

Xpert MTB/RIF 在儿童肺结核诊断中的研究进展*

王宸¹, 王曼¹, 杜君华¹, 杜洁²

(1. 西安医学院, 西安 710021; 2. 陕西省人民医院体检中心, 西安 710068)

摘要: 儿童肺结核因其特殊性如临床表现缺乏特异性、痰结核分枝杆菌量少等特点, 早期诊断儿童肺结核相对困难。利福平耐药实时荧光定量核酸扩增检测技术(Xpert MTB/RIF)以全自动半巢式实时 PCR 技术为基础, 以 rpoB 基因为靶基因, 用探针杂交方法检测合成 rpoB 基因是否存在突变, 用于检测痰或肺泡灌洗液及粪便等多种标本结核分枝杆菌及耐药情况。该技术是结核诊断领域的创新, 在儿童肺结核早期诊断中具有较高价值。

关键词: 儿童肺结核; Xpert MTB/RIF; 诊断

中图分类号: Q503; R521 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414(2019)05-160-05

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2019.05.041

Research Progress of Xpert MTB/RIF in Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis in Children

WANG Chen¹, WANG Man¹, DU Jun-hua¹, DU Jie²

(1. Xi'an Medical University, Xi'an 710021, China; 2. Department
of Physical Examination, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710068, China)

Abstract: Children with pulmonary tuberculosis are characterized by their specificity such as lack of specificity in clinical manifestations and low amount of M. tuberculosis. Early diagnosis of tuberculosis in children is relatively difficult. The Xpert MTB/RIF detection system is based on the fully automated semi-nested real-time PCR technology. The rpoB gene is used as a target gene to detect the presence of mutations in the synthetic rpoB gene by probe hybridization. It is used to detect *Mycobacterium tuberculosis* and drug resistance in a variety of specimens such as sputum or alveolar lavage fluid and feces. This technology is an innovation in the field of tuberculosis diagnosis and has a high value in the early diagnosis of tuberculosis in children.

Keywords: tuberculosis in children; Xpert MTB/RIF; diagnosis

世界卫生组织报告儿童结核病 2016 年全球约 104 万, 占结核病总数的 10%, 20 万儿童因结核病导致死亡^[1]。其中, 儿童肺结核病占 70%~80%, 多发生在结核病高负担国家。估计我国儿童结核病 20 万例, 但年报告登记 5 000~8 000 例, 结核病诊断和报告不足^[1]。儿童肺结核以原发感染为主, 肺部以原发性、浸润渗出病灶为多, 空洞病变少见。结核分枝杆菌载量且痰排菌量低, 儿童痰液留取困难, 痰涂片镜检阳性率极低。因此, 早期诊治儿童结核相对较困难。2014 年世界卫生组织推荐利福平耐药实时荧光定量核酸扩增检测技术(Xpert *Mycobacterium tuberculosis* and rifampin-resistant, Xpert MTB/RIF)用于临床疑诊儿童结核病的初诊及防治。该技术在 2 h 左右检测结核分枝杆菌和利福平耐药情况, 对儿童肺结核早期诊断有较高临床价值, 具有里程碑意义^[2-3]。现对 Xpert MTB/RIF 在儿童肺结核的研究及应用进展进行

总结分析, 以期更好地指导临床。

1 Xpert MTB/RIF 系统的工作原理 Xpert MTB/RIF 检测系统以 rpoB 基因为靶基因, 用探针杂交方法检测合成 rpoB 基因是否存在突变。结核分枝杆菌 rpoB 基因为分枝杆菌依赖 DNA 的 RNA 聚合酶 β 亚单位编码基因, 有保守和可变两种序列, 具有显著种间相似度低和种内相似度高的特点, 对分枝杆菌可进行有效的菌种鉴定。结核分枝杆菌对利福平耐药机制是由 rpoB 基因点突变造成, 它可导致利福平无法和 β 亚基结合而失效。这种突变被分三个区域, 耐利福平结核分枝杆菌菌株突变多集中在 I 区^[4-5]。以上述理论为基础, Xpert MTB/RIF 用分子信标技术, 对通过以半巢式实时定量 PCR 扩增的 rpoB 基因的 192 bp 片段进行检测, 同一个反复多重反应体系中, 使用互不重叠 5 个不同核酸分子杂交探针, 分别标记不同荧光团, 并以探针 A~E 命名选择性覆盖 rpoB 基因 81bp

* 作者简介: 王宸(1995—), 女, 硕士研究生在读, 专业: 儿科学感染性疾病, E-mail: 438599157@qq.com。

通讯作者: 杜洁。

核心区,该区域涵盖 99.5% 利福平耐药菌株突变部位。如果待检测样本 *rpoB* 基因存在突变,探针不能与 PCR 扩增产物很好杂交,则产生荧光部分或完全被抑制。结核菌耐药表型及耐药基因型关系确立,为基于利福平耐药基因 *rpoB* 突变为靶点诊断奠定基础^[4-5]。Xpert MTB/RIF 结核试剂盒用 5 条分子信标探针对结核分枝杆菌特有序列基因上 81bp 利福平耐药决定区(*rifampin resistance determining region*, RRDR)进行检测,第 6 条探针是用来做内部质控。当 5 条分子信标探针与目标靶序列特异性地配对结合,且 5 条探针均有荧光释放,结果判为结核分枝杆菌检测阳性。提示样品中存在对利福平敏感结核分枝杆菌,且无利福平耐药性;反之,结果判为结核分枝杆菌检测阴性。当 5 条分子信标探针中的一条或者几条不能很好地与之结合,检测出少于 5 条探针结果,提示样品中存在对利福平耐药的结核分枝杆菌,故靶序列上某个位点产生了突变,结果判为结核分枝杆菌检测阳性且对利福平耐药^[6-7]。

2 Xpert MTB/RIF 对儿童肺结核的诊断价值

Xpert MTB/RIF 可对儿童肺结核做出早期诊断及治疗。鲁洁等^[8]评估 Xpert MTB/RIF 在儿童结核病的诊断价值,用 Revman5.3 和 Meta-Disc1.4 统计软件进行文献质量评价和 meta 分析,共纳入 7 个国家 13 篇文献和 4 661 例标本。Xpert MTB/RIF 用于诊断儿童结核病汇总灵敏度 0.75 (95% CI: 0.72~0.79), 汇总特异度 0.97 (95% CI: 0.96~0.97), SROC 曲线面积为 0.88。对痰、胃液和鼻咽提取物三种样本 meta 分析, Xpert MTB/RIF 检测痰灵敏度最优 76%, 痰和鼻咽提取物 99%, 优于胃液。对采用二次取样方法三项研究进行 meta 分析, 二次取样可显著提高灵敏度, 由 54% 提高至 71%, 且对试验特异度影响不明显 (均为 99%)。Xpert MTB/RIF 对儿童结核病具有较高诊断应用价值。

2.1 Xpert MTB/RIF 在支气管肺泡灌洗液中的应用研究

支气管肺泡灌洗是用支气管镜嵌入到肺段或亚段支气管水平, 收集灌洗液。灌洗液涂片查找结核分枝杆菌等, 可提高检出率, 尤其适合无痰或排痰困难者。牛波等^[9]收集确诊肺结核 126 份灌洗液标本, 行罗氏培养基培养、药物敏感性试验和 Xpert MTB/RIF 检测。灌洗液中 Xpert MTB/RIF 检测结核分枝杆菌的检出率为 59.52%, 28 份培养阳性标本检测结核分枝杆菌灵敏度为 96.43%, 98 份培养阴性标本中, 检测结核分枝杆菌灵敏度为 48.98%。YIN 等^[10]对 255 例灌洗液用涂片、培养、药敏和 Xpert MTB/RIF 检

测评估 Xpert MTB/RIF 检测价值。痰涂片、培养和 Xpert MTB/RIF 检测支气管肺泡灌洗液灵敏度分别为 8.4%, 28.9% 和 53%, 三种方法特异度均为 100%。Xpert MTB/RIF 检测 1 例多耐药结核, 与药敏结果一致。Xpert MTB/RIF 是一种快速、简便、阳性率高的检测方法, 可在 2 h 内提供利福平耐药结核结果, 为临床更快更早地提供诊断依据。

2.2 Xpert MTB/RIF 在粪便标本中的应用研究

Xpert MTB/RIF 检测粪便结核分枝杆菌有十分重要的意义。儿童生理特点决定频繁吞咽动作, 其粪便中可检测到结核分枝杆菌, 粪便更易收集。NICOL 等^[11]收集 115 例儿童肺结核粪便和痰标本行 Xpert MTB/RIF 检测。17 例经培养确诊粪便中, Xpert MTB/RIF 检测 8 例粪便结核分枝杆菌阳性, 5 例并发 HIV 感染粪便样本中检出 4 例样本结核分枝杆菌阳性, 12 例未被 HIV 感染的样本中检测出 4 例结核分枝杆菌阳性。Xpert MTB/RIF 检测粪便结核分枝杆菌的灵敏度和特异度分别为 47% 和 99%。以粪便为样本行 Xpert MTB/RIF 试验, 需合理控制样本量大小及粪便菌种群量, 以免其限制或杀死结核分枝杆菌影响灵敏度和特异度, 而导致试验偏倚。WALTERS 等^[12]研究显示粪便中其他细菌生长速度过快致结核分枝杆菌培养阳性率低, 以往以粪便为样本的 Xpert MTB/RIF 研究, 结核分枝杆菌检出的灵敏度和特异度分别为 25%~69%, 91.7%~100%。灵敏度低除因粪便样本堵塞卡槽、PCR 抑制之外, 还可与粪便样本含量不足有关。WALTERS 等^[12]以 Xpert MTB/RIF 检测胃液/诱导痰液为金标准, Xpert MTB/RIF 检测 0.6 g 和 1.2 g 粪便样本, 采取一种创新处理粪便标本方法, 用 20 例肺结核者和 20 例非肺结核对照研究。Xpert MTB/RIF 检测 0.6 g 和 1.2 g 粪便灵敏度、特异度分别 85%, 84% 和 100%, 94%。KOKUTO 等^[13]粪便 Xpert MTB/RIF 检测诊断肺结核报告, 痰涂片阳性中, 粪便 Xpert MTB/RIF 灵敏度 100%, 痰涂片弱阳性, 灵敏度 81.0%, 痰涂片阴性灵敏度是 50%; 非肺结核组粪便 Xpert MTB/RIF 检测均阴性, 特异度 100%。用这种创新粪便处理技术, 粪便代替痰液, 接近痰液样本 Xpert MTB/RIF 检测灵敏度和特异度, 在诊断儿童肺结核方面是一种技术创新革命^[14]。

2.3 Xpert MTB/RIF 在胃液标本中的应用研究

儿童睡眠时会吞咽下部分痰液, 清晨空腹留取胃液也可作为样本, 进行 Xpert MTB/RIF 检测^[15]。钱雪琴等^[16]2014 年研究胃液检测对儿童肺结核的

诊断价值。84例患儿25例结核分枝杆菌培养阳性,阳性率29.8%,其中BACTEC MGIT 960系统与罗氏培养法的阳性率分别为26.2%及19%。痰涂片阳性者30例,阳性率35.7%,其中涂片阳性以下者占阳性病例的93.3%。胃液中分枝杆菌载量低,离心浓缩集菌、镜检仔细和多次送检标本或增加标本采集量是关键。SINGH等^[15]收集130例可疑胸内结核病患儿的胃液和诱导痰液,样本被用于涂片、BACTEC-MGIT培养、多重PCR检查及Xpert MTB/RIF检测。对痰涂片和痰培养结果均为阳性的样本进行Xpert MTB/RIF检测,总灵敏度95.6%,对痰涂片阴性但培养阳性样本,灵敏度62.5%。胃液与诱导痰液合并为样本可提高Xpert MTB/RIF检测检出率。较长阶段储存后仍能保持较高的灵敏度和特异度,为儿童肺结核确诊提供相对长时间、能保留样本以便反复检测。

3 Xpert MTB/RIF在检测抗结核药耐药方面的价值 利福平是一线抗结核药物,可杀死生长分裂旺盛的结核分枝杆菌和慢生长或休眠期的病原菌,研究显示细菌对利福平的自发耐药率 $10^{-10} \sim 10^{-7}$ 。多项针对临床分离菌株的研究显示90%以上无流行病学关联的利福平耐药的结核分枝杆菌株在rpoB基因上81bp的核心区域,即利福平耐药决定区存在突变,包括点突变或短的插入、缺失突变,点突变是最常见的类型^[17]。Xpert MTB/RIF检测技术对耐多药结核病的早期诊断和治疗有十分重要的意义。Xpert MTB/RIF试验以利福平耐药相关rpoB基因为靶基因检测结核分枝杆菌,所以是检测利福平耐药的直接手段,临床实践中可以指导用药。但其不能检测出其他一线和二线抗结核药物的耐药情况,独立的耐药相关基因突变可以相互作用影响耐药菌株适应性,称为“异位显性”作用,协同作用称为“正向显性”,拮抗作用称为“负向显性”。目前认为正向异位现象可能是促进耐多药和广泛耐药菌株广泛传播的主要原因,但临床实践中还需依靠药敏试验来判断耐药情况。

4 Xpert MTB/RIF与其他方法诊断价值的比较

Xpert MTB/RIF成人应用价值得到较多肯定,儿童肺结核方面文献相对较少。张爱梅等^[18]评价Xpert MTB/RIF儿童结核病中应用价值,收集109例临床疑似结核病患者标本,分别进行荧光痰涂片镜检、液体培养、Xpert MTB/RIF检测及血结核T细胞斑点试验检测,Xpert MTB/RIF对疑似儿童结核病灵敏度28.6%,特异度87.5%。涂阳培阳标本中灵敏度均100%,涂阴培阳为50.0%;利福平耐药检测灵敏度及特异度均100.0%。Xpert MTB/RIF灵敏度(28.6%)优于荧光涂片

(20.8%),差异无统计学意义;与BACTEC MGIT 960的液体灵敏度27.3%相比,无统计学差异性;低于T细胞斑点试验(59.7%),差异有统计学显著性意义。Xpert MTB/RIF检测在儿童结核病并不具有明显优势,但其迅速检测利福平耐药可为结核病诊疗提供帮助。Xpert MTB/RIF检测痰或胃液标本,对于痰培养阳性儿童肺结核灵敏度和特异度分别为62%~68%和98%~100%,阳性率是涂片镜检的1.7倍^[19-20]。Xpert MTB/RIF除了用于检测呼吸道标本(如痰、胃液、鼻咽吸取物或支气管肺泡灌洗液)外,也可以用于检测粪便标本。培养阳性儿童肺结核粪便Xpert MTB/RIF检测的灵敏度为47%^[21]。Xpert MTB/RIF通过检测痰液诊断儿童肺结核的汇总灵敏度为62%,汇总特异度为98%。通过对支气管肺泡灌洗液和胃抽吸物这两种标本分别进行涂片、培养和Xpert MTB/RIF检测,均显示Xpert MTB/RIF的检测灵敏度显著高于另外两种方法^[20]。LU等^[22]分别对确诊结核儿童痰液、胃抽吸液、肺泡灌洗液和脑脊液等样本进行Xpert MTB/RIF检测,显示不同样本类型的阳性率显著不同,且胃抽吸液的检出阳性率最高^[23]。HIV感染儿童结核中痰/胃抽吸物Xpert MTB/RIF灵敏度为60%,特异度为98%,粪便Xpert MTB/RIF灵敏度63%和特异度99%^[24]。田斌等^[25]系统评价QFT-GIT对儿童肺结核临床诊断价值,用Stata软件进行meta分析,QFT-GIT对儿童肺结核诊断试验灵敏度点估计值为0.76,95%CI=0.65~0.84,特异度点估计值为0.98,95%CI=0.91~1.00。认为QFT-GIT具有排除肺结核诊断能力。纪丽微等^[26]对2284例评价Xpert MTB/RIF用于结核分枝杆菌联合检测价值,1097例活动结核者、1187例非结核者,Xpert MTB/RIF阳性检出率最高,灵敏度和特异度高,可取代结核分枝杆菌DNA荧光定量法加结核杆菌RNA恒温扩增线性探针结核分枝杆菌耐药快速检测系统与离心浓缩涂片法、BACTEC-MGIT960液体培养及一二线药敏试验组成结核分枝杆菌联合检测,对结核病和耐多药结核病的快速诊断具有极高的应用价值。从目前研究无论痰还是非痰液标本的Xpert MTB/RIF检测阳性率相对较高,提高儿童肺结核的检出率。

5 Xpert MTB/RIF应用优点及局限性 Xpert MTB/RIF检测准确快速、安全性高、有较高灵敏度和良好特异度等特点,适合各级医院;Xpert MTB/RIF检测可对多样本检测,适用范围广,可以对儿童肺结核做早期诊断及耐药判断。但Xpert MTB/RIF系统对利福平耐药有假阳性,样

本中存在异质性利福平耐药时结果难以判断,不能检测除利福平之外抗结核药物耐药。另外,对抗结核治疗者,Xpert MTB/RIF 检测结果阳性不表示活动结核,不能以此判断疗效和结核预后。有学者对 Xpert MTB/RIF 检测 1 486 例结果中常见异常原因行回顾分析。异常结果类型 57 份,占 3.8%,出现“错误”、“无效”及“无结果”。其中,“错误”46 份,占 80.7%，“无效”6 份,占 10.5%，“无结果”5 份,占 8.8%。57 例异常结果中,发生率较高的标本为胸腔积液、痰液和腹腔积液,而肺泡灌洗液和脑脊液等标本异常结果发生率较低^[27]。但在 Xpert MTB/RIF 检测实际操作时多种原因可导致出现异常结果,其原因主要有人为因素、标本因素及实验室环境与仪器因素,个别试剂盒质量问题也可出现异常结果。样本体积过少或过多、对黏稠样本消化或样本孵育时间不充分、各种因素导致 PCR 反应抑制。标本黏稠、含有食物残渣或血液痰液标本、样本中含有色素颗粒如腹胸水标本中的色素颗粒容易堵塞 PCR 反应管尖端,出现异常结果。Xpert MTB/RIF 检测技术质量控制体系缺陷、实验室环境及仪器因素等也可出现异常结果。

参考文献:

- [1] WHO. Global tuberculosis report 2017 [C]. Geneva: World Health Organization, 2017.
- [2] GRAHAM S M, CUEVAS L E, JEAN-PHILIPPE P, et al. Clinical case definitions for classification of intrathoracic tuberculosis in children: an update [J]. Clin Infect Dis, 2015, 61(suppl3): 179-187.
- [3] WHO. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children [M]. 2nd Ed. Geneva: World Health Organization, 2014.
- [4] STEINGART K R, SCHILLER I, HORNE D J, et al. Xpert MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2013, 1: CD009593.
- [5] LI Shiyang, LIU Bin, PENG Mingli, et al. Diagnostic accuracy of Xpert MTB/RIF for tuberculosis detection in different regions with different endemic burden: A systematic review and meta-analysis [J]. PLoS ONE, 2017, 12(7): e0180725.
- [6] SHARMA S K, KOHLI M, YADAV R N, et al. Evaluating the diagnostic accuracy of Xpert MTB/RIF assay in pulmonary tuberculosis [J]. PLoS One, 2015, 10(10): e0141011.
- [7] LIN S Y, DESMOND E P. Molecular diagnosis of tuberculosis and drug resistance [J]. Clin Lab Med, 2014, 34(2): 297-314.
- [8] 鲁洁, 董方, 初平, 等. Xpert MTB/RIF 对儿童结核病诊断价值的 Meta 分析 [J]. 中国防痨杂志, 2015, 37(6): 590-596.
- LU Jie, DONG Fang, CHU Ping, et al. Diagnosis value of Xpert MTB/RIF assay for tuberculosis in children: a meta-analysis [J]. Chinese J Antituberc, 2015, 37(6): 590-596.
- [9] 牛波, 刘建华, 曹丽洁, 等. Xpert MTB/RIF 系统检测儿童肺结核灌洗液标本结果分析 [J]. 皖南医学院学报, 2016, 35(2): 140-142.
- NIU Bo, LIU Jianhua, CAO Lijie, et al. Assessment of Xpert MTB/RIF assay for the detection of *Mycobacterium tuberculosis* and rifampicin resistance in bronchoalveolar lavage fluid of children with pulmonary tuberculosis [J]. J of Wannan Medical College, 2016, 35(2): 140-142.
- [10] YIN Qinqin, JIAO Weiwei, HAN Rui, et al. Rapid diagnosis of childhood pulmonary tuberculosis by Xpert MTB/RIF assay using bronchoalveolar lavage fluid [J]. Biomed Research International, 2014(20): 310194.
- [11] NICOL M P, SPIERS K, WORKMAN L, et al. Xpert MTB/RIF testing of stool samples for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children [J]. Clinical Infectious Diseases, 2013, 57(3): E18-E21.
- [12] WALTERS E, SCOTT L, NABETA P, et al. Molecular detection of *Mycobacterium tuberculosis* from stools in young children by use of a novel centrifugation-free processing method [J]. Journal of Clinical Microbiology, 2018, 56(9): e00781-18.
- [13] KOKUTO H, SASAKI Y, YOSHIMATSU S, et al. Detection of *Mycobacterium tuberculosis* in fecal specimens from adults diagnosed with pulmonary tuberculosis using the Xpert MTB/Rifampicin test [J]. Open Forum Infect Dis, 2015, 2(2): ofv74.
- [14] BANADA P P, NAIDOO U, DESHPANDE S, et al. A novel sample processing method for rapid detection of tuberculosis in the stool of pediatric patients using the Xpert MTB/RIF assay [J]. PLoS One, 2016, 11(3): E151980.
- [15] 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 Microbiology, 2015, 15(1): 191.
- [16] 钱雪琴, 邓桂林, 朱文芳, 等. 胃液检测在儿童肺结核诊断中的应用研究 [J]. 中国卫生检验杂志, 2014, 24(16): 2351-2353.
- QIAN Xueqin, DENG Guilin, ZHU Wenfang, et al. Evaluation of gastric juice in diagnosis of child pulmonary tuberculosis [J]. Chinese Journal of Health Laboratory Technology, 2014, 24(16): 2351-2353.
- [17] 李勤静, 焦伟伟. 结核分枝杆菌利福平耐药机制及其适应性研究进展 [J]. 结核病与肺部健康杂志, 2017, 6(2): 106-109.
- LI Qinjing, JIAO Weiwei. Research progress on drug resistance mechanisms and adaptability of rifampicin resistant *Mycobacterium tuberculosis* [J]. Journal of Tuberculosis and Lung Health, 2017, 6(2): 106-109.
- [18] 张爱梅, 李锋, 刘旭晖, 等. 利福平耐药实时荧光定量核酸扩增技术在儿童结核病快速检测中的应用 [J]. 中华儿科杂志, 2016, 54(5): 370-374.

- ZHANG Aimei, LI Feng, LIU Xuhui, et al. Application of gene Xpert *Mycobacterium tuberculosis* DNA and resistance to rifampicin assay in the rapid detection of tuberculosis in children[J]. Chinese J Pediatr, 2016, 54(5): 370-374.
- [19] REITHER K, MANYAMA C, CLOWES P, et al. Xpert MTB/RIF assay for diagnosis of pulmonary tuberculosis in children: a prospective, multicentre evaluation[J]. J Infect, 2015, 70(4): 392-399.
- [20] DETJEN A K, DI NARDO A R, 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.
- [21] NICOL M P, SPIERS K, WORKMAN L, et al. Xpert MTB/RIF testing of stool samples for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children[J]. Clin Infect Dis, 2013, 57(3): e18-e21.
- [22] LU Jie, LI Huimin, DONG Fang, et al. The feasibility of Xpert MTB/RIF testing to detect rifampicin resistance among childhood tuberculosis for prevalence surveys in Northern China[J]. Biomed Res Int, 2017, 2017: 5857369.
- [23] MYO K, ZAW M, SWE T L, et al. Evaluation of Xpert[®] MTB/RIF assay as a diagnostic test for pulmonary tuberculosis in children in Myanmar[J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2018, 22(9): 1051-1055.
- [24] LACOURSE S M, PAVLINAC P B, CRANMER L M, et al. Stool Xpert MTB/RIF and urine lipoarabinomannan for the diagnosis of tuberculosis in hospitalized HIV-infected children[J]. AIDS, 2018, 32(1): 69-78.
- [25] 田斌, 文岚, 刘燕萍, 等. QFT-GIT 对儿童肺结核临床诊断价值的 meta 分析[J]. 现代检验医学杂志, 2019, 34(1): 89-92, 96.
- TIAN Bin, WEN Lan, LIU Yanping, et al. Clinical usefulness of quantiFERON-TB gold in-tube (QFT-GIT) test for tuberculosis diagnosis in children: a systematic review[J]. J Mod Lab Med, 2019, 34(1): 89-92, 96.
- [26] 纪丽微, 林健雄, 彭东东, 等. Xpert MTB/RIF 技术用于结核分枝杆菌联合检测的研究[J]. 国际检验医学杂志 2017, 38(10): 1391-1394.
- JI Liwei, LIN Jianxiong, PENG Dongdong, et al. Study on combined detection of *Mycobacterium tuberculosis* by Xpert MTB/RIF [J]. International Journal of Laboratory Medicine, 2017, 38(10): 1391-1394.
- [27] 刘权贤, 李正付, 陈玲, 等. 利福平耐药实时荧光定量核酸扩增技术检测结核病临床标本时异常结果的分析及处理[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2018, 41(5): 386-387.
- LIU Quanyan, LI Zhengfu, CHEN Ling, et al. Analysis and management of abnormal results of rifampicin-resistant real-time fluorescence quantitative nucleic acid amplification technique in detection of clinical specimens of tuberculosis[J]. Chin J Tuberc Respir Dis, 2018, 41(5): 386-387.
- 收稿日期: 2019-06-05
修回日期: 2019-07-03
-
- (上接 152 页) Nationalities, 2015, 37(4): 574-576.
- [3] LIRAS I N, RAHBAR E, HARTING M T, et al. When children become adults and adults become most hypercoagulable after trauma: An assessment of admission hypercoagulability by rapid thrombelastography and venous thromboembolic risk[J]. J Trauma Acute Care Surg, 2016, 80(5): 778-782.
- [4] 李虎. 血浆纤维蛋白单体水平检测对下肢骨折术后静脉栓塞的预测价值[J]. 现代检验医学杂志, 2017, 32(5): 133-136.
- LI Hu. Predictive value of plasma fibrin monomer level on postoperative venous thromboembolism in fracture of lower limb[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2017, 32(5): 133-136.
- [5] 蒋知云, 马俊芬, 明亮. microRNA 在深静脉血栓形成中的作用及临床价值研究进展[J]. 医学研究生学报, 2017, 30(8): 893-896.
- JIANG Zhiyun, MA Junfen, MING liang. Advances in the study of microRNA in deep vein thrombosis[J]. Journal of Medical Postgraduates, 2017, 30(8): 893-896.
- [6] 范晓理, 王海嵘, 潘曙明, 等. 血栓弹力图在急性脑梗死患者溶栓前后的差异研究[J]. 临床误诊误治, 2014, 27(4): 58-60.
- FAN Xiaoli, WANG Hairong, PAN Shuming, et al. The difference of thrombelastogram in patients with cerebral infarction before and after the treatment of intravenous thrombolysis [J]. Clinical Misdiagnosis & Mistherapy, 2014, 27(4): 58-60.
- [7] 白瑞, 郝兴华. 血栓弹力图在临床疾病诊断中的应用[J]. 实验与检验医学, 2018, 36(1): 42-45.
- BAI Rui, HAO Xinghua. Application of thrombotic mammogram in clinical diagnosis of diseases[J]. Experimental and Laboratory Medicine, 2018, 36(1): 42-45.
- [8] 王春梅, 吉训明, 段建钢, 等. 血栓弹力图检测低相对分子质量肝素治疗颅内静脉系统血栓形成患者的凝血状态[J]. 血栓与止血学, 2018, 24(4): 555-557.
- WANG Chunmei, JI Xunming, DUAN Jiangang, et al. Thromboelastography for detecting coagulation status in patients with intracranial venous thrombosis treated with low molecular weight heparin[J]. Chinese Journal of Thrombosis and Hemostasis, 2018, 24(4): 555-557.
- [9] 许红霞, 宋来春. 血栓弹力图动态监测 AIS 患者瑞通立静脉溶栓过程及其应用[J]. 现代检验医学杂志, 2016, 31(5): 137-139.
- XU Hongxia, SONG Laichun. Thromboelastographic dynamic monitoring and clinical application in patients experiencing acute ischemic stroke and receiving reteplase[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2016, 31(5): 137-139.
- 收稿日期: 2019-05-21
修回日期: 2019-07-25