

γ -干扰素释放试验联合血小板及部分炎症指标检测在鉴别活动性结核中的临床应用价值

姚心怡¹, 陈兆军², 徐 锦¹, 刘晓婷¹, 孟宪梅¹, 许宁沁¹, 张腊红^{3*}

¹杭州师范大学医学院, 浙江 杭州

²杭州市第三人民医院检验科, 浙江 杭州

³杭州师范大学附属医院检验科, 浙江 杭州

收稿日期: 2024年7月29日; 录用日期: 2024年8月21日; 发布日期: 2024年9月5日

摘 要

目的: 探讨 γ -干扰素释放试验(IGRAs)联合外周血中血小板(PLT)和超敏C反应蛋白(hsCRP)检测对活动性肺结核(APTB)和非活动性肺结核(IPTB)的鉴别诊断价值。方法: 回顾性收集2022年1月至2024年2月杭州师范大学附属医院肺结核临床病例294例(APTB患者207例, IPTB患者87例), 另收取同期本院107例健康体检人群作为对照, 比较各组受试者临床信息, IGRAs及外周血中PLT、红细胞沉降率(ESR)、淋巴细胞(LY)、中性粒细胞(NEU)、hsCRP、单核细胞(MO)、中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)实验室结果, 并分析各个指标单独或联合检测对APTB和IPTB的鉴别性能。结果: APTB组患者IGRAs水平与IPTB组相比无显著性差异; APTB组患者PLT计数、ESR、NEU、MO、hsCRP、NLR均较IPTB组升高; LY计数较IPTB组降低, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。IGRAs检测联合hsCRP和PLT水平在鉴别APTB和IPTB的AUC值为0.905, 敏感度为81.2%, 特异性为85.2%。结论: APTB和IPTB患者的PLT及部分炎症指标存在差异性, IGRAs + hsCRP + PLT联合检测对APTB和IPTB的鉴别诊断具有重要价值。

关键词

活动性肺结核, 非活动性肺结核, IGRAs, 血小板, 超敏C反应蛋白

Clinical Value of Interferon-Gamma Release Assays Combined with Platelet and Some Inflammatory Index Tests in Identifying Active Tuberculosis

Xinyi Yao¹, Zhaojun Chen², Jin Xu¹, Xiaoting Liu¹, Xianmei Meng¹, Ningqin Xu¹, Lahong Zhang^{3*}

*通讯作者。

文章引用: 姚心怡, 陈兆军, 徐锦, 刘晓婷, 孟宪梅, 许宁沁, 张腊红. γ -干扰素释放试验联合血小板及部分炎症指标检测在鉴别活动性结核中的临床应用价值[J]. 临床个性化医学, 2024, 3(3): 718-726. DOI: 10.12677/jcpm.2024.33103

¹College of Medicine, Hangzhou Normal University, Hangzhou Zhejiang

²Department of Clinical Laboratory, Hangzhou Third People's Hospital, Hangzhou Zhejiang

³Department of Clinical Laboratory, The Affiliated Hospital of Hangzhou Normal University, Hangzhou Zhejiang

Received: Jul. 29th, 2024; accepted: Aug. 21st, 2024; published: Sep. 5th, 2024

Abstract

Objective: To investigate the value of IFN- γ release assays (IGRAs) combined with platelet (PLT) and high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) in peripheral blood for the identification of active pulmonary tuberculosis (APTb) and inactive pulmonary tuberculosis (IPTb). **Methods:** A total of 294 clinical cases of pulmonary tuberculosis (207 patients with APTb and 87 patients with IPTb) were retrospectively collected from January 2022 to February 2024 in The Affiliated Hospital of Hangzhou Normal University, and another 107 healthy medical checkups of the population in our hospital during the same period were collected as controls, and clinical information of the subjects in each group, IGRAs, and peripheral blood of PLT, erythrocyte sedimentation rate (ESR), neutrophils (NEU) were compared, lymphocytes (LY), hsCRP, monocytes (MO), and neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) laboratory results, and to analyze the discriminatory performance of each index alone or in combination for APTb and IPTb. **Results:** There was no significant difference in the level of IGRAs in patients in the APTb group compared with the IPTb group; PLT count, ESR, NEU, MO, hsCRP, and NLR in patients in the APTb group were higher than those in the IPTb group; and LY count was lower than those in the IPTb group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The IGRAs in combination with the level of hsCRP and PLT was useful in distinguishing APTb and IPTb with an AUC value of 0.905, sensitivity of 81.2% and specificity of 85.2%. **Conclusion:** Differences in PLT and some inflammatory markers exist between APTb and IPTb patients, and IGRAs + hsCRP + PLT detection are valuable for differential diagnosis of APTb and IPTb.

Keywords

Active Pulmonary Tuberculosis, Inactive Pulmonary Tuberculosis, IGRAs, Platelet, Hypersensitive C-Reactive Protein

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

结核病是由结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*, Mtb)复合体引起的一种严重的空气传播疾病, 是一直困扰人类的主要传染病之一[1]。据 2023 年世界卫生组织报道, 2022 年全球新发结核病患者为 1060 万, 相当于每 10 万人中就有 133 例新发病例, 其中约 74.8 万的新发患者来自于我国, 占全球总新发结核患者的 7.1% [2]。目前对于结核病的诊断主要依靠患者临床症状、影像学检查、Mtb 细菌培养、痰标本抗酸染色试验和分子诊断等方法, 不同的检测方法各有优劣[3]。 γ -干扰素释放试验(Interferon-gamma release assays, IGRAs)是通过检测 Mtb 特异抗原刺激 T 淋巴细胞释放的 γ 干扰素来判断是否存在 Mtb 感染的免疫检测技术。IGRAs 试验阳性能够有效的诊断是否存在 Mtb 感染, 并且具有较高的敏感性和特异性 [4]。但目前的 IGRAs 仅依赖于位于 MTB 基因组差异区域 1 位点内基因编码的少数抗原, 即早期分泌的抗原靶标 6 和培养滤液蛋白 10 [5], 这一反应在结核病谱系中几乎所有阶段都会引发[6], 因此单独检测

γ 干扰素并不足以区分是否为活动性肺结核病(Active pulmonary tuberculosis, APTB) [7]。有研究表明, 血小板(Platelet, PLT)的增高可作为鉴别 APTB 和非活动性肺结核病(Inactive pulmonary tuberculosis, IPTB)的重要指标[8]。此外, 淋巴细胞(Lymphocyte, LY)、中性粒细胞(Neutrophil, NEU)、中性粒细胞与淋巴细胞比值(Neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)、C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)对 APTB 也有较高的诊断效能[9][10]。因此, 本研究旨在探讨 IGRAs 联合 PLT 计数及部分炎症指标对 APTB 和 IPTB 的鉴别诊断价值。

2. 资料与方法

2.1. 研究对象

选取 2022 年 1 月~2024 年 2 月期间杭州师范大学附属医院收治的 294 名肺结核患者为本次研究对象。根据肺结核诊疗规范(WS288-2017) [11]和肺结节分类标准(WS196-2017) [12]将患者分为 APTB 和 IPTB 组。APTB 组患者纳入标准: (1) 具有明显的临床症状如咳嗽、低热、咳痰、咯血等; (2) 病原学或者组织病理学检查为阳性, 且排除了其他的非结核性肺病。IPTB 组患者纳入标准为: (1) 无活动性结核相关临床症状; (2) 细菌学检查结果为阴性; (3) 肺部影像学检查具有下列的一个或多个特点如钙化病灶, 线条条状病灶, 硬结状病灶, 净化空洞或胸膜的增厚, 粘连并伴钙化等, 并排除了其他因素所引起的影像变化。APTB 和 IPTB 组患者排除标准: (1) 年龄不足 18 周岁; (2) 合并原发性免疫系统病变; 并发血液系统疾病; 并发严重的心脏、肺、肾脏等功能障碍; 进组前进行免疫、糖皮质激素、抗凝药治疗; 并发严重精神系统疾病。根据诊断和分类标准将所有肺结核患者分为 APTB 组(207 例)和 IPTB 组(87 例), 另收取同期本院体检健康人群(107 例)作为对照组。本研究经过了杭州师范大学附属医院伦理委员会批准, 批准号: 2024(E2)-KS-069。

2.2. 方法

2.2.1. IGRAs 检测及结果判断

于清晨抽取所有肺结核患者的外周静脉 EDTA 抗凝全血 5 ml, 于 2 小时内分别将血液标本置于测试培养管、本底对照培养管及阳性对照培养管中, 并在培养箱(37℃)中培养 22 ± 2 小时。培养后的全血在室温下离心 10 分钟, 弃上清, 采用化学发光仪(Caris200, 中国, 万泰凯瑞)进行检测。具体操作流程和结果判读严格按照 Mtb 特异性细胞免疫反应检测试剂盒(中国, 万泰凯瑞)使用说明书进行。

2.2.2. 外周血细胞及 NLR 计算

通过全自动血细胞分析仪(BC-7500, 中国, 迈瑞医疗)直接计数得出 PLT、NEU、超敏 C 反应蛋白(hsCRP)、LY、单核细胞(Monocytes, MO)数值, 并计算 NLR。

2.3. 统计学处理

采用 SPSS 29.0 和 GraphPad Prism 9.5 软件进行数据分析。服从正态分布的计量资料采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 组间数据比较用独立样本 t 检验; 非正态分布计量资料则采用中位数与四分位数间距 $M(P25, P75)$ 表示, 组间数据比较采用非参数检验。通过绘制 ROC 曲线计算 AUC 值, 分析 IGRAs、炎症指标及 PLT 检测对肺结核病的诊断及 APTB 与 IPTB 的敏感度与特异性分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 三组患者一般情况的比较

本研究中, 三组受检者的年龄、性别、Mtb 检测结果及肺部影像学检查结果见表 1。

Table 1. Comparison of baseline information among the three groups
表 1. 三组受检者基线资料对比

观察指标	非活动性肺结核(n = 87)	活动性肺结核(n = 207)	健康对照(n = 107)
年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	42.24 $\pm$ 17.39	50.77 $\pm$ 20.38	34.95 $\pm$ 20.67
性别(男/女)	52/35	147/60	53/54
结核菌素皮肤实验			
+, n (%)	10 (11.5)	20 (9.7)	NA
++, n (%)	7 (8.0)	20 (9.7)	NA
+++, n (%)	18 (8.7)	35 (16.9)	NA
++++, n (%)	32 (36.8)	64 (30.9)	NA
-, n (%)	20 (23.0)	68 (32.9)	NA
结核分枝杆菌培养			
+, n (%)	25 (28.7)	84 (40.6)	NA
-, n (%)	62 (71.3)	123 (59.4)	NA
Xpert MTB			
+, n (%)	45 (51.7)	129 (62.3)	NA
-, n (%)	42 (48.3)	78 (37.7)	NA
肺部影像学检查			
+, n (%)	87 (100.0)	207 (100.0)	0 (0.0)
-, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	107 (100.0)

注：NA 为不适用。

3.2. 两组结核患者 IGRA_s 结果及血小板和部分炎症指标的比较

比较 IGRA_s 在 APTB 和 IPTB 两组患者中的水平，结果表明 IGRA_s 在两组中的水平无明显差异，且无统计学意义，见表 2。PLT 在两组结核患者中的水平存在统计学差异，APTB 组的 PLT 水平明显高于 IPTB 组($P < 0.05$ ，表 2)，而健康对照组 PLT 水平最低。同样的，hsCRP 在 APTB 组的水平明显高于 IPTB 组($P < 0.001$ ，表 2)，而在健康对照组中最低。此外，其余外周血指标，如红细胞沉降率(Erythrocyte sedimentation rate, ESR)、NEU、MO、NLR，APTB 组均较 IPTB 组升高，LY 值较 IPTB 组降低，差异有统计学意义($P < 0.05$ ，表 2)。

3.3. 感染性检测指标和血小板对结核患者鉴别诊断的性能分析

通过 SPSS29.0 软件分析得到感染性检测指标和血小板对结核患者鉴别诊断的 ROC 曲线。结果表明，hsCRP 的 AUC 值最高为 0.904，高于 NLR (AUC = 0.800)、LY (AUC = 0.753)、ESR (AUC = 0.723)、MO (AUC = 0.699)、NEU (0.674)、PLT (AUC = 0.662)和 IGRA_s (AUC = 0.560)。综合分析，hsCRP (敏感度为 89.9%，特异度为 75.9%)和 NLR(敏感度为 69.6%，特异性为 83.3%)对 APTB 具有很好的诊断价值，其余各指标对 APTB 有较好的诊断价值。(见图 1，表 3)。

Table 2. Comparison of peripheral blood cell count results in each group
表 2. 各组受试者外周血细胞计数结果比较

观察指标	非活动性肺结核(n = 87)	活动性肺结核(n = 207)	健康组(n = 107)	<i>t/χ²</i>	<i>P</i> 值
IGRAs (pg/ml)	276.55 (102.25, 555.91)	176.90 (73.74, 532.26)	NA	4924.00	0.178
PLT (10 ⁹ /L)	232.50 (192.25, 260.25)	271.00 (214.00, 326.00)	228.00 (189.00, 269.00)	7402.00	<0.05
NEU (10 ⁹ /L)	3.31 (2.65, 4.65)	4.43 (3.23, 5.87)	3.47 (2.38, 4.39)	7529.50	<0.05
hsCRP (mg/L)	1.23 (0.50, 3.70)	25.36 (6.49, 67.73)	0.50 (0.50, 1.74)	10108.50	<0.001
MO (10 ⁹ /L)	0.37 (0.24, 0.45)	0.46 (0.34, 0.63)	0.44 (0.36, 0.52)	7812.00	<0.05
LY (10 ⁹ /L)	1.48 (1.14, 1.81)	1.01 (0.69, 1.36)	2.75 (2.13, 6.05)	8418.00	<0.001
ESR (mm/h)	27 (15, 44)	45 (18.75, 71.25)	NA	5075.50	<0.05
NLR	2.17 (1.69, 2.94)	4.37 (2.63, 6.60)	1.53 (1.06, 2.33)	8940.00	<0.001

注：IGRAs 为 γ 干扰素释放试验，PLT 为血小板，NEU 为中性粒细胞，hsCRP 为超敏 C 反应蛋白，MO 为单核细胞，LY 为淋巴细胞，ESR 为红细胞沉降率、NLR 为中性粒细胞与淋巴细胞比值，*P* 值为 APTB 组与 IPTB 组比较，NA 为不适用。

Table 3. Comparison of AUC values for single indicator tests
表 3. 单项指标检测 AUC 值比较

指标	AUC 值	敏感度(%)	特异性(%)	95%CI	最佳截断值	诊断准确度
IGRAs	0.560	27.5	68.5	0.478, 0.642	0.090	-0.04
PLT	0.662	54.1	79.6	0.590, 0.735	0.337	0.337
NEU	0.674	40.1	87.0	0.598, 0.749	0.271	0.271
hsCRP	0.904	89.9	75.9	0.863, 0.946	0.639	0.658
MO	0.699	43.5	87.0	0.626, 0.772	0.305	0.305
LY	0.753	52.2	88.9	0.689, 0.772	0.411	0.411
ESR	0.723	64.4	76.9	0.645, 0.801	0.414	0.413
NLR	0.800	69.6	83.3	0.741, 0.858	0.529	0.529

注：IGRAs 为 γ 干扰素释放试验，PLT 为血小板，NEU 为中性粒细胞，hsCRP 为超敏 C 反应蛋白，MO 为单核细胞，LY 为淋巴细胞，ESR 为红细胞沉降率、NLR 为中性粒细胞与淋巴细胞比值。

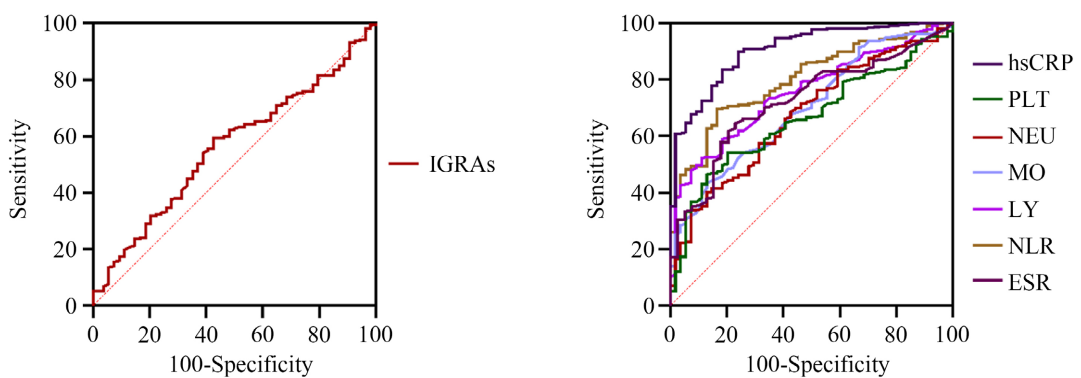


Figure 1. ROC curve of peripheral blood inflammatory indicators and platelets predicting active pulmonary tuberculosis
图 1. 外周血炎症指标及血小板预测活动性肺结核的 ROC 曲线

3.4. IGRAs 联合 hsCRP 和 PLT 对 APTB 的诊断价值分析

选取炎症指标中 AUC 值最大的 hsCRP 及与结核患者凝血功能相关的 PLT，绘制 IGRAs 分别联合 hsCRP、PLT 的 ROC 曲线以及 IGRAs 同时联合 hsCRP 和 PLT 曲线，并对比活动性肺结核的诊断效能。如图 2 所示，IGRAs 与 hsCRP 进行联合的 AUC 值为 0.898，敏感度为 84.5%，特异性为 77.8%；IGRAs 与 PLT 进行联合的 AUC 值为 0.662，敏感度为 53.1%，特异性为 81.5%；IGRAs 同时联合 hsCRP 及 PLT 的 AUC 值为 0.905，敏感度为 81.2%，特异性为 85.2%，证明联合诊断具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。联合诊断后对比 IGRAs 单个指标诊断，联合诊断更具有诊断价值，且 IGRAs 同时联合 hsCRP 和 PLT 检测的诊断价值更高。(见图 2，表 4)

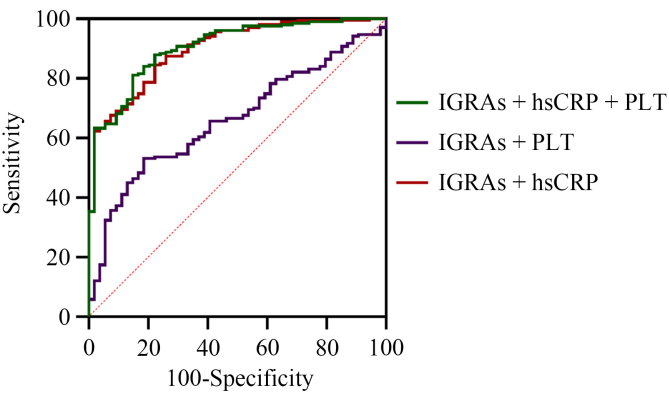


Figure 2. IGRAs combined with hsCRP and PLT to predict the ROC curve of active pulmonary tuberculosis
图 2. IGRAs 联合 hsCRP 及 PLT 预测活动性肺结核的 ROC 曲线

Table 4. Joint detection of area under AUC curve comparison
表 4. 联合检测 AUC 值比较

指标	AUC 值	敏感度(%)	特异性(%)	95%CI	最佳截断值	诊断准确度
IGRAs + hsCRP	0.898	84.5	77.8	0.855, 0.940	0.623	0.623
IGRAs + PLT	0.662	53.1	81.5	0.589, 0.735	0.346	0.346
IGRAs + hsCRP + PLT	0.905	81.2	85.2	0.864, 0.946	0.663	0.664

4. 讨论

肺结核病是由 Mtb 感染的一种慢性传染病。有调查指出，绝大多数 Mtb 感染者将长期处于潜伏感染状态，并有 5%~10% 的患者可能在一生中发生结核病，我国 15 周岁及以上人群 Mtb 潜伏感染率为 20.3%，并且呈现出随着年龄增加而升高的趋势[13]。对于患者是否存在 Mtb 感染，IGRAs 检测具有较高的特异性(91%~100%)和敏感性(82%~97%) [14]，且不受患者免疫状态及卡介苗接种情况影响，而 Xpert MTB 提高了结核菌的检出率，但两者都只能检测宿主是否存在 Mtb 感染，无法区分感染后是否发展为活动性肺结核病，影响了临床医生对患者病情的判断，延误治疗时机，甚至造成结核病的传播。

作为巨噬细胞内的一种兼性病原体，Mtb 依靠吞噬作用进入宿主细胞[15]。在被感染者吸入体内后，滞留在肺泡表面活性物质磷脂层中的 Mtb 即可被表面活性物质蛋白 A 和 D 结合，从而被肺泡巨噬细胞间接吞噬，一旦被吞噬，Mtb 会通过细胞壁糖脂干扰吞噬体的成熟[16]，从而在巨噬细胞中增殖。并且在

吞噬过程中, Mtb 还会触发一系列的模式识别受体, 从而诱发促炎反应[17]。

外周血中的 hsCRP 通常作为反映组织损伤程度和感染炎症程度的敏感指标, 同时也可以作为组织损伤和炎症疗效的判断指标。hsCRP 因反应速度快于其他急性期标志蛋白且不受促肾上腺皮质激素和免疫抑制剂的影响, 在临床上得到广泛的应用, 检测 hsCRP 不仅能反映出是否存在 Mtb 感染, 同时也能用于评估感染性疾病的严重程度[18]-[20]。而 NEU 在先天免疫反应中起着至关重要的作用, 它是 Mtb 等传染性病原体的第一反应者[21]。功能上, NEU 通过吞噬作用和破坏性颗粒的分泌等过程促进对 Mtb 的有效清除, 在适应性免疫反应期间, NEU 还调节与 LY 的通讯, 以促进强烈的促炎反应, 并通过肉芽肿的产生介导 Mtb 的遏制[22]。当机体感染 Mtb 并出现炎症反应时, NEU 和 hsCRP 便会明显上升[23]。本研究数据分析显示, APTB 组患者的 NEU 和 hsCRP 水平较 IPTB 患者均有明显升高, 说明外周血部分指标对肺结核患者活动性的鉴别诊断具有一定意义, 其中 hsCRP 对 APTB 患者鉴别的 AUC 值高于其余外周血指标, 具有更好的诊断效能, 这与严等[9] [10]报道一致。

有文献认为, NLR 也可能是肺结核病的生物标志物, 并与肺结核疾病严重程度和预后相关[24]。在对重症肿瘤患者的研究中发现, NLR 是一个比白细胞计数升高更敏感的参数, 此外还有研究证明 NLR 在肺癌患者、结直肠癌患者和原位肝移植原发性肝细胞癌患者中, 其价值与总生存期和癌症特异性生存期密切相关[25]-[27]。我们的数据分析结果显示, APTB 组的 NLR 明显高于 IPTB 组, 差异具有统计学意义, 说明 NLR 对鉴别结核活动性有较好的诊断潜能。

同时, Mtb 感染后引起的炎症反应激活也可对机体的内皮功能造成损伤, 并诱发患者局部血栓的形成[28] [29]。相关文献证明肺结核与血栓性疾病密切相关, APTB 患者出现深静脉血栓甚至肺动脉栓塞的概率通常高于正常人, 且在 APTB 患者的外周血中呈现出 PLT 的异常增高, 与 IPTB 患者 PLT 计数有显著性差异[30]。本研究中。我们的数据分析结果显示, APTB 组的 PLT 计数较 IPTB 组有明显升高, 这与徐烨等人[31]的研究结果一致。

另外, 研究人员发现结核患者的免疫功能也存在不同程度的受损[32], T 细胞和自然杀伤细胞(natural killer cells, NK)亚群水平和功能与结核感染的严重程度显著相关, 尤其在重症结核患者中, 细胞凋亡途径显著被激活, Th1、CD8⁺T 和 NK 细胞的广泛免疫衰竭, CD8⁺T 细胞和 NK 细胞呈现高细胞毒性状态, 可能导致重症患者的炎症细胞因子风暴[33]。有研究结果显示[34], APTB 患者的外周血 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺T、CD4⁺/CD8⁺T 淋巴细胞低于 IPTB 组, 在血常规中表现为 APTB 组的 LY 总数低于 IPTB 组, 与本研究的数据分析显示一致, 差异有统计学意义, 但本研究未具体阐述。各淋巴细胞分类在结核患者中的变化, 还需进一步完善相关统计。

尽管已经开展了许多研究项目, 但临床上并未明确鉴别 APTB 与 IPTB 的诊断金标准, 本研究旨在从炎症、凝血及免疫功能等方面, 通过对活动性和非活动性肺结核患者的实验室检测指标分析, 能够快速且简易的区分患者感染 Mtb 后是否发展为 APTB, 以提高诊断的特异性和敏感度, 为临床工作提供便利。

基金项目

浙江省医药卫生科技计划基金资助课题(2023KY957, 2023KY183)。

参考文献

- [1] WHO (2023) Global Tuberculosis Report 2023. <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240083851>
- [2] 全国第五次结核病流行病学抽样调查办公室, 全国第五次结核病流行病学抽样调查技术指导组. 2010 年全国第五次结核病流行病学抽样调查报告[J]. 中国防痨杂志, 2012, 34(8): 485-508.
- [3] Goletti, D., Delogu, G., Matteelli, A. and Migliori, G.B. (2022) 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. *International Journal of Infectious Diseases*, **124**, S12-S19. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2022.02.047>
- [4] Bastian, I., Coulter, C., National Tuberculosis Advisory Committee (NTAC) (2017) Position Statement on Interferon- γ Release Assays for the Detection of Latent Tuberculosis Infection. *Communicable Diseases Intelligence Quarterly Report*, **41**, E322-E336.
 - [5] Lim, W.S. (2016) From Latent to Active TB: Are IGRAs of Any Use? *Thorax*, **71**, 585-586. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-208955>
 - [6] Rangaka, M.X., Wilkinson, K.A., Glynn, J.R., Ling, D., Menzies, D., Mwansa-Kambafwile, J., *et al.* (2012) Predictive Value of Interferon- γ Release Assays for Incident Active Tuberculosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Lancet Infectious Diseases*, **12**, 45-55. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(11\)70210-9](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(11)70210-9)
 - [7] Venkatappa, T.K., Punnoose, R., Katz, D.J., Higgins, M.P., Banaei, N., Graviss, E.A., *et al.* (2019) Comparing QuantiFERON-TB Gold Plus with Other Tests to Diagnose *Mycobacterium tuberculosis* Infection. *Journal of Clinical Microbiology*, **57**, e00985-19. <https://doi.org/10.1128/jcm.00985-19>
 - [8] 李军孝, 仵倩红, 陈其亮, 等. 活动性肺结核患者血小板参数、IFN- γ 与 IL-10 水平的变化[J]. 中国热带医学, 2017, 17(11): 1141-1144.
 - [9] 严建新, 黄林瑶, 江天. 中性粒细胞/淋巴细胞比值及感染性指标在肺结核诊断中的应用[J]. 中国卫生检验杂志, 2022, 32(16): 2016-2019.
 - [10] 严建新, 倪英玲, 江天. C-反应蛋白/白蛋白比值、单核细胞/淋巴细胞比值在肺结核患者中的应用价值[J]. 中国卫生检验杂志, 2018, 28(14): 1753-1756.
 - [11] 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(WS 288-2017) [J]. 新发传染病电子杂志, 2018, 3(1): 59-61.
 - [12] 结核病分类 WS 196-2017 [J]. 中国感染控制杂志, 2018, 17(4): 367-368.
 - [13] 中国医学科学院病原生物学研究所中国科学院地理科学与资源研究所. 全国结核分枝杆菌潜伏感染率估算专家共识[J]. 中国防痨杂志, 2022, 44(1): 4-8.
 - [14] Ma, Y., Li, R., Shen, J., He, L., Li, Y., Zhang, N., *et al.* (2019) Clinical Effect of T-SPOT.TB Test for the Diagnosis of Tuberculosis. *BMC Infectious Diseases*, **19**, Article No. 993. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4597-8>
 - [15] Bussi, C. and Gutierrez, M.G. (2019) *Mycobacterium tuberculosis* Infection of Host Cells in Space and Time. *FEMS Microbiology Reviews*, **43**, 341-361. <https://doi.org/10.1093/femsre/fuz006>
 - [16] Turner, J. and Torrelles, J.B. (2018) Mannose-Capped Lipoarabinomannan in *Mycobacterium tuberculosis* Pathogenesis. *Pathogens and Disease*, **76**, fty026. <https://doi.org/10.1093/femspd/fty026>
 - [17] Patin, E.C., Orr, S.J. and Schaible, U.E. (2017) Macrophage Inducible C-Type Lectin as a Multifunctional Player in Immunity. *Frontiers in Immunology*, **8**, Article 861. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00861>
 - [18] 易思明, 易惠茹. 全血 C 反应蛋白与血常规联合检验在儿科细菌性感染性疾病中的诊断价值[J]. 黑龙江医药, 2023, 36(2): 423-425.
 - [19] 马龙凤. 对活动性肺结核患者采取超敏 C 反应蛋白及血沉检测的意义研究[J]. 中国实用医药, 2021, 16(7): 70-72.
 - [20] Zhang, R., Tan, K., Fu, S. and Deng, J. (2022) Limited Value of Procalcitonin, C-Reactive Protein, White Blood Cell, and Neutrophil in Detecting Bacterial Coinfection and Guiding Antibiotic Use among Children with Enterovirus Infection. *World Journal of Pediatrics*, **18**, 230-233. <https://doi.org/10.1007/s12519-021-00504-2>
 - [21] Jenne, C.N., Wong, C.H.Y., Zemp, F.J., McDonald, B., Rahman, M.M., Forsyth, P.A., *et al.* (2013) Neutrophils Recruited to Sites of Infection Protect from Virus Challenge by Releasing Neutrophil Extracellular Traps. *Cell Host & Microbe*, **13**, 169-180. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2013.01.005>
 - [22] Alcantara, C.A., Glassman, I., Nguyen, K.H., Parthasarathy, A. and Venketaraman, V. (2023) Neutrophils in *Mycobacterium Tuberculosis*. *Vaccines*, **11**, Article 631. <https://doi.org/10.3390/vaccines11030631>
 - [23] Luo, Y., Tang, G., Yuan, X., Lin, Q., Mao, L., Song, H., *et al.* (2021) Combination of Blood Routine Examination and T-SPOT.TB Assay for Distinguishing between Active Tuberculosis and Latent Tuberculosis Infection. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **11**, Article 575650. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.575650>
 - [24] Yin, Y., Kuai, S., Liu, J., Zhang, Y., Shan, Z., Gu, L., *et al.* (2017) Pretreatment Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Peripheral Blood Was Associated with Pulmonary Tuberculosis Retreatment. *Archives of Medical Science*, **2**, 404-411. <https://doi.org/10.5114/aoms.2016.60822>
 - [25] Walsh, S.R., Cook, E.J., Goulder, F., Justin, T.A. and Keeling, N.J. (2005) Neutrophil-Lymphocyte Ratio as a Prognostic Factor in Colorectal Cancer. *Journal of Surgical Oncology*, **91**, 181-184. <https://doi.org/10.1002/jso.20329>
 - [26] Halazun, K.J., Aldoori, A., Malik, H.Z., Al-Mukhtar, A., Prasad, K.R., Toogood, G.J., *et al.* (2008) Elevated Preoperative

- Neutrophil to Lymphocyte Ratio Predicts Survival Following Hepatic Resection for Colorectal Liver Metastases. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*, **34**, 55-60. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2007.02.014>
- [27] Halazun, K.J., Hardy, M.A., Rana, A.A., Woodland, D.C., Luyten, E.J., Mahadev, S., *et al.* (2009) Negative Impact of Neutrophil-Lymphocyte Ratio on Outcome after Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. *Annals of Surgery*, **250**, 141-151. <https://doi.org/10.1097/sla.0b013e3181a77e59>
- [28] 李燕燕, 王伟, 秦殊. 肺结核患者凝血功能和血小板计数变化及其临床意义[J]. 右江医学, 2020, 48(1): 49-52.
- [29] 王睿荣, 巨芳萍, 王娟, 等. 肺结核患者凝血功能和血小板计数变化及其临床意义[J]. 血栓与止血学, 2021, 27(2): 294-295, 297.
- [30] Akpan, P.A., Akpotuzor, J.O. and Osim, E.E. (2018) Haemostatic Indices as Markers for Monitoring Pulmonary Tuberculosis Treatment. *Nigerian Journal of Physiological Sciences*, **33**, 31-35.
- [31] 徐烨, 张红波, 袁航. 结核感染 T 细胞斑点试验联合外周血血小板计数、血小板-淋巴细胞比值对活动性肺结核与非活动性肺结核的鉴别意义[J]. 疾病监测, 2023, 38(2): 215-218.
- [32] 吴雪琼. 重视并进一步探索结核病的免疫治疗[J]. 中国防痨杂志, 2017, 39(2): 111-113.
- [33] Wang, Y., Sun, Q., Zhang, Y., Li, X., Liang, Q., Guo, R., *et al.* (2023) Systemic Immune Dysregulation in Severe Tuberculosis Patients Revealed by a Single-Cell Transcriptome Atlas. *Journal of Infection*, **86**, 421-438. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2023.03.020>
- [34] Rodrigues, D.S.S., Medeiros, E.A.S., Weckx, L.Y., Bonnez, W., Salomão, R. and Kallas, E.G. (2002) Immunophenotypic Characterization of Peripheral T Lymphocytes in *Mycobacterium tuberculosis* Infection and Disease. *Clinical and Experimental Immunology*, **128**, 149-154. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2249.2002.01809.x>