

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.04.006

网络首发 [https://www.cnki.net/KCMS/detail/50.1097.R.20191115.1516.006.html\(2019-11-18\)](https://www.cnki.net/KCMS/detail/50.1097.R.20191115.1516.006.html(2019-11-18))

沙库巴曲缬沙坦联合曲美他嗪治疗慢性充血性心力衰竭临床疗效观察*

普顺华¹, 蒋兴玲², 郑甲林¹, 张新金¹, 陶四明¹, 韩明华¹, 杨志刚^{1△}

(1. 云南省第二人民医院心内科, 昆明 650021; 2. 昆明医科大学第一附属医院心内科 650021)

[摘要] **目的** 探讨沙库巴曲缬沙坦联合曲美他嗪治疗慢性充血性心力衰竭的临床疗效和安全性。

方法 选取云南省第二人民医院心内科 2018 年 1—6 月收治的慢性充血性心力衰竭患者 200 例, 随机分为观察组和对照组各 100 例。对照组给予常规抗心力衰竭治疗, 观察组在常规抗心力衰竭治疗基础上加用沙库巴曲缬沙坦和曲美他嗪, 连续治疗 6 个月。记录两组治疗前及治疗 6 个月后左室舒张末内径(LVEDD)、左室射血分数(LVEF)、血浆 N-末端脑钠肽(NT-proBNP)、6 分钟步行试验(6MWT), 记录研究期间住院次数、每次住院时间及不良反应。**结果** 沙库巴曲缬沙坦联合曲美他嗪治疗 6 个月后与对照组比较, 心力衰竭患者 LVEF 增加 $[(51.72 \pm 8.97)\% \text{ vs. } (43.25 \pm 8.01)\%, P < 0.01]$, NT-proBNP 下降 $[(386.73 \pm 45.41) \text{ pg/mL vs. } (658.95 \pm 76.03) \text{ pg/mL}, P < 0.05]$, 6MWT 距离延长 $[(353.15 \pm 12.99) \text{ m vs. } (305.29 \pm 9.92) \text{ m}, P < 0.05]$, 住院次数减少 $[(1.40 \pm 0.57) \text{ vs. } (1.75 \pm 0.74), P < 0.01]$, 平均住院时间缩短 $[(9.85 \pm 2.22) \text{ d vs. } (12.93 \pm 3.40) \text{ d}, P < 0.01]$, 不良反应无明显差异 ($P > 0.05$)。**结论** 沙库巴曲缬沙坦联合曲美他嗪能显著改善慢性充血性心力衰竭患者的心功能, 且安全性良好。

[关键词] 曲美他嗪; 心力衰竭; 沙库巴曲缬沙坦; 充血性; 心功能

[中图分类号] R541.6

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2020)04-0539-05

Therapeutic effect of Sacubitril Valsartan combined with Trimetazidine on chronic congestive heart failure*

PU Shunhua¹, JIANG Xingling², ZHENG Jialin¹, ZHANG Xinjin¹,TAO Siming¹, HAN Minghua¹, YANG Zhigang^{1△}

(1. Department of Cardiology, Yunnan No. 2 People's Hospital, Kunming, Yunnan 650021, China;

2. Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical College, Kunming, Yunnan 650021, China)

[Abstract] **Objective** To analyse the effect and safety of Sacubitril Valsartan combined with Trimetazidine on cardiac function in patients with chronic congestive heart failure. **Methods** 200 cases of patients with chronic congestive heart failure in the department of cardiology of Yunnan No. 2 People's Hospital from January 2018 to June 2018 were randomized into the observation group and the control group, each of which had 100 people. The patients in the control group were treated with routine anti-heart failure treatment. The observation group was treated with Sacubitril Valsartan and Trimetazidine on the basis of routine anti-heart failure treatment. All patients were treated for 6 months. Left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD), left ventricular ejection fraction (LVEF), plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), six-minute walk test (6MWT) were recorded before and after treatment in both groups. The times of hospitalizations, average hospital stays and adverse reactions were recorded during the study period. **Results** Compared with the control group, the LVEF increased $[(51.72 \pm 8.97)\% \text{ vs. } (43.25 \pm 8.01)\%, P < 0.01]$, the NT-proBNP decreased $[(386.73 \pm 45.41) \text{ pg/mL vs. } (658.95 \pm 76.03) \text{ pg/mL}, P < 0.05]$, the 6MWT prolonged $[(353.15 \pm 12.99) \text{ m vs. } (305.29 \pm 9.92) \text{ m}, P < 0.05]$, times of hospitalizations reduced $[(1.40 \pm 0.57) \text{ vs. } (1.75 \pm 0.74), P < 0.01]$, average hospital stays decreased $[(9.85 \pm 2.22) \text{ d vs. } (12.93 \pm 3.40) \text{ d}, P < 0.01]$

* 基金项目: 云南省教育厅基金项目(2016ZDX062)。 作者简介: 普顺华(1978—), 主治医师, 硕士, 主要从事冠心病、先天性心脏病、心力衰竭的诊治研究。 △ 通信作者, E-mail: 13987188861@139.com。

in patients with heart failure after 6 months of treatment, but there was no significant difference in adverse reactions ($P > 0.05$). **Conclusion** The cardiac function of patients with chronic congestive heart failure was significantly improved by Sacubitril Valsartan and Trimetazidine, and the safety was good.

[Key words] trimetazidine; heart failure; Sacubitril/valsartan; Congestive; cardiac function

慢性心力衰竭是多种原因导致心脏结构或功能异常, 心室泵血或充盈功能受损, 组织、器官出现血液灌注不足, 充血性心力衰竭患者同时出现肺循环和(或)体循环淤血, 是各种心脏疾病发展到终末阶段的临床综合征^[1]。血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素 II 受体拮抗剂(ARB)、 β 受体阻滞剂及醛固酮拮抗剂等慢性心力衰竭患者中的规范应用, 大大改善了心力衰竭患者的临床预后。但慢性心力衰竭患者 5 年病死率仍高达 50% 以上^[2], 不断优化心力衰竭的治疗仍是临床医生面临的难题。有研究显示, 沙库巴曲缬沙坦比依那普利更能改善心力衰竭患者的临床预后^[3]。慢性心力衰竭患者合并心肌细胞能量代谢障碍。曲美他嗪使心肌细胞以葡萄糖代谢为主产生能量, 提高氧的利用度, 进而减少缺血缺氧对心肌的损伤^[4]。本研究纳入 200 例慢性充血性心力衰竭患者, 观察沙库巴曲缬沙坦联合曲美他嗪治疗慢性充血性心力衰竭的临床疗效和安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取云南省第二人民医院心内科 2018 年 1—6 月收治的慢性充血性心力衰竭患者 200 例, 患者随机分为观察组和对照组各 100 例。入选标准: 所有患者均符合 2014 年中国心力衰竭诊断和治疗指南制订的诊断标准^[5]; 年龄 18~80 岁; 心力衰竭病程大于或等于 1 年; 心功能 II~IV 级(NYHA 分级); 肝功能 Child-Pugh 分级 A 级、估算肾小球滤过率($eGFR$) $> 60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$; 患者依从性良好, 能定期随访。排除标准: 严重原发性心脏瓣膜疾病、肥厚性心肌病、限制性心肌病、缩窄性心包炎等其他心血管疾病; 未控制的严重感染、严重的肺部疾病、重度贫血、甲状腺功能异常等疾病; 症状性低血压(收缩压小于 100 mm Hg); 既往有血管性水肿病史; 双下肢活动受限, 不能完成 6 min 步行试验(6MWT); 对沙库巴曲缬沙坦、曲美他嗪过敏或有禁忌证者。

1.2 治疗方法

1.2.1 对照组

(1) 口服 ACEI: 培哚普利叔丁胺片(施维雅天津制药公司, 批号 H20103382, 每片 8 mg), 根据患者血压及耐受情况, 给予 2~8 mg/d, 用药后出现咳嗽更换为厄贝沙坦片(赛诺菲杭州制药有限公司, 批号 J20171089, 每片 150 mg), 75~150 mg/d, 酌情调整剂量。(2) 口服 β 受体阻滞剂: 美托洛尔缓释片(阿斯利康制药有限公司, 批号 J20150044, 每片 47.5 mg),

从 23.74 mg/d 开始, 后根据病情酌情添加剂量, 直至静息心室率达 55~60 次/min 的靶剂量。(3) 左心射血分数(LVEF) $\leq 35\%$ 的患者, 给予口服洋地黄制剂: 地高辛片(山东新华制药股份有限公司, 批号 H37020332, 每片 0.25 mg), 0.125 mg/d, 并在治疗过程中随时监测患者生命体征, 预防中毒现象; 同时使用醛固酮受体拮抗剂: 螺内酯(吉林恒星科技制药有限公司, 批号 H22023086, 每片 20 mg), 20 mg/d; 呋塞米片(北京太洋药业股份有限公司, 批号 H11020844, 每片 20 mg), 呋塞米剂量为 20~40 mg/d, 体液潴留明显者先采用静脉制剂治疗。(4) 心脏负荷过重患者给予硝酸甘油静脉滴注、利尿剂联合小剂量多巴胺治疗。

1.2.2 观察组

观察组在对照治疗基础上给予曲美他嗪片(施维雅天津制药公司, 批号 H20120477, 每片 20 mg) 20 mg, 3 次/d; 入组时使用 ACEI 或 ARB 的患者, 停用 ACEI 或 ARB 36 h 后开始加用沙库巴曲缬沙坦钠片(Novartis Pharma Stein AG, 批号 H20170343, 每片 100 mg), 起始剂量 25~50 mg/次, 2 次/d, 根据血压及患者耐受性, 逐渐加量, 最大剂量 400 mg/d。连续治疗 6 个月。

1.3 观察指标

观察患者治疗前及治疗后 6 个月左室舒张末内径(LVEDD)、LVEF、6MWT、血浆 N-末端脑钠肽(NT-proBNP), 记录研究期间住院次数、每次住院时间及不良反应。

1.4 统计学处理

利用 SPSS20.0 软件包进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间差异的比较采用 t 检验, 组内比较采用配对 t 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料

两组患者基线时在性别、年龄、体质量、体质量指数(BMI)、心率(HR)、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、估算 $eGFR$ 、NYHA 心功能分级等方面比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表 1。

表 1 两组患者基线临床资料比较

项目	观察组($n=100$)	对照组($n=100$)
性别(男/女, n/n)	58/42	61/39
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	66.76 \pm 11.94	66.12 \pm 13.15
体质量($\bar{x} \pm s$, kg)	61.33 \pm 9.35	60.06 \pm 11.79

续表 1 两组患者基线临床资料比较

项目	观察组(n=100)	对照组(n=100)
BMI($\bar{x}\pm s$, kg/m ²)	23.21±3.10	23.08±3.40
HR($\bar{x}\pm s$, 次)	82.60±5.08	83.03±4.52
SBP($\bar{x}\pm s$, mm Hg)	118.67±7.85	120.15±6.54
DBP($\bar{x}\pm s$, mm Hg)	72.03±4.87	73.16±5.06
eGFR($\bar{x}\pm s$, mL·min ⁻¹ ·1.73 m ⁻²)	92.27±6.82	91.48±7.05
NYHA 心功能分级(n)		
II级	34	36
III级	54	51
IV级	12	13
基础心脏病(n)		
高血压	43	41
冠心病	48	53
心肌病	6	4
其他	3	2
合并用药(n)		
ACEI/ARB	58	61
β受体阻滞剂	46	45
螺内酯	25	22
地高辛	34	36
襻利尿剂	56	53

观察组入组后停用 ACEI/ARB

2.2 两组治疗前后 LVEDD、LVEF 比较

治疗后两组患者 LVEDD 均缩小,治疗前后两组

患者组内比较差异有统计学意义($P < 0.05$),但治疗 6 个月后两组 LVEDD 相比差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗前两组 LVEF 相比差异无统计学意义($P > 0.05$),经规范抗心力衰竭治疗后两组 LVEF 均增加,治疗 6 个月后观察组患者 LVEF 改善方面优于对照组,两组比较差异有统计学意义($P < 0.01$),见表 2。

表 2 两组治疗前后 LVEDD、LVEF 比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	LVEDD(mm)		LVEF(%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	100	60.12±8.73	54.18±7.16 ^a	34.97±5.79	51.72±8.97 ^a
对照组	100	59.33±7.80	55.04±6.50 ^b	33.79±5.11	43.25±8.01 ^b
t		0.68	-0.88	1.53	6.92
P		0.50	0.38	0.13	<0.01

^a: $P < 0.01$,^b: $P < 0.05$,与同组治疗前比较。

2.3 两组治疗前后 6MWT 与 NT-proBNP 比较

治疗后两组患者 6MWT 距离增加、NT-proBNP 水平下降,治疗前后两组患者组内比较差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后观察组患者 6MWT 距离增加、NT-proBNP 水平下降指标均优于对照组,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

2.4 两组住院次数及平均住院时间比较

随访 6 个月,观察组患者住院次数少于对照组,平均住院时间短于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$),见表 4。

表 3 两组 6MWT、NT-proBNP 比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	6MWT 距离(m)		NT-proBNP(pg/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	100	233.15±12.37	353.15±12.99 ^a	1 529.72±113.43	386.73±45.41 ^a
对照组	100	232.05±11.74	305.29±9.92 ^a	1 567.88±109.29	658.95±76.03 ^a
t		0.07	2.92	-2.42	-3.08
P		0.95	0.04	0.81	0.02

^a: $P < 0.01$,与同组治疗前比较。

表 4 两组住院次数及平均住院时间比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	住院次数(次)	平均住院时间(d)
观察组	100	1.40±0.57	9.85±2.22
对照组	100	1.75±0.74	12.93±3.40
t		-3.74	-12.21
P		<0.01	<0.01

2.5 不良反应

两组患者在症状性低血压、急性肾功能损伤、高钾血症、血管性水肿发生率等方面相比差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 5。

表 5 两组不良反应比较(n)

组别	n	症状性低血压	急性肾损伤	高钾血症	血管性水肿
观察组	100	8	2	2	0
对照组	100	7	3	1	0

3 讨论

慢性心力衰竭的发生主要是由于神经内分泌系统过度激活与心室重塑,RAAS 抑制剂的应用使心力衰竭患者的病死率明显下降,但心力衰竭仍是心血管领域的一大难题。有研究显示,住院期间心力衰竭患者病死率为 5.3%^[6]。沙库巴曲缬沙坦的出现为心力

衰竭患者带来了新的药物选择。沙库巴曲缬沙坦是一种新型血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂,包含脑啡肽酶抑制剂沙库巴曲和 ARB 类药物缬沙坦,通过缬沙坦抑制 RAAS 系统,同时通过沙库巴曲抑制脑啡肽酶,减少利钠肽、缓激肽等内源性血管活性肽的降解,两条途径均能够产生抑制神经内分泌过度激活导致的血管收缩、水钠潴留和心肌重构等病理生理学改变的作用^[7]。沙库巴曲缬沙坦能够显著降低患者 NT-proBNP 水平^[8]、减少患者因心力衰竭恶化住院或门急诊就诊次数^[1],推荐用于 NYHA 心功能 II~III 级、有症状的 LVEF 降低的心力衰竭患者^[4]。有研究结果提示,在 LVEF 降低的心力衰竭患者中使用沙库巴曲缬沙坦能够比依那普利更有效降低心血管死亡或心力衰竭住院风险,亦能降低全因死亡风险,改善症状和体力,提高患者生活质量^[4,9]。曲美他嗪通过抑制 3-酮酰基硫解酶的活性及抑制 β 氧化作用而增加葡萄糖的有氧代谢,减少心肌细胞耗氧量,提高氧的利用度,改善处于能量耗竭状态的心肌细胞缺氧状态,防止血液流变学异常及抗炎作用^[10],从而增加心肌收缩力,改善患者临床症状和生活质量^[11]。本研究尝试通过沙库巴曲缬沙坦联合曲美他嗪治疗慢性心力衰竭患者,希望充分发挥沙库巴曲缬沙坦抑制 RAAS 系统过度激活、抑制脑啡肽酶及曲美他嗪改善心肌能量代谢的协同作用,从而改善心力衰竭患者的临床症状。LVEF 作为评估左室功能的一个重要指标,本研究入选患者 LVEF 偏低,但经过规范的抗心力衰竭治疗,LVEF 均能够增加。沙库巴曲缬沙坦能够提高心力衰竭患者的 LVEF^[12];曲美他嗪作为心力衰竭代谢治疗的代表药物,近年来的研究均说明曲美他嗪可提高心力衰竭患者 LVEF、改善 NYHA 心功能分级、降低 BNP、改善心率变异等^[13-14]。治疗后观察组患者 LVEF 改善方面优于对照组,作者推测可能与沙库巴曲缬沙坦、曲美他嗪对心力衰竭患者的协同作用有关,这有待大样本量的研究进一步证实。

本研究提示沙库巴曲缬沙坦联合曲美他嗪可降低患者血浆 NT-proBNP 水平、增加 6MWT 距离。NT-proBNP 是 B 型脑钠肽的无活性产物,灵敏度高,推荐用于心力衰竭筛查、诊断和鉴别诊断^[15]。NT-proBNP 水平与患者预后相关,其水平显著升高或持续不降,或降低幅度小于 30%,提示再住院和死亡风险增加^[16]。6MWT 作为心肺运动试验的替代标准^[17],已成为客观评价慢性心力衰竭患者心功能的重要指标。观察组使用沙库巴曲缬沙坦联合曲美他嗪治疗 6 个月后,患者血浆 NT-proBNP 水平较对照组明显下降,提示心力衰竭患者心功能明显改善,这与 PACKER 等^[8]研究结果相一致;患者心功能改善后 6MWT 距离延长。观察组患者住院次数少于对照

组,平均住院时间短于对照组,提示沙库巴曲缬沙坦联合曲美他嗪治疗可降低慢性充血性心力衰竭患者的住院费用。观察组出现症状性低血压、急性肾损伤、高钾血症等发生率与对照组相比差异无统计学意义,提示沙库巴曲缬沙坦联合曲美他嗪治疗慢性心力衰竭患者安全。

综上所述,沙库巴曲缬沙坦联合曲美他嗪能显著改善慢性充血性心力衰竭患者的心功能,优于单独的常规抗心力衰竭治疗,临床安全性良好。但由于本研究样本量较少,随访时间较短,有待进一步大样本量、长期随访的研究来观察沙库巴曲缬沙坦联合曲美他嗪治疗慢性充血性心力衰竭的不良心血管事件。

参考文献

- [1] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组,中国医师协会心力衰竭专业委员会,中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018[J]. 中华心血管病杂志,2018,46(10):760-789.
- [2] ROGER V L, WESTON S A, REDFIELD M M, et al. Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population[J]. JAMA, 2004,292(3):344-350.
- [3] MCMURRAY J J, PACKER M, DESAI A S, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure[J]. N Engl J Med, 2014, 371(11):993-1004.
- [4] CHEN J S, ZHOU S S, JIN J, et al. Chronic treatment with trimetazidine after discharge reduces the incidence of restenosis in patients who received coronary stent implantation: A 1-year prospective follow-up study[J]. Int J Cardiol, 2014,174(3):634-639.
- [5] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014[J]. 中国实用乡村医生杂志,2014,42(24):3-10.
- [6] 张健,张宇辉,中国心力衰竭注册登记协作组. 多中心,前瞻性中国心力衰竭注册登记研究-病因,临床特点和资料情况初步分析[J]. 中国循环杂志,2015,12(6):389-394.
- [7] ZILE M R, CLAGGETT B L, PRESCOTT M F, et al. Prognostic implications of changes in N-Terminal Pro-B-Type natriuretic peptide in patients with heart failure[J]. J Am Coll Cardiol, 2016,68(22):2425-2436.

- [8] PACKER M, MCMURRAY J J, DESAI A S, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure[J]. *Circulation*, 2015, 131(1):54-61.
- [9] CHEN J S, ZHOU S S, JIN J, et al. Chronic treatment with trimetazidine after discharge reduces the incidence of restenosis in patients who received coronary stent implantation: A 1-year prospective follow-up study[J]. *Int J Cardiol*, 2014, 174(3):634-639.
- [10] 安波尔, 刘文娜, 张亚芳. 瑞舒伐他汀联合曲美他嗪对冠状动脉粥样硬化性心脏病患者心功能的影响[J]. *中国药业*, 2017, 26(23):40-41.
- [11] ZHANG L, LU Y, JIANG H, et al. Additional use of trimetazidine in patients with chronic heart failure: a meta-analysis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59(10):913-922.
- [12] 周红, 黄思兵. 沙库巴曲缬沙坦治疗慢性心功能不全的临床疗效观察[J]. *中国当代医药*, 2018, 25(19):51-53.
- [13] FRAGASSO G, ROSANO G, BAEK S H, et al. Effect of partial fatty acid oxidation inhibition with trimetazidine on mortality and morbidity in heart failure: results from an international multicentre retrospective cohort study [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 163(3):320-325.
- [14] 尹代江, 王培书, 陈健, 等. β 受体阻滞剂联合曲美他嗪对冠心病患者运动耐量的影响研究[J]. *重庆医学*, 2017, 46(11):1540-1542.
- [15] ROBERTS E, LUDMAN A J, DWORZYNSKI K, et al. The diagnostic accuracy of the natriuretic peptides in heart failure: systematic review and diagnostic meta-analysis in the acute care setting[J]. *BMJ*, 2015, 350:h910.
- [16] GUSTAFSSON F, STEENSGAARD-HANSEN F, BADSKJAER J, et al. Diagnostic and prognostic performance of N-terminal ProBNP in primary care patients with suspected heart failure[J]. *J Card Fail*, 2005, 11(5,S):S15-20.
- [17] DU H, WONGGOM P, TONGPETH J, et al. Six-Minute walk test for assessing physical functional capacity in chronic heart failure[J]. *Curr Heart Fail Rep*, 2017, 14(3):158-166.

(收稿日期:2019-03-20 修回日期:2019-09-11)

(上接第 538 页)

- V, KOLOBOVNIKOVA Y V, et al. Factors of Suppression of Immune Response in Patients with Pulmonary Tuberculosis and Eosinophilia [J]. *Bull Exp Biol Med*, 2015, 159(3):323-326.
- [21] FAURHOLT-JEPSEN D, AABYE M G, JENSEN A V, et al. Diabetes is associated with lower tuberculosis antigen-specific interferon gamma release in Tanzanian tuberculosis patients and non-tuberculosis controls[J]. *Scand J Infect Dis*, 2014, 46(5):384-391.
- [22] TAN C K, LAI C C, CHEN H W, et al. Enzyme-linked immunospot assay for interferon-gamma to support the diagnosis of tuberculosis in diabetic patients [J]. *Scand J Infect Dis*, 2010, 42(10):752-756.
- [23] WALSH M C, CAMERLIN A J, MILES R, et al. The sensitivity of interferon-gamma release assays is not compromised in tuberculosis patients with diabetes[J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2011, 15(2):179-184, i-iii.
- [24] JEON Y L, NAM Y S, YOU E, et al. Factors influencing discordant results of the QuantiFERON-TB Gold In-tube test in patients with active TB[J]. *J Infect* 2013, 67(4):288-293.
- [25] JANG J Y, PARK I W, CHOI B W, et al. The usefulness of the tuberculosis skin test and the interferon-gamma release assay in the diagnosis of latent tuberculosis infection in south korea [J]. *Osong Public Health Res Perspect*, 2014, 5 (Suppl):S18-23.
- [26] KWON Y S, KIM Y H, JEON K, et al. Factors that predict negative results of QuantiFERON-TB gold in-tube test in patients with culture-confirmed tuberculosis: a multicenter retrospective cohort study [J]. *PLoS One*, 2015, 10(6):e0129792.

(收稿日期:2019-05-22 修回日期:2019-10-12)