循证医学

DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.000764

γ-干扰素释放试验在鉴别肠结核与克罗恩病临床价值的系统评价

曹国栋,姜　政,童婷婷,邱　禅,胡　丹,卜小娜
（重庆医科大学附属第一医院消化内科,重庆　400016）

【摘　要】**目的**:系统评价 2 种不同 γ-干扰素释放试验(interferon-γ releasing assay,IGRA)对鉴别肠结核(intestinal tuberculosis,ITB)和克罗恩病(Crohn's disease,CD)的诊断价值。**方法**:计算机检索 Embase、PubMed、EBM Reviews、中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数字化期刊全文数据库,查找评价 IGRA 在 ITB 与 CD 鉴别诊断价值的文献,对纳入的文献进行质量评价,采用 Meta-Disc 1.4 软件进行 Meta 分析,分别汇总 2 种 IGRA 的敏感度、特异度及 95%可信性区间(95% confidence interval,95%CI)。根据汇总受试者工作特征曲线(summery reciever operating characteristic,SROC),计算曲线下面积(area under curve,AUC),得出各自的 Q* 值,评价不同方法的诊断价值。**结果**:共纳入 12 篇文献,总病例数 854 例(ITB 367 例,CD 487 例)。结核感染 T 淋巴细胞斑点试验(T-SPOT.TB)的汇总敏感度和特异度分别为 0.89(95%*CI*=0.84~0.93)、0.85(95%*CI*=0.81~0.89)。结核杆菌 T 淋巴细胞检测(QuantiFeron-TB)的汇总敏感度和特异度分别为 0.72(95%*CI*=0.64~0.79)、0.92(95%*CI*=0.86~0.96)。2 组的 SROC 曲线下面积分别为 0.9450、0.9110。两者 Q* 值分别为 0.8839、0.8432,比较 2 组 Q* 值,差异无统计学意义(*P*=0.164)。**结论**:T-SPOT 与 QuantiFeron-TB 是鉴别 ITB 与 CD 的有效辅助手段,两者诊断准确性差异无统计学意义。

【关键词】肠结核;克罗恩病;γ-干扰素释放试验;Meta 分析
【中图分类号】R574.62　　【文献标志码】A　　【收稿日期】2015-01-15

Clinical value of interferon-γ releasing assay in differentiating intestinal tuberculosis and Crohn's disease:a systematic review

Cao Guodong, Jiang Zheng, Tong Tingting, Qiu Chan, Hu Dan, Bu Xiaona
(*Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University*)

【Abstract】***Objective***: To evaluate the value of two interferon-γ releasing assays(IGRA) in differential diagnosis of intestinal tuberculosis(ITB) and Crohn's disease(CD). ***Methods***: Datebases of Embase, PubMed, EBM Reviews, CNKI, WanFang were searched for evaluating the value of IGRA in differential diagnosis of ITB and CD. The Meta-Disc was used to calculate the pooled sensitivity, specificity and 95% confidence interval(95%*CI*). Summary receiver operating characteristic curve(SROC), area under curve(AUC) and Q* were used to evaluate the efficiency of the two methods. ***Results***: Totally 12 articles were included, including 854 patients (ITB 367, CD 487). The pooled sensitivity and specificity for T-SPOT TB were 0.89(95%*CI*=0.84 to 0.93) and 0.85(95%*CI*=0.81 to 0.89). The pooled sensitivity and specificity for Quantiferon-TB were 0.72(95%*CI*=0.64 to 0.79) and 0.92(95%*CI*=0.86 to 0.96). The AUC of SROC for the two methods were 0.9450 and 0.9110, and the Q* were 0.883 9 and 0.843 2. There was no statistically difference between the two methods(*P*=0.164). ***Conclusion***: T-SPOT.TB and Quantiferon-TB are both effective ways for the differential diagnosis of ITB and CD. But there was no statistically difference between the two methods.

【Key word】intestinal tuberculosis; Crohn's disease; interferon-γ releasing assay; Meta-analysis

作者介绍:曹国栋,Email:caoguodong1234@hotmail.com,
研究方向:消化系统疾病。
通信作者:姜　政,Email:jiangz1753@163.com。
优先出版:http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20150910.1824.014.html
(2015-09-10)

肠结核（intestinal tuberculosis，ITB）是由结核杆菌引起的肠道慢性特异性感染，是常见的肺外结核病[1]。克罗恩病（Crohn's disease，CD）是一种病因尚不十分清楚的胃肠道慢性炎性肉芽肿性疾病[2]。ITB与CD在临床、放射学、内镜表现及病理改变都很相似[3]，但两者在治疗、预后及转归却截然不同，因此两者的诊断及鉴别诊断显得尤为重要。

近年来，γ-干扰素释放试验（interferon-γ releasing assay，IGRA）已逐渐代替结核菌素皮肤试验（tuberculin skin test，TST）成为诊断结核病的辅助手段。研究表明，IGRA对诊断结核病具有较高的敏感度和特异度[4]。目前有2种IGRA：结核感染T淋巴细胞斑点试验（T-SPOT.TB）与结核杆菌T淋巴细胞检测（QuantiFeron-TB）。T-SPOT.TB是使用酶联免疫斑点法（enzyme-linked immunospot assay，ELISPOT）检测外周血中产生γ-干扰素的单核细胞数以诊断结核感染。而QuantiFeron-TB其原理是受到结核杆菌抗原刺激的T淋巴细胞能够产生γ-干扰素，通过酶联免疫吸附测定（enzyme-linked immunosorbent assay，ELISA）γ-干扰素含量判断是否受到结核感染[5]。目前有越来越多研究评价了两种IGRA在鉴别ITB与CD价值，但结果有较大差异，也并未对两种方法进行比较。本文运用Meta分析方法，评价2种IGRA在鉴别肠结核与克罗恩病的准确性，并对2种IGRA进行比较，为临床诊断、治疗ITB与CD提供证据。

1 资料与方法

1.1 文献检索

计算机检索Embase、PubMed、EBM Reviews、中国期刊全文数据库（CNKI）、万方数字化期刊全文数据库，中文检索词为："肠结核"，"克罗恩病"，"γ-干扰素释放试验"，英文检索词为："intestinal tuberculosis"，"Crohn's disease"，"interferon-γ releasing assay"，时间限定在建库至2015年1月，同时合并不同的检索方式检索，PubMed的检索式为[(Crohn's disease) AND intestinal tuberculosis]AND interferon-γ releasing assay。

1.2 纳入与排除的标准

1.2.1 纳入标准 ①研究对象为ITB与CD患者，ITB诊断通过病理活检确诊或临床诊断（如抗结核试疗）。CD通过日本标准[6]或WHO[7]标准确诊。②所使用的检查方法为IGRA。③纳入研究提供IGRA的真阳性数、假阳性数、真阴性数、假阴性数。④纳入研究病例数>10例。

1.2.2 排除标准 ①研究对象非ITB和CD患者，或者包含了其他疾病（如白塞病、溃疡性结肠炎等）。②排除未提供原始数据的研究，未提供真阳性数、假阳性数、真阴性数、假阴性数。③排除综述、个案报道。④排除病例数≤10例的研究。⑤排除非IGRA检查及未能提供IGRA类型的文献。

1.3 文献质量评价与资料提取

通过QUADAS-2评价工具[8]对纳入文献进行质量评价。QUADAS-2工具主要由4个部分组成：病例选择，待评价试验，金标准，病例流程和进展情况。所有组成部分在偏倚风险方面都会被评估，前3部分也会在临床适用性方面被评估。在偏倚风险判断上纳入标志性问题，根据每部分纳入的相关标志性问题的回答"是"、"否"或"不确定"，可对应将偏倚风险等级判定为"低"、"高"或"不确定"。若一个范围内所有标志性问题答案均为"是"，那么可以评定为低偏倚风险；若所有问题答案有一个为"否"，那么偏倚风险有存在可能性。"不确定"分级是指文献中没有提供详细内容以致评价者难以做出判断。由2名评价员独立对文献进行质量评价并提取资料，交叉核对确保结果一致性，通过协商或由第3位研究者解决分歧。按照设计制定资料提取表，主要包括：作者，发表年限，国家，ITB与CD患者数量，IGRA类型，诊断效能信息（真阳性数、假阳性数、真阴性数、假阴性数）。

1.4 统计学分析

采用Meta-Disc 1.4软件进行统计分析，用汇总敏感度、特异度及95%可信性区间（95% confidence interval，95%*CI*）为分析指标。采用I^2检验分析各项研究的异质性。若各项研究无异质性（I^2<50%）则采用固定效应模型，若各项研究存在异质性（I^2>50%）则采用随机效应模型进行合并分析。通过各项研究的敏感度与（1-特异度）绘制汇总受试者工作特征曲线（summery reciever operating characteristic，SROC），计算曲线下面积（area under curve，AUC），AUC用来评价诊断试验的准确性。按照Moses等[9]提出的方法，SROC曲线左上角到右下角做的对角线，该对角线与SROC曲线的交点，该点即Q*值。Q*值越大表示诊断试验的准确率越高。采用z检验比较两者Q*值的差异是否有统计学意义。

2 结 果

2.1 检索结果

初筛出相关文献81篇，阅读题目、摘要，排除与本次研究不相关的文献60篇。对剩余21文献阅读全文，排除未达纳入标准的文献9篇。最终纳入共纳入12篇文献，文献检索流程见图1，共854名患者（ITB 367名，CD 487名），其中基于T-SPOT.TB的8篇，基于QuantiFeron-TB的4篇。纳入文献基本特征见表1，纳入文献的质量评价见表2。

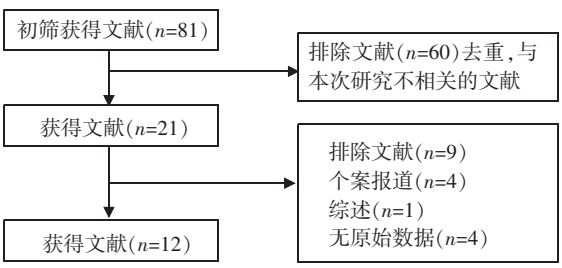

图1 文献检索流程及筛选结果

Fig.1 Process of literate screening and results

表 1 纳入文献基本特征

Tab.1 Characteristics of included studies

纳入研究	国家	IGRA类型	病例数		TP	FP	FN	TN
			ITB	CD				
Baek DH/2013[10]	韩国	T-SPOT.TB	31	49	31	11	0	48
Kim YS/2011[11]	韩国	Quantiferon-TB	75	72	50	7	25	65
Kim SK/2013[12]	韩国	Quantiferon-TB	22	11	13	0	9	11
Lee JN/2010[13]	韩国	T-SPOT.TB	12	44	12	6	0	38
Lei Y/2013[14]	中国	T-SPOT.TB	88	103	36	5	6	62
Li Y/2012[5]	中国	T-SPOT.TB	19	65	16	16	3	49
Moon G/2009[15]	韩国	Quantiferon-TB	30	41	27	6	3	35
邱志兵 /2012[16]	中国	T-SPOT.TB	13	20	12	5	1	15
刘浏 /2014[17]	中国	T-SPOT.TB	22	26	17	2	5	24
史笑梅 /2013[18]	中国	T-SPOT.TB	28	27	23	2	2	24
雷少妮 /2010[19]	中国	T-SPOT.TB	14	15	12	1	2	14
何卫 /2013[20]	中国	Quantiferon-TB	30	20	25	1	5	19

注：TP，真阳性数；FP，假阳性数；FN，假阴性数；TN，真阴性数

表 2 纳入文献的质量评价

Tab.2 Evaluation on quality of included studies

纳入研究	偏倚风险				适用性		
	病例选择	待评价试验	金标准	病例流程和进展情况	病例选择	待评价试验	金标准
Beak DH/2013	不确定	低	不确定	低	不确定	低	低
Kim YS/2011	低	低	低	低	低	低	低
Kim SK/2013	低	低	低	低	低	低	低
Lee JN/2010	低	低	低	低	低	低	低
Lei Y/2013	低	低	低	低	低	低	低
Li Y/2012	低	低	低	低	低	低	低
Moon G/2009	不确定	低	不确定	低	不确定	低	低
邱志兵 /2012	低	低	低	低	低	低	低
刘浏 /2014	不确定	低	低	低	低	低	低
史笑梅 /2013	低	低	低	不确定	低	低	低
雷少妮 /2010	低	低	低	低	低	低	低
何卫 /2013	不确定	低	低	低	低	低	低

2.2 Meta 分析结果

2.2.1 T-SPOT.TB 检查 共有 8 篇文献[5,10,13-14,17-20]报道了 T-SPOT.TB 对鉴别 ITB 与 CD 的敏感度和特异度。各项研究经异质性检验（I^2<50%），各项研究无异质性，采用固定效应模型进行 Meta 分析，详见图 2、图 3。Meta 分析显示，T-SPOT.TB 对鉴别 ITB 和 CD 的汇总敏感度与特异度分别为 0.89（95%*CI*=0.84~0.93）、0.85（95%*CI*=0.81~0.89）。

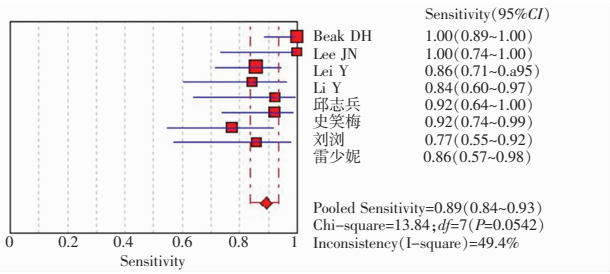

图 2 T-SPOT.TB 鉴别 ITB 与 CD 的敏感度的 Meta 分析

Fig.2 The pooled sensitivity for T-SPOT.TB in diagnosing of ITB and CD

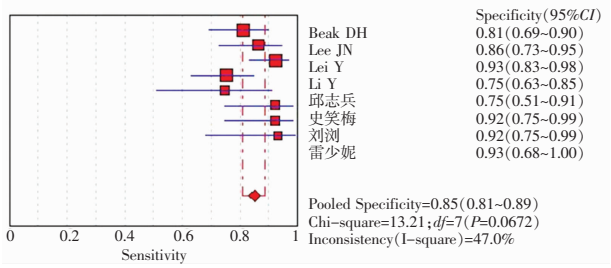

图 3 T-SPOT.TB 鉴别 ITB 与 CD 的特异度的 Meta 分析

Fig.3 The pooled specificity for T-SPOT.TB in diagnosing of ITB and CD

2.2.2 Quantiferon.TB 检查 共有 4 篇文献[11-12,15,20]报道了 Quantiferon.TB 对鉴别 ITB 与 CD 的敏感度和特异度。各项研究经异质性检验（I^2>50%），各项研究存在异质性，采用随机效应模型进行 Meta 分析，详见图 4、图 5。Meta 分析显示，Quantiferon.TB 对鉴别 ITB 和 CD 的汇总敏感度与特异度分别为 0.72（95%*CI*=0.64~0.79）、0.92（95%*CI*=0.86~0.96）。

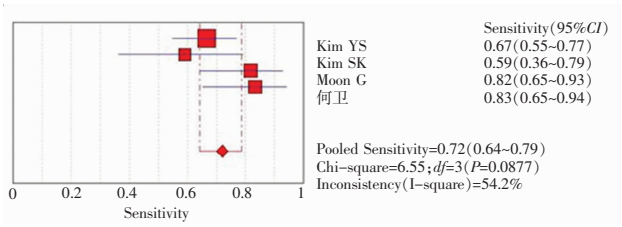

图 4　Quantiferon-TB 鉴别 ITB 与 CD 的敏感度的 Meta 分析

Fig.4　The pooled sensitivity for Quantiferon-TB in diagnosing of ITB and CD

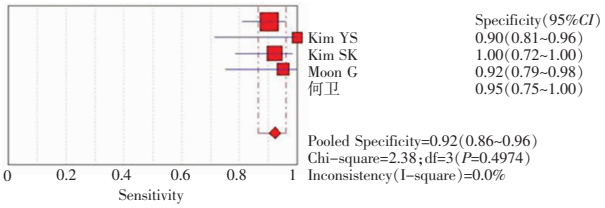

图 5　Quantiferon-TB 鉴别 ITB 与 CD 的特异度的 Meta 分析

Fig.5　Pooled specificity for Quantiferon-TB in diagnosing of ITB and CD

2.2.3　SROC 曲线绘制与统计学分析　T-SPOT.TB 与 Quantiferon.TB 的 SROC 曲线详见图 6、图 7，AUC 分别为 0.9450，0.911 0，Q* 分别为 0.883 9、0.843 2，标准误分别为 0.016 7、0.024 0。行 z 检验比较 Q* 值，二者比较无统计学意义（Z=1.392，P=0.164）。

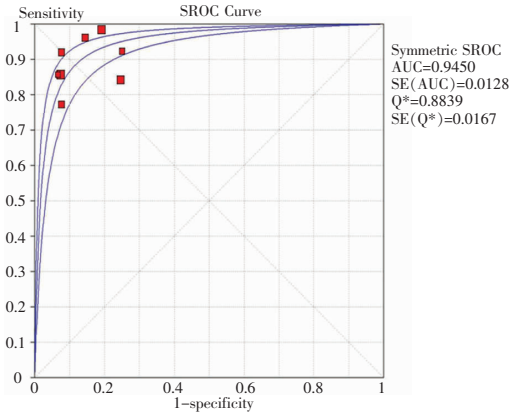

图 6　T-SPOT-TB 鉴别 ITB 与 CD 的 SROC 曲线

Fig.6　SROC for T-SPOT.TB in diagnosing of ITB and CD

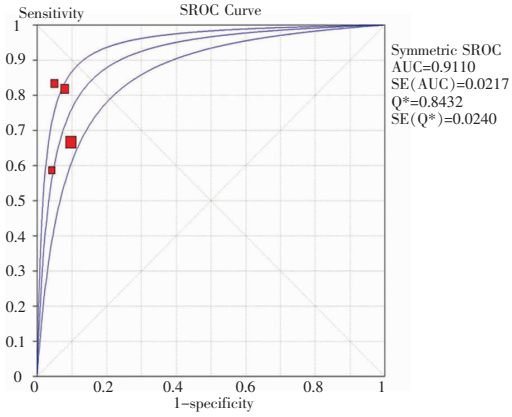

图 7　Quantiferon-TB 鉴别 ITB 与 CD 的 SROC 曲线

Fig.7　SROC for Quantiferon-TB in diagnosing of ITB and CD

3　讨　论

目前 ITB 与 CD 的鉴别诊断已成为世界性难题，因为除了活检发现干酪样坏死肉芽肿为 ITB 特异性表现外，两者在临床、放射学、内镜表现都很相似[3]。通过何卫[20]、史笑梅[18]等研究发现，两者在临床表现及并发症（如腹痛、发热、腹部包块、肠梗阻、肠穿孔等）比较无统计学意义。但两者在治疗、预后及转归却截然不同。因此，在活检未发现干酪样坏死肉芽肿情况下，提供一种敏感度、特异度高的辅助鉴别诊断方法尤为重要。

IGRA是近年来兴起的检测结核感染的方法。IGRA 是以结核杆菌特有、而卡介苗和其他非结核杆菌没有的基因片段即缺失区域 1 编码的 ESAT-6 和 CFP-10 作为抗原，体外刺激释放 γ-干扰素以协助诊断结核感染[21]。目前有两种 IGRA，一种是基于ELISPOT 的 T-SPOT.TB，另一种是基于 ELISA 的 Quantiferon-TB。本文研究显示，T-SPOT.TB 与Quantiferon-TB 对鉴别 ITB 与 CD 有较高的灵敏度与特异度。两者 AUC 均大于 0.9，说明两组诊断的准确性均较高，这与 Chen 等[22]的研究一致。Q* 值是 SROC 曲线左上角到右下角做的对角线与SROC 曲线的交点，表示对测量指标的综合判断能力。本研究中两种方法 Q* 值比较无统计学意义，说明两者对鉴别 ITB 与 CD 准确性差异无统计学意义。

本文共纳入 12 项研究，但仍存在不足。首先，所有的研究均来自中国和韩国这些结核病发生率较高的国家，可能存在发表偏倚和选择偏倚。其次，本项研究纳入的文献数量较少，其中基于 Quantiferon-TB 研究只有 4 篇，这可能对 SROC 曲线的绘制有所影响。另外，本项研究中，基于 T-SPOT.TB 和Quantiferon-TB 的研究均未超过 10 篇，不能绘制漏斗图和行 Egger 检验检测发表偏倚。但是通过对纳入文献进行 QUADAS-2 工具[8]评价，大部分研究为低偏倚风险，因此通过 Meta 分析得出的结果仍然具有临床指导价值。本次研究显示 T-SPOT.TB 与 Quantiferon-TB 在鉴别 ITB 与 CD 的准确性无差异，这与Ng 等[23]的研究结果不同。Ng 等对 8 篇文献进行 Meta 分析显示，T-SPOT.TB 与 Quantiferon-TB 相比，具有较高准确性，但该项研究纳入的部分文献未提供 IGRA 的类型，也未对两者的 Q* 值进行统计学检

验，可能对结果有所影响。所以，本次研究排除了一些未提供 IGRA 类型的研究，同时对两者的 Q* 值进行统计学检验，排除了一些混杂因素，对结果的解释更加准确。但本次研究结果不是基于配对设计得出的结果。因此，下一步需开展全球多中心、大样本的配对设计研究来证实本次研究的结果。

综上所述，IGRA 操作简单，准确性高，T-SPOT.TB 与 Quantiferon-TB 均可以作为一种重要的辅助手段鉴别 ITB 与 CD，具有一定的推广应用价值。

参 考 文 献

[1] Dye C.Global epidemiology of tuberculosis[J].Lancet,2006,367(9514):938-940.

[2] 陆再英，钟南山.内科学[M].7 版.北京：人民卫生出版社，2008：415.

[3] Almadi MA,Ghosh S,Aljebreen AM.Differentiating intestinal tuberculosis from Crohn's disease a diagnostic challenge[J].Am J Gastroenterol,2009,104(4):1003-1012.

[4] Lalvani AJIT.Diagnosing tuberculosis infection in the 21st century: new tools to tackle an old enemy[J].Chest,2007,131(6):1898-1906.

[5] Li Y,Zhang LF,Liu XQ,et al.The role of in vitro interferon γ release assay in differentiating intestinal tuberculosis form Crohn's disease in China[J].J Crohns Colitis,2012,6(3):317-323.

[6] Yao T,Matsui T,Hiwatashi N.Crohn's disease in Japan:diagnostic criteria and epidemiology[J].Dis Colon Rectum,2000,43(s10):85-93.

[7] Bernstein CN,Fried M,Krabshuis JH,et al.World Gastroenterology Organization Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of IBD in 2010[J].Inflamm Bowel Dis,2010,16(1):112-124.

[8] Whiting PF,Rutjes AW,Westwood ME.QUADAS-2:a revised tool for the quality assessment of diagnostic accurracy studies[J].Ann Intern Med,2011,155(8):529-536.

[9] Moses LE,Shapiro D,Littenberg B.Combining independent studies of a diagnosis test into a summery ROC curve data-analytic approaches and some additional considerations[J].Stat Med,1993,12(14):1293-1316.

[10] Baek DH,Song GA,Kim DU.The usefulness of in vitro interferon-γ assay for differential diagnosis between intestinal tuberculosis and Crohn's disease[J].J Crohns and Colitis,2013,7(s1):63.

[11] Kim YS,Kim YH,Kim WH.Diagnostic utility for anti-Saccharomyces cerevisiae antibody(ASCA) and Inerferon-gamma assay in the differential diagnosis of Crohn's disease and intestinal tuberculosis[J].Clinca Chimica Acta,2011,412(17/18):1527-1532.

[12] Kim SK,Kwon YH.The clinical importance of in vitro interferon-gamma assay for differential diagnosis between intestinal tuberculosis and Crohn's disease[J].J Crohns and Colitis,2013,7(s1):63.

[13] Lee JN,Ryu DY,Park SH,et al.The usefulness of in vitro interferon-gamma assay for differential diagnosis between intestinal tuberculosis and Crohn's disease[J].Korean J Gastroenterol,2010,55(6):376-383.

[14] Lei Yuan,Yi Fengming,Zhao Jie,et al.Utility of in vitro interferon-gamma release assay in differential diagnosis between intestinal tuberculosis and Crohn's disease[J].J Dig Dis,2013(14):68-75.

[15] Moon G,Lee JH,Kwon HJ,et al.QuantiFERON-TB Gold test in the differential diagnosis of intestinal tuberculosis and Crohn's disease[J].J Gastroenterology and Hepatology,2009,24(s1):A48.

[16] 邱志兵，钟 良，杨海静，等.T 细胞斑点试验在肠结核诊断的初步探讨[J].中国感染与化疗杂志，2012,12(5):381-383.

[17] 刘 浏，梁志忠，贾柳萍，等.结核感染 T 细胞斑点试验对鉴别克罗恩病和肠结核的临床价值[J].中华实用诊断与治疗杂志，2014,28(6):570-571.

[18] 史笑梅，褚燕君，张芳宾，等.T 细胞斑点试验在肠结核与克罗恩病鉴别诊断中的价值[J]. 河南医学研究，2013,22(1):47-50.

[19] 雷少妮，刘家云，梁 洁，等.结核杆菌 T 细胞斑点试验在克罗恩病与肠结核鉴别诊 断中的应用价值[J].中华消化病杂志，2011,31(10):677-680.

[20] 何 卫，陈瑞海.肠结核与克罗恩病的鉴别诊断研究[J].中国医药导报，2013,10(18):44-46.

[21] Behr MA,Wilsom MA,Gill WP,et al.Comparative genomics of BCG vaccines by whole-gemome DNA microarray[J].Science,1999,284(5419):1520-1523.

[22] Chen Wen,Fan Junhua,Luo Wei,et al.Effective of interferon-gamma release assay for differentiating intestinal tuberculosis for Crohn's disease:A meta-analysis[J].World J Gastroenterology,2013,19(44):8133-8140.

[23] Ng SC,Hirai HW,Tsoi KKF,et al.Systematic review with meta-analysis Accuracy of interferon-gamma releasing assay and anti-Saccharomyces cerevisiae antibody in differentiating intestinal tuberculosis form Crohn's disease in Asians[J].J Gastroenterol Hepatol,2014,29(9):1664-1670.

（责任编辑：冉明会）