

• 论 著 •

应用基因芯片检测系统诊断结核分枝杆菌感染及耐药基因突变的临床研究

陈国会¹, 冯大山¹, 王秀丽¹, 罗福康^{2△}, 吴 军¹

(第三军医大学第二附属医院: 1. 健康体检科; 2. 检验科, 重庆 400037)

摘要:目的 探讨基因芯片检测系统在分枝杆菌属鉴定及耐药性分析的临床应用价值。方法 应用基因芯片技术, 对患者的痰液、穿刺脓液、胸腹水、脑脊液等标本进行分枝杆菌属 DNA 检测, 并进一步对结核分枝杆菌(MTB)阳性标本进行耐药性分析。同时采用抗酸染色检测标本, 比较两种方法检出率。采用 MTB 感染 T 细胞 IFN- γ 释放试验(TB-IGRA)技术对部分患者进行结核感染检测。结果 4 402 例患者标本中检出分枝杆菌 148 例, 检出率为 3.36%(148/4 402)。其中 MTB 复合群 137 例, 非结核分枝杆菌(NTM)11 例, NTM 占分枝杆菌总检出例数的 7.4%(11/148)。检出率较高的标本为穿刺脓液、肺泡灌洗液和组织。进一步对 137 例 MTB 阳性标本进行耐利福平基因 rpoB 及耐异烟肼 katG、inhA 基因检测, 共有 22 例检测到了突变的耐药基因; 基因芯片法检测痰液、脑脊液和胸腹水分枝杆菌检出率明显高于抗酸染色法($P<0.05$)。基因芯片检测结核感染的检出率明显低于 TB-IGRA($P<0.05$)。结论 基因芯片检测系统可以直接进行分枝杆菌属鉴定及耐药性分析, 尤其适用于痰液、胸腹水和脑脊液。该方法简便快速, 灵敏度较高, 特异性好。

关键词: 基因芯片; 结核分枝杆菌; 非结核分枝杆菌; 多重耐药; IFN- γ 释放试验
DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2017.05.025 文献标识码: A 文章编号: 1673-4130(2017)05-0638-04

Clinical application of genechip based detection system in diagnosing mycobacterium infection and TB drug resistance gene mutation

CHEN Guohui¹, FENG Dashan¹, WANG Xiuli¹, LUO Fukang^{2△}, WU Jun¹

(1. Department of Healthy Physical Examination; 2. Department of Clinical Laboratory, Second Affiliated Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400037, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical application value of genechip detection system in the mycobacterial species identification and drug resistance analysis. **Methods** The specimens of sputum, punctured pus, pleural and abdominal ascites, cerebrospinal fluid and so on were performed the Mycobacterium DNA detection by using the gene chip technique. Then Mycobacterium tuberculosis positive samples were further performed the drug-resistant analysis. Meanwhile the Ziehl-Neelsen acid-fast staining was adopted to detect the sample. The positive rates were compared between the two groups. And TB-IGRA was used to examine the tubercle bacillus infection in partial patients. **Results** In 4 402 samples, 137 cases (3.36%) of Mycobacterium tuberculosis (MTB) and 11 cases (7.4%) of non-tuberculosis mycobacterium (NTM) were detected. Puncture solution, bronchoalveolar lavage fluid and tissue specimen had higher positive rate. In the 137 positive MTB samples by rifampicin-resistant gene rpoB, isoniazide-resistant gene katG and inhA detection, 22 cases of resistance gene mutations were detected; the positive rate of genechip for detecting sputum, cerebrospinal fluid, hydrothorax and ascites was higher than that of acid-fast staining. TB-IGRA detection had higher positive rate of TB infection than genechip. **Conclusion** The genechip detection system can directly conduct Mycobacterium identification and drug resistance analysis, which is especially suitable for sputum, cerebrospinal fluid, hydrothorax and ascites samples, and which is simple and rapid with higher sensitivity and good specificity.

Key words: genechip; Mycobacterium tuberculosis; non-tuberculosis mycobacteria; multidrug resistance; TB-IFN- γ release assay

根据世界卫生组织(WHO)2013 年的报告,有 900 万人罹患结核病,150 万人死于该疾病。95% 以上的结核病死亡发生在低收入和中等收入国家,它还是导致 15 至 44 岁妇女死亡的 5 大原因之一,估计有 55 万名儿童罹患结核病,有 8 万名人类免疫缺陷病毒(HIV)阴性儿童死于结核病。结核病是 HIV 阳性者的首要死因,占有获得性免疫缺陷综合征(AIDS)相关病死患者总数的 1/4。同时,2013 年全球预计有 48 万人患多重耐药结核病。中国的结核病年发病患者约为 130 万,每年因结核病而死的患者人数达 13 万,是仅次于印度的世界第二大结核病高发国家,其中多重耐药结核病患者估计为 6 万,报告发病的患者为 0.37 万,纳入治疗患者 0.19 万^[1]。目前结核病控制面临的问题有 3 个:(1)大部分中小医院仍采用抗酸染色

筛查分枝杆菌,该方法检出率低,导致大量结核患者漏检;(2)免疫功能低下人群增多,如 AIDS 患者、器官移植患者,使非结核分枝杆菌(NTM)感染呈现增多的趋势,常规检测方法难以区分结核分枝杆菌(MTB)与 NTM;(3)多重耐药结核患者增多,但缺乏有效检测手段,导致大量多重耐药患者流失,延误最佳治疗时机。应用基因芯片技术高通量检测分枝杆菌和核分枝杆菌感染 T 细胞 IFN- γ 释放试验(TB-IGRA)是近几年大型三甲医院开展较好的结核诊断项目,前者可快速检测临床疑似标本中的分枝杆菌,并且基因芯片还可以通过检测耐药基因突变的存在与否协助判读结核菌种的耐药情况,如异烟肼耐药基因 katG 和 inhA 基因及利福平耐药基因 rapB 等常见突变位点;而后者可特异地检测 MTB 感染情况,包括结核病和结核

潜伏感染。为评价基因芯片技术在分枝杆菌菌种鉴定及耐药基因检测中的临床应用价值,本课题组分析了 4 402 例临床疑似结核和 NTM 病患者的检测数据,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2015 年 1—9 月第三军医大学第二附属医院住院患者标本,标本类型包括痰液、尿液、胸腹腔积液、脑脊液和局部穿刺液等,共计 4 402 例标本。患者中男 2 633 例、女 1 569 例,年龄 13~81 岁,平均 47.2 岁。以上标本用于分枝杆菌基因芯片检测和抗酸染色。同时收集 647 例患者的静脉血标本用于 TB-IGRA 检测。

1.2 仪器与试剂 主要包括分枝杆菌菌种鉴定芯片、MTB 耐药基因检测芯片和 Luxscan 10K-B 微阵列芯片扫描仪(北京博奥生物有限公司)、抗酸染色试剂(珠海贝索公司)、结核感染 T 细胞检测试剂盒(北京万泰公司)、MB580 型酶标仪(深圳汇松公司);multifuge X1 型高速离心机(Thermo Fisher 公司),Genius 6K-D 型低速离心机(鑫奥公司)。

1.3 方法

1.3.1 基因芯片法检测的分枝杆菌种类 应用基因芯片检测的 17 类分枝杆菌包括 MTB 复合群、鸟分枝杆菌、戈登分枝杆菌、胞内分枝杆菌、堪萨斯分枝杆菌、偶然分枝杆菌、浅黄分枝杆菌、土分枝杆菌、瘰癧分枝杆菌、龟分枝杆菌和脓肿分枝杆菌、不产色分枝杆菌、草分枝杆菌、海分枝杆菌和溃疡分枝杆菌、苏尔加分枝杆菌和玛尔摩分枝杆菌、金色分枝杆菌、蟾蜍分枝杆菌、耻垢分枝杆菌。

1.3.2 MTB 耐药基因检测的位点 检测的位点包括利福平 rpoB 基因 511(T-C)、513(C-A)、513(A-C)、533(T-C)、531(C-T)、531(C-G)、526(C-T)、526(C-G)、526(A-C)、526(C-G)、516(A-T)、516(G-T)、516(A-G)等 13 个常见突变位点,以及异烟肼 katG 基因 315(G-C)、katG315(G-A)、inhA15(C-T)3 个常见突变位点。

1.3.2 检测步骤 (1)标本处理:痰液或其他黏稠体液加入 2 倍 4%NaOH,于 37℃放置 30 min 或更长时间直到标本完全液化,于 85℃放置 30 min 灭活。(2)核酸提取:取 1 mL 标本于 1.5 mL EP 管中并以 12 000 r/min 离心 5 min。弃上清液后加 1 mL 生理盐水混匀,12 000 r/min 离心 5 min,弃上清液加入 80 μL 核酸提取液并混匀,然后转入核酸提取管中,涡旋振荡 5 min,95℃干浴 5 min,12 000 r/min 离心 3 min 备用。(3)PCR 扩增、芯片杂交:按试剂盒说明书进行。(4)芯片扫描:使用 Luxscan 10K-B 微阵列芯片扫描仪进行芯片扫描,并运行相应的配套检测芯片判别系统分析荧光信号的强度及结果判读。

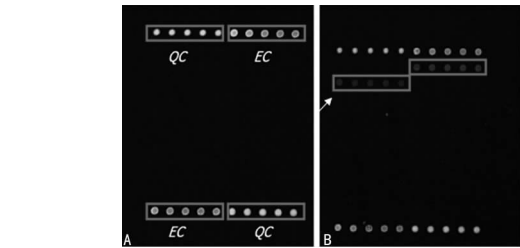
1.3.3 抗酸染色 痰液直接涂片,脑脊液、胸腹水、穿刺脓液、尿液和肺泡灌洗液离心后取沉淀涂片,按试剂说明书要求进行染色。

1.3.4 TB-IGRA 使用专用采血管抽取患者静脉血,按试剂盒说明进行检测。

1.4 统计学处理 数据统计分析采用 SPSS18.0 软件,检出率的比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 分枝杆菌菌种鉴定结果 4 402 例患者标本中检出分枝杆菌 148 例,检出率为 3.36%(148/4 402)。其中 MTB 复合群 137 例,NTM 11 例,NTM 占分枝杆菌总检出数的 7.4%(11/148)。NTM 中龟分枝杆菌和脓肿分枝杆菌 5 例,偶然分枝杆菌 2 例,金色、胞内、鸟和苏尔加分枝杆菌各 1 例。MTB 复合群检测判读情况见图 1。



注:A 为阴性对照标本,QC 为表面化学质控探针位点,EC 为阳性外对照探针位点;B 为 MTB 复合群阳性标本,箭头所示为 MTB 复合群荧光位点。

图 1 MTB 复合群检出的判断

2.2 不同类型标本分枝杆菌检测检出率 痰标本 2 456 例中共检测阳性标本 102 例,检出率为 4.15%(102/2 456),其中 5 例为 NTM;创口分泌物检出率最高,为 20.83%(10/48),检出率较高的有穿刺液[11.1%(1/9)]、肺泡灌洗液[11.59%(8/69)]、组织[10.5%(2/19)]。检出率较低的标本为胸腹水、尿液和脑脊液,检出率均低于 2%。见表 1。

表 1 本院各类标本的分枝杆菌属检出及分型鉴定的情况

标本类型	阴性 (n)	MTB 复 合群(n)	NTM (n)	标本合计 (n)	检出率 (%)
痰	2 354	97	5	2 456	4.15
胸腹水	227	4	0	231	1.73
穿刺脓液	46	9	2	57	15.79
尿液	1 173	14	3	1 190	1.43
肺泡灌洗液	61	7	1	69	11.59
组织	17	2	0	19	10.5
脑脊液	376	4	0	380	1.05
总计	4 254	137	11	4 402	3.36

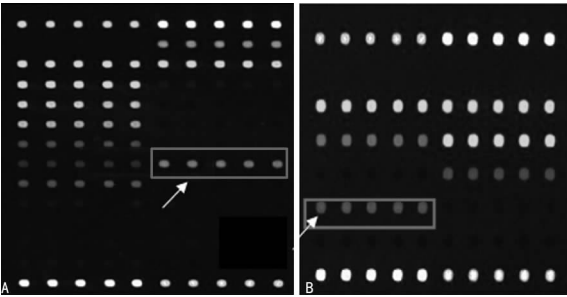
2.3 基因芯片法与同期抗酸染色检测结果的比较 基因芯片法和抗酸染色法检测的总检出率分别为 3.33%和 2.48%,两种方法比较差异无统计学意义($P>0.05$)。但痰液、胸腹水和脑脊液标本用两种方法检测的结果比较,差异有统计学意义($P<0.05$),基因芯片法的检出率高于抗酸染色。见表 2。

表 2 不同标本种类基因芯片法和抗酸染色法检测分枝杆菌检出率比较

标本类型	基因芯片法			抗酸染色法		
	n	分枝杆菌 (n)	检出率 (%)	n	分枝杆菌 (n)	检出率 (%)
痰*	2 456	102	4.15	1 129	27	2.40
胸腹水*	231	4	1.73	161	0	0.00
穿刺脓液	57	11	15.79	34	1	2.90
尿液	1 190	17	1.43	212	4	1.90
肺泡灌洗液	69	8	11.59	224	18	8.00
脑脊液*	380	4	1.05	259	0	0.00
合计	4 383	146	3.33	2 019	50	2.48

注:* $P<0.05$,基因芯片法和抗酸染色法的检出率比较。

2.4 MTB 耐药基因检测结果 对 137 例 MTB 阳性标本进一步进行耐药基因检测,有 22 例发生了耐药基因突变,耐药率为 16.1%(22/137)。两例标本均为多重耐药 MTB,耐药基因型分别为利福平 rpoB 基因 531(C-T)、inh315(G-C)突变;利福平 rpoB 基因(T-C)、inh315(G-C)突变。MTB 多重耐药突变判读见图 2。



注:A 为利福平耐药基因 *rpoB* 531(C-T)突变;B 为异烟肼耐药基因 *inh* 315(G-C)突变;箭头表示检测出突变的荧光位点。

图 2 多重耐药 MTB 耐药突变

2.5 MTB 基因芯片检测结果与 TB-IGRA 比较 呼吸科基因芯片法和 TB-IGRA 检测 MTB 的检出率分别为 5.11% 和 40.9%; 肾内科两项结果分别为 1.95% 和 45.1%; 泌尿外科两项结果分别为 1.75% 和 40.3%; 消化科两项结果分别为 1.61% 和 37.8%。见表 3。

表 3 不同科室 MTB 基因芯片检测结果与 TB-IGRA 结果比较

科室	基因芯片法			TB-IGRA 基因芯片法		
	阳性 (n)	总例数 (n)	检出率 (%)	阳性 (n)	总例数 (n)	检出率 (%)
呼吸科	32	626	5.11	116	283	40.90
肾内科	7	359	1.95	23	51	45.10
泌尿外科	25	1 428	1.75	25	62	40.30
消化科	8	496	1.61	28	74	37.80

3 讨 论

MTB 与 NTM 感染是严重的卫生问题,极大地威胁着世界各国人民的健康,同时也为各国带来沉重的医疗负担。分枝杆菌的检测方法主要包括痰/纤支镜涂片抗酸染色法、L-J 培养法、MTB 核酸检测、基因芯片检测。基因芯片,又称 DNA 微探针阵列,是现代生物芯片技术中最成功、最为重要的生物芯片。基因芯片的工作原理与经典的核酸分子杂交方法是一致的,都是应用已知核酸序列作为探针,与互补的靶核苷酸序列杂交,通过随后的信号检测进行定性分析与定量分析。基因芯片在一微小的基片(硅片、玻片、塑料片等)表面集成了大量的分子识别探针,能够在同一时间内平行分析大量的基因,进行大信息量的筛选与检测分析^[2]。分枝杆菌分型鉴定芯片在基片上集成了 MTB 复合群和 16 种 NTM 寡核苷酸探针,可同时检测 17 种分枝杆菌,从核酸提取开始至出具检测报告大致需要为 6 h,实现了高效、高通量分枝杆菌检测,临床检测性能较好。

4 402 例临床患者标本中,检出分枝杆菌 148 例,检出率为 3.36%。其中 MTB 复合群 137 例,NTM 11 例,NTM 占分枝杆菌总数的 7.4%。李爱敏等^[3]对深圳市 1 096 例结核疑似患者进行了分枝杆菌的基因芯片检测,分枝杆菌的检出率为 9.4%(103/1 096),其中 87 例为 MTB,16 例为 NTM,NTM 占分枝杆菌比例为 15.53%。赵连爽等^[4]采用基因芯片技术检测了 91 例结核疑似患者标本,检出 MTB 复合群 16 例,NTM 2 例,分枝杆菌检测的检出率为 19.8%(18/91),NTM 占分枝杆菌检出比例为 11.1%(2/18)。与上述文献中的分枝杆菌检出率相比^[3-4],本研究的检测结果偏低,原因是本院呼吸科和泌尿外科将分枝杆菌检测作为了入院患者的筛查项目,而这两个

科室送检标本占有所有检测标本的一半以上,导致大量非疑似患者标本送检,降低了分枝杆菌检测的检出率。分枝杆菌中 NTM 的检出率与 Prevots 等^[5]的报道相符。目前 NTM 感染性疾病有增加趋势,艾滋病的出现更是加剧了 NTM 感染的流行,HIV 阳性者是 NTM 感染的高危人群。基因芯片检测分枝杆菌的优势在于可同时检测 MTB 与 NTM,缩短了检测时间,避免将 NTM 感染误诊为结核病,提高了诊断效率。

在检测的 4 402 例标本中,分枝杆菌检出率较高的为穿刺脓液、肺泡灌洗液和组织标本,分别为 15.79%(11/57)、11.59%(8/69)和 10.5%(2/19),检出率较低的标本主要为尿液、胸腹水和脑脊液,均低于 2.0%,这和国内其他学者的报道比较一致^[3-4],原因可能是穿刺脓液、肺泡灌洗液和组织局部的病原菌含量高,标本质量好,因此检出率高,而尿液、胸腹水和脑脊液中病原菌含量较低。虽然本课题组将标本离心沉淀处理,如低于基因芯片法检出下限,仍会出现假阴性,导致检出率偏低。对于高度怀疑结核患者,如检测结果为阴性,建议多次送检,增加检出概率。

将同期进行的基因芯片和抗酸染色检测分枝杆菌结果进行对比,经统计学分析,两种方法总体差异无统计学意义($P>0.05$)。但不同的标本类别二者有明显区别,痰、胸腹水和脑脊液 3 种标本基因芯片法检测的检出率明显高于抗酸染色,而尿液、肺泡灌洗液等其他标本则无明显差异。原因可能有两个:(1)将痰液液化然后离心处理,胸腹水和脑脊液也经过离心浓缩处理,增加了病原菌浓度;(2)基因芯片法通过基因扩增、杂交的方法,提高了检测的灵敏度,增加了检出率。因此,建议痰液、胸腹水和脑脊液标本采用规范的标本处理方法,并采用基因芯片方法进行分枝杆菌检测,可提高分枝杆菌检出的检出率。

将 137 例 MTB 复合群阳性标本进行利福平和异烟肼的耐药基因检测,共检测出耐药菌株 22 例,耐药率为 16.1%,与国内的报道接近^[6]。耐药突变位点主要为 *rpoB*531、*rpoB*516、*katG*315 与 *inhA*-15。利福平和异烟肼多重耐药菌株 2 例,比例为 1.46%。世界卫生组织(WHO)2014 年报告新发病例多重耐药菌感染所占比例为 3.5%,略高于本研究结果。可能原因是重庆属于内地城市,人员流动相对较少,多重耐药菌株携带率较低,因此检出率相对较低。结核多重耐药患者难以得到有效的治疗(0.16 万/6 万),最重要的原因是缺乏快速有效的实验室诊断方法,导致大量患者流失,延误了最佳的治疗时间。通过基因芯片的检测方法,在确定 MTB 感染的情况下,可快速诊断是否为耐药菌感染,为临床精准治疗结核病提供客观数据。

本研究同时采用 TB-IGRA 对本院住院患者 MTB 感染情况进行检测。呼吸科、肾内科、泌尿外科和消化科的感染率分别为 40.9%、45.1%、40.3%和 37.8%,均高于 WHO 估计的全球 33%的水平^[7-8],原因可能为患者在疾病情况下,身体免疫力下降,较健康人群更易感染 MTB(潜伏感染或患结核病)。而同期基因芯片检测结果显示,以上各科 MTB 检出率分别为 5.11%、1.95%、1.75%和 1.61%,明显低于 TB-IGRA 对 MTB 的检出率,表明潜伏感染是 MTB 感染的主要形式,但存在转变为结核病的风险,特别是某些导致人体免疫力明显下降的疾病,如 HIV、肾衰竭、糖尿病等。TB-IGRA 检测可弥补基因芯片、抗酸染色等方法检出率偏低的缺点,对某些临床症状明显但无病原学证据的患者是不可或缺的检测手段。因此推荐在基因芯片等病原学检测阴性的情况下,(下转第 643 页)

[96.6%(58/60)]、山东威高[90.1%(55/60)]、四川南格尔[88.3%(53/60)]、上海血技[86.6%(52/60)]。不同储存期的 4 种厂家制备的去白细胞悬浮红细胞保存期末溶血率见表 5。

3 讨 论

无论是去白效果还是红细胞损耗情况,实验表明费森尤斯塑料血袋效果更佳,这可能的原因是费森尤斯去白滤芯材料为超细玻璃纤维膜滤器而其他厂家滤芯材料为超细聚酯纤维无纺布滤器,不同的滤芯材料在过滤流速和过滤时间存在显著差异。国产滤器为无纺布材料,在成膜状态下临界表面张力明显增大,滤膜浸润性好,血液容易通过,而费森尤斯滤器的滤膜层次较多相对过滤时间比其他 3 家费时 5 min 左右^[6]。因此不同厂家滤器的性能和白细胞清除效果有差异,在使用前应进行质量评估,择优使用以确保输注的有效性和安全性。综合血细胞比容、FHB 水平、溶血率等指标,本站选用了费森尤斯的一次性带白细胞滤器血袋以确保去白红细胞输注的安全性和有效性。

溶血是红细胞膜的完整性受到破损或裂解并释放血红蛋白的过程,FHB 升高是红细胞损伤直观表现,FHB 水平随着保存时间延长不断增加。这是由于在保存过程中氧自由基浓度不断增加,消耗抗氧化物质,使红细胞膜脂质氧化损伤加重,分子间发生交联,蛋白质变性,酶失活,膜通透性发生改变,膜结构及功能受损。血清中 FHB 浓度的水平直接代表着红细胞破坏程度的大小,可以引起一系列输血不良反应,主要有血红蛋白尿、肾衰竭等,健康人血清中 FHB 不能超过 530 mg/L^[7-9]。为确保血液输注安全、有效,建议制备后的去白红细胞尽早用于临床治疗,同时也建议尽早将去白红细胞给需要的患者输注,确保输血的有效性。

同时,白细胞在保存过程中释放细胞因子等生物活性物质产生氧自由基,会导致红细胞膜蛋白和脂质分子的化学变化,造成膜分子构象及膜整体结构改变,因此随着储存期的延长,红细胞的裂解破坏,血浆 FHB 水平会逐渐升高,储存期的长短

会对去白细胞的红细胞悬液的溶血率产生影响。不同厂家的制品在储存期末的 FHB 水平及溶血率均符合 2012 版全血及成分血质量要求,即滤除白细胞对保存期红细胞造成的轻微损伤在可接受范围内。

参考文献

- [1] Oddoze Christiane, Lombard Elise, Portugal Henri. Stability study of 81 analytes in human whole blood, in serum and in plasma[J]. Clin Biochem, 2012, 45(6): 464-469.
- [2] Devine DV, Serrano K. Preparation of blood products for transfusion: is there a best method? [J]. Biologicals, 2012, 40(3): 187-190.
- [3] Nightingale J, Norfolk R, Pinchon J. Current uses of transfusion administration sets: a cause for concern? [J]. Transfus Med, 2010, 20(5): 291-302.
- [4] 赵莉, 赵燕. 保存前滤除白细胞对红细胞保存质量的影响[J]. 中国输血杂志, 2013, 26(9): 882-884.
- [5] 于笑难, 欧阳旭, 王婉明, 等. 不同保存期悬浮红细胞滤除白细胞前后质量变化的研究[J]. 中国卫生检验杂志, 2014, 24(7): 976-978.
- [6] 刘川桥, 薛炼, 蔡雁. 4 种一次性去白细胞滤器血袋的质量评价[J]. 中国输血杂志, 2012, 25(3): 272-273.
- [7] 聂慧芳, 张玉春, 关晓梅, 等. 血站型去白红细胞 FHB 含量变化的研究[J]. 中国卫生检验杂志, 2014, 24(16): 2326-2333.
- [8] 梁义安, 黄金环, 农媛. 储存前去白细胞悬浮红细胞质量监测结果分析[J]. 中国输血杂志, 2014, 27(6): 651-653.
- [9] 王万仲, 杨雪斌. 两种制备去白细胞悬浮红细胞方法的比较[J]. 临床输血与检验, 2014, 16(4): 385-386.

(收稿日期: 2016-08-19 修回日期: 2016-10-21)

(上接第 640 页)

对患者进行 TB-IGRA 检测, 结合影像学检查和患者临床表现来综合判断是否为 MTB 感染。

通过此次研究, 证实基因芯片可应用于临床 MTB 和 NTM 检测, 该方法具有检测速度快、结果准确、特异性强、灵敏度较高的特点, 特别适合于痰液、脑脊液和胸腹水分枝杆菌检测。同时, 该技术在 MTB 耐药突变方面具有非常好的临床应用价值, 可同时检测利福平和异烟肼常见突变位点, 能较好满足临床用药指导的需求。如实验室条件具备, 可将该检测和 TB-IGRA 结合使用, 提高临床诊断结核感染的效率。综合分析本研究结果, 采用基因芯片技术检测分枝杆菌和耐药基因检测是值得推广的检测技术, 是临床诊断结核感染和耐药性分析的较好方法。

参考文献

- [1] 韦琪平. 耐多药结核病研究进展[J]. 医学信息, 2014, (22): 670-670
- [2] 邱秀文, 吴小芹, 黄麟等. 基因芯片技术在生物研究中的应用进展[J]. 江苏农业科学, 2014, (5): 60-62.
- [3] 李爱敏, 李芳芳, 唐曙明, 等. 深圳市临床分枝杆菌菌种鉴

定分析[J]. 国际检验医学杂志, 2014, (18): 2510-2511.

- [4] 赵连爽, 代娣, 陈昕, 等. 基因芯片在分枝杆菌菌种鉴定及结核耐药基因检测的诊断价值[J]. 检验医学与临床, 2014, 11(12): 1595-1598.
- [5] Prevots DR, Marras TK. Epidemiology of human pulmonary infection with nontuberculous mycobacteria: a review[J]. Clin Chest Med, 2015, 36(1): 13-34.
- [6] 刘申, 刘智勇, 黄庆, 等. 基因芯片检测系统在分枝杆菌属鉴定及耐药性分析的临床应用[J]. 中华医院感染学杂志, 2011, 21(10): 1959-1962.
- [7] Whitworth HS, Scott M, Connell DW, et al. IGRAs-the gateway to T cell based TB diagnosis[J]. Methods, 2013, 61(1): 52-62.
- [8] Feng JY, Huang SF, Lee MC, et al. Characteristics of IFN- γ responses in IGRA among pulmonary TB suspects in a TB-endemic area[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2013, 77(1): 46-52.

(收稿日期: 2016-10-19 修回日期: 2016-12-21)