DOI:10.3724/zdxbyxb-2022-0445

终结结核病

·专题报道·

结核潜伏感染诊治进展

应池清[1],何　畅[1],徐凯进[1],李永涛[1],张　颖[1,2],吴　炜[1]

1. 浙江大学医学院附属第一医院 传染病诊治国家重点实验室 国家感染性疾病临床医学研究中心 国家传染病医学中心 感染性疾病诊治协同创新中心,浙江 杭州 310003
2. 济南微生态生物医学山东省实验室,山东 济南 250117

[**摘　要**]　全球约有四分之一人口曾感染结核分枝杆菌,5%~10%结核潜伏感染者会向活动性结核病患者转化,正确诊治结核潜伏感染是终止结核病流行的重要内容之一。目前,结核潜伏感染的诊断方法如结核菌素皮肤试验、γ干扰素释放试验等存在无法区分结核潜伏感染和活动性结核病的局限性,通过检测一些特征性生物标志物(如外周血转录组基因)将有助于区分两者。人类免疫缺陷病毒感染者、使用免疫制剂者、器官移植者以及活动性结核病患者密切接触者等高危人群有必要进行结核潜伏感染监测。对于结核潜伏感染人群,应根据进展为活动性结核病的风险大小及获益程度来决定是否治疗。预防性结核潜伏感染治疗方案通常包括异烟肼单药治疗6或9个月、利福平单药治疗4个月、每周一次服用异烟肼+利福喷丁3个月(3HP方案)、每日一次服用异烟肼+利福平3个月(3HR方案)。每日一次异烟肼+利福喷丁1个月方案(1HP方案)的成功提示超短疗程具有可行性,但其疗效仍需进一步评估。与耐多药结核病患者密切接触的结核潜伏感染人群如何进行预防性治疗仍在探索中,包括使用抗结核新药,如贝达喹啉、德拉马尼及氟喹诺酮等药物及组合方案。本文结合近年来国内外防治指南及相关研究进展,总结了当前结核潜伏感染的诊治现状及未来发展方向。

[**关键词**]　结核分枝杆菌;结核潜伏感染;诊断;治疗;风险监测;综述
[**中图分类号**]　R521　　[**文献标志码**]　A

Progress on diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection

YING Chiqing[1], HE Chang[1], XU Kaijin[1], LI Yongtao[1], ZHANG Ying[1,2], WU Wei[1] (*1. The First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, State Key Laboratory for Diagnosis and Treatment of Infectious Diseases, National Clinical Research Center for Infectious Diseases, National Medical Center for Infectious Diseases, Collaborative*

收稿日期:2022-07-30　　**接受日期**:2022-09-20
基金项目:中央高校基本科研业务费专项资金(2022ZFJH003);济南微生态生物医学山东省实验室项目(JNL-2022050B)
第一作者:应池清,硕士研究生,主要从事结核病等感染性疾病诊治;E-mail:cqying@zju.edu.cn;https://orcid.org/0000-0002-8883-9569
通信作者:吴　炜,主任医师,硕士生导师,主要从事结核病和病毒性肝炎等感染性疾病诊治及发病机制研究;E-mail:1198042@zju.edu.cn;https://orcid.org/0000-0003-4657-4088

Innovation Center for Diagnosis and Treatment of Infectious Diseases, Hangzhou 310003, China; 2. Jinan Microecological Biomedicine Shandong Laboratory, Jinan 250117, China)
Corresponding author: WU Wei, E-mail: 1198042@zju.edu.cn, https://orcid.org/0000-0003-4657-4088

[**Abstract**] One fourth of the global population has been infected with *Mycobacterium tuberculosis*, and about 5%–10% of the infected individuals with latent tuberculosis infection (LTBI) will convert to active tuberculosis (ATB). Correct diagnosis and treatment of LTBI are important in ending the tuberculosis epidemic. Current methods for diagnosing LTBI, such as tuberculin skin test (TST) and interferon-γ release assay (IGRA), have limitations. Some novel biomarkers, such as transcriptome derived host genes in peripheral blood cells, will help to distinguish LTBI from ATB. More emphasis should be placed on surveillance in high-risk groups, including patients with HIV infection, those using biological agents, organ transplant recipients and those in close contact with ATB patients. For those with LTBI, treatment should be based on the risk of progression to ATB and the potential benefit. Prophylactic LTBI regimens include isoniazid monotherapy for 6 or 9 months, rifampicin monotherapy for 4 months, weekly rifapentine plus isoniazid for 3 months (3HP regimen) and daily rifampicin plus isoniazid for 3 months (3HR regimen). The success of the one month rifapentine plus isoniazid daily regimen (1HP regimen) suggests the feasibility of an ultra-short treatment strategy although its efficacy needs further assessment. Prophylactic treatment of LTBI in close contact with MDR-TB patients is another challenge, and the regimens include new anti-tuberculosis drugs such as bedaquiline, delamanid, fluoroquinolone and their combinations, which should be carefully evaluated. This article summarizes the current status of diagnosis and treatment of LTBI and its future development direction.

[**Key words**] *Mycobacterium tuberculosis*; Latent tuberculosis infection; Diagnosis; Treatment; Risk monitoring; Review

[J Zhejiang Univ (Med Sci), 2022, 51(6): 691-696.]

[**缩略语**] 结核菌素皮肤试验(tuberculin skin test,TST);γ干扰素释放试验(interferon-γ release assay,IGRA);人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus,HIV);肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor,TNF);世界卫生组织(World Health Organization,WHO);耐多药结核病(multidrug resistant tuberculosis,MDR-TB)

结核潜伏感染是指机体感染结核分枝杆菌并对体内的结核分枝杆菌产生持续的免疫应答,但无活动性结核病的临床表现[1-2]。由于感染者缺乏特异性症状及临床表现,一般不会主动就诊,因而不易被诊断和纳入治疗,但其具有进展为活动性结核病、成为新传染源的风险。据统计,全球约四分之一的人口曾感染结核分枝杆菌,5%~10%的结核潜伏感染人群将进展为活动性结核病患者,通常在初次感染的5年内发病[1]。大量结核潜伏感染人群未能及时被发现和控制是结核病患病率居高不下的原因之一。虽然近三十年结核潜伏感染率从30.66%下降到23.67%,但下降趋势缓慢[3]。有研究估计,若按照2015年结核潜伏感染的感染水平,2035年和2050年结核病发病率将分别增加16.5/10万和8.3/10万[1,3-5]。面对这种严峻形势,需要对结核潜伏感染者进行准确诊断和有效治疗,以减少结核潜伏感染人数及降低活动性结核病发病率。

1 结核潜伏感染的诊断

目前,临床上常用的结核潜伏感染诊断方法有TST和IGRA。与TST比较,IGRA在低风险地区人群中更具有特异性,不受卡介苗接种史的影响,并且在HIV患者中更敏感,但需要专业的试剂及设备,因此在医疗资源匮乏的地区及低收入国家难以大规模开展[3,6-8]。此外,目前还有基于结核分枝杆菌抗原皮肤试验的新方法,如新型TST(又称重组结核分枝杆菌融合蛋白试验)、Diaskintest等,这些方法旨在检测重组早期分泌抗原6和培养滤液蛋白10等结核菌特异抗原刺激的免疫反应,以帮助解决接受卡介苗接种患者发生TST结果假阳性,较IGRA成本低且操作简便,但其敏感性和特异性仍需在更大规模临床试验中验证[9-11]。目前,TST、IGRA等方法仍存在一定局限性,其在阳性结果中无法区分结核潜伏感染和活动性结核病。因此,还需要探索新的技术方法来准确诊断结核潜伏感染,尤其是针对高危结核潜伏感染人群。

结核潜伏感染和活动性结核病是一个连续的疾病谱,目前对于结核潜伏感染转变为活动性结核病的变化机制仍不清晰[12]。研究发现,在结核潜伏感染、结核亚临床阶段及活动性结核病中,患者血液中一些特征性生物标志物有助于区分结核病疾病谱,有利于诊断结核潜伏感染、监测结核疾病、评估风险和疗效[3,13]。Warsinske等[14]在结核潜伏感染者和主动筛查人群队列中开展的外周血转录组研究显示,GBP5、DUSP3和KLF2这三个生物标志物能较好地评估结核潜伏感染向活动性结核病进展的风险及对结核病治疗的反应性。基于该项研究研发出的GeneXpert MTB-HR可通过检测成年人外周血中上述三个生物标志物,较为准确地区分活动性结核病与其他呼吸系统疾病,该产品对于鉴别结核潜伏感染与活动性结核病具有应用前景,但仍有待大规模人群前瞻性队列研究进一步确定[15]。目前正在研究的生物标志物还有SEPT4、CTSB、ETV7、APOL4、ARHGEF9、CD96、AAK1、ASPHD2、BATF2、FAM20A和BATF2等[3,13,16-18]。此外,检测休眠生存调节因子编码的结核分枝杆菌抗原也是区分结核潜伏感染和活动性结核病的良好方法,其中代表性抗原有Rv1860、Rv3881c、Rv2031c、Rv3803c、Rv0081、Rv1733c、Rv1737c、Rv2029c和Rv2628等[19-21]。因此,外周血转录组特征性生物标志物在区分结核潜伏感染、结核亚临床阶段及活动性结核病方面具有巨大的潜力,同时结合影像学检查和痰菌培养结果,可能成为鉴别诊断结核分枝杆菌感染各个阶段的有效方法[16]。

2 推荐监测及治疗的结核潜伏感染人群

结核潜伏感染进展为活动性结核病与机体免疫力及环境等因素相关,在以下几类人群中进行结核潜伏感染监测尤其重要。①HIV感染者。尽管抗逆转录病毒疗法卓有成效,但结核感染导致的死亡是HIV患者死亡的常见原因之一,约占三分之一,并且HIV患者活动性结核病发病率相比未感染HIV人群提高了21倍[22]。②使用免疫制剂者。免疫抑制是结核病的危险因素之一,筛查结核潜伏感染是接受长期免疫抑制剂治疗患者的重要预防措施之一。近年来,TNF-α拮抗剂、免疫检查点抑制剂成为临床上热门的免疫治疗方法,其中使用TNF-α拮抗剂的患者患结核病的风险是普通人群的25倍[23]。免疫检查点抑制剂是针对PD-1和PD-L1的抑制剂,通过解除对免疫的抑制从而间接增强免疫,达到抗肿瘤的目的,但可能会引发后续免疫抑制反应;免疫检查点抑制剂的使用会增加结核潜伏感染再激活的风险,但其相关机制尚不明确[23-25]。③器官移植者。研究显示,造血干细胞移植和实体器官移植受者的结核病发病率分别是普通人群的10~40倍和20~74倍[26]。④活动性结核病患者密切接触者[27-28]。2020年《WHO结核病综合指南:结核病的预防性治疗》中强调,无论活动性结核病患者密切接触者的年龄大小或长期结核病状况如何,其发展为活动性结核病的风险明显增高,最高可达普通人群的30倍[29]。此外,虽有研究表明糖尿病是结核潜伏感染进展为活动性结核病的危险因素之一,但在上述指南中并未将糖尿病列入结核潜伏感染的疾病监测范围,而在2018年亚洲潜伏结核病(ALTER)专家小组会议提到,可以考虑对糖尿病人群中的结核潜伏感染者进行常规监测,但其临床获益尚缺乏大样本统计数据[30-32]。根据现有文献报道,以下人群也有可能发生结核分枝杆菌激活:慢性肾病患者、白血病患者、淋巴瘤患者、硅沉着病患者、医护人员、囚犯、吸烟人群、在结核病低发生率的国家中有发病率较高地区旅居史人群等[6,33-35]。

对于结核潜伏感染人群,应根据进展为活动性结核病的风险大小及获益程度来决定是否治疗。当前,WHO对不同的结核潜伏感染人群有不同的治疗推荐,见表1[29]。

表 1　WHO推荐的结核潜伏感染治疗人群
Table 1　WHO recommended latent tuberculosis infection treatment population

危险群体	推荐级别	证据质量
婴儿、儿童、青少年和成人HIV感染者		
①有不确定/阳性的TST结果且不太可能存在活动性结核病的成人和青少年HIV感染者	强	高
②无论免疫抑制情况如何,孕妇、接受抗逆转录病毒治疗和以前接受过结核病治疗的HIV感染者	强	高
③接触过结核病患者且12个月以下HIV感染婴儿	强	中等
④没有接触过结核病患者且不太可能存在活动性结核病的12个月以上HIV感染儿童	强	低
⑤所有成功完成结核病治疗的HIV感染儿童	有条件推荐	低
未感染HIV但接触过结核病患者的人群		
①与结核病确诊患者接触的5岁以下儿童, 且未发现活动性结核病	强	高
②在结核病低发病率国家中接触过结核病确诊患者的儿童、青少年和成人,且未发现活动性结核病	强	中高
③在结核病高发病率国家中接触过结核病确诊患者的5岁以上的儿童、青少年和成人,且未发现活动性结核病	有条件推荐	低
其他未感染HIV的高危人群		
①开始抗肿瘤坏死因子治疗的患者、接受血液透析的患者、准备接受器官移植或造血干细胞移植的患者和硅沉着病患者	强	极低
②在结核病低发病率国家中的囚犯、卫生工作者,来自结核病高负担国家的移民、无家可归者和使用违禁药物的人群	有条件推荐	极低

WHO:世界卫生组织;HIV:人类免疫缺陷病毒;TST:结核菌素皮肤试验.

3　结核潜伏感染的预防性治疗

结核潜伏感染预防性治疗比例较低,2018—2020年全球仅870万结核潜伏感染者接受治疗,仅占目标值的29%[1]。2020年《WHO结核病综合指南:结核病的预防性治疗》中重申了对结核潜伏感染进行治疗的重要性[29]。针对中国的一项研究表明,对结核潜伏感染老年人群进行预防性治疗将使中国的结核病发病率降低84%[36]。WHO建议,使用异烟肼单药治疗6或9个月(6H或9H方案)[27],但许多地区对单用异烟肼治疗的依从性不高[6,31],因此2018年WHO《结核潜伏感染预防性治疗更新和加强指南》里提出了可代替异烟肼单药治疗的其他两种方案:①每周一次服用异烟肼+利福喷丁3个月(3HP方案);②每日一次服用异烟肼+利福平3个月(3HR方案)[27]。在治疗前排除活动性结核病患者外,还应评估患者的结核潜伏感染进展风险。基于当前研究,若患者的肝功能无明显异常,推荐3HP方案或3HR方案治疗[27]。此外也推荐4个月的利福平单药治疗[37]。

在结核高负担国家中治疗结核潜伏感染的任务是艰巨的,疗程长是治疗局限的原因之一,目前许多地区对结核潜伏感染的治疗多集中在少数高危人群中。实现超短疗程(<1个月)治疗将极大推进结核病防治工作的进展[3]。在一项对结核高发区域或有结核潜伏感染的HIV感染患者使用每日一次异烟肼+利福喷丁1个月方案(1HP方案)的研究中,发现其疗效不逊于6H或9H方案,且患者治疗的完成率显著提高[12,38]。此外,结核分枝杆菌的耐药问题是结核病治疗中的另一个重要挑战,与利福平单药耐药结核病患者密切接触的结核潜伏感染人群可以使用6个月或更长时间的异烟肼单药治疗方案;与异烟肼单药耐药结核患者密切接触的结核潜伏感染人群可使用6个月的利福平治疗;新一代氟喹诺酮类药物是MDR-TB患者密切接触的结核潜伏感染人群治疗的重要药物,如左氧氟沙星或莫西沙星(使用6、9、12个月)可预防性治疗氟喹诺酮敏感的MDR-TB密切接触高危人群,目前这些针对耐药患者密切接触的结核潜伏感染人群的治疗方案仍有待进一步临床验证[29,39]。在预防性治疗过程中还要警惕抗结核药物的毒副作用,特别是有肝病史、饮酒史、HIV感染、糖尿病、肾功能衰竭、怀孕或产后(分娩后3个月内)、年龄超过35岁的患者应加强药物不良反应监测,监测内容应侧重于肝功能检查、神经病变反应和中性粒细胞减少症等[29]。

4　结　语

在结核病疾病谱中结核潜伏感染进展为活动性结核病的免疫反应机制还不清晰,虽然不足十分之一的结核潜伏感染人群会转变为活动性结核

病,但由于感染人口基数庞大,结核潜伏感染的诊治对控制结核病意义重大。随着研究的深入,在诊断结核潜伏感染及其激活的高危因素等方面有了更清晰的认识,对高危人群进行结核潜伏感染监测、及早预防性治疗结核潜伏感染非常关键。

针对当前结核病流行形势,开发新型结核病疫苗主要的期待可以预防感染、预防疾病进展、预防疾病复发和治疗疾病等。目前开发的新型疫苗仍处于不同的临床试验阶段,这些疫苗大体可分四大类型:全细胞减毒活疫苗、全细胞灭活疫苗、佐剂蛋白亚单位疫苗和病毒载体疫苗。亚单位疫苗M72/AS01$_E$在预防结核病感染方面取得了不错的效果,该疫苗也应用于预防结核潜伏感染进展为活动性结核病的临床研究中,但其长期效果仍待随访观察[40-42]。此外,结核潜伏感染的治疗方案不断推出,但当前治疗的推广因药物毒副作用和疗程过长而受到限制,短期方案如3HP、3HR的出现让治疗方案的选择具有多种可能;1HP方案的成功提示超短疗程具有可行性,但其有效性及安全性仍需继续观察。随着MDR-TB的流行,与MDR-TB患者密切接触的结核潜伏感染者的预防性治疗问题也引起了关注,尤其是在使用更安全有效的贝达喹啉、德拉马尼及氟喹诺酮等结核病新药治疗MDR-TB相关的结核潜伏感染及优化现有结核潜伏感染治疗方案等方面值得探讨。

为更有效控制结核病,需要在进一步阐明结核分枝杆菌与宿主免疫互作机制及结核潜伏感染演变规律的基础上,建立结核潜伏感染动态数据库,利用人工智能挖掘更精准的识别高危结核潜伏感染的方法,实施更短程有效的治疗及使用新型预防疫苗,以期早日实现结束结核病流行的目标。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] World Health Organization. Global tuberculosis report 2021[EB/OL]. (2021-10-14)[2022-07-30]. https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021.

[2] CHEE C B E, REVES R, ZHANG Y, et al. Latent tuberculosis infection: opportunities and challenges[J]. **Respirology**, 2018, 23(10): 893-900.

[3] HOUBEN R M, DODD P J. The global burden of latent tuberculosis infection: a re-estimation using mathematical modelling[J/OL]. **PLoS Med**, 2016, 13(10): e1002152.

[4] DING C, HU M, GUO W, et al. Prevalence trends of latent tuberculosis infection at the global, regional, and country levels from 1990—2019[J]. **Int J Infect Dis**, 2022, 122: 46-62.

[5] World Health Organization. Global tuberculosis report 2018[EB/OL]. (2018-09-18) [2022-07-30]. https://www.who.int/publications/i/item/9789241565646.

[6] SHAH M, DORMAN S E. Latent tuberculosis infection[J]. **N Engl J Med**, 2021, 385(24): 2271-2280.

[7] PAI M, ZWERLING A, MENZIES D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update[J]. **Ann Intern Med**, 2008, 149(3): 177-184.

[8] RAMOS J M, ROBLEDANO C, MASIÁ M, et al. Contribution of interferon gamma release assays testing to the diagnosis of latent tuberculosis infection in HIV-infected patients: a comparison of QuantiFERON-TB Gold In Tube, T-SPOT.TB and tuberculin skin test[J]. **BMC Infect Dis**, 2012, 12(1): 169.

[9] YANG H, KRUH-GARCIA N A, DOBOS K M. Purified protein derivatives of tuberculin—past, present, and future[J]. **FEMS Immunol Med Microbiol**, 2012, 66(3): 273-280.

[10] MACK U, MIGLIORI G B, SESTER M, et al. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to *M. tuberculosis*? A TBNET consensus statement[J]. **Eur Respiratory J**, 2009, 33(5): 956-973.

[11] HOLTY J E C, SISTA R R. *Mycobacterium tuberculosis* infection in transplant recipients: early diagnosis and treatment of resistant tuberculosis[J]. **Curr Opin Organ Transplant**, 2009, 14(6): 613-618.

[12] SWINDELLS S, RAMCHANDANI R, GUPTA A, et al. One month of rifapentine plus isoniazid to prevent HIV-related tuberculosis[J]. **N Engl J Med**, 2019, 380(11): 1001-1011.

[13] ZAK D E, PENN-NICHOLSON A, SCRIBA T J, et al. A blood RNA signature for tuberculosis disease risk: a prospective cohort study[J]. **Lancet**, 2016, 387(10035): 2312-2322.

[14] WARSINSKE H C, RAO A M, MOREIRA F M F, et al. Assessment of validity of a blood-based 3-gene signature score for progression and diagnosis of tuberculosis, disease severity, and treatment response[J/OL]. **JAMA Netw Open**, 2018, 1(6): e183779.

[15] SUTHERLAND J S, VAN DER SPUY G, GINDEH A, et al. Diagnostic accuracy of the cepheid 3-gene host response fingerstick blood test in a prospective, multi-site study: interim results[J]. **Clin Infect Dis**, 2022, 74(12): 2136-2141.

[16] TABONE O, VERMA R, SINGHANIA A, et al. Blood transcriptomics reveal the evolution and resolution of the immune response in tuberculosis[J/OL]. **J Exp Med**, 2021, 218(10): e20210915.

[17] COBELENS F, KIK S, ESMAIL H, et al. From latent to patent: rethinking prediction of tuberculosis[J]. **Lancet Respir Med**, 2017, 5(4): 243-244.

[18] BARRY Ⅲ C E, MAYER-BARBER K D. Signature required: the transcriptional response to tuberculosis[J/OL]. **J Exp Med**, 2021, 218(12): e20211665.

[19] MEIER N R, JACOBSEN M, OTTENHOFF T H M, et al. A systematic review on novel mycobacterium tuberculosis antigens and their discriminatory potential for the diagnosis of latent and active tuberculosis[J]. **Front Immunol**, 2018, 9: 2476.

[20] LI J, WANG Y, YAN L, et al. Novel serological biomarker panel using protein microarray can distinguish active TB from latent TB infection[J]. **Microbes Infect**, 2022, 24(8): 105002.

[21] CARRANZA C, PEDRAZA-SANCHEZ S, DE OYARZABAL-MENDEZ E, et al. Diagnosis for latent tuberculosis infection: new alternatives[J]. **Front Immunol**, 2020, 11: 2006.

[22] FORD N, MATTEELLI A, SHUBBER Z, et al. TB as a cause of hospitalization and in-hospital mortality among people living with HIV worldwide: a systematic review and meta-analysis[J]. **J Int AIDS Soc**, 2016, 19(1): 20714.

[23] SAKAI S, KAUFFMAN K D, SALLIN M A et al. CD4 T cell-derived IFN-gamma plays a minimal role in control of pulmonary *mycobacterium tuberculosis* infection and must be actively repressed by PD-1 to prevent lethal Disease[J/OL]. **PLoS Pathog**, 2016, 12(5): e1005667.

[24] AHMED M, TEZERA L B, ELKINGTON P T, et al. The paradox of immune checkpoint inhibition re-activating tuberculosis[J]. **Eur Respir J**, 2022, 60(5): 2102512.

[25] TEZERA L B, BIELECKA M K, OGONGO P, et al. Anti-PD-1 immunotherapy leads to tuberculosis reactivation via dysregulation of TNF-α[J/OL]. **eLife**, 2020, 9: e52668.

[26] GUADO J M, SILVA J T, SAMANTA P, et al. Tuberculosis and transplantation[J]. **Microbiol Spectr**, 2016, 4(6): TNMI7-0005-2016.

[27] World Health Organization. **Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management**[M]. Geneva: World Health Organization, 2018: 10-38.

[28] GETAHUN H, MATTEELLI A, ABUBAKAR I, et al. Management of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries[J]. **Eur Respir J**, 2015, 46(6): 1563-1576.

[29] World Health Organization. **WHO consolidated guidelines on tuberculosis: tuberculosis preventive treatment. module 1: prevention**[M]. Geneva: World Health Organization, 2020: 1-38.

[30] LEE M R, HUANG Y P, KUO Y T, et al. Diabetes mellitus and latent tuberculosis infection: a systemic review and meta-analysis[J]. **Clin Lnfect Dis**, 2016, 64(4): 719-727.

[31] PATON N I, BORAND L, BENEDICTO J, et al. Diagnosis and management of latent tuberculosis infection in Asia: review of current status and challenges[J]. **Int J Infect Dis**, 2019, 87: 21-29.

[32] AYELIGN B, NEGASH M, GENETU M, et al. Immunological impacts of diabetes on the susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis*[J]. **J Immunol Res**, 2019, 2019: 6196532.

[33] AI J W, RUAN Q L, LIU Q H, et al. Updates on the risk factors for latent tuberculosis reactivation and their managements[J/OL]. **Emerg Microbes Infect**, 2016, 5(1): e10.

[34] CHAN E D, KINNEY W H, HONDA J R, et al. Tobacco exposure and susceptibility to tuberculosis: is there a smoking gun?[J]. **Tuberculosis**, 2014, 94(6): 544-550.

[35] CHU H, SHIH C J, LEE Y J, et al. Risk of tuberculosis among healthcare workers in an intermediate-burden country: a nationwide population study[J]. **J Infect**, 2014, 69(6): 525-532.

[36] HUYNH G H, KLEIN D J, CHIN D P, et al. Tuberculosis control strategies to reach the 2035 global targets in China: the role of changing demographics and reactivation disease[J]. **BMC Med**, 2015, 13(1): 88.

[37] HUAMAN M A, STERLING T R. Treatment of latent tuberculosis infection—an update[J]. **Clin Chest Med**, 2019, 40(4): 839-848.

[38] TIBERI S, DU PLESSIS N, WALZL G, et al. Tuberculosis: progress and advances in development of new drugs, treatment regimens, and host-directed therapies[J/OL]. **Lancet Infect Dis**, 2018, 18(7): e183-e198.

[39] DENG G, ZHANG P, LU H. Challenges in the screening and treatment of latent multidrug-resistant tuberculosis infection[J]. **Drug Discov Ther**, 2022, 16(2): 52-54.

[40] LU J, GUO X, WANG C, et al. Therapeutic effect of subunit vaccine AEC/BC02 on *mycobacterium tuberculosis* post-chemotherapy relapse using a latent infection murine model[J]. **Vaccines**, 2022, 10(5): 825.

[41] GOPALASWAMY R, SUBBIAN S. An update on tuberculosis vaccines[J]. **Methods Mol Biol**, 2022, 2410: 387-409.

[42] TAIT D R, HATHERILL M, VAN DER MEEREN O, et al. Final analysis of a trial of M72/AS01$_E$ vaccine to prevent tuberculosis[J]. **N Engl J Med**, 2019, 381(25): 2429-2439.

[本文编辑 沈 敏 沈 洁]