

• 论 著 •

# 化学发光免疫分析法与酶联免疫吸附试验检测外周血 $\gamma$ -干扰素 诊断结核分枝杆菌感染的结果分析\*

吴重阳, 王远芳, 王中浩, 李冬冬<sup>△</sup>

四川大学华西医院实验医学科, 四川成都 610041

**摘要:**目的 对化学发光免疫分析法(CLIA)检测外周血  $\gamma$ -干扰素(IFN- $\gamma$ )结果为阴性、灰区、弱阳性、不确定和阳性标本进行分析,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)进行复测,同时对  $\gamma$ -干扰素释放试验(IGRA)辅助诊断结核分枝杆菌(MTB)感染的临界值设定及应用价值进行探讨。方法 将行 CLIA-IGRA 检查的患者标本共 299 例纳入研究,根据检测结果分为 3 组,A 组(T-N<14 pg/mL)118 例,B 组(T-N:14~50 pg/mL)138 例,C 组(T-N>50 pg/mL)43 例,T 为测试培养管,N 为本底对照培养管。利用 ELISA 进行复测,比较两种检测方法的结果一致性。计算不同临界值下的灵敏度和特异度,Kappa 检验评价两种检测方法的一致性、灵敏度、特异度;ROC 曲线分析两种检测方法的诊断性能。结果 两种检测方法对于 A 组和 C 组样本的检测结果一致性较高,符合率分别为 96.61%和 93.02%,与 B 组样本检测得到的 IGRA 阳性率比较,差异有统计学意义( $\chi^2=142.04, P<0.001$ )。CLIA 和 ELISA 检测确诊结核患者、潜伏性 MTB 感染患者、非结核患者的阳性率分别为 68.97%、72.60%、49.23%和 44.83%、32.88%、14.21%,两者对潜伏性 MTB 感染和非结核患者检测的阳性率比较差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。当以 40 pg/mL 为临界值时,两种检测方法的特异度均较高,分别为 88.80%和 91.37%,一致性较好(总符合率 94.60%,Kappa=0.779)。结论 两种检测方法在检测 MTB 感染的样本具有较好的一致性,但对于易与结核混淆的非 MTB 感染者标本需要提高临界值来判定 IFN- $\gamma$  的结果,CLIA 检测具有检测时间短、自动化优势,在 MTB 感染筛查方面具有较高的临床应用价值。

**关键词:**  $\gamma$ -干扰素释放试验; 化学发光免疫分析法; 酶联免疫吸附试验; 结核分枝杆菌

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.14.010 中图法分类号:R446.61

文章编号:1673-4130(2023)14-1713-05 文献标志码:A

## Chemiluminescence immunoassay and enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of peripheral blood $\gamma$ -interferon for the diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection\*

WU Chongyang, WANG Yuanfang, WANG Zhonghao, LI Dongdong<sup>△</sup>

Department of Clinical Laboratory Medicine, West China Hospital of Sichuan  
University, Chengdu, Sichuan 610041, China

**Abstract: Objective** To analyze the results of peripheral blood  $\gamma$ -interferon (IFN- $\gamma$ ) in CLIA as negative, gray area, weakly positive, uncertain and positive, these samples were retested by ELISA, and to investigate the threshold setting and application value of interferon- $\gamma$ -interferon release test (IGRA) for the diagnosis of Mycobacterium tuberculosis (MTB) infection. **Methods** According to CLIA test results, a total of 299 plasma samples were collected after tuberculosis-specific antigen stimulation in chemiluminescence kits and divided into three groups, including group A ( $n=118$ ), group B ( $n=138$ ), group C ( $n=43$ ), and the results of the two methods were compared. Calculate the sensitivity and specificity at different cut-off values, and evaluate the consistency, sensitivity, and specificity. The ROC curve was used to analyze the diagnostic performance of both detection methods. **Results** The test results of the two methods for the samples was highly consistent in group A and C, with a compliance rate of 96.61% and 93.02%, respectively, and the IGRA positive rate in group B was statistically significant ( $\chi^2=142.04, P<0.001$ ). CLIA and ELISA positive rates of 68.97%, 72.60%, 49.23% and 44.83%, 32.88%, 14.21% of the confirmed tuberculosis patients, latent MTB infection patients and non-tuberculous patients, respectively, and the positive rates of CLIA and ELISA in latent MTB

\* 基金项目:四川省科技计划项目(2022YFS0309)。

作者简介:吴重阳,女,技师,主要从事微生物感染与免疫的相关研究。 <sup>△</sup> 通信作者, E-mail:jiangxili1219@163.com。

infection patients and non-tuberculosis patients were statistically significant. When the threshold value was 40 pg/mL, the specificity of both detection systems was 88.80% and 91.37%, respectively. The consistency is good (the total compliance rate is 94.60%,  $Kappa=0.779$ ). **Conclusion** CLIA and ELISA have good consistency in detecting samples of Mycobacterium tuberculosis infection, but for non-tuberculous infection samples that are easily confused with tuberculosis, the threshold value needs to be raised to determine the positive results of  $\gamma$ -interferon, and CLIA detection has the advantages of short detection time and automation, and has high clinical application value in tuberculosis infection screening.

**Key words:**  $\gamma$ -interferon release test; chemiluminescence immunoassay; enzyme-linked immunosorbent method; Mycobacterium tuberculosis

结核病是由结核分枝杆菌(MTB)引起的一种慢性感染性疾病。MTB感染人体后有10%的感染者成为活动性结核患者,而大部分感染者为MTB潜伏性感染,并可能发展为活动性结核<sup>[1]</sup>。为及时发现感染者并提供预防性用药,需要提升对MTB的检测能力。目前实验室检测技术主要包括抗酸染色、MTB培养和MTB核酸检测等。结核病诊断的金标准为检出病原体,但往往存在镜检阳性率低以及培养耗时等缺点<sup>[2]</sup>。近年来, $\gamma$ -干扰素(IFN- $\gamma$ )释放试验(IGRA)作为一种MTB感染辅助性诊断试验,具有不受卡介苗和非MTB病原体影响的优点,在临床应用越来越广泛,我国已将IGRA作为肺结核的辅助诊断标准之一<sup>[3]</sup>。目前,QuantIFERON-TB Gold Plus(QFT-Plus)检测技术已广泛用于体外结核病和潜伏性MTB感染的诊断<sup>[4]</sup>,世界卫生组织(WHO)发布的最新版MTB感染诊断检测操作手册指出万泰生物公司提供的MTB-IGRA检测性能可与QFT-Gold Plus及结核T细胞斑点实验(T-SPOT.TB)相当,推荐用于MTB感染的检测,是唯一被推荐的国产IGRA诊断产品<sup>[5]</sup>。本实验室在引进万泰全自动化学发光免疫分析系统Wan200+后,分析了2022年6-7月基于化学发光免疫分析法(CLIA)检测的结果,阳性率为41.02%,与2021年同期基于万泰生物酶联免疫吸附法(ELISA)检测的结果相比增加10.45%,同时发现CLIA的T-N值在14~50 pg/mL这一范围内的标本数量明显增加(T为测试培养管,N为本底对照培养管)。目前已有文献报道,在进行IGRA时,CLIA能检测到比ELISA更高的定量值,若要将ELISA检测结果为临界值阴性的样品判定为阳性,需要根据临床诊断标准定义CLIA的临界值<sup>[6]</sup>。本研究对两种方法的差异性结果进行了综合分析。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 根据前期实验室统计的数据结果,将经CLIA检测的IGRA为以下结果的标本纳入研究。(1)T-N>14 pg/mL;(2)N>50 pg/mL;(3)不确定结果的标本。根据CLIA检测结果将标本分为3

组,A组(T-N<14 pg/mL)118例,B组(T-N:14~50 pg/mL)138例,C组(T-N>50 pg/mL)43例。标本来源的患者男性148例,女性151例,年龄11~90岁,平均年龄为47.7岁。结合肺结核诊断标准<sup>[3]</sup>,通过综合分析患者的临床症状及体征、影像学、病理学检查结果、抗结核治疗及实验室检查指标等最终将患者分为3组。潜伏性MTB感染组(73例):具有MTB感染的病原学诊断依据;确诊结核组(29例):具有结核病临床表现并且有影像学表现;易与结核混淆的非结核组(197例):主要为已诊断为非结核病、肺癌、各类肺炎等疾病并排除MTB感染。本研究中采用的标本均为临床检验测试后的剩余标本,本研究经过四川大学华西医院伦理委员会的批准[批准号2022年审(482)号]。

**1.2 仪器与试剂** 全自动酶联免疫分析仪(爱康,URANUS AE85型)、万泰全自动化学发光免疫分析系统(Wan200+型)、恒温孵育箱、北京万泰生物药业有限公司生产的结核杆菌相关IFN- $\gamma$  ELISA检测试剂盒和结核相关IFN- $\gamma$ 磁微粒CLIA检测试剂盒。

**1.3 方法** 首先将采集的新鲜全血4 mL置入肝素管保存,在2 h内将全血标本轻柔颠倒混匀3~5次后按N、T、阳性对照培养管(P)的顺序分别加入到结核相关IFN- $\gamma$ 磁微粒CLIA检测试剂盒的培养管中,N含有阴性对照培养液,T含有测试培养液,P含有阳性对照培养液,1 mL/孔,置于37 °C温箱中培养20~24 h,孵育结束后以5 000 r/min离心10 min收集上清液,采用CLIA定量检测上清液中IFN- $\gamma$ 的水平。因ELISA和CLIA两种试剂盒N、T、P可以互相通用,将经化学发光试剂盒内结核特异性抗原刺激后的血浆立即在-20 °C下冷冻,以确保IFN- $\gamma$ 稳定性,将符合筛选标本的标本采用ELISA进行复测。在进行ELISA检测之前将标本以5 000 r/min离心10 min,以去除标本储存期间形成的纤维蛋白凝块。两种检测方法的操作步骤及结果判断标准参照说明书进行。根据说明书,两种检测方法中的不确定结果定义为(1)P-N<20 pg/mL,T-N<14 pg/mL;(2)P-N

$<20 \text{ pg/mL}$ ,  $T-N \geq 14 \text{ pg/mL}$  但  $<N/4$ ; (3)  $N >$  检测上限 (CLIA 检测上限为  $5\ 000 \text{ pg/mL}$ , ELISA 检测上限为  $400 \text{ pg/mL}$ )。不确定结果表示 IGRA 不能确定是否感染 MTB。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS 20.0 软件, 两种检测方法的试验结果的差异比较采用  $\chi^2$  检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。检测结果的一致性分析采用 Kappa 检验, 当 Kappa 值  $\geq 0.75$  时代表两者一致性较好, Kappa 值为  $0.40 \sim <0.75$  时两者一致性一般, Kappa 值  $<0.40$  时一致性较差。绘制受试者工作特征 (ROC) 曲线, 计算 ROC 曲线下面积 (AUC)。

**2 结果**

**2.1 CLIA 与 ELISA 进行 IGRA 结果分析** 共纳入了 299 例经 CLIA 分析的标本, 阳性 169 例 (56.52%), 阴性 129 例 (43.14%), 不确定 1 例 (0.34%); 相同的标本经由 ELISA 检测结果如下: 阳性 69 例 (23.08%), 阴性 228 例 (76.25%), 不确定 2 例 (0.67%); 由表 1 可知, 对于 A 组和 C 组标本, 两种检测方法的阴性和阳性标本检测结果一致性较高, 两组标本 CLIA 和 ELISA 检测结果符合率分别为 96.61% 和 93.02%。主要差异在于 B 组标本, CLIA 检测结果为 126 例阳性, 12 例阴性, 而 ELISA 检测结果为 27 例阳性, 111 例阴性; 两种检测方法测得的 B 组标本 IGRA 阳性率比较, 差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 142.04, P < 0.001$ )。

表 1 3 组标本经 CLIA 与 ELISA 进行 IGRA 结果分析 (n)

分组	CLIA			ELISA		
	阳性	阴性	不确定	阳性	阴性	不确定
A 组	0	117	1	2	114	2
B 组	126	12	0	27	111	0
C 组	43	0	0	40	3	0

**2.2 两种方法不一致结果分析** 从表 1 和图 1 可以看到 CLIA 与 ELISA 检测结果不一致的结果主要是 CLIA 判定为阳性的标本而 ELISA 检测结果为阴性及不确定。对 107 例 CLIA 检测结果为阳性的患者进行临床资料回顾分析, 发现有 69 例临床排除 MTB 感染, 有 38 例 CLIA 检测结果与临床诊断一致, 包括 8 例确诊结核和 30 例潜伏性 MTB 感染; 对这 69 例的 CLIA 检测结果进一步分析发现 IFN- $\gamma$  水平集中于  $12 \sim 24 \text{ pg/mL}$  这一范围内。进一步分析经临床确诊为 MTB 感染患者的 3 例标本, 分析发现 CLIA 的 N 检测值均大于  $100 \text{ pg/mL}$ , 尽管  $T-N$  均大于  $14 \text{ pg/mL}$ , 但  $T-N$  均小于  $N/4$  值, 根据判读标准将 3 例标本判定为阴性结果, 导致结果不相符。

**2.3 频数分布比较** 频数分布图显示两种检测方法的 IFN- $\gamma$  水平 ( $T-N$ ) 存在差异, CLIA 检测得到的 IFN- $\gamma$  水平 ( $T-N$ ) 较 ELISA 显著升高 ( $P < 0.05$ )。CLIA 检测结果分布主要集中在两个范围, 主要是  $0 \sim 2 \text{ pg/mL}$  和  $12 \sim 40 \text{ pg/mL}$  的范围内, 分别为 63 例和 161 例; 而 ELISA 检测结果显示主要集中在  $0 \sim 16$  范围内, 为 240 例。对  $T-N < 14 \text{ pg/mL}$  的标本结果分析发现 CLIA 为 118 例, ELISA 为 224 例; 对  $T-N > 14 \sim 40 \text{ pg/mL}$  的标本结果分析发现 CLIA 为 138 例, ELISA 为 43 例。见图 1。

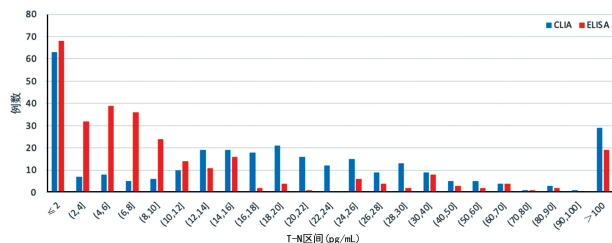


图 1 两种检测方法的 T-N 不同区间的频数分布

**2.4 两种检测方法在不同分组中的阳性率比较** 对 CLIA-IGRA 检测为临界值及不确定结果的标本进行分析, ELISA 检测确诊结核组、潜伏性 MTB 感染组、非结核组的阳性率分别为 44.83%、32.88%、14.21%。与 ELISA 相比, CLIA 检测确诊结核组、潜伏性 MTB 感染组、非结核组的阳性率分别为 68.97%、72.60%、49.23%。在确诊结核组中, 两种检测方法的阳性率分别为 68.9% 和 44.83%, 差异无统计学意义 ( $P = 0.11$ )。在潜伏性 MTB 感染组中, 两种检测方法的阳性率分别为 72.60% 和 32.88%; 在非结核组中, 两种检测方法的阳性率分别为 49.23% 和 14.21%; 与 ELISA 相比, CLIA 检测结果显示两组标本的阳性率明显增加, 两种方法检测潜伏性 MTB 感染组及非结核组的阳性率比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 不同组别的检测结果 [n (%)]

组别	n	两种方法的阳性标本		P
		CLIA	ELISA	
确诊结核组	29	20(68.97)	13(44.83)	0.11
潜伏性 MTB 感染组	73	53(72.60)	24(32.88)	<0.05
非结核组	197	97(49.23)	28(14.21)	<0.05

**2.5 两种检测方法的方法学比较** 在不同的临界值条件下, 本研究分析了两种检测方法的灵敏度和特异度, 见表 3。当以  $14 \text{ pg/mL}$  为临界值时, CLIA 检测的灵敏度最高, 为 71.57%, 而 ELISA 检测灵敏度仅为 37.25%。当临界值为  $30 \text{ pg/mL}$  和  $40 \text{ pg/mL}$  时, 两种检测方法的灵敏度均低于 30%。当以  $14 \text{ pg/mL}$  为临界值时, CLIA 检测非结核患者标本的特异度为

51.27%，ELISA 检测特异度为 78.68%；当以 40 pg/mL 为临界值时，两种检测方法的特异度均较高，分别为 88.80%和 91.37%。

表 3 两种方法检测 299 例标本在不同临界值下判定结果的灵敏度和特异度

检测方法	临界值 (pg/mL)	金标准		灵敏度(95%CI, %)	特异度(95%CI, %)
		+	-		
CLIA	14	73	96	71.57(61.64~79.84)	51.27(44.08~58.41)
	—	29	101		
	20	53	62	51.96(41.89~61.88)	68.53(61.48~74.84)
	—	49	135		
	30	29	27	28.43(20.16~38.36)	86.29(80.51~90.62)
	—	73	170		
ELISA	40	25	22	24.51(16.77~34.21)	88.83(83.38~92.72)
	—	77	175		
	14	38	42	37.25(28.05~47.44)	78.68(72.17~84.04)
	—	64	155		
	20	25	28	24.51(16.77~34.21)	85.79(79.94~90.19)
	—	77	169		
	30	21	22	20.59(13.47~29.69)	88.83(83.38~92.71)
	—	81	175		
	40	16	17	15.68(9.50~24.53)	91.37(86.32~94.74)
	—	86	180		

**2.6 两种检测方法在采用不同临界值时的结果符合性** 本研究 299 例标本，以 14 pg/mL 为临界值，CLIA 进行 IGRA 检测结果阳性为 181 例，阴性为 118 例；ELISA 进行 IGRA 检测结果阳性为 74 例，阴性为 225 例。总符合率为 60.80%。当临界值为 20、30、40 pg/mL 时，两种检测方法的总符合率分别为 73.90%、90.60%、94.60%。对这两种结核诊断试验检测结果的优劣进行比较，发现 Kappa 值随着临界值的增加而增加，当以 40 pg/mL 为临界值时，Kappa 值为 0.779。

### 3 讨论

IGRA 作为世界卫生组织(WHO)推荐的用于诊断 MTB 感染的体外免疫学方法<sup>[5]</sup>，2022 年中华医学会结核病学分会针对 IGRA 检测及临床应用进行阐述并提出专家意见<sup>[7]</sup>，本研究基于 IGRA 检测及临床应用专家意见及行业标准进行讨论分析。

实验室结果表明，CLIA-IGRA 检测结果具有较宽的线性范围(1~5 000 pg/mL)，同时 CLIA 检测结果显示 IFN-γ(T-N)平均值显著高于 ELISA，这与 BISOGNIN 等<sup>[8]</sup>报道 Liaison XL 全自动电化学发光分析仪上获得的 IGRA 检测结果一致。在线性范围内 CLIA 检测到比 ELISA 更高的 IFN-γ 值。对于灰区和临界值结果的标本而言，CLIA 诊断 MTB 感染

的灵敏度可达到 68%以上，而根据 ROC 曲线分析，可将临界值设定为 30 pg/mL 甚至是 40 pg/mL，将非 MTB 感染人群尽可能排除<sup>[8]</sup>。因此在易与 MTB 感染混淆的人群中 IGRA 检测结果阴性的排除诊断价值明显超过检测结果为阳性的诊断价值，但同时需要根据患者的影像学、病理学以及临床症状等进行综合判断分析。本研究结果显示，有 69 例标本因 CLIA 检测 IFN-γ 水平主要集中在 12~24 pg/mL 判定为阳性，而 ELISA 和临床诊断显示为阴性，CLIA 可检测到具有非常低水平的 IFN-γ 的标本，但同时也会增加假阳性结果标本例数<sup>[9]</sup>。正如张倩云等<sup>[10]</sup>报道基于磁性微粒的 CLIA 与传统方法相比，CLIA 具有更低的检测限。对于不确定结果的标本进行重复性测试，发现仍有 9%的标本再次出现不确定结果，可能会影响患者接受潜伏性 MTB 感染治疗<sup>[9,11]</sup>。

同时本研究评估了 T-N 的 IFN-γ 水平分布差异，频数分布图显示两种检测方法的 IFN-γ 水平分布存在显著差异，这也是造成经 CLIA 检测的 IGRA 阳性率增加的重要原因。利用 ROC 曲线分析两种方法检测 IFN-γ 对 MTB 感染诊断性能，尽管两者 AUC 可达到 0.650 以上，但约登指数较低，该分析结果与国内外研究有较大差异<sup>[6,12]</sup>，推测与标本筛选入组的方式有密切关系。有 30 例患者诊断为亚临床结核

病,他们的 IGRA 经 CLIA 检测为阳性,但没有临床症状,培养阳性但细菌涂片通常为阴性,影像学检查提示出现肺部结节阴影<sup>[13]</sup>,这一结果可能表明对于某些亚临床结核病患者,CLIA 在检测 IFN- $\gamma$  和识别 MTB 感染方面具有更高的灵敏度。因此,仅通过实验室检测结果不能认定 CLIA-IGRA 阳性结果不正确,需要综合考虑患者的其他实验室检查及影像学特征<sup>[6,14]</sup>。

将 CLIA-IGRA 的分析性能与广泛使用的 ELISA-IGRA 的分析性能进行了比较,CLIA 检测仪器是全自动化学发光分析仪,显著减少了实验室工作量。此外,由于分析仪基于连续负载系统可不分批检测标本,因此可以有效地在日常工作中实施,而无需考虑临床实验室 ELISA 分析中微孔板条的数量限制。此外,CLIA 检测时间为 30 min,与基于 ELISA 的操作流程相比,这款 CLIA 分析仪可快速地提供检测结果,这对于结核患者的临床管理至关重要<sup>[14]</sup>。另一方面,基于磁微粒的 CLIA 检测方法还有一些需要改进之处,有报道发现 N 检测出现高水平 IFN- $\gamma$  时可导致 IGRA 结果出现不确定,可能存在一些非特异性的分析前干扰,包括循环 IFN- $\gamma$  水平过高以及存在嗜异性抗体,需要进一步评估 N 为高水平 IFN- $\gamma$  的患者的免疫功能状态、实验室其他检测指标水平等<sup>[15]</sup>。

最后,本研究有一定局限性,血液标本的纳入量较少,而且研究的主要目的是分析 CLIA 阳性率增加的原因,因此主要收集了 CLIA 检测结果为  $>0\sim 50$  pg/mL 的标本,可能存在一定的偏倚。为了评估 CLIA-IGRA 在结核诊断中的价值,还需要增加样本量,并在更广泛的人群中进行研究。

## 参考文献

- CAI J, WANG X, MA A, et al. Factors associated with patient and provider delays for tuberculosis diagnosis and treatment in Asia: a systematic review and meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2015, 10(3): p. e0120088.
- 中国医疗保健国际交流促进会临床微生物与感染分会, 中华医学会检验医学分会临床微生物学组. 综合医院结核分枝杆菌感染实验室检查共识[J]. *中华检验医学杂志*, 2022, 45(4): 343-353.
- 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 肺结核诊断: WS 288-2017[S]. 北京: 中国标准出版社, 2017.
- MIGLIORI G B, WU S J, MATTEELLI A, et al. Clinical standards for the diagnosis, treatment and prevention of TB infection[J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2022, 26(3): 190-205.
- PROGRAMME G T. WHO operational handbook on tuberculosis module 3: diagnosis tests for tuberculosis infection[J]. Geneva: World Health Organization, 2022.
- KIM J J, PARK Y, CHOI D, et al. Performance evaluation of a new automated chemiluminescent immunoanalyzer-based interferon-gamma releasing assay advances I3 in comparison with the QuantiFERON-TB gold in-tube assay[J]. *Ann Lab Med*, 2020, 40(1): 33-39.
- 中华医学会结核病学分会. 结核分枝杆菌  $\gamma$ -干扰素释放试验及临床应用专家意见(2021 年版)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2022, 45(2): 143-150.
- BISOGNIN F, LOMBARDI G, RE M C, et al. QuantiFERON-TB gold plus with chemiluminescence immunoassay: do we need a higher cutoff[J]. *J Clin Microbiol*, 2020, 58(10): e00780-20.
- BROWN J, KUMAR K, READING J, et al. Frequency and significance of indeterminate and borderline QuantiFERON Gold TB IGRA results[J]. *Eur Respir J*, 2017, 50(4): 1701267.
- ZHANG Q Y, CHEN H, LIN Z, et al. Comparison of chemiluminescence enzyme immunoassay based on magnetic microparticles with traditional colorimetric ELISA for the detection of serum  $\alpha$ -fetoprotein[J]. *J Pharm Anal*, 2012, 2(2): 130-135.
- BOREKCI S, KARAKAS F G, SIREKBASAN S, et al. The relationship between pre-pandemic interferon gamma release assay test results and COVID-19 infection: potential prognostic value of indeterminate IFN- $\gamma$  release assay results[J]. *Can J Infect Dis Med Microbiol*, 2021, 2021: 1989277.
- 王杉, 王学晶, 崔彦超, 等. 两种  $\gamma$ -干扰素释放试验的一致性比较[J]. *中华检验医学杂志*, 2020, 43(7): 718-724.
- PAI M, BEHR M A, DOWDY D, et al. Tuberculosis[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2016, 2: 16076.
- BARTH R E, MUDRIKOVA T, HOEPELMAN A I. Interferon-gamma release assays (IGRAs) in high-endemic settings: could they play a role in optimizing global TB diagnostics? Evaluating the possibilities of using IGRAs to diagnose active TB in a rural African setting[J]. *Int J Infect Dis*, 2008, 12(6): e1-6.
- DE MAERTELAERE E, VANDENDRIESSCHE S, VERHASSELT B, et al. Evaluation of QuantiFERON-TB Gold Plus on Liaison XL in a low-tuberculosis-incidence setting[J]. *J Clin Microbiol*, 2020, 58(4): e00159-20.