

· 论著 ·

GeneXpert MTB/RIF 检测利福平耐药
结核分枝杆菌的表型药物敏感性试验耐药情况

方木通 苏优峰 毛智 张宏义 曾剑锋 曾坚 曹炜鹏 王仲元

【摘要】 目的 分析经 GeneXpert MTB/RIF(简称“Xpert”)诊断的利福平耐药结核分枝杆菌分离株的表型药物敏感性试验(简称“表型药敏试验”)耐药情况及耐药类型。**方法** 采用回顾性研究的方法,搜集 2015 年 1 月至 2020 年 12 月深圳市第三人民医院经 Xpert 确诊的 346 例利福平耐药肺结核患者(初、复治患者分别为 142 例和 204 例),分析其结核分枝杆菌临床分离株对 10 种抗结核药品(利福平、异烟肼、链霉素、利福布汀、乙胺丁醇、左氧氟沙星、对氨基水杨酸、阿米卡星、丙硫异烟胺、卷曲霉素)的表型药敏试验耐药情况及耐药类型。**结果** 346 株利福平耐药结核分枝杆菌分离株对 10 种抗结核药品的表型药敏耐药率由高至低依次为利福平(95.95%,332/346)、异烟肼(84.68%,293/346)、链霉素(58.38%,202/346)、利福布汀(57.23%,198/346)、乙胺丁醇(50.29%,174/346)、左氧氟沙星(34.39%,119/346)、对氨基水杨酸(11.85%,41/346)、阿米卡星(10.69%,37/346)、丙硫异烟胺(5.78%,20/346)、卷曲霉素(5.20%,18/346)。其中,复治患者分离株对异烟肼、左氧氟沙星、乙胺丁醇、阿米卡星的耐药率[分别为 88.24%(180/204)、40.69%(83/204)、55.39%(113/204)、13.73%(28/204)]均明显高于初治患者分离株[分别为 79.58%(113/142)、25.35%(36/142)、42.96%(61/142)、6.34%(9/142)],差异均有统计学意义($\chi^2=4.838, P=0.028$; $\chi^2=8.725, P<0.01$; $\chi^2=6.372, P=0.012$; $\chi^2=4.784, P=0.029$)。耐药类型分析显示,菌株的耐多药率为 84.68%(293/346),含左氧氟沙星耐药和二线注射剂耐药的准广泛耐药率分别为 26.30%(91/346)和 5.20%(18/346),广泛耐药率为 6.65%(23/346);其中,复治患者分离株的耐多药率[88.24%(180/204)]、准广泛耐药率[37.75%(77/204)]均明显高于初治患者分离株[分别为 79.58%(113/142)和 22.54%(32/142)],而复治利福平单耐药率[11.76%(24/204)]明显低于初治患者分离株[20.42%(29/142)],差异均有统计学意义($\chi^2=4.147, P=0.042$; $\chi^2=8.976, P<0.01$; $\chi^2=4.838, P=0.028$)。**结论** 经 Xpert 诊断的利福平耐药结核分枝杆菌对异烟肼、左氧氟沙星的耐药率也较高,尤其是复治患者,应尽早对 Xpert 诊断的利福平耐药肺结核患者进行异烟肼及氟喹诺酮类药物的快速耐药检测,以指导临床用药。

【关键词】 结核,肺; 利福平; 结核,抗多种药物性; 微生物敏感性试验; 耐药特征

Analysis of phenotypic drug sensitivity test of rifampicin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* by GeneXpert MTB/RIF FANG Mu-tong, SU You-feng, MAO Zhi, ZHANG Hong-yi, ZENG Jian-feng, ZENG Jian, CAO Wei-peng, WANG Zhong-yuan. The First Department of Pulmonary Diseases, National Clinical Research Center for Infectious Diseases, Guangdong Provincial Clinical Research Center for Infectious Diseases, the Third People's Hospital of Shenzhen, Shenzhen 518112, China

Corresponding author: WANG Zhong-yuan, Email: wzy2004177@Sina.com

【Abstract】 Objective To analyze the drug resistance and types of phenotypic drug sensitivity test (phenotypic drug sensitivity test) of rifampicin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) isolates diagnosed by GeneXpert MTB/RIF (Xpert). **Methods** A retrospective study was conducted in which 346 rifampicin-resistant pulmonary tuberculosis (RR-PTB) patients (142 new cases and 204 re-treated cases) from the Third People's Hospital of Shenzhen between January 2015 and December 2020. The drug resistance and types of phenotypic drug sensitivity test of clinical isolates of MTB strains to 10 anti-tuberculosis drugs (rifampicin, isoniazid, streptomycin, rifabutin, ethambutol, levofloxacin, p-aminosalicylic acid, amikacin, protionamide, capreomycin) were analyzed.



开放科学(资源服务)标识码(OSID)的开放科学计划以二维码为入口,提供丰富的线上扩展功能,包括作者对论文背景的语音介绍、该研究的附加说明、与读者的交互问答、拓展学术圈等。读者“扫一扫”此二维码即可获得上述增值服务。

doi:10.3969/j.issn.1000-6621.2021.11.010

基金项目:广东省科技计划项目(2020B1111170014);广东省高水平临床重点专科(深圳市配套建设经费)资助(SZGSP010)

作者单位:518112 深圳市第三人民医院肺病一科 国家感染性疾病临床医学研究中心 广东省感染性疾病(结核病)临床医学研究中心

通信作者:王仲元,Email:wzy2004177@Sina.com

Results The resistance rates of the 346 strains to 10 anti-tuberculosis drugs from high to low were rifampicin (95.95%, 332/346), isoniazid (84.68%, 293/346), streptomycin (58.38%, 202/346), rifabutin (57.23%, 198/346), ethambutol (50.29%, 174/346), levofloxacin (34.39%, 119/346), p-aminosalicylic acid (11.85%, 41/346), amikacin (10.69%, 37/346), protionamide (5.78%, 41/346) and capreomycin (5.20%, 18/346). In the re-treated cases, the resistant rates to isoniazid, levofloxacin, ethambutol and amikacin were significantly higher than those in the new cases (88.24% (180/204) vs. 79.58% (113/142), $\chi^2 = 4.838$, $P = 0.028$; 40.69% (83/204) vs. 25.35% (36/142), $\chi^2 = 8.725$, $P < 0.01$; 55.39% (113/204) vs. 42.96% (61/142), $\chi^2 = 6.372$, $P = 0.012$; 13.73% (28/204) vs. 6.34% (9/142), $\chi^2 = 4.784$, $P = 0.029$, respectively). Analysis of drug resistance types showed that the multi-drug resistant (MDR) rate was 84.68% (293/346), the pre-extensive drug resistance rates (pre-XDR) of levofloxacin resistance and second-line injection resistance were 26.30% (91/346) and 5.20% (18/346), and the extensive drug resistance (XDR) rate was 6.65% (23/346). The MDR and pre-XDR rate in re-treated cases were significantly higher than those in the new cases (88.24% (180/204) vs. 79.58% (113/142), $\chi^2 = 4.147$, $P = 0.042$; 37.75% (77/204) vs. 22.54% (32/142), $\chi^2 = 8.976$, $P < 0.01$), while the single resistance rate of rifampicin in the re-treated was significantly lower than that in the new cases (11.76% (24/204) vs. 20.42% (29/142), $\chi^2 = 4.838$, $P = 0.028$). **Conclusion** The rifampicin-resistant tuberculosis strains showed a higher rate of resistance to isoniazid and levofloxacin, especially in re-treated cases. It was necessary to detect resistance to isoniazid and fluoroquinolones as early as possible in rifampicin-resistant pulmonary tuberculosis patients, to optimize the treatment regimen.

【Key words】 Tuberculosis, pulmonary; Rifampicin; Tuberculosis, multidrug-resistant; Microbial sensitivity tests; Drug resistance characteristics

耐多药或利福平耐药结核病 (multidrug-/rifampicin-resistant tuberculosis, MDR/RR-TB) 因治疗费用昂贵、药物不良反应大、治疗效果欠佳,已越来越受到重视^[1]。约 80% 的 RR-TB 患者同时并发异烟肼耐药,目前临床采用的早期抗结核治疗原则基本同 MDR-TB。但由于早期治疗方案缺乏其他药物的表型药物敏感性试验(简称“药敏试验”)结果支撑,一旦这些药物已发生耐药,则会明显影响其治疗效果及预后^[2-3]。因此,为进一步了解 RR-TB 患者对其他抗结核药物的耐药情况,笔者对利福平耐药肺结核(RR-PTB)患者的表型药敏试验结果进行分析,为制定科学有效的治疗方案提供参考。

对象和方法

一、研究对象

采用回顾性研究的方法,搜集深圳市第三人民医院 2015 年 1 月至 2020 年 12 月 346 例 RR-PTB 患者作为研究对象,共分离 346 株结核分枝杆菌,其中,初、复治患者分离株分别为 142 株(41.04%)和 204 株(58.96%)。分析菌株对 10 种抗结核药品[利福平(RFP)、异烟肼(INH)、链霉素(Sm)、利福布汀(Rfb)、乙胺丁醇(EMB)、左氧氟沙星(Lfx)、对氨基水杨酸(PAS)、阿米卡星(Am)、丙硫异烟胺(Pto)、卷曲霉素(Cm)]的表型药敏试验情况及耐药类型。所有菌株均来自 GeneXpert MTB/RIF(简称“Xpert”)检测鉴定为结核分枝杆菌,并对 RFP 耐药的 530 株菌株,耐药率为 11.16%(530/4750)。

二、研究方法

1. 诊断标准^[4]: (1) 初治 RR-PTB 患者(初始耐药):指初次发现肺结核且未接受抗结核药物治疗,或不规则抗结核治疗疗程 < 1 个月的患者,2 次 Xpert 检测痰液或支气管肺泡灌洗液(BALF)均提示 RFP 耐药(A~E 片段至少 1 个片段突变)。(2) 复治 RR-PTB 患者(获得性耐药):指不规则抗结核治疗 ≥ 1 个月,或初治失败和复发的患者,至少 1 次 Xpert 检测痰液或 BALF 提示为 RFP 耐药。

2. Xpert 检测^[5]:取 1 ml 痰液或 BALF 标本,加入 2 ml 标本处理液,涡旋仪振荡混匀,静置 15 min 后吸取 2 ml 液化标本于反应盒内,将加好标本的反应试剂盒加入反应仪内,自动检测,反应结束后直接读取结果。结果判读:依照探针循环阈值(Ct 值)进行结核分枝杆菌判读,当内对照探针 Ct 值 ≤ 38 判定为结核分枝杆菌阳性。其中,Ct 值 < 16 为结核分枝杆菌高含量,Ct 值介于 16~22 之间为中含量,Ct 值介于 22~28 之间为低含量,Ct 值 > 28 为极低含量。当 A~E 片段中至少 1 个片段发生突变,则判断为 RFP 耐药。

3. BACTEC MGIT 960 分枝杆菌培养^[6]:吸取 1 ml 痰液或 BALF 标本加入到 50 ml 圆底离心管内,加入 2 ml 前处理液,涡旋仪振荡消化 15 min,加入 40 ml 磷酸盐缓冲液(PBS)中和离心(3000 × g, 离心 18 min),弃上清,加入 1 ml PBS 重悬沉淀,取 0.1 ml 接种至培养管内,设定培养阴性结果报告时间为 ≥ 42 d,仪器自动报告阳性后取培养液涂片镜检,若检

出抗酸杆菌则为阳性,若未见抗酸杆菌则为阴性。

4. 表型药敏试验:参照文献[7]采用绝对浓度法,以 H37Rv 标准株(由中国药品生物制品检定所提供)进行质控监测,以空白培养基为空白对照,以含药罗氏管为阴性对照管。10 种抗结核药品及其低、高药物试验浓度分别为 RFP(50、250 mg/L)、INH(1、10 mg/L)、EMB(5、50 mg/L)、Sm(10、100 mg/L)、Rfb(25、100 mg/L)、Lfx(5、50 mg/L)、PAS(1、10 mg/L)、Am(10、100 mg/L)、Pto(25、100 mg/L)、Cm(10、100 mg/L)。结果判定:含药培养基生长菌落数 >20 个,判定为耐药。本研究所列出的“耐药数据”均包括低、高浓度耐药。

5. 同一例患者多次相同检验项目的处理方法:如同一例患者有多次相同的检验项目,则只纳入 1 次阳性检验结果,且进行表型药敏试验和 Xpert 检测的标本留取时间相差不超过 1 个月。如出现表型药敏试验结果不一致时,则以 RFP 耐药的表型药敏试验结果为准。

三、统计学处理

采用 Prism 5.0 软件包对数据进行统计学分析。计数资料以“率(%)”表示,组间差异的比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、RFP 耐药分离株对 10 种抗结核药品的耐药情况

表型药敏试验结果显示,菌株对 10 种药品的耐药率由高至低依次为 RFP(95.95%)、INH(84.68%)、Sm(58.38%)、Rfb(57.23%)、EMB(50.29%)、Lfx(34.39%)、PAS(11.85%)、Am

(10.69%)、Pto(5.78%)、Cm(5.20%)。复治患者分离株对 INH、Lfx、EMB、Am 的耐药率均明显高于初治患者分离株,见表 1。

二、基于表型药敏试验结果的耐药类型

346 株 RFP 耐药分离株 RFP 单耐药率(INH 敏感)为 15.32%,耐多药率为 84.68%,含 Lfx 耐药的准广泛耐药率为 26.30%,含二线注射剂耐药的准广泛耐药率为 5.20%,广泛耐药率为 6.65%。复治患者分离株的耐多药率、准广泛耐药率均明显高于初治患者分离株,但 RFP 单耐药率明显低于初治患者分离株,差异均有统计学意义(P 值均 <0.05),见表 2。

讨 论

Xpert 整合了结核分枝杆菌核酸及 RFP 耐药基因检测技术,敏感度及特异度均较高,具有良好的可靠性。有研究表明,Xpert 检测结果与 RFP 表型耐药检测结果具有高度一致性,可高达 95%左右,已成为当前诊断结核分枝杆菌 RFP 耐药的金标准^[5]。本研究中,Xpert 诊断的 RR-PTB 患者经表型药敏试验检测的 RFP 耐药率为 95.95%,说明二者对 RFP 耐药检测结果高度一致;而 14 例 Xpert 检测为 RFP 耐药而表型药敏试验结果为敏感的患者,依据相关专家共识^[4],认为此种情况多为表型药敏试验耐药检测错误所致,推荐参照 Xpert 检测结果。

MDR/RR-TB 耐药率在不同地区及不同人群存在较大差异,在前苏联的一些地区,甚至超过 50%的复治肺结核患者对 RFP 耐药,而在南非、肯尼亚等国家,即使是复治患者,RFP 的耐药率最高也只有 7.1%,而我国新发和复治肺结核患者中的 RFP 耐药率分别为 7.1%和 23%^[1],同时也存在各

表 1 利福平耐药结核分枝杆菌分离株对 10 种抗结核药品的表型药物敏感性试验结果

药品	合计(346 株)		初治患者分离株(142 株)		复治患者分离株(204 株)		χ^2 值	P 值
	菌株数	耐药率(%)	菌株数	耐药率(%)	菌株数	耐药率(%)		
利福平	332	95.95	139	97.89	193	94.61	2.319	0.128
异烟肼	293	84.68	113	79.58	180	88.24	4.838	0.028
链霉素	202	58.38	84	59.15	118	57.84	0.059	0.808
利福布汀	198	57.23	84	59.15	114	55.88	0.366	0.545
乙胺丁醇	174	50.29	61	42.96	113	55.39	6.372	0.012
左氧氟沙星	119	34.39	36	25.35	83	40.69	8.725	<0.01
对氨基水杨酸	41	11.85	16	11.27	25	12.25	0.078	0.780
阿米卡星	37	10.69	9	6.34	28	13.73	4.784	0.029
丙硫异烟胺	20	5.78	8	5.63	12	5.88	0.009	0.922
卷曲霉素	18	5.20	7	4.93	11	5.39	0.036	0.849

表 2 基于表型药敏试验结果的耐药类型在利福平耐药结核分枝杆菌分离株中的分布情况

耐药类型	合计(346 株)		初治患者分离株(142 株)		复治患者分离株(204 株)		χ^2 值	P 值
	菌株数	耐药率(%)	菌株数	耐药率(%)	菌株数	耐药率(%)		
利福平单耐药	53	15.32	29	20.42	24	11.76	4.838	0.028
耐多药	293	84.68	113	79.58	180	88.24	4.147	0.042
含左氧氟沙星耐药的准广泛耐药	91	26.30	27	19.01	64	31.37	6.597	0.010
含二线注射剂耐药的准广泛耐药	18	5.20	5	3.52	13	6.37	1.380	0.240
准广泛耐药	109	31.50	32	22.54	77	37.75	8.976	<0.01
广泛耐药	23	6.65	7	4.93	16	7.84	1.145	0.285

注 利福平单耐药:利福平耐药,异烟肼敏感。耐多药:利福平、异烟肼同时耐药。含左氧氟沙星耐药的准广泛耐药:利福平、异烟肼、左氧氟沙星同时耐药,阿米卡星及卷曲霉素敏感。含二线注射剂耐药的准广泛耐药:利福平、异烟肼、阿米卡星和(或)卷曲霉素同时耐药,左氧氟沙星敏感。准广泛耐药:利福平、异烟肼耐药,左氧氟沙星或阿米卡星(卷曲霉素)耐药。广泛耐药:利福平、异烟肼耐药,左氧氟沙星和阿米卡星(或卷曲霉素)同时耐药

地区耐药率差异,且不同地区 RFP 耐药人群对其他抗结核药物,尤其对 INH 和氟喹诺酮类药物的耐药率也存在较大差异^[8-9]。

本研究结核分枝杆菌分离株来自 4750 例 Xpert 检测结核分枝杆菌核酸阳性患者,其中 11.16% 的患者发生 RFP 的 *rpoB* 基因耐药突变,耐药率高于 2016—2018 年深圳市慢性病防治中心报道的耐药率(8.7%)^[10],但与 2015 年我院统计的 628 例结核病患者对 RFP 的表型耐药率(11.6%)非常接近^[11]。可能与我院是深圳市唯一一家收治结核病住院患者的定点医院,收治的患者多以耐药率较高的复治及有并发症的患者为主,而就诊于深圳市慢性病防治中心及慢病机构的门诊患者多为耐药率较低的轻症及初治患者有关。另一方面,也提示近 6 年来深圳市住院肺结核患者的 RFP 耐药率并没有下降,深圳市结核病耐药监测和治疗仍任重道远,这可能与深圳市属于特大城市,人口流动性较大,耐药结核病疫情控制难度较高有关,也是目前其他大城市耐药结核病疫情控制面临的难题之一。

但值得注意的是,在 RFP 耐药患者中,41.04% 的患者为初治患者,说明耐药结核分枝杆菌的传播是 RR-PTB 的重要来源,管理并治愈 RFP 耐药患者,尽早降低其传染性是控制 RR-PTB 的根本策略^[12]。对于复治 RR-PTB 患者分离株的 RFP 单耐药率明显低于初治患者分离株,认为主要是前者对 INH 的耐药率(耐多药率)更高,导致其对 RFP 的单耐药率相对较低。同时也发现,同为利福霉素类的 Rfb,其耐药率仅为 57.23%,明显低于 RFP 的耐药率,这在既往的一些研究中也有报道,认为可能是

rpoB 基因某些特定定位点的变异仅对 RFP 耐药,而对 Rfb 仍保持敏感的原因^[13],故既往也有研究者主张,对于 RFP 低浓度耐药的患者,如果药敏试验提示对 Rfb 敏感,在没有足够药物组成有效抗结核治疗方案时也可以使用 Rfb^[14]。但随着近年来贝达喹啉、德拉马尼、普瑞马尼等多种抗结核新药的推出,世界卫生组织及各国指南已经不再向 RR-TB 患者推荐使用 Rfb^[2-3,15]。

INH 是抗结核治疗方案中的重要药品,但其在 RR-TB 患者中的耐药率也很高。本研究中,RR-PTB 患者分离株的 INH 耐药率为 84.68%,且复治患者分离株的耐药率明显高于初治患者分离株,与世界卫生组织估算的全球 INH 平均耐药水平(78%)基本一致,这也是世界卫生组织主张将 RR-TB 与 MDR-TB 同样对待的重要原因^[1]。但对于 INH 敏感的患者,INH 仍可作为治疗方案中的重要药品,如世界卫生组织推荐高剂量 INH 可用于使用短程标准化疗方案且符合一定条件的患者^[15]。

另外,Lfx 也是目前被推荐用于 MDR/RR-TB 的首选药物之一,其耐药意味着 MDR/RR-TB 治疗的难度将明显增加,因此,Lfx 或莫西沙星耐药的 MDR/RR-TB 被定义为准广泛耐药肺结核^[1]。本研究中,当以 Xpert 检测结果作为 RFP 耐药金标准时,Lfx 的耐药率达 34.39%;当以 RFP 表型耐药结果为金标准时,其耐药率也达到 26.30%,且复治患者分离株的耐药率均明显高于初治患者分离株,说明深圳市 RR-TB 患者分离株对 Lfx 的耐药率较高,治疗难度较大。而氟喹诺酮类药物的高耐药率带来的主要问题是:RR-PTB 患者一经 Xpert 诊断,通常

以氟喹诺酮类药物作为初始抗结核治疗方案的核心药物之一,此时若该类药物耐药,则会明显降低治疗方案的疗效,使治疗失败率及死亡率上升^[16]。因此,对于 RR-PTB 患者,为有效制定抗结核治疗方案,应尽可能在启动治疗前或治疗早期应用分子生物学方法检测是否存在氟喹诺酮类药物的耐药基因突变,并对培养阳性结果进行包括氟喹诺酮类药物在内的表型药敏试验。

在 RR-PTB 患者中,二线注射剂的耐药率相差迥异,且临床应用价值有限。本研究中,Sm 的耐药率高达 58.38%,明显高于其他二线注射剂,可能与该药既往被长期广泛使用,其耐药性又非常稳定且复敏较难有关,提示该药难以成为 RR-PTB 治疗中的有效药物,目前也不推荐使用;而 Am 与 Cm 的耐药率虽然较低,但因同属注射类药物,使用不便,且其耳毒性及肾毒性较大,与不良结局多呈正相关等原因,此类注射剂药物已逐渐淡出 MDR/RR-TB 的治疗,尤其是 Cm 已被剔除出 MDR/RR-TB 的治疗药物分类^[3,15]。基于此,世界卫生组织于 2021 年更改了准广泛耐药结核病及广泛耐药结核病的相关定义,不再将二线注射剂耐药作为这两种结核病的必要条件^[17]。而对于 Pto、PAS、EMB 等药物,因其表型药敏试验结果与临床实际疗效相关性不佳,结果参考价值有限,且前两种药品的药物不良反应较大,与患者不良结局明显相关,在当前 MDR/RR-TB 治疗中仅属备选药品^[15]。

本研究有以下不足:首先,笔者所在医院收治的患者以复治、病情危重、并发症较多的患者为主,可能对总体肺结核患者的代表性有限,但作为深圳市唯一的一家结核病住院患者定点收治医院,其耐药数据可较好地代表深圳市住院肺结核患者。其次,因表型药敏试验自身局限性而需要耐药基因检测的补充,但本研究未常规对 INH、氟喹诺酮类药物相关耐药基因进行检测。最后,也未对世界卫生组织推荐治疗 MDR/RR-TB 的首选药物如贝达喹啉、利奈唑胺等进行药敏试验。

综上所述,经 Xpert 检测为 RFP 耐药的结核分枝杆菌对 RFP 的表型药敏耐药率也较高,同时对 INH 和氟喹诺酮类药物的耐药率也较高。因此,应尽早对 Xpert 检测为 RR-PTB 的患者进行 INH 和氟喹诺酮类药物的快速耐药检测,以优化抗结核治疗方案,加速降低传染性,提高治愈率,增强 RR-PTB 疫情控制。

参 考 文 献

- [1] World Health Organization. Global tuberculosis report 2020. Geneva: World Health Organization, 2020.
- [2] 中华医学会结核病学分会. 中国耐多药和利福平耐药结核病治疗专家共识(2019 年版). 中华结核和呼吸杂志, 2019, 42(10): 733-749. doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2019.10.006.
- [3] 中国防痨协会. 耐药结核病化学治疗指南(2019 年简版). 中国防痨杂志, 2019, 41(10): 1025-1073. doi: 10.3969/j.issn.1000-6621.2019.10.001.
- [4] 中华医学会结核病学分会临床检验专业委员会. 结核病病原学分子诊断专家共识. 中华结核和呼吸杂志, 2018, 41(9): 688-695. doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2018.09.008.
- [5] Zhang Q, Zhang Q, Sun BQ, et al. GeneXpert MTB/RIF for rapid diagnosis and rifampin resistance detection of endobronchial tuberculosis. Respiriology, 2018, 23(10): 950-955. doi: 10.1111/resp.13316.
- [6] Akkaya O, Kurtoglu MG. Comparison of Conventional and Molecular Methods Used for Diagnosis of *Mycobacterium Tuberculosis* in Clinical Samples. Clin Lab, 2019, 65(10). doi: 10.7754/Clin. Lab. 2019.190145.
- [7] Yoo IY, Huh HJ, Kang OK, et al. Advantages of the Advan-Sure MDR-TB GenoBlot assay containing disputed *rpoB* mutation-specific probes in a routine clinical laboratory setting. Respir Med, 2019, 146: 71-75. doi: 10.1016/j.rmed.2018.12.001.
- [8] 巴桑卓玛. 西藏肺结核病患者耐药状况分析. 西藏科技, 2011, (9): 45-46. doi: 10.3969/j.issn.1004-3403.2011.09.022.
- [9] 杨娟. 西藏拉萨地区耐药结核分枝杆菌耐药性分析. 拉萨: 西藏大学, 2015.
- [10] 卢春容, 吴清芳, 谭卫国, 等. 深圳市 2016—2018 年耐利福平结核病中耐多药结核病分布特征. 中国热带医学, 2019, 19(9): 856-859, 867. doi: 10.13604/j.cnki.46-1064/r.2019.09.11.
- [11] 方木通, 刘厚明, 苏优峰, 等. 医院诊治 628 例肺结核患者的耐药情况分析. 中国防痨杂志, 2014, 36(2): 131-133. doi: 10.3969/j.issn.1000-6621.2014.02.010.
- [12] Yang C, Luo T, Shen X, et al. Transmission of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in Shanghai, China: a retrospective observational study using whole-genome sequencing and epidemiological investigation. Lancet Infect Dis, 2017, 17(3): 275-284. doi: 10.1016/S1473-3099(16)30418-2.
- [13] Whitfield MG, Warren RM, Mathys V, et al. The potential use of rifabutin for treatment of patients diagnosed with rifampicin-resistant tuberculosis. J Antimicrob Chemother, 2018, 73(10): 2667-2674. doi: 10.1093/jac/dky248.
- [14] Lee H, Ahn S, Hwang NY, et al. Treatment outcomes of rifabutin-containing regimens for rifabutin-sensitive multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. Int J Infect Dis, 2017, 65: 135-141. doi: 10.1016/j.ijid.2017.10.013.
- [15] World Health Organization. WHO Consolidated Guidelines on Tuberculosis, Module 4: Treatment-Drug-Resistant Tuberculosis Treatment. Geneva: World Health Organization, 2020.
- [16] Singh N, Singh PK, Singh U, et al. Fluroquinolone drug resistance among MDR-TB patients increases the risk of unfavourable interim microbiological treatment outcome: An observational study. J Glob Antimicrob Resist, 2021, 24: 40-44. doi: 10.1016/j.jgar.2020.11.011.
- [17] Veziris N, Bonnet I, Morel F, et al. Impact of the revised definition of extensively drug-resistant tuberculosis. Eur Respir J, 2021, 58(2): 2100641. doi: 10.1183/13993003.00641-2021.

(收稿日期: 2021-08-01)

(本文编辑: 孟莉 李敬文)