

·论著·

T-SPOT.TB 试验中 TBAg/PHA 比值在结核性脑膜炎早期诊断中的应用

吴小慧,汪峰,孙自镛

作者单位
华中科技大学同济
医学院附属同济医
院检验科
武汉 430030
基金项目
国家重大传染病专
项
(2017ZX10103005-
007)
收稿日期
2017-05-13
通讯作者
孙自镛
zysun@tjh.tjmu.
edu.cn

摘要 目的:探讨结核感染 T 细胞斑点试验(T-SPOT.TB)中结核特异性抗原孔(TBAg)斑点形成细胞数与阳性对照孔植物血凝素(PHA)形成斑点数的比值(TBAg/PHA ratio)对结核性脑膜炎(TBM)的早期诊断价值。**方法:**收集疑似 TBM 患者 148 例,入院 24 h 内采集脑脊液进行常规、生化及病原微生物检测,同时采集外周静脉血进行 T-SPOT.TB 检测。**结果:**148 例患者中最终纳入 131 例(88.5%),其中 TBM 组为 55 例,非 TBM 组为 76 例。TBM 组的 T-SPOT.TB 试验阳性率高于非 TBM 组($P<0.05$),诊断 TBM 的敏感性为 81.8%,特异性为 76.3%。当采用 0.07 作为 TBAg/PHA 比值的截断值时,诊断 TBM 的敏感度、特异度和 ROC 曲线下面积分别为 78.2%、92.1%、0.871。**结论:**采用 TBAg/PHA 比值法可显著提高 T-SPOT.TB 诊断 TBM 的特异性。**关键词** 结核性脑膜炎;T-SPOT.TB;TBAg/PHA 比值;早期诊断
中图分类号 R741;R529.3 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.2018.01.006

Performance of TBAg/PHA Ratio in T-SPOT.TB Assay for Early Diagnosis of Tuberculous Meningitis WU Xiao-hui, WANG Feng, SUN Zi-yong. *Department of Laboratory Medicine, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China*
Abstract Objective: To determine the performance of the ratio of Mycobacterium tuberculosis-specific antigen (TBAg) to phytohaemagglutinin (PHA), (TBAg/PHA ratio), in T-SPOT.TB assay for early diagnosis of tuberculous meningitis (TBM). **Methods:** A total of 148 patients with suspected TBM were prospectively recruited. Cerebrospinal fluid (CSF) samples were obtained for routine, biochemical, and microbiological tests within 24 hours of admission. Peripheral venous blood samples were also collected for T-SPOT.TB assay. **Results:** 131 out of 148 (88.5%) patients had a final definitive diagnosis, with 55 cases being diagnosed TBM group and 76 cases being diagnosed non-TBM group. The positivity rate of T-SPOT.TB assay in the TBM group was significantly higher than that in the non-TBM group ($P<0.05$). Using T-SPOT.TB assay, the sensitivity and specificity in diagnosing TBM were 81.8% and 76.3%, respectively. Using 0.07 as the cutoff value of TBAg/PHA ratio, the sensitivity, specificity, and area under the ROC curve (AUC) in the diagnosis of TBM were 78.2%, 92.1%, 0.871, respectively. **Conclusion:** Calculation of the TBAg/PHA ratio showed important clinical value for early diagnosis of TBM based on its increased specificity.
Key words tuberculous meningitis; T-SPOT.TB; TBAg/PHA ratio; early diagnosis

结核性脑膜炎(tuberculous meningitis, TBM)是由结核分枝杆菌引起的脑膜和脊髓的非化脓性炎症性疾病,其早期的临床症状不明显,但病情发展迅速,具有较高的致残率和死亡率^[1]。近年来,由于人口流动,人类免疫缺陷病毒感染及耐药结核菌株的增加等因素,TBM 发病率明显上升,成为威胁人类生命健康的主要肺外结核病^[2]。TBM 实验室诊断的金标准是脑脊液涂片抗酸染色和脑脊液结核分枝杆菌培养,但涂片阳性率低,培养周期长且敏感度也低^[3]。因此,TBM 的早期诊断一直是临床上亟待解决的难题。近年来,结核感染 T 细胞斑点试验(T-SPOT.TB)在临床上已广泛应用于结核病检测,在 TBM 的鉴别诊断中也显示出一定的应用价值^[4-8]。因 T-SPOT.TB 不能鉴别活

动性和潜伏性结核感染,而中国是一个结核高负担国家,有大量潜伏性结核感染,因此导致 T-SPOT.TB 检测的特异性不高。笔者的前期研究结果显示结核特异性抗原孔(mycobacterium tuberculosis-specific antigen, TBAg)斑点形成细胞数与阳性对照孔植物血凝素(phytohaemagglutinin, PHA)形成的斑点数的比值(TBAg/PHA)可较好地区分活动性和潜伏性结核感染,提高 T-SPOT.TB 检测的特异性^[9,10]。为此,本文初步探讨 T-SPOT.TB 及其结果中 TBAg/PHA 比值在 TBM 早期诊断中的临床应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 1 月至 2017 年 3 月来我院

就诊的疑似TBM患者148例,纳入标准:年龄>18周岁;临床表现为头痛、呕吐、发热、易激惹、颈项强直、癫痫、局部神经损害表现、意识改变、昏睡等1项或多项临床症状和体征。排除标准:HIV感染;有腰穿禁忌证;3月内接受抗结核治疗。TBM诊断标准^[1]:脑脊液结核杆菌涂片抗酸染色阳性或培养阳性;若脑脊液结核涂片或培养阴性,需同时满足以下条件:①临床表现有发热、头痛、呕吐、意识障碍、脑膜刺激征或伴有局灶性神经损害;②脑脊液经细菌学、寄生虫学、真菌或肿瘤检查结果阴性;③影像学检查提示脑积水或颅底脑膜强化;④抗结核治疗有效。所有受试者均签署知情同意书。

1.2 方法

所有患者入院24 h内,在药物治疗前进行腰椎穿刺,采集脑脊液进行脑脊液常规、生化检测,抗酸染色和细菌、真菌培养。同时采集患者外周静脉血于4 h内进行T-SPOT.TB检测。T-SPOT.TB采用英国Oxford Immunotec生产的试剂盒,具体步骤为:取患者静脉血5 mL,肝素钠抗凝,采用密度梯度法离心提取单个核细胞,并计数单个核细胞浓度,用细胞培养液调节细胞浓度至 $2.5\times 10^6/L$ 。在已包被抗IFN- γ 抗体的96微孔板中,每份标本取4孔分别加入细胞培养液作为阴性对照,PHA为阳性对照,结核性特异性抗原早期分泌靶向抗原6(early secreted antigenic target 6,ESAT-6)与培养滤过蛋白10(culture filtrate protein-10,CFP-10),然后在每个孔中加入100 mL上述细胞悬液,轻轻混匀,置于37℃条件下CO₂温箱中培养24 h,用PBS洗板4次,加入碱性磷酸酶标记的小鼠抗人IFN- γ 单克隆抗体,轻轻混匀,在2℃~8℃下孵育1 h,取出用PBS洗涤4次。最后每孔加入显色底物液,室温晾干后用ELISPOT分析仪对每孔斑点计数,一个斑点代表一个斑点形成细胞(spots-forming cell,sfc)。结果判读标准:若阴性对照孔sfc为0~5,则测试孔sfc—阴性对照孔sfc ≥ 6 视为阳性;若阴性对照孔sfc ≥ 6 ,则测试孔sfc ≥ 2 倍阴性对照孔sfc视为阳性。根据每一位患者的T-SPOT.TB结果中ESAT-6、CFP-10、PHAsfc数目,计算ESAT-6/PHA和CFP-10/PHA,取两者中较大值定义为某一患者的

TBAg/PHA比值。

1.3 统计学处理

采用SPSS 19.0软件进行统计学分析,计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示, t 检验;计数资料以率表示, χ^2 检验;采用受试者工作特征曲线比较灵敏度、特异度、准确度。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者一般资料及脑脊液检测结果比较

148例患者中最终纳入131例,排除17例(肿瘤性疾病7例,3月内接受过抗结核治疗4例,HIV感染2例,诊断不明确2例,失访2例)。确诊为TBM55例(TBM组),其中男31例,女24例;平均年龄(44.8 ± 17.9)岁。非TBM患者76例(非TBM组),其中男47例,女29例;平均年龄(38.7 ± 14.9)岁,包括化脓性脑膜炎25例,病毒性脑膜炎32例,隐球菌性脑膜炎9例,自身免疫性脑炎10例。TBM组与非TBM组的人口统计学资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。TBM组脑脊液中性粒细胞百分比和氯化物含量比非TBM组明显降低,而淋巴细胞百分比则显著增高,见表1。

2.2 2组T-SPOT.TB检测结果比较

TBM组的T-SPOT.TB试验结果阳性率为81.8%,非TBM组为23.7%,有显著性差异($P<0.001$)。进一步比较T-SPOT.TB试验结果中ESAT-6sfc、CFP-10sfc、PHAsfc、ESAT-6/PHA比值、CFP-10/PHA比值、TBAg/PHA比值,除PHAsfc外,TBM组的其余各指标高于非TBM组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表2。

2.3 TBAg/PHA比值在TBM中的诊断意义

应用ROC曲线分析T-SPOT.TB结果中ESAT-6sfc、CFP-10sfc、PHAsfc、ESAT-6/PHA比值、CFP-10/PHA比值、TBAg/PHA比值对TBM的诊断价值,TBAg/PHA比值曲线下面积最大,为0.871(95%CI 0.801~0.923),见图1。当TBAg/PHA比值的截断值为0.07时,约登指数最大,为0.703,此时敏感性为78.2%,特异性为92.1%。相比于T-SPOT.TB定性结果,TBAg/PHA比值法显著地提高了T-SPOT.TB诊断TBM的特异性,也提高了其诊断准确度,见表3。

表1 TBM组与非TBM组患者脑脊液常规和生化检测结果比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	有核细胞计数/ ($\times 10^6/L$)	中性粒细胞/%	淋巴细胞/%	蛋白质/(mg/L)	葡萄糖/ (mmol/L)	氯化物/ (mmol/L)	乳酸脱氢酶/ (U/L)
非TBM组	76	475.8 $\pm$ 706.5	40.9 $\pm$ 30.2	53.3 $\pm$ 28.2	1501.4 $\pm$ 1773.0	2.8 $\pm$ 1.5	121.6 $\pm$ 6.6	156.4 $\pm$ 316.9
TBM组	55	327.8 $\pm$ 225.8	4.8 $\pm$ 3.8	92.8 $\pm$ 3.3	1510.0 $\pm$ 1023.6	2.5 $\pm$ 1.7	115.2 $\pm$ 11.9	69.0 $\pm$ 35.5
t 值		1.454	3.887	4.561	0.010	0.379	2.147	1.605
P 值		0.132	0.003	0.001	0.992	0.709	0.049	0.111

3 讨论

TBM是最严重的肺外结核病,也是结核病死亡的主要原因之一,属于重症结核病,预后较差^[1]。TBM的早期诊断和规范治疗对疾病预后和患者的生命健康具有重要意义^[12]。目前,TBM的诊断主要依赖于患者的临床表现、影像学改变及实验室指标。但大部分TBM患者,特别是在疾病早期,缺乏典型的临床症状和影像学改变,常与病毒性脑膜炎、化脓性脑膜炎、隐球菌性脑膜炎等疾病难以鉴别。脑脊液结核分枝杆菌的检出是TBM诊断的金标准,常用的鉴定方法有抗酸染色涂片和结核菌培养,但脑脊液涂片找抗酸杆菌阳性率低(10%~60%)^[13],漏诊率高,而结核菌培养耗时长(6~8周),对早期诊断价值不大。其他实验室检测方法如结核菌素试验受患者年龄、营养状况、免疫状况、疫苗接种史等多种因素影响,特异性差、敏感性低,而PCR易受实验室条件影响,易污染导致灵敏度波动大,有一定的假阳性率^[14]。因此,寻找高敏感性和高特异性并适合临床推广的实验室早期诊断方法尤为重要。

TSPOT.TB是应用酶联免疫斑点法(enzyme-linked immunosorbent SPOT, ELISPOT)技术检测经结核分枝杆菌RD1区编码抗原ESAT-6和CFP-10肽段库刺激后释放 γ 干扰素的特异性T细胞数量来诊断结核感染的方法。TSPOT.TB是从单个细胞水平检测,能及时捕获细胞周围分泌的细胞因子,且不受机体免疫状态及卡介苗接种的影响,因而具有较高的敏感性和特异性。研究表明,TSPOT.TB诊断活动性结核感染效能明显优于结核菌素试验,在发达国家,其诊断活动性结核的合并敏感性和特异性分别为87.5%和86.0%^[15]。但在结核高负担国家,因潜伏性结核感染增多,导致TSPOT.TB诊断活动性结核特异性降低。Pan等^[16]对53例TBM患者及37例非TBM患者的血液及脑脊液进行T-SPOT.TB检测,结果显示外周血T-SPOT.TB诊断TBM的敏感性和特异性分别是90.6%和

75.7%,而脑脊液T-SPOT.TB诊断TBM的敏感性为60.8%,特异性为97.2%,可发现外周血T-SPOT.TB敏感性较高,而脑脊液T-SPOT.TB特异性较高。本文对55例TBM及76例非TBM患者进行T-SPOT.TB检测,诊断TBM的敏感性和特异性分别为81.8%和76.3%。马秀英等^[4]对8篇相关文献进行Meta分析发现,外周血T-SPOT.TB诊断TBM的合并灵敏度为80%,合并特异度为74%,ROC曲线下面积为0.859,与本文结果类似。

在结核高负担国家,外周血T-SPOT.TB诊断TBM的特异性不高,低于80%,主要原因是T-SPOT.TB不能区分活动性和潜伏性结核感染,而中国是一个结核病高发国家,约20%人群是潜伏性感染。为了提高T-SPOT.TB的特异性,本文引入TBAg/PHA比值的方法,TBAgsfc代表机体受ESAT-6和CFP-10抗原刺激后能释放出 γ 干扰素的特异性T细胞数量,PHA sfc反映患者的免疫状态,TBAg/PHA比值的优点是可消除个体免疫差异对T-SPOT.TB试验的影响,能提高T-SPOT.TB的诊断效能。笔者前期已有使用TBAg/PHA比值来鉴别活动性和潜伏性结核感染的相关报道^[9,10]。本文中,当TBAg/PHA比值的截断值为0.07时,诊断

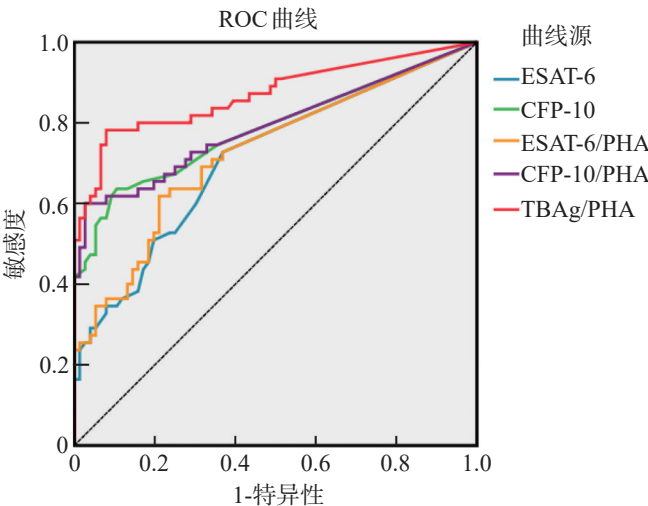


图1 ESAT-6 sfc、CFP-10 sfc、ESAT-6/PHA 比值、CFP-10/PHA 比值、TBAg/PHA 比值诊断TBM的ROC曲线分析

表2 TBM组与非TBM组患者T-SPOT.TB检测结果比较($\bar{x}\pm s$)							
组别	例数	ESAT-6 sfc	CFP-10 sfc	PHA sfc	ESAT-6/PHA 比值	CFP-10/PHA 比值	TBAg/PHA 比值
非TBM组	76	3.63±8.89	1.96±4.90	277.49±180.71	0.013±0.027	0.008±0.019	0.017±0.029
TBM组	55	21.48±56.53	52.81±85.59	249.04±151.88	0.163±0.547	0.323±0.948	0.391±0.978
t值		3.337	4.401	1.287	3.337	3.762	3.836
P值		0.001	< 0.001	0.207	0.001	< 0.001	< 0.001

表3 T-SPOT.TB定性结果与TBAg/PHA 比值诊断TBM的效能比较					
	敏感度/%(95%CI)	特异度/%(95%CI)	阳性预测值/%(95%CI)	阴性预测值/%(95%CI)	准确度/%(95%CI)
T-SPOT.TB	81.8(68.6~90.5)	76.3(64.9~85.0)	71.4(58.5~81.8)	85.3(74.2~92.3)	77.1(69.9~84.3)
TBAg/PHA 0.07	78.2(64.6~87.8)	92.1(83.0~96.7)	87.8(74.5~94.9)	85.4(75.4~91.9)	86.3(80.4~92.2)

(下转第25页)

北京大学医学出版社, 2007: 152.

[13] van Bladel A, Lambrecht G, Oostra KM, et al. A randomized controlled trial on the immediate and long-term effects of arm slings on shoulder subluxation in stroke patients [J]. *Eur J Phys Rehabil Med*, 2017, 53: 400-409.

[13] 冯洪, 方玉美, 李淑会. 脑卒中肩关节半脱位患者使用肩吊带的护理观察[J]. *中国康复理论与实践*, 2011, 17: 98-99.

[14] 朱红梅, 卞荣, 王盛. 两种贴扎方法用于治疗脑卒中偏瘫患者肩关节半脱位的疗效观察[J]. *中国康复医学杂志*, 2013, 28: 638-641.

[15] 于印, 景晓凤. 肌内效贴联合康复训练治疗肩关节半脱位的疗效观察[J]. *大家健康*, 2016, 10: 157.

[16] 石丽宏, 邓海峰, 王丽梅, 等. 功能性电刺激结合综合康复疗法治疗脑卒中后肩关节半脱位[J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2014, 35: 1296-1297.

[17] 许佳, 胡世红, 凌晴, 等. 肌电诱发神经肌肉电刺激治疗脑卒中肩关节半脱位[J]. *中国康复*, 2012, 27: 260-262.

[18] Handy J, S Salinas, SA Blanchard, et al. Meta-analysis examining the effectiveness of electrical stimulation in improving functional use of the upper limb in stroke patients [J]. *Physical & Occupational Therapy in Geriatrics*, 2004, 21: 67-78.

[19] Paci M, Nannetti L, Rinaldi LA. Glenohumeral subluxation in hemiplegia: An overview[J]. *J Rehabil Res Dev*. 2005, 42: 557-568.

[20] Koyuncu E, Nakipoğlu-Yüzer GF, Doğan A, et al. The effectiveness of functional electrical stimulation for the treatment of shoulder subluxation and shoulder pain in hemiplegic patients: A randomized controlled trial [J]. *Disabil Rehabil*, 2010, 32: 560-566.

[21] Ada L, Foongchomcheay A. Efficacy of electrical stimulation in preventing or reducing subluxation of the shoulder after stroke: A meta-analysis[J]. *Aust J Physiother*, 2002, 48: 257-267.

[22] 张业贵, 李洪亮. 中频脉冲电刺激治疗联合常规康复训练治疗脑卒中后肩关节半脱位的疗效观察[J]. *中国实用医药*, 2016, 11: 186-187.

[23] 石翠霞, 唐文明, 谢瑞娟, 等. 中频电疗结合康复训练治疗脑卒中偏瘫肩关节半脱位疗效观察[J]. *现代中西医结合杂志*, 2013, 22: 1199-1200.

[24] 许丰, 张亚男. 生物刺激反馈及针刺治疗肩关节半脱位的疗效观察[J]. *中国保健营养(中旬刊)*, 2012, 12: 389-389.

[25] 许方军, 夏清. 肌电生物反馈法治疗脑卒中后肩关节半脱位的研究

进展[J]. *按摩与康复医学*, 2016, 7: 3-5.

[26] Manigandan JB, Ganesh GS, Pattnaik M, et al. Effect of electrical stimulation to long head of biceps in reducing gleno humeral subluxation after stroke[J]. *Neuro Rehabilitation*, 2014, 34: 245-252.

[27] 白蓉, 何予工. 电针联合PNF技术治疗老年脑卒中后肩关节半脱位患者的疗效[J]. *中国老年学杂志*, 2012, 32: 3034-3035.

[28] 李晓艳, 王艳, 黄如意. 电针结合肩部控制训练对脑卒中后肩关节半脱位的影响[J]. *针灸临床杂志*, 2014, 30: 40-42.

[29] 吴伯涛, 赵紫昊. 不同波型电针联合康复训练治疗脑卒中后肩关节半脱位疗效对照观察[J]. *中国针灸*, 2013, 33: 901-904.

[30] 龚晨, 顾昭华, 郭川, 等. 上肢负重振动训练对偏瘫肩关节半脱位患者上肢功能的影响[J]. *中国康复*, 2015, 30: 280-281.

[31] 袁光辉. 早期关节负重对预防偏瘫肩关节半脱位的作用[J]. *现代中西医结合杂志*, 2011, 20: 36-37.

[32] Luke C, Dodd KJ, Brock K. Outcomes of the Bobarth concept on upper limb recovery following stroke [J]. *Clin Rehabil*, 2004, 18: 888-898.

[33] 张芳, 马睿. 神经肌肉本体易化技术联合神经肌肉电刺激治疗脑卒中患者肩关节半脱位疗效观察[J]. *实用医院临床杂志*, 2014, 11: 9-11.

[34] 唐文慧, 何峰艳, 吴旗, 等. 早期康复训练结合功能性电刺激对脑卒中肩关节半脱位的疗效观察[J]. *牡丹江医学院学报*, 2012, 33: 30-32.

[35] 王珺, 万慧. 运动想象疗法对脑卒中偏瘫患者肩关节半脱位康复治疗的效果. *南昌大学学报(医学版)*, 2012, 52: 19-21, 36.

[36] 晁敏, 王尊, 王磊. 脑卒中肩关节半脱位的康复[J]. *中国康复*, 2012, 27: 298-300.

[37] 孙莹, 罗艳, 施加加, 等. 减重措施联合常规康复训练对脑卒中患者肩关节半脱位后肩痛的影响[J]. *中国康复*, 2014, 29: 208-210.

[38] 孙丽, 张艳明, 王伟. 上肢康复机器人辅助训练对卒中后上肢痉挛伴肩关节半脱位患者运动功能的作用[J]. *中国脑血管病杂志*, 13: 302-306.

[39] 周文萍, 阚世锋, 陈文华. 脑卒中后肩关节半脱位的研究进展[J]. *中国康复理论与实践*, 2013, 19: 831-833.

[40] 李爱东, 刘洪涛, 黄宗青等. 综合康复治疗脑卒中偏瘫患者肩关节半脱位的疗效[J]. *中国康复理论与实践*, 2006, 12: 673-674.

[41] 雷晓辉, 马奔, 黎耀峰. 早期综合康复治疗脑卒中患者的临床疗效[J]. *神经损伤与功能重建*, 2015, 10: 547-548.

(本文编辑:王晶)

(上接第22页)

TBM 的 ROC 曲线下面积为 0.871 (95% CI 0.801~0.923), 敏感性为 78.2%, 特异性为 92.1%。尽管 TBAg/PHA 比值敏感性比 T-SPOT.TB 略有降低, 但特异性却显著提升。而高特异性在结核高负担国家是非常重要的, 因其可排除大部分潜伏性结核感染, 准确鉴定活动性结核感染。

综上所述, TBAg/PHA 比值可显著提高 T-SPOT.TB 诊断 TBM 的特异性, 改进 T-SPOT.TB 的诊断效能。该方法操作简单方便, 对早期诊断和鉴别诊断 TBM 具有重要的应用价值。

参考文献

[1] Marais S, Meintjes G, Pepper DJ, et al. Frequency, severity, and prediction of tuberculous meningitis immune reconstitution inflammatory syndrome[J]. *Clin Infect Dis*, 2013, 56: 450-460.

[2] Bowen LN, Smith B, Reich D, et al. HIV-associated opportunistic CNS infections: pathophysiology, diagnosis and treatment[J]. *Nat Rev Neurol*, 2016, 12: 662-674.

[3] Santos AL. Archives and skeletons: An interdisciplinary approach to the study of paleopathology of tuberculosis[J]. *Tuberculosis(Edinb)*, 2015, 95 Suppl 1: S109-111.

[4] 马秀英, 姚云清, 余轩, 等. T细胞酶联免疫斑点法诊断结核性脑膜炎的 Meta 分析[J]. *重庆医学*, 2014, 43: 3299-3301, 3304.

[5] Qin L, Zhang L, Zhang Y, et al. Diagnostic Value of T-Cell Interferon- γ Release Assays on Cerebrospinal Fluid for Tuberculous Meningitis[J].

PLoS One, 2015, 10: e0141814.

[6] SantinCerezales M, Domínguez Benítez J. Diagnosis of tuberculosis infection using interferon- γ -based assays[J]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 2011, 29 Suppl 1: 26-33.

[7] Liao CH, Chou CH, Lai CC, et al. Diagnostic performance of an enzyme-linked immunospot assay for interferon-gamma in extrapulmonary tuberculosis varies between different sites of disease[J]. *J Infect*, 2009, 59: 402-408.

[8] 刘永莉, 李明武, 赖明红, 等. 结核性脑膜炎患者脑脊液中细胞因子水平的诊断价值[J]. *神经损伤与功能重建*, 2017, 12: 327-329.

[9] Wang F, Hou HY, Wu SJ, et al. Using the TBAg/PHA ratio in the T-SPOT(®). TB assay to distinguish TB disease from LTBI in an endemic area[J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2016, 20: 487-493.

[10] Bosco MJ, Hou H, Mao L, et al. The performance of the TBAg/PHA ratio in the diagnosis of active TB disease in immunocompromised patients [J]. *Int J Infect Dis*, 2017, 59: 55-60.

[11] Shekhawat SD, Purohit HJ, Taori GM, et al. Evaluation of host Hsp(s) as potential biomarkers for the diagnosis of tuberculous meningitis [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2016, 140: 47-51.

[12] Shaikh MA 1, Shah M, Channa F. Criteria indicating morbidity in tuberculous meningitis[J]. *J Pak Med Assoc*, 2012, 62: 1137-1139.

[13] Pai M, Flores LL, Pai N, et al. Diagnostic accuracy of nucleic acid amplification tests for tuberculous meningitis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Infect Dis*, 2003, 3: 633-643.

[14] Mudaliar AV, KashyapRS, Purohit HJ, et al. Detection of 65 kD heat shock protein in cerebrospinal fluid of tuberculous meningitis patients[J]. *BMC Neurol*, 2006, 6: 34.

[15] Diel R, Lodenkemper R, Nienhaus A. Evidence-based comparison of commercial interferon-gamma release assays for detecting active TB: a metaanalysis[J]. *Chest*, 2010, 137: 952-968.

[16] Pan L, Liu F, Zhang J, et al. Interferon-Gamma Release Assay Performance of Cerebrospinal Fluid and Peripheral Blood in Tuberculous Meningitis in China[J]. *Biomed Res Int*. 2017, 2017: 8198505.

(本文编辑:王晶)