

PPD 皮肤试验方法最佳观察时间的探讨*

都伟欣, 徐 苗, 卢锦标, 杨 蕾, 苏 城, 沈小兵, 王国治, 陈保文[△](中国食品药品检定研究院 细菌一室, 北京 100050)

【摘要】 目的 研究不同观察时间结核菌素纯蛋白衍生物(PPD)皮试结果对健康志愿者和结核病患者的诊断情况,探讨其临床应用的最佳观察时间。**方法** 随机选取 506 例健康志愿者和 491 例结核病患者,以上实验对象均皮内注射 0.1 mL PPD 试剂,注射结束后分别于 24、48 h 和 72 h 观察并记录局部皮肤反应。**结果** 在 506 例健康志愿者 PPD 皮试结果中,24、48 h 和 72 h 的阴性人数分别为 291 例、258 例和 266 例。在 491 例结核病患者 PPD 皮试结果中,24、48 h 和 72 h 的阳性例数分别为 380 例、417 例和 424 例。应用 Bonferroni 法进行两两检验,其中 24 h 和 48 h 之间的差异有统计学意义,48 h 的灵敏度显著大于 24 h;24 h 和 72 h 之间的差异有统计学意义,72 h 时的灵敏度显著大于 24 h;48 h 和 72 h 之间的差异无统计学意义。**结论** 48 h 和 72 h 不同观察时间的 PPD 皮试结果在健康志愿者和结核病患者中具有相同的诊断效果,因此 PPD 皮肤试验的最佳观察时间可以扩大为 48~72 h。

【关键词】 结核病; 皮肤试验; 最佳观察时间

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2012.13.033 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2012)13-1604-02

结核病是由结核分枝杆菌感染引起的慢性感染性疾病。我国是结核病的高发国家,疫情十分严重。中国每年约有 10% 的新发结核患者,并且有高达 5.5 亿的庞大结核分枝杆菌感染者。目前结核病患者早期诊断和结核杆菌感染者的筛查仍沿用经典的结核菌素纯蛋白衍生物(PPD)皮肤试验。虽然新的、特异性更高的诊断方法,如基于检测 INF- 释放的 ELISA 或 ELISPOT 诊断方法发展较快,甚至成品试剂盒已经上市^[1-2],但操作复杂、价格昂贵等因素限制了其在临床诊断中的实际应用。PPD 皮肤试验虽然诊断特异性稍差,但其操作简便、应用成熟,作为结核病的辅助诊断仍为广大临床医生常规使用。尤其是在流行病学调查中 PPD 皮肤试验仍发挥着十分重要的作用。PPD 皮肤试验是将 PPD 皮内注射机体后,72 h 观察皮试反应大小来辅助诊断结核病或判断结核杆菌潜伏感染情况。在多年动物实验研究中,结果显示 PPD 诱导皮肤变态反应的最佳时间为 24 h 或者 48 h。那人体反应的最佳观察时间是否为 72 h? 针对以上疑问,本实验对人体注射 PPD 后诱导皮肤变态反应的时间和大小进行研究,探讨其临床应用的最佳观察时间。

1 资料与方法

1.1 实验对象 分别在北京市老年医院(A)、北京市结核病和胸部肿瘤医院(B)、山东省胸科医院(C)、成都市胸科医院(D)、江西省上高县疾病预防控制中心(E)和浙江省瑞安市人民医院(F)等 6 个临床中心,依据随机、自愿原则招募确诊的结核病患者共 491 例(包括菌阴结核病患者和菌阳结核病患者)和无结核病症状的健康志愿者共 506 例。

1.2 试剂 PPD:液体剂型,规格为 50 U/mL,批号为 20080901,由北京祥瑞生物制品有限公司提供。注:实验所用 PPD 为结核分枝杆菌来源的 PPD,即 TB-PPD。

1.3 试验方法和操作流程

1.3.1 皮肤试验 对全体实验对象均进行 PPD(50 U/mL)的皮肤试验。方法是:用 1 mL 注射器(25~26 号针头),1 侧手前臂掌侧前 1/3 处皮内注射 0.1 mL(5 U)TB-PPD 注射液。

注射方法严格遵守临床 PPD 试验操作规程。

1.3.2 结果观察 注射后 24、48、72 h 采用米尺测量并记录 TB-PPD 所致皮肤反应(包括硬结和红晕)的两个直径(最大径和最大径的垂直径),并取其均值。

1.4 判定标准 PPD 皮试结果的判定标准为:皮肤反应最大均值大于或等于 5 mm 判断为阳性,皮肤反应最大均值小于 5 mm 判断为阴性。

1.5 统计学方法 应用 SASS 软件对结果进行处理。

2 结果

2.1 各中心志愿者的组成 实验依据随机、自愿原则在各中心招募健康志愿者和确诊的结核病患者,志愿者的分布情况见表 1。

表 1 各中心志愿者的组成情况

组别	A	B	C	D	E	F	总计
健康志愿者	95	106	0	93	80	132	506
结核病患者	10	147	35	121	111	67	491
总计	105	253	35	214	191	199	997

2.2 PPD 皮试结果分析 志愿者皮内注射 PPD 后,分别在注射后 24、48、72 h 测量并记录局部皮肤反应大小(硬结或红晕),以最大反应进行阴阳性判断,结果见表 2。对健康志愿者中不同观察时间的 PPD 皮试结果进行 χ^2 检验, $\chi^2 = 5.535$, $P = 0.063$,3 组之间差异无统计学意义,见表 3。对结核病患者中不同观察时间的 PPD 皮试结果进行 χ^2 检验, $\chi^2 = 16.949$, $P = 0.000$,三组之间差异有统计学意义。应用 Bonferroni 法进行不同观察时间的两两检验,结果为:24 h 和 48 h 之间的差异有统计学意义, $\chi^2 = 9.656$, $P = 0.002$,48 h 的灵敏度显著大于 24 h;24 h 和 72 h 之间的差异有统计学意义, $\chi^2 = 13.956$, $P = 0.000$,72 h 的灵敏度显著大于 24 h;48 h 和 72 h 之间的差异无统计学意义, $\chi^2 = 0.411$, $P = 0.522$,见表 4。根据表 3 和表 4 结果,24、48 h 和 72 h 不同观察时间的 PPD 皮

* 基金项目:“艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治”科技重大专项课题(编号:2009ZX1004-803)。

[△] 通讯作者, E-mail: bwnchen@yahoo.com.cn。

试结果在健康志愿者中差异无统计学意义,具有相同的诊断特异性。在结核病人的诊断中,24 h 的诊断灵敏度低于 48 h 和 72 h 的诊断灵敏度,48 h 和 72 h 的诊断灵敏度差异无统计学意义。

表 2 不同人群不同时间 PPD 皮试结果统计

组别	样本量	24 h 观察结果		48 h 观察结果		72 h 观察结果	
		阳性数	阴性数	阳性数	阴性数	阳性数	阴性数
健康志愿者	506	215	291	248	258	240	266
结核病患者	491	380	111	417	74	424	67

表 3 健康志愿者中不同时间特异性的比较 (%)

组别	估计值	标准误	95%CI 下限	95%CI 上限	χ^2
24 h 诊断结果	506	0.613	0.022	0.570	0.655
48 h 诊断结果	506	0.544	0.022	0.500	0.587
72 h 诊断结果	506	0.557	0.022	0.514	0.601

表 4 结核病患者中不同时间灵敏度的比较

样本量	估计值	标准误	95%CI 下限	95%CI 上限	χ^2
24 h 诊断结果	491	0.774	0.019	0.737	0.811
48 h 诊断结果	491	0.851	0.016	0.820	0.883
72 h 诊断结果	491	0.866	0.015	0.835	0.896

3 讨 论

目前,PPD 皮肤试验仍广泛用于结核病辅助诊断和流行病学调查。诊断方法是将 PPD 试剂注射于皮肤局部,引起抗原特异性淋巴细胞的浸润并释放炎症性细胞因子,引起皮肤局部的炎症反应,通过测量红斑或硬结的大小来推断结核杆菌感染情况。

PPD 皮肤试验所用抗原为 PPD 蛋白,PPD 包含的抗原复

杂,与卡介苗和环境分枝杆菌均有交叉反应,诊断特异性较差^[3-4]。由于目前国际上仍无相应的替代试剂上市,流行病学调查和结核病的辅助诊断依旧采用 PPD 皮肤试验。PPD 皮肤试验操作简单,对结核病的确诊有一定辅助效果,临床应用范围广。

PPD 诱导的是迟发型超敏反应,阳性人群在 24 h 即有局部的皮肤反应。在结核病人的诊断中,48 h 和 72 h 的结果差异无统计学意义,具有相同的灵敏度。PPD 皮肤试验 72 h 进行回访,周期较长,可能会造成一定的回访脱落率。基于 48 h 和 72 h 诊断灵敏度和特异性的研究结果,临床应用中可以考虑接受 PPD 皮试后 48 h 的诊断结果,将 PPD 皮肤试验的最佳观察时间扩大为 48~72 h。这样既可以缩短回访时间,也利于较快速做出诊断,更便于临床医生灵活掌握随诊时间。

参考文献

- [1] Pai M, Kalantri S, Dheda K. New tools and emerging technologies for the diagnosis of tuberculosis: part I. Latent tuberculosis[J]. Expert Rev Mol Diagn, 2006, 6(3): 413-422.
- [2] Detjen AK, Keil T, Roll S, et al. Interferon-gamma release assays improve the diagnosis of tuberculosis and nontuberculous mycobacterial disease in children in a country with a low incidence of tuberculosis[J]. Clin Infect Dis, 2007, 45(3): 322-328.
- [3] Brock I, Welding K, Lillebaek T, et al. Comparison of tuberculin skin test and new specific blood test in tuberculosis contacts[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2004, 170(1): 65-69.
- [4] Ewer K, Deeks J, Alvarez L, et al. Comparison of T-cell-based assay with tuberculin skin test for diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection in a school tuberculosis outbreak[J]. Lancet, 2003, 361(9364): 1168-1173.

(收稿日期:2012-02-27)

• 临床研究 •

两种肿瘤标志物检测对卵巢癌的诊断价值

黄汝东(山东省单县人民医院 274300)

【摘要】 目的 分别比较血清人附睾分泌蛋白 4(HE4)和糖类抗原(CA125)单独应用及联合应用对于卵巢癌的诊断价值。**方法** 实验分为 3 组,分别是卵巢癌患者、卵巢良性疾病患者和健康对照者,各组均为 30 例受试者,取其血清,采用 ELISA 方法分别检测 3 组受试者血清中 HE4 水平,采用化学发光方法分别检测 3 组受试者血清中的 CA125 水平。**结果** 卵巢癌患者血清中 HE4 和 CA125 的含量均高于卵巢良性疾病组与健康对照组差异具有统计学意义($P < 0.05$);在检测敏感度方面,HE4 和 CA125 联合诊断均高于 HE4 与 CA125 的单独检测;在特异度方面,HE4 和 CA125 联合诊断特异度高于 CA125 的单独检测,而比 HE4 的单独检测低。**结论** HE4 和 CA125 联合应用是诊断卵巢癌的最佳检测手段,使得敏感性和特异性都得到了不同程度的改善,提高了临床上对与卵巢癌诊断的准确性。

【关键词】 卵巢癌; 血清人附睾分泌蛋白 4; 糖类抗原 125; 诊断价值

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2012.13.034 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2012)13-1605-02

卵巢癌发生于女性生殖器官的肿瘤之一,其发病率较高,位于第 3 位,仅比子宫颈癌和子宫体癌低。但是卵巢癌病死率

高达妇科肿瘤的首位,具有严重的威胁。目前对于卵巢癌的诊断手段也在不断发展,而免疫学检查成为卵巢癌诊断的新方