

Xpert MTB/RIF检测技术对肺结核的诊断价值

熊梦园,方芳,李一荣

武汉大学中南医院检验科,湖北 武汉 430071

【摘要】目的 探讨Xpert MTB/RIF检测技术在肺结核中的诊断价值。**方法** 选取2017年9月至2019年7月于武汉大学中南医院住院疑似肺结核的765例患者为研究对象。本研究共收集到428份痰液、263份肺泡灌洗液及74份胸水,分别进行涂片抗酸染色和Xpert MTB/RIF检测,同时采集到237例患者的静脉血,用于进行 γ -干扰素释放试验(IGRA)。以临床最终诊断结果为金标准评估和比较各种检测方法对肺结核的诊断价值。**结果** 765例疑似肺结核患者中,195例被确诊为肺结核,570例为非肺结核,Xpert MTB/RIF检测对肺结核的诊断灵敏度为54.87%,特异度为99.12%,阳性预测值为95.54%,阴性预测值为86.52%,准确度为87.84%,阳性检出率为14.64%,同时可测得利福平耐药性检出率为6.25%;涂片抗酸染色镜检诊断肺结核的灵敏度为12.31%,特异度和阳性预测值均为100.00%,阴性预测值为76.92%,准确度为77.65%,阳性检出率为3.14%; χ^2 检验结果显示,Xpert MTB/RIF诊断肺结核的阳性检出率、灵敏度及准确度均明显高于涂片镜检,差异均有统计学意义($P<0.05$);Kappa检验结果表明,Xpert MTB/RIF检测与临床诊断结果的一致性优于涂片镜检, K 值分别为0.628和0.173;Xpert MTB/RIF与 γ -干扰素释放试验联合检测可提高诊断灵敏度和诊断准确度;Xpert MTB/RIF检测对不同类型标本检测效能不同,肺泡灌洗液是最佳选择; χ^2 检验表明,三组不同类型的标本阳性检出率、灵敏度、阴性预测值及准确度比较差异有统计学意义($P<0.05$),其中痰组与肺泡灌洗液组阳性检出率、灵敏度、阴性预测值及准确度比较差异无统计学意义($P>0.05$),但均明显高于胸水组,差异有统计学意义($P<0.05$);痰组、肺泡灌洗液组与临床诊断结果一致性较好,远高于胸水组(K 值分别为0.624、0.728和0.252)。**结论** 与涂片抗酸染色镜检等传统方法相比,Xpert MTB/RIF检测技术具有高灵敏度,高特异度等优点,并且能同时判断结核杆菌利福平耐药性,在肺结核中诊断价值较高,可为临床诊疗方案的选择提供有效参考。

【关键词】 Xpert MTB/RIF;肺结核;利福平耐药; γ -干扰素释放试验;涂片抗酸染色镜检;人类免疫缺陷病毒

【中图分类号】 R521 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003—6350(2020)05—0554—05

Diagnostic value of Xpert MTB/RIF assay in pulmonary tuberculosis. XIONG Meng-yuan, FANG Fang, LI Yi-rong.

Department of Clinical Laboratory, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, Hubei, CHINA

[Abstract] **Objective** To evaluate the diagnostic value of Xpert MTB/RIF assay in pulmonary tuberculosis. **Methods** A total of 765 inpatients with suspected pulmonary tuberculosis (PTB) in Zhongnan Hospital of Wuhan University from September 2017 to July 2019 were enrolled in this study. A total of 428 sputum samples, 263 broncho alveolar lavage fluids (BALF), and 74 pleural fluids were collected for smear microscopy (SM) and Xpert MTB/RIF assay, respectively. Besides, 237 blood samples were also collected for γ -interferon gamma release assay (IGRA). The final clinical diagnosis results were taken as the gold standard to assess the diagnostic value of various detection methods for pulmonary tuberculosis. **Results** Of the 765 inpatients with suspected PTB, 195 were diagnosed as pulmonary tuberculosis and 570 as non-pulmonary tuberculosis. Compared to the final diagnosis, the sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV), accuracy, and positive detection rate of Xpert MTB/RIF were 54.87%, 99.12%, 95.54%, 86.52%, 87.84%, and 14.64%, respectively. The detection rate of rifampicin resistance was 6.25%. The sensitivity, specificity, PPV, NPV, accuracy, and positive detection rate of smear microscopy were 12.31%, 100.00%, 100.00%, 76.92%, 77.65%, and 3.14%, respectively. The results of Chi-square test showed that the positive detection rate, sensitivity, and accuracy of Xpert MTB/RIF were significantly higher than those of SM ($P<0.05$). The results of Kappa test showed that the consistency between Xpert MTB/RIF and clinical diagnosis was better than that of SM, and the K values were 0.628 and 0.173, respectively. Combined detection of Xpert MTB/RIF and IFN- γ release test can improve the diagnostic sensitivity and accuracy. The detection efficiency of Xpert MTB/RIF was different for different types of specimens, and BALF was the best choice. χ^2 test showed that there were significant differences in the positive detection rate, sensitivity, negative predictive value, and accuracy between types of specimens ($P<0.05$). The positive detection rate, sensitivity, negative predictive value, and accuracy showed no statistically significant difference between the sputum group and the BALF group ($P>0.05$), but they were significantly higher than those of the pleural fluids

基金项目:湖北省自然科学基金面上项目(编号:2016CFB672)

通讯作者:李一荣,E-mail:liyirong838@163.com

group ($P<0.05$)。The consistency between the sputum group and the BALF group was better than that of the pleural fluids group (K values were 0.624, 0.728 and 0.252, respectively). **Conclusion** Compared with the traditional methods, Xpert MTB/RIF assay has the advantages of high sensitivity and high specificity. It can also make a rapid judgment of rifampicin resistance at the same time, which provides an effective reference for clinical diagnoses and treatment for drug-resistant tuberculosis.

[Key words] Xpert MTB/RIF; Pulmonary tuberculosis; Rifampicin resistance; γ -interferon gamma release assay; Smear acid-fast staining microscopic examination; Human immunodeficiency virus (HIV)

结核病(tuberculosis)是由结核分枝杆菌(*M. tuberculosis*)引起的慢性传染病,可侵犯人体全身多种器官,但其主要侵犯肺脏,引起肺结核(pulmonary tuberculosis, PTB),常以乏力、咳嗽、咯血、低热、盗汗等为主要临床表现^[1]。据报道,全球约有20亿结核感染者,且感染人数仍在逐年增长。2017年全球新发结核患者数超过1 000万,其中男性580万、女性320万、儿童100万,大约9%发生在艾滋病病毒(HIV)感染者中。当结核病被及早发现并得到有效治疗时,基本上是可以治愈的。然而,2017年全球共有约160万人死于结核病,其中包括30万HIV患者^[2]。目前我国是全球结核病高负担国家之一,每年新发结核患者数约130万,所面临的结核防控形势十分严峻^[3]。鉴于结核病的高患病率、高死亡率及其传染性,早期、快速、准确的诊断是预防和治疗结核病的一项重要因素。Xpert MTB/RIF检测技术是由美国Cepheid公司研发的一种结核杆菌快速检测技术,可集样本前处理、DNA自动提取和实时荧光定量PCR(RT-PCR)于一体,不仅能明确样本中是否存在结核分枝杆菌的DNA,而且能明确其是否对利福平耐药^[4]。Xpert MTB/RIF检测操作简单,仅需少量步骤的准备工作,2 h内能同时报告结核分枝杆菌及利福平耐药性,相比于涂片镜检(1 d)、固体培养(30 d)、液体培养(16 d)等传统方法大幅度缩短了启动治疗的时间^[5]。世界卫生组织(WHO)于2010年正式推荐Xpert MTB/RIF用于成人肺结核的诊断,并于2013年推荐其用于诊断儿童肺结核和特定形式的肺外结核^[6]。本研究以临床最终诊断结果为金标准,并与涂片抗酸染色镜检及 γ -干扰素释放试验(IGRA)进行比较,评价Xpert MTB/RIF对肺结核的诊断价值,以期为此技术在我国的进一步推广应用提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2017年9月至2019年7月于武汉大学中南医院因疑似肺结核就诊的765例患者作为研究对象,其中男性506例,女性259例,年龄12~100岁,平均(56.98±17.37)岁。共收集到428份痰液、263份肺泡灌洗液及74份胸水,分别进行涂片抗酸染色和Xpert MTB/RIF检测,同时采集到237例患者的静脉血,用于进行 γ -干扰素释放试验。

1.2 检测方法

1.2.1 涂片抗酸染色与镜检 痰标本的涂片抗

酸染色与镜检依据《痰涂片镜检标准化操作及质量保证手册》进行^[7]。肺泡灌洗液及胸水在涂片前先离心富集,弃去上清液,吸取底部液体涂片,其余步骤与痰涂片镜检相同。

1.2.2 Xpert MTB/RIF检测 765例患者的痰、肺泡灌洗液及胸水标本在进行Xpert MTB/RIF检测前,按以下方式进行预处理:对于痰标本,取1 mL痰标本加入2 mL样本处理液,涡旋震荡10 s,室温放置10 min,重复震荡步骤,室温放置5 min后,取2 mL经过处理的标本加入Xpert MTB/RIF试剂盒,上机检测;对于肺泡灌洗液及胸水,首先3 000 r/min离心10 min,吸弃上清,加入2 mL样本处理液,涡旋震荡10 s,充分混匀后加入Xpert MTB/RIF试剂盒,上机检测。

1.2.3 γ -干扰素释放试验(IGRA) 采用静脉穿刺术采集3 mL全血样本,分装到阴性对照(N)、阳性对照(P)和检测(T)三种含有刺激抗原的培养管中,每管1 mL。检测试剂盒来自海口维瑅生物研究院,实验步骤依据说明书进行。分别读取N、P、T反应的OD值,计算出T-N、P-N和(T-N)/(P-N)的值,当N<0.5时,T-N/P-N≥0.16将结果判定为阳性,T-N/P-N<0.16则将结果判定为阴性;当0.5≤N<2.5时,T-N≥1.5将结果判定为阳性,T-N<1.5则将结果判定为阴性;当N≥2.5时,判为无法确定。

1.3 统计学方法 采用IBM SPSS25.0统计学软件进行数据分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x}±s$)表示,组间比较采用t检验,计数资料的比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。判断各检验方法与临床诊断结果的一致性采用Kappa检验, $K<0.4$ 为一致性差, $0.40\leq K<0.75$ 表示一致性较好, $K\geq 0.75$ 为一致性极好。

2 结果

2.1 一般资料 以临床诊断为金标准,765例疑似肺结核病患者中,共有195例最终确诊为肺结核,其中男性136例,女性59例;平均(58.75±16.84)岁;原发性肺结核60例,血行播散性肺结核3例,继发性肺结核87例,气管、支气管结核13例及结核性胸膜炎32例,同时有31例患者伴有HIV感染。570例患者排除结核感染,其中男性370例,女性200例;平均(57.43±17.33)岁;肺炎226例,支气管扩张伴感染136例,肺癌62例,慢性阻塞性肺疾病36例及其他感染110例,其

中55例患者同时合并HIV感染。两组患者性别与年龄比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。

2.2 Xpert MTB/RIF与涂片镜检检测结果 以临床诊断结果为金标准,Xpert MTB/RIF与涂片抗酸染色镜检检测的阳性检出率、对肺结核诊断的灵敏度、特异性、阳性预测值(PPV)、阴性预测值(NPV)、准确度及与临床检验诊断结果的一致性见

表1。 χ^2 检验表明,Xpert MTB/RIF对肺结核的阳性检出率、灵敏度、准确度及阴性预测值明显高于涂片抗酸染色镜检,差异有统计学意义($P<0.05$)。Kappa检验结果表明,对于与临床诊断结果的一致性,Xpert MTB/RIF检测优于涂片镜检, K 值分别为0.628和0.173。另外,Xpert MTB/RIF同时可测得利福平耐药性检出率为6.25%(7/112)。

表1 Xpert MTB/RIF与涂片镜检的检测结果比较[% (比值)]

检测方法	阳性检出率	灵敏度	特异度	阳性预测值	阴性预测值	准确度
Xpert MTB/RIF	14.64 (112/765)	54.87 (107/195)	99.12 (565/570)	95.54 (107/112)	86.52 (565/653)	87.84 (672/765)
涂片镜检	3.14 (24/765)	12.31 (24/195)	100.00 (570/570)	100.00 (24/24)	76.92 (570/741)	77.65 (594/765)
χ^2 值	62.496	79.186	3.214	0.209	21.150	27.851
P值	<0.05	<0.05	>0.05	>0.05	<0.05	<0.05

2.3 IGRA检测与Xpert MTB/RIF联合IGRA检测结果比较 本研究中有237例患者在行Xpert MTB/RIF检测的同时进行了IGRA检测,两者任一结果为阳性则判定为联合检测结果阳性。根据临床诊断结果,79例确诊为肺结核,其中男性57例,女性22例;平均(56.76±17.46)岁。158例排除肺结核,其中男性113例,女性45例;平均(55.52±18.63)岁。两组患者性别与年龄

比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。IGRA及Xpert MTB/RIF检测结果见表2,两者的灵敏度及特异度比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。但与单独IGRA检测和单独Xpert MTB/RIF检测相比,两者联合检测的灵敏度显著提高,特异度有所下降($P<0.05$)。两者与临床诊断结果的一致性相似, K 值分别为0.529和0.546,两者联合检测一致性略有提高, K 值为0.692。

表2 IGRA检测与及Xpert MTB/RIF联合IGRA检测结果比较[% (比值)]

检测方法	阳性检出率	灵敏度	特异度	阳性预测值	阴性预测值	准确度
Xpert MTB/RIF	18.14 (43/237)	49.37 (39/79)	97.47 (154/158)	90.70 (39/43)	79.38 (154/194)	81.43 (193/237)
IGRA	28.27 (67/237)	63.29 (50/79)	89.24 (141/158)	74.63 (50/67)	82.94 (141/170)	80.59 (191/237)
两者联合检测	35.44 (84/237) ^a	82.28 (65/79) ^a	87.97 (139/158) ^a	77.38 (65/84)	90.85 (139/153) ^a	86.08 (204/237)
χ^2 值	18.048	18.950	10.867	4.495	8.537	2.890
P值	<0.05	<0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05

注:分别与IGRA和Xpert MTB/RIF检测方法比较,^a $P<0.05$ 。

2.4 合并感染HIV者Xpert MTB/RIF与IGRA检测结果比较 本研究共纳入86例HIV患者,其中31例确诊同时感染肺结核,对于此类患者,Xpert MTB/RIF对肺结核诊断的灵敏度、特异度、PPV、NPV分别为41.94% (13/31)、100.00% (55/55)、100.00% (13/13)、75.34% (55/73)。IGRA对肺结核诊断的灵敏度、特异度、PPV、NPV分别为45.16% (14/31)、92.73% (51/55)、77.78% (14/18)、75.00% (51/68)。HIV组中Xpert MTB/RIF检测与IGRA的灵敏度、特异度、PPV及NPV比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。

2.5 Xpert MTB/RIF对不同类型的标本检测结果比较 按标本类型分类,可将标本分为痰组、肺泡灌洗液组及胸水组,各组Xpert MTB/RIF检测结果如表3所示。 χ^2 检验表明,三组不同类型的标本阳性检出率、灵敏度、阴性预测值及准确度差异均有统计学意义($P<0.05$),痰组与肺泡灌洗液组阳性检出率、灵敏度、阴性预测值及准确度比较差异均无统计学意义($P>0.05$),但均与胸水组差异有统计学意义($P<0.05$)。痰组、肺泡灌洗液组与临床诊断结果一致性较好,远高于胸水组(K 值分别为0.624、0.728和0.252)。

表3 不同类型的标本Xpert MTB/RIF检测结果[% (比值)]

标本类型	阳性检出率	灵敏度	特异度	阳性预测值	阴性预测值	准确度
痰	14.02 (60/428)	54.29 (57/105)	99.07 (320/323)	95.00 (57/60)	86.96 (320/368)	88.08 (377/428)
肺泡灌洗液	18.25 (48/263)	66.67 (46/69)	98.97 (192/194)	95.83 (46/48)	89.30 (192/215)	90.49 (238/263)
胸水	5.41 (4/74) ^a	19.05 (4/21) ^a	100.00 (53/53)	100.00 (4/4)	75.71 (53/70) ^a	77.03 (57/74) ^a
χ^2 值	7.926	14.775	0.252	0.492	8.497	9.861
P值	<0.05	<0.05	>0.05	>0.05	<0.05	<0.05

注:分别与痰和肺泡灌洗液比较,^a $P<0.05$ 。

3 讨论

早期快速、准确地诊断肺结核(包括涂片阴性肺结核和耐药结核)对于改善患者预后,减少结核病传播、降低结核病死亡率、减轻患者和社会负担等多个方面至关重要,是完成世界卫生组织(WHO)“终结结核病战略”的战略基础^[8]。现有的临床诊断方法中,结核分枝杆菌培养通常被认为是诊断结核病的金标准,并且是检测结核杆菌耐药性的关键步骤。然而,结核杆菌培养是一个相对复杂和缓慢的过程,固体培养通常需要1~2个月的时间才能得到结果,液体培养虽然比固体培养更敏感和快速,但仍需要2个星期以上,而且临幊上菌阴结核较为常见;血清学诊断多受抗原纯度和特异性影响。随着近年来现代化科技水平的不断提高,新型分子诊断技术层出不穷,Xpert MTB/RIF检测技术以其操作简便、快速等诸多优点受到广泛关注。

Xpert MTB/RIF检测技术同时采用6种分子探针及6种分子信标,选择性的覆盖*rpoB*基因上81 bp的利福平耐药决定区,检测是否结核杆菌感染及其利福平耐药性。研究表明,*rpoB*基因突变存在于95%以上的利福平耐药菌株,因此,可选择*rpoB*基因作为检测利福平耐药性的相关基因^[9-10]。Xpert MTB/RIF检测技术集标本处理、DNA提取、基因实时扩增和荧光检测于一体,操作简单便捷,并且过程中不容易产生气溶胶污染,从而可降低结核杆菌生物危害的风险。独立包装的检测试剂盒也减少了DNA污染的机会,对实验室生物安全和环境要求较低,需要的生物安全防护级别与直接涂片镜检相当,对操作人员要求也较低,可逐步推广用于POCT检测^[11]及我国基层医院^[12]。

本研究中,共有195例患者确诊为肺结核,占25.49%,Xpert MTB/RIF检测技术阳性检出率为14.64%、诊断灵敏度、NPV和准确度分别为54.87%、86.52%和87.84%,均显著高于涂片抗酸染色镜检,其与临幊诊断结果一致性也远高于涂片镜检,Xpert MTB/RIF检测技术特异度、PPV大于95%,说明临幊上开展Xpert MTB/RIF检测,可帮助临幊实现快速、较准确的诊断,减少漏诊和误诊。但与其他研究^[13]相比,本研究中Xpert MTB/RIF灵敏度、PPV较低,可能与不同地区结核病患病率不同有关。本次研究肺结核患者占比不高,也可能与标本取材、样本前处理等有关。研究表明,痰涂片镜检及Xpert MTB/RIF的检出性能很大程度上受标本质量的影响^[14-15],临幊上患者经常出现少痰、无力咳痰或痰标本不合格的情况,痰液含菌量较少,无法达到检测限。临幊医生留痰时应向患者讲解留取痰标本的重要性及如何从肺部深处咳痰,注意不要留取到鼻腔或咽部分泌物等。此外,咯血是肺结核常见临幊表现之一,痰液中的红细胞可以抑制PCR反应,对于此种标本,应进行预先处理,尽

可能去除痰中混有的红细胞。Xpert MTB/RIF对不同标本检出效率有所不同,综合分析,肺泡灌洗液检出效能最佳,痰液次之,胸水检出效果不佳,与另一项研究结果^[16]相符。痰样本阳性检出受限于病变部位、样本质量等多个因素,肺泡灌洗液则是通过支气管镜直接留取病变部位灌洗液进行检测,并且肺内各叶、段均可使用,扩大了检查范围,结核杆菌载量较高,因此检出阳性率较高。THERON等^[17]对南非单中心154例疑似肺结核患者进行了一项前瞻性研究,对采集的肺泡灌洗液行Xpert MTB/RIF检测,以培养结果为金标准,其灵敏度、特异度分别为92.6%、96.0%,远高于涂片镜检。可见对于需要支气管镜检查的疑似结核病或少痰患者,可同时采集其肺泡灌洗液行Xpert MTB/RIF检测,检测前对肺泡灌洗液进行离心富集会大大提高其阳性检出率。结核性胸膜炎是结核杆菌直接感染或胸膜对结核杆菌菌体成分产生迟发型变态反应而发生的炎症,归为V型肺结核,患者常出现胸腔积液。本研究中,胸水组Xpert MTB/RIF检测敏感度仅为19.05%,远低于痰组及肺泡灌洗液组,其特异度及阳性预测值均为100.00%,证明该方法对结核性胸膜炎的诊断价值有限。SEHGAL等^[18]针对结核性胸膜炎的Meta分析也证明了这一点,其原因可能是胸腔积液中结核杆菌载量较低,难以达到检测限。WHO不推荐胸水作为病原学证据确诊结核性胸膜炎,应首选胸膜活组织。此外,Xpert MTB/RIF检测技术仅针对结核杆菌的DNA,无法分辨细菌存活状态,在部分陈旧性肺结核中,也可能检测到结核杆菌DNA。因此,诊断阳性患者还要结合临幊及其他相关检查来判断肺结核的活动性。

γ -干扰素释放试验是一项特异性T淋巴细胞免疫检测技术,不受卡介苗接种和大多数非结核分枝杆菌的干扰,已被广泛应用于临幊,辅助诊断结核感染^[19]。相比于单独检测,Xpert MTB/RIF及IGRA联合检测的灵敏度明显提高。肺结核是HIV患者最常见的机会性感染之一,对于此类患者,早期诊断尤为重要。本研究中包括86例HIV患者,确诊为肺结核的有31例,但Xpert MTB/RIF检测对其诊断价值有限,且与IGRA检测差异无统计学意义,可能原因是样本量太小,不具有广泛的代表性,也可能是HIV患者免疫功能降低干扰检测效能。研究表明,大约90%的耐利福平结核杆菌也可能对异烟肼耐药,因此检测结核杆菌对利福平的耐药性一定程度上也可作为检测多重耐药结核分枝杆菌的一种手段^[20-21],为临幊医生选择治疗方案提供诊断依据。本研究有一些局限性。本研究是一项单中心的回顾性分析,样本量不足,部分信息缺失,并且未讨论结核性脑膜炎、骨结核、淋巴结结核等肺外结核。有研究表明,Xpert MTB/RIF检测技术对肺

外结核有一定的诊断价值^[22-23],对于此类结核,选择合适的标本进行检测十分重要。

综上所述,Xpert MTB/RIF检测具有高灵敏度、高特异度、易于操作、交叉污染少、可快速检测利福平耐药性等优点,能为肺结核的早期诊断及治疗方案的选择提供有效依据,具有广阔的应用前景,值得临床推广使用。

参考文献

- [1] KHAN MK, ISLAM MN, FERDOUS J, et al. An overview on epidemiology of tuberculosis [J]. MMJ, 2019, 28(1): 259-266.
- [2] MACNEIL A, GLAZIOU P, SISMANIDIS C, et al. Global epidemiology of tuberculosis and progress toward achieving global targets—2017 [J]. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2019, 68(11): 263-266.
- [3] DALEY CL. The global fight against tuberculosis [J]. Thorac Surg Clin, 2019, 29(1): 19-25.
- [4] BOEHME CC, NICOL MP, NABETA P, et al. Feasibility, diagnostic accuracy, and effectiveness of decentralised use of the Xpert MTB/RIF test for diagnosis of tuberculosis and multidrug resistance: a multicentre implementation study [J]. Lancet, 2011, 377(9776): 1495-1505.
- [5] 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 [J]. Lancet, 2014, 383(9915): 424-435.
- [6] LAWN SD, MWABA P, BATES M, et al. Advances in tuberculosis diagnostics: the Xpert MTB/RIF assay and future prospects for a point-of-care test [J]. Lancet Infect Dis, 2013, 13(4): 349-361.
- [7] 赵雁林, 姜广路. 痰涂片镜检标准化操作及质量保证手册[Z]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2009.
- [8] UPLEKAR M, WEIL D, LONNROTH K, et al. WHO's new end TB strategy [J]. The Lancet, 2015, 385(9979): 1799-1801.
- [9] MEFTAHI N, NAMOUCHI A, MHENNI B, et al. Evidence for the critical role of a secondary site *rpoB* mutation in the compensatory evolution and successful transmission of an MDR tuberculosis outbreak strain [J]. J Antimicrob Chemother, 2015, 71(2): 324-332.
- [10] XU G, WANG J, GUO Y, et al. Analysis of the molecular evolution of the *Mycobacterium tuberculosis* drug-resistant gene *rpoB* in Asia using a Bayesian evolutionary method [J]. Clin Lab, 2015, 61(8): 1017-1025.
- [11] POORAN A, THERON G, ZIJENAH L, et al. Point of care Xpert MTB/RIF versus smear microscopy for tuberculosis diagnosis in southern African primary care clinics: a multicentre economic evaluation [J]. Lancet Glob Health, 2019, 7(6): e798-e807.
- [12] HU P, BAI L, LIU F, et al. Evaluation of the Xpert MTB/RIF assay for diagnosis of tuberculosis and rifampin resistance in county-level laboratories in Hunan province, China [J]. Chin Med J (Engl), 2014, 127(21): 3744-3750.
- [13] PIMKINA E, ZABLOCKIS R, NIKOLAYEVSKYY V, et al. The Xpert® MTB/RIF assay in routine diagnosis of pulmonary tuberculosis: a multicentre study in Lithuania [J]. Respir Med, 2015, 109(11): 1484-1489.
- [14] VAN DEUN A, TAHSEEN S, AFFOLABI D, et al. Sputum smear microscopy in the Xpert MTB/RIF era [J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2019, 23(1): 12-18.
- [15] GÜRSOY NC, YAKUPOĞULLARı Y, TEKEREKOĞLU MS, et al. Evaluation of the diagnostic performance of Xpert MTB/RIF test for the detection of *Mycobacterium tuberculosis* and rifampin resistance in clinical samples [J]. Mikrobiyol Bul, 2016, 50(2): 196-204.
- [16] 戴景涛, 卓玛. 结核病患者各种体液标本 Xpert MTB/RIF 检测结果分析[J]. 医学理论与实践, 2018, 31(4): 579-580.
- [17] THERON G, PETER J, MELDAU R, et al. Accuracy and impact of Xpert MTB/RIF for the diagnosis of smear-negative or sputum-scarce tuberculosis using bronchoalveolar lavage fluid [J]. Thorax, 2013, 68 (11): 1043-1051.
- [18] SEHGAL IS, DHOORIA S, AGGARWAL AN, et al. Diagnostic performance of Xpert MTB/RIF in tuberculous pleural effusion: systematic review and meta-analysis [J]. J Clin Microbiol, 2016, 54(4): 1133-1136.
- [19] PAI M, DENKINGER CM, KIK SV, et al. Gamma interferon release assays for detection of *Mycobacterium tuberculosis* infection [J]. Clin Microbiol Rev, 2014, 27(1): 3-20.
- [20] MORRIS S, BAI GH, SUFFYS P, et al. Molecular mechanisms of multiple drug resistance in clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* [J]. J Infect Dis, 1995, 171(4): 954-960.
- [21] HUANG H, ZHANG Y, LI S, et al. Rifampicin resistance and multidrug-resistant tuberculosis detection using Xpert MTB/RIF in Wuhan, China: a retrospective study [J]. Microb Drug Resist, 2018, 24 (5): 675-679.
- [22] PANG Y, WANG Y, ZHAO S, et al. Evaluation of the Xpert MTB/RIF assay in gastric lavage aspirates for diagnosis of smear-negative childhood pulmonary tuberculosis [J]. Pediatr Infect Dis J, 2014, 33 (10): 1047-1051.
- [23] BAHR N C, TUGUME L, RAJASINGHAM R, et al. Improved diagnostic sensitivity for tuberculous meningitis with Xpert® MTB/RIF of centrifuged CSF [J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2015, 19(10): 1209-1215.

(收稿日期:2019-10-23)