

• 论 著 •

3 种检测方法在儿童活动性结核病诊断中的应用*

杨 硕¹, 李贵霞², 李文辉³, 郭映辉², 黄 慧², 张文超², 王 乐^{1△}

河北医科大学附属河北省儿童医院: 1. 儿科研究所; 2. 检验科; 3. 感染科, 河北石家庄 050031

摘 要: **目的** 评价 γ -干扰素释放试验(IGRA)、结核菌素皮肤试验(TST)及结核抗体(TB-Ab)检测对儿童活动性结核病的临床诊断价值, 并分析 IGRA 及 TST 在不同年龄患儿中的应用价值。 **方法** 收集该院就诊的疑似结核患儿 367 例资料, 其中临床诊断结核病患者 113 例, 非结核病患者 254 例。分析 3 种方法的灵敏度、特异度、一致性及受试者工作特征曲线下面积(AUC)等。根据年龄将患儿分为不同亚组(0~<2 岁组、2~<6 岁组、6~<10 岁组、10~15 岁组), 分析 IGRA 及 TST 在各组中的参数。 **结果** IGRA 的灵敏度(90.1%)高于 TST(77.9%)及 TB-Ab 检测(7.9%); TB-Ab 检测的特异度(98.6%)高于 IGRA(91.7%)及 TST(83.5%)。IGRA 与临床诊断结果具有较高的一致性, 其次为 TST、TB-Ab 检测(Kappa 值分别为 0.800、0.598、0.087)。IGRA 准确度最高, 其次为 TST、TB-Ab 检测, AUC 分别为 0.910、0.807 及 0.533。4 个年龄组间 IGRA(Kappa 值分别为 0.784、0.867、0.744、0.770)与临床诊断结果一致性均高于 TST(Kappa 值分别为 0.459、0.548、0.736、0.567)。6~<10 岁组 IGRA 结果与临床诊断结果比较, 差异有统计学意义($P<0.05$); 0~<2 岁组 TST 结果与临床诊断结果比较, 差异有统计学意义($P<0.05$)。 **结论** IGRA 对儿童活动性结核病的检测价值较高, TB-Ab 检测诊断价值较低, 联合使用 IGRA 及 TST 可以更好地提高各年龄段儿童结核病的诊断效率。

关键词: 儿童; 结核病; γ -干扰素释放试验; 结核菌素皮肤试验; 结核抗体

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2021.06.017

中图法分类号: R521

文章编号: 1673-4130(2021)06-0711-05

文献标志码: A

Application of three detection methods in diagnosis of active tuberculosis in children*

YANG Shuo¹, LI Guixia², LI Wenhui³, GUO Yinghui², HUANG Hui², ZHANG Wenchao², WANG Le^{1△}

1. Institute of Pediatric Research; 2. Department of Clinical Laboratory; 3. Department of Infection

Diseases, Children Hospital of Hebei Province Affiliated to HeBei Medical University,

Shijiazhuang, Hebei 050031, China

Abstract: **Objective** To evaluate the clinical diagnosis value of γ -interferon release assay (IGRA), tuberculin skin test (TST) and tuberculosis antibody (TB-Ab) test in children with active tuberculosis, and to analyze the performance of IGRA and TST in children in different ages. **Methods** A total of 367 children with suspected tuberculosis who were admitted to the hospital were retrospectively analyzed. Of these, 113 cases were diagnosed as tuberculosis, 254 were non-tuberculosis. Sensitivity, specificity, consistency, and area under the curve (AUC) of the three methods were statistically analyzed. Children were divided into different subgroups (0—<2 y, 2—<6 y, 6—<10 y, 10—<15 y) according to age, then the parameters of IGRA and TST in each group were analyzed. **Results** The sensitivity of IGRA (90.1%) was higher than 77.9% of TST and 7.9% of TB-Ab. The specificity of TB-Ab (98.6%) was higher than 91.7% of IGRA and 83.5% of TST. IGRA had a high consistency compared with clinical diagnosis, followed by TST and the TB-Ab (Kappa values were 0.800, 0.598, 0.087 respectively). IGRA had the highest accuracy, followed by TST and TB-Ab, with AUC of 0.910, 0.807, 0.533, respectively. The consistency of IGRA with clinical diagnosis (Kappa values were 0.784, 0.867, 0.744, 0.770) were higher than that of TST (Kappa values were 0.459, 0.548, 0.736, 0.567) among the four age groups. There was a statistical difference between IGRA and clinical diagnosis in the 6—<10 y subgroup ($P<0.05$). TST had statistical difference compared with clinical diagnosis in the

* 基金项目: 河北省医学科学研究重点课题(20170404)。

作者简介: 杨硕, 女, 主管技师, 主要从事病原微生物学方向研究。 △ 通信作者, E-mail: luka_wl@163.com。

本文引用格式: 杨硕, 李贵霞, 李文辉, 等. 3 种检测方法在儿童活动性结核病诊断中的应用[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(6): 711-715.

0—<2 y subgroup ($P < 0.05$). **Conclusion** IGRA has a high value for the detection of active tuberculosis in children, TB-Ab has a low value. A combination use of IGRA and TST should be useful to increase the diagnostic efficiency of tuberculosis in children of all ages.

Key words: child; tuberculosis; interferon-gamma release test; tuberculin skin test; tuberculosis antibody

据世界卫生组织(WHO)报告,2018 年新增结核病患者约 1 000 万,其中<15 岁的患儿占新发患者的 11%^[1]。中国作为结核病高负担国家,病例数占全球总数的 9%。儿童作为家庭密切接触者存在较高的感染风险^[2],且感染后发病率高、预后差,易对患儿健康造成严重危害,因此早期快速诊断是防控儿童结核疫情的关键。 γ -干扰素释放试验(IGRA)、结核菌素皮肤试验(TST)及结核抗体(TB-Ab)检测是目前用于临床检测结核分枝杆菌感染的常见免疫学方法^[3]。儿童处于不断生长发育的过程中,免疫功能发育状态与成人存在差别,不应以成人的标准判断各试验效能。TB-Ab 检测在儿童应用中的研究数据较少,而关于 IGRA 在低龄儿童中的应用价值亦存在不同意见^[4-6]。因此,本研究围绕河北地区患儿展开,探讨 3 种检测方法对儿童结核病及不同年龄患儿的临床诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2014 年 7 月至 2019 年 3 月于本院就诊的疑似结核病患者病例资料并筛选。本研究获得本院医学伦理委员会批准。活动性结核组(结核组)纳入标准:细菌学确诊患儿体液标本抗酸染色阳性或血液结核菌培养阳性;临床诊断的活动性结核患儿存在疑似活动性结核症状,影像学检查提示存在活动性结核病,抗结核治疗有效^[7]。非结核组为经临床诊断排除结核感染的其他疾病患儿。排除标准:(1)入院前已接受抗结核治疗;(2)使用免疫抑制剂或糖皮质激素治疗>1 周^[8];(3)人类免疫缺陷病毒(HIV)感染;(4)未同时采用 IGRA、TST 两种方法检测;(5)临床信息不全或诊断不明确。符合以上任一项即可排除。

最终纳入患儿 367 例,年龄 0~15 岁,结核组 113 例,非结核组 254 例。结核组中,男 73 例,女 40 例;年龄 1 个月至<16 岁,0~<2 岁 15 例,2~<6 岁 37 例,6~<10 岁 32 例,10~15 岁 29 例;肺结核 100 例(88.5%),肺结核合并肺外结核 5 例(4.4%),肺外结核 8 例(7.1%)。非结核组中,男 159 例,女 95 例;年龄 1 个月至<16 岁,0~<2 岁 57 例,2~<6 岁 85 例,6~<10 岁 67 例,10~15 岁 45 例。

1.2 检测方法

1.2.1 IGRA 入院或就诊当天以肝素抗凝管采集

患儿静脉外周血 2~4 mL,室温 6 h 内分离单个核细胞,采用英国 Oxford Immunotec 公司生产的结核感染 T 细胞免疫斑点试验(T-SPOT. TB)试剂盒检测,具体操作参照试剂盒说明书。结果判断:当阴性对照孔斑点数为 0~5 时,CFP-10 和 ESAT-6 抗原检测孔任一孔计数-阴性孔计数 ≥ 6 判为阳性;当阴性对照孔斑点数为 ≥ 6 时,检测孔计数>2 倍阴性孔斑点数方可判断为阳性;阳性对照孔斑点数 ≥ 20 ,检测孔计数均达不到阳性标准时则判断为阴性。

1.2.2 TST 入院或就诊当天于患儿前臂 1/3 皮肤无瘢痕部位皮下注射 0.1 mL 结核菌素纯蛋白衍化物(5 IU),48~72 h 后观察反应情况并测量硬结平均直径(mm)。结果判断:硬结平均直径<5 mm 或无反应为阴性(-);5~<10 mm 为阳性(+);10~<20 mm 为中度阳性(++); ≥ 20 mm 为强阳性(+++);除硬结外有水疱、破溃及双圈反应为极强阳性(++++)。

1.2.3 TB-Ab 检测 入院或就诊当天以分离胶促凝管采集患儿静脉外周血 2 mL,48 h 内分离血清,使用南京大渊生物技术工程有限公司生产的结核分枝杆菌 IgG 抗体检测试剂盒(蛋白芯片法)及 PBT-X4 型生物芯片识别仪检测,具体操作参照试剂盒说明书。结果判断:脂阿拉伯甘露聚糖(LAM)、结核菌重组蛋白抗原 16×10^3 和 38×10^3 IgG 抗体,若其中任何一种抗体为阳性,则判断该标本结核分枝杆菌抗体阳性;若 3 种抗体检测均为阴性,则结果判定为阴性。

1.3 评价指标 临床最终诊断为“金标准”,分析参数包括灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值、阳性似然比、阴性似然比、约登指数、一致性及受试者工作特征曲线下面积(AUC)等。

1.4 统计学处理 采用 SPSS24.0 软件进行数据处理及统计分析,计数资料以频数或百分率表示,采用 McNemar 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。一致性采用一致性检验,以 Kappa 值表示,Kappa>0.75 表示一致性高;Kappa=0.40~0.75 表示一致性中等;Kappa<0.40 表示一致性差。

2 结果

2.1 3 种检测方法的参数分析 3 种方法中 IGRA 灵敏度(90.1%)最高,TB-Ab 检测最低(7.9%);TB-Ab 检测特异度(98.6%)最高,TST 最低(83.5%)。

IGRA 的阳性预测值、阴性预测值、阳性似然比、约登指数和 AUC 均高于 TST 及 TB-Ab 检测;IGRA 的阴性似然比均低于 TST 和 TB-Ab 检测。

IGRA 与临床诊断结果比较,差异无统计学意义($P>0.05$),TST 和 TB-Ab 检测与临床诊断结果比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。IGRA 在三者中具有较高的临床诊断一致性(Kappa=0.800)。见表 1。

2.2 IGRA 与 TST 在各年龄组的参数分析 IGRA 在 4 个年龄组患儿中,6~<10 岁组灵敏度(96.9%)最高,0~<2 岁组特异度(96.5%)最高。与临床诊断比较,2~<6 岁组一致性最高;6~<10 岁组一致性中等,与临床诊断结果比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。

TST 在 4 个年龄组患儿中,6~<10 岁组灵敏度(90.6%)最高,10~15 岁组特异度(86.7%)最高。与临床诊断结果比较,4 个组一致性中等;0~<2 岁组 TST 结果与临床诊断结果比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。

在 4 个年龄组患儿中,0~<2 岁组 IGRA 的灵敏度与 TST 相等,其他年龄组 IGRA 灵敏度均高于 TST;6~<10 岁组 IGRA 特异度及阳性预测值均低于 TST,其他 3 组 IGRA 特异度及阳性预测值均高于 TST。IGRA 在各年龄组的阳性似然比、阴性预测值、

约登指数、AUC 和 Kappa 值均高于 TST,阴性似然比均低于 TST,见表 2。

表 1 3 种检测方法的参数分析

分析参数	IGRA	TST	TB-Ab 检测 ^a
结核病组			
阳性(<i>n</i>)	102	77	5
阴性(<i>n</i>)	11	36	58
非结核病组			
阳性(<i>n</i>)	21	42	2
阴性(<i>n</i>)	233	212	141
灵敏度(%)	90.1	77.9	7.9
特异度(%)	91.7	83.5	98.6
阳性预测值(%)	82.9	67.7	71.4
阴性预测值(%)	95.5	89.5	70.8
阳性似然比	10.92	4.71	5.67
阴性似然比	0.10	0.26	0.93
约登指数	0.820	0.613	0.065
Kappa	0.800	0.598	0.087
AUC	0.910	0.807	0.533
χ^2	235.987	128.642	5.695
<i>P</i>	0.110	0.049 8	<0.001

注:^aTB-Ab 检测共检测 206 例,其中结核病组 63 例,非结核病组 143 例。

表 2 各年龄组 IGRA 和 TST 的参数分析

分析参数	IGRA				TST			
	0~<2 岁	2~<6 岁	6~<10 岁	10~15 岁	0~<2 岁	2~<6 岁	6~<10 岁	10~15 岁
结核病组								
阳性(<i>n</i>)	12	35	31	24	12	27	29	20
阴性(<i>n</i>)	3	2	1	5	3	10	3	9
非结核病组								
阳性(<i>n</i>)	2	5	11	3	13	14	9	6
阴性(<i>n</i>)	55	80	56	42	44	71	58	39
灵敏度(%)	80.0	94.6	96.9	82.8	80.0	73.0	90.6	69.0
特异度(%)	96.5	94.1	83.6	93.3	77.2	83.5	86.6	86.7
阳性预测值(%)	85.7	87.5	73.8	88.9	48.0	65.9	76.3	76.9
阴性预测值(%)	94.8	97.6	98.2	89.4	93.6	87.7	95.1	81.3
阳性似然比	22.80	16.08	5.90	12.41	3.51	4.43	6.75	5.17
阴性似然比	0.21	0.06	0.04	0.18	0.26	0.32	0.11	0.36
约登指数	0.765	0.887	0.804	0.761	0.572	0.565	0.772	0.556
Kappa	0.784	0.867	0.744	0.770	0.459	0.548	0.736	0.567
AUC	0.882	0.944	0.902	0.880	0.786	0.783	0.886	0.778
χ^2	44.357	92.061	57.394	44.061	17.137	36.885	54.562	23.949
<i>P</i>	1.000	0.453	0.006	0.727	0.021	0.541	0.146	0.607

2.3 联合检测 当 IGRA 与 TST 联合检测时,结核病患者中共有 109 份标本结果为阳性,联合检测的灵敏度为 96.46%。

3 讨论

2018 年,全球接受结核病预防性治疗的 5 岁以下患儿占估计符合纳入治疗条件的 130 万例的 27%^[1],加强儿童结核病和潜伏结核感染(LTBI)诊断是控制结核病传播的重要手段。细菌学检查是结核病诊断的“金标准”,但患儿的涂片阳性率一般为 0%~15%,培养阳性率低于 30%~40%,这与患儿排菌量低且标本留取困难、结核菌培养条件苛刻等因素有关^[9-10]。因此,传统的病原菌检测方法并非儿童结核病诊断的首选。本研究针对结核病患者评价 3 种常用免疫学方法的诊断价值,并评估不同年龄阶段患儿中 IGRA 与 TST 的应用价值。TB-Ab 检测在本研究第一阶段中与临床诊断结果一致性低,故不在亚组中进一步分析。

T-SPOT. TB 是通过检测结核特异的效应 T 细胞所分泌的 γ -干扰素来判断受试者是否存在结核菌感染。机体感染结核菌后,可形成结核特异性记忆型 T 细胞在体内长期存在,当免疫细胞再次受到抗原刺激时,记忆 T 细胞迅速活化增殖释放 γ -干扰素。试剂采用两种结核特异抗原(ESAT-6、CFP 10),其与卡介苗(BCG)和多数非结核分枝杆菌(NTM)不发生交叉反应^[11],所以特异度高,适合用于 BCG 接种率较高的地区^[12]。此外,由于可同时检测 CD4⁺ 及 CD8⁺ T 细胞,所以其灵敏度受免疫力情况影响小。PLANA 等^[13]研究发现,即使在患有血液病的免疫抑制结核病患者中,IGRA 可达到 44.2% 的阳性率,明显高于 TST(17.4%)。本研究结果显示,IGRA 结果与临床诊断结果一致性高,提示该方法对诊断儿童活动性结核病的应用价值较高,与孙琳等^[5]和鲍磊等^[14]研究结果一致。LTBI 是人体受到结核分枝杆菌刺激后出现持续免疫反应但没有活动性结核病临床证据的一种状态,其隐匿性强,早期难被发现。AHMED 等^[15]认为,LTBI 儿童 1 年内约有 15%~43% 可发展为结核病,IGRA 对于 <15 岁 LTBI 患儿具有较高的特异度和阳性预测值。因此,临床诊疗时对于此类 IGRA 检测阳性而无临床症状病例应当高度重视,评估是否为 LTBI 患儿,并进行及早干预。

TST 是临床常用的检测结核菌感染的技术手段之一,利用结核菌素蛋白衍生物可刺激机体产生免疫反应。TST 阳性结果不能排除 BCG 接种反应与 NTM 感染,而阴性结果亦不能排除结核病的可能^[7]。我国新生儿 BCG 接种率较高,在一定程度上影响了试验的准确度。本研究中 TST 灵敏度 77.9%,特异

度 83.5%,与临床诊断结果比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。临床应用中常通过提高 TST 的阳性标准以提高其特异度,但相应会使其灵敏度降低,增加了漏诊的可能性。国家结核病规划指南推荐对免疫抑制儿童或 5 岁以下的结核病密切接触儿童以 TST 结果 >5 mm 作为阳性诊断标准,其他儿童以 >10 mm 作为阳性诊断标准,以此来提高试验的准确性^[16]。

TB-Ab 检测的结核蛋白芯片技术是利用微阵列技术将纯化的结核菌脂阿拉伯甘露糖(LAM)、蛋白 16×10^3 及蛋白 38×10^3 3 种抗原固相于同一微孔滤膜上,与血清中抗体进行快速凝集反应,并利用免疫金作为标记物直接在膜上显色。而结核分枝杆菌为胞内寄生菌,机体的抗结核免疫主要依赖于特异性的细胞免疫。本研究结果显示,TB-Ab 检测的 AUC 仅为 0.533,远远低于成人的数据^[17],不能满足临床诊断需要。分析认为儿童免疫系统尚不成熟,血清中未产生足够抗体,从而直接影响了检测结果。有研究认为血清结核抗体反应差异较大可能还与地理环境、结核菌基因型及抗原特异性等多种因素相关^[18-19],因此该方法诊断价值还需进一步研究验证。

本研究发现,IGRA 在 6~<10 岁组中特异度较低,分析认为可能是由于 IGRA 阳性结果不能排除 LTBI,而目前对诊断 LTBI 没有明确的“金标准”,临床诊断不能准确鉴别患儿是否为 LTBI 而造成的。有 Meta 分析结果发现,IGRA 对结核病患者检测的灵敏度可高于临床诊断结果^[20]。TST 在 0~<2 岁组中特异度低,分析认为低龄儿童 BCG 接种时间间隔短,机体记忆性保护作用仍较强,对 TST 产生了较多的交叉反应,从而影响试验结果。既往研究发现,BCG 保护作用可持续 10 年左右,且随着年龄增长其保护作用逐渐减弱^[21-22],这与本研究中 10~15 岁组 TST 的灵敏度下降而特异度升高的结果相符。

IGRA 结果在 4 个年龄组中约登指数及 Kappa 值均高于 TST,表明其在各年龄组的诊断价值均优于 TST。而 0~<2 岁组和 2~<6 岁组中 IGRA 结果与临床诊断结果比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),显示其在低年龄段组患儿中也具有良好的应用价值。

由于结核病患者细菌学检查结果阳性率低,本研究主要以临床诊断为“金标准”评估 3 种检测方法的诊断价值,且不能排除 LTBI 的情况,研究结果可能存在一定的偏倚,因此采用较严格的入组筛选标准。

本研究结果发现,相比 TST 与 TB-Ab 检测,IGRA 可以更有效地辅助临床对儿童结核病进行早期诊断,具有较高的应用价值。而 TST 因操作简便快速,作为临床广泛应用的筛查手段仍具有重要的检测

价值。联合使用 IGRA 及 TST 可以更好地提高各年龄段儿童结核病的诊断灵敏度,有助于对结核病患儿的及早发现,及早干预,减少其严重并发症及后遗症发生。

参考文献

- [1] World Health Organization. Global tuberculosis report 2019[R]. Geneva: World Health Organization, 2019.
- [2] LUIE S A, MAWA P A, NKURUNUNGI G, et al. Factors associated with tuberculosis infection, and with anti-mycobacterial immune responses, among five year olds BCG-immunised at birth in Entebbe, Uganda[J]. Vaccine, 2015, 33(6): 796-804.
- [3] 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/CD]. 新发传染病电子杂志, 2018, 3(1): 65-67.
- [4] SHIMIZU H, MORI M. Usefulness of the combination of tuberculin skin test and interferon-gamma release assay in diagnosing children with tuberculosis[J]. Tohoku J exper Med, 2017, 243(3): 205-210.
- [5] 孙琳, 田建岭, 尹青琴, 等. γ -干扰素释放试验在不同年龄活动性结核患儿诊断中的应用价值[J]. 中国防痨杂志, 2015, 37(7): 757-763.
- [6] CHIAPPINI E, BONSIGNORI F, MAZZANTINI R, et al. Interferon-gamma release assay sensitivity in children younger than 5 years is insufficient to replace the use of tuberculin skin test in western countries[J]. Pediatr Infect Dis J, 2014, 33(12): 1291-1293.
- [7] 中华医学会儿科学分会呼吸学组. 儿童肺结核的临床诊断标准和治疗方案(试行)[J]. 中华儿科杂志, 2006, 44(4): 249-251.
- [8] LI T, BAO L, DIAO N, et al. Influential factors of the performance of interferon- γ release assays in the diagnosis of childhood tuberculosis[J]. Clin Exp Med, 2015, 15(6): 303-309.
- [9] SWAMINATHAN S, REKHA B. Pediatric tuberculosis: global overview and challenges[J]. Clin Infect Dis, 2010, 50(3): 184-194.
- [10] PEREZ-VELEZ C M. Pediatric tuberculosis: new guidelines and recommendations[J]. Curr Opin Pediatr, 2012, 24(3): 319-328.
- [11] ZHANG M, WANG H, LIAO M, et al. Diagnosis of latent tuberculosis infection in bacille Calmette-Guerin vac-

- inated subjects in China by interferon-gamma ELISpot assay[J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2010, 14(12): 1556-1563.
- [12] DOAN T N, EISEN D P, ROSE M T, et al. Interferon-gamma release assay for the diagnosis of latent tuberculosis infection: a latent-class analysis[J]. PLoS One, 2017, 12(11): e0188631.
- [13] PLANA F, CODECASA L R, CAVALLERIO P, et al. Use of a T-cell-based test for detection of tuberculosis infection among immunocompromised patients[J]. Eur Respir J, 2006, 28(1): 31-34.
- [14] 鲍磊, 李涛, 卢水华, 等. γ 干扰素释放试验在儿童肺结核诊断中的价值[J]. 微生物与感染, 2014, 9(2): 96-101.
- [15] AHMED A, FENG P I, GAENSBAUER J T, et al. Interferon- γ Release Assays in Children < 15 Years of Age[J]. Pediatrics, 2020, 145(1): e20191930.
- [16] 焦伟伟, 孙琳, 肖婧, 等. 结核病规划指南——儿童结核病管理(第 2 版)[J]. 中国循证儿科杂志, 2016, 11(1): 65-72.
- [17] 杨松, 严晓峰, 曾晓刚, 等. 结核抗体检测对活动性肺结核的诊断价值评价[J]. 中国防痨杂志, 2018, 40(1): 47-52.
- [18] SANKAR M M, BALOONI V, SINGH J, et al. Diagnostic performance of commercially available enzyme-linked immunosorbent assay kit in the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis[J]. J Lab Physicians, 2013, 5(1): 11-16.
- [19] VALENTINI D, RAO M, FERRARA G, et al. Immune recognition surface construction of Mycobacterium tuberculosis epitope-specific antibody responses in tuberculosis patients identified by peptide microarrays[J]. Int J Infect Dis, 2017, 56(11): 155-166.
- [20] SOLLAI S, GALLI L, DE MARTINO M, et al. Systematic review and meta-analysis on the utility of Interferon-gamma release assays for the diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection in children: a 2013 update[J]. BMC Infect Dis, 2014, 14(1): 1-6.
- [21] ANDERSEN P, SCRIBA T J. Moving tuberculosis vaccines from theory to practice[J]. Nature reviews, Immunology, 2019, 19(9): 550-562.
- [22] DELANY I, RAPPUOLI R, DE GREGORIO E. Vaccines for the 21st century[J]. EMBO Mol Med, 2014, 6(6): 708-720.

(收稿日期: 2020-06-16 修回日期: 2020-11-13)