

Xpert MTB/RIF 在肺结核病诊断中的应用价值

姜曦 刘振飞 黄廷廷 胡明 李倩 宋子文

东海县人民医院 江苏连云港 222300

摘要：目的 评价 Xpert MTB / RIF (Xpert Mycobacterium tuberculosis/ Rifampin, 简称“Xpert MTB / RIF”) 在肺结核病诊断中的应用价值。方法 回顾性分析 2022 年 8 月 -2023 年 7 月就诊于东海县人民医院疑似肺结核患者痰样本，共 427 例，剔除 2 例非结核分枝杆菌感染的患者，对 425 份样本同时进行痰涂片镜检、固体培养和 Xpert MTB/RIF，计算并比较 3 种方法的阳性检出率。结果 Xpert MTB/RIF 在唾液样痰标本中的阳性检出率为 30.30% (40/132)，高于痰涂片镜检法的 12.12% (16/132) 和固体培养法的 18.18% (24/132)。差异均有统计学意义 ($\chi^2=13.06, P<0.001$; $\chi^2=5.28, P=0.02$)。Xpert MTB/RIF 在涂片阴性肺结核病患者中的阳性检出率为 60.00% (60/100)，明显高于固体培养法的 38.00% (38/100)。差异有统计学意义 ($\chi^2=9.68, P=0.002$)。以临床诊断结果作为参照标准进行分析，Xpert MTB/RIF 的灵敏度 73.68% (126/171)，显著高于痰涂片镜检法的 41.52% (71/171) 和固体培养法的 58.48% (100/171)，差异均有统计学意义 ($\chi^2=36.22, P<0.001$; $\chi^2=8.82, P=0.003$)。结论 Xpert MTB/RIF 可以快速、准确地检测出结核分枝杆菌，提高诊断阳性率，为肺结核病的早期临床诊断和治疗提供重要依据。

关键词：肺结核；结核分枝杆菌；Xpert MTB/RIF

结核病是一种常见的传染病，全球范围内每年约有数百万人感染，是仅次于新型冠状病毒 (COVID-19) 的第二大致死性传染病。WHO 在 2023 年全球结核病报告中显示：我国 2022 年估算的结核病新发患者数为 74.8 万，在 30 个结核病高负担国家中我国排第 3 位，占全球发病数的 7.1%^[1]。

由于肺结核的传染性强、传播迅速，使预防、控制和治疗肺结核病成为当务之急。诊断作为预防、控制和治疗肺结核病的关键一环，显得尤为重要。目前，结核病实验室仍用痰涂片镜检法和固体培养法作为细菌学常用的诊断方法。然而，痰涂片镜检法的敏感度较低，容易造成漏诊。相比之下，固体培养法则有较高的敏感度，但耗时较长，且在区分结核分枝杆菌复合群 (MTBC) 和非结核分枝杆菌 (NTM) 时，还需进一步鉴别，易导致患者诊疗时机延误。因此，快速、准确地诊断对临床治疗、预防等具有重要意义。近年来，分子生物学检测技术已经广泛应用于临床，Xpert MTB/RIF 采用实时荧光定量 PCR 技术于 2010 年得到世界卫生组织的认可并推荐用于结核病的诊断^[2,10]，可以在 2.5h 内检测 MTB 及对利福平耐药情况。本研究比较 Xpert MTB/RIF、痰涂片镜检法及固体培养法对肺结核的诊断效能，进一步评价 Xpert MTB/RIF 对肺结核病的诊断价值。

1 研究对象和方法

1.1 研究对象

选取 2022 年 8 月 -2023 年 7 月东海县人民医院就诊的肺结核和可疑肺结核患者 427 例进行回顾性分析。其中 2 例为非结核分枝杆菌，最终入选病例数 425 例。根据 WS288—2017^[3] 及《肺结核影像诊断标准》^[4] 将患者分为肺结核病组 171 例，非结核组 254 例。纳入标准：(1) 肺结核患者均经《肺结核门诊诊疗规范》^[5] 中相关标准确诊；(2) 各项临床资料信息完善。排除标准：(1) 合并严重的心肝肾脏器功能异常；(2) 合并恶性肿瘤；(3) 存在药物滥用或酒精依赖史；(4) 合并肺衰竭、胸腔积液、气胸等肺部疾病；(5) 长期使用广谱抗菌药物。

1.2 仪器与试剂

Xpert MTB/RIF 仪器及检测试剂盒 (美国 Cepheid 公司)，抗酸染色液 (珠海贝索生物技术有限公司)，罗氏培养基 (珠海贝索生物技术有限公司)。

1.3 方法

按照《结核病诊断实验室检验规程》^[6]，每例患者收集 3 份痰样本。一份样本进行抗酸染色，一份样本经常规处理后接种于两支酸性的罗氏培养基上置于 37℃ 培养箱培养；

一份样本加入前处理管中，再加入1-2倍体积的4%氢氧化钠溶液，在涡旋震荡混匀1min，室温静置15min后按试剂盒说明书操作^[7]。

1.4 观察指标

三种检测方法检测MTB的阴性预测值、阳性预测值、灵敏度、特异度。

1.5 统计学分析

相关数据进行统计学分析采用SPSS 23.0软件，计数资料用“例(率,%)”表示，组间差异比较采用 χ^2 检验，临界值 $P=0.05$ ，若 $P<0.05$ 表明差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三种检测方法在不同性状痰样本检测MTB的结果比较如表1

痰涂片镜检法、固体培养法、Xpert MTB/RIF在425例痰样本中检测MTB的检出率分别为16.71%(71/425)、23.53%(100/425)、29.65%(126/425)。在不同性状痰样本(黏液样痰、唾液样痰、干酪样痰和血样痰)中，Xpert MTB/RIF检出率均最高，分别为26.74%(73/273)、30.30%(40/132)、69.23%(9/13)和57.14%(4/7)。

表1 三种检测方法在不同性状痰样本检测MTB的结果比较

痰样本	患者数(例)	痰涂片镜检阳性[例(检出率,%)]	固体培养阳性[例(检出率,%)]	Xpert MTB/RIF检测阳性[例(检出率,%)]
黏液样痰	273	49(17.95)	66(24.18)	73(26.74)
唾液样痰	132	16(12.12)	24(18.18)	40(30.30)
干酪样痰	13	4(30.77)	7(53.85)	9(69.23)
血样痰	7	2(28.57)	3(42.86)	4(57.14)
合计	425	71(16.71)	100(23.53)	126(29.65)

2.2 痰涂片镜检法，固体培养法与Xpert MTB/RIF检测效能分析如表2

参照临床诊断结果为标准，痰涂片镜检法、固体培养法、Xpert MTB/RIF的灵敏度分别为41.52%、58.48%、73.68%；阳性预测值分别为100%、100%、100%；阴性预测值分

别为78.42%、71.75%、84.95%；准确度分别为83.29%、76.47%、76.47%。Xpert MTB/RIF的灵敏度为73.68%(126/171)显著高于固体培养法的58.48%(100/171)和痰涂片镜检法的41.52%(71/171)。差异均有统计学意义($\chi^2=8.82$, $P=0.003$; $\chi^2=36.22$, $P<0.001$)。

表2 痰涂片镜检法、固体培养法、Xpert MTB/RIF检测效能分析

方法及检测结果	临床诊断结果			灵敏度(%)	特异度(%)
	肺结核病组	非结核组	合计		
痰涂片镜检法					
阳性	71	0	71	41.52	100.00
阴性	100	254	354		
合计	171	254	425		
固体培养法					
阳性	100	0	100	58.48	100.00
阴性	71	254	325		
合计	171	254	425		
Xpert MTB/RIF					
阳性	126	0	126	73.68	100.00
阴性	45	254	299		
合计	171	254	425		

2.3 Xpert MTB/RIF检测MTB的结果分析如表3

在171例肺结核病患者中，Xpert MTB/RIF检测MTB对利福平结果不明确1例，耐药4例。在痰涂片镜检法阳性71例患者中，以固体培养法为参照标准，固体培养法

的阳性检出率为87.32%(62/71)，Xpert MTB/RIF的阳性检出率为92.96%(66/71)，差异无统计学意义($\chi^2=1.27$, $P=0.26$)；在100例痰涂片镜检法阴性肺结核病患者中，Xpert MTB/RIF和固体培养法阳性检出率分别为60.00%

(60/100)、38.00%(38/100), 差异有统计学意义($\chi^2=9.68$, $P=0.002$); 在痰涂片镜检法阴性而固体培养法阳性患者中, Xpert MTB/RIF 检出率为 97.37%(37/38), 显著高于痰涂片镜检法阴性固体培养法阴性患者中的 37.10%(23/62), 差异有统计学意义($\chi^2=35.66$, $P<0.001$)。

表 3 Xpert MTB/RIF 检测 MTB 的结果分析

Xpert MTB/RIF 系统	痰涂片镜检法阳性 (71 例)		痰涂片镜检法阴性 (100 例)		合计
	固体培养法阳性	固体培养法阴性	固体培养法阳性	固体培养法阴性	
阳性	59	7	37	23	126
阴性	3	2	1	39	45
合计	62	9	38	62	171

2.4 痰涂片镜检法计数、固体培养结果和 Xpert MTB/RIF 结果量级的分析如表 4

依据 Xpert MTB/RIF 检测 MTB CT 值将结果分为高、中、低、极低和未检出 5 个量级^[8], 其中在 19 例高量级样本中, 痰涂片镜检法和固体培养法均阳性, 在 42 例极低量级样

本中, 固体培养法阳性 20 例 (47.62%), 仅有 4 例痰涂片镜检法阳性 (9.52%); 在 Xpert MTB/RIF 系统未检出的 45 例样本中, 发现 5 例直接涂片法阳性, 其中固体培养法阳性 4 例。

表 4 痰涂片镜检法计数、固体培养结果和 Xpert MTB/RIF 结果量级的分析

Xpert MTB/RIF		痰涂片镜检法 [例 (%)]						固体培养法阳性 [例 (%)]
量级	例数	1-8 条/300 个视野	1+	2+	3+	4+	合计	
高	19	0(0.00)	11 (57.89)	1(5.26)	7(36.84)	0(0.00)	19 (100.00)	19 (100.00)
中	37	3(8.11)	14 (37.84)	7(18.92)	3(8.11)	2(5.41)	29 (78.38)	35 (94.59)
低	28	2(7.143)	10 (35.71)	1(3.57)	1(3.57)	0(0.00)	14 (50.00)	22 (78.57)
极低	42	2(4.76)	2(4.76)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	4(9.52)	20 (47.62)
未检出	45	0(0.00)	4(8.89)	1(2.22)	0(0.00)	0(0.00)	5(11.11)	4(8.89)
合计	171	7	41	10	11	2	71	100

3 讨论

Xpert MTB/RIF 检测 MTB 是基于半巢式实时荧光定量 PCR 技术, 该技术直接从患者样本中提取 DNA 并扩增检测 MTB 的 rpoB 基因 81-bp 区域, 以确定是否存在利福平耐药性。Xpert MTB/RIF 检测 MTB, 已经实现了样本核酸提取、扩增及分析全自动化, 从样本处理到结果报告仅需 2.5h, 满足结核病快速诊断, 同时可以检测结核分枝杆菌的耐药性^[4,10]。

大多数疑似肺结核患者早期诊断过程中, 由于患者送检的痰质量不高, 在进行结核分枝杆菌检测时往往存在检出率较低的问题。为了提高检出率, 医务人员在痰样本收取上需要加强对患者的指导说明, 确保收集到高质量的样本。Xpert MTB/RIF 对 425 例患者痰样本的检测结果表明, 在唾液痰样本中, Xpert MTB/RIF 的阳性检出率 (30.30%) 高于痰涂片镜检法 (12.12%) 和固体培养法 (18.18%)。

表明 Xpert MTB/RIF 在唾液痰样本检测中具有较高的检出率, 能够更准确地检出结核分枝杆菌。因此, 对于疑似肺结核病患者, 为避免造成误诊或漏诊, 提高痰样本质量和使用灵敏度高的检测方法是提高结核分枝杆菌检出率的关键。以临床诊断为参照标准, Xpert MTB/RIF 诊断肺结核病的灵敏度 (73.68%) 显著高于痰涂片镜检法 (41.52%) 和固体培养法 (58.48%), 提示 Xpert MTB/RIF 检测方法在临床应用中的价值高于传统的痰涂片镜检法和固体培养法, 与杨建研究结果相一致^[9]。以固体培养法为参照标准, 在 71 例痰涂片镜检法阳性的肺结核病患者中, 固体培养法的阳性检出率为 87.32%(62/71), Xpert MTB/RIF 的阳性检出率为 92.96%(66/71), 差异无统计学意义 ($\chi^2=1.27$, $P>0.05$); 在 100 例痰涂片镜检法阴性的肺结核病患者中, Xpert MTB/RIF 的阳性检出率为 60.00%(60/100), 高于固体培养法的

38.00%(38/100), 差异有统计学意义 ($\chi^2=9.68, P=0.002$); 说明 Xpert MTB/RIF 检测方法在肺结核病诊断中的优势。在痰涂片镜检法阴性患者中, Xpert MTB/RIF 仍能保持较好的灵敏度和特异度, 表明该方法在检测肺结核病方面具有较高的准确性。Xpert MTB/RIF 对于 MTB 的检测分为高、中、低、极低和未检出 5 个量级^[8], 在 19 例高量级样本中, 涂片镜检法和固体培养法均阳性, 在 42 例极低量级样本中, 固体培养法阳性 20 例 (47.62%), 仅有 4 例涂片镜检法阳性 (9.52%); 在 Xpert MTB/RIF 系统未检出的 45 例样本中, 发现 5 例直接涂片法阳性, 其中固体培养法阳性 4 例。三种方法不一致的原因可能是样本前处理过量使 Xpert MTB/RIF 系统结果出现假阴性, 也可能是由于样本质量原因, 如样本中含有 Tap 酶抑制剂或者结核分枝杆菌较少而造成的漏诊。

本研究也存在一些不足之处, 收集的样本中 3 种检测方法均未检测到有假阳性结果存在。对此, 这 3 种方法对结核分枝杆菌的辨识度和特异性较高, 少有其他菌株在这 3 种方法检测中, 可以和结核分枝杆菌一样显示出同样的阳性结果; 另外, 结核分枝杆菌在空气中不能长久存活, 在样本运送过程中难以产生自身污染; 样本量相对较少, 既往存在肺结核病史的患者数量较少, 回顾性研究随机性相对较大, 也可能造成样本没有假阳性的结果。下一步准备扩大样本量继续探索, 为临床诊断肺结核提供更有效的应用价值。

综上所述, Xpert MTB/RIF 在肺结核病诊断中表现出很高的灵敏度和特异度, 能够快速准确地检测出结核分枝杆菌和耐药情况, 为临床治疗提供重要依据。相较于另外两种诊断方法, Xpert MTB/RIF 属于半巢式实时荧光定量 PCR 体外诊断技术^[10], 采用封闭式检测盒, 检测时间短、生物安全性好、操作简便^[11], 灵敏度高, 显著减少了漏诊风险。它不仅提高了诊断的准确性和效率, 还有助于早期发现和治疗耐药病例, 为肺结核病的防控工作提供了有力支持。因此, 建议在临床实践中广泛应用 Xpert MTB/RIF 系统, 以提高肺结核病的诊断准确性和治疗效果。同时, 临床也可根据实验室条件和患者情况选择开展多种方法联合检测^[12-14], 可以进一步提高肺结核病原学诊断率, 为临床诊断提供更多的参考依据。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 姜曦: 实验设计、文章撰写; 刘振飞: 数据统计分析、作图; 胡明、李倩、宋子文: 数据整理;

黄廷廷: 研究指导、论文审阅

致谢 感谢本次论文协作过程中导师及科室同事的指导和大力支持。

参考文献:

- [1] World Health Organization. Global tuberculosis report 2023 [R]. 2023.
- [2] 周艳艳. Xpert MTB/RIF 检测技术在肺结核实验室诊断中应用价值探析 [J]. 实用中西医结合临床, 2022, 22(16): 80-82+110. DOI: 10.13638/j.issn.1671-4040.2022.16.023
- [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诊断标准肺结核诊断标准 (WS288-2017) [S]. 北京: 人民卫生出版社, 2017.
- [4] 中华医学会放射学分会. 肺结核影像诊断标准 [J]. 新发传染病电子杂志: 2021, 6(1): 1-6.
- [5] 中华人民共和国卫生部. 肺结核门诊诊疗规范 (2012 年版) [J]. 中国医学前沿杂志: 电子版, 2013, 5(3): 73-75.
- [6] 中国防痨协会基础委员会. 结核病诊断实验室检验规程 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 5-44.
- [7] Xpert MTB/RIF Implementation Manual: Technical and Operational 'How-To'; Practical Considerations. Geneva: World Health Organization; 2014. PMID: 25473699.
- [8] 张志杰, 马小华, 许彩, 等. Xpert MTB/RIF 技术在肺结核及利福平耐药诊断中的应用分析 [J]. [2023-12-27].
- [9] 杨建, 张天华, 鲜小萍, 等. Xpert Mtb/RIF 检测技术与传统方法在肺结核诊断中的对比 [J]. 中国热带医学, 2019, 19(3): 254-257.
- [10] Li TX, Wang J, Yang YS, Wang PS, Zhou G, Liao CY, Zhang HZ, Luo M, Zeng XG, Yang GQ, Yang LJ, Chen YK. Evaluation of Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis in Southwest China. PLoS Negl Trop Dis. 2023 Jun 26; 17(6): e0011403. doi: 10.1371/journal.pntd.0011403. PMID: 37363913; PMCID: PMC10328326.
- [11] 宋翌琰, 唐娜, 徐俊驰, 等. Xpert- 结核分枝杆菌及利福平耐药检测弱阳性结果对耐药肺结核的诊断价值及其产生原因分析 [J]. 抗感染药学, 2020, 17(11): 1569-1573.
- [12] 陈礼昌, 汪小五, 刘海青, 等. 三种方法在结核病中的诊断价值比较 [J]. 国际检验医学杂志, 2022, 43(3): 266-268.

[13] 兰小英, 卢榕, 练明建. 4种检测方法对结核病中的诊断价值 [J]. 医疗装备, 2021,34(5)47-49.

[14] 彭利君, 刘立宾, 王静, 等. 五种结核检测方法在支气管肺泡灌洗液中对结核病的独立和联合诊断价值 [J] 全科医学临床与教育, 2022,20(9)778-782.

作者简介:

姜曦 (1994—), 女, 汉族, 江苏东海人, 学历: 本科, 单位: 东海县人民医院 职称: 主管技师, 研究方向: 主要从事微生物细菌耐药与致病机制的研究。