STB与非STB的混淆矩阵;e为最佳截断值下CFP-10用于诊断STB与非STB的混淆矩阵;f为ESAT-6+CFP-10的最佳截断值用于诊断STB与非STB的混淆矩阵。

图2 T-SPOT. TB对于鉴别诊断STB和非STB的最佳截断值并基于该值绘制混淆矩阵图

Figure 2 The optimal cut-off value of T-SPOT for differential diagnosis of STB and non-STB, and the confusion matrix drawn based on this value

2.4 T-SPOT. TB 检测及最佳截断值的诊断效能

T-SPOT. TB 检测在鉴别 STB 与非 STB 中的灵敏度为 67.68% (95%CI: 57.43%~76.53%), 特异度为 66.67% (95%CI: 48.10%~81.45%), T-SPOT. TB 阳性预测值为 85.90% (95%CI: 75.74%~92.41%),

阴性预测值为 40.74% (95%CI: 27.86%~54.94%), 阳性似然比为 2.030 (95%CI: 1.230~3.352), 阴性似然比为 0.485 (95%CI: 0.354~0.664), 准确度为 67.42%。T-SPOT. TB 检测 ESAT-6、CFP-10、CFP-10 + ESAT-6 最佳截断值的诊断效能见表 3。

表 3 T-SPOT. TB 最佳截断值的 ESAT-6、CFP-10、CFP-10 + ESAT-6 的诊断效能

Table 3 Diagnostic efficacy of T-SPOT with the latest cut-off values for ESAT-6, CFP-10, and CFP-10 + ESAT-6

项目	灵敏度 (95%CI, %)	特异度 (95%CI, %)	阳性预测值 (95%CI, %)	阴性预测值 (95%CI, %)	阳性似然比 (95%CI)	阴性似然比 (95%CI)	准确度 (%)
T-SPOT. TB	67.68(57.43~76.53)	66.67(48.10~81.45)	85.90(75.74~92.41)	40.74(27.86~54.94)	2.030(1.230~3.352)	0.485(0.354~0.664)	67.42
ESAT-6	78.38(66.99~86.77)	65.52(51.80~77.18)	74.36(63.00~83.28)	70.37(56.21~81.63)	2.273(1.563~3.305)	0.330(0.210~0.518)	72.72
CFP-10	82.54(70.48~90.56)	62.32(49.80~73.46)	66.67(54.98~76.69)	79.63(66.08~88.93)	2.190(1.584~3.029)	0.280(0.161~0.488)	71.97
CFP-10 + ESAT-6	83.82(72.47~91.27)	67.19(54.20~78.10)	73.08(61.64~82.21)	79.63(66.08~88.93)	2.555(1.772~3.683)	0.241(0.138~0.420)	75.56

3 讨论

既往关于肺结核的发病机制、诊断和治疗的研究很多,而 EPTB 至今仍处于相对被忽视的状态^[6]。很少有研究集中于脊柱感染的诊断,包括但不限于 TB、布鲁氏菌病、常见细菌感染(如葡萄球菌属)的化脓性脊柱炎等。骨和关节结核如治疗不当,将导致肢体畸形、活动受限,甚至截瘫^[7]。正确的药物选择(抗结核或抗菌药物)对患者的治疗效果至关重要。本研究根据细菌培养或病原菌基因检测结果,将 132 例脊柱感染分为 STB 组和非 STB 组。在脊柱感染诊断中,比较 T-SPOT. TB 检测与传统的血清学试验(如 WBC、ESR、CRP、PCT 和 TB 抗体等)结果,在脊柱感染的鉴别诊断中,ESR、CRP、PCT 和 TB 抗体的特异度不佳;而 T-SPOT. TB 检测在脊柱感染的鉴别诊断中,其诊断效果具有统计学意义($P < 0.01$)。

本研究中,T-SPOT. TB 检测的灵敏度为 67.68% (95%CI: 57.43%~76.53%), 特异度为 66.67% (95%CI: 48.10%~81.45%)。灵敏度低于以往报道,但特异度一致^[8-13],可能是本研究执行了严格的纳入和排除标准,同时一些诊断不明确的 STB 被排除,使得灵敏度相对降低。

研究^[14]报道,重新评估 T-SPOT. TB 检测的截断值可能有助于其在肺结核或 EPTB 鉴别诊断中的作用。本研究分析 T-SPOT. TB 检测的斑点数量分类,STB 组与非 STB 组患者的 ESAT-6、CFP-10、CFP-10 + ESAT-6 的特异性斑点数量比较,差异均具有统计意义(均 $P < 0.001$);在单因素 logistic 回归分析中,ESAT-6、CFP-10、CFP-10 + ESAT-6 均具有

较高的预测价值(均 $OR > 1$, $P < 0.001$),且当 CFP-10 + ESAT-6 的斑点数超过 36 这个截断值时,在鉴别 STB 与非结核脊柱感染中具有较强的诊断效能。

作为在致病性结核分枝杆菌中广泛存在的蛋白,ESAT-6 广泛应用于 TB 的诊断;CFP-10 常被 IFN- γ 识别,具有较强的特异性。本研究中,优化后的 ESAT-6、CFP-10 分别用于 STB 及非 STB 的诊断,其灵敏度及准确度均高于 T-SPOT. TB,诊断效能有所提升。同时,在研究中对 CFP-10 联合 ESAT-6 进行了优化诊断效能分析,灵敏度(67.68%~83.82%)和准确度(67.42%~75.56%)明显提高,但特异度的提高却不明显(62.32%~67.19%)。特异度水平较低可能是由于脊柱感染中存在少数非结核分枝杆菌,如堪萨斯分枝杆菌、海分枝杆菌、苏尔加分枝杆菌、转黄分枝杆菌和胃分枝杆菌,T-SPOT. TB 不能区分以上几种非结核分枝杆菌感染所致。

临床实践中,T-SPOT. TB 作为一种常用的 TB 诊断方法,在 STB 诊断中的应用价值仍有待提高。本研究中,优化后的 T-SPOT. TB 诊断性能明显提高,对 STB 与非 STB 的诊断有重要意义,具有一定的临床应用价值。

T-SPOT. TB 和 Xpert MTB/RIF 检测具有较高的灵敏度和特异度。T-SPOT. TB 检测诊断活动性结核的灵敏度为 75.3%~93.6%,特异度为 63.4%~85.2%^[8-14]。Tang 等^[7]对 Xpert MTB/RIF 的研究表明,Xpert MTB/RIF 试验在诊断 STB 方面的灵敏度为 70.9%,特异度为 100%。Xpert MTB/RIF 检测和 T-SPOT. TB 检测是 WHO 认可的可用于肺部和肺外 TB 的诊断方法^[1, 15]。在国内,T-SPOT. TB 检测比 Xpert MTB/RIF 检测成本更低、更普及^[16],

因此 T-SPOT. TB 检测更具良好的临床运用前景,且 T-SPOT. TB 作为 TB 早期诊断的工具,仅需外周血即可完成检验,成本较低,能够广泛筛选疾病发生情况。

本研究探讨了 T-SPOT. TB 检测在 STB 鉴别诊断中的应用。尽管研究结果显示 T-SPOT. TB 在区分 STB 与非 STB 方面表现出相对较高的诊断效能,但也存在一些局限性,这些局限性需要在进一步研究中予以克服和深入探讨。(1)本研究的样本规模相对较小,仅包括 132 例患者。可能导致结果的偏差和不稳定性,因此需要更大规模的研究来验证本研究的发现。(2)本研究采用回顾性研究设计,存在无法控制患者的选择及信息完整性的问题,可能存在信息偏差的风险。(3)本研究仅关注了 T-SPOT. TB 在 STB 鉴别诊断中的性能,没有涵盖其他可能影响结果的因素,如临床症状、影像学表现等。未来的研究可考虑将 T-SPOT. TB 与其他诊断方法进行比较,以更全面地评估其在 STB 诊断中的价值。(4)本研究仅考虑了特定地理区域的患者,可能存在地域性差异及结果外推受限。(5)虽然本研究发现,CFP-10 + ESAT-6 特异性斑点数对于 STB 的诊断性能更佳,但仍需要更多的研究来确认其作为诊断 STB 的可靠性。因此,需要进一步的前瞻性研究来验证本研究结论,以便更全面地了解 T-SPOT. TB 在 STB 鉴别诊断中的潜在局限性和优势。

本研究表明,T-SPOT. TB 检测在区分 STB 和非 STB 中具有较高的诊断效能。在脊柱感染患者中 T-SPOT. TB 阳性,特别是当 CFP-10 + ESAT-6 的斑点数超过 36 时,诊断为 STB 的可能性大。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

[参考文献]

- [1] World Health Organization. Global tuberculosis report 2019 [EB/OL]. (2019-10-15)[2022-08-20]. <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789241565714>.
- [2] Kulchavenya E. Extrapulmonary tuberculosis: are statistical reports accurate?[J]. *Ther Adv Infect Dis*, 2014, 2(2): 61-70.
- [3] Dunn RN, Ben Husien M. Spinal tuberculosis: review of current management[J]. *Bone Joint J*, 2018, 100-B(4): 425-431.
- [4] Zellweger JP, 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.
- [5] Hadjipavlou AG, Mader JT, Necessary JT, et al. Hematogenous pyogenic spinal infections and their surgical management [J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2000, 25(13): 1668-1679.
- [6] Rodriguez-Takeuchi SY, Renjifo ME, Medina FJ. Extrapulmonary tuberculosis: pathophysiology and imaging findings [J]. *Radiographics*, 2019, 39(7): 2023-2037.
- [7] Tang YH, Yin LL, Tang SF, et al. Application of molecular, microbiological, and immunological tests for the diagnosis of bone and joint tuberculosis[J]. *J Clin Lab Anal*, 2018, 32(2): e22260.
- [8] Takasaki J, Manabe T, Morino E, et al. Sensitivity and specificity of QuantiFERON-TB gold plus compared with QuantiFERON-TB gold in-tube and T-SPOT. TB on active tuberculosis in Japan[J]. *J Infect Chemother*, 2018, 24(3): 188-192.
- [9] Zhou ZB, Zheng Y, Wang LM. A comparative study on the value of Xpert MTB/RIF and T-SPOT. TB tests in the diagnosis of bone and joint tuberculosis [J]. *Clin Chim Acta*, 2020, 500: 115-119.
- [10] Du FJ, Xie L, Zhang YH, et al. Prospective comparison of QFT-GIT and T-SPOT. TB assays for diagnosis of active tuberculosis[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 5882.
- [11] Wang LC, Tian XD, Yu Y, et al. Evaluation of the performance of two tuberculosis interferon gamma release assays (IGRA-ELISA and T-SPOT. TB) for diagnosing *Mycobacterium tuberculosis* infection[J]. *Clin Chim Acta*, 2018, 479: 74-78.
- [12] Yan LP, Xiao HP, Han M, et al. Diagnostic value of T-SPOT. TB interferon- γ release assays for active tuberculosis[J]. *Exp Ther Med*, 2015, 10(1): 345-351.
- [13] Yang C, Zhang SJ, Yao L, et al. Evaluation of risk factors for false-negative results with an antigen-specific peripheral blood-based quantitative T cell assay (T-SPOT[®]. TB) in the diagnosis of active tuberculosis: a large-scale retrospective study in China[J]. *J Int Med Res*, 2018, 46(5): 1815-1825.
- [14] Tang XL, Zhou YX, Wu SM, et al. CFP10 and ESAT6 aptamers as effective mycobacterial antigen diagnostic reagents [J]. *J Infect*, 2014, 69(6): 569-580.
- [15] Han J, Zeng FJ, Zhou YY. The value of T-SPOT. TB in early diagnosis of tracheobronchial tuberculosis [J]. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*, 2016, 32(4): 336-341.
- [16] Gu YT, Wang GR, Dong WJ, et al. Xpert MTB/RIF and GenoType MTBDRplus assays for the rapid diagnosis of bone and joint tuberculosis[J]. *Int J Infect Dis*, 2015, 36: 27-30.

(本文编辑:文细毛)

本文引用格式:周莹,胡小江,江仲景,等.优化 T-SPOT. TB 在区分脊柱结核与其他脊柱感染中的诊断效能[J].中国感染控制杂志,2024,23(2):148-154. DOI:10.12138/j.issn.1671-9638.20243433.

Cite this article as: ZHOU Ying, HU Xiao-jiang, JIANG Zhong-jing, et al. Diagnostic efficacy of optimized T-SPOT. TB in differentiating spinal tuberculosis from other spinal infection [J]. *Chin J Infect Control*, 2024, 23(2): 148-154. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20243433.