

• 短篇论著 •

荧光 PCR 探针熔解曲线法检测结核分枝杆菌耐药性的价值

李爱芳 崔晓利 康磊 雷静 党丽云 杨翰

【摘要】 搜集全部 2017 年 9 月至 2019 年 8 月西安市胸科医院确诊的结核病住院患者 546 例作为研究对象, 评价荧光聚合酶链反应 (polymerase chain reaction, PCR) 探针熔解曲线法 (简称“熔解曲线法”) 检测结核分枝杆菌 (MTB) 耐药性的临床应用价值。收集患者痰标本, 每份标本量均不少于 2 ml。经菌种鉴定, 最终纳入 531 例 (株) 为研究对象。每例患者采用同一标本进行 BACTEC MGIT 960 液体培养药物敏感性试验 (简称“MGIT 960 药敏试验”) 和熔解曲线法耐药基因检测, 对 MGIT 960 药敏试验和熔解曲线法检测利福平、异烟肼耐药性结果不一致者采用基因芯片法耐药基因检测对熔解曲线法结果进行验证。以 MGIT 960 药敏试验检测结果为参考标准, 熔解曲线法检测肺结核患者痰标本 MTB 对链霉素耐药性的敏感度、特异度、符合率和 *Kappa* 值分别为 86.67% (39/45)、99.38% (483/486)、98.31% (522/531) 和 0.887; 检测肺结核患者痰标本 MTB 对异烟肼耐药性的敏感度、特异度、符合率和 *Kappa* 值分别为 69.23% (54/78)、98.68% (447/453)、94.35% (501/531) 和 0.751; 检测肺结核患者痰标本 MTB 对利福平耐药性的敏感度、特异度、符合率和 *Kappa* 值分别为 87.50% (42/48)、96.89% (468/483)、96.05% (510/531) 和 0.778; 检测肺结核患者痰标本 MTB 对乙胺丁醇耐药性的敏感度、特异度、符合率和 *Kappa* 值分别为 50.00% (9/18)、98.83% (507/513)、97.18% (516/531) 和 0.531。在熔解曲线法检测结果为耐药而 MGIT 960 药敏试验为敏感的 30 例患者中, 熔解曲线法检测结果显示: 对异烟肼耐药的 6 例均为 *katG* 315 位密码子突变; 对利福平耐药的 15 例中, *ropB* 507-512、*ropB* 521-528、*ropB* 529-533 位密码子突变分别为 3 例、3 例、9 例; 对链霉素耐药的 3 例均为 *rrs* 513-517 位点突变; 对乙胺丁醇耐药的 6 例均为 *embB* 306 位密码子突变。基因芯片法耐药基因检测结果显示: 对异烟肼耐药的 6 例中 *katG* 315 (AGC→ACC) 突变和 *katG* 315 (AGC→AAC) 突变各 3 例; 对利福平耐药的 15 例中, *ropB* 基因 511 位 CTG→CCG 突变、526 位 CAC→TAC 突变和 531 位 TCG→TGG 突变各 3 例、3 例、9 例, 与熔解曲线法检测结果一致。可见, 荧光 PCR 探针熔解曲线法对链霉素、异烟肼、利福平、乙胺丁醇耐药性突变位点检测具有较好的检测效能, 可用于临床上对一线抗结核药品耐药情况的快速筛查。

【关键词】 结核, 抗多种药物性; 聚合酶链反应; 微生物敏感性试验; DNA 探针; 微阵列分析; 对比研究; 数据说明, 统计

Value of fluorescence PCR probe melting curve method in detecting resistance of *Mycobacterium tuberculosis* LI Ai-fang, CUI Xiao-li, KANG Lei, LEI Jing, DANG Li-yun, YANG Han. Xi'an Chest Hospital, Xi'an 710100, China

Corresponding author: YANG Han, Email: xajhyanghan@163.com

【Abstract】 A total of 546 patients with pulmonary tuberculosis who were hospitalized in Xi'an Chest Hospital between September 2017 to August 2019 were selected as subjects to evaluate the clinical application value of fluorescence PCR probe melting curve method (melting curve method) in detecting drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* (MTB). The sputum samples of the subjects with the amount larger than 2 ml were collected. After strain identification, 531 cases (strains) were finally included as the research objects. The same sputum sample of each subjects was performed drug resistance gene detection using BACTEC MGIT 960 liquid culture drug susceptibility test (960 liquid drug susceptibility test) and fluorescence PCR probe melting curve method. For subjects with inconsistent results of MGIT 960 drug sensitivity test and melting curve method for rifampicin and isoniazid resistance, the melting curve method was verified by gene chip method to detect drug resistance gene. Based on the results of MGIT 960 liquid drug susceptibility test as reference standard, the sensitivity, specificity,



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.1000-6621.2020.09.022

作者单位: 710100 西安市胸科医院

通信作者: 杨翰, Email: xajhyanghan@163.com

coincidence rate and *Kappa* value of the melting curve method in detecting streptomycin resistance were 86.67% (39/45), 99.38% (483/486), 98.31% (522/531) and 0.887; the sensitivity, specificity, coincidence rate and *Kappa* value of the melting curve method for detecting isoniazid resistance were 69.23% (54/78), 98.68% (447/453), 94.35% (501/531) and 0.751; the sensitivity, specificity, coincidence rate and *Kappa* value of the melting curve method for the detection of rifampicin resistance were 87.50% (42/48), 96.89% (468/483), 96.05% (510/531) and 0.778; the sensitivity, specificity, coincidence rate and *Kappa* value of the melting curve method for detecting ethambutol resistance were 50.00% (9/18), 98.83% (507/513), 97.18% (516/531) and 0.531. Among the 30 cases that were resistant by the melting curve method and sensitive by the MGIT 960 liquid drug sensitivity method, the melting curve method showed that the 6 cases resistant to isoniazid were *katG* 315 codon mutation; among the 15 cases resistant to rifampicin, the mutations at codons of *ropB* 507-512, *ropB* 521-528, and *ropB* 529-533 were 3 cases, 3 cases, 9 cases, respectively; the 3 cases resistant to streptomycin were *rrs* 513-517 codon mutation; the 6 cases resistant to ethambutol were *embB* 306 codon mutation. The results of gene chip detection of drug resistance genes revealed that among the 6 cases of resistance to isoniazid, there were 3 cases of *katG* 315 (AGC→ACC) mutation and 3 cases of *katG* 315 (AGC→AAC) mutation; and among the 15 cases of resistance to rifampicin, there were 3 cases of *ropB* 511 CTG→CCG mutation, 3 cases of *ropB* 526 CAC→TAC mutation and 9 cases of *ropB* 531 TCG→TGG mutation, which were consistent with the results of melting curve method. Fluorescence PCR probe melting curve method has good efficiency for the detection of streptomycin, isoniazid, rifampicin, ethambutol resistance mutation sites, and it can be used for rapid screening of clinical resistance to first-line anti-tuberculosis drugs.

【Key words】 Tuberculosis, multidrug-resistant; Polymerase chain reaction; Microbial susceptibility tests; DNA probes; Microarray analysis; Comparative study; Data interpretation, statistical

结核病是严重危害人类健康的全球十大致死原因之一,尤其是耐药结核病的出现使结核病治疗困难重重,结核病防治任重道远^[1]。因此,高效精准的药物敏感性试验(简称“药敏试验”)和耐药监测对结核病的控制至关重要。BACTEC MGIT 960 液体药敏试验(简称“MGIT 960 药敏试验”)是目前检测结核分枝杆菌对一线抗结核药品耐药性的常用方法之一。但由于 MTB 生长缓慢,此方法耗时较长,约需 14 d 才能报告结果,以致患者延误诊断与治疗而错过最佳时机。

近年来,随着检测技术的不断进步,各种各样的分子诊断技术运用于结核病的诊断和耐药性检测中,为患者提供更加快速、准确的诊断和治疗建议。荧光 PCR 探针熔解曲线法(简称“熔解曲线法”)是目前临床应用较为广泛的一种分子检测技术,其通过监测特定耐药基因在熔解分析中的熔点变化来判定相应基因是否发生突变。已有文献研究了该方法检测结核分枝杆菌耐药性的价值,结果表明熔解曲线法对利福平和异烟肼的耐药突变检测具有较高的敏感度和特异度^[2-4]。但仍然有 10% 左右的不一致结果会干扰临床医生对耐药性的判断,影响患者的治疗方案选择^[3]。因此,本研究以 MGIT 960 药敏试验为参考标准,评价熔解曲线法对结核分枝杆菌临床分离株耐药性的检测效能,对 MGIT 960 药敏试验和熔解曲线法检测利福平、异烟肼耐药性结果不一致对象采用基因芯片法耐药基因检测对熔解曲线法结果进行验证,进一步探讨分子和表型耐药检测结果不一致现象的可能原因和处理方式。

材料和方法

一、标本来源

收集全部 2017 年 9 月至 2019 年 8 月西安市胸科医院确诊的 546 例结核病住院患者作为研究对象,获得培养阳性

菌株 546 株;经 MPB64 快速抗原检测初筛,531 株为结核分枝杆菌,15 株为非结核分枝杆菌,最终纳入 531 例(株)为本研究对象。收集患者痰标本,每份标本量均不少于 2 ml。每例患者采用同一标本进行 MGIT 960 药敏试验和熔解曲线法耐药基因检测,对 MGIT 960 药敏试验和熔解曲线法检测利福平、异烟肼耐药性结果不一致对象采用基因芯片法耐药基因检测对熔解曲线法进行验证。

二、研究方法

1. 主要仪器与试剂:BACTEC MGIT 960 全自动分枝杆菌培养及药敏检测系统(购自美国 BD 公司),PCR 扩增仪(购自美国 BioRad 公司),Lad-Aid 824s 核酸提取仪(购自厦门致善生物科技有限公司),SLAN 系列实时荧光定量 PCR 检测系统(购自厦门致善生物科技有限公司),芯片杂交仪和微阵列芯片扫描仪(购自北京博奥生物科技有限公司),MGIT 960 液体药敏试剂盒(购自美国 BD 公司),分枝杆菌核酸检测试剂盒(购自北京博奥生物科技有限公司),Lad-Aid 824 结核分枝杆菌核酸提取 Maxi 试剂(购自厦门致善生物科技有限公司),结核分枝杆菌耐药基因突变检测试剂盒(链霉素、异烟肼、利福平、乙胺丁醇,购自厦门致善生物科技有限公司),晶芯®结核分枝杆菌耐药基因检测试剂盒(DNA 微阵列芯片法,购自北京博奥生物科技有限公司)。

2. 标本前处理:痰标本用 N-乙酰-L-半胱氨酸(NALC)-NaOH 消化液处理 15 min,加入磷酸盐缓冲液(PBS)至 40 ml,4 °C 3000×g 离心 20 min,弃上清液,沉淀加入 1.5 ml PBS 振荡重悬。

3. BACTEC MGIT 960 液体培养:参照《结核病诊断实验室检验规程》^[5]取患者 0.5 ml 上述重悬液加入含分枝杆菌培养添加剂的液体培养管中,混匀后放入 BACTEC MGIT 960 液体培养系统,仪器报阳后取培养后菌液经萘-尼

抗酸染色确认是否为抗酸杆菌, MTB64 快速抗原检测阳性确认为初筛结核分枝杆菌。

4. MGIT 960 药敏试验: 根据《结核病诊断实验室检验规程》^[5] 对培养阳性菌液采用 MGIT 960 药敏试验对链霉素、异烟肼、利福平、乙胺丁醇进行耐药性检测, 各类药品浓度分别为 1.0 $\mu\text{g/ml}$ 、0.1 $\mu\text{g/ml}$ 、1.0 $\mu\text{g/ml}$ 、5.0 $\mu\text{g/ml}$ 。

5. 熔解曲线法耐药基因检测^[3]: 按结核分枝杆菌耐药基因突变检测试剂盒说明书进行试剂配制, 取 5 μl 待检核酸加入反应体系, 瞬时离心, 弹去气泡后上机检测。按照 Lad-Aid 824 结核分枝杆菌核酸提取试剂盒说明书进行核酸提取。

质量控制: 使用 0.5 麦氏单位 H37Rv 菌悬液按照 Lad-Aid 824 结核分枝杆菌核酸提取试剂盒说明书提取核酸, 与试剂盒自带阳性对照、阴性对照一起与样品同时进行检测。菌液熔解曲线与阳性对照结果均敏感为质控合格, 阴性对照用于检测环境及操作过程中的污染。

6. 结核分枝杆菌耐药基因检测(DNA 微阵列芯片法): 对 MGIT 960 药敏试验和熔解曲线法检测利福平、异烟肼耐药性结果不一致者采用基因芯片法耐药基因检测对熔解曲线法进行验证。按照博奥核酸提取试剂盒说明书要求进行标本前处理, 提取痰标本中的 DNA, 按照晶芯® 结核分枝杆菌耐药基因检测试剂盒(DNA 微阵列芯片法)的说明书进行 PCR 扩增和芯片杂交, 检测利福平的 *rpoB* 和 INH 的 *katG* 及 *inhA* 基因启动子的耐药基因突变碱基位点。

三、统计学处理

应用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析, 以 MGIT 960 药敏试验为参考标准, 计算熔解曲线法检测结核分枝杆菌耐药

性的敏感度、特异度和符合率, 并进行一致性分析(*Kappa* 检验), *Kappa* 值在 0.41~0.60 为中等一致, 0.61~0.80 为基本一致, 0.81~1.00 为几乎完全一致。

结 果

一、熔解曲线法的检测效能

以 MGIT 960 药敏试验检测结果为参考标准, 熔解曲线法检测链霉素耐药性的敏感度、特异度和符合率分别为 86.67%、99.38% 和 98.31%, 一致性分析几乎完全一致(*Kappa*=0.887); 检测异烟肼耐药性的敏感度、特异度和符合率分别为 69.23%、98.68% 和 94.35%, 一致性分析基本一致(*Kappa*=0.751); 检测利福平耐药性的敏感度、特异度和符合率分别为 87.50%、96.89% 和 96.05%, 一致性分析基本一致(*Kappa*=0.778); 检测乙胺丁醇耐药性的敏感度、特异度和符合率分别为 50.00%、98.83% 和 97.18%, 一致性中等(*Kappa*=0.531), 见表 1。

二、两种方法检测耐药性不一致的结果分析

在 531 例肺结核患者痰标本中, 30 例 MGIT 960 药敏试验与熔解曲线法检测 MTB 对异烟肼的耐药性结果不一致。其中 6 例为 MGIT 960 药敏试验检测结果为敏感而熔解曲线法检测到突变, 具体位点均为 *katG* 315 位密码子; 有 24 例为 MGIT 960 药敏试验检测结果为耐药而熔解曲线法检测结果为敏感。基因芯片法耐药基因检测 6 例突变样本结果为 *katG* 315 (AGC→ACC) 突变和 *katG* 315 (AGC→AAC) 突变。

在 531 例肺结核患者痰标本中, 21 例 MGIT 960 药敏试验与熔解曲线法检测 MTB 对利福平的耐药性结果不一致。

表 1 以 MGIT 960 药敏试验为参考标准评价熔解曲线法检测 MTB 对链霉素、异烟肼、利福平、乙胺丁醇耐药性的效能

药品名称	熔解曲线法	MGIT 960 药敏试验		合计(例)	符合率(%)	<i>Kappa</i> 值	敏感度(%)	特异度(%)
		耐药(例)	敏感(例)					
链霉素	耐药(例)	39	3	42	98.31	0.887	86.67	99.38
	敏感(例)	6	483	489				
	合计(例)	45	486	531				
异烟肼	耐药(例)	54	6	60	94.35	0.751	69.23	98.68
	敏感(例)	24	447	471				
	合计(例)	78	453	531				
利福平	耐药(例)	42	15	57	96.05	0.778	87.50	96.89
	敏感(例)	6	468	474				
	合计(例)	48	483	531				
乙胺丁醇	耐药(例)	9	6	15	97.18	0.531	50.00	98.83
	敏感(例)	9	507	516				
	合计(例)	18	513	531				

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%; 符合率(%)=(真阳性例数+真阴性例数)/(真阳性例数+假阳性例数+真阴性例数+假阴性例数)×100%

其中 15 例 MGIT 960 药敏试验检测结果为敏感而熔解曲线法检测到突变,具体为 *ropB* 507-512 位密码子突变 3 例、*ropB* 521-528 位密码子突变 3 例、*ropB* 529-533 位密码子突变 9 例;6 例分离株 MGIT 960 药敏试验检测结果为耐药而熔解曲线法检测结果为敏感。基因芯片法耐药基因检测 15 例突变样本结果为 *ropB* 基因 511 位 CTG→CCG 突变、526 位 CAC→TAC 突变和 531 位 TCG→TGG 突变。

在 531 例肺结核患者痰标本中,9 例 MGIT 960 药敏试验与熔解曲线法检测 MTB 对链霉素的耐药性检测结果不一致。其中 3 例为 MGIT 960 药敏试验检测结果为敏感而熔解曲线法检测到突变,具体突变位点均为 *rrs* 513-517 位点;6 例 MGIT 960 药敏试验检测结果为耐药而熔解曲线法检测结果为敏感。

在 531 例肺结核患者痰标本中,15 例 MGIT 960 药敏试验与熔解曲线法检测 MTB 对乙胺丁醇的耐药性结果不一致。其中 6 例为 MGIT 960 药敏试验检测结果为敏感而熔解曲线法检测到突变,具体突变位点均为 *embB* 306 位密码子;9 例 MGIT 960 药敏试验检测结果为耐药而熔解曲线法检测结果为敏感。

讨 论

随着检测技术的不断进步和对 MTB 耐药机制的深入了解,耐药结核病的检测方法越来越多地应用于临床,且大大提高了耐药结核病的检出率。目前,分子药敏试验主要有基因芯片法、线性探针法和荧光 PCR 熔解曲线法等用于结核分枝杆菌耐药基因检测,对耐药性的辅助诊断具有快速、精准的意义^[2-4,6-8]。

荧光 PCR 熔解曲线法结合了聚合酶链反应和荧光探针熔解曲线分析的优点,通过对目的基因进行扩增,观察其熔解温度与对照的差值(ΔT_m),从而判断是否有耐药基因突变。该方法简便、快速、高效,可以准确检出耐药基因的具体突变位点,适用于专科医院进行大批量样本检测。

本研究显示,与 MGIT 960 药敏试验相比,熔解曲线法检测结核分枝杆菌对 4 种一线抗结核药品耐药性的敏感度和特异度较高,均在 95% 以上。敏感度低于特异度的原因可能为试剂盒并不能覆盖所有耐药突变位点,以及存在低水平异质性耐药^[9-10]。现有研究熔解曲线法在对利福平和异烟肼两种常用抗结核药品的耐药基因突变检测较多,而对链霉素、乙胺丁醇的检测较少。本研究在对链霉素的耐药基因突变结果显示,熔解曲线法与 MGIT 960 药敏试验相比,具有极好的一致性,其符合率达到 98.31%。这与曹志华等^[11]的研究结果一致。吴慧娜等^[3]对异烟肼耐药基因突变的检测结果显示,以 MGIT 960 药敏试验为参考标准,熔解曲线法检测的敏感度和特异度分别为 85.4% 和 96.4%。刘艳等^[2]对利福平耐药基因突变的检测结果显示,以 MGIT 960 药敏试验为参考标准,熔解曲线法检测的敏感度和特异度分别为 95.83% 和 95.50%;其敏感度高于本研究,特异度与本研究结果相近。本研究纳入 531 例患者痰标本进行耐药性

分析,而刘艳等^[2]只有 135 例标本纳入耐药性检测;敏感度方面的差异可能与样本量及检测水平等因素有关。对乙胺丁醇耐药基因突变的检测结果显示,以 MGIT 960 药敏试验为参考标准,熔解曲线法检测结果与 MGIT 960 药敏试验相比,其符合率高(97.18%)、特异度高(98.83%);但敏感度只有 50.00%,可能因为试剂盒检测未能覆盖所有耐药突变位点。徐玉辉和张宗德^[12]的研究发现,虽然 *embB* 306 位点突变在对乙胺丁醇耐药的菌株中占有很大比例,但是对乙胺丁醇耐药可能存在如 *embA*、*embC* 和 *embR* 等其他基因的突变;而本研究试剂盒只能检测 *embB* 基因的 306、378、406、497 位点是否突变。

中国湖南^[13]及美国加利福尼亚^[14]多地都检测到 MTB 对利福平耐药的 *ropB* 突变而表型药敏试验检测结果为敏感的现象,这些突变主要是有争议的 511Pro、516Tyr、526Asn、526Leu、533Pro 等突变位点,虽然这种不一致率不高,但对医生用药和疗效有较大影响。这两项研究均发现,在耐药基因 *ropB* 突变而表型药敏试验检测敏感的菌株(患者)大多对异烟肼也存在耐药现象,且一线抗结核药品治疗效果不好。这种表型药敏试验敏感而熔解曲线法检测到耐药基因突变位点的现象可能与低度耐药相关。因此,MGIT 960 药敏试验虽然是耐药性检测的参考标准,但仍然存在一定的假阴性率,选择敏感度高的分子药敏试验检测方法可以提高耐药菌株的检出率。对于表型 DST(MGIT 960 药敏试验)与分子 DST(熔解曲线法)结果不一致的患者,临床医师应引起重视。参考《结核分枝杆菌耐药性检测专家共识》^[15]的建议,当分子药敏试验和表型药敏试验结果不一致时,需参考对不同抗结核药品分子药敏试验检测的敏感度和特异度;若是对利福平、异烟肼和氟喹诺酮类药品的检测结果,只要其中 1 种方法检测结果显示耐药,首先考虑可能是耐药或异质性耐药;若是其他抗结核药品则还需结合临床进行综合判断。

综上所述,熔解曲线法能够用于结核分枝杆菌耐药基因突变的快速检测,对结核病及耐药结核病的诊断治疗具有重要的参考意义。对于 MGIT 960 药敏试验与熔解曲线法检测结果不一致的患者,任一方法提示对异烟肼和利福平耐药,均要给予足够重视,必要时应该及时调整用药方案。

参 考 文 献

- [1] World Health Organization. Global tuberculosis report 2019. Geneva: World Health Organization, 2019.
- [2] 刘艳,古丽比克·木拉提,玛力亚木·阿布力提甫,等. 荧光 PCR 熔解曲线法检测结核分枝杆菌耐药基因的结果分析. 中国防痨杂志, 2018, 40(9): 959-963. doi: 10.3969/j.issn.1000-6621.2018.09.010.
- [3] 吴慧娜,孙付胜,刘清文,等. 荧光 PCR 探针熔解曲线法检测结核分枝杆菌复合群对利福平和异烟肼耐药性的价值. 中国防痨杂志, 2019, 41(1): 74-79. doi: 10.3969/j.issn.1000-6621.2019.01.016.
- [4] 赵国连,崔晓利,康磊,等. 荧光 PCR 探针熔解曲线技术检测涂阳患者痰标本中结核分枝杆菌耐药性的价值. 中国防痨杂志, 2019, 41(2): 149-155. doi: 10.3969/j.issn.1000-6621.2019.02.006.

- [5] 中国防痨协会基础专业委员会. 结核病诊断实验室检验规程. 北京: 中国教育文化出版社, 2006; 34-58.
- [6] 刘元, 周俊, 崔晓利, 等. 基因芯片与线性探针技术检测涂阳肺结核患者痰标本 MTB 耐药性的价值. 中国防痨杂志, 2019, 41(7): 738-742. doi: 10.3969/j.issn.1000-6621.2019.07.007.
- [7] 林明冠, 吴元东, 朱中元, 等. 基因芯片技术在结核分枝杆菌耐药检测中的效果分析. 中国防痨杂志, 2018, 40(1): 58-62. doi: 10.3969/j.issn.1000-6621.2018.01.014.
- [8] 白雪娟, 刘银萍, 张俊仙, 等. 应用基因芯片直接检测结核病患者各类标本中利福平和异烟肼耐药的价值. 中国防痨杂志, 2019, 41(2): 138-144. doi: 10.3969/j.issn.1000-6621.2019.02.004.
- [9] 孙炳奇, 张娟, 孙娇, 等. 探针熔解曲线技术检测结核杆菌耐药的研究. 中国医药指南, 2014, 12(13): 76-77. doi: 10.15912/j.cnki.gocm.2014.13.042.
- [10] Hu S, Li G, Li H, et al. Rapid detection of isoniazid resistance in *Mycobacterium tuberculosis* isolates by use of real-time PCR-based melting curve analysis. J Clin Microbiol, 2014, 52(5): 1644-1652. doi: 10.1128/JCM.03395-13.
- [11] 曹志华, 赵悦竹, 胡双双. 荧光 PCR 探针熔解曲线技术检测结核分枝杆菌对五种抗结核药物耐药性的研究. 中国防痨杂志, 2019, 41(2): 156-161. doi: 10.3969/j.issn.1000-6621.2019.02.007.
- [12] 徐玉辉, 张宗德. 结核分枝杆菌耐乙胺丁醇分子机制的研究进展. 结核病与肺部健康杂志, 2015, 4(2): 133-136. doi: 10.3969/j.issn.2095-3755.2015.02.013.
- [13] Hu P, Zhang H, Fleming J, et al. Retrospective Analysis of False-Positive and Disputed Rifampin Resistance Xpert MTB/RIF Assay Results in Clinical Samples from a Referral Hospital in Hunan, China. J Clin Microbiol, 2019, 57(4): e01707-18. doi: 10.1128/JCM.01707-18.
- [14] Shah NS, Grace Lin SY, Barry PM, et al. Clinical Impact on Tuberculosis Treatment Outcomes of Discordance Between Molecular and Growth-Based Assays for Rifampin Resistance, California 2003-2013. Open Forum Infect Dis, 2016, 3(3): ofw150. doi: 10.1093/ofid/ofw150.
- [15] 《中国防痨杂志》编辑委员会, 中国医疗保健国际交流促进会结核病防治分会基础学组和临床学组. 结核分枝杆菌耐药性检测专家共识. 中国防痨杂志, 2019, 41(2): 129-137. doi: 10.3969/j.issn.1000-6621.2019.02.003.

(收稿日期: 2020-04-21)

(本文编辑: 王然 薛爱华)

结核病患者产生病耻感与领悟社会支持的相关性研究

刘晓莉 雷丽梅 郭周莉 黄殷 徐静 赵霞 王燕 付莉

【摘要】 选取 2019 年 7—12 月于成都市公共卫生临床医疗中心结核科就诊结核病患者 201 例作为研究对象。采用结核病相关病耻感量表、领悟社会支持量表进行调查。201 例结核病患者病耻感总得分中位数(四分位数)为 10(7, 12)分, 领悟社会支持总得分中位数(四分位数)为 62(54, 71)分, 病耻感与领悟社会支持呈负相关($r = -0.461$, $P < 0.001$)。患者被确诊为结核病后, 均不同程度地产生病耻感, 职业、患病时间、并发症个数是影响结核病患者病耻感的主要因素, 学历是影响结核病患者领悟社会支持的主要因素。

【关键词】 结核; 行为和行为机制; 情感症状; 病耻感; 领悟社会支持; 问卷调查; 因素分析, 统计学

Study on the relationship of stigma and social support of tuberculosis patients LIU Xiao-li, LEI Li-mei, GUO Zhou-li, HUANG Yin, XU Jing, ZHAO Xia, WANG Yan, FU Li. The Fourth Department of Tuberculosis, the Public Health Clinical Center of Chengdu, Chengdu 610066, China
Corresponding author: FU Li, Email: 964306243@qq.com

【Abstract】 Two hundred and one tuberculosis patients visiting Chengdu Public Health Clinical Center from July to December 2019 were enrolled as study objects. Stigma scale and perceived social support scale were used for investigation. The total scores of stigma and social support were 10 (7, 12) and 62 (54, 71) respectively in 201 tuberculosis patients. There was a negative correlation between stigma and social support ($r = -0.461$, $P < 0.001$). After the patients were diagnosed with tuberculosis, they all had different degrees of stigma. Occupation, duration of illness and the number of complications were the main factors affecting the stigma of tuberculosis patients, and education level affected the understanding of social support.

【Key words】 Tuberculosis; Behavior and behavior mechanisms; Affective symptoms; Stigma; Perceived social support; Questionnaires; Factor analysis, statistical



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.1000-6621.2020.09.023

基金项目: 四川省卫生健康委员会普及应用项目(19PJ178)

作者单位: 610066 成都市公共卫生临床医疗中心结核四病区
(刘晓莉、雷丽梅、郭周莉 黄殷、徐静、赵霞、付莉), 感染科(王燕)

通信作者: 付莉, Email: 964306243@qq.com