

论著·基础研究

GeneXpert MTB/RIF 试验在检测利福平耐药及耐多药结核中的应用评价*

陈 军¹, 陈丽峰¹, 任 易¹, 饶有益¹, 余 坚¹, 刘 畅¹, 肖 勇¹, 袁保东^{2△}
(武汉市肺科医院/武汉市结核病防治所: 1. 检验科; 2. 结核科, 湖北武汉 430030)

摘要:目的 探讨 GeneXpert MTB/RIF 试验(简称 Xpert)在检测利福平耐药及耐多药结核(MDR-TB)中的应用价值,并对 Xpert 与比例法利福平药敏结果不一致的原因进行分析。方法 选取 2014 年 1 月至 2016 年 6 月在该院就诊患者所送检的临床标本进行 Xpert 检测、分枝杆菌培养,培养阳性菌株进行比例法药敏试验。Xpert 与分枝杆菌培养均阳性共 1 300 例。以比例法药敏试验为“金标准”,对 Xpert 检测利福平药敏结果进行分析。对 Xpert 与比例法检测利福平药敏结果不一致的菌株进行 rpoB 基因的利福平耐药决定区(RRDR)测序和最小抑菌浓度(MIC)的测定。结果 Xpert 检出利福平耐药的灵敏度、特异度、阳性预测值和阴性预测值分别为 99.31%、97.82%、92.88 和 99.80%。在 Xpert 检出利福平耐药的 309 例(初治 125 例,复治 184 例)患者中,以 E、D 和 B 探针突变检出为主,分别占 65.70%、14.56% 和 10.68%;MDR-TB 患者占比为 77.35%(239/309),在初复治患者中分别占 75.20%(94/125)和 78.80%(145/184)。在 22 株比例法敏感而 Xpert 检出耐药的菌株中,6 株在 RRDR 区未检测到突变;16 株在 RRDR 区检测到突变,以有争议的 L511P 突变(8 例)和 L533P 突变(4 例)为主。在 2 株比例法耐药而 Xpert 为敏感的菌株中,1 株在 RRDR 区未检测到突变;1 株在 RRDR 区外存在 E546G 突变。结论 Xpert 试验适用于利福平耐药结核分枝杆菌的快速检测,可用于 MDR-TB 的快速筛查。Xpert 与比例法利福平药敏结果不一致主要与低度耐药相关的 511、533 位点突变有关。

关键词:结核分枝杆菌; GeneXpert MTB/RIF; 耐多药结核; 利福平

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.02.005 **中图法分类号:**R446.5;R521

文章编号:1673-4130(2019)02-0144-06 **文献标识码:**A

Application evaluation of GeneXpert MTB/RIF assay in the detection of rifampicin resistance and multidrug resistant tuberculosis*

CHEN Jun¹, CHEN Lifeng¹, REN Yi¹, RAO Youyi¹, YU Jian¹,
LIU Chang¹, XIAO Yong¹, YUAN Baodong^{2△}

(1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Tuberculosis, Wuhan Pulmonary Hospital/Wuhan Tuberculosis Control Center, Wuhan, Hubei 430030, China)

Abstract: Objective To explore the application values of GeneXpert MTB/RIF assay(Xpert assay) for rifampicin resistance and multidrug resistant tuberculosis (MDR-TB). Discordance of Xpert and L-J proportion DST of rifampicin was analyzed. **Methods** Specimens of 1 300 patients from January 2014 to June 2016 in our hospital were collected for solid culture, Xpert assay and L-J proportion drug susceptibility test(DST). Rifampicin resistance detected by Xpert assay was compared with L-J proportion method as a gold standard. Sequencing of rpoB gene and determination of minimum inhibition concentration were accomplished on the discordant MTB strains between Xpert and L-J proportion DST. **Results** Compared with the DST, the sensitivity, specificity, positive and negative predictive value of Xpert assay for rifampicin resistance were 99.31%, 97.82%, 92.88% and 99.80%, respectively. Among 1 300 culture-positive specimens, mutations were detected from 309 specimens by Xpert assay, which included 125 initial treatment and 184 retreatment patients. Among 309 specimens with rpoB gene mutations, mutations detected by probes E, D and B were common, and the rates were 65.70%, 14.56% and 10.68%, respectively. Totally 239 patients were MDR-TB[77.35%(239/309)], of which 94 initial treatment patients[75.20%(94/125)] and 145 retreatment patients[78.80%(145/184)] were

* 基金项目:武汉市卫生和计划生育委员会科技项目(WX13B22);全球基金结核病项目(CHN-S10-G14-T);武汉市卫计委中青年医学骨干人才培养项目([2014]77)。

作者简介:陈军,男,副主任技师,主要从事细菌耐药研究。△ 通信作者, E-mail:490462008@qq.com。

本文引用格式:陈军,陈丽峰,任易,等. GeneXpert MTB/RIF 试验在检测利福平耐药及耐多药结核中的应用评价[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(2): 144-148.

MDR-TB. Among 22 strains which were detected rpoB gene mutations by Xpert, but sensitive by L-J proportion DST, 6 strains had no mutation in rpoB gene rifampicin resistance determining region (RRDR); 16 strains had mutations, which were mainly located in L511P codon (8 strains) and L533P codon (4 strains). Among 2 strains which had no rpoB gene mutation by Xpert, but were resistant by L-J proportion DST, 1 strain had no mutation in rpoB gene RRDR region; 1 strain had mutation which was located in E546G codon outside RRDR region. **Conclusion** Xpert assay can be used to rapidly detect rifampicin resistance and to screen MDR-TB. Mutations in codon 511 and 533 are related to low-level resistance to rifampicin.

Key words: Mycobacterium tuberculosis; GeneXpert MTB/RIF; multidrug resistant tuberculosis; rifampicin

结核分枝杆菌对抗结核药物的耐药是结核病控制的主要威胁之一。耐多药结核病 (MDR-TB) 是指结核病患者感染的结核分枝杆菌体外药敏试验证实至少同时对异烟肼和利福平耐药的结核病。而广泛耐药结核病 (XDR-TB) 是指结核病患者感染的结核分枝杆菌体外药敏试验证实至少同时对异烟肼和利福平耐药外, 还对任何氟喹诺酮类抗菌药物产生耐药, 以及 3 种二线注射类药物 (卷曲霉素、卡那霉素和阿米卡星) 中的至少 1 种耐药的结核病。MDR-TB 和 XDR-TB 的出现使得结核病流行态势更为严峻, 明显影响治疗的效果。

我国传统的检测结核分枝杆菌的方法主要是涂片抗酸染色、罗氏培养和比例法药敏试验。抗酸染色镜检方法的阳性检出率低, 而罗氏培养和药敏方法耗时过长, 需 2~3 个月, 均不能满足临床快速诊断和药敏的需要。GeneXpert MTB/RIF 检测试验 (简称 Xpert) 由美国 Cepheid 公司研发, 是目前世界上唯一将 DNA 提取、PCR 扩增和荧光检测结合在一起, 并自动进行结果报告的检测系统。该系统采用半巢式 PCR, 针对 rpoB 基因 81 bp 利福平耐药决定区 (RRDR) 设计了 5 个分子信标探针 (以探针 A、B、C、D、E 命名), 以检测是否有结核分枝杆菌, 以及对利福平是否耐药, 同时以球芽孢杆菌 (SPC) 为内对照, 以判断 DNA 扩增是否存在抑制^[1]。Xpert 不仅能用于结核的诊断, 同时能获得利福平是否耐药, 对结核病的早期诊断及控制 MDR-TB 的传播有重要意义。国内外关于 Xpert 在结核病诊断及利福平耐药报道较多^[2-5], 但关于 Xpert 在耐多药结核的应用评价, 因试剂成本相对较高和样本量较少而报道不多。本研究收集了本院检验科自 2014 年 1 月开展 Xpert 以来, 在本院就诊且 Xpert 与培养均阳性的 1 300 例结核病患者, 探讨 Xpert 在检测利福平耐药及 MDR-TB 的应用价值, 并进一步分析 Xpert 与比例法利福平药敏结果不一致的原因。

1 材料与方法

1.1 标本来源 收集 2014 年 1 月至 2016 年 6 月武汉市结核病防治所门诊及病区送检的各类标本共 4 263 例, 包括痰、支气管肺泡灌洗液、胸腹水、脑脊液、尿液、病理组织及穿刺物进行 Xpert 检测、分枝杆菌

培养, 培养阳性菌株进行比例法药敏试验。对 Xpert 与比例法检测利福平药敏结果不一致的菌株进行 rpoB 基因的 RRDR 区测序和最小抑菌浓度 (MIC) 的测定。罗氏培养基分枝杆菌培养阳性 1 359 例, Xpert 检测结核分枝杆菌阳性 1 662 例, 培养阳性而 Xpert 阴性 59 例 (36 例为非结核分枝杆菌), Xpert 与培养均阳性的标本 1 300 例, 均来自不同患者标本, 剔除同一患者重复送检标本。对 1 300 例 Xpert 与培养均阳性的标本纳入分析。本研究经武汉市结核病防治所伦理委员会批准。

1.2 仪器与试剂 Xpert 检测系统及其配套试剂盒, 由美国 Cepheid 公司提供。酸性罗氏培养基由检验科自制。中性罗氏培养基、异烟肼、利福平药敏培养基及对硝基苯甲酸 (PNB) 培养基购自珠海贝索生物技术公司。7H9 干粉和 OADC 均购自 Difco 公司。结核分枝杆菌标准株 (H37Rv, ATCC27294) 购自中国药品生物制品检定所。

1.3 方法

1.3.1 罗氏固体培养 于痰、纤维支气管镜灌洗液、脓汁等标本加入等量 4% 的氢氧化钠, 组织标本用匀浆器匀浆后加适量 4% 的氢氧化钠, 振荡静置 20 min, 无菌吸管吸取 0.1 mL 接种到酸性罗氏培养基上, 胸腹水、脑脊液离心取沉淀直接接种中性罗氏培养基, 于 37 °C 培养箱培养, 第 3 天及每周观察记录结果, 阴性培养至第 56 天。

1.3.2 罗氏培养基药敏比例法 按照《结核病实验室检验规程》^[6] 进行。利福平、异烟肼的终浓度分别为 40.0 μg/mL、0.2 μg/mL。

1.3.3 利福平 MIC 测定 在专用超声分散管中加入 2.0 mL 生理盐水, 取临床分离的 2~3 周菌龄的新鲜培养物一环于分散管中, 在超声分散仪中超声分散 1 min 自动比浊, 用生理盐水稀释成 1 号麦氏比浊管的浊度, 即配成 1 mg/mL 的菌悬液。将菌悬液用 7H9-S 肉汤进行 20 倍稀释。在 96 孔无菌平板中, 向第 1~8 孔各加入 100 μL 的 7H9-S 肉汤, 将 100 μL 利福平原液 (32.0 μg/mL) 加入第 1 孔, 将第 1 孔混匀后取 100 μL, 进行连续 2 倍稀释至第 8 孔, 第 9 孔为无抗菌药物的阳性对照。第 10 孔为培养基无菌对照。第 1~9 孔每孔加应用菌悬液 100 μL。酶标板用封板

纸密封,放入湿盒内,在 37 °C 孵育 5 d,在第 6 天,加入 30 μL 的经过滤除菌的 0.1 g/L 刃天青显色液,继续孵育 24 h,如第 9 孔变成粉红色,则加刃天青显色液至其他各孔,再孵育 24 h,记录颜色结果。如果第 9 孔仍为兰色,分别在第 9、11 天观察。MIC 定义为仍然保持兰色的最低的抗菌药物浓度。

1.3.4 Xpert 检测 按试剂盒的说明书操作。Xpert 对结核分枝杆菌的结果分为:结核分枝杆菌检出(极低、低、中、高)和未检出。Ct 指探针循环阈值,ΔCt 指探针早期 Ct 值与晚期 Ct 值之差。Xpert 对利福平耐药的结果分为:利福平 resistance 检出,ΔCt > 3.5,对利福平耐药;利福平 resistance 未检出,ΔCt ≤ 3.5,对利福平敏感。

1.3.5 细菌 DNA 提取 用接种环刮取一环菌落至含 1.0 mL 生理盐水的微量离心管。高速冷冻离心机(德国 Eppendorf 公司,5417R)6 000×g 离心 10 min。在生物安全柜中打开离心管,去上清,加入无菌生理盐水洗涤 1 次,6 000×g 离心 10 min。沉淀直接加入 200 μL DNA 提取液(上海生工生物工程公司)充分震荡混匀,将 EP 管置于干式恒温器中(100 °C, 10 min),然后转至 4 °C 静置 6~8 h 保证充分裂解。

1.3.6 rpoB 基因扩增与测序 用于扩增 rpoB 基因 81 bp RRDR 区的引物序列 F 5'-CCA CCC AGG ACG TGG AGG CGA TCA CAC CG-3'、R 5'-CGT TTC GAT GAA CCC GAA CGG GTT GAC-3'^[7]由上海生工生物工程公司合成。扩增片段大小为 329 bp。扩增主要包括 rpoB 基因与利福平耐药相关的 507~533 位点。反应体系为 30 μL:PCR MIX (2×)(Fermentas 公司)15 μL,2 μmol/L 上下游引物 3 μL,灭菌蒸馏水 10 μL, DNA 模板 2 μL。5 000×g 离心片刻,置 PCR 扩增仪(杭州博日公司,LifeTouch TC96)中,扩增条件如下:95 °C 预变性 2 min;95 °C 35 s,55 °C 30 s,72 °C 45 s,40 个循环;最后 72 °C 延伸 5 min。rpoB 基因测序由上海生工生物工程公司

完成。

1.4 统计学处理 建立 Excel 工作表收集实验数据,运用 SPSS19.0 软件进行统计学分析。计数资料采用百分比表示,统计分析采用四格表的 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。两种方法一致性比较采用 Kappa 检验,Kappa 值 > 0.75 为优。

2 结 果

2.1 1 300 例培养阳性结核分枝杆菌对利福平和异烟肼比例法药敏结果 1 300 株结核分枝杆菌菌株中,比例法药敏结果为 1 011 株对利福平敏感,289 株对利福平耐药;962 株对异烟肼敏感,338 株对异烟肼耐药。MDR-TB 为 241 株。

2.2 Xpert 和比例法利福平药敏结果比较 在 1 300 例培养阳性的标本中,Xpert 检测结核分枝杆菌阳性,利福平耐药未检出的标本 991 株,利福平耐药检出的标本 309 株。二者均敏感为 989 株,均耐药为 287 株,比例法敏感而 Xpert 耐药为 22 株,比例法耐药而 Xpert 敏感为 2 株。以比例法为“金标准”,Xpert 检出利福平耐药的灵敏度为 99.31%,特异度为 97.82%,阳性预测值为 92.88%,阴性预测值为 99.80%,总符合率为 98.15%,Kappa 值 = 0.948。

2.3 Xpert 与比例法利福平药敏结果不一致的菌株测序及利福平 MIC 测定 在 22 株比例法敏感而 Xpert 检出耐药的菌株中,6 株在 RRDR 区未检测到突变;16 株在 RRDR 区检测到突变,其中 8 株为 L511P 突变,MIC 在 0.125~0.500 μg/mL;4 株为 L533P 突变,MIC 均为 0.500 μg/mL;1 株为沉默突变,MIC 为 0.060 μg/mL;1 株为 D516Y 突变,MIC 为 1.000 μg/mL;1 株为 F518C、L533P 双位点突变,MIC 为 2.000 μg/mL;1 株为 D516Y、F518D 双位点突变,MIC 为 0.500 μg/mL。在 2 株比例法耐药而 Xpert 为敏感的菌株中,1 株在 RRDR 区未检测到突变,MIC 为 0.500 μg/mL;1 株在 RRDR 区外存在 E546G 突变,MIC 为 8.000 μg/mL。见表 1。

表 1 24 株 Xpert 与比例法利福平药敏不一致菌株的 RRDR 测序及 MIC 结果

标本号	标本类型	初治/复治	结核分枝杆菌量	突变探针	比例法利福平药敏结果	测序结果	氨基酸改变	MIC (μg/mL)
5142	SP	复治	低	A	S	CTG511CCG	L511P	0.125
5798	BALF	复治	高	A	S	CTG511CCG	L511P	0.250
139	PF	初治	极低	A	S	CTG511CCG	L511P	0.250
6353	BALF	初治	极低	A	S	CTG511CCG	L511P	0.500
5321	SP	复治	高	A	S	CTG511CCG	L511P	0.500
6032	SP	初治	极低	A	S	CTG511CCG	L511P	0.500
91	SP	初治	中	A	S	CTG511CCG	L511P	0.500
133	BALF	初治	低	A	S	CTG511CCG	L511P	0.500
3504	BALF	初治	极低	B	S	GAC516TAC	D516Y	1.000

续表 1 24 株 Xpert 与比例法利福平药敏不一致菌株的 RRDR 测序及 MIC 结果

标本号	标本类型	初治/复治	结核分枝杆菌量	突变探针	比例法利福平药敏结果	测序结果	氨基酸改变	MIC (μg/mL)
10428	SP	复治	高	BC	S	GAC516TAC; AAC518GAC	D516Y; F518D	0.500
4170	SP	复治	极低	BE	S	AAC518AGC; CTG533CCG	F518C; L533P	2.000
10331	SP	初治	高	C	S	CCG520CCA	P520P	0.060
10344	SP	复治	高	E	S	CTG533CCG	L533P	0.500
176	BALF	复治	中	E	S	CTG533CCG	L533P	0.500
178	SP	复治	高	E	S	CTG533CCG	L533P	0.500
V5096	SP	复治	中	E	S	CTG533CCG	L533P	0.500
7788	BALF	复治	极低	B	S	无突变	—	0.125
3634	BALF	初治	中	C	S	无突变	—	0.125
6356	BALF	初治	极低	E	S	无突变	—	0.125
33	SP	初治	高	E	S	无突变	—	0.125
122	SP	复治	高	E	S	无突变	—	0.125
146	SP	复治	中	E	S	无突变	—	0.125
10078	SP	复治	中	未检出	R	无突变	—	0.500
113-7642	SP	复治	低	未检出	R	GAG546GGG	E546G	8.000

注:SP 为痰液;BALF 为支气管肺泡灌洗液;S 为敏感;R 为耐药;—表示无此项

2.4 不同治疗类型患者利福平耐药突变探针的检出比例 309 例患者利福平耐药突变检出的探针分布情况见表 2。

表 2 309 例患者利福平耐药突变检出的探针比例[n(%)]

突变探针	初治(n=125)	复治(n=184)	总例数(n=309)
A	7(5.60)	4(2.17)	11(3.56)
AB	2(1.60)	2(1.09)	4(1.29)
AC1	1(0.80)	1(0.54)	2(0.65)
AD	1(0.80)	3(1.63)	4(1.29)
B	15(12.00)	18(9.78)	33(10.68)
BC	0(0.00)	1(0.54)	1(0.32)
C	2(1.60)	4(2.17)	6(1.94)
D	17(13.60)	28(15.22)	45(14.56)
E	80(64.00)	123(66.85)	203(65.70)

表 3 利福平耐药突变检出的 309 例患者对应菌株的比例法药敏结果[n(%)]

表型药敏结果	初治(n=125)	复治(n=184)	总例数(n=309)
MDR-TB	94(75.20)	145(78.80)	239(77.35)
耐 R 不耐 H	21(16.80)	27(14.67)	48(15.53)
耐 H 不耐 R	2(1.60)	6(3.26)	8(2.59)
H、R 均不耐药	8(6.40)	6(3.26)	14(4.53)

注:R 为利福平;H 为异烟肼

2.5 利福平耐药突变检出的 309 例患者对应菌株的比例法药敏结果 在利福平耐药突变检出的 309 例患者中,MDR-TB 为 239 例,其中初治为 94 例,复治为 145 例。初复治患者中,虽然复治患者 MDR-TB

的占比比初治患者稍高,但差异无统计学意义($\chi^2 = 0.552, P = 0.458$)。309 例患者对应菌株的表型药敏结果见表 3。

3 讨论

利福平通过与结核分枝杆菌 DNA 依赖的 RNA 聚合酶 β 亚单位结合而阻止该酶与合成 RNA 的底物三磷酸核苷结合,阻断 RNA 转录过程,使 RNA 和蛋白的合成停止,从而导致细菌死亡。RNA 聚合酶的 β 亚单位由 rpoB 基因编码,结核分枝杆菌对利福平耐药主要因为 rpoB 基因发生突变所致。这些改变主要是集中在 rpoB 中的 81 个碱基区域(利福平耐药决定区)内的各种突变,也有少量碱基插入或缺失。95% 以上的利福平耐药与 rpoB 基因突变有关。本研究以比例法药敏为“金标准”,Xpert 利福平耐药检出的灵敏度为 99.31%,特异度为 97.82%,阳性预测值为 92.88%,阴性预测值为 99.80%,Xpert 与比例法药敏的一致性为优(Kappa 值=0.948),与国内外报道相一致^[5,8]。如果以测序结果(22 例比例法敏感的菌株中 16 例均检测到突变)进行校正,阳性预测值从 92.88% 提高到 98.06%。说明表型药敏可能会导致部分低度耐药菌漏检,分子检测手段一定程度弥补了表型检测的不足。

在 22 例表型敏感而 Xpert 利福平耐药检出不一致的标本中,分离菌株经基因测序有 16 株检测出突变,6 株未检出突变。突变以有争议的 L511P、L533P 检出为主,这 2 个位点突变在表型药敏中多表现为敏感或低度耐药,MIC 测定结果在 0.125~0.500 $\mu\text{g/mL}$,因此容易出现结果不一致的情况。对于 6 例测序无突变的标本中,有 4 例 E 探针,1 例 B 探针和 1 例

C 探针检出突变, MIC 为 0.125 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 为敏感, 可能是探针循环阈值延迟导致的假阳性, 或者由于 Xpert 用的是原始标本而基因测序用的是培养阳性的菌株, 两类样本中的优势菌群不同导致结果不一致。MARLOWE 等^[9]报道有 3 株测序无突变而 Xpert 检出耐药, 均显示为 B 探针循环阈值延迟。而 RUFAl 等^[10]研究则为 E 探针循环阈值延迟。在 2 例表型耐药而 Xpert 利福平耐药未检出的标本中, 1 例在 81 bp 的 RRDR 之外检测到 E546G 突变, 1 例未检测到突变, 可能是 RRDR 之外其他区域的突变或为异质性耐药^[11-13]。

在测序结果中, 笔者发现 1 例沉默突变菌株(测序结果 CCG520CCA, 氨基酸改变 P520P)。该菌株 Xpert 检测为耐药, 比例法检测为利福平敏感, MIC 为 0.060 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。国内外许多其他的研究也报道了在 81 bp 的 RRDR 区沉默突变^[14-17]。因此, 在少数病例中, Xpert 并不能区别沉默突变, 从而可能导致假阳性。

在 Xpert 试验设计的 5 条覆盖 507—533 位点的探针中, E 探针对应 528—533 位点, D 探针对应 523—527 位点, C 探针对应 518—522 位点, B 探针对应 513—517 位点, 而 A 探针对应 507—512 位点。在 309 例检出利福平突变探针中, 以 E 探针(65.70%)、D 探针(14.56%)和 B 探针(10.68%)为主, 这与利福平耐药突变位点以 531、526、516 位点为主一致^[18-19]。本研究结果与其他报道的探针比例相符^[14, 20-21]。需要注意的是, 单独 A 探针共检出 11 例突变, 虽然在全部检出突变的探针中比例不高(3.56%), 但其中 8 例 A 探针所检测的 511 位点突变表型药敏为敏感, 提示 A 探针检出突变易出现与表型药敏结果不一致, 这与 GURBANOVA 等^[22]报道相一致。

利福平耐药可作为耐多药结核的标志物, 有报道超过 90% 的耐利福平的菌株对异烟肼耐药^[1, 4, 23]。本研究结果显示, 在 309 例 Xpert 检出利福平耐药的菌株中, MDR-TB 占 77.35%, 虽在复治患者中 MDR-TB 的比例(78.80%)稍高于初治患者(75.20%), 但初、复治患者差异无统计学意义($P > 0.05$)。这说明对于 Xpert 检出利福平耐药时, 不管患者是否为初治还是复治, 应高度怀疑耐多药的可能。OCHERETINA 等^[15]报道 153 例 Xpert 检出利福平耐药的菌株中, MDR-TB 占 86.9%, 高于本研究结果, 可能与菌株来源不同及地区差异有关。

4 结 论

Xpert 试验适用于利福平耐药结核分枝杆菌的早期快速检测, 具有较高的敏感度和特异度, 可用于 MDR-TB 的快速筛查, 但必要时还需要结合患者用药史和表型药敏情况来综合判断。

参考文献

[1] HELB D, JONES M, STORY E, et al. Rapid detection of

Mycobacterium tuberculosis and rifampin resistance by use of on-demand, near-patient technology[J]. J Clin Microbiol, 2010, 48(1): 229-237.

[2] 周洪经, 郭明日, 冯爽, 等. Xpert MTB/RIF 在快速诊断肺结核及利福平耐药中的临床应用[J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(18): 2568-2570.

[3] 刘锐, 张焕, 陈素丽, 等. Xpert MTB/RIF 在早期诊断结核性脑膜炎中的临床应用价值[J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(19): 2660-2662.

[4] BOEHME C C, NABETA P, HILLEMANN D, et al. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance[J]. N Engl J Med, 2010, 363(11): 1005-1015.

[5] BUNSOW E, RUIZ-SERRANO M J, LOPEZ ROA P, et al. Evaluation of GeneXpert MTB/RIF for the detection of Mycobacterium tuberculosis and resistance to rifampin in clinical specimens[J]. J Infect, 2014, 68(4): 338-343.

[6] 赵雁林, 逢宇. 结核病实验室检验规程[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 59-65.

[7] SOMOSKOVI A, DORMANDY J, MITSANI D, et al. Use of smear-positive samples to assess the PCR-based genotype MTBDR assay for rapid, direct detection of the Mycobacterium tuberculosis complex as well as its resistance to isoniazid and rifampin[J]. J Clin Microbiol, 2006, 44(12): 4459-4463.

[8] 徐礼锋, 余旭良, 张峰, 等. 液体 MGIT 培养联合 Xpert-MTB/RIF 快速检测结核分枝杆菌及其耐药性的研究[J]. 中华检验医学杂志, 2016, 39(4): 272-276.

[9] MARLOWE E M, NOVAK-WEEKLEY S M, CUMPIO J, et al. Evaluation of the Cepheid Xpert MTB/RIF assay for direct detection of Mycobacterium tuberculosis complex in respiratory specimens[J]. J Clin Microbiol, 2011, 49(4): 1621-1623.

[10] RUFAl S B, KUMAR P, SINGH A, et al. Comparison of Xpert MTB/RIF with line probe assay for detection of rifampin-monoresistant Mycobacterium tuberculosis [J]. J Clin Microbiol, 2014, 52(6): 1846-1852.

[11] TAN Y, HU Z, ZHAO Y, et al. The beginning of the rpoB gene in addition to the rifampin resistance determination region might be needed for identifying rifampin/rifabutin cross-resistance in multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis isolates from Southern China[J]. J Clin Microbiol, 2012, 50(1): 81-85.

[12] ZETOLA N M, SHIN S S, TUMEDI K A, et al. Mixed Mycobacterium tuberculosis complex infections and false-negative results for rifampin resistance by GeneXpert MTB/RIF are associated with poor clinical outcomes[J]. J Clin Microbiol, 2014, 52(7): 2422-2429.

[13] BLAKEMORE R, STORY E, HELB D, et al. Evaluation of the analytical performance of the Xpert MTB/RIF assay[J]. J Clin Microbiol, 2010, 48(7): 2495-2501.

[14] RAHMAN A, SAHRIN M, AFRIN S, et al. Comparison of Xpert MTB/RIF Assay and GenoType MTBDRplus DNA probes for detection of mutations(下转第 152 页)

测治疗效果的一项指标。

4 结 论

甲状腺素作为增效剂在抑郁症治疗中可使患者获益,但其治疗方法应有所区别。单相抑郁症患者可见甲状腺功能减退,应侧重于心理治疗;而双相抑郁症患者的游离甲状腺激素水平较高,首先应注重药物治疗。相关研究尚需加大样本量,结合影像、遗传学等方面进行更深入的临床研究。

参考文献

- [1] 姚琳,潘丽红. 伴精神病性症状抑郁症的治疗研究进展[J]. 临床精神医学杂志, 2016, 26(3): 211-212.
- [2] 王佩蓉,杨春玉,连中. 单相抑郁与双相抑郁障碍患者临床资料和发病特点的对比研究[J]. 中华全科医学, 2014, 12(4): 513-515.
- [3] 和昱辰. 抑郁症临床研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(7): 832-834.
- [4] 徐永君,盛慧. 抑郁症发病机制研究进展[J]. 安徽医科大学学报, 2012, 47(3): 323-326.
- [5] 张林,李乐华. 抑郁症和双相情感障碍的共同致病基因[J]. 国际精神病学杂志, 2015, 42(1): 61-64.
- [6] 李苒,高杉,李琳,等. 抑郁症发病机制的研究进展[J]. 天津中医药, 2013, 30(2): 121-125.
- [7] 李岚岚. 抑郁症患者血清甲状腺激素水平检测及临床意义[J]. 中国伤残医学, 2013, 21(8): 301-302.
- [8] 戴云飞,肖泽萍. 中国精神障碍分类与诊断标准第 3 版与国际疾病分类第 10 版的比较[J]. 临床精神医学杂志,

2013, 23(6): 426-427.

- [9] 乔娟,朱相华,赵后锋,等. 难治性抑郁症患者甲状腺激素和血清超敏 C 反应蛋白与临床症状相关性探讨[J]. 精神医学杂志, 2017, 30(2): 107-110.
- [10] 张建,岳莹莹,刘玉局,等. 抑郁症患者甲状腺功能异常的流行病学调查[J]. 临床精神医学杂志, 2013, 23(3): 187-188.
- [11] 黄立芳,尹超群. 心境障碍和甲状腺功能异常相关的研究进展[J]. 中国全科医学, 2016, 19(10): 1225-1228.
- [12] 王小泉,王祖森,侯正华,等. 单、双相抑郁症临床特征及血清甲状腺激素水平比较[J]. 精神医学杂志, 2015, 28(3): 182-185.
- [13] 李广权,周卫东,贺勇,等. 抑郁症患者甲状腺功能变化的研究[J]. 国际精神病学杂志, 2017, 38(18): 2556-2558.
- [14] 李红丽. 不同甲状腺功能状态下游离三碘甲状腺原氨酸与游离甲状腺素和超灵敏促甲状腺素检测的意义研究[J]. 临床合理用药杂志, 2013, 6(12): 15-16.
- [15] HAGE M P, AZAR S T. The link between thyroid function and depression [J]. J Thyroid Res, 2012, 2012: 590648.
- [16] ZHOU Y, WANG X, ZHAO Y, et al. Elevated thyroid peroxidase antibody increases risk of postpartum depression by decreasing prefrontal cortex BDNF and 5-HT levels in mice[J]. Front Cell Neurosci, 2017, 10: 1-9.
- [17] 王晓宇. 甲状腺相关激素在抑郁症中的作用及变化[J]. 实用检验医师杂志, 2018, 10(1): 60-62.

(收稿日期: 2018-07-10 修回日期: 2018-10-26)

(上接第 148 页)

- associated with rifampicin resistance in *Mycobacterium tuberculosis*[J]. PLoS One, 2016, 11(4): e0152694.
- [15] OCHERETINA O, ESCUYER V E, MABOU M M, et al. Correlation between genotypic and phenotypic testing for resistance to rifampin in *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates in Haiti: investigation of cases with discrepant susceptibility results [J]. PLoS One, 2014, 9(3): e90569.
 - [16] WILLIAMSON D A, BASU I, BOWER J, et al. An evaluation of the Xpert MTB/RIF assay and detection of false-positive rifampicin resistance in *Mycobacterium tuberculosis*[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2012, 74(2): 207-209.
 - [17] YUAN X, ZHANG T, KAWAKAMI K, et al. Molecular characterization of multidrug- and extensively drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains in Jiangxi, China [J]. J Clin Microbiol, 2012, 50(7): 2404-2413.
 - [18] TELENTI A, IMBODEN P, MARCHESI F, et al. Detection of rifampicin-resistance mutations in *Mycobacterium tuberculosis*[J]. Lancet, 1993, 341(8846): 647-650.
 - [19] MA X, WANG H, DENG Y, et al. RpoB Gene mutations and molecular characterization of rifampin-resistant My-

cobacterium tuberculosis isolates from Shandong Province, China[J]. J Clin Microbiol, 2006, 44: 3409-3412.

- [20] ULLAH I, SHAH AA, BASIT A, et al. Rifampicin resistance mutations in the 81 bp RRDR of rpoB gene in *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates using Xpert MTB/RIF in Khyber Pakhtunkhwa, Pakistan: a retrospective study[J]. BMC Infect Dis, 2016, 16: 413.
- [21] REDDY R, ALVAREZ-URIA G. Molecular epidemiology of rifampicin resistance in *Mycobacterium tuberculosis* using the GeneXpert MTB/RIF Assay from a rural setting in India[J]. J Pathog, 2017, 2017: 6738095.
- [22] GURBANOVA E, MEHDIYEV R, BLONDAL K, et al. Mitigation of discordant rifampicin-susceptibility results obtained by Xpert *Mycobacterium tuberculosis*/Rifampicin and *Mycobacterium* growth indicator tube[J]. Microb Drug Resist, 2017, 23(8): 1045-1052.
- [23] PANDEY P, PANT N D, RIJAL K R, et al. Diagnostic accuracy of GeneXpert MTB/RIF Assay in comparison to conventional drug susceptibility testing method for the diagnosis of multidrug-resistant tuberculosis [J]. PLoS One, 2017, 12: e0169798.

(收稿日期: 2018-06-20 修回日期: 2018-10-06)