

· 论著 ·

6 种结核分枝杆菌检测方法在不典型肾结核早期诊断中的应用价值比较

李崇斌¹ 尹航¹ 方鹏² 朱晓黎¹ 刘建震¹ 范正超¹¹河北省胸科医院泌尿外科, 石家庄 050041; ²河北省胸科医院分子生物实验室, 石家庄 050041

通信作者: 范正超, Email: fan20040508@sina.com

【摘要】目的 评估 6 种结核分枝杆菌检测方法对不典型肾结核的早期诊断价值, 为临床诊断提供参考。**方法** 收集河北省胸科医院泌尿外科 2015 年 10 月至 2020 年 12 月诊治的不典型肾结核患者 46 例(结核组)、非结核肾病患者 53 例(对照组), 分别采用结核感染 T 细胞斑点试验(T-SPOT.TB)、结核菌素试验(PPD 试验)、涂片抗酸杆菌染色镜检(AFB 镜检法)、BACTEC MGIT960 液体培养(简称液体培养法)、结核分枝杆菌脱氧核糖核酸实时荧光定量 PCR(TB-DNA FQ-PCR)、利福平耐药实时荧光定量核酸扩增技术(GeneXpert MTB/RIF), 以结核菌培养及病理结果为金标准, 比较不同检测方法在不典型肾结核临床诊断中的价值。**结果** T-SPOT.TB 灵敏度(95.65%)高于 PPD 试验(73.91%), 差异有统计学意义(McNemar 检验: $P=0.002$); GeneXpert MTB/RIF 的灵敏度为 84.78%, 高于 AFB 镜检法(4.35%)、液体培养法(28.26%)和 TB-DNA FQ-PCR(58.70%), 差异有统计学意义(McNemar 检验: P 均 <0.001), GeneXpert MTB/RIF 与三者的特异性无统计学差异(McNemar 检验: $P=1.000, 0.500$ 和 0.250)。**结论** T-SPOT.TB 与 GeneXpert MTB/RIF 在不典型肾结核的筛查和病原学诊断中有较高的灵敏度和应用价值, 推荐应用。

【关键词】 结核; 肾; 诊断; 利福平耐药实时荧光定量核酸扩增技术; 结核感染 T 细胞斑点试验

基金项目: 河北省卫生健康委员会青年科技课题(20170415)

DOI:10.3760/cma.j.cn331340-20220207-00024

Comparison of six detection methods of *Mycobacterium tuberculosis* in the early diagnosis of atypical renal tuberculosis

Li Chongbin¹, Yin Hang¹, Fang Peng², Zhu Xiaoli¹, Liu Jianzhen¹, Fan Zhengchao¹¹Department of Urology, Hebei Provincial Chest Hospital, Shijiazhuang 050041, China; ²Molecular Biology Laboratory, Hebei Provincial Chest Hospital, Shijiazhuang 050041, China

Corresponding author: Fan Zhengchao, Email: fan20040508@sina.com

【Abstract】Objective To evaluate the diagnostic value of six detection methods of *Mycobacterium tuberculosis* in atypical renal tuberculosis, so as to provide references for clinical diagnosis. **Methods** There were 46 patients with atypical renal tuberculosis (tuberculosis group) and 53 patients with non-tuberculous nephropathy (control group) who were diagnosed and treated in Department of Urology of Hebei Provincial Chest Hospital from October 2015 to December 2020 enrolled. They were diagnosed by T-cell spot test of tuberculosis infection (T-SPOT.TB), tuberculin test (PPD test), acid fast bacillus (AFB) staining microscopy (AFB microscopy), BACTEC MGIT960 liquid culture (liquid culture method), *Mycobacterium tuberculosis* deoxyribonucleic acid real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction (TB-DNA FQ-PCR) and rifampicin resistant real-time fluorescent quantitative nucleic acid amplification detection technology (GeneXpert MTB/RIF), respectively. The culture of *Mycobacterium tuberculosis* or pathological tissue result was considered as the golden standard, and these detection methods were compared in the clinical diagnosis of atypical renal tuberculosis. **Results** The sensitivity of T-SPOT.TB (95.65%) was significantly higher than that of PPD test (73.91%) (McNemar: $P=0.002$). The sensitivity of GeneXpert MTB/RIF was 84.78%, which was higher than those of AFB microscopy (4.35%), liquid culture (28.26%) and TB-DNA FQ-PCR (58.70%) (McNemar: P all <0.001). There was no significant difference in the specificity between GeneXpert MTB/RIF and three other detection

methods(McNemar: $P=1.000, 0.500$ and 0.250). **Conclusions** T-SPOT.TB and GeneXpert MTB/RIF have high sensitivity and application value in the screening of atypical renal tuberculosis and related etiological diagnosis, and are recommended for clinical application.

[Key words] Tuberculosis, renal; Diagnosis; Rifampicin resistant real-time fluorescent quantitative nucleic acid amplification detection technology; T-cell spot test of tuberculosis infection

Fund program: Youth Science and Technology Project of Hebei Provincial Health Commission (20170415)

DOI:10.3760/cma.j.cn331340-20220207-00024

近年来,虽然全球结核病的发病率已趋于稳定,但不典型肾结核发病增多,且易误诊或漏诊,一些患者甚至出现由于长期误诊、误治导致肾功能衰竭等严重后果^[1-3]。提高不典型肾结核的早期诊断水平,有助于避免或减少手术,改善预后^[4-6]。本研究回顾性分析了在河北省胸科医院就诊的不典型肾结核患者与非结核肾病患者的病历资料,探讨结核感染 T 细胞斑点(T-SPOT.TB)检测与利福平耐药实时荧光定量核酸扩增技术(GeneXpert MTB/RIF)检测在不典型肾结核诊断中的应用价值,旨在为不典型肾结核的早期诊断提供参考,现报告如下。

对象与方法

一、研究对象

纳入 2015 年 10 月至 2020 年 12 月在河北省胸科医院泌尿外科住院诊治的 46 例不典型肾结核患者(结核组)、53 例未感染结核的肾病患者(对照组)。所有患者入院后常规进行结核菌素试验(PPD 试验)、静脉血 T-SPOT.TB 检测、HIV 抗体检测,尿沉渣抗酸杆菌染色镜检(AFB 镜检法)、BACTEC MGIT960 液体培养(液体培养法)、结核分枝杆菌 DNA 实时荧光定量 PCR(TB-DNA FQ-PCR)、GeneXpert MTB/RIF 检测。本课题研究已通过河北省胸科医院伦理委员会审批(审批号:2021007),所有患者均知情同意。

二、纳入标准及排除标准

纳入标准:结核组符合不典型肾结核临床诊断标准^[6-7];对照组无结核病史及结核病接触史,明确诊断非结核肾病。

不典型肾结核的临床诊断标准:没有典型的严重尿频、尿急症状,仅以轻微的尿频或以血尿、腰痛

为主要表现,甚至无任何临床症状,只有影像学的一些改变^[6-7],以尿结核菌培养有结核分枝杆菌生长或结核分枝杆菌核酸检测阳性或经肾组织病理检查为确诊肾结核的“金标准”。

排除标准:患有恶性肿瘤、严重营养不良、接受甾体类激素或免疫抑制剂治疗、放射治疗及艾滋病等全身免疫缺陷等疾病^[6]。

三、主要试剂及仪器

结核菌素纯蛋白衍生物购于北京祥瑞生物制品有限公司。结核分枝杆菌特异性细胞免疫反应检测试剂盒(酶联免疫斑点法)购于广东希格生物科技有限公司。抗酸染色试剂 5%的石炭酸复红液,5%的盐酸乙醇液,稀释美兰购于珠海贝索生物技术有限公司。7600 型实时荧光定量检测系统购于达安基因有限公司,分枝杆菌核酸检测试剂盒(PCR 荧光探针法,国械注准 20173401341)购于成都博奥晶芯生物科技有限公司。BACTEC MGIT960 分枝杆菌培养基(国械注进 20142405711)购于碧迪医疗器械(上海)有限公司。全封闭耐药检测系统(GeneX-pert 系统,型号 GX-XVIR2)购于美国赛沛公司。

四、检测方法

1. 样本采集

连续 3~5 次无菌留取第一次新鲜中段晨尿^[6],每次 30~40 mL,送抗酸染色、结核菌培养、TB-DNA FQ-PCR 及 GeneXpert MTB/RIF 检测。肝素抗凝管采集周围静脉血 5 mL,行 T-SPOT.TB 检测。

2. PPD 试验

按照结核菌素纯蛋白衍生物药品说明书及操作规范进行 PPD 试验,72 h 观察结果^[8]。

3. T-SPOT.TB 检测

按照试剂盒说明书操作及判定结果,阳性结果

表明样本中存在针对结核分枝杆菌特异的 T 细胞。

4. AFB 镜检法

取新鲜晨尿 1 mL, 3 000 r/min 离心 15 min (离心半径 7 cm), 弃上清, 留沉渣涂片, 固定, 抗酸杆菌染色, 镜检。按照《结核病诊断细菌学检验规程》检测及判定结果。

5. 结核菌培养

取新鲜晨尿 2 mL 按《结核病诊断细菌学检验规程》行结核菌培养及判定结果, 结核菌培养阳性者加行药敏试验。

6. TB-DNA FQ-PCR 检测

取无菌留取的新鲜晨尿 1 mL, 12 000 r/min 离心 5 min (离心半径 7 cm), 留取沉淀, 加入 1 mL 无菌生理盐水洗涤 1 次, 8 000 r/min 离心 5 s (离心半径 7 cm) 留取沉淀, 加入 50 μ L DNA 提取液混匀, 100 $^{\circ}$ C 恒温干浴 10 min, 4 $^{\circ}$ C 冰箱冷却后, 8 000 r/min 的速度离心 5 s (离心半径 7 cm) 待用。取标准品、阴性、阳性质控品各 1 mL, 8 000 r/min 离心 5 s (离心半径 7 cm)。取阴性和阳性质控品各 50 μ L 加等量已混匀的 DNA 提取液混匀, 100 $^{\circ}$ C 恒温干浴 10 min, 4 $^{\circ}$ C 冰箱冷却后, 以 8 000 r/min 的速度离心 5 s (离心半径 7 cm), 待用。把处理过的样本、标准品、阴性质控品、阳性质控品分别吸取上清 2 μ L 加入反应管中, 8 000 r/min 离心 5 s (离心半径 7 cm), 置入 7600 型实时荧光定量检测系统, 按预设程序进行扩增和分析, 记录结果。扩增循环数(Ct 值) <40 为阳性, >40 为阴性。

7. GeneXpert MTB/RIF 检测

严格按试剂盒的说明书操作, 取无菌留取的新鲜晨尿 15 mL, 以 6 000 r/min 的速度离心 20 min (离心半径 7 cm), 留取沉淀 2 mL, 标配处理液 1:2 比例混合, 旋紧管盖, 用力振荡 10~20 次, 静置 5~10 min 时再次用力振荡 10~20 次, 再室温静置 5~10 min。样本充分液化, 无未液化的沉渣。吸取 2 mL 样本至 Xpert 反应试剂盒, 置于 GeneXpert 检测系统自动化检测。

五、统计学方法

采用 SPSS23.0 软件进行数据分析, 计量资料通过 K-S 检验进行正态性检验, 符合正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 计数资料采用百分比表示, 两配对

样本率的比较(灵敏度、特异性)采用 McNemar 检验, 两独立样本率的比较(阳性预测值、阴性预测值和准确度)采用 Pearson 卡方检验或 Fisher 确切概率法。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、两组患者临床资料的比较

结核组中, 男性 25 例 (54.35%), 女性 21 例 (45.65%), 年龄(42.7 \pm 9.8)岁, 范围 21~66 岁, 左肾结核 22 例(47.83%), 右肾结核 23 例(50.00%), 双肾结核 1 例 (2.17%)。患者主要症状为轻微尿频 23 例 (50.00%), 体检发现肾积水或伴有肾实质损害 14 例 (30.43%), 患侧腰部酸胀不适 5 例(10.87%), 血尿 4 例(8.70%)。泌尿系彩超或 CT 检查发现不同程度的肾积水: 轻度 38 例, 中度 7 例, 重度 1 例。对照组男 31 例(58.49%), 女 22 例(41.51%), 年龄(40.7 \pm 10.5)岁, 范围 23~75 岁, 单纯性肾囊肿(直径 >4 cm)18 例 (33.96%), 慢性肾盂肾炎 15 例(28.30%), 肾盂旁囊肿 4 例(7.55%), 肾盂输尿管连接部梗阻伴肾积水 13 例 (24.53%), 肾错构瘤(直径 >4 cm)3 例(5.66%)。

结核组患者经尿液 BACTEC MGIT960 液体培养阳性或结核分枝杆菌核酸检测阳性或肾组织病理学检查确诊。对照组患者经上述结核菌检测阴性排除肾结核, 且术后病理结果与术前诊断相符, 慢性肾盂肾炎经抗感染治疗治愈。

二、不同方法的检测结果比较

由表 1 可见, T-SPOT.TB 的灵敏度为 95.65%, 高于 PPD 试验(73.91%, McNemar 检验: $P=0.002$), 两者特异性(McNemar 检验: $P=0.250$)、阳性预测值($\chi^2=0.12$, $P=0.729$)、准确度($\chi^2=1.09$, $P=0.296$)均无差异, T-SPOT.TB 阴性预测值为 95.74%, 高于 PPD 试验(80.00%), 差异有统计学意义($\chi^2=5.75$, $P=0.002$)。

GeneXpert MTB/RIF 检测灵敏度为 84.78%, 高于 TB-DNA FQ-PCR (58.70%)、结核菌液体培养法(28.26%)和 AFB 镜检法 (4.35%)(McNemar 检验: P 均 <0.001)。GeneXpert MTB/RIF 与液体培养法的特异性均为 100.00%, TB-DNA FQ-PCR 为 96.23%, AFB 镜检法为 94.34%, GeneXpert MTB/RIF 与三者

的特异性均无统计学差异(McNemar 检验: $P=1.000$ 、 0.500 和 0.250)。GeneXpert MTB/RIF 与液体培养法的阳性预测值均为 100.00% , 高于 AFB 镜检法 (40.00% , Fisher 确切概率法, $P=0.001$), 与 TB-DNA FQ-PCR 无统计学差异 (93.10% , Fisher 确切概率法, $P=0.178$)。GeneXpert MTB/RIF 的阴性预测值 (88.33%) 高于 AFB 镜检法 (53.19% , $\chi^2=20.42$, $P<0.001$)、液体培养法 (61.63% , $\chi^2=12.67$, $P<0.001$)、TB-DNA FQ-PCR (72.86% , $\chi^2=4.84$, $P=0.028$), 其准确度 (92.93%) 高于 AFB 镜检法 (52.53% , $\chi^2=40.74$, $P<0.001$)、液体培养法 (66.67% , $\chi^2=21.18$, $P<0.001$) 与 TB-DNA FQ-PCR (78.79% , $\chi^2=8.15$, $P=0.004$)。

表 1 不同结核分枝杆菌检测方法的结果比较(%)

方法	灵敏度	特异性	阳性预测值	阴性预测值	准确度
PPD 试验	73.91	90.57	87.18	80.00	82.83
T-SPOT.TB	95.65	84.91	84.62	95.74	89.90
AFB 镜检法	4.35	94.34	40.00	53.19	52.53
液体培养法	28.26	100.00	100.00	61.63	66.67
TB-DNA FQ-PCR	58.70	96.23	93.10	72.86	78.79
GeneXpert MTB/RIF	84.78	100.00	100.00	88.33	92.93

注: PPD 试验: 结核菌素试验; T-SPOT.TB: 结核感染 T 细胞斑点试验; AFB 镜检法: 涂片抗酸杆菌染色镜检法; TB-DNA FQ-PCR: 结核分枝杆菌 DNA 实时荧光定量 PCR; GeneXpert MTB/RIF: 利福平耐药实时荧光定量核酸扩增技术

讨 论

不典型肾结核仅表现为轻微的甚至无任何临床症状, 只有部分影像学改变。本研究的临床资料显示, 结核组的主要症状为轻微尿频、不明原因肾积水提示不典型肾结核的临床症状更加隐匿, 且可能较早出现输尿管结核性梗阻而继发肾积水^[6,8]。如何提高不典型肾结核的诊断水平, 应当引起高度重视^[6]。

一、T-SPOT.TB 在不典型肾结核筛查中有较高的应用价值

PPD 试验与 T-SPOT.TB 均为辅助诊断和筛查结核病及结核分枝杆菌潜伏感染较为有效和敏感的方法。本研究结果显示, T-SPOT.TB 的灵敏度 (95.65%) 和阴性预测值 (95.74%) 高于 PPD 试验, 与

现有报道相似^[9-10], 但两者特异性、阳性预测值和准确度无显著差异。究其原因, 可能是由于 T-SPOT.TB 是通过检测血液样本中每个活化的结核特异效应 T 细胞数(即显色的斑点数)来判断结核分枝杆菌感染状态, 灵敏度极高, 而 PPD 试验属于 IV 型超敏反应, 需要测量和观察皮肤的硬结和局部反应判断结果, 易受局部炎症因子浓度、皮肤病变、环境温度、测量误差等多种因素影响, 导致 T-SPOT.TB 灵敏度高于 PPD 试验。另外, T-SPOT.TB 在 36~48 h 即可报告结果, 而 PPD 试验一般需要 48~72 h。因此, 在不典型肾结核的筛查诊断中, T-SPOT.TB 较 PPD 试验具有更高的灵敏度和应用价值。

二、GeneXpert MTB/RIF 在不典型肾结核病原学诊断中有较高的应用价值

肾结核的病原学诊断包括抗酸染色 (AFB 镜检法)、结核菌培养以及结核菌 DNA 检测, 以尿结核菌培养为“金标准”^[6]。AFB 镜检法无法区分结核分枝杆菌和其他抗酸杆菌, 如包皮杆菌等。尿结核分枝杆菌 DNA 检测虽然对尿结核分枝杆菌具有较高的特异性和灵敏度, 但当肾自截、肾无功能或输尿管梗阻导致结核菌无法随尿排出及 DNA 被污染或发生变性时, 可出现假阴性和假阳性结果^[6]。另外结核菌能自发或经理化、生物因素诱导形成 L 型结核分枝杆菌, 可导致临床症状不典型、PPD 试验不敏感、抗酸染色不能检出等后果^[6]。本研究显示, GeneXpert MTB/RIF 的灵敏度 (84.78%)、阴性预测值 (100.00%) 和准确度 (92.93%) 均高于 TB-DNA FQ-PCR、液体培养法和 AFB 镜检法, 证实了 Xpert 检测结核分枝杆菌具有高度的灵敏度和准确性^[11-16], 且具备较高的阴性预测诊断价值。GeneXpert MTB/RIF 与 BACTEC MGIT96 液体培养法的特异性和阳性预测值均为 100% , 两者特异性与 TB-DNA FQ-PCR 和 AFB 镜检法无统计学差异, 而阳性预测值高于 AFB 镜检法, 与 TB-DNA FQ-PCR 无统计学差异。分析原因可能为: (1) 对样本的含菌量要求不同, 理论上, AFB 镜检法检查样本含菌量需 $5 \times 10^3 \sim 5 \times 10^4$ mL, 结核菌培养需 100 mL, TB-DNA 检测只需样本中含有 1 根结核菌即可, 少于此数时不易获得

阳性结果^[7]; (2)结核菌培养要求样本中含有存活的可繁殖的结核菌,而且生长缓慢,条件苛刻,耗时长,需要 4~8 周^[6]; (3)TB-DNA FQ-PCR 与 GeneXpert MTB/RIF 虽然都采用实时荧光定量核酸扩增技术,但由于操作设备灵敏度、密闭条件和检测样本量的不同(15 mL 和 1 mL),造成两者灵敏度的差异。因此, GeneXpert MTB/RIF 在不典型肾结核的病原学诊断中具有更高的灵敏度和应用价值。

三、结语

本研究发现 T-SPOT.TB 与 GeneXpert MTB/RIF 在不典型肾结核的筛查和病原学诊断中有较高的灵敏度和应用价值,推荐临床应用。但由于研究对象数量有限,有待扩大样本量进行大型、多中心的前瞻性研究。目前部分有条件的科研和临床研究中心已经开展了更先进的 Xpert MTB/RIF Ultra, 进一步提高了检测灵敏度,但其特异性稍低于 GeneXpert MTB/RIF,同时还探讨了如何使用现有设备条件促进 Xpert MTB/RIF 的推广应用,以上研究对临床上提高不典型肾结核诊治水平给予极大的信心^[18-19]。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 李崇斌:研究设计和实施,采集数据,分析和解释数据,撰写论文;尹航、朱晓黎、刘建震:实施研究,采集数据和分析;方鹏:分子生物技术指导和实施,范正超:论文审阅和工作指导

参 考 文 献

- Mert A, Guzelburc V, Guven S. Urinary tuberculosis: still a challenge[J]. *World J Urol*, 2020, 38(11): 2693-2698. DOI: 10.1007/s00345-020-03146-7.
- MacNeil A, Glaziou P, Sismanidis C, et al. Global epidemiology of tuberculosis and progress toward achieving global targets-2017[J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2019, 68(11): 263-266. DOI:10.15585/mmwr.mm6811a3.
- 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. DOI:10.15585/mmwr.mm6911a2.
- 景风英, 杨薇. 肾结核的中西医诊断及治疗进展[J]. *临床医学研究与实践*, 2020, 5(16):192-193, 196.
- 曾国彬, 吴碧青. 不典型肾结核临床分析[J]. *临床合理用药杂志*, 2018, 11(4):140-141.
- 那彦群, 叶章群, 孙颖浩, 等. 中国泌尿外科疾病诊断治疗指南[M]. 北京:人民卫生出版社, 2019: 463-481.
- 曹海根, 王金瑞. 实用腹部超声诊断学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 251.
- 李崇斌, 刘建震, 范正超, 等. 输尿管支架管辅助治疗肾结核的疗效分析 [J]. *中国微创外科杂志*, 2020, 20 (11):1008-1011. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6604.2020.11.011.
- 沈洪波, 陈维政. 结核分枝杆菌潜伏感染的免疫机制及免疫干预研究进展[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2016, 39(1):47-51. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2016.01.013.
- Lapphra K, Srinuchasart P, Senawong S, et al. Performance and correlation of QuantiFERON-TB Gold, T-SPOT.TB and tuberculin skin test in young children with or exposed to tuberculosis [J]. *Asian Pac J Trop Med*, 2020, 13 (9):423-425. DOI: 10.4103/1995-7645.290587.
- 刘军, 刘涛, 戴碗琴, 等. Xpert MTB/RIF 技术在结核分枝杆菌利福平耐药性快速检测中的价值[J]. *检验医学*, 2020, 35(9): 920-923. DOI: 10.3969/j.issn.1673-8640.2020.09.015.
- 王少华, 杨翰, 李爱芳, 等. 三种实验方法检测胸腔积液对结核性胸膜炎的诊断价值分析[J]. *现代检验医学杂志*, 2019, 34(3): 104-108. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7414.2019.03.025.
- 阳红梅, 苏丹虹, 管婧. 5 种结核分枝杆菌检测方法的临床应用价值研究[J]. *国际检验医学杂志*, 2020, 41(4): 440-442, 445. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2020.04.014.
- Song YH, Li Q, Ma LP, et al. Performance of the Xpert[®] MTB/RIF assay in the rapid diagnosis of tracheobronchial tuberculosis using bronchial washing fluid[J]. *J Int Med Res*, 2020, 48(10): 300060520921640. DOI: 10.1177/0300060520921640.
- Liu P, Wang Y, Hao S, et al. Comparison of the CapitalBio[™] *Mycobacterium* RT-PCR detection test and Xpert MTB/RIF assay for diagnosis of renal tuberculosis[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2021, 40(3): 559-563. DOI: 10.1007/s10096-020-04052-x.
- Figueredo L, Miranda SS, Santos L, et al. Cost analysis of smear microscopy and the Xpert assay for tuberculosis diagnosis: average turnaround time[J]. *Rev Soc Bras Med Trop*, 2020, 53: e20200314. DOI: 10.1590/0037-8682-0314-2020.
- 李明远, 徐志凯. 医学微生物学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 163-175.
- 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. DOI: 10.1002/14651858.CD013359.pub2.
- Park M, Kon OM. Use of Xpert MTB/RIF and Xpert Ultra in extrapulmonary tuberculosis[J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2021, 19(1):65-77. DOI: 10.1080/14787210.2020.1810565.

(收稿日期:2022-02-07)