

# 肺结核患者确诊前抗菌药物暴露情况及其对 T 细胞斑点试验的影响

曾路<sup>1</sup> 仵倩红<sup>2</sup> 李洁<sup>1</sup> 蒋红利<sup>1</sup>

<sup>1</sup>西安交通大学第一附属医院血液净化科, 西安 710061; <sup>2</sup>陕西省结核病防治院结核内科, 西安 710100

通信作者: 蒋红利, Email: j92106@sina.com

**【摘要】目的** 探讨肺结核患者明确诊断前抗菌药物暴露情况及其对结核感染 T 细胞斑点试验(T-SPOT)结果的影响。**方法** 收集西安交通大学第一附属医院 2014 年 8 月 1 日至 2019 年 8 月 1 日首次确诊肺结核的 455 例患者资料,包括患者的年龄、性别、既往史、入院前药物治疗情况和主要实验室化验结果等,分析抗菌药物的应用情况及其与实验室指标、T-SPOT 检测结果的相关性。**结果** 455 例患者中,261 例(57.36%)有抗菌药物应用史,其中 38.31%(100 例)暴露于 1 种抗菌药物,17.24%(45 例)暴露于 2 种抗菌药物,4.21%(11 例)暴露于 3 种及以上抗菌药物。157 例患者有详细记录应用抗菌药物的类别, $\beta$ -内酰胺类(60.51%,95 例)和喹诺酮类(43.95%,69 例)应用频率较高。抗菌药物的应用与就诊时呼吸系统症状有相关性( $F=34.19, P<0.001$ ),但不影响 T-SPOT 的结果。T-SPOT 斑点形成细胞(SFCs)水平高低与淋巴细胞计数(LYM)及单核细胞计数(MONO)高低有相关性(LYM: $F=6.31, P=0.043$ ; MONO: $F=8.47, P=0.014$ )。**结论** 结核病患者在明确诊断前常暴露于 1~2 类抗菌药物, $\beta$ -内酰胺类药物及喹诺酮类药物应用频率较高。诊断明确前抗菌药物的应用对 T-SPOT 结果的判定无明显影响。

**【关键词】** 结核;抗菌药物;T 细胞斑点试验;相关性研究;药物暴露

**基金项目:**国家自然科学基金(81870507)

DOI:10.3760/cma.j.cn331340-20210322-00056

## Antibiotic exposure before the diagnosis of pulmonary tuberculosis in patients and the effect on T-cell spot test

Zeng Lu<sup>1</sup>, Wu Qianhong<sup>2</sup>, Li Jie<sup>1</sup>, Jiang Hongli<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Blood Purification, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China;

<sup>2</sup>Department of Tuberculosis Internal Medicine, Shaanxi Provincial Tuberculosis Prevention and Control Hospital, Xi'an 710100, China

Corresponding author: Jiang Hongli, Email: j92106@sina.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the exposure of antibiotics before the diagnosis of pulmonary tuberculosis in patients, and the effect on T-cell spot test(T-SPOT) of tuberculosis infection. **Methods** A total of 455 patients who were diagnosed with pulmonary tuberculosis for the first time in The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University from August 1, 2014 to August 1, 2019 were enrolled. the clinical data of age, gender, medical history, treatment before diagnosis confirmation, and laboratory parameters of these patients were collected. The relationship between antibiotic application and laboratory parameters as well as T-SPOT results were analyzed. **Results** A total of 261(57.36%) in 455 patients had a history of antibiotic using, among whom 38.31%(100 cases) were exposed to one antibiotic, 17.24%(45 cases) were exposed to two antibiotics, 4.21%(11 cases) were exposed to three or more antibiotics. The detailed information of antibiotic categories in 157 patients showed that  $\beta$ -lactam (60.51%, 95 cases) and quinolones (43.95%, 69 cases) had high frequency of utilization. The respiratory symptoms at admission could affect the use of antibiotics ( $F=34.19, P<0.001$ ). However, it had no effect on the result of T-SPOT. The level of T-SPOT spot forming cells(SFCs) had relationship with the results of lymphocyte(LYM) and monocytes(MONO)(LYM:  $F=6.31, P=0.043$ ; MONO:  $F=8.47, P=0.014$ ). **Conclusions** Patients are commonly exposed to one or two antibiotics

before the diagnosis of pulmonary tuberculosis.  $\beta$ -lactam drugs and quinolones have the high frequency of application. The use of antibiotics before the diagnosis of pulmonary tuberculosis in patients has no effect on the result of T-SPOT.

**【Key words】** Tuberculosis; Antibiotics; T-cell spot test; Correlational research; Drug exposure

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China(81870507)

DOI:10.3760/cma.j.cn331340-20210322-00056

我国是全世界 30 个结核病高负担国家之一。部分结核病患者在明确诊断前会接受抗菌药物治疗,其中喹诺酮类、氨基糖苷类等多种抗菌药物已被证实会影响结核病的疗效<sup>[1-3]</sup>,但对结核病的诊断是否有影响仍值得探讨。分析患者明确诊断前的抗菌药物暴露情况,可为后期规范结核病患者早期治疗提供依据。另外,T 细胞斑点试验(T-SPOT)是诊断结核病感染的常用检测手段,其结果受多种因素影响。本文回顾性收集首次诊断肺结核确诊病例,并对纳入病例的 T-SPOT 结果进行相应分析,以明确早期抗菌药物的暴露对 T-SPOT 结果的影响。现将结果报告如下。

## 对象与方法

### 一、研究对象

回顾性收集 2014 年 8 月 1 日至 2019 年 8 月 1 日在西安交通大学第一附属医院首次诊断为肺结核住院患者的病例资料,根据 2017 年颁布的《WS 196—2017 结核病分类》<sup>[4]</sup>和《WS 288—2017 肺结核诊断》<sup>[5]</sup>的要求,筛选符合肺结核确诊病例诊断要求的患者。最终纳入 455 例患者,男性 251 例,女性 204 例,性别比为 1.23:1,年龄 14~86 岁。455 例患者除临床症状及影像学证据支持肺结核诊断外,至少有结核分枝杆菌涂片、病理组织活检、分子生物学检查一项结果阳性。261 例患者入院前曾接受抗菌药物治疗,194 例无抗菌药物应用史。本研究为回顾性研究,研究过程中未收集患者个人信息,符合《赫尔辛基宣言》要求。

### 二、方法

收集患者的一般资料(性别、年龄、吸烟史、既往病史、就诊时呼吸系统症状)、入院后第 1 次血液检查结果。本研究所指抗菌药物暴露指患者在肺结

核诊断明确前 1 个月内的暴露情况,用药频次  $\geq 1$  次,T-SPOT 结果为入院后首次血液检查结果。

按患者入院前的抗菌药物暴露情况,分为暴露组(261 例)和未暴露组(194 例),分析抗菌药物暴露的影响因素。根据患者 T-SPOT 总斑点形成细胞(SFCs)的平均值分为 T-SPOT 低水平( $<25$ )、中水平( $25\sim<50$ )和高水平( $\geq 50$ ),并分析其影响因素。

### 三、统计学分析

所有的数据通过 SPSS 23.0 软件分析。计数资料用频数及百分比(%)表示,正态分布计量资料用  $\bar{x}\pm s$  表示,非正态分布计量资料用  $M(Q_1, Q_3)$  表示。Mann-Whitney  $U$  检验用来比较两组间计量资料的差异;Kruskal-Wallis 检验用于比较多组间计数资料及计量资料的差异; $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

### 一、一般特征

抗菌药物暴露组与未暴露组肺结核患者在年龄、性别构成,以及有糖尿病史、吸烟史患者的占比比较差异无统计学意义( $\chi^2=4.70, 0.14, 0.56$  和  $0.11$ ,  $P=0.195, 0.706, 0.453$  和  $0.744$ )。暴露组有呼吸系统症状患者占比显著高于未暴露组,差异有统计学意义( $\chi^2=34.19, P<0.001$ )。结果详见表 1。

### 二、实验室结果

暴露组单核细胞计数(MONO)中位数高于未暴露组( $Z=-2.33, P=0.020$ );两组 C 反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、红细胞沉降率(ESR)差异均有统计学意义( $Z=-3.75, -2.86$  和  $-2.90, P$  值分别为  $<0.001, 0.004$  和  $0.004$ ),且暴露组较高。结果详见表 2。

### 三、抗菌药物应用对血 T-SPOT 结果的影响

表 3 可见,在 455 例患者中,有 353 例进行 T-SPOT 检测,其中真阳性 313 例(88.67%),其中抗菌

表 1 入院前抗菌药物暴露与未暴露肺结核患者一般情况比较[例(%)]

组别	例数(例)	年龄(岁)				男性	有呼吸系统症状	糖尿病史	吸烟史
		≤17	18~39	40~64	≥65				
暴露组	261	8(3.07)	94(36.02)	105(40.23)	54(20.69)	142(54.41)	257(98.47)	25(9.58)	81(31.03)
未暴露组	194	1(0.52)	65(33.51)	80(41.24)	48(24.74)	109(56.19)	162(83.51)	21(10.82)	63(32.47)
$\chi^2$ 值			4.70			0.14	34.19	0.56	0.11
P 值			0.195			0.706	<0.001	0.453	0.744

表 2 入院前抗菌药物暴露与未暴露肺结核患者血细胞及感染指标比较[M(Q<sub>1</sub>,Q<sub>3</sub>)]

组别	例数(例)	血细胞 (×10 <sup>9</sup> /L)				CRP (mg/L)	PCT(ng/mL)	ESR(mm/H)
		WBC	LYM	NEUT	MONO			
暴露组	261	5.86 <sup>a</sup> (4.91,7.44)	1.03 (0.81,1.36)	4.16 (3.29,5.54)	0.45 (0.33,0.58)	25.90 <sup>b</sup> (10.00,68.98)	0.05 <sup>d</sup> (0.05,0.08)	36.00 <sup>f</sup> (20.00,57.50)
未暴露组	194	5.94 (4.88,6.86)	1.12 (0.82,1.41)	4.14 (3.19,5.10)	0.41 (0.29,0.53)	12.20 <sup>c</sup> (5.70,51.70)	0.05 <sup>e</sup> (0.03,0.06)	31.00 <sup>g</sup> (14.00,51.00)
Z 值		0.87	-1.41	-1.29	-2.33	-3.75	-2.86	-2.90
P 值		0.385	0.157	0.197	0.020	<0.001	0.004	0.004

注:WBC:白细胞计数;LYM:淋巴细胞计数;NEUT:中性粒细胞计数;MONO:单核细胞计数;CRP:C 反应蛋白;PCT:降钙素原;ESR:红细胞沉降率;<sup>a</sup>:缺失 3 例;<sup>b</sup>:缺失 15 例;<sup>c</sup>:缺失 19 例;<sup>d</sup>:缺失 13 例;<sup>e</sup>:缺失 14 例;<sup>f</sup>:缺失 20 例;<sup>g</sup>:缺失 11 例

表 3 不同 T-SPOT SFCs 水平的影响因素分析

特征	例数(例)	T-SPOT SFCs 水平分级			$\chi^2$ 值	P 值
		低水平	中水平	高水平		
男性[例(%)]	195	76(38.97)	52(26.67)	67(34.36)	2.46	0.293
年龄[岁,例(%)]					5.04	0.539
<18	6	2(33.33)	1(16.67)	3(50.00)		
18~39	128	47(36.72)	33(25.78)	48(37.50)		
40~64	141	45(31.91)	49(34.75)	47(33.33)		
≥65	78	31(39.74)	18(23.08)	29(37.18)		
有呼吸系统疾病症状[例(%)]	321	113(35.20)	91(28.35)	117(36.45)	0.35	0.840
入院前抗菌药物应用[例(%)]	205	69(33.66)	62(30.24)	74(36.10)	0.88	0.644
吸烟史[例(%)]	106	46(43.40)	33(31.13)	36(33.96)	2.05	0.359
糖尿病史[例(%)]	38	13(34.21)	12(31.58)	13(34.21)	0.19	0.837
WBC[×10 <sup>9</sup> /L,M(Q <sub>1</sub> ,Q <sub>3</sub> )]	350	5.96(4.70,7.12)	5.64(4.75,7.29)	6.06(5.01,7.49)	1.77	0.413
LYM[×10 <sup>9</sup> /L,M(Q <sub>1</sub> ,Q <sub>3</sub> )]	350	1.04(0.77,1.31)	1.00(0.75,1.35)	1.14(0.85,1.44)	6.31	0.043
NEUT[×10 <sup>9</sup> /L,M(Q <sub>1</sub> ,Q <sub>3</sub> )]	350	4.19(3.23,5.31)	4.07(3.26,5.44)	4.10(3.38,5.45)	0.04	0.978
MONO[×10 <sup>9</sup> /L,M(Q <sub>1</sub> ,Q <sub>3</sub> )]	350	0.42(0.31,0.56)	0.39(0.28,0.52)	0.48(0.36,0.58)	8.47	0.014
CRP[mg/L,M(Q <sub>1</sub> ,Q <sub>3</sub> )]	333	22.60(7.07,6.15)	19.50(10.00,63.20)	18.35(10.00,55.38)	0.23	0.890
PCT[ng/mL,M(Q <sub>1</sub> ,Q <sub>3</sub> )]	335	0.05(0.04,0.07)	0.05(0.05,0.08)	0.05(0.04,0.07)	3.78	0.151
ESR[mm/H,M(Q <sub>1</sub> ,Q <sub>3</sub> )]	340	34.00(16.00,53.50)	34.00(18.00,54.00)	32.50(18.25,53.75)	0.08	0.960

注:T-SPOT:T 细胞斑点试验;SFCs:斑点形成细胞;T-SPOT 低水平指 SFCs 数值<25;T-SPOT 中水平指 SFCs 数值为 25~<50;T-SPOT 高水平指 SFCs 数值≥50;WBC:白细胞计数;LYM:淋巴细胞计数;NEUT:中性粒细胞计数;MONO:单核细胞计数;CRP:C 反应蛋白;PCT:降钙素原;ESR:红细胞沉降率

药物暴露组真阳性率(182/205,88.78%)与未暴露组(131/148,88.51%)相比差异无统计学意义( $\chi^2=$

0.006,P=0.940)。高水平 T-SPOT SFCs 的肺结核患者 LYM 及 MONO 相对也较高,且差异有统计学

意义( $F=6.31$  和  $8.47$ ,  $P=0.043$  和  $0.014$ )。

## 讨 论

综合性医院常为肺结核患者就诊的第一门户,其资料有利于评估肺结核患者诊断明确前抗菌药物的应用情况。本研究分析一所综合性医院 455 例首次诊断为肺结核的确诊病例,以明确肺结核患者明确诊断前抗菌药物的暴露情况。

一、肺结核确诊病例暴露于抗菌药物与部分实验室结果有关

455 例肺结核确诊病例中有 261 例入院前在外院接受过抗菌药物治疗。在结核病明确诊断前,患者出现的症状将影响医务工作者的治疗方案。实验室检查结果显示,暴露组的 CRP、ESR 和 PCT 高于非暴露组,在暴露组中,55% 患者暴露于 1~2 类抗菌药物。应用的抗菌药物中,以  $\beta$ -内酰胺类药物应用频数最多,有 27% 的患者有应用高级别喹诺酮类如莫西沙星及加替沙星史。患者应用高级别抗菌药物有多种影响因素,如不典型肺结核发病率的增加;部分病情较重患者在诊断不明确前需早期应用高级别抗菌药物来控制病情进展。

二、抗菌药物应用对血 T-SPOT 结果没有影响

喹诺酮类在抗结核治疗中处于重要地位<sup>[2]</sup>;氨基糖苷类药物对抗结核治疗有重要的辅助作用<sup>[3]</sup>;酶抑制剂<sup>[6]</sup>、碳青霉烯类<sup>[7]</sup>对结核病有治疗作用。T-SPOT 虽然灵敏度较高,但其检出率依然不稳定<sup>[8]</sup>,其结果可受多种因素的影响<sup>[9-10]</sup>,本研究发现抗菌药物暴露情况与 T-SPOT 结果无关。

T-SPOT SFCs 水平可在一定程度上反应结核患者的病情进展。本文对其进行分类并进一步分析,显示 T-SPOT SFCs 水平与 LYM 及 MONO 数值有关,高水平 T-SPOT SFCs 者的 LYM 及 MONO 也较高。T 淋巴细胞水平高低与 T-SPOT 的关系已有研究探讨<sup>[11]</sup>,但有关血常规检测中 LYM 及 MONO 与 T-SPOT 的关系相关研究较少,考虑血常规中 LYM<sup>[11]</sup>与机体免疫力有关,而 T-SPOT SFCs 也受机体免疫力影响,故三者之间可能存在一定的相关性。

本文所收集数据存在地域及时间上的限制,不

能代表全部结核病患者明确诊断前抗菌药物的暴露情况,需后期加大样本量进一步验证。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

**作者贡献声明** 曾路:数据收集及分析、文章撰写;佘倩红:研究设计、文章修改;李洁:数据整理;蒋红利:整体研究方案的实施监管、资金支持、文章修改

## 参 考 文 献

- [1] Ianiro G, Tilg H, Gasbarrini A. Antibiotics as deep modulators of gut microbiota: between good and evil[J]. Gut, 2016,65(11):1906-1915. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312297.
- [2] Llerena C, Zabaleta A, Valbuena A, et al. Prevalence of *Mycobacterium tuberculosis* resistance to quinolones and injectables in Colombia, 2012–2013[J]. Biomedica, 2017,37(1):96-103. DOI: 10.7705/biomedica.v37i2.3204.
- [3] Bauskenieks M, Pole I, Skenders G, et al. Genotypic and phenotypic characteristics of aminoglycoside - resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates in Latvia[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2015, 81(3):177-182. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2014.12.004.
- [4] 刘二勇,周林,王黎霞.《WS 196-2017 结核病分类》标准全面解读[J].中国防痨杂志,2018,40(3):234-238. DOI: 10.3969/j.issn.1000-6621.2018.03.003.
- [5] 肺结核诊断 WS288-2017[J].中国感染控制杂志,2018,17(7):642-652. DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2018.07.019.
- [6] Herbert D, Paramasivan CN, Venkatesan P, et al. Bactericidal action of ofloxacin, sulbactam-ampicillin, rifampin, and isoniazid on logarithmic- and stationary-phase cultures of *Mycobacterium tuberculosis*[J]. Antimicrob Agents Chemother, 1996,40(10):2296-2299. DOI: 10.1128/AAC.40.10.2296.
- [7] van Rijn SP, Zuur MA, Anthony R, et al. Evaluation of carbapenems for treatment of multi- and extensively drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2019,63(2):e01489-18. DOI: 10.1128/AAC.01489-18.
- [8] 许艳,米色日黎,尚进,等. RNA 恒温扩增实时荧光检测在痰涂片阴性肺结核中的诊断价值[J]. 国际流行病学传染病学杂志, 2020, 47 (2): 103-106. DOI: 10.3760/cma.j.cn331340-20200206-00024.
- [9] Binay UD, Fincanci M, Fersan E, et al. Comparison of tuberculin skin test (TST) and T-SPOT.TB tests for diagnosis of latent tuberculosis infection (LTBI) in HIV-infected patients[J]. Mikrobiyol Bul, 2019,53(4):388-400. DOI: 10.5578/mb.68601.
- [10] 尹洪云,Wenling Tan,马俊,等. 结核感染 T 细胞斑点试验在不同患者群中的检测结果分析[J]. 中国防痨杂志, 2018,40(4):358-364. DOI: 10.3969/j.issn.1000-6621.2018.04.004.
- [11] Ma Y, Li R, Shen J, et al. Clinical effect of T-SPOT.TB test for the diagnosis of tuberculosis[J]. BMC Infect Dis, 2019, 19(1): 993. DOI: 10.1186/s12879-019-4597-8.