

论著·临床研究

Xpert MTB/RIF 检测对淋巴结结核的诊断价值

柯 荟, 桂徐蔚, 顾 瑾

同济大学附属上海市肺科医院结核科, 上海 200433

[摘要] **目的**·分析联合利福平耐药实时荧光定量核酸扩增技术(rifampicin resistant *Mycobacterium tuberculosis* semi-nested multiple real-time fluorescence quantitative system, Xpert MTB/RIF)检测对于提高淋巴结结核诊断率的意义。**方法**·回顾性分析2016年1月至2018年12月在上海市肺科医院初次诊断为颈淋巴结结核并接受淋巴结穿刺的351例患者的临床资料,包括淋巴结穿刺物的结核分枝杆菌涂片、结核分枝杆菌培养、结核分枝杆菌DNA检测、病理学检测及Xpert MTB/RIF检测结果;分析不同检测方法的阳性率及结核分枝杆菌涂片、结核分枝杆菌培养、结核分枝杆菌DNA检测、病理学检测分别联合Xpert MTB/RIF检测的阳性率。**结果**·共纳入145例确诊淋巴结结核的患者。其中,结核分枝杆菌涂片阳性患者39例,结核分枝杆菌DNA阳性患者74例,Xpert MTB/RIF检出患者111例,结核分枝杆菌培养阳性患者51例,病理检测阳性患者87例。Xpert MTB/RIF检出8例利福平耐药患者,其中6例患者结核分枝杆菌培养阴性,2例患者结核分枝杆菌培养阳性并提示利福平耐药。结核分枝杆菌DNA联合Xpert MTB/RIF检测阳性率最高(91.0%),显著高于结核分枝杆菌涂片联合Xpert MTB/RIF检测(80.7%),差异有统计学意义($P=0.017$);同时也高于结核分枝杆菌培养联合Xpert MTB/RIF检测(88.3%)及病理检测联合Xpert MTB/RIF检测(90.3%),但差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。**结论**·联合Xpert MTB/RIF检测可提高淋巴结结核早期诊断率。

[关键词] 利福平耐药实时荧光定量核酸扩增技术;淋巴结结核;诊断;耐药

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2021.10.008 **[中图分类号]** R522 **[文献标志码]** A

Diagnostic value of Xpert MTB/RIF in lymph node tuberculosis

KE Hui, GUI Xu-wei, GU Jin

Department of Tuberculosis, Shanghai Pulmonary Hospital, Tongji University, Shanghai 200433, China

[Abstract] **Objective**·To analyze the significance of the combination of rifampicin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* semi-nested multiple real-time fluorescence quantitative system (Xpert MTB/RIF) detection in improving the diagnostic rate of lymph node tuberculosis. **Methods**·Retrospective analysis was performed on the clinical data of 351 patients who were initially diagnosed with cervical lymph node tuberculosis and received lymph node puncture in Shanghai Pulmonary Hospital from January 2016 to December 2018. The lymph node puncture materials were sent for tuberculosis smear, tuberculosis culture, tuberculosis DNA test, pathology test and Xpert MTB/RIF test. The positive rates of different detection methods and tuberculosis smear, tuberculosis culture, tuberculosis DNA test and pathological test combined with Xpert MTB/RIF test were analyzed. **Results**·A total of 145 patients with confirmed lymph node tuberculosis were included. Among them, 39 patients were tuberculosis smear positive, 74 patients were tuberculosis DNA positive, 111 patients were Xpert MTB/RIF positive, 51 patients were tuberculosis culture positive, and 87 patients were pathologically positive. Xpert MTB/RIF detected 8 patients with rifampicin drug resistance, of which 6 patients were negative in tuberculosis culture, and 2 patients were rifampicin drug resistant in tuberculosis culture. The positive rate of tuberculosis DNA combined with Xpert MTB/RIF was the highest (91.0%), which was significantly higher than that of tuberculosis smear combined with Xpert MTB/RIF (80.7%), and the difference was statistically significant ($P=0.017$). It was also higher than that of tuberculosis culture combined with Xpert MTB/RIF test (88.3%) and pathology combined with Xpert MTB/RIF test (90.3%), but there was no statistical significance (all $P>0.05$). **Conclusion**·The combination of Xpert MTB/RIF could improve the early diagnosis rate of lymph node tuberculosis.

[Key words] rifampicin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* semi-nested multiple real-time fluorescence quantitative system (Xpert MTB/RIF); lymph node tuberculosis; diagnosis; drug resistance

结核病被列为我国重大传染病之一。根据世界卫生组织的统计,我国是全球22个结核病流行严重的国家之

一,同时也是全球27个耐多药结核病流行严重的国家之一^[1]。我国结核病年发病人数约为130万,占全球发病人

[基金项目] 上海市感染性疾病(结核病学)临床医学研究中心项目(19MC1910800)。

[作者简介] 柯 荟(1988—),女,主治医师,硕士;电子信箱:kdx5566@sina.com。

[通信作者] 顾 瑾,电子信箱:gujin51250@163.com。

[Funding Information] Shanghai Clinical Research Center for infectious disease (tuberculosis) (19MC1910800)。

[Corresponding Author] GU Jin, E-mail: gujin51250@163.com。

[网络首发] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/31.2045.R.20210918.1710.014.html> (2021/9/23 10:06:03)

数的14.3%，位居全球第2位。肺外结核占结核患者的10%~20%^[2]，其中淋巴结结核是临床最常见的肺外结核。淋巴结结核中，以颈部淋巴结结核最常见，占肺外结核的80%~90%^[3-4]。颈淋巴结结核易与其他疾病引起的淋巴结炎相混淆^[5]，误诊及不及时诊治常导致疾病迁延不愈。另外，初治耐药结核比例正在逐年升高，2018年的全球数据显示，约有3.4%的初治结核为利福平耐药或多耐药结核^[6]。因此，早期诊断、早期评估患者耐药情况、早期治疗是控制该病的重要手段。

相较于外科手术切除后病理活检，超声引导下淋巴结穿刺或活检是一种简单易行的快速诊断技术，创伤性小，目前已广泛应用于颈部淋巴结结核的诊断中。但淋巴结穿刺或活检所取标本量相对较少，同时淋巴结结核分枝杆菌菌量较少，临床结核分枝杆菌涂片阳性率低；结核分枝杆菌培养的阳性率虽然稍高，但常需要2个月左右，可能导致诊治延误^[3]。淋巴结穿刺标本较少，病理学检测也常常缺乏特异性，从而难以确诊。

利福平耐药实时荧光定量核酸扩增技术（rifampicin resistant *Mycobacterium tuberculosis* semi-nested multiple real-time fluorescence quantitative system, Xpert MTB/RIF）是一种诊断结核病和耐药结核病的更快、更敏感的分枝杆菌分子测试技术；与传统实验室方法相比，它在提高诊断准确性和缩短诊断时间上优势明显，且可同时对利福平耐药情况进行检测^[7]。Xpert MTB/RIF检测是在一个封闭的系统内进行实时聚合酶链反应（polymerase chain reaction, PCR），以 *rpoB* 基因为靶基因，能够在2 h内诊断结核病并同时检测利福平耐药性。世界卫生组织建议将Xpert MTB/RIF检测作为疑似肺外结核患者的初始诊断试验^[8]。目前，Xpert MTB/RIF检测在肺结核的诊断中应用较广^[9]，但对于其在诊断淋巴结结核方面的应用效果，相关研究较为缺乏。本实验拟对Xpert MTB/RIF检测在诊断淋巴结结核时的准确率与结核分枝杆菌涂片、结核分枝杆菌培养、结核分枝杆菌DNA检测及病理学检测等进行比较，分析联合Xpert MTB/RIF检测是否能提高淋巴结结核的诊断率。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性分析2016年1月至2018年12月在同济大学附属上海市肺科医院初次诊断为颈淋巴结结核并接受淋巴结穿刺的351例患者的病历资料。纳入标准：①年龄≥18岁，临床考虑淋巴结结核可能，进行淋巴结细针穿刺

或淋巴结活检术送检结核分枝杆菌涂片、结核分枝杆菌培养、结核分枝杆菌DNA检测、病理学检测及Xpert MTB/RIF检测。②淋巴结穿刺物送检至少有1项阳性结果。排除合并其他淋巴结疾病的患者。

收集患者性别、年龄、结核感染干扰素释放试验（QuantiFERON-TB Gold, QFT）结果、合并症〔肺结核、人类免疫缺陷病毒（human immune deficiency virus, HIV）感染、糖尿病等〕情况、肿大淋巴结个数等临床基本资料。

1.2 实验室检测方法

1.2.1 超声引导下淋巴结穿刺或活检 穿刺部位消毒、铺单，在超声引导下穿刺进入病灶区，保持负压状态并使针尖在淋巴结内反复进行5~10次抽吸，立即抹片3~4张，选取2~3张投入95%乙醇中固定15 min后行苏木精-伊红（H-E）染色。取1张干片做瑞氏染色，便于观察细胞量，细胞量少者需重复取材。针管内剩余材料或重新穿刺获取标本分别留取送结核分枝杆菌涂片、结核分枝杆菌培养（BACTEC MGIT 960液体快速培养）、Xpert MTB/RIF检测、病理分子学检查（细胞学涂片和/或组织病理切片、结核分枝杆菌DNA检测）。穿刺操作、制片及诊断均由同一名医师进行。细针穿刺抽取组织性状为灰红灰白色颗粒状物、淡黄色或灰白色脓样物及灰白色乳酪样黏稠物。

1.2.2 结核分枝杆菌DNA检测 采用结核分枝杆菌核酸检测试剂盒（上海仁度生物科技有限公司），应用荧光PCR技术进行结核分枝杆菌DNA检测，具体步骤参照说明书。将DNA>500拷贝作为阳性标准。

1.2.3 Xpert MTB/RIF检测 采用全自动GeneXpert仪器及Xpert MTB/RIF试剂盒（美国Cepheid公司），按1:1的比例加入等体积的样品试剂，在室温下15 min的孵育时间中混合2次。将2 mL的混合物转移到测试管中，将测试盒装入Xpert MTB/RIF仪器，2 h内测定 *M. tuberculosis* Complex（MTBC）的阳性及对利福平的耐药性^[8]。

1.2.4 结核分枝杆菌快速培养 采用BACTEC MGIT 960全自动分析仪（美国BD公司），按标准操作程序进行分枝杆菌快速培养，阳性培养液进行一线抗结核药的药敏试验。同时，阳性培养液接种至罗氏固体培养基，采用对硝基苯甲醛法鉴定结核分枝杆菌或非结核分枝杆菌；并采用改良罗氏绝对浓度间接法进行抗结核药物的敏感性试验。具体操作步骤参照《结核病诊断细菌学检验规程》^[10]进行。

1.2.5 病理学检查 每份标本制作2张病理切片或涂片(脓液标本),分别进行H-E染色和抗酸染色。脓液涂片或病理切片经抗酸染色可见分枝杆菌,确诊淋巴结结核。H-E染色发现干酪样肉芽肿或干酪样坏死,检测结核分枝杆菌特异性插入序列IS6110、RV0577、16S rRNA阳性确诊淋巴结结核。

1.3 统计学方法

采用SPSS17.0软件进行统计学分析。定性资料的比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

研究纳入351例患者,排除无实验室依据即仅临床诊断为颈淋巴结结核患者123例,未完成所有实验检测的患者83例,最终纳入145例患者。纳入患者的中位年龄为27岁(18~85岁),其中男性75例(51.7%)。66.9%的患者为多个淋巴结肿大,90.3%的患者合并肺结核,0.7%的患者合并糖尿病,QFT检测阳性者占82.7%(表1)。

表1 淋巴结结核患者的基本资料

Tab 1 Demographic and clinical characteristics of the patients with lymph node tuberculosis

Item	n (%)
Gender (male)	75 (51.7)
Age/year	
18-30	83(57.2)
31-50	37(25.5)
51-70	20(13.8)
>70	5 (3.5)
Number of lymph nod	
Single	48 (33.1)
Multiple	97 (66.9)
QFT	
Positive	120 (82.7)
Negative	20 (13.8)
Uncertainty	5 (3.4)
With pulmonary tuberculosis	131 (90.3)
With diabetes	1 (0.7)
With HIV	1 (0.7)

2.2 不同方法检测结果

145例患者中,抗酸涂片阳性患者39例(26.9%),结核分枝杆菌DNA阳性患者74例(52.0%),Xpert MTB/RIF检出患者111例(76.6%),结核分枝杆菌培养阳性患者51例(35.2%),病理检测阳性患者87例(60.0%)。Xpert MTB/RIF检测的阳性率显著高于其他4种检测方法,差异均有统计学意义(与病理检测结果比较, $P=0.020$;与其余2种检测方法比较, $P=0.000$)。

111例Xpert MTB/RIF检出的患者中,利福平耐药患者8例(5.5%);其中,6例结核分枝杆菌培养阴性,2例阳性同时提示利福平耐药。

2.3 Xpert MTB/RIF联合检测的阳性率

Xpert MTB/RIF检测联合结核分枝杆菌DNA检测的阳性率最高(91.0%,132例),显著高于结核分枝杆菌涂片联合Xpert MTB/RIF检测的结果(80.7%,117例),差异有统计学意义($P=0.017$);但与结核分枝杆菌培养联合Xpert MTB/RIF检测结果(88.3%,128例)及病理检测联合Xpert MTB/RIF检测结果(90.3%,131例)比较,差异均无统计学意义($P=0.564$, $P=1.000$)。

3 讨论

世界卫生组织呼吁将在2030年全球结束结核病流行^[11],为达到此目标,新增结核病患者需每年下降4%~5%。目前,每年新增结核病患者下降率约为1.5%,按照目前结核病发病率的趋势,实现2030年结束结核病流行的可持续发展目标难度很大^[12]。因此,我们需要通过提高结核病诊断率、开发新的检测方法、扩大预防结核病风险因素等干预措施促进该目标的实现^[12]。在控制淋巴结结核措施中,提高诊断阳性率具有重要意义。Xpert MTB/RIF可作为怀疑淋巴结结核的初始检测方法。结核分枝杆菌的*rpoB*基因是结核分枝杆菌的特异基因片段,95%的利福平耐药发生在*rpoB*基因突变上;86.0%利福平耐药菌也对异烟肼耐药,因此利福平耐药可作为耐多药结核病的监测指标^[13]。

本研究提示,淋巴结结核男性患者比女性稍多,且多为年轻人,50%以上的患者<30岁,82.7%的患者<50岁。尼日利亚的一项研究^[4]提示:30岁以下为淋巴结结核的高发年龄,且年轻女性较男性多发。但在本研究中,男女发病率无显著差异。多发的淋巴结肿大较单发更为常见。约90%的淋巴结结核患者合并肺结核,因此对疑似淋巴结结核的患者需进行肺部影像学检查。本研究中,

1例患者合并糖尿病,1例患者合并HIV感染。英国的一项回顾性研究^[14]提示,51例患者中只有2例HIV感染者。HIV感染检出率较低,可能与发病人群较年轻或者某些医院不接收HIV确诊患者有关。其他结核常见的合并症如糖尿病,在淋巴结结核患者中并不常见,考虑此类患者的免疫抑制因素多为经济因素、熬夜、工作压力大等^[12]。

Xpert MTB/RIF检测在密闭环境中进行,对操作者和周围环境安全,并可在2 h内得到检测结果及了解耐药情况。本研究提示Xpert MTB/RIF检测阳性率最高,为76.6%,略低于国外的检测结果(89%~99%)^[15-16]。国内的类似研究显示,在鉴别淋巴结结核及其他淋巴结肿大疾病中,Xpert MTB/RIF检测敏感度和特异度分别为91.3%(73/80)和100.0%(40/40)^[17]。本研究中,利福平耐药患者占5.5%(8/145),略高于国外类似研究[4.7%(4/86)]^[18]。值得注意的是,6例Xpert MTB/RIF检出利福平耐药的患者培养结果为阴性,可能与标本组织量较少或菌株活力较低有关。临床抗结核治疗后疾病进展的患者,在无药敏指导治疗的情况下,无法确定是误诊还是耐药,可能延误患者的诊治或改变预后,需引起重视。

结核分枝杆菌涂片作为廉价、便捷的检测方法,广泛应用于临床。但是,在本研究中,涂片检测的阳性率只有26.9%(39/145)。结核分枝杆菌培养作为诊断的“金标准”,阳性率只有35.2%。既往研究^[19]显示,改良罗氏培养阳性率为20%,液体培养阳性率为40%。可能因为淋巴结取样较小,结核分枝杆菌涂片为显微镜下肉眼观察,菌量较少时可能遗漏;且多取样于干酪样坏死,伴液化区,活菌量较少,只能检测出有活菌的标本;抗酸染色涂片无法鉴别结核分枝杆菌及非结核分枝杆菌。结核分枝杆菌培养不仅需要2个月左右,而且可能因为菌株活力不足无法做药敏检测;而Xpert MTB/RIF检测可明显缩短检测时间,且阳性率高于结核分枝杆菌培养。

病理细胞学检测在淋巴结结核诊断中亦具有重要的意义^[20],其确诊依据主要有发现干酪样坏死的肉芽肿及抗酸染色发现分枝杆菌。非结核分枝杆菌亦可出现类似病理特征,与结核分枝杆菌鉴别困难,故本研究未选取肉眼可见干酪样坏死作为诊断标准。分子病理学检测主要应用PCR的方法,操作更简便,成本更低廉,结果更快速、敏感。结核分枝杆菌复合群的特异性IS6110是目前最常用的靶点,只存在于结核分枝杆菌复合群中,可用于鉴别诊断结核病与非结核分枝杆菌病^[21]。既往

实验提示IS6110具有很好的重复性及较高的灵敏度和特异度,还有潜力应用于患者痰和血浆样本中结核分枝杆菌微量核酸的检测^[22]。结核分枝杆菌蛋白Rv0577是结核病患者的主要抗原,是导致结核分枝杆菌毒株中性红染色的成分^[21]。本实验中病理检测阳性的患者占60.0%,阳性率高于“金标准”的培养结果,提示病理检测也是一种早期诊断方法;但病理诊断需要更多的组织且无法进行耐药检测,临床意义仍不如Xpert MTB/RIF检测。

本研究结果提示,联合Xpert MTB/RIF检测可以明显提高颈淋巴结结核的诊断阳性率。本研究中Xpert MTB/RIF联合其他方法检测的阳性率均在80%以上。结核分枝杆菌DNA与Xpert MTB/RIF联合检测的阳性率显著高于涂片联合Xpert MTB/RIF检测,但与另外2组联合检测方法比较无显著差异。一项国外研究^[20]提示,Xpert MTB/RIF联合检测可以将阳性率从78%提升至92%。另有研究^[23]提示,对于胸内淋巴结肿大且恶性怀疑程度较低的患者,常规诊断方法结合Xpert MTB/RIF可进一步快速诊断胸内结核淋巴结炎,推荐作为淋巴结结核常规检测项目^[24]。Xpert MTB/RIF检测目前在国内是自费项目,需要专门的仪器及试剂,在各个地区结核专科病区,甚至综合性医院开展。目前诸多研究均表明Xpert假阳性率较低^[25-26],不同检测技术的最低检出限值存在较大差异,Xpert MTB/RIF检测为131 CFU/mL,结核分枝杆菌培养为100 CFU/mL。临床中任何一种分子生物学检测结果为阳性而细菌学检测结果为阴性时,应以分子生物学检测为准^[27]。因此,为提高检出阳性率,建议临床诊断时尽量采用Xpert MTB/RIF联合检测方法,在样本量有限的情况下,优先考虑Xpert MTB/RIF检测,亦可同时获得利福平耐药情况,避免延误诊治给患者带来不良后果。

本研究为回顾性研究,考虑其他细菌或者非结核性分枝杆菌引发的淋巴结肿大都有可能在诊断性抗结核治疗后吸收,本实验的纳入标准为有实验室确诊依据的淋巴结结核患者,排除了实验室检测均阴性的诊断性抗结核患者。

综上所述,Xpert MTB/RIF检测方法具有操作简便、耗时短、阳性率高的特点,同时可对利福平耐药基因进行快速检测。联合Xpert MTB/RIF检测在诊断颈淋巴结结核中具有较高的诊断效能,并能早期指导有效抗结核治疗。淋巴结结核穿刺标本量较少,可在标本有限的情况下优先选择联合Xpert MTB/RIF检测。

参·考·文·献

- [1] Drobniewski FA, Caws M, Gibson A, et al. Modern laboratory diagnosis of tuberculosis[J]. *Lancet Infect Dis*, 2003, 3(3): 141-147.
- [2] Mohapatra PR, Janmeja AK. Tuberculous lymphadenitis[J]. *J Assoc Physicians India*, 2009, 57: 585-590.
- [3] Gautam H, Agrawal SK, Verma SK, et al. Cervical tuberculous lymphadenitis: clinical profile and diagnostic modalities[J]. *Int J Mycobacteriol*, 2018, 7(3): 212-216.
- [4] Muluye D, Biadgo B, Woldegerima E, et al. Prevalence of tuberculous lymphadenitis in Gondar University Hospital, Northwest Ethiopia[J]. *BMC Public Health*, 2013, 13: 435.
- [5] Sandu I, Mihai D, Corneci C, et al. Cervical lymph nodes, a diagnostic dilemma[J]. *Acta Endocrinol (Buchar)*, 2020, 16(1): 112-113.
- [6] MacNeil A, Glaziou P, Sismanidis C, et al. Global Epidemiology of Tuberculosis and Progress Toward Meeting Global Targets-Worldwide, 2018[J]. *Morb Mortal Wkly Rep*, 2020, 69(11): 281-285.
- [7] 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.
- [8] World Health Organization. Xpert MTB/RIF Implementation Manual: Technical and Operational 'How-To'; Practical Considerations[R]. Geneva: World Health Organization, 2014.
- [9] 高荣樑, 陈晋. GeneXpert Mtb/RIF 检测技术在临床耐药结核病诊断中的应用价值[J]. *同济大学学报(医学版)*, 2017, 38(2): 106-109.
- [10] 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[M]. 北京: 中国教育文化出版社, 2006: 54-62.
- [11] Floyd K, Glaziou P, Houben R, et al. Global tuberculosis targets and milestones set for 2016-2035: definition and rationale[J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2018, 22(7): 723-730.
- [12] GBD Tuberculosis Collaborators. Global, regional, and national burden of tuberculosis, 1990-2016: results from the Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors 2016 Study[J]. *Lancet Infect Dis*, 2018, 18(12): 1329-1349.
- [13] Mokrousov I, Otten T, Vyshnevskiy B, et al. Allele-specific rpoB PCR assays for detection of rifampin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in sputum smears[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2003, 47(7): 2231-2235.
- [14] Moualed D, Robinson M, Qureishi A, et al. Cervical tuberculous lymphadenitis: diagnosis and demographics, a five-year case series in the UK[J]. *Ann R Coll Surg Engl*, 2018, 100(5): 392-396.
- [15] Denking CM, Schumacher SG, Boehme CC, et al. Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur Respir J*, 2014, 44(2): 435-446.
- [16] Penz E, Boffa J, Roberts DJ, et al. Diagnostic accuracy of the Xpert®MTB/RIF assay for extra-pulmonary tuberculosis: a meta-analysis[J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2015, 19(3): 278-284.
- [17] 徐美丽. 细针穿刺洗脱液 Gene Xpert MTB/RIF 检测技术对淋巴结结核诊断价值研究[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2016.
- [18] Tadesse M, Abebe G, Abdissa K, et al. GeneXpert MTB/RIF assay for the diagnosis of tuberculous lymphadenitis on concentrated fine needle aspirates in high tuberculosis burden settings[J]. *PLoS One*, 2015, 10(9): e0137471.
- [19] Detjen AK, DiNardo AR, Leyden J, et al. Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Respir Med*, 2015, 3(6): 451-461.
- [20] Asimacopoulos EP, Berry M, Garfield B, et al. The diagnostic efficacy of fine-needle aspiration using cytology and culture in tuberculous lymphadenitis[J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2010, 14(1): 93-98.
- [21] Buchko GW, Echols N, Flynn EM, et al. Structural and biophysical characterization of the *Mycobacterium tuberculosis* protein Rv0577, a protein associated with neutral red staining of virulent tuberculosis strains and homologue of the streptomyces coelicolor protein KbpA[J]. *Biochemistry*, 2017, 56(30): 4015-4027.
- [22] 李自慧, 吕翎娜, 杜博平, 等. 结核分枝杆菌 IS6110 和 IS1081 微滴数字 PCR 检测体系的建立和应用[J]. *北京医学*, 2018, 40(04): 314-317.
- [23] Lee J, Choi SM, Lee CH, et al. The additional role of Xpert MTB/RIF in the diagnosis of intrathoracic tuberculous lymphadenitis[J]. *J Infect Chemother*, 2017, 23(6): 381-384.
- [24] Li HH, He ZJ, Liang JQ, et al. Evaluation of Xpert MTB/RIF for the diagnosis of lymphatic tuberculosis[J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 1968487.
- [25] Singh S, Singh A, Prajapati S, et al. Xpert MTB/RIF assay can be used on archived gastric aspirate and induced sputum samples for sensitive diagnosis of paediatric tuberculosis[J]. *BMC Microbiol*, 2015, 15: 191.
- [26] Moussa H, Bayoumi FS, Ali AM. Evaluation of GeneXpert MTB/RIF assay for direct diagnosis of pulmonary tuberculosis[J]. *Saudi Med J*, 2016, 37(10): 1076-1081.
- [27] 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]. *中华结核和呼吸杂志*, 2018, 41(9): 688-695.

[收稿日期] 2021-05-31

[本文编辑] 吴 洋