

DOI: 10.3969/j.issn.2096-6113.2024.04.009

引用格式:谢莹莹,芦伟.儿童潜伏性结核感染筛查及预后分析[J].巴楚医学,2024,7(4):74-78.

# 儿童潜伏性结核感染筛查及预后分析

谢莹莹 芦伟

(三峡大学第一临床医学院[宜昌市中心人民医院]儿童医学中心,湖北宜昌 443003)

**摘要:** **目的:** 分析不同系统疾病患儿潜伏性结核感染(LTBI)筛查及预后情况。**方法:** 采用回顾性研究方法,收集2018年1月—2022年4月于宜昌市中心人民医院就诊行结核感染T细胞斑点试验(T-SPOT.TB)的484例患儿,根据T-SPOT.TB检查情况分为T-SPOT阳性组( $n=27$ )和T-SPOT阴性组( $n=457$ ),对纳入患儿进行随访观察。**结果:** 484例行LTBI筛查的患儿中有27例阳性,总阳性率5.58%;两组患儿在不同系统疾病及是否为结核病方面具有统计学差异(均 $P<0.05$ )。两组患儿中占比最高的均为呼吸系统疾病(59.26%和79.65%);在不同系统疾病中,T-SPOT阳性率由高至低依次为:血液系统疾病及肿瘤(23.81%)、淋巴系统(14.29%)、神经系统(7.69%)、消化系统(6.67%)、呼吸系统(4.21%)和风湿免疫系统(3.70%)。9例患儿确诊为结核病,结核病患者和非结核病患者在是否密接及相关查血指标方面相比,无明显差异(均 $P<0.05$ )。**结论:** 血液系统疾病及肿瘤、淋巴系统、神经系统及消化系统疾病患儿的LTBI检出率较呼吸系统及风湿免疫系统疾病患儿更高,这类患儿更需积极进行LTBI筛查。

**关键词:** 结核分枝杆菌; 潜伏性结核感染; 筛查; 结核感染T细胞斑点试验

中图分类号: R725.6

文献标志码: A

文章编号: 2096-6113(2024)04-0074-05

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



## Screening and Prognosis Analysis of Latent Tuberculosis Infection in Children

Xie Yingying Lu Wei

(Children's Medical Center, Yichang Central People's Hospital, The First College of Clinical Medical Science, China Three Gorges University, Yichang 443003, China)

**Abstract Objective:** To analyze the screening and prognosis of latent tuberculosis infection (LTBI) in children with different systemic diseases. **Methods:** A retrospective study was conducted to collect 484 children who underwent tuberculosis infection T-cell spot test (T-SPOT.TB) at Yichang Central People's Hospital from January 2018 to April 2022. The children were divided into T-SPOT positive group ( $n=27$ ) and T-SPOT negative group ( $n=457$ ) based on the results of T-SPOT.TB examination, and the included children were followed up and observed. **Results:** Among the 484 children screened for LTBI, 27 were positive, with a total positive rate of 5.58%. There were statistical differences between the two groups in different systemic diseases and whether they were tuberculosis patients (both  $P<0.05$ ). The highest proportion of children in both groups was respiratory system diseases (59.26% and 79.65%). Among children with different systemic diseases, the T-SPOT positive rate was highest in blood system disease and tumor (23.81%), followed by lymphatic system (14.29%), nervous system (7.69%), digestive system

基金项目:湖北省儿科联盟科学基金项目(No: HBPAMR-2021-16)

作者简介:谢莹莹,女,硕士,主治医师,研究方向为儿童血液病及肿瘤、感染等。E-mail: 411170560@qq.com

通信作者:芦伟,女,主任医师,研究方向为儿童肾脏疾病及新生儿疾病。E-mail: hbycluwei@126.com

(6.67%), respiratory system (4.21%), and rheumatologic immune system (3.70%). Nine children were diagnosed with tuberculosis, and there was no significant difference in whether they were in close contact with tuberculosis patients and related blood indicators between tuberculosis patients and non-tuberculosis patients (both  $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Children with blood system disease and tumor, lymphatic, nervous, and digestive system diseases have higher detection rates of LTBI than those with respiratory and rheumatologic immune system diseases. These children need to actively undergo LTBI screening.

**Keywords** *Mycobacterium tuberculosis*; latent tuberculosis infection (LTBI); screening; T cell spot test for tuberculosis infection (T-SPOT. TB)

潜伏性结核感染(latent tuberculosis infection, LTBI)是指结核分枝杆菌在体内处于稽留状态,刺激机体产生持续免疫反应,而无活动性结核病表现。2021 年全球范围内约有 1 060 万例结核病患者,其中约 120 万例为结核病患者<sup>[1-2]</sup>。我国是全球结核病高负担国家之一,每年罹患耐多药结核病的患儿中仅有 3%~4% 被诊断并接受治疗,其中 21% 耐多药结核病患者可能因此死亡<sup>[2]</sup>。据报道,每 1 000 人中就有 3 人合并 LTBI,且 15 岁以下 LTBI 患病率是 15 岁以上的两倍<sup>[3-4]</sup>。儿童期感染结核分枝杆菌往往是导致成人结核病发病的重要因素,并且 LTBI 患儿是活动性结核病的潜在患者,为达到全球消除结核病的目标,不仅要对活动性结核病进行早期诊断与治疗,而且亟须加强对 LTBI 患儿的临床管理<sup>[5-7]</sup>。

结核感染 T 细胞斑点试验(T cell spot test for tuberculosis infection, T-SPOT. TB)是基于全血的酶联免疫吸附分子技术和基于外周血单个核细胞培养的酶联免疫斑点技术。大量研究表明<sup>[8-10]</sup>,与涂片检查、结核菌素皮肤试验(tuberculin skin test, TST)相比,T-SPOT. TB 检出结核的敏感性最高,已成为 LTBI 常用的筛查方法之一。由于我国 LTBI 患儿感染率及进展为结核病的概率仍不明确,本课题组开展单中心住院患儿的 LTBI 筛查及预后研究,以期为提高 LTBI 患儿的诊疗效果提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选取 2018 年 1 月—2022 年 4 月于宜昌市中心人民医院行 T-SPOT. TB 的 484 例患儿作为调查对象,根据 T-SPOT 检查情况分为 T-SPOT 阳性组( $n = 27$ )和 T-SPOT 阴性组( $n = 457$ )。本研究已通过我院伦理委员会审批(No:2024-016-01)。

纳入标准:① 28 天 < 年龄 ≤ 14 岁;② 患儿行 T-SPOT. TB 检查。排除标准:① 既往已确诊肺结核;② 活动性肺结核。

### 1.2 研究方法

LTBI 筛查:所有纳入患儿均采用 T-SPOT. TB 进行筛查,采集受试者外周静脉血 2~4 mL,肝素抗凝,标本采集后室温放置,并于 6 小时内进行检测。采用植物血凝素作为阳性对照抗原,用以评估受试者外周静脉血中 T 细胞的反应活性。当空白对照孔斑点数为 0~5 个且抗原 A 或抗原 B 孔的斑点数—空白对照孔斑点数 ≥ 6 个、空白对照孔斑点数为 6~10 个且抗原 A 或抗原 B 孔的斑点数 ≥ 2 × 空白对照孔斑点数,判断为阳性。

对阳性结果排除活动性结核病后判定为 LTBI,随访追踪观察,平均随访时间 26 个月。

### 1.3 统计学方法

本研究采用 SPSS 19.0 进行数据统计分析,非正态分布计量资料采用  $M(P_{25}, P_{75})$  表示,组间比较采用 Mann-Whitney-U 检验;计数资料采用  $n(\%)$  表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者一般资料比较

接受筛查的 484 例患儿中,根据 T-SPOT. TB 检查情况,分为 T-SPOT 阳性组( $n = 27$ )和 T-SPOT 阴性组( $n = 457$ ),总阳性率为 5.58%。T-SPOT 阳性组中男性占 62.96%,T-SPOT 阴性组中男性占 53.61%;两组患者在性别、年龄方面无明显差异(均  $P > 0.05$ )。

两组患儿在不同系统疾病及是否为结核病方面有统计学差异(均  $P < 0.05$ )。两组患儿中占比最高的均为呼吸系统疾病(59.26%和 79.65%)。在不同系统疾病中,T-SPOT 阳性率由高至低依次为:血液系统疾病及肿瘤(23.81%)、淋巴系统(14.29%)、神经系统(7.69%)、消化系统(6.67%)、呼吸系统(4.21%)和风湿免疫系统(3.70%);27 例 T-SPOT 阳性患儿中,确诊结核病有 7 例,其中 5 例肺结核、2

例淋巴结结核。然而另有 2 例 T-SPOT 阴性患儿分别经病理及脑脊液高通量测序技术诊断为淋巴结结核、结核性脑膜炎,共 9 例患儿诊断为结核病,见表 1。

### 2.2 T-SPOT 阳性患儿结核病确诊情况分析

根据是否确诊为结核病进行分组,其中结核病组共 7 例,非结核病组共 20 例。两组患儿在是否密接、白细胞计数、血红蛋白、血沉及 C 反应蛋白方面无明显差异,见表 2。

### 2.3 预后随访情况

T-SPOT. TB 筛查阳性但不是结核病的 20 例患儿中,1 例患儿因合并溃疡性结肠炎需长期使用免疫抑制剂及生物制剂治疗,并经家属同意预防性使用一种抗结核药物治疗,其余 19 例 T-SPOT. TB 阳性患儿未进行抗结核治疗。平均随访 26 个月,均未发生活动性肺结核表现。

表 1 两组患者一般情况比较[n(%)]

| 项目   | T-SPOT 阳性组(n=27) | T-SPOT 阴性组(n=457) | $\chi^2$   | P      |        |
|------|------------------|-------------------|------------|--------|--------|
| 性别   | 男                | 17(62.96)         | 245(53.61) | 0.898  | 0.343  |
|      | 女                | 10(37.04)         | 212(46.39) |        |        |
| 年龄/岁 | <5               | 15(55.56)         | 242(52.95) | 0.069  | 0.792  |
|      | ≥5               | 12(44.44)         | 215(47.05) |        |        |
| 疾病类型 | 呼吸系统疾病           | 16(59.26)         | 364(79.65) | 14.000 | 0.013  |
|      | 血液系统及肿瘤          | 5(18.52)          | 16(3.50)   |        |        |
|      | 风湿免疫系统           | 1(3.70)           | 26(5.69)   |        |        |
|      | 神经系统疾病           | 1(3.70)           | 12(2.63)   |        |        |
|      | 消化系统疾病           | 1(3.70)           | 14(3.06)   |        |        |
|      | 淋巴系统             | 3(11.12)          | 18(3.94)   |        |        |
|      | 其他               | 0(0.00)           | 7(1.53)    |        |        |
| 结核病  | 是                | 7(25.93)          | 2(0.44)    | 90.755 | <0.001 |
|      | 否                | 20(74.07)         | 455(99.56) |        |        |

表 2 结核病确诊情况分析[n(%), M(P<sub>25</sub>, P<sub>75</sub>)]

| 项目                      | 结核病组(n=7)             | 非结核病组(n=20)           | $\chi^2/Z$ | P     |       |
|-------------------------|-----------------------|-----------------------|------------|-------|-------|
| 密接                      | 是                     | 2(28.57)              | 7(35.00)   | 0.761 | 0.761 |
|                         | 否                     | 5(71.43)              | 13(65.00)  |       |       |
| 白细胞/( $\times 10^9/L$ ) | 9.46(7.86,9.95)       | 7.16(5.89,9.24)       | -0.612     | 0.530 |       |
| 血红蛋白/(g/L)              | 116.00(113.00,122.00) | 116.00(113.00,122.00) | -0.754     | 0.440 |       |
| 血沉/(mm/H)               | 7.00(4.00,62.00)      | 5.00(4.25,15.25)      | -0.932     | 0.358 |       |
| C 反应蛋白/(mg/L)           | 4.20(2.28,10.39)      | 3.95(1.55,10.59)      | -0.458     | 0.664 |       |

## 3 讨论

LTBI 患儿是活动性结核病的潜在患者,为达到全球消除结核病的伟大目标,加强对儿童 LTBI 的管理至关重要。有结核病患者密切接触史、患免疫系统疾病(主要包括免疫缺陷病、自身免疫性疾病、血液系统疾病、恶性肿瘤等)、长期使用糖皮质激素及生物制剂等的儿童是 LTBI 筛查的重点对象<sup>[8]</sup>。全国多中心 LTBI 筛查及随访结果表明<sup>[9-11]</sup>,T-SPOT. TB 检测 LTBI 的准确性优于 TST。流行病学调查结果显示<sup>[12-13]</sup>,儿童结核分枝杆菌潜伏感染总阳性率为

1.0%。本研究回顾性分析 484 例患儿,均进行 T-SPOT. TB 筛查,总阳性率 5.58%。本研究 LTBI 筛查总阳性率较高,考虑与检验质控及地理位置等不同相关。相对于呼吸系统,罹患血液系统疾病及肿瘤的患儿 LTBI 感染率更高,此类患儿往往需要使用免疫抑制剂,甚至行造血干细胞移植,LTBI 的漏诊则意味着患儿发生活动性结核病的风险明显升高,因此更需要加强 LTBI 的筛查。

研究指出<sup>[14-15]</sup>,T-SPOT. TB 具有较高的特异性及阴性预测值,当其结果为阴性时,疑似病例可基本排除感染结核分枝杆菌的可能性。本研究发现,9 例

结核病患者中有 7 例 T-SPOT. TB 阳性, 2 例阴性, 此 2 例患儿为肺外结核病(淋巴结核、结核性脑膜炎)。另有一项回顾性研究发现<sup>[15]</sup>, 37 例经明确诊断为淋巴结核的患者中, 有 4 例 T-SPOT. TB 阴性。因此我们认为, T-SPOT. TB 阴性并不能完全除外结核分枝杆菌感染。刘珍敏等研究亦发现<sup>[10]</sup>, 肺外结核组 T-SPOT. TB 灵敏度(60%)较其他检测方法(涂片检查及 TST)高, 但仍低于肺结核组(86.02%)。考虑与急性感染期间, 活性 T 细胞积聚在病灶局部, 从而减少外周血中效应 T 细胞占比, 因此检测病灶局部效应 T 细胞也有助于活动性结核病的诊断。另外, 在肺外结核检测中, 非血液组织行 T-SPOT. TB 检测或联合其他检测方法如高通量测序等可能意义更大<sup>[16-19]</sup>。在 LTBI 筛查中, 平均每 26 次检测( $\gamma$ 干扰素释放试验)中有 1 次产生不确定的结果, 其不确定率在筛查年龄小、免疫抑制状态患者中较高, 在 LTBI 的筛查管理中需予以重视<sup>[20]</sup>, 结合多方面情况进行综合考虑, 从而减少假阳性或假阴性的发生。

本研究随访发现, 20 例非结核病 T-SPOT 阳性患儿中 7 例有密切接触史。研究表明<sup>[21-22]</sup>, 对于病原学阳性且有结核病患者密切接触史的患儿, 感染后 2 年内发生结核病的风险最高。本研究中, T-SPOT. TB 筛查阳性但不是结核病的 19 例患儿未进行抗结核治疗, 平均随访时间 26 月, 未发生活动性肺结核表现。据报道<sup>[21, 23]</sup>, 免疫功能正常的成年人感染结核分枝杆菌后, 一生中发展为活动性结核病的概率为 5%~10%。与成年人相比, LTBI 患儿更易进展为活动性结核病, 且更常出现严重的疾病表现, 这可能与儿童的免疫系统发育不完善相关<sup>[24]</sup>。据调查<sup>[25-26]</sup>, LTBI 患儿进展为活动性结核病的发病率随年龄的增长而下降, 1 岁以下发病率高达 50%, 1~5 岁为 6%~24%, 青少年为 6%~12%。本研究中的 20 例 LTBI 患儿随访观察平均时间 26 个月, 均未发生活动性结核病, 不排除与随访时间短及样本量少相关。

T-SPOT. TB 和 TST 均可诊断 LTBI, 然而这些检测结果并不能区分病原学阳性的患者是否为近期或既往感染, 也不能预测是否会进展为活动性结核病。LTBI 曾被认为是一种“休眠”状态, 然而近年来的研究提出了一种更动态的感染模型, 该模型具有以结核分枝杆菌和宿主之间持续相互作用为特征的疾病连续体, 从而进行疾病进展预测<sup>[24, 27-28]</sup>。尽管研究认为<sup>[4-6, 24]</sup>, 对于 LTBI 患儿, 尤其是小于 5 岁及接受免疫抑制剂治疗的患儿, 进行积极预防性干预治疗可在一定程度上有效控制儿童结核病的发生发展, 然而亦需严格把握临床指征。

一项大型的 Meta 分析研究发现, 在大量不同的分枝杆菌抗原中, DosR 编码的 Rv0081、Rv1733c、Rv1737c、Rv2029c、Rv2031 和 Rv2628 作为研究最广泛的抗原, 在鉴别 LTBI 和活动性结核病方面具有较高潜力<sup>[29]</sup>。另外对于诊断 LTBI, 有研究认为<sup>[30]</sup>, 结核感染不仅有 LTBI 和活动性结核病两种状态, 而且代表了一个连续的状态谱, 随着病原体复制和宿主反应之间的相互作用程度而不同, 它可能还包括“早期”和“亚临床”结核病的中间状态, 因此需要新的生物标记更好地区分 LTBI 进展高危人群、结核分枝杆菌已被消除或正在得到有效控制的人群<sup>[21, 28, 31]</sup>, 从而有针对性地进行预防干预治疗。

本研究存在一定局限性, 样本量不足且随访时间有待进一步延长。未来仍需高质量、大样本的多中心随机对照试验进一步研究。总之, 相对于呼吸系统疾病患儿, 罹患血液系统疾病及肿瘤、淋巴系统、神经系统及消化系统疾病儿童的 LTBI 发生率更高, 更需积极进行 LTBI 筛查。

#### 参考文献:

- [1] Cohen A, Mathiasen V D, Schön T, et al. The global prevalence of latent tuberculosis: a systematic review and meta-analysis [J]. *Eur Respir J*, 2019, 54(3): 1900655.
- [2] World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2022 [J]. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2022.
- [3] Knight G M, McQuaid C F, Dodd P J, et al. Global burden of latent multidrug-resistant tuberculosis: trends and estimates based on mathematical modelling [J]. *Lancet Infect Dis*, 2019, 19(8): 903-912.
- [4] Dharmapalan D, Mane S S. Pediatric drug-resistant tuberculosis: the current and future prospects for management and prevention [J]. *Pathogens*, 2023, 12(11): 1372.
- [5] 中华医学会结核病学分会儿童结核病专业委员会, 国家儿童医学中心, 首都医科大学附属北京儿童医院, 等. 儿童结核分枝杆菌潜伏感染筛查和预防性治疗专家共识 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2020, 43(4): 345-349.
- [6] Carvalho I, Goletti D, Manga S, et al. Managing latent tuberculosis infection and tuberculosis in children [J]. *Pulmonology*, 2018, 24(2): 106-114.
- [7] Wu X R, Yin Q Q, Jiao A X, et al. Pediatric tuberculosis at Beijing Children's Hospital: 2002-2010 [J]. *Pediatrics*, 2012, 130(6): e1433-e1440.

- [8] Fortún J, Navas E. Latent tuberculosis infection: approach and therapeutic schemes[J]. *Rev Esp Quimioter*, 2022, 35(Suppl 3): 94-96.
- [9] Gao L, Lu W, Bai L Q, et al. Latent tuberculosis infection in rural China: baseline results of a population-based, multicentre, prospective cohort study[J]. *Lancet Infect Dis*, 2015, 15(3): 310-319.
- [10] Gao L, Li X W, Liu J M, et al. Incidence of active tuberculosis in individuals with latent tuberculosis infection in rural China: follow-up results of a population-based, multicentre, prospective cohort study[J]. *Lancet Infect Dis*, 2017, 17(10): 1053-1061.
- [11] 刘珍敏, 赵瑞秋, 许红梅. 结核感染 T 细胞斑点试验、涂片检查和结核菌素试验在儿童结核病诊断中的价值[J]. *临床儿科杂志*, 2019, 37(4): 282-287.
- [12] 祁雪, 田建岭, 孙琳, 等. 儿童结核分枝杆菌潜伏感染的筛查和预防性治疗[J]. *中国防痨杂志*, 2018, 40(5): 447-454.
- [13] 祁雪, 吴喜蓉, 郭雅洁, 等. 住院儿童结核分枝杆菌潜伏感染筛查情况分析[J]. *中国防痨杂志*, 2021, 43(7): 653-658.
- [14] 时春虎, 康振, 杨克虎, 等.  $\gamma$ 干扰素释放试验诊断儿童潜伏结核菌感染的 Meta 分析[J]. *中国循证儿科杂志*, 2010, 5(4): 263-270.
- [15] Liu X C, Ye S S, Wang W Z, et al. Diagnostic utility of interferon-gamma release assay in tuberculous lymphadenitis[J]. *Chin Med Sci J*, 2019, 34(4): 233-240.
- [16] Xu H Y, Li C Y, Su S S, et al. Diagnosis of tuberculous pleurisy with combination of adenosine deaminase and interferon- $\gamma$  immunospot assay in a tuberculosis-endemic population: a prospective cohort study[J]. *Medicine*, 2017, 96(47): e8412.
- [17] Liao M F, Yang Q T, Zhang J Y, et al. Gamma interferon immunospot assay of pleural effusion mononuclear cells for diagnosis of tuberculous pleurisy[J]. *Clin Vaccine Immunol*, 2014, 21(3): 347-353.
- [18] Zhang X M, Meng Q W, Miao R J, et al. The diagnostic value of T cell spot test and adenosine deaminase in pleural effusion for tuberculous pleurisy: a systematic review and meta-analysis[J]. *Tuberculosis*, 2022, 135: 102223.
- [19] Luo Y, Xue Y, Guo X Y, et al. Diagnostic value of pleural fluid T-SPOT for tuberculous pleurisy: an updated meta-analysis[J]. *Tuberculosis*, 2020, 122: 101941.
- [20] Zhou G Z, Luo Q Y, Luo S Q, et al. Indeterminate results of interferon gamma release assays in the screening of latent tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1170579.
- [21] Shah M, Dorman S E. Latent tuberculosis infection[J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(24): 2271-2280.
- [22] Campbell J R, Winters N, Menzies D. Absolute risk of tuberculosis among untreated populations with a positive tuberculin skin test or interferon-gamma release assay result: systematic review and meta-analysis[J]. *BMJ*, 2020, 368: m549.
- [23] Sterling T R, Njie G, Zenner D, et al. Guidelines for the treatment of latent tuberculosis infection: recommendations from the national tuberculosis controllers association and CDC, 2020[J]. *MMWR Recomm Rep*, 2020, 69(1): 1-11.
- [24] Nordholm A C, Lillebaek T. It is time to optimise the management of latent tuberculosis infection in children[J]. *Eur Respir J*, 2021, 57(4): 2004438.
- [25] Venturini E, Tersigni C, Chiappini E, et al. Optimizing the management of children with latent tuberculosis infection[J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2017, 15(4): 341-349.
- [26] Zheng H W, Xiao J, Li F N, et al. Interferon-gamma release assay for screening of tuberculosis infection in children[J]. *BMC Infect Dis*, 2023, 23(1): 873.
- [27] Ruhwald M, Diel R. Escaping the Plato's cave of latent tuberculosis testing: a path for developers of predictive tests for risk of tuberculosis[J]. *Eur Respir J*, 2018, 52(4): 1801616.
- [28] Drain P K, Bajema K L, Dowdy D, et al. Incipient and subclinical tuberculosis: a clinical review of early stages and progression of infection[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2018, 31(4): e00021-e00018.
- [29] Carranza C, Pedraza-Sanchez S, de Oyarzabal-Mendez E, et al. Diagnosis for latent tuberculosis infection: new alternatives[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 2006.
- [30] Gong W P, Wu X Q. Differential diagnosis of latent tuberculosis infection and active tuberculosis: a key to a successful tuberculosis control strategy[J]. *Front Microbiol*, 2021, 12: 745592.
- [31] Scriba T J, Fiore-Gartland A, Penn-Nicholson A, et al. Biomarker-guided tuberculosis preventive therapy (CORTIS): a randomised controlled trial[J]. *Lancet Infect Dis*, 2021, 21(3): 354-365.

[收稿日期 2023-09-02]