

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671—9638. 20233724

· 论 著 ·

## 重组结核分枝杆菌融合蛋白皮肤试验与 TST 在学校结核潜伏感染筛查中的比较

苏 倩<sup>1</sup>, 汪清雅<sup>1</sup>, 张 婷<sup>1</sup>, 刘 英<sup>2</sup>

(重庆市结核病防治所 1. 区县科; 2. 医教科, 重庆 400050)

**[摘要]** **目的** 比较重组结核分枝杆菌融合蛋白皮肤试验(EC)与结核菌素皮肤试验(TST)两种检测方法的筛查效能及成本效益,探讨更适合学校结核潜伏感染的筛查方法。**方法** 选取 2021 年 9 月重庆市某中学高一新生共计 283 名,采用整群随机抽样方法分为 EC 组(138 名)和 TST 组(145 名),分别于左前臂皮内注射 0.1 mL EC 或 0.1 mL TST,观察注射 72 h 后皮肤反应。皮肤试验前采集 283 名学生的静脉血,进行体外  $\gamma$ -干扰素释放试验(IGRA)检测,以 IGRA 检测结果为标准,分别计算 EC、TST 试验结果的灵敏度、特异度、漏诊率、一致率,并分析三者的成本效益。**结果** EC 的灵敏度、特异度、漏诊率、一致率分别为 54.55%、93.70%、45.45%、90.58%;TST 的灵敏度、特异度、漏诊率、一致率分别为 61.11%、81.10%、38.89%、78.62%。每检出 1 例结核分枝杆菌感染者,TST、EC、IGRA 的检测成本分别为 124.29、492.86、4 879.31 元。**结论** EC 与 IGRA 检测结果一致性较好,较 TST 的特异度和一致率更高,检测成本效益较高,简便易行,有望成为学校结核分枝杆菌潜伏感染新的筛查方法。

**[关键词]** 重组结核分枝杆菌融合蛋白; 结核感染; 肺结核; 结核菌素纯蛋白衍生物;  $\gamma$ -干扰素释放试验; 结核菌素皮肤试验

**[中图分类号]** R181.3<sup>+</sup>2 R521

## Comparison of recombinant *Mycobacterium tuberculosis* fusion protein skin test and tuberculin skin test for screening latent tuberculosis infection in school students

SU Qian<sup>1</sup>, WANG Qing-ya<sup>1</sup>, ZHANG Ting<sup>1</sup>, LIU Ying<sup>2</sup> (1. District and County Department; 2. Medical Education Department, Chongqing Municipal Institution of Tuberculosis, Chongqing 400050, China)

**[Abstract]** **Objective** To compare the effectiveness and cost-effectiveness of the recombinant *Mycobacterium tuberculosis* fusion protein skin test (EC) and the tuberculin skin test (TST) for detecting latent tuberculosis infection (LTBI), and to explore a more suitable screening method for LTBI in school students. **Methods** 283 high school freshmen enrolled in September 2021 in Chongqing City were divided into EC group ( $n = 138$ ) and TST group ( $n = 145$ ) by cluster random sampling. Each student was intracutaneously injected with 0.1 mL of either EC or TST into the left forearm, and skin reactions were observed 72 hours after injection. Before skin test, venous blood of all 283 students was collected for *in vitro* interferon- $\gamma$  release assay (IGRA). Taking the IGRA test result as the standard, the sensitivity, specificity, misdiagnosis rate, and consistency between EC/TST and IGRA were calculated respectively. Cost-effectiveness of the three methods were compared. **Results** The sensitivity, specificity, misdiagnosis rate, and consistency rate of EC were 54.55%, 93.70%, 45.45%, and 90.58% respectively, while those of TST were 61.11%, 81.10%, 38.89%, and 78.62% respectively. The detection cost for detecting one tuberculosis

[收稿日期] 2022-12-28

[基金项目] 重庆市科卫联合医学科研项目(2022MSXM018);重庆市首批公共卫生重点学科项目(结核病防控)

[作者简介] 苏倩(1982-),女(汉族),重庆市人,副主任医师,主要从事结核病诊疗与控制研究。

[通信作者] 刘英 E-mail: liuying196578@163.com

infection case using TST, EC, and IGRA were 124.29 Yuan, 492.86 Yuan and 4 879.31 Yuan, respectively.

**Conclusion** The consistency between EC and IGRA is good, and the specificity, consistency and cost-effectiveness of EC are higher than TST. EC is also easy to perform, making it a potential new screening method for LTBI among school students.

**[Key words]** recombinant *Mycobacterium tuberculosis* fusion protein; tuberculosis infection; pulmonary tuberculosis; purified protein derivative of tuberculin; interferon- $\gamma$  release assay; tuberculin skin test

结核病(tuberculosis, TB)是严重危害人民身体健康的重大传染病,据世界卫生组织(WHO)估算全球有近四分之一(约 20 亿)的人感染结核分枝杆菌(MTB)并长期处于潜伏感染状态,约 5%的潜伏 TB 感染(latent tuberculosis infection, LTBI)可能在感染后 1~2 年内发病。目前,我国 TB 的流行特征尚不清晰,未形成成熟的系统性干预策略,缺乏行之有效的 TB 高负担国家防控方案可供借鉴<sup>[1]</sup>。LTBI 的大量存在,是 TB 疫情短期内难以消除的主要原因之一。因此,加强 LTBI 的筛查与干预,防止其进一步发展为活动性结核病对降低 TB 疫情意义重大。但目前全球尚缺乏既精确又廉价的结核感染鉴别技术。用于 TB 筛查的结核菌素皮肤试验(tuberculin skin test, TST)易受卡介苗接种和非结核分枝杆菌(NTM)的影响而降低其特异度。 $\gamma$ -干扰素释放试验(interferon- $\gamma$  release assay, IGRA)具有良好的特异性<sup>[2]</sup>,不受卡介苗影响<sup>[3]</sup>,但检测成本高,操作复杂。重组结核分枝杆菌融合蛋白(EC)是通过基因工程方法表达 MTB 特异的 ESAT-6 和 CFP-10 两种蛋白的融合蛋白,这两种蛋白在卡介苗菌株中缺失,可诱导特异的迟发型变态反应(DTH)以鉴别 MTB 感染状态,经过多次临床试验已于 2020 年成功上市<sup>[4-5]</sup>。本研究以某高中入学新生为研究对象,以 IGRA 检测结果为 LTBI 判定标准<sup>[6]</sup>,分别比较 EC 与 IGRA、TST 与 IGRA 检测结果的一致性,EC 与 TST 灵敏度、特异度、漏诊率和一致率的差异及成本效益,探索该市开展学校 TB 潜伏感染筛查的有效方法。

## 1 对象与方法

1.1 研究对象 采取随机整群抽样的方法,将重庆市某中学 2021 年 9 月入学高一新生分为 EC 组和 TST 组,EC 组 138 名,TST 组 145 名,两组性别、年龄比较,差异无统计学意义。纳入标准:(1)该校高中新入学学生;(2)本人或者监护人同意参加本研究,并签署知情同意书;(3)能遵守本研究方案的调查要求;

(4)无心、肝、肾、消化道、神经系统、精神异常病史;(5)腋温正常(安静状态下 $\leq 37.0^{\circ}\text{C}$ )。排除标准:(1)患有各种重要脏器疾病、糖尿病、自身免疫疾病,器官移植术后,接受免疫抑制剂或免疫增强剂,长期服用糖皮质激素者;(2)确定为人类免疫缺陷病毒感染或相关疾病;(3)患有急性发热性疾病或传染病;(4)肺内、外 TB;(5)正在参加或在本次临床研究前 3 个月内参加过其他任何新药临床研究;(6)有明确过敏史;(7)知情退出。

### 1.2 研究方法

1.2.1 主要试剂 结核菌素纯蛋白衍生物(TB-PPD),批号 20201120,浓度 50 U/mL,北京祥瑞生物制品有限公司提供;EC,批号 202006006,浓度 50 U/mL,安徽智飞龙科马生物制品有限公司提供。IGRA 检测采用 QIAGEN 公司原装进口的 Quanti FERON-TB Gold In-tube(QFT-GIT)MTB 特异性细胞免疫反应检测试剂盒(酶联免疫法)。

1.2.2 皮肤试验 将受试者分为 EC 组和 TST 组。由接受培训的专业人员按《新型结核菌素皮肤试验使用手册》<sup>[7]</sup>及《结核菌素皮肤试验使用指导手册》<sup>[8]</sup>的标准操作流程,采用孟都氏法皮内注射 0.1 mL EC 或 TST 于受试者前臂内侧,72 h 后查验结果。EC 试验判读标准:以红晕或硬结大者为准,皮肤最大反应(硬结或红晕)均值 $\geq 5$  mm 为阳性,表明体内有 MTB 感染,皮肤最大反应(硬结或红晕)均值 $< 5$  mm 为阴性。根据《肺结核诊断标准 WS 288—2017》<sup>[9]</sup>中结核感染判断标准,在卡介苗接种地区或 NTM 感染流行地区,以 TST 反应硬结反应平均直径 $\geq 10$  mm 为结核感染标准。

1.2.3 IGRA 采用 QFT-GIT 试剂盒进行检测,其结果作为诊断 LTBI 的标准。

1.3 成本效益分析 由于在同一时间由同一批工作人员对同一群体进行采样和检测,故认为 TST、EC、IGRA 试验除试剂费和检测费外,其他调查费用基本一致,因此本研究仅计算试剂费和检测费用之和,并对此费用进行成本效益分析。

1.4 统计学处理 应用 Excel 软件收集数据,

SPSS 23.0 软件分析数据和绘制 ROC 曲线,组间比较采用  $\chi^2$  检验,检验水准为  $P \leq 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组皮肤试验筛查效果评价 EC 组共计 138 名学生,以 IGRA 结果为标准判断 EC 检测效果,2 种方法均阳性 6 名,均阴性 119 名,不一致者 13 名,见表 1。EC 的灵敏度为 54.55%,漏诊率为 45.45%,特异度为 93.70%,一致率为 90.58%,阳性似然比为 8.66,阴性似然比为 0.49。TST 组共计 145 名学生,以 IGRA 结果为标准判断 TST 检测效果,2 种方法均阳性 11 名,均阴性 103 名,不一致共 31 名,见表 1。TST 的灵敏度为 61.11%,漏检率为 38.89%,特异度为 81.10%,一致率为 78.62%,阳性似然比

为 3.23,阴性似然比为 0.48。

2.2 两种皮肤试验筛查 LTBI 的 ROC 曲线 以 IGRA 结果判定是否为 LTBI 作为分类变量,EC 皮肤试验硬结、红晕平均值或 TST 硬结平均值为检验变量分别进行 ROC 曲线分析,结果显示曲线下面积分别为 0.76、0.75,见图 1。

表 1 EC 和 TST 筛查 LTBI 的结果(名)

Table 1 Results of EC and TST for screening LTBI (No. of persons)

筛查试验	IGRA(金标准)	IGRA(金标准)	
		阳性	阴性
EC	阳性	6	8
	阴性	5	119
TST	阳性	11	24
	阴性	7	103

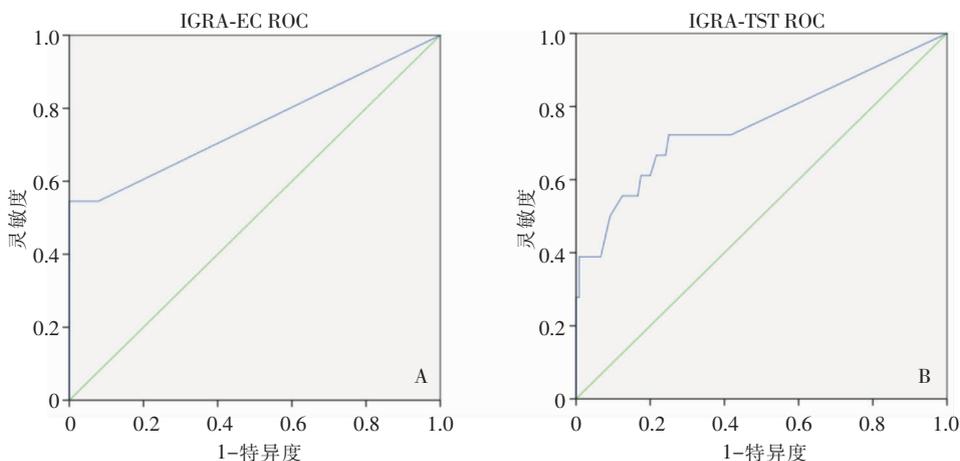


图 1 EC 和 TST 筛查 LTBI 的 ROC 曲线

Figure 1 ROC curves of EC and TST for screening LTBI

2.3 成本效益分析 3 种试验中,TST 成本最低,为 30 元/人;EC 成本居中,为 50 元/人;IGRA 成本最高,为 500 元/人。TST、EC、IGRA 试验每检出

1 例阳性感染者的成本分别为 124.29、492.86、4 879.31 元。见表 2。

表 2 三种结核潜伏感染筛查方法的成本效益分析

Table 2 Cost-effectiveness analysis of three methods for screening LTBI

检测方法	检测成本(元/人)			检测人数	合计(元)	感染例数	平均费用(元/例)
	试剂费	检测费	小计				
EC	35.00	15.00	50.00	138	6 900.00	14	492.86
TST	15.00	15.00	30.00	145	4 350.00	35	124.29
IGRA	400.00	100.00	500.00	283	141 500.00	29	4 879.31

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

### 3 讨 论

LTBI 是机体对 MTB 抗原刺激产生的持久性免疫反应,既无活动性 TB 症状,也无病原学和影像学结核分枝杆菌感染活动证据<sup>[10]</sup>,故目前对 LTBI 的诊断依赖于检测机体对 MTB 抗原所产生的特异性免疫反应<sup>[11]</sup>。《中国结核病预防控制工作技术规范(2020 年版)》<sup>[12]</sup>和《学校结核病防控工作规范(2017 年版)》<sup>[13]</sup>均将结核感染检测纳入 TB 的预防与治疗。

以 T 细胞免疫为基础的体外 IGRA 被证实存在 MTB 感染检测中具有较高的特异度和灵敏度<sup>[14]</sup>,在欧美国家已经成为 MTB 感染的临床常规检测方法<sup>[15]</sup>,因此,本研究以 IGRA 检测结果作为结核感染的标准。EC 试验与 IGRA 的一致率(90.58%)较高,但 ROC 曲线下面积较大,说明 EC 与 IGRA 对健康人群筛查结果一致,与 EC 的Ⅲ期临床试验结果也一致<sup>[16]</sup>,对 LTBI 的诊断有意义。TST 与 IGRA 的一致率为 78.62%,相对较低,与目前国内、外研究<sup>[17-18]</sup>结果一致,且 ROC 曲线下面积较大,因此, TST 对 LTBI 的诊断也有意义,但受卡介苗接种和 NTM 影响,阳性率偏高<sup>[19]</sup>。与 TST(61.11%)相比, EC 灵敏度(54.55%)虽然略低,但阳性似然比和一致率均高于 TST,提示 EC 阳性作为 LTBI 诊断依据更存在优势。此外,三种方法中,EC 法检测成本居中,且与 IGRA 一致性较好,表明其成本效益更高。重庆市属于我国西部地区,经济水平不高,2020 年全市学校肺结核报告发病率排名全国第五,急需一种操作简单、经济有效的结核筛查方法。将学校关口前移,早期发现 LTBI 并阻止其进一步发展为活动性结核病对降低全市疫情意义重大。

综上所述,EC 检测成本低廉,操作上既有 TST 检测的简便性,又有 IGRA 检测的特异性和准确性,结合了两种方法的优点<sup>[20]</sup>,适宜在大规模人群和基层推广使用,有望作为新兴的 LTBI 检测方法大规模应用于临床,以减少预防性治疗人数,避免过度治疗可能引起的不良反应。但作为新的检测方法,EC 的安全性、有效性以及在高危人群中的应用前景还需经过临床进一步观察和验证。本研究的局限性在于样本量有限,且年龄范围较窄,可能存在一定偏倚。今后将扩大筛查地区和样本量进一步研究,获得更多的数据,为制定政策提供依据。

### [参 考 文 献]

- [1] Cui XJ, Gao L, Cao B. Management of latent tuberculosis infection in China: exploring solutions suitable for high-burden countries[J]. Int J Infect Dis, 2020, 92S: S37-S40.
- [2] Pai M, Zwerling A, Menzies D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update[J]. Ann Intern Med, 2008, 149(3): 177-184.
- [3] Lamberti M, Uccello R, Monaco MGL, et al. Tuberculin skin test and Quantiferon test agreement and influencing factors in tuberculosis screening of healthcare workers: a systematic review and Meta-analysis[J]. J Occup Med Toxicol, 2015, 10: 2.
- [4] 张凯,沈小兵,陶立峰,等.重组结核杆菌融合蛋白(EC)产品质量标准的建立[J].中国防痨杂志,2020,42(8):814-820.  
Zhang K, Shen XB, Tao LF, et al. Establishment of quality standards for recombinant *Mycobacterium tuberculosis* fusion protein[J]. Chinese Journal of Antituberculosis, 2020, 42(8): 814-820.
- [5] 中国防痨协会,中国防痨协会学校与儿童结核病防治专业分会,《中国防痨杂志》编辑委员会.重组结核杆菌融合蛋白(EC)临床应用专家共识[J].中国防痨杂志,2020,42(8):761-768.  
Chinese Antituberculosis Association, Schools and Children Branch of the Chinese Antituberculosis Association, Editorial Board of Chinese Journal of Antituberculosis. Expert consensus of clinical application of the recombinant *Mycobacterium tuberculosis* fusion protein (EC)[J]. Chinese Journal of Antituberculosis, 2020, 42(8): 761-768.
- [6] 卢鹏,刘巧,竺丽梅,等.中国东部地区结核菌素试验诊断结核病感染临界值的确定:基于人群的现况调查[J].中华流行病学杂志,2020,41(3):363-367.  
Lu P, Liu Q, Zhu LM, et al. Selection of the cutoff value on tuberculin skin test in diagnosing tuberculosis infection: a population-based cross-sectional study in Eastern China[J]. Chinese Journal of Epidemiology, 2020, 41(3): 363-367.
- [7] 卢水华,陆伟.新型结核菌素皮肤试验使用手册[M].北京:人民卫生出版社,2021.  
Lu SH, Lu W. Handbook of creation tuberculin skin test (C-TST)[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2021.
- [8] 成诗明,王国治,王黎霞,等.结核菌素皮肤试验使用指导手册[M].北京:人民卫生出版社,2014.  
Cheng SM, Wang GZ, Wang LX, et al. The guidance handbook of TST[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2014.
- [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] 李果, 庞先琼, 徐华, 等. 潜伏性结核感染诊治进展[J]. 中国防痨杂志, 2021, 43(1): 91 - 95.  
Li G, Pang XQ, Xu H, et al. Progress in diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection[J]. Chinese Journal of Antituberculosis, 2021, 43(1): 91 - 95.
- [11] Zellweger JP, Sotgiu G, Corradi M, et al. The diagnosis of latent tuberculosis infection (LTBI): currently available tests, future developments, and perspectives to eliminate tuberculosis (TB)[J]. Med Lav, 2020, 111(3): 170 - 183.
- [12] 资阳市疾病预防控制中心. 国卫办疾控函[2020]279号 国家卫生健康委办公厅关于印发中国结核病预防控制工作技术规范(2020年版)的通知[EB/OL]. (2020 - 11 - 02)[2022 - 10 - 08]. <http://zyscdc.com/article/36/41.html>.  
Ziyang Center for Disease Control and Prevention. National Health Office Disease Control Letter [2020]No. 279 Notice of the General Office of the National Health Commission on Printing and Distributing the Technical Specifications for tuberculosis Prevention and Control in China (Version 2020) [EB/OL]. (2020 - 11 - 02)[2022 - 10 - 08]. <http://zyscdc.com/article/36/41.html>.
- [13] 中华人民共和国教育部. 关于印发学校结核病防控工作规范(2017版)的通知; 国卫办疾控发[2017]22号[EB/OL]. (2017 - 06 - 29)[2022 - 10 - 08]. [http://www.moe.gov.cn/srcsite/A17/moe\\_943/s3285/201707/t20170727\\_310182.html](http://www.moe.gov.cn/srcsite/A17/moe_943/s3285/201707/t20170727_310182.html).  
Ministry of Education of the People's Republic of China. Notice on Printing and Distributing School tuberculosis Prevention and Control Work Specification (2017); National Health Office Disease Control Fa [2017]No. 22[EB/OL]. (2017 - 06 - 29)[2022 - 10 - 08]. [http://www.moe.gov.cn/srbsite/A17/moe\\_943/s3285/201707/t20170727\\_310182.html](http://www.moe.gov.cn/srbsite/A17/moe_943/s3285/201707/t20170727_310182.html).
- [14] Riazi S, Zeligs B, Yeager H, et al. Rapid diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection in children using interferon-gamma release assays (IGRAs)[J]. Allergy Asthma Proc, 2012, 33(3): 217 - 226.
- [15] Mazurek GH, Jereb J, Lobue P, et al. Guidelines for using the QuantiFERON-TB Gold test for detecting *Mycobacterium tuberculosis* infection, United States[J]. MMWR Recomm Rep, 2005, 54(RR-15): 49 - 55.
- [16] 杨奎, 陈伟. 学生结核分枝杆菌潜伏感染筛查和预防性治疗

研究进展[J]. 结核与肺部疾病杂志, 2021, 2(4): 361 - 365.  
Yang K, Chen W. Advances about screening and preventive treatment of *Mycobacterium tuberculosis* latent infection in students[J]. Journal of Tuberculosis and Lung Disease, 2021, 2(4): 361 - 365.

- [17] 祁雪, 吴喜蓉, 郭雅洁, 等. 住院儿童结核分枝杆菌潜伏感染筛查情况分析[J]. 中国防痨杂志, 2021, 43(7): 653 - 658.  
Qi X, Wu XR, Guo YJ, et al. Analysis of screening of latent tuberculosis infection in hospitalized children [J]. Chinese Journal of Antituberculosis, 2021, 43(7): 653 - 658.
- [18] Campbell JR, Chen W, Johnston J, et al. Latent tuberculosis infection screening in immigrants to low-incidence countries: a Meta-analysis[J]. Mol Diagn Ther, 2015, 19(2): 107 - 117.
- [19] 丁晓艳, 陆伟, 刘巧, 等.  $\gamma$ 干扰素释放试验与结核菌素皮肤试验应用于人群结核潜伏性感染诊断的比较[J]. 江苏预防医学, 2018, 29(3): 237 - 240, 327.  
Ding XY, Lu W, Liu Q, et al. Comparison analysis of interferon- $\gamma$  release assay and the tuberculin skin test to detect latent tuberculosis infection[J]. Jiangsu Journal of Preventive Medicine, 2018, 29(3): 237 - 240, 327.
- [20] 赵爱华, 康万里, 王国治, 等. 重组结核分枝杆菌 11 kDa 蛋白鉴别潜伏性结核感染与卡介苗接种的研究[J]. 中国防痨杂志, 2020, 42(8): 821 - 825.  
Zhao AH, Kang WL, Wang GZ, et al. Screening for latent tuberculosis infection and identification of BCG vaccination by recombinant *Mycobacterium tuberculosis* 11 kDa[J]. Chinese Journal of Antituberculosis, 2020, 42(8): 821 - 825.

(本文编辑: 翟若南)

**本文引用格式:** 苏倩, 汪清雅, 张婷, 等. 重组结核分枝杆菌融合蛋白皮肤试验与 TST 在学校结核潜伏感染筛查中的比较[J]. 中国感染控制杂志, 2023, 22(5): 547 - 551. DOI: 10. 12138/j. issn. 1671 - 9638. 20233724.

**Cite this article as:** SU Qian, WANG Qing-ya, ZHANG Ting, et al. Comparison of recombinant *Mycobacterium tuberculosis* fusion protein skin test and tuberculin skin test for screening latent tuberculosis infection in school students[J]. Chin J Infect Control, 2023, 22(5): 547 - 551. DOI: 10. 12138/j. issn. 1671 - 9638. 20233724.