

## GeneXpert MTB/RIF 在疑似肺结核患者诊断中的应用价值

王蔚 吕青山 郁勤龙 陈恒威 沈伟锋

**【摘要】** 为了解利福平耐药实时荧光定量核酸扩增检测技术(GeneXpert MTB/RIF)在初诊肺结核患者诊断中的应用价值,作者收集了2015年1月至2016年12月浙江省嘉兴市第一医院就诊的初诊疑似肺结核患者361例,留取痰液标本分别进行涂片荧光金胺O染色镜检(简称“涂片镜检”)、结核分枝杆菌MGIT 320液体培养(简称“液体培养”)、GeneXpert MTB/RIF检测(简称“Xpert检测”)和固体比例法药物敏感性试验。最终临床诊断为:肺结核184例(50.97%),肺部感染162例(44.88%),非典型分枝杆菌肺部感染15例(4.15%)。361例疑似肺结核患者中,Xpert检测的阳性率[32.41%(117/361)]明显高于涂片镜检[22.71%(82/361)]( $\chi^2=8.49, P<0.05$ ),与液体培养[26.32%(95/361)]比较不存在明显差异( $\chi^2=3.23, P=0.072$ ),涂片镜检法与液体培养法比较差异无统计学意义( $\chi^2=1.26, P=0.261$ )。184例肺结核患者中,Xpert检测的阳性率[63.59%(117/184)]高于涂片镜检[36.41%(67/184)]和液体培养[48.91%(90/184)]( $\chi^2=27.17, P<0.01$ ;  $\chi^2=8.05, P<0.05$ );117例涂阴肺结核患者的Xpert检测阳性率[42.74%(50/117)]高于液体培养[24.79%(29/117)]( $\chi^2=8.43, P=0.004$ )。以临床诊断为标准,Xpert检测初诊疑似肺结核患者的敏感度为63.59%(117/184),特异度为100.00%(177/177),正确指数为0.64。以固体比例法药物敏感性试验结果为金标准,Xpert检测利福平耐药的敏感度为4/5,特异度为97.70%(85/87),正确指数为0.97。说明GeneXpert MTB/RIF在初诊疑似肺结核患者,尤其是涂阴肺结核患者中,检测结核分枝杆菌感染及对利福平耐药具有较高的效能。

**【关键词】** 结核,肺; 多相筛查; 核酸扩增技术; 实验室技术和方法; 评价研究

**Application value of GeneXpert MTB/RIF system in diagnosis of pulmonary tuberculosis** WANG Wei, LYU Qing-shan, YU Qin-long, CHEN Heng-wei, SHEN Wei-feng. *Clinical Microorganism Laboratory, Jiaxing 1st Hospital, Zhejiang Province, Jiaxing 314000, China*

Corresponding author: SHEN Wei-feng, Email: 17658186@qq.com

**【Abstract】** To evaluate the application value of GeneXpert MTB/RIF system in the diagnosis of pulmonary tuberculosis (TB) among the TB suspects who sought health care for the first time. A total of 361 TB suspects, who visited Jiaxing 1st Hospital to seek health care for the first time from Jan 2015 to Dec 2016, were consecutively enrolled in the study. The sputum specimens were collected from those patients and smear microscopy, liquid culture, GeneXpert MTB/RIF test and solid drug susceptibility testing (DST) by using proportion method were performed. Finally, 184 cases (50.97%) were confirmed to have pulmonary TB while 162 cases (44.88%) were diagnosed to be pulmonary infections and 15 cases (4.15%) were diagnosed to be pulmonary infections caused by atypical mycobacteria. Among 361 TB suspects, the positive rate of GeneXpert MTB/RIF was 32.41% (117/361), which was significantly higher than the smear-positive rate (22.71%, 82/361) ( $\chi^2=8.49, P<0.05$ ); but the difference of the positive rate between GeneXpert and liquid culture (26.32%, 95/361) was not statistically significant ( $\chi^2=3.23, P=0.072$ ); the smear-positive rate was lower than that of liquid culture (26.32%, 95/361), but the difference was not statistically significant ( $\chi^2=1.26, P=0.261$ ). Among 184 cases with pulmonary TB, the positive rate of GeneXpert MTB/RIF was 63.59% (117/184) which was significantly higher than the smear-positive rate (36.41% (67/184)) and the liquid culture positive rate (48.91% (90/184)) respectively ( $\chi^2=27.17, P<0.01$ ;  $\chi^2=8.05, P<0.05$ ). Among 117 smear-negative pulmonary TB patients, the positive rate of GeneXpert MTB/RIF was 42.74% (50/117), which was significantly higher than that of liquid culture (24.79%, 29/117) ( $\chi^2=8.43, P=0.004$ ). If the clinical diagnosis result was regarded as a standard, the sensitivity of GeneXpert in

doi:10.3969/j.issn.1000-6621.2018.05.019

基金项目:嘉兴市科技计划项目(2017AY33022)

作者单位:314000 浙江省嘉兴市第一医院微生物实验室(王蔚、郁勤龙),检验科中心实验室(吕青山、沈伟锋);宁波卫生职业技术学院医学技术学院(陈恒威)

通信作者:沈伟锋,Email:17658186@qq.com

TB suspects, who sought health care for the first time, was 63.59% (117/184), its specificity was 100.00% (177/177) and its correct indices was 0.64; if the result of solid DST with proportion method was regarded as a standard, the sensitivity of GeneXpert in TB suspects, who sought health care for the first time, was 4/5, its specificity was 97.70% (85/87) and its correct indices was 0.97. GeneXpert MTB/RIF technique has demonstrated a high capacity on detection of tuberculosis and rifampicin resistant TB in TB suspects, especially in smear-negative pulmonary TB patients.

**【Key words】** Tuberculosis, pulmonary; Multiphasic screening; Nucleic acid amplification techniques; Laboratory techniques and procedures; Evaluation research

结核病是由结核分枝杆菌引起的严重危害人类健康的慢性传染病,以肺结核多见。2017 年 WHO 报告最新数据表明,我国 2016 年肺结核发病患者近 87 万例,位居全球第三位,防治疫情仍较严峻<sup>[1]</sup>。目前,疑似肺结核患者筛查方法仍以痰涂片镜检和结核分枝杆菌培养为主,前者敏感度低,后者耗时长,均不能满足临床早期、快速诊断的需求。2010 年全国第五次结核病流行病学抽样调查结果显示,我国目前活动性肺结核患者约有 75% 为涂阴肺结核<sup>[2]</sup>,采用传统涂片镜检方法无法及时发现该类患者,极易延误病情,对结核病疫情控制极为不利,如何早期发现肺结核成为亟需解决的难题。利福平耐药实时荧光定量核酸扩增技术(GeneXpert MTB/RIF,简称“Xpert 检测”)为基于荧光定量聚合酶链式反应技术(realtime fluorescence quantitative polymerase chain reaction, RTFQ-PCR),直接检测标本中有无结核分枝杆菌感染及利福平耐药基因,逐渐引起国内外关注。已有多家结核病参比实验室、临床研究中心采用涂阳或培阳标本对该检测系统进行评估,认为该技术具有较高的敏感度和准确性<sup>[3-4]</sup>,但是对于初诊疑似患者,尤其是涂阴肺结核患者的检测效能的系统评估仍较少。笔者基于此背景,收集初诊疑似肺结核患者痰标本,以临床诊断和传统药物敏感性试验(简称“药敏试验”)比例法为标准,分析 Xpert 检测结核分枝杆菌和利福平耐药性的效能,综合评价 Xpert 检测对初诊疑似及涂阴肺结核患者的快速诊断价值。

## 资料和方法

### 一、临床资料

收集 2015 年 1 月至 2016 年 12 月浙江省嘉兴市第一医院就诊的 361 例初诊疑似肺结核患者痰标本(均按照规范留取),分别进行涂片荧光金胺 O 染色镜检(简称“涂片镜检”)、结核分枝杆菌 MGIT 320 液体培养(简称“液体培养”)和 GeneXpert MTB/RIF 检测(简称“Xpert 检测”),纳入患者均为初次来我院就诊,伴有咳嗽、咳痰、咯血、胸痛、低热、盗汗等临床症状,或胸部影像学检查的表现与活动性肺结核相似,且近 2 年内未使用过抗结核药物的患者。361 例疑似患者最终临床诊断为:肺结核 184 例(50.97%),包括男 103 例(55.98%)、女 81 例(44.02%),年龄 11~79 岁、平均(44.67±12.03)岁;肺部感染 162 例(44.88%);非典型分枝杆菌肺部感染 15 例(4.15%)。

### 二、诊断标准

1. 涂阴肺结核<sup>[5]</sup>:必须具备以下标准:①至少 3 份痰标

本抗酸杆菌涂片镜检阴性;②符合活动性肺结核病变的胸部 X 线摄影表现;③临床上可排除其他非结核性肺部疾病。同时满足以下辅助指标中的任何一项即可确诊:①结核菌素皮肤试验(PPD 5TU)强阳性;②血清结核抗体阳性;③痰结核分枝杆菌 PCR 荧光探针检测阳性;④肺外组织病理学检查证实结核病变。

2. 肺部感染<sup>[6]</sup>:患者出现咳嗽、咳痰等症状,肺部可闻及湿性啰音,可出现发热或白细胞计数增高或影像学检查提示有炎性反应等。

3. 非典型分枝杆菌肺部感染<sup>[7]</sup>:具有呼吸系统症状和(或)全身症状,胸部影像学显示炎性病灶及单发或多发薄壁空洞,病变多累及上叶尖段和前段,CT 可有结节影、斑片及小斑片样实变影、空洞影、支气管扩张、树芽征、磨玻璃影、线状及条索影等多种形态病变混杂存在,实验室查痰菌 2 次培养到同一种非结核分枝杆菌。

### 三、仪器与试剂

金胺 O 染色液(杭州创新生物检控技术有限公司),CX40FL 型荧光显微镜[宁波舜宇光学科技(集团)有限公司];结核分枝杆菌 BACTECT MGIT 320 液体培养仪及配套试剂(美国 BD 公司);GeneXpert MTB/RIF 检测系统和配套试剂(美国 Cepheid 公司);结核分枝杆菌抗原检测试剂盒胶体金法(杭州创新生物检控技术有限公司)。

### 四、检查方法

按照《结核病实验室检验规程》<sup>[8]</sup>(简称“《规程》”)分别进行以下检查。

1. 痰涂片镜检:留取痰液 3~5 ml 进行涂片、荧光染色及 LED 显微镜镜检(物镜“×40”,目镜“×10”),暗视野下呈黄色荧光,杆状略弯曲菌体为阳性结果;判读标准为:0 条/50 个视野为阴性;1~9 条/50 个视野报告实际条数;10~49 条/50 个视野为“1+”;1~9 条/每个视野为“++”;10~99 条/每个视野为“+++”;100 条及以上/每个视野为“++++”;报告“++”至少观察 50 个视野,“+++”及以上的阳性结果至少观察 20 个视野。

2. 痰结核分枝杆菌液体培养:取痰液 1~1.5 ml 用 N-乙酰半胱氨酸(NALC)-NaOH 处理后,接种于 BACTECT MGIT 320 液体培养基进行液体快速培养,仪器自动报阳后对阳性管涂片抗酸染色镜检确认,同时采用结核分枝杆菌抗原检测试剂盒鉴定菌种。

3. Xpert 检测:取备用痰液 1 ml 置于无菌螺旋管中,加入样本试剂(sample reagent)处理液 2 ml,旋紧螺旋管,漩涡

震荡 15~30 s, 室温静置 15 min, 使痰标本充分液化。取 2 ml 处理后样品加入反应盒, 将反应盒置于检测模块, 仪器开始自动检测。以 *ropB* 基因为靶序列, 同时采用 6 种分子信标探针检测, 上述探针循环阈值(Ct 值) ≤ 38 即为阳性, 即 5 个探针中至少 2 个探针 Ct 值 ≤ 38 即为检测到结核分枝杆菌; 对利福平的药敏试验: 再根据特异性分子信标早期 Ct 值和晚期 Ct 值之差, 即 ΔCt 值确定是否对利福平耐药, 当 ΔCt 值 > 3.5 时提示对利福平耐药, ΔCt 值 ≤ 3.5 时提示对利福平敏感。由于终止循环数为 38 个循环, 当早期探针 Ct 值 > 34.5 或晚期探针 Ct 值 > 38 时, 结果为不确定<sup>[9]</sup>。

4. 结核分枝杆菌固体药敏试验比例法: 将培养阳性菌株采用比例法对 4 种一线抗结核药物(利福平、异烟肼、链霉素和乙胺丁醇)进行耐药性测试, 判断药敏试验结果。

5. 菌种鉴定: 采用免疫法, 将培养阳性菌液滴入结核分枝杆菌抗原检测试剂盒, 判断是否为结核分枝杆菌。

6. 病理学和影像学检查: 参照文献[5]和[10]中的步骤及标准进行检查及判读。

### 五、相关公式

敏感度 = 真阳性例数 / (真阳性例数 + 假阴性例数) × 100%; 特异度 = 真阴性例数 / (真阴性例数 + 假阳性例数) × 100%; 阳性预测值 = 真阳性例数 / (真阳性例数 + 假阳性例数) × 100%; 阴性预测值 = 真阴性例数 / (真阴性例数 + 假阴性例数) × 100%; 正确指数 = 敏感度 + 特异度 - 1

### 六、统计学处理

使用 SPSS 17.0 统计软件进行数据分析, 以临床诊断为

金标准, 采用卡方检验对涂片镜检法、培养法和 Xpert 检测的结果进行比较分析, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

### 一、361 例初诊疑似肺结核患者的检测情况

在 361 例初诊疑似肺结核患者中, 涂片镜检、液体培养和 Xpert 检测的阳性率分别为 22.71%、26.32%、32.41%; 涂片镜检与 Xpert 检测比较差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 8.49, P < 0.05$ ); 液体培养与 Xpert 检测比较差异无统计学意义 ( $\chi^2 = 3.23, P = 0.072$ ), 涂片镜检法与液体培养法比较差异也无统计学意义 ( $\chi^2 = 1.26, P = 0.261$ )。184 例肺结核患者中, 涂片镜检(36.41%)和液体培养的阳性率(48.91%)分别和 Xpert 检测结果(63.59%)比较, 差异均有统计学意义 ( $\chi^2 = 27.17, P < 0.01; \chi^2 = 8.05; P < 0.05$ ) (表 1)。

二、不同检测方法对初诊疑似肺结核患者的检测效能: 以临床确诊患者为金标准, 计算 3 种方法的检测效能, 见表 2。

### 三、Xpert 检测对涂阴肺结核患者的检出情况

在 184 例肺结核患者中, 涂片镜检阴性的 117 例标本中液体培养阳性 29 例, 则涂阴肺结核患者的培养阳性率为 24.79%; 涂阴的 117 例标本中 Xpert 检测阳性 50 例, Xpert 检测对涂阴肺结核患者的阳性检出率为 42.74%, 具体见表 3。液体培养和 Xpert 检测对 117 例涂阴肺结核患者的阳性检出率比较差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 8.43, P = 0.004$ )。

表 1 三种检测方法对 361 例疑似肺结核患者的检测结果

检测方法	疑似肺结核(361 例)		肺部感染(162 例)		非典型分枝杆菌(15 例)		肺结核(184 例)	
	阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性
涂片镜检	82(22.71)	279(77.29)	0(0.00)	162(100.00)	15(100.00)	0(0.00)	67(36.41)	117(63.59)
液体培养	95(26.32)	266(73.68)	0(0.00)	162(100.00)	15(100.00)	0(0.00)	90(48.91)	94(51.09)
Xpert 检测	117(32.41)	244(67.59)	0(0.00)	162(100.00)	0(0.00)	15(100.00)	117(63.59)	67(36.41)

注 括号外数值为“患者例数”, 括号内数值为“比率(%)”

表 2 三种方法以临床确诊患者为金标准的检测效能

检测方法	疑似结核病患者(361 例)		敏感度(%)	特异度(%)	阳性预测值(%)	阴性预测值(%)	正确指数
	确诊例数	未确诊例数					
涂片镜检							
阳性	67	15	36.41	91.52	81.71	58.06	0.28
阴性	117	162					
液体培养							
阳性	90	15	48.91	91.52	85.71	63.28	0.40
阴性	94	162					
Xpert 检测							
阳性	117	0	63.59	100.00	100.00	72.54	0.64
阴性	67	177					

表 3 涂阴肺结核液体培养和 Xpert 检测的阳性检出情况

涂阴肺结核例数	液体培养		Xpert 检测	
	阳性	阴性	阳性	阴性
117 例	29(24.79)	88(75.21)	50(42.74)	67(57.26)

注 括号外数值为“患者例数”,括号内数值为“构成比(%)”

#### 四、固体药敏试验比例法与 Xpert 检测对培阳患者利福平药敏试验结果分析

按操作规程,以固体药敏试验比例法为标准,对 90 株培养阳性菌株进行固体药敏试验和 Xpert 检测利福平 *ropB* 耐药基因。结果显示,固体药敏试验比例法有 5 株对利福平耐药,其中 4 株 Xpert 检测利福平耐药、1 株敏感,该敏感株经基因芯片检测,检测到 *ropB* 基因 531(TCG-TTG) 突变位点;另 85 株固体药敏试验比例法敏感菌株中有 2 株 Xpert 检测利福平耐药、83 株敏感,对结果不相同的 2 株 Xpert 检测耐药株进行基因芯片检测,1 株未检测到 *ropB* 基因突变位点,1 株为 *ropB* 基因 531(TCG-TTG) 突变。以固体药敏试验比例法结果为金标准,Xpert 检测利福平耐药的敏感度为 4/5,特异度为 97.70%(85/87),正确指数为 0.97(87/90)。因实验室条件限制,进行基因芯片检测的结果数据未进行测序。

### 讨 论

肺结核是由结核分枝杆菌感染引起的传染病,细菌学检查是诊断的确切依据。我国目前主要依赖于痰涂片镜检进行肺结核的诊断与随访时疗效的监测<sup>[11]</sup>。痰涂片镜检阴性的疑似肺结核患者诊断需根据结核分枝杆菌培养结果及患者临床症状、影像学表现、病理学检查等结果,耗时较长,对疾病控制极为不利。Xpert 检测系统基于荧光定量 PCR 技术,整合样本制备、核酸纯化浓缩和荧光定量 PCR 扩增的检测过程,在一个封闭的试剂盒中自动完成,2 h 内可得到检测结果。早在 2010 年,WHO 就发表声明认可并推荐 Xpert 检测在结核病防治规范中的应用,认为它对肺结核的诊治具有里程碑式的意义<sup>[12]</sup>。

国内外已有较多文献报道 Xpert 检测系统在涂阳或培阳患者中的检测效能。有资料显示,Xpert 检测在肺结核涂阴培阳患者中的敏感度可达 57%~76.9%,涂阳培阳患者中达 98%~100%<sup>[13]</sup>。菌阴肺结核患者尤其是涂阴肺结核患者临床表现不典型,胸部影像的空洞情况明显少于涂阳患者<sup>[14]</sup>,症状较轻,个人不重视检查,不能被及时发现;同时又缺乏细菌学诊断依据,临床上诊断难度较大,极易造成漏诊误诊。有研究报道,涂阴肺结核患者传染性仅次于痰菌阳性的肺结核患者,与该群体密切接触者被感染的概率达 7.3%~21%<sup>[15]</sup>。因此,及时发现初诊涂阴肺结核患者,对于控制结核病传播,提高患者规范治疗机会有着重要意义。

本研究通过对初诊为疑似肺结核的患者进行痰涂片、结核分枝杆菌液体菌培养及 Xpert 检测,发现在临床诊断肺结核患者中,Xpert 检测方法的敏感度(63.59%)和特异度

(100.00%)明显高于涂片镜检(分别为 36.41%和 91.52%)和液体培养(分别为 48.91%和 91.52%),但比文献报道 95%的敏感度略低<sup>[16]</sup>,分析原因可能与本研究患者选择以临床诊断为金标准有关,将临床诊断为肺结核的初诊患者纳入研究,存在一定比率的菌阴或涂阴肺结核患者,而文献中是以培阳或涂阳的患者为研究对象;Xpert 检测结果阳性预测值(100.00%)和阴性预测值(72.54%)均高于涂片镜检(分别为 81.71%和 58.06%)和液体培养(分别为 85.71%和 63.28%),表明 Xpert 在初诊疑似肺结核患者实验室检测中的效能远高于涂片镜检和液体培养。

同时本研究显示,对于 117 例初诊涂阴肺结核患者,Xpert 检测的阳性率为 42.74%(50/117),即有近 1/2 的初诊肺结核患者无法通过涂片镜检进行筛查,需根据结核分枝杆菌培养、临床症状、影像学表现、血清学抗体检测及组织病理学等方法相结合进行诊断。现通过 Xpert 技术可以直接检测痰标本,降低了对患者的有创诊疗操作,可快速检测到患者体内的少量结核分枝杆菌,及时进行干预。有文献报道,与涂片镜检法相比,Xpert 技术能使结核分枝杆菌检出率提高 11.7%~50.0%<sup>[17]</sup>。另有研究表明,对于菌阴肺结核采用支气管灌洗液进行 Xpert 检测优于痰液标本,阳性率可达 70%以上;但是对于存在采用纤维支气管镜支气管灌洗液检查禁忌证和其他特殊患者,仍建议采用痰液检查,无创伤,标本易采集<sup>[18]</sup>。美国食品药品监督管理局(FDA)曾在 2015 年发文表示,肺结核患者治疗后可采用 Xpert 检测痰标本,结果阴性作为早期解除呼吸道隔离的标准,对于可疑肺结核患者,可依 Xpert 检测痰结果判断是否需要呼吸道隔离<sup>[19]</sup>。我国 2018 年即将实施的最新肺结核诊断行业标准规定分子生物学检测结核分枝杆菌阳性,同时满足影像学表现的患者,即可确诊肺结核<sup>[20]</sup>。因此,对于疑似肺结核患者,Xpert 检测结果可直接明确诊断,达到早期诊断、及时治疗的目的;尤其对于初诊涂阴患者,意义更加重大。

另一方面,在对培阳肺结核患者耐药检测中,以固体药敏试验比例法为金标准,Xpert 检测利福平耐药的敏感度为 4/5,特异度为 97.70%(85/87),与比例法检测利福平药敏试验结果的正确指数达 0.97,与文献报道相似<sup>[9]</sup>。传统固体药敏试验比例法耗时需 4 周,通过 Xpert 检测的使用,可以快速预测利福平耐药性,早期制定用药方案。

综上所述,作为结核病诊治基层医院,可推荐采用 Xpert 技术对疑似结核病患者进行检测,及早发现结核感染与耐利福平肺结核,为患者创造治疗与治愈结核病的机会,防止耐药结核病的形成与播散。

## 参 考 文 献

- [1] World Health Organization. Global tuberculosis report 2017. Geneva: World Health Organization, 2017.
- [2] 全国第五次结核病流行病学抽样调查技术指导组, 全国第五次结核病流行病学抽样调查办公室. 2010 年全国第五次结核病流行病学抽样调查报告. 中国防痨杂志, 2012, 34(8): 485-508.
- [3] Theron G, Zijenah L, Chanda D, et al. Feasibility, accuracy, and clinical effect of point-of-care Xpert MTB/RIF testing for tuberculosis in primary-care settings in Africa: a multicentre, randomised, controlled trial. Lancet, 2014, 383 ( 9915 ): 424-435.
- [4] Yin QQ, Jiao WW, Han R, et al. Rapid diagnosis of childhood pulmonary tuberculosis by XpertMTB/RIF assay using bronchoalveolar lavage fluid. Biomed Res Int, 2014, 2014: 310194.
- [5] 中华医学会结核病学分会. 肺结核诊断和治疗指南. 中华结核和呼吸杂志, 2001, 24(2): 70-74.
- [6] 中华人民共和国卫计委. 医院感染诊断标准(试行). 中华医学杂志, 2001, 81(5): 314-320.
- [7] 中华医学会结核病学分会. 《中华结核和呼吸杂志》编辑委员会. 非结核分枝杆菌病诊断与治疗专家共识. 中华结核和呼吸杂志, 2012, 35(8): 572-580.
- [8] 赵雁林, 逢宇. 结核病实验室检验规程. 北京: 人民卫生出版社, 2015.
- [9] 陈子芳, 孙本海, 魏海冬, 等. GeneXpert MTB/RIF 技术对菌阴肺结核患者辅助诊断的价值. 中国防痨杂志, 2016, 38(10): 827-831.
- [10] 伍建林, 路希伟. 临床结核病影像诊断. 北京: 人民卫生出版社, 2011.
- [11] 夏辉, 陈丽, 柳正卫, 等. 痰涂片镜检在涂阳肺结核患者随访中的准确性研究. 中国防痨杂志, 2016, 38(9): 736-741.
- [12] 刘家云, 郝晓柯. 感染病原体新型分子检测技术 GeneXpert. 中华检验医学杂志, 2014, 37(11): 820-823.
- [13] Zeka AN, Tasbakan S, Cavusoglu C. Evaluation of the GeneXpert MTB/RIF assay for rapid diagnosis of tuberculosis and detection of rifampin resistance in pulmonary and extrapulmonary specimens. J Clin Microbiol, 2011, 49(12): 4138-4141.
- [14] Ebrahimzadeh A, Mohammadifard M, Naseh G. Comparison of chest x-ray findings of smear positive and smear negative patients with pulmonary tuberculosis. Iran J Radiol, 2014, 11(4): e13575.
- [15] 杜正新, 何佩贤. 涂阴与涂阳肺结核患者发现方式及发现初期临床症状和体征的对比分析. 中国防痨杂志, 2016, 38(11): 940-944.
- [16] 张治国, 欧喜超, 孙倩, 等. 利福平耐药实时荧光定量核酸扩增技术检测痰标本中结核分枝杆菌及其耐药性的研究. 中国防痨杂志, 2013, 35(1): 13-16.
- [17] Ioannidis P, Papaventsis D, Karabela S, et al. Cepheid GeneXpert MTB/RIF assay for *Mycobacterium tuberculosis* detection and rifampin resistance identification in patients with substantial clinical indications of tuberculosis and smear-negative microscopy results. J Clin Microbiol, 2011, 49(8): 3068-3070.
- [18] 张杨, 潘璞. GeneXpert MTB/RIF 技术在菌阴肺结核支气管灌洗液检测中的应用价值研究. 中国医疗器械信息, 2016, 22(12): 98-99.
- [19] United States Food and Drug Administration. New data shows test can help physicians remove patients with suspected TB from isolation earlier [EB/OL]. (2015-02-19) [2017-11-23]. <https://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm434226.htm>.
- [20] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. WS 288-2017 肺结核诊断. 北京: 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会, 2017.

(收稿日期: 2017-12-13)

(本文编辑: 孟莉 薛爱华)