

【 审评规范 】

FDA “降低人体细胞、组织以及基于细胞和组织的产品（HCT/Ps）传播结核分枝杆菌（Mtb）风险建议的供企业用的指导原则草案”介绍

沈真如¹, 李洪梅², 萧惠来^{3*}

1. 中国中医科学院 中药资源中心, 北京 100700

2. 中国中医科学院中药研究所, 北京 100700

3. 国家药品监督管理局药品审评中心, 北京 100076

摘要: 美国食品药品监督管理局 (FDA) 于 2025 年 5 月发布了“降低人体细胞、组织以及基于细胞和组织的产品 (HCT/Ps) 传播结核分枝杆菌 (Mtb) 风险建议的供企业用的指导原则草案”并要求立即实施。该指导原则在目前还没有特异的检测供体 Mtb 感染的筛查供体的情况下, 根据大量文献提出了用综合措施筛查 Mtb 感染供体的建议, 以降低 HCT/Ps 传播 Mtb 风险, 包括筛查供体是否存在 Mtb 感染的风险因素和条件; 筛查供体是否有 Mtb 感染的临床证据; 筛查供体是否有 Mtb 感染的身体证据; 检测供体是否有 Mtb 感染的证据以及其他风险降低措施。而我国目前还没有类似指导原则。详细介绍 FDA 该指导原则, 以引起我国 HCT/Ps 研究和生产单位以及监管部门对筛查并排除 Mtb 感染的 HCT/Ps 供体的重视。

关键词: 美国食品药品监督管理局 (FDA); 人体细胞、组织以及基于细胞和组织的产品; 结核分枝杆菌; 传播; 风险; 指导原则
中图分类号: R951 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 6376(2025)10 - 2721 - 11

DOI:10.7501/j.issn.1674-6376.2025.10.001

Introduction to FDA's “Recommendations to Reduce the Risk of Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) by Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products (HCT/Ps) Draft Guidance for Industry”SHEN Zhenru¹, LI Hongmei², XIAO Huilai³

1. National Resource Center for Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China

2. Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China

3. Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100076, China

Abstract: In May 2025, the FDA issued “Recommendations to Reduce the Risk of Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) by Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products (HCT/Ps) Draft Guidance for Industry” and mandated immediate implementation. In the absence of specific screening methods for detecting Mtb infection in donors, this guidance provides evidence-based recommendations using comprehensive donor screening measures to mitigate transmission risk through HCT/Ps. Key recommendations include: Screening a donor for risk factors and conditions for Mtb infection; Screening a donor for clinical evidence of Mtb infection; Screening a donor for physical evidence of Mtb infection; testing a donor for evidence of Mtb infection and additional risk reduction measures. While, no analogous guidance currently exists in China. This paper offers an exhaustive introduction of the FDA guidance, aiming to raise awareness among Chinese HCT/Ps research institutions, production units, and regulatory authorities regarding the critical importance of screening and excluding HCT/Ps donors with Mtb infection.

Key words: Food and Drug Administration (FDA); human cells, tissues, and cellular and tissue-based products (HCT/Ps); *Mycobacterium tuberculosis*; transmission; risk; guidance

收稿日期: 2025-08-08

基金项目: 中国中医科学院中药研究所“使命导向改革”重点专项 (CI2023E001TS01)

作者简介: 沈真如 (1995—), 女, 博士后, 主要从事中药新药研发工作。E-mail: szrff135@163.com

*通信作者: 萧惠来, 男, 教授, 主要从事药品审评工作。E-mail: penglai8051@aliyun.com

美国食品药品监督管理局 (FDA) 于 2025 年 5 月发布了“降低人体细胞、组织以及基于细胞和组织的产品 (HCT/Ps) 传播结核分枝杆菌 (Mtb) 风险建议的供企业用的指导原则草案”^[1], 并要求立即实施, 以满足迫切需求。该指导原则为筛查供体感染结核分枝杆菌 (Mtb) 的证据和风险因素提供了许多建议。该指导原则还建议目前 HCT/Ps 生产机构应采取额外措施, 降低 Mtb 传播的风险。本文详细介绍 FDA 该指导原则, 期望引起我国 HCT/Ps 研究和生产单位以及监管部门的重视。

1 该指导原则的前言

FDA 发布该指导原则是为了做出供体资格 (DE) 决定的机构, 了解《美国联邦法规》第 21 篇第 1271 部分 C 子部分 (21 CFR part 1271, subpart C) 的要求。该 C 子部分规定了确定人体细胞、组织以及基于细胞和组织的产品供体资格的要求, 包括供体筛查和检测。HCT/Ps 在 21 CFR 1271.3 (d) 中定义为“含有或由人体细胞或组织组成的物品, 用于植入、移植、输注或转移到人类受体中”。

该指导原则为筛查供体提供了建议, 以寻找 Mtb 感染的证据和风险因素, Mtb 是导致结核病 (TB) 的病原体。该指导原则还建议 HCT/P 机构应采取额外措施, 以降低 Mtb 传播的风险, 直到适当的 FDA 许可、批准或通过的供体筛查检测可用于检测供体 Mtb 感染。

该指导原则将 Mtb 确定为 21 CFR 1271.3 (r) (2) 中定义的相关传染病病原体或疾病 (RCDAD), 并补充了其他针对 HCT/Ps 供体的 DE 指导文件中的建议。

FDA 在没有事先公开评论的情况下实施这一指导原则, 因为该机构已经确定事先公众参与是不可行或不合适的 [见 21 CFR 10.115 (g) (2)]。FDA 做出这一决定是因为迫切需要公共卫生, 降低 HCT/Ps 传播 Mtb 的风险。FDA 在调查同种异体骨制品受方中 Mtb 感染的报告时发现了一个安全问题。这些多州爆发报告表明, HCT/Ps 有传播 Mtb 感染的风险。该指导原则文件正在立即实施, 但仍需根据该机构的指导原则管理规范, 发表意见 [见 21 CFR 10.115 (g) (3)]。

一般来说, 包括该指导原则在内的 FDA 的指导原则文件并没有确立法律上强制执行的责任。相反, 指导原则描述了 FDA 目前对某一主题的看法, 除非引用了具体的监管或法定要求, 否则应仅将其

视为建议。在 FDA 的指导原则中使用“should”一词意味着建议或推荐某些事物, 但不是规定。

2 该指导原则的背景

TB 是一种由一组遗传相关的分枝杆菌菌种 (统称为结核分枝杆菌复合群) 引起的传染病。Mtb 是结核分枝杆菌复合群中最常见的引起 TB 的微生物^[2]。TB 是一个全球性的健康问题, 具有严重的疾病负担, 可导致慢性残疾, 是全球十大死因之一^[2-8]。尽管美国是世界上 TB 发病率最低的国家之一, 并且在过去几十年中 TB 发病率大幅下降, 但 TB 仍然是一个导致严重发病率和死亡率的问题。2022 年, 美国报告了 8 300 例新的 TB 病例, 而 2021 年为 7 874 例^[9-11]。据估计, 潜伏性结核感染 (LTBI) 影响着世界四分之一的人口和约 1 320 万人, 是美国人口的 4%~5%^[8-9, 12]。患有 LTBI 的人不会感到不适, 也没有任何症状。他们感染了 Mtb, 但没有 TB^[3, 12]。

美国的大多数 TB 病例是由于在 TB 流行国家出生或生活中的人中 LTBI 的重新激活, 这些国家的疾病负担为中度至高度 (例如墨西哥、菲律宾、越南、印度、中国、海地、危地马拉和其他国家)^[13-16]。一项研究估计, 美国这一群体中 LTBI 的患病率为 15.9%, 从 6~14 岁人群的 2.6% 到 65 岁以上人群的 32.1% 不等^[16-17]。

Mtb 的传播主要是通过吸入含有细菌的气溶胶飞沫核。患有传染性 TB 的人可以通过咳嗽、打喷嚏、说话和唱歌排出含有细菌的飞沫核^[3, 18-21]。个体在暴露后是否会发生 TB 感染或疾病, 取决于他们对 Mtb 接种物的免疫反应, 并可能导致潜伏感染, 这是一种 Mtb 在体内以休眠状态存活的状态, 没有临床疾病的证据 (即 LTBI)^[2-3, 22]。

据报告, 通过气溶胶产生程序 (例如冲洗 Mtb 感染的伤口或脓肿, 实验室处理感染的组织或其他标本, 在 Mtb 感染的骨骼上使用骨锯) 暴露于 Mtb 的人中, 发生了职业获得性 TB 感染。医护人员在非接触皮肤的直接接种后感染了 Mtb^[23-39], 不仅因为暴露于受污染的同种异体骨产品, 还在伤口和常规患者护理期间暴露于这些产品的受体, 以及暴露于与使用同种异体骨制品相关的手术器械和医疗废物^[40]。据报告, 直接接种皮肤引起的皮肤 TB 也与纹身、身体穿孔、针灸、尸检和使用未经消毒器械的手术有关^[27-39, 41]。

Mtb 感染和疾病的风险因素包括与免疫力受损

相关的常见疾病（如慢性肾病、糖尿病、恶性肿瘤、免疫抑制治疗等），行为因素，包括药物滥用、烟草使用和营养不良，以及导致感染性 TB 患者暴露增加的环境因素（如在拥挤的设施中生活或工作，如无家可归者收容所、长期护理设施和疗养院，监禁在监狱、看守所、惩戒设施和其他聚集场所）^[12,42-46]。

由于需要高度的临床怀疑指数、固有的诊断困难和（或）将临床综合征归因于其他原因，TB 可能漏诊。根据定义，LTBI 患者是无症状的；患有 TB 的人可能出现与其他疾病相似或重叠的症状或体征。住院患者因 Mtb 引起的败血症可能在入院时无法确定，血培养和其他标本培养可能为阴性^[47-52]。

3 该指导原则有关的讨论

FDA 已根据 21 CFR 1271.3 (r) (2) 将 Mtb 确定为 RCDAD。这一决定是基于 HCT/Ps 传播的风险、影响的严重程度以及适当筛查和检测方法的可用性。

3.1 传播风险

Mtb 有通过 HCT/Ps 传播的风险。有证据表明，Mtb 可以通过血源性、淋巴性或临近扩散传播到器官和组织，这可能导致骨骼、眼部组织、皮肤和连接网络（如中枢神经系统和泌尿生殖道）的感染^[2-3,53]，先天性（围产期）TB 在子宫内传播^[54-59]。

此外，由于 Mtb 可以通过吸入含有细菌的气溶胶飞沫核传播，因此存在传播给可能处理或以其他方式接触受污染的 HCT/P 人的风险，例如可能暴露于此类产品的医务人员或 HCT/P 受体，或暴露于医疗废物或手术器械的医务人员^[23-41]。

3.1.1 Mtb 通过血液制品和实体器官传播的可能性迄今为止，还没有记录到通过输血或血液成分传播给人类 Mtb 的病例，Mtb 不是相关输血传播感染（RTTI）。

Mtb 通过实体器官移植（包括肺、肝、肾和心脏）传播，并与高发病率和死亡率有关^[60-72]。对 2008—2018 年向器官获取和移植网络（OPTN）特设疾病传播咨询委员会报告的所有 Mtb 潜在传播进行了分析，在总共 51 例的报告中，9 例（17%，9 例供体/35 例受体）供体中有 1 例或多例受体遭受经证实/可能的供体来源的 Mtb 传播，所有这些供体都有一个或多个 TB 风险因素（即出生在 TB 流行国家、前往 TB 流行国家旅行、监禁），或有 LTBI 病史^[73-74]。

3.1.2 HCT/Ps 传播 Mtb 的可能性 Mtb 通过同种异

体骨、心脏瓣膜和硬脑膜移植传播^[47,75-82]。2021 年，美国发生了一次全国性的 Mtb 感染爆发，与同种异体骨产品的移植有关，导致了严重的发病率和死亡率^[47]。2023 年发生了类似的由同种异体骨产品传播的供体源性 TB 爆发^[81-82]。

尚没有报告称，来源于妊娠细胞和组织（如羊膜、脐带组织、脐带血）以及用于生殖的细胞和组织的 HCT/Ps 传播 Mtb。然而，据报道，Mtb 在性伴侣之间传播^[83-87]。在卵巢和精液^[83,85-86]以及相关解剖区域（如宫颈、输卵管）^[85,87]中检测到 Mtb。在绒毛膜羊膜炎和先天性 TB 病例的胎盘中也发现了 Mtb^[54-59,88-89]。

Mtb DNA 已在来源于 LTBI 供体外周血和骨髓的造血祖细胞/干细胞（HPCs）中鉴定出来，活 Mtb 已从先前被认为成功治疗 TB 的个体骨髓中的间充质干细胞中培养出来。尽管之前没有报道过 Mtb 通过造血干细胞移植（HSCT）中使用的 HPCs 传播，但仍然存在潜在的传播风险^[90-94]。此外，典型的造血干细胞移植受体严重免疫功能低下，这可能增加他们 TB 的风险和感染的严重程度。

Mtb 感染皮肤成纤维细胞，可以使用分枝杆菌培养物或聚合酶链式反应（PCR）检测 Mtb DNA，在皮肤 TB 患者的皮肤中检测到^[27-39,41]。然而，尚没有报告称 Mtb 传播给皮肤或真皮同种异体移植物的受体。

尚没有通过眼部组织传播 Mtb 的报告；然而，使用分枝杆菌培养物和（或）PCR 从患有全身性 TB、LTBI、原发性眼部 TB 和由 Mtb 引起的视网膜血管炎的个体中，检测到 MtbDNA，在眼部组织（即角膜、巩膜和结膜组织）和与眼部组织接触的液体中检测到了 Mtb^[95-98]。如果供体的血液或眼液中存在 Mtb，特别是在摘除整个眼球时，角膜和巩膜恢复过程中使用外科手术可能导致交叉污染^[97]。

已知传播 Mtb 的 HCT/Ps 是骨、心脏瓣膜和硬脑膜。由于在其他 HCT/P 类型中检测到 Mtb，因此仍然存在从 HPCs、妊娠细胞和组织、生殖细胞和组织、皮肤和角膜或巩膜传播 Mtb 的潜在风险。此外，TB 的发病率和/或流行率足以影响潜在的 HCT/Ps 供体人群。

3.2 影响的严重性

如前文所述，TB 是全球十大死因之一^[2-8]。TB 与多种并发症的发生风险有关，包括但不限于神经系统疾病、肺部疾病、肾功能衰竭、心力衰竭、肾

上腺功能衰竭、甲状腺功能障碍、骨髓炎、败血症、不孕、流产以及围产期传播的新生儿并发症^[99-123]。

Mtb 感染可能是致命的或威胁生命的, 可能导致身体功能的永久性损害或身体结构的永久性损伤, 或者可能需要医疗或手术干预, 以防止身体功能的永久性损害或对身体结构的永久性损伤。

3.3 适当筛查和/或检测方法的可用性

已经制定了适当的供体筛查方法, 降低 Mtb 传播的风险(本文件第“4.1”“4.2”和“4.3”节讨论), 并制定了筛查方法, 评估 HCT/Ps 供体感染的证据, 以降低与 Mtb 可能引起的败血症相关的病原体传播的风险^[124]。

目前还没有 FDA 许可、通过或批准的供体筛查检测用于检测 HCT/Ps 供体是否有 Mtb 感染的证据。然而, 供体的医疗记录或病史可能包括其他检测 Mtb 免疫反应或存在的检测结果, 下文将对此进行讨论。

有 FDA 批准的诊断产品可以检测对 TB 抗原的免疫反应, 包括 FDA 批准的结核菌素抗原纯化蛋白衍生物(PPD)皮内注射用于结核菌素皮肤试验(TST, 也称为 PPD、Mantoux 或 tine 试验)和 γ 干扰素释放试验(IGRA)血液检测(如 T-SPOT.TB 试验和 Quantiferon TB Gold Plus 试验)。这 2 种类型的试验都测量暴露于分枝杆菌后对分枝杆菌蛋白抗原的免疫敏感性, 这些试验应与临床风险评估、放射学和其他医学和诊断评估结合使用, 以帮助诊断 Mtb 感染。这些额外的医学和诊断评估对于诊断 TB 和 LTBI 至关重要。使用 TST 和 IGRA 检测时, 受试者必须拥有存活的完整免疫细胞才能产生准确的结果, 这使得它们对于评估尸体(非心脏跳动)供体的 TB 风险不切实际。多种因素会影响 TST 和(或)IGRA 测试性能, 包括最近的感染(即在细胞介导的免疫反应形成之前的检测)、年龄、接受卡介苗(BCG)疫苗和免疫力受损, 特别是 T 淋巴细胞介导的细胞免疫^[125-131]。阴性检测结果并不排除 LTBI 或 TB。

FDA 批准的诊断检测, 如核酸扩增检测(NAAT), 包括 PCR 检测, 也可用于检测呼吸道样品(如痰液)中的 Mtb。这类检测的结果不旨在单独使用, 而是用作其他实验室检测和临床发现的辅助手段^[132]。阴性结果并不排除 Mtb 感染^[14,47,125,133-135]。FDA 注意到, 对受感染供体的骨产品进行 PCR 检测并不能始终提供识别 TB 存在所需的灵敏度水平^[47,82],

FDA 也没有批准使用骨标本检测 Mtb 的 PCR 检测。

在显微镜下检查的染色和酸洗涂片中检测抗酸杆菌(ACB)可以提供临床标本中分枝杆菌存在的初步细菌学证据。然而, 应连续 3 d 收集 ACB 涂片以提高灵敏度, ACB 涂片可能因各种原因(例如样品中 Mtb 水平低、显微镜和技术专家问题等)产生假阴性结果, 涂片的阴性结果并不排除 LTBI 或 TB^[125,133-135]。

检测 ACB 的分枝杆菌培养需要特定的生长培养基, 可能需要 4~8 周的时间才能培养出杆菌^[128]。美国疾病控制与预防中心认为 Mtb 培养呈阳性可确认 TB 的诊断^[125], TB 诊断的临床实践指南建议, 对于从疑似 TB 患者身上获得的每个样品, 应进行液体和固体分枝杆菌培养, 而不是单独使用任何一种培养方法^[136]。尽管 20% 的美国 TB 病例未经培养证实^[133], 但在美国 2 次疫情调查期间对骨制品样本进行检测时, 包括 PCR 检测呈阴性时, ACB 培养物显示出生长^[47,82]。

4 建议

如本文件第 1 节和第 3 节所述, FDA 已将 Mtb 确定为 21 CFR 1271.3 (r) (2) 定义的 RCDAD。下列建议和政策旨在降低 HCT/Ps 传播 Mtb 的风险。

4.1 筛查供体是否存在 Mtb 感染的风险因素和条件

除非 21 CFR 1271.90 (a) 中确定的例外情况适用, 否则必须查看相关病历, 并询问有关供体的病史和相关社会行为的问题, 包括 RCDAD 的风险因素 [21 CFR 1271.3 (s), 21 CFR 1271.75 (a)]。当婴儿供体不满 1 个月大时, 还应该筛查其生母。根据 21 CFR 1271.75 (d), 必须确定任何被确定为具有 Mtb 感染风险因素的潜在 HCT/Ps 供体不合格。应考虑下列风险因素: TB 感染检测阳性或者 TB、Mtb 感染或 LTBI 的医学诊断^[47-52,54-59,41,75-83,88-94]。

在审查相关病历, 包括供体病史访谈期间, 还应根据供体的其他信息获取和考虑下列信息^[12-17,20,42-47]: 出生在、曾经生活过或曾经去过 TB 常见地区的人(例如拉丁美洲、加勒比海、非洲、亚洲、东欧的大多数国家和俄罗斯); 曾经在高风险聚集场所(如监狱、看守所、惩戒设施、长期护理设施、无家可归者收容所)生活或工作过的人; 曾经与另 1 名 TB 患者一起生活或有过密切接触的人; 或患有某些疾病(如糖尿病、有或没有透析的慢性肾病/终末期肾病)或正在服用可能损害免疫功能的药物。

如果没有 LTBI 或 TB 的临床或身体证据或怀

疑, 并且没有发现传染病风险, 则属于上述项目符号中所述任何类别的供体可能是合格的 (该指导原则第“4.2”和“4.3”节讨论)。

4.2 筛查供体是否有 Mtb 感染的临床证据

除非 21 CFR 1271.90(a) 规定的例外情况适用, 否则必须审查相关病历, 以获取 RCDAD 的临床证据 (21 CFR 1271.75)。

对于尸体 (非心脏跳动) 供体, 应确定是否由于感知到传播包括 TB 在内的传染病的风险而没有进行尸检; 或者, 如果进行了尸检, 是否采取了任何特殊的预防措施, 表明对供体传播 TB 的风险有特别的关注。

如果进行了尸检, 应该等待最终的尸检报告, 除非它可能损害组织的效用, 例如, 因为 HCT/Ps (如角膜) 需要在有限的时间内发放。

根据 21 CFR 1271.75 (d), 必须确定任何有 Mtb 感染临床证据的潜在 HCT/Ps 供体都不合格 [14,47-52,54-59,27-41,75-98,125-131,133-135]。Mtb 感染的临床证据: 曾被医学诊断为 TB 或 LTBI 的人; 或 TB 感染或 TB 检测呈阳性的人。例如, 阳性血液检测, 如 IGRA (如 T-SPOT.TB、QuantiFERON TB Gold Plus、QuantiFERON TB Gold In Tube), 阳性 TST, 或任何样品上 TB 感染的阳性检测 (即分枝杆菌培养、NAAT 或 MtbDNA 的 PCR)。

患有 TB 的人可能出现许多症状或体征, 这些症状或体征可能与其他疾病相似或重叠。有 TB 症状的人可能有下列一种或多种 Mtb 感染的临床证据, 在确定供体合格时应考虑这些证据 [3,4,23-25,59,95-123,133]: 咳嗽持续 3 周或更长时间; 胸痛; 咳血 (咯血) 或咳痰 (肺结核); 虚弱或疲劳; 不明原因的体质量减轻或肌肉萎缩 (恶病质或消耗); 食欲不振; 发烧、发冷、盗汗; 全身或局部淋巴结病或淋巴结炎; 尿液中有血 (肾结核); 头痛或意识模糊 (结核性脑膜炎); 背痛 (脊柱结核); 声音嘶哑 (喉部结核); 或放射学成像 (如 X 射线或 CT 扫描) 提示 TB。

当潜在供体出现上述一种或多种症状或体征时, 应该记录研究人员与他们的主治医生的沟通, 以获取有关其患者 TB 感染或 LTBI 可能性的更多信息, 除非患者的主治医生已经排除了 TB。

4.3 筛查供体是否有 Mtb 感染的身体证据

相关病历 [21 CFR 1271.3 (s)] 包括尸体 (非心脏跳动) 供体的身体评估报告 [21 CFR 1271.3 (o)] 或活体供体的体检报告。除非 21 CFR 1271.90

(a) 中确定的例外情况适用, 否则根据 21 CFR 1271.75 (d) (1), 必须确定任何有 TB 感染风险因素或临床证据的潜在 HCT/Ps 供体不合格。与 TB 感染相关的身体证据: 全身淋巴结病 [108-109]、可能与 TB 一致的不明皮肤病变 [23-31]。

4.4 检测供体是否有 Mtb 感染的证据

根据 21 CFR 1271.80 (c), HCT/Ps 机构必须按照制造商的说明使用适当的 FDA 许可、批准或通过供体筛查检测, 以充分和适当地降低 Mtb 等 RCDAD 的传播风险。然而, 目前还没有 FDA 许可、通过或批准的供体筛查检测用于检测 HCT/Ps 供体是否有 Mtb 感染的证据。

在对与 HCT/Ps 相关的 TB 爆发进行调查后, FDA 认识到, 鉴于最近多州爆发后的发病率和死亡率, 公共卫生需要降低 HCT/Ps 传播 Mtb 的风险。FDA 还认识到, 由于目前没有获得 FDA 许可、通过或批准的 Mtb 供体筛查检测, HCT/Ps 机构可能希望使用“3.3”节所述的产品, 如 FDA 批准的诊断检测, 检测 HCT/Ps 供体, 以帮助降低传播风险。鉴于这些考虑, 如果一家 HCT/Ps 机构选择从 HCT/Ps 的活体供体收集样本 (或在供体的心脏仍在跳动时), 并使用“3.3”节中讨论的检测, 检测 Mtb 感染的证据, 即使这些检测没有获得 FDA 的许可、通过或批准作为供体筛查检测, FDA 也不打算反对。FDA 不考虑从这类检测中获得的阴性或无反应的检测结果, 以推翻该指导原则 4.1、4.2 和 4.3 节中讨论的 Mtb 感染的其他临床和身体证据以及风险因素。此外, 在确定供体合格时, 应该考虑使用上述检测获得的任何阴性或无反应的检测结果, 以及这些临床和身体证据以及风险因素。

FDA 希望, 一旦有适当的许可、批准或通过 Mtb 供体筛查检测, HCT/Ps 机构就会使用这些检测。

4.5 其他风险降低措施

在调查美国 2 次 Mtb 感染爆发期间, 骨制品样本的分枝杆菌培养物显示出生长, 包括 PCR 检测呈阴性时 [47,82]。基于这些信息并考虑到已知传播 Mtb 的 HCT/Ps 类型, 对骨、心脏瓣膜和硬脑膜进行 AFB 培养, 可帮助降低 Mtb 传播的风险。因此, 作为一项临时措施, 在获得 FDA 许可、批准或通过 Mtb 供体筛查检测之前, FDA 建议:

(1) 处理骨、心脏瓣膜或硬脑膜的制造商应选择适当的液体和固体分枝杆菌培养物 (AFB 培

养物),在使用的消毒或灭菌过程尚未得到验证以证明消除 *Mtb* 污染的能力时,使用适当的方法预处理供体标本,检测 *Mtb* 的存在。应进行液体和固体分枝杆菌培养,而不是单独的任何一种培养方法^[125,133-135]。

选择用于测试的试样应代表待评估的 HCT/Ps。FDA 建议制造商评估 2 种 AFB 培养方法的适用性,即使用足够的控制措施,检测抑制作用,并使用标准开发组织的自愿标准^[134]。

(2) 如果如上所述,选择用于检测的供体样本具有阳性的 AFB 培养物(显示生长),不仅应该丢弃该供体的骨、心脏瓣膜或硬脑膜,还应该丢弃从该供体中回收的所有 HCT/Ps 类型。如果生长是混合培养,建议进行污染评估^[134]。如果供体样本的 AFB 培养物呈阴性(无生长),则应考虑假阴性培养结果的可能性^[133-135]。

虽然 FDA 不认为这些额外步骤是 21 CFR 1271.80 要求的供体检测的一部分,FDA 认为,按照上述建议进行 AFB 培养是解决 HCT/Ps 的 TB 传播安全问题的重要临时措施。应该遵循与其他机构共享有关可能污染或传播传染病的信息的程序,有责任与从同一供体回收或接收 HCT/Ps 的其他机构共享这种信息 [21 CFR 1271.160 (b) (2) (i)]。

5 实施

FDA 建议在 2025 年 5 月 4 日前实施该指导原则中的建议。

6 结语

FDA “降低人体细胞、组织以及基于细胞和组织的产品(HCT/Ps)传播结核分枝杆菌(*Mtb*)风险建议的供企业用的指导原则草案”,在目前没有特异的检测供体 *Mtb* 感染的筛查供体的情况下,根据大量文献提出了用综合措施筛查 *Mtb* 感染供体的建议,以降低 HCT/Ps 传播 *Mtb* 风险,包括筛查供体是否存在 *Mtb* 感染的风险因素和条件;筛查供体是否有 *Mtb* 感染的临床证据;筛查供体是否有 *Mtb* 感染的身体证据;检测供体是否有 *Mtb* 感染的证据以及其他风险降低措施。而且要求立即实施,以满足迫切需求。

据 2023 年世界卫生组织(WHO)全球 TB 报告,2022 年,中国 TB 估算新发病率为 74.8 万,占全球总估算新发病例的 7.1%,位居世界第 3 位。显然,在我国 HCT/Ps 传播 *Mtb* 风险较大,应引起我国 HCT/Ps 研究和生产者的重视,我国药品监管部

门也应对此加强监管。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] FDA. Recommendations to Reduce the Risk of Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*) by Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products (HCT/Ps) Draft Guidance for Industry [EB/OL]. (2025-05-02) [2025-06-02]. <https://www.fda.gov/media/186259/download>.
- [2] Forrellad MA, Klepp LI, Gioffré A, et al. Virulence factors of the *Mycobacterium tuberculosis* complex [J]. *Virulence*, 2013, 4(1): 3-66.
- [3] Dheda K, Barry C E 3rd, Maartens G. Tuberculosis [J]. *Lancet*, 2016, 387(10024): 1211-1226.
- [4] Tiemersma E W, van der Werf M J, Borgdorff M W, et al. Natural history of tuberculosis: Duration and fatality of untreated pulmonary tuberculosis in HIV negative patients: A systematic review [J]. *PLoS One*, 2011, 6(4): e17601.
- [5] Houben R M, Dodd P J. The global burden of latent tuberculosis infection: A re-estimation using mathematical modelling [J]. *PLoS Med*, 2016, 13(10): e1002152.
- [6] Floyd K, Glaziou P, Houben R M G J, et al. Global tuberculosis targets and milestones set for 2016-2035: definition and rationale [J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2018, 22(7): 723-730.
- [7] World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2024 [EB/OL]. (2024-04-17) [2025-06-21]. <https://www.who.int/teams/global-programme-on-tuberculosis-and-lung-health/tbreports/global-tuberculosis-report-2024>.
- [8] 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: 1900655.
- [9] Miramontes R, Hill A N, Yelk Woodruff R S, et al. Tuberculosis Infection in the United States: Prevalence estimates from the national health and nutrition examination survey, 2011—2012 [J]. *NHANES*, 2015, 10(11): e0140881.
- [10] Filardo T D, Feng P J, Pratt R H, et al. Tuberculosis-United States, 2021 [J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2022, 71(12): 441-446.
- [11] Schildknecht K R, Pratt R H, Feng P I, et al. Tuberculosis-United States, 2022 [J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2023, 72(12): 297-303.
- [12] US Preventive Services Task Force; Mangione C M, Barry

- M J, et al. Screening for latent tuberculosis infection in adults US preventive services task force recommendation statement [J]. JAMA, 2023, 329(17): 1487-1494.
- [13] Deutsch-Feldman M, Pratt R H, Price S F, et al. Tuberculosis-United States, 2020 [J]. Morb Mortal Wkly Rep, 2021, 70(12): 409.
- [14] Centers for Disease Control and Prevention. Reported TB in the United States, 2019 surveillance report [EB/OL]. (2020-09-14) [2025-06-21]. <https://archive.cdc.gov/#/details?url=https://www.cdc.gov/tb/statistics/reports/2019/default.htm>.
- [15] Collins J M, Stout J E, Ayers T, et al. Prevalence of latent tuberculosis infection among nonUS-born persons by country of birth-United States, 2012-2017 [J]. Clin Infect Dis, 2021, 73(9): e3468-e3475.
- [16] Tsang C A, Langer A J, Kammerer J S, et al. US tuberculosis rates among persons born outside the United States compared with rates in their countries of birth, 2012—2016[J]. Emerg Infect Dis, 2020, 26(3): 533-540.
- [17] World Health Organization. Use of high burden country lists for TB by WHO in the post-2015 era: Summary: World Health Organization [EB/OL]. (2015-04-15) [2025-06-21]. https://cdn.who.int/media/docs/default-source/hqtuberculosis/who_globalhbcliststb_2021-2025_backgrounndocument.pdf?sfvrsn=f6b854c2_9.
- [18] Sepkowitz K A. How contagious is tuberculosis? [J]. Clin Infect Dis, 1996, 23(5): 954-962.
- [19] Loudon R G, Spohn S K. Cough frequency and infectivity in patients with pulmonary tuberculosis [J]. Am Rev Respir Dis, 1969, 99(1): 109-111.
- [20] Loudon R G, Roberts R M. Droplet expulsion from the respiratory tract [J]. Am Rev Respir Dis, 1967, 95(3): 435-442.
- [21] Loudon R G, Roberts R M. Singing and the dissemination of tuberculosis [J]. Am Rev Respir Dis, 1968, 98(2): 297-300.
- [22] Jacobs A J, Mongkolsapaya J, Screaton G R, et al. Antibodies and tuberculosis [J]. Tuberculosis (Edinb), 2016, 101: 102-113.
- [23] MacGregor R R. Cutaneous tuberculosis [J]. Clin Dermatol, 1995, 13(3): 245-255.
- [24] Tapias L, Tapias-Vargas L F, Tapias-Vargas L, et al. Primary cutaneous inoculation tuberculosis in a healthcare worker as a result of a surgical accident [J]. Int J Dermatol, 2008, 47: 833-835.
- [25] Minkowitz S, Brandt L J, Rapp Y, et al. "Prosector's wart" (cutaneous tuberculosis) in a medical student [J]. Am J Clin Pathol, 1969, 51(2): 260-263.
- [26] Soto-Febres F, Ballena-López J, Alva D, et al. Cutaneous inoculation tuberculosis in a healthcare worker: Case report and literature review [J]. ID Cases, 2020, 20: e00788.
- [27] Hutton M D, Stead W W, Cauthen G M, et al. Nosocomial transmission of tuberculosis associated with a draining abscess [J]. J Infect Dis, 1990, 161(2): 286-295.
- [28] Kim J K. Three cases of primary inoculation tuberculosis as a result of illegal acupuncture [J]. Ann Dermatol, 2010, 22(3): 341.
- [29] Rutala W A, Weber D J. Disinfection and Sterilization in Health Care Facilities: What clinicians need to know [J]. Clin Infect Dis, 2004, 39(5): 702-709.
- [30] Kluger N. Cutaneous infections related to permanent tattooing [J]. Med Mal Infect, 2011, 41(3): 115-122.
- [31] Kaur C, Sarkar R, Kanwar A J. How safe is nose-piercing? Inoculation cutaneous tuberculosis revisited [J]. Int J Dermatol, 2003, 42(8): 645-646.
- [32] Gao W, Zeng Y, Chen W. Multiple subcutaneous tuberculous abscesses in a dermatomyositis patient without pulmonary tuberculosis: a case report and literature review [J]. BMC Infect Dis, 2020, 20(1): 409.
- [33] Pike R M. Laboratory-associated infections: Summary and analysis of 3, 921 cases [J]. Hlth Lab Sci, 1976, 13: 105-114.
- [34] Miller C D, Songer J R, Sullivan J F. A twenty-five-year review of laboratory-acquired human infections at the National Animal Disease Center [J]. Am Ind Hyg Assoc J, 1987, 48: 271-275.
- [35] Grist N R, Emslie J A. Infections in British clinical laboratories, 1982—1983 [J]. J ClinPathol, 1985, 38: 721-725.
- [36] Muller H E. Laboratory-acquired mycobacterial infection [J]. Lancet, 1988, 2(8606): 331.
- [37] Pike R M, Sulkin S E, Schulze M L. Continuing importance of laboratory-acquired infections [J]. Am J Public Health Nations Health, 1965, 55: 190-199.
- [38] Bates J H, Potts W E, Lewis M. Epidemiology of primary tuberculosis in an industrial school [J]. N Engl J Med, 1965, 272: 714.
- [39] Wenner L, Pauli U, Summermatter K, et al. Aerosol generation during bone-sawing procedures in Veterinary Autopsies [J]. Vet Pathol, 2017, 54(3): 425-436.
- [40] Li R, Deutsch-Feldman M, Adams T, et al. Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* to healthcare personnel resulting from contaminated bone graft material, United States, June 2021—August 2022 [J]. Clin Infect Dis, 2023, 76(10): 1847-1849.

- [41] Keijman J, Tjhie J, Olde Damink S, et al. Unusual nosocomial transmission of *Mycobacterium tuberculosis* [J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2001, 20(11): 808-809.
- [42] Segall L, Covic A. Diagnosis of tuberculosis in dialysis patients: Current strategy [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2010, 5(6): 1114-1122.
- [43] Dobler C C, McDonald S P, Marks G B. Risk of tuberculosis in dialysis patients: A nationwide cohort study [J]. PLoS One, 2011, 6(12): e29563.
- [44] Christopoulos A I, Diamantopoulos A A, Dimopoulos P A, et al. Risk factors for tuberculosis in dialysis patients: A prospective multi-center clinical trial [J]. BMC Nephrol, 2009, 10: 36.
- [45] Centers for Disease Control and Prevention. Who Should Be Tested for TB Infection? [EB/OL]. (2024-12-10) [2025-06-21]. https://www.cdc.gov/tb/riskfactors/?CDC_AAref_Val=https://www.cdc.gov/tb/topic/testing/w-hobetested.htm.
- [46] NGUM. Tuberculosis Outbreak Warning Issued for Those Who Work or Volunteer in Homeless Shelters in Downtown Atlanta [EB/OL]. (2014-08-04) [2025-06-21]. <https://www.ngumc.org/newsdetail/195121>.
- [47] Schwartz N G, Hernandez-Romieu A C, Annambhotla P, et al. Nationwide tuberculosis outbreak in the USA linked to a bone graft product: an outbreak report [J]. Lancet Infect Dis, 2022, 22(11): 1617-1625.
- [48] Mishra R, Patel H K, Singasani R, et al. Tuberculosis septic shock, an elusive pathophysiology and hurdles in management: A case report and review of literature [J]. World J Crit Care Med, 2019, 8: 72-81.
- [49] Kethireddy S, Light R B, Mirzanejad Y, et al. *Mycobacterium tuberculosis* septic shock [J]. Chest, 2013, 144: 474-482.
- [50] Arya V, Shukla A K, Prakash B, et al. Tuberculosis-Associated Septic Shock: A case series [J]. Cureus, 2022, 14(3): e23259.
- [51] Jog S, Pawar B, Patel D. *Mycobacterial Sepsis and Multiorgan Failure Syndrome* [M]. Berlin Heidelberg: Springer, 2011: 531-542.
- [52] Adegbite B R, Elegbede-Adegbite N O M, Edoa J R, et al. Clinical features, treatment outcomes and mortality risk of tuberculosis sepsis in HIV-negative patients: a systematic review and meta analysis of case reports [J]. Infection, 2023, 51(3): 609-621.
- [53] Wu I L, Chitnis A S, Jaganath D. A narrative review of tuberculosis in the United States among persons aged 65 years and older [J]. J Clin Tuberc Other Mycobact Dis, 2022, 28: 100321.
- [54] El-Messidi A, Czuzoj-Shulman N, Spence A, et al. Medical and obstetric outcomes among pregnant women with tuberculosis: A population-based study of 7.8 million births [J]. Am J Obstet Gynecol, 2016, 215(6): 797.e1-797.e6.
- [55] Peng W, Yang J, Liu E. Analysis of 170 cases of congenital TB reported in the literature between 1946 and 2009 [J]. Pediatr Pulmonol, 2011, 46: 1215-1224.
- [56] Schaaf H S, Collins A, Bekker A, et al. Tuberculosis at extremes of age [J]. Respirology, 2010, 15: 747-763.
- [57] Smith K C. Congenital tuberculosis: a rare manifestation of a common infection [J]. Curr Opin Infect Dis, 2002, 15: 269-274.
- [58] Miele K, Rock R B, LaCourse S M, et al. Notes from the field: Undiagnosed tuberculosis during pregnancy resulting in a neonatal death-United States, 2021 [J]. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2023, 72: 1331-1332.
- [59] Mony V K, Polin J, Adler E, et al. Congenital tuberculosis: A missed opportunity [J]. J Pediatric Infect Dis Soc, 2014, 3: e45-e47.
- [60] Mourad G. Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* with renal allografts [J]. Nephron, 1985, 41(1): 82-85.
- [61] Graham J C, Kearns A M, Magee J G, et al. Tuberculosis transmitted through transplantation [J]. J Infect, 2001, 43(4): 251-254.
- [62] Centers for Disease Control and Prevention. Transplantation-transmitted tuberculosis—Oklahoma and Texas, 2007 [J]. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2008, 57(13): 333-336.
- [63] Mortensen E, Hellinger W, Keller C, et al. Three cases of donor-derived pulmonary tuberculosis in lung transplant recipients and review of 12 previously reported cases: opportunities for early diagnosis and prevention [J]. Transpl Infect Dis, 2014, 16(1): 67-75.
- [64] Subramanian A K. Tuberculosis in solid organ transplant candidates and recipients: Current and future challenges [J]. Curr Opin Infect Dis, 2014, 27(4): 316-321.
- [65] Ruijter B N, van Wijngaarden A K S, van Hoek B, et al. Donor-derived tuberculosis via orthotopic liver transplantation [J]. Neth J Med, 2017, 75(9): 415-417.
- [66] Kay A, Barry P M, Annambhotla P, et al. Solid organ transplant-transmitted tuberculosis linked to a community outbreak-California, 2015 [J]. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2017, 66(30): 801-805.
- [67] Morris M I, Daly J S, Blumberg E, et al. Diagnosis and Management of Tuberculosis in Transplant Donors: A donor-derived infections consensus conference report [J]. Am J Transplant, 2012, 12(9): 2288-2300.

- [68] Weile J, Eickmeyer H, Dreier J, et al. First case of *Mycobacterium tuberculosis* transmission by heart transplantation from donor to recipient [J]. *Int J Med Microbiol*, 2013, 303(8): 449-451.
- [69] Abad C L R, Razonable R R. Donor derived *Mycobacterium tuberculosis* infection after solid-organ transplantation: A comprehensive review [J]. *Transplant infectious disease*, 2018, 20(5): e12971.
- [70] Jones J M, Vikram H R, Lauzardo M, et al. Tuberculosis transmission across three states: The story of a solid organ donor born in an endemic country, 2018 [J]. *Transplant Infectious Disease*, 2020, 22(6): e13357.
- [71] Edathodu J, Alrajhi A, Halim M, et al. Multi-recipient donortransmitted tuberculosis [J]. *The international journal of tuberculosis and lung disease*, 2010, 14(11): 1493-1495.
- [72] Shingde R, Habachou L I, Calisa V, et al. Unexpected donor-derived infectious transmissions by kidney transplantation: A systematic review [J]. *Transplant infectious disease*, 2018, 20(2): e12851.
- [73] Malinis M, La Hoz R M, Vece G, et al. Donor-derived tuberculosis among solid organ transplant recipients in the United States-2008 to 2018 [J]. *Transplant Infectious Disease*, 2022, 24(2): e13800.
- [74] Organ Procurement and Transplantation Network. Guidance for Identifying Risk Factors for *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) During Evaluation of Potential Living Kidney Donors [EB/OL]. (2022-11-13) [2025-06-21]. <https://optn.transplant.hrsa.gov/professionals/by-topic/guidance/guidance-foridentifying-risk-factors-formycobacterium-tuberculosis-mtb-durinevaluation-of-potential-living-kidney-donors/>.
- [75] James J I. Tuberculosis transmitted by banked bone [J]. *J Bone Joint Surg Br*, 1953, 35-B(4): 578.
- [76] Sanus G Z, Tanriverdi T, Tutunculer B, et al. Central nervous system tuberculosis subsequent to dural grafting [J]. *Can J Neurol Sci*, 2008, 35: 531-534.
- [77] Warwick R M, Magee J G, Leeming J P, et al. Mycobacteria and allograft heart valve banking: An international survey [J]. *J Hosp Infect*, 2008, 68: 255-261.
- [78] Khanna S K, Munro J L. Homograft aortic valve replacement: Seven years' experience with antibiotic treated valves [J]. *Thorax*, 1981, 36: 330-337.
- [79] Anyanwu C H, Nassau E, Yacoub M. Miliary tuberculosis following homograft valve replacement [J]. *Thorax*, 1976, 31: 101-106.
- [80] Eastlund T, Warwick R M. *Tissue and Cell Clinical Use: An Essential Guide* [M]. Wiley-Blackwell: Blackwell Publishing Ltd., 2012, 72-113.
- [81] CDC. Tuberculosis (TB) Disease Associated with Suspected Contaminated Viable Bone Matrix Material Used in Surgical and Dental Procedures | HAI | CDC [EB/OL]. (2023-08-11) [2025-06-21]. https://archive.cdc.gov/www_cdc_gov/hai/outbreaks/TB-boneallograft.Html#:~:text=Glance%20Case%20Counts,Background,in%20surgical%20and%20dental%20procedures.
- [82] Centers for Disease Control and Prevention. Second Nationwide Tuberculosis Outbreak Caused by Bone Allografts Containing Live Cells-United States, 2023 [J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2024, 72(5253): 1385-1389.
- [83] Angus B J, Yates M, Conlon C, et al. Cutaneous tuberculosis of the penis and sexual transmission of tuberculosis confirmed by molecular typing [J]. *Clin Infect Dis*, 2001, 33(11): E132-134.
- [84] Richards M J, Angus D. Possible sexual transmission of genitourinary tuberculosis [J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 1998, 2(5): 439.
- [85] Das P, Ahuja A, Gupta S D. Incidence, etiopathogenesis and pathological aspects of genitourinary tuberculosis in India: A journey revisited [J]. *Indian J Urol*, 2008, 24(3): 356-361.
- [86] Veenema R J, Lattimer J K. Genital tuberculosis in the male: Clinical pathology and effect on fertility [J]. *J Urol*, 1957, 78: 65-77.
- [87] Sachan R, Patel M L, Gupta P, et al. Genital tuberculosis with variable presentation: A series of three cases [J]. *BMJ Case Rep*, 2012, 2012: bcr2012006665.
- [88] Samedi V, Field S K, Al Awad E, et al. Congenital tuberculosis in an extremely preterm infant conceived after *in vitro* fertilization: case report [J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2017, 17(1): 66.
- [89] Tawevisit M, Nisagorsen C, Thorner P S. Intrauterine tuberculosis manifesting as acute chorioamnionitis: A case report and review of the literature [J]. *Pediatr Dev Pathol*, 2015, 18(4): 335-338.
- [90] Munoz L, Santin M. Prevention and Management of Tuberculosis in Transplant Recipients: From guidelines to clinical practice [J]. *Transplantation*, 2016, 100: 1840-1852.
- [91] Belay M, Tulu B, Younis S, et al. Detection of *Mycobacterium tuberculosis* complex DNA in CD34-positive peripheral blood mononuclear cells of asymptomatic tuberculosis contacts: an observational study [J]. *Lancet Microbe*, 2021, 2(6): e267-e275.
- [92] Tornak J, Reece S T, Bauer W M, et al. Human and mouse

- hematopoietic stem cells are a depot for dormant *Mycobacterium tuberculosis* [J]. PLoS One, 2017, 12(1): e0169119.
- [93] Das B, Kashino S S, Pulu I, et al. CD271⁺bone marrow mesenchymal stem cells may provide a niche for dormant *Mycobacterium tuberculosis* [J]. Sci Transl Med, 2013, 5(170): 170ra13.
- [94] Mayito J, Andia I, Belay M, et al. Anatomic and cellular niches for *Mycobacterium tuberculosis* in latent tuberculosis infection [J]. J Infect Dis, 2019, 219(5): 685-694.
- [95] Albert D M, Raven M L. Ocular tuberculosis [J]. Microbiol Spectr, 2016, 4(6): 10.
- [96] Yeh S, Sen H N, Colyer M, et al. Update on ocular tuberculosis [J]. Curr Opin Ophthalmol, 2012, 23(6): 551-556.
- [97] Dubord P J, Evans G D, Macsai M S, et al. Eye banking and corneal transplantation communicable adverse incidents current status and project NOTIFY [J]. Cornea, 2013, 32(8): 1155-1166.
- [98] Catedral E J, Santos R E, Padilla M D, et al. Detection of *Mycobacterium tuberculosis* in corneas from donors with active tuberculosis disease through polymerase chain reaction and culture [J]. Br J Ophthalmol, 2010, 94(7): 894-897.
- [99] Canham E C, Iseman M. Guillain-Barré syndrome related to pulmonary tuberculosis [J]. Ann Am Thorac Soc, 2014, 11(5): 855-857.
- [100] Choyke P L, Sostman H D, Curtis A M, et al. Adult-onset pulmonary tuberculosis [J]. Radiology, 1983, 148(2): 357-362.
- [101] Krysl J, Korzeniewska-Kosela M, Müller N L, et al. Radiologic features of pulmonary tuberculosis: An assessment of 188 cases [J]. Can Assoc Radiol J, 1994, 45(2): 101-107.
- [102] Khan M A. Clinical and roentgenographic spectrum of pulmonary tuberculosis in the adult [J]. Am J Med, 1977, 62(1): 31.
- [103] Barnes P F, Verdegem T D, Vachon L A, et al. Chest roentgenogram in pulmonary tuberculosis. New data on an old test [J]. Chest, 1988, 94(2): 316-320.
- [104] Arango L, Brewin A W, Murray J F. The spectrum of tuberculosis as currently seen in a metropolitan hospital [J]. Am Rev Respir Dis, 1973, 108(4): 805-812.
- [105] MacGregor R R. A year's experience with tuberculosis in a private urban teaching hospital in the postsanatorium era [J]. Am J Med, 1975, 58(2): 221-228.
- [106] Pérez-Guzmán C, Vargas M H, Torres-Cruz A, et al. Does aging modify pulmonary tuberculosis? A meta analytical review [J]. Chest, 1999, 116(4): 961-967.
- [107] Seiden H S, Thomas P. Endobronchial tuberculosis and its sequelae [J]. Can Med Assoc J, 1981, 124(2): 165-169.
- [108] Rieder H L, Snider D E Jr, Cauthen G M. Extrapulmonary tuberculosis in the United States [J]. Am Rev Respir Dis, 1990, 141(2): 347-351.
- [109] Peto H M, Pratt R H, Harrington T A, et al. Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis in the United States, 1993—2006 [J]. Clin Infect Dis, 2009, 49(9): 1350-1357.
- [110] Golzarian J, Cheng J, Giron F, et al. Tuberculous pseudoaneurysm of the descending thoracic aorta: Successful treatment by surgical excision and primary repair [J]. Tex Heart Inst J, 1999, 26(3): 232-235.
- [111] Mayosi B M, Burgess L J, Doubell A F. Tuberculous pericarditis [J]. Circulation, 2005, 112: 3608-3616.
- [112] Choi E H, Coyle W J. Gastrointestinal tuberculosis [J]. Microbiol Spectr, 2016, 4(6).
- [113] Vinnard C, Blumberg E A. Endocrine and metabolic aspects of tuberculosis [J]. Microbiol Spectr, 2017, 5(1).
- [114] Shah M, Reed C. Complications of tuberculosis [J]. Curr Opin Infect Dis, 2014, 27(5): 403-410.
- [115] Leonard M K, Blumberg H M. Musculoskeletal tuberculosis [J]. Microbiol Spectr, 2017, 5(2): 10.
- [116] Hogan J I, Hurtado R M, Nelson S B, et al. Mycobacterial musculoskeletal infections [J]. Infect Dis Clin North Am, 2017, 31(2): 369-382.
- [117] Al-Qattan M M, Al-Namla A, Al-Thunayan A, et al. Tuberculosis of the hand [J]. J Hand Surg Am, 2011, 36(8): 1413-1421.
- [118] Franceschi F, Longo U G, Ruzzini L, et al. Isolated tuberculosis of the patellar tendon [J]. J Bone Joint Surg Br, 2007, 89(11): 1525-1526.
- [119] Varshney M K, Trikha V, Gupta V. Isolated tuberculosis of achilles tendon [J]. Joint Bone Spine, 2007, 74(1): 103-106.
- [120] Abdel Razic M M, el-Morsy F E. Genitourinary mycobacteria in infertile Egyptian men [J]. Fertil Steril, 1990, 54(4): 713-717.
- [121] Lenk S, Schroeder J. Genitourinary tuberculosis [J]. Curr Opin Urol, 2001, 11(1): 93-98.
- [122] Muneer A, Macrae B, Krishnamoorthy S, et al. Urogenital tuberculosis-epidemiology, pathogenesis and clinical features [J]. Nat Rev Urol, 2019, 16(10): 573-598.
- [123] El Sahly H M, Teeter L D, Musser J M, et al. *Mycobacterium tuberculosis* bacteraemia: Experience from a non-endemic urban centre [J]. Clin Microbiol Infect, 2014, 20(3): 263-268.

- [124] FDA. Recommendations to Reduce the Risk of Transmission of Disease Agents Associated with Sepsis by Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products (HCT/Ps) Guidance for Industry [EB/OL]. (2025-05-02) [2025-06-02]. <https://www.fda.gov/media/184898/download>.
- [125] Lewinsohn D M, Leonard M K, LoBue P A, et al. Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of tuberculosis in adults and children [J]. Clin Infect Dis, 2017, 64(2): 111-115.
- [126] Ahmed A, Feng P I, Gaensbauer J T, et al. Interferon- γ release assays in children < 15 years of age [J]. Pediatrics, 2020, 145(1): e20191930
- [127] Pai M, Denkinger C M, Kik S V, et al. Gamma interferon release assays for detection of *Mycobacterium tuberculosis* infection [J]. Clin Microbiol Rev, 2014, 27(1): 3-20.
- [128] Pai M, Zwerling A, Menzies D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: An update [J]. Ann of Intern Med, 2008, 149(3): 177-184.
- [129] Metcalfe J Z, Everett C K, Steingart K R, et al. Interferon- γ release assays for active pulmonary tuberculosis diagnosis in adults in low- and middle-income countries: systematic review and meta-analysis [J]. J Infect Dis, 2011, 204(S4): S1120-S1129.
- [130] Whitworth H S. Clinical utility of existing and second-generation interferon- γ release assays for diagnostic evaluation of tuberculosis: An observational cohort study [J]. Lancet Infect Dis, 2019, 19(2): 193-202.
- [131] Schmidt T, Schub D, Wolf M, et al. Comparative analysis of assays for detection of cell-mediated immunity toward cytomegalovirus and *M. tuberculosis* in samples from deceased organ donors [J]. Am J Transplant, 2014, 14(9): 2159-2167.
- [132] FDA. Class II Special Controls Guideline: Nucleic Acid-Based *In Vitro* Diagnostic Devices for the Detection of *Mycobacterium tuberculosis* Complex in Respiratory Specimens Guideline for Industry and Food and Drug Administration Staff [EB/OL]. (2014-05-30) [2025-06-02]. <https://www.fda.gov/media/86039/download>.
- [133] Asghar M U, Mehta S S, Cheema H A, et al. Sputum smear and culture-negative tuberculosis with associated pleural effusion: a diagnostic challenge [J]. Cureus, 2018, 10(10): e3513.
- [134] Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) standards in M48, Laboratory Detection and Isolation of *Mycobacteria* (current edition) [EB/OL]. (2018-09-13) [2025-06-21]. <https://clsi.org/shop/standards/m48/>.
- [135] Centers for Disease Control and Prevention. Diagnosing Latent TB Infection & TB Disease [EB/OL]. (2025-01-17) [2025-06-21]. https://www.cdc.gov/tb/testing/diagnosing-tuberculosis.html?CDC_AAref_Val=https://www.cdc.gov/tb/topic/testing/diagnosingltbi 0.
- [136] Edlin B R, Eckhardt B J, Shu M A, et al. Toward a more accurate estimate of the prevalence of hepatitis C in the United States [J]. Hepatology, 2015, 62(5): 1353-1363.

[责任编辑 刘东博]