

·综述·

# 结核分枝杆菌抗原在结核病病理学诊断中的研究进展

于江,孙杰,刘凤君

(川北医学院附属医院感染科,四川南充 637000)

**摘要:**结核病是全球致死人数最多的传染病,病原学检查是临床结核病确诊的主要依据,其阳性率有待进一步提高。设计高效、准确、便捷的诊断方法对于结核病的防控至关重要。免疫组织化学染色检测组织中结核分枝杆菌抗原在结核病诊断中的应用尚处于探索阶段,本文就具有诊断意义的结核分枝杆菌抗原在结核病病理学诊断中的研究进展及临床应用前景作一综述。

**关键词:**结核分枝杆菌;免疫组织化学染色;病理学诊断

中图分类号:R521;R446

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2023.08.038

文章编号:1006-1959(2023)08-0170-05

## Research Progress of Mycobacterium Tuberculosis Antigen in Pathological Diagnosis of Tuberculosis

YU Jiang,SUN Jie,LIU Feng-jun

(Department of Infection,Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College,Nanchong 637000,Sichuan,China)

**Abstract:** Tuberculosis is the world's deadliest infectious disease. Etiological examination is the main basis for the diagnosis of clinical tuberculosis, and its positive rate needs to be further improved. Designing efficient, accurate and convenient diagnostic methods is crucial for the prevention and control of tuberculosis. The application of immunohistochemical staining to detect Mycobacterium tuberculosis antigen in tissues in the diagnosis of tuberculosis is still in the exploratory stage. This article reviews the research progress and clinical application prospects of Mycobacterium tuberculosis antigen in the diagnosis of tuberculosis.

**Key words:** Mycobacterium tuberculosis; Immunohistochemical staining; Pathological diagnosis

结核病(tuberculosis)是对人类威胁最大的传染病之一,由结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*, MTB)感染所致。世界卫生组织《2021年全球结核病报告》指出<sup>[1]</sup>,2020年估计全球新发患者数为990万,我国为84.2万。虽然很多国家加强了对结核病的防控,但因大规模的人口流动及新型冠状病毒大流行的影响,部分结核病未得到及时诊断和治疗,结核病的疫情出现复发趋势。由于结核病可以治愈,因此早期诊断、及时治疗对于终止结核病的传播非常关键。临床常用的结核病诊断方法包括影像学、免疫学、病原学、病理学等,其中病原学是结核病最重要的确诊依据,包括抗酸染色、MTB培养及核酸检测,目前这些方法的敏感性均较不理想,无法满足临床需求<sup>[2]</sup>。由于抗原是病原学诊断的依据之一,

因此在病变组织中找到MTB特异性抗原也可以作为结核病诊断的一项补充检查。2017年《中国结核病病理学诊断专家共识》指出<sup>[3]</sup>,采用免疫组织化学染色(immunohistochemical staining, IHC)的方法可以检测出在结核病变组织切片中MTB特异性抗原的表达,且操作简单,阳性信号易于观察,对结核病的诊断有参考价值。而选择高特异性和敏感性的抗原是关键。本文就具有诊断意义的MTB抗原在结核病病理学诊断中的研究进展及临床应用前景作一综述。

### 1 MTB分泌性抗原

**1.1 Ag85复合物** Ag85复合物是在MTB和卡介苗(BCG)的培养滤液中发现的分泌性蛋白,分子量约为30 kDa,是分枝杆菌共有抗原,可分为3个组分:Ag85A、Ag85B和Ag85C,分别由Rv3804c、Rv1886c和Rv0129c基因编码,三者以2:3:1的比例分泌,能引起机体产生体液免疫及细胞免疫。Ag85复合物具有霉酰转移酶活性,将海藻糖霉酰化产生阿拉伯半乳糖连接的霉酸酯和海藻糖二甲基霉酸酯,在成分枝杆菌胞壁内小叶和外小叶的主要成分中起着核心作用<sup>[4]</sup>。此外,Ag85复合物能与人的纤维连接蛋白结合<sup>[5]</sup>,黏附于细胞表面,与MTB的生存、致病及

基金项目:南充市市校科技战略合作项目(编号:20SXQT0017、19SXHZ0055)

作者简介:于江(1995.6-),男,四川达州人,硕士研究生,住院医师,主要从事感染性疾病的诊疗研究

通讯作者:刘凤君(1973.2-),女,四川南充人,博士,主任医师,主要从事感染性疾病的诊疗研究

耐药密切相关<sup>[6]</sup>。孙立等<sup>[7]</sup>研究发现,在肾组织中应用 IHC 染色检测 Ag85 复合物的敏感度为 100%,特异度为 73.5%,其中肾结核组可见大量褐色颗粒状阳性物质沉积于肾间质、肾小管细胞、部分肾小球系膜区及毛细血管基底膜,虽然对照组个别病例中也出现了褐色颗粒状信号,但含量极少,提示 Ag85 复合物可以作为诊断肾结核的补充检查。

Ag85B 是 MTB 的主要分泌抗原,有较强的免疫原性,是巨噬细胞发挥吞噬作用的主要识别抗原,其表达量非常高,可占分泌蛋白总量的 5%~6%,也是目前研究较多的抗原。既往研究发现<sup>[8-10]</sup>,Ag85B 抗原 IHC 染色阳性结果为深棕色颗粒,抗原阳性信号沉积在坏死灶及其周围巨噬细胞和多核巨细胞中,极少部分见于淋巴细胞、上皮样细胞中,与抗酸染色比较发现阳性信号分布与抗酸杆菌相关,范围更宽,符合分泌蛋白不仅存在于 MTB 细胞内,还存在于 MTB 细胞周围的特点。董宇杰等<sup>[11]</sup>和陈辉娥等<sup>[12]</sup>检测淋巴结组织中 Ag85B 的敏感度分别为 52.1%、54.8%,特异度均为 100%,与抗酸染色相比灵敏度明显提高,提示在淋巴结结核的病理学诊断中具有一定的应用价值。另有研究<sup>[9,10]</sup>应用 IHC 染色检测肺、淋巴结及肾组织中 Ag85B 的敏感度为 39.3%~64.4%,特异度均为 100%,与抗酸染色的敏感性相比均有所提高,且 IHC 阳性信号易于观察,可以有效提高工作效率。同时与分子生物学方法相比,不存在因实验室气溶胶污染导致的假阳性,在条件较低的实验室也可以开展,有利于临床广泛应用。但 Ag85B 并非 MTB 特有,在其他分枝杆菌中也存在,因此不能鉴别结核病与其他分枝杆菌病。

**1.2 MPT64** MPT64 又名 MPB64,是由 RD2 区基因 Rv1980c 编码的 MTB 分泌性蛋白,分子量为 24 kDa,占 MTB 的分泌蛋白总量的 8%。机体感染 MTB 后,MPT64 在早期被分泌到细胞外,抑制多核巨细胞中的凋亡,从而更适合分枝杆菌的生存。MPT64 在人类感染 MTB 期间具有高度免疫原性,与 MTB 的毒力相关,在结核分枝杆菌感染巨噬细胞后,损害巨噬细胞中内质网介导的未折叠蛋白反应,以便有利于 MTB 的长期复制<sup>[13]</sup>。MPT64 具有较好的敏感性、特异性及稳定性,使其作为抗原诊断和新疫苗研发的热点抗原之一<sup>[14]</sup>。因非结核分枝杆菌和 BCG 菌株缺失 RD2 区,因此该蛋白可用来特异性区分 MTB 感染和卡介苗接种。

Fei B 等<sup>[15]</sup>在肠结核组织中应用 IHC 检测 MPT64 阳性表达率为 40.48%,高于 Ag85B、ESAT-6、38kDa3 种抗原。Baba K 等<sup>[16]</sup>应用 IHC 检测胸膜组织中 MPT64 的敏感性为 80.0%,特异性为 100%,较 BCG 抗原及 PCR 的敏感性更高,提示 IHC 具有极好的敏感性和特异性;而与 PCR 相比,IHC 染色操作简单、价格低廉,易于在常规实验室中使用。Hoel IM 等<sup>[17]</sup>研究发现,MPT64 抗原检测在结核病组织中具有良好的阳性预测价值(88.0%)和极好的特异性(99.0%),但在细针抽吸组织、脓液和液体样本中敏感性较低。而 Purohit MR 等<sup>[18]</sup>在肺外结核组织中检测 MPT64 的敏感性为 100%,特异性为 97.4%,在细针抽吸组织中仍具有极高的敏感性。Hoel IM 等<sup>[19]</sup>研发了 MPT64 多克隆抗体,可以同时识别多个表位,从而实现有效的信号放大,比单克隆抗体在 IHC 中具有相同或更强的染色信号,但特异性也随之降低,其检测肺外结核组织中 MPT64 的敏感性为 95.0%,特异性为 83.3%,比抗酸染色、PCR 和培养更为敏感。Jørstad MD 等<sup>[20]</sup>应用 MPT64 多克隆抗体行 IHC 检测的敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值和准确性分别为 69.0%、95.0%、94.0%、75.0%和 82.0%,比抗酸染色、GeneXpert MTB/RIF (简称 GeneXpert)和培养更为敏感,在淋巴结结核( $n=67$ ,敏感性 79.0%,特异性 97.0%)和儿童结核( $n=41$ ,敏感性 100%,特异性 96.0%)中表现最好,在 HIV 合并结核患者中的敏感性(57.0%)稍低。虽然以上研究中 MPT64 的敏感性及特异性不完全一致,但提示其可能成为结核病重要的补充诊断方法。

**1.3 ESAT-6** ESAT-6 是结核分枝杆菌早期分泌性蛋白的主要成分,由 RD1 区基因 Rv3875 编码,分子量大小为 6 kDa。ESAT-6 能广泛地被免疫系统识别,在增殖期和非复制期均高度表达。一方面,ESAT-6 通过激活 STAT3 刺激巨噬细胞产生 IL-6 促进细胞免疫<sup>[21]</sup>,另一方面 ESAT-6 可以通过调节 NO 产生以及 MMP-9 和 COX-2 的表达,来抑制巨噬细胞吞噬作用和炎症反应,从而增强 MTB 细菌的生长<sup>[22]</sup>。ESAT-6 只存在于结核分枝杆菌与少数几类非结核分枝杆菌中,在牛型 BCG 中缺失,因此其具有较高的特异性。

动物实验表明<sup>[23]</sup>,在结核感染 4 周后,应用 IHC 检测小鼠肺组织 ESAT-6 在局灶片状渗出物及实变区域可见褐色阳性信号;8 周及 12 周后小鼠肺组织

阳性信号明显增多,在肺实变区域可见大片褐色阳性信号沉积。Zhao N 等<sup>[24]</sup>检测 MTB 感染引起 IgA 肾病的肾组织中 ESAT-6 敏感性为 100%, 特异性为 92.0%, 提示 ESAT-6 可能有助于 MTB 感染引起 IgA 肾病的早期诊断。孙立等<sup>[7]</sup>检测肾组织中 ESAT-6 的敏感度为 100%, 特异度为 88.2%, 较 Ag85 具有相同的敏感性及更高的特异性,提示检测肾组织中 ESAT-6 的表达对肾组织结核杆菌感染的诊断可能更具价值。

**1.4 CFP10** CFP10 是由结核分枝杆菌基因组 RDI 区基因 Rv3874 编码的分泌性蛋白, 分子量大小为 10 kDa。研究表明<sup>[25]</sup>, ESAT-6 和 CFP10 的编码基因相邻, 受同一操纵子编码翻译, 两者 1:1 的形成牢固的复合体发挥作用。CFP10 具有免疫保护和免疫记忆功能, 与细菌的毒力密切相关, 能诱发机体特异性 Th1 免疫应答, 在结核活动期与潜伏感染期均具有很大的诊断价值<sup>[26]</sup>。CFP10 和 ESAT-6 具有同源性, 仅存在于致病性结核分枝杆菌中, 不存在于 BCG 等非致病性结核分枝杆菌, 具有良好的特异性。目前临床广泛应用的结核免疫学诊断方法  $\gamma$ -干扰素释放试验(interferon- $\gamma$  release assay, IGRA)就是基于这两抗原的良好的特异性和免疫原性。

Brahma D 等<sup>[27]</sup>检测了 16 头怀疑死于结核病的牛肺及淋巴结组织, 在干酪样坏死区的细胞外、巨噬细胞和朗汉斯巨细胞的细胞内可检测到 ESAT-6 和 CFP10 抗原的表达, 同时发现 ESAT-6、CFP10、PCR 及组织病理学检查四者有 100% 的一致性。陈宁等<sup>[28]</sup>应用 IHC 检测肺组织 ESAT-6 及 CFP10 的表达情况, 结果发现其可用于鉴别肺结核及其他肉芽肿性疾病。

## 2 MTB 菌体抗原(胞壁及胞浆抗原)

**2.1 38kDa** 38kDa 主要分布于 MTB 细胞壁, 少数可以分泌到培养滤液中, 属于脂蛋白, 是由 PstS1 基因编码的一种磷酸盐转运蛋白, 其编码基因为 Rv0934。38kDa 抗原性较强, 能促进 CD4<sup>+</sup> T 细胞增殖, 刺激机体产生细胞免疫应答<sup>[29]</sup>。38kDa 具有较强的特异性, 仅在结核分枝杆菌复合体和部分 BCG 中表达, BCG 表达 38kDa 的量仅为 MTB 的 1/10。Ince AT 等<sup>[30]</sup>以克罗恩病患者的肠组织为对照组, 应用 IHC 检测肠结核中 38kDa, 发现抗原主要分布在肉芽肿内的上皮样细胞和多核巨细胞中, 大多数患者的坏死中心均为阴性, 其敏感性为 73.0%, 特

异性为 93.0%, 提示 IHC 可能可早期鉴别结核病与克罗恩病。

**2.2 脂阿拉伯甘露聚糖(LAM)** LAM 是 MTB 细胞壁的重要组成部分, 分子量大小为 17.5 kDa。LAM 可通过对巨噬细胞、树突状细胞、T 细胞的相互作用介导细胞免疫。在致病性分枝杆菌中, 阿拉伯多糖的末端被短甘露聚糖帽取代, 形成甘露糖基化的 LAM (ManLAM), 参与巨噬细胞吞噬和后续事件(如抑制吞噬体/溶酶体融合和免疫调节)<sup>[31]</sup>。ManLAM 可诱导巨噬细胞内人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)复制。因其在 HIV 合并结核病患者的尿液中含量高, 故检测尿液中 LAM 已被世界卫生组织推荐用于对免疫缺陷患者进行结核病的筛查<sup>[32]</sup>。Zhou Y 等<sup>[33]</sup>收集了 213 例结核病组织、8 例潜伏性结核感染组织及 42 例非结核组织, 应用生物素标记的单链 DNA T9 适配体对 ManLAM 进行 IHC 染色, 结果发现其诊断结核病的敏感性及特异性分别为 86.4% 和 92.9%, 敏感性远高于分枝杆菌培养(9.7%)和抗酸染色(43.0%), 与 IGRA(84.38%)或 GeneXpert(79.31%)高度一致, 提示 ManLAM 适配体的 IHC 具有诊断肺结核、肺外结核及潜伏性结核感染的潜力。

**2.3 热休克蛋白(Hsp)** Hsp 属于应激性蛋白, 位于胞浆, 能刺激 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞产生反应, 同时又通过蛋白与蛋白之间的相互作用发挥许多调节功能, 对细胞有保护作用。Hsp 高度保守, 在不同的菌属细胞的同类蛋白也有很高的同源性, 故其特异性不高。Sumi S 等<sup>[34]</sup>使用 ESAT-6、HspX、Tb8.4 和 PlcA 多克隆抗体对淋巴结组织进行 IHC 染色, 结果发现 HspX 的特异性最低, 提示组织中检测该抗原用于结核诊断的前景不佳。

Mustafa T 等<sup>[35]</sup>应用 IHC 检测了浸润性肺结核组织(3 例)和肉芽肿性淋巴结结核组织(17 例)中分泌性抗原(MPT32、MPT44、MPT46、MPT51、MPT53、Ag85B、MPT63 和 MPT64)和菌体抗原(Mce1A、Hsp65 和 MPT57)的表达情况, 发现分泌性抗原的染色阳性信号强度及范围较菌体抗原更强、更广; 菌体抗原在大量阴性对照标本中检测到, 特异性极低; 分泌性抗原和菌体抗原在浸润性肺结核中均大量表达, 而在淋巴结结核病例中主要检测到菌体抗原, 可能是由于分泌性抗原在炎症细胞内优先积聚, 而肉芽肿细胞可以有效限制 MTB 生长并清除分泌性抗

原;仅 MPT64 的灵敏度及特异度均较高,可能是因为 MPT64 含有一个  $\beta$ -抓持基序,可以形成强大的蛋白质-蛋白质相互作用而没能从组织中清除,因此随着时间的推移在肉芽肿中积聚。

### 3 BCG 抗原

BCG 是牛分枝杆菌经历多次传代培养后分离获得的减毒株,能够编码 4000 多种蛋白,对结核病的诊断及鉴别诊断有一定的价值。但其抗原成分复杂,大多数非结核分枝杆菌存在共有抗原,因此特异性低。前期研究表明<sup>[6]</sup>,BCG 抗原 IHC 染色的敏感性 & 特异性不如 MPT64。

### 4 总结

虽然 IHC 染色检测组织中 MTB 抗原在结核病诊断中的应用尚未确定,但其操作简单、方便快捷、阳性信号易于观察,较抗酸染色具有更高的敏感性,对抗酸染色及核酸检测阴性的结核病有着重要的参考价值。在种类繁多的 MTB 抗原中,分泌性抗原在结核病理学诊断中占有十分重要的地位,因为其含量多,不仅仅存在于 MTB 细胞内,还能分泌到 MTB 细胞外,被巨噬细胞和多核巨细胞所吞噬摄取,提高了检测灵敏度;同时,由于大多数非结核分枝杆菌和 BCG 菌株缺失 RD1 区及 RD2 区,故从理论上来说,ESAT-6、CFP10 和 MPT64 等位于该区的抗原有着更高的特异性。目前相关研究均较少,灵敏度和特异度有差异,分析原因可能是因为结核的诊断标准不同、组织来源的不同、抗体的种类与来源不同以及 IHC 染色的判读标准不同。仅通过 IHC,弱阳性表达有时无法与非特异性染色背景信号区分。目前尚无可应用于临床诊断的特异性抗体及 IHC 染色的判读标准,需开展更多的临床研究,联合检测多种抗原未来是结核病理学诊断的发展方向之一。

### 参考文献:

[1]Chakaya J,Khan M,Ntoumi F,et al.Global Tuberculosis Report 2020—Reflections on the Global TB burden, treatment and prevention efforts[J].Int J Infect Dis,2021,113 Suppl 1(Suppl 1): S7-S12.  
[2]Azadi D,Motallebirdad T,Ghaffari K,et al.Mycobacteriosis and Tuberculosis: Laboratory Diagnosis[J].Open Microbiol J,2018,12: 41-58.  
[3]中华医学会结核病学分会,结核病理学诊断专家共识编写组.中国结核病理学诊断专家共识[J].中华结核和呼吸杂志,2017,40(6):419-425.

[4]Fiolek TJ,Banahene N,Kavunja HW,et al.Engineering the Mycomembrane of Live Mycobacteria with an Expanded Set of Trehalose Monomycolate Analogues [J].Chembiochem,2019,20 (10):1282-1291.  
[5]Viljoen A,Alsteens D,Dufrière Y.Mechanical Forces between Mycobacterial Antigen 85 Complex and Fibronectin [J].Cells, 2020,9(3):716.  
[6]Adewumi AT,Elrashedy A,Soremekun OS,et al.Weak spots inhibition in the Mycobacterium tuberculosis antigen 85C target for antitubercular drug design through selective irreversible covalent inhibitor -SER124 [J].J Biomol Struct Dyn,2022,40 (7): 2934-2954.  
[7]孙立,冯江敏,张艳宁,等.结核杆菌分泌性抗原 Ag85 与 ESAT-6 在肾结核感染诊断中的意义[J].中国慢性病预防与控制,2012,20(4):445-446.  
[8]Wang L,Shang X,Qi X,et al.Clinical Significance of M1/M2 Macrophages and Related Cytokines in Patients with Spinal Tuberculosis[J].Dis Markers,2020,2020:2509454.  
[9]车南颖,曲杨,张晨,等.结核分枝杆菌 Ag85B 蛋白表达特点及其病理学诊断价值[J].中华病理学杂志,2014(9):600-603.  
[10]李雪,孟禹彤,周翔,等.结核病病理诊断的新方法研究[J].诊断病理学杂志,2020,27(5):300-305.  
[11]董宇杰,张莉,王宇轩,等.免疫组织化学及 PCR 技术在淋巴结核病理诊断中的应用价值 [J]. 中国防痨杂志,2018,40 (4):348-352.  
[12]陈辉斌,姜训忠,聂鸿,等.免疫组织化学及 PCR 技术对淋巴结核病的诊断价值[J].实用临床医学,2020,21(3):4-5,8.  
[13]Stamm CE,Pasko BL,Chaisavaneeyakorn S,et al.Screening Mycobacterium tuberculosis Secreted Proteins Identifies Mpt64 as a Eukaryotic Membrane -Binding Bacterial Effector [J]. mSphere,2019,4(3):e00354-19.  
[14]Xiao T,Jiang Y,Li G,et al.Polymorphism of MPT64 and PstS1 in Mycobacterium tuberculosis is not likely to affect relative immune reaction in human[J].Medicine (Baltimore),2019,98 (49):e18073.  
[15]Fei B,Zhou L,Zhang Y,et al.Application value of tissue tuberculosis antigen combined with Xpert MTB/RIF detection in differential diagnoses of intestinal tuberculosis and Crohn's disease[J].BMC Infect Dis,2021,21(1):498.  
[16]Baba K,Dyrhol-Riise AM,Sviland L,et al.Rapid and specific diagnosis of tuberculous pleuritis with immunohistochemistry by detecting Mycobacterium tuberculosis complex specific antigen MPT64 in patients from a HIV endemic area[J].Appl Immunohistochem Mol Morphol,2008,16(6):554-561.  
[17]Hoel IM,Sviland L,Syre H,et al.Diagnosis of extrapulmonary

tuberculosis using the MPT64 antigen detection test in a high-income low tuberculosis prevalence setting [J].BMC Infect Dis, 2020,20(1):130.

[18]Purohit MR,Sviland L,Wiker H,et al.Rapid and Specific Diagnosis of Extrapulmonary Tuberculosis by Immunostaining of Tissues and Aspirates With Anti-MPT64 [J].Appl Immunohistochem Mol Morphol,2017,25(4):282-288.

[19]Hoel IM,Ali IAM,Ishtiaq S,et al.Immunochimistry-Based Diagnosis of Extrapulmonary Tuberculosis: A Strategy for Large-Scale Production of MPT64-Antibodies for Use in the MPT64 Antigen Detection Test[J].Antibodies (Basel),2021,10(3):34.

[20]Jørstad MD,Marijani M,Dyrhol-Riise AM,et al.MPT64 antigen detection test improves routine diagnosis of extrapulmonary tuberculosis in a low-resource setting: A study from the tertiary care hospital in Zanzibar [J].PLoS One,2018,13 (5): e0196723.

[21]Jung BG,Wang X,Yi N,et al.Early Secreted Antigenic Target of 6-kDa of Mycobacterium tuberculosis Stimulates IL-6 Production by Macrophages through Activation of STAT3[J].Sci Rep,2017,7:40984.

[22]Ha SH,Choi H,Park JY,et al.Mycobacterium tuberculosis-Secreted Protein,ESAT-6,Inhibits Lipopolysaccharide-Induced MMP-9 Expression and Inflammation Through NF- $\kappa$ B and MAPK Signaling in RAW 264.7 Macrophage Cells [J].Inflammation,2020,43(1):54-65.

[23]冯峰.抗 ESAT-6 单克隆抗体靶向探针对结核影像诊断的初步研究[D].上海:复旦大学,2013.

[24]Zhao N,Sun JY,Xu HP,et al.Early Diagnosis of Tuberculosis-Associated IgA Nephropathy with ESAT-6[J].Tohoku J Exp Med,2017,241(4):271-279.

[25]Lloyd T,Steigler P,Mpande CAM,et al.Multidimensional analysis of immune responses identified biomarkers of recent Mycobacterium tuberculosis infection [J].PLoS Comput Biol, 2021,17(7):e1009197.

[26]Teklu T,Wondale B,Taye B,et al.Differences in plasma proteomes for active tuberculosis,latent tuberculosis and non-tuberculosis mycobacterial lung disease patients with and without ESAT-6/CFP10 stimulation[J].Proteome Sci,2020,18(1):10.

[27]Brahma D,Narang D,Chandra M,et al.Diagnosis of Mycobacterial infections (Tuberculosis and Paratuberculosis) in tissue samples using molecular (inhouse multiplex PCR,PCR and TaqMan real-time PCR),histopathology and immunohistochemical techniques[J].Trop Biomed,2017,34(4):911-927.

[28]陈宁,李晓霞,康丽菲,等.ESAT-6 和 CFP-10 在肺结核及其它肉芽肿性疾病中的诊断价值 [C]//中华医学会结核病学分会 2019 年全国结核病学术大会论文汇编.2019.

[29]Fan X,Li X,Wan K,et al.Construction and immunogenicity of a T cell epitope-based subunit vaccine candidate against Mycobacterium tuberculosis[J].Vaccine,2021,39(47):6860-6865.

[30]Ince AT,Günes P,Senates E,et al.Can an immunohistochemistry method differentiate intestinal tuberculosis from Crohn's disease in biopsy specimens? [J].Dig Dis Sci,2011,56(4):1165-1170.

[31]De P,Amin AG,Flores D,et al.Structural implications of lipoarabinomannan glycans from global clinical isolates in diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection [J].J Biol Chem, 2021,297(5):101265.

[32]LaCourse SM,Pavlinac PB,Cranmer LM,et al.Stool Xpert MTB/RIF and urine lipoarabinomannan for the diagnosis of tuberculosis in hospitalized HIV-infected children [J].AIDS, 2018,32(1):69-78.

[33]Zhou Y,Xiong H,Chen R,et al.Aptamer Detection of Mycobacterium tuberculosis Mannose-Capped Lipoarabinomannan in Lesion Tissues for Tuberculosis Diagnosis [J].Front Cell Infect Microbiol,2021,11:634915.

[34]Sumi S,Radhakrishnan VV.Evaluation of immunohistochemistry with a panel of antibodies against recombinant mycobacterial antigens for the diagnosis of tuberculous lymphadenitis[J].International Journal of Medicine and Medical Sciences, 2009,1(5):215-219.

[35]Mustafa T,Leversen NA,Sviland L,et al.Differential in vivo expression of mycobacterial antigens in Mycobacterium tuberculosis infected lungs and lymph node tissues [J].BMC Infect Dis, 2014,14:535.

收稿日期:2022-07-06;修回日期:2022-08-11

编辑/杜帆