

# 提高结核抗体试剂质量 加强临床筛选评估研究

吴雪琼

全球结核病 (TB) 疫情依然相当严重。根据 WHO 2017 年报告, 2016 年全球有 1040 万例 TB 患者、49 万例耐多药结核病 (MDR-TB) 患者和 11 万例单耐利福平的 TB 患者; 只有 57% 的肺结核患者是经细菌学证实的, 自 2013 年以来菌阳患者逐年减少, 合计 167.4 万例患者死于 TB<sup>[1]</sup>。中国的 TB 疫情相当严重, 2010 年全国第五次结核病流行病学抽样调查结果表明, 15 岁及以上人群肺结核的患病率为 459/10 万, 其中涂阳肺结核患病率为 66/10 万, 菌阳肺结核患病率为 119/10 万, 由此可见, 我国 50% 以上为菌阴肺结核患者<sup>[2]</sup>。

显然目前临床上常规应用的病原学检查方法 (涂片、培养和基因扩增) 均不能满足菌阴肺结核病早期诊断和鉴别诊断的需要<sup>[3-4]</sup>。而免疫学检查方法从宿主的免疫应答角度间接地反映了结核分枝杆菌 (MTB) 的感染, 而且血液标本来源方便, 检测简便、快速, 已成为结核病尤其是菌阴肺结核、肺外结核和儿童结核病辅助诊断的重要手段<sup>[3,5-6]</sup>。但目前国际上对结核抗体的诊断价值存在诸多争议, 《中国防痨杂志》编辑部于 2017 年 6 月 30 日在湖北省宜昌市召开了结核抗体检测专家共识讨论会, 以期阐明问题之所在, 探索解决之办法, 指导临床之应用。笔者概要地介绍了结核感染者的体液免疫应答, 及结核抗体检测试剂的临床诊断表现, 并进一步探讨存在的问题和未来发展的前景。

## 结核感染者的体液免疫应答

MTB 感染人体后, 其细胞壁抗原和在体内生长、代谢过程中产生的蛋白质、糖脂类抗原, 均可诱导人体 B 淋巴细胞产生具有免疫活性的免疫球蛋白 (immunoglobulin, Ig), 即抗体。这些抗体是一

类重要的免疫效应分子, 其主要作用是与抗原起免疫反应, 生成抗原-抗体复合物, 从而阻断病原体对机体的危害, 使病原体失去致病作用。此外, 抗体通过与细胞免疫的相互作用, 在抗结核免疫中发挥重要作用。抗体根据其结构主要分为 5 种类型: IgG、IgA、IgM、IgD、IgE。IgG 占血清总 Ig 的 70%~75%, 在机体免疫防护中发挥重要的抗感染作用, 并且随病变加重而增强, 持续时间长; 因此, IgG 一直是临床检测抗结核抗体的主要类型。IgM 占血清总 Ig 的 5%~10%, 是初次体液免疫应答中出现最早的抗体, 是机体抗感染的“先头部队”, 但持续时间短, 是近期感染的标志; 因此, 活动性 TB 患者中 IgM 阳性率低<sup>[7]</sup>。IgA 占总 Ig 的 10%~20%, 其中以血清型 IgA 为主, 有介导、调理吞噬和抗体依赖性细胞介导的细胞毒性 (antibody dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC) 作用。IgE 在血清中的含量很低, 与肺结核的严重程度具有一定的相关性。IgD 在血清中的含量极低, 主要以膜结合形式存在于成熟的 B 淋巴细胞表面, 在 B 细胞分化发育中发挥重要的调节作用, 在抗感染中也发挥一定的作用<sup>[8]</sup>。

临床上 TB 患者免疫功能紊乱, 表现为辅助性 T 淋巴细胞 (Th)1 和 Th2 免疫应答失衡, Th1 型免疫应答先增强、而后逐渐减弱, Th2 型免疫逐渐增强, 使 Th1 型免疫向 Th2 型免疫转移, 表现为血清抗体逐渐增高<sup>[9]</sup>。因此, 抗体水平增高是 MTB 活动感染的标志, MTB 潜伏感染一般抗体水平不高<sup>[9-10]</sup>。抗体存在于各种体液标本中, 如血清、胸腔积液、脑脊液、腹腔积液、关节腔积液、尿液等, 由于血清是主要的检测样品, 因此又称为血清学检测。抗体检测对活动性 TB 具有辅助诊断价值, 尤其是对于那些诊断困难的菌阴肺结核、儿童结核病或肺外结核 (如脊柱结核) 具有实用价值<sup>[3,11]</sup>。

## 结核抗体检测取得的主要进展

1. 抗体检测技术的发展: 1898 年 Arloing 等发明了血凝集试验; 1976 年 Engvall 和 Perlmann 发明了酶联免疫吸附试验 (enzyme linked immunosor-

doi: 10.3969/j.issn.1000-6621.2018.01.003

作者单位: 100091 北京, 解放军第三〇九医院全军结核病研究所 全军结核病防治重点实验室 结核病诊疗新技术北京市重点实验室

通信作者: 吴雪琼, Email: xueqiongwu@139.com

bent assay, ELISA) 技术; 20 世纪 90 年代胶体金技术问世; 近年来化学发光标记系统、液晶光学传感器、磁珠微芯片 ELISA、电化学检测、免疫 PCR 试验等<sup>[12-14]</sup> 诸多新技术问世, 使检测敏感度显著提高。

2. 抗原的发展: 抗体检测所用抗原从最初的菌裂解液、培养滤液蛋白至纯蛋白衍化物、纯化的糖脂抗原、纯化的天然蛋白抗原, 最后发展为纯化的重组蛋白抗原; 从单一抗原到多种抗原(如多点抗原组合、混合抗原、融合抗原、表位串连抗原)<sup>[15-17]</sup>。

3. 检测抗体类型的发展: 从 IgG 单一抗体类型检测发展为与 IgM、IgA 和 IgE 的联合检测或混合检测<sup>[7, 18]</sup>, 以提高检测的敏感度。

4. 检测标本的扩展: 从血清标本检测到体液标本检测, 体液标本从胸腔积液、脑脊液、腹腔积液进展到检测尿液中抗结核抗体<sup>[19]</sup>。同种抗原同时检测血清和尿中抗结核抗体的敏感度和特异度相当, 差异无统计学意义; 但血抗体与尿抗体检测的一致性差; 两种标本同时检测可起互补作用, 显著提高检测的敏感度。

### 结核抗体检测试剂的临床诊断表现及存在问题

目前已有许多商业化的结核抗体试剂盒在临床应用, 绝大多数是检测血清抗体 IgG, 少数是检测 IgM 和 IgA<sup>[7, 18]</sup>, 但其诊断 TB 的效能差异极大, 大多数试剂盒的临床诊断表现不能满足临床需求。2008 年 WHO 对 19 个商业化 TB 血清抗体检测试剂盒进行实验室评价, 其敏感度和特异度分别为 1%~60% 和 53%~99%<sup>[20]</sup>。Steingart 等<sup>[21]</sup> 对 1990—2010 年商业化血清抗体检测试剂的研究文献进行系统综述与 Meta 分析, 结果显示其中 67 个肺结核诊断研究的敏感度和特异度分别为 0%~100% 和 31%~100%; 25 个肺外结核诊断研究的敏感度和特异度分别为 0%~100% 和 59%~100%。国内来自不同医院对不同商业化结核抗体试剂盒的临床评价结果也证实抗体试剂盒在临床上的表现差异极大<sup>[7, 22-25]</sup>。

分析产生上述结果的原因可能存在下列几个方面的问题:

1. 试剂盒质量不稳定: 这是目前商业化抗体检测试剂在临床应用不理想的最主要的问题。生产厂家对试剂盒的原材料、生产工艺和质量控制不严格, 对试剂盒的 2 个关键评价指标(敏感度和特异度)缺乏合理的控制, 过高的敏感度可能导致特异度降低, 过高的特异度可能导致敏感度下降。此外, 抗原的

制备方法、纯度、浓度、活性也影响试剂盒的质量<sup>[26]</sup>; 部分厂家外购抗原, 质量不可控, 一般应用 MTB 天然抗原检测抗体的敏感度高于大肠埃希菌表达的 MTB 重组蛋白<sup>[27]</sup>, 这可能是因为天然抗原活性较高, 而大多数大肠埃希菌表达的重组蛋白抗原为非可溶性<sup>[28]</sup>, 其空间构象可能发生某些变化而影响了其反应性。抗原纯度不高也会导致与其他细菌抗原产生交叉反应而影响特异度; 抗原浓度过低可影响检测的敏感度, 而抗原浓度过高可影响检测的特异度。

2. 抗原的选择不同: 不同的试剂盒所选择的 MTB 抗原并不完全相同, 目前已发现活动性 TB 患者血清只能识别大约 10% 的 MTB 蛋白, 对不同 MTB 抗原产生不同水平的抗体<sup>[3]</sup>; 而同一例患者在疾病的不同阶段对不同抗原的免疫反应也不同。随着疾病的发展, MTB 在体内增殖、代谢, 体液免疫应答会聚焦膜相关抗原转向细胞外蛋白抗原, 使得每一例患者血清识别抗原的种类、数目和水平都有很大的差异, 抗原识别的个体差异是人类 TB 体液免疫的主要特性<sup>[29]</sup>。Kunnath-Velayudhan 等<sup>[9]</sup> 通过 MTB 蛋白质组芯片检测人血清中抗结核抗体, 才发现 13 个与活动性 TB 相关的蛋白。目前, 结核抗体试剂盒大多数选择相对分子质量为 38 000 (以下采用“38 kD”表示) 和相对分子质量为 16 000 (以下采用“16 kD”表示) 的免疫显性抗原, 通常免疫显性蛋白抗原均含有较多的 B 细胞表位。少数膜蛋白既可能来源于活菌和死菌, 也可能来源于巨噬细胞外泌体, 而可能被潜伏感染者、活动性 TB 患者和非 TB 患者血清识别导致假阳性结果。选择的抗原若与其他细菌、尤其是环境中非结核分枝杆菌有交叉反应也易产生假阳性结果<sup>[30]</sup>。因此, 选择多个高敏感度、高特异度并有互补性的特异性抗原进行组合或融合对于 TB 的血清学诊断是非常重要的<sup>[31-32]</sup>。

3. 体内 MTB 含量及代谢状态不同: 人体受 MTB 感染后, 从临床角度可分为 2 个阶段, 即潜伏感染和活动性 TB; 从 MTB 代谢角度可分为 3 个阶段, 即休眠状态、增殖状态(活动性感染)和活动性 TB。近年来的研究表明, 感染的 MTB 菌株不同、生长状态不同则表达的蛋白也不完全相同<sup>[33]</sup>, 细胞壁抗原和细胞外蛋白主要诱导抗结核抗体的产生, 而大多数潜伏期蛋白不诱导抗体产生, 抗体水平与体内 MTB 感染的进展、MTB 含量及其复制状态相关<sup>[9, 34]</sup>; 通过研究 MTB 感染不同阶段机体的体液免疫应答可了解宿主与 MTB 斗争的历程。笔者<sup>[35-36]</sup> 以前的研究和 Zhang 等<sup>[11]</sup> 的研究均发现: 菌

阳 TB 患者抗体水平高于菌阴 TB 患者,活动性 TB 患者高于结核潜伏感染者,PPD 试验阳性健康人群抗体水平高于 PPD 试验阴性健康人群和卡介苗接种的健康人群。Kunnath-Velayudhan 等<sup>[9]</sup>和 Steingart 等<sup>[21]</sup>的研究均证实体内细菌载量会增加抗体的反应性,这可能是由于各试剂盒所选择的抗原大多是细胞增殖期的细胞外蛋白或细胞壁抗原,MTB 活跃增殖时表达的抗原增多,在体内菌量较少时这些抗原也较少,而 MTB 潜伏、休眠时这些增殖期抗原表达少或不表达。但也有少数的研究显示菌阳和菌阴 TB 患者的抗体水平比较,差异无统计学意义<sup>[7,36]</sup>。大多数 MTB 休眠相关抗原一般不诱导机体产生抗体<sup>[10,37]</sup>。因此,结核抗体可作为 MTB 活动感染、进展的标志物<sup>[38-39]</sup>。应用高质量的结核抗体检测试剂在人群中大规模筛查活动性 TB,不仅较  $\gamma$  干扰素释放试验具有较高的敏感度和特异度,而且操作更简便、成本更低廉<sup>[40]</sup>。

4. 有 TB 病史和胸部 X 线表现异常的非 TB 患者是导致假阳性的主要原因之一<sup>[9]</sup>: TB 患者已治(自)愈后结核抗体仍存在较长时间(12~15 个月)<sup>[41]</sup>,这可能是部分患者体内 MTB 未完全清除,仍在少量不定期增殖所致。Feng 等<sup>[18]</sup>的研究显示,化疗前和化疗 1~6 个月后结核抗体水平的差异无统计学意义。因此,结核抗体检测不能作为 TB 疗效判断的指标(如好转、治愈),也不能作为 TB 复发的诊断依据。但也有一些研究显示化疗后抗体水平下降。

5. 检测技术性能不同:目前,我国临床常用的结核抗体检测试剂盒大多数采用胶体金抗体检测技术(如胶体金渗滤法、胶体金免疫层析法)<sup>[3,7,22-25]</sup>,方法简便、快速,且无需特殊仪器而易在临床上广泛开展,但其敏感度低;少数采用 ELISA、化学发光标记系统等敏感度较高的、半定量的检测技术,能获得敏感度较高和准确的结果。

6. 一个抗体检测试剂盒无法满足所有年龄段的检测需求<sup>[42]</sup>:成人和婴幼儿的免疫状况不同,成人的诊断界限值不一定适合于婴幼儿。

7. 试剂盒选择的问题:大多数临床检验科选择试剂盒时较盲目,缺乏科学的评估,对其诊断性能不太了解。

8. 临床评价设计不合理:采用抗体辅助诊断是为了弥补细菌学检测的不足,若以细菌学检查为金标准评价免疫学方法,则使高敏感度的免疫学检测出现大量“假阳性”结果,不能体现免疫学检测的优

势,造成大量菌阴肺结核患者的漏诊。因此,WHO 推荐“准确的微生物或分子检测方法”的建议不能完全解决临床存在的现实问题。此外,许多试剂盒在临床评价时,只纳入健康人群作为阴性对照组,不能客观反映试剂的特异度,在健康人群中检测的特异度明显高于非结核呼吸疾病患者,假阳性大多来自非结核呼吸疾病患者。因此,必需纳入非结核呼吸疾病人群,以排除呼吸道常见细菌和病毒感染的干扰。

9. 临床医生对结核抗体的诊断能力期望值高:免疫学指标是根据宿主对 MTB 产生的免疫应答进行检测的,存在较大的个体差异,不如可作为诊断金标准的细菌学指标直接检测病原菌所具有的高特异度。因此,临床医生不要对此期望过高,免疫学检测只是辅助诊断指标。

## 展 望

结核抗体检测应用于临床已有 40 多年的历史,结核抗体检测的研发也已形成一定规模的生物技术产业,但在临床诊断上的总体表现不佳,并未达到预期的效果<sup>[23,25]</sup>,未能发挥其应有的对 TB 辅助诊断的作用。2011 年 WHO“鉴于商业化血清学检测试剂敏感度和特异度高度可变,存在大量假阳性、假阴性结果,产品质量低,强烈呼吁停止血清学检测用于肺结核、肺外结核的诊断”。面对上述存在的问题,建议未来采取以下应对措施:(1)生产厂家严把产品质量关;(2)国家监管部门加强上市产品的监管;(3)实验室应对试剂盒定期评估和选择,为临床提供准确、可靠的实验结果是结核实验室的职责;(4)抗体检测技术及方法尚需不断地发展、完善:如开展新的抗原、标记物、检测技术等研究。

随着 MTB 致病机制的进一步阐明、对人类与 MTB 相互作用的免疫应答机制的深入了解,以及我国企业产业化水平的不断提高,相信结核抗体检测在临床上将能发挥其应有的作用。

## 参 考 文 献

- [1] World Health Organization. Global tuberculosis report 2017. Geneva: World Health Organization, 2017.
- [2] 全国第五次结核病流行病学抽样调查技术指导组,全国第五次结核病流行病学抽样调查办公室. 2010 年全国第五次结核病流行病学抽样调查报告. 中国防痨杂志, 2012, 34(8): 485-508.
- [3] Yang Y, Wu X, Liu Y, et al. Letter to editor: comparative evaluation of four commercial serological antibody detection kits for the diagnosis of tuberculosis in China. Ann Clin Lab Sci, 2013, 43(1):101-104.
- [4] Denkinger CM, Schumacher SG, Boehme CC, et al. Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of extrapulmonary tubercu-

- losis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*, 2014, 44(2):435-446.
- [5] Kanaujia GV, Lam PK, Perry S, et al. Integration of microscopy and serodiagnostic tests to screen for active tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2005, 9(10):1120-1126.
- [6] Dai Y, Feng Y, Xu R, et al. Evaluation of interferon-gamma release assays for the diagnosis of tuberculosis; an updated meta-analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2012, 31(11):3127-3137.
- [7] 张俊仙, 阳幼荣, 王杰, 等. 结核分枝杆菌 IgG 和 IgM 抗体检测试剂临床应用价值的研究. *中国防痨杂志*, 2018, 40(1):53-57.
- [8] 吴雪琼, 吴长有. *结核病免疫学*. 北京: 人民卫生出版社, 2016.
- [9] Kunnath-Velayudhan S, Salamonb H, Wang HY, et al. Dynamic antibody responses to the *Mycobacterium tuberculosis* proteome. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(33):14703-14708.
- [10] Bai XJ, Liang Y, Yang YR, et al. Potential novel markers to discriminate between active and latent tuberculosis infection in Chinese individuals. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*, 2016, 44:8-13.
- [11] Zhang C, Song X, Zhao Y, et al. *Mycobacterium tuberculosis* secreted proteins as potential biomarkers for the diagnosis of active tuberculosis and latent tuberculosis infection. *J Clin Lab Anal*, 2015, 29(5):375-382.
- [12] Mani V, Paleja B, Larbi K, et al. Microchip-based ultrafast serodiagnostic assay for tuberculosis. *Sci Rep*, 2016, 6:35845.
- [13] Wang L, Leng C, Tang S, et al. Enzyme-free signal amplification for electrochemical detection of mycobacterium lipoarabinomannan antibody on a disposable chip. *Biosens Bioelectron*, 2012, 38(1):421-424.
- [14] Singh N, Sreenivas V, Sheoran A, et al. Serodiagnostic potential of immuno-PCR using a cocktail of mycobacterial antigen 85B, ESAT-6 and cord factor in tuberculosis patients. *J Microbiol Methods*, 2016, 120:56-64.
- [15] Burbelo PD, Keller J, Wagner J, et al. Serological diagnosis of pulmonary *Mycobacterium tuberculosis* infection by LIPS using a multiple antigen mixture. *BMC Microbiol*, 2015, 15:205.
- [16] Afzal M, Khurshid S, Khalid R, et al. Fusion of selected regions of mycobacterial antigens for enhancing sensitivity in serodiagnosis of tuberculosis. *J Microbiol Methods*, 2015, 115:104-111.
- [17] Gonzalez JM, Francis B, Burda S, et al. Development of a POC test for TB based on multiple immunodominant epitopes of *M. tuberculosis* specific cell-wall proteins. *PLoS One*, 2014, 9(9):e106279.
- [18] Feng X, Yang X, Xiu B, et al. IgG, IgM and IgA antibodies against the novel polyprotein in active tuberculosis. *BMC Infect Dis*, 2014, 14:336.
- [19] Gupta-Wright A, Peters JA, Flach C, et al. Detection of lipoarabinomannan (LAM) in urine is an independent predictor of mortality risk in patients receiving treatment for HIV-associated tuberculosis in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med*, 2016, 14:53.
- [20] World Health Organization, UNICEF, UNDP, et al. Laboratory-based evaluation of 19 commercially-available rapid diagnostic tests for tuberculosis. Geneva: World Health Organization, 2008.
- [21] Steingart KR, Flores LL, Dendukuri N, et al. Commercial serological tests for the diagnosis of active pulmonary and extrapulmonary tuberculosis; an updated systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*, 2011, 8(8):e1001062.
- [22] 张少俊, 杨驰, 范琳. 血清结核抗体诊断活动性结核病的价值. *中国防痨杂志*, 2018, 40(1):20-25.
- [23] 刘楠楠, 梁建琴, 王金河, 等. 三种结核抗体试剂盒在结核病诊断中的应用评价. *中国防痨杂志*, 2018, 40(1):37-40.
- [24] 吴景秋, 房宏霞, 蔚鸣, 等. 结核抗体 IgG 检测在辅助诊断结核
- 病中的应用价值. *中国防痨杂志*, 2018, 40(1):31-36.
- [25] 黄芳, 党丽云. 结核抗体检测辅助诊断结核病的价值研究. *中国防痨杂志*, 2018, 40(1):41-46.
- [26] Hwang WH, Lee WK, Ryoo SW, et al. Expression, purification and improved antigenicity of the *Mycobacterium tuberculosis* PstS1 antigen for serodiagnosis. *Protein Expr Purif*, 2014, 95:77-83.
- [27] Samanich KM, Keen MA, Vissa VD, et al. Serodiagnostic potential of culture filtrate antigens of *Mycobacterium tuberculosis*. *Clin Diagn Lab Immunol*, 2000, 7(4):662-668.
- [28] Bellinzoni M, Riccardi G. Techniques and applications; The heterologous expression of *Mycobacterium tuberculosis* genes is an uphill road. *Trends Microbiol*, 2003, 11(8):351-358.
- [29] Wu X, Yang Y, Zhang J, et al. Comparison of antibody responses to seventeen antigens from *Mycobacterium tuberculosis*. *Clin Chim Acta*, 2010, 411(19/20):1520-1528.
- [30] Khan IH, Ravindran R, Krishnan VV, et al. Plasma antibody profiles as diagnostic biomarkers for tuberculosis. *Clin Vaccine Immunol*, 2011, 18(12):2148-2153.
- [31] Khalid R, Afzal M, Khurshid S, et al. Fusion molecules of heat shock protein HSPX with other antigens of *Mycobacterium tuberculosis* show high potential in serodiagnosis of tuberculosis. *PLoS One*, 2016, 11(9):e0163349.
- [32] Yang Y, Feng J, Zhang J, et al. Immune responses to a recombinant Rv0057-Rv1352 fusion protein of *Mycobacterium tuberculosis*. *Ann Clin Lab Sci*, 2015, 45(1):39-48.
- [33] Pheiffer C, Betts J, Lukey P, et al. Protein expression in *Mycobacterium tuberculosis* differs with growth stage and strain type. *Clin Chem Lab Med*, 2002, 40(9):869-875.
- [34] Gupta S, Shende N, Bhatia AS, et al. IgG subclass antibody response to mycobacterial serine protease at different stages of pulmonary tuberculosis. *Med Sci Monit*, 2005, 11(12):CR585-588.
- [35] Wu X, Yang Y, Zhang J, et al. Humoral immune responses against the *Mycobacterium tuberculosis* 38-kilodalton, MTB48 and CFP-10/ESAT-6 antigens in tuberculosis. *Clin Vaccine Immunol*, 2010, 17(3):372-375.
- [36] Li X, Xu H, Jiang S, et al. TB-SA antibody test for diagnosis and monitoring treatment outcome of sputum smear negative pulmonary tuberculosis patients. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 2011, 42(5):1147-1153.
- [37] Bai XJ, Liang Y, Yang YR, et al. Immune responses to latent tuberculosis antigen Rv2659c in Chinese populations. *J Microbiol Immunol Infect*, 2015, 48(4):381-389.
- [38] Welch RJ, Lawless KM, Litwin CM. Antituberculosis IgG antibodies as a marker of active *Mycobacterium tuberculosis* disease. *Clin Vaccine Immunol*, 2012, 19(4):522-526.
- [39] Maglione PJ, Xu J, Chan J. B cells moderate inflammatory progression and enhance bacterial containment upon pulmonary challenge with *Mycobacterium tuberculosis*. *J Immunol*, 2007, 178(11):7222-7234.
- [40] 洪峰, 高铁杰, 刘丽娜, 等. 结核分枝杆菌特异性蛋白(TB-SA)血清抗体检测在结核病大规模人群筛查中的价值//中国防痨协会. *中国防痨协会临床/基础专业学术大会论文集*. 北京: 中国防痨协会, 2010:29-36.
- [41] 赵一红, 黄润堂, 曹松, 等. 结核病治愈后抗结核抗体在体内持续时间的临床观察. *中国防痨杂志*, 2001, 23(6):379-381.
- [42] Nonyane BAS, Nicol MP, Andreas NJ, et al. Serologic responses in childhood pulmonary tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J*, 2017. [Epub ahead of print].

(收稿日期:2017-12-02)

(本文编辑:薛爱华)