

两种白蛋白检测方法在结核分枝杆菌感染者中的差异性研究

康晓明 关平*

广州市胸科医院检验科 广东 广州 510095

【摘要】：目的：探讨使用溴甲酚绿法与免疫比浊法在检测结核分枝杆菌感染者的血清白蛋白时是否存在差异，并为临床诊疗提供可靠依据。**方法：**收集2019-2022年在我院就诊的966例患者的血清标本，按照BCG法检测结果将患者分为四组，分别为：<35g/L组、35-40g/L组、40-50g/L组和>50g/L组；将标本先后使用溴甲酚绿法和免疫比浊法进行检测。以免疫比浊法检测结果作为参考靶值，分析两种方法之间的偏差及样本浓度的分布情况。**结果：**>50g/L组中，免疫比浊法的检测结果高于溴甲酚绿法，而在<35g/L组、35-40g/L组和40-50g/L组中溴甲酚绿法的检测结果高于免疫比浊法，尤其是在<35g/L组中，两种方法之间的偏差超过其他两个浓度分组。**结论：**BCG法和免疫比浊法在低浓度白蛋白水平有较大偏差，会对临床评估白蛋白输注效果产生一定影响，因此对于结核分枝杆菌感染者来说，采用免疫比浊法，可以更好的监测营养状况，降低耐药结核的发生率。

【关键词】：血清白蛋白；结核病；免疫比浊法；溴甲酚绿法

Study of the differences between two albumin measurement approaches among patients with tuberculosis

Xiaoming Kang Ping Guan*

Department of Clinical Laboratory Guangzhou Chest Hospital Guangdong Guangzhou 510095

Abstract: Objective: To investigate if differences exist between the use of Bromocresol Green (BCG) assay and immunoturbidimetric assay in the detection of serum albumin in patients with tuberculosis. Moreover, to provide reliable evidence for clinical diagnosis and treatment. Methods: Serum specimens were collected from 966 patients visiting our hospital from 2019-2022. Patients were divided into four groups according to the results of BCG method: <35g/L, 35-40g/L, 40-50g/L and >50g/L. The specimens were analyzed by BCG and immunoturbidimetric assay respectively. The results of immunoturbidimetric assay were utilized as reference values to evaluate the deviations between the two methods and the distribution of sample concentrations. Results: The concentration of immunoturbidimetric assay was higher than that of BCG in the >50g/L group. While, in the <35g/L, 35-40g/L and 40-50g/L groups the detection results from BCG were higher than those of immunoturbidimetric assay. Especially, in the <35g/L group, the deviation between the two methods exceeded that of the other two concentration sub-groups. Conclusions: BCG and immunoturbidimetric assay have large biases at low albumin concentration levels, which can have an impact on clinical intravenous albumin infusion. Therefore, for patients with tuberculosis, the immunoturbidimetric assay should be employed to better monitor nutritional status and reduce the incidence of drug-resistant tuberculosis.

Keywords: Serum albumin; Tuberculosis; Bromocresol green assay; Immunoturbidimetric assay

众所周知，结核病是一种慢性传染性疾病，由机体感染结核分枝杆菌引起，结核分枝杆菌是引起结核病发病率和死亡率的重要原因，尤其是在中低收入国家^[1]。结核病与机体营养状况息息相关，结核分枝杆菌感染者易患营养不良，而营养不良又会提高活动性结核的发病率，降低对抗结核药物的敏感性^[2]。血清白蛋白作为人体血清中最具营养价值的蛋白质，是临床评估患者营养状态的常用指标之一，也可以作为敏感指标用作评估结核患者的营养状况^[3]，因此准确检测白蛋白对于评估结核分枝杆菌感染者营养状况意义重大。目前血清白蛋白的检测方法主要有溴甲酚绿法（bromocresol green assay, BCG）和免疫比浊法。本研究旨在评价两种不同的白蛋白检测方法在结核分枝杆菌感染者中的相关性和一致性。

1 材料与方法

1.1 研究对象

收集2019-2022来我院就诊的结核病患者966例，抽取患者静脉血标本2ml，收集于黄色分离胶管中，送至检验

科，进行3500r/min，离心15min，分离血清。本研究收集的白蛋白浓度范围为9-70g/L。所有纳入研究的966例患者病例，均在我院确诊结核病，所有病例临床实验室检查筛选如下：痰涂片和痰培养阳性，或者结核分枝杆菌核酸阳性且有影像学检查（胸部CT、胸部X线），检查结果与结核病临床影像学改变一致。所有病例均符合中国结核病分类标准，且剔除了重要脏器器官功能障碍和正在服用免疫抑制剂的患者。

1.2 仪器与试剂

全自动生化分析仪（迈瑞，型号为BS-2000），BCG法白蛋白试剂（迈瑞配套试剂）；免疫比浊法白蛋白试剂（芬兰Orion Diagnostica公司）。检测试剂在有效期内，检测当天质控在控。我院白蛋白项目在2019-2022国家卫健委组织的室间质评项目中，连续三年成绩优秀。

1.3 方法与分组

按照BCG法的检测结果，将标本分为浓度不同的四个组：<35g/L（345例），35-40g/L组（230例）、40-50g/L

组（339例），>50g/L组（88例）。使用溴甲酚绿法和免疫比浊法先后对标本进行检测。以免疫比浊法检测结果作为参考靶值，并将其作为横坐标，BCG法与免疫比浊法之间的绝对差值为纵坐标，观察BCG法与免疫比浊法所测结果的相关性及结果数值分布情况。

1.4统计学分析

使用SPSS23.0软件对数据进行统计分析，使用GraphpadPrism9.0绘制散点图。对数据的相关性进行Pearson线性回归分析，以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

Pearson相关性分析显示免疫比浊法与两种方法之间的绝对差值成负相关（ $r=-0.543$ ， $P<0.05$ ）。当浓度为<35g/L时，最大绝对偏差为16.7%，当浓度为35-40g/L时，两种方法的最大绝对偏差为10.25%，当浓度在40-50g/L范围时，两种方法的最大绝对偏差为11.04%。当浓度在>50g/L范围时，两种方法的最大绝对偏差为22.3%。绝对偏差在0-2g/L的有79例，2-4g/L的为275例，4-12g/L的为612例。在<35g/L组，BCG法比免疫比浊法平均高6g/L；在35-40g/L组BCG法比免疫比浊法平均高5.72g/L；在40-50g/L组BCG法比免疫比浊法平均高3.92g/L；在>50g/L组免疫比浊法比BCG法测量结果偏高，约为5.8g/L。数据分布情况，如下图所示：

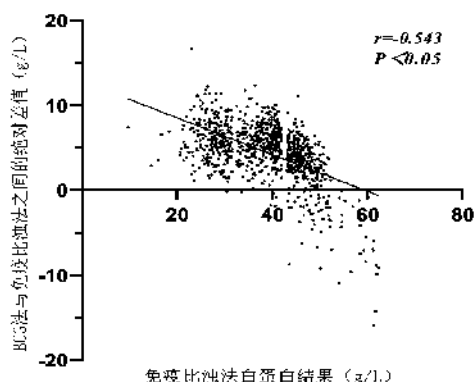


图1 结核病患者BCG法与免疫比浊法白蛋白检测结果的偏差

3 讨论

白蛋白在体内不仅作为营养物质，还与各种物质结合，将这些物质运输到全身，在运输中发挥重要作用^[4]。结核病人免疫力低下，常合并患有艾滋病、糖尿病以及其他基础疾病^[5,6]，所以结核病患者，易出现低蛋白血症。通常认为血清白蛋白<35g/L即存在低蛋白血症，目前结核病患者出现低蛋白血症的机制和原因可能为：①机体感染结核菌时，在体内繁殖的结核菌，刺激机体产生炎症反应。有研究显示，当结核分枝杆菌繁殖达到机体负载量时，应激反应明显，急性时相蛋白合成增多，间接导致肝脏合成白蛋白能力减弱，易使机体出现低蛋白血症^[7]。②结核病是一种慢性消耗性疾病，在病菌侵入人体早期，免

疫系统启动，使机体产生乏力、低热、盗汗等全身结核中毒症状。这使得机体能量消耗增加，加重了机体的负担和对蛋白质的消耗量。上述结核中毒症状使患者食欲减退，能量摄入减少。患者蛋白合成减少，消耗增加，营养摄入不足，长期以往，机体血清白蛋白含量不足，易出现低蛋白血症。上述症状的出现，会进一步加重结核菌在体内的扩散，形成恶性循环。而且白蛋白也是抗结核药物在体内运输和发挥药效的重要转载体，低蛋白血症会使得转运药物的载体缺乏，使得药物的治疗效果变差，结核病长治不愈，久而久之出现结核耐药和其他并发症。低蛋白血症还会影响机体的免疫功能，破坏机体的免疫力，使得结核菌更易繁殖，病灶扩散，增加治疗难度。③服用抗结核药物，也会造成低蛋白血症。血清白蛋白只在肝内生成，肝脏功能受损，肝实质细胞生成白蛋白也会减少。结核病的治疗周期长，患者长期服用抗结核药，易出现药物性肝损伤。这是结核病药物治疗最常见的不良反应。利福平、异烟肼、吡嗪酰胺等临床常见的抗结核药物，在进入肝脏代谢时，部分代谢产物会对肝细胞造成损害，使患者肝脏功能严重受损。从而导致肝细胞合成白蛋白减少，出现低蛋白血症。目前国内大多数医院检测白蛋白使用的是溴甲酚绿法，因检测成本低、试剂稳定、重复性好且多为配套试剂。但其特异性差，容易受到血液中其他蛋白和物质的影响^[8]，使其在临床特定人群中使用时受到限制，目前有研究表明在肾病综合征、妊娠晚期、恶性肿瘤患者当中都有不同程度的影响^[9]。

本研究发现在不同的白蛋白浓度范围，BCG法与免疫比浊法之间在不同蛋白浓度分组中偏差是不同的。其中在>50g/L组，免疫比浊法结果高于溴甲酚绿法。因为在实际检测过程中，为了减少其他蛋白和物质的慢反应干扰，设置了30秒的反应时间，对于高浓度的白蛋白样本，30秒的时间不足以反应完毕，所以造成免疫比浊法结果高于溴甲酚绿法结果。在临床实际工作中，低浓度白蛋白的临床意义要远高于高浓度白蛋白的检测，所以本研究旨在评价低白蛋白浓度时，两种方法之间的差异性。其余三组都随着白蛋白浓度的降低，两种方法之间的绝对偏差也随之增大，其中<35g/L组发生偏差的概率远远大于其他两个组，且与白蛋白浓度呈负相关，因此使用溴甲酚绿法会比免疫比浊法高估白蛋白的浓度，这与国内学者的研究结果相似^[10,11]。因此在低浓度白蛋白水平时，使用BCG法会影响结核患者营养状况的评估，影响疾病的治疗。

结核分枝杆菌感染者营养状况的提高，对于结核病的治疗具有重要意义，因为低蛋白血症会加重药物性肝损伤，也会降低机体淋巴细胞和各种免疫系统细胞亚群的数量，从而降低人体对结核分枝杆菌的免疫力^[12,13]。因此在评估结核分枝杆菌感染者白蛋白水平时，推荐使用免疫比浊法。该法对结核分枝杆菌感染者白蛋白检测结果更准确，更有利于临床评估患者营养状况，提高临床治疗效力。

参考文献：

[1] World Health Organization (WHO), 2020, Global tuberculosis report, viewed 11 March 2021

- [2] Cegielski, J.P., L. Arab and J. Cornoni-Huntley, Nutritional risk factors for tuberculosis among adults in the United States, 1971-1992. *Am J Epidemiol*, 2012. 176(5): p. 409-22.
- [3] Adebisi, S.A., P.O. Oluboyo and O.O. Oladipo, The usefulness of serum albumin and urinary creatinine as biochemical indices for monitoring the nutritional status of Nigerians with pulmonary tuberculosis. *Niger Postgrad Med J*, 2003. 10(4): p. 247-50.
- [4] 谭守勇, 邝浩斌等. CD4⁺T淋巴细胞对肺结核患者血清白蛋白的影响[J]. 中国防痨杂志, 2019, 33(11): 725-728
- [5] 李雨薇, 李侠. 艾滋病/结核病双重感染流行现状与研究进展[J]. 中外医学研究, 2022, 20(16): 181-184
- [6] 李玉洁, 杨雨婷与杨国平, 糖尿病合并结核感染的固有免疫和适应性免疫反应的研究进展[J]. 中国防痨杂志, 2022. 44(05): 512-516
- [7] Angrill J, Agusti C, De Celis R, et al. Bronchial inflammation and colonization in patients with clinically stable bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001. 164(9): p. 1628-32.
- [8] Delanghe, S., et al., Binding of bromocresol green and bromocresol purple to albumin in hemodialysis patients. *Clin Chem Lab Med*, 2018. 56(3): p. 436-440
- [9] 免疫透射比浊法与溴甲酚绿染色法测定血清白蛋白浓度1000例样本方法学比较及偏倚评估[J]. 中国卫生检验杂志, 2017, 27(15): 2231-2234.
- [10] 蔡振鑫, 免疫比浊法检测白蛋白的性能验证以及在恶性肿瘤诊断中的应用价值. 实用医技杂志, 2022, 29(01): 第95-98页
- [11] 刘非等, 溴甲酚绿法检测低浓度血清清蛋白的偏差分析和临床诊断应用的局限性. 现代检验医学杂志, 2019, 34(03): 第30-33, 36页
- [12] 谭守勇等, 营养不良是抗结核药物性肝损伤的危险因素. 中国防痨杂志, 2014, 36(01): 第64-66页.
- [13] Cegielski JP, McMurray DN. The relationship between malnutrition and tuberculosis: evidence from studies in humans and experimental animals. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004, 8(3): 286-298.