

指南·标准·共识

DOI: 10.19538/j.ek2024120603

# 卡介苗病免疫评估及临床管理专家共识

国家儿童医学暨临床研究中心出生免疫缺陷(IEI)联盟

执笔:孙碧君,应文静

制定专家(按姓氏汉语拼音顺序):黄文彦(上海交通大学医学院附属儿童医院);金燕樑(上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心);李克莉(中国疾病预防控制中心);李晓忠(苏州大学附属儿童医院);凌云(上海市公共卫生临床中心);卢美萍(浙江大学医学院附属儿童医院);毛华伟(首都医科大学附属北京儿童医院);孙碧君(复旦大学附属儿科医院);孙金峤(复旦大学附属儿科医院);唐雪梅(重庆医科大学附属儿童医院);王晓川(复旦大学附属儿科医院);吴洋意(《中国实用儿科杂志》编辑部);杨军(深圳市儿童医院);应文静(复旦大学附属儿科医院);张伟(电子科技大学医学院附属妇女儿童医院 成都市妇女儿童中心医院)

**【摘要】** 卡介苗病是接种卡介苗(bacillus calmette-guerin, BCG)后可能出现的异常反应,尤其在免疫缺陷儿童中较为常见。国家儿童医学暨临床研究中心出生免疫缺陷(inborn errors of immunity, IEI)联盟制定了专家共识,旨在规范卡介苗病的诊断和治疗。共识指出,卡介苗病可分为局部感染、区域感染、远距离感染和播散性感染。诊断依据包括BCG接种史、临床表现、病原学或病理证据。免疫功能评估对于远距离及播散性感染的患儿至关重要。治疗方面,对于易感BCG的免疫缺陷患儿推荐预防性抗结核治疗,而卡介苗病的IEI患儿需要长期抗结核治疗。部分IEI疾病类型需要造血干细胞移植根治。该共识还强调了免疫治疗的重要性,特别是对于干扰素- $\gamma$ 产生减少的孟德尔遗传分枝杆菌易感性疾病。

**【关键词】** 卡介苗;出生免疫缺陷;慢性肉芽肿病;重症联合免疫缺陷病;孟德尔遗传分枝杆菌易感性疾病;诊断;治疗  
中图分类号:R72 文献标志码:C

**Expert consensus on immune assessment and clinical management of BCG vaccine disease** *Inborn Errors of Immunity Alliance of National Children's Medical and Clinical Research Center (IEI.CHN)*

*Corresponding author: SUN Jin-qiao, E-mail: jinqiaosun@fudan.edu.cn; WANG Xiao-chuan, E-mail: xchwang@shmu.edu.cn*

**Abstract** Bacillus calmette-guerin (BCG) disease is an abnormal reaction that may occur after inoculation with the BCG vaccine, especially in immunodeficient children. Inborn Errors of Immunity Alliance of National Children's Medical and Clinical Research Center (IEI.CHN) has developed an expert consensus to standardize the diagnosis and treatment of BCG disease. The consensus states that BCG disease can be divided into local infection, regional infection, distant infection and disseminated infection. The diagnosis is based on BCG vaccination history, clinical presentation, and etiological or pathological evidence. Assessment of immune function is critical in children with distant and disseminated infections. Therapeutically, prophylactic anti-tuberculosis therapy is recommended for immunodeficient children susceptible to BCG. For IEI patients with BCG disease, long-term anti-tuberculosis therapy is required. Some types of IEI require radical treatment by hematopoietic stem cell transplantation. The consensus also highlights the importance of immunotherapy, especially for Mendelian genetic mycobacterium susceptibility diseases with reduced interferon-gamma production.

**Keywords** BCG; inborn errors of immunity; chronic granulomatous disease; severe combined immunodeficiency disease; Mendelian susceptibility to mycobacterial disease; diagnosis; treatment

结核病是全球传染性死亡的主要原因之

一<sup>[1]</sup>。卡介苗(bacillus calmette-guerin, BCG)是一种减毒牛型分枝杆菌的活菌株,是自1921年问世以来惟一一直被批准用于临床的结核病疫苗。1974年BCG被纳入世界卫生组织扩大免疫规划,用于全球婴儿疫苗接种<sup>[2]</sup>。我国是世界上30个高结核负担国家之一<sup>[1]</sup>,为了预防婴幼儿结核性脑膜

基金项目:国家重点研发计划项目(2022YFC2704905);上海市市级科技重大专项“重大突发传染病防控关键核心技术研究”项目(ZD2021CY001)

通信作者:孙金峤,电子信箱:jinqiaosun@fudan.edu.cn;王晓川,电子信箱:xchwang@shmu.edu.cn

炎及播散性结核感染,我国也将BCG纳入国家免疫规划程序。

对于绝大多数儿童来说,接种BCG是无害的<sup>[3]</sup>。然而由于BCG是减毒活疫苗,少数接种者,主要是出生免疫缺陷(inborn errors of immunity, IEI)患者,接种BCG会发生异常反应,即卡介苗病,严重者可引起播散性感染甚至死亡。目前卡介苗病的患病率无明确流行病学数据。研究显示,在一般人群中,因国家及地区的不同,播散性卡介苗病患病率为(1.56~4.29)/100万<sup>[4]</sup>。免疫功能低下者包括人免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染者和IEI患儿在接种疫苗后容易出现播散性感染,估计发病率为(2~34)/100万<sup>[5]</sup>。临床上对于如何管理卡介苗病患儿缺少规范的流程或路径。国家儿童医学暨临床研究中心IEI联盟(IEI.CHN)基于当前证据结合临床实践制定本共识,旨在推动临床更好地诊治卡介苗病。

## 1 方法学

国家儿童医学暨临床研究中心IEI联盟于2024年6月成立专家共识写作小组,广泛征求各专家的意见和建议,以国内外的研究证据为基础,结合我国国情制订本共识。本共识检索PubMed、Web of Science、Embase、中国知网、万方数据库建库至2024年6月1日相关文献,检索关键词为卡介苗(BCG)、不良反应(adverse reactions)、卡介苗病(BCGitis/BCGosis),免疫缺陷(primary immunodeficiency, inborn errors of immunity)。

基于推荐意见分级的评估、制订及评价(grading of recommendations assessment, development and evaluation, GRADE)方法<sup>[6]</sup>,对检索结果进行方法学质量评价,对证据质量进行分析。由于卡介苗病发生率低,相关研究报道较少,绝大多数研究为病例报告或回顾性分析,缺少前瞻性、大样本的随机对照研究,证据等级相对较低。因此,本共识是在文献评价的基础上,结合共识制定专家组对推荐意见的共识度制定。共识制定专家组对推荐意见的共识度为100%。

## 2 推荐意见

2.1 BCG一般反应与卡介苗病定义及分类 推荐意见1,BCG一般反应定义<sup>[7]</sup>:接种BCG 2周左右,

局部出现红肿浸润,随后化脓,形成小溃疡,大多在8~12周后结痂(卡疤),一般不需处理。

推荐意见2,卡介苗病定义:由接种BCG导致的异常反应,包括接种部位局部感染、区域淋巴结炎以及播散性感染<sup>[8]</sup>。

推荐意见3,卡介苗病分类<sup>[5]</sup>:(1)局部感染:BCG接种部位局部溃疡迁延超过4个月或直径大于10 mm。(2)区域感染:接种部位同侧腋窝、锁骨上、颈部淋巴结炎<sup>[9]</sup>。临床诊断基于以下3个标准:①孤立的腋下淋巴结肿大或锁骨上或颈部淋巴结肿大;②同侧上臂接种史;③无其他淋巴结炎依据。(3)远距离感染:局部及区域淋巴结以外任何一个部位,例如肺、脑脊液、泌尿道、骨骼或皮肤等。其中BCG骨髓炎是临床表现隐匿且非特异性的,病变往往是单一的,累及长骨的骨骺或干骺端,尤其是下肢<sup>[10]</sup>。(4)播散性感染:远离疫苗接种区域以外至少有2个不同器官系统的累及,或存在于血液或骨髓。播散性卡介苗病通常伴有明显的全身受累,包括反复发热、体重减轻、贫血等,常伴有淋巴结炎和肝脾肿大。

2.2 卡介苗病相关IEI 推荐意见4,卡介苗病相关的IEI,以T细胞功能及数量缺陷的联合免疫缺陷病(combined immunodeficiency disease, CID)、吞噬细胞呼吸爆发功能异常的慢性肉芽肿病(chronic granulomatous disease, CGD)以及白介素(IL)-12/干扰素(IFN)- $\gamma$ 通路受损的孟德尔遗传分枝杆菌易感性疾病(mendelian susceptibility to mycobacterial disease, MSMD)最为常见<sup>[11]</sup>。

证据概述:卡介苗病相关的宿主免疫缺陷包括IEI及继发性免疫缺陷<sup>[12]</sup>。根据最新的IEI分类标准,IEI可以分为10大类<sup>[13]</sup>,以下几类在卡介苗病患儿中最常见<sup>[11]</sup>。(1)CGD:我国CGD患儿中59.2%发生了BCG感染<sup>[14]</sup>,与Conti等<sup>[15]</sup>报告的74%相近。根据2023年复旦大学附属儿科医院进行的大样本BCG感染IEI队列总结,CGD患者约占48%<sup>[16]</sup>。(2)MSMD属于固有免疫缺陷,主要表现为对低毒力分枝杆菌如BCG、非结核分枝杆菌和环境分枝杆菌明显的选择性易感<sup>[17]</sup>。(3)重症联合免疫缺陷(SCID):SCID患儿在接种BCG后,会出现严重的、播散性或致命性感染<sup>[18]</sup>,SCID的BCG相关病死率最高<sup>[11]</sup>。对来自17个国家28个中心的349例接受BCG疫苗接种的SCID患者进行的一次

大规模调查显示,51%的患者出现了卡介苗病,其中17%为局部感染,34%的患者为播散性卡介苗病,分别比一般人口感染风险增加400倍和33,000倍<sup>[19]</sup>。(4)其他类型的IEI。根据IEI和卡介苗病的系统评价<sup>[11, 13, 20]</sup>,目前已知的卡介苗病相关IEI见表1。

2.3 卡介苗病临床诊治原则 推荐意见5,对疑似卡介苗病患者需寻找病原学证据,判断感染累及部位,并进行免疫功能评估(无条件者,可推荐至免疫专科就诊)。根据感染严重程度和IEI类型,选择免疫治疗和抗结核治疗方案。未能明确免疫缺陷的卡介苗病患者需长期随访。

表1 常见的卡介苗病相关IEI

分类	疾病名称	缺陷基因
重症联合免疫缺陷(SCID)	X连锁( $\gamma$ c缺陷)	<i>IL2RG</i>
	Jak3缺陷	<i>JAK3</i>
	IL7Ra缺陷	<i>IL7RA</i>
	RAG1缺陷	<i>RAG1</i>
	RAG2缺陷	<i>RAG2</i>
	DCLRE1C(Artemis)缺陷	<i>DCLRE1C</i>
	Cernunnos/XLF缺陷	<i>NHEJ1</i>
	腺苷脱氨酶(ADA)缺陷	<i>ADA</i>
	症状轻于SCID的联合免疫缺陷	Omenn综合征/泄漏型SCID
MHC-II类分子缺陷		<i>RFXANK</i>
ZAP-70缺陷(ZAP70 LOF)		<i>ZAP70</i>
NIK缺陷		<i>MAP3K14</i>
CD40配体缺陷		<i>CD40LG</i>
IKBKB缺陷		<i>IKBKB</i>
慢性肉芽肿病(CGD)	X连锁慢性肉芽肿病(CGD), gp91phox	<i>CYBB</i>
	常染色体隐性CGD p22phox	<i>CYBA</i>
	常染色体隐性CGD p47phox	<i>NCF1</i>
	常染色体隐性CGD p67phox	<i>NCF2</i>
孟德尔遗传分枝杆菌易感性疾病(MSMD)	IL12和IL23受体 $\beta$ 1缺陷	<i>IL12RB1</i>
	IL-12p40缺陷	<i>IL12B</i>
	IL12RB2缺陷	<i>IL12RB2</i>
	IL23R缺陷	<i>IL23R</i>
	IFN- $\gamma$ 受体1缺陷	<i>IFNGR1</i>
	IFN- $\gamma$ 受体2缺陷	<i>IFNGR2</i>
	STAT1 (AD LOF/GOF)	<i>STAT1</i>
	巨噬细胞gp91缺陷	<i>CYBB</i>
	IRF8缺陷(AD)	<i>IRF8</i>
	IRF8缺陷(AR)	<i>IRF8</i>
	SPPL2a缺陷	<i>SPPL2A</i>
	Tyk2缺陷	<i>TYK2</i>
	ISG15缺陷	<i>ISG15</i>
	RORc缺陷	<i>RORC</i>
	JAK1缺陷	<i>JAK1</i>
	TBX21缺陷	<i>TBX21</i>
	IFNG缺陷	<i>IFNG</i>
MCTS1缺陷	<i>MCTS1</i>	
IRF1缺陷	<i>IRF1</i>	
ZNFX1缺陷	<i>ZNFX1</i>	

续表 1

分类	疾病名称	缺陷基因
其他IEI类型	Wiskott-Aldrich综合征	WAS
	POLE2缺陷	POLE2
	DiGeorge综合征	染色体22q11大片段缺失(3 Mb)/ <i>TBX1</i>
	Job综合征(AD HIES)	<i>STAT3</i>
	NEMO/IKBKG缺陷	<i>NEMO (IKBKG)</i>
	PNP缺陷	<i>PNP</i>
	PIK3CD突变(GOF)(活化的p110 $\delta$ 综合征APDS1)	<i>PIK3CD</i>
	PIK3R1缺陷(LOF)(活化的p110 $\delta$ 综合征APDS2)	<i>PIK3R1</i>
	穿孔素缺陷(FHL2)	<i>PRF1</i>
	UNC13D/Munc13-4缺陷(FHL3)或STXBP2/Munc18-2缺陷(FHL5)	<i>UNC13D</i> 或 <i>STXBP2</i>
	Chediak-Higashi综合征	<i>LYST</i>
	GrisCELLi综合征, 2型	<i>RAB27A</i>
	G6PD缺陷1型	<i>G6PD</i>
	GATA2缺陷	<i>GATA2</i>

注: AD: autosomal dominant inheritance, 常染色体显性遗传; AR: autosomal recessive inheritance, 常染色体隐性遗传; GOF: gain-of-function mutation, 功能获得性突变; LOF: loss-of-function mutation, 功能丧失性突变; HIES: Hyper-IgE syndromes, 高 IgE 综合征; FHL: familial hemophagocytic lymphohistiocytosis, 家族噬血细胞性淋巴组织病; APDS: 活化的 p110 $\delta$  综合征; 表中内容源自文献[11]、[13]、[20]

2.4 卡介苗病的诊断 推荐意见6, 卡介苗病的诊断标准<sup>[14, 16, 21]</sup>: 直接证据: (1) BCG接种史; (2) 感染证据: 出现卡介苗病的临床表现, 包括接种部位、区域淋巴结和/或累及其他组织器官; (3) 病原学/病理证据: 临床标本培养出结核分枝杆菌或抗酸染色阳性; 病理提示干酪样坏死或肉芽肿形成; (4) BCG鉴定: 可采用高通量测序或实时荧光定量PCR鉴定结核分枝杆菌复合群, 同时经基于*RD1*、*RD9*和*RD10*基因组缺失的BCG测定法进行明确<sup>[22]</sup>。满足上述4条标准为明确诊断; 满足上述1、2、3三条标准为临床诊断; 满足上述1、2两条标准为临床疑似诊断。

间接证据: 除直接证据外, 需要强调结核菌素纯蛋白衍生物(PPD)试验和IFN- $\gamma$ 释放试验在卡介苗病中的间接诊断意义, 见表2。临床上, 常用的IFN- $\gamma$ 释放试验包括结核感染T细胞斑点试验(T-spot)和QuantiFERON-TB(QFT)试验所采用的刺激多肽ESAT-6、CFP-10和TB7.7(p4)是人结核分枝杆菌的成分, 对于卡介苗病的诊断价值有限。T细胞功能及数量缺陷以及IL-12/IFN- $\gamma$ 通路受损的患者如果发生卡介苗病, 如伴有IFN异常减少, 其PPD试验可能出现假阴性。

2.5 卡介苗病患者免疫功能评估 推荐意见7, 卡介苗病有必要评估免疫功能, 需要评估免疫功能

的卡介苗病标准: (1) 远距离及播散性BCG感染; (2) 局部或区域性感染, 合并以下任一情况: 感染病灶迁延不愈、持续发热(>38 $^{\circ}$ C 2周以上)、贫血(血红蛋白<100 g/L)、生命早期反复感染、机会性致病菌感染、反复皮肤或深部组织脓肿、慢性腹泻、生长发育迟缓或体重减轻、IEI家族史等。

推荐意见8, 需要评估的免疫功能: (1) 常规免疫功能包括血常规、淋巴细胞亚群、免疫球蛋白、补体等; (2) 个体化免疫功能包括中性粒细胞呼吸爆发功能、IL12RB/IFNGR蛋白表达、IFN- $\gamma$ 产生能力检测等<sup>[16, 23-24]</sup>; (3) 基因检测。具体流程见图1。

证据概述: 播散性卡介苗病常发生在免疫低下患儿中, 必须系统地寻找潜在的免疫学背景。2011年有学者提出出生后1年内IEI的12条预警信号, 其中之一即活疫苗尤其是BCG的异常反应<sup>[25]</sup>。Sadeghi-Shanbestari等<sup>[26]</sup>提出, 如果同时存在BCG接种部位或其他部位的淋巴结炎、脓肿或瘰管病合并以下这些情况之一, 包括: 发热>38 $^{\circ}$ C至少2周; 贫血(血红蛋白<100 g/L); 持续性或复发性鹅口疮; 器官肿大; 骨病(疼痛或关节炎); 发育迟缓或体重减轻; 慢性腹泻; 父母近亲血缘关系; 有免疫缺陷家族史, 则必须进行全面的免疫评估。

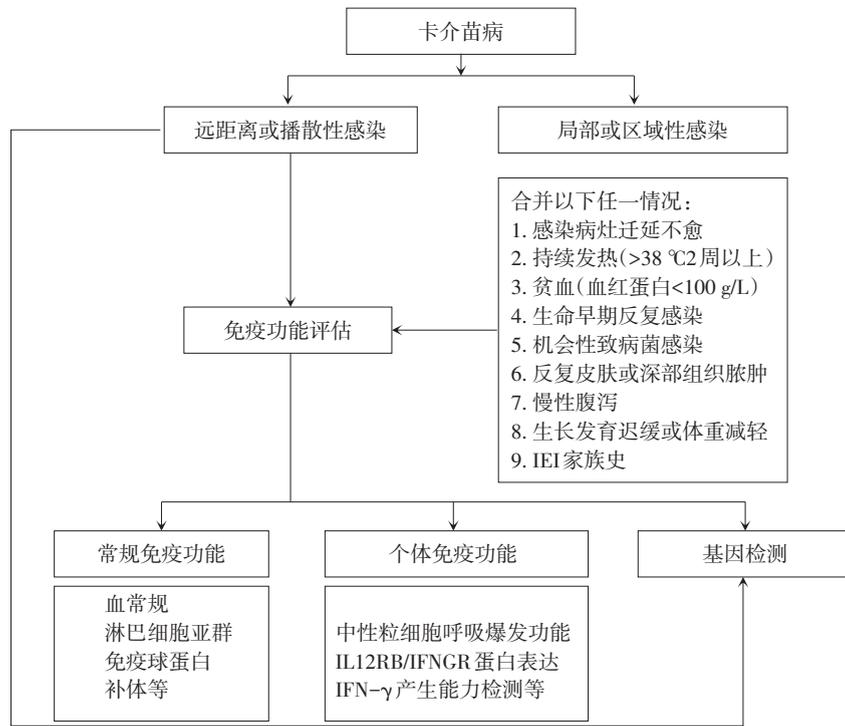


图1 卡介苗病免疫评估流程图

2.6 卡介苗病合并IEI的治疗 推荐意见9,BCG易感的IEI(见表1)患者且接种BCG者,即使没有临床症状,推荐利福平联合异烟肼预防性治疗至少3个月<sup>[27-28]</sup>。

推荐意见10,常用的一线治疗方案是利福平、异烟肼、乙胺丁醇。对于局部及区域性感染,使用2种或3种抗结核药物;对于远距离/播散性感染,使用3种或以上药物。疗程取决于卡介苗病感染程度,MSMD患者抗结核治疗疗程较长,多大于1.5年。IEI患者造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplant, HSCT)后,抗结核药物平均使用12个月,具体取决于临床效果和免疫重建情况。

如果一线治疗无效或不耐受等,结合临床实际在知情同意基础上,可选择二线药物,常选用的药物包括左氧氟沙星、莫西沙星、利奈唑胺、阿米卡星。

推荐意见11,免疫治疗[重组人干扰素(recombinant human IFN-γ, rhIFN-γ)+免疫重建]: HSCT是目前重症联合免疫缺陷病(severe combined immune deficiency, SCID)、CGD和部分MSMD的惟一根治手段。IFN-γ产生减少的MSMD需长期接受rhIFN-γ治疗和预防。

推荐意见12:局部脓肿在有效抗结核治疗前提下,必要时可考虑外科治疗。

证据概述:对易感BCG并接种BCG的IEI患儿,进行预防性用药是必要的,异烟肼+利福平是最常用的预防性抗结核方案<sup>[27, 29]</sup>。接受抗结核预防性治疗的SCID患者中8.7%出现卡介苗病,而在非预防性组75%发生卡介苗病且常为远距离或播散性BCG感染<sup>[27]</sup>。78例无症状时接受预防性抗结核的SCID患者中有2例报告了卡介苗病,并且该组中未发生卡介苗病导致的死亡;相比之下,在160例因症状性BCG感染而接受抗结核治疗的SCID患者中,报告了46例BCG相关的死亡<sup>[19]</sup>。所有接受预防性抗结核治疗的CGD患者都没有发生卡介苗病<sup>[27]</sup>。所有接受预防性抗结核治疗的MSMD患者都没有发展出卡介苗病,在非预防组的所有患者发展成卡介苗病<sup>[27]</sup>。

BCG对吡嗪酰胺天然耐药,因此卡介苗病治疗的一线药物为异烟肼、利福平、乙胺丁醇。目前IEI伴难治性卡介苗病,结合临床实际在知情同意基础上,常选用的药物包括左氧氟沙星、莫西沙星、利奈唑胺、阿米卡星。研究显示有卡介苗病的MSMD患者,双重或三重疗法的方案包括异烟肼和利福平加或不加乙胺丁醇,阿米卡星、利奈唑胺会用于四联疗法<sup>[24]</sup>。存在IEI的患者抗结核治疗疗程长,MSMD一般持续治疗时间在1.5年以上,根据治疗效果来做相应调整。

表2 PPD试验及 $\gamma$ -干扰素释放试验在卡介苗病诊断中的意义和判断

疾病分类	检测项目	卡介苗病	人结核分枝杆菌感染
免疫正常人群	PPD试验	阳性	阳性
	$\gamma$ -干扰素释放试验	阴性	阳性
T细胞功能及数量缺陷	PPD试验	阳性或假阴性	阳性或假阴性
	$\gamma$ -干扰素释放试验	阴性	阳性或假阴性
慢性肉芽肿病	PPD试验	阳性	阳性
	$\gamma$ -干扰素释放试验	阴性	阳性
IL-12/IFN- $\gamma$ 通路缺陷	PPD试验	阳性或假阴性	阳性或假阴性
	$\gamma$ -干扰素释放试验	阴性	阳性或假阴性

rhIFN- $\gamma$ 治疗被认为是改善MSMD和CGD预后的有效治疗方法<sup>[30-32]</sup>。复旦大学附属儿科医院经验显示,77.8%的MSMD患者接受了rhIFN- $\gamma$ 治疗,接受rhIFN- $\gamma$ 治疗的IL12RB1缺陷患者的病死率显著低于未接受rhIFN- $\gamma$ 治疗的患者,rhIFN- $\gamma$ 治疗可以改善IL12RB1缺陷患者的疾病预后<sup>[17, 24]</sup>。rhIFN- $\gamma$ 治疗CGD患者与中性粒细胞增加一氧化氮的产生有关<sup>[33]</sup>。一项随机、双盲、安慰剂对照研究表明,IFN- $\gamma$ 治疗是CGD患者有效且耐受性良好的治疗方法<sup>[34]</sup>,可减少严重感染的发生频率。患儿在确诊卡介苗病后开始予每周3次,每次50  $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 或2.25万IU/kg的rhIFN- $\gamma$ 皮下注射治疗<sup>[24]</sup>。rhIFN- $\gamma$ 主要不良反应为发热,如出现持续发热应当减少剂量。

### 参考文献

- [1] WHO. Global Tuberculosis Report [Z/OL]. (2023- 11- 07) [2024-08-10]. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240083851>.
- [2] Qu M, Zhou X, Li H. BCG vaccination strategies against tuberculosis: updates and perspectives [J]. Hum Vaccin Immunother, 2021, 17(12):5284-5295.
- [3] Behr MA. BCG-different strains, different vaccines? [J]. Lancet Infect Dis, 2002, 2(2):86-92.
- [4] Lotte A, Wasz-Hockert O, Poisson N, et al. Second IUATLD study on complications induced by intradermal BCG-vaccination [J]. Bull Int Union Tuberc Lung Dis, 1988, 63(2):47-59.
- [5] Talbot EA, Perkins MD, Silva SF, et al. Disseminated bacille Calmette-Guérin disease after vaccination: case report and review [J]. Clin Infect Dis, 1997, 24(6):1139-1146.
- [6] Atkins D, Best D, Briss PA, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations [J]. BMJ, 2004, 328(7454):1490.
- [7] 国家疾病预防控制中心, 国家卫生健康委员会. 预防接种工作规范(2023年版) [J]. 中国病毒病杂志, 2024, 14(2):101-118.
- [8] Kourime M, Akpalu EN, Quair H, et al. BCGitis/BCGosis in children: diagnosis, classification and exploration [J]. Arch Pediatr, 2016, 23(7):754-759.
- [9] Goraya JS, Viridi VS. Bacille Calmette-Guérin lymphadenitis [J]. Postgrad Med J, 2002, 78(920):327-329.
- [10] Kröger L, Brander E, Korppi M, et al. Osteitis after newborn vaccination with three different Bacillus Calmette-Guérin vaccines: twenty-nine years of experience [J]. Pediatr Infect Dis J, 1994, 13(2):113-116.
- [11] Fekrvand S, Yazdani R, Olbrich P, et al. Primary immunodeficiency diseases and bacillus Calmette-Guérin (BCG) - vaccine-derived complications: a systematic review [J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2020, 8(4):1371-1386.
- [12] Boisson-Dupuis S, Bustamante J. Mycobacterial diseases in patients with inborn errors of immunity [J]. Curr Opin Immunol, 2021, 72:262-271.
- [13] Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Human inborn errors of immunity: 2022 update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee [J]. J Clin Immunol, 2022, 42(7):1473-1507.
- [14] Zhou Q, Hui X, Ying W, et al. A cohort of 169 chronic granulomatous disease patients exposed to BCG vaccination: a retrospective study from a single center in Shanghai, China (2004-2017) [J]. J Clin Immunol, 2018, 38(3):260-272.
- [15] Conti F, Lugo-Reyes SO, Blancas GL, et al. Mycobacterial disease in patients with chronic granulomatous disease: a retrospective analysis of 71 cases [J]. J Allergy Clin Immunol, 2016, 138(1):241-248.
- [16] Zeng Y, Ying W, Wang W, et al. Clinical and genetic characteristics of BCG disease in Chinese children: a retrospective study [J]. J Clin Immunol, 2023, 43(4):756-768.
- [17] Noma K, Mizoguchi Y, Tsumura M, et al. Mendelian susceptibility to mycobacterial diseases: state of the art [J]. Clin Microbiol Infect, 2022, 28(11):1429-1434.
- [18] Chitamani P, Anbazhagan J, Parameswaran N, et al. BCGosis in infants with severe combined immunodeficiency (SCID) [J]. Indian J Pediatr, 2018, 85(7):585-586.

- [19] Marciano BE, Huang CY, Joshi G, et al. BCG vaccination in patients with severe combined immunodeficiency: complications, risks, and vaccination policies [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 133(4): 1134-1141.
- [20] Bohlen J, Zhou Q, Philippot Q, et al. Human MCTS1-dependent translation of JAK2 is essential for IFN- $\gamma$  immunity to mycobacteria [J]. *Cell*, 2023, 186(23): 5114-5134.
- [21] Li T, Zhou X, Ling Y, et al. Genetic and clinical profiles of disseminated bacillus calmette-guérin disease and chronic granulomatous disease in China [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 73.
- [22] Parsons LM, Brosch R, Cole ST, et al. Rapid and simple approach for identification of *Mycobacterium tuberculosis* complex isolates by PCR-based genomic deletion analysis [J]. *J Clin Microbiol*, 2002, 40(7): 2339-2345.
- [23] Esteve-Solé A, Sologuren I, Martínez-Saavedra MT, et al. Laboratory evaluation of the IFN- $\gamma$  circuit for the molecular diagnosis of Mendelian susceptibility to mycobacterial disease [J]. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2018, 55(3): 184-204.
- [24] Ying W, Liu D, Dong X, et al. Current status of the management of mendelian susceptibility to mycobacterial disease in Chinese mainland [J]. *J Clin Immunol*, 2019, 39(6): 600-610.
- [25] Carneiro-Sampaio M, Jacob CM, Leone CR. A proposal of warning signs for primary immunodeficiencies in the first year of life [J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2011, 22(3): 345-346.
- [26] Sadeghi-Shanbestari M, Ansarin K, Maljaei SH, et al. Immunologic aspects of patients with disseminated bacille Calmette-Guérin disease in north-west of Iran [J]. *Ital J Pediatr*, 2009, 35: 42.
- [27] Ozsezen B, Yalçın E, Ademhan TD, et al. Antimycobacterial prophylaxis regarding *Bacillus Calmette-Guérin* - associated complications in children with primary immunodeficiency [J]. *Respir Med*, 2022, 200: 106919.
- [28] 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.
- [29] Soyak AE, Keskin A, Tan C, et al. Differential diagnosis of primary immunodeficiency in patients with BCGitis and BCGosis: a single-centre study [J]. *Scand J Immunol*, 2021, 94(4): e13084.
- [30] Hesseling AC, Rabie H, Marais BJ, et al. Bacille Calmette-Guérin vaccine-induced disease in HIV-infected and HIV-uninfected children [J]. *Clin Infect Dis*, 2006, 42(4): 548-558.
- [31] Khavandegar A, Mahdaviani SA, Zaki-Dizaji M, et al. Genetic, immunologic, and clinical features of 830 patients with Mendelian susceptibility to mycobacterial diseases (MSMD): a systematic review [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2024, 153(5): 1432-1444.
- [32] Lugo RS, González GA, González BN, et al. Efficacy and safety of interferon-gamma in chronic granulomatous disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Clin Immunol*, 2023, 43(3): 578-584.
- [33] Ahlin A, Lärffars G, Elinder G, et al. Gamma interferon treatment of patients with chronic granulomatous disease is associated with augmented production of nitric oxide by polymorphonuclear neutrophils [J]. *Clin Diagn Lab Immunol*, 1999, 6(3): 420-424.
- [34] Gallin IJ, Malech LHA. A controlled trial of interferon gamma to prevent infection in chronic granulomatous disease [J]. *N Engl J Med*, 1991, 324(8): 509-516.

(2024-10-08 收稿)

## 本期广告目次

封面	深圳市康哲药业有限公司
封二	安徽安科生物工程(集团)股份有限公司
彩二	江苏康缘药业股份有限公司
彩四	深圳健安医药有限公司
彩六	宜昌东阳光长江药业股份有限公司
彩十一	清远华能制药有限公司
封三	济川药业集团有限公司
封四	北京韩美药品有限公司