

• 论著 •

交叉引物恒温扩增技术在初诊疑似肺结核患者
诊断中的应用价值蒋淑萍¹ 刘昌伟² 李斌¹ 徐小琴¹ 罗文基¹ 余柏林¹ 张月¹

【摘要】 目的：评价交叉引物恒温扩增(cross-priming amplification, CPA)技术在初诊疑似肺结核患者诊断中的应用价值。**方法：**选取 2020 年 1 月至 2021 年 5 月深圳市龙华区慢性病防治中心就诊的初诊疑似肺结核患者 2408 例作为研究对象。收集患者痰液标本分别采用萋-尼抗酸染色(acid-fast stain, AFS)法、BACTEC MGIT 960 (简称“MGIT 960”)液体培养法及 CPA 技术对治疗前痰液标本进行结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*, MTB)检测,以 MGIT 960 液体培养法为参照标准,评价 CPA 诊断效能。**结果：**AFS 法、MGIT 960 液体培养法及 CPA 技术 MTB 阳性检出率分别为 8.89%(214/2408)、27.99%(674/2408)及 15.49%(373/2408),不同方法检测阳性率比较差异有统计学意义($\chi^2=314.619, P=0.000$),其中 MGIT 960 液体培养法明显高于 CPA 技术和 AFS 法,而 CPA 技术高于 AFS 法,差异均有统计学意义($\chi^2=110.572, 292.158, 49.046, P$ 值均 $=0.000$)。以 MGIT 960 液体培养结果为参照标准,CPA 检测 MTB 的敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值及符合率分别为 52.37%(353/674)、98.85%(1714/1734)、94.64%(353/373)、84.23%(1714/2035)及 85.84%(2067/2408),而 AFS 法分别为 31.45%(212/674)、99.88%(1732/1734)、99.07%(212/214)、78.94%(1732/2194)及 80.73%(1944/2408),其中 CPA 技术的敏感度[52.37%(95%CI:47.21%~59.64%)]明显高于 AFS 法[31.45%(95%CI:26.87%~35.72%)],差异有统计学意义($\chi^2=108.290, P=0.000$)。CPA 技术与 MGIT 960 液体培养法检测结果一致性较好($Kappa=0.592$),而与 AFS 法一致性较差($Kappa=0.395$)。涂阳培阴率为 0.08%(2/2408),培养污染率为 5.40%(130/2408),而 CPA 检测无效例数为 0。**结论：**初诊疑似肺结核分枝杆菌感染 CPA 技术阳性检出率和敏感度明显高于 AFS 法,且一致性好于 AFS 法,同时操作简单、快速、经济及无污染,对肺结核早期诊断具有应用价值。

【关键词】 结核,肺; 核酸扩增技术; 临床实验室技术; 诊断; 对比研究

【中图分类号】 R521; R446.5

Evaluation of the potential of cross-priming amplification for the diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection
Jiang Shuping¹, Liu Changwei², Li Bin¹, Xu Xiaoqin¹, Luo Wenji¹, Yu Bolin¹, Zhang Yue¹. ¹Laboratory of Shenzhen Longhua District Chronic Disease Prevention and Control Center, Shenzhen 518110, China; ²Office of Shenzhen Longhua District Chronic Disease Prevention and Control Center, Shenzhen 518110, China
Corresponding author: Liu Changwei, Email: JSPapple0755@163.com

【Abstract】 Objective: To evaluate the potential of cross-priming amplification (CPA) in the diagnosis of patients newly diagnosed with suspected pulmonary tuberculosis. **Methods:** Of 2408 new cases of suspected pulmonary tuberculosis presenting at Longhua District Chronic Disease Control Center in Shenzhen City from January, 2020 to May, 2021 were enrolled in the study. Sputum samples were collected and sputum smears (Ziehl-Neelsen acid-fast stain (AFS) method), BACTEC MGIT 960 (MGIT 960) liquid culture and CPA analysis were performed to detect *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), MGIT 960 liquid culture being used as the gold standard to evaluate the diagnostic efficacy of CPA. **Results:** The MTB detection rate by AFS, MGIT 960 liquid culture and CPA was 8.89% (214/2408), 27.99% (674/2408) and 15.49% (373/2408), respectively. The



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:10.19982/j.issn.1000-6621.20220065

基金项目:深圳市龙华区科技创新局人才专项资助资金区级科

研项目(2020051)

作者单位:¹ 广东省深圳市龙华区慢性病防治中心检验科,深圳 518110;² 广东省深圳市龙华区慢性病防治中心办公室,深圳 518110

通信作者:刘昌伟,Email:JSPapple0755@163.com

difference in the detection rates of the three methods was statistically significant ($\chi^2=314.619$, $P=0.000$), with that of MGIT 960 liquid culture being significantly higher than both CPA and AFS, and that of CPA being higher than that of AFS ($\chi^2=110.572$, 292.158 , 49.046 , $P=0.000$). Using MGIT 960 liquid culture as the gold standard, the sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value and coincidence rate of CPA in detecting MTB were 52.37% (353/674), 98.85% (1714/1734), 94.64% (353/373), 84.23% (1714/2035) and 85.84% (2067/2408), respectively, while that of the AFS method was 31.45% (212/674), 99.88% (1732/1734), 99.07% (212/214), 78.94% (1732/2194) and 80.73% (1944/2408), respectively. The sensitivity of CPA (52.37%; 95% CI: 47.21%–59.64%) was significantly higher than that of AFS (31.45%; 95% CI: 26.87%–35.72%; $\chi^2=108.290$, $P=0.000$). Results of CPA were in good agreement with MGIT 960 liquid culture ($Kappa=0.592$), but AFS results showed poor agreement ($Kappa=0.395$). The smear-positive/culture-negative rate was 0.08% (2/2408), and the culture contamination rate was 5.40% (130/2408). All CPA detection results were valid. **Conclusion:** The positive detection rate and sensitivity of CPA for diagnosing cases of suspected MTB infection was significantly higher than that of AFS, and showed better consistency. The CPA technique is simple, rapid, economical and free of contamination, making it of promising value in the early diagnosis of MTB infection.

【Key words】 Tuberculosis, pulmonary; Nucleic acid amplification techniques; Clinical laboratory techniques; Diagnosis; Comparative study

【Fund program】 Special Fund for Talents of Science and Technology Innovation Bureau of Longhua District, Shenzhen (2020051)

目前,诊断肺结核主要依靠细菌学检测,方法有多种,如萼-尼抗酸染色法(acid-fast stain, AFS),此方法操作简单、快捷及经济,但敏感度较低,容易漏检;培养法是检测结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*, MTB)的金标准,但耗时较长,需 1~2 个月才能出结果,且极易受环境、人为操作等影响,同时后期还可能需要进行菌种鉴定,影响结核病的早期诊断;组织病理学检查虽有较高的准确性,但有创伤性;分子生物学技术能直接检测 MTB 特有的核酸序列,且操作方便、快速及敏感度和特异度高,是目前结核病诊断的发展趋势,但其价格昂贵,不适合基层医院普遍开展^[1-3]。因此,探索一种更合适的早期诊断方法至关重要。交叉引物核酸恒温扩增技术(cross-priming amplification, CPA)是一种新型恒温扩增技术,具有操作简单、报告快速及相对便宜等特点,具有广泛应用前景^[4-5]。以固体培养法为参照对 CPA 技术检测效能评价已见报道,但以液体培养法为参照进行评价罕见报道。为此,本研究通过以 BACTEC MGIT 960(简称“MGIT 960”)液体培养法为参照,与 AFS 法比较,评估 CPA 技术在 MTB 检测中的效能。

资料和方法

一、研究对象

1. 一般资料:收集 2020 年 1 月至 2021 年 5 月在深圳市龙华区慢性病防治中心就诊的初诊疑似肺结核患者 2507 例,排除 99 例非结核分枝杆菌感染者,共纳入 2408 例进行分析。其中男 1607 例,女

801 例;年龄 6~93 岁,中位年龄 $[M(Q_1, Q_3)]$ 为 32(26~45)岁。纳入标准:(1)咳嗽、咳痰时间>2 周,自愿到院接受各项相关检查;(2)初诊疑似肺结核;(3)未经抗结核治疗;(4)能送检至少 1 份合格痰标本;(5)患者及家属知情并签订知情同意书。排除标准:(1)未同时进行 3 种方法检测者;(2)非结核分枝杆菌感染或定植者;(3)不自愿配合者;(4)检测期间,由于技术原因导致结果缺失者;(5)任一方法检测结果为无效者。(6)AFS 阳性而 MPB64 抗原阴性者。

2. 伦理:本研究经深圳市龙华区慢性病防治中心伦理委员会批准同意([2020]03 号)。

二、仪器与试剂

4%氢氧化钠(广东汕头西陇化工有限公司);pH 值 6.8 的磷酸缓冲盐溶液(无锡傲锐东源生物科技有限公司);萼-尼抗酸染色试剂(上海皓信生物科技有限公司);MGIT 960 液体培养试剂(美国 BD 公司);MTB 抗原试剂盒(杭州创新生物检控技术有限公司);CPA 检测试剂(杭州优思达生物技术有限公司)。

三、方法

1. 标本采集:对患者进行留痰宣教后,患者自行留取就诊当日及时痰、夜间痰及就诊次日清晨痰共 3 份,每份 2~5 ml,及时送检。收到标本后将 3 份标本混合成 1 份,然后同时采用 AFS 法、MGIT 960 液体培养法及 CPA 技术进行检测。

2. AFS 法:参照《结核病实验室检验规程》^[6]抗酸杆菌显微镜检查标准化操作程序进行。蓝色背景下抗酸杆菌呈红色,连续观察 300 个不同视野,未发现抗酸杆菌为阴性;发现 3~9 个/300 个视野或更多

为阳性。

3. MGIT 960 液体培养法:严格按照 MGIT 960 系统操作说明书进行操作,培养时间设定为 42 d。仪器报告阳性后,即取培养液进行抗酸染色及 MPB64 抗原检测。若抗酸染色和 MPB64 抗原检验均阳性者则为培养阳性;若二者全部为阴性或抗酸染色阴性和 MPB64 抗原阳性者,判为污染菌,需将培养液当标本消化处理后再培养;若抗酸染色阳性而 MPB64 抗原阴性者则疑似非结核分枝杆菌,本研究予以排除。仪器培养 42 d 后报阴性者则为培养阴性。

4. MPB64 抗原检测方法:取待鉴定的液体培养液 100 μ l 滴至检测板样本检测区,15~60 min 内观察检测结果。检测线(T)和质控线(C)均出现紫红色条带者为阳性,检测线(T)没出现紫红色条带而质控线(C)出现紫红色条带者为阴性,质控线(C)没出现紫红色条带者均需重新检测。

5. CPA 技术:采用 EasyNAT 恒温扩增-试纸条法试剂盒及核酸提取试剂对 MTB-DNA 进行提取,操作均严格按照说明书要求进行。若痰液标本黏稠度较高,取适量标本以 4%NaOH 消化(根据黏稠度加入 1~2 倍),然后进行离心、生理盐水洗涤、加核酸提取试剂及 100 $^{\circ}$ C 金属浴等处理,得到上清 DNA 模板,然后取 DNA 模板液于玻璃化反应体系管中进行核酸恒温扩增,完成后取出反应管置入一次性防污染检测装置,扣紧进行检测,1~2 min 读取结果。结果判断标准:(1)阳性:质控线(C)和检测线(T)同时显色,或仅出现 T 线显色,这表明样本中含有 MTB,且含菌量已达到或超出了试剂盒的最低检出限。(2)阴性:仅 C 线显色,这表明样本中并不含有 MTB 或其含菌量未达到试剂盒最低检出限。(3)无效:C 线和 T 线均未显色,这表明操作有误、试剂盒受损或有扩增抑制物,如遇此情况,需要查明导致结果无效的原因,重新检测。

6. 相关指标计算:敏感度=真阳性例数/(真阳性例数+假阴性例数) $\times$ 100%;特异度=真阴性例数/(真阴性例数+假阳性例数) $\times$ 100%;阳性预测值=真阳性例数/(真阳性例数+假阳性例数) $\times$ 100%;阴性预测值=真阴性例数/(真阴性例数+假阴性例数) $\times$ 100%;符合率=(真阳性例数+真阴性例数)/患者总例数 $\times$ 100%。

7. 质量控制:痰检质量室间质量评价由北京结核病诊断技术创新联盟以及深圳市慢性病防治中心组织进行,质评结果全部合格。室内质控 2020 年涂阳培阴率为 0.25%,液体培养污染率为 7.93%,

CPA 检测无效率 0。

8. 观察指标:不同方法 MTB 阳性检出率、敏感度、一致性及培养阳性时间与敏感度的相关性。

四、统计学处理

应用 SPSS 21.0 统计学软件处理数据。计数资料采用“百分率(%)”描述,差异性比较采用 χ^2 检验;非正态性计量资料以“中位数(四分位数)”描述;结果一致性采用 Kappa 检验,Kappa 值 $\geq$ 0.75 为一致性很好,0.40 $\leq$ Kappa 值 $<$ 0.75 为一致性较好,Kappa 值 $<$ 0.40 时为一致性较差;相关性采用卡方趋势性检验,以 $P<$ 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

一、三种方法 MTB 阳性检出率比较

AFS 法、MGIT 960 液体培养法及 CPA 技术 MTB 阳性检出率分别为 8.89%(214/2408)、27.99%(674/2408)及 15.49%(373/2408),不同方法之间差异有统计学意义($\chi^2=314.619$, $P=0.000$),其中 MGIT 960 液体培养法明显高于 CPA 技术和 AFS 法,而 CPA 技术高于 AFS 法,差异均有统计学意义($\chi^2=110.572$, $P=0.000$; $\chi^2=292.158$, $P=0.000$; $\chi^2=49.046$, $P=0.000$)。

二、CPA 技术检测效能评估

以 MGIT 960 液体培养结果作为参照标准,CPA 检测 MTB 的敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值及符合率分别为 52.37%、98.85%、94.64%、84.23%及 85.84%(2067/2408),而 AFS 法分别为 31.45%、99.88%、99.07%、78.94%及 80.73%(1944/2408),其中 CPA 技术的敏感度明显高于 AFS 法,差异有统计学意义($\chi^2=108.290$, $P=0.000$)。以 MGIT 960 液体培养结果为参照标准,CPA 技术与 MGIT 960 液体培养法一致性较好(Kappa=0.592),而 AFS 法较差(Kappa=0.395)。同时 AFS 法阳培阴率为 0.08%(2/2408),培养污染率为 5.40%(130/2408),而 CPA 检测无效例数为 0(表 1)。

三、CPA 检测敏感度与培养报阳时间相关性

MGIT 960 液体培养报阳时间为 3~42 d,中位数(四分位数)为 14(10,19) d,其中 68.10%的标本报阳在 7~19 d,而 CPA 检测敏感度随培养报阳时间增加而降低。经趋势性卡方检验,CPA 敏感度随培养报阳时间的增加而呈下降趋势($Z_{趋势}=257.788$, $P=0.000$),两者呈负相关($r=-0.988$, $P=0.000$)(表 2)。

表 1 以 MGIT 960 液体培养结果为参照评估 CPA 技术检测 MTB 效能

检测方法	MGIT 960 培养法		敏感度 (95%CI, %)	特异度 (95%CI, %)	阳性预测值 (95%CI, %)	阴性预测值 (95%CI, %)
	阳性(例)	阴性(例)				
CPA 技术			52.37(47.21~59.64)	98.85(95.04~100.00)	94.64(92.37~99.20)	84.23(79.58~91.49)
阳性	353	20				
阴性	321	1714				
AFS 法			31.45(26.87~35.72)	99.88(95.63~100.00)	99.07(95.16~100.00)	78.94(73.95~87.26)
阳性	212	2				
阴性	462	1732				

注 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%

表 2 CPA 检测灵敏度与 MGIT 960 液体培养
报阳时间相关性

MGIT 960 液体培养(d)	培养阳性 (例)	CPA 阳性 (例)	CPA 阴性 (例)	CPA 敏感 度(%)
3~6	52	52	0	100.00
7	33	31	2	93.94
8	30	28	2	93.33
9	32	27	5	84.38
10	44	37	7	84.09
11	34	26	8	76.47
12	44	29	15	65.91
13	46	26	20	56.52
14	31	20	11	64.52
15	44	21	23	47.73
16	40	17	23	42.50
17	30	10	20	33.33
18	21	7	14	33.33
19	30	5	25	16.67
20	26	4	22	15.38
21	19	3	16	15.79
22	22	4	18	18.18
23	11	2	9	18.18
24	13	1	12	7.69
25	14	1	13	7.14
26	10	1	9	10.00
27	7	1	6	14.29
28~42	41	0	41	0.00
合计	674	353	321	52.37

讨 论

结核病是由 MTB 感染,并经呼吸道传播的一种严重慢性传染性疾病。随着人们在饮食习惯和作

息时间的改变及社会压力剧增等因素的共同影响下,人体免疫力下降,从而导致近年来结核病发病率呈持续上升趋势,且年轻化。MTB 感染潜伏期长达 4~8 周,早期无任何临床症状或症状轻微,易被疏忽,确诊时病情已发展到活动阶段,错过了最佳的治疗时机,严重影响患者及时诊断、治疗及传播防控^[7-9]。因此,加强结核病早期诊断对控制病情发展及传播至关重要。

CPA 是我国自主研发的第一个具有自主知识产权的体外核酸扩增技术,主要包括玻璃引物、交叉引物、探针及具有链置换功能的 DNA 聚合酶,针对 MTB 特异性基因片段进行扩增,然后利用免疫层析乳胶标记的试纸条进行检测,能排除非结核分枝杆菌的影响,而 AFS 法则不能,从而提高 CPA 技术检测效能^[10-12]。本研究结果显示,以 MGIT 960 液体培养结果为参照,CPA 技术 MTB 阳性检出率(15.49%)明显高于 AFS 法(8.89%),但 CPA 技术的 MTB 阳性检出率明显低于 MGIT 960 液体培养法(27.99%),而特异度高,这可能与 CPA 技术最低检测下限和检测原理有关。同时 CPA 技术检测 MTB 的敏感度(52.37%)明显高于 AFS 法(31.45%),差异有统计学意义,与刘兰瑞等^[2]的研究结果基本一致,且 CPA 技术与 MGIT 960 液体培养法检查结果一致性($Kappa=0.592$)明显好于 AFS 法($Kappa=0.395$),这表明 CPA 技术在初诊疑似肺结核诊断中与 AFS 法比较有较高的敏感度和一致性,可提高 MTB 阳性检出率。另外结果显示,AFS 法阳培阴率为 0.08%及 MGIT 960 液体培养法培养污染率为 5.40%,但未发现 CPA 技术检测无效案例,且 CPA 技术检测全过程只需要 2 h,可与 AFS 法相媲美。

有研究表明,以固体培养法结果为参照,CPA 技术检测 MTB 的敏感度约为 84.1%~100%。本

研究结果显示,以 MGIT 960 液体培养结果为参照,CPA 技术检测 MTB 的敏感度仅有 52.37%,明显低于以固体培养法结果为参照的 CPA 技术的敏感度,这可能与 MGIT 960 液体培养法的培养敏感度比固体培养法检出能力更高,能将 MTB 含菌量更低的标本培养出阳性等有关^[13-16]。另外,有研究表明,液体培养检出阳性结果时间与痰中分枝杆菌的数量有关,标本含菌量越低,报阳时间越长^[17]。本研究结果显示,MGIT 960 液体培养中位报阳天数为 14 d,68.10% 的标本在 7~19 d 内报阳,与其他报道存在一定差异^[18-21],这可能与不同地区标本中 MTB 含量不同有关。同时 CPA 敏感度随培养报阳时间的增加而呈下降趋势($Z_{趋势} = 257.788, P = 0.000$),且两者呈负相关($r = -0.988, P = 0.000$),这表明 CPA 技术检测 MTB 的敏感度与标本中的 MTB 含菌量有关。此外,本研究收集了 49 份 MGIT 960 液体培养阳性而 CPA 阴性标本,逐级增加标本量进行检测,其中 14 份标本由阴性转变为阳性,有些甚至痰量增加到 7 ml 才出现阳性,从而可以推测对于 CPA 技术结果阴性而又高度怀疑结核病患者,可通过增大检测标本量,并对其进行消化和梯队浓缩的方案在一定程度上能提高 CPA 技术检出效能。

综上所述,CPA 作为一种新型分子检测方法,在初诊疑似肺结核诊断中与 AFS 法比较有较高的阳性检出率、敏感度、特异度和一致性。同时 CPA 技术不需价格高昂的特殊设备,检测过程中不会产生有害物质造成二次污染,且操作简单方便、快速及经济,具有较高的临床应用价值,但其试剂盒检测下限有待提高。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献 蒋淑萍:实验设计、实施研究、采集数据、分析/解释数据、统计分析、起草文章及审阅、获取研究经费、技术支持;刘昌伟:实验设计、分析/解释数据、审阅、统计分析、行政及技术支持与指导;李斌:实施研究、采集数据、分析/解释数据、审阅、行政及材料支持;徐小琴、罗文基、余柏林及张月:实施研究、采集数据、分析/解释数据及审阅

参 考 文 献

- [1] 闫岚. 不同方法检测体液标本结核分枝杆菌的临床价值比较. 实用医技杂志, 2021, 28(4): 473-475. doi: 10.19522/j.cnki.1671-5098.2021.04.013.
- [2] 刘兰瑞, 张永强, 张原, 等. 3 种分子新诊断技术与传统培养技术检测结核分枝杆菌阳性率比较. 中国实验诊断学, 2020, 24(11): 1854-1855. doi: 10.3969/j.issn.1007-4287.2020.11.029.
- [3] 薛建昌, 梁冰峰, 孔祥龙, 等. 4 种不同方法检测痰液及支气管肺泡灌洗液中结核分枝杆菌阳性率的比较分析. 医学动物防制, 2021, 37(6): 526-531, 535. doi: 10.7629/yxdwzfz202106004.
- [4] 林百丰, 苏欣, 张学志. 交叉引物扩增技术在结核病诊断中的应用. 结核病与肺部健康杂志, 2018, 7(4): 284-287. doi: 10.3969/j.issn.2095-3755.2018.04.012.
- [5] 雷红鸽, 商亚丽. 交叉引物恒温扩增技术在结核病患者不同标本类型中的临床应用价值探讨. 中国药物与临床, 2020, 20(21): 3667-3668. doi: 10.11655/zgywylc2020.21.061.
- [6] 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.
- [7] 汪德华, 付军, 陈娜, 等. 2008—2018 年南昌市肺结核病的流行病学特征分析. 南昌大学学报(医学版), 2021, 61(1): 69-72, 87. doi: 10.13764/j.cnki.ncdm.2021.01.015.
- [8] 吴树才, 章志华, 邸红芹. 重视结核分枝杆菌分子生物学诊断. 结核与肺部疾病杂志, 2021, 2(1): 3-7. doi: 10.3969/j.issn.2096-8493.2021.01.002.
- [9] 舒薇, 孙巧贤, 张立杰, 等. 结核病的研究与创新—2021 年世界卫生组织全球结核病报告解读. 中国防痨杂志, 2022, 44(1): 45-48. doi: 10.19982/j.issn.1000-6621.20210685.
- [10] Diriba G, Kebede A, Yaregal Z, et al. Performance of Mycobacterium Growth Indicator Tube BACTEC 960 with Lowenstein-Jensen method for diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* at Ethiopian National Tuberculosis Reference Laboratory, Addis Ababa, Ethiopia. BMC Res Notes, 2017, 10(1): 181. doi: 10.1186/s13104-017-2497-9.
- [11] 王超, 徐东芳, 王庆. 交叉引物法恒温扩增技术在结核病诊断中的应用价值分析. 黑龙江医药, 2019, 32(6): 1458-1460. doi: 10.14035/j.cnki.hljyy.2019.06.095.
- [12] 彭英, 苏欣, 江琦, 等. 新型分子检测技术在基层实验室诊断肺结核的效能分析. 中国防痨杂志, 2019, 41(2): 145-148. doi: 10.3969/j.issn.1000-6621.2019.02.005.
- [13] 毛秀军, 李世明, 葛晓励, 等. 交叉引物恒温扩增技术在结核分枝杆菌检测中的应用. 检验医学与临床, 2016, 13(8): 1107-1109. doi: 10.3969/j.issn.1672-9455.2016.08.041.
- [14] 刘王亭, 罗倩, 陈娟, 等. GeneXpert MTB/RIF、MGIT 960 液体培养法在胸腔积液结核分枝杆菌检测中的应用. 国际检验医学杂志, 2022, 43(4): 385-387, 393. doi: 10.3969/j.issn.1673-4130.2022.04.001.
- [15] 兰剑锋, 刘淑燕. 涂片法、L-J 法、MGIT 960 法及 GeneXpert 法检测在疑似肺结核患者临床诊断中的应用. 中国医药科学, 2021, 11(15): 186-189, 203. doi: 10.3969/j.issn.2095-0616.2021.15.049.
- [16] 周秋菊, 王冬莲, 杨阳, 等. 四种检测方法在结核病诊断中的比较. 中国现代医生, 2020, 58(16): 8-12, 16.
- [17] 吴进凤, 王路钦, 张治国. 两种方法在结核分枝杆菌培养中的对比研究. 检验医学与临床, 2019, 16(16): 2326-2328, 2331. doi: 10.3969/j.issn.1672-9455.2019.16.016.
- [18] 崔晓敬, 魏栋, 王春雷, 等. 分子生物学和液体培养方法提高综合医院结核病病原学诊断能力的价值. 中国防痨杂志, 2021, 43(2): 143-146. doi: 10.3969/j.issn.1000-6621.2021.02.008.
- [19] 周艳艳. 利福平耐药实时荧光定量核酸扩增技术法、液体培养法和涂片抗酸染色法在结核分枝杆菌检测中的应用. 实用医技杂志, 2021, 28(7): 903-905. doi: 10.19522/j.cnki.1671-5098.2021.07.025.
- [20] 白丹. 肺结核患者痰中结核分枝杆菌检验的临床价值研究. 中国实用医药, 2021, 16(3): 211-212. doi: 10.14163/j.cnki.11-5547/r.2021.03.092.
- [21] 董思佳. 五种结核病实验室检测方法在医疗机构应用的检测性能及成本分析. 北京: 中国医科大学, 2021. doi: 10.27652/d.cnki.gzyku.2021.001526.

(收稿日期: 2022-03-07)

(本文编辑: 范永德)