

## · 综述 ·

## $\gamma$ 干扰素释放分析在结核病中的诊断价值

张丽帆 张月秋 刘晓清

我国是全球 22 个结核病高负担国家之一。全国第五次结核病流行病学抽样调查显示,结核病年发患者数约 130 万,占全球发病人数的 14.3%,位居全球第二位<sup>[1]</sup>。早期准确地诊断有助于控制结核病疫情。结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*, MTB)可侵犯全身各系统导致结核病,尤其是肺外结核往往病变部位隐匿,临床表现多样,难以早期准确诊断。MTB 培养阳性是诊断结核病的金标准,但耗时长且敏感性低;结核菌素皮试(*tuberculin skin test*, TST)广泛用于诊断结核病,但 PPD 与非结核分枝杆菌(*nontuberculosis mycobacteria*, NTM)和 BCG 成分交叉,易致“假阳性”,因此,在普遍接种 BCG 地区如我国,对 TST 阳性结果的解释应当慎重。近年来,一种诊断结核感染的免疫学新方法—— $\gamma$  干扰素释放分析(*interferon- $\gamma$  release assay*, IGRA)逐渐被推广并应用于临床。

MTB 感染机体后,约 90% 的感染者并不发生活动性结核病(*active tuberculosis*, ATB)而是处于无症状的潜伏性结核感染(*latent tuberculosis infection*, LTBI)状态,由于 LTBI 者体内长期存留活菌,当 MTB 与保护性免疫的平衡被打破时,LTBI 可进展为 ATB,且多在感染 MTB 后两年内发生<sup>[2]</sup>。

1996 年, Mahairas 等<sup>[3]</sup>通过将 MTB 与 BCG 全基因组进行比较,发现了在 BCG 基因中缺失的 16 个差异区(*region of difference*, RD),其中 RD1 区被证实仅存在于致病性分枝杆菌中,而在 BCG 及多数 NTM 中缺失。RD1 区包括 9 个编码基因 *rv3871* ~ *rv3879c*,其中 *rv3875* 基因编码的 6 kD 早期分泌靶向抗原(*early secreting antigen target-6*, ESAT-6)和 *rv3874* 基因编码的 10 kD 培养滤液蛋白(*culture filtrate protein-10*, CFP-10)属小分子分泌型蛋白,为 MTB 特异性抗原,具有良好的免疫原性。MTB 感染后特异性的中央型记忆细胞(*CCR7<sup>+</sup> CD27<sup>+</sup>*)和效应型记忆细胞(*CCR7<sup>-</sup> CD27<sup>-</sup>*)在体内长期存在,当再次遇到 MTB 特异性抗原刺激时,能迅速活化,释放  $\gamma$  干扰素。IGRA 通过检测 MTB 特异性抗原刺激后  $\gamma$  干扰素的分泌,诊断 MTB 感染。

目前应用较为广泛的 IGRA 包括 QuantiFERON-TB Gold In-Tube(QFT-GIT)和 T-SPOT. TB,前者应用酶联免疫吸附试验(*enzyme-linked immunosorbent assay*, ELISA)检测经 MTB 特异性抗原 ESAT-6 和 CFP-10 刺激后分泌  $\gamma$  干扰素的浓度,于 2007 年通过美国 FDA 认证;后者应用酶联免疫斑点技术(*enzyme-linked immunospot assay*, ELISPOT assay)检测经 MTB 特异性抗原 ESAT-6 和 CFP-10 刺激后释放  $\gamma$  干扰素的斑点形成细胞数(*spot forming cell*, SFC),2008 年已通过美国

FDA 认证。

### 一、IGRA 的敏感性与特异性

Pai 等<sup>[4]</sup>对 IGRA 诊断 MTB 感染进行系统综述,用于评价敏感性的受试者绝大多数是 MTB 培养阳性且 HIV 阴性的成年人。在 6 项研究共 376 例受试者中,QFT-GIT 诊断 ATB 的综合敏感性为 70%;在 13 项研究的 726 例受试者中,T-SPOT. TB 的综合敏感性为 90%。在结核病低流行区评价 IGRA 诊断 MTB 感染的特异性,绝大多数为无结核病接触史的健康成年人。16 项研究共 1624 例受试者中,QFT-GIT(QFT-G)的综合特异性为 98%;6 项研究 290 例受试者中,T-SPOT. TB 的综合特异性为 93%,接种 BCG 并不显著降低 IGRA 的特异性。Sester<sup>[5]</sup>等对应用 IGRA 诊断活动性结核进行 meta 分析,受试者来自结核高、中、低流行区,包括免疫低下人群和儿童,部分接种 BCG。8 项研究共 348 例 ATB 患者中(培养阳性或临床诊断),QFT-GIT 的综合敏感性为 80%;15 项研究共 749 例 ATB 患者中(培养阳性或临床诊断),T-SPOT. TB 综合敏感性为 81%。8 项研究共 569 例受试者 QFT-GIT 综合特异性为 79%;15 项研究共 1070 受试者评价 T-SPOT. TB,综合特异性为 59%。QFT-GIT 出现不确定结果的比例为 7%,高于 T-SPOT. TB(3.4%)。Metcalf<sup>[6]</sup>等对低收入国家应用 IGRA 诊断活动性肺结核(*pulmonary tuberculosis*, PTB)进行 Meta 分析,HIV 阴性患者中 QFT-GIT 与 T-SPOT. TB 综合敏感性相当(84% vs 88%),出现不确定结果的比例低;HIV 阳性患者中 T-SPOT. TB 综合敏感性高于 QFT-GIT(76% vs 60%),且出现不确定结果的比例低于 QFT-GIT(9% vs 15%)。Cattamanchi 等<sup>[7]</sup>对低收入国家 HIV 阳性患者中应用 IGRA 诊断 LTBI 进行 Meta 分析,得到相似的结果,T-SPOT. TB 综合敏感性为 72%,高于 QFT-GIT(65%)。

Richeldi<sup>[8]</sup>等对 331 例免疫力低下患者(120 例肝移植患者,116 例 HIV 感染者,95 例恶性血液病患者)研究表明 QFT-GIT 和 T-SPOT. TB 的阳性检出率分别为 15.1% 和 18.4%,显著高于 TST(10.9%, $P < 0.001$ ),能够更加敏感地诊断 LTBI,QFT-GIT 较 T-SPOT. TB 更易出现不确定结果(7.2% vs 0.6%, $P < 0.001$ )。Chung<sup>[9]</sup>等在韩国 167 例血液透析患者的研究中得出了同样的结论,QFT-GIT 和 T-SPOT. TB 的敏感性分别为 45.9% 和 60.4%,出现不确定结果的比例分别为 12.6% 和 4.8%。Jung 等<sup>[10]</sup>研究显示,119 例疑似菌呈阴性的肺结核免疫低下患者(包括 29 例糖尿病患者,53 例恶性肿瘤患者,23 例应用免疫抑制剂,14 例终末期肾病患者)中,QFT-GIT 和 T-SPOT. TB 诊断 PTB 的敏感性分别为 59% 和 72%,尤其在应用免疫抑制剂患者中,QFT-GIT 敏感性显著低于 T-SPOT. TB(11.1% vs 40.0%)。在类风湿性关节炎的患者中,T-SPOT. TB 诊断潜伏性结核性感染的特异性

为 87%~90%, 阴性预测值高达 94.4%~100%, 与 TST 相比, 能够更加准确地排除结核分枝杆菌感染<sup>[11]</sup>。对于免疫低下患者, 建议 IGRA 与 TST 联合诊断 LTBI 以提高敏感性<sup>[12]</sup>。

524 例非洲和缅甸难民儿童(其中 < 3 岁者 107 例)的研究显示, QFT-GIT 和 T-SPOT.TB 诊断 LTBI 的阳性率分别为 10% 和 8%, 一致性较好<sup>[13]</sup>。Pavic 等<sup>[14]</sup> 研究显示, QFT-GIT 和 TST 在 5 岁以下儿童中阳性率分别为 13% 和 17%, 一致性尚可。一项 210 例儿童的前瞻性研究中, 其中 13 例诊断为 ATB(培养阳性, 中位年龄为 8.6 岁)儿童 T-SPOT.TB 的敏感性为 92%, 高于 TST(77%)<sup>[15]</sup>。一项关于 243 例南非儿童(中位年龄为 18 月)研究显示, 在经痰或胃灌洗液 MTB 培养阳性确诊的病例中, TST 的阳性率高于 T-SPOT-TB(80% vs 50%,  $P = 0.25$ ), 1 岁以下儿童中 T-SPOT-TB 阳性率低<sup>[16]</sup>。对于儿童结核病的诊断, TST 与 IGRA 联合应用很有必要。

IGRA 诊断肺外结核数据有限。结核流行区台湾的研究显示, T-SPOT.TB 诊断 89 例肺外结核患者的敏感性和特异性分别为 79.8% 和 81.6%, 尤其对于结核性脑膜炎, 结核性心包炎, 肠结核和淋巴结核, 敏感性均达到 95% 以上, 而对于结核性腹膜炎的敏感性仅为 42.9%<sup>[17]</sup>。Cho<sup>[18]</sup> 等在 368 例疑似肺外结核的患者中研究显示, 诊断淋巴结核和骨结核的敏感性为 93%, 而诊断结核性脑膜炎和粟粒性肺结核的敏感性仅为 79%。IGRA 诊断肺外结核具有较高的敏感性, 但因病变部位不同 T-SPOT.TB 敏感性有所不同,

## 二、IGRA 鉴别活动性结核与潜伏性结核感染

LTBI 进展为 ATB 时, MTB 数量增加, 被活化的 MTB 特异性效应 T 细胞的数量及其分泌亦随之增加。基于上述原理, 有望依据  $\gamma$  干扰素分泌量给出界值以鉴别 ATB 和 LTBI<sup>[19]</sup>。

Janssens 等<sup>[20]</sup> 探讨了 T-SPOT-TB 鉴别 ATB 和 LTBI 的意义, 58 例 ATB 患者均为 MTB 培养阳性, 抗结核治疗时间 < 2 周; LTBI 均有明确 ATB 暴露史且 T-SPOT-TB 呈阳性。结果显示, 在 ATB 患者 T-SPOT-TB 结果显著高于 LTBI( $P < 0.0001$ )。ROC 曲线显示 49.5 SFC 为鉴别 ATB 与 LTBI 的最佳界值, 其敏感性为 83%, 特异性为 74%。新加坡的一项研究显示, ATB 组 T-SPOT-TB 的反应强度显著高于 LTBI 组, 但两组间存在广泛重叠, 而 QFT-GIT 并无显著差异<sup>[21]</sup>。Ling 等<sup>[22]</sup> 研究显示, 对于 T-SPOT-TB 和 QFT-GIT 两种检测方法, ATB 组患者  $\gamma$  干扰素释放水平均显著高于非 ATB 患者组, 但应用不同的界值并不能提高诊断效能。综上所述,  $\gamma$  干扰素释放水平虽然与结核活动程度相关, 但 IGRA 在鉴别 ATB 与 LTBI 方面证据有限, 尤其在结核高流行地区, 如中国应用 IGRA 诊断 ATB 时, 较高的 LTBI 率会不可避免地降低诊断的特异性。

## 三、浆膜腔积液或脑脊液 IGRA 在诊断结核性浆膜炎或脑膜炎中的应用价值

结核性胸膜炎患者病变局部呈隔室化反应(compartmentalization), 胸水中各种细胞因子如 IFN- $\gamma$ 、IL-2 等水平均显著高于外周血, 体外试验证实结核性胸膜炎患者胸膜间皮细胞高表达细胞间黏附分子-1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1), 介导活化的淋巴细胞向胸膜

腔迁移。基于此, 检测浆膜腔积液或脑脊液中 MTB 特异性 T 细胞  $\gamma$  干扰素的分泌有望更加准确地反映结核分枝杆菌感染的状态, 提高诊断价值。

Wilkinson 等<sup>[23]</sup> 于 2005 年首先探讨了应用胸腹水单个核细胞进行 ELISPOT 检测诊断结核性胸膜炎或腹膜炎的可行性, 证实胸腹水中 MTB 特异性 T 细胞反应强度高于外周血。Losi 等<sup>[24]</sup> 研究显示胸水 T-SPOT.TB 的敏感性和特异性分别为 95% 和 76%, 均高于外周血。韩国 Kim 等<sup>[25]</sup> 首先于 37 例疑似结核性脑膜炎患者中探讨了脑脊液 T-SPOT.TB 的诊断价值, 结果显示脑脊液的特异性优于外周血。Kim<sup>[26]</sup> 等随后对 89 例疑似结核性脑膜炎的患者进行了一项前瞻性研究, 最终诊断为结核性脑膜炎的 31 例患者中外周血 T-SPOT.TB 的敏感性和特异性分别为 71% 和 57%; 脑脊液 T-SPOT.TB 的敏感性(59%) 低于外周血, 而特异性高于外周血(89%), 二者联合可提高诊断效能。Sester 等<sup>[5]</sup> Meta 分析显示, 4 项研究共 116 例患者中, QFT-GIT(非血液样本)的综合敏感性为 48%, 综合特异性为 82%; 在 7 项研究共 186 例患者中, T-SPOT.TB(非血液样本)的综合敏感性为 88%, 综合特异性为 82%。与外周血相比, 非血液样本 IGRA 检测可提高诊断特异性, 尤其对于 T-SPOT.TB, 可同时提高诊断敏感性。

## 四、IGRA 预测 LTBI 进展为 ATB

准确诊断 LTBI 并对其进行有选择性的预防性治疗, 有助于合理运用医疗资源并减少患者痛苦。Brodie 等<sup>[27]</sup> 研究显示 T-SPOT.TB 阳性结果与痰涂片阳性及肺结核密切接触史显著相关( $OR = 2.9$ ,  $P = 0.03$ ), 而 TST 阳性结果受 BCG 接种影响, T-SPOT.TB 诊断 LTBI 较 TST 更加准确。一项在 908 例有明确痰涂片阳性肺结核接触史儿童中进行的前瞻性研究显示, T-SPOT.TB 结果阳性受试者发展为 ATB 的风险是阴性受试者的 3.86 倍( $P = 0.024$ ), T-SPOT.TB 较 TST 能够更加准确地发现需接受预防性抗结核治疗的感染者<sup>[28]</sup>。Diel 等<sup>[29]</sup> 对 IGRA 和 TST 预测 LTBI 进展为 ATB 的预测值进行 Meta 分析; 28 个研究最终纳入分析, 包括结核接触和 HIV 感染的儿童及青少年, 受试者均未接受预防性抗结核治疗, 随访时间 12~46 个月, 其中 20 个研究随访时间达 20 个月或以上。6 项研究在结核高流行国家, 12 项在结核中流行国家, 10 项在结核低流行国家进行。Meta 分析显示 IGRA 综合 PPV 为 2.7%, 显著高于 TST(1.5%); 在结核高风险人群中, IGRA 和 TST 的综合 PPV 分别增加至 6.8% 和 2.4% ( $P < 0.0001$ )。二者的综合 NPV 均高于 99%。与 TST 相比, IGRA 能够更好地预测结核活动风险, 尤其在结核高风险人群中。Rangaka 等<sup>[30]</sup> 评价了 IGRA 对 ATB 发病的预测价值, 15 项研究共 26 680 例受试者纳入 Meta 分析, 中位随访时间为 4 年, ATB 的发生率为 4~48 例/1000 人年。IGRA 结果阳性受试者 ATB 的发生率为 6.4%; 结果阴性受试者 ATB 的发生率为 2.2%, IGRA 预测 ATB 发病的相对危险度为 2.1, 高于 TST。

## 五、IGRA 诊断结核病的前景展望

IGRA 开创了结核病诊断的新纪元, 但其在鉴别 ATB 与 LTBI, 监测抗结核疗效, 预测 LTBI 进展为 ATB 风险方面证据有限。MTB 感染人体后, 多种细胞因子参与免疫调控<sup>[31]</sup>。文献报道, Rv3873、Rv3878 和 Rv3879c 等 MTB-RD1 编码抗



原刺激后特异性 T 细胞反应与结核分枝杆菌感染后活动风险相关<sup>[32]</sup>。此外,MTB 特异性的 Th1 细胞因子分泌随结核感染状态的不同而有所变化,ATB 患者体内的 MTB 特异性 T 细胞以单分泌 IFN- $\gamma$  以及共分泌 IFN- $\gamma$ /IL-2 为主;有效抗结核过程中,以共分泌 IFN- $\gamma$ /IL-2 为主;完成抗结核治疗后,以单分泌 IL-2 为主。研究显示,在 LTBI 中,MTB 特异性 T 细胞在刺激 72 h 后分泌大量 IL-2,而在 ATB 患者中并未检测到 IL-2 的分泌<sup>[33]</sup>。同时检测 MTB 特异性 Th1 细胞因子 IL-2 与 IFN- $\gamma$  分泌的荧光斑点技术有助鉴别诊断 ATB 与 LTBI<sup>[34]</sup>。综上,应用新的 MTB 特异性抗原同时检测多种细胞因子,有望提高 IGRA 在结核病诊断方面的应用价值。

### 参 考 文 献

- 1 中华人民共和国卫生部. 卫生部召开新闻发布会介绍全国肺结核疫情现状. <http://www.moh.gov.cn/publicfiles/business/htmlfiles/mohjbyfkzj/s3590/201103/51027.htm>.
- 2 Small PM, Fujiwara PI. Management of tuberculosis in the United States. *N Engl J Med*, 2001, 345(3):189-200.
- 3 Mahairas GG, Sabo PJ, Hickey MJ, et al. Molecular analysis of genetic differences between *Mycobacterium bovis* BCG and virulent *M. bovis*. *J Bacteriol*, 1996, 178(5):1274-1282.
- 4 Pai M, Zwerling A, Menzies D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. *Ann Intern Med*, 2008, 149(3):177-184.
- 5 Sester M, Sotgiu G, Lange C, et al. Interferon- $\gamma$  release assays for the diagnosis of active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*, 2011, 37(1):100-111.
- 6 Metcalfe JZ, Everett CK, Steingart KR, et al. Interferon- $\gamma$  release assays for active pulmonary tuberculosis diagnosis in adults in low-and middle-income countries: systematic review and meta-analysis. *J Infect Dis*, 2011, 204(Suppl 4):S1120-S1129.
- 7 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 Acquir Immune Defic Syndr*, 2011, 56(3):230-238.
- 8 Richeldi L, Losi M, D'Amico R, et al. Performance of tests for latent tuberculosis in different groups of immunocompromised patients. *Chest*, 2009, 136(1):198-204.
- 9 Chung WK, Zheng ZL, Sung JY, et al. Validity of interferon-gamma-release assays for the diagnosis of latent tuberculosis in haemodialysis patients. *Clin Microbiol Infect*, 2010, 16(7):960-965.
- 10 Jung JY, Lim JE, Lee HJ. Questionable role of interferon- $\gamma$  assays for smear-negative pulmonary TB in immunocompromised patients. *J Infect*, 2012, 64(2):188-196.
- 11 Marques CD, Duarte AL, de Lorena VM, et al. Evaluation of an interferon gamma assay in the diagnosis of latent tuberculosis infection in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*, 2009, 30(1):57-62.
- 12 Smith R, Cattamanchi A, Steingart KR. Interferon- $\gamma$  release assays for diagnosis of latent tuberculosis infection: evidence in immune-mediated inflammatory disorders. *Curr Opin Rheumatol*, 2011, 23(4):377-384.
- 13 Lucas M, Nicol P, McKinnon E, et al. A prospective large-scale study of methods for the detection of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection in refugee children. *Thorax*, 2010, 65(5):442-448.
- 14 Pavic I, Topic RZ, Raos M, et al. Interferon- $\gamma$  release assay for the diagnosis of latent tuberculosis in children younger than 5 years of age. *Pediatr Infect Dis J*, 2011, 30(10):866-870.
- 15 Cruz AT, Geltemeyer AM, Starke JR, et al. Comparing the tuberculin skin test and T-SPOT. TB blood test in children. *Pediatrics*, 2011, 127(1):e31-e38.
- 16 Nicol MP, Davies MA, Wood K, et al. Comparison of T-SPOT. TB assay and tuberculin skin test for the evaluation of young children at high risk for tuberculosis in a community setting. *Pediatrics*, 2009, 123(1):38-43.
- 17 Liao CH, Chou CH, Lai CC, et al. Diagnostic performance of an enzyme-linked immunospot assay for interferon-gamma in extrapulmonary tuberculosis varies between different sites of disease. *J Infect*, 2009, 59(6):402-408.
- 18 Cho OH, Park KH, Kim SM, et al. Diagnostic performance of T-SPOT. TB for extrapulmonary tuberculosis according to the site of infection. *J Infect*, 2011, 63(5):362-369.
- 19 Andersen P, Doherty TM, Pai M, et al. The prognosis of latent tuberculosis: can disease be predicted? *Trends Mol Med*, 2007, 13(5):175-182.
- 20 Janssens JP, Roux-Lombard P, Perneger T, et al. Quantitative scoring of an interferon-gamma assay for differentiating active from latent tuberculosis. *Eur Respir J*, 2007, 30(4):722-728.
- 21 Chee CB, Barkham TM, Khinmar KW, et al. Quantitative T-cell interferon-gamma responses to *Mycobacterium tuberculosis*-specific antigens in active and latent tuberculosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2009, 28(6):667-670.
- 22 Ling DI, Pai M, Davids V, et al. Are interferon- $\gamma$  release assays useful for diagnosing active tuberculosis in a high-burden setting? *Eur Respir J*, 2011, 38(3):649-656.
- 23 Wilkinson KA, Wilkinson RJ, Pathan A, et al. Ex vivo characterization of early secretory antigenic target 6-specific T cells at sites of active disease in pleural tuberculosis. *Clin Infect Dis*, 2005, 40(1):184-187.
- 24 Losi M, Bossink A, Codecasa L, et al. Use of a T-cell interferon- $\gamma$  release assay for the diagnosis of tuberculous pleurisy. *Eur Respir J*, 2007, 30(6):1173-1179.
- 25 Kim SH, Chu K, Choi SJ, et al. Diagnosis of central nervous system tuberculosis by T-cell-based assays on peripheral blood and cerebrospinal fluid mononuclear cells. *Clin Vaccine Immunol*, 2008, 15(9):1356-1362.
- 26 Kim SH, Cho OH, Park SJ, et al. Rapid diagnosis of tuberculous meningitis by T cell-based assays on peripheral blood and cerebrospinal fluid mononuclear cells. *Clin Infect Dis*, 2010, 50(10):1349-1358.
- 27 Brodie D, Lederer DJ, Gallardo JS, et al. Use of an interferon-gamma release assay to diagnose latent tuberculosis infection in foreign-born patients. *Chest*, 2008, 133(4):869-874.
- 28 Bakir M, Millington KA, Soysal A, et al. Prognostic value of a T-cell-based, interferon-gamma biomarker in children with tuberculosis contact. *Ann Intern Med*, 2008, 149(11):777-787.
- 29 Diel R, Loddenkemper R, Nienhaus A. Predictive value of interferon-gamma release assays and tuberculin skin testing for predicting progression from latent TB infection to disease state: a

- meta-analysis. *Chest*, 2012, 142(1):63-75.
- 30 Rangaka MX, Wilkinson KA, Glynn JR, et al. Predictive value of interferon- $\gamma$  release assays for incident active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*, 2012, 12(1):45-55.
- 31 Rubbo PA, Nagot N, Le Moing V, et al. Multicytokine detection improves latent tuberculosis diagnosis in health care workers. *J Clin Microbiol*, 2012, 50(5):1711-1717.
- 32 Dosanjh DP, Bakir M, Millington KA, et al. Novel M tuberculosis antigen-specific T-cells are early markers of infection and disease progression. *PLoS One*, 2011, 6(12):e28754.
- 33 Biselli R, Mariotti S, Sargentini V, et al. Detection of interleukin-2 in addition to interferon-gamma discriminates active tuberculosis patients, latently infected individuals, and controls. *Clin Microbiol Infect*, 2010, 16(8):1282-1284.
- 34 Casey R, Blumenkrantz D, Millington K, et al. Enumeration of functional T-cell subsets by fluorescence-immunospot defines signatures of pathogen burden in tuberculosis. *PLoS One*, 2010, 5(12):e15619.
- (收稿日期:2012-06-04)  
(本文编辑:孙荣华)

张丽帆,张月秋,刘晓清.  $\gamma$  干扰素释放分析在结核病中的诊断价值[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志:电子版, 2012, 6(6):633-636.

