

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.22.036

结核分枝杆菌 / 利福平耐药实时荧光定量核酸扩增检测技术 对肺外结核性脓肿的诊断价值分析 *

贾秀杰 胡小芳 程 亮 华少鹏 赵新国[△]

(无锡市第五人民医院结核科 江苏 无锡 214000)

摘要 目的:探讨结核分枝杆菌 / 利福平耐药实时荧光定量核酸扩增检测技术(Xpert MTB/RIF)对肺外结核性脓肿的诊断价值。**方法:**收集 2020 年 1 月至 2021 年 12 月无锡市第五人民医院住院的 122 例高度疑似肺外结核性脓肿患者为研究对象,在超声引导下对脓肿病灶进行针吸穿刺活检,脓液标本分别进行 Xpert MTB/RIF 检测、结核杆菌脱氧核糖核酸(TB-DNA)检测、MGIT 960 培养以及涂片抗酸染色。以临床综合诊断作为参考标准,比较 Xpert MTB/RIF 检测、TB-DNA 检测、MGIT 960 培养以及涂片抗酸染色四种方法对肺外结核性脓肿的诊断效能。对比 Xpert MTB/RIF 检测和 MGIT 960 药敏试验对利福平的耐药性。观察各类肺外结核性脓肿患者的诊断延迟时间。**结果:**122 例疑似患者中,最终确诊肺外结核性脓肿患者 73 例,非结核性脓肿者 49 例。Xpert MTB/RIF 检测、MGIT 960 培养、TB-DNA 检测以及涂片抗酸染色四种方法在肺外结核性脓肿标本中的阳性检出率结果分别为 89.04%、20.55%、58.90%、36.99%,四种方法的阳性检出率整体比较差异有统计学意义($P<0.01$),Xpert MTB/RIF 检测的阳性检出率明显高于 MGIT 960 培养、TB-DNA 检测以及涂片抗酸染色法,差异均有统计学意义($P<0.05$)。以临床综合诊断作为参考标准,Xpert MTB/RIF 检测诊断肺外结核性脓肿者的临床诊断价值最高,其敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值分别为 89.04%、100.00%、100.00%、85.96%。Xpert MTB/RIF 检测与 MGIT 960 药敏试验对利福平耐药率之间差异无统计学意义($P>0.05$)。肺外结核性脓肿诊断存在明显延迟,尤其以关节结核性脓肿诊断延迟时间最长,平均为 103.5 天;但在结核性脓肿患者中诊断延迟时间最短,平均为 7.6 天。**结论:**与 MGIT 960 培养、TB-DNA 检测以及涂片抗酸染色比较,Xpert MTB/RIF 在肺外结核性脓肿中的阳性检出率较高,临床诊断价值最佳,表明其可作为疑似结核性脓肿患者的快速诊断工具,同时在结核耐药性方面亦可以做到快速筛查。

关键词:肺外结核;Xpert MTB/RIF;MGIT 960 培养;TB-DNA 检测;涂片抗酸染色法;诊断价值

中图分类号:R52 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2022)22-4385-05

Diagnostic Value of Xpert *Mycobacterium Tuberculosis*/Rifampin in Extrapulmonary Tuberculous Abscess*

JIA Xiu-jie, HU Xiao-fang, CHENG Liang, HUA Shao-peng, ZHAO Xin-guo[△]

(Department of Endocrine, Wuxi NO.5 People's Hospital, Wuxi, Jiangsu, 214000, China)

ABSTRACT Objective: To explore the diagnostic value of Xpert *Mycobacterium tuberculosis*/Rifampin (Xpert MTB/RIF) in extrapulmonary tuberculous abscess. **Methods:** A total of 122 patients with highly suspected extrapulmonary tuberculous abscess hospitalized in Wuxi Fifth People's Hospital from January 2020 to December 2021 were collected as the research objects. Needle aspiration biopsy was performed on the abscess focus under ultrasound guidance. The pus samples were tested for Xpert MTB/RIF detection, tubercle bacillus DNA (TB-DNA) detection, MGIT 960 culture and smear acid fast staining. Taking the comprehensive clinical diagnosis as the reference standard, the diagnostic efficacy of Xpert MTB/RIF detection, TB-DNA detection, MGIT 960 culture and smear acid fast staining for extrapulmonary tuberculous abscess was compared. Compare the resistance of Xpert MTB/RIF detection and MGIT 960 drug sensitivity test to rifampicin. To observe the diagnostic delay time of patients with various types of extrapulmonary tuberculous abscess. **Results:** Among 122 suspected patients, 73 patients with extrapulmonary tuberculous abscess and 49 patients with non tuberculous abscess were finally diagnosed. The positive detection rates of Xpert MTB/RIF detection, MGIT 960 culture, TB-DNA detection and smear acid fast staining in extrapulmonary tuberculous abscess samples were 89.04%, 20.55%, 58.90% and 36.99% respectively, and the overall difference in the positive detection rates of the four methods was statistically significant ($P<0.01$). The positive detection rate of Xpert MTB/RIF detection was significantly higher than that of MGIT 960 culture, TB-DNA detection and smear acid fast staining, the difference was statistically significant ($P<0.05$). Taking the clinical comprehensive diagnosis as the reference standard, Xpert MTB/RIF detection has the highest clinical diagnostic value in the diagnosis of extrapulmonary tuberculous abscess, its

* 基金项目:江苏省卫生健康委科研项目(Z2021063)

作者简介:贾秀杰(1986-),女,硕士,住院医师,研究方向:结核疾病诊治,E-mail: xiaojia19861225@126.com

△ 通讯作者:赵新国(1978-),男,本科,副主任医师,研究方向:结核疾病诊治,E-mail: zxgjh13@126.com

(收稿日期:2022-04-08 接受日期:2022-04-20)

sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value were 89.04%, 100.00%, 100.00% and 85.96% respectively. There was no significant difference in rifampicin resistance between Xpert MTB/RIF detection and MGIT 960 drug sensitivity test ($P>0.05$). There was a significant delay in the diagnosis of extrapulmonary tuberculous abscess, especially the joint tuberculous abscess, with an average of 103.5 days; However, among patients with tuberculous empyema, the diagnosis delay time was the shortest, with an average of 7.6 days. **Conclusions:** Compared with MGIT 960 culture, TB-DNA detection and smear acid fast staining, Xpert MTB/RIF has a higher positive detection rate in extrapulmonary tuberculous abscess and the best clinical diagnostic value, indicating that it can be used as a rapid diagnostic tool for patients with suspected tuberculous abscess at the same time, it can also achieve rapid screening in terms of tuberculosis drug resistance.

Key words: Extrapulmonary tuberculosis; Xpert MTB/RIF; MGIT 960 culture; TB-DNA detection; Smear acid fast staining; Diagnostic Value

Chinese Library Classification(CLC): R52 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2022)22-4385-05

前言

肺外结核是指发生在肺部以外各脏器的结核病,其中淋巴结核、肠结核、骨结核、肾结核、神经系统结核、结核性胸膜炎等较为常见^[1,2]。据估计,肺外结核在全世界所有结核病感染中占 8%~24%,其发病率受年龄、性别、是否合并人类免疫缺陷病毒(HIV)感染以及其他并发症等危险因素影响而有所不同^[3,4]。虽然结核分枝杆菌/利福平耐药实时荧光定量核酸扩增检测技术(Xpert MTB/RIF)已被世卫组织推荐用于肺结核痰标本的检测,但在非呼吸道标本检测中的有效性是高度可变的,其敏感性在 30%~100%不等^[5,6],因肺外结核患者临床症状不典型,实验室标本不易获取,现有的检测手段的准确性有限^[7,8]。因此,肺外结核患者的早期快速诊断仍然是一个严重的问题。本研究旨在评价 Xpert MTB/RIF 检测技术对肺外结核性脓肿的诊断价值,以期对肺外结核性脓肿的临床诊断提供依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集 2020 年 1 月至 2021 年 12 月无锡市第五人民医院住院的 122 例高度疑似肺外结核性脓肿患者为研究对象,在超声引导下对各个病灶进行脓肿穿刺及针吸病理活检,脓液标本分别来源于:淋巴结脓肿、脊柱旁、皮肤脓肿、胸腔脓肿、关节脓肿。所有入组患者临床资料完整,穿刺液均于治疗前或治疗 1 月之内进行 Xpert MTB/RIF 检测、结核杆菌脱氧核糖核酸(TB-DNA)检测、MGIT 960 培养、涂片抗酸染色,所有患者血抗-HIV 均为阴性。最终临床确诊肺外结核性脓肿 73 例,其中男性 50 例,女性 23 例,年龄 11~87 岁,平均年龄(47±20.10)岁。本研究经无锡市第五人民医院医学伦理委员会批准,患者或其家属均知情同意。

1.2 实验方法

1.2.1 Xpert MTB/RIF 检测 采用美国 Cepheid 公司生产的 Gene Xpert MTB/RIF 检测系统及相应试剂盒进行自动化检测,检测结果通过 Gene Xpert System 测量荧光信号和内置的计算算法来判定,2 h 后系统直接报告结果,CT 值≤ 38 即为阳性。

1.2.2 MGIT 960 培养及药敏试验 采用 BD BACTECTM-

MGITTM 960 全自动分枝杆菌培养检测仪,按照仪器操作说明规范进行分枝杆菌培养,培养阳性则进一步进行结核菌药敏试验,同时行对硝基甲醛法进一步鉴别结核分枝杆菌和非结核分枝杆菌。具体参照《分枝杆菌分离培养标准化操作程序及质量保证手册》。

1.2.3 TB-DNA 检测 采用成都博奥晶芯生物有限公司生产的分枝杆菌核酸检测试剂盒,杭州博日科技有限公司的荧光 PCR 检测系统进行结核分枝杆菌核酸检测,样本扩增曲线呈 S 型,同时 Ct 值小于 40 判定为阳性,扩增曲线不呈 S 型或 Ct 值为 40(或无任何数值)判定为阴性。

1.2.4 抗酸染色 获取标本立即涂片放在密封盒内送检验科微生物,烘干后进行抗酸染色后镜检。参照《结核病诊断实验室检验规程》进行操作。

1.2.5 标本穿刺活检 在超声检查确定最佳穿刺部位,利用 20 mL 注射器及细针头,在维持负压状态下对脓肿部分进行反复抽吸获得标本分别送检快速涂片抗酸染色、Xpert MTB/RIF 检测、TB-DNA 检测以及涂片抗酸染色。穿刺标本以灰白色脓液为主,少数标本可见脓血性液体。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 25.0 统计分析软件分析数据,计数资料以频数和百分率表示,组间比较采用 Pearson 卡方检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。采用 Kappa 检验两种方法之间的一致性,当 k 值≥ 0.75 时,表明两者一致性较好;0.4< k 值<0.75 时,表明一致性一般; k 值<0.4 为两者一致性较差。

2 结果

2.1 四种方法对肺外结核脓肿的阳性检出率比较

122 例疑似患者中,最终确诊肺外结核性脓肿患者 73 例,非结核性脓肿者 49 例。Xpert MTB/RIF 检测、MGIT 960 培养、TB-DNA 检测以及涂片抗酸染色四种方法在肺外结核性脓肿标本中的阳性检出率结果分别为 89.04%、20.55%、58.90%、36.99%,四种方法的阳性检出率整体比较差异有统计学意义($\chi^2=76.932, P<0.01$);Xpert MTB/RIF 检测的阳性检出率明显高于 MGIT 960 培养、TB-DNA 检测以及涂片抗酸染色法,差异均有统计学意义($P<0.05$);进一步 Z-检验显示四种检测方法两两比较均具有统计学差异($P<0.05$),Xpert MTB/RIF 检测技术明显优于 TB-DNA 检测方法,而后者优于涂片抗酸染色技

术;另外,涂片抗酸染色技术优于 MGIT 960 培养技术。

表 1 四种方法对肺外结核脓肿的阳性检出率比较

Table 1 Comparison of positive detection rates of four methods for extrapulmonary tuberculosis abscess

Sample category	n	Xpert MTB/RIF detection		MGIT 960 culture		TB-DNA detection		Smear acid fast staining	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Lymph node abscess	29	28	96.55	3	10.34	17	58.62	15	51.70
Paraspinal abscess	15	12	80.00	2	13.33	8	53.33	3	20.00
Skin abscess	12	9	75.00	3	25.00	7	58.33	4	33.33
Thoracic abscess	11	10	90.91	5	45.45	8	72.73	5	45.45
Joint abscess	6	6	100.00	2	33.33	3	50.00	0	0.00
Total	73	65	89.04	15	20.55	43	58.90	27	36.99

2.2 四种方法对肺外结核中的诊断效能

临床综合诊断作为参考标准,Xpert MTB/RIF 检测、MGIT 960 培养、TB-DNA 检测、涂片抗酸染色四种方法诊断肺外结核性脓肿者的敏感度分别为 89.04%、20.55%、58.90%、36.99%,

特异度分别为 100.00%、95.92%、93.88%、95.92%, 阳性预测值分别为 100.00%、88.24%、93.48%、93.10%, 阴性预测值分别为 85.96%、44.76%、60.53%、50.54%,Xpert MTB/RIF 检测技术对于结核性脓肿的临床诊断价值最高,见表 2。

表 2 四种方法对 122 例标本检测效能分析

Table 2 Analysis of detection efficiency of four methods on 122 samples

Methods	Result	Extrapulmonary tuberculosis	Non tuberculosis	Sensitivity	Specificity	Positive predictive value	Negative predictive value	Jordan index
Xpert MTB/RIF detection	Positive	65	0	89.04	100.00	100.00	85.96	0.89
	Negative	8	49					
MGIT 960 culture	Positive	15	2	20.54	95.92	88.24	44.76	0.16
	Negative	58	47					
TB-DNA detection	Positive	43	3	58.90	93.88	93.48	60.53	0.53
	Negative	30	46					
Smear acid fast staining	Positive	27	2	36.99	95.92	93.10	50.54	0.33
	Negative	46	47					

2.3 Xpert MTB/RIF 检测和 MGIT 960 药敏试验对利福平耐药性检测结果分析

在 73 例确诊的结核性脓肿患者中,MGIT 960 培养阳性 14 例, 耐药标本 4 例,Xpert MTB/RIF 检测 MTB 阳性 65 例,RIF 耐药检出 5 例, 其中 4 例为结核性脓肿,1 例为踝关节结核, 在结核性脓肿中利福平耐药率为 36.36%(4/11)。Xpert

MTB/RIF 检测技术与 MGIT 960 药敏试验对利福平耐药率分别为 6.85%(5/73)、5.48%(4/73), 两组耐药率比较差异无统计学意义 ($\chi^2=0.118, P>0.05$)。在 5 例耐药标本中有 4 例 Xpert MTB/RIF 突变株及传统药敏实验利福平耐药均示阳性,两者方法具有很好的一致性(k 值 =0.88),其中 1 例 Xpert MTB/RIF 示突变株,但因 MGIT960 培养阴性无法进一步行表型药敏试验。

表 3 73 例确诊患者的平均诊断延迟时间

Table 3 Average diagnostic delay time of 73 confirmed patients

Disease types	Average diagnostic delay time(d)
Lymph node abscess	37.3
Paraspinal abscess	18.2
Skin abscess	47.0
Thoracic abscess	7.6
Joint abscess	103.5
Average value	42.72

2.4 各类肺外结核性脓肿患者的诊断延迟时间

通过对患者首次就诊至肺外结核性脓肿获得正确诊断之间的时间进行分析,发现肺外结核性脓肿诊断存在明显延迟,尤其以关节结核性脓肿诊断延迟时间最长,平均为103.5天,一方面可能与研究样本量偏少有关,另一方面可能与关节结核发病率较低,多数临床科室对其认识及重视程度不足,导致延误诊治;但在结核性脓肿患者中诊断延迟时间最短,平均为7.6天,可能与首诊科室多为呼吸科及结核科有关,这些科室丰富的临床经验及熟练的操作技术可通过进行胸腔穿刺进而早期诊断。见表3。

3 讨论

结核病仍然是一个公共卫生问题,全球死亡率不断上升,我国是结核病高负担国家之一,故早期检测临床样本中的结核分枝杆菌并开始充分治疗对于降低死亡率极为重要^[9,10]。抗酸杆菌显微镜检查和培养仍然是结核病诊断的基石,尽管培养是一种黄金标准技术,但繁琐且耗时;同样,显微镜虽然快速且便宜,但其灵敏度是可变的(20~80%)。在这些限制的背景下,Xpert MTB/RIF检测技术被世界卫生组织(WHO)认可为诊断肺结核的最快速的检测方法^[11]。肺外结核病占所有结核病病例的20%左右,在HIV感染者中甚至占有更高百分比^[12,13];与结核病相比,肺外结核病的诊断仍然是一个严重的问题,现有检测技术的准确性有限。有关Xpert MTB/RIF在肺外结核中应用价值已在国内外多项研究中进行了评估^[14,15],临床实践表明其可用于检测脑脊液、胸腹水、分泌物、尿液、粪便等其他肺外标本;虽然Xpert MTB/RIF对肺外结核的诊断有较好的特异度,但其敏感度结果差异较大^[16,17]。

据国外一项研究^[18]显示,Xpert MTB/RIF在淋巴结标本的敏感性最高(90%),脑脊液的敏感性中等(53%),而胸水及腹水中敏感性最低(30%、32%)。Allahyartorkaman M等人的研究^[19]中发现,Xpert MTB/RIF对肺外样本中结核菌检测的敏感度在不同样本类型中差异很大(40%~100%),同时研究认为Xpert MTB/RIF对检测肺外标本中的结核分枝杆菌具有高特异性但敏感度有限;虽然阳性结果可能有助于快速识别疾病,但阴性结果对排除肺外结核病的准确性较低。目前多项研究认为原因在于Xpert MTB/RIF检测技术中去污步骤可能会降低细菌负荷,从而降低测试灵敏度^[20,21]。另有研究^[22]在儿童肺外结核的荟萃分析显示,Xpert MTB/RIF检测技术在淋巴结组织中的敏感性和特异性分别为80%和94%,而在脑脊液中则分别为42%和99%,表明Xpert MTB/RIF结果阳性可应用于诊断儿童肺外结核病,但阴性结果则不能排除肺外结核病的可能性。国内亦有报道称^[23]Xpert MTB/RIF对脑脊液和胸水的阳性检出率分别为33.3%和54.2%。综合国内外相关文献报道目前认为Xpert MTB/RIF检测对肺外标本的总体敏感性较低,因此无法使用该检测明确排除肺外结核病。然而在国外研究中^[18]显示Xpert MTB/RIF检测在脓液中敏感度为94.7%,特异度为100%,同时国内孙秀华等人亦发现^[23]骨关节脓液中Xpert MTB/RIF的阳性检出率高达88.5%,明显高于MGIT 960培养法。本研究结果发现Xpert MTB/RIF在73例肺外结核性脓液中的敏感度为89.04%,特异度为100.00%,与国内外有关脓液标本研究结果

基本相仿。同时本研究发现MGIT 960培养法和TB-DNA检测方法的敏感度分别为20.54%、58.90%,MGIT 960培养敏感度低下可能与培养性能不佳有关,即在脓液标本中结核分枝杆菌无法存活生长,而DNA扩增并未受到阻碍;同时本研究TB-DNA检测方法的敏感度低于Xpert MTB/RIF技术,一方面考虑可能于检测技术的本身存在最低检出限值差异有关;其次TB-DNA阳性标本中出现3例非结核分枝杆菌感染;另外样本量少也可能导致一定误差,是否有其他机制影响了脓液中TB-DNA检测水平尚有待于进一步研究。本研究还显示在脓液标本中Xpert MTB/RIF检测相比MGIT 960培养、TB-DNA检测、涂片抗酸染色三种方法均具有明显优势,且有较高的阴性预测值和诊断准确率,可防止漏诊及误诊的发生,故Xpert MTB/RIF可用作疑似肺外结核脓肿患者的初步筛查工具,从而有利于早期诊断早期治疗。

Xpert MTB/RIF除了提供结核病细菌学依据外,快速检测肺外标本中的利福平耐药性是其另一个附加优势^[24,25]。利福平耐药性主要由Xpert MTB/RIF探针E驱动,占有耐药性测定的75%,探针E包含rpoB密码子528至533,可能与rpoB 531TTG突变有关,这是该基因区域中与利福平耐药性相关的最常见的突变^[26,27]。Shapiro AE等人^[28]通过对21项临床研究进行荟萃分析结果显示,Xpert MTB/RIF作为利福平耐药性筛查试验的敏感性为81%~100%,特异性为94%~100%。国内一项肺外结核病流行病学研究^[29]显示,胸膜结核患者中耐多药发生率从17.3%大幅增加到35.7%,因此肺外结核病耐药性的增加,迫切需要临床医师重视完善结核耐药筛查。本研究中发现利福平耐药病例5例,其中4例为结核性脓胸,1例为踝关节结核,在结核性脓胸中利福平耐药率为36.36%(4/11),由此临床工作中应关注结核性脓胸的耐药检测。在此5例耐药标本中有4例Xpert MTB/RIF突变株及传统药敏实验利福平耐药均示阳性,两者方法具有很好的一致性($k=0.88$),其中1例Xpert MTB/RIF示突变株,但因MGIT960培养阴性无法进一步行表型药敏试验。

国外Miller AC等人^[30]通过对肺结核患者回顾性队列研究分析发现3371例活动性肺结核患者中平均诊断延迟为31.66天,肺结核诊断延迟无疑对患者、家庭以及社会造成了严重的代价。本研究显示在73例患者中平均诊断延迟时间为42.72天,提示早期诊断与治疗对肺外结核性脓肿的病情控制及预后相当重要;随着诊断时间的延长,患者发生结核播散的风险升高,后期易发生窦道形成、伤口迁延不愈、骨折、脊髓压迫、大出血等外科并发症,届时需要进行手术干预的几率明显升高,从而增加患者病痛及经济负担。肺外结核性脓肿的识别应该引起医务人员的足够重视,临床医师应加强科普工作、提高群众对肺外结核的认识以减少患源性延迟;同时临床医师应提高自身业务水平,加强对肺外结核疾病的筛查及诊治,从而减少医源性诊断延迟。

综上所述,Xpert MTB/RIF检测技术具备操作简单及快速筛查结核耐药的优势,与MGIT 960培养、TB-DNA检测以及涂片抗酸染色比较,其在肺外结核性脓肿中的阳性检出率较高,可用作疑似结核性脓肿患者的快速诊断工具。临床医师应

重视肺外结核的耐药性筛查,尤其是结核性脓胸的耐药情况,争取早期诊断早期来治疗,从而减少诊断延迟时间、减缓肺外结核进展及播散、改善肺外结核预后,尽早实现全球结束结核病的战略方针。另外,由于本研究局限性在于纳入临床研究的样本数量偏少,未来还有待于扩大样本进一步证实。

参考文献(References)

- [1] Hayward SE, Rustage K, Nellums LB, et al. Extrapulmonary tuberculosis among migrants in Europe, 1995 to 2017 [J]. Clin Microbiol Infect, 2021, 27(9): 1347.e1-1347.e7
- [2] Tamura D, Kawahara Y, Mori M, et al. Multifocal and extrapulmonary tuberculosis due to immunosuppressants [J]. Pediatr Int, 2021, 63(9): 1117-1119
- [3] Diriba G, Tola HH, Alemu A, et al. Drug resistance and its risk factors among extrapulmonary tuberculosis in Ethiopia: A systematic review and meta-analysis[J]. PLoS One, 2021, 16(10): e0258295
- [4] Wani BA, Shehjar F, Shah S, et al. Association of IFN-gamma and IL-10 gene variants with the risk of extrapulmonary tuberculosis[J]. Saudi J Biol Sci, 2021, 28(8): 4210-4216
- [5] Pormohammad A, Nasiri MJ, McHugh TD, et al. A Systematic Review and Meta-analysis of the Diagnostic Accuracy of Nucleic Acid Amplification Tests for Tuberculous Meningitis[J]. J Clin Microbiol, 2019, 57(6): e01113-18
- [6] Minnies S, Reeve BWP, Rockman L, et al. Xpert MTB/RIF Ultra Is Highly Sensitive for the Diagnosis of Tuberculosis Lymphadenitis in a High-HIV Setting[J]. J Clin Microbiol, 2021, 59(12): e0131621
- [7] 彭荣,王芳,曲浩. GeneXpert MTB 技术在肺外结核诊断中的应用进展[J]. 检验医学与临床, 2019, 16(17): 2560-2562
- [8] 玄琦月,韩雪,付英梅.肺外结核病微生物学诊断方法的研究和应用进展[J]. 生物技术进展, 2021, 11(1): 47-53
- [9] 鲁学萍,穆廷杰.我国耐药结核病的诊疗及研究现状[J]. 疾病预防控制通报, 2020, 35(2): 81-85
- [10] 初乃惠,周文强. 耐药结核病的诊治进展[J]. 中华传染病杂志, 2021, 39(7): 385-391
- [11] World Health Organization. Xpert MTB/RIF Implementation Manual: Technical and Operational 'How-To'; Practical Considerations[M]. Geneva: World Health Organization, 2014
- [12] Crabtree-Ramirez B, Jenkins CA, Shepherd BE, et al. Tuberculosis treatment intermittency in the continuation phase and mortality in HIV-positive persons receiving antiretroviral therapy [J]. BMC Infect Dis, 2022, 22(1): 341
- [13] Huang Z, LaCourse SM, Kay AW, et al. CRISPR detection of circulating cell-free Mycobacterium tuberculosis DNA in adults and children, including children with HIV: a molecular diagnostics study [J]. Lancet Microbe, 2022, 3(7): e482-e492
- [14] 刘泽世,耿妍,雷静,等. DeFine.TB 与 Xpert-MTB/RIF 诊断肺外结核的比较[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(5): 793-797
- [15] Christopher DJ, Coelho V, Ebby GS, et al. Incremental yield of Xpert® MTB/RIF Ultra over Xpert® MTB/RIF in the diagnosis of extrapulmonary TB[J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2021, 25(11): 939-944
- [16] 孙庆燕,孙冰,张娟. GeneXpert MTB/RIF 在诊断肺内及肺外结核病的应用评价[J]. 医学检验与临床, 2017, 28(10): 27-30
- [17] Simiench A, Tadesse M, Kebede W, et al. Combination of Xpert® MTB/RIF and DetermineTM TB-LAM Ag improves the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis at Jimma University Medical Center, Oromia, Ethiopia[J]. PLoS One, 2022, 17(2): e0263172
- [18] Tadesse M, Abebe G, Bekele A, et al. Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis: a diagnostic evaluation study[J]. Clin Microbiol Infect, 2019, 25(8): 1000-1005
- [19] Allahyartorkaman M, Mirsaedi M, Hamzehloo G, et al. Low diagnostic accuracy of Xpert MTB/RIF assay for extrapulmonary tuberculosis: A multicenter surveillance[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 18515
- [20] 王淑琦, 黄海荣, 王桂荣. Xpert MTB/RIF Ultra 与 Xpert MTB/RIF 检测技术的临床应用及研究进展 [J]. 中国防痨杂志, 2018, 40(7): 776-780
- [21] Admassu W, Ayelign B, Abebe G, et al. Detection of Mycobacterium tuberculosis and rifampicin resistance by Xpert® MTB/RIF assay among presumptive tuberculosis cases at Jimma University Medical Center, Southwest Ethiopia[J]. PLoS One, 2022, 17(1): e0262929
- [22] Seo YS, Kang JM, Kim DS, et al. Xpert MTB/RIF assay for diagnosis of extrapulmonary tuberculosis in children: a systematic review and meta-analysis[J]. BMC Infect Dis, 2020, 20(1): 14
- [23] 孙秀华, 孙娇, 孙炳奇. XpertMTB/RIF 检测技术和 MGIT960 培养在肺外结核诊断中的比较分析[J]. 当代医学, 2019, 25(17): 45-48
- [24] Black M, Da Silva P, Scott L. Rifampicin-resistant TB: discordance between Xpert® MTB/RIF and MTBDRplus results [J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2021, 25(10): 832-838
- [25] Fitzgibbon MM, Roycroft E, Sheehan G, et al. False detection of rifampicin resistance using Xpert® MTB/RIF Ultra assay due to an A451V mutation in Mycobacterium tuberculosis [J]. JAC Antimicrob Resist, 2021, 3(3): dlab101
- [26] Miotto P, Tessema B, Tagliani E, et al. A standardised method for interpreting the association between mutations and phenotypic drug resistance in Mycobacterium tuberculosis [J]. Eur Respir J, 2017, 50(6): 1701354
- [27] Jagielski T, Bakuła Z, Brzostek A, et al. Characterization of Mutations Conferring Resistance to Rifampin in Mycobacterium tuberculosis Clinical Strains[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2018, 62(10): e01093-18
- [28] Shapiro AE, Ross JM, Yao M, et al. Xpert MTB/RIF and Xpert Ultra assays for screening for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults, irrespective of signs or symptoms [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2021, 3(3): CD013694
- [29] Pang Y, An J, Shu W, et al. Epidemiology of Extrapulmonary Tuberculosis among Inpatients, China, 2008-2017 [J]. Emerg Infect Dis, 2019, 25(3): 457-464
- [30] Miller AC, Arakkal AT, Koeneman S, et al. Incidence, duration and risk factors associated with delayed and missed diagnostic opportunities related to tuberculosis: a population-based longitudinal study[J]. BMJ Open, 2021, 11(2): e045605