

γ-干扰素释放试验在免疫功能抑制人群中 诊断结核分枝杆菌感染的应用

边赛男 刘晓清

【摘要】 结核病仍是严重危害人类健康的全球性疾病,近年随着获得性免疫缺陷综合征、肿瘤以及风湿免疫病等免疫功能抑制人群的增多,该类人群有较高的潜伏结核分枝杆菌感染(LTBI)再活动风险,其结核分枝杆菌感染应受到更多关注。早期发现、诊断和治疗LTBI可大大降低其再活动风险,而传统的结核菌素皮肤试验(TST)在上述人群中的应用存在一定的局限性,现总结γ-干扰素释放试验(IGRAs)在免疫功能抑制人群中诊断结核分枝杆菌感染的应用,以指导临床应用。

【关键词】 γ-干扰素释放试验;免疫抑制;结核分枝杆菌

Interferon-γ release assays (IGRAs) on the diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection in immunocompromised population Bian Sainan, Liu Xiaqing, *Internal Medicine of Infectious Disease, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China*

Corresponding author: Liu Xiaqing, Email: liuxq@pumch.cn

【Abstract】 Tuberculosis (TB) is a major global health problem and remains one of the world's deadliest communicable diseases. In recent years, patients with immunocompromised conditions such as human immunodeficiency virus (HIV) infection, tumors and rheumatic diseases have increased, and these patients have a higher risk of latent tuberculosis infection (LTBI) reactivation, so *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) infection in this group of patients should be paid more attention to. Early diagnosis and treatment of LTBI could decrease the risk of LTBI developing to active TB. However, traditional tuberculin skin test (TST) has some limitations in these patients, therefore studies about the interferon-γ release assays (IGRAs) for the diagnosis of TB infection in immunocompromised patients were reviewed to summarize the instructions for its clinical application.

【Key words】 Interferon-γ release assays (IGRAs); Immunocompromised; *Mycobacterium tuberculosis*

结核病目前仍属重大全球卫生问题,根据世界卫生组织(World Health Organization, WHO)2015年报告,2014年全球约960万新发结核病患者,全年150万人死于结核病,其中有40万为人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)阳性者^[1]。因此,结核病防治形势依然严峻,特别是近年来随着AIDS、风湿免疫病和恶性肿瘤的增多,应用激素、免疫抑制剂、生物制剂和接受放化疗的人群增多,上述人群由于免疫功能低下,潜伏结核分枝杆菌感染(latent tuberculosis infection, LTBI)易再活动,且结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*, MTB)感染后易播散,病情危重。据2015年WHO对于LTBI的管理指南^[2],下述人群接受LTBI检测及治疗明确获

益:HIV感染,开始抗TNF-α治疗、透析、准备实体器官或骨髓移植者。因此,在免疫抑制人群尽早诊断MTB感染十分重要。

IGRAs是通过检测全血或分离自全血的单核细胞中MTB特异性抗原(ESAT-6和CFP-10)刺激下产生的γ-干扰素来判断被检测者是否存在MTB感染。目前国内有两种较常用的方法: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(QuantiFERON-TB Gold In Tube, QFT-GIT);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^[3]。

IGRAs特异性优于TST,特别是在接受过卡介苗(bacille calmette-guerin, BCG)的患者中,可以避免受BCG影响及TST结果判断的主观性^[4]。由于TST在免疫功能抑制人群中敏感性较低^[5],IGRAs被越来越多用于在上述人群中诊断LTBI,但由于LTBI尚无诊断的金标准,各研究结果也不尽相同,为评估IGRAs的应用价值造成一定困难,

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2017.02.003

基金项目:国家“十二五”科技重大专项(No. 2014ZX10003003);国家卫生和计划生育委员会行业公益基金(No. 201402001)

作者单位:100730 北京,中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院感染内科

通信作者:刘晓清, Email: liuxq@pumch.cn

现就IGRAs在不同类型免疫功能抑制人群诊断结核分枝杆菌感染的应用进行综述。

一、HIV感染者

HIV感染者每年结核分枝杆菌再活动风险高达10%，由于HIV感染者对TST多无反应，尤其在CD4低于100~200个/μl的患者中^[6-7]，导致其在该人群中诊断结核分枝杆菌感染的应用受限。

IGRAs在HIV感染者中的阳性率高于TST，Stephan等^[8]在286例HIV感染者中的研究显示，T-SPOT.TB、QFT-GIT和TST阳性率分别为25.2%、20.0%和12.8%，两种IGRAs与TST阳性率差异均有统计学意义 ($P < 0.001$ 、 $P = 0.008$)。

Elzi等^[9]于HIV感染人群中的研究也显示T-SPOT.TB阳性率较TST高，两项研究均显示T-SPOT.TB敏感性不受CD4计数影响。但与TST类似，QFT-GIT与T-SPOT.TB在HIV阳性患者中的阳性率均低于HIV阴性患者^[10-11]。

IGRAs的敏感性部分基于外周血淋巴细胞计数，Komiya等^[12]于日本东京进行的230例病原学确诊活动性肺结核患者淋巴细胞计数分析中，外周血淋巴细胞 $\geq 1\ 000$ 个/ml者，其QFT-GIT (88%、114/129, 95%CI: 82%~94%)与ELISPOT (97%、125/129, 95%CI: 94%~100%)的敏感性均较好，外周血淋巴细胞计数减低时，QFT-GIT ($P < 0.0001$)和ELISPOT ($P = 0.007$)的敏感性均有显著下降。淋巴细胞计

数 < 500 个/ml时，ELISPOT优于QFT-GIT，ELISPOT的敏感性为81% (25/31; 66%~96%)，而QFT-GIT的敏感性仅为39% (12/31; 95%CI: 21%~57%)。

一项关于IGRAs在HIV感染者中检测LTBI价值的Meta分析显示，T-SPOT.TB的总敏感性 (72%) 高于QFT-GIT (61%)，但该Meta分析纳入的不同研究间有较大异质性，与TST相比IGRAs未显示高敏感性，故作者认为IGRAs诊断LTBI的价值与TST类似^[13]。有指南推荐在CD4计数 > 200 个/μl的患者中可考虑应用TST检测LTBI，如果CD4计数较低则推荐应用T-SPOT.TB，详见表1^[14]。

二、风湿免疫病患者

有研究显示在风湿免疫病患者中筛查LTBI，ELISPOT的敏感性 (10/12、83.3%) 优于QFT-GIT (7/12、58.3%)^[15]，但目前多数文献推荐联合应用多种方法在风湿免疫病患者中诊断LTBI^[16-22]，Singanayagam等^[16]在根据2005英国胸科协会 (British Thoracic Society, BTS) 指南评估有LTBI再活动风险的187例患者中进行的前瞻观察性队列研究显示，多种方法联合诊断价值更高，即联合应用BTS指南的LTBI再活动风险分层表、TST和T-SPOT.TB。

Vassilopoulos等^[17]对希腊雅典Hippokration综合医院157例开始接受TNF- α 拮抗剂治疗的风湿免疫病患者检测LTBI，通过IGRAs与TST比较，IGRAs与LTBI的符合性较TST更好，

表1 免疫缺陷患者中使用 TST 和 IGRAs 诊断 LTBI (现有的指南及建议方法)

患者人群	CDC指南 ^a	评论	建议方法
HIV感染者	高危患者考虑TST和IGRAs连续检测 ^b 任何阳性结果应该被认为LTBI的证据	CD4 ⁺ 细胞计数 < 200 个/μl，TST受限 IGRAs和LTBI临床危险因素间的关系：强证据 两种不确定结果的IGRAs增加可能性 T-SPOT.TB更少受低CD4 ⁺ 淋巴细胞计数影响	CD4 ⁺ 细胞计数 > 200 个/μl的患者考虑TST； 低CD4 ⁺ 淋巴细胞计数患者考虑T-SPOT.TB； 不应用QFT-GIT作为常规筛查
接受TNF- α 抑制剂治疗的患者和免疫介导的炎症性疾病 (RA、SLE和其他自身免疫病)	高危患者考虑TST和IGRAs连续检测 ^b 任何阳性结果应该被认为LTBI的证据	TST在免疫介导的炎症性疾病患者中受限 IGRAs和LTBI临床危险因素间的关系：强证据 T-SPOT.TB较少受使用免疫抑制药物如糖皮质激素影响 TST受限	拟接受TNF- α 抑制剂治疗的患者在治疗前检查LTBI； 高危患者考虑同时或连续检测TST和IGRAs (拟接受TNF- α 抑制剂患者)； 接受糖皮质激素患者考虑T-SPOT.TB
透析患者	高危患者考虑TST和IGRAs连续检测 ^b 任何阳性结果应该被认为LTBI的证据	QFT-GIT和LTBI临床危险因素之间的关系：强证据 T-SPOT.TB不具特征性 TST受限	考虑QFT-GIT作为检测的选择； 不推荐使用TST
血液系统恶性肿瘤患者，包括HSCT者	高危患者考虑TST和IGRAs连续检测 ^b 任何阳性结果应该被认为LTBI的证据	IGRAs和LTBI临床危险因素间的关系：弱证据 T-SPOT.TB较少受中性粒细胞减少和 (或) 淋巴细胞减少影响，优先选择若移植前获得，TST有价值	考虑TST作为检测的选择 不推荐IGRAs作为常规检查
实体器官移植者	高危患者考虑TST和IGRAs连续检测 ^b 任何阳性结果应该被认为LTBI的证据	IGRAs和LTBI临床危险因素间的关系：弱证据 肝脏移植患者潜在的肝脏疾病可能增加IGRAs不确定结果的可能性	实体器官移植前检测LTBI； 考虑TST作为检测的选择 不推荐使用IGRAs作为常规筛查

注：CDC：疾病控制和预防中心；HSCT：造血干细胞移植；IGRAs： γ -干扰素释放试验；LTBI：潜伏结核感染；QFT-GIT：QuantiFERON-Gold In-Tube；RA：类风湿性关节炎；SLE：系统性红斑狼疮；TNF- α ：肿瘤坏死因子- α ；TST：结核菌素皮肤试验。^a：欧洲疾病控制和预防中心指南建议高危患者同时应用 TST 和一种 IGRAs。^b：若 TST 和一种 IGRAs 连续或同时进行，IGRAs 应先做，因为 TST 可影响接下来的 IGRAs 检查

但是鉴于上述人群有较高的LTBI再活动风险,推荐在接受抗TNF治疗前最好进行IGRAs与TST联合检测以提高阳性率。

一项关于免疫抑制治疗对IGRAs诊断自身免疫病患者LTBI影响的Meta分析显示,接受免疫抑制治疗患者的IGRAs阳性率均较未接受免疫抑制者低,尤其是接受抗TNF- α 治疗者。有研究指出接受免疫抑制治疗的患者中,诊断LTBI单独应用IGRAs可能敏感性不够^[18]。

美国疾病控制和预防中心(Centers for Disease Control and Prevention, CDC)对应用QFT-GIT方法检测结核分枝杆菌感染的指南指出,目前推荐流行病学史、病史、体格检查及QFT-GIT等诊断性检测联合应用以筛查LTBI^[19]。

Kim等^[20]在一项接受免疫抑制剂治疗的66例风湿免疫病患者使用IGRAs筛查LTBI研究显示,24.2%患者初始IGRAs检测阳性,65.2%初始检测阴性,不确定者占10.6%,IGRAs阳转率为12.1% (8/66),阴转率为4.5% (3/66),IGRAs结果由阴性转为阳性仅见于强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)患者,原因尚不明确,之前曾有研究报道TST阳转率在AS患者中高于类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)患者(两组均接受TNF- α 拮抗剂)^[21]。不确定结果在系统性红斑狼疮患者中最多见,此结论在另一项研究^[22]中亦有报道,该研究队列纳入了631例风湿免疫病患者,发现系统性红斑狼疮、使用磺胺类或TNF- α 抑制剂,和手工ELISA系统是导致IGRAs结果不确定的独立危险因素。

三、炎症性肠病患者

Wong等^[23]通过一项在香港威尔斯亲王医院进行的268例炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)包括克罗恩病和溃疡性结肠炎患者以及234例健康对照的前瞻性队列中研究显示,患者接受免疫抑制剂治疗后较治疗前,IGRAs阳性率显著降低(13.0% vs. 29.6%; $P = 0.002$),此差异在应用硫唑嘌呤的患者中更突出(11.8% vs. 27.3%; $P = 0.006$)。因此,建议IBD患者在接受免疫抑制剂治疗前即进行LTBI筛查,以免应用免疫抑制剂后对结果造成影响。

四、肿瘤患者

Rodriguez等^[24]于美国Texas MD Anderson肿瘤中心进行的一项关于16例高结核暴露风险的肿瘤患者的前瞻性队列研究中,所有患者接受TST及T-SPOT.TB检测,结果显示,接受细胞毒性化疗药物及新型抗肿瘤药物如单克隆抗体不影响T-SPOT.TB结果,强烈的有丝分裂诱导的IFN- γ 释放反应在14例患者(88%)样本中出现,尽管这些患者接受了大剂量糖皮质激素、环磷酰胺、氟达拉滨、吉妥珠单抗、奥佐米星和阿仑单抗治疗。发热或复杂的中性粒细胞减少不影响外周血淋巴细胞反应。另2例无IFN- γ 释放反应的患者(外周血淋巴细胞计数 > 500 个/ml)出现肿瘤复发或进展,考虑结果可能受此影响。

五、糖尿病患者

Walsh等^[25]于176例活动性结核人群中多变量分析模型

显示,糖尿病患者QFT-G阳性率高于非糖尿病患者(80.8% vs. 62.5%, $P = 0.01$),慢性高血糖或超重/肥胖者也较易产生QFT-G阳性,低水平高密度脂蛋白或高甘油三酯并未影响结果。而T-SPOT.TB敏感性不受糖尿病状态影响,总体敏感性为93%。T-SPOT.TB适宜在糖尿病患者中用于诊断TB,这对于评估TB风险十分必要。但目前尚无IGRAs在糖尿病患者中诊断LTBI的数据。

六、指南或专家建议

在免疫功能缺陷患者中,包括HIV感染、免疫介导的炎症性疾病、使用TNF- α 抑制剂、血液透析、实体器官移植者和肿瘤患者,指南推荐见表1^[14]。

中华医学会结核病学分会在 γ -干扰素释放试验在中国应用的建议^[3]中提出,在免疫抑制人群中: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。

七、活动性结核分枝杆菌感染

美国疾病控制和预防中心(CDC)对于应用QFT-GIT方法检测结核分枝杆菌感染的指南指出对于未治疗的病原培养确诊的活动性TB患者,QFT-GIT的敏感性与TST相似,QFT-GIT可以取代TST用于目前TST可应用的领域^[19]。而其他研究多推荐多种方法联合应用^[26-30]。关于IGRAs在免疫抑制人群诊断活动性结核(active tuberculosis, ATB)的研究多是在HIV感染者中。两项Meta分析显示,IGRAs在HIV感染者中诊断ATB既不敏感也不特异^[26-27],这在目前多数指南推荐意见中均有体现,不鼓励单一用IGRAs诊断ATB^[28-29]。一项44例结缔组织病患者中IGRAs诊断ATB价值的研究显示^[30],T-SPOT.TB敏感度为70.5% (31/44),著高于TST (27.3%、12/44, $P < 0.001$),两项指标的特异度分别为93.2% (41/44)和88.6% (39/44),差异无统计学意义。当T-SPOT.TB斑点形成细胞频数取值为38个斑点形成细胞(spot forming cell, SFC)/ 10^6 外周血单个核细胞时,诊断结核分枝杆菌感染有最佳界限值。

综上,自身免疫病、肿瘤、AIDS、接受糖皮质激素、免疫抑制剂或生物制剂治疗的免疫抑制人群中早期诊断及治疗LTBI可以大大降低其进展为活动性结核的风险^[31-32],因此,在上述人群中筛查结核分枝杆菌感染非常重要,而传统TST存在一定的局限性,但由于LTBI尚缺乏诊断的金标准,故评价诊断方法的价值时各研究尚存在差异,推荐使用IGRAs联合TST以提高阳性率。有待于研发针对免疫功能抑制患者结核分枝杆菌感染更好的辅助诊断方法。

参 考 文 献

- [1] World Health Organization (WHO). Global tuberculosis report 2015[EB/OL]. Geneva,2015. <http://www.who.int/tb/publications/>

- global_report/en/.
- [2] World Health Organization (WHO). Guidelines on the management of latent tuberculosis infection[EB/OL]. Geneva, 2015. http://www.who.int/tb/publications/ltni_document_page/en/.
 - [3] 中华医学学会结核病学分会. γ -干扰素释放试验在中国应用的建议[J]. 中华结核和呼吸杂志,2014,37(10):744-747.
 - [4] Pai M, Zwerling A, Menzies D, et al. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update[J]. *Ann Intern Med*,2008,149(3):177-184.
 - [5] Scholman T, Straub M, Sotgiu G, et al. Superior sensitivity of ex vivo IFN- γ release assays as compared to skin testing in immunocompromised patients[J]. *Am J Transplant*,2015,15(10):2616-2624.
 - [6] Markowitz N, Hansen NI, Wilcosky TC, et al. Tuberculin and anergy testing in HIV-seropositive and HIV-seronegative persons. Pulmonary Complications of HIV Infection Study Group[J]. *Ann Intern Med*,1993,119(3):185-193.
 - [7] Fisk TL, Hon HM, Lennox JL, et al. Detection of latent tuberculosis among HIV-infected patients after initiation of highly active antiretroviral therapy[J]. *AIDS*,2003,17(7):1102-1104.
 - [8] Stephan C, Wolf T, Goetsch U, et al. Comparing QuantiFERON-tuberculosis Gold, T-SPOT tuberculosis and tuberculin skin test in HIV-infected individuals from a low prevalence tuberculosis country[J]. *AIDS*,2008,22(18):2471-2479.
 - [9] Elzi L, Steffen I, Furrer H, et al. Improved sensitivity of an interferon-release assay (T-SPOT.TB™) in combination with tuberculin skin test for the diagnosis of latent tuberculosis in the presence of HIV co-infection[J]. *BMC Infect Dis*,2011,11:319.
 - [10] Santin M, Casas S, Saumoy M, et al. Detection of latent tuberculosis by the tuberculin skin test and a whole-blood interferon-release assay, and the development of active tuberculosis in HIV-seropositive persons[J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*,2011,69(1):59-65.
 - [11] Talati NJ, Gonzalez-Diaz E, Mutemba C, et al. Diagnosis of latent tuberculosis infection among HIV discordant partners using interferon release assays[J]. *BMC Infect Dis*,2011,11:264.
 - [12] Komiya K, Ariga H, Nagai H, et al. Impact of peripheral lymphocyte count on the sensitivity of 2 IFN-gamma release assays, QFT-G and ELISPOT, in patients with pulmonary tuberculosis[J]. *Inter Med*,2010,49(17):1849-1855.
 - [13] Cattamanchi A, Smith R, Steingart KR, et al. Interferon-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(3):230-238.
 - [14] Redelman-Sidi G, Sepkowitz KA. IFN- γ release assays in the diagnosis of latent tuberculosis infection among immunocompromised adults[J]. *Am J Respir Crit Care Med*,2013,188(4):422-431.
 - [15] Melath S, Ismajli M, Smith R, et al. Screening for latent TB in patients with rheumatic disorders prior to biologic agents in a 'high-risk' TB population: comparison of two interferon gamma release assays[J]. *Rheumatol Int*,2014,34(1):149-150.
 - [16] Singanayagam A, Manalan K, Sridhar S, et al. Evaluation of screening methods for identification of patients with chronic rheumatological disease requiring tuberculosis chemoprophylaxis prior to commencement of TNF- α antagonist therapy[J]. *Thorax*,2013,68(10):955-961.
 - [17] Vassilopoulos D, Tsikrika S, Hatzara C, et al. Comparison of two gamma interferon release assays and tuberculin skin testing for tuberculosis screening in a cohort of patients with rheumatic diseases starting anti-tumor necrosis factor therapy[J]. *Clin Vaccine Immunol*,2011,18(12):2102-2108.
 - [18] Wong SH, Gao Q, Tsoi KK, et al. Effect of immunosuppressive therapy on interferon γ release assay for latent tuberculosis screening in patients with autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis[J]. *Thorax*,2016,71(1):64-72.
 - [19] Mazurek GH, Jereb J, Lobue P, et al. Guidelines for using the QuantiFERON-TB gold test for detecting *Mycobacterium tuberculosis* infection[J]. *MM-WR Recomm Rep*,2005,54(RR-15):49-55.
 - [20] Kim KH, Lee SW, Chung WT, et al. Serial interferon-gamma release assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection in patients treated with immunosuppressive agents[J]. *Korean J Lab Med*,2011,31(4):271-278.
 - [21] Park JH, Seo GY, Lee JS, et al. Positive conversion of tuberculin skin test and performance of interferon release assay to detect hidden tuberculosis infection during anti-tumor necrosis factor agent trial[J]. *J Rheumatol*,2009,36(10):2158-2163.
 - [22] Jung HJ, Kim TJ, Kim HS, et al. Analysis of predictors influencing indeterminate whole blood interferon gamma release assay results in patients with rheumatic diseases[J]. *Rheumatol Int*,2014,34(12):1711-1720.
 - [23] Wong SH, Ip M, Tang W, et al. Performance of interferon-gamma release assay for tuberculosis screening in inflammatory bowel disease patients[J]. *Inflamm Bowel Dis*,2014,20(11):2067-2072.
 - [24] Rodriguez GH, Safdar A. Impact of cytotoxic and targeted antineoplastic drugs on the validity of the mitogen-induced interferon-gamma release assay for latent tuberculosis infection: results of a prospective trial at a comprehensive cancer center[J]. *Scand J Infect Dis*,2014,46(1):52-57.
 - [25] Walsh MC, Camerlin AJ, Miles R, et al. The sensitivity of interferon-gamma release assays is not compromised in tuberculosis patients with diabetes[J]. *Int J Tuberc Lung Dis*,2011,15(2):179-184.
 - [26] Chen J, Sun J, Zhang R, et al. T-SPOT.TB in the diagnosis of active tuberculosis among HIV-infected patients with advanced immunodeficiency[J]. *AIDS Res Hum Retroviruses*,2011,27(3):289-294.
 - [27] Santin M, Munoz L, Rigau D. Interferon- release assays for the diagnosis of tuberculosis and tuberculosis infection in HIV-infected adults: a systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS One*,2012,7:e32482.
 - [28] Use of interferon-gamma release assays in support of TB diagnosis. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) [EB/OL]. Stockholm, March 2011. Available from: http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1103_GUI_IGRA.pdf.
 - [29] Denkinger CM, Dheda K, Pai M. Guidelines on interferon- release assays for tuberculosis infection: concordance, discordance or confusion?[J]. *Clin Microbiol Infect*,2011,17(6):806-814.
 - [30] 钟一鸣, 谷秀梅, 刘文恩, 等. 结核感染T细胞斑点实验在结缔组织病患者中辅助诊断结核感染的应用[J]. 中华检验医学杂志,2014,37(2):132-135.
 - [31] International Union against Tuberculosis Committee on Prophylaxis. Efficacy of various durations of isoniazid preventive therapy for tuberculosis: five years of follow-up in the IUAT trial[J]. *Bull World Health Organ*,1982,60(4):555-564.
 - [32] Bush OB Jr, Sugimoto M, Fujii Y, et al. Isoniazid prophylaxis in contacts of persons with known tuberculosis: second report[J]. *Am Rev Respir Dis*,1965,92(5):732-740.

(收稿日期: 2016-01-21)
(本文编辑: 孙荣华)

边赛男, 刘晓清. γ -干扰素释放试验在免疫功能抑制人群中诊断结核分枝杆菌感染的应用[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2017,11(2):117-120.