

## • 标准解读 •

# 《结核菌素皮肤试验- $\gamma$ 干扰素释放试验 两步法的操作技术规范》解读

何翼君 曹雪芳 高磊

**【摘要】** 2021 年 7 月 9 日中国防痨协会发布了《T/CHATA 016-2021 结核菌素皮肤试验- $\gamma$  干扰素释放试验两步法的操作技术规范》团体标准。文件明确了采用结核菌素皮肤试验- $\gamma$  干扰素释放试验(tuberculin skin test-interferon-gamma release assay, TST-IGRA)两步法进行结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*, MTB)感染检测的术语和定义、适用人群、操作流程、结果解读和处置建议等内容,适用于我国各级疾病预防控制机构、结核病定点医院、基层医疗卫生机构、综合医疗机构和其他相关机构。本文就该团体标准的主要内容和执行中的注意事项进行详细解读,作为 MTB 感染检测技术规范的补充,以便医务人员更好地将 TST-IGRA 两步法应用于 MTB 感染检测实践。

**【关键词】** 分枝杆菌; 结核; 感染; 皮肤试验; 干扰素类; 免疫学试验

**【中图分类号】** R52; R446.6

**Interpretation of the Procedure of tuberculin skin test-interferon-gamma release assay two-step testing** HE Yi-jun, CAO Xue-fang, GAO Lei. Institute of Pathogen Biology, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: GAO Lei, Email: gaolei@ipbcams.ac.cn

**【Abstract】** Procedure of tuberculin skin test-interferon-gamma release assay two-step testing (T/CHATA 016-2021) is a social organization standard issued by Chinese Antituberculosis Association on July 9th, 2021. This document clarifies the related term and definitions, target populations, operation process, interpretation and disposal suggestions of detection of *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) infection by tuberculin skin test-interferon-gamma release assay (TST-IGRA) two-step testing. It is applicable to disease prevention and control institutions at all levels, designated medical institutions for tuberculosis, primary medical institutions, comprehensive medical institutions and other relevant institutions in China. As a supplement to the technical specification of MTB infection detection, this article provided a detailed interpretation of the main content and precautions in the implementation, so that the TST-IGRA two-step method could be better applied to the practice of MTB infection detection by medical staff.

**【Key words】** *Mycobacterium tuberculosis*; Infection; Skin tests; Interferons; Immunologic tests

**【Fund program】** CAMS Innovation Fund for Medical Sciences (2021-I2M-1-037)

世界卫生组织(World Health Organization,WHO)

报道显示,2020 年我国结核病新发患者 84.2 万例,位居全球第二位<sup>[1]</sup>。我国不仅是全球结核病高负担国家,也是结核分枝杆菌潜伏感染(latent tuberculosis infection,LTBI)高负担国家。据模型估算,全球近 1/4 人口感染结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*, MTB),绝大多数的感染者将长期处于潜伏感染状态,其中约有 5%~10%的人可能在一生中发展为活动性肺结核<sup>[2-3]</sup>。2015 年以来,WHO 不断发布和更新 LTBI 管理指南,倡导在全球范围内推广 LTBI 高危人群的预防性干预<sup>[4-6]</sup>。MTB 感染检测的结果是界定潜伏感染者的重要依据,也可用于结核病的辅助诊断,是结核病防控工作中的重



开放科学(资源服务)标识码(OSID)的开放科学计划以二维码为入口,提供丰富的线上扩展功能,包括作者对论文背景的语音介绍、该研究的附加说明、与读者的交互问答、拓展学术圈等。读者“扫一扫”此二维码即可获得上述增值服务。

doi:10.19982/j.issn.1000-6621.20210731

基金项目:中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目(2021-I2M-1-037)

作者单位:中国医学科学院/北京协和医学院病原生物学研究所,北京 100730

通信作者:高磊,Email:gaolei@ipbcams.ac.cn

注:何翼君和曹雪芳对本文有同等贡献,为并列第一作者

要技术手段。目前针对 MTB 感染的检测方法缺乏病原学检测金标准,广泛应用的是包括结核菌素皮肤试验(tuberculin skin test, TST)和  $\gamma$  干扰素释放试验(interferon-gamma release assay, IGRA)在内的免疫学检测方法。TST 因受卡介苗(BCG)接种、宿主免疫状态、环境非结核分枝杆菌(non-tuberculous mycobacteria, NTM)感染等多种因素的影响,其结果的特异性在某些特定人群中表现欠佳<sup>[7]</sup>。IGRA 检测结果虽不受 BCG 和绝大部分 NTM(除堪萨斯分枝杆菌、海分枝杆菌、苏尔加分枝杆菌、转黄分枝杆菌、胃分枝杆菌以外)的影响,但其需要实验室检测平台且对操作技术要求较高,在资源有限的地区不便普及<sup>[8-9]</sup>。综合国内外的研究数据,相较于单独使用 TST,在特定人群中使用 IGRA 对 TST 阳性结果进行进一步确认的 TST-IGRA 两步法可以提高检测结果的特异性,减少因 TST 假阳性结果造成的不必要的医疗资源投入,是一种符合成本-效果分析的感染检测策略,尤其适用于 BCG 普遍接种的特定人群<sup>[10-15]</sup>。据此,中国医学科学院病原生物学研究所高磊研究员牵头组织多家结核病防治机构、健康管理机构和高等院校等,在严格遵循现有国家规范和标准的基础上,共同编制了《结核菌素皮肤试验- $\gamma$  干扰素释放试验两步法的操作技术规范》(T/CHATA 016-2021),为各地应用两步法开展 MTB 感染检测工作提供技术指导。笔者就此标准的主要内容及执行中的注意事项进行解读,以便相关人员能更好地将 TST-IGRA 两步法应用于 MTB 感染检测实践。

### 一、标准的起草过程

本文件于 2020 年 10 月在中国防痨协会立项,2021 年 7 月 9 日正式发布实施。起草单位包括中国医学科学院病原生物学研究所、中国疾病预防控制中心、江苏省疾病预防控制中心、湖南省胸科医院/湖南省结核病防治所、甘肃省疾病预防控制中心、郑州市第六人民医院、深圳大学基础医学院、深圳市第三人民医院、河南省郑州市中牟县卫生防疫站、湖南省湘潭市湘潭县疾病预防控制中心、上海市疾病预防控制中心、浙江省疾病预防控制中心、北京结核病控制研究所、复旦大学附属华山医院、北京协和医院、首都医科大学附属北京儿童医院、首都医科大学附属北京胸科医院、重庆市结核病防治所、陕西

省结核病防治研究所、河南省疾病预防控制中心、《中国防痨杂志》期刊社、中日友好医院、北京祥瑞生物制品股份有限公司、凯杰企业管理(上海)有限公司、山西大学等共 25 家单位,起草组由来自以上单位的 28 位行业资深专家组成。起草组通过系统梳理我国现有的 MTB 感染检测规范、指南和标准等,按照《GB/T 1.1—2020 标准化工作导则 第 1 部分:标准化文件的结构和起草规则》<sup>[16]</sup>的规定起草。

### 二、标准的主要内容

本文件严格遵循我国现有 MTB 感染检测法律、法规、规范和指南等,明确了采用 TST-IGRA 两步法进行 MTB 感染检测的适用范围、术语和定义、适用人群、操作流程、结果的解读和处置等内容。本文件适用于我国各级疾病预防控制中心、结核病定点医院、基层医疗卫生机构、综合医疗机构和其他相关机构开展的以提高特异性为目的的 MTB 感染检测工作。

#### (一) TST-IGRA 两步法适用人群

《中国结核病预防控制工作技术规范(2020 年版)》(简称《技术规范》)<sup>[17]</sup>明确无 BCG 接种史者、HIV 阳性、接受免疫抑制剂 >1 个月和与病原学阳性肺结核患者有密切接触的 5 岁以下儿童, TST 硬结平均直径  $\geq 5$  mm 者视为 MTB 感染;有 BCG 接种史者, TST 硬结平均直径  $\geq 10$  mm 者视为 MTB 感染。本文件规定在以硬结平均直径  $\geq 10$  mm 或局部有双圈、水泡、坏死及淋巴管炎作为 TST 阳性结果判定标准的人群,首先采用 TST 进行 MTB 感染检测后,针对 TST 阳性结果者再利用 IGRA 进行检测,称为 TST-IGRA 两步法。也就是说, TST-IGRA 两步法可用于 MTB 感染检测,但是并非适用于所有人群。因各种原因采用 5 mm 为 TST 阈值的人群不宜使用两步法进行 MTB 感染检测,在需要提高感染检测敏感性的场景下,此类人群甚至可同时使用两种检测技术,任何一种检测结果为阳性都可结合临床特征作为判定 MTB 感染状态的依据<sup>[6]</sup>。

另外,如果将 TST-IGRA 两步法作为一种 MTB 感染的筛查技术策略,为避免 TST 假阴性结果影响筛查准确性,也可以根据应用场景和目标人群的感染和发病特征将第一步 TST 检测结果的阳性判定阈值分别调整为 5 mm 或 10 mm 以下,允许

更多的 TST 阳性者接受第二步 IGRA 检测,减少漏筛。但是,此类应用策略的调整需要基于目标人群的特征及卫生经济学予以考量,并在实践中不断完善和积累人群证据。

## (二) TST-IGRA 两步法操作流程

1. 基本信息收集:基本信息(姓名、性别、出生年月日)登记后,医务人员应仔细询问检测对象是否感染 HIV 或其他免疫缺陷疾病的病史,是否有既往结核病病史,是否接种 BCG,在过去 2 年内是否有与活动性肺结核患者的接触史,是否有咳嗽、咳痰、咯血、胸痛、发热、乏力、食欲减退和盗汗等肺结核相关症状及症状出现和持续时间,肺结核的诊断参照《WS 288—2017 肺结核诊断》<sup>[18]</sup>。

2. TST 和 IGRA 操作及结果判读:依据《WS 288—2017 肺结核诊断》<sup>[18]</sup>,TST 在左前臂掌侧前 1/3 中央皮内注射 5 IU 的 PPD,以局部出现 7~8 mm 大小的圆形橘皮样皮丘为宜。TST 检测的禁忌证参照《新生入学体检结核病检查规范》<sup>[19]</sup>,患急性传染病(如麻疹、百日咳、流行性感、肺炎等)、急性眼结膜炎、急性中耳炎,患有全身性皮肤病;有多种药物过敏反应史、癩症史;48~96 h 无法查验皮肤试验结果;临床医生判定不适合进行皮肤试验的其他情况的不宜进行皮肤试验,可直接采用 IGRA 或其他检测手段。PPD 注射后 72(48~96) h 进行结果测量,计算并记录注射局部形成硬结的平均直径值(横径×纵径/2,单位为 mm),局部有双圈、水泡、坏死及淋巴管炎等记录在硬结毫米数的后面,记录 PPD 注射时间和结果测量时间。硬结平均直径 < 10 mm 为 TST 阴性。硬结平均直径 ≥ 10 mm,或局部有双圈、水泡、坏死及淋巴管炎等为 TST 阳性。针对 TST 阳性者,建议结果判读当天或者 PPD 注射后 1 周内采血进行第二步 IGRA 检测,以减少 PPD 注射对 IGRA 结果的影响。

目前,在临床上被广泛应用的 IGRA 主要有采用酶联免疫吸附试验检测全血中致敏 T 细胞再次受到 MTB 特异性抗原刺激后释放的  $\gamma$  干扰素水平和酶联免疫斑点技术测定在 MTB 特异性抗原刺激下,外周血单个核细胞中能够释放  $\gamma$  干扰素的效应 T 细胞数量两种技术原理。IGRA 检测按照酶联免疫吸附试验或酶联免疫斑点法的操作规范进行,具体操作流程参照相关产品说明书。IGRA 结果分为

阳性、阴性或不确定值。如果 IGRA 结果为不确定值,可能是血样采集、血样处理或实验室检测过程中存在问题,也可能是由于检测对象用药或疾病导致,因此,可根据实际情况进行 IGRA 重复检测以排除因操作不当等原因造成不确定值的出现。

## (三) 两步法检查结果的处置

1. TST 阳性-IGRA 阳性:TST 阳性-IGRA 阳性的检查对象考虑 MTB 感染,MTB 感染包括了 LTBI 和活动性肺结核。因此,针对 TST 阳性-IGRA 阳性者需进行胸部影像学检查,按照《卫生部办公厅关于规范健康体检应用放射检查技术的通知》<sup>[20]</sup>要求,应首选胸部 X 线摄影检查。结合临床检查结果,对于有肺结核可疑症状或胸部 X 线摄片(简称“胸片”)显示异常阴影,需转诊至结核病定点医院做进一步检查;对于没有肺结核可疑症状,且胸片结果正常者,在排除了肺外结核之后,可考虑为 LTBI。此外,结合临床医生判定可考虑增加病原学检测以提高排除活动性肺结核的准确性。针对潜伏感染者,在综合评估发病风险的基础上可建议预防性治疗。

2. TST 阳性-IGRA 阴性或 TST 阳性-IGRA 不确定值:本文件规定 TST 阳性-IGRA 阴性或 TST 阳性-IGRA 不确定值的检查对象判定为不确定的感染状态。因为免疫学检测方法自身的局限,也可能出现假阴性结果,因此,对于不确定的感染状态,医务人员应结合检查对象自身免疫状况、BCG 接种情况、潜在的 MTB 和 NTM 暴露情况、肺结核可疑症状等进行综合评估,充分考虑可能影响两种检测结果准确性的因素及检查对象感染和发病的风险,以确定是否有必要进行医学观察或临床检查。

## 三、展望

LTBI 的诊断缺乏金标准,由于感染检测技术本身的特点,目前广泛应用的 MTB 感染检测方法在敏感性和特异性表现上仍各有特点,也各有可以发挥其技术优势的目标人群和应用场景。优化现有检测方法的应用策略(比如 TST-IGRA 两步法),可以在一定程度上实现优势互补。需要注意的是,TST-IGRA 两步法在实践中需要明确其特定的适用人群和以提高特异性为目的的 MTB 感染检测应用场景。当然,在不断的工作实践和程序优化过程中,有必要在循证的基础上进一步对该标准的技术

指标进行提升和修订。综上,基于我国国情,《结核菌素皮肤试验- $\gamma$ 干扰素释放试验两步法的操作技术规范》的发布,对于提升 MTB 感染检测水平、推动重点人群结核病和 LTBI 综合干预具有重要的技术指导价值。

**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 2021. Geneva: World Health Organization, 2021.
- [2] Houben RM, Dodd PJ. The Global Burden of Latent Tuberculosis Infection: A Re-estimation Using Mathematical Modelling. *PLoS Med*, 2016, 13(10): e1002152. doi: 10.1371/journal.pmed.1002152.
- [3] Behr MA, Edelstein PH, Ramakrishnan L. Revisiting the timetable of tuberculosis. *BMJ*, 2018, 362: k2738. doi: 10.1136/bmj.k2738.
- [4] World Health Organization. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection. Geneva: World Health Organization, 2015.
- [5] World Health Organization. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. Geneva: World Health Organization, 2018.
- [6] World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: module 1: prevention: tuberculosis preventive treatment. Geneva: World Health Organization, 2020.
- [7] Gao L, Lu W, Bai L, et al. Latent tuberculosis infection in rural China: baseline results of a population-based, multicentre, prospective cohort study. *Lancet Infect Dis*, 2015, 15(3): 310-319. doi: 10.1016/s1473-3099(14)71085-0.
- [8] Shah M, Dorman SE. Latent Tuberculosis Infection. *N Engl J Med*, 2021, 385(24): 2271-2280. doi: 10.1056/NEJMc2108501.
- [9] 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). *中华结核和呼吸杂志*, 2022, 45(2): 143-150. doi: 10.3760/cma.j.cn112147-20211110-00794.
- [10] Erkens CG, Dinmohamed AG, Kamphorst M, et al. Added value of interferon-gamma release assays in screening for tuberculous infection in the Netherlands. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2014, 18(4): 413-420. doi: 10.5588/ijtld.13.0589.
- [11] Diel R, Nienhaus A, Loddenkemper R. Cost-effectiveness of interferon-gamma release assay screening for latent tuberculosis infection treatment in Germany. *Chest*, 2007, 131(5): 1424-1434. doi: 10.1378/chest.06-2728.
- [12] Pooran A, Booth H, Miller RF, et al. Different screening strategies (single or dual) for the diagnosis of suspected latent tuberculosis: a cost effectiveness analysis. *BMC Pulm Med*, 2010, 10: 7. doi: 10.1186/1471-2466-10-7.
- [13] Nienhaus A, Schablon A, Costa JT, et al. Systematic review of cost and cost-effectiveness of different TB-screening strategies. *BMC Health Serv Res*, 2011, 11: 247. doi: 10.1186/1472-6963-11-247.
- [14] Abubakar I, Lalvani A, Southern J, et al. Two interferon gamma release assays for predicting active tuberculosis: the UK PREDICT TB prognostic test study. *Health Technol Assess*, 2018, 22(56): 1-96. doi: 10.3310/hta22560.
- [15] 高磊, 权竹声, 成君, 等. 结核分枝杆菌感染检测两步法在学校结核病控制工作中的应用探讨. *中华预防医学杂志*, 2020, 54(4): 385-391. doi: 10.3760/cma.j.cn112150-20191204-00909.
- [16] 国家市场监督管理总局, 国家标准化管理委员会. GB/T 1.1—2020 标准化工作导则 第 1 部分: 标准化文件的结构和起草规则. 2020-10-01.
- [17] 中华人民共和国国家卫生健康委员会办公厅. 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. 国卫办疾控函[2020]279号, 2020-04-02.
- [18] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. WS 288—2017 肺结核诊断. 2017-11-09.
- [19] 中国防痨协会. T/CHATA 004—2020 新生入学体检结核病检查规范. 2020-07-07.
- [20] 中华人民共和国卫生部办公厅. 卫生部办公厅关于规范健康体检应用放射检查技术的通知. 卫办监督发[2012]148号. 2012-12-12.

(收稿日期: 2022-01-05)

(本文编辑: 李敬文)