

· 综述 ·

Xpert MTB/RIF 在结核病诊断中的研究进展

李青^{1,2}, 张静静^{1,2}, 王丹阳^{1,2}, 王水利², 杜洁²

1. 西安医学院, 陕西 西安 710068; 2. 陕西省人民医院呼吸与危重症一科, 陕西 西安 710068

摘要: 结核分枝杆菌(MTB)感染是目前严重危害人类健康的传染病之一,以引起肺结核最为常见,尽早识别、诊断与有效治疗对于控制 MTB 播散至关重要。结核分枝杆菌/利福平耐药实时荧光定量核酸扩增检测技术(Xpert MTB/RIF)是一种新兴的诊断技术,可在检测 MTB 同时判断是否出现利福平耐药,具有较高的敏感性及特异性。本文将对该检测方法在肺结核、肺外结核、儿童结核、HIV 感染及自身免疫系统疾病结核患者以及利福平耐药性检测方面作一综述。

关键词: 结核分枝杆菌; 结核病; 结核分枝杆菌/利福平耐药实时荧光定量核酸扩增, Xpert MTB/RIF; 利福平; 耐药

中图分类号: R52 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2022)06-0849-05

Research progress of Xpert MTB/RIF assay in the diagnosis of tuberculosis

LI Qing*, ZHANG Jing-jing, WANG Dan-yang, WANG Shui-li, DU Jie

* Xi'an Medical University, Xi'an, Shaanxi 710068, China

Corresponding author: DU Jie, E-mail: 505294148@qq.com

Abstract: Infection of mycobacterium tuberculosis (MTB) is one of the most serious infectious diseases endangering human health. Pulmonary tuberculosis is the major type. In order to control the spread of MTB, it's important to identify early, diagnosis early and treat effectively. Xpert MTB/RIF can detect MTB and rifampicin resistance at the same time in high sensitivity and specificity. This review is aimed to review the application of this method in detecting of pulmonary tuberculosis, extrapulmonary tuberculosis, tuberculosis in children, HIV and autoimmune system diseases combined with tuberculosis, and rifampicin resistance.

Keywords: Mycobacterium tuberculosis; Tuberculosis; Xpert Mycobacterium Tuberculosis/Rifampicin, Xpert MTB/RIF; Rifampin; Resistance

Fund Program: Key Research and Development Projects in Shaanxi Province (2019SF-151)

结核分枝杆菌(mycobacterium tuberculosis, MTB)感染是目前严重危害人类健康的传染病之一,可累及全身多个组织及器官引起慢性传染性疾病,以引起肺结核(pulmonary tuberculosis, PTB)最为常见,占结核病(tuberculosis, TB)总数80%~90%^[1]。TB尤其是耐药结核杆菌(rifampicin-resistant tuberculosis, RR-TB)以及耐多药结核杆菌(multidrug-resistant tuberculosis, MDR-TB)是全球关注和防控的重点,尽早识别、诊断与有效治疗对于控制 MTB 播散至关重要^[2-3]。

根据我国2017版《肺结核诊断标准》^[4],影像学检查和相应症状体征是筛选疑似患者的主要参考因素,附加参考因素还包括密切接触史、纯蛋白衍生物(purified protein derivative test, PPD)试验、 γ 干扰素释放(interferon gamma release assay, IGRA)试验;结核病相关诊断包括影像学以及分枝杆菌抗酸染色涂片镜检(method of staining acid fast bacilli, AFB 镜检)、核酸检测和 MTB 培养、药敏试验等。

2010年世界卫生组织(World Health Organization, WHO)

在全球结核病年度报告中,将结核分枝杆菌/利福平耐药实时荧光定量核酸扩增(Xpert Mycobacterium Tuberculosis/Rifampicin, Xpert MTB/RIF)检测正式推荐作为成人 PTB 的诊断标准之一;2013年 WHO 又推荐用于诊断儿童 PTB 和肺外结核病(extrapulmonary tuberculosis, EPTB)^[5-6]。Xpert MTB/RIF 整合了标本处理、核酸提取、扩增以及检测利福平耐药基因突变等多个步骤,在检测 MTB 同时可判断患者是否存在利福平耐药。

1 Xpert MTB/RIF 检测原理概述

Xpert MTB/RIF 是全自动半巢式实时检测技术,核心为 MTB 核酸扩增^[7];5个相互重叠探针分别以 MTB ropB 基因为靶基因位点,检测其81bp利福平耐药核心区间是否出现基因突变,从而判断是否存在利福平耐药基因^[8]。操作步骤如下:将待检测标本加入前处理管中,加入2倍标本体积的 GeneXpert 样品试剂,涡旋振荡15到30秒后静置15分钟。将

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2022.06.025

基金项目:陕西省重点研发计划项目(2019SF-151)

通信作者:杜洁, E-mail: 505294148@qq.com

出版日期:2022-06-20

静置处理后的标本加入 Xpert 反应盒检测模块中,仪器启动自动检测。仪器自动过滤和洗涤样品,DNA 与 PCR 试剂混合后实时扩增并检测荧光信号,2 小时后即可于检测窗口直接观察到结果。检测利福平耐药原理为 MTB 特异性分子信标早期循环阈值(Ct 值)和晚期 Ct 值之间的差值,即 ΔCt 值。系统设置判断标准为 $\Delta Ct > 3.5$ 提示对利福平耐药, $\Delta Ct < 3.5$ 提示对利福平敏感^[9-11]。该方法用时短且敏感性高,具有较高的临床诊断价值。Xpert MTB/RIF 集标本处理、PCR 扩增和检测于一个独立测试单元——GeneXpert 试剂盒中。仪器内所有步骤均为自动化且独立;此外,液化标本试剂具有强大的杀灭 MTB 特性,能在很大程度上消除检测过程中的生物安全问题^[12-13]。

2 Xpert MTB/RIF 在 PTB 患者中的应用

MTB 感染可累及全身多个器官,PTB 是 MTB 感染最主要类型,也是造成 MTB 播散的主要原因。Xpert MTB/RIF 检测在 PTB 的诊断价值已经得到国内外多项研究认可,Zifodya 等^[14]的 Meta 分析中,Xpert MTB/RIF 汇总敏感性及特异性分别为 84.7% (78.6%~89.9%) 和 98.4% (97.0%~99.3%);涂片阳性患者汇总敏感性及特异性为 95.3% (90.0%~91.8%) 和 98.8% (97.2%~99.6%);涂片阴性患者汇总敏感性及特异性分别为 60.6% (48.4%~71.7%) 和 98.8% (97.7%~99.5%)。研究显示,Xpert MTB/RIF 在使用不同检测标本时,均体现出良好的敏感性及特异性。

2.1 痰标本 Xpert MTB/RIF 检测 痰标本易获取,患者依从性高,为最常采用的呼吸道标本,也是临床最广泛使用的 Xpert MTB/RIF 检测标本。国内外相关研究多选择痰标本作为 MTB 检测首选,其较高的敏感性及特异性均得到有力证实。我国最新一项临床研究中,Wu 等^[15]回顾性分析 6 047 例确诊 PTB 患者,其中 1 691 例患者接受 Xpert MTB/RIF 检测,其中痰涂片阳性患者敏感性为 88%,检测结果略低于上述 meta 分析结果(涂片阳性患者 Xpert MTB/RIF 敏感性为 98.9%);痰涂片阴性患者敏感性为 64%。研究者认为,与控制多变量临床试验相比,差异更能反映真实的临床环境。

痰标本是否合格对检测结果也有很大影响,Meyer 等^[16]研究发现带血痰标本 Xpert MTB/RIF 假阴性率升高,敏感性仅为 28%,原因可能为 MTB 侵犯支气管黏膜及血管,标本中血液抑制 MTB 核酸扩增。痰涂片阳性患者使用 Xpert MTB/RIF 具有较高的敏感性,但对于痰涂片阴性患者,其他呼吸道标本不失为一种更好的选择。

2.2 支气管肺泡灌洗液(BALF) Xpert MTB/RIF 检测 对于无痰、少痰或者痰涂片阴性患者,BALF 具有很好的协助诊断作用。Xu 等^[17]在一项前瞻性临床研究中,对 266 例痰标本 Xpert MTB/RIF 检测阴性患者采集 BALF 样本行 Xpert MTB/RIF 及 AFB 镜检,显示两种检测方法均表现出极高特异性,Xpert MTB/RIF 敏感性为 97.4%,明显高于 AFB 敏感性 23.4% ($P < 0.05$)。Soneja 等^[18]在一项前瞻性临床研究中统计 60 例痰标本 AFB 镜检阴性或少痰 PTB 患者,对 BALF 行 MTB 培养及 Xpert MTB/RIF 检测,发现以 MTB 培养为“金标准”,Xpert

MTB/RIF 敏感性为 81.3%,显著高于 AFB 镜检 18.8% ($P < 0.05$);研究还发现,基于“复合临床参考标准”,部分患者出现 MTB 培养阴性而 Xpert MTB/RIF 阳性,可能因为患者 2 周内曾行抗结核治疗。对比 AFB 镜检和 IGRA 检测,Xpert MTB/RIF 显示出良好的敏感性及特异性,联合三种检测方法可增加确诊率。Li 等^[19]回顾性分析 787 例同时行 Xpert MTB/RIF、AFB 镜检和 IGRA 检测患者,发现 Xpert MTB/RIF 检测活动性 PTB 敏感性为 88.5%,特异性为 99.6%;研究认为,AFB 镜检作为诊断 PTB 检查价值有限,不建议单独用于早期 PTB 诊断;IGRA 可作为诊断 PTB 及 EPTB 的补充检测手段;同时使用 AFB 镜检、IGRA 及 Xpert MTB/RIF 三种检测方法,有助于 96.6% MTB 感染患者的诊断。Mok 等^[20]回顾性分析 158 例同时行 BALF 和经支气管镜肺活检(transbronchial lung biopsy,TBLB)疑似 PTB 患者,发现 AFB 联合 BALF Xpert MTB/RIF 早期检出率(68.2%)明显高于传统 BALF 和 AFB 涂片联合 TBLB 组织学检查(29.5%),在前者基础上增加 TBLB 组织学检查并未增加早期 PTB 检出率($P < 0.05$)。以上多项研究均表明,就敏感性而言,单一检测方法均有不同程度缺陷;对于无法获取足够数量或质量痰标本,尤其是少痰及痰分枝杆菌涂片阴性的患者,以 BALF 为标本行 Xpert MTB/RIF 检测进一步提高了此类患者 PTB 检出率。

尽管 BALF 在一定程度上可以提供更高质量的呼吸道标本,但标本中也可能混入其他干扰因素,如血液、利多卡因等。支气管镜检查为侵入性操作,可能会引起少量黏膜及血管出血;常使用利多卡因行黏膜麻醉,也会产生 MTB 抑制作用。以上原因均会导致在检测过程中抑制 MTB 扩增,出现假阴性结果。使用 BALF 标本行 Xpert MTB/RIF 检测 PTB 具有很高诊断性能,可作为替代的快速诊断工具,特别是对于痰涂片阴性的疑似 PTB 患者。

2.3 非呼吸道标本 Xpert MTB/RIF 检测 除了痰液、BALF 这类呼吸道标本,由于部分患者会将含 MTB 分泌物吞入消化道,胃液、粪便中检出 MTB 也可作为 PTB 诊断的参考因素之一。Tan 等^[21]分析 10 项研究中 2 774 例胃液样本,发现 Xpert MTB/RIF 检测汇总敏感性为 86% (83%~89%),特异性为 92% (90%~93%),使用胃液标本行 Xpert MTB/RIF 结果相对准确。对于呼吸肌群无力难以有效咳痰的老年患者,胃液、BALF 等侵入性检查标本难以获取情况下,粪便也不失为一种替代标本。Ngadaya 等^[22]研究以粪便为标本行 Xpert MTB/RIF 诊断 PTB 研究中,Xpert MTB/RIF 敏感性及特异性为 84% (81.0%~87.0%) 和 93.4% (98.5%~99.9%),研究不能排除患者是否同时患有肠结核,但该结果也体现了 Xpert MTB/RIF 检测粪便标本的价值。

3 Xpert MTB/RIF 在 EPTB 患者中的应用

EPTB 指发生在肺部以外各部位 TB,占全部 MTB 感染病例约 20%,EPTB 包括结核性胸膜炎、结核性脑膜炎、淋巴结结核、骨与关节结核、泌尿生殖系统结核以及其他部位播散性 TB。肺外结核症状多不典型、标本不易获得,EPTB 诊断较

PTB 诊断更为困难。

在 Kohli 等^[23]关于 Xpert MTB/RIF 检测对 EPTB 诊断 Meta 分析中,以 MTB 培养为“金标准”,胸腔积液 Xpert MTB/RIF 汇总敏感性及其特异性分别为 49.5% (39.8% ~ 59.9%) 和 98.9% (97.6% ~ 99.7%);脑脊液 Xpert MTB/RIF 汇总敏感性及其特异性分别为 71.1% (62.8% ~ 79.1%) 和 96.9% (95.4% ~ 98.0%);淋巴结抽吸液 Xpert MTB/RIF 汇总敏感性及其特异性分别为 81.6% (61.9% ~ 93.3%) 和 96.4% (91.3% ~ 98.6%);尿液 Xpert MTB/RIF 汇总敏感性及其特异性分别为 85.9% (71.4% ~ 94.3%) 和 98.1% (93.1% ~ 99.7%);骨或关节穿刺液 Xpert MTB/RIF 汇总敏感性及其特异性分别为 97.9% (93.1% ~ 99.6%) 和 97.4% (80.2% ~ 100.0%);腹腔积液 Xpert MTB/RIF 汇总敏感性及其特异性分别为 59.1% (42.1% ~ 76.2%) 和 97.6% (95.4% ~ 98.9%);心包积液 Xpert MTB/RIF 汇总敏感性及其特异性分别为 61.4% (32.4% ~ 82.4%) 和 89.7% (74.9% ~ 99.0%);血液 Xpert MTB/RIF 对培养的敏感性及其特异性分别为 56% (21% ~ 86%) 和 94% (85% ~ 98%)。研究结果表明 Xpert MTB/RIF 有助于 EPTB 诊断,不同标本之间,诊断的敏感性差异较大,但 Xpert MTB/RIF 检测特异性较高,可为临床诊断提供参考意见。

4 Xpert MTB/RIF 在儿童患者中的应用

儿童常因呼吸道防御机制弱、气道发育不完善、免疫系统建立不完全,相比成年人更易感染 MTB;病灶部位常有明显炎性渗出物,但排菌量低,儿童常不能自主排痰,难以获得合格痰标本, TB 诊断较难^[24]。早期诊断及治疗儿童 TB 对进一步降低因 TB 致死率及致残率有重要意义。儿童 TB 依赖于症状和体征、流行病学史、影像学以及实验室检查等复合标准诊断。儿童 TB 通常是少菌性的,通过常规涂片或培养难以获得确诊疾病所需微生物量。儿童无法自愿产生合格呼吸道标本,常通过吸入高渗盐水产生诱导痰获得^[13]。儿童常不自觉吞咽呼吸道分泌物,这使得胃液及粪便成为一种可考虑标本,虽然灵敏度较传统标本低,但因采集过程为非侵入性而具有很大吸引力。Kay 等^[25]关于 Xpert MTB/RIF 用于儿童 TB 检测 meta 分析中,敏感性因标本不同而异,胃液敏感性最高,其次为痰液和粪便,鼻咽标本敏感性最低;所有标本特异性均大于 98%。Xia 等^[26]回顾性分析 519 例艾滋病病毒(HIV)阴性儿童患者,研究发现 Xpert MTB/RIF 相比以 MTB 培养为“金标准”的汇总敏感性及其特异性分别为 66.7% (0.52 ~ 0.80) 和 87.6% (0.87 ~ 0.98);这一结果与上述研究结果相似。研究者认为,Xpert/MTB RIF 在中国儿童 PTB 快速诊断方面具有较高敏感性和优良特异性。

5 Xpert MTB/RIF 在 HIV 及自身免疫系统疾病中的应用

近年来,HIV 感染及自身免疫系统疾病发病率不断上升,而免疫缺陷及受损是 TB 高发危险因素之一。HIV 感染者及自身免疫系统疾病人群 TB 发病率显著高于正常人,且相比普通 MTB 感染者在临床症状和影像学检查方面表现缺乏特异

性,影响 TB 早期诊断与治疗。HIV 感染者及自身免疫系统疾病人群因免疫系统受抑制,标本中载菌量较正常患者低,影响检验的敏感性^[27]。Berhanu 等^[28]研究发现,HIV 感染者 Xpert MTB/RIF 阳性率仅为 68.6%,远低于普通 TB 患者检出率。这一结果与 Shapiro 等^[29]的 meta 分析结果类似,HIV 感染者 Xpert MTB/RIF 汇总敏感性和特异性分别为 61.8% (53.6% ~ 69.9%) 和 98.8% (98.0% ~ 99.4%)。Khan 等^[30]研究者认为患有 EPTB 或 HIV 合并 PTB 患者 Xpert MTB/RIF 阳性率较低,认为这可能与肺内空洞形成不良、肺部 MTB 负荷量较低相关。自 Xpert MTB/RIF 发布以来,已经经过四代更新;为了提高 Xpert MTB/RIF 的灵敏度,Cepheid 公司还开发了 Xpert MTB/RIF Ultra^[31]。免疫系统受抑制者建议使用 Xpert MTB/RIF Ultra 可在一定程度上提高 MTB 检出率^[32]。

6 Xpert MTB/RIF 在检测利福平耐药中的应用

Xpert MTB/RIF 能够同时检测菌株利福平耐药性,利福平作用于 DNA 依赖性 RNA 聚合酶的 *ropB* 基因 β 亚基来抑制 MTB,通过对 *ropB* 基因突变位点检测,该基因是否突变是判断菌株耐药的重要依据^[31, 33-34]。相比目前临床常用的药敏试验,针对基因位点的检测大大提高了检测效率以及准确性。Wu 等^[15]的研究发现,采用 Xpert MTB/RIF 检测菌株耐药性时间从 62 天显著减少到 9 天,Xpert MTB/RIF 显著减少耐药 MTB 治疗延迟时间。

Xpert MTB/RIF 与药敏试验有较一致的特异性,但敏感性大大提升。多篇研究^[14, 23]表明,不论 Xpert MTB/RIF 用于 PTB 或 EPTB,在检测利福平耐药方面均体现出极高的敏感性和特异性(PTB 患者中,Xpert MTB/RIF 检测利福平耐药性汇总敏感性及其特异性分别为 95.3% 和 98.8%;EPTB 患者中,汇总敏感性及其特异性分别为 96.5% 和 99.1%)。Xpert MTB/RIF 敏感性较高,仍存在假阳性和假阴性可能。Claessens 等^[35]报道过 1 例利福平耐药假阳性患者,患者体内 MTB 出现沉默突变,可被 Xpert MTB/RIF 判断为利福平耐药,但并未影响该菌株抗生素敏感性,导致出现假阳性结果。另有研究发现,在一些利福平耐药菌株中,基因突变位点位于 81bp 利福平耐药核心区之外,Xpert MTB/RIF 不能检测出耐药基因,Feliciano 等^[36]和 André 等^[37]分别在两项研究中发现了位于利福平耐药核心区之外基因突变证实了这一结论。这也为 Xpert MTB/RIF 的发展提出了新要求。Xpert MTB/RIF 利福平耐药性检测的特异性很高,其阳性预测值受人群中利福平耐药性流行率影响。在利福平耐药低流行地区的西欧人群中,阳性预测值低于亚非地区高流行率人群,假阳性结果仍有可能出现。WHO 建议行第二次 Xpert MTB/RIF 检测,以确认低流行地区患者利福平耐药性^[38]。尽管 Xpert MTB/RIF 在利福平耐药检测方面体现出了较高的准确性,WHO 仍建议 Xpert MTB/RIF 利福平耐药检测后仍需进行药敏试验,以检测菌株对利福平之外药物的耐药性。

7 Xpert MTB/RIF 诊断 TB 的缺陷与展望

目前 WHO 建议将 Xpert MTB/RIF 作为 TB 初筛检查之

一,其检测的敏感性、特异性以及良好时效性有助于 TB 早期识别与诊断。但由于 Xpert MTB/RIF 核心是检测 MTB 的 DNA,失活 MTB 仍可使其出现假阳性结果^[39-40],因此,已确诊 PTB 患者复查时,不建议采用 Xpert MTB/RIF 作为治疗效果的监测指标。此外,Xpert MTB/RIF 利福平耐药性检测时,标本污染、痰液黏稠、异常基因突变等情况也会出现假阴性结果。所以,现阶段 Xpert MTB/RIF 仍无法完全替代传统 MTB 培养及药敏试验。Xpert MTB/RIF 设备及试剂盒较昂贵,考虑基层患者及医疗机构经济条件有限,短时期在基层医疗机构推广尚存在一定难度。现已有 Xpert MTB/RIF Ultra 作为更新一代产品,可检测更低载菌量标本^[41-42]。在临床标本检测中,还经常会出现核酸扩增受抑制导致敏感性降低的情况,如果能在检测前进一步提纯标本,去除或中和核酸扩增抑制物如血液等,将进一步提高敏感性。

参考文献

- [1] MacNeil A, Glaziou P, Sismanidis C, et al. Global epidemiology of tuberculosis and progress toward meeting global targets-worldwide, 2018[J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2020, 69(11):281-285.
- [2] Ochodo EA, Kalema N, Schumacher S, et al. Variation in the observed effect of Xpert MTB/RIF testing for tuberculosis on mortality: a systematic review and analysis of trial design considerations [J]. *Wellcome Open Res*, 2020, 4:173.
- [3] Ahmad N, Ahuja SD, Akkerman OW, et al. Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis [J]. *Lancet*, 2018, 392(10150):821-834.
- [4] 肺结核诊断 WS 288—2017 [J]. *中国感染控制杂志*, 2018, 17(7):642-652.
Diagnosis for pulmonary tuberculosis [J]. *Chin J Infect Control*, 2018, 17(7):642-652.
- [5] He Y, Wu YH, Han C, et al. Bronchial brushing Xpert improves the diagnostic efficiency of sputum Xpert in patients with pulmonary tuberculosis [J]. *Therapeutic Advances Infection*, 2021, 8:204993612110201.
- [6] Chen XR, Hu TY. Strategies for advanced personalized tuberculosis diagnosis: current technologies and clinical approaches [J]. *Precis Clin Med*, 2021, 4(1):35-44.
- [7] Dorman SE, Schumacher SG, Alland D, et al. Xpert MTB/RIF Ultra for detection of *Mycobacterium tuberculosis* and rifampicin resistance: a prospective multicentre diagnostic accuracy study [J]. *Lancet Infect Dis*, 2018, 18(1):76-84.
- [8] 杨慧娟, 陈连勇, 茹浩浩, 等. 云南省结核分枝杆菌利福平耐药基因 *rpoB* 突变特征分析 [J]. *中华疾病控制杂志*, 2018, 22(2):147-152.
Yang HJ, Chen LY, Ru HH, et al. Analysis of characteristics of *rpoB* gene mutation in rifampicin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolate from Yunnan Province [J]. *Chin J Dis Control Prev*, 2018, 22(2):147-152.
- [9] 刘立宾, 王静, 李浩, 等. 三种分子方法检测结核分枝杆菌利福平耐药性的比较 [J]. *中华临床感染病杂志*, 2020, 13(4):270-275.
Liu LB, Wang J, Li H, et al. Comparison of three molecular methods for detecting rifampicin resistance of *Mycobacterium tuberculosis* [J]. *Chin J Clin Infect Dis*, 2020, 13(4):270-275.
- [10] 陈子芳, 孙本海, 霍丽丽, 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]. *中国卫生检验杂志*, 2017, 27(6):819-821.
Chen ZF, Sun BH, Huo LL, et al. Value of GeneXpert MTB/RIF assay in the diagnosis of tuberculous pleurisy and detection of rifampin resistance [J]. *Chin J Heal Lab Technol*, 2017, 27(6):819-821.
- [11] 宋江勤, 向健, 杨昊, 等. 荧光定量 PCR 技术检测肺外结核患者样本临床应用 [J]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*, 2018, 12(3):251-255.
Song JQ, Xiang J, Yang H, et al. Clinical application of fluorescent quantitative PCR in detection of patients with extra-pulmonary tuberculosis [J]. *Chin J Exp Clin Infect Dis Electron Ed*, 2018, 12(3):251-255.
- [12] Mertaniasih NM, Soedarsono, Kusmiati T, et al. Difficulties with the implemented xpert MTB/RIF for determining diagnosis of pulmonary and extrapulmonary tuberculosis in adults and children [J]. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis*, 2020, 19:100159.
- [13] Das A, Anupurba S, Mishra OP, et al. Evaluation of xpert MTB/RIF assay for diagnosis of tuberculosis in children [J]. *J Trop Pediatr*, 2019, 65(1):14-20.
- [14] Zifodya JS, Kreniske JS, Schiller I, et al. Xpert Ultra versus Xpert MTB/RIF for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults with presumptive pulmonary tuberculosis [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021, 2:CD009593.
- [15] Wu ZY, Rueda ZV, Li T, et al. Effect of the Xpert MTB/RIF on the detection of pulmonary tuberculosis cases and rifampicin resistance in Shanghai, China [J]. *BMC Infect Dis*, 2020, 20(1):153.
- [16] Meyer AJ, Atuheire C, Worodria W, et al. Sputum quality and diagnostic performance of GeneXpert MTB/RIF among smear-negative adults with presumed tuberculosis in Uganda [J]. *PLoS One*, 2017, 12(7):e0180572.
- [17] Xu P, Tang PJ, Song HF, et al. The incremental value of bronchoalveolar lavage for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in a high-burden urban setting [J]. *J Infect*, 2019, 79(1):24-29.
- [18] Soneja M, Gowda N, Ray A, et al. Evaluation of Xpert® *Mycobacterium tuberculosis*/rifampin in sputum-smear negative and sputum-scarce patients with pulmonary tuberculosis using bronchoalveolar lavage fluid [J]. *Lung India*, 2018, 35(4):295.
- [19] Li SG, Lin LY, Zhang FF, et al. A retrospective study on Xpert MTB/RIF for detection of tuberculosis in a teaching hospital in China [J]. *BMC Infect Dis*, 2020, 20(1):362.
- [20] Mok Y, Tan TY, Tay TR, et al. Do we need transbronchial lung biopsy if we have bronchoalveolar lavage Xpert® MTB/RIF? [J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2016, 20(5):619-624.
- [21] Tan HK, Fan SJ, Xu YC, et al. The clinical diagnostic value of Xpert MTB/RIF for the detection of *Mycobacterium tuberculosis* in gastric aspirates [J]. *Biosci Rep*, 2020, 40(6):BSR20200138.

- [22] Ngadaya E, Kimaro G, Sandi E, et al. Evaluation of stool GeneXpert MTB/RIF for the diagnosis of pulmonary tuberculosis among presumptive patients in Tanzania [J]. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis*, 2020, 21: 100195.
- [23] Kohli M, Schiller I, Dendukuri N, et al. Xpert MTB/RIF Ultra and Xpert MTB/RIF assays for extrapulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021, 1(1): CD012768.
- [24] Kalra A, Parija D, Raizada N, et al. Upfront xpert MTB/RIF for diagnosis of pediatric TB—does it work? experience from India [J]. *PLoS One*, 2020, 15(8): e0236057.
- [25] Kay AW, González Fernández L, Takwoingi Y, et al. Xpert MTB/RIF and Xpert MTB/RIF Ultra assays for active tuberculosis and rifampicin resistance in children [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, 8(8): CD013359.
- [26] Xia L, Liu XH, Qian XQ, et al. Performance of Xpert/MTB/RIF assay for childhood pulmonary tuberculosis among HIV negative children with real world evidence in China [J]. *J Infect Public Health*, 2020, 13(11): 1762–1767.
- [27] Beynon F, Theron G, Respeito D, et al. Correlation of Xpert MTB/RIF with measures to assess Mycobacterium tuberculosis bacillary burden in high HIV burden areas of Southern Africa [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 5201.
- [28] Berhanu RH, David A, da Silva P, et al. Performance of Xpert MTB/RIF, Xpert Ultra, and Abbott Real Time MTB for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in a high HIV burden setting [J]. *J Clin Microbiol*, 2018, 56(12): e00560–18.
- [29] Shapiro AE, Ross JM, Yao M, et al. Xpert MTB/RIF and Xpert Ultra assays for screening for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults, irrespective of signs or symptoms [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021, 3(3): CD013694.
- [30] Fakey Khan D, Suleman M, Baijnath P, et al. Multiple microbiologic tests for tuberculosis improve diagnostic yield of bronchoscopy in medically complex patients [J]. *AAS Open Res*, 2019, 2: 25.
- [31] Horne DJ, Kohli M, Zifodya JS, et al. Xpert MTB/RIF and Xpert MTB/RIF Ultra for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, 6(6): CD009593.
- [32] Hamada Y, Getahun H, Tadesse BT, et al. HIV-associated tuberculosis [J]. *Int J STD AIDS*, 2021, 32(9): 780–790.
- [33] Kebede A, Beyene D, Yenew B, et al. Monitoring quality indicators for the Xpert MTB/RIF molecular assay in Ethiopia [J]. *PLoS One*, 2019, 14(11): e0225205.
- [34] 叶海梅, 刘杰, 吴祖达, 等. 利用 GenoType® MTBDRplus 技术分析福州市结核耐药基因突变特征 [J]. *热带医学杂志*, 2021, 21(1): 22–25.
- Ye HM, Liu J, Wu ZD, et al. Analysis of mutation characteristics of Mycobacterium tuberculosis resistance genes in Fuzhou with GenoType® MTBDRplus technology [J]. *J Trop Med*, 2021, 21(1): 22–25.
- [35] Claessens J, Mathys V, Derdelincx I, et al. Case report of a false positive result of the Xpert® MTB/RIF assay for rifampicin resistance in Mycobacterium tuberculosis complex [J]. *Acta Clin Belg*, 2017, 72(3): 195–197.
- [36] Feliciano CS, Namburete EI, Praça JR, et al. Accuracy of whole genome sequencing versus phenotypic (MGIT) and commercial molecular tests for detection of drug-resistant Mycobacterium tuberculosis isolated from patients in Brazil and Mozambique [J]. *Tuberculosis (Edinb)*, 2018, 110: 59–67.
- [37] André E, Goeminne L, Colmant A, et al. Novel rapid PCR for the detection of Ile491Phe rpoB mutation of Mycobacterium tuberculosis, a rifampicin-resistance-conferring mutation undetected by commercial assays [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2017, 23(4): 267.e5–267.e7.
- [38] Ssengooba W, de Dieu Iragena J, Komakech K, et al. Discordance of the repeat GeneXpert MTB/RIF test for rifampicin resistance detection among patients initiating MDR-TB treatment in Uganda [J]. *Open Forum Infect Dis*, 2021, 8(6): ofab173.
- [39] 刘权贤, 王鸿, 陈玲, 等. TB-LAMP、Xpert MTB/RIF 及罗氏固体培养在肺结核诊断中的比较 [J]. *中国临床研究*, 2018, 31(12): 1611–1613.
- Liu QX, Wang H, Chen L, et al. Comparison of TB-LAMP, Xpert MTB/RIF and Roche solid culture in the diagnosis of pulmonary tuberculosis [J]. *Chin J Clin Res*, 2018, 31(12): 1611–1613.
- [40] Theron G, Venter R, Smith L, et al. False-positive xpert MTB/RIF results in retested patients with previous tuberculosis: frequency, profile, and prospective clinical outcomes [J]. *J Clin Microbiol*, 2018, 56(3): e01696–17.
- [41] Kolia-Diafouka P, Carrère-Kremer S, Lounnas M, et al. Detection of Mycobacterium tuberculosis in paucibacillary sputum: performances of the Xpert MTB/RIF ultra compared to the Xpert MTB/RIF, and IS6110 PCR [J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2019, 94(4): 365–370.
- [42] Oputa O, Mazza-Stalder J, Greub G, et al. The rapid molecular test Xpert MTB/RIF ultra: towards improved tuberculosis diagnosis and rifampicin resistance detection [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2019, 25(11): 1370–1376.

收稿日期: 2021-12-07 编辑: 王海琴