IFN-γ 联合 CRP、IL-6 用于病原检测阴性且 IGRA 阴性肺结核患者的辅助诊断评价

刘轩妙[1]，胥 萍[1,2*]

[1]苏州大学苏州医学院 江苏苏州
[2]苏州大学附属传染病医院检验中心 江苏苏州

【摘要】目的 探讨病原检测阴性且 IGRA 阴性患者外周血中 CRP 以及细胞因子表达水平的变化及其临床意义。**方法** 纳入 2021 年 10 月 21 日至 2023 年 4 月 27 日期间在苏州大学附属传染病医院住院病例 295 例。依据肺结核诊断标准（WS288~2017）纳入 196 例结核病患者，其中男性 130 例，女性 66 例，平均年龄 58.4±17.1（岁）；菌阳性肺结核患者 92 例，菌阴性肺结核患者 104 例；在菌阴性肺结核（病原检测阴性）患者中，IGRA 阳性患者 44 例，IGRA 阴性患者 14 例。疾病对照组纳入肺炎患者 79 例，其中男性 51 例，女性 28 例，平均年龄 61.8±15.4（岁）。健康对照组 20 例，其中男性 10 例，女性 10 例，平均年龄 58.6±6.3（岁）。分别采用流式细胞术和免疫荧光干式定量法检测外周血中细胞因子（IFN-γ、IFN-α、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-8、TNF-α、IL-10、IL-12P70、IL-1β、IL-17）及 CRP 的表达，分析不同组炎症细胞因子及 CRP 的表达差异。**结果** ①菌阳性肺结核患者外周血 IFN-γ、CRP、IL-6 水平均显著高于菌阴性肺结核患者，且菌阴性肺结核患者外周血 IFN-γ、CRP、IL-6 水平均显著高于健康对照组，P 分别为＜0.0001、0.0006、＜0.0001。②菌阴性肺结核患者中 IGRA 阴性患者外周血 IFN-γ、CRP、IL-6 水平均显著高于健康对照组，P 分别为 0.0002、0.0043、＜0.0001。③以健康对照组为参照，菌阴性肺结核患者中 IGRA 阴性患者的 IFN-γ 联合 CRP 、IL-6 的 ROC 曲线下 AUC 为 0.957，其敏感度、特异度分别为 92.9%、100% 。④以疾病对照组为参照，菌阴性肺结核患者中 IGRA 阴性患者的 IFN-γ 联合 CRP 、IL-6 的 ROC 曲线下 AUC 为 0.736，敏感度、特异度分别为 50%、89.9%。**结论** 临床有肺结核疑似症状且影像学高度支持的患者，在无病原学诊断依据且 IGRA 阴性时，外周血 IFN-γ 联合 CRP、IL-6 检测可为该类疑似结核病患者提供辅助诊断。

【关键词】菌阴性肺结核；IGRA 阴性；IFN-γ；CRP；IL-6

【基金项目】苏州市科技计划（SLT2021012；SZS2020311）；江苏省卫健委面上项目（M2021066）；江苏省科学技术厅（BE2023718）

【收稿日期】2024 年 5 月 2 日 **【出刊日期】**2024 年 6 月 26 日 **【DOI】**10.12208/j.ijmd.20241019

Evaluation of IFN-γ in combination with CRP and IL-6 for adjunctive diagnosis in patients with pathogen test-negative and IGRA-negative tuberculosis

Xuanmiao Liu[1], Ping Xu[1,2]*

[1]Soochow University, Soochow Medical College, Suzhou, Jiangsu
[2]Laboratory Center of Infectious Diseases Hospital Affiliated to Soochow University, Suzhou, Jiangsu

【Abstract】Objective To investigate the changes in CRP and cytokine expression levels in the peripheral blood of patients with negative pathogen tests and negative IGRA and their clinical significance. **Methods** Two hundred and ninety-five cases hospitalized in the Infectious Diseases Hospital affiliated with Soochow University between October 21, 2021 and April 27, 2023 were included. Based on the diagnostic criteria for tuberculosis

*通讯作者：胥萍

(WS288~2017), 196 cases of tuberculosis patients were included, including 130 males and 66 females, with a mean age of 58.4±17.1 (years); 92 cases of bacteriophage-positive tuberculosis patients and 104 cases of bacteriophage-negative tuberculosis patients; among the bacteriophage-negative tuberculosis (pathogen test-negative) patients, there were 44 cases of IGRA-positive patients and IGRA-negative patients 14 cases. The disease control group included 79 patients with pneumonia, including 51 males and 28 females, with a mean age of 61.8±15.4 (years). The healthy control group included 20 cases, of which 10 were male and 10 were female, with a mean age of 58.6±6.3 (years). The expression of cytokines (IFN-γ, IFN-α, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, TNF-α, IL-10, IL-12P70, IL-1β, IL-17) and CRP in the peripheral blood were detected by flow cytometry and immunofluorescence dry-quantification, respectively, and the expression differences of inflammatory cytokines and CRP in different groups were analyzed. **Results** ①Peripheral blood levels of IFN-γ, CRP, and IL-6 were significantly higher in bacteria-positive TB patients than in bacteria-negative TB patients, and peripheral blood levels of IFN-γ, CRP, and IL-6 were significantly higher in bacteria-negative TB patients than in healthy controls, with P <0.0001, 0.0006, and <0.0001, respectively. ②Peripheral blood levels of IFN-γ, CRP, and IL-6 were significantly higher in IGRA-negative patients with mycobacterium-negative tuberculosis than in healthy controls, with P of 0.0002, 0.0043, and <0.0001, respectively. ③Using the healthy control group as a reference, the AUC under the ROC curve of IFN-γ combined with CRP and IL-6 in bacteria-negative tuberculosis patients with IGRA-negative patients was 0.957, and its sensitivity and specificity were 92.9% and 100%, respectively. ④Using the disease control group as a reference, the AUC under the ROC curve for IFN-γ combined with CRP , IL-6 in bacteriophage-negative TB patients with IGRA-negative patients was 0.736, and the sensitivity and specificity were 50% and 89.9%, respectively. **Conclusions** In patients with clinically suspected symptoms of tuberculosis and highly supportive imaging, peripheral blood IFN-γ combined with CRP and IL-6 testing may provide an adjunctive diagnosis for this group of patients with suspected tuberculosis when there is no basis for an aetiologic diagnosis and IGRA is negative.

【**Keywords**】Tuberculosis; Professional pneumoconiosis; IFN-γ; CRP; IL-6

结核病是由结核分枝杆菌引起的一种严重肺部传染性疾病，可侵及许多脏器，以肺部受累形成肺结核最为常见[1]。世界卫生组织（WHO）估计，2022年全球约有1060万新发患者，其中约310万例未被诊断或登记[2]。目前结核病的实验室诊断方法主要包括结核分枝杆菌细菌学检查（痰涂片、痰培养）、分子生物学检查（TB-DNA检测、Xpert）以及免疫学检查[结核菌素皮肤试验（TST）、γ-干扰素释放试验（Interferon-Gamma Release Assays，IGRA）、结核抗体等][3]。

然而由于各种因素，在临床常遇检查结果与临床诊断不符病例或与诊疗标准不符的检测结果。因此，充分应用实验室常规检测项目助力临床诊疗是有必要的。临床最常见的一种是临床诊断结核且抗结核治疗有效，但无病原学证据且IGRA阴性的患者，本研究分析了该类患者外周血CRP联合十二项细胞因子检测的结果，希望能为该类患者的诊断提供帮助。

1 对象与方法

1.1 研究对象

纳入2021年10月21日至2023年4月27日期间在苏州大学附属传染病医院住院病例295例。依据肺结核诊断标准（WS288~2017），根据临床症状、胸部影像学改变、结核分枝杆菌细菌学（痰培养和/或GeneXpert阳性实验室证据）以及结核免疫学对患者进行诊断，排除患有免疫抑制疾病、自身免疫性疾病和其他免疫相关疾病（如恶性肿瘤、既往移植、慢性肾衰竭和HIV感染），并且与肺癌、肺部真菌感染、细菌学肺炎、支气管扩张等肺部其他疾病进行鉴别诊断，最终纳入196例肺结核患者，其中男性130例，女性66例，平均年龄58.4±17.1（岁）；菌阳性肺结核（病原检测阳性）患者92例，菌阴性肺结核（病原检测阴性）患者104例；在菌阴性肺结核患者中，IGRA阴性患者14例，IGRA阳性患者44例。肺炎患者79例，其中男性51例，女性28例，平均年龄61.8±15.4（岁）。健康对照组

20例，其中男性10例，女性10例，平均年龄58.6±6.3（岁）。

1.2 检测方法

标本的采集：检测标本采用EDTA-K_2真空采血管（阳普公司）采集静脉血3ml，新鲜标本6h内做检测处理。

1.3 标本的处理

CRP检测：①开机，检查试剂反应条、检测缓冲液、冲洗液是否足够，废液桶是否清空。②按标本类型排序放置于不同的试管架上，要求标本条码平整、裸露、便于仪器自动读码。③在仪器触摸屏上，输入、更改（或默认）检测信息。④仪器自动进样扫描、摇匀穿刺、混匀稀释液和样本、加样孵育、检测判读、输出结果。

12项细胞因子检测：向测定管中加入25uL实验缓冲液，再加入25uL样本，混匀后加入25uL捕获微球抗体（实验前先将微球涡旋30s，用移液枪轻轻吹打30次左右，使用时再涡旋30s），再加入25uL检测抗体，室温（25±1°C）避光震荡孵育2小时（400-500r/min）后向管中加25uLSA-PE，室温（25±1°C）避光震荡孵育0.5小时（400-500r/min），再向管中加入1000uL（1X）洗涤缓冲液，涡旋数秒，300g-500g离心5min，缓慢倾倒出液体，倒扣于吸水纸上，根据流式细胞仪上样需求，向管中加入150uL-300uL缓冲液，涡旋10秒将微球重悬，立即上机检测。

IGRA检测（ELISA方法）：①IFN-γ的体外释放：使用肝素抗凝的真空采血管采集体积不低于4mL的全血标本。在16小时之内将全血标本轻柔颠倒混匀3~5次后分装到“N”、“T”、“P”三种培养管中，1mL/管。将培养管轻柔颠倒混匀5次后迅速放入37℃培养22±2小时，培养过程中保持培养管直立。培养后的培养管以3000~5000转/分钟离心10分钟，取血浆进行ELISA检测，注意不可吸到细胞层。②IFN-γ的定量检测：将浓缩洗涤液用蒸馏水或去离子水20倍稀释。根据瓶签标识的体积加入新鲜去离子水或注射用水，待2~3min校准品充分溶解后，轻轻混匀，得到400pg/mL的校准品。然后用校准品稀释液对上述校准品进行稀释，最终得到的校准品浓度分别为400pg/mL、200pg/mL、100pg/mL、50pg/mL、25pg/mL、12.5pg/mL。将样品对应微孔按序编号，每个受试者的3种培养血浆各1孔，校准品各双孔，空白对照1孔。分别在相应孔中加入样品稀释液20uL。分别在相应孔中加入待测样品或校准品各50uL，轻轻振荡混匀。用封板膜封板后，置37℃温育60分钟。每孔加入酶标试剂50uL，空白孔除外，轻轻振荡混匀。用封板膜封板后，置37℃温育60分钟。小心揭掉封板膜，用洗板机洗涤5遍，最后一次尽量扣干。每孔加入显色剂A、B液各50uL，轻轻振荡混匀，37℃避光显色15分钟。最后每孔加终止液50uL，轻轻振荡混匀，10分钟内用酶标仪波长于450nm处，用空白孔调零点后测定各孔A值。

2 试剂和仪器

主要试剂：C反应蛋白测定试剂盒（免疫荧光干式定量法-中翰盛泰生物技术股份有限公司）；12项细胞因子检测试剂盒（多重微球流式免疫荧光发光法-青岛瑞斯凯尔生物科技有限公司）；结核感染T细胞检测试剂盒（体外释放酶联免疫法-万泰生物公司）。

仪器：

CRP检测仪器：全自动免疫分析仪（型号Jet-iStar-3000，中翰盛泰生物技术股份有限公司）；12项细胞因子检测流式细胞仪（型号D2060R，Agilent公司）；IGRA检测仪器：全自动酶免仪（型号URANUS AE 115，深圳市爱康生物科技有限公司）。

3 统计学分析

所有统计分析均使用GraphPad Prism 9.5.1、SPSS 26.0软件进行。数值变量资料以均数±标准差（$\bar{x}$±S）表示。两组数值变量资料若符合正态分布且方差齐性则采用t检验，不符合使用Mann-Whitney U检验。三组数值变量资料若符合正态分布且方差齐性采用单因素方差分析（one-way ANOVA analysis），不适合使用Kruskal-Wallis H检验。受试者工作特征曲线（receiver operator characteristic curve，ROC）用于评定IFN-γ、CRP、IL-6对区分IGRA阴性的菌阴性肺结核患者与健康对照组（或疾病对照组）的临床诊断价值。所有比较均使用双侧检验，$P<0.05$被认为差异具有统计学意义。

4 结果

4.1 菌阳性肺结核患者组、菌阴性肺结核患者组、肺炎患者组与健康对照组四组人群细胞因子水平检测分析

肺结核与肺炎分别是由结核分枝杆菌和某些致病因子引起的肺部疾病，均可引起炎症性反应。因此，我们将肺炎患者组作为非结核性肺部疾病对照组，将其与菌阳性肺结核患者组、菌阴性肺结核患者组、健康对照组四组人群的细胞因子水平进行比较，发现患者组外周血IFN-γ、CRP、IL-6表达水平均显著高于健康对照组；菌阳性肺结核患者外周血CRP水平显著高于菌阴性肺结核患者（P=0.0002），而IFN-γ、IL-6无显著差异；菌阴性肺结核患者外周血IFN-γ（P＜0.0001）、CRP（P＝0.0038）、IL-6（P＜0.0001）水平显著高于健康对照组，且IFN-γ水平显著高于肺炎患者（P=0.0379）。（见图1）其余细胞因子不具有显著性差异，因此本研究聚焦于IFN-γ、CRP、IL-6这三个细胞因子。

4.2 菌阴性肺结核患者中，IGRA阳性、IGRA阴性患者组、肺炎患者组和健康对照组四组人群的细胞因子水平检测分析

《WS 288-2017 肺结核诊断标准》[4]增加了IGRA检测，其中提到，无病原学证据的菌阴性肺结核患者，具有胸部影像学依据且免疫学检查（IGRA）阳性的患者可诊断为肺结核。根据我们收集资料显示，菌阴性肺结核患者中有14例患者IGRA阴性，因此，本研究着重关注这14例IGRA阴性的菌阴性肺结核患者。我们将菌阴性肺结核患者分为IGRA阳性患者组、IGRA阴性患者组，与肺炎患者、健康对照组的外周血细胞因子水平进行分析发现，菌阴性肺结核患者中IGRA阴性肺结核患者外周血IFN-γ（P＝0.0005）、CRP（P＝0.0362）、IL-6（P＜0.0001）水平显著高于健康对照组；肺炎组IFN-γ、CRP、IL-6与IGRA阴性肺结核患者组相比或高或低，但无统计学差异。（见图2）。

4.3 以健康对照组为参照分析IGRA阴性的菌阴性肺结核患者外周血IFN-γ、CRP、IL-6的ROC曲线

目前结核病的实验室诊断方法主要包括结核分枝杆菌细菌学检查（痰涂片、痰培养）、分子生物学检查（TB-DNA检测、Xpert）以及免疫学检查（TST、IGRA、结核抗体）等。然而由于各种因素，临床上存在部分IGRA阴性的菌阴性肺结核患者，并且菌阴性肺结核患者中IGRA阴性肺结核患者外周血IFN-γ、CRP、IL-6水平显著高于健康对照组。因此，我们利用ROC曲线探索IFN-γ、CRP、IL-6在区分IGRA阴性的菌阴性肺结核患者与健康对照组的价值，发现IFN-γ联合CRP、IL-6 ROC曲线的AUC为0.957，敏感度、特异度分别为92.9%、100%。

4.4 以疾病对照组为参照分析IGRA阴性的菌阴性肺结核患者外周血IFN-γ、CRP、IL-6的ROC曲线

以疾病对照组为参照，探索IGRA阴性的菌阴性肺结核患者外周血IFN-γ、CRP、IL-6的ROC曲线，发现IFN-γ联合CRP、IL-6 ROC曲线的AUC最大（0.736），敏感度、特异度分别为50%、89.9%。

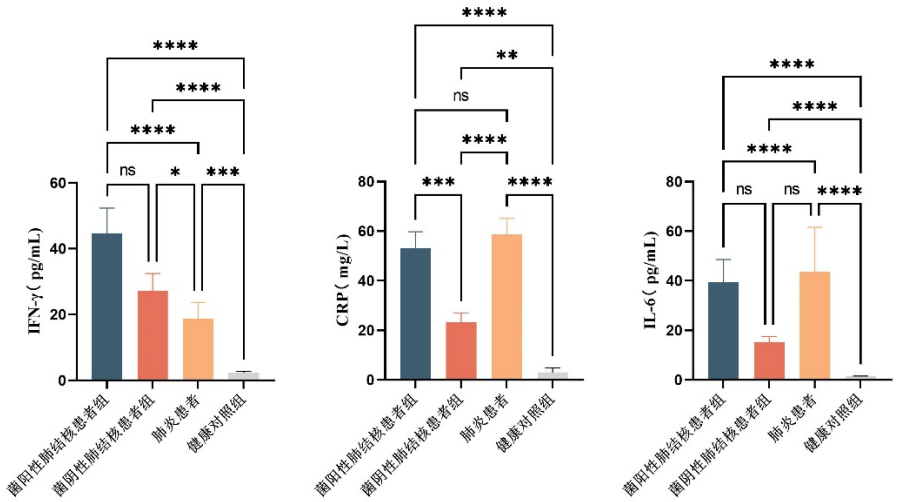

图1　菌阳性肺结核患者组、菌阴性肺结核患者组、肺炎患者组与健康对照组的细胞因子水平比较

注：**** P<0.0001、*** P<0.001、** P<0.01、* P<0.05、ns 无显著性差异

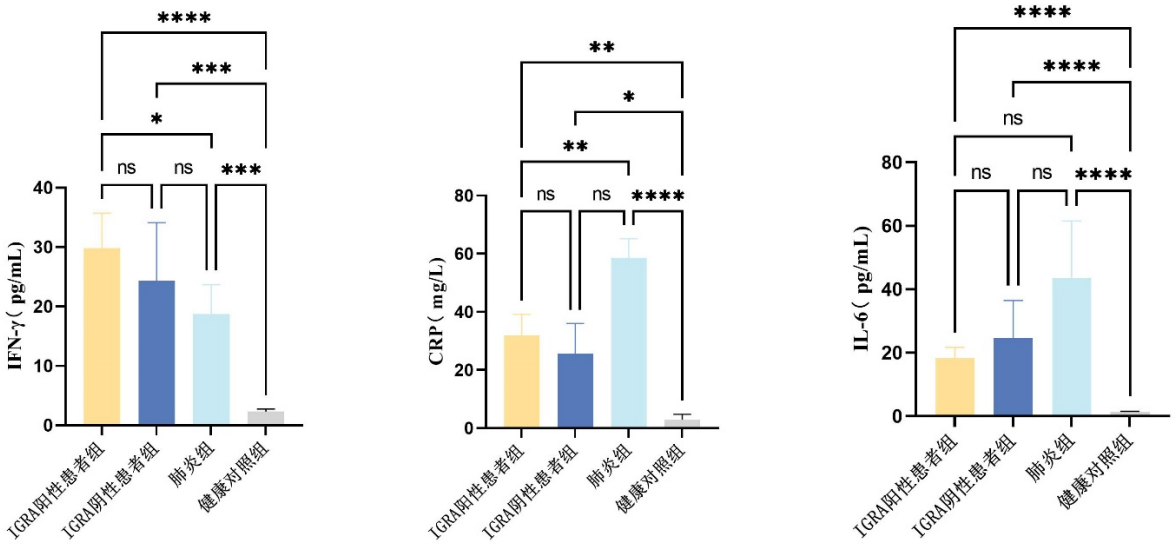

图2　菌阴性肺结核患者中IGRA阳性肺结核患者组、IGRA阴性肺结核患者组、肺炎患者组与健康对照组的细胞因子水平比较

注：**** $P<0.0001$、*** $P<0.001$、** $P<0.01$、* $P<0.05$、ns 无显著性差异

表1　以健康对照组为参照分析菌阴性肺结核患者外周血IFN-γ、CRP 、IL-6的ROC曲线

项目	ROC曲线下面积	截断值	95%*CI*	敏感度（%）	特异度（%）	显著性*P*值
IFN-γ	0.950	0.435	0.879~1.000	85.7	95.0	0.000
CRP	0.836	0.322	0.684~0.987	85.7	100.0	0.001
IL-6	0.946	0.701	0.872~1.000	78.6	80.0	0.001
IFN-γ联合CRP 、IL-6	0.957	0.412	0.873~1.000	92.9	100.0	0.000

表2　以疾病对照组为参照分析IGRA阴性的菌阴性肺结核患者外周血IFN-γ、CRP 、IL-6的ROC曲线

项目	ROC曲线下面积	截断值	95%*CI*	敏感度（%）	特异度（%）	显著性*P*值
IFN-γ	0.609	5.405	0.464~0.754	85.7	41.8	0.195
CRP	0.721	12.25	0.565~0.876	71.4	70.9	0.009
IL-6	0.671	9.31	0.524~0.818	78.6	67.1	0.042
IFN-γ联合CRP 、IL-6	0.736	0.23	0.587~0.885	50	89.9	0.005

5 讨论

《WS 288-2017肺结核诊断标准》[4]指出，肺结核患者可以通过细菌学检查（痰涂片、痰培养阳性）以及分子生物学检查阳性进行确诊，在缺乏病原学诊断依据时，也可以通过一些临床症状、肺部影像学检查以及结核免疫学检查（TST、IGRA）进行临床诊断。其中，IGRA作为结核免疫学检查最常用的检测手段，主要是通过检测早期分泌抗原靶标6（ESAT-6）和培养滤液蛋白10（CFP-10）等MTB特异性抗原刺激宿主产生IFN-γ的量来间接判断宿主是否感染结核[5]。IGRA敏感性、特异性均显著高于TST，但检测方法也存在一定的局限性，与患者免疫状态相关，也存在药物、肿瘤等疾病的非特异性干扰，因此IGRA阴性[6]也不能排除活动性肺结核。

MTB进入宿主体内被肺泡巨噬细胞吞噬，触发炎症宿主反应以限制分枝杆菌的生长，这种抗菌宿主反应的加剧可能导致全身性炎症和严重组织损伤。其特征为外周血中炎症标志物浓度升高，例如急性期蛋白、脂质介质以及许多细胞因子和趋化因子[7]。

MTB感染引起的炎症反应是一把双刃剑。虽然细胞因子如TNF-α和IL-1等细胞因子对保护起着重要作用，但细胞因子产生过多或不足都会导致疾病进展[8]。炎症的调节是决定MTB感染结果的关键因素。过度旺盛的炎症会损害细胞免疫力，损害肺组织，并可能导致肺空洞和增强传播。相反，过少的炎症会延迟先天性和适应性免疫的诱导，从而损害细菌控制[9]。其中IFN-γ、IL-6作为多效性细胞因子，不仅可以对抗细菌、致病因子引起的感染，反映机体免疫状态，同时在疾病的诊断以及治疗中起到一定作用。另外，越来越多的证据表明，C反应蛋白（C-reactive protein，CRP）在炎症过程和宿主对感染的反应中也发挥重要作用，包括补体途径、细胞凋亡、吞噬作用、一氧化氮释放以及细胞因子的产生，特别是IL-6和IFN-γ[10]。

肺结核与肺炎分别是由结核分枝杆菌和疾病因子引起的肺部疾病，均可引起炎症性反应[11]。因此，本文以肺炎患者作为非结核性肺部疾病对照组，对菌阳性肺结核、菌阴性肺结核、肺炎患者、健康对照组四组患者结果分析发现菌阴性肺结核患者外周血IFN-γ、CRP 、IL-6水平显著高于健康对照组，这与其他研究结果一致[12] ，菌阴性肺结核患者中IFN-γ高于肺炎患者，CRP 、IL-6低于肺炎患者，这可能是因为肺结核属于长期慢性肺部炎症性疾病，肺炎属于急性肺部炎症性疾病，CRP、IL-6 作为临床上常用的炎症性指标，在急性肺部炎症患者中会明显升高。对缺乏病原学证据的患者临床上常通过IGRA检测来辅助结核诊断，本研究发现临床上存在一部分病原学阴性且IGRA也为阴性的肺结核患者，因此，将菌阴性肺结核患者按IGRA阳性、IGRA阴性分组与健康对照组进行对比，发现菌阴性肺结核患者中IGRA阴性肺结核患者外周血IFN-γ、CRP、IL-6 水平显著高于健康对照组；同时分析了菌阴性肺结核患者IGRA阳性和IGRA阴性两组的T细胞表达，两组间CD3、CD4、CD8细胞表达无差异，下一步我们将深入研究菌阴性肺结核患者IGRA阴性的原因。

之前有研究表明CRP对肺结核具有一定的诊断作用[13] [14]，IFN-γ、IL-6等炎症细胞因子的水平可以反映患者本身的炎症情况以及疾病严重程度[15] [16]。Kagujje等[17]发现CRP联合世卫组织推荐的四症状筛查（W4SS）不仅可以提高敏感性，还可以准确排除艾滋病患者的结核病。因此，本研究利用ROC曲线探索IFN-γ、CRP 、IL-6在区分IGRA阴性的菌阴性肺结核患者与健康对照组的价值，发现IFN-γ联合CRP 、IL-6的ROC曲线下AUC为0.957，敏感度为92.9%，特异度为100%，对于IGRA阴性的菌阴性肺结核患者与健康对照组能做出一定的区分。为进一步提高该辅助诊断方法的敏感性和特异性，利用ROC曲线探索IFN-γ、CRP 、IL-6在区分IGRA 阴性的菌阴性肺结核患者与疾病对照组的价值，发现IFN-γ联合CRP 、IL-6的ROC曲线下AUC为0.736，特异度为89.9%，这在一定程度上说明IFN-γ联合CRP 、IL-6能够对IGRA阴性的菌阴性肺结核患者（细菌引起的肺部炎症）与其他肺部炎症进行一定区分。但该诊断方法也具有一定的局限性，这三个指标作为炎症因子在很多感染性疾病中都会有所提升，对于疾病的诊断不具有很高的特异性，但对临床上有疑似肺结核症状的患者，在无病原学诊断依据且IGRA阴性时，可以应用临床常规项目IFN-γ联合CRP、IL-6来辅助结核病的诊断。

综上，IFN-γ联合CRP、IL-6可作为临床无病原依据的、IGRA阴性的疑似肺结核患者辅助诊断的指标，当然，作为结核非特异性指标的临床应用还存在一定缺陷，因此，迫切需要新的指标为该类患者提供更灵敏、更特异的诊断。但本研究中所关注的IGRA阴性的菌阴性肺结核患者样本量较小，下一步我们将扩大样本量，并持续研究此类结果产生的原因，进一步深入探究CRP、IFN-γ、IL-6这些细胞因子对于疾病的进展以及预后的临床意义。

参考文献

[1] AL-ZAMEL F A. Detection and diagnosis of Mycobacterium tuberculosis [J]. Expert review of anti-infective therapy, 2009, 7(9): 1099-108.

[2] ORGANIZATION W H. Global tuberculosis report 2021: executive summary [J], 2023.

[3] SINGH P, SAKET V K, KACHHI R. Diagnosis of TB: From conventional to modern molecular protocols [J]. Frontiers in bioscience (Elite edition), 2019, 11(1): 38-60.

[4] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会.肺结核诊断

标准(WS288-2017)[J].新发传染病电子杂志, 2018, 3(1):3.

[5] GOLETTI D, DELOGU G, MATTEELLI A, et al. The role of IGRA in the diagnosis of tuberculosis infection, differentiating from active tuberculosis, and decision making for initiating treatment or preventive therapy of tuberculosis infection [J]. International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases, 2022, 124 Suppl 1: S12-s9.

[6] VENKATAPPA T K, PUNNOOSE R, KATZ D J, et al. Comparing QuantiFERON-TB Gold Plus with Other Tests To Diagnose Mycobacterium tuberculosis Infection [J]. Journal of clinical microbiology, 2019, 57(11).

[7] AMARAL E P, VINHAES C L, OLIVEIRA-DE-SOUZA D, et al. The Interplay Between Systemic Inflammation, Oxidative Stress, and Tissue Remodeling in Tuberculosis [J]. Antioxidants & redox signaling, 2021, 34(6): 471-85.

[8] SPROSTON N R, ASHWORTH J J. Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection [J]. Front Immunol, 2018, 9: 754.

[9] LEUNG C C, YU I T, CHEN W. Silicosis [J]. Lancet (London, England), 2012, 379(9830): 2008-18.

[10] 符婷, 黄丽菊, 杨进军, et al. 肺结核患者血清IL-18、IL-23、IFN-γ及MCP-1水平变化及其与病情严重程度的相关性[J]. 中国免疫学杂志, 2022, 38(7): 859-63.

[11] KANG Y J, PARK H, PARK S B, et al. High Procalcitonin, C-Reactive Protein, and α-1 Acid Glycoprotein Levels in Whole Blood Samples Could Help Rapid Discrimination of Active Tuberculosis from Latent Tuberculosis Infection and Healthy Individuals [J]. Microorganisms, 2022, 10(10).

[12] 季凯, 李芳, 刘洁, et al. 肺结核患者外周血IFN-γ、IL-27、OPN水平检测及其临床意义 [J]. 宁夏医科大学学报, 2020, (2): 145-9.

[13] 袁媛, 陈骥. IL-18、OPN、INF...CRP在肺结核中的检测意义 [J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2016, 13(2): 117-20.

[14] YOON C, CHAISSON L H, PATEL S M, et al. Diagnostic accuracy of C-reactive protein for active pulmonary tuberculosis: a meta-analysis [J]. The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease, 2017, 21(9): 1013-9.

[15] SIGAL G B, SEGAL M R, MATHEW A, et al. Biomarkers of Tuberculosis Severity and Treatment Effect: A Directed Screen of 70 Host Markers in a Randomized Clinical Trial [J]. EBioMedicine, 2017, 25: 112-21.

[16] MESQUITA E D, GIL-SANTANA L, RAMALHO D, et al. Associations between systemic inflammation, mycobacterial loads in sputum and radiological improvement after treatment initiation in pulmonary TB patients from Brazil: a prospective cohort study [J]. BMC infectious diseases, 2016, 16: 368.

[17] GUPTE A N, SELVARAJU S, GAIKWAD S, et al. Higher interleukin-6 levels and changes in transforming growth factor-β are associated with lung impairment in pulmonary tuberculosis [J]. ERJ open research, 2021, 7(1).

[18] KAGUJJE M, MWANZA W, SOMWE P, et al. Sensitivity and specificity of CRP and symptom screening as tuberculosis screening tools among HIV-positive and negative outpatients at a primary healthcare facility in Lusaka, Zambia: a prospective cross-sectional study [J]. BMJ open, 2023, 13(4): e061907.

版权声明：©2024 作者与开放获取期刊研究中心(OAJRC)所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。
https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
OPEN ACCESS