

· 论 著 · DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2021. 21. 008

GeneXpert MTB/RIF 系统对结核病诊断价值的回顾性分析

陈 晶,丘 文,苏 冰,胡秀梅,林 丽,周 芳,肇恒瑞,芮勇宇[△]

南方医科大学南方医院检验科,广东广州 510515

摘 要:**目的** 回顾性分析 GeneXpert MTB/RIF 结核分枝杆菌鉴定对结核病诊断的应用价值。**方法** 收集 2020 年 1—5 月进行 GeneXpert MTB/RIF 结核分枝杆菌鉴定的住院患者 669 例,与抗酸染色镜检、结核菌素试验、结核分枝杆菌免疫球蛋白(Ig)G 抗体检测、罗氏培养法、结核分枝杆菌基因(TB-DNA)扩增检测、 γ -干扰素释放(IGRA)试验的检测结果进行对比分析,评估灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值等指标。**结果** GeneXpert MTB/RIF 试验的灵敏度为 53.98%,与 IGRA 试验(83.33%)和结核菌素试验(38.89%)比较,差异无统计学意义($P>0.05$),但高于结核分枝杆菌 IgG 抗体检测(13.33%)、TB-DNA 扩增检测(25.93%)和抗酸染色镜检(8.11%),差异有统计学意义($P<0.05$)。GeneXpert MTB/RIF 试验的特异度为 99.64%,与罗氏培养法(100.00%)、TB-DNA 扩增检测(100.00%)、抗酸染色镜检(99.64%)比较,差异无统计学意义($P>0.05$),但高于 IGRA 试验(51.72%)、结核菌素试验(66.67%)和结核分枝杆菌 IgG 抗体检测(80.39%),差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** GeneXpert MTB/RIF 试验具有较高的灵敏度和特异度,可作为结核病确诊依据。

关键词: GeneXpert MTB/RIF; 结核病; 结核分枝杆菌

中图法分类号:R521

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2021)21-3101-05

Retrospective analysis of the diagnostic value of GeneXpert MTB/RIF system for tuberculosis

CHEN Jing, QIU Wen, SU Bing, HU Xiumei, LIN Li, ZHOU Fang, ZHAO Hengrui, RUI Yongyu[△]

Department of Clinical Laboratory, Southern Hospital of Southern Medical University,

Guangzhou, Guangdong 510515, China

Abstract:**Objective** To retrospectively analyze the application value of GeneXpert MTB/RIF Mycobacterium tuberculosis identification in the diagnosis of tuberculosis. **Methods** A total of 669 hospitalized patients who underwent GeneXpert MTB/RIF Mycobacterium tuberculosis identification from January to May 2020 were collected. The results of acid-fast staining microscopic test, tuberculin test, Mycobacterium tuberculosis immunoglobulin (Ig) G antibody test, Roche culture method, Mycobacterium tuberculosis gene (TB-DNA) amplification test, and gamma-interferon release (IGRA) test were compared and analyzed. The sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value were evaluated. **Results** The sensitivity of GeneXpert MTB/RIF test was 53.98%. Compared with IGRA test (83.33%) and tuberculin test (38.89%), the differences were not statistically significant ($P>0.05$), but higher than that of Mycobacterium tuberculosis IgG antibody test (13.33%), TB-DNA amplification test (25.93%) and acid-fast staining microscopic test (8.11%), the differences were statistically significant ($P<0.05$). The specificity of GeneXpert MTB/RIF test was 99.64%. Compared with Roche culture method (100.00%), TB-DNA amplification test (100.00%), acid-fast staining microscopic test (99.64%), the differences were not statistically significant ($P>0.05$), but higher than IGRA test (51.72%), tuberculin test (66.67%) and Mycobacterium tuberculosis IgG antibody test (80.39%), the differences were statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** The GeneXpert MTB/RIF test has high sensitivity and specificity, and can be used as a basis for the diagnosis of tuberculosis.

Key words: GeneXpert MTB/RIF; tuberculosis; Mycobacterium tuberculosis

结核病是由结核分枝杆菌复合菌群引起的一种慢性传染病,是我国的乙类传染病,以炎性渗出、增生和干酪样坏死为主要病理变化。世界卫生组织发布的《全球结核病报告》指出结核病是世界上最重要的

传染性疾 病之一,被认为是全球十大死亡原因之一^[1]。早期发现结核病是成功治疗和减少疾病传播的关键。全球结核分枝杆菌潜伏感染的人数约 17 亿,占世界人口总数的 1/4 左右,每年新发结核病患

作者简介:陈晶,女,技师,主要从事检验医学相关研究。 [△] 通信作者, E-mail: chenjing skya@126. com。

本文引用格式:陈晶,丘文,苏冰,等. GeneXpert MTB/RIF 系统对结核病诊断价值的回顾性分析[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(21): 3101-

者均在 1 000 万例左右。而我国的结核病新发病例数位列第二(9%),仅次于印度(27%),此外,肺外结核的发病率也呈现逐年上升的趋势^[2]。

结核病的治疗以化疗为主要手段,如今耐多药结核病(MDR-TB)和广泛耐多药结核病(XDR-TB)对结核病的防控带来了严峻的挑战。因此,早期诊断和治疗结核病,以及采取有效的公共卫生措施,对结核病患者预后至关重要。结核病发病率居高不下,这很大程度上是因为结核病的诊断方法的局限性^[3]。结核病的诊断主要通过询问病史和症状体征,影像学、免疫学和病原学检查等多种方法综合运用。结核病常用的实验室检查方法有抗酸染色镜检、结核菌素试验、罗氏培养法、 γ -干扰素释放(IGRA)试验、血清结核分枝杆菌免疫球蛋白(Ig)G 抗体检测、结核分枝杆菌基因(TB-DNA)扩增检测,以及近年来受到广泛应用的 GeneXpert MTB/RIF 结核分枝杆菌鉴定。本文将 GeneXpert MTB/RIF 结核分枝杆菌鉴定技术与几种常用的检测方法进行比较,回顾性分析和评价几种检测方法的效能。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取南方医科大学南方医院 2020 年 1—5 月进行 GeneXpert MTB/RIF 结核分枝杆菌鉴定的住院患者 669 例为研究对象,其中男 430 例,女 239 例;年龄 2~92 岁;检测住院患者标本中自然咳痰 363 例,肺泡灌洗液 266 例,胸腔积液 21 例,脑脊液 6 例,穿刺液 4 例,抽吸痰 3 例,引流液 2 例,粪便 2 例,腹水 1 例,中段尿 1 例。经鉴定有 113 例住院患者(男 73 例,女 40 例)诊断为结核病患者,556 例(男 357 例,女 199 例)诊断为非结核病患者,纳入和排除标准均根据《肺结核诊断:WS288-201》相关标准执行^[4]。669 例住院患者中 39 例进行了结核菌素试验,66 例进行了结核分枝杆菌 IgG 抗体检测,189 例进行了罗氏培养法检测,286 例进行了 TB-DNA 扩增检测,35 例进行了 IGRA 试验,667 例进行了涂片抗酸染色镜检。

1.2 仪器与试剂 GeneXpert 分子诊断系统购自美国赛沛公司;IGRA 检测试剂盒购自德国 Qiagen 公司;冷染法抗酸染色液试剂盒购自珠海贝索生物技术有限公司;结核分枝杆菌 IgG 抗体检测试剂盒购自新加坡 MP 生物医学亚太公司;结核分枝杆菌复合群核酸检测试剂盒购自德国 Qiagen 公司(PCR-荧光探针法);结核分枝杆菌纯蛋白衍生物试剂、酶标仪购自北京祥瑞生物制品有限公司。

1.3 方法

1.3.1 GeneXpert MTB/RIF 试验 吸取 2 mL 标本处理液于前处理管中,加入 1 mL 标本(标本应不含食物颗粒和血液),旋紧盖子后置于振荡器上充分混匀 10~20 s,直至标本充分液化,无肉眼可见的固体物质存在。将 2 mL 处理后的标本缓慢加入 Cartridge 反

应盒内(防止气泡产生)。将 Cartridge 反应盒放于 GeneXpert 仪器中进行检测,仪器将自动完成核酸提取、纯化、扩增等过程,待反应完成后,系统自动判读结果。

1.3.2 结核菌素试验 75%乙醇消毒注射部位,用 1 mL 注射器抽取 0.1 mL 结核菌素(5 IU),注射于前臂掌侧中下端 1/3 交界处,避开疤痕、血管和褶皱,注射处呈直径约为 6~10 mm 的白色隆起,72 h 后观察结果。结果判断标准:无反应或仅有轻微红晕,硬结直径<5 mm 者为阴性;硬结直径 $\geq$ 5 mm 或有水疱、坏死、溃疡、双圈、淋巴管炎等均判断为阳性。

1.3.3 结核分枝杆菌 IgG 抗体检测(胶体金法) 将 25 μ L 血清标本加入加样孔,当标本迁移至蓝色指示线时,加入 3 滴缓冲液至椭圆孔。拉出分离片,再加入 1 滴缓冲液于加样孔,15 min 后判读结果。判读结果时,确保质控线处有紫色条带,如果在测试线处有紫色条带则判读为阳性,若仅有质控线处有紫色条带,则判读为阴性。

1.3.4 抗酸染色镜检 将标本充分混匀后,取适量标本于玻片正面均匀涂抹成 10 mm $\times$ 20 mm 左右的形状。自然干燥后,用酒精灯火焰固定后进行萼-尼氏染色。在高倍镜下,连续观察 300 个不同视野,采用世界卫生组织的 6 层报告方式判读结果。

1.3.5 罗氏培养法 将痰液等标本做去污染处理后,取标本 0.1~0.3 mL,接种于罗氏固体斜面培养基上。体液类标本离心后直接接种于罗氏培养基上。将接种好的罗氏培养基置于 37 $^{\circ}$ C、5%CO₂ 的温箱中培养。

1.3.6 IGRA 试验 将肝素锂抗凝全血 1 mL 分别加至测试管、阳性对照管、阴性对照管中,于 37 $^{\circ}$ C 孵育 24 h。离心后取上清液,通过酶联免疫吸附试验检测 γ -干扰素,450 nm 波长的条件下读取各孔吸光度值,按试剂盒说明书要求对结果进行判读。

1.3.7 TB-DNA 扩增检测 标本中加入适量 NaOH 溶液,摇匀后置室温下液化至无固态物质,取 1.0 mL 于小型离心管中,12 000 r/min 离心 5 min,留沉淀加 1 mL 生理盐水混匀。相同条件离心 5 min。1 mL 水洗涤沉淀,再次离心。留沉淀加 50 μ L 样品提取液充分混匀。100 $^{\circ}$ C 水浴 15 min 后,离心 5 min。上清液作为 PCR 反应模板。PCR 反应后取样品管于荧光仪中分析,记录数据。

1.4 统计学处理 采用 SPSS23.0 统计软件对数据进行处理和分析,计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用诊断性试验比较 GeneXpert MTB/RIF 试验、IGRA 试验和 TB-DNA 扩增检测这 3 种检测方法对结核分枝杆菌感染的诊断价值;绘制受试者工作特征(ROC)曲线评估其诊断效能。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各种结核分枝杆菌检测方法的诊断评价 以临

床最终诊断为金标准,7 种检测方法的灵敏度排前三位的是 IGRA 试验(83.33%)、GeneXpert MTB/RIF 试验(53.98%)和结核菌素试验(38.89%);与 GeneXpert MTB/RIF 试验灵敏度比较,IGRA 试验、结核菌素试验灵敏度差异均无统计学意义($\chi^2=1.987,1.417,P>0.05$),结核分枝杆菌 IgG 抗体检测、TB-DNA 扩增检测、抗酸染色镜检灵敏度均较低($\chi^2=8.754,11.625,54.849,P<0.05$)。

7 种检测方法的特异度从高到低依次是罗氏培养法/TB-DNA 扩增检测、GeneXpert MTB/RIF 试验/抗酸染色镜检、结核分枝杆菌 IgG 抗体检测、结核菌素试验、IGRA 试验。与 GeneXpert MTB/RIF 试验特异度比较,罗氏培养法、TB-DNA 扩增检测、抗酸染色镜检特异度差异均无统计学意义($\chi^2=0.541,0.837,0.000,P>0.05$),IGRA 试验、结核菌素试验、结核分枝杆菌 IgG 抗体检测特异度均较低($\chi^2=237.881,143.289,89.313,P<0.05$)。GeneXpert MTB/RIF 试验具有较高的准确度,而结核菌素试验的准确度最低。见表 1、2。

2.2 GeneXpert MTB/RIF 试验、IGRA 试验和 TB-DNA 扩增检测结核分枝杆菌的 ROC 曲线分析

GeneXpert MTB/RIF 试验、IGRA 试验和 TB-DNA 扩增检测的曲线下面积(AUC)分别为 0.769、0.738、0.636,见图 1。

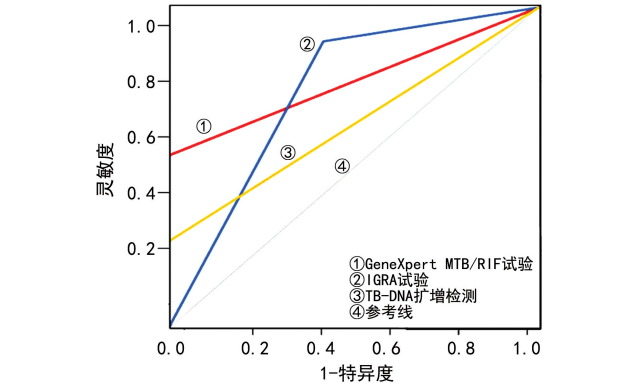
表 1 各种结核分枝杆菌检测方法的结果(n)

检测方法	检测结果	临床诊断	
		结核	非结核
GeneXpert MTB/RIF 试验	阳性	61 ^a	2
	阴性	52	554
结核菌素试验	阳性	7	7
	阴性	11	14
结核分枝杆菌 IgG 抗体检测	阳性	2	10
	阴性	13	41
罗氏培养法	阳性	1	0
	阴性	38	150
TB-DNA 扩增检测	阳性	14	0
	阴性	40	232
IGRA 试验	阳性	5	14
	阴性	1	15
抗酸染色镜检	阳性	9	2
	阴性	102	554

注:^a 为含 2 例 GeneXpert MTB/RIF 试验检测利福平耐药基因阳性。

表 2 各种结核分枝杆菌检测方法对结核感染的诊断价值评价

检测方法	灵敏度(%)	特异度(%)	阳性预测值(%)	阴性预测值(%)	诊断准确度(%)	约登指数
GeneXpert MTB/RIF 试验	53.98	99.64	96.83	91.42	91.93	0.54
结核菌素试验	38.89	66.67	53.85	50.00	56.00	0.06
结核分枝杆菌 IgG 抗体检测	13.13	80.39	16.67	75.93	65.15	-0.06
罗氏培养法	2.56	100.00	100.00	79.79	79.89	0.03
TB-DNA 扩增检测	25.93	100.00	100.00	85.29	86.01	0.26
IGRA 试验	83.33	51.72	26.32	93.75	57.14	0.35
抗酸染色镜检	8.11	99.64	81.82	84.45	84.41	0.08



3 讨 论

结核菌素试验、结核分枝杆菌 IgG 抗体检测与 IGRA 试验这 3 种检测方法,都是以机体的免疫反应来检测是否感染了结核分枝杆菌。本研究中 IGRA 试验的阴性预测值和灵敏度分别为 93.75% 和

83.33%,是 3 种方法中检测效果最佳的,这与相关研究一致^[5]。然而,这 3 种检测方法的阳性结果并不能确诊活动性结核病,只能反映感染过结核分枝杆菌。此外,接种卡介苗也会使结核菌素试验和结核分枝杆菌 IgG 抗体检测呈现阳性结果,阴性也不能排除未感染结核分枝杆菌,仍有较多情况导致假阴性结果的出现,如感染初期机体还未产生免疫应答或免疫缺陷,可能会使患者细胞免疫功能降低。而 IGRA 试验使用的是结核分枝杆菌的特异性抗原 ESAT-6 和 CFP-10 来刺激体内激活的特异性 T 淋巴细胞,这在很大程度上保证了结果的特异度,且接种卡介苗不会引起假阳性反应^[6]。虽然 IGRA 试验的灵敏度和阴性预测值均较高,但依然有一定的漏诊率。研究发现,高龄和外周血淋巴细胞数目过低是导致 IGRA 试验假阴性的重要因素^[7]。甚至有部分 IGRA 试验阴性结果是由于这类人群对结核分枝杆菌未产生任何适应性免

疫反应,或是产生独立于干扰素的免疫反应^[8]。另外,IGRA 试验不能区分活动性结核病和结核分枝杆菌潜伏感染,但在这 3 种检测方法中,推荐 IGRA 试验为首选的结核病检测方法,IGRA 试验阴性预测值可以用来对结核病进行排除性诊断,当检测结果为阳性时,还需结合其他辅助检查和临床表现来综合判断。

GeneXpert MTB/RIF 试验、罗氏培养法、TB-DNA 扩增检测和抗酸染色镜检同属于病原学检测手段,其检测特异度均较高^[9]。抗酸染色镜检方便快捷,该方法的阳性结果对结核病的诊断有极大的参考价值,但其灵敏度低,每毫升标本中至少含 5 000~10 000 个细菌时才能呈现抗酸染色镜检阳性结果。本研究 669 例患者中,有 667 例同时进行了抗酸染色镜检和 GeneXpert MTB/RIF 试验,两种方法的检测结果差异有统计学意义($P < 0.05$),但抗酸染色镜检阳性不能确定标本中的细菌即为结核分枝杆菌。本研究中罗氏培养法灵敏度仅为 2.56%,在 189 例同时进行了罗氏培养法检测和 GeneXpert MTB/RIF 试验的患者中,罗氏培养法检测结果只有 1 例为阳性。另外,罗氏培养法虽然含有孔雀石绿等成分可抑制杂菌生长,但其污染率仍较高,导致培养结果受到干扰^[10]。

GeneXpert MTB/RIF 试验和 TB-DNA 扩增检测都是应用 PCR 原理的检测手段。GeneXpert MTB/RIF 试验的灵敏度明显高于 TB-DNA 扩增检测^[11],且 GeneXpert MTB/RIF 试验自动化程度高、检测时间短、操作难度小、安全性高,能够针对性地检出是否含有利福平耐药基因,是其他几种方法所不具备的优势。但 GeneXpert MTB/RIF 试验仅对利福平耐药基因 *rpoB* 是否突变进行检测,针对常见的异烟肼耐药基因 *inhA* 和 *katG*,该方法并不能检出,对 MDR-TB 和 XDR-TB 可能会漏诊^[12],这很大程度上限制了该方法的应用。此外,GeneXpert MTB/RIF 试验的灵敏度还有待提高。研究发现,在肺外结核中,GeneXpert MTB/RIF 试验的灵敏度和特异度不够理想^[13]。尤其是在结核性脑膜炎中,GeneXpert MTB/RIF 试验的阴性结果并不能很好地排除结核,这可能与脑脊液标本中的含菌量较少有关^[14]。本研究中未能收集到人类免疫缺陷病毒与结核分枝杆菌双重感染的患者标本,人类免疫缺陷病毒与结核分枝杆菌双重感染的患者由于自身免疫系统受损,往往结核的免疫学检测会出现假阴性而导致漏诊,但过去的研究表明 GeneXpert MTB/RIF 试验在这类患者中也有良好的表现^[15]。由于本院并非结核病定点医院,结核病标本数量,尤其是耐药性结核病标本数量较少,本研究未能对 GeneXpert MTB/RIF 试验诊断耐药性结核病的效能进行评价。但有研究表明该方法对利福平耐药检测的阳性预测值不高^[13],因此是否需要对该方法检测的利福平耐药结果进行传统方法的验证,还需进一步研究。

综上所述,在免疫学检测方法中,因 IGRA 试验的灵敏度和阴性预测值均较高,推荐使用其进行结核病的初筛,通过 IGRA 试验进行疑似结核病的排除能起到较好的效果。而在病原学检测方法中,GeneXpert MTB/RIF 试验具有良好的特异度和准确度,推荐使用其作为结核病的确证手段^[16]。为提高检测方法的灵敏度,良好的标本采集、运输和保存等环节对结果起着至关重要的作用。如留取痰液标本时,受检者应清晨以清水漱口后,用力咳出的深部痰(脓样、干酪样或脓性黏液样性质的痰液)为较合格的标本,以 3~5 mL 为宜。肺外结核病应留取病变部位的穿刺液、引流液等。另外,影像学方法对结核病的诊断也十分重要。影像学、实验室检验方法和临床表现在结核病的诊断上均有着关键作用,需要综合分析才能对结核病进行早诊断、早治疗。

参考文献

- [1] World Health Organization. Global tuberculosis control: a short update to the 2009 report[R]. Geneva:WHO,2009.
- [2] World Health Organization. Global tuberculosis report 2019[R]. Geneva:WHO,2019.
- [3] SOTGIU G,GOLETTI D,MATTEELLI A. Global tuberculosis prevention:should we start from the beginning [J]. Eur Respir J,2019,54(3):1901394.
- [4] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 肺结核诊断:WS 288-2017[S]. 北京:中国标准出版社,2017.
- [5] SCRIVO R,SAUZULLO I,MENGONI F,et al. The role of interferon-gamma release assays in predicting the emergence of active tuberculosis in the setting of biological treatment:a case report and review of the literature[J]. Clin Rheumatol,2016,35(5):1383-1388.
- [6] 唐方能,杨仁国,耿晓霞,等. γ -干扰素释放试验诊断活动性结核病分析[J]. 寄生虫病与感染性疾病,2017,15(1):42-46.
- [7] YAMASUE M,KOMIYA K,USAGAWA Y,et al. Factors associated with false negative interferon-gamma release assay results in patients with tuberculosis:a systematic review with meta-analysis[J]. Sci Rep,2020,10(1):1607.
- [8] LU L L,SMITH M T,YU K K Q,et al. IFN- γ -independent immune markers of Mycobacterium tuberculosis exposure[J]. Nat Med,2019,25(6):977-987.
- [9] TALIB A,BHATTY S,MEHMOOD K,et al. GeneXpert in stool: diagnostic yield in intestinal tuberculosis[J]. J Clin Tuberc Other Mycobact Dis,2019,17:100131.
- [10] KASSAZA K,ORIKIRIZA P,LLOSA A,et al. Lowenstein-jensen selective medium for reducing contamination in Mycobacterium tuberculosis culture[J]. J Clin Microbiol,2014,52(7):2671-2673.
- [11] PHUONG N T B,ANH N T,SON N V,et al. Effect of two alternative methods of pooling sputum prior to testing for tuberculosis with genexpert MTB/RIF[J]. BMC Infect Dis,2019,19(1):347.

CALML3 与 CALML3 甲基化及胃癌患者 OS 呈正相关。LI 等^[10]对基于 TCGA 的 RNA 测序和甲基化数据进行综合分析并建立肝癌预后风险模型,同样发现 CALML3 甲基化程度和表达水平与肝癌患者预后具有相关性。为了明确 CALML3 表达水平是否与肺癌患者预后具有相关性,本研究采用 GEPIA 数据库分析发现 CALML3 与 LUSC、LUAD 患者的 OS 和 DFS 不具有相关性。

CALML3 在 LUSC 和 LUAD 中的鉴别作用报道极少,且其在肺癌中的表达和功能更鲜为人知。ZHAN 等^[3]通过对 TCGA 数据库中的 RNA 测序数据进行分析发现,CALML3 在 LUSC 中表达水平改变倍数相当于 LUAD 的 71.17 倍,且 CALML3 鉴别 LUSC 和 LUAD 的 AUC 为 0.964。随后 ZHAN 等^[3]进一步通过免疫组化染色对 CALML3 进行分析发现,CALML3 在 LUSC 和 LUAD 中的表达分布明显不同,CALML3 鉴别 LUSC、LUAD 的灵敏度和特异度分别为 90%和 98%。为了进一步验证 CALML3 在 LUSC 和 LUAD 中的表达情况,以及 CALML3 对 LUSC 和 LUAD 的鉴别作用,本研究通过 qPCR 对 LUSC 和 LUAD 组织中的 CALML3 mRNA 进行检测发现,CALML3 在 LUSC 组织和 LUAD 组织中的相对表达水平高于其癌旁正常组织,且 CALML3 在 LUSC 组织中的相对表达水平改变倍数是 LUAD 组织的 3.653 倍。此外,本研究发现 CALML3 在 LUSC 中的 AUC 为 0.837,灵敏度为 0.720,特异度为 0.860,其能够作为鉴别 LUSC 和 LUAD 的潜在生物标志物。

综上所述,CALML3 可作为鉴别 LUSC 和 LUAD 的一个潜在的生物标志物,但其在肺癌中的表达、功能及临床实用价值有待进一步研究。后期也将继续研究 CALML3 在肺癌患者血液及其他体液中的潜在价值,以明确 CALML3 的实际临床应用,以及能否作为一个无创的生物标志物用于肺癌亚型的鉴别诊断。

参考文献

[1] FERLAY J, COLOMBET M, SOERJOMATARAM I, et

(上接第 3104 页)

[12] CLICK E S, KURBATOVA E V, ALEXANDER H, et al. Isoniazid-and rifampin-resistance mutations associated with resistance to second-line drugs and with sputum culture conversion[J]. J Infect Dis, 2020, 221(12): 2072-2082.

[13] ALLAHYARTORKAMAN M, MIRSAEIDI M, HAMZEHLOO G, et al. Low diagnostic accuracy of Xpert MTB/RIF assay for extrapulmonary tuberculosis: a multicenter surveillance[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 18515.

[14] JYOTHY A, VINOD H R, SHIVANAND I, et al. The UTILITY of CSF Xpert MTB/RIF in diagnosis of tubercu-

al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods[J]. Int J Cancer, 2019, 144(8): 1941-1953.

[2] 郑荣寿, 孙可欣, 张思维, 等. 2015 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2019, 41(1): 19-28.

[3] ZHAN C, YAN L, WANG L, et al. Identification of immunohistochemical markers for distinguishing lung adenocarcinoma from squamous cell carcinoma[J]. J Thorac Dis, 2015, 7(8): 1398-1405.

[4] RELI V, TREROTOLA M, GUERRA E, et al. Abandoning the notion of non-small cell lung cancer[J]. Trends Mol Med, 2019, 25(7): 585-594.

[5] 魏杰, 王志国, 梁鑫, 等. P63、NapsinA、CK7、TTF-1 联合 SCC-Ag 检测对于肺腺癌与鳞癌的鉴别诊断效能分析[J]. 标记免疫分析与临床, 2018, 25(9): 1313-1317.

[6] CHEN G, YU C, TANG Z, et al. Metformin suppresses gastric cancer progression through calmodulin-like protein 3 secreted from tumor-associated fibroblasts[J]. Oncol Rep, 2019, 41(1): 405-414.

[7] GALINDO I, GÓMEZ-MORALES M, DÍAZ-CANO I, et al. The value of desmosomal plaque-related markers to distinguish squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the lung[J]. Ups J Med Sci, 2020, 125(1): 19-29.

[8] YANG B, LI M, TANG W, et al. Dynamic network biomarker indicates pulmonary metastasis at the tipping point of hepatocellular carcinoma[J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 678.

[9] LIANG Y, ZHANG C, DAI D Q. Identification of DNA methylation-regulated differentially-expressed genes and related pathways using Illumina 450K BeadChip and bioinformatic analysis in gastric cancer[J]. Pathol Res Pract, 2019, 215(10): 152570.

[10] LI J, CHEN N, GONG X. Prognostic implications of aberrantly expressed methylation-driven genes in hepatocellular carcinoma: a study based on The Cancer Genome Atlas[J]. Mol Med Rep, 2019, 20(6): 5304-5314.

(收稿日期: 2021-02-25 修回日期: 2021-06-09)

lar meningitis in children[J]. Indian J Pediatr, 2019, 86(12): 1089-1093.

[15] BAHR N C, NUWAGIRA E, EVANS E E, et al. Diagnostic accuracy of Xpert MTB/RIF ultra for tuberculous meningitis in HIV-infected adults: a prospective cohort study[J]. Lancet Infect Dis, 2018, 18(1): 68-75.

[16] GUMMA V, DEGRUY K, BENNETT D, et al. Impact of external quality assurance on the quality of Xpert MTB/RIF testing in Viet Nam[J]. J Clin Microbiol, 2019, 57(3): e01669-18.

(收稿日期: 2021-02-18 修回日期: 2021-06-09)