

γ-干扰素释放试验在中国应用的建议

中华医学会结核病学分会 《中华结核和呼吸杂志》编辑委员会

γ-干扰素释放试验(interferon-γ release assays, IGRAs)是检测结核分枝杆菌(MTB)特异性抗原刺激 T 细胞产生的 γ-干扰素,以判断是否存在 MTB 的感染。IGRAs 可弥补 PPD 试验的不足,目前多个国家已将其用于诊断 MTB 潜伏感染(latent tuberculosis infection, LTBI),我国部分医院也已常规开展此项检测,且多家 IGRAs 试剂已经或即将进入临床应用。

LTBI 是宿主感染 MTB 后的一种特殊状态,感染者体内的 MTB 处于持留状态,不能诊断为活动性结核病,但具有发展为活动性结核病的风险。对 LTBI 的高危人群进行早期诊断和适当干预,在结核病控制中具有积极意义。PPD 试验作为诊断 MTB 感染的传统方法,具有操作简便、成本低廉的特点,至今仍广泛使用,但该方法使用的 PPD 抗原成分复杂,易受卡介苗接种和非结核分枝杆菌(nontuberculosis mycobacterium, NTM)的影响,特异度较低,且对人免疫缺陷病毒(HIV)感染及重症疾病患者等免疫功能受损人群的敏感度不足。研究结果提示,IGRAs 诊断 MTB 感染的特异度高于 PPD 试验,但也有文献报道,特别是在中、低收入国家,IGRAs 与 PPD 试验相比并没有足够的优势。IGRAs 技术要求高,操作程序复杂,样本检测时限短,难以实现高通量,价格昂贵。由于缺乏严谨、大规模和前瞻性的人群研究数据,故 IGRAs 的应用范围及结果解读存在较大争议。为了指导 IGRAs 在我国的合理应用,中华医学会结核病学分会与《中华结核和呼吸杂志》编辑委员会组织有关专家经过长时间的反复研讨,在借鉴世界卫生组织(WHO)关于中低收入国家 IGRAs 应用说明的基础上,结合我国 IGRAs 应用现状,提出以下建议。

一、IGRAs 简介

1. IGRAs 的原理和主要方法:受到 MTB 抗原刺激敏感的 T 细胞再次遇到同类抗原时可产生 γ-干扰素,IGRAs 通过检测全血或分离自全血的单核细胞在 MTB 特异性抗原刺激下产生的 γ-干扰素,判断受试者是否感染 MTB。目前国际上较成熟的 IGRAs 有 2 种:(1)采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测全血中致敏 T 细胞再次受到 MTB 特异性抗原刺激后释放的 γ-干扰素水平,称之为全血检测或结核感染 T 细胞免疫检测;(2)采用酶联免疫斑点技术(enzyme-linked

immunospot assay, ELISPOT)测定在 MTB 特异性抗原刺激下,外周血单个核细胞中能够释放 γ-干扰素的效应 T 细胞数量,称之为细胞检测或结核感染 T 细胞检测。上述 2 种检测方法的原理类似,检测技术和操作程序略有不同,均采用 MTB 的 RD1 区基因编码抗原多肽作为特异性抗原,主要有相对分子质量为 6 000 的早期分泌抗原靶(ESAT-6)和相对分子质量为 10 000 的培养滤液蛋白(CFP-10)抗原或抗原多肽。有些产品在此基础上增加了 TB7.7 抗原多肽。我国目前生产或代理 IGRAs 试剂盒的多个厂家完成或正在进行注册审评,其中部分产品已获准上市。

2. IGRAs 的适应证和优缺点:经国家食品药品监督管理总局批准,目前 IGRAs 的使用范围是检测血液样本中效应 T 细胞产生 γ-干扰素的能力,用于诊断 MTB 感染。适应证主要包括 LTBI 的诊断和活动性结核病的辅助诊断。ESAT-6 和 CFP-10 主要存在于 MTB 复合群,而在卡介苗和大多数 NTM 中缺失,因此 IGRAs 的特异度较好。但 ESAT-6 和 CFP-10 也存在于少数几种 NTM 中,如堪萨斯分枝杆菌、海分枝杆菌、苏尔加分枝杆菌、转黄分枝杆菌和胃分枝杆菌,故 IGRAs 阳性不能排除上述几种 NTM 感染的可能。由于 ELISPOT 技术是从单细胞水平进行检测,可及时捕获细胞周围分泌的细胞因子,故敏感度更高。但在实际使用中发现,IGRAs 在不同地区、不同人群中的特异度和敏感度均存在较大差异,在某些人群中并未显示其敏感度和特异度优于 PPD 试验。且 IGRAs 对实验技术和实验条件要求较高,价格昂贵,样本检测时限短,难以实现高通量,因而限制了在中低收入国家的推广应用。此外,不同 IGRAs 产品使用的抗原、检测试剂、检测参数和阈值设定等可能存在差异,对最终检测结果及其判读有一定影响。

3. IGRAs 国际应用指南:截至 2011 年,共有来自 25 个国家和 2 个国际组织编制的 33 个关于 IGRAs 应用的指南,其中部分指南可通过基于循证医学的结核病诊断网站(<http://www.thevidence.org>)获得。绝大部分指南来自结核病低负担的发达国家,结核病中、高负担国家中仅有巴西、保加利亚、韩国和沙特阿拉伯发表了相应的指南。欧美等发达国家通常推荐将 IGRAs 用于辅助诊断 MTB 感染。由于 IGRAs 的检测效率受结核病流行情况等影响,若直接将结核病低负担国家制定的指南推广到结核病高负担国家显然不合适。即便都是低负担、高收入的国家,各国指南对 IGRAs 应用的意见也明显不同。归纳不同指南的观点,主要有以下相对一致或相近的建议:(1) IGRAs 不能有效区分活动性结核病和 LTBI,因此 IGRAs 对活动性结核病的诊断价值有限,

DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2014.10.011

通信作者:徐苗,中国食品药品检定研究院生物制品检定所, Email:xumiaobj@126.com;陈心春,深圳市第三人民医院结核科, Email:chenxinchun@hotmail.com

尤其在结核病高负担国家;(2)无论是特异度还是敏感度,IGRAs 均优于或至少不差于 PPD 试验,因此,在诊断 LTBI 方面,发达国家多推荐单独或联合应用 IGRAs。

WHO 对 IGRAs 在中低收入国家的使用情况进行了系统评估,在此基础上,WHO 于 2011 年颁布了中低收入国家/结核病高负担国家 IGRAs 应用说明,并指出,尽管数据尚不充分,但现有研究结果显示,在结核病高负担国家,IGRAs 的敏感度和特异度与 PPD 试验比较,并未显示出明显的优势,加之 IGRAs 的方法复杂且成本高,故 WHO 认为:(1)目前尚无充分事实依据支持 IGRAs 在中低收入国家中广泛使用,特别是在结核病和(或)人免疫缺陷病毒(HIV)感染高负担的国家;(2)IGRAs 和 PPD 试验均不能准确预测 MTB 感染者发生结核病的风险;(3)IGRAs 和 PPD 试验均不能用于活动性结核病的诊断;(4)在中、低收入国家中不应推荐用 IGRAs 替代 PPD 试验作为大规模健康人群中筛查结核病的公共卫生手段。

二、IGRAs 在我国应用的建议

我国一方面是结核病高负担国家,但又与低收入国家在结核病控制经费投入、结核病流行特点、卡介苗接种以及 NTM 感染等方面存在显著不同,制定我国 IGRAs 应用指南时应综合考虑。中华医学会结核病学分会和《中华结核和呼吸杂志》编辑委员会组织结核病临床专家、实验室研究人员及结核病流行病学专家,在对我国有限的 IGRAs 应用报道进行荟萃分析的基础上,参照现有的 IGRAs 国际应用指南,讨论并提出以下关于 IGRAs 在我国应用的建议。

(一) IGRAs 在活动性结核病辅助诊断中的应用

1. IGRAs 对活动性结核病的辅助诊断: PPD 试验和 IGRAs 均无法区分 LTBI 和活动性结核病患者。国内 IGRAs 的研究数据显示其敏感度和特异度差别较大,敏感度为 53%~98%,特异度为 60%~90%(或以上),但多数文献报道的敏感度和特异度 >70%,提示 IGRAs 的特异度优于 PPD 试验。考虑到我国肺结核患者中菌阴肺结核所占比例较高,在诊断这类患者缺乏细菌学依据时,IGRAs 可发挥其辅助作用。近几年来国内有 IGRAs(仅限于 ELISPOT 方法)辅助诊断结核性胸膜炎和结核性腹膜炎等肺外结核的报道,其中采用胸腔积液和腹水等体液或组织标本检测的 IGRAs 的敏感度和特异度高达 90%以上,采用血液标本检测时 IGRAs 则并未显示出优势。此类研究报道数量不多,病例数也不足,且国家食品药品监督管理总局批准的 IGRAs 仅限于血液样本的检测,即 IGRAs 对体液或组织标本的研究尚未经过充分验证,不能得出可靠的结论。不同试剂的研究存在人群入组标准、所用 IGRAs 检测试剂和判断标准等不一致的问题,难以获得 IGRAs 在我国应用的充分数据。建议:(1) IGRAs 不能用于确诊或排除活动性结核病,但对缺少细菌学诊断依据的活动性结核病(如菌阴肺结核等),IGRAs 可在常规诊断依据的基础上,起到补充或辅助诊断的作用;(2) IGRAs 检测胸腔积液和腹水等非血液标本的检测程序、判断标准和诊断效能有待进一步研究。

2. IGRAs 对儿童结核病的辅助诊断: 儿童结核病的临床症状不典型,重症及肺外结核病比例较高,且结核病患儿的细菌载量低,咳嗽反射和气管纤毛运动能力差,病原学检查阳性率很低,PPD 试验和 IGRAs 联合诊断有一定的辅助作用。为数不多的文献报道,在儿童结核病的辅助诊断研究中,细胞检测的特异度与全血检测类似,但敏感度优于全血检测。国内外 IGRAs 检测儿童结核病的荟萃分析数据表明,其敏感度和特异度差别较大,多数研究结果显示,IGRAs 的敏感度与 PPD 试验相当,而特异度优于 PPD 试验。由于儿童的 PPD 试验诊断标准尚未统一,难以客观比较 IGRAs 和 PPD 试验的差异,且低龄儿童采血可能带来伤害,其综合效益有待进一步评估。建议:(1) IGRAs 的敏感度并不优于 PPD 试验,且 IGRAs 操作复杂、价格昂贵,不建议常规以 IGRAs 替代 PPD 试验对儿童活动性结核病进行辅助诊断;(2) PPD 试验易受年龄和疾病严重程度的影响而出现假阴性,建议联合应用 IGRAs 和 PPD 试验作为儿童结核病的辅助诊断方法,尤其适用于重症结核病和难以获得细菌学诊断依据的结核病。

(二) IGRAs 在 LTBI 诊断中的应用

1. 活动性肺结核患者密切接触者和医务工作者中 LTBI 的诊断: 与一般人群相比,LTBI 发生结核病的风险相对较高,在条件允许的情况下,对活动性结核病患者密切接触者、医务工作者甚至结核病高发地区人群进行 LTBI 筛查、追踪及干预具有积极意义。与 PPD 试验相比,理论上 IGRAs 的特异度更好,文献报道,IGRAs 的阳性预测值显著高于 PPD 试验,前者为 14.6%(95% CI 为 6%~29%),后者为 2.3%(95% CI 为 0.7%~2.5%)。然而,IGRAs 在预测活动性结核病发生风险的荟萃分析结果显示,IGRAs 与 PPD 试验并无显著差别,前者略高于后者,分别为 2.1%和 1.6%。目前国内尚缺少严格设计的 IGRAs 对预测活动性结核病发生风险的研究报道,有关医护人员中 LTBI 筛查的文献报道较多,荟萃分析结果显示,单次 IGRAs 检测的特异度优于单次 PPD 试验。但对 IGRAs 动态检测阳转的判定标准以及对 IGRAs 阳转在预测结核病发生风险的认识并不一致。目前对于是否开展 IGRAs 的动态监测各国指南中均没有明确阐述,很多国家的相关指南中倾向于仅用 PPD 试验进行动态监测,或在 PPD 试验阳性时再进行 IGRAs 确认。

由于 LTBI 诊断缺乏金标准,目前尚难以客观评价 IGRAs 对 LTBI 的诊断作用。趋于一致的意见是,国内缺乏大规模前瞻性研究数据,PPD 试验和 IGRAs 均不能有效区分活动性结核病和 LTBI,二者均难以准确预测 LTBI 进展为活动性结核病的风险,有限的研究数据并不支持 IGRAs 较 PPD 试验具有更高的预测价值。尽管发达国家多建议序贯或联合应用 PPD 试验和 IGRAs 进行接触者追踪及干预,但考虑到 IGRAs 的技术要求复杂、检测成本高、样本检测时限短和难以实现高通量等原因,WHO 的制定的策略中仍建议中低收入国家仅用 PPD 试验诊断和追踪结核病密切接触者。根据我国实际情况,对现阶段应用提出以下建议:(1)

PPD 试验和 IGRAs 均可用于 LTBI 的诊断和追踪,若考虑到 PPD 试验检测结果可能受卡介苗接种或 NTM 影响时,可对 PPD 试验阳性者进一步采用 IGRAs 帮助确认;(2)不宜采用 IGRAs 对大范围人群进行 LTBI 筛查;(3)PPD 试验仍是在健康人群中动态筛查 LTBI 的首选。

2. IGRAs 对儿童 MTB 感染的排查作用:在对儿童 MTB 感染的排查研究中,IGRAs(主要指细胞检测)和 PPD 试验的一致性较差,主要的不一致为 PPD 试验阳性而 IGRAs 阴性,占总体不一致的 94%~100%。北京儿童医院的研究结果表明,96%的 5 岁以下儿童不一致结果为 PPD 试验阳性而 IGRAs 阴性,提示 IGRAs 对 5 岁以下儿童具有排除 PPD 试验假阳性的作用。建议:排查儿童 MTB 感染时,先采用 PPD 试验,对 PPD 试验阳性者可再行 IGRAs 辅助确诊。

3. IGRAs 在 HIV 感染等免疫抑制或缺陷患者 LTBI 诊断中的应用:HIV 感染是 LTBI 进展为活动性结核病的高危因素,临床上对 HIV 感染人群进行 LTBI 筛查非常重要,以避免艾滋病患者在治疗过程中发生结核病。荟萃分析结果显示,IGRAs 的敏感度并未高于 PPD 试验,但 IGRAs(尤其是细胞检测)受 CD₄⁺ T 细胞数量的影响小于 PPD 试验,这可能因为 IGRAs 检测过程中已对单个核细胞数量进行了标准化,即在检测程序上消除了淋巴细胞数量减少对检测结果的影响。另有研究报道,尽管 IGRAs 与 PPD 试验比较并未显示阳性预测结果更好,但其阴性预测价值更高,即 HIV 感染人群中 IGRAs 阴性者可较好地排除 MTB 感染。不同国家的 IGRAs 指南对其应用建议也有差别,如 WHO 和巴西对结核病高负担的低收入地区建议仅用 PPD 试验筛查 HIV 感染人群中的 LTBI 患者,而其他国家则建议单独、序贯或同时采用 IGRAs 进行筛查。我国的研究报道显示,IGRAs 检测艾滋病患者中 LTBI 的敏感度较 PPD 试验更高。

除 HIV 感染者外,类风湿关节炎等自身免疫性疾病、器官移植等免疫功能受损患者及糖尿病等特殊患者,因其自身原因,或接受糖皮质激素或肿瘤坏死因子- α (TNF- α)拮抗剂等免疫抑制药物治疗导致免疫功能缺陷,这类患者是 LTBI 发展为结核病的高风险人群,对这类患者也有必要进行 LTBI 筛查。“英夫利西单抗治疗前结核预防与管理专家建议”中指出,自身免疫性疾病患者在接受 TNF- α 拮抗剂治疗前应进行 LTBI 筛查。国外指南多建议,自身免疫性疾病患者在接受 TNF- α 拮抗剂治疗前,采用 IGRAs 联合或不联合应用 PPD 试验筛查 LTBI。建议:(1)对 HIV 感染人群进行 LTBI 筛查,单用 PPD 试验的敏感度不高,应单用 IGRAs 或联合使用 PPD 试验,在方法选择上优先考虑细胞检测技术。(2)自身免疫性疾病和器官移植患者在接受糖皮质激素或 TNF- α 拮抗剂治疗前,应单用 IGRAs 或联合使用 PPD 试验筛查 LTBI。

三、结语

综上所述:(1)IGRAs 可用于诊断 MTB 感染,但不能区分活动性结核病和 LTBI,也不能准确预测 LTBI 发展为活动性结核病的风险;(2)IGRAs 对疑似结核病患者具有辅助诊

断作用,IGRAs 阴性结果对排除 MTB 感染有一定帮助;(3)IGRAs 用于筛查 LTBI 时不受卡介苗接种的影响,较少受到 NTM 感染的影响,但 IGRAs 不适用于流行病学筛查,不推荐以 IGRAs 替代 PPD 试验用于健康人群公共卫生干预中的筛查手段;(4)IGRAs 在 HIV 感染人群中筛查 LTBI 的敏感度优于 PPD 试验,但在其他人群中的检测效率尚需进一步研究。需要说明的是,本建议是基于国内有限的研究数据和使用经验,并结合国际上特别是 WHO 同类指南,在此基础上提出的现阶段我国应用 IGRAs 的建议。随着科学的发展和研究证据更加充分,及时调整应用建议,以便于更好地指导 IGRAs 在我国的应用。

专家组成员(排名不分先后):王国治、徐苗(中国食品药品检定研究院生物制品检定所);陈心春(深圳市第三人民医院);马琦、端木宏谨、许绍发、傅瑜、张宗德、李亮、初乃惠、高孟秋、黄海荣、唐神结(首都医科大学附属北京胸科医院);屠德华、王颀民(北京结核病控制研究所);赵雁林(中国疾病预防控制中心国家结核病参比实验室);罗宏(山西省太原市医学会);刘晓清(北京协和医院);申阿东(首都医科大学附属北京儿童医院);肖和平、沙巍、陈晋(同济大学附属上海市肺科医院);吴雪琼、程小星(解放军第三〇九医院);李文慧、周星[中华医学会《中华结核和呼吸杂志》编辑部]

主要参考文献

- [1] Horsburgh CR Jr. Priorities for the treatment of latent tuberculosis infection in the United States[J]. N Engl J Med, 2004, 350: 2060-2067.
- [2] Mazurek GH, Jereb J, Vernon A, et al. Updated guidelines for using interferon gamma release assays to detect Mycobacterium tuberculosis infection-United States, 2010[J]. MMWR Recomm Rep, 2010, 59(RR-5): 1-25.
- [3] Denkinger CM, Dheda K, Pai M. Guidelines on interferon- γ release assays for tuberculosis infection: concordance, discordance or confusion? [J]. Clin Microbiol Infect, 2011, 17: 806-814.
- [4] Metcalfe JZ, Everett CK, Steingart KR, et al. Interferon- γ release assays for active pulmonary tuberculosis diagnosis in adults in low- and middle-income countries: systematic review and meta-analysis [J]. J Infect Dis, 2011, 204 Suppl 4: S1120-S1129.
- [5] Chen X, Yang Q, Zhang M, et al. Diagnosis of active tuberculosis in China using an in-house gamma interferon enzyme-linked immunospot assay[J]. Clin Vaccine Immunol, 2009, 16: 879-884.
- [6] Herrera V, Perry S, Parsonnet J, et al. Clinical application and limitations of interferon-gamma release assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection[J]. Clin Infect Dis, 2011, 52: 1031-1037.
- [7] Rangaka MX, Wilkinson KA, Glynn JR, et al. Predictive value of interferon- γ release assays for incident active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis[J]. Lancet Infect Dis, 2012, 12: 45-55.
- [8] Diel R, Goletti D, Ferrara G, et al. Interferon- γ release assays for the diagnosis of latent Mycobacterium tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis[J]. Eur Respir J, 2011, 37: 88-99.
- [9] World Health Organization. Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained settings [DB/OL]. [2012-03-13]. http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241500708_

- eng. pdf.
- [10] Cattamanchi A, Smith R, Steingart KR, et al. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection in HIV-infected individuals: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2011, 56: 230-238.
- [11] Zhang M, Wang H, Liao M, et al. Diagnosis of latent tuberculosis infection in bacille Calmette-Guérin vaccinated subjects in China by interferon-gamma ELISpot assay [J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2010, 14: 1556-1563.
- [12] Jiang W, Shao L, Zhang Y, et al. High-sensitive and rapid detection of Mycobacterium tuberculosis infection by IFN-gamma release assay among HIV-infected individuals in BCG-vaccinated area [J]. *BMC Immunol*, 2009, 10: 31.
- [13] Zwerling A, van den Hof S, Scholten J, et al. Interferon-gamma release assays for tuberculosis screening of healthcare workers: a systematic review [J]. *Thorax*, 2012, 67: 62-70.
- [14] Sun L, Xiao J, Miao Q, et al. Interferon gamma release assay in diagnosis of pediatric tuberculosis: a meta-analysis [J]. *FEMS Immunol Med Microbiol*, 2011, 63: 165-173.
- [15] 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: 322-328.
- [16] Hansted E, Andriuskeviciene A, Sakalauskas R, et al. T-cell-based diagnosis of tuberculosis infection in children in Lithuania: a country of high incidence despite a high coverage with bacille Calmette-Guérin vaccination [J]. *BMC Pulm Med*, 2009, 9: 41.
- [17] Sun L, Yan HM, Hu YH, et al. IFN- γ release assay: a diagnostic assistance tool of tuberculin skin test in pediatric tuberculosis in China [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2010, 123: 2786-2791.
- [18] Soysal A, Türel O, Toprak D, et al. Comparison of positive tuberculin skin test with an interferon-gamma-based assay in unexposed children [J]. *Jpn J Infect Dis*, 2008, 61: 192-195.
- [19] World Health Organization. Use of tuberculosis interferon-gamma release assays (IGRAs) in low-and middle-income countries; Policy Statement. IGRA TB TESTS Policy Statement [DB/OL]. [2011-11-16]. http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241502672_eng.pdf.
- [20] 宋其生, 陈秀琴, 赵琴, 等. 结核菌素纯蛋白衍生物试验净增值与 γ -干扰素释放试验在结核病群体感染中的诊断价值 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2012, 35: 669-672.
- [21] 高孟秋, 刘菲, 纪滨英, 等. 两种 γ -干扰素释放分析在结核病临床诊断中的比较研究 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2012, 35: 762-765.
- [22] 刘红, 黄永杰, 王静, 等. 结核感染 T 细胞斑点试验在疑似结核病患者诊断中的价值研究 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2014, 37: 192-196.
- [23] 刘旭晖, 肖和平. γ -干扰素释放试验 (IGRA) 对于诊断结核分枝杆菌感染的应用 [J]. *临床肺科杂志*, 2009, 14: 672-674.
- [24] 杨倩婷, 徐平, 曾剑锋, 等. 结核分枝杆菌 IFN- γ 酶联免疫斑点检测的建立和初步应用 [J]. *中国防痨杂志*, 2009, 31: 144-148.
- [25] 黎燕琼, 谭守勇, 谭耀驹, 等. 肺结核的体外干扰素- γ 检测与 PPD 试验相关性 [J]. *实用医学杂志*, 2009, 25: 2568-2569.
- [26] Mori T, Harada N, Higuchi K, et al. Waning of the specific interferon-gamma response after years of tuberculosis infection [J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2007, 11: 1021-1025.
- [27] 孙琳, 肖婧, 李惠民, 等. 结核菌素皮试和全血 γ 干扰素测定对儿童结核病诊断准确性的研究 [J]. *中国循证儿科杂志*, 2010, 5: 201-206.
- [28] 时春虎, 康振, 杨克虎, 等. γ 干扰素释放试验诊断儿童潜伏结核菌感染的 Meta 分析 [J]. *中国循证儿科杂志*, 2010, 5: 263-270.
- [29] Soysal A, Torun T, Efe S, et al. Evaluation of cut-off values of interferon-gamma-based assays in the diagnosis of M. tuberculosis infection [J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2008, 12: 50-56.
- [30] 张华, 黄圣文, 罗振元. 结核分枝杆菌 γ -干扰素体外释放定量试验诊断结核感染的临床应用 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2009, 19: 1898-1899.
- [31] 王永生, 徐小雅, 杨华, 等. T-SPOT.TB 试剂盒在结核性胸膜炎临床诊断中的应用价值 [J]. *四川医学*, 2011, 32: 1854-1856.
- [32] 陈献雄, 杨倩婷, 陈新春. 结核分枝杆菌潜伏感染早期两种检测方法比较分析 [J]. *热带医学杂志*, 2009, 9: 742-744.
- [33] 储新民, 孔建新. 酶联免疫斑点试验诊断结核的敏感性和特异性研究 [J]. *安徽医科大学学报*, 2012, 47: 613-615.
- [34] 周祖模, 金嘉琳, 王森, 等. 全血 γ 干扰素释放试验在活动性肺结核诊断中的应用 [J]. *中华实验和临床感染病杂志 (电子版)*, 2012, 6: 527-531.
- [35] 幸彩梅, 朱秀云, 赵丹, 等. 痰涂阳性肺结核患者密切接触者结核菌感染情况调查 [J]. *中国热带医学*, 2013, 13: 684-686.
- [36] 布红丽, 智霞萍, 张娟月. 结核分枝杆菌效应 T 细胞斑点试验在临床快速诊断结核病中的应用研究 [J]. *中国药物与临床*, 2012, 12: 848-850.
- [37] 叶丽萍, 梁艳, 施兵, 等. 酶联免疫斑点试验检测技术在血液病合并痰涂片抗酸杆菌阴性结核病诊断中的应用 [J]. *中国感染与化疗杂志*, 2010, 10: 44-48.

(收稿日期: 2014-05-21)

(本文编辑: 周星)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊“临床病例(理)讨论”栏目征稿

本刊“临床病例(理)讨论”栏目自创办以来深受广大读者喜爱,对促进临床经验、教训的交流有非常积极的意义。本栏目主要发表临床疑难、诊治过程曲折、有普遍借鉴意义、诊断明确但病情危重的难治病例以及其他对临床实践有指导或提示意义的病例。病例要求临床资料齐全、诊断明确,一般需要有病理结果。写作要求:(1)一般应首先清楚交代病例资料及诊治过程;(2)讨论部分可以采用依次讨论形式,但内容不要重复,也可按照临床诊治思路逐步展开,要求逻辑性强、条理清楚、清晰体现临床思维,对读者的临床工作有实际借鉴意义;(3)文后要单独提炼列出“病例诊治要点”,以便于读者阅读;(4)全文可以有简要的背景资料介绍以及必要参考文献;(5)字数控制在 3 000 字以内为宜。

本刊编委会对本栏目稿件审稿流程及学术价值要求与论著一致,因此本刊认定“临床病例(理)讨论”栏目稿件价值等同于“论著”。