

· 论著 ·

GeneXpert MTB/RIF 技术对菌阴肺结核患者
辅助诊断的价值

陈子芳 孙本海 魏海冬 霍丽丽 陈琦

【摘要】 目的 探讨 GeneXpert MTB/RIF 技术对菌阴肺结核患者的辅助诊断价值及其在利福平耐药检测中的应用价值。**方法** 收集山东省滨州市结核病防治院在 2014 年 6 月至 2016 年 2 月期间住院并临床确诊的菌阴肺结核患者 126 例(初治 79 例、复治 47 例)和非结核病患者 51 例(肺癌患者 25 例、肺炎患者 17 例、支气管扩张患者 9 例)的晨痰标本,采用 GeneXpert MTB/RIF 法检测结核分枝杆菌的阳性率;再采用纤维支气管镜刷检涂片法、肺泡灌洗液结核分枝杆菌培养法和 GeneXpert MTB/RIF 法检测 126 例菌阴肺结核患者的结核分枝杆菌阳性率,对三者阳性率进行比较;采用比例法对肺泡灌洗液培养阳性菌株作利福平耐药性检测,将检测结果与 GeneXpert MTB/RIF 法检测结果作对比。**结果** 126 例住院菌阴肺结核患者的晨痰采用 GeneXpert MTB/RIF 法进行检测,其中检出阳性 49 例,占 38.9%(49/126)。79 例初治菌阴肺结核患者通过刷检涂片法检测抗酸杆菌阳性 14 例,阳性率为 17.7%(14/79),肺泡灌洗液培养阳性 18 例,阳性率为 22.8%(18/79),GeneXpert MTB/RIF 法检测阳性 40 例,阳性率为 50.6%(40/79)。GeneXpert MTB/RIF 法检测阳性率均明显高于刷检涂片法和培养法,差异均有统计学意义($\chi^2=19.02, P=0.005; \chi^2=13.18, P=0.005$);刷检涂片法与培养法比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.63, P=0.500$)。47 例复治菌阴肺结核患者采用刷检涂片法检测抗酸杆菌阳性 11 例,阳性率为 23.4%(11/47);肺泡灌洗液培养阳性 14 例,阳性率为 29.8%(14/47);GeneXpert MTB/RIF 法检测阳性 27 例,阳性率为 57.4%(27/47)。GeneXpert MTB/RIF 法检测阳性率均明显高于刷检涂片法和培养法,差异均有统计学意义($\chi^2=11.31, P=0.005; \chi^2=7.31, P=0.005$);涂片法与培养法比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.49, P=0.500$)。对肺泡灌洗液培养阳性的 32 例患者进行利福平耐药性检测,检测结果与 GeneXpert MTB/RIF 法检测结果一致,耐利福平的患者均为 4 例,占 12.5%(4/32),且两种方法检测的 4 例患者相同。**结论** GeneXpert MTB/RIF 技术检测阳性率较高,对菌阴肺结核的早期诊断及判定对利福平是否耐药具有较高的临床应用价值。

【关键词】 结核,肺; 核酸扩增技术; 诊断技术和方法; 评价研究; 利福平

Value of GeneXpert MTB/RIF in diagnosis of pulmonary tuberculosis with negative smear culture CHEN Zi-fang, SUN Ben-hai, WEI Hai-dong, HUO Li-li, CHEN Qi. Clinical Laboratory, Binzhou Antituberculosis Hospital, Shandong Province, Binzhou 251700, China

Corresponding author: CHEN Zi-fang, Email: chenzf-2008@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the value of GeneXpert MTB/RIF in diagnosis of pulmonary tuberculosis with negative smear culture and rifampicin resistance. **Methods** The morning sputum from 126 pulmonary tuberculosis inpatients with negative smear culture (initial treatment: $n=79$, retreatment: $n=47$) and 51 non-tuberculosis cases (lung cancer: $n=25$, pneumonia: $n=17$, bronchiectasis: $n=9$) in Binzhou Tuberculosis Prevention and Treatment Hospital between June 2014 and February 2016 were collected and detected by GeneXpert MTB/RIF technology; *Mycobacterium tuberculosis* of 126 tuberculosis cases with negative smear and culture were detected using fiberoptic bronchoscopic brushing smear method, alveolar lavage fluid tuberculosis culture method and the GeneXpert MTB/RIF technology, the positive rate of each method were compared; furthermore, rifampicin resistance of strains with positive culture was detected using proportion method, the results were compared with those of using GeneXpert MTB/RIF technology method. **Results** Of the 126 pulmonary tuberculosis inpatients with smear negative, using GeneXpert MTB/RIF technology, 49 cases (38.9%, 49/126) were positive; while in 79 newly diag-

nosed tuberculosis cases with negative smear culture, 14 cases (17.7%, 14/79) were found acid fast bacilli positive using brush biopsy smear detection, 18 cases (22.8%, 18/79) were positive detected by lung cells lavage fluid culture, 40 cases (50.6%, 40/79) were positive using the GeneXpert MTB/RIF technology. The positive rate of comparing GeneXpert MTB/RIF technology was significantly higher than those of brushing smear method and culture method ($\chi^2=19.02, P=0.005$; $\chi^2=13.18, P=0.005$, separately); there was no significant difference between brushing smear method and the culture method ($\chi^2=0.63, P=0.500$). Of the 47 retreated tuberculosis patients with of sputum negative, acid fast bacilli were positive in 11 cases (23.4%, 11/47) detected by brushing smear, in 14 patients (29.8%, 14/47) using alveolar lavage fluid culture, and in 27 cases (57.4%, 27/47) detected by GeneXpert MTB/RIF technology. The positive rate of GeneXpert MTB/RIF was significantly higher than that of brushing smear method and culture method ($\chi^2=11.31, P=0.005$; $\chi^2=7.31, P=0.005$, separately); while there was no significant difference between smear method and culture method ($\chi^2=0.49, P=0.500$). Rifampicin resistance test were done in 32 cases with positive alveolar lavage fluid culture, and the results were the same as those using GeneXpert MTB/RIF technology, that was, the same 4 cases were found rifampin resistance (12.5%, 4/32).

Conclusion Both sensitivity and specificity of GeneXpert MTB/RIF technology are high, and thus it is of great value for early diagnosis of smear and culture negative pulmonary tuberculosis and detection of rifampicin resistance.

【Key words】 Tuberculosis, pulmonary; Nucleic acid amplification techniques; Diagnostic techniques and procedures; Evaluation studies; Rifampin

菌阴肺结核是指痰涂片抗酸染色镜检和痰分枝杆菌分离培养均阴性的肺结核。在肺结核患者中,痰涂片的阳性检出率一般在 30%~50%,分离培养阳性率在 40%~60%之间^[1],全国第五次结核病流行病学抽样调查报告结果显示,菌阴肺结核患者占活动性肺结核患者的 73.5%^[2]。临床上,超过 50% 的肺结核患者为菌阴肺结核患者^[3]。因此有 50%~70% 的患者痰中查不到结核分枝杆菌。由于缺少细菌学诊断依据,菌阴肺结核的诊断远比菌阳肺结核困难,从而导致临床上不可避免地存在着误诊和误治。

由于痰涂片和分离培养敏感度较低,不能直接检测到结核分枝杆菌,因而应用新的实验室检测技术,有助于提高菌阴肺结核的诊断水平^[4]。2010 年 12 月 WHO 批准了 GeneXpert MTB/RIF 在肺结核诊断中的应用,该技术被 WHO 誉为结核病诊断中革命性的突破,是 WHO 在 2011 年重点推荐的技术,因其具有较高的敏感度、特异度和操作简便快速而得到广泛关注^[5]。本研究采用 GeneXpert MTB/RIF 法对菌阴肺结核患者的晨痰和支气管肺泡灌洗液(BALF)进行检测,为提高菌阴肺结核临床的诊疗水平提供参考。

资料和方法

一、一般资料

收集 2014 年 6 月至 2016 年 2 月山东省滨州市结核病防治院临床确诊的住院菌阴肺结核患者 126 例;其中,初治菌阴肺结核患者 79 例,复治菌阴肺结核患者 47 例;男 77 例,女 49 例;年龄 19~61 岁,平均(41.9±8.9)岁。收集同一时期我院确诊的住院

非结核病患者 51 例(肺癌 25 例、肺炎 17 例、支气管扩张 9 例)作为对照,其中男 29 例,女 22 例;年龄 18~69 岁,平均(42.7±9.5)岁。

二、诊断标准

菌阴肺结核为 3 次痰涂片及 1 次痰培养均阴性的肺结核,同时满足以下条件(1)~(6)条中 3 项或(7)~(8)条中任何一项即可确诊^[6]:(1)典型肺结核临床症状和胸部影像学表现;(2)抗结核药物治疗有效;(3)临床可排除其他非结核性肺部疾病;(4)PPD 试验(5 U)强阳性,血清抗结核抗体阳性;(5)痰结核分枝杆菌的 PCR 和探针检测呈阳性;(6)肺外病灶组织病理证实为结核病变;(7)BALF 检出结核分枝杆菌;(8)支气管或肺部病灶组织病理证实为结核病变。

非结核病患者中肺癌、肺炎和支气管扩张等疾病的诊断参照文献^[7]。

三、标本采集

51 例非结核病患者各留取晨痰 1 份,进行 GeneXpert MTB/RIF 法检测。126 例住院菌阴肺结核患者各留取晨痰 1 份;并由临床医师对每例患者进行纤维支气管镜刷检,将刷取物制作 3 张涂片,同时留取 BALF 至少 5 ml 送检;BALF 用于结核分枝杆菌培养法和 GeneXpert MTB/RIF 法检测。

四、试验方法和仪器

126 例菌阴肺结核患者和 51 例非结核患者的晨痰用 GeneXpert MTB/RIF 法检测, GeneXpert MTB/RIF 系统由美国 Cepheid 公司生产;126 例菌阴肺结核患者再进行纤维支气管镜取样,每例患者的刷取物制作 3 张涂片,作抗酸染色镜检,查找抗酸杆菌,按照《痰涂片镜检实验室质量保证手册》^[8]操

作;根据《分枝杆菌分离培养标准化操作程序及质量保证手册》^[9]的要求,从 5 ml 的 BALF 中吸取 2 ml,加入等量 4% 氢氧化钠溶液处理 15 min,进行分枝杆菌分离培养。当酸性罗氏培养基上生长菌落时,刮取菌落作比例法利福平药物敏感性试验(简称“药敏试验”),按照《结核分枝杆菌药物敏感性试验标准化操作程序及质量保证手册》^[10]严格操作。随后再取 BALF 1 ml 放在防漏的收集器皿中,加入 GeneXpert MTB/RIF 处理液 2 ml,盖紧剧烈摇动 10~20 次,室温处理 15 min 后,用无菌吸管吸取 2 ml,加入 GeneXpert MTB/RIF 反应盒中的标本孔中,注意防止产生气泡,盖紧盖子后上机开始测试,报告是否检出结核分枝杆菌及是否对利福平耐药。

五、结果判定

抗酸染色镜检查抗酸杆菌,根据涂片抗酸杆菌菌量多少判为“++++”“+++”“++”“+”、阴性。GeneXpert MTB/RIF 结果的判断依照探针的循环阈值(Ct 值),当内对照探针 Ct 值 ≤ 38 即为阳性,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,可进一步按照 Ct 值对结核分枝杆菌进行半定量;其中 Ct 值 < 16 为结核分枝杆菌高含量,Ct 值 16~22 为结核分枝杆菌中等含量,Ct 值 22~28 为结核分枝杆菌低含量,Ct 值 > 28 为结核分枝杆菌极低含量^[11]。培养基斜面无肉眼可见菌落生长为阴性,培养基斜面有肉眼可见菌落生长为阳性。常规利福平药敏试验采用比例法;GeneXpert MTB/RIF 法检测利福平耐药的基础在于结核分枝杆菌特异性分子信标早期 Ct 值和晚期 Ct 值之差,即 Δ Ct 值,当 Δ Ct 值 > 3.5 时提示对利福平耐药,当 Δ Ct 值 ≤ 3.5 时提示对利福平敏感^[12]。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,利福平药敏试验结果为不确定。

六、统计学处理

建立 Excel 数据库收集数据,运用 SPSS 17.0

软件进行统计学分析,组间阳性检出率的比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。本研究的各项指标相关定义如下: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) $\times 100\%$,假阳性率=假阳性例数/(真阴性例数+假阳性例数) $\times 100\%$,假阴性率=假阴性例数/(真阳性例数+假阴性例数) $\times 100\%$ 。

结 果

一、菌阴肺结核患者和非结核病患者晨痰的 GeneXpert MTB/RIF 法检测情况

126 例住院菌阴肺结核患者和 51 例非结核病患者晨痰采用 GeneXpert MTB/RIF 法检测,其中菌阴肺结核患者结核分枝杆菌检出阳性 49 例,占 38.9%(49/126)。具体见表 1。

二、菌阴肺结核患者刷检涂片法、BALF 培养法和 BALF GeneXpert MTB/RIF 法检测情况

79 例初治菌阴肺结核患者的 BALF GeneXpert MTB/RIF 法检测结核分枝杆菌阳性率明显高于刷检涂片法和 BALF 培养法,差异均有统计学意义($\chi^2=19.02, P=0.005$; $\chi^2=13.18, P=0.005$);刷检涂片法与 BALF 培养法阳性率的比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.63, P=0.500$)。47 例复治菌阴肺结核患者的 BALF GeneXpert MTB/RIF 法检测阳性率均明显高于刷检涂片法和 BALF 培养法,差异均有统计学意义($\chi^2=11.31, P=0.005$; $\chi^2=7.31, P=0.005$);刷检涂片法与 BALF 培养法阳性率的比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.49, P=0.500$)。具体见表 2。

三、刷检涂片法和 BALF GeneXpert MTB/RIF 法敏感度、特异度、假阳性率和假阴性率分析

126 例菌阴肺结核患者 BALF 培养阳性者 32 例,以培养结果作为金标准,刷检涂片法的敏感度、特异度、假阳性率和假阴性率分别为 78.1%(25/32)、100.0%(94/94)、0.0%(0/94)和 21.9%(7/32);BALF GeneXpert MTB/RIF 法的敏感度、特异度、

表 1 126 例菌阴肺结核患者和 51 例非结核病患者晨痰的 GeneXpert MTB/RIF 法检测结果

组别	高含量	中等含量	低含量	极低含量	阴性
非结核病患者(51 例)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	51(100.0)
初治患者(79 例)	0(0.0)	0(0.0)	12(15.2)	18(22.8)	49(62.0)
复治患者(47 例)	0(0.0)	1(2.1)	9(19.2)	9(19.2)	28(59.5)
菌阴患者(126 例)	0(0.0)	1(0.8)	21(16.7)	27(21.4)	77(61.1)

注 表中括号外为“例数”,括号内为“构成比(%)”;GeneXpert MTB/RIF 结果的判断依照探针的循环阈值(Ct 值),其中 Ct 值 < 16 为结核分枝杆菌高含量,Ct 值 16~22 为结核分枝杆菌中等含量,Ct 值 22~28 为结核分枝杆菌低含量,Ct 值 > 28 为结核分枝杆菌极低含量^[11]

表 2 126 例菌阴肺结核患者支气管镜取样 3 种方法检测结果

组别	例数	刷检涂片法		BALF 培养法		BALF GeneXpert MTB/RIF 法	
		阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性
初治患者	79	14(17.7)	65(82.3)	18(22.8)	61(77.2)	40(50.6)	39(49.4)
复治患者	47	11(23.4)	36(76.6)	14(29.8)	33(70.2)	27(57.4)	20(42.6)
合计	126	25(19.8)	101(80.2)	32(25.4)	94(74.6)	67(53.2)	59(46.8)

注 表中括号外为“例数”,括号内为“构成比(%)”

表 3 126 例菌阴肺结核患者的 BALF 采用培养、刷检涂片和 GeneXpert MTB/RIF 法检测结果对比

BALF 培养法	刷检涂片法		BALF GeneXpert MTB/RIF 法		合计
	阳性例数	阴性例数	阳性例数	阴性例数	
阳性例数	25	7	32	0	32
阴性例数	0	94	35	59	94
合计	25	101	67	59	126

假阳性率和假阴性率分别为 100.0%(32/32)、62.8%(59/94)、37.2%(35/94)和 0.0%(0/32)。具体见表 3。

四、比例法和 GeneXpert MTB/RIF 法对利福平耐药检测的结果

126 例初治和复治菌阴肺结核患者的 BALF,经培养结核分枝杆菌阳性者 32 例,分别取其菌落采用比例法进行利福平药敏试验,结果耐利福平者 4 例,占 12.5%(4/32);与 BALF 采用 GeneXpert MTB/RIF 法检测的耐药患者例数一致,且两种方法检测的 4 例患者相同。

讨 论

结核病是由结核分枝杆菌感染引起的传染病,其中菌阴肺结核为 3 次痰涂片及 1 次痰培养均阴性的肺结核,但是从理论上讲无菌阴肺结核存在的可能性。从实际情况来看,结核分枝杆菌涂片和培养的阳性或阴性检出受多种因素的影响:(1)标本的质量和性质;(2)病变在肺野的位置;(3)病变是封闭还是开放;(4)病变的性质和其中能够排出的菌量及排出时间间歇;(5)结核分枝杆菌存在的形态;(6)培养标本含有的菌量和是否为活菌;(7)培养前处理的过程中结核分枝杆菌的损伤程度;(8)培养基营养成分的有限性等。此外,菌阳肺结核患者随着化疗的进程,结核分枝杆菌典型的菌群数量下降,而结核分枝杆菌变异为球状微粒小体的患者比例可高达 80%左右^[1]。由于菌阴肺结核较难获得细菌学检测依据,临床诊断在综合分析患者的症状、体征、影像学及实验室检查结果的同时,及时获得来自患者病变处标本并进行 GeneXpert MTB/RIF 法检测是十分重要的。

表 1 显示,126 例菌阴肺结核患者的晨痰,经

GeneXpert MTB/RIF 法检测 49 例为阳性,占 38.9%。表 2 显示,3 种检测方法中,GeneXpert MTB/RIF 法结核分枝杆菌阳性检出率最高,为 53.2%;BALF 检测较刷检阳性检出率(19.8%)提高了 33.4%,较培养阳性检出率(25.4%)提高了 27.8%。国内报道菌阴肺结核刷检阳性率在 21.9%~67.2%之间, BALF 培养阳性率在 17.1%~83.6%之间^[13-19],结果相差较大,可能与患者的个体差异及取材有关。国外文献报道, BALF 采用 GeneXpert MTB/RIF 法检测,对痰涂片阴性标本检测的敏感度为 57%~83%^[20-22];也有报道,临床结核病患者结核分枝杆菌培养阴性的标本在 GeneXpert MTB/RIF 检测中的结果却为阳性,且 Ct 值均>22,即标本中含菌量很低^[23]。本研究结果显示,菌阴肺结核患者采用 GeneXpert MTB/RIF 法检测 BALF 标本,结果 Ct>22 的阳性标本 48 例,占阳性检出标本的 97.96%(48/49),提示 GeneXpert MTB/RIF 法检测的优势在于能检测出结核分枝杆菌含量较低的标本,与 Rachow 等^[23]的研究报道一致。GeneXpert MTB/RIF 法检测 BALF 标本的结核分枝杆菌阳性率明显高于痰标本:126 例菌阴肺结核患者通过 GeneXpert MTB/RIF 法检测晨痰,阳性者共 49 例,而 BALF 采用 GeneXpert MTB/RIF 法检出阳性 67 例,提示菌阴肺结核可疑患者送检标本进行结核分枝杆菌检测时, BALF 标本优于痰标本。表 2、3 中, BALF 培养阴性而 GeneXpert MTB/RIF 检测阳性,疑似出现假阳性,其实为培养法敏感度低所致。BALF 培养法除可初步诊断结核病外,并可获得活的菌株,目前仍没有其他方法可替代。近几年来,我国 GeneXpert MTB/RIF 技术多应用于肺结核痰标本的检测, GeneXpert MTB/RIF 检测痰标本验证了其具有较

高的敏感度和特异度^[24-26],但应用于菌阴肺结核患者 BALF 的检测报道甚少,有待于更加广泛地探讨和研究。

GeneXpert MTB/RIF 技术以 *rpoB* 基因为靶基因,自动提取 DNA 后扩增 *rpoB* 基因的 192 bp 片段进行检测,同时采用 6 种分子信标同时检测 6 种探针,其中 5 个相互重叠分子探针(以 A~E 命名)选择性覆盖 *rpoB* 基因的 81 bp 核心区,用于检测利福平是否耐药,*rpoB* 基因是利福平耐药基因,95% 以上的利福平耐药菌株有 *rpoB* 基因变异。本研究结果显示,GeneXpert MTB/RIF 法利福平耐药检测结果与比例法一致,耐利福平者 4 例,占 12.5% (4/32),与国内有关报道相似^[24-26]。但因药敏试验菌株量普遍较少,有待进一步积累和探讨。Boehme 等^[27]报道,以常规药敏试验为检测利福平耐药的 gold standard, GeneXpert MTB/RIF 法能正确鉴定出 97.6% 的利福平耐药菌株,也能准确排除 98.1% 的利福平敏感标本。此外,由于大部分(约 86%)利福平耐药菌株同时对异烟肼耐药^[28],故在利福平耐药的情况下,一定程度上可作为耐多药结核病的筛查和监测指标。

GeneXpert MTB/RIF 技术以半巢式实时定量 PCR 技术为基础,整合了 PCR 检测所需要的 3 个步骤(样品准备、DNA 扩增、检测),标本准备完全实现自动化,检测全过程不超过 2 h。GeneXpert MTB/RIF 技术是一种操作简便、快速、敏感度和特异度高、对操作人员安全的重要方法,该技术的应用对菌阴肺结核患者早期诊断和治疗具有较大价值。但是,GeneXpert MTB/RIF 系统设备和试剂盒均较为昂贵,短时期内在基层结核病防治机构推广尚存在一定的难度。

参 考 文 献

- [1] 潘毓萱,赵雁林. 菌阴肺结核的细菌学含义. 中华结核和呼吸杂志,2005,28(10):671-674.
- [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] 杜正新,唐卫红,林晓珊,等. 菌阴肺结核患者早期发现的探讨. 国际医药卫生导报,2014,20(13):1854-1856.
- [4] 李国利,程小星. 菌阴肺结核实验室诊断进展. 中国医师杂志,2010,12(1):142-144.
- [5] 唐神结,许绍发,李亮. 耐药结核病学. 北京:人民卫生出版社,2014:103-109.
- [6] 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.
- [7] 牛广明,苏秉亮. 临床比较影像学. 北京:科学出版社,2007:304-411.
- [8] 中国疾病预防控制中心. 痰涂片镜检实验室质量保证手册. 北京:中国协和医科大学出版社,2004:8-17.
- [9] 赵雁林,王黎霞,成诗明,等. 分枝杆菌分离培养标准化操作程序及质量保证手册. 北京:人民卫生出版社,2012:26-30.
- [10] 赵雁林,王黎霞,成诗明,等. 结核分枝杆菌药物敏感性试验标准化操作程序及质量保证手册. 北京:人民卫生出版社,2012:15-26.
- [11] Lawn SD, Nicol MP. Xpert® MTB/RIF assay: development, evaluation and implementation of a new rapid molecular diagnostic for tuberculosis and rifampicin resistance. Future Microbiol, 2011, 6(9):1067-1082.
- [12] Blakemore R, Story E, Helb D, et al. Evaluation of the analytical performance of the Xpert MTB/RIF assay. J Clin Microbiol, 2010, 48(7):2495-2501.
- [13] 米晓燕,许倩红,李晓谋. 纤维支气管镜诊断菌阴肺结核的意义. 临床肺科杂志,2012,17(3):473-474.
- [14] 李凤,孙振友,胡德忠,等. 电子支气管镜检查在菌阴肺结核中的诊断价值. 中国医药指南,2013,11(1):432-433.
- [15] 常占平,彭勋,王洪芬,等. 纤维支气管镜检查对无痰或痰菌阴性不典型肺结核的诊断价值. 中国防痨杂志,2010,32(3):167-170.
- [16] 胡迎春,殷小伟,毛正道. 纤维支气管镜检查对不典型肺结核的诊断意义. 当代医学,2013,19(31):19-20.
- [17] 陈艳. 三种支气管肺泡灌洗液结核杆菌检测方法在菌阴肺结核诊断中的应用研究. 中国医学创新,2011,8(18):116-117.
- [18] 杨贤明,陈伟生,翁加豪,等. CT 引导下经支气管镜针吸活检术诊断纵隔和肺门周围肿块的效果分析. 结核病与肺部健康杂志,2015,4(2):109-112.
- [19] 闵春燕,时翠林,叶志坚,等. 气管镜多指标联合检测对菌阴支气管结核患者的诊断价值. 结核病与肺部健康杂志,2013,2(2):106-108.
- [20] Moure R, Muñoz L, Torres M, et al. Rapid detection of *Mycobacterium tuberculosis* complex and rifampin resistance in smear-negative clinical samples by use of an integrated real-time PCR method. J Clin Microbiol, 2011, 49(3):1137-1139.
- [21] Armand S, Vanhuls P, Delcroix G, et al. Comparison of the Xpert MTB/RIF test with an IS6110-TaqMan real-time PCR assay for direct detection of *Mycobacterium tuberculosis* in respiratory and nonrespiratory specimens. J Clin Microbiol, 2011, 49(5):1772-1776.
- [22] Marlowe EM, Novak-Weekley SM, Cumpio J, et al. Evaluation of the Cepheid Xpert MTB/RIF assay for direct detection of *Mycobacterium tuberculosis* complex in respiratory specimens. J Clin Microbiol, 2011, 49(4):1621-1623.
- [23] Rachow A, Zumla A, Heinrich N, et al. Rapid and accurate detection of *Mycobacterium tuberculosis* in sputum samples by Cepheid Xpert MTB/RIF assay—a clinical validation study. PLoS One, 2011, 6(6): e20458.
- [24] 陈子芳,孙义军,孙本海. GeneXpert MTB/RIF 系统在肺结核诊断及利福平耐药检测中的应用价值. 中华临床感染病杂志,2014,7(4):351-353.
- [25] 徐礼锋,祝进,朱晟梅,等. Xpert MTB/RIF 检测结核分枝杆菌和利福平耐药性的应用研究. 中华临床感染病杂志,2016,9(1):66-68.
- [26] 刘亚芹,杨振斌,冯冬霞,等. GeneXpert 法检测结核分枝杆菌及其对利福平耐药性的研究. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2015,9(4):524-527.
- [27] Boehme CC, Nabeta P, Hilleman D, et al. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. N Engl J Med, 2010, 363(11):1005-1015.
- [28] 尹青琴,申阿东. Xpert MTB/RIF 试验在结核病诊断中的研究现状. 中华结核和呼吸杂志,2012,35(5):363-365.

(收稿日期:2016-07-14)

(本文编辑:郭萌)