

· 回顾与展望 ·

我国结核病免疫学预防、治疗与诊断用制品 发展进程与展望

赵爱华 王国治 徐苗

【摘要】 结核病的免疫学预防、治疗与诊断是控制结核病的最重要措施之一。作者总结了我国结核病免疫学生物制品的发展进程、研究现状及未来的发展方向,同时展望了在已构建的结核病免疫预防体系框架下,有机运用各种生物制品,降低我国结核感染率、发病率,改变我国结核病高负担现状的可能性。

【关键词】 结核; 免疫学技术; 预防和防护用药; 诊断; 治疗应用

Retrospect and prospect on biological products for immunological prevention, therapy and diagnosis of tuberculosis in China ZHAO Ai-hua, WANG Guo-zhi, XU Miao. *Division of Tuberculosis Vaccines, National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 102629, China*

Corresponding author: XU Miao, Email: xumiaobj@126.com

【Abstract】 Immunological prevention, treatment and diagnosis of tuberculosis is one of the most necessary measures to control tuberculosis. This paper summarizes the development, research status and future development direction of tuberculosis-related biological products in China, and then prospects the organic use of various biological products under the framework of the established tuberculosis immune prevention system to reduce the rate of tuberculosis infection and incidence, as well as the possibility of changing the status quo of high burden of tuberculosis in China.

【Key words】 Tuberculosis; Immunologic techniques; Protective agents; Diagnosis; Therapeutic uses

结核病是全球最重要的致死传染病^[1],结核病免疫学诊断、治疗与预防用制品是使用历史最悠久的产品,在结核病的控制中发挥了重要的作用。我国自 20 世纪 30 年代引进结核病预防用卡介苗产品以来,从事结核病免疫产品研究者从无到有,兢兢业业,逐步构建了较为完整的结核病免疫制品生产体系,无论是品种或质量均可媲美国际同类产品。笔者概述我国结核病免疫预防用疫苗、治疗用生物制品与结核病变态反应原类体内诊断制品的发展与研究现状,并展望其未来的发展趋势。

结核病免疫预防用制品

疫苗是预防传染性疾病最为重要的手段。传统疫苗免疫对象均为未感染的健康人,而对于结核疫苗接种对象而言,由于疫苗免疫与感染背景不同,单一使用某种疫苗则可能无法保护所有人群。对于未感染结核人群或卡介苗接种后结核菌素皮肤试验阴转人群,适宜接种初免用疫苗,如卡介苗;对于已经感染人群宜接种治疗类潜伏感染预防疫苗;而对于卡介苗接种后依然维持结核菌素皮肤试验阳性人群,适合接种加强免疫用疫苗。

一、结核病初免预防用疫苗

1. 初免与新生儿预防免疫接种用卡介苗:我国对结核病的免疫预防可以追溯到 20 世纪 30 年代。1933 年王良医生从法国带回了卡介苗菌株,并在重庆生产制造疫苗,先后接种了 800 余名婴幼儿,开辟了我国使用卡介苗的先河。中华人民共和国成立后,鉴于结核病严重威胁人民健康,国家大力推广卡介苗接种工作,接种方法以皮内注射和皮上划痕为



开放科学(资源服务)标识码(OSID)的开放科学计划以二维码为入口,提供丰富的线上扩展功能,包括作者对论文背景的语音介绍、该研究的附加说明、与读者的交互问答、拓展学术圈等。读者“扫一扫”此二维码即可获得上述增值服务。

doi:10.3969/j.issn.1000-6621.2019.11.002

作者单位:102629 北京,中国食品药品检定研究院结核病疫苗室

通信作者:徐苗,Email: xumiaobj@126.com

主,也曾试用新生儿口服法。随着疫苗需求量的增加,在中华人民共和国卫生部(简称“卫生部”)北京、上海两个生物制品研究所的基础上,卫生部成都、武汉、长春、兰州 4 个生物制品研究所也生产卡介苗,按行政区供应。由于当时卡介苗的菌种采用传代方式保种,导致后期各研究所的菌种发生变异,形成了差异较大的疫苗株,有北京丹麦 1 株(北京 D1 株)、上海丹麦 2 株(上海 D2 株)、兰州株等,也直接影响了疫苗的质量。随着冻干菌苗取代液体菌苗,以及世界卫生组织(WHO)卡介苗质量控制规程在我国实施,由生产菌种不同造成疫苗质量差异现象更为突出。为此,筛选并统一我国生产用卡介苗菌株成为生产研究部门迫切需要解决的问题。中国药品生物制品检定所(中国食品药品检定研究院前身)于 1956 年开始了这方面的研究工作,历经 35 年,先后对北京 D1 株、上海 D2 株、兰州株、法国株、丹麦株、巴西株、日本株、苏联株、匈牙利株进行比较研究,证明上海 D2 株在生物学特性、免疫原性、变态反应原性和耐热性等方面优于其他菌株,且有良好的遗传稳定性,动物保护效果佳。1992 年卫生部通知全国推广使用丹麦 2 株(即上海 D2 株)。目前,我国儿童计划免疫用卡介苗均由丹麦 2 株(BCG D₂ PB302)生产,采用统一的皮内注射方式,年接种约 1000 万名儿童。接种卡介苗对降低我国儿童结核病发病率,降低儿童结核病死亡率效果明显。我国生产用卡介苗菌株的研究项目荣获国家科技进步二等奖。

2. 我国单细胞克隆 BCG NIFDC 945 S_{III} 菌株与成人免疫用卡介苗:卡介苗对结核病的免疫预防主要针对未感染人群,即新生儿,未被结核分枝杆菌(MTB)、环境分枝杆菌及卡介菌致敏的人群。目前,全球多个机构对卡介苗预防结核病效果的再评估显示,卡介苗预防结核病的作用可能被低估,亟待进行科学、规范的大规模临床验证^[2]。卡介苗保护效力的差异,可能与菌种长期传代导致的变异有关,这些变异可能影响疫苗的效力与产品均一性。鉴于此,中国食品药品检定研究院从我国 1956 年冻干的卡介苗菌种中经单细胞克隆筛选,通过遗传特性、动物保护力等比较研究,获得缺失区(region of deletions, RD)、插入序列及单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNP)更少,并对动物保

护效果优的单细胞克隆卡介苗生产用菌种[BCG NIFDC 945 S_{III} (CMCC94103)],是国内外迄今唯一的单细胞克隆卡介苗生产用菌种。由该菌种生产的疫苗拟用于我国未感染成人对结核病的免疫预防,目前已进入临床研究。

二、结核潜伏感染人群预防用疫苗

由于卡介苗的保护周期有限,同时对已感染人群无效,因此,单一使用卡介苗不能实现对所有人群的免疫预防。研制针对卡介苗初次免疫后的加强疫苗、针对结核潜伏感染人群用的疫苗等已成为国内外结核病新疫苗研究界的共识。

1. 结核潜伏感染人群预防用分枝杆菌无细胞疫苗:在预防结核潜伏感染者发病的免疫预防方面,我国学者采用高压气流剪切技术制备了无细胞灭活母牛分枝杆菌与耻垢分枝杆菌两种疫苗。该类疫苗集中了母牛分枝杆菌与耻垢分枝杆菌细胞壁的良好佐剂作用、菌体蛋白的抗原特异性及诱导产生细胞因子的特点,并富含具有较强免疫活性的 CpG DNA,同时选择成形好的冻干辅剂制成冻干疫苗。通过工艺突破,解决了国外类似制品菌体颗粒大、液体菌苗易成团问题,避免或减少了常规灭活菌苗注射后可能出现的不良反应,提高了制品的安全性,并进行了预防结核潜伏感染者发病的临床研究。目前,母牛分枝杆菌疫苗已完成Ⅲ期临床试验,获得了满意结果(数据尚未公开),是全球率先完成Ⅲ期临床试验的结核病疫苗。无细胞耻垢分枝杆菌灭活疫苗^[3-4],目前已完成Ⅱ期临床研究(临床批件号:2007L01220),获得两项国家发明专利(ZL 02130687.7, ZL 200510076631.2)。

2. 结核潜伏感染人群预防用重组结核 AEC/BC02 疫苗:在结核潜伏感染预防用疫苗的研究方面,还涉及重组蛋白佐剂疫苗^[1,5-7],如重组结核 AEC/BC02 疫苗,此疫苗为我国自主研发。这些疫苗的抗原通常为重组的卡介苗缺失或能引起机体产生免疫反应的 MTB 表面的蛋白质或分泌蛋白。重组蛋白本身免疫原性较弱,需辅以能增强免疫反应的佐剂构成疫苗。重组蛋白佐剂疫苗不限于结核潜伏感染者使用,同时也可作为初免用疫苗、初免-加强用疫苗。AEC/BC02 由重组蛋白 Ag85B 与早期分泌靶抗原 6-培养滤液蛋白 10(ESAT6-CFP10)融

合蛋白辅以自主研发的 BC02 (BCG CpG DNA combination adjuvants system 02) 复合佐剂构成, 已进入预防结核潜伏感染发病用的 I 期临床研究。

3. 卡介苗接种后加强免疫疫苗: 对应卡介苗接种后维持结核菌素皮肤试验阳性人群再次接种卡介苗活疫苗可能诱导产生较强的局部反应, 该类人群不适合再次接种卡介苗、重组卡介苗或其他活菌类疫苗。研究者尝试采用于卡介苗接种后, 采用 2 针次 AEC/BC02 疫苗加强免疫方式, 观察其对卡介苗接种后远期加强免疫的效果。结果显示, AEC/BC02 疫苗对卡介苗有很好的远期加强作用^[8]。该模型采用卡介苗接种后 54 周进行加强免疫, 是迄今国内外初免-加强时间间隔最长的初免-加强用结核疫苗效力评价方式。

至今唯一完成 III 期临床试验的初免-加强结核新疫苗 MVA85A^[9-10], 于卡介苗接种后 4~6 个月加强接种, 2013 年宣布试验失败。该结果也提示研究者, 卡介苗接种后短期内加强可能无法体现加强疫苗的作用。

结核病免疫治疗用制品

结核病化学治疗一般需要应用异烟肼、利福平、吡嗪酰胺和乙胺丁醇等 3 或 4 种抗生素, 不良反应大、治疗周期长、患者依从性差, 是导致患者不按医嘱治疗及发生耐药的主要原因。根据全国第五次结核病流行病学抽样调查结果, 我国结核病患者中超过 70% 为菌阴患者^[11]。菌阴肺结核已成为我国结核病患者率下降缓慢的重要原因。缩短疗程是降低肺结核患病率的一个重要手段。但迄今全球并没有新的抗结核化学药物用于缩短肺结核治疗疗程。同时, 由对异烟肼和利福平耐药的 MTB 菌株导致的耐多药及广泛耐药结核病是结核病治疗的全球难点, 也是我国结核病患者率下降缓慢的原因。因此, 开发针对耐药结核病的免疫治疗药物是结核病防控的需求。

一、结核病免疫治疗用疫苗

我国研发的母牛分枝杆菌疫苗用途之一是可作为结核病辅助治疗制剂。20 世纪 90 年代, 全国 10 个结核病防治单位组成全国临床研究协作组, 开展母牛分枝杆菌疫苗联合化学药物以缩短初治肺结核疗程与耐药结核病辅助治疗的免疫治疗研究, 该

项研究获国家科技进步二等奖。

1. 缩短疗程研究: 研究表明, 母牛分枝杆菌疫苗与化疗联合, 能明显增强肺结核患者的细胞免疫功能, 加快痰菌阴转、病灶吸收及空洞关闭的速度, 缩短初治肺结核 2 个月化疗疗程^[12]。近期, 中国疾病预防控制中心对该方案用于初治涂阴肺结核缩短疗程完成了独立的第三方验证。中国疾病预防控制中心组织 4 个省 8 个县按统一研究方案完成 1600 例初治涂阴肺结核患者缩短疗程的临床研究。患者随机分为试验组和对照组, 试验组采用 2H-R-Z-E/2H-R 共 4 个月化疗加 6 针次母牛分枝杆菌疫苗免疫治疗; 对照组采用 2H-R-Z-E/4H-R 共 6 个月常规化疗。结果表明, 两组患者治疗成功率分别为 90.2% 和 85.9%, 免疫治疗 4 个月短程化疗组在 6 个月末时肺部病变吸收情况可达到 6 个月治疗方案同等的效果; 免疫治疗 4 个月短程化疗组肺结核患者空洞吸收率高于 6 个月治疗组。总体上, 缩短疗程组与 6 个月化疗组治愈率分别为 90.2% 和 85.9%, 两种治疗方案具有等效性(文章待发表)。

2. 辅助耐药患者免疫治疗: 耐药结核病治愈率低、死亡率高, 是结核病防控工作面临的重要挑战, 亟需新的、有效的治疗方式。在传统化学治疗的基础上, 辅以免疫制剂不失为有意义的探索。而母牛分枝杆菌疫苗在这方面的应用已有 20 年的历史。

对耐多药结核病患者进行 18 个月化学治疗, 再辅以母牛分枝杆菌疫苗免疫治疗 6 次的研究显示, 化疗结合母牛分枝杆菌疫苗组 6 个月末痰菌阴转率为 34.8%, 单纯化疗组为 4.3%; 胸部 X 线摄影显示病灶变化和空洞变化均优于单纯化疗组。2 年后, 化疗结合母牛分枝杆菌疫苗组的复发率为 11%, 而单纯化疗组复发率为 50%。可见, 母牛分枝杆菌疫苗可提高治疗耐多药结核病的疗效^[13-14]。另外, 对耐多药结核病患者联合治疗显示, 治疗组 6 个月末、9 个月末痰菌阴转率均为 77.8%, 明显高于对照组 ($P < 0.05$); 治疗组 9 个月末空洞闭合率为 77.8%, 明显高于对照组 ($P < 0.05$)。由此表明, 母牛分枝杆菌疫苗与化疗药物联用可提高耐多药肺结核化疗的疗效^[15]。

二、噬菌体生物治疗

分枝杆菌噬菌体因能特异性裂解 MTB, 具有潜

在的抗 MTB 效果,对耐药结核病治疗不失为一个重要研究方向。但迄今为止国际上尚无噬菌体成功治疗结核病的报道,可能与所用噬菌体种类和给药途径等有关。

我国学者对噬菌体治疗结核病的关键问题进行了一系列的深入探索^[16-20]:在国内首次分离了 5 株分枝杆菌噬菌体,明确其生物学特性、遗传背景和宿主谱等;从国外引进的 12 株分枝杆菌噬菌体,与自主分离的噬菌体一起构建了 MTB 噬菌体库,为结核病诊疗等研究提供了物质基础;首次在国内使用激光共聚焦和扫描电镜等技术,明确了噬菌体在巨噬细胞内外的 MTB 的代谢规律,发现噬菌体对巨噬细胞内、外的 MTB 均有明显的裂解作用;相比于多数药物对巨噬细胞内的 MTB 作用微弱,噬菌体抗 MTB 具有明显的优越性;完成噬菌体增殖、冻干等系列制备工艺研究,为噬菌体成药性研究奠定了制剂基础;分别通过敏感和耐药 MTB 感染动物实验,证实优选的噬菌体对敏感和耐药 MTB 均有明显的杀灭效果,可明显减轻感染豚鼠的结核病变程度和脏器荷菌量,并可改善受感染机体的细胞免疫功能,协同巨噬细胞杀灭机体内的 MTB,为噬菌体作为新型抗结核药物的研究奠定了坚实基础。

结核病免疫诊断试剂

通过特异性变态反应原诱导的迟发型变态反应是使用历史悠久、用途广泛的诊断试剂,不同种类的产品可用于结核病辅助诊断,流行病学调查,卡介苗接种后的阳转考核,MTB、非结核分枝杆菌及真菌感染的鉴别诊断。

一、结核菌素类产品

最早应用于结核诊断的体内诊断试剂是旧结核菌素(OT)。随着提取工艺的发展,获得了蛋白纯度更高的结核菌素纯蛋衍生物(PPD),WHO 于 1951 年建立了 PPD 国际标准品(PPD-S),继而其他国家按此标准研制了本国使用的 PPD。20 世纪 50 年代,丹麦国立血清研究所受联合国国际儿童基金会的委托生产了一大批 PPD,即 PPD-RT23,供全球各国使用。

中华人民共和国成立后,由北京和上海两个生物研究所生产 OT 产品,少数地区延续使用到 20 世

纪 90 年代。由于 OT 在质量和使用上存在很大缺点,同时发达国家已经用 PPD 取代了 OT,而我国若选择进口 PPD-RT23,则每年将支付上千万美元的费用。在这种情况下,中国药品生物制品检定所于 1976 年开展了国产 PPD 的研制工作。历经 10 余年,先后建立了我国人型-PPD(PPD-C)及卡介苗-PPD(BCG-PPD)两个国家标准品。并且,在国家标准品研制的过程中,对 PPD 的生产工艺进行了改进,能生产出纯度更好的 PPD。该工艺为我国目前 PPD 产业化的工艺基础。我国目前已能自主生产 TB-PPD 与 BCG-PPD,用于结核病的临床诊断、卡介苗接种对象的选择及卡介苗接种后的质量监测,该项研究获卫生部科技进步二等奖、三等奖各一项。

二、重组 MTB 特异性变态反应原

PPD 应用原理为迟发型细胞过敏反应,即被致敏的个体再次接触到相同的致敏物质时,会释放出多种可溶性淋巴因子,导致血管通透性增加,巨噬细胞在局部集聚、浸润,局部出现红肿或硬结。但由于 PPD 所含的蛋白为卡介苗、非结核分枝杆菌、MTB 均存在的交叉抗原,因此,其无法区分结核感染与卡介苗接种,在诊断结核病方面特异度差,尤其现在结核潜伏感染人群巨大,更加需要特异的诊断试剂。

γ -干扰素释放试验(IGRA)通过检测 MTB 抗原特异性 γ -干扰素水平,判断体内是否存在 MTB,具有敏感度高、特异度好、不受卡介苗接种及非结核分枝杆菌感染的影响,也被推荐为结核潜伏感染的诊断方法。但是,因其对实验技术和条件要求较高,样本检测时限短,价格昂贵,难以实现高通量检测,故不适于结核病高负担国家的大规模筛查^[21]。

我国人群普遍接种卡介苗,结核感染人群多,需要简便、特异、高通量的诊断方法。针对此现状,我国学者开始了寻找简便、特异诊断方法的研究^[22-25]。作为一种新型的皮内诊断试剂,重组相对分子质量 38 000 蛋白的纯度高,不良反应低,但由于含有卡介苗与 MTB 共同的抗原,在特异度方面无法体现其优越性^[26]。重组相对分子质量 11 000 蛋白选择卡介苗特异性丢失的 ESAT-6 基因,观察时间与 TB-PPD 一致,在动物实验中具有良好的特异性,临床试验显示与体外 IGRA 检测结果相近,一致性良好^[27]。结核变态反应原 RP22,为重组融合蛋白 ESAT6-CFP10,

能鉴别 MTB 感染和卡介苗接种,非致病 MTB 只产生弱的皮肤反应,有别于 PPD 对于卡介苗和大多数非结核分枝杆菌检测产生的假阳性结果,已完成 I 期临床试验^[28]。EC 蛋白体内诊断试剂,为重组 ESAT6-CFP10 融合蛋白,可有效鉴别 MTB 感染与卡介苗接种,甚至可以鉴别 MTB 活菌感染和灭活 MTB 致敏的豚鼠,临床研究显示了很好的安全性和有效性^[29-30],目前已完成 III 期临床试验,与 IGRA 结果基本一致(数据尚未公开),有望在不久的将来用于卡介苗接种与 MTB 感染的鉴别、结核病的临床诊断,以及结核病流行病学调查。同时,EC 与 PPD 联用可有效区分免疫与感染状态不同的人群,为目标人群的免疫预防提供基础。

三、MTB 与非结核分枝杆菌、真菌鉴别用变态反应原

结核病的免疫诊断还涉及与非结核分枝杆菌及真菌的鉴别诊断。在与非结核分枝杆菌鉴别诊断方面,我国建立了分枝杆菌胞内菌纯蛋白衍生物国家标准品[批准文号:(91)卫生标字 0031],可用于辅助环境分枝杆菌的感染诊断和相关制品的质量控制。慢性肺型荚膜组织胞浆菌病是一种世界范围内流行的传染性真菌病,是由传染性真菌荚膜组织胞浆菌导致,与肺结核的临床表现和影像学表现很相似,特别是我国菌阴肺结核患者多,二者误诊率高。我国学者成功提取了高纯度荚膜组织胞浆菌素纯蛋白衍生物(P-HTPM;专利号:ZL201010577353X),并以此为基础,研究建立了 P-HTPM 皮肤试验、酶联免疫吸附试验(ELISA)、胶体金免疫层析试验(GICA)等 3 种鉴别诊断方法,并完成不同方法对慢性肺型荚膜组织胞浆菌病与结核病的鉴别诊断研究。结果表明:动物实验中,P-HTPM 与国外参考品达到等效鉴别作用;ELISA 和 GICA 两种方法对 MTB 感染和荚膜组织胞浆菌感染动物也有很好的鉴别效果^[31-34]。P-HTPM 皮肤试验诊断试剂的临床研究已获批准,I 期临床试验显示其具有良好的人体安全性。该项研究填补了我国荚膜组织胞浆菌病与结核病鉴别诊断研究的空白。

展 望

结核病作为公共卫生问题是全球性的问题,而

我国作为发展中国家,除采取有效的化学预防治疗方法外,有效的免疫预防措施必不可少。针对我国结核高感染与卡介苗普遍接种现状,需免疫预防人群的卡介苗免疫力维持状态或结核感染状态不同,即:人群中有未接种过卡介苗或接种过卡介苗后阴转者、维持卡介苗特异性免疫反应阳性者或结核潜伏感染者,这三类人群应采用免疫功能与用途不同的 3 种疫苗(初免、初免-加强、潜伏感染用疫苗)。要达到上述目标,首先必须建立简便有效的鉴别诊断技术,进行人群免疫与感染背景的精确筛查,再对不同高危预防对象实施精准免疫,构建完整的结核病免疫预防体系,从而实现降低结核感染率的总体目标。

目前,我国新型特异性好变态反应原体内诊断试剂研究的完成,实现了与 PPD 联用有效鉴别分类不同疫苗免疫状态与感染状态人群的目的。而不同人群适用的疫苗研究也在稳步进行,未感染人群用的初免疫苗、卡介苗免疫反应维持人群用的加强疫苗已经进入临床研究,潜伏感染用疫苗已完成临床研究。同时,针对患者缩短疗程用的免疫制剂也完成了第三方验证。相信在不久的将来,针对结核病免疫、预防、诊断的生物制品将获得更多突破性成果,为探索我国结核病免疫预防策略提供技术支撑。在结核病免疫预防体系的框架下,有机结合应用这些产品,将改变我国结核病高负担的现状,也将为全世界终结结核的目标提供中国的经验。

参 考 文 献

- [1] World Health Organization. Global tuberculosis report 2018. Geneva: World Health Organization, 2018.
- [2] Abubakar I, Pimpin L, Ariti C, et al. Systematic review and meta-analysis of the current evidence on the duration of protection by bacillus Calmette-Guérin vaccination against tuberculosis. *Health Technol Assess*, 2013, 17(37): 1-372, v-vi.
- [3] 徐苗, 罗永艾, 陈保文, 等. 无细胞耻垢分枝杆菌疫苗对结核杆菌感染者的预防作用研究. *药品评价*, 2006, 3(2): 102-104.
- [4] 徐苗, 陈保文, 沈小兵, 等. 耻垢分枝杆菌作为免疫调节剂的研究. *中华微生物学和免疫学杂志*, 2005, 25(9): 752-755.
- [5] Schrager LK, Chandrasekaran P, Fritzell BH, et al. WHO preferred product characteristics for new vaccines against tuberculosis. *Lancet Infect Dis*, 2018, 18(8): 828-829.
- [6] Perez-Martinez AP, Ong E, Zhang L, et al. Conservation in gene encoding *Mycobacterium tuberculosis* antigen Rv2660 and a high predicted population coverage of H56 multistage vaccine in South Africa. *Infect Genet Evol*, 2017, 55: 244-250.
- [7] Orr MT, Beebe EA, Hudson TE, et al. A dual TLR agonist adjuvant enhances the immunogenicity and protective efficacy

- of the tuberculosis vaccine antigen ID93. PLoS One, 2014, 9(1): e83884.
- [8] 徐苗, 邓海清, 陈保文, 等. 初免加强型结核疫苗保护力评价用动物模型的建立. 中华微生物学与免疫学杂志, 2013, 33(12): 893-899.
- [9] Tameris MD, Hatherill M, Landry BS, et al. Safety and efficacy of MVA85A, a new tuberculosis vaccine, in infants previously vaccinated with BCG: a randomised, placebo-controlled phase 2b trial. Lancet, 2013, 381(9871): 1021-1028.
- [10] Kashangura R, Jullien S, Garner P, et al. MVA85A vaccine to enhance BCG for preventing tuberculosis. Cochrane Database Syst Rev, 2019, 4: CD012915.
- [11] 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.
- [12] 全国微卡菌苗临床研究协作组. 母牛分支杆菌菌苗在初治肺结核治疗中的作用. 中华结核和呼吸杂志, 2001, 24(1): 44-47.
- [13] 卢水华, 刘志成, 陈绪汉, 等. 母牛分支杆菌菌苗免疫治疗肺结核的临床观察. 中国防痨杂志, 1998, 20(3): 123-126.
- [14] 卢水华, 刘志成, 陈绪汉, 等. 母牛分支杆菌菌苗免疫治疗肺结核临床观察——2 年随访结果. 中国防痨杂志, 2002, 24(6): 324-326.
- [15] 王继业, 林定文. 母牛分支杆菌菌苗在耐药肺结核治疗中的作用. 华夏医学, 2006, 19(3): 443-445.
- [16] 彭丽, 陈保文, 罗永艾, 等. 利用噬菌体杀灭巨噬细胞内耻垢分支杆菌的实验研究. 中华结核和呼吸杂志, 2005, 28(9): 619-622.
- [17] 潘欣, 张立兴, 王国治, 等. 结核分支杆菌噬菌体分型在北京地区的应用. 中国防痨杂志, 1991, 13(4): 171-173.
- [18] Peng L, Chen BW, Luo YA, et al. Effect of mycobacteriophage to intracellular mycobacteria *in vitro*. Chin Med J (Engl), 2006, 119(8): 692-695.
- [19] 彭丽, 陈保文, 罗永艾, 等. 噬菌体 D29 对耐药结核病豚鼠的治疗作用. 第四军医大学学报, 2009, 30(17): 1576-1579.
- [20] 彭丽, 罗永艾, 陈保文, 等. 噬菌体 D29 对感染敏感株结核分支杆菌豚鼠的疗效. 中国人兽共患病学报, 2009, 25(8): 733-736.
- [21] Pai M, Denking CM, Kik SV, et al. Gamma interferon release assays for detection of *Mycobacterium tuberculosis* infection. Clin Microbiol Rev, 2014, 27(1): 3-20.
- [22] 陈红兵, 张小刚, 何秀云, 等. 结核分支杆菌重组 38 kDa 蛋白质抗原免疫学特性的研究. 中国现代医学杂志, 2005, 15(6): 837-839.
- [23] 赵海. 牛分支杆菌主要分泌性蛋白 70 和脂蛋白 83 的克隆表达及抗原性研究. 北京: 军事医学科学院, 2010.
- [24] 周搏. 牛结核分支杆菌 Cfp10-Esat6 的融合表达及其检测的研究. 长春: 吉林大学, 2009.
- [25] 徐苗, 罗永艾, 黎友伦, 等. 重组结核分支杆菌 11 000 蛋白对结核分支杆菌感染的鉴别作用. 中华结核和呼吸杂志, 2006, 29(11): 762-765.
- [26] 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.
- [27] 赵淑娟, 李春, 关永春, 等. 重组结核分支杆菌 11 kDa 蛋白皮肤试验与结核菌素皮肤试验的比较研究. 医学综述, 2017, 23(20): 4146-4149.
- [28] 吴雪琼, 蔡小波, 张俊仙, 等. 结核分支杆菌特异性融合蛋白及其编码基因与应用. 中国, CN201610011926. X. 2016-04-27.
- [29] Li F, Xu M, Zhou L, et al. Safety of recombinant fusion protein ESAT6-CFP10 as a skin test reagent for tuberculosis diagnosis: an open-label, randomized, single-center phase I clinical trial. Clin Vaccine Immunol, 2016, 23(9): 767-773.
- [30] Li F, Xu M, Qin C, et al. Recombinant fusion ESAT6-CFP10 immunogen as a skin test reagent for tuberculosis diagnosis: an open-label, randomized, two-centre phase 2a clinical trial. Clin Microbiol Infect, 2016, 22(10): 889. e9-889. e16.
- [31] 陈保文, 沈小兵, 苏城, 等. 荚膜组织胞浆菌素纯蛋白衍生物的制备. 中国生物制品学杂志, 2006, 19(6): 617-618, 622.
- [32] 王璞, 陈保文, 罗永艾, 等. ELISA 检测抗荚膜组织胞浆菌抗体方法的建立. 临床检验杂志, 2007, 25(2): 87-89.
- [33] 李凤祥, 徐苗, 陈保文, 等. P-HTPM 对荚膜组织胞浆菌和不同分支杆菌致敏豚鼠的皮肤试验. 中国生物制品学杂志, 2008, 21(10): 890-892.
- [34] 郭天芳, 王璞, 陈保文, 等. 荚膜组织胞浆菌病诊断及与结核病鉴别诊断方法的实验研究. 中国感染与化疗杂志, 2016, 16(2): 200-204.

(收稿日期:2019-09-04)

(本文编辑:李敬文)

• 更正 •

《中国防痨杂志》2019 年第 41 卷第 9 期刊出的《建国 70 年来结核病防治工作要览与展望》一文中第 913 页左侧栏正文倒数第 5 行中的“龙溪市”更正为“陇西市”。

《中国防痨杂志》编辑部