

结核菌素皮肤试验诊断结核分枝杆菌潜伏感染 学校人群预防性服药临界值的确定

卢鹏¹ 王荣² 刘家松³ 刘巧¹ 丁晓艳¹ 陆伟¹ 竺丽梅¹

【摘要】 目的：探寻在学校结核病疫情处置中应用结核菌素皮肤试验(tuberculin skin testing, TST)诊断需要预防性服药的结核分枝杆菌潜伏感染(latent tuberculosis infection, LTBI)者的硬结平均直径临界值。**方法：**于2020年10月至2021年10月,选取江苏省发生3例及以上病例学校结核病疫情的2所学校的学生和老师作为研究对象,共纳入163名。对研究对象同时进行TST和QuantiFERON-TB gold in-tube(QFT)检测,以QFT检测结果为参照标准,采用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)来确定TST检测学校人群中需要预防性服药的LTBI者的硬结平均直径临界值。**结果：**163名受试者中,QFT检测阳性者79例(48.5%),QFT检测阴性者84名(51.5%)。TST中度阳性者132名(81.0%),其中,QFT检测阳性者62例,阳性率为47.0%(95%CI:38.3%~55.6%)。在163名研究对象中,以QFT检测结果为参照标准,TST检测硬结平均直径为12.5 mm时诊断需要预防性服药的LTBI者的价值最高,敏感度为38.0%(95%CI:27.3%~49.6%),特异度为82.1%(95%CI:72.3%~89.6%),曲线下面积(AUC)为0.621(95%CI:0.542~0.696);在132名TST中度阳性者中,以QFT检测结果为参照标准,TST检测硬结平均直径为12.5 mm时诊断需要预防性服药的LTBI者的价值最高,敏感度为25.8%(95%CI:15.5%~38.5%),特异度为87.1%(95%CI:77.0%~93.9%),AUC为0.572(95%CI:0.483~0.657)。**结论：**在学校结核病疫情处置中,如果在一个班级发生3例及以上结核病病例或者TST中度阳性率或者强阳性率远高于本地区正常范围时,应该重视TST中度阳性的人群。

【关键词】 结核; 学生; 疾病暴发流行; 诊断; 预防和防护用药

【中图分类号】 R183; R52

Determination of the critical value of prophylactic medication in school population for the diagnosis of latent tuberculosis infection by tuberculin skin test Lu Peng¹, Wang Rong², Liu Jiasong³, Liu Qiao¹, Ding Xiaoyan¹, Lu Wei¹, Zhu Limei¹. ¹Department of Chronic Communicable Disease, Center for Disease Control and Prevention of Jiangsu Province, Jiangsu Province, Nanjing 210009, China; ²Department of Chronic Communicable Disease, Center for Disease Control and Prevention of Nanjing City, Jiangsu Province, Nanjing 210003, China; ³Department of Chronic Communicable Disease, Center for Disease Control and Prevention of Huai'an City, Jiangsu Province, Huai'an 223003, China

Corresponding author: Zhu Limei, Email: lilyam0921@163.com

【Abstract】 Objective: To explore the critical value of mean diameter of induration tuberculin by skin test (TST) for the diagnosis of late tuberculosis infection (LTBI) that needs preventive medication in the treatment of tuberculosis epidemic in school. **Methods:** From October 2020 to October 2021, 163 students and teachers from two schools with three or more student tuberculosis patients in Jiangsu Province were selected. All the subjects were tested by TST and QuantiFERON-TB gold in-tube (QFT). Using the QFT results as the reference standard, the receiver operating characteristic curve (ROC) was used to determine the critical value of mean diameter of induration tuberculin, to diagnosis LTBI students and teachers who needed to have preventive treatment. **Results:** Of the 163 individuals, 79 (48.5%) were positive and 84 (51.5%) were negative in QFT. Among 132 individuals with



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.1000-6621.20220197

基金项目:江苏省卫生健康委科研重点项目(ZD2021052;

ZDA2020022)

作者单位: ¹江苏省疾病预防控制中心慢性传染病防制所,南京210009; ²南京市疾病预防控制中心慢性传染病防制所,南京210003; ³江苏省淮安市疾病预防控制中心慢性传染病防制所,淮安223003

通信作者:竺丽梅,Email:lilyam0921@163.com

moderate positive in TST, 62 were QFT positive (47.0% (95%CI: 38.3%–55.6%)). Of the 163 individuals, using the QFT results as the reference standard, TST had the highest diagnostic value when the induration diameter of TST was 12.5 mm, with a sensitivity of 38.0% (95%CI: 27.3%–49.6%) and a specificity of 82.1% (95%CI: 72.3%–89.6%). The area under the curve (AUC) was 0.621 (95%CI: 0.542–0.696). Among 132 individuals with moderate positive TST, using the QFT results as the reference standard, TST had the highest diagnostic value when the induration diameter of TST was 12.5 mm, with a sensitivity of 25.8% (95%CI: 15.5%–38.5%) and a specificity of 87.1% (95%CI: 77.0%–93.9%), and the AUC was 0.572 (95%CI: 0.483–0.657). **Conclusion:** In the treatment of tuberculosis epidemic in school if there are three or more tuberculosis cases in a class or the moderate or strong positive rate of TST is much higher than the normal range in the region, attention should be paid to the population with moderate positive TST results.

【Key words】 Tuberculosis; Students; Disease outbreaks; Diagnosis; Protective agents

【Fund program】 Key Scientific Research Project of Jiangsu Commission Health (ZD2021052; ZDA2020022)

为加速实现世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 提出的“终止结核病策略”, 诊断和治疗结核分枝杆菌潜伏性感染 (latent tuberculosis infection, LTBI) 尤为重要^[1]。LTBI 是一种机体对结核分枝杆菌 (MTB) 抗原的持续性免疫应答状态, 但没有临床表现为活动性肺结核的证据^[2]。目前, 全球约 1/4 的人感染了 MTB, 这是一个庞大的潜在结核病患者库^[3]。目前, 在中国接受 LTBI 预防性服药的人群主要是发生学校结核病疫情的学生人群, 主要是结核菌素皮肤试验 (tuberculin skin testing, TST) 强阳性 (硬结平均直径 ≥ 15 mm 或伴随水疱、淋巴管炎等) 或者 γ -干扰素释放试验 (interferon gamma release assay, IGRA) 阳性的学生人群。而对 TST 硬结平均直径在 5~15 mm 的学生的处置措施主要是 3 个月后复查胸部 X 线摄片 (简称“胸片”)。Lu 等^[4]研究表明, 在一个班级出现 3 例及以上学生结核病病例时, 要重视 TST 硬结平均直径在 5~15 mm 之间的学生。在该起学校结核病聚集性疫情中, 9 例发病的学生中有 7 例 TST 硬结平均直径在 5~15 mm 之间。此时, 如还将需要预防性服药学生的阳性临界值定在 15 mm 就可能漏诊, 进而造成疫情的进一步传播。可见, 提高 TST 诊断需要进行预防性服药的学校人群 LTBI 者的敏感度尤为重要。因此, 笔者以发生结核病聚集性疫情的 2 个学校的学校人群为研究对象, 同时开展 IGRA 和 TST, 通过调整 TST 诊断的阳性临界值, 以提高 TST 诊断需要进行预防性服药的学校人群 LTBI 者的敏感度。

对象和方法

1. 研究对象: 于 2020 年 10 月至 2021 年 10 月,

选取江苏省发生 3 例及以上病例学校结核病疫情的 2 所学校的学生和老师作为研究对象, 共纳入 163 名, 其中, 老师 12 名 (7.4%), 学生 151 名 (92.6%); 学校 A 有 52 名 (31.9%), 学校 B 有 111 名 (68.1%); 男性 63 名 (38.7%), 女性 100 名 (61.3%); 年龄中位数 (四分位数) 为 17 (16, 20) 岁。

2. LTBI 检测: 对研究对象同时开展 TST 检测和 IGRA。(1) TST 检测: 对与肺结核病例密切接触者采用 Mantoux 方法进行 TST 检测, 即在左前臂掌侧皮内注射 0.1 ml (5 U) 结核菌素纯蛋白衍生物稀释制剂 (北京祥瑞生物制品股份有限公司, 成都生物制品研究所有限责任公司); 于注射 48~72 h 后, 测量皮肤硬结的横向和纵向直径后取其平均值^[5]。10 mm $\leq$ 硬结平均直径 < 15 mm 被认为是中度阳性, 硬结平均直径 ≥ 15 mm 或者出现水疱、坏死、双圈、淋巴管炎等被认为是强阳性, 需要进行预防性服药。(2) IGRA: 采用德国 Qiagen 公司的 QuantiFERON-TB gold in-tube (QFT) 检测试剂盒。QFT ≥ 0.35 IU/ml 者被认为是 LTBI。

3. 统计学处理: 采用 SPSS 23.0 软件进行分析, 计数资料以“百分率/构成比 (%)”描述。以 QFT 检测结果为参照标准, 采用受试者工作特征曲线 (receiver operating characteristic curve, ROC) 来确定 TST 检测学校人群中需要预防性服药的 LTBI 者的硬结平均直径临界值, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 基本情况: 163 名研究对象中, QFT 检测阳性者 79 例 (48.5%), QFT 检测阴性者 84 名

(51.5%)。TST 中度阳性者 132 名 (81.0%)，其中，QFT 检测阳性者 62 例，阳性率为 47.0% (95%CI: 38.3%~55.6%)。TST 硬结平均直径在 0~<10 mm 者 11 名，QFT 检测阳性 3 例，阳性率为 27.3% (95%CI: 0.0~58.7%)。TST 硬结平均直径 ≥ 15 mm 者 20 名，QFT 检测阳性 14 例，阳性率为 70.0% (95%CI: 48.0%~92.0%)，见表 1。

表 1 TST 检测不同硬结平均直径受试对象经 QFT 检测的情况

硬结平均直径 (mm)	QFT 阳性 [例(构成比, %)]	QFT 阴性 [名(构成比, %)]
0~	3(3.8)	8(9.5)
10~	62(78.5)	70(83.4)
≥ 15	14(17.7)	6(7.1)
合计	79(48.5)	84(51.5)

注 TST: 结核菌素皮肤试验; QFT: QuantiFERON-TB gold in-tube

2. TST 诊断预防性服药的临界值: 以 QFT 检测作为参照标准, 在 163 名研究对象中, TST 检测硬结平均直径为 12.5 mm 时诊断需要预防性服药的 LTBI 者的价值最高, 敏感度为 38.0% (95%CI: 27.3%~49.6%), 特异度为 82.1% (95%CI: 72.3%~89.6%), 曲线下面积 (AUC) 为 0.621 (95%CI: 0.542~0.696); 当 TST 硬结平均直径临界值为 10 mm 时, 敏感度为 65.8% (95%CI: 54.3%~76.1%), 特异度为 50.0% (95%CI: 38.9%~61.1%); 当 TST 硬结平均直径的临界值为 15 mm 时, 敏感度为 11.3% (95%CI: 5.3%~20.5%), 特异度为 95.2% (95%CI: 88.3%~98.7%), 见图 1。

以 QFT 检测作为参照标准, 仅纳入 TST 中度阳性的研究对象时, TST 检测硬结平均直径为 12.5 mm 时诊断需要预防性服药的 LTBI 者的价值最高, 敏感度为 25.8% (95%CI: 15.5%~38.5%), 特异度为 87.1% (95%CI: 77.0%~93.9%), AUC 为 0.572 (95%CI: 0.483~0.657); 当 TST 硬结平均直径的临界值为 10 mm 时, 敏感度为 61.3% (95%CI: 48.1%~73.4%), 特异度为 48.6% (95%CI: 36.4%~60.8%), 见图 2。

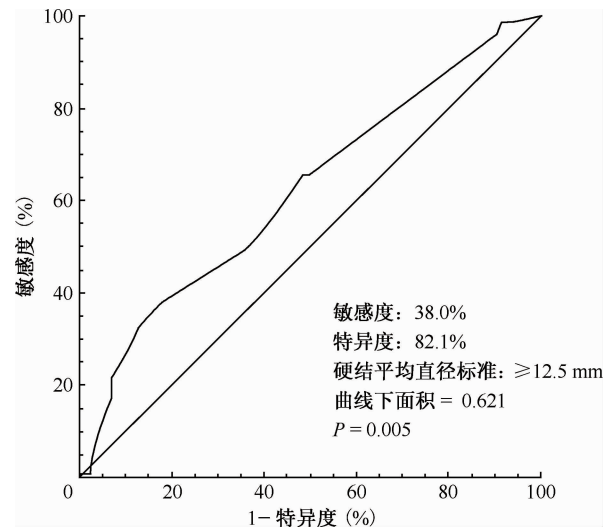


图 1 结核菌素皮肤试验诊断学校人群预防性服药的受试者工作特征曲线

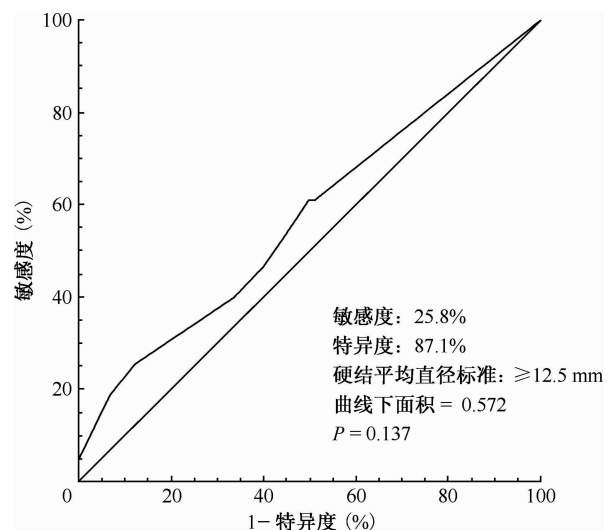


图 2 结核菌素皮肤试验诊断中度阳性学校人群预防性服药的受试者工作特征曲线

讨 论

学校结核病疫情是全球公共卫生特别关注的问题^[6-8]。中国在结核病防控取得了巨大成就, 但近几年学校结核病疫情频发, 一部分重要原因就是前期学校结核病疫情筛查过程中发现的 TST 强阳性或者 IGRA 阳性的学生拒绝接受预防性服药继续上课造成的^[4,9]。在前期的一起学校结核病聚集性疫情中, 9 例发病的学生中有 7 例 TST 硬结平均直径在 5~15 mm 之间^[4]。因此, 如何提高 TST 识别学校 LTBI 者中需要服药人群的敏感度尤为重要。笔者选择 2 所发生结核病疫情的学校同时开展 TST

和 QFT 筛查,以 QFT 诊断结果作为近期 LTBI 者中需要预防性服药人群的参照标准,发现以 TST 硬结平均直径为 12.5 mm 作为诊断需预防性服药的 LTBI 者的临界值时,其诊断价值最高,但敏感度仅为 38.0%;而如果将 TST 硬结平均直径的临界值选在 10 mm 时,其诊断敏感度则达 65.8%。

TST 和 IGRA 是 WHO 推荐的两种用于检测 LTBI 的方法^[10],TST 阳性(硬结平均直径 ≥ 5 mm 或 10 mm)或 IGRA 检测呈阳性的高危人群应进行预防性治疗。但在中国,TST 硬结平均直径 ≥ 15 mm 或 IGRA 检测阳性且胸片未见异常的学生被认为是近期 LTBI,需要接受预防性治疗。但对于 TST 硬结平均直径 ≥ 5 mm 且 <15 mm 的学生,除了加强随访或在第 1 次筛查 3 个月后进行胸片检查外并没有其他措施^[6]。本次研究显示,TST 中度阳性的学校人群中,QFT 检测阳性率接近 50%,如果对这些学生不采取任何措施,其很可能成为新的传染源。因此,应该重视 TST 中度阳性的这些学生。有研究通过采取不同的 TST 硬结平均直径的临界值来降低 TST 诊断 LTBI 的假阳性^[11-12];本次研究也通过降低 TST 诊断 MTB 近期感染的硬结平均直径,来尽可能发现更多需要预防性服药的学生。学校结核病防控指南中推荐 TST 硬结平均直径 ≥ 15 mm 学生接受预防性服药,这一点是毋庸置疑的,但在一些特殊环境下,比如在一个班级发生 3 例及以上学生结核病病例或者 TST 中度阳性率或者强阳性率远远高于本地区正常范围时,就要重点关注 TST 硬结平均直径在 10~15 mm 的学生。主要原因有:(1)如果在一个班级发生 3 例及以上学生结核病病例或者 TST 中度阳性率或者强阳性率远远高于本地区正常范围时,表明传播不是近期发生的,很有可能是首发病例诊断延迟,这也是导致结核病暴发的最重要因素之一。(2)另一个需要更多关注的因素是,结核病是一种慢性传染病,机体从感染到发生免疫反应有长达 8 周的窗口期,这意味着需要额外的时间来检测病例的感染状态。由于 TST 和 IGRA 都有窗口期^[13-14],因此,可能会出现感染状态的错误分类,即可能会将近期感染的学生错误地诊断为远期感染或非感染。因此,为了提高

检测敏感度,一些国家(加拿大、意大利、西班牙和沙特阿拉伯)引入了两步法,即对 TST 阴性的个体接受 IGRA 检测^[15]。考虑到这些步骤的高成本和复杂性,结合本次研究的结果,笔者建议,在一个班级发生 3 例及以上学生结核病病例或者本班级人群 TST 中度阳性率或者强阳性率远远高于本地区正常范围时推荐在 TST 硬结平均直径 ≥ 5 mm 和 <15 mm 的学生,尤其是在 10 mm $\leq$ TST 硬结平均直径 <15 mm 的学生中开展 IGRA 检测,如果条件不允许,可考虑将诊断需要预防性服药的 TST 硬结平均直径临界值降低至 10~12.5 mm 之间。

本次研究主要的局限性为由于 LTBI 的诊断缺乏金标准^[16-17],而且所有的检测方法都不能区分 LTBI 是近期感染还是远期感染,而笔者以 QFT 结果作为诊断近期感染的参考标准可能会存在偏倚。

综上所述,在学校结核病疫情处置中,如果在一个班级发生 3 例及以上学生结核病病例或者学校人群 TST 中度阳性率或者强阳性率远远高于本地区正常范围时,应该重视 TST 中度阳性的学生,有条件的可以在中度阳性的学生中加做 IGRA,没有条件的可以降低 TST 诊断需要预防性服药的 LTBI 者的硬结平均直径的临界值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献 卢鹏:直接参与(酝酿和设计实验、实施研究、采集数据、分析/解释数据)、文章撰写(起草文章)、工作支持(统计分析);王荣:直接参与(实施研究、采集数据、分析/解释数据)、文章撰写(对文章的知识性内容作批评性审阅)、工作支持(支持性贡献);刘家松、刘巧:直接参与(实施研究、采集数据)、文章撰写(对文章的知识性内容作批评性审阅)、工作支持(支持性贡献);丁晓艳:直接参与(实施研究、采集数据);陆伟:直接参与(实施研究)、文章撰写(对文章的知识性内容作批评性审阅)、工作支持(获取研究经费、支持性贡献);竺丽梅:直接参与(酝酿和设计实验、实施研究、采集数据、分析/解释数据)、文章撰写(对文章的知识性内容作批评性审阅)、工作支持(获取研究经费、行政/技术/材料支持、指导、支持性贡献)

参 考 文 献

- [1] Rangaka MX, Cavalcante SC, Marais BJ, et al. Controlling the seedbeds of tuberculosis: diagnosis and treatment of tuberculosis infection. *Lancet*, 2015, 386(10010): 2344-2353. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00323-2.

- [2] Mack U, Migliori GB, Sester M, et al. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to *M. tuberculosis*? A TBNET consensus statement. *Eur Respir J*, 2009, 33(5): 956-973. doi:10.1183/09031936.00120908.
- [3] Houben RM, Dodd PJ. The Global Burden of Latent Tuberculosis Infection: A Re-estimation Using Mathematical Modeling. *PLoS Med*, 2016, 13(10): e1002152. doi:10.1371/journal.pmed.1002152.
- [4] Lu P, Lu F, Liu Q, et al. High rate of transmission in a pulmonary tuberculosis outbreak in a junior high school in China, 2020. *IJID Regions*, 2021, 1: 117-123. doi:10.1016/j.ijregi.2021.10.012.
- [5] Huebner RE, Schein MF, Bass JB Jr. The tuberculin skin test. *Clin Infect Dis*, 1993, 17(6): 968-975. doi:10.1093/clinids/17.6.968.
- [6] 路希维, 王鑫, 陆伟. 重视与规范学校结核病暴发疫情的处置. *中国防痨杂志*, 2016, 38(7): 531-538. doi:10.3969/j.issn.1000-6621.2016.07.004.
- [7] 高谦, 梅建. 我国学校结核病预防与控制的思考. *中国防痨杂志*, 2020, 42(3): 195-199. doi:10.3969/j.issn.1000-6621.2020.03.003.
- [8] Tagarro A, Jiménez S, Sánchez A, et al. Tuberculosis outbreak in a primary school: description and reflections on the value of gastric juice in the management of micro-epidemics. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 2011, 29(2): 90-95. doi:10.1016/j.eimc.2010.08.006.
- [9] 白丽琼. 是危机, 还是机遇? ——湖南省桃江县发生学校结核病聚集性疫情的思考. *实用预防医学*, 2018, 25(1): 1-2, 61. doi:10.3969/j.issn.1006-3110.2018.01.001.
- [10] World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: tuberculosis preventive treatment. Geneva: World Health Organization, 2020.
- [11] 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. *中华流行病学杂志*, 2020, 41(3): 363-367. doi:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.03.008.
- [12] World Health Organization. Guidance for National Tuberculosis Programmes on the Management of Tuberculosis in Children. Geneva: World Health Organization, 2014.
- [13] Abubakar I, Matthews T, Harmer D, et al. Assessing an outbreak of tuberculosis in an English college population. *Eur Respir J*, 2011, 38(4): 976-978. doi:10.1183/09031936.00031711.
- [14] Menzies D. Interpretation of repeated tuberculin tests. Boosting, conversion, and reversion. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999, 159(1): 15-21. doi:10.1164/ajrcrm.159.1.9801120.
- [15] Denkinger C, Dheda K, Pai M. Guidelines on interferon- γ release assays for tuberculosis infection: concordance, discordance or confusion? *Clin Microbiol Infect*, 2011, 17(6): 806-814. doi:10.1111/j.1469-0691.2011.03555.x.
- [16] World Health Organization. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management: annex 3: values and preferences for the management of latent tuberculosis infection; survey of populations affected by the recommendations. Geneva: World Health Organization, 2018.
- [17] Lu P, Liu Q, Zhou Y, et al. Predictors of discordant tuberculin skin test and QuantiFERON-TB gold in-tube results in eastern China: a population-based, Cohort Study. *Clin Infect Dis*, 2021, 72(11): 2006-2015. doi:10.1093/cid/ciaa519.

(收稿日期:2022-05-24)

(本文编辑:李敬文)