

• 论 著 •

五种临床常用结核分枝杆菌检测方法的应用性评价^{*}

智深深¹, 陶俊吉², 丁 燕¹, 李 维^{1△}

1. 重庆大学附属中心医院检验科, 重庆 400030; 2. 重庆医科大学检验医学院, 重庆 400042

摘 要: **目的** 评估结核分枝杆菌-DNA 荧光定量 PCR(TB-DNA)、结核抗体胶体金法(TB-ab)、结核特异性 γ -干扰素释放试验(IGRA)、痰涂片抗酸染色法(AFS)、抗酸杆菌液基夹层杯涂片法(LBSC)这 5 种方法用于结核分枝杆菌感染诊断的应用价值。 **方法** 回顾性分析 2019 年 1 月至 2022 年 6 月于重庆大学附属中心医院进行了这 5 项检测项目的患者资料, 共 5 411 例, 确诊为结核病 793 例, 排除为结核病 4 618 例。以临床诊断为参照标准, 分别计算 5 种方法单项检测及 5 种方法联合检测的灵敏度、特异度, 以用 χ^2 检验进行比较, 且使用 Kappa 一致性系数比较各个方法与临床最终诊断的一致性并评价各个方法的诊断价值。 **结果** 5 种方法用于结核分枝杆菌感染的诊断的灵敏度分别为 71. 21%、61. 32%、78. 16%、21. 27%、37. 94%, 特异度分别为 98. 11%、63. 64%、66. 52%、99. 59%、99. 81%。联合检测灵敏度最高的组合是 IGRA、LBSC 和 TB-ab (95. 24%), 特异度最高的组合是 TB-DNA 联合 LBSC (98. 23%); 约登指数最高的单项检测为 TB-DNA (0. 693), 联合检测为 IGRA 联合 TB-DNA (0. 722); Kappa 一致性系数最高的单项为 TB-DNA (0. 453), 联合检测为 IGRA 联合 TB-DNA (0. 558); 联合更多的检测方法对提高约登指数和 Kappa 一致性系数并无明显作用。 **结论** IGRA 与 TB-DNA 联合检测结核分枝杆菌感染快速、灵敏, 具有相对较高的诊断一致性; LBSC 联合 TB-DNA 操作简便易于开展, 值得临床推广。

关键词: 结核分枝杆菌检测; 诊断效能评价; 联合检测

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2023. 21. 006

中图法分类号: R521; R446. 5

文章编号: 1673-4130(2023)21-2587-05

文献标志码: A

Application evaluation of five commonly used clinical methods for detecting *Mycobacterium tuberculosis*^{*}

ZHI Shenshen¹, TAO Junji², DING Yan¹, LI Wei^{1△}

1. Department of Clinical Laboratory, Central Hospital Affiliated to Chongqing University, Chongqing 400030, China; 2. School of Laboratory Medicine, Chongqing Medical University, Chongqing 400042, China

Abstract: Objective To evaluate the application value of fluorescent quantitative PCR of tuberculosis DNA(TB-DNA), colloidal gold method of tuberculosis antibody (TB-ab), interferon gamma release assays (IGRA), acid fast staining of sputum smear(AFS), and liquid-based sandwich cup(LBSC) in the diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection. **Methods** Retrospective analysis was made on the patient data of the five testing items conducted in the Central Hospital Affiliated to Chongqing University from January 2019 to June 2022. There were 5 411 cases in total, 793 cases of tuberculosis were diagnosed and 4 618 cases of tuberculosis were excluded. Using clinical diagnosis as a reference standard, calculate single item of the sensitivity and specificity for 5 methods and the combination of five methods, in order to χ^2 tests were conducted for comparison, and the Kappa consistency coefficient was used to compare the consistency of each method with the final clinical diagnosis and evaluate the diagnostic value of each method. **Results** The sensitivity of TB-DNA, TB-ab, AFS, IGRA, LBSC for tuberculosis diagnosis were 71. 21%, 61. 32%, 78. 16%, 21. 27%, 37. 94%, respectively. The specificity of them were 98. 11%, 63. 64%, 66. 52%, 99. 59%, 99. 81%. The combination with the highest sensitivity for combined detection was IGRA, LBSC and TB-ab (95. 24%), while the combination with the highest specificity is TB-DNA combined with LBSC (98. 23%). The single test with the highest Yo-

^{*} **基金项目:** 中央高校基本科研业务费资助项目(2021CDJYGRH-010); 重庆市科卫联合医学科研项目(2020FYYX147); 重庆市科卫联合医学科研项目(2019ZDXM028); 重庆市中青年医学高端人才工作室项目(ZQNYXGDRCGS2019008)。

作者简介: 智深深, 男, 副主任技师, 主要从事分子诊断方面的研究。 [△] **通信作者,** E-mail: liwei0111@163. com。

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1176.R.20230926.1459.006\(2023-09-27\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1176.R.20230926.1459.006(2023-09-27))

den index is TB-DNA (0.693), the combination term was IGRA combined with TB-DNA (0.722), the single test with the highest Kappa consistency coefficient was TB-DNA (0.453), and the joint detection was IGRA joint TB-DNA (0.558). Combining more detection methods did not have a significant effect on improving the Yoden index and Kappa consistency coefficient. **Conclusion** IGRA combined with TB-DNA detection is rapid, sensitive, and has high diagnostic consistency; Concentrated bacteria collection test combined with TB-DNA is simple and easy to carry out, and is worthy to be promoted in the hospital.

Key words: Mycobacterium tuberculosis detection; diagnostic effectiveness evaluation; combined test

结核病的全球病死率高于艾滋病和疟疾,是传染病中的首要死因,这在很大程度上是由于其诊断困难。据统计,40%的结核病病例未能被识别和报告。据世界卫生组织估算,全球每年新发结核病患者超过 1 000 万例,死亡患者超过 140 万例;中国新发患者数约占全球的 8.4%,约 83.3 万,居全球第三位,仅次于印度和印度尼西亚。中国估算结核病发病率为 58/10 万(2018 年 61/10 万),在 30 个结核病高负担国家中估算结核病发病率排第 28 位,高于俄罗斯(50/10 万)和巴西(46/10 万)^[1]。在如此严峻的形势下,急需一套灵敏而又特异的检测方案来加强对于结核分枝杆菌感染者的筛查和诊断,以达到更高的医疗效率。目前临床常用的结核分枝杆菌实验室检测方法有结核抗体胶体金法(TB-ab)、结核分枝杆菌-DNA 荧光定量 PCR 法(TB-DNA)、抗酸染色涂片法(AFS)、液基夹层杯抗酸染色法(LBSC)、结核特异性 γ -干扰素释放试验(IGRA)、结核菌素皮肤试验(TST)等,但各个方法均有因其自身所导致的一定的局限性^[2]。本研究分析了 2019 年 1 月至 2022 年 6 月于重庆大学附属中心医院(下称本院)进行 TB-DNA、TB-ab、AFS、IGRA、LBSC 这 5 种检测方法诊断的患者资料,以临床最终诊断为金标准,对 5 种方法的结果进行对照和联合分析,评估 5 种方法在结核分枝杆菌感染诊断中的应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2019 年 1 月至 2022 年 6 月在本院分别进行 TB-DNA、TB-ab、IGRA、AFS、LBSC 这 5 种检测方法诊断的患者资料,结核病的临床诊断参照中华人民共和国卫生行业标准(WS288-2017)^[3],结核病分类参照中华人民共和国行业标准(WS196-2017)^[4]。排除标准:(1)免疫功能缺陷或低下的患者;(2)临床未给出准确诊断的患者;(3)无完整病历资料的患者。根据标准,排除 181 例患者,最终共收集 5 411 例患者,其中男 3 356 例,女 2 055 例,年龄(62±18)岁,其中确诊为结核病 793 例。确诊患者中,非活动性肺结核 141 例;活动性肺结核 652 例,其中活动性肺结核 497 例,活动性肺外结核 155 例。

1.2 材料与方法

1.2.1 TB-DNA 取患者清晨第一口痰,立即保存送检。采用圣湘生物结核分枝杆菌核酸检测试剂盒(PCR-荧光探针法)和杭州安誉 PCR 仪 AGS4800 进

行检测和分析,按照试剂盒说明书标准规程操作,根据 Ct 值是否≤39 判断结核分枝杆菌 DNA 是否为阳性。

1.2.2 IGRA 采集患者清晨空腹静脉血,使用万泰结核分枝杆菌特异性细胞免疫反应检测试剂盒分别吸取 1 mL 分装为样本、阴性对照、阳性对照 3 管,37℃孵育 24 h,放入优迈科 Caris200 全自动化学发光免疫分析仪进行检测并判断结果。

1.2.3 LBSC 采用天骑医学抗酸染色液-I 和天骑医学夹层杯-I,将检测标本(痰液、胸腔积液、腹水、脑脊液)消化后离心,去上清液并烘干,对杯底的高分子膜及其附着在膜上的有效成分进行抗酸染色,按照说明书标准规程操作,通过显微镜观察是否为抗酸杆菌阳性。

1.2.4 TB-ab 采用艾博生物医药结核分枝杆菌 IgG 抗体检测试剂盒(胶体金法),对患者血清进行检测,根据试纸条检测线和质控线是否出现紫红色条带判断患者是否存在结核分枝杆菌 IgG 抗体。

1.2.5 AFS 采用庞通医疗器械抗酸染色液(Ⅲ型),将痰液均匀涂片后,进行抗酸染色,通过显微镜观察是否抗酸杆菌阳性。

1.3 统计学处理 采用 IBM SPSS Statistics 24 和 MedCalc20.022 软件包完成数据的统计描述以及分析,以临床诊断为金标准,计算出各检测方法与方法组合的阳性率、灵敏度、特异度,以约登指数评价检测方法的优劣,以 Kappa 一致性系数评价检测方法 with 临床诊断的一致性, $Kappa \geq 0.75$,说明两种方法诊断结果一致性较好, $0.40 \leq Kappa < 0.75$,说明两种方法诊断结果一致性中等, $Kappa < 0.40$,说明两种方法诊断结果一致性较差。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各检测方法单独使用及联合使用对结核分枝杆菌感染的诊断的真实性指标 根据各个方法的检测结果,以临床诊断为金标准,计算相应的阳性率、灵敏度、特异度和 Kappa 值一致性系数。TB-DNA、TB-ab、IGRA、AFS、LBSC 这 5 种方法用于结核分枝杆菌感染的诊断的灵敏度分别为 71.21%、61.32%、78.16%、21.27%、37.94%;特异度分别为 98.11%、63.64%、66.52%、99.59%、99.81%;Kappa 值分别为 0.453、0.111、0.360、0.247、0.392。单项检测中,灵敏度最高的是 IGRA (78.16%),特异度最高的是 LBSC

(99.81%)；阳性预测值最佳的为 LBSC(95.65%)，阴性预测值最高的为 IGRA(92.83%)，约登指数最高的是 TB-DNA(0.693)，Kappa 值最高的为 TB-DNA(0.453)，见表 1。

依据各方法联合使用时的检测结果，采用平行试验原则，即多种方法联合使用时其中一种方法检测为阳性则判断为阳性，以临床诊断为金标准，计算相应的阳性率、灵敏度、特异度、约登指数和 Kappa 值一致性系数。联合检测灵敏度最高的组合是 IGRA+LB-SC+TB-ab 3 项(95.24%)，特异度最高的组合是 TB-

DNA+LBSC(98.23%)；约登指数最高的组合项为 IGRA+TB-DNA(0.722)，Kappa 值一致性系数最高的组合项是 IGRA+TB-DNA(0.558)。IGRA+DNA 的约登指数和 Kappa 值高于单项和其他组合项，在此基础上联合更多的检测方法对于提高诊断效能和诊断一致性并无明显作用。LBSC+DNA 组合的约登指数和 Kappa 值虽不如 IGRA+TB-DNA，但仍相对较高，考虑检测价格及开展条件，此组合仍值得推广。

表 1 各方法单独使用及联合检测对结核病诊断的真实性指标

方法	阳性率 (%)	灵敏度 (%)	特异度 (%)	阳性预测值 (%)	阴性预测值 (%)	约登指数	95%CI	Kappa 值
TB-DNA	18.38	71.21	98.11	87.78	84.27	0.693	0.648~0.705	0.453
TB-ab	17.38	61.32	63.64	46.92	69.08	0.250	0.212~0.291	0.111
IGRA	22.36	78.16	66.52	41.33	92.83	0.447	0.413~0.479	0.360
AFS	14.41	21.27	99.59	86.49	86.68	0.209	0.178~0.233	0.247
LBSC	14.61	37.94	99.81	95.65	89.98	0.378	0.347~0.412	0.392
IGRA+TB-DNA	48.85	82.56	89.63	65.28	93.44	0.722	0.684~0.765	0.558
TB-ab+LBSC	46.86	73.27	59.14	27.87	91.83	0.324	0.292~0.355	0.204
TB-ab+AFS	43.84	69.93	66.11	31.31	90.87	0.360	0.325~0.393	0.204
LBSC+TB-DNA	11.40	62.04	98.23	87.50	88.01	0.603	0.568~0.637	0.541
IGRA+LBSC	47.06	73.76	65.03	45.09	92.75	0.388	0.352~0.422	0.354
IGRA+TB-ab	67.09	93.63	51.44	33.01	96.92	0.451	0.423~0.479	0.222
IGRA+AFS	46.09	71.67	67.42	40.82	91.26	0.391	0.348~0.432	0.389
AFS+TB-DNA	9.12	45.44	98.20	84.85	84.45	0.436	0.385~0.485	0.236
TB-ab+TB-DNA	48.78	74.60	58.70	34.23	89.10	0.333	0.294~0.371	0.236
AFS+LBSC	7.59	31.25	98.13	86.23	84.79	0.294	0.249~0.345	0.404
IGRA+LBSC+TB-DNA	51.03	87.67	81.50	43.84	93.57	0.692	0.647~0.751	0.536
TB-ab+IGRA+TB-DNA	68.96	93.55	56.66	37.83	94.23	0.502	0.449~0.542	0.237
AFS+IGRA+TB-DNA	46.00	80.40	80.20	62.94	88.89	0.606	0.643~0.667	0.421
TB-ab+LBSC+TB-DNA	54.87	83.33	63.12	39.47	90.40	0.465	0.416~0.509	0.283
TB-ab+LBSC+IGRA	69.29	95.24	45.29	34.48	94.16	0.405	0.362~0.446	0.220
TB-ab+LBSC+AFS	53.85	73.70	52.50	32.53	86.11	0.262	0.251~0.312	0.186
TB-ab+AFS+TB-DNA	48.92	78.70	62.50	35.29	87.32	0.412	0.363~0.457	0.186
TB-ab+AFS+IGRA	67.87	90.00	51.12	38.30	91.01	0.411	0.362~0.458	0.222
AFS+LBSC+TB-DNA	12.77	48.13	95.71	75.00	82.72	0.438	0.376~0.499	0.416
IGRA+AFS+LBSC	47.92	70.00	62.50	46.67	81.63	0.325	0.267~0.371	0.280
TB-ab+IGRA+LBSC+TB-DNA	70.27	94.23	53.10	37.69	94.54	0.473	0.412~0.531	0.235
TB-ab+IGRA+AFS+TB-DNA	67.69	87.50	52.11	30.77	88.10	0.396	0.334~0.457	0.215
TB-ab+IGRA+AFS+LBSC	73.68	83.33	40.77	35.71	80.00	0.241	0.195~0.284	0.104
TB-ab+AFS+LBSC+TB-DNA	51.47	78.95	59.18	42.86	87.88	0.381	0.317~0.442	0.303
IGRA+LBSC+TB-DNA+AFS	47.92	74.70	71.29	47.83	76.00	0.460	0.395~0.519	0.241
TB-ab+IGRA+LBSC+TB-DNA+AFS	66.67	80.00	58.74	42.86	78.57	0.387	0.322~0.450	0.174

2.2 各检测方法及 IGRA+TB-DNA 对不同结核病类型检测的阳性率对比 根据结核病的状态和部位,将参照中华人民共和国卫生行业标准(WS288-2017, WS196-2017)确诊为结核病的患者分为 3 组:活动性肺结核组、非活动性肺结核组、活动性肺外结核组。检测方法单独使用时,3 组中都是 IGRA 的阳性率最

高,分别为 83.6%、74.2%、83.8%,而当 IGRA 联合 TB-DNA 使用时,活动性肺结核组和活动性肺外结核组的阳性率相比 IGRA 单独使用都有所提升,分为 92.4%、84.6%,而非活动性肺结核组则有所下降,为 66.7%。见表 2。

表 2 各检测方法对不同结核类型的阳性率(%)

组别	<i>n</i>	TB-ab	IGRA	TB-DNA	AFS	LBSC	IGRA+TB-DNA
活动性肺结核	497	53.1	83.6	52.5	18.1	41.2	92.4
非活动性肺结核	141	53.2	74.2	3.3	0.0	0.0	66.7
活动性肺外结核	155	48.9	83.8	10.8	2.6	2.9	84.6

3 讨 论

控制传染源并及早地发现和治疗结核病患者,尤其是开放性的肺结核患者是结核防治的重要手段,结核分枝杆菌的检测是防治的基础,因此,及时准确的检测方法尤为重要。然而,目前临床使用的检测方法包括结核菌素皮肤试验、涂片镜检、免疫学试验,均存在不足之处。结核菌素皮试及 TB-ab 常出现假阳性,卡介苗接种人群可呈阳性;虽然 AFS 及 LBSC 快速简单,但检出率低,且其他分枝杆菌的感染抗酸染色也呈阳性;许多有症状的结核病患者因为无法取到高质量或带菌的标本,从而导致 AFS 无法检测到结核分枝杆菌^[5];IGRA 虽可排除标本采集的影响,但其假阳性较高;虽然培养方法被认为是结核病诊断和耐药性检测的“金标准”,但是需要 4~12 周才可获得最终确认报告^[6]。因各种实验室检测方法的局限性,导致结核感染的诊断存在一定困难,而这与结核病在全球范围内死灰复燃具有相关性。因此需要从传统的疾病诊断方法和管理方法转变方式,引入新的检测工具或策略,从而达到尽早尽快地管控的目的。

本研究通过对 5 411 例进行了 TB-DNA、TB-ab、AFS、IGRA、LBSC 的患者的检测结果进行分析,探讨 5 种检测方法单独使用及联合使用对结核分枝杆菌感染的诊断价值。为了评价并对比各检测方法及方法组合的诊断价值,本研究将几种方法联合检测的结果进行逻辑回归,得到多种方法联合的预测概率值,以此综合反映其诊断能力,通过对各检测方法单独及联合使用的诊断价值进行比较分析发现,LBSC 联合 TB-DNA 使用的诊断一致性与 IGRA 联合 TB-DNA 的诊断结果一致性相当,均高于 IGRA 单独使用,但在此基础上再增加其他方法联合使用并没有获得更高的诊断价值。

本研究中 AFS、LBSC 和 TB-DNA 等以痰为标本的细菌学和分子生物学检测方法在单独使用和联合使用时,都表现出了高特异度和低灵敏度的特点,而这与临床标本取样质量、患者结核病状态和部位、标

本的处理过程等众多因素都有所相关。因此,这些方法单独用于早期结核分枝杆菌感染的诊断的价值有限^[7-8]。

TB-ab 和 IGRA 这两种以血清为标本的免疫学检测方法在本次研究中也呈现出不同的特点。TB-ab 的灵敏度和特异度都比较低,IGRA 虽然特异度较低,但灵敏度高于其他 4 种检测方法。TB-ab 简单易行,价格低廉,但非结核分枝杆菌感染和卡介苗(BCG)的接种也会导致假阳性,免疫缺陷患者中检出率也较低,因此不建议单独用于结核分枝杆菌感染的确诊^[9]。IGRA 不受卡介苗的影响,受非结核分枝杆菌的影响也较小,较少出现假阴性,但其假阳性较多,因此推荐作为结核分枝杆菌感染的补充检测^[10],2017 版的结核病诊断标准中也新增了此项作为诊断依据。

本研究显示约登指数最高的组合为 IGRA+TB-DNA,在此基础上联合更多的检测方法对诊断价值的提高并无明显作用。Kappa 值最高的组合 IGRA+DNA 只有 0.558,按照 Kappa 值对于诊断试验的判断标准,达到 0.75 以上才算诊断一致性较高^[11]。出现这种情况,可能是由于本研究筛选的患者虽然去除了免疫低下或缺陷的患者,但仍然存在一部分免疫力有缺陷患者可能并没有在病历中描述清楚从而导致免疫学方法失效。同时,由于潜伏期结核感染缺乏金标准,因此存在潜伏期结核感染并没有被临床医生诊断的情况。并且,确诊患者中存在非活动性肺结核和肺外结核,这些患者的痰中存在病原体的概率较小,导致细菌学方法和分子生物学方法对其的诊断效能大大下降^[12]。

在本研究中,AFS、LBSC 和 TB-DNA 等以痰为标本的细菌学和分子生物学方法对非活动性肺结核和肺外结核的阳性率较低,最高只有 10.8%,这与文献[13-15]研究结果相似,阳性率在 0.0%~20.0%。对于活动性肺结核 IGRA 的阳性率高达 83.6%,其余 4 种方法的阳性率最高只有 53.1%,有研究显示 IGRA 检测活动性肺结核非常高的阳性率,在

85.0%~90.0%^[16-17]。而将 IGRA 和 TB-DNA 联用时,虽然非活动性肺结核的阳性率有所下降,但活动性肺结核和肺外结核的阳性率均有所提高,达到了 92.4%、84.6%。因此,临床医生可以根据临床情况合理选择检测方式以提高诊断效率。

在对结核分枝杆菌感染的诊断试验的检测结果进行分析时,需注意假阳性和假阴性的原因。例如,非结核分枝杆菌感染的患者进行 AFS 和 LBSC 检测时因为也是抗酸染色阳性,容易被误认是结核分枝杆菌,同时因为临床症状和结核病也比较相似,也易被诊断为结核病^[18]。免疫学方法 TB-ab 和 IGRA 则容易受到患者的免疫状态影响,同时输入带有结核抗体的血液制品也会导致 TB-ab 出现假阳性^[19]。

IGRA 联合 TB-DNA 的检测时间短,灵敏度、特异度都相对较高,在一定程度上区分结核和非结核分枝杆菌感染,诊断优势明显优于其他方法联合。对于不能进行结核分枝杆菌培养和非结核分枝杆菌鉴定的医院来说,IGRA 联合 TB-DNA 在结核分枝杆菌感染的诊断价值值得临床医生重视;结核病的流行病学调查显示其发病率与经济发展呈负相关,除了检测方法本身的优劣,经济条件也是需要考虑的重要因素,LBSC 联合 TB-DNA 检测的灵敏度虽然不如 IGRA 联合 TB-DNA,但特异度较高,阳性预测值也优于后者,加之该方法简单易行成本较低,在基层医疗机构具有较好的应用前景。

参考文献

- [1] WHO. Global tuberculosis report 2021[EB/OL]. [2023-01-15] <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2021>, 2021-10-14/2022-4-26.
- [2] ACHARYA B, ACHARYA A, GAUTAM S, et al. Advances in diagnosis of Tuberculosis: an update into molecular diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis*[J]. Mol Biol Rep, 2020, 47(5): 4065-4075.
- [3] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 中华人民共和国卫生行业标准结核病诊断: WS 288-2017[S]. 北京: 中国标准出版社, 2018.
- [4] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 中华人民共和国卫生行业标准结核病: WS196-2017[S]. 北京: 中国标准出版社, 2018.
- [5] ALENE K A, VINEY K, YI H, et al. Comparison of the validity of smear and culture conversion as a prognostic marker of treatment outcome in patients with multidrug-resistant tuberculosis[J]. PLoS One, 2018, 13(5): e0197880.
- [6] MCIVOR A, GORDHAN BG, WAJA Z, et al. Supplementation of sputum cultures with culture filtrate to detect tuberculosis in a cross-sectional study of HIV-infected individuals[J]. Tuberculosis (Edinb), 2021, 129: 102103.
- [7] NAHM F S. Receiver operating characteristic curve; over-

view and practical use for clinicians[J]. Korean J Anesthesiol, 2022, 75(1): 25-36.

- [8] LI S, LIN L, ZHANG F, et al. A retrospective study on Xpert MTB/RIF for detection of tuberculosis in a teaching hospital in China[J]. BMC Infect Dis, 2020, 20(1): 362.
- [9] BAI X J, YANG Y R, LIANG J Q, et al. Diagnostic performance and problem analysis of commercial tuberculosis antibody detection kits in China[J]. Mil Med Res, 2018, 5(1): 10.
- [10] KANG W L, WANG G R, WU M Y, et al. Interferon-gamma release assay is not appropriate for the diagnosis of active tuberculosis in high-burden tuberculosis settings: a retrospective multicenter investigation[J]. Chin Med J (Engl), 2018, 131: 268-275.
- [11] CASAGRANDE A, FABRIS F, GIROMETTI R. Beyond kappa: an informational index for diagnostic agreement in dichotomous and multivalued ordered-categorical ratings[J]. Med Biol Eng Comput, 2020, 58(12): 3089-3099.
- [12] KANG W, YU J, DU J, et al. The epidemiology of extrapulmonary tuberculosis in China: a large-scale multicenter observational study[J]. PLoS One, 2020, 15(8): e0237753.
- [13] LI S, LIN L, ZHANG F, et al. A retrospective study on Xpert MTB/RIF for detection of tuberculosis in a teaching hospital in China[J]. BMC Infect Dis, 2020, 20(1): 362.
- [14] FAKHREDDINE M, KHALID K, OTHMAN D, et al. Rapid detection of *Mycobacterium tuberculosis* complex by real-time polymerase chain reaction (PCR) in pulmonary and extra-pulmonary samples in Casablanca, Morocco[J]. Pan Afr Med J, 2020, 36: 134.
- [15] ELBROLOS Y A M, EL HELBAWY R H, MANSOUR O M, et al. Diagnostic utility of GeneXpert MTB/RIF assay versus conventional methods for diagnosis of pulmonary and extra-pulmonary tuberculosis[J]. BMC Microbiol, 2021, 21(1): 144.
- [16] LV D, LIU Y, GUO F, et al. Combining interferon- γ release assays with lymphocyte enumeration for diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection[J]. J Int Med Res, 2020, 48(6): 300060520925660.
- [17] DU F, XIE L, ZHANG Y, et al. Prospective comparison of QFT-GIT and T-SPOT. TB assays for diagnosis of active tuberculosis[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 5882.
- [18] GHARBI R, MHENNI B, BEN FRAJ S, et al. Nontuberculous mycobacteria isolated from specimens of pulmonary tuberculosis suspects, Northern Tunisia: 2002 — 2016 [J]. BMC Infect Dis, 2019, 19(1): 819.
- [19] BAI X J, YANG Y R, LIANG J Q, et al. Diagnostic performance and problem analysis of commercial tuberculosis antibody detection kits in China[J]. Mil Med Res, 2018, 5(1): 10.