

• 论 著 •

GenoType[®] MTBDRsl 试验检测喹诺酮类抗结核药耐药性准确性的 Meta 分析

崔 喆¹, 胡文飞^{2△}, 韩 璐³(1. 天津市宝坻区人民医院, 天津 301800; 2. 兰州大学第二医院, 甘肃兰州 730000;
3. 兰州大学第一临床医学院, 甘肃兰州 730000)

摘要:目的 系统评价 GenoType[®] MTBDRsl 试验检测喹诺酮类抗结核药耐药性的准确性。方法 检索 PubMed、Embase、Web of Science、中国生物医学文献数据库、中国知网、维普数据库和万方数据库, 采集以 GenoType[®] MTBDRsl 试验作为喹诺酮类抗结核药耐药性检测诊断性试验的文献, 对纳入研究进行方法学质量评价后, 采用 Meta-Disc1.4 软件进行统计学分析。结果 最终纳入 16 篇文献, 共 1 766 例患者。Meta 分析结果显示, GenoType[®] MTBDRsl 试验检测喹诺酮类抗结核药耐药性的合并敏感度、合并特异度、阳性似然比、阴性似然比、诊断比值比和综合受试者工作特征曲线下面积分别为 0.83、0.96、17.50、0.20、108.46 和 0.934 9。结论 GenoType[®] MTBDRsl 试验对喹诺酮类抗结核药耐药性的诊断敏感度和特异度较高, 可作为喹诺酮类抗结核药耐药性检测的有效方法之一。

关键词: GenoType[®] MTBDRsl 试验; 喹诺酮类; 耐药性; 诊断性试验; Meta 分析; 结核病

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2015.21.017

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2015)21-3119-04

Diagnostic value of GenoType[®] MTBDRsl assay for the resistance to fluoroquinolones anti-tuberculosis drugs: a Meta-analysis

Cui Zhe¹, Hu Wenfei^{2△}, Han Lu³

(1. Tianjin Baodi District Hospital, Tianjin 301800, China; 2. the Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou, Gansu 730000, China; 3. the First Clinical Medical College of Lanzhou University, Lanzhou, Gansu 730000, China)

Abstract: Objective To evaluate the diagnostic accuracy of GenoType[®] MTBDRsl for the resistance to fluoroquinolones anti-tuberculosis drugs. Methods Systematic and comprehensive literature was searched in PubMed, Embase, Web of Science, CBM, CNKI, VIP and Wanfang database. The relative studies of GenoType[®] MTBDRsl to fluoroquinolones anti-tuberculosis drugs were included. After quality assessment, Meta-Disc1.4 software was used to analyze the data. Results A total of 16 trials, involving 1 766 participants, were included. The results of Meta-analysis showed that the weighted sensitivity, specificity, positive likelihood ratio, negative likelihood ratio, diagnostic odds ratio, and the area under summary receiver operation curve were 0.83, 0.96, 17.50, 0.20, 108.46 and 0.934 9, respectively. Conclusion GenoType[®] MTBDRsl assay for the resistance to fluoroquinolones anti-tuberculosis drugs might be with high sensitivity and specificity, which could be recommended as efficacy diagnostic tool.

Key words: GenoType[®] MTBDRsl assay; fluoroquinolones; resistance; diagnostic test; Meta-analysis; tuberculosis

近年来, 全球结核病发病率有所上升, 尤其在发展中国家, 结核病仍是威胁公众健康的主要疾病之一^[1-2]。抗结核化疗药物的应用使结核病发病率有所下降, 但随着药物应用的日益普及, 以及受化疗方案不合理或患者治疗依从性差等因素的影响, 结核分枝杆菌耐药问题日趋严重, 耐多药结核病 (MDR-TB) 随之出现, 并因治疗困难、治愈率低、复发率及病死率高而成为突出的公共卫生问题^[3-4]。国内《肺结核诊断及治疗指南》规定二线抗结核药物是治疗 MDR-TB 感染的主要药物, 其中喹诺酮类 (FQs) 推荐使用氧氟沙星、左氧氟沙星和莫西沙星, 而左氧氟沙星应用最为广泛, 使用率高于 80%^[5-6]。氧氟沙星、莫西沙星对 MDR-TB 的治疗也具有重要作用^[7-8]。目前, 用于 MDR-TB 诊断的传统检测方法包括细菌培养法和痰涂片抗酸染色镜检法^[9], 后者检测速度较快, 费用较低, 但灵敏度低, 易出现漏检, 且无法鉴定耐药结核分枝杆菌^[10-11]。细菌培养法检测灵敏度较高, 并可通过药敏实验鉴定耐药结核分枝杆菌, 是结核分枝杆菌检测的“金标准”, 但由于结核分枝杆菌生长缓慢, 难于培养, 因此检测耗时较长, 一般至少需要数周的时间, 不利于患者的及时诊治和预防菌株传播^[12]。基因分型检

测具有速度快、操作标准化程度高、高通量等优点, 因此具有较大的应用潜力。其中, 分子线性探针杂交技术是世界卫生组织推荐的结核耐药快速诊断方法^[13]。GenoType[®] MTBDRsl 线性探针杂交试验可用于结核分枝杆菌 FQs 耐药性检测, 可在 6 h 内报告药敏实验检测结果, 实现了 MDR-TB 耐药性的快速诊断^[14]。本研究以分离培养药敏实验作为金标准, 运用系统评价 (Meta 分析) 的方法, 评价了 GenoType[®] MTBDRsl 试验检测 FQs 耐药性的价值^[15]。

1 材料与方法

1.1 纳入标准 研究类型: 采用 GenoType[®] MTBDRsl 试验对 FQs 耐药性的诊断性横断面研究或病例对照研究。研究对象: MDR-TB、泛耐药结核病 (XDR-TB)、药物敏感结核病 (DS-TB) 患者和耐二线抗结核药的患者, 不限制年龄、性别、种族。诊断试验: GenoType[®] MTBDRsl 试验。金标准: 结核分枝杆菌分离培养药敏实验。测量指标: 敏感度 (SEN)、特异度 (SPE)、阳性似然比 (+LR)、阴性似然比 (-LR)、比值比 (DOR) 及其合并值和 95% 置信区间 (CI), 综合受试者工作特征曲线 (SROC)、SROC 曲线下面积 (AUC) 和 Q* 指数。

1.2 排除标准 无法提取四格表相关数据的试验,会议摘要或编辑部来往信件,研究对象资料报告不全且联系作者未回复者,个案报道,研究对象为非结核病患者,诊断试验非 GenoType® MTBDRsl 试验。

1.3 文献检索 以 GenoType® MTBDRsl、MDR-TB、fluoro-quinolones、sensitivity、specificity、diagnos * 等为检索词,检索 PubMed(1966~2015.1)、Embase(1980~2015.1)、Web of Science(1980~2015.1)数据库。以 MTBDRsl、耐多药结核病、喹诺酮类抗结核药、诊断、敏感度、特异度等为检索词检索中国生物医学文献数据库(CBM,1978~2015.1)、中国知网(CNKI,1979~2015.1)、维普数据库(VIP,1989~2015.1)和万方数据库(WF,1982~2015.1)。采用主题词与自由词相结合的方式,依据 The Bayes Library of Diagnostic Studies and Reviews 制订检索策略,所有检索策略经过多次预检索后确定^[16]。PubMed 检索策略如下:(((((((“MDR-TB”[MeSH])) OR ((MDR-TB[Title/Abstract])))) AND ((GenoType® MTBDRsl[Title/Abstract])) AND ((fluoroquinolones[Title/Abstract])) AND (((“sensitivity and specificity”[MeSH Terms] OR (“sensitivity”[All Fields] AND “specificity”[All Fields]) OR “sensitivity and specificity”[All Fields])) OR (“Diagnosis”[Mesh] OR “diagnosis”[Subheading])))). CBM 检索策略如下:((“耐多药结核病”[不加权:扩展]) OR ((“耐多药结核病”[常用字段:智能])) AND ((“MTBDRsl”[常用字段:智能]) AND“喹诺酮类抗结核药”[常用字段:智能]) AND

((“诊断”[常用字段:智能]) AND “敏感度”[常用字段:智能]) AND “特异度”[常用字段:智能])。此外,追踪纳入文献、相关综述和 Meta 分析的参考文献。若试验报告不详或资料缺乏,与作者联系以尽量补充纳入文献资料。

1.4 资料提取及质量评价 资料提取内容包括:第一作者、发表年度、研究国家、样本量、真阳性数(TP)、假阳性数(FP)、真阴性数(TN)和假阴性数(FN)等。根据诊断准确性研究质量评价 2(QUADAS-2)的条目评价纳入研究的方法学质量^[17]。由 2 名研究人员独立提取数据和进行质量评价后交叉核对,如遇分歧,通过讨论解决,若不能达成共识,则通过第 3 方解决。

1.5 统计学处理 纳入研究间的异质性评价采用 SPSS17.0 软件进行卡方检验,以 I^2 值评估异质性大小, $I^2 \leq 25\%$ 判为异质性小, $25\% < I^2 \leq 50\%$ 判为中等程度异质性, $I^2 > 50\%$ 判为存在高度异质性^[18-19]。采用 Meta-Disc1.4 软件计算各研究的 SEN、SPE、-LR、+LR、DOR 及其合并值和 95% CI,绘制 SROC 曲线并估计 AUC 和 Q* 指数。

2 结 果

2.1 文献筛选 共检索获得相关文献 630 篇,初筛后剩余 41 篇,进一步查阅全文,排除未达到纳入标准(不能提取数据)的文献 25 篇,最终纳入 16 篇文献。纳入的 16 篇文献研究对象包含 1 766 例患者,均以分离培养药敏实验为金标准,4 个研究为病例对照实验,12 个为横断面研究。纳入研究的其他特征及各研究的相关诊断效能参数见表 1。

表 1 纳入文献研究基本特征

第一作者	发表 年度(<i>n</i>)	研究地区	样本 量(<i>n</i>)	研究设计	TP (<i>n</i>)	FP (<i>n</i>)	FN (<i>n</i>)	TN (<i>n</i>)	SEN(95%CI)	SPE(95%CI)
Zivanovic ^[20]	2012	塞尔维亚	19	横断面研究	5	0	0	14	1.00(0.48,1.00)	1.00(0.77,1.00)
van Ingen ^[21]	2010	荷兰	26	横断面研究	5	0	0	21	1.00(0.48,1.00)	1.00(0.84,1.00)
Ferro ^[22]	2013	哥伦比亚	73	横断面研究	3	8	0	62	1.00(0.29,1.00)	0.89(0.79,0.95)
范齐文 ^[14]	2011	中国	94	横断面研究	49	3	3	39	0.94(0.84,0.99)	0.93(0.81,0.99)
Hillemann ^[23]	2009	德国	106	病例对照研究	29	0	3	74	0.91(0.75,0.98)	1.00(0.95,1.00)
Brossier ^[24]	2010	法国	52	病例对照研究	21	1	3	27	0.88(0.68,0.97)	0.96(0.82,1.00)
Kontsevaya ^[25]	2011	英国	48	横断面研究	25	0	4	19	0.86(0.68,0.96)	1.00(0.82,1.00)
Ignatyeva ^[26]	2012	爱沙尼亚	180	病例对照研究	69	7	12	92	0.85(0.76,0.92)	0.93(0.86,0.97)
Huang ^[27]	2011	中国	234	横断面研究	63	0	11	160	0.85(0.75,0.92)	1.00(0.98,1.00)
Lopez-Roa ^[28]	2012	西班牙	26	横断面研究	5	0	1	20	0.83(0.36,1.00)	1.00(0.83,1.00)
Jin ^[29]	2013	中国	261	横断面研究	111	11	26	113	0.81(0.73,0.87)	0.91(0.85,1.00)
Chikamatsu ^[30]	2012	日本	46	横断面研究	16	1	4	25	0.80(0.56,0.94)	0.96(0.80,1.00)
Kiet ^[31]	2010	越南	62	病例对照研究	31	0	10	21	0.76(0.60,0.88)	1.00(0.84,1.00)
Miotto ^[32]	2012	意大利	174	横断面研究	42	1	15	116	0.74(0.60,0.84)	0.99(0.95,1.00)
Said ^[33]	2012	南非	336	横断面研究	26	7	11	292	0.70(0.53,0.84)	0.98(0.95,0.99)
Lacoma ^[34]	2012	西班牙	29	横断面研究	4	5	3	17	0.57(0.18,0.90)	0.77(0.55,0.92)

2.2 纳入文献质量评价 质量评价结果显示,文献[21,23-24,26,28,31-32,34]描述了病例选择的偏倚风险高,共计 8 篇,文献[20,22,25,27,29,33]描述了病例选择的偏倚风险低,共计 6 篇,文献[14,30]对病例选择的偏倚风险描述不清楚,共计 2 篇;文献[30-31]描述了待评价试验的偏倚风险高,共计 2

篇,文献[20,21,25-27,29,32-34]描述了待评价试验的偏倚风险低,共计 9 篇,文献[14,22-24,28]对待评价试验的偏倚风险描述不清楚,共计 5 篇;对于金标准的偏倚风险描述,文献[21,31,33]显示高风险,共计 3 篇,文献[20,23,26-30,32]显示低风险,共计 8 篇,文献[14,22,24-25,34]显示不清楚,共计 5

篇;对于病例流程和进展情况的偏倚风险描述,仅文献[28,31,34]描述不清,共计 3 篇,文献[14,20-27,29-30,32-33]均描述了低风险,共计 13 篇;文献[21,23-24,26,31-32]报告纳入病例的实际临床运用评估高,共计 6 篇,文献[20,22,14,26,27-30,33-34]报告纳入病例的实际临床运用评估低,共计 10 篇;文献[14,21-23,25-34]对于待评价试验的实施和解释与评价问题的匹配情况评价的报告低,共计 15 篇,文献[24]则报告不清楚;所有纳入的文献均报道金标准的适用性评价低^[14,20-34]。

2.3 Meta 分析结果 采用卡方检验分析各研究间异质性, $I^2=43.0\%$,提示中等程度异质性,采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示,与分离培养药敏实验相比,GenoType[®] MTBDRsl 检测 MDR-TB 对 FQs 的耐药性,SNE 合并为 0.83,95%CI(0.79,0.86),SPE 合并为 0.96,95%CI(0.95,0.97),+LR 合并为 17.50,95%CI(9.98,30.69),-LR 合并为 0.20,95%CI(0.16,0.25),DOR 合并为 108.46,95%CI(56.68,207.55),见图 1。SROC 曲线提示:AUC=0.934 9,Q* 值为 0.871 1,见图 2。

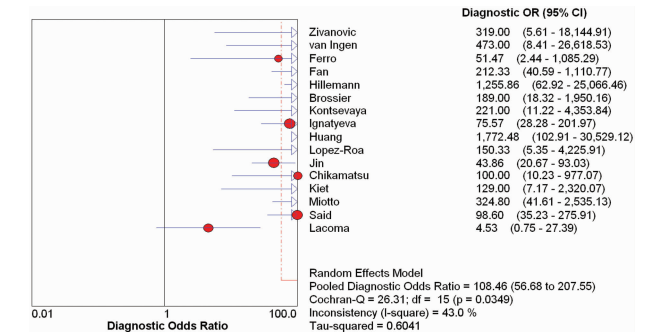


图 1 GenoType[®] MTBDRsl 试验检测 FQs 耐药性的 DOR Meta 分析结果

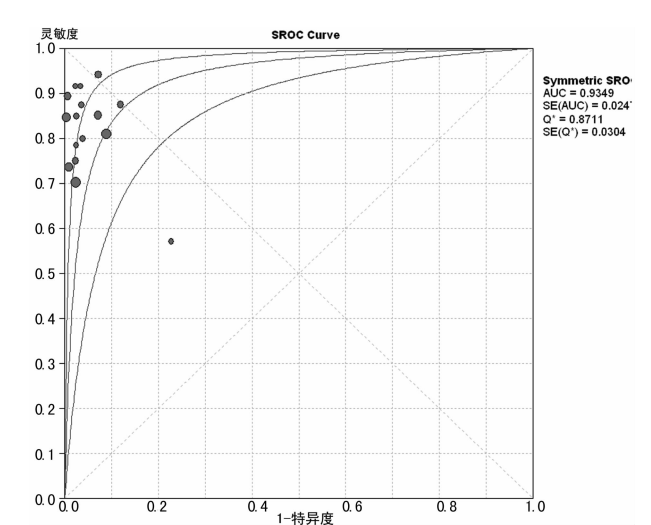


图 2 GenoType[®] MTBDRsl 试验检测 FQs 耐药性的 SROC 曲线

3 讨 论

近年来,全球结核病发病率有所上升,且 MDR-TB 较为常见,增加了疾病的治疗难度。FQs 是治疗结核病的常用药物,在 MDR-TB 治疗中亦具有重要作用。检测结核分枝杆菌耐药性的方法较多,其中分离培养药敏实验是金标准,但临床应用有一定的局限性。GenoType[®] MTBDRsl 线性探针杂交试验可实现 FQs 耐药性快速检测。

本研究以分离培养药敏实验作为金标准,纳入了 16 个

GenoType[®] MTBDRsl 试验检测 FQs 耐药性的研究进行 Meta 分析,结果显示:GenoType[®] MTBDRsl 试验检测 FQs 耐药性的 SEN 合并为 0.83,说明漏诊率是 0.17,相对较低。+LR 合并越高,提示结果为阳性时,疑似病例为 FQs 耐药患者的可能性越大,-LR 合并越低,提示结果为阴性时,排除疑似病例为 FQs 耐药患者的可能性越大。本研究中,+LR 合并为 17.50,可认为 GenoType[®] MTBDRsl 试验检测 FQs 耐药性的误诊率较低,即 GenoType[®] MTBDRsl 试验结果为阳性时,疑似病例为 MDR-TB 的可能性较大;-LR 合并为 0.20,可认为 GenoType[®] MTBDRsl 试验检测 FQs 耐药性的漏诊率低,即 GenoType[®] MTBDRsl 试验结果为阴性时,疑似病例排除 MDR-TB 的可能性较大。GenoType[®] MTBDRsl 试验的 DOR 合并为 108.46,SROC AUC 为 0.934 9,Q* 指数值为 0.871 1。SROC AUC 越接近 1.0,诊断效能越高,越接近 0.5,诊断效能越低,可见其诊断效能较高;Q* 指数值越大,准确性越高,可见其诊断准确性较高。

本研究纳入的文献研究均以分离培养药敏实验作为金标准,然而结核分枝杆菌生长缓慢,难于培养,所以该方法检测耗时较长,一般至少需要数周的时间。国内外均有研究报道,对于结核分枝杆菌 FQs 敏感性检测,GenoType[®] MTBDRsl 试验效果较好^[35-36]。其检测原理是提取并采用聚合酶链反应扩增标本 DNA,最终考察变异基因热点区域的碱基变化情况。此方法耗时短,操作简便,且本研究结果显示其具有较高敏感度和特异度,这为采用 GenoType[®] MTBDRsl 诊断 FQs 耐药性提供了依据。

纳入本研究的多数文献报道了诊断性试验及金标准的详细步骤,可重复性较好。大部分研究并未提及是否采用了“盲法”,可能存在测量偏倚;样本量偏少且分布不均,可能存在选择性偏倚。针对纳入研究存在的问题,今后的研究应注意以下内容:(1)详细描述研究对象的基本特征、测量指标、试验具体方法等,以确保可操作性和参考价值;(2)诊断性试验和对照试验应尽量同步进行,试验应保证“双盲”以避免偏倚;(3)应报告诊断性试验和金标准试验中出现的难以解释的结果,并且详细记录由于结果不确定性和特殊原因中途退出试验的研究对象数量。

本次 Meta 分析结果显示 GenoType[®] MTBDRsl 试验对 FQs 耐药性诊断的敏感度和特异度较高,可作为 FQs 耐药性的有效检测方法之一。

参考文献

- [1] 郑芬,吴奎海,孙静静,等.实时荧光定量 PCR 技术诊断肺结核的 Meta 分析[J].中国热带医学,2011,11(12):1315-1317.
- [2] World Health Organization. Global tuberculosis report 2013[M]. Geneva:World Health Organization,2014.
- [3] Agee KR,Balk AR. Central venous catheterization in the critically ill patient[J]. Crit Care Clin,1992,8(4):677-686.
- [4] 陈卫红,徐波,唐万琴,等.莫西沙星治疗难治、复治、耐多药肺结核的 Meta 分析[J].南京医科大学学报:自然科学版,2010,22(8):1166-1171.
- [5] 中华医学会结核学会.结核病诊断和治疗指南[J].中华结核呼吸杂志,2001,24(2):10-74.
- [6] 李文婧,孙强,闫慧,等.结核病专科医院和结防机构二线抗结核药物使用现状调查[J].中国防痨杂志,2010,32(11):706-709.
- [7] Miyazaki E,Miyazaki M,Chen JM,et al. Moxifloxacin(BAY12-

- 8039), a new 8-methoxyquinolone, is active in a mouse model of tuberculosis[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1999, 43(1): 85-89.
- [8] Fattorini L, Tan D, Iona E, et al. Activities of moxifloxacin alone and in combination with other antimicrobial agents against multi-drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* infection in BALB mice[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2003, 47(1): 360-362.
- [9] 鞠晓红. 结核分枝杆菌诊断方法研究进展[J]. *中国人兽共患病学报*, 2012, 28(4): 393-397.
- [10] Steingart KR, Henry M, Ng V, et al. Fluorescence versus conventional sputum smear microscopy for tuberculosis: a systematic review[J]. *Lancet Infect Dis*, 2006, 6(9): 570-581.
- [11] 朱玉兰, 王佃鹏, 高朝贤, 等. 结核分枝杆菌荧光定量 PCR 检测方法的建立于应用[J]. *中国热带医学*, 2008, 10(8): 1680-1682.
- [12] Pai M. The accuracy and reliability of nucleic acid amplification tests in the diagnosis of tuberculosis[J]. *Natl Med J India*, 2004, 17(5): 33-236.
- [13] World Health Organization. New laboratory diagnostic tools for tuberculosis control [M]. Geneva: World Health Organization, 2008.
- [14] 范齐文, 郭建, 张慧涨, 等. M-XDR-TB 的快速分子检测和耐药特征分析[J]. *中国微生物学和免疫学杂志*, 2011, 31(12): 1133-1137.
- [15] Markus B, Heiner B, Matthias E, et al. The Bayes library of diagnostic studies and reviews [M]. Oxford, UK: University of Oxford, 2001.
- [16] Battaglia M, Bucher H, Egger M, et al. The Bayes library of diagnostic studies and reviews [M]. 2nd ed. Oxford, UK: University of Oxford, 2002.
- [17] 邹兰, 张永, 曾宪涛. QUADAS-2 在诊断准确性研究的质量评价工具中的应用[J]. *湖北医药学院学报*, 2013, 3(2): 201-208.
- [18] Funfsinn N, Caliezi C, Biasutti FD, et al. Rapid D-dimer testing and pre-test clinical probability in the exclusion of deep venous thrombosis in symptomatic outpatients[J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2001, 12(3): 165-170.
- [19] 阮晓岚, 李胜. Meta-Disc 在 Meta 分析中的应用 [M]// 罗杰, 冷卫东. 系统评价/Meta 分析理论与实践. 北京: 军事医学科学出版社, 2013.
- [20] Zvanovic I, Vukovi D, Daki I, et al. Detection of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains isolated in Serbia by the GenoType® MTBDRsl assay[J]. *Arch Biol Sci*, 2012, 64(4): 1311-1318.
- [21] van Ingen J, Simons S, de Zwaan R, et al. Comparative study on genotypic and phenotypic second-line drug resistance testing of *Mycobacterium tuberculosis* complex isolates[J]. *J Clin Microbiol*, 2010, 48(8): 2749-2753.
- [22] Ferro B, Garcia P, Nieto LM, et al. Predictive value of molecular drug resistance testing of *Mycobacterium tuberculosis* isolates in Valle del Cauca, Colombia [J]. *J Clin Microbiol*, 2013, 51(7): 2220-2224.
- [23] Hillemann D, Rusch-Gerdes S, Richter E. Feasibility of the GenoType® MTBDRsl assay for fluoroquinolone, amikacin-capreomycin, and ethambutol resistance testing of *Mycobacterium tuberculosis* strains and clinical specimens[J]. *J Clin Microbiol*, 2009, 47(6): 1767-1772.
- [24] Brossier F, Veziris N, Aubry A, et al. Detection by GenoType® MTBDRsl test of complex mechanisms of resistance to second-line drugs and ethambutol in multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* complex isolates[J]. *J Clin Microbiol*, 2010, 48(5): 1683-1689.
- [25] Kontsevaya I, Mironova S, Nikolayevskyy V, et al. Evaluation of two molecular assays for rapid detection of *Mycobacterium tuberculosis* resistance to fluoroquinolones in high-tuberculosis and multidrug-resistance settings[J]. *J Clin Microbiol*, 2011, 49(8): 2832-2837.
- [26] Ignatyeva O, Kontsevaya I, Kovalyov A, et al. Detection of resistance to second-line antituberculosis drugs by use of the genotype MTBDRsl assay: a multi-center evaluation and feasibility study [J]. *J Clin Microbiol*, 2012, 50(5): 1593-1597.
- [27] Huang WL, Chi TL, Wu MH, et al. Performance assessment of the GenoType® MTBDRsl test and DNA sequencing for detection of second-line and ethambutol drug resistance among patients infected with multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* [J]. *J Clin Microbiol*, 2011, 49(7): 2502-2508.
- [28] Lopez-Roa P, Ruiz-Serrano MJ, Alcalá L, et al. Susceptibility testing to second-line drugs and ethambutol by GenoType MTBDRsl and Bactec MGIT 960 comparing with agar proportion method [J]. *Tuberculosis*, 2012, 92(5): 417-421.
- [29] Jin J, Shen Y, Fan X, et al. Underestimation of the resistance of *Mycobacterium tuberculosis* to second-line drugs by the new GenoType® MTBDRsl test[J]. *J Mol Diagn*, 2013, 15(1): 44-50.
- [30] Chikamatsu K, Aono A, Yamada H, et al. Evaluation of GenoType® MTBDRsl for testing resistance of *Mycobacterium tuberculosis* isolates to fluoroquinolone, aminoglycoside, and ethambutol [J]. *Kekkaku (Tuberculosis)*, 2012, 87(10): 641-647.
- [31] Kiet VS, Lan NT, An DD, et al. Evaluation of the MTBDRsl test for detection of second-line-drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* [J]. *J Clin Microbiol*, 2010, 48(8): 2934-2939.
- [32] Miotto P, Cabibbe AM, Mantegani P, et al. GenoType MTBDRsl performance on clinical samples with diverse genetic background [J]. *Eur Res J*, 2012, 40(3): 690-698.
- [33] Said HM, KockMM, IsmailNA, et al. Evaluation of the GenoType® MTBDRsl assay for susceptibility testing of second-line anti-tuberculosis drugs[J]. *Intern J Tubercul Lung Dis*, 2012, 16(1): 104-109.
- [34] Lacoma A, Garcia-Sierra N, Prat C, et al. GenoType® MTBDRsl for molecular detection of second-line-drug and ethambutol resistance in *Mycobacterium tuberculosis* strains and clinical samples [J]. *J Clin Microbiol*, 2012, 50(1): 30-36.
- [35] 范齐文. MDR-TB 菌株的耐药表型和分子特征分析 [D]. 上海: 复旦大学, 2012.
- [36] Theron G, Peter J, Richardson M, et al. The diagnostic accuracy of the GenoType® MTBDRsl assay for the detection of resistance to second-line anti-tuberculosis drugs [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, 29(1): 10-16.