

GeneXpertMTB/RIF 对结核病的诊断价值 及复治患者群体特征研究

刘乃刚¹,高迎春²

(1.宝应县人民医院检验科,江苏 宝应 225800;

2.宝应县疾病预防控制中心检验科,江苏 宝应 225800)

摘要:目的 分析利福平耐药实时荧光定量核酸扩增检测技术(GeneXpertMTB/RIF)对结核病的诊断价值及复治患者群体特征研究。**方法** 选取2021年6月-2022年1月在宝应县人民医院诊治的126例疑似结核病患者,均进行痰涂片染色、改良罗氏培养法、GeneXpertMTB/RIF检测,观察不同检测方法对结核病诊断效能、分枝杆菌利福平药敏性以及复治患者群体特征。**结果** GeneXpertMTB/RIF检测阳性率高于痰涂片染色、改良罗氏培养法检测阳性率($P<0.05$);痰涂片染色+改良罗氏培养法+GeneXpertMTB/RIF联合检测敏感度均高于GeneXpertMTB/RIF、痰涂片染色、改良罗氏培养法单独检测,特异度小于改良罗氏培养法 GeneXpertMTB/RIF、痰涂片染色,且GeneXpertMTB/RIF特异度小于改良罗氏培养法($P<0.05$);GeneXpertMTB/RIF检测利福平结核分枝杆菌药敏结果与改良罗氏培养法结果一致性良好(Kappa=0.722, $P<0.05$);单因素分析显示,不同地区、职业、结核病接触史、治疗前症状和体征评分、既往治疗次数、既往用药种类、既往用药不良反应比较,差异有统计学意义($P<0.05$),而不同年龄、性别比较,差异无统计学意义($P>0.05$);多因素 Logistic 回归分析,农村、农民、治疗前症状及体征评分 ≥ 6 分、既往治疗 >2 次是复治患者发生的独立危险因素($P<0.05$)。**结论** GeneXpertMTB/RIF对结核病具有较高的诊断价值,且评估结核分枝杆菌的利福平敏感性一致性较好。结核病复治患者具有一定的群体特征,职业以农民为主,地域主要分布于农村,且服药不规律、既往治疗次数 >2 次,临床可结合复治结核患者群特征,给予针对性防控,从而降低结核病复治发生率。

关键词: GeneXpertMTB/RIF; 结核病; 诊断价值; 复治患者; 群体特征

中图分类号: R52

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2023.06.029

文章编号: 1006-1959(2023)06-0134-05

The Diagnostic Value of GeneXpertMTB/RIF in Tuberculosis and the Population Characteristics of Retreated Patients

LIU Nai-gang¹, GAO Ying-chun²

(1. Department of Laboratory, Baoying County People's Hospital, Baoying 225800, Jiangsu, China;

2. Baoying County Center for Disease Control and Prevention, Baoying 225800, Jiangsu, China)

Abstract: Objective To analyze the diagnostic value of rifampicin resistance real-time fluorescence quantitative nucleic acid amplification detection technology (GeneXpertMTB/RIF) for tuberculosis and the population characteristics of retreated patients. **Methods** From June 2021 to January 2022, 126 suspected tuberculosis patients diagnosed and treated in Baoying County People's Hospital were selected for sputum smear staining, modified Roche culture method and GeneXpertMTB/RIF detection. The diagnostic efficacy of different detection methods for tuberculosis, drug sensitivity of mycobacterium rifampicin and group characteristics of retreated patients were observed. **Results** The positive rate of GeneXpertMTB/RIF was higher than that of sputum smear staining and modified Roche culture ($P<0.05$). The sensitivity of combined detection of sputum smear staining + modified Roche culture + GeneXpertMTB/RIF was higher than that of GeneXpertMTB/RIF, sputum smear staining and modified Roche culture alone, and the specificity was less than that of GeneXpertMTB/RIF and sputum smear staining of modified Roche culture, and the specificity of GeneXpertMTB/RIF was less than that of modified Roche culture ($P<0.05$). The results of GeneXpertMTB/RIF were consistent with those of modified Roche culture method (Kappa=0.722, $P<0.05$). Univariate analysis showed that there were statistically significant differences in different regions, occupations, history of tuberculosis exposure, scores of symptoms and signs before treatment, times of previous treatment, types of previous medication, and adverse drug reactions ($P<0.05$); there was no significant difference in age and gender ($P>0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that rural areas, farmers, pre-treatment symptoms and signs score ≥ 6 scores, and previous treatment >2 times were independent risk factors for retreated patients ($P<0.05$). **Conclusion** GeneXpertMTB/RIF has a high diagnostic value for tuberculosis, and the consistency of rifampicin sensitivity of Mycobacterium tuberculosis is good. The retreatment tuberculosis patients have certain group characteristics, the occupation is mainly farmers, the region mainly distributes in the countryside, and takes the medicine irregularly, the previous treatment time is more than 2 times. Clinically, targeted prevention and control can be given according to the characteristics of retreated tuberculosis patients, so as to reduce the incidence of retreatment of tuberculosis.

Key words: GeneXpertMTB/RIF; Tuberculosis; Diagnostic value; Retreated patients; Population characteristics

作者简介: 刘乃刚(1978.1-),男,江苏扬州人,本科,副主任技师,主要从事临床检验工作

通讯作者: 高迎春(1975.5-),女,江苏扬州人,本科,副主任技师,主要从事临床检验工作

结核病(tuberculosis)是由于结核杆菌引起的一种慢性传染病,结核菌会对人体器官造成损伤,其中肺部最容易受到侵犯,故肺结核是结核病的主要类型^[1]。相关研究显示^[2-3],结核病患者人群中,80%以上的患者存在肺部症状,由于呼吸道是结核病患者的主要传播方式,特别是随着近年来经济发展快速,环境污染严重,结核病发病率呈逐年上升趋势。因此,准确诊断、及时有效治疗是关键。目前,诊断结核病的方法较多,其中常规抗酸染色阳性率低,而培养耗时长,均不能满足临床对结核病早期诊断、治疗需求^[4]。GeneXpertMTB/RIF 属于分子诊断技术,具有操作简单、耗时短的优势。但是对结核病的诊断效能尚无统一论,其诊断价值还需要临床不断探究证实^[5]。本研究结合 2021 年 6 月-2022 年 1 月在宝应县人民医院诊治的 126 例疑似结核病患者临床资料,研究 GeneXpertMTB/RIF 对结核病的诊断价值及复治患者群体特征,为临床结核病诊断以及预防和控制复治提供一定的参考依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 6 月-2022 年 1 月在宝应县人民医院诊治的 126 例疑似结核病患者,其中男 92 例,女 34 例;年龄 17~78 岁,平均年龄(45.19±5.10)岁;其中复治患者 28 例。患者自愿参加本研究,并签署知情同意书。

1.2 纳入和排除标准 纳入标准:①均合并不同程度咳嗽、咳痰、痰中带血或咯血^[6];②未接受免疫抑制剂治疗患者以及并发糖尿病患者;③认知、交流正常。排除标准:①合并肝、肾、心、脑血管系统等严重疾病者;②依从性较差,不能配合者;③随访资料不完善者。

1.3 方法

1.3.1 痰涂片染色 采用接种环取痰液样本中干奶酪样坏死血块,制成厚涂片,并快速干燥固定,制定结束后将涂片用石碳酸复红溶液染色,下部火焰加热 5 min,流水冲洗,然后用 3%盐酸乙醇将红色图片脱色 1 min,流水冲净,再用亚甲蓝溶液将厚涂片染色 30 s^[7]。制备完成后在油镜下观察,出现驼色细菌或染色片呈红色现象,提示体内细菌具有抗酸性,如果出现蓝色且驼色现象提示体内细菌呈非抗酸性^[8]。

1.3.2 改良罗氏培养法 将痰液标本采用 4%的氢氧化钠溶液进行处理,通过无菌操作的方法将标本在改良罗氏培养基斜面上进行接种,在 37 °C 的条件下分别培养 3 d 和 7 d 后进行观察,然后再每周观察 1

次,对生长情况进行详细记录,直至培养出阳性结果;如果 60 d 后无生长,则判断为阴性^[8,9]。

1.3.3 GeneXpertMTB/RIF 检测 在痰液标本中以 1:2 比例加入处理液,然后放置于涡旋振荡器上涡旋 15~30 s,然后室温孵育 10 min,在涡旋震荡 15~30 s,室温孵育 5 min,待标本完全液化,加入样品盒。将样品盒放入由美国 Cepheid 公司生产的 GeneXpertMTB/RIF 核酸扩增仪中,2 h 后读取结果。探针循环阈值≤38 时表示样本为阳性,早、晚期阈值差值≤3.5 表示利福平敏感^[10,11]。

1.4 观察指标 观察不同检测方法(痰涂片染色、改良罗氏培养法、GeneXpertMTB/RIF)对结核病诊断效能、分枝杆菌利福平药敏性以及复治患者群体特征。

1.4.1 诊断效能^[12] 灵敏度=真阳性例数/(真阳性例数+假阴性例数)×100%;特异度=真阴性例数/(真阴性例数+假阳性例数)×100%。

1.4.2 症状和体征评分^[13] 包括咳嗽、咳痰、咯血、胸痛、呼吸困难、乏力,依据严重程度分为无症状、轻度、中度、重度,依次记为 0、1、2、3 分,评分越高症状越严重。

1.5 统计学方法 采用统计软件包 SPSS 21.0 版本对本研究的数据进行统计学处理,采用($\bar{x}\pm s$)表示符合正态分布的计量资料,组间比较采用 *t* 检验;计数资料采用[n(%)]表示,组间比较采用 χ^2 检验;使用 Kappa 值进行一致性分析,*P*<0.05 说明差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同检测方法阳性率比较 GeneXpertMTB/RIF 检测阳性率高于痰涂片染色、改良罗氏培养法检测阳性率(*P*<0.05),见表 1。

表 1 不同检测方法阳性率比较[n(%)]

检测方法	<i>n</i>	阳性率
痰涂片染色	126	34(26.98)
改良罗氏培养法	126	31(24.60)
GeneXpertMTB/RIF	126	46(36.51)*

注:与痰涂片染色、改良罗氏培养法比较,**P*<0.05

2.2 不同检测方法诊断效能比较 3 种方法联合检测敏感度均高于 GeneXpertMTB/RIF、痰涂片染色、改良罗氏培养法(*P*<0.05),特异度小于改良罗氏培养法、GeneXpertMTB/RIF、痰涂片染色(*P*<0.05),且

GeneXpertMTB/RIF 特异度小于改良罗氏培养法 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 不同检测方法诊断效能比较 ($n, \%$)

检测方法	阳性	阴性	敏感度	特异度	
痰涂片染色	阳性	26	8	45.61*	75.76*
	阴性	31	25		
改良罗氏培养法	阳性	31	0	54.39*	100.00**
	阴性	26	33		
GeneXpertMTB/RIF	阳性	41	5	71.93*	84.85*
	阴性	16	28		
3 种方法联合	阳性	50	9	87.72	72.73
	阴性	7	24		

注: 与 3 种方法联合比较, $P < 0.05$; 与痰涂片染色、GeneXpertMTB/RIF、3 种方法联合比较, ** $P < 0.05$

2.3 GeneXpertMTB/RIF 检测方法与改良罗氏培养法结果一致性 GeneXpertMTB/RIF 检测利福平结核杆菌药敏结果与改良罗氏培养法结果一致性良好 ($Kappa=0.722, P=0.001$)。

2.4 复治患者单因素分析 复治患者单因素分析显示, 不同地区、职业、结核病接触史、治疗前症状和体征评分、既往治疗次数、既往用药种类、既往用药不良反应比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 而不同年龄、性别比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 3。

2.5 多因素 Logistic 回归分析复治患者独立危险因素 治疗前症状及体征评分 ≥ 6 分、既往治疗 > 2 次、农村、农民是复治患者发生的独立危险因素 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 3 复治患者单因素分析 ($n, \%$)

项目		n	占比	统计值	P
性别	男	15	53.57	$\chi^2=0.281$	0.064
	女	13	46.42		
年龄(岁)	< 18	6	21.43	$F=2.683$	0.442
	18~25	7	25.00		
	26~45	8	28.57		
	≥ 46	7	25.00		
结核病接触史	是	16	57.14	$\chi^2=11.834$	0.000
	否	12	42.86		
治疗前症状和体征评分(分)	≤ 5	11	39.29	$\chi^2=15.395$	0.000
	≥ 6	17	60.71		
既往治疗次数(次)	1	6	21.43	$F=18.294$	0.000
	2~3	8	28.57		
	> 3	14	50.00		
既往用药种类(种)	1	7	25.00	$F=14.053$	0.000
	2~3	10	35.71		
	≥ 4	11	39.29		
既往用药不良反应	是	18	64.29	$\chi^2=13.226$	0.000
	否	10	35.71		
职业	农民	13	46.43	$F=4.427$	0.031
	家务	8	28.57		
	学生	3	10.71		
	其他	3	10.71		
地区	农村	20	71.42	$F=5.204$	0.026
	城市	2	7.14		
	城乡结合	5	17.86		

表 4 多因素 Logistic 回归分析复治患者独立危险因素

因素	Wald	S.E.	β	95%CI	P
治疗前体征评分 ≥ 6 分	8.385	0.224	0.640	1.228~2.934	0.004
既往治疗次数 >2 次	4.786	0.359	0.771	1.078~4.370	0.031
农民	7.845	0.280	0.583	1.193~3.201	0.004
农村	6.405	0.301	0.510	1.203~2.453	0.006
既往用药不良反应	2.189	0.264	0.209	0.417~2.563	0.812

3 讨论

结核病传统痰涂片镜检和结核分枝杆菌培养在临床应用均具有一定的局限性^[14,15]。本研究选择的 GeneXpertMTB/RIF 技术是一种全新的体外诊断技术,可实现定量聚合酶链式反应(PCR)扩增和荧光扩增至一体,采用一次性试剂盒,可自动完成检测,相对可减少检测过程中的干扰因素,且检测时间仅为 2 h,从理论上分析可满足早期结核病诊断和治疗需求^[16,17]。基于以上优点, GeneXpertMTB/RIF 技术可作为结核病诊断首选方式。但是目前关于 GeneXpertMTB/RIF 对结核病诊断敏感度、特异度相关研究存在差异^[18]。

本研究结果显示, GeneXpertMTB/RIF 检测阳性率高于痰涂片染色、改良罗氏培养法检测阳性率($P < 0.05$),与常规结核病检测方法比较, GeneXpertMTB/RIF 可提高检测阳性率,可对人群进行筛查,有效缩小筛查范围,确定高危人群,该结论与张玉等^[9]的研究结果基本一致。同时研究结果显示,3 种方法联合检测敏感度均高于 GeneXpertMTB/RIF、痰涂片染色、改良罗氏培养法($P < 0.05$),特异度小于改良罗氏培养法、GeneXpertMTB/RIF、痰涂片染色($P < 0.05$),且 GeneXpertMTB/RIF 特异度小于改良罗氏培养法($P < 0.05$),提示 3 种方法比较 GeneXpertMTB/RIF 具有较高的诊断敏感度,但是改良罗氏培养法对诊断特异度极高,与涂阴结核临床诊断一致性良好。虽然 3 种方法联合诊断可提高敏感度,但特异度却降低。因此,对于结核病患者, GeneXpertMTB/RIF 检测方式是最佳的诊断方法,但是为了进一步提高诊断敏感度和特异度,可采用 3 种检测方法联合,以获得更准确的诊断效果。 GeneXpertMTB/RIF 检测利福平结核枝杆菌药敏结果与改良罗氏培养法结果一致性良好(Kappa=0.722, $P < 0.05$),该结论提示 GeneXpertMTB/RIF 检测和改良罗氏培养法药敏试验具有较高的一致性,可见该方法诊断结核病可获得良好的诊断效能,尤其是其与药敏试验较高一致性可为复治结核病患者治疗提供

可靠的参考,并有利于减少耐药结核病的传播。此外,对复治患者进行单因素分析,发现不同地区、职业、结核病接触史、治疗前症状和体征评分、既往治疗次数、既往用药种类、既往用药不良反应比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),而不同年龄、性别比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),提示复治结核病患者具有一定的群体特点,与职业、所在地域、结核病接触史、治疗前症状评分、既往治疗次数和用药种类以及用药不良反应密切相关。分析认为可能与农村生活环境差,农民文化程度相对较低,对疾病相关预防知识了解及重视少,从而容易造成结核病感染和传播,从而增加再次感染的风险^[20]。同时临床治疗前症状评分越高,病情越严重,且治疗次数、用药种类越多,耐药风险越高,从而增加健康人群的感染,提高复治率。多因素 Logistic 回归分析,农村、农民治疗前症状及体征评分 ≥ 6 分、既往治疗 >2 次是复治患者发生的独立危险因素($P < 0.05$),表明农村、农民、治疗前症状及体征评分 ≥ 6 分、既往治疗 >2 次是结核病复治患者高危人群。因此,加强对农村、农民结核病患者健康宣教,尤其对治疗症状评分较高患者,在治疗过程进行密切监测,从而有效控制以上风险因素,降低结核病复治发生率,提高临床结核病初始治愈率。

综上所述, GeneXpertMTB/RIF 对结核病具有较高的诊断价值,且可获得与改良罗氏培养法结果一致的利福平结核枝杆菌药敏结果。临床依据 GeneXpertMTB/RIF 诊断结果,并结合结核病复治患者群体特征(农村、农民、治疗前症状及体征评分 ≥ 6 分、既往治疗 >2 次),加强对高危群体监测和防控,从而减少结核病的复发和传播。

参考文献:

- [1]陈子芳,孙本海,魏海冬,等. GeneXpertMTB/RIF 技术对菌阴肺结核患者辅助诊断的价值[J]. 中国防痨杂志,2017,38(10): 827-831.
- [2]高春景,朱述阳. 支气管肺泡灌洗液行 XpertMTB/RIF 检测对涂阴肺结核的诊断价值[J]. 临床肺科杂志,2017,21(12): 2192-2196.

- [3]韩丹,段慧楠,饶有益,等.纤维支气管镜灌液 XpertMTB/RIF 检测对肺结核诊断和利福平耐药菌株筛选的临床价值[J].医学综述,2016,22(16):3243-3246.
- [4]CanSarInoglu R,Sili U,Eryuksel E,et al.Tuberculosis and COVID-19:an overlapping situation during pandemic[J].J Infect Dev Ctries,2020,14(7):721-725.
- [5]唐亮,冯世庆,高瑞霄,等.利福平耐药实时荧光定量核酸扩增检测技术对脊柱结核不同类型标本检测的研究[J].中华实验外科杂志,2018,35(9):1764-1766.
- [6]王丹吉,刘巧,陆伟,等.基因芯片技术对耐多药结核病患者治疗的指导价值[J].南京医科大学学报(自然科学版),2018,38(7):983-987.
- [7]虞忻,宋华峰,冯彦军,等.Genexpert-MTB/RIF 检测法在结核病诊断中的意义[J].实用医学杂志,2019,35(6):985-988.
- [8]熊宗年,张雪芹,陈艳.T-SPOT.TB 和 GeneXpertMTB/RIF 检测在结核诊断中的应用[J].临床血液学杂志,2017,30(10):777-780.
- [9]陈子芳,周广信.GeneXpertMTB/RIF 在结核病诊断及利福平耐药检测中的应用[J].国际流行病学传染病学杂志,2018(1):420-424.
- [10]刘洋.GeneXpertMTB/RIF 技术在浅表淋巴结结核诊断中的应用价值研究[D].北京:北京市结核病胸部肿瘤研究所,2018.
- [11]肖东楼,王文杰,许绍发,等.中国结核病防治规划-痰涂片镜检标准化操作及质量保证手册[M].北京:人民卫生出版社,2018:9-15.
- [12]Ali M,Howady F,Munir W,et al.Drug-resistant tuberculosis: an experience from Qatar[J].Libyan J Med,2020,15(1):1744351.
- [13]周祎,张宁,刘晓荣,等.结核感染 T 淋巴细胞实验和 Xpert MTB/RIF 检测在糖尿病并发菌阴性肺结核患者诊断中的价值[J].陕西医学杂志,2019,48(7):885-889.
- [14]许圆圆,陈潇潇,陈喜凯,等.台州市 2015-2017 年涂阳肺结核病例耐药性分析[J].上海预防医学,2018,30(12):1012-1015.
- [15]周喜桃,张跃军,曾莉怡,等.Xpert MTB/RIF 检测技术在结核病诊断中的价值[J].中国防痨杂志,2018,40(12):1335-1340.
- [16]陈新秀,郑成芳.结核感染 T 细胞试验对于肺结核诊断的意义研究[J].解放军预防医学杂志,2019,37(5):5-6.
- [17]World Health Organization,Global tuberculosis report 2017 [DB/OL].<https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789241565516>,2017-01-01/2022-07-01.
- [18]李于于,曾令城,柳巍.2017-2018 年西安市结核病耐药流行状况及相关因素分析[J].现代预防医学,2019,46(21):4001-4004.
- [19]张玉,侯双翼,周丽平,等.2007-2017 年湖北省利福平耐药肺结核流行病学特征分析[J].疾病监测,2019,34(7):667-671.
- [20]马艳,杜建,高微微,等.377 例复治肺结核患者耐药的危险因素研究[J].中国预防医学杂志,2018,19(9):641-643.

收稿日期:2022-07-27;修回日期:2022-08-30

编辑/肖婷婷