

探寻结核病诊断“量身定制”的标志物

▲解放军总医院第八医学中心结核病医学部 郭东霖 陈志

据估算, 2022年全球结核发病人数约1060万, 发病率133例/10万, 约750万新患者确诊肺结核(PTB), 约130万人死于结核病。早期且准确的识别和诊断活动性结核病(ATB)对于提高患者护理、改善患者预后及打破结核分枝杆菌(Mtb)传播链至关重要, 本文回顾和总结了用于诊断ATB而开发的基于病原体和宿主的生物标志物(图1)的研究进展。

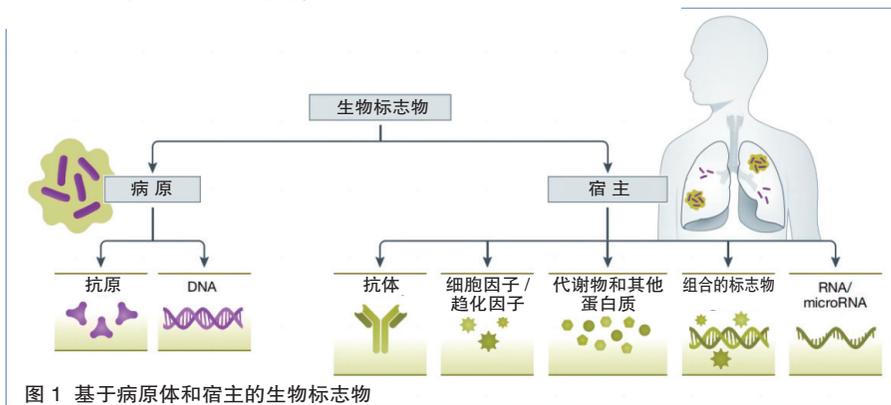


图1 基于病原体和宿主的生物标志物

病原生物标志物

GeneXpert MTB/RIF是一种自动化聚合酶链反应(PCR)检测技术, 用于快速诊断结核病并检测利福平耐药性, 基于单一试剂盒系统, 可在2h内完成检测。尽管在涂片阳性样本中具有出色敏

感性(98%), 但在贫菌样本中结核病检测率较低(68%), 特别是在HIV感染者(PLWH, 80%)、儿童(66%)和肺外结核病(EPTB, 79%)中。

脂阿拉伯甘露聚糖(LAM)是一种低成本、

高特异性的抗原, 可被快速检测到, 但在严重免疫功能低下PLWH以外个体中的低敏感性限制了其使用。WHO建议仅在病情严重或CD4计数低于100/mm³的PLWH中使用AlerLAM检测技术。

宿主生物标志物

抗体常被用作传染病的生物标志物, 结核分枝杆菌特异性抗体也是研究PTB或EPTB最多的生物标志物类别。然而在区分结核潜伏感染和ATB方面无实用, WHO已建议不要把目前商业上的抗体检测方法用于结核病。

目前有多种细胞因

子被发现可作为结核病检测的生物标志物。如结核特异性抗原刺激后干扰素- γ 释放试验(IGRA)是诊断当前或既往结核分枝杆菌感染的一个重要工具, 且与结核菌素皮肤试验(TST)相比, IGRA在接种卡介苗和PLWH中显示出更好的敏感性和特异

性, 但对ATB的诊断并不准确, 也受成本高和需要血液采集、运输和样本处理等限制。为诊断ATB, 选择组合细胞因子形成特定的生物标志或细胞因子与其他蛋白质结合形成更准确的生物标志已显示出足够准确性, 代表目前一种先进策略。

通过组学技术发现的生物标志物

随着高通量方法的发展, 采用“组学”方法通过完整识别生物分子表征

来寻找TB的生物标志物特征逐渐增多。在“组学”研究中, 具有诊断效用的血液基因表达特征转录组学研究是当下前沿。在作为症状性ATB筛查测试时表现良好, 但对于筛查无症状TB表现明显不佳。代谢组学生物标志物尽管处于开发早期阶段, 但可能为常规临床样本提供独特应用。定量蛋白质组学改进方法既补充了基因组学又补充了生物化学技术, 帮助更好地理解结核分枝杆菌与宿主间复杂相互作用, 但尚未找到符合WHO要求的可用作诊断测试的标志物。最近研究

表明, 在结核分枝杆菌菌株不同耐药性、对治疗反应, 以及结核病不同阶段, 已发现不同miRNA表达谱, 成为潜在生物标志物。

由于结核病的复杂性和异质性, 一个适用于所有情况的诊断方法可能难以实现。期待将精准医学方法应用于结核病领域, 为儿童、肺外结核病、孕妇和不同免疫抑制阶段病患量身定制使用特定生物标志物。



关联阅读全文

疑难病例

一例误诊为弓形虫脑炎复发的诺卡菌脑脓肿艾滋病患者 艾滋病合并神经感染需警惕少见病原

▲重庆市公共卫生医疗救治中心感染科 曾琴 刘敏

病例简介

主诉 男性, 51岁, 因“反应减退、行走不稳半月”入院, 无明显诱因出现反应减退、记忆力和计算力下降, 伴行走不稳, 吐词不清, 间断头晕、头痛。

既往史 1年前在本院确诊弓形虫脑炎(TE)及艾滋病, 予磺胺甲恶唑-甲氧苄啶(SMZ-TMP)联合阿奇霉素抗弓形虫治疗6周、拉米夫定多替拉韦抗HIV治疗1月后自行停药, 未复诊。

入院检查 口角歪斜, 伸舌右偏, 反应迟钝, 计算力及记忆力下降, 行走不稳, 右侧Babinski征阳性。

颅脑增强MRI: 颅内多发结节状、斑片状、片状混杂长T1长T2信号, 部分病灶周围见片状水肿带, 病变以左侧额叶及左基底节区为著, 中线结构稍右移, 双侧脑室体部及脑室前角受压狭窄, 增强扫描颅内病灶见不规则环形强化(图2a)。白细胞数 $90 \times 10^6/L$; CD4+T 细胞计数 $116 \text{ 个}/\mu\text{l}$, HIV-RNA 7.26×10^5 (拷贝/ml)。

诊疗经过 鉴于患者1年前诊断TE、未坚持SMZ-TMP二级预防、停用抗HIV药物、临床表现、颅脑影像学结果, 考虑TE

复发, 给予SMZ-TMP联合阿奇霉素、甘露醇脱水治疗1周, 临床症状未改善。脑脊液结核、真菌、细菌及病毒检查均阴性, 而后行脑脊液宏基因组二代测序(mNGS)查见盖尔森基诺卡菌(序列数181), 修正诊断: (1)诺卡菌脑脓肿; (2)艾滋病, 予SMZ-TMP、阿米卡星、利奈唑胺临床治疗3周, 临床症状逐渐好转, 复查颅脑增强MRI提示病灶明显吸收(图2b), 启动抗病毒治疗后出院, 院外继续SMZ-TMP联合利奈唑胺维持治疗。

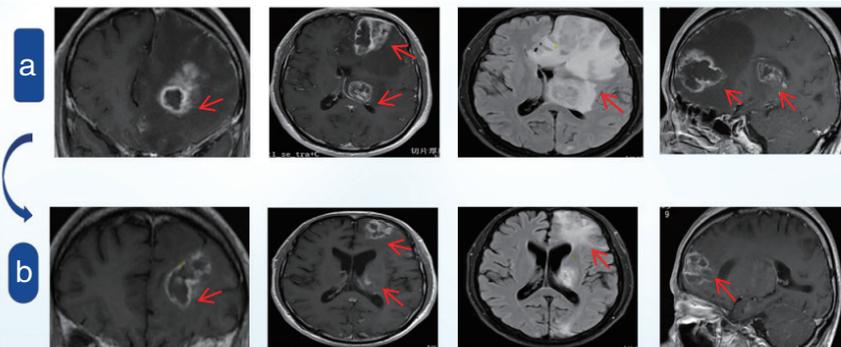


图2 颅脑增强MRI结果

病例分析

诺卡菌颅内感染死亡率高 早期鉴别诊断很关键

TE是艾滋病患者最常见的中枢神经系统机会性感染之一, SMZ-TMP联合阿奇霉素是我国广泛使用治疗方案, 疗程至少6周, 诱导期结束后需继续SMZ-TMP二级预防。TE诊断的金标准是脑组织活检, 由于其耗时长, 创伤大, 临床难以实现; 因此临床症状、血清学检查和颅脑影像学检查的结合是诊断TE常规标准, 治疗反应亦是TE诊断的重要组成部分, 当接受经验性治疗1~2周后无反应或出现临床恶化、影像学病变进展时, 需考虑其他病因的可能。

诺卡菌是放线菌的一种, 主要影响免疫功能低下的患者, 如艾滋病或器官移植患者, 但同时研究揭示在HIV人群中其患病率仅为0.2%~2%, 发病率低考虑与TMP-SMX治疗弓形虫/肺孢子菌肺炎、误诊为结核病和其他疾病有关。诺卡菌对大脑具有趋向性,

颅内感染后通常表现为脑脓肿(BA)。研究显示, 诺卡菌BA仅占所有BA的1%~2%, 但死亡率是其他类型BA的3倍, 主要归因于基础疾病重、病原体识别困难、治疗延迟、抗菌药物的耐药等, 早期诊断及规范治疗是降低死亡率的关键。大部分诺卡菌脑脓肿的诊断需依靠脑组织活检、脓肿抽吸引流物和脑脊液培养, 但我国数据显示脑脊液培养阳性率仅有5.8%, 且培养时间通常需要2~4周, 且有创的脑活检、脓肿抽吸操作可及性低, 延误疾病的诊治。

基于此, 近年来分子生物学技术广泛应用于临床, 可通过质谱分析、靶向DNA测序、mNGS对诺卡菌进行菌种的鉴定。国内外目前无诺卡菌BA的指南或专家共识, 经验积累主要来自于回顾性报道, 文献提出抗菌治疗、手术干预或两者的结合。我国的多项回顾性研究均提示诺

卡菌对利奈唑胺、阿米卡星、TMP-SMX敏感性可达95%以上, TMP-SMX是治疗基石, 推荐联合2种及以上药物治疗1年。

本例患者为中年男性, 1年前确诊TE, 抗弓形虫治疗好转启动抗病毒治疗后自行停药, 第二次住院误诊TE复发, 通过脑脊液mNGS确诊诺卡菌BA, 因诊断及时、联合足疗程抗菌药物治疗, 预后良好。艾滋病患者免疫功能低下, 极易诱发各种机会性感染, 警惕少见病原菌感染, 临床实践中需细致观察患者症状, 进行全面的诊断, 传统检测方法诊断存在局限性, 脑活检可及性低, mNGS在缩短时间、识别罕见病原菌、助力诊断、保证疗效方面有显著优势, 值得临床借鉴。



关联阅读全文



主编: 俞云松 刘又宁
执行主编: 陈佰义 陈良安 管向东 胡必杰 黄晓军 邱海波 王明贵 吴德沛 徐英春
本期轮值主编: 陈衍
编委: 解立新 杜小幸 符一骥 李曦 刘紫钰 皮博睿 王睿 许红阳 阎雪 杨震 苑鑫 张鑫 朱迎钢