

# T-SPOT. TB和GeneXpertMTB/RIF检测技术在艾 滋病合并肺结核双重感染诊断中的应用

---

广州市第八人民医院 感染病中心

何浩岚

# 全球HIV/TB共感染情况

新增成人结核病归因HIV感染占比

结核病导致HIV感染者死亡病例占比

**HIV与结核病合并感染常常会导致  
HIV疾病进展，并且会增加死亡风险以及  
新的机会感染。**

荟萃分析显示<sup>[2]</sup>，HIV/MTB合并感染率为23.51%，非洲、亚洲、欧洲、拉丁美洲和美国MTB/HIV合并感染率分别为31.25%、17.21%、20.11%、25.06%和14.84%。中国大陆HIV/AIDS患者中结核病的患病率分别为7.2%和22.8%<sup>[3]</sup>。

[1] Pozniak AL, Coyne KM, Miller RF, et al. SB Lucas on behalf of the BHIVA Guidelines Subcommittee. British HIV association guidelines for the treatment of TB/HIV coinfection 2011. HIV Med 2011; 12: 517–524;

[2] GaoJ, ZhengP, FuH. Prevalence of TB/HIV co-infection in countries except China: a systematic review and meta-analysis[J/OL]. PLoS One, 2013, 8(5): e64915. DOI: 10.1371/journal.pone.0064915. Print 2013.

[3] GaoL, ZhouF, LiX, et al. HIV/TB co-infection in mainland China: a meta-analysis[J/OL]. PLoS One, 2010, 5(5): e10736. DOI: 10.1371/journal.pone.0010736.

# 结核病是全世界十大死因之一

- 2017年1000万人患有结核病，160万人因该病死亡（包括30万艾滋病毒感染者）；
- 结核病是艾滋病毒感染者的头号杀手；
- 2017年，估计有100万名儿童染上了结核病，23万名儿童死于结核病（包括与艾滋病毒相关的结核病儿童）；
- 耐多药结核病仍然是一项公共卫生危机和卫生安全威胁。世卫组织估计，有55.8万利福平（最有效的一线药物）耐药新发病例，其中有82%是耐多药结核病患者；
- 艾滋病毒感染者患活动性结核的可能性比正常人高20至30倍；
- 到2030年遏制结核病流行是可持续发展目标中的卫生相关目标之一。

# 研究背景

- HIV/MTB合并感染已经成为影响公众健康的重要公共卫生问题。
- 艾滋病合并结核患者临床表现、影像学表现等不典型，常给诊断和治疗时机的判断带来了很大困难。
- 所以对HIV阳性患者进行结核菌的筛查在病程早期尤为重要。

## 研究背景

- 传统的结核分枝杆菌检验方法如结核菌素试验、痰找抗酸杆菌、痰结核杆菌培养及TB-DNA等的敏感性或特异性都较低<sup>[4]</sup>，且不能在疾病早期做出诊断。
- 近年来，新的诊断方法如T细胞斑点试验（T-SPOT.TB）、GeneXpertMTB/RIF在临床诊断中广泛应用，但二者在艾滋病患者中对结核的诊断价值及应用前景尚需进一步证实。

[4]Sharma SK, Mohan A, Kadiravan T. HIV -TB co -infection: epi- demiology, diagnosis and managemen [J]. Indian J Med Res. 2005, 121(4): 550-567.

# 研究目的

评估并探讨T-SPOT.TB和GeneXpertMTB/RIF检测技术在艾滋病合并肺结核双重感染临床诊断价值。

# 研究对象

- ◆ 实验组：选取广州市第八人民医院2017年1月—2018年12月期间所收治的共84例艾滋病合并肺结核患者。
- ◆ 对照组：同期40例未感染肺结核的艾滋病患者。

## 研究对象的一般情况

	实验组	对照组
病例数	84	40
性别（男/女）	75/9	35/5
年龄（岁）	44.2 <sub>±</sub> 10.5	35.8 <sub>±</sub> 10.5

年龄、性别比较， $P > 0.05$ ，存在可比性

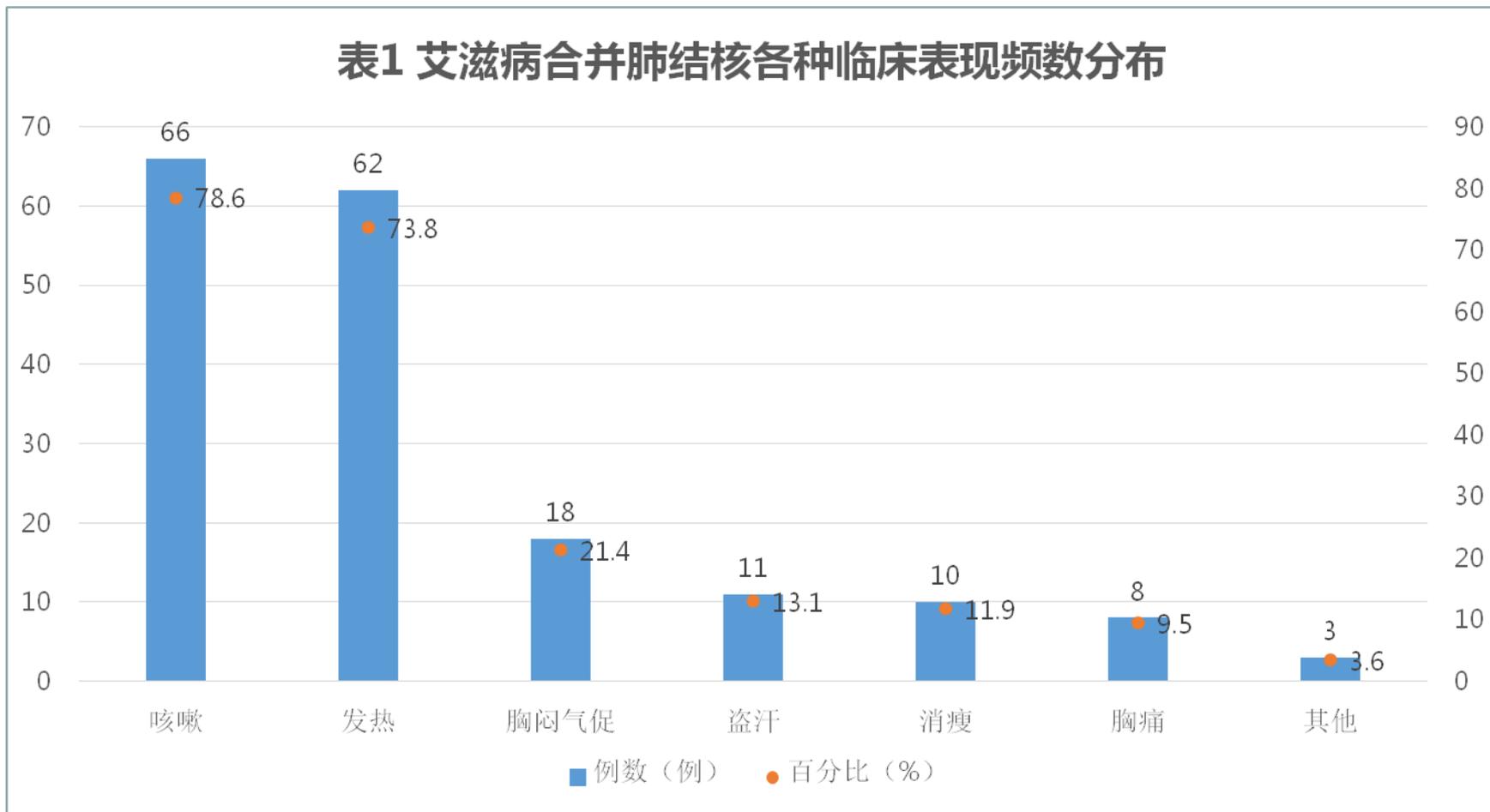
# 研究方法

- 采取回顾方式进行研究
- T-SPOT.TB检测
- GeneXpertMTB/RIF检测
- 痰、支纤镜灌洗液、血培养结核杆菌阳性

# 研究结果 (1)

## ——临床表现

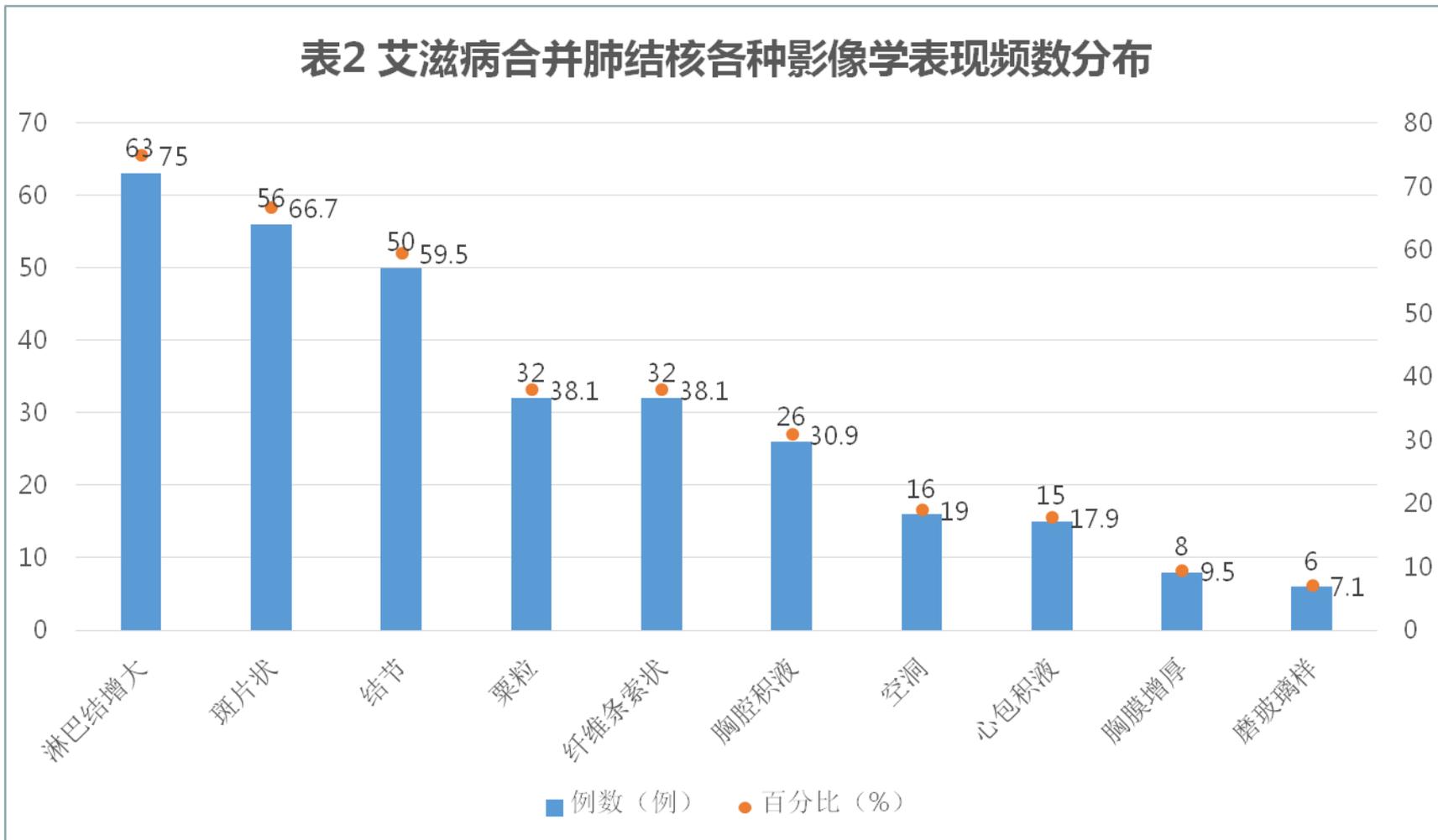
表1 艾滋病合并肺结核各种临床表现频数分布



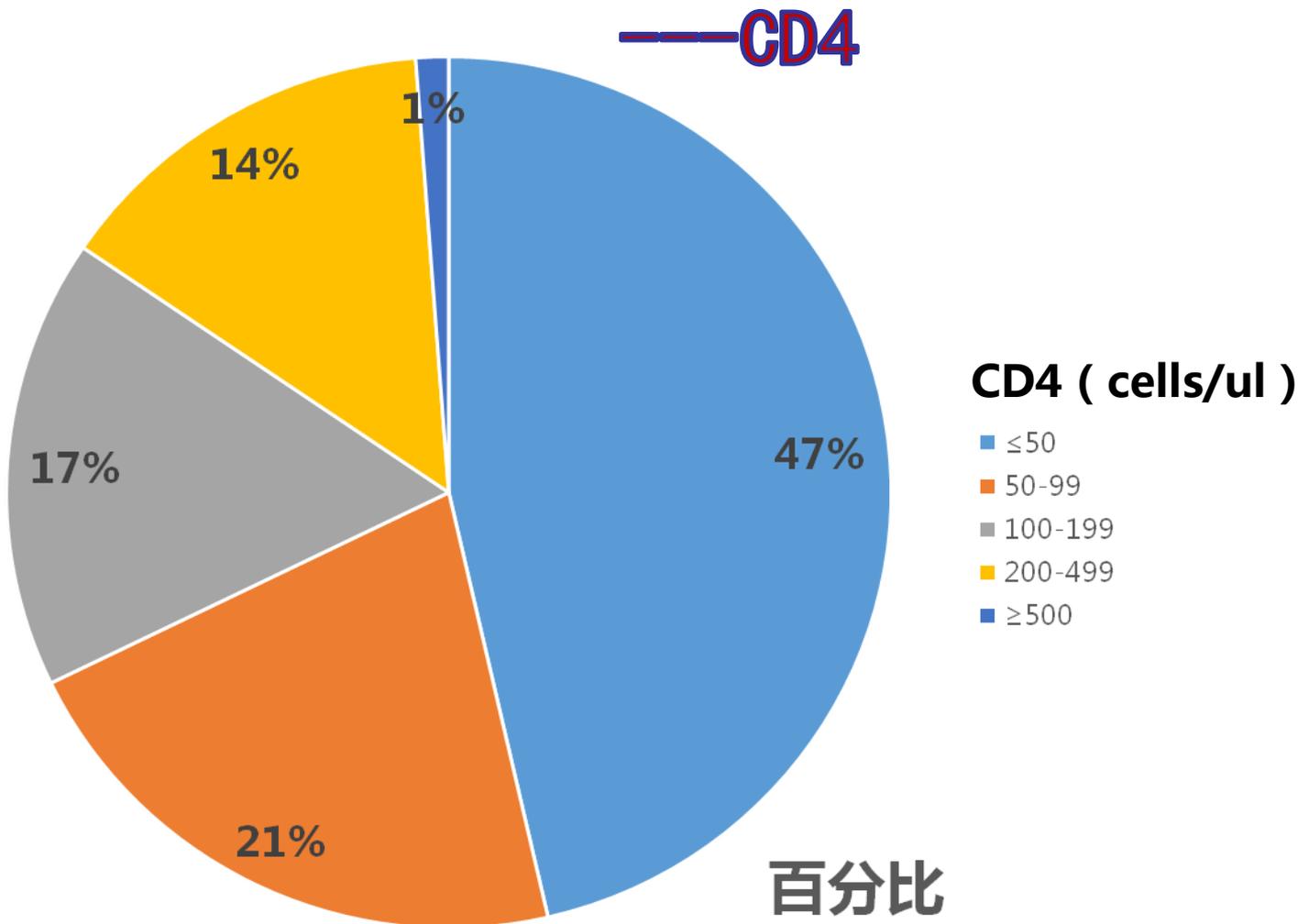
# 研究结果 (2)

## 影像学表现

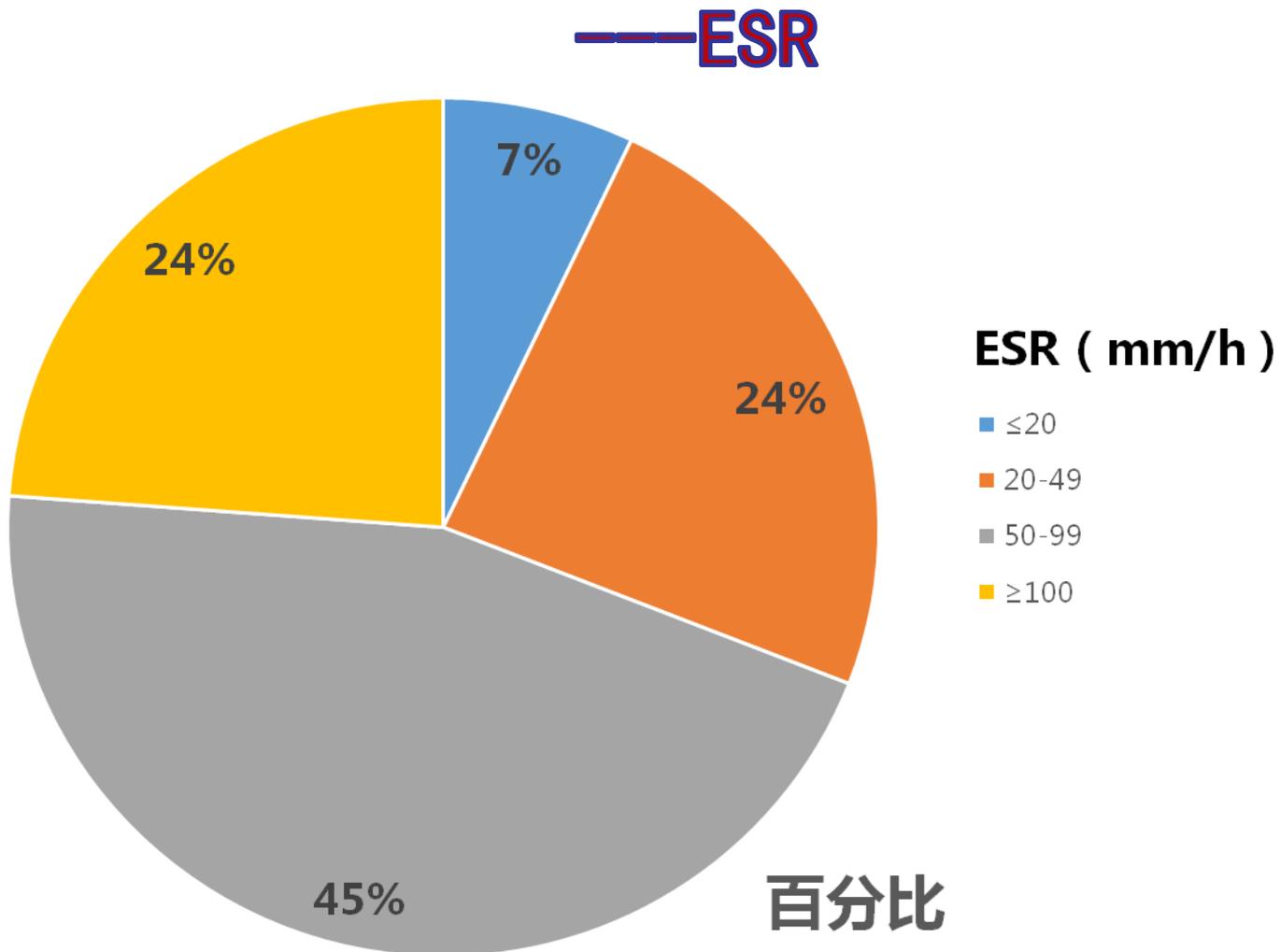
表2 艾滋病合并肺结核各种影像学表现频数分布



# 研究结果 (3)



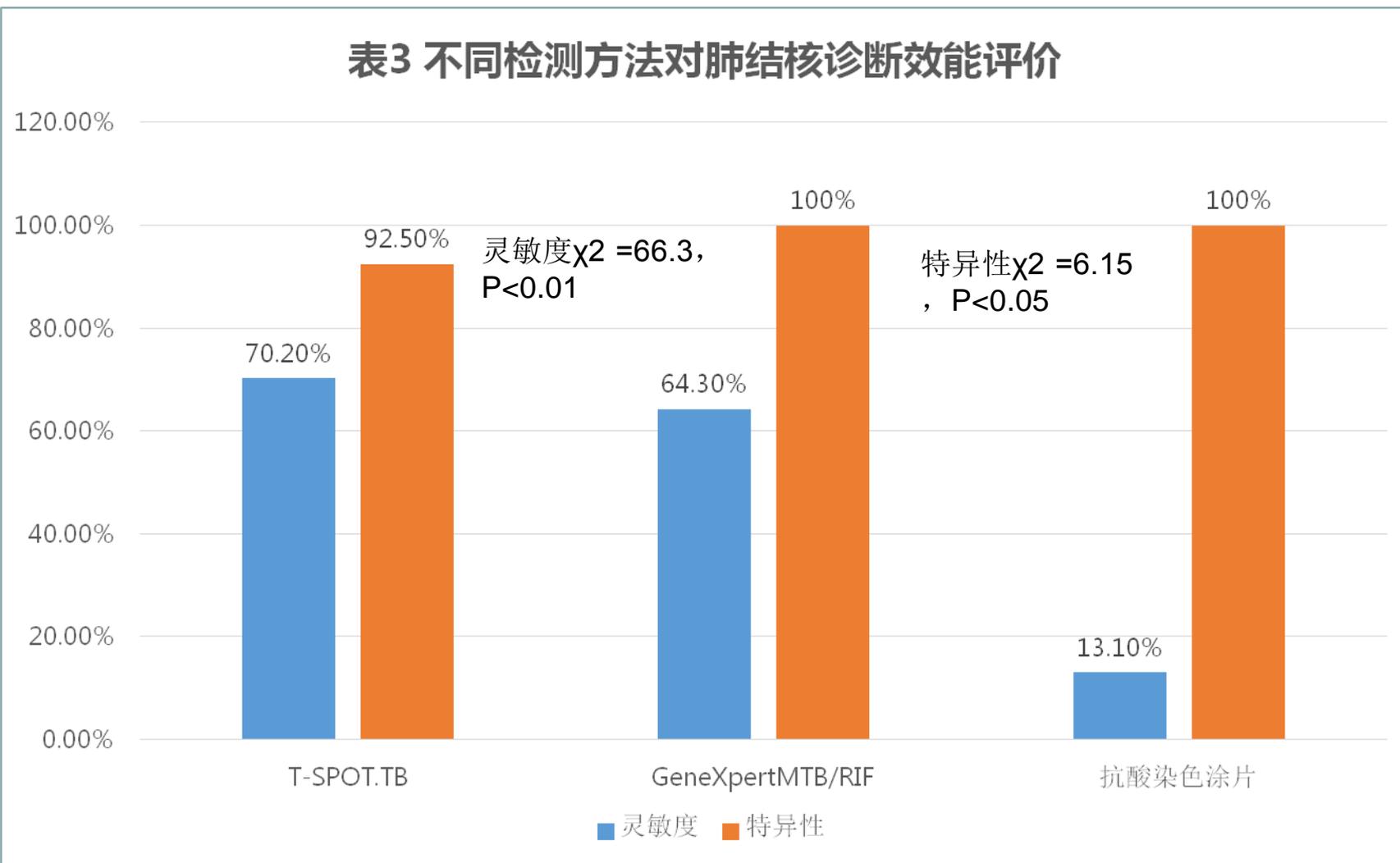
# 研究结果 (3)



# 研究结果 (4)

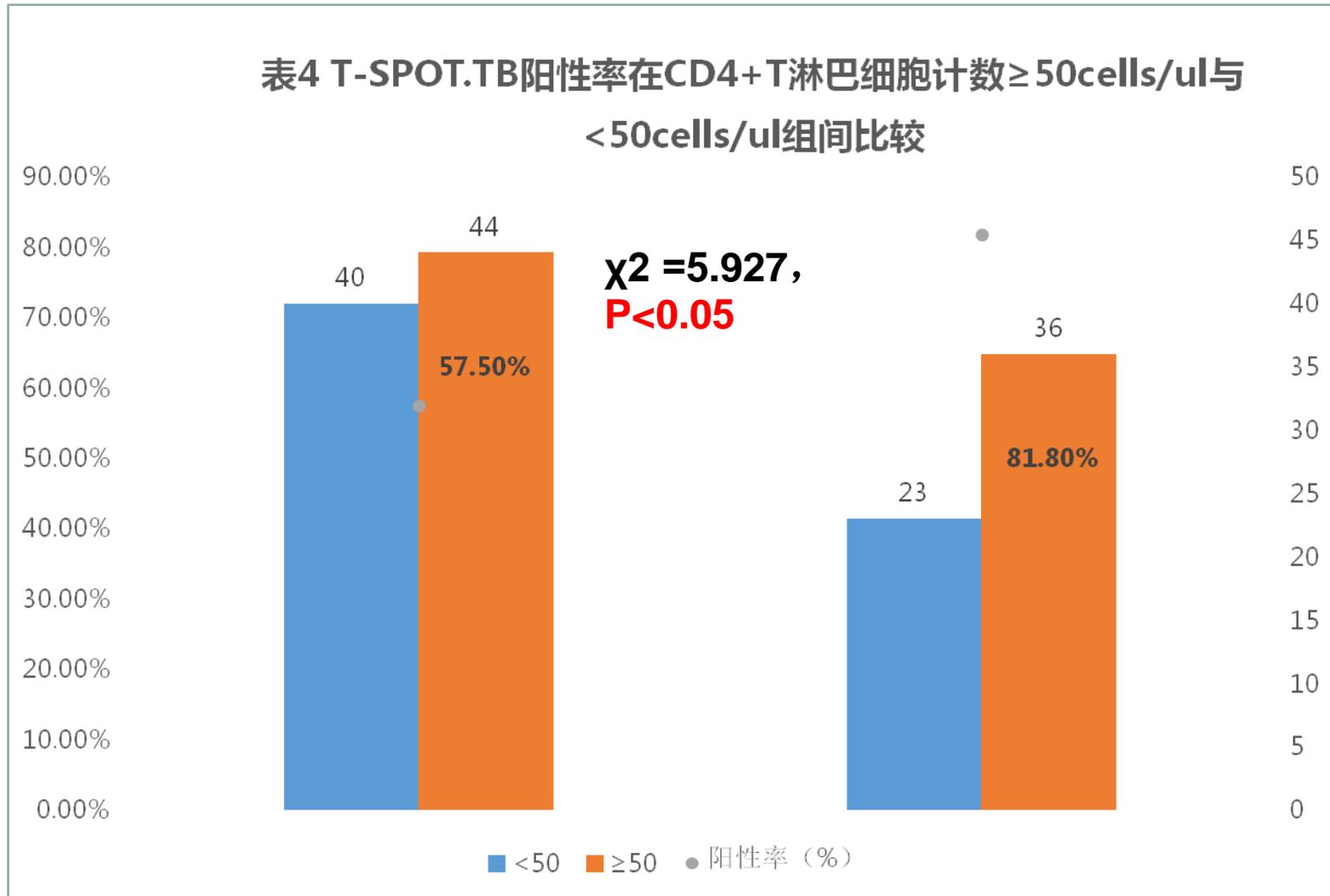
## ----- 不同检测方法对艾滋病合并肺结核患者诊断效能评价

表3 不同检测方法对肺结核诊断效能评价



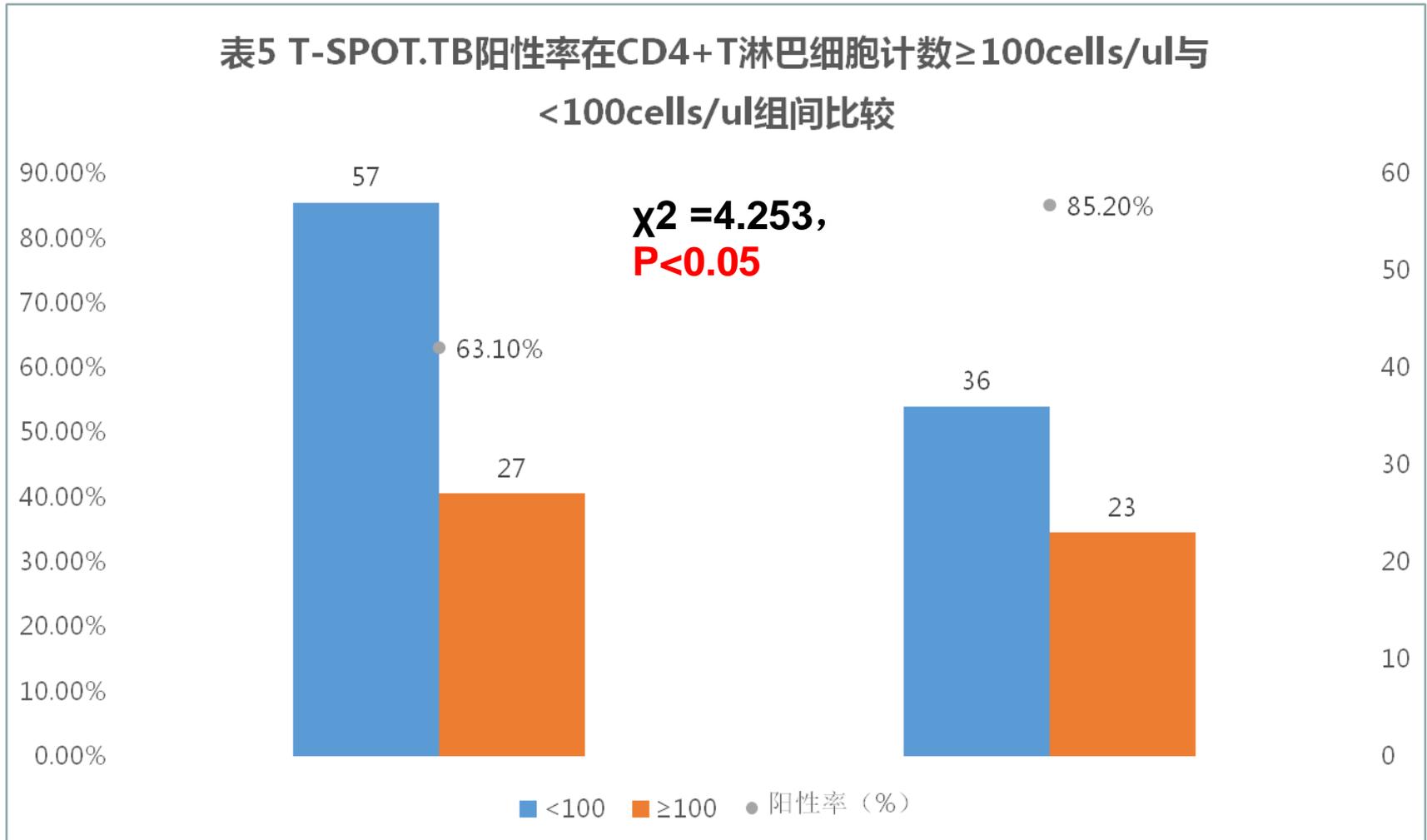
# 研究结果 (5)

## ---T-SPOT.TB阳性率在不同CD4+T淋巴细胞计数间比较



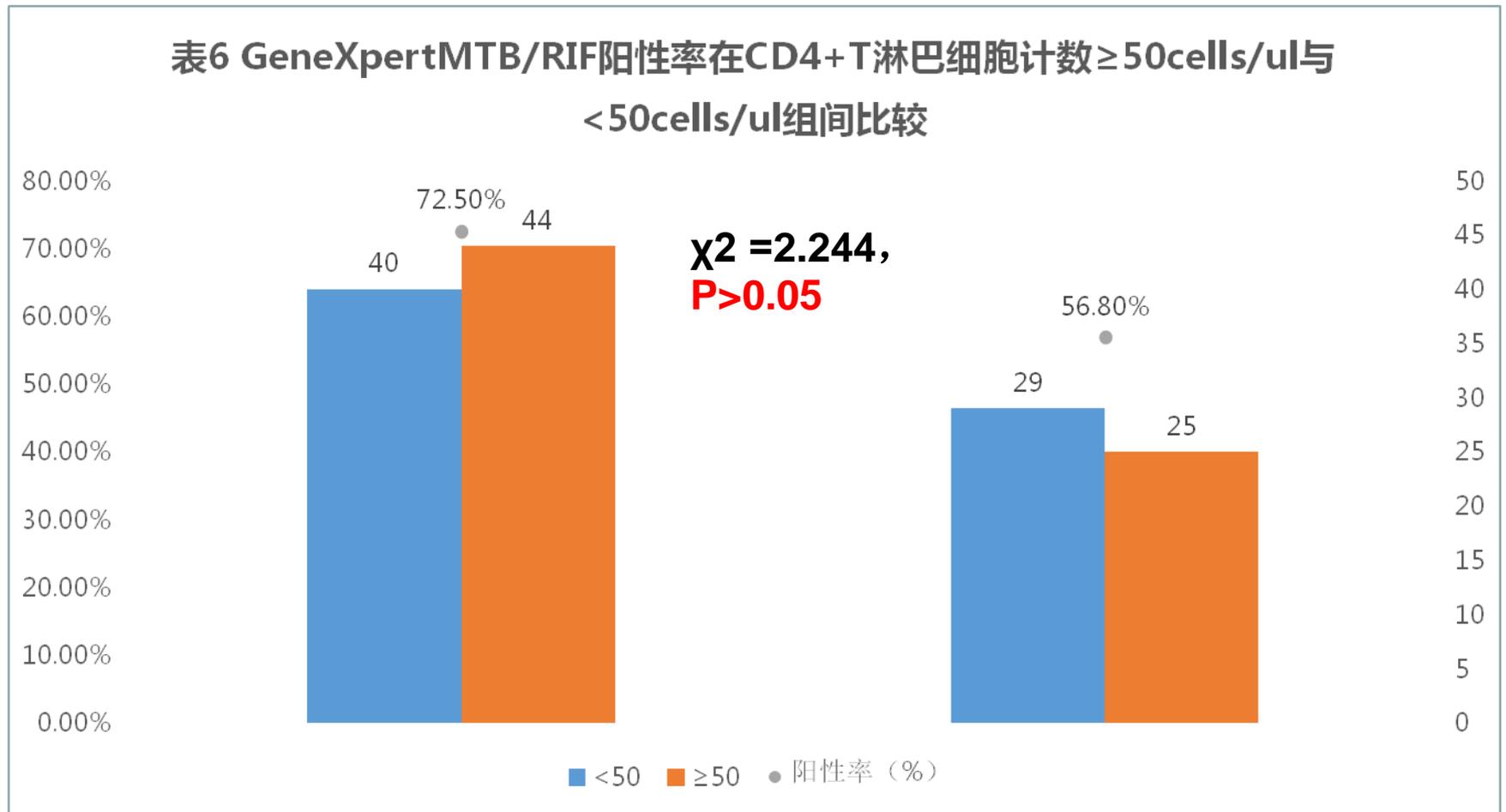
# 研究结果 (5)

## -----T-SPOT.TB阳性率在不同CD4+T淋巴细胞计数间比较



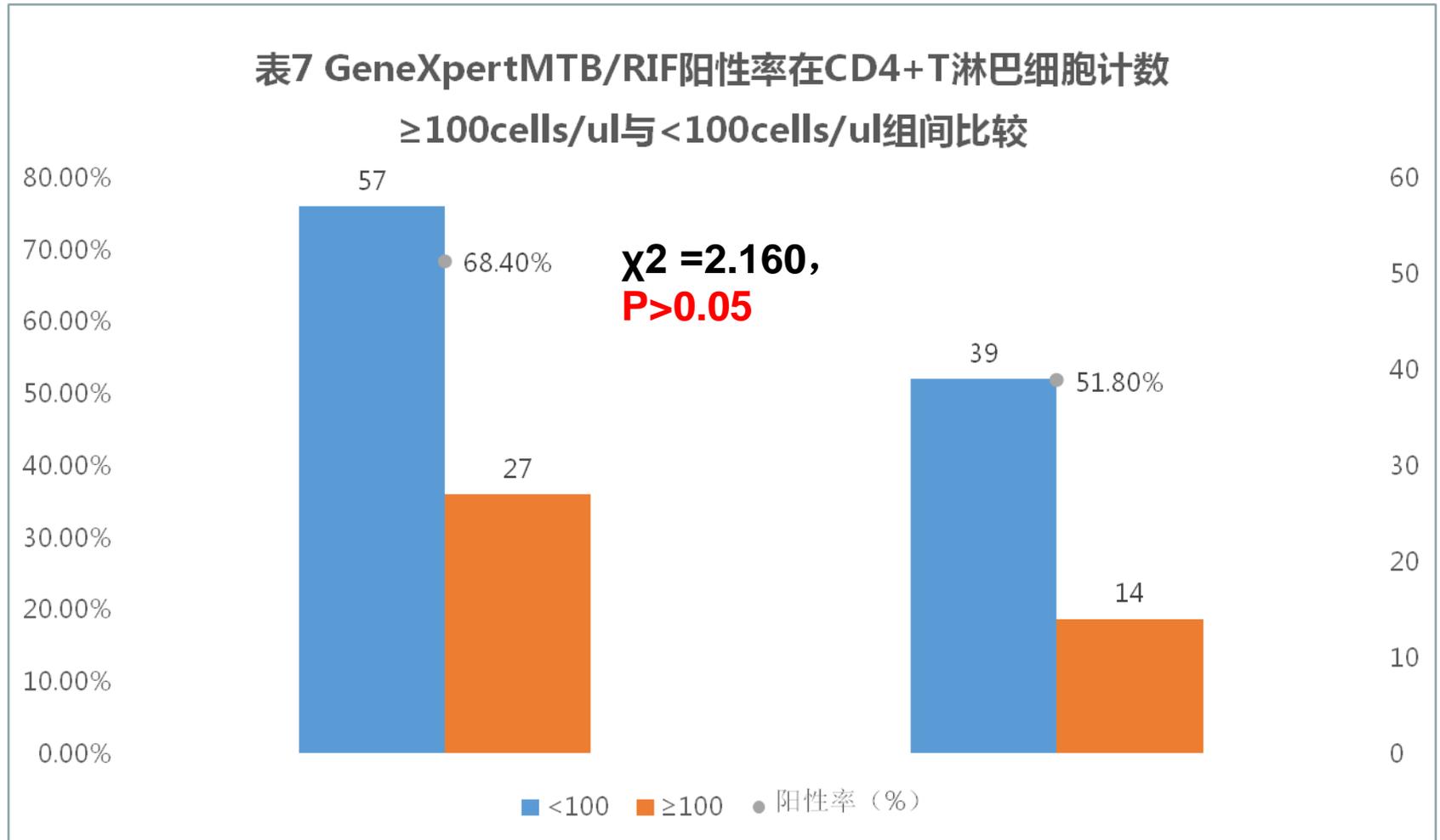
# 研究结果 (6)

## ---- GeneXpertMTB/RIF阳性率在不同CD4+T淋巴细胞计数间比较



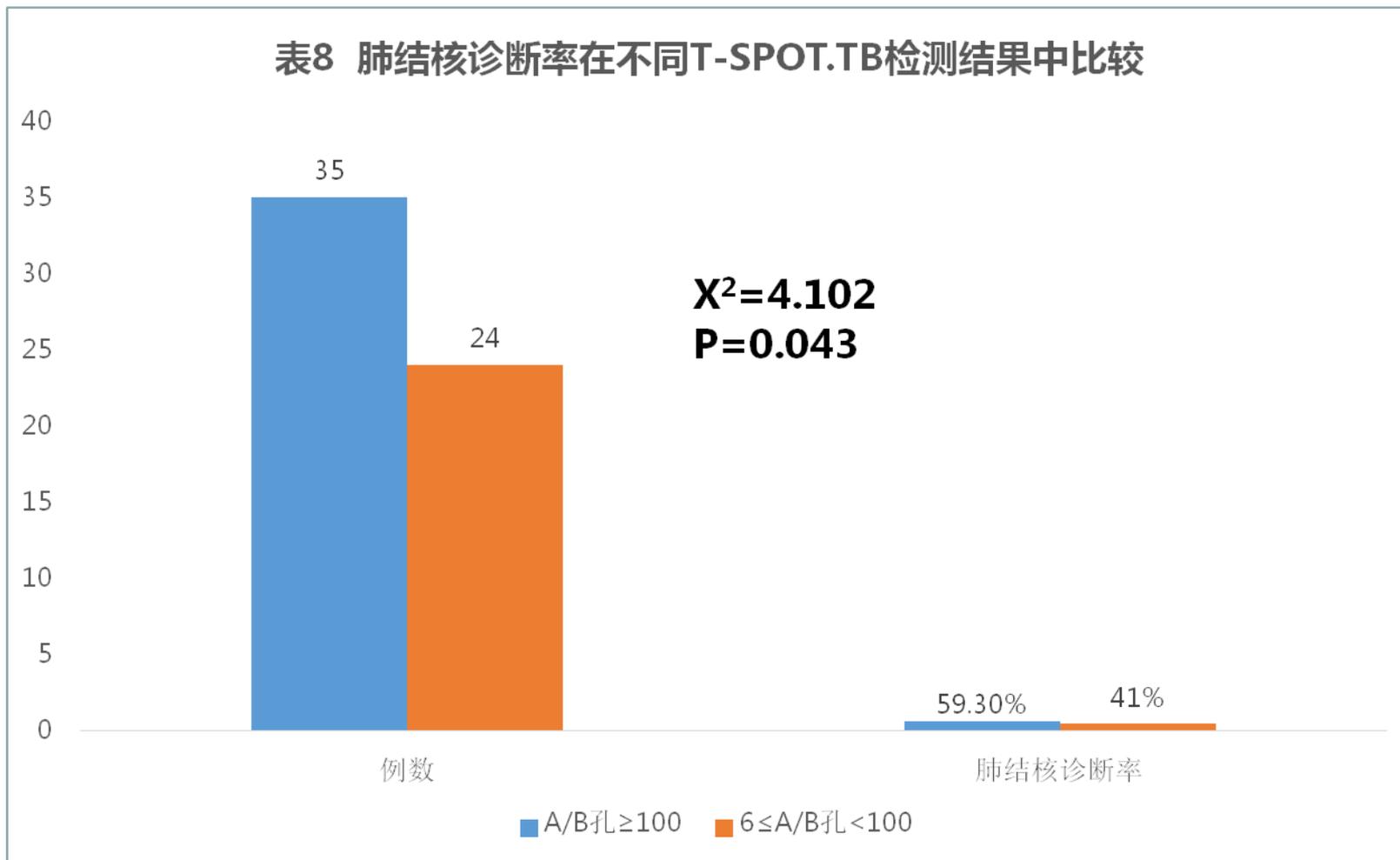
# 研究结果 (6)

## - GeneXpertMTB/RIF阳性率在不同CD4+T淋巴细胞计数间比较



# 研究结果 (7)

## -肺结核诊断率在不同T-SPOT.TB检测结果中比较



# IGRA用于HIV/TB合并感染

T-SPOT.TB诊断艾滋病合并活动性结核病的敏感性和特异性分别为37.1%和88.7%，按CD4+T淋巴细胞计数分层后比较，特异性有差异。

	<i>T.SPOT TB positive/to total active TB (n=35)</i>	<i>Sensitivity of T.SPOT TB (95% CI)</i>	<i>p Value</i>	<i>T.SPOT TB negative/to total Not TB (n=97)</i>	<i>Specificity of T.SPOT TB (95% CI)</i>	<i>p Value</i>
Gender						
Male	11/30	36.7% (19.9–56.2)	0.63	74/83	89.2% (80.4–94.9)	0.50
Female	2/5	40.0% (5.3–85.3)		12/14	85.7% (57.2–98.2)	
Age (years)						
≤40	7/16	43.8% (19.8–70.1)	0.35	44/49	89.8% (77.8–96.6)	0.49
>40	6/19	31.6% (12.6–56.6)		42/48	87.5% (74.8–95.3)	
CD4 T cell count						
<100 cells/mm <sup>3</sup>	10/28	37.0% (19.4–57.6)	1.00	47/48	97.9% (88.9–100)	0.008
≥100 cells/mm <sup>3</sup>	3/7	42.9% (9.9–81.6)		39/49	79.6% (65.7–89.8)	
Total lymphocyte count						
<1000 cells/mm <sup>3</sup>	7/19	36.8% (16.3–61.6)	0.74	34/37	91.9% (78.1–98.3)	0.52
≥1000 cells/mm <sup>3</sup>	6/16	37.5% (15.2–64.6)		52/60	86.7% (75.4–94.1)	

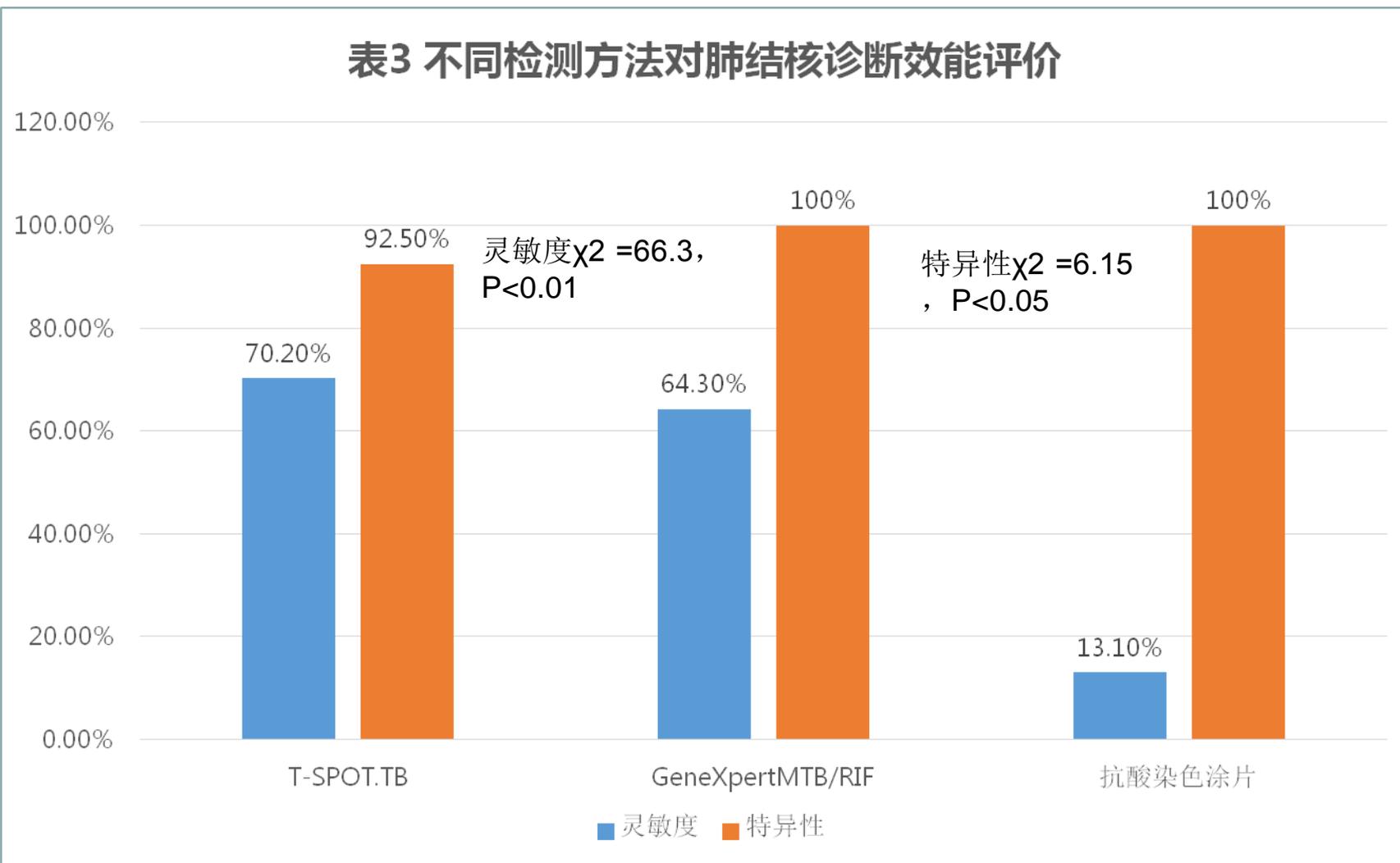
# Xpert在肺结核诊断中准确性高

Type of analysis	Effect (95% credible interval)	No. of participants (studies)	Test result	Number of results per 1000 patients tested (95% CrI) <sup>1</sup>		
				Prevalence 2.5%	Prevalence 5%	Prevalence 10%
<b>TB detection, Xpert MTB/RIF used as an initial test replacing smear microscopy</b>	Pooled median sensitivity 89% (85, 92) and pooled median specificity 99% (98, 99)	8998 (22)	True Positives False Negatives False Positives True Negatives	22 (21, 23) 3 (2, 4) 10 (10, 20) 965 (956, 965)	45 (43, 46) 6 (4, 8) 10 (10,19) 941 (931, 941)	89 (85, 92) 11 (8, 15) 9 (9, 18) 891 (882, 891)
<b>Smear-positive, culture-positive</b>	Pooled median sensitivity 98% (97, 99); specificity of Xpert MTB/RIF could not be estimated in these studies	1936 (21)	True Positives False Negatives False Positives True Negatives	25 (24, 25) 1 (0, 1) *** ***	49 (49, 50) 1 (1, 2) *** ***	98 (97, 98) 2 (1, 3) *** ***
<b>Smear-negative, culture-positive</b>	Pooled median sensitivity 67% (60, 74) and pooled median specificity 99% (98, 99)	7565 (21)	True Positives False Negatives False Positives True Negatives	17 (15, 19) 8 (7, 10) 10 (10, 20) 965 (956, 965)	34 (31, 37) 16 (13, 20) 10 (10, 19) 941 (931, 941)	68 (61, 74) 32 (26, 39) 9 (9, 18) 891 (882, 891)
<b>HIV-positive</b>	Pooled median sensitivity 79% (70, 86) and pooled median specificity 98% (96, 99)	1789 (7)	True Positives False Negatives False Positives True Negatives	20 (18, 22) 5 (4, 8) 20 (10, 39) 956 (936, 965)	40 (35, 43) 11 (7,15) 19 (10,38) 931 (912, 941)	79 (70, 86) 21 (14, 30) 18 (9, 36) 882 (864, 891)
<b>HIV-negative</b>	Pooled median sensitivity 86% (76, 92) and pooled median specificity 99% (98, 100)	1470 (7)	True Positives False Negatives False Positives True Negatives	22 (19, 23) 4 (2, 6) 10 (10, 20) 965 (956, 965)	43 (38, 46) 7 (4,12) 10 (10,19) 941 (931, 941)	86 (76, 92) 14 (8, 24) 9 (9, 18) 891 (882, 891)
<b>TB detection, Xpert MTB/RIF used as an add-on test following a negative smear microscopy result</b>	Pooled median sensitivity 67% (60, 74) and pooled median specificity 99% (98, 99)	7151 (23)	True Positives False Negatives False Positives True Negatives	17 (15, 19) 8 (7, 10) 10 (10, 20) 965 (956, 965)	34 (30, 37) 17 (13, 20) 10 (10,19) 941 (931, 941)	67 (60, 74) 33 (26, 40) 9 (9, 18) 891 (882, 891)

# 研究结果 (4)

## ----- 不同检测方法对艾滋病合并肺结核患者诊断效能评价

表3 不同检测方法对肺结核诊断效能评价



# 抗结核治疗情况

- 强化期用药方案：
  - 利福平、异烟肼、乙胺丁醇、吡嗪酰胺..... 13.1% ( 11 )
  - 利福平、异烟肼、乙胺丁醇、吡嗪酰胺、喹诺酮类.....41.7% ( 35 )
  - 利福平、异烟肼、乙胺丁醇、吡嗪酰胺、氨基糖甙类.....3.57% ( 3 )
  - 利福布汀、异烟肼、乙胺丁醇、吡嗪酰胺、喹诺酮类....22.62% ( 19 )
  - 其他非常规用药.....19.05% ( 16 )

# 研究结论

1. 艾滋病合并肺结核患者临床症状较为复杂，缺乏特异性，主要表现为咳嗽、发热、胸闷、气促、盗汗、消瘦、胸痛等。
2. 其影像学表现同样为多种多样，可为粟粒、斑片状、纤维条索状、磨玻璃样、结节、空洞、胸膜增厚、胸腔积液、心包积液、淋巴结增大等。
3. T-SPOT.TB和GeneXpertMTB/RIF检测技术在艾滋病中肺结核诊断效能明显优于抗酸染色，具有较高灵敏度和特异性，有助于艾滋病合并结核感染进行早期及快速诊断。

# 病历简介

- 患者廖XX，男，43岁，既往有静脉吸毒史，外院已确诊为HIV-1感染者；
- 2017.12.13 主因“发热、咳嗽1月”入院；
- 入院查体：T38.5℃，脉搏：133次/分，呼吸：22次/分，浅表淋巴结无肿大，双肺呼吸音粗，未闻及明显干湿啰音，心腹未见异常；
- 入院初步诊断：艾滋病并肺部感染。

# 入院后检查

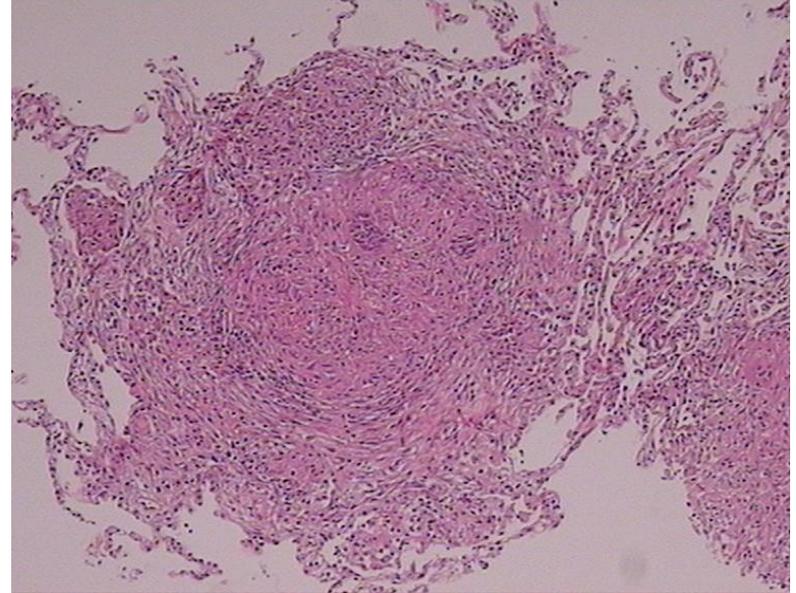
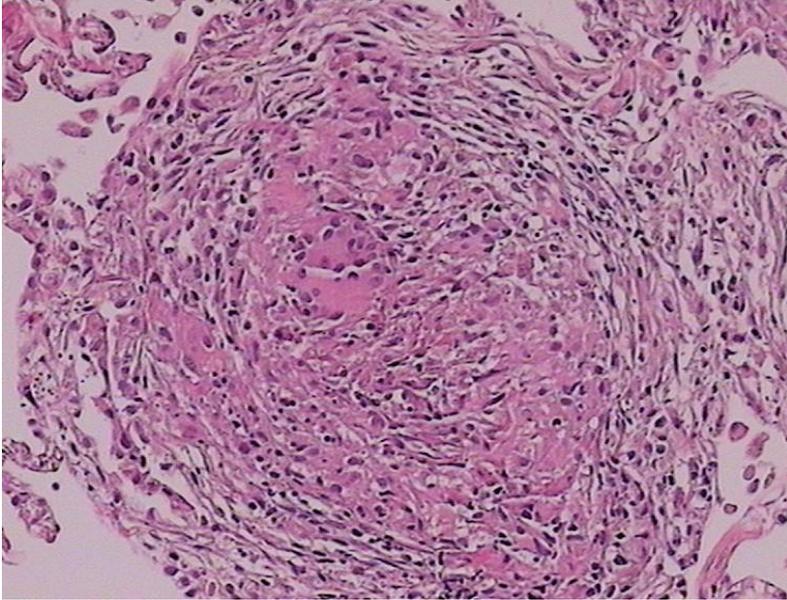
- 生化指标（肝肾功能）、血、尿常规等均无明显异常；
- 乙丙肝血清病毒学指标阴性；
- 巨细胞DNA定量检测  $<5.0E+2$  copies/mL；
- 真菌血清学检查阴性；
- HIV-RNA:  $4.89 E+5$ copies/ml；
- **CD3+CD4+ 29 cells/ul ↓ cells/ul**； Th/Ts 0.04。
- BALF GeneXpert MTB/RIF: 结核分枝杆菌复合群 MTB-DNA 阳性  
数量极低，利福平耐药基因 rpoB 阴性。
- T-SPOT.TB: 抗原A（ESAT-6）孔：6； 抗原B（CFP-10）孔：4  
结果报： 阴性。

# 胸部CT (2017. 12. 14)



- 1、双肺弥漫感染，考虑双肺上叶继发型肺结核并双肺播散可能，请结合临床。
- 2、右肺中叶和下叶多发小肺大疱

# 病理结果 (2017. 12. 20)



- 肺组织病理：肺泡间隔轻度增厚及纤维化，可见多灶性上皮样肉芽肿形成并坏死，特殊染色：抗酸（+），六胺银（-），PAS（-）。
- 诊断：（肺组织）慢性上皮样肉芽肿性炎，结合抗酸染色结果，病变符合肺结核。

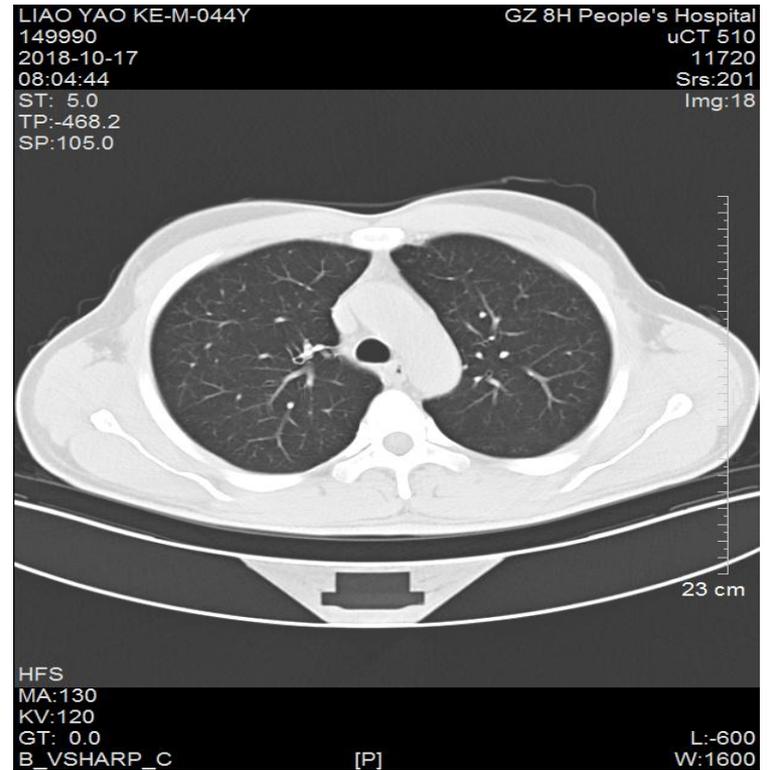
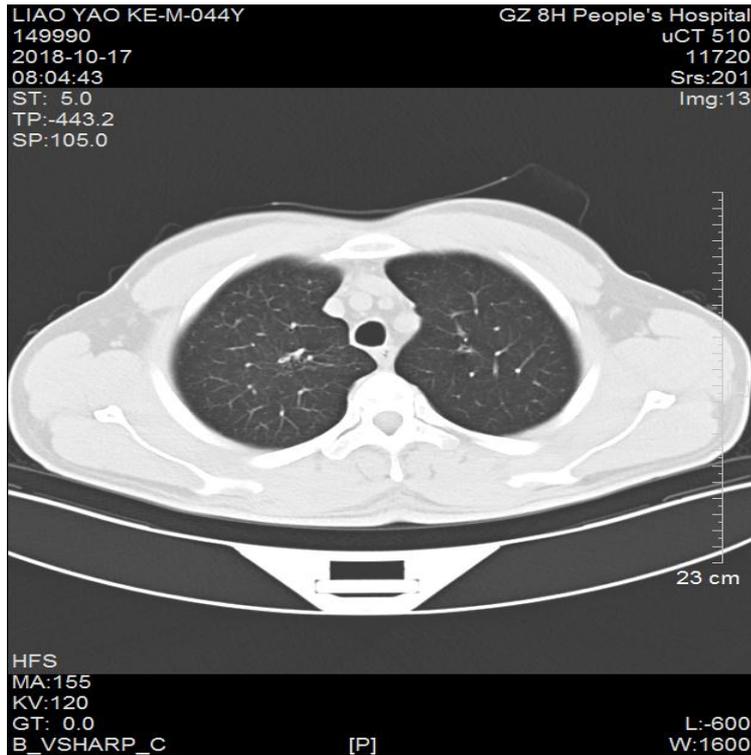
# 治疗：

- 抗结核治疗（2017.12.21）：

莫西沙星+利福平+异烟肼+乙胺丁醇+吡嗪酰胺；

- 预防量百炎净、对症支持等；
- ART（2018.01.06）：“TDF+3TC+EFV”。
- 莫西沙星+利福平+异烟肼+乙胺丁醇+吡嗪酰胺使用3月后复查胸片结果较住院有所好转，患者无临床不适，抗结核治疗进入巩固期：利福平+异烟肼。
- 2018.10再次门诊常规复诊，当时无诉不适，HIV-1 RNA定量检测 <20 copies/mL； CD3+CD4+ 163 cells/ul； Th/Ts 0.48。

# 复查胸部CT (2018.10.18)



- 1、考虑右肺尖继发型肺结核，较前吸收，原双肺弥漫感染较前基本吸收。
- 2、右肺中叶和下叶多发小肺大疱。

# 治疗后

- (2018.10.16) T-SPOT.TB: 抗原A (ESAT-6) 孔: 19 ; 抗原B (CFP-10) 孔 10 结果报阳性。
- 问题: 停结核治疗吗?

*Thanks for your attention*