

实时荧光核酸恒温扩增技术、GeneXpert和BACTEC MGIT960液体快速培养法对涂阴肺结核的诊断效能

王超 包训迪 徐东芳 王庆

【摘要】目的 评估实时荧光核酸恒温扩增技术(SAT-TB)、GeneXpert MTB/RIF和液体快速培养法(BACTEC MGIT960)对涂阴肺结核的诊断效能。**方法** 选取2018年10月至2021年10月于安徽省胸科医院痰抗酸涂片镜检涂阴的疑似肺结核患者共178例,以SAT-TB、GeneXpert MTB/RIF和BACTEC MGIT960此3种检测技术分别对样本进行单一、联合的MTB病原学检测,采用McNemar检验和Kappa检验评估各检测方式单一、“二联”和“三联”检测对涂阴肺结核的诊断效能。**结果** 3种检测技术单一检测结果与诊断金标准均存在差异[SAT-TB ($\chi^2 = 20.833$ 、 $P < 0.001$), GeneXpert MTB/RIF ($\chi^2 = 23.814$ 、 $P < 0.001$), BACTEC MGIT960 ($\chi^2 = 12.014$ 、 $P < 0.001$)];联合检测评估显示, SAT-TB + GeneXpert MTB/RIF、SAT-TB + BACTEC MGIT960和“三联”检测与金标准差异无统计学意义[SAT-TB + GeneXpert MTB/RIF ($\chi^2 = 2.083$ 、 $P = 0.149$), SAT-TB + BACTEC MGIT960 ($\chi^2 = 3.500$ 、 $P = 0.061$), “三联”检测 ($\chi^2 = 0.100$ 、 $P = 0.752$)],一致性分别达到0.835、0.810和0.869,可作为涂阴肺结核患者的独立诊断证据。联合检测的灵敏度与特异度均达到90%以上, SAT-TB + GeneXpert MTB/RIF灵敏度和特异度分别为93.08%和93.75%, SAT-TB + BACTEC MGIT960灵敏度和特异度分别为91.54%和93.75%, “三联”检测灵敏度和特异度分别为95.38%和91.67%。SAT-TB + GeneXpert、SAT-TB + MGIT960 “二联”检测与“三联”检测差异性检验显示,诊断结果差异无统计学意义(SAT-TB + GeneXpert MTB/RIF: $\chi^2 = 1.778$ 、 $P = 0.182$, SAT-TB + BACTEC MGIT960: $\chi^2 = 2.083$ 、 $P = 0.149$),一致性达0.879和0.839。**结论** SAT-TB、GeneXpert和MGIT960 3种检测方法单一使用对涂阴肺结核独立检测效能偏低,而SAT-TB + GeneXpert或SAT-TB + MGIT960 “二联”以上联合检测可对涂阴肺结核进行独立诊断,且“二联”与“三联”检测效能相当,可在保持检测效能不降低的前提下降低检测成本。

【关键词】 涂阴肺结核; SAT核酸恒温扩增; GeneXpert; 液体快速培养法

Diagnostic efficacy of tubercle simultaneous amplification and testing, GeneXpert and BACTEC MGIT960 liquid rapid culture for smear-negative pulmonary tuberculosis Wang Chao, Bao Xundi, Xu Dongfang, Wang Qing. Laboratory Department, Anhui Chest Hospital, Hefei 230032, China
Corresponding author: Wang Qing, Email: ahtbwangqing@163.com

【Abstract】Objective To evaluate the diagnostic efficiency of tubercle simultaneous amplification and testing (SAT-TB), GeneXpert MTB/RIF and BACTEC MGIT960 assay for smear-negative pulmonary tuberculosis. **Methods** Total of 178 suspected TB patients with negative result for acid-fast bacilli (AFB) sputum smear conducted in Anhui Chest Hospital between October 2018 and October 2020 were selected, SAT-TB, GeneXpert MTB/RIF and BACTEC MGIT960 assay were performed on sample specimens individually or in a combined fashion to evaluate the diagnostic efficiency of individual and double-

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2023.01.007

基金项目: 安徽省卫计委课题(No. 15tb010); 安徽省胸科医院科研项目(No. 2020kj018B)

作者单位: 230032 合肥市, 安徽省胸科医院检验科

通信作者: 王庆, Email: ahtbwangqing@163.com

combined and triple-combined testing for smear-negative TB detection with McNemar test and *Kappa* test.

Results All the three individual tests were statistically different from the gold standard [SAT-TB ($\chi^2 = 20.833$, $P < 0.001$), GeneXpert MTB/RIF ($\chi^2 = 23.814$, $P < 0.001$), BACTEC MGIT960 ($\chi^2 = 12.014$, $P < 0.001$)]. The evaluation of the combined testings showed that SAT-TB + GeneXpert MTB/RIF, SAT-TB + BACTEC MGIT960 and the triple-combined testing were not statistically different from the gold standard [SAT-TB + GeneXpert MTB/RIF ($\chi^2 = 2.083$, $P = 0.149$), SAT-TB + BACTEC MGIT960 ($\chi^2 = 3.500$, $P = 0.061$), triple-combined testing ($\chi^2 = 0.100$, $P = 0.752$)], the consistencies reached 0.835 (SAT-TB + GeneXpert), 0.810 (SAT-TB + MGIT960) and 0.869 (triple-combined testing), which could be independent diagnostic evidence for patients with smear-negative TB. The sensitivity and specificity of three methods all reached over 90%, SAT-TB + GeneXpert MTB/RIF were 93.08% and 93.75%, SAT-TB + BACTEC MGIT960 were 91.54% and 93.75%, triple-combined testing were 95.38% and 91.67%. The difference test of SAT-TB + GeneXpert, SAT-TB + MGIT960 double-combined testing results had no statistical difference from triple-combined testing (SAT-TB + GeneXpert MTB/RIF: $\chi^2 = 1.778$, $P = 0.182$; SAT-TB + BACTEC MGIT960: $\chi^2 = 2.083$, $P = 0.149$); the consistency reached 0.879 and 0.839, respectively. **Conclusions** Individual SAT-TB, GeneXpert and MGIT960 performed low independent efficiency in detecting smear-negative TB, while SAT-TB + GeneXpert, SAT-TB + MGIT960 were equivalent to triple-combined testing in detection efficiency, which suggests double-combined testing could be considered as a cost effective substitute in diagnosing smear-negative TB independently.

【Key words】 Smear-negative pulmonary tuberculosis; Tubercle simultaneous amplification and testing; GeneXpert MTB/RIF; Liquid rapid culture

我国在全球结核病高负担国家中新发病例数居第二位, 2020年病例已达83.3万^[1]。结核病呈现出的高流行性、高病死率以及高耐药性等特点, 使其二级预防意义凸显^[2-3]。结核病以肺结核最为常见, 其病原体为结核分枝杆菌 (*Mycobacterium tuberculosis*, MTB), 实验室诊断是结核病防治工作的重要环节^[4]。MTB细菌学诊断发展较早, 涂片法具有简易低价的优势, 但敏感度及特异度不高, 无法区分结核与非结核分枝杆菌^[5]; 痰培养灵敏度较高, 但检测周期过长导致的诊断滞后性对诊断时效产生制约^[6]。为弥补细菌学检测的局限, 专家学者开始着眼于MTB分子生物学、免疫学和病理学等诊断领域。现阶段较为成熟可靠的结核病病原分子生物学检测技术包括实时荧光PCR、恒温扩增、探针杂交、熔解曲线以及微阵列芯片技术等^[7]。

“涂阴”肺结核是指具有肺结核临床症状或影像学表现, 痰涂片镜检至少3次阴性的肺结核疑似样本^[8]。本研究以“涂阴”肺结核为研究对象, 选取实时荧光定量PCR法中的MTB/利福平耐药实时荧光定量基因扩增检测系统 (GeneXpert MTB/RIF), 恒温扩增法中的MTB核酸恒温扩

增检测 (tubercle simultaneous amplification and testing, SAT-TB) 技术, 以及培养法中的BACTEC MGIT960液体培养法分别对其进行检测, 比较3种检测方式对涂阴肺结核样本的病原学诊断效能, 现报道如下。

资料与方法

一、一般资料

选取2018年10月至2021年10月于安徽省胸科医院痰涂片镜检阴性的疑似肺结核患者178例; 其中男性124例 (69.66%), 女性54例 (30.34%); 年龄18~74岁, 平均年龄 (51.05 ± 10.16) 岁。

纳入标准: ①涂阴肺结核样本为涂片法3次痰 (即时痰、夜间痰和晨痰) 涂片检测阴性, 无痰患者取咽拭子涂片3次阴性^[9]; 本次涂片法应用萋尼氏抗酸染色。②最终确诊病例 (金标准) 均符合肺结核诊断WS288-2017中相关诊断依据要求^[10], ③样本于检测前未进行抗结核治疗。

排除标准: ①合并重大器官、系统疾病样本; ②妊娠、哺乳期样本; ③相关检测项目不全的样本。

本研究经安徽省胸科医院伦理委员会批准并备案(审批号:K2022-022)。

二、方法

1. 收集患者资料: 性别、年龄、病史、临床表现、影像学检查资料和诊断结果等。

2. 标本采集: 取患者干酪样或脓样痰液3份, 每份约2 ml于无菌痰杯内, 4℃冷藏保存。

3. 标本检测: ①SAT-TB检测: TB-RNA扩增使用仪器为AutoSAT全自动核酸检测分析系统, (上海仁度生物有限公司)。具体步骤: 取2 ml待测标本, 加入核酸提纯仪, 超声处理15 min, 转入检测仪, 配置反应试剂并开始检测。②GeneXpert MTB/RIF检测: 所有试剂均在使用期限内, 操作严格按照 GeneXpert MTB/RIF操作说明书流程。取2 ml待测标本, 按操作规程处理后, 加入GeneXpert MTB/RIF试剂盒中, 使用Cepheid实时荧光定量PCR仪(美国赛沛)进行检测。反应结束后, 于检测系统窗口下直接读取MTB病原学检测结果。③BACTEC MGIT960法检测: 液体培养法仪器采用BACTEC MGIT960分枝杆菌培养仪, 严格按照实验标准操作程序进行操作, 待仪器报阳性结果后, 培养物行抗酸染色, 结果为阳性即判读为分枝杆菌培养阳性。

三、质量控制

基本质控流程参考《医疗机构临床基因扩增检验实验室工作导则》相关要求^[1], 具有核酸检测防污染措施, 痰液标本选取黏液或干酪样痰, 严格

按照流程要求进行样本处理。

四、统计学处理

应用SPSS 23.0建立数据库并进行统计分析, 单一、联合检测的检测方法与金标准对涂阴肺结核患者MTB病原学诊断价值差异性采用McNemar检验, 一致性检验采用Kappa检验; “二联”与“三联”检测对涂阴肺结核患者MTB病原学诊断价值差异性检验采用McNemar检验, 一致性检验采用Kappa检验; 计算检测效能指标灵敏度、特异度、阳性预测值与阴性预测值, 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、SAT-TB、GeneXpert MTB/RIF和BACTEC MGIT960对涂阴肺结核的诊断价值

178例疑似涂阴肺结核样本中最终确诊肺结核(金标准)患者130例(73.03%), 非肺结核患者48例(26.97%), 评估SAT-TB、GeneXpert MTB/RIF和BACTEC MGIT960在涂阴肺结核人群中与金标准的诊断一致性与差异性, McNemar检验结果显示, 3种检测方法单一检测结果与金标准差异均具有统计学意义($P < 0.05$); Kappa一致性检验, SAT-TB、GeneXpert MTB/RIF、BACTEC MGIT960与金标准比较Kappa值分别为0.635、0.496和0.166, 见表1。

三种检测方法对涂阴肺结核患者MTB病原学

表1 三种检测方法对涂阴肺结核的病原学诊断价值 ($n = 178$)

检测方式	株数	金标准 [株 (%)]		McNemar检验		Kappa检验	
		阳性 ($n = 130$)	阴性 ($n = 48$)	χ^2 值	P值	Kappa值	P值
SAT-TB				20.833	< 0.001	0.635	< 0.001
阳性	104	102 (78.46)	2 (4.17)				
阴性	74	28 (21.54)	46 (95.83)				
GeneXpert MTB/RIF				23.814	< 0.001	0.496	< 0.001
阳性	97	92 (70.77)	5 (10.42)				
阴性	81	38 (29.23)	43 (89.58)				
BACTEC MGIT960				12.014	< 0.001	0.166	0.094
阳性	100	80 (61.54)	20 (41.67)				
阴性	78	50 (38.46)	28 (58.34)				

诊断具体检测效能指标见表2。

二、SAT-TB、GeneXpert MTB/RIF和BACTEC MGIT960联合诊断对涂阴肺结核的病原学定性诊断价值评估

McNemar检验结果显示，GeneXpert MTB/RIF + BACTEC MGIT960联合诊断方式与金标准诊断结果差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，其他联合诊断方式与金标准诊断结果差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两项联合检测与金标准一致性检验，SAT-TB + GeneXpert MTB/RIF、SAT-TB + BACTEC MGIT960和GeneXpert MTB/RIF + BACTEC MGIT960的Kappa值分别为0.835、0.810和0.687。“三联”检测与金标准一致性为0.869，见表3。

联合检测对涂阴肺结核患者MTB病原学诊断的具体检测效能指标见表4。

三、两种检测方法联合检测效能与三种检测方法联合检测效能比较

因GeneXpert MTB/RIF + BACTEC MGIT960联合诊断方式与金标准诊断结果差异有统计学意义，故不能作为独立诊断方式用于涂阴肺结核患者MTB病原学检测，现将另外两种“二联”检测与“三联”检测方式对涂阴肺结核患者MTB病原学诊断价值比较，McNemar检验结果显示，所有“二联”检测与“三联”检测结果差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)，其中，SAT-TB + GeneXpert MTB/RIF联合检测与三联检测一致性较高 ($Kappa = 0.879$)，见表5。

表2 三种检测方法对涂阴肺结核的病原学诊断效能 (%)

检测方式	灵敏度	特异度	阳性预测值	阴性预测值
SAT-TB	78.46	95.83	98.08	62.16
GeneXpert TB/RIF	70.77	89.58	94.85	53.09
BACTEC MGIT960	61.54	58.33	80.00	35.90

表3 三种方法联合检测诊断对涂阴肺结核的病原学定性诊断价值评估 (n = 178)

检测方式	株数	金标准 [株 (%)]		McNemar检验		Kappa检验	
		阳性 (n = 130)	阴性 (n = 48)	χ^2 值	P值	Kappa值	P值
SAT-TB + GeneXpert MTB/RIF				2.083	0.149	0.835	< 0.001
阳性	124	121 (93.08)	3 (6.25)				
阴性	54	9 (6.92)	45 (93.75)				
SAT-TB + BACTEC MGIT960				3.500	0.061	0.810	< 0.001
阳性	122	119 (91.54)	3 (6.25)				
阴性	56	11 (8.46)	45 (93.75)				
GeneXpert MTB/RIF + BACTEC MGIT960				16.000	< 0.001	0.687	< 0.001
阳性	109	107 (82.31)	2 (4.17)				
阴性	69	23 (17.69)	46 (95.83)				
3种检测方式联合	128			0.100	0.752	0.869	< 0.001
阳性		124 (95.38)	4 (8.33)				
阴性	50	6 (4.62)	44 (91.67)				

表4 联合检测对涂阴肺结核患者 MTB 病原学诊断效能 (%)

检测方式	灵敏度	特异度	阳性预测值	阴性预测值
SAT-TB + GeneXpert MTB/RIF	93.08	93.75	97.58	83.33
SAT-TB + BACTEC MGIT960	91.54	93.75	97.54	80.36
GeneXpert MTB/RIF + BACTEC MGIT960	82.31	95.83	98.17	66.67
3种检测方式联合	95.38	91.67	96.88	88.00

表5 “二联”与“三联”检测对涂阴肺结核患者MTB病原学诊断价值($n=178$)

检测方式	株数	3种方式联合检测 [株 (%)]		McNemar检验		Kappa检验	
		阳性 ($n=128$)	阴性 ($n=50$)	χ^2 值	P值	Kappa值	P值
SAT-TB+ GeneXpert MTB/RIF				1.778	0.182	0.879	< 0.001
阳性	123	121 (94.53)	2 (4.00)				
阴性	55	7 (5.47)	48 (96.00)				
SAT-TB + BACTEC MGIT960				2.083	0.149	0.839	< 0.001
阳性	122	119 (92.97)	3 (6.00)				
阴性	56	9 (7.03)	47 (94.00)				

讨 论

肺结核病原学诊断是一个多指标、多领域综合检测评估的过程,其中包括症状、病史、影像学、细菌学、分子生物学、分子病理学、血清学以及免疫学等^[12-14]。现阶段普遍仍以涂片法作为一种重要的MTB初筛手段,将培养法作为MTB病原学诊断的“金标准”,但涂片法诊断效能偏低,培养法检测时效性差,已无法满足临床对于MTB病原学诊断需求,血清学和免疫学对结核活动性评价也缺乏敏感评估指标^[15-16]。近年来,MTB分子生物学检测技术发展迅速,根据“十三五”全国结核病防治规划(2017)的相关要求,全国所有地市定点医疗机构应具备开展MTB分子生物学诊断、耐药性及菌种鉴定的实验室检测能力^[17];肺结核诊断(WS288-2017)已将分子生物学诊断纳入其中^[10]。

随着MTB分子生物学检测技术的发展,检测方法愈发呈现多基因、多组学和高通量等特点^[18],本研究重点分析液体培养法BACTEC MGIT960与两种分子生物学检测方式SAT-TB和GeneXpert MTB/RIF,在涂阴肺结核病原诊断方面具有的单一及联合诊断价值。SAT-TB技术以MTB特异性16S rRNA为靶标, RNA检测以其较大的模板量优势,敏感性更高,因RNA随着菌体死亡而快速降解,对活菌诊断和临床随访意义重大^[19]。相关研究显示,MTB-RNA检测技术对疗程结束后区分“死菌”与“活菌”具有一定的辅助诊断价值^[20-21]。GeneXpert法属于半巢式定量PCR诊断技术,2011年WHO推荐GeneXpert可结合影像学及细菌学检测,用于结核病的早期诊断,于2014年提出GeneXpert替代细菌学检测,用于肺外结核的快速诊断^[22]。此种检测方

式的靶序列选取了rpoB基因利福平耐药核心区间的81 bp片段,因此,在病原学诊断的同时,其对检测样本利福平的耐药性水平也具有一定的检测效能^[23]。但GeneXpert法也存在局限性,即作为一种MTB-DNA检测方式,无法区分死菌与活菌^[20]。

本研究基于涂阴肺结核人群,首先单项检测评估结果显示,两种分子生物学检测方法与金标准检测结果一致性均低于0.65,培养法Kappa值仅为0.166;且各检测方法独立诊断结果与金标准差异均有统计学意义,灵敏度和阴性预测值相对偏低,提示单一检测不能为涂阴肺结核患者的病原学诊断提供足够证据。后经联合诊断并与金标准结果进行一致性与差异性比较, GeneXpert MTB/RIF + BACTEC MGIT960“二联”诊断方式与金标准诊断结果差异仍有统计学意义,故不能作为独立诊断方式用于涂阴肺结核患者MTB病原学检测。其他两种“二联”检测方式与金标准差异无统计学意义,提示联合诊断可增加诊断效能, SAT-TB + GeneXpert MTB/RIF、SAT-TB + BACTEC MGIT960“二联”检测以及3种方式的“三联”检测,可作为涂阴肺结核患者的病原学诊断依据。SAT-TB + GeneXpert MTB/RIF、SAT-TB + BACTEC MGIT960与金标准检验一致性可达0.835和0.810;“三联”检测Kappa值更是达到了0.869,灵敏度、特异度、阳性预测值和阴性预测值也分别达到95.38%、91.67%、96.88%和88.00%。进一步比较“二联”与“三联”检测对菌阴肺结核患者MTB病原学诊断价值,结果发现SAT-TB + GeneXpert MTB/RIF、SAT-TB + BACTEC MGIT960与“三联”检测结果差异均无统计学意义,即“二联”检测对涂阴肺结核患者的病原学诊

断效能可媲美“三联”检测。同时,在部分区县级结核病实验室中,因受经济成本等因素限制,并没有配备GeneXpert MTB/RIF试剂及仪器设备,为达到更高的性价比,可以SAT-TB + BACTEC MGIT960代替“三联”检测,以达到拥有较高检测灵敏度的同时却又不牺牲较大特异度,且经济性较好,为不同等级实验室对于涂阴肺结核快速诊断选择适宜的技术或技术组合提供参考。

另发现,本研究与《全国结核病耐药性基线调查报告》^[24]研究结果差别较大,100例培养阳性病例仅80例最终诊断为肺结核,20例鉴定为其他细菌感染,可能与本院为呼吸系统疾病专科医院有关,大多数患者为呼吸系统感染疾病,对剩余20例最终排除肺结核诊断的病例进行追踪发现,此部分病例多为非结核分枝杆菌(*nontuberculous Mycobacteria*, NTM)、奴卡菌以及放线菌等抗酸或弱抗酸杆菌感染,与第五次全国结核病流行病学调查结果中NTM分离率为22.9%一致^[25],而本研究采用液体培养,属于增菌培养基,标本中的分枝杆菌均能生长,且NTM属于快速生长菌,相较于MTB的生长速度,NTM属于优势生长菌,极其微量NTM也能经过较短的时间报告培养阳性。以上可能是本研究有20例培养阳性但临床诊断为非肺结核患者的原因。同时,本研究中SAT-TB的病原学阳性率略高于GeneXpert,有别于多数同类文献中的相关数据,分析可能有以下原因:①与标本的前处理方式有关。SAT试验前处理过程中有高速离心集菌的过程,而GeneXpert试验中标本在简单前处理后即直接上机检测;②RNA片段在结核分枝杆菌中的初始拷贝数可达 10^4 ,显著高于DNA拷贝数,SAT-TB以16S rRNA为靶标,扩增效率更高(30 min内扩增10亿倍),从而大大提高了检测灵敏度^[26-27]。

综上,分子生物学诊断结果仍需结合结核患者症状体征、病史、肺部影像学呈现出的活动性、稳定性以及不确定征象,以“趋势评价”的原则从病理学与影像学等多方面持续评估诊断^[28]。MTB分子生物学检测围绕MTB核酸及耐药基因进行研究,缩短了检测周期,兼具较高的灵敏度和特异度,以及批量的自动化检测模式,使其应用可行性大大增加^[29-30]。随着我国“十四五”结核病防治规划的实施,自动化分子生物学检测技术的

发展将为2035年最终实现终止结核病流行目标提供更多助力。

参 考 文 献

- [1] 沙巍. 规范合理使用分子生物学检测技术以早期精确诊断结核病[J]. 中国防痨杂志,2021,43(10):983-986
- [2] 李金凤, 林存智, 杜建新, 等. 肺结核的全基因组分析--多队列研究[J]. 中华结核和呼吸杂志,2016,39(8):602-602.
- [3] World Health Organization. Global tuberculosis report 2021[EB/OL]. Geneva: WHO. <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2021>.
- [4] 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[J]. 中国医药科学,2021,11(15):186-203
- [5] 蔡杏珊, 马品云, 张阮, 等. 实时荧光核酸恒温扩增检测技术在结核病诊断中的临床应用[J]. 中国防痨杂志,2014,36(6):458-461.
- [6] Wu X, Yang Y, Zhang J, et al. Comparison of antibody responses to seventeen antigens from *Mycobacterium tuberculosis*[J]. Clin Chim Acta,2010,411:1520-1528.
- [7] 李德新, 高江彦, 邢艳荣, 等. 结核杆菌RNA, 结核杆菌DNA及 γ -干扰素释放试验联合检测对菌阴性肺结核的诊断价值[J]. 国际呼吸杂志,2017,37(13):966-969.
- [8] 苗雨, 段月庭. 血清S HBG联合Gene-Xpert检测对涂阴肺结核的诊断价值[J]. 国际检验医学杂志,2021,42(10):1204-1207.
- [9] 陈霞, 张建勇, 赵建军. 支气管肺泡灌洗液应用TB-LAMP对菌阴肺结核的诊断价值[J]. 中国感染控制杂志,2020,19(7):643-647.
- [10] 中华医学会. 临床诊疗指南:结核病分册[M]. 北京: 人民卫生出版社,2015:20-25.
- [11] 中华人民共和国卫生部. 医疗机构临床基因扩增检验实验室工作导则[Z]. 中华人民共和国卫生部,2010.
- [12] 吕霞丽, 林婷婷, 高静韬, 等. 外周血单核细胞相关指标联合T-SPOT.TB辅助诊断涂阴肺结核的临床价值探讨[J]. 国际呼吸杂志,2021,41(24):1841-1847.
- [13] 许艳, 米色日黎, 尚进, 等. RNA恒温扩增实时荧光检测在痰涂片阴性肺结核中的诊断价值[J]. 国际流行病学传染病学杂志,2020,47(2):103-106.
- [14] 陈晖, 王胜昱, 周晶, 等. 电子支气管镜检查对于痰菌阴性活动性肺结核的诊断价值[J]. 国际呼吸杂志,2020,40(21):1616-1619.
- [15] 杨蕾, 曹俊, 卢锦标, 等. 血清学抗体检测菌阴肺结核存在的问题讨论[J]. 中华微生物学和免疫学杂志,2017,37(10):785-789.
- [16] 干莉. 菌阴不典型肺结核的临床误诊分析(附60例报告)[J]. 医药前沿,2016,6(19):156-157.
- [17] 国务院办公厅. “十三五”全国结核病防治规划[Z]. 国务院办公厅,2017.
- [18] 黄芳, 党丽云, 孙惠平, 等. 三种分子生物学诊断技术对结核病诊断价值的比较[J]. 中华结核和呼吸杂志,2015,38(9):680-685.
- [19] 陆宇, 朱莉贞, 段连山, 等. mRNA作为结核分支杆菌活菌检测标志的可行性研究[J]. 中华结核和呼吸杂志,2003,26(7):419-423.
- [20] 国家感染性疾病临床医学研究中心. 肺结核活动性判断规范及临床应用专家共识[J]. 中国防痨杂志,2020,42(4):301-307.
- [21] 许蕴怡, 蔡杏珊, 谭耀驹, 等. SAT技术检测结核杆菌rRNA对肺结核的快速诊断价值[J]. 实用医学杂志,2018,34(2):297-300.

- [22] 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[J]. 中华结核呼吸杂志,2018,41(9):688-695.
- [23] 王德翠, 陈子芳, 陈琦, 等. GeneXpert MTB/RIF技术在结核性胸膜炎诊断及利福平耐药检测中的价值[J]. 国际呼吸杂志,2015,35(14):1071-1074.
- [24] 中华人民共和国卫生部. 全国结核病耐药性基线调查报告(2007-2008年)[M]. 北京: 人民卫生出版社,2010.
- [25] 王黎霞, 成诗明, 陈明亭, 等. 2010年全国第五次结核病流行病学抽样调查报告[J]. 中国防痨杂志,2012,34(8):485-508.
- [26] 魏继楼, 左同坤, 惠亮亮, 等. SAT-TB, Xpert MTB/RIF 检测在肺结核诊断中的应用[J]. 中国国境卫生检疫杂志,2019,42(6):434-436.
- [27] 李兴芳, 柴国祥, 牛晨霞, 等. 实时荧光核酸恒温扩增检测技术对痰标本中结核分枝杆菌的诊断价值[J]. 中国现代医学杂志,2020,30(11):39-42.
- [28] Cadena AM, Fortune SM, Flynn JL. Heterogeneity in tuberculosis[J]. Nat Rev Immunol,2017,17(11):691-702.
- [29] 陈振华, 张小萍, 余艳艳, 等. 结核分枝杆菌固体培养结合不同分子生物学检测的应用分析[J]. 临床检验杂志,2020,38(4):273-275, 279.
- [30] 侯志丽, 白大鹏, 吴琦. 结核病诊断技术的研究进展[J]. 国际呼吸杂志,2016,36(3):209-213.
- (收稿日期: 2022-03-09)
(本文编辑: 孙荣华)

王超, 包训迪, 徐东芳, 等. 实时荧光核酸恒温扩增技术、GeneXpert 和 BACTEC MGIT960 液体快速培养法对涂阴肺结核的诊断效能 [J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2023,17(1):41-47.