

DOI:10. 12138/j. issn. 1671-9638. 20257250

· 论 著 ·

# 结核特异性细胞因子 IFN- $\gamma$ 与 IL-2 联合检测在 HIV 感染者结核病诊断中的价值及漏诊影响因素分析

周莉萍, 黄树庭, 杨燕清, 李 繁, 黄宛香

(贺州市人民医院感染性疾病科, 广西 贺州 542899)

**[摘 要]** **目的** 探讨结核特异性细胞因子干扰素- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )和白细胞介素-2(IL-2)双因子联合检测在人类免疫缺陷病毒(HIV)感染者中结核病(TB)的诊断价值及漏诊的影响因素。**方法** 选取 2022 年 7 月—2024 年 9 月贺州市人民医院感染性疾病科收治的接受 TB 相关检查的 HIV 感染者,根据临床诊断标准分为 HIV 感染合并 TB 患者组(HIV/TB 组)和排除 TB 的 HIV 感染者组(对照组),评估双因子联合检测的诊断效能。根据检测结果将 HIV/TB 组分为真阳性组和假阴性组,采用多因素 logistic 回归分析漏诊的独立影响因素。**结果** 共纳入患者 306 例,平均年龄( $55.69 \pm 14.02$ )岁,HIV/TB 组 105 例,对照组 201 例。双因子联合检测在所有 HIV 感染者中 TB 检测灵敏度为 72.4%(76/105),特异度为 87.1%(175/201)。三个 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞计数梯度间,双因子联合检测的灵敏度比较,差异具有统计学意义( $\chi^2 = 9.488, P = 0.009$ ),而特异度差异无统计学意义( $\chi^2 = 5.846, P = 0.054$ )。其中,CD4<sup>+</sup>T 细胞计数 $<100$  个/ $\mu\text{L}$ 的患者双因子检测灵敏度(58.8%)低于 $\geq 200$  个/ $\mu\text{L}$ (88.9%)和 100~199 个/ $\mu\text{L}$ (81.5%)的患者,差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ );且在 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞计数 $\geq 100$  个/ $\mu\text{L}$ 的 HIV/TB 共感染患者中,双因子联合检测的综合灵敏度为 85.2%(46/54),特异度为 82.0%(91/111)。多因素分析显示,CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞计数是 HIV/TB 组患者双因子联合检测漏诊的独立影响因素( $P < 0.05$ ),而年龄、性别、病原学结果、有无 TB 等因素对双因子联合检测结果的影响无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。**结论** 结核特异性细胞因子 IFN- $\gamma$  和 IL-2 双因子联合检测在 HIV 感染者 TB 诊断中具有较高的诊断价值,尤其是在 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞计数 $\geq 100$  个/ $\mu\text{L}$ 的 HIV 感染者中,可为临床 HIV 感染合并 TB 的诊断提供一定的辅助诊断价值。

**[关 键 词]** 干扰素- $\gamma$ ; 白细胞介素-2; 艾滋病; 结核病; 人类免疫缺陷病毒; 联合检测

**[中图分类号]** R446.6 R52

## Value of combined detection of tuberculosis specific cytokines IFN- $\gamma$ and IL-2 in the diagnosis of tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection and influencing factors for its underdiagnosis

ZHOU Liping, HUANG Shuting, YANG Yanqing, LI Fan, HUANG Wanxiang (Department of Infectious Diseases, Hezhou People's Hospital, Hezhou 542899, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore the value of dual factor combined detection using tuberculosis (TB) specific cytokines interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) and interleukin-2 (IL-2) in TB diagnosis in patients with human immunodeficiency virus (HIV) infection, and the influencing factors for underdiagnosis. **Methods** HIV-infected patients admitted to and underwent TB-related examination in the Department of Infectious Diseases in Hezhou People's Hospital from July 2022 to September 2024 were collected. According to the clinical diagnosis criteria, patients were divided into the HIV infection with TB group (HIV/TB group) and the HIV infection without TB group (control group). Diagnostic efficacy of dual factor combined detection was evaluated. HIV/TB group was further divided into a true-posi-

[收稿日期] 2024-12-05

[基金项目] 国家重点研发计划重点专项(2022YFC2305204-GX9)

[作者简介] 周莉萍(1989-),女(汉族),湖南省永州市人,主管技师,主要从事结核病检验相关研究。

[通信作者] 黄宛香 E-mail: 115263700@qq.com; 李繁 E-mail: lifan28@163.com

tive group and a false-negative group based on the detection results. The independent influencing factors for underdiagnosis was analyzed using multivariate logistic regression. **Results** A total of 306 patients were included in the analysis, with an average age of (55.69 ± 14.02) years. There were 105 patients in the HIV/TB group and 201 in the control group. The sensitivity and specificity of dual factor combined detection for TB in all HIV-infected patients were 72.4% (76/105) and 87.1% (175/201), respectively. There was a statistically significant difference in sensitivity ( $\chi^2 = 9.488, P = 0.009$ ) and no statistically significant difference in specificity ( $\chi^2 = 5.846, P = 0.054$ ) among the three CD4<sup>+</sup> T lymphocyte count gradients in the dual factor detection. Among them, patients with CD4<sup>+</sup> T cell count <100 cells/ $\mu$ L had lower sensitivity (58.8%) in dual factor detection than patients with CD4<sup>+</sup> T cell count  $\geq$ 200 cells/ $\mu$ L (88.9%) and 100 – 199 cells/ $\mu$ L (81.5%), differences were both statistically significant (both  $P < 0.05$ ). In HIV/TB co-infected patients with CD4<sup>+</sup> T lymphocyte count  $\geq$ 100 cells/ $\mu$ L, the general sensitivity and the specificity of dual factor combined detection were 85.2% (46/54) and 82.0% (91/111), respectively. Multivariate analysis showed that CD4<sup>+</sup> T lymphocyte count was an independent influencing factor for the underdiagnosis in HIV/TB patients conducting dual factor combined detection ( $P < 0.05$ ), while age, gender, pathogen results, and the presence or absence of TB had no statistically significant impact on the results of dual factor combined detection (all  $P > 0.05$ ). **Conclusion** Dual factor combined detection using tuberculosis-specific cytokines IFN- $\gamma$  and IL-2 has a high diagnostic value in the diagnosis of TB in HIV-infected patients, especially in those with CD4<sup>+</sup> T lymphocyte count  $\geq$ 100/ $\mu$ L, which can provide auxiliary diagnostic value for the clinical diagnosis of HIV infection combined with TB.

[**Key words**] interferon- $\gamma$ ; interleukin-2; acquired immunodeficiency syndrome; tuberculosis; human immunodeficiency virus; combined detection

人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)是一种攻击人体免疫系统的病毒,主要以人体的白细胞为目标,削弱免疫系统,因此 HIV 感染者更容易伴随各种机会性感染<sup>[1]</sup>。结核病(tuberculosis, TB)是 HIV 感染者常见的机会性感染之一,也是其死亡的主要原因之一<sup>[2]</sup>,约占 HIV 感染相关死亡的 1/3。据报道,2020 年 HIV 感染人群中因结核病死亡者达 21.4 万<sup>[3]</sup>。全球流行病学数据显示,HIV 感染者发生活动性 TB 的风险是 HIV 阴性人群的 20 倍<sup>[4]</sup>,因此对 HIV 感染者进行 TB 早期诊断至关重要,可使 HIV/TB 双重感染患者得到及时诊疗,延缓病情进展。HIV 感染导致 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞数量下降及免疫功能受损<sup>[5]</sup>,对于 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞计数较低的 HIV 感染者,采用固定体积全血进行  $\gamma$ -干扰素释放试验(IGRA)可能导致结核分枝杆菌(MTB)感染假阴性结果。近年来,国内新推出了基于 IGRA 原理进行改良的结核特异性细胞因子干扰素- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )和白细胞介素-2(IL-2)联合检测技术,该方法通过分离和计数患者外周血单核细胞(PBMC),实施抗原刺激,随后采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测上清液中细胞因子浓度,以判断是否存在 MTB 感染<sup>[6-7]</sup>。此技术可降低因免疫异常或 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞减少导致的假阴性率。本研究探讨了 IFN- $\gamma$  和 IL-2 联合检测技术在 HIV

感染者 TB 诊断中的应用价值,并分析其漏诊影响因素。

1 对象与方法

- 1.1 研究对象 选取 2022 年 7 月—2024 年 9 月在贺州市人民医院感染性疾病科就诊并接受 TB 检查的 HIV 感染者。纳入标准:(1)年龄 $\geq$ 16 岁;(2)临床资料完整;(3)艾滋病确诊病例符合《艾滋病和艾滋病病毒感染诊断》(WS 293—2019)<sup>[8]</sup>。排除标准:(1)陈旧性 TB;(2)病因不明确。本研究通过贺州市人民医院伦理委员会批准(批件号:2025021338),所有研究对象均签署知情同意书。
- 1.2 分组方法 根据临床诊断结果,将 HIV 感染合并 TB 感染者纳入 HIV/TB 组,非 TB 的 HIV 感染者纳入对照组。(1)HIV/TB 组:TB 诊断根据《肺结核诊断标准》<sup>[9]</sup>与《结核病分类》<sup>[10]</sup>,确诊病例需满足病理学诊断或病原学检查阳性;临床诊断需同时满足临床表现和影像学特征支持 TB,排除其他疾病,诊断性抗结核治疗有效。(2)对照组:经临床表现、影像学检查和实验室检测排除 TB 的 HIV 感染者。
- 1.3 检验方法
- 1.3.1 IFN- $\gamma$  和 IL-2 采集所有研究对象外周静

脉血 4 mL 于肝素抗凝管中,分离 PBMC,在细胞培养板上按照每份标本设置阴性对照孔、蛋白刺激孔、阳性对照孔,每孔加入  $2.5 \times 10^5$  个 PBMC。置于  $37^{\circ}\text{C}$ ,  $5\%$   $\text{CO}_2$  培养箱中培养 16 ~ 20 h。采用 ELISA 检测培养上清液中 IFN- $\gamma$  和 IL-2 浓度,结果判读标准:蛋白刺激孔 - 阴性对照孔的 IFN- $\gamma$  < 7 pg/mL 和 IL-2 < 20 pg/mL,定义为阴性结果;蛋白刺激孔 - 阴性对照孔的 IFN- $\gamma$   $\geq$  7 pg/mL 和/或 IL-2  $\geq$  20 pg/mL,定义为阳性结果。

1.3.2 抗酸染色 采用直接涂片抗酸杆菌染色镜检法,具体操作过程参照《痰涂片镜检标准化操作及质量保证手册》执行。

1.3.3 MTB 培养 标本经氢氧化钠处理后,接种至 BACTEC™ MGIT 960 全自动分枝杆菌培养系统进行液体培养,培养阳性标本经抗酸染色,采用胶体金进行抗原检测,上述检测均为阳性者判定为 MTB 培养阳性。

1.3.4 GeneXpert MTB/RIF 检测 严格遵循 GeneXpert MTB/RIF 检测系统操作手册,取 1~2 mL 脓液标本,加入 2 倍体积处理液,涡旋振荡 15~30 s,室温静置 10 min,再次涡旋振荡 10 s,室温孵育 5 min,吸取 2 mL 处理后标本加入 Xpert MTB/RIF 检测盒,2 h 后系统判读 MTB 检测结果及利福平耐药结果,检测结果报告为 MTB 检出和未检出,利福平耐药报告检出、未检出和不确定。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 26.0 软件对数据进行统计分析。正态分布计量资料以  $(\bar{x} \pm s)$  表示,两组间比较采用  $t$  检验;不符合正态分布的计量资料以  $M(Q_1, Q_3)$  表示,采用秩和检验;计数资料以频数和百分率(%)描述,组间比较采用  $\chi^2$  检验;多因素分析采用 logistic 回归分析;  $P \leq 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 基本特征 共纳入患者 306 例,年龄 16~90 岁,平均年龄  $(55.69 \pm 14.02)$  岁。其中男性 228 例,女性 78 例。HIV/TB 组 105 例,对照组 201 例。HIV/TB 组男性 79 例,女性 26 例,平均年龄  $(56.78 \pm 13.79)$  岁;对照组男性 149 例,女性 52 例,平均年龄  $(55.11 \pm 14.14)$  岁,两组患者年龄、性别、各梯度 CD4<sup>+</sup> T 细胞计数占比比较,差异均无统计学意义

(均  $P > 0.05$ )。HIV/TB 组患者中肺结核 72 例 (68.6%);肺外结核 33 例 (31.4%),主要为颈部淋巴结结核 (13 例)、结核性脑膜炎 (10 例)。对照组疾病分布主要为艾滋病合并肺炎 (160 例, 79.6%)、肺癌 (10 例, 5.0%)、脑炎 (8 例, 4.0%) 等各类疑似 MTB 感染的患者,肺炎患者病原菌主要为马尔尼菲蓝状菌和肺孢子菌,脑炎主要为新生隐球菌。HIV/TB 组中结核病原学阳性 43 例,阳性率 41.0%,见表 1。

表 1 两组患者基本特征比较

Table 1 Comparison of basic characteristics between two groups of patients

项目	HIV/TB 组 ( <i>n</i> = 105)	对照组 ( <i>n</i> = 201)	$\chi^2/t$	<i>P</i>
性别[例(%)]			0.045	0.833
男	79(75.2)	149(74.1)		
女	26(24.8)	52(25.9)		
平均年龄( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	56.78 $\pm$ 13.79	55.11 $\pm$ 14.14	0.987	0.974
年龄(岁)			1.663	0.197
16~59	60(57.1)	130(64.7)		
$\geq 60$	45(42.9)	71(35.3)		
CD4 <sup>+</sup> T 细胞计数 [个/ $\mu\text{L}$ , 例(%)]			4.551	0.103
<100	51(48.6)	90(44.8)		
100~199	27(25.7)	37(18.4)		
$\geq 200$	27(25.7)	74(36.8)		

2.2 结核特异性细胞因子 IFN- $\gamma$  和 IL-2 联合检测效果 所有患者均进行了结核特异性细胞因子 IFN- $\gamma$  和 IL-2 联合检测、抗酸染色、MTB 培养及 Xpert 检测,4 种检测结果见表 2。双因子(IFN- $\gamma$ /IL-2)联合检测的灵敏度为 72.4%,特异度为 87.1%;抗酸染色、MTB 培养、Xpert 检测的灵敏度分别为 11.4%、26.7%、31.4%,特异度分别为 99.0%、100%、100%。

根据病原学结果,将 HIV/TB 共感染患者分为确诊组和临床诊断组,并比较确诊组、临床诊断组及对照组三组间 IFN- $\gamma$  和 IL-2 分泌水平差异。结果显示,对照组患者 IFN- $\gamma$ 、IL-2 分泌水平平均较确诊组、临床诊断组低(均  $P < 0.05$ );而确诊组和临床诊断组患者 IFN- $\gamma$ 、IL-2 分泌水平比较,差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。见表 3。

表 2 结核特异性 IFN-γ 和 IL-2 联合检测、病原学检测结果及效能

Table 2 Combined detection, pathogen detection results, and efficacy using tuberculosis-specific IFN-γ and IL-2						
不同检测方法 及其结果	HIV/TB 组 (例, <i>n</i> = 105)	对照组 (例, <i>n</i> = 201)	灵敏度 (%)	特异度 (%)	阳性预测值 (%)	阴性预测值 (%)
双因子			72.4	87.1	74.5	85.8
阳性	76	26				
阴性	29	175				
抗酸染色			11.4	99.0	85.7	68.2
阳性	12	2				
阴性	93	199				
MTB 培养			26.7	100	82.4	72.3
阳性	28	0				
阴性	77	201				
Xpert			31.4	100	100	73.6
阳性	33	0				
阴性	72	201				

表 3 三组患者 IFN-γ、IL-2 分泌水平比较[*M*(*Q*<sub>1</sub>, *Q*<sub>3</sub>), pg/mL]

Table 3 Comparison of IFN-γ and IL-2 secretion levels among the three groups of patients [ <i>M</i> [ <i>Q</i> <sub>1</sub> , <i>Q</i> <sub>3</sub> ], pg/mL)					
指标	确诊组( <i>n</i> = 43)	临床诊断组( <i>n</i> = 62)	对照组( <i>n</i> = 201)	<i>H</i>	<i>P</i>
IFN-γ	26.69(7.00, 124.00)	13.50(1.00, 82.00)	1.00(1.00, 2.00)	43.407	<0.001
IL-2	11.00(1.00, 31.00)	6.34(1.00, 28.21)	1.00(1.00, 1.00)	55.195	<0.001

2.3 双因子联合检测在不同 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞水平梯度患者中的检测效果 将 HIV/TB 共感染患者根据 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞计数分为 <100、100~199、≥200 个/μL 三个梯度,分析结核特异性细胞因子 IFN-γ 和 IL-2 联合检测的诊断效果。结果显示,在 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞计数<100 个/μL 的患者中,双因子联合检测的灵敏度为 58.8%,特异度为 93.3%;在 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞计数为 100~199 个/μL 的患者中,灵敏度为 81.5%,特异度为 83.8%;在 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞计数≥200 个/μL 的患者中,灵敏度为 88.9%,特异度为 81.1%。三个 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞梯度间,双因子联合检测的灵敏度差异具有统计学意义( $\chi^2 = 9.488, P = 0.009$ ),而特异度差异无统计学意义( $\chi^2 = 5.846, P = 0.054$ ),见表 4。其中,CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞计数<100 个/μL 的患者双因子检测灵敏度低于≥200 个/μL 和 100~199 个/μL 的患者,差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ );而 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞计数≥200 和 100~199 个/μL 两组患者灵敏度差异无统计学意义( $P = 0.444$ )。在 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞计数≥100 个/μL 的 HIV/TB 共感染患者中,双因子联合检测的综合灵敏度为 85.2%

表 4 HIV 感染者中不同 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞水平的双因子 (IFN-γ/IL-2)联合检测结果

Table 4 Combined detection results of dual factors (IFN- γ/ IL-2) in HIV-infected patients with different CD4<sup>+</sup> T lymphocyte levels

不同 CD4 <sup>+</sup> T 淋巴 细胞计数患者 联合检测结果	HIV/TB 组 (例, <i>n</i> = 105)	对照组 (例, <i>n</i> = 201)	灵敏度 (%)	特异度 (%)
<100 个/μL			58.8	93.3
阳性	30	6		
阴性	21	84		
100~199 个/μL			81.5	83.8
阳性	22	6		
阴性	5	31		
≥200 个/μL			88.9	81.1
阳性	24	14		
阴性	3	60		

(46/54),特异度为 82.0%(91/111)。  
2.4 双因子 (IFN-γ/IL-2)联合检测漏诊的影响因素分析 将 HIV/TB 共感染患者根据双因子 (IFN-γ/IL-2)联合检测结果分为真阳性组(76 例)和假阴

性组(29 例),对年龄、病原学结果、CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞计数、肺外结核等因素进行单因素分析,结果表明,CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞计数是 HIV/TB 共感染患者双因子检测漏诊的影响因素( $P<0.05$ ),而年龄、性别、病原学结果、肺结核或肺外结核等因素对漏诊影响无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 5。以双因子假阴性

结果作为因变量,将性别、病原学结果、肺外结核、年龄、CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞计数作为自变量,采用多因素 logistic 回归分析,结果显示,CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞计数是 HIV/TB 共感染患者双因子联合检测漏诊的独立影响因素( $P<0.05$ ),见表 6。

表 5 HIV/TB 共感染患者中双因子(IFN- $\gamma$ /IL-2)联合检测漏诊影响因素的单因素分析

Table 5 Univariate analysis on the influencing factors for underdiagnosis using dual factor (IFN -  $\gamma$ /IL-2) detection in HIV/TB co-infected patients

因素	真阳性组( $n=76$ )	假阴性组( $n=29$ )	$\chi^2/t/Z$	$P$
性别[例(%)]			0.846	0.358
男	59(77.6)	20(69.0)		
女	17(22.4)	9(31.0)		
病原学结果[例(%)]			0.694	0.405
阳性	33(43.4)	10(34.5)		
阴性	43(56.6)	19(65.5)		
结核类型[例(%)]			0.786	0.375
肺结核	54(71.1)	18(62.1)		
肺外结核	22(28.9)	11(37.9)		
年龄( $\bar{x}\pm s$ ,岁)	55.47 $\pm$ 14.215	60.21 $\pm$ 12.193	-1.583	0.255
CD4 <sup>+</sup> T 淋巴细胞计数[ $M(Q_1, Q_3)$ ,个/ $\mu$ L]	130(70,229)	52(31,114)	-3.132	0.002

表 6 双因子联合检测漏诊的多因素分析

Table 6 Multivariate analysis on underdiagnosis using dual factor combined detection

因素	$\beta$	$S_b$	Wald $\chi^2$	$P$	OR	95%CI
性别	-0.612	0.569	1.158	0.282	0.542	0.178~1.653
病原学结果	-0.312	0.504	0.382	0.536	0.732	0.272~1.967
肺外结核	0.203	0.544	0.139	0.709	1.225	0.422~3.559
年龄	0.036	0.019	3.812	0.051	1.037	1.000~1.076
CD4 <sup>+</sup> T 淋巴细胞计数	-0.006	0.002	6.426	0.011	0.994	0.989~0.999

3 讨论

HIV/TB 共感染患者的临床表现不典型,肺外结核发生率较高,导致采样困难,易造成 TB 诊断延迟或漏诊。研究<sup>[10]</sup>显示,在资源受限地区,TB 导致约 40% 的成人 HIV 感染患者死亡,其中近 50% 的病例在死亡前未确诊 TB。病原学检测(包括涂片镜检、培养和核酸检测)和病理学检查仍是目前确诊 TB 的主要依据,但这些方法阳性率较低,涂片镜检和培养的阳性率不足 30%,核酸检测的阳性率约 50%,因此,开发快速、高效且准确的 TB 诊断方法

对早发现、早治疗至关重要。近些年,IGRA 方法已广泛应用于 TB 的辅助诊断、筛查和鉴别诊断,但 HIV 感染者因 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞减少或功能耗竭,可能导致 IGRA 检测效能下降。研究表明,Quantiferon-TB Gold (QFT)检测在免疫抑制的 HIV 感染者中可能出现结核潜伏感染假阴性结果,这可能与采用固定体积全血检测而未进行细胞计数有关<sup>[11]</sup>。研究<sup>[12]</sup>表明,根据 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞计数分级(<100、100~<200、200~<300、 $\geq$ 300 个/ $\mu$ L)检测时,QFT 检测阳性率随 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞计数降低而下降,同时结果的不确定性随 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞计数降低而升高,表明宿主免疫状态对 QFT

检测结果有较大影响。IGRA 的检测效能与免疫抑制程度密切相关,尤其受 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞数量的影响。CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞作为 HIV 感染的主要受损细胞,是评估 HIV 感染者免疫缺陷程度的可靠指标,可反映 HIV 感染者疾病的严重程度,且 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞计数越低,合并 TB 的可能性越大<sup>[13-14]</sup>。

本研究采用结核特异性细胞因子 IFN- $\gamma$  和 IL-2 联合检测方法,评估 HIV 感染者结核病的诊断效能,结果显示,HIV 组患者 IFN- $\gamma$ 、IL-2 分泌水平中位数均低于确诊组和临床诊断组,而临床确诊组和临床诊断组比较差异无统计学意义,表明 IFN- $\gamma$  和 IL-2 可作为 TB 诊断的标志物。在 HIV 感染者中,双因子联合检测的 TB 诊断灵敏度为 72.4%,特异度为 87.1%,其灵敏度高于抗酸染色、MTB 培养、Xpert MTB/RIF 检测。按 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞计数水平梯度(<100、100~199、 $\geq$ 200 个/ $\mu$ L),双因子联合检测的灵敏度分别为 58.8%、81.5%、88.9%,特异度分别为 93.3%、83.8%、81.1%,灵敏度随着 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞增多而升高,特异度反之。在 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞计数 $\geq$ 200 个/ $\mu$ L 和 100~199 个/ $\mu$ L 的患者中,双因子联合检测的灵敏度均高于 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞计数<100 个/ $\mu$ L 的患者(均  $P<0.05$ ),而各组间特异度比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。在 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞计数 $\geq$ 100 个/ $\mu$ L 的 HIV/TB 共感染患者中,双因子联合检测的综合灵敏度为 85.2%、特异度为 82.0%,提示 IFN- $\gamma$  和 IL-2 联合检测对 HIV 感染者 TB 诊断具有重要临床价值,尤其是在 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞计数 $\geq$ 100 个/ $\mu$ L 的 HIV 感染者中表现出较高的灵敏度和特异度。

本研究分析了双因子联合检测的漏诊因素:老年人免疫功能减退,肺结核患者因免疫及变态反应减弱,可能导致 IGRA 检测呈阴性<sup>[15]</sup>。抗酸染色涂片和 MTB 培养可用于评估肺部细菌载菌量,并在结核病治疗监测中具有临床意义,因此,本研究采用病原学结果作为结核病患者细菌载量的评估指标,并分析其对双因子检测漏诊的影响。本研究还对患者性别、是否有 TB、CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞计数对漏诊的影响进行了单因素和多因素分析,结果发现,HIV/TB 共感染患者 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞计数是双因子联合检测漏诊的独立影响因素( $P<0.05$ ),而年龄、性别、病原学结果、是否有 TB 等因素对双因子联合检测结果的影响均无统计学意义(均  $P>0.05$ ),研究结果表明,除 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞计数外,双因子联合检测假阴性结果不受年龄、病原学结果、是否有

TB 等因素的影响。

本研究存在以下局限性,在 HIV/TB 共感染组中,CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞计数为 100~199 个/ $\mu$ L 和 $\geq$ 200 个/ $\mu$ L 的患者例数较少,其中 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞计数为 300~399 个/ $\mu$ L 的患者仅 6 例,因此未对 $\geq$ 200 个/ $\mu$ L 组进行分组。后续研究将扩大样本量,进一步分析不同 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞计数间的双因子联合检测效果。

综上所述,结核特异性细胞因子 IFN- $\gamma$  和 IL-2 的双因子联合检测对于 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞 $\geq$ 100 个/ $\mu$ L 的 HIV 感染者具有较高的诊断价值,可为 HIV 感染者 TB 的临床诊断提供辅助参考。然而,对于 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞计数<100 个/ $\mu$ L 的重度免疫抑制患者,TB 免疫学诊断方法具有一定的局限性,本研究显示双因子联合检测灵敏度仅为 58.8%,漏诊风险较高,需结合临床表现、实验室检查及影像学结果进行综合评估。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

[参 考 文 献]

[1] 乔永灵,靳芳旭. 艾滋病合并结核临床分析[J]. 中国实用医药, 2014, 9(20): 91.  
Qiao YL, Jin FX. Clinical analysis of AIDS complicated with tuberculosis[J]. China Practical Medicine, 2014, 9(20): 91.

[2] 曹雪芳,何勇鹏,高磊. HIV/AIDS 人群结核分枝杆菌感染现状及预防性治疗研究进展[J]. 结核与肺部疾病杂志, 2022, 3(6): 511-516.  
Cao XF, He YP, Gao L. Research progress in current situation of *Mycobacterium tuberculosis* infection and preventive treatment in HIV/AIDS population[J]. Journal of Tuberculosis and Lung Disease, 2022, 3(6): 511-516.

[3] World Health Organization. Global tuberculosis report 2021 [EB/OL]. (2021-10-14)[2024-12-01]. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021>.

[4] World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: module 1: prevention: tuberculosis preventive treatment[EB/OL]. (2020-02-25)[2024-12-01]. <https://iris.who.int/handle/10665/331170>.

[5] 吴雪韵,沈银忠. 人类免疫缺陷病毒与结核分枝杆菌合并感染发病机制的研究进展[J]. 内科理论与实践, 2019, 14(4): 253-258.  
Wu XY, Shen YZ. The pathogenesis of human immunodeficiency virus and *Mycobacterium tuberculosis* coinfection: research progress and literature review[J]. Journal of Internal Medicine Concepts & Practice, 2019, 14(4): 253-258.

[6] 中华医学会结核病学分会. 结核分枝杆菌  $\gamma$ -干扰素释放试验

及临床应用专家意见(2021年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2022, 45(2):143-150.

Chinese Society for Tuberculosis, Chinese Medical Association. Expert opinions on clinical application of interferon- $\gamma$  release assay of *Mycobacterium tuberculosis* (2021 Edition)[J]. Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases, 2022, 45(2): 143-150.

[7] 中华医学会结核分会西南地区肺结核诊疗专家共识编写组. 中国西南地区成人活动性肺结核诊疗专家共识[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2022, 21(9): 609-621.

Writing Group of Chinese Society of Tuberculosis, Chinese Medical Association for Expert Consensus on Diagnosis and Treatment for Tuberculosis in Southwest China. Expert consensus on diagnosis and treatment for adult active pulmonary tuberculosis in Southwest China[J]. Chinese Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2022, 21(9): 609-621.

[8] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 艾滋病和艾滋病病毒感染诊断: WS 293—2019[S]. 北京: 中国标准出版社, 2019.

National Health Commission of the People's Republic of China. Diagnosis for HIV/AIDS: WS 293 - 2019[S]. Beijing: Standards Press of China, 2019.

[9] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 肺结核诊断: WS 288—2017[S]. 北京: 中国标准出版社, 2017.

National Health and Family Planning Commission of the People's Republic of China. Diagnosis for pulmonary tuberculosis: WS 288 - 2017[S]. Beijing: Standards Press of China, 2017.

[10] Gupta RK, Lucas SB, Fielding KL, et al. Prevalence of tuberculosis in post-mortem studies of HIV-infected adults and children in resource-limited settings: a systematic review and Meta-analysis[J]. AIDS, 2015, 29(15): 1987-2002.

[11] Mthembu M, Bowman KA, Davies LRL, et al. Discrepancy between Mtb-specific IFN- $\gamma$  and IgG responses in HIV-positive people with low CD4 counts[J]. EBioMedicine, 2023, 90: 104504.

[12] 蓝如束, 黄莉雯, 叶婧, 等. 探讨  $\gamma$ -干扰素释放试验在 HIV/AIDS 患者中的结核病诊断价值[J]. 中国热带医学, 2019, 19(4): 364-368.

Lan RS, Huang LW, Ye J, et al. Diagnostic value of IGRA for tuberculosis in HIV/AIDS patients[J]. China Tropical Medicine, 2019, 19(4): 364-368.

[13] 蓝如束, 赵锦明, 成诗明, 等. HIV 感染与 AIDS 患者 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞计数与肺结核主要症状体征的相关性研究[J]. 中国防痨杂志, 2013, 35(7): 529-532.

Lan RS, Zhao JM, Cheng SM, et al. Correlation between CD4<sup>+</sup> T lymphocyte count of HIV-infected individual or AIDS patients and clinical symptoms and signs of TB patients[J]. Chinese Journal of Antituberculosis, 2013, 35(7): 529-532.

[14] 滕录霞, 高剑波. 艾滋病合并肺结核影像学征象与 CD4 T 淋巴细胞的相关性[J]. 中国医学影像技术, 2008, 24(4): 626-628.

Teng LX, Gao JB. Related on the imaging features of AIDS with tuberculosis and CD4 T lymphocyte[J]. Chinese Journal of Medical Imaging Technology, 2008, 24(4): 626-628.

[15] 中华医学会结核病学分会. 老年肺结核诊断与治疗专家共识(2023版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2023, 46(11): 1068-1084.

Chinese Society for Tuberculosis, Chinese Medical Association. Expert consensus on diagnosis and treatment of elderly pulmonary tuberculosis[J]. Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases, 2023, 46(11): 1068-1084.

(本文编辑:陈玉华)

**本文引用格式:**周莉萍, 黄树庭, 杨燕清, 等. 结核特异性细胞因子 IFN- $\gamma$  与 IL-2 联合检测在 HIV 感染者结核病诊断中的价值及漏诊影响因素分析[J]. 中国感染控制杂志, 2025, 24(7): 953-959. DOI:10.12138/j.issn.1671-9638.20257250.

**Cite this article as:** ZHOU Liping, HUANG Shuting, YANG Yanqing, et al. Value of combined detection of tuberculosis specific cytokines IFN- $\gamma$  and IL-2 in the diagnosis of tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection and influencing factors for its underdiagnosis[J]. Chin J Infect Control, 2025, 24(7): 953-959. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20257250.