

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.22.011

宏基因组二代测序用于结核性脑膜炎诊断的 Meta 分析*

李世超¹, 张 冀¹, 陈高艳², 童艳飞^{3△}

湖北文理学院附属医院/襄阳市中心医院; 1. 医学检验部; 2. 儿科; 3. 神经内科, 湖北襄阳 441021

摘要:目的 通过 Meta 分析探讨宏基因组二代测序(mNGS)对结核性脑膜炎(TBM)的诊断价值,旨在为 TBM 的诊断和治疗提供科学依据。**方法** 检索 PubMed、Scopus、Cochrane library、Embase、万方数据库、中国知网和中国生物医学文献数据库,收集相关研究数据。采用 Meta 分析评估 mNGS 对 TBM 的诊断价值。**结果** 共纳入 11 篇文献,涉及 TBM 患者 435 例及非 TBM 患者 454 例。mNGS 诊断 TBM 的合并灵敏度为 0.65[95%CI(0.61~0.70)],合并特异度为 0.98[95%CI(0.96~0.99)],合并阳性似然比为 12.09[95%CI(6.68~21.87)],合并阴性似然比(NLR)为 0.38[95%CI(0.28~0.53)],合并诊断比值比为 32.73[95%CI(14.39~74.45)],综合受试者工作特征曲线下面积(AUC)为 0.95($Q^*=0.89$)。合并灵敏度和合并 NLR 的异质性均较大,但不存在阈值效应。亚组分析结果表明,回顾性研究组合并灵敏度高于前瞻性研究组,差异有统计学意义($P=0.019$);回顾性研究组合并特异度与前瞻性研究组比较,差异无统计学意义($P=0.196$)。**结论** mNGS 对 TBM 的诊断具有良好的特异度和 AUC,但灵敏度中等。因此,应开发更为灵敏的检测方法,以辅助诊断 TBM。

关键词:宏基因组二代测序; 结核性脑膜炎; 辅助诊断; Meta 分析

中图法分类号:R529.3;R446.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2024)22-3316-05

Meta-analysis of metagenomic second-generation sequencing for diagnosis of tuberculous meningitis*

LI Shichao¹, ZHANG Ji¹, CHEN Gaoyan², TONG Yanfei^{3△}

1. Department of Medical Laboratory; 2. Department of Pediatrics; 3. Department of Neurology, Affiliated Hospital of Hubei University of Arts and Sciences/Xiangyang Central Hospital, Xiangyang, Hubei 441021, China

Abstract: Objective To explore the diagnostic value of metagenomic next generation sequencing (mNGS) in tuberculous meningitis (TBM) through Meta-analysis, aiming to provide a scientific basis for diagnosis and treatment of TBM. **Methods** PubMed, Scopus, Cochrane library, Embase, Wanfang Database, China National Knowledge Infrastructure (CNKI) and China Biology Medicine Disc (CBM) were searched to collect relevant research data. Meta-analysis was used to evaluate the diagnostic value of mNGS for TBM. **Results** A total of 11 articles were included, involving 435 TBM patients and 454 non-TBM patients. The pooled sensitivity, specificity and positive likelihood ratio of mNGS in the diagnosis of TBM were 0.65[95%CI(0.61-0.70)], 0.98[95%CI(0.96-0.99)] and 12.09[95%CI(6.68-21.87)] respectively. The integrated negative likelihood ratio (NLR) was 0.38[95%CI(0.28-0.53)], the pooled diagnostic odds ratio was 32.73 [95%CI(14.39-74.45)], and the integrated area under the receiver operating characteristic curve (AUC) was 0.95 ($Q^*=0.89$). The heterogeneity of pooled sensitivity and pooled NLR was large, but there was no threshold effect. The results of subgroup analysis showed that the pooled sensitivity of the retrospective study group was higher than that of the prospective study group, and the difference was statistically significant ($P=0.019$). There was no significant difference in the combined specificity between the retrospective study group and the prospective study group ($P=0.196$). **Conclusion** mNGS has good specificity and AUC for the diagnosis of TBM, but moderate sensitivity. Therefore, more sensitive detection methods should be developed to assist the diagnosis of TBM.

Key words: metagenomic next generation sequencing; tuberculous meningitis; diagnosis; Meta-analysis

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(82304993);湖北省自然科学基金资助项目(2022CFB370)。

作者简介:李世超,男,主管技师,主要从事细菌耐药及分子机制研究。△ 通信作者, E-mail:1035608119@qq.com。

结核性脑膜炎(TBM)是中枢神经系统结核最严重的并发症^[1]。虽然 TBM 在新发结核病患者中所占比例相对较小(1%~5%),但 50%的 TBM 患者可死亡或出现严重残疾^[2]。TBM 常以非特异症状起病,且传统检测方法有一定的局限性,导致不能早期诊断和治疗,也是导致一些严重并发症的主要原因之一^[3-5]。因此,早期诊断可改善 TBM 患者预后。TBM 的主要实验室检测方法有抗酸杆菌涂片检查、脑脊液培养和分子生物学方法等^[6]。脑脊液培养的灵敏度较低,耗时较长,对临床早期诊断价值有限^[7]。核酸扩增试验的出现促进了结核病的早期快速诊断^[8]。结核分枝杆菌/利福平耐药实时荧光定量核酸扩增检测技术(Xpert MTB/RIF)是广泛用于结核病诊断的代表性核酸扩增试验之一^[9],但其每次只能检测单一病原体。因此,目前迫切需要一种更加快速、准确、高通量的新型检测方法。宏基因组二代测序(mNGS)技术已在临床感染领域得到了广泛应用。mNGS 可从标本中快速检出病原体,并进行病原体种属鉴定,相对于传统分子生物学检测,是临床微生物诊断的一种技术升级^[10]。mNGS 可对包括脑脊液在内的多种临床标本中病原微生物的核酸序列进行无偏倚检测^[11-13]。对于怀疑中枢神经系统结核病的患者,尤其是对于常规病原体筛查阴性或疗效不佳的患者,可进一步进行脑脊液 mNGS 检查,以提高病原学检出率^[14]。然而,基于 mNGS 检测对 TBM 的诊断效能的研究尚处于初始阶段。因此,本研究评估脑脊液标本通过 mNGS 检测诊断 TBM 的价值。

1 材料与方法

1.1 文献检索

由 2 位研究者独立检索 PubMed、Scopus、Cochrane library、Embase、万方数据库、中国知网和中国生物医学文献数据库中公开发表的所有文献。中文检索词为二代测序、mNGS、结核、脑脊液、脑炎、脑膜炎;英文检索式为“metagenomic next-generation sequencing” OR “NGS” AND “tuberculosis” OR “tuberculoses” OR “tubercular” OR “tuberculous” OR “cerebrospinal fluid” OR “cerebrospinal fluids” OR “cerebro spinal fluid” OR “cerebro spinal fluids” OR “CSF” OR “meningitis” OR “meningitides” OR “pachymeningitis” OR “pachymeningitides”。检索时间为 2023 年 8 月 21 日前,语种限定为英文或中文。

1.2 文献纳入和排除标准

纳入标准:(1)mNGS 所用标本为患者脑脊液;(2)诊断 TBM 的参考标准为脑脊液抗酸染色、培养、核酸扩增试验或复合参考标准;(3)采用 mNGS 技术作为研究方法;(4)纳入研究中有明确的灵敏度和特异度等数据;(5)对照组包括与

TBM 混淆的疾病患者,如化脓性脑膜炎、真菌性脑膜炎、病毒性脑膜炎和其他中枢神经系统感染等。排除标准:(1)研究提供的数据不充分;(2)无详细数据的会议、综述及病例报告等;(3)动物及细胞研究。

1.3 数据提取与质量评价

由 2 位研究者根据纳入和排除标准独立筛选以下信息:第一作者姓名、发表年份、诊断标准、TBM 组和非 TBM 组例数、真阳性例数、假阳性例数、假阴性例数、真阴性例数、测序仪器、研究类型等。采用诊断性研究质量评估量表(QUADAS-2)^[15]评估纳入研究的质量。

1.4 统计学处理

采用 Meta-Disc1.4 软件统计合并灵敏度、特异度、诊断比值比(DOR)、阳性似然比(PLR)、阴性似然比(NLR)和相应的 95%CI,评估 mNGS 对 TBM 的诊断价值。采用综合受试者工作特征(SROC)曲线和 Spearman 相关分析是否存在阈值效应,如果存在阈值效应可能产生明显的异质性。采用 STATA16.0 软件制作 Deeks 漏斗图,评估是否存在发表偏倚。根据 I^2 评估纳入研究之间的异质性, $I^2 > 50%$ 表示存在明显异质性,采用随机效应模型进行分析。

2 结果

2.1 文献检索纳入和筛选流程

共检索到 2 767 篇文献,剔除 1 910 篇重复论文,剩余 857 篇文献通过阅读摘要剔除其中 804 篇不相关的文献后剩余 53 篇文献阅读全文,根据纳入和排除标准剔除 42 篇(25 篇非诊断性文献、17 篇缺少有效数据)。最终有 11 篇文献^[16-26]可用于后续 Meta 分析,包括 7 篇回顾性研究(回顾性研究组)和 4 篇前瞻性研究(前瞻性研究组)。文献筛选流程及结果见图 1。

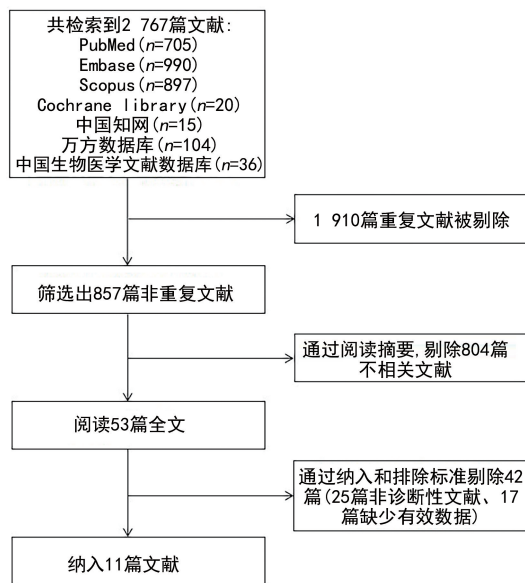


图 1 文献筛选流程

2.2 纳入文献信息和质量

11 篇文献共纳入 TBM

患者 435 例和非 TBM 患者 454 例,所有 TBM 患者均经过临床诊断为确诊 TBM 和疑似 TBM。纳入文献的 QUADAS-2 评分为 10~12 分,表明纳入文献质量较高。11 篇文献涉及的第一作者、发表年份、诊断标准、TBM 和非 TBM 例数、真阳性例数、假阳性例数、假阴性例数、真阴性例数、测序仪器、研究类型和 QUADAS-2 评分见表 1。

2.3 mNGS 诊断 TBM 的准确性 11 项研究包括

TBM 患者和非 TBM 患者共 889 例标本。mNGS 诊断 TBM 的合并灵敏度为 0.65 [95% CI (0.61~0.70)],合并特异度为 0.98 [95% CI (0.96~0.99)]。见图 2、3。合并 PLR、NLR 和 DOR 分别为 12.09 [95% CI (6.68~21.87)],0.38 [95% CI (0.28~0.53)]和 32.73 [95% CI (14.39~74.45)],曲线下面积(AUC)为 0.95 ($Q^* = 0.89$)。

表 1 纳入文献信息

纳入文献	发表年份	诊断标准	TBM/	真阳性 假阳性 假阴性 真阴性				测序仪器	研究类型	QUADAS-2 评分(分)
			非 TBM(n/n)	(n)	(n)	(n)	(n)			
ZHOU 等 ^[16]	2019 年	参考诊疗指南 ^[14]	16/33	7	1	9	32	华大基因(BGISEQ-50)	前瞻性	11
WANG 等 ^[17]	2019 年	参考诊疗指南 ^[14]	23/6	18	0	5	6	华大基因(BGISEQ-100)	回顾性	11
XING 等 ^[18]	2020 年	参考诊疗指南 ^[14]	44/169	12	6	32	163	华大基因(BGISEQ-500/50)	前瞻性	12
YAN 等 ^[19]	2020 年	参考诊疗指南 ^[14]	45/6	38	0	7	6	华大基因(BGISEQ-50)	回顾性	11
YU 等 ^[20]	2021 年	参考诊疗指南 ^[14]	23/14	10	0	13	14	华大基因(MGI-Tech)	前瞻性	10
LIN 等 ^[21]	2021 年	参考诊疗指南 ^[14]	34/16	20	0	14	16	华大基因(BGISEQ-100)	前瞻性	12
SUN 等 ^[22]	2021 年	参考诊疗指南 ^[14]	45/3	38	0	7	3	华大基因(BGISEQ-50)	回顾性	11
马海畅 ^[23]	2020 年	参考诊疗指南 ^[14]	16/7	10	0	6	7	华大基因(BGISEQ-100)	回顾性	12
ZHU 等 ^[24]	2022 年	参考诊疗指南 ^[14]	5/69	2	2	3	67	华大基因(BGISEQ-50)	回顾性	10
CHEN 等 ^[25]	2022 年	参考诊疗指南 ^[14]	117/99	74	0	43	99	华大基因(BGISEQ-100)	回顾性	11
孔娇等 ^[26]	2022 年	参考诊疗指南 ^[14]	67/32	55	0	12	32	Illumina(NextSeq CN 500)	回顾性	12

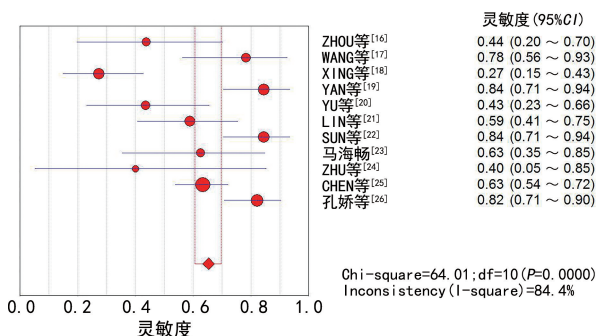


图 2 mNGS 诊断 TBM 的灵敏度森林图

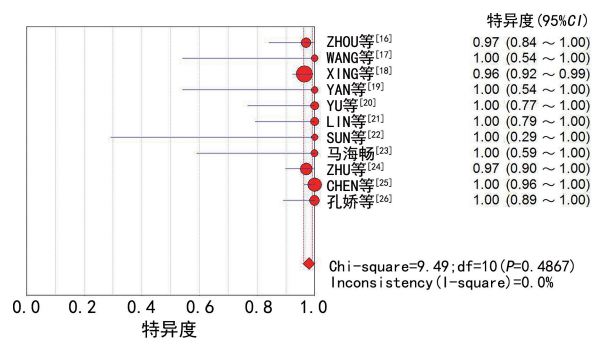


图 3 mNGS 诊断 TBM 的特异度森林图

2.4 异质性 SROC 曲线分析结果显示,曲线不呈现“肩-臂”分布, Spearman 相关分析结果显示, $r = 0.364, P = 0.27$,表明不存在阈值效应,见图 4。mNGS

诊断 TBM 的灵敏度、特异度、PLR、NLR 和 DOR 的 I^2 值分别为 84.4%、0.00%、0.00%、84.4% 和 20.8%。

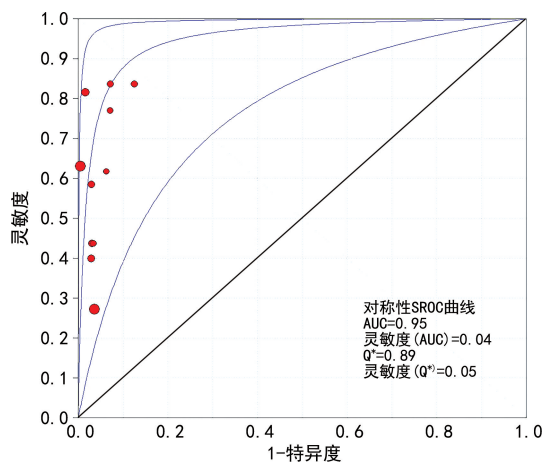


图 4 mNGS 诊断 TBM 的 SROC 曲线

2.5 发表偏倚 Deeks 漏斗图被用来评估是否存在发表偏倚,尽管部分点分布不对称,但 $P = 0.23$,表明本研究不存在明显发表偏倚。

2.6 亚组分析 回顾性研究组和前瞻性研究组的合并灵敏度分别为 0.74 [95% CI (0.69~0.79)]和 0.42 [95% CI (0.33~0.51)],合并特异度分别为 0.99

[95%CI (0.97~1.00)] 和 0.97 [95%CI (0.94~0.99)], 合并 PLR 分别为 17.26 [95%CI (6.81~43.71)] 和 9.47 [95%CI (4.39~20.45)], 合并 NLR 分别为 0.29 [95%CI (0.20~0.40)] 和 0.60 [95%CI (0.46~0.77)], 合并 DOR 分别为 63.23 [95%CI (21.77~183.62)] 和 14.29 [95%CI (6.03~33.86)], 合并 AUC 分别为 0.92 ($Q^* = 0.86$) 和 0.99 ($Q^* = 0.98$)。回顾性研究组合并灵敏度高于前瞻性研究组, 差异有统计学意义 ($P = 0.019$); 回顾性研究组合并特异度与前瞻性研究组比较, 差异无统计学意义 ($P = 0.196$)。

3 讨 论

TBM 患者脑脊液中结核菌含量较低, 因此, 通过脑脊液的抗酸杆菌涂片检查和培养方法诊断 TBM 具有一定的挑战性^[27-28]。分子生物学技术包括实时荧光定量聚合酶链反应、等温(恒温)扩增技术、线性探针技术和 Xpert MTB/RIF 检测技术等^[29], 但这些方法均有一定局限性, 即单次检测只能检测结核分枝杆菌的 DNA 及耐药性, 不能检测其他病原体。有研究表明, mNGS 技术用于脑脊液检测对 TBM 具有较高的诊断价值^[30]。mNGS 可以对患者标本中的微生物和宿主遗传物质(DNA 或 RNA)进行综合分析^[31]。mNGS 的检测谱更广, 不仅能检测临床疑似的目标病原体, 还能检测目标病原体以外的可能病原体, 完成整个检测流程需要 3 d 左右, 与培养法所需 14~28 d 相比还是比较快的。mNGS 检测范围广, 可用于疑似结核性脑膜炎的鉴别诊断。目前使用 mNGS 诊断 TBM 的研究较少见, 因此, 本研究通过 Meta 分析研究 mNGS 对 TBM 的诊断和鉴别诊断价值。

本研究共纳入 11 篇文献评估 mNGS 对 TBM 的诊断价值, 结果显示, mNGS 诊断 TBM 的合并灵敏度和合并特异度分别为 0.65 [95%CI (0.61~0.70)]、0.98 [95%CI (0.96~0.99)], 灵敏度高于抗酸染色法的 9.23%、培养法的 36.17% 和 Xpert MTB/RIF 的 58.90%, 4 种检测方法的特异度基本持平^[32-34]。合并 PLR、NLR、DOR 和 AUC 分别为 12.09 [95%CI (6.68~21.87)]、0.38 [95%CI (0.28~0.53)]、32.73 [95%CI (14.39~74.45)] 和 0.95 ($Q^* = 0.89$), 表明 mNGS 对 TBM 有较高的诊断价值, 可以作为一种快速诊断 TBM 的有效方法。

由于纳入的研究数量有限, 通过 Deeks 漏斗图分析未发现明显发表偏倚, 然而, 在灵敏度和 NLR 观察到较大的异质性。因此, 研究结果应谨慎对待。

亚组分析结果显示, 不同类型的研究(回顾性和前瞻性)对 mNGS 诊断 TBM 的合并灵敏度有影响 ($P = 0.019$), 回顾性研究组合并灵敏度高于前瞻性研

究组, 表明不同类型的研究可能会影响 mNGS 的诊断效能, 并且也可能是异质性的来源之一。因此, 研究类型对诊断效能的影响需要通过后续更大规模的临床试验进一步证实。

本研究还存在一定的局限性: (1) 样本量大小存在一定的局限性。WANG 等^[17] 和马海畅^[23] 纳入的患者数均少于 30 例, 因此, 可能会出现小样本效应。(2) 虽然 Deeks 漏斗图结果表明不存在发表偏倚, 但本研究语种限定为中文或英文, 故发表偏倚仍然存在。(3) 纳入文献的患者都来源于中国, 可能有地域差异。

综上所述, mNGS 对 TBM 诊断的灵敏度中等, 未来需要通过更多的前瞻性研究和技术升级, 提升 mNGS 的检测灵敏度。但 mNGS 对 TBM 的诊断具有耗时短, 一次性可以检测的病原体种类多, 还可以检测标本中细菌的耐药基因, 这些优点未来会促进 mNGS 诊断 TBM 的临床应用。

参考文献

- [1] DONOVAN J, FIGAJI A, IMRAN D, et al. The neurocritical care of tuberculous meningitis[J]. Lancet Neurol, 2019, 18(8): 771-783.
- [2] YU G C, ZHAO W C, SHEN Y Q, et al. Metagenomic next generation sequencing for the diagnosis of tuberculous meningitis: a systematic review and Meta-analysis[J]. PLoS One, 2020, 15(12): e0243161.
- [3] 王乐乐, 郭建琼, 杨松, 等. 结核性脑膜炎诊断方法研究进展[J]. 中国防痨杂志, 2021, 43(7): 735-740.
- [4] RUFAI S B, SINGH A, SINGH J, et al. Diagnostic usefulness of Xpert MTB/RIF assay for detection of tuberculous meningitis using cerebrospinal fluid[J]. J Infect, 2017, 75(2): 125-131.
- [5] HE R L, LIU Y, TAN Q H, et al. The rare manifestations in tuberculous meningoencephalitis: a review of available literature[J]. Ann Med, 2023, 55(1): 342-347.
- [6] CAO W F, LENG E L, LIU S M, et al. Recent advances in microbiological and molecular biological detection techniques of tuberculous meningitis[J]. Front Microbiol, 2023, 14: 1202752.
- [7] CHAIDIR L, ANNISA J, DIAN S, et al. Microbiological diagnosis of adult tuberculous meningitis in a ten-year cohort in Indonesia[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2018, 91(1): 42-46.
- [8] MACLEAN E, KOHLI M, WEBER S F, et al. Advances in molecular diagnosis of tuberculosis[J]. J Clin Microbiol, 2020, 58(10): e01582.
- [9] MODONGO C, BARILAR I, WANG Q, et al. Tuberculosis variant with rifampin resistance undetectable by xpert MTB/RIF, Botswana[J]. Emerg Infect Dis, 2023, 29(11):

2403-2406.

- [10] 闫亚芳,周子博,郑岩,等. 宏基因组高通量测序诊断假体周围关节感染 Meta 分析[J]. 检验医学, 2024, 39(4): 400-403.
- [11] 中华医学会检验医学分会. 高通量宏基因组测序技术检测病原微生物的临床应用规范化专家共识[J]. 中华检验医学杂志, 2020, 43(12): 1181-1185.
- [12] 蒋析文,梁志坤,曾莉,等. 感染性疾病 mNGS 检测结果解读的应用[J]. 中华预防医学杂志, 2023, 57(7): 1124-1130.
- [13] 高晓览,杨宇,梅清,等. mNGS 在疑似中枢神经系统感染诊断中的应用价值[J]. 安徽医科大学学报, 2023, 58(9): 1584-1588.
- [14] 中华医学会结核病学分会结核性脑膜炎专业委员会. 2019 中国中枢神经系统结核病学诊疗指南[J]. 中华传染病杂志, 2020, 38(7): 400-408.
- [15] WHITING P F, RUTJES A W S, WESTWOOD M E, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies[J]. *Ann Intern Med*, 2011, 155(8): 529-536.
- [16] ZHOU X, WU H L, RUAN Q L, et al. Clinical evaluation of diagnosis efficacy of active mycobacterium tuberculosis complex infection via metagenomic next-generation sequencing of direct clinical samples[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2019, 9: 351.
- [17] WANG S N, CHEN Y L, WANG D M, et al. The feasibility of metagenomic next-generation sequencing to identify pathogens causing tuberculous meningitis in cerebrospinal fluid[J]. *Front Microbiol*, 2019, 10: 1993.
- [18] XING X W, ZHANG J T, MA Y B, et al. Metagenomic next-generation sequencing for diagnosis of infectious encephalitis and meningitis: a large, prospective case series of 213 patients [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2020, 10: 88.
- [19] YAN L P, SUN W W, LU Z H, et al. Metagenomic next-generation sequencing (mNGS) in cerebrospinal fluid for rapid diagnosis of tuberculosis meningitis in HIV-negative population[J]. *Int J Infect Dis*, 2020, 9: 270-275.
- [20] YU G C, WANG X D, ZHU P F, et al. Comparison of the efficacy of metagenomic next-generation sequencing and Xpert MTB/RIF in the diagnosis of tuberculous meningitis[J]. *J Microbiol Methods*, 2021, 180: 106124.
- [21] LIN A Q, CHENG B T, HAN X C, et al. Value of next-generation sequencing in early diagnosis of patients with tuberculous meningitis[J]. *J Neurol Sci*, 2021, 422: 117310.
- [22] SUN W W, LU Z H, YAN L P. Clinical efficacy of metagenomic next-generation sequencing for rapid detection of *Mycobacterium tuberculosis* in smear-negative extrapulmonary specimens in a high tuberculosis burden area[J]. *Int J Infect Dis*, 2021, 103: 91-96.
- [23] 马海畅. 评价脑脊液宏基因组二代测序在结核性脑膜炎早期诊断中的价值[D]. 开封: 河南大学, 2020.
- [24] ZHU Y Q, ZHAO W X, YANG X H, et al. Metagenomic next-generation sequencing for identification of central nervous system pathogens in HIV-infected patients[J]. *Front Microbiol*, 2022, 13: 1055996.
- [25] CHEN Y X, WANG Y Q, LIU X J, et al. Comparative diagnostic utility of metagenomic next-generation sequencing, GeneXpert, modified Ziehl-Neelsen staining, and culture using cerebrospinal fluid for tuberculous meningitis: a multi-center, retrospective study in China[J]. *J Clin Lab Anal*, 2022, 36(4): e24307.
- [26] 孔娇,陈园园,蔡青山,等. 宏基因组二代测序技术对非结核分枝杆菌肺病的诊断价值[J]. 中国防痨杂志, 2022, 44(11): 1135-1140.
- [27] MEZOCHOW A, THAKUR K, VINNARD C. Tuberculous meningitis in children and adults; new insights for an ancient foe[J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2017, 17(11): 85.
- [28] MAI N T H, THWAITES G E. Recent advances in the diagnosis and management of tuberculous meningitis[J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2017, 30(1): 123-128.
- [29] 中华医学会结核病学分会临床检验专业委员会. 结核病病原学分子诊断专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2018, 41(9): 688-695.
- [30] 陈文,姚利,陈康,等. 宏基因组二代测序技术检测脑脊液在结核性脑膜炎诊断中的应用价值的 Meta 分析[J]. 中国防痨杂志, 2021, 43(10): 1066-1072.
- [31] CHIU C Y, MILLER S A. Clinical metagenomics[J]. *Nat Rev Genet*, 2019, 20(6): 341-355.
- [32] 庞宇,张芸,梁清涛,等. GeneXpert MTB/RIF 对结核性脑膜炎诊断价值的 Meta 分析[J]. 神经疾病与精神卫生, 2022, 22(6): 420-427.
- [33] 金慧芳,刘鑫. Gene Xpert MTB/RIF 检测早期诊断结核性脑膜炎[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2018, 21(14): 1557-1561.
- [34] 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.

(收稿日期: 2024-03-02 修回日期: 2024-07-22)