

## · 综 述 ·

非血液的  $\gamma$ -干扰素释放检测对结核感染的诊断价值

魏 娟综述,汪芳裕 审校

【摘要】 临床上诊断结核感染较困难,目前国际上外周血的  $\gamma$ -干扰素释放检测(interferon gamma release assays, IGRAs)是诊断结核感染的常用方法。结核感染时,有活性的 T 细胞主要积聚在炎症反应的局部对抗感染,研究炎症局部非外周血性液体如胸腔积液、支气管肺泡灌洗液、腹水、脑脊液、肠道灌洗液,计数其中效应 T 细胞对诊断活动性结核感染显得更有意义。

【关键词】 结核; $\gamma$ -干扰素释放检测;非血液

【中图分类号】 R52 【文献标志码】 A 【文章编号】 1672-271X(2012)01-0049-04

随着经济水平提高,卫生条件改善,我国结核病的发病率有所下降,但结核感染的临床表现也越来越不典型,为临床诊治带来困难。对于接种过卡介苗、非结核杆菌感染、免疫缺陷人群,结核皮肤试验(tuberculin skin test, TST)的临床诊断能力有限;对于潜在结核感染及细菌培养阴性的活动性结核患者来说,也无检测的“金标准”,临床上确诊结核杆菌感染也比较困难,因此需要敏感性、特异性更佳的新诊断方法。

## 1 $\gamma$ -干扰素释放检测(interferon gamma release assays, IGRAs)

**1.1 IGRAs 的定义** 2001 年美国食品药品监督管理局(FDA)<sup>[1]</sup>将 IGRAs 的第一代 Quanti FERON 结核检测试验(Quanti FERON-TB test, QFT)作为结核感染的诊断方法之一,在这之前仅有结核皮肤试验广泛地作为结核感染诊断的免疫试验。在发达国家,外周血 IGRAs 被应用于结核感染诊断中,但外周血 IGRAs 尚不能鉴别潜在性与活动性结核感染。有报道在活动性肺结核患者中, T 细胞同源扩散能被招募至感染部位<sup>[2]</sup>,因此通过酶联免疫斑点试验(enzymelinked immunospot assay, ELISPOT)的方法,对感染局部的效应 T 细胞进行计数,在提高活动性肺结核诊断的特异性方面优于外周血。目前国内外针对结核感染局部的非血性体液进行的 IGRAs 研究,可能有助于提高结核感染诊断的敏感性及特异性。

**1.2 IGRAs 的分类**  $\gamma$ -干扰素(IFN- $\gamma$ )在调节细胞介导的免疫反应中起重要作用,故 IGRAs 通过检测结核特异抗原诱导 T 细胞释放 IFN- $\gamma$  来评估结核

感染。第一代 IGRAs<sup>[3]</sup>是 Quanti FERON-结核试验(Quanti FERON-TB test, QFT), 2001 年由 FDA 允许作为诊断结核感染的方法之一,这是利用酶联免疫法(ELISA)检测由结核纯蛋白衍生物(purified protein derivative, PPD)刺激所产生的 IFN- $\gamma$  的量。第二代 IGRAs<sup>[4]</sup>是 QFT 胶体金试验(QuantiFERON-TB gold test, QFT-G),利用结核特异性抗原即早期分泌的抗原靶点 6(early secretory antigenic target-6, ESAT-6)和培养滤过蛋白 10(culture filtrate protein 10, CFP-10)刺激 IFN- $\gamma$  释放的检测。2007 年第三代 IGRAs 诞生<sup>[5]</sup>,即 QFT 胶体金试管内试验(Quanti FERON-TB gold in-tube test, QFT-GIT),将预置有肝素、葡萄糖、植物素的试管加入混有试剂的外周血,并与结核特异抗原孵育,判断对结核特异抗原的反应。2008 年 7 月, FDA 认定第四代 IGRAs<sup>[5]</sup>,即结核感染 T 细胞酶联免疫斑点法(T-ELISPOT tuberculosis, T-SPOT. TB),实验通过结核特异抗原即 ESAT-6 和 CFP-10 和外周血单核细胞(peripheral blood mononuclear cells, PBMCs)共同孵育,通过 ELISPOT 检测分泌 IFN- $\gamma$  的细胞数来评估结核感染,其中每个斑点代表一个与相应抗原反应的 T 淋巴细胞。

**1.3 外周血 IGRAs 诊断结核感染的价值评价** 有研究<sup>[6]</sup>表明在培养阳性的活动性结核感染人群中,评价 QFT-GIT 的阳性和阴性人数,其敏感性为 81%。有研究<sup>[7-9]</sup>表明在培养阳性的活动性结核感染人群中,评价 T-SPOT. TB 的阳性以及阴性人数,其敏感性为 91%。在比较 T-SPOT. TB 和 TST 试验的敏感性研究中, T-SPOT. TB 敏感性是 90%, TST 敏感性是 89%。研究表明<sup>[7,11]</sup>在不可能感染结核的人群中, QFT-GIT 特异性是 99%, TST 特异性是 85%, TST 的特异性明显比 QFT-GIT 和 T-SPOT. TB 低, TST 假阳性的结果,可能因卡介苗(Bacillus

作者简介: 魏 娟(1981-),女,安徽舒城人,硕士研究生,医师,从事消化内科专业

作者单位: 210002 江苏南京,南京军区南京总医院消化内科

Calmette-Guerin, BCG) 接种或暴露于非结核菌所致。

目前研究发现,无论是 TST,还是外周血的 IGRAs,都不能准确地鉴别潜在结核感染、活动性感染以及抗痨治疗后的感染。急性感染期间,有活性的 T 细胞主要积聚在炎症反应局部以对抗感染,故外周血中的效应 T 细胞所占比例较少,研究炎症局部的效应 T 细胞的数量对诊断活动性结核疾病可能更有意义。

## 2 非血液体的 IGRAs 诊断结核的价值

**2.1 胸腔积液和支气管肺泡灌洗液** Wilkinson 等<sup>[12]</sup>将 10 例结核患者的结核性胸腔积液浓缩后,测出其中 T 细胞比外周血的高 15 倍(标准差为 6 倍),同时行体外 T-SPOT. TB 分析,结果提示胸腔积液中 ESAT-6 抗原特异的 T 细胞数量明显高于外周血,可为结核性胸膜炎诊断提供新方法。2006 年某个案报道<sup>[13]</sup>一名 64 岁德国老年女性,既往有克罗恩病史,近期应用了他克莫司、氢化可的松、骁悉、英夫利昔等免疫抑制药物,因胸腔积液就诊,结核菌培养阴性。胸腔积液以及肺泡灌洗液、胸膜活检、胸腔镜活检均未检出抗酸杆菌。仅在胸膜病理活检提示干酪样肉芽肿,对外周血以及胸腔积液行 T-SPOT. TB 检测,发现每 250 000 PBMCs 中含有 104 个 ESAT-6 特异 T 细胞,39 个 CFP-10 特异 T 细胞;肺泡灌洗液中每 250 000 细胞中含 178 个 ESAT-6 特异 T 细胞,63 个 CFP-10 特异 T 细胞,明显高于外周血,经胸膜组织活检的结核特异 PCR 证实了结核感染,经 2 周的抗痨治疗后患者胸腔积液消失。说明即使患者在可能有免疫抑制的情况下,T-SPOT. TB 对诊断活动性结核性胸膜炎也起着重要作用,尤其是感染局部,对胸腔积液细胞的敏感性优于外周血 2009 年有研究<sup>[14]</sup>也发现肺结核感染患者肺泡灌洗液含有一定的结核抗原特异性 T 反应细胞。Jafari 等<sup>[10]</sup>对 37 例疑似肺结核患者进行研究,其中 12 例为痰涂片抗酸杆菌阴性的肺结核患者,25 例为非肺结核患者。在 12 例肺结核患者中,每 200 000 PBMCs 中含有 17 个 ESAT-6 特异 T 细胞,24.5 个 CFP-10 特异 T 细胞,在肺泡灌洗液中每 200 000 PBMCs 中含有 37.5 个 ESAT-6 特异 T 细胞,49.5 个 CFP-10 特异 T 细胞;在对照组即非肺结核组中,每 200 000 PBMCs 中含有 1 个 ESAT-6 特异 T 细胞,1 个 CFP-10 特异 T 细胞,而在对照组的肺泡灌洗液中无活性细胞( $P < 0.01$ )。此研究表明了,痰涂片抗酸杆菌阴性的肺结核患者,通过肺泡灌洗液中特异细胞的鉴定有助于准确诊断。2007 年欧洲结核联合机构

组织了由 4 个研究中心参与的研究<sup>[15]</sup>,即选取 20 例具有临床表现或影像学检查怀疑的结核性胸膜炎患者为研究组,21 例非结核所致的胸腔积液患者为对照组,对患者的 PBMCs 及胸腔积液单核细胞(pleural effusion mononuclear cells, PEMCs)分别进行 T-SPOT. TB 检查。研究组中有 18 例 PBMCs 的 T-SPOT. TB 阳性,占 90%;而有 19 例 PEMCs 的 T-SPOT. TB 阳性,占 95%。在对照组中有 7 例 PBMCs 的 T-SPOT. TB 检测阳性,占 33%,而有 5 例 PEMCs 的 T-SPOT. TB 阳性,占 23%。PEMCs 的 T-SPOT. TB 对于诊断活动性结核性胸膜炎的敏感性以及特异性分别是 95% 和 76%,皆明显优于外周血。PEMCs 中结核感染特异性细胞的计数在临床上简易可行,更有利于结核性胸膜炎的快速而准确的诊断。Dhedda 等<sup>[16]</sup>以 91 例疑似结核感染的南非患者为研究对象,利用 ESAT-6、CFP-10、血凝素作为刺激抗原,通过 T-SPOT. TB、QFT-GIT 的方法进行比较,结果提示,在明确诊断肺结核患者中 T-SPOT. TB 阳性率(58%)比痰涂法(29%)更高,血凝素和 PPD 刺激反应作用较差,说明肺泡灌洗液细胞在结核特异抗原刺激下的 IFN- $\gamma$  反应有助于快速诊断结核。

但同时有结果相悖的报道,2008 年 Chegou 等<sup>[17]</sup>选取 66 例不明原因胸腔积液患者,抽取患者外周血和胸腔积液的样本进行游离 IFN- $\gamma$  水平检测和 QFT-GIT,比较两者在结核诊断中的价值,结果提示,胸腔积液中游离 IFN- $\gamma$  水平是诊断结核性胸膜炎的更为准确的生物标记,优于 QFT-GIT。2009 年 Dheda 等<sup>[18]</sup>选取南非 78 例疑似结核性胸膜炎所致的胸腔积液病例为研究对象,结果提示未行刺激的胸腔积液中 IFN- $\gamma$  水平的检测对于结核感染的诊断更加精确,通过检测特异性抗原刺激局部的 T 细胞 IFN- $\gamma$  分泌并不能增加其诊断价值。2009 年 Hooper 等<sup>[19]</sup>综述既往研究,认为 IGRAs 比直接检测胸腔积液中特征性的标记物更加复杂和昂贵,检测的结果多有波动,不稳定,且不能排除活动性结核感染。2010 年 Krenke 等<sup>[20]</sup>认为,目前在活动性结核性胸膜炎的诊断中,无肯定的证据证明 IGRAs 诊断价值优于胸腔积液中腺苷脱氨酶和 IFN- $\gamma$  水平检测。

**2.2 脑膜炎脑脊液的 IGRAs** 结核性脑膜炎患者中软脑膜是结核感染的局部炎症部位,其脑脊液可通过穿刺途径获得,故通过对脑脊液的分析,诊断结核感染是可行的。有报道<sup>[21]</sup>称 11 例疑似结核性脑膜炎患者中,9 例脑脊液的 T-SPOT. TB 具有很高的 T 细胞反应。以上研究提示脑脊液 T-SPOT. TB 具有较高的敏感性。2008 年 Luca 等<sup>[22]</sup>研究比较了

外周血和脑脊液的 QTF 在诊断结核性脑膜炎中价值,发现全血中 QTF 的敏感性为 78.57%,QTF 在脑脊液中的特异性高于血,阳性预测率超过 90%。脑脊液的 QTF 比脑脊液细菌培养速度更快,敏感性更高,是诊断结核性脑膜炎的好方法。2008 年 Kim 等<sup>[23]</sup>以 37 例中枢神经系统结核患者为研究对象,发现 PBMCs 的 T-SPOT. TB 的敏感性、特异性分别为 91% 和 63%,而脑脊液 T-SPOT. TB 的敏感性和特异性均为 75%。此报道提示脑脊液 T-SPOT. TB 在诊断结核性脑膜炎中具有很高的特异性,PBMCs 和脑脊液 T-SPOT. TB 检查能提高中枢神经系统结核感染的准确性。2010 年 Patel 等<sup>[24]</sup>证明,利用脑脊液中单核细胞的结核特异抗原刺激的 T-SPOT. TB,在诊断结核感染方面具有快速准确的特点。但是 Méndez Echevarría 等<sup>[25]</sup>指出 QFT-GIT 在某个患有结核性脑膜炎的儿童的诊断上缺乏敏感性。

**2.3 腹水的 IGRAs** 2009 年我国协和医院张丽帆等<sup>[26]</sup>报道,利用结核特异抗原刺激外周血、胸腹水、脑脊液的单核细胞,计数释放 IFN- $\gamma$  特异性 T 细胞,发现腹水中斑点形成细胞数是外周血的 31.9 倍。与 PBMCs 的 T-SPOT. TB 相比,腹水中的检测可能更准确地诊断腹膜结核感染。Lorenz 等<sup>[27]</sup>报道某 20 岁女性,因腹水、乏力、盗汗、低热等症状入院,痰涂片抗酸杆菌阴性,腹水和粪便结核 PCR 阴性,而腹水和 PBMCs 的 QFT-G 阳性。腹膜活检标本的细菌培养阳性和诊断性抗痨治疗证实患者为结核性腹膜炎,说明了腹水的 QFT-G 对诊断结核性腹水有一定的诊断价值。

### 3 结 语

结核杆菌培养周期长,尽管国内有报道<sup>[28]</sup>经皮穿刺腹膜活检结核明确诊断率为 30.8%,但结核感染组织活检标本收集仍有难度,且抗酸杆菌检测阳性率低,结核的 PCR 检测易污染、费用高,多种因素导致临床上结核感染诊断困难。目前在国际上外周血的 IGRAs 已是诊断结核感染的常用方法。结核感染时,有活性的 T 细胞主要积聚在炎症反应局部如胸腔积液、支气管肺泡灌洗液、腹水、脑脊液、肠道灌洗液,这些标本较易获得,故计数其中效应 T 细胞对诊断活动性结核疾病显得更有意义,有利于准确诊断结核感染。但目前国内外针对非血性体液 IGRAs 研究样本量偏小,代表性不强,其真正的诊断准确度尚无定论,且与外周血 IGRAs 比较,其阳性的界定点尚需要统一,试验结果假阳性代表何意义尚不明。故需要大样本多中心的研究,试验方法

也应标准化、统一化,为迅速准确地诊断结核感染提供帮助。

### 【参考文献】

- [1] Dunlap NE, Bass JP, Fujiwara P, et al. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2000, 161(4): 1376-1395.
- [2] Jafari C, Ernst M, Kalsdorf B, et al. Rapid diagnosis of smear-negative tuberculosis by bronchoalveolar lavage enzyme-linked immunosorbent assay[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2006, 174(9): 1048-1054.
- [3] Mazurek GH, Villarino ME. Guidelines for using the QuantiFERON-TB test for diagnosing latent Mycobacterium tuberculosis infection[J]. MMWR, 2003, 52(No. RR-2): 15-18.
- [4] Mazurek GH, Jereb J, Lobue P, et al. Guidelines for using the QuantiFERON-TB Gold test for detecting Mycobacterium tuberculosis infection, United States[J]. MMWR Recomm Rep, 2005, 54(RR-15): 49-55.
- [5] Mazurek GH, Jereb J, Vernon A, et al. Updated guidelines for using interferon gamma release assays to detect mycobacterium tuberculosis infection, United States[J]. MMWR Recomm Rep, 2010, 59(RR-5): 1-25.
- [6] Harada N, Higuchi K, Yoshiyama T, et al. Comparison of the sensitivity and specificity of two whole blood interferon-gamma assays for M. tuberculosis infection[J]. J Infect, 2008, 56(5): 348-353.
- [7] Detjen AK, Keil T, Roll S, et al. Interferon-gamma release assays improve the diagnosis of tuberculosis and nontuberculous mycobacterial disease in children in a country with a low incidence of tuberculosis[J]. Clin Infect Dis, 2007, 45(3): 322-328.
- [8] Chee CB, Gan SH, KhinMar KW, et al. Comparison of sensitivities of two commercial gamma interferon release assays for pulmonary tuberculosis[J]. J Clin Microbiol, 2008, 46(6): 1935-1940.
- [9] Goletti D, Stefania C, Butera O, et al. Accuracy of immunodiagnostic tests for active tuberculosis using single and combined results: a multi-center TBNET-study[J]. PLoS one, 2008, 3(10): 3417.
- [10] Jafari C, Ernst M, Kalsdorf B, et al. Rapid diagnosis of smear-negative tuberculosis by bronchoalveolar lavage enzyme-linked immunosorbent assay[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2006, 174(9): 1048-1054.
- [11] Ruhwald M, Bodmer T, Maier C, et al. Evaluating the potential of IP-10 and MCP-2 as biomarkers for the diagnosis of tuberculosis[J]. Eur Respir J, 2008, 32(6): 1607-1615.
- [12] 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[J]. Clin Infect Dis, 2005, 40(1): 184-187.
- [13] Codeluppi M, Cocchi S, Guaraldi G, et al. Posttransplant mycobacterium tuberculosis disease following liver transplantation and the need for cautious evaluation of quantiferon TB GOLD results in the transplant setting: a case report[J]. Transplant Proc, 2006, 38(4): 1083-1085.
- [14] Dheda K, van Zyl-Smit RN, Meldau R, et al. Quantitative lung T cell responses aid the rapid diagnosis of pulmonary tuberculosis[J]. Thorax, 2009, 64(10): 847-853.

- [9] Wu-Wong JR, Nakane M, Ma J, et al. VDR-mediated gene expression patterns in resting human coronary artery smooth muscle cells [J]. *J Cell Biochem*, 2007, 100(6):1395-1405.
- [10] Kampmann A, Fernández B, Deindl E, et al. The proteoglycan osteoglycin/mimecan is correlated with arteriogenesis [J]. *Mol Cell Biochem*, 2009, 322(1-2):15-23.
- [11] 罗助秉. 骨保护素系统与动脉粥样硬化的研究进展 [J]. 东南国防医药, 2010, 12(6):523-525.
- [12] 花雪琴, 顾青, 张诚, 等. 150 例中心性肥胖者颈总动脉和颅内动脉血流动力学的研究分析 [J]. 东南国防医药, 2010, 12(5):415-417.
- [13] 隋春兴, 刘俊新, 周旭晨, 等. 冠脉钙化积分在可疑冠心病无创诊断中的临床意义 [J]. 中国老年医学杂志, 2011, 31(5):867-868.
- [14] Kwon HM, Hong BK, Kang TS, et al. Expression of osteopontin in calcified coronary atherosclerotic plaques [J]. *J Korean Med Sci*, 2000, 15(5):485-493.
- [15] Borja F, Andreas K, Frederic P, et al. Osteoglycin expression and localization in rabbit tissues and atherosclerotic plaques [J]. *Mol Cell Biochem*, 2003, 246(1-2):3-11.
- [16] Borja F, Maria CF, Javier M, et al. Absence of mimecan causes medial damage associated with atherosclerotic lesions in apoE-deficient mice [J]. *FASEB J*, 2009, 23(4):640-650.
- [17] Marzoll A, Melchior-Becker A, Cipollone F, et al. mall leucine-rich proteoglycans in atherosclerotic lesions: Novel targets of chronic statin treatment [J]. *J Cell Mol Med*, 2011, 15(2):232-243.
- [18] 汪燕舞, 刘红玲, 陈智龙. 阿托伐他汀对高血压大鼠血管纤维化及结缔组织生长因子的影响 [J]. 中国康复, 2010, 25(1):6-8.
- [19] Berhane BT, Zong C, Liem DA, et al. Cardiovascular-related proteins identified in human plasma by the HUPO plasma proteome project pilot phase [J]. *Proteomics*, 2005, 5(13):3520-3530.
- [20] Petretto E, Sarwar R, Grieve I, et al. Integrated genomic approaches implicate osteoglycin (Ogn) in the regulation of left ventricular mass [J]. *Nat Genet*, 2008, 40(5):546-552.
- [21] Petretto E, Sarwar R, Grieve I, et al. Integrated genomic approaches implicate osteoglycin (Ogn) in the regulation of left ventricular mass [J]. *Nat Genet*, 2008, 40(5):546-552.
- [22] Zhang D, Gaussin V, Taffet GE, et al. TAK1 is activated in the myocardium after pressure overload and is sufficient to provoke heart failure in transgenic mice [J]. *Nat Med*, 2000, 6(5):556-563.
- [23] Ma QY, Zuo CL, Ma JH, et al. Glucocorticoid up-regulates mimecan expression in corticotroph cells [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2010, 321(2):239-244.
- [24] VanAelst N, Swinnen M, Cook SA, et al. Mimecan is an essential regulator of cardiac extracellular matrix integrity after myocardial infarction [J]. *Eur J Heart Fail Supplements*, 2010, 31(6):167-178.
- [25] Barth AS, Kuner R, Bunes A, et al. Identification of a common gene expression signature in dilated cardiomyopathy across independent microarray studies [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 48(8):1610-1617.

(收稿日期:2011-09-08;修回日期:2011-11-18)

(本文编辑:潘雪飞)

(上接第 51 页)

- [15] Losi M, Bossink A, Codeca L, et al. Use of a T-cell interferon-gamma release assay for the diagnosis of tuberculous pleurisy [J]. *Eur Respir J*, 2007, 30(6):1173-1179.
- [16] Dheda K, van Zyl-Smit RN, Sechi LA, et al. Utility of quantitative T-cell responses versus unstimulated interferon-gamma for the diagnosis of pleural tuberculosis [J]. *Eur Respir J*, 2009, 34(5):1118-1126.
- [17] Chegou NN, Walzl G, Bolliger CT, et al. Evaluation of adapted whole-blood interferon-gamma release assays for the diagnosis of pleural tuberculosis [J]. *Respiration*, 2008, 76(2):131-138.
- [19] Hooper CE, Lee YC, Maskell NA, et al. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of TB pleural effusions: hype or real hope [J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2009, 15(4):358-365.
- [20] Krenke R, Korczyński P. Use of pleural fluid levels of adenosine deaminase and interferon gamma in the diagnosis of tuberculous pleuritis [J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2010, 16(4):367-375.
- [21] Kösters K, Nau R, Bossink A, et al. Rapid diagnosis of CNS tuberculosis by a T-cell interferon release assay on cerebrospinal fluid mononuclear cells [J]. *Infection*, 2008, 36(6):597-600.
- [22] Luca MC, Petrovici CM, VătăA, et al. Gamma interferon testing in blood and cerebrospinal fluid—rapid method for the diagnosis of tuberculous meningitis [J]. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*, 2008, 112(1):108-110.
- [23] 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 [J]. *Clin Vaccine Immunol*, 2008, 15(9):1356-1362.
- [24] Patel VB, Singh R, Connolly C, et al. Cerebrospinal T-cell responses aid in the diagnosis of tuberculous meningitis in a human immunodeficiency virus- and tuberculosis-endemic population [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 182(4):569-577.
- [25] Méndez Echevarría A, Baquero-Artigao F, González-Muñoz M, et al. Lack of sensitivity of QuantiFERON-TB gold test in tube in a child with tuberculous meningitis [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2010, 29(7):683-684.
- [26] 张丽帆, 刘晓青. 胸腹水、脑脊液中结核分枝杆菌 RD1 基因编码抗原刺激后释放  $\gamma$  干扰素的特异性 T 细胞检测 [J]. 中国医学科学院学报, 2009, 31(4):438-442.
- [27] Larsen MV, Sørensen IJ, Thomsen VØ, et al. Re-activation of bovine tuberculosis in a patient treated with infliximab [J]. *Eur Respir J*, 2008, 32(1):229-231.
- [28] 黄家森, 杨剑, 周仁荣. 经皮穿刺腹膜活检对不明原因腹水的诊断意义 [J]. 东南国防医药, 2006, 8(4):247-248.

(收稿日期:2011-03-02;修回日期:2011-07-19)

(本文编辑:张仲书)