

基因芯片技术在矽肺合并分枝杆菌感染诊治中的应用

黄鸿波, 许小婷, 庄锡彬, 康啊燕, 吴为德, 林艺坚, 黄俊玲

福建医科大学附属泉州第一医院呼吸与危重症医学科, 福建 泉州 362000



DOI 10.11836/JEOM22047

摘要:

[背景] 基因芯片法越来越广泛地用于普通结核的诊治, 其在矽肺合并分枝杆菌感染诊治中的应用价值仍有待探索。

[目的] 对基因芯片技术在矽肺合并分枝杆菌感染诊断及治疗中应用价值进行初步探讨。

[方法] 以 2019 年 1 月—2021 年 6 月经福建医科大学附属泉州第一医院诊治的 197 例疑似合并分枝杆菌感染的矽肺患者为研究对象。197 例患者分别采用痰涂片抗酸染色法(痰涂片法)、痰结核分枝杆菌培养法(痰培养法)、支气管肺泡灌洗液(BALF)基因芯片法 3 种方法进行分枝杆菌感染的病原学检测, 其中 80 例患者在此基础上同时采用 BALF 涂片抗酸染色法(BALF 涂片法)、BALF 结核分枝杆菌培养法(BALF 培养法)进行病原学检测。采用组内相关系数(ICC)比较各方法病原学检测阳性率的一致性。经 BALF 基因芯片法分枝杆菌菌种鉴定为结核分枝杆菌的标本, 加做结核分枝杆菌耐药突变基因检测。

[结果] 197 例患者平均年龄为(53.1±9.1)岁, 平均矽尘接触时间为(21.1±9.4)年, 男性 192 例、女性 5 例; 矽肺壹期 8 例、矽肺贰期 17 例、矽肺叁期 172 例; 痰涂片法病原学检测阳性率为 11.2%, 痰培养法为 24.4%, BALF 基因芯片法为 36.0%, 组间差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。一致性检验结果显示 3 种方法 ICC 为 0.539($P < 0.001$)。80 例患者中, 5 种方法病原学检测阳性率差异有统计学意义($\chi^2=25.23, P < 0.001$); 两两比较结果显示, BALF 培养法与痰涂片法、BALF 涂片法, BALF 基因芯片法与痰涂片法、BALF 涂片法组间检测阳性率差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$), 其余组间差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。一致性检验结果显示 5 种方法 ICC 为 0.586($P < 0.001$)。71 例 BALF 基因芯片法检测阳性病例中: 结核分枝杆菌复合群 59 例(17 例检测出一线抗结核药的耐药基因, 2 例检测出二线抗结核药喹诺酮的耐药基因), 均接受规律抗结核治疗, 其中 45 例病情好转, 14 例病情稳定; 非结核分枝杆菌 12 例, 5 例接受抗非结核分枝杆菌治疗(其中 4 例病情好转, 1 例病情稳定), 7 例症状轻微, 未接受抗非结核分枝杆菌治疗。

[结论] 与痰涂片法、痰培养法等传统方法相比, BALF 基因芯片技术可提高矽肺合并分枝杆菌感染病原学诊断阳性率, 还能快速鉴别其是否为非结核分枝杆菌或耐药结核分枝杆菌感染, 有助于临床尽早调整治疗方案。

关键词: 矽肺; 肺结核; 非结核分枝杆菌; 支气管肺泡灌洗; 基因芯片法; 耐药性

Clinical application of gene chip technology in diagnosis and treatment of silicosis complicated with mycobacterial infection HUANG Hongbo, XU Xiaoting, ZHUANG Xibin, KANG Ayan, WU Weide, LIN Yijian, HUANG Junling (Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Quanzhou First Hospital Affiliated to Fujian Medical University, Quanzhou, Fujian 362000, China)

Abstract:

[Background] Gene chip technology has been increasingly used in the diagnosis and treatment of common tuberculosis. However, its role in the diagnosis and treatment of silicosis complicated with mycobacterial infection remains unclear.

[Objective] To evaluate the application value of gene chip technology in the diagnosis and treatment of silicosis complicated with mycobacterial infection.

[Methods] From January 2019 to June 2021, 197 silicosis patients suspected to be complicated with mycobacterial infection in Quanzhou First Hospital Affiliated to Fujian Medical University were enrolled in this study. The etiology evaluation for the 197 patients was conducted by acid-

基金项目

泉州市科技计划项目(医学与临床研究项目)(2018N0535)

作者简介

黄鸿波(1975—), 男, 硕士, 主任医师;
E-mail: craig307@163.com

通信作者

许小婷, E-mail: 18769781799@163.com

伦理审批 已获取

利益冲突 无申报

收稿日期 2022-02-13

录用日期 2022-06-16

文章编号 2095-9982(2022)09-1021-05

中图分类号 R13

文献标志码 A

► 引用

黄鸿波, 许小婷, 庄锡彬, 等. 基因芯片技术在矽肺合并分枝杆菌感染诊治中的应用[J]. 环境与职业医学, 2022, 39(9): 1021-1025.

► 本文链接

www.jeom.org/article/cn/10.11836/JEOM22047

Funding

This study was funded.

Correspondence to

XU Xiaoting, E-mail: 18769781799@163.com

Ethics approval Obtained

Competing interests None declared

Received 2022-02-13

Accepted 2022-06-16

► To cite

HUANG Hongbo, XU Xiaoting, ZHUANG Xibin, et al. Clinical application of gene chip technology in diagnosis and treatment of silicosis complicated with mycobacterial infection[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2022, 39(9): 1021-1025.

► Link to this article

www.jeom.org/article/en/10.11836/JEOM22047

fast staining of sputum smear (sputum smear method), culture of *Mycobacterium tuberculosis* of sputum (sputum culture method), and gene chip technology of bronchoalveolar lavage fluid (BALF); and for 80 patients among them, acid-fast staining of BALF (BALF smear method) and culture of *Mycobacterium tuberculosis* of BALF (BALF culture method) were additionally performed. The positive rates and consistency were assessed using intraclass correlation coefficient (ICC). Test for *Mycobacterium tuberculosis* drug resistance mutation gene was added for patients with *Mycobacterium tuberculosis* complex by BALF gene chip technology.

[Results] The average age of the 197 patients was (53.1±9.1) years, and the average dust exposure time was (21.1±9.4) years, including 192 males and 5 females. There were 8 cases with stage I silicosis, 17 cases with stage II silicosis, and 172 cases with stage III silicosis. Among them, 11.2% were positive for sputum smear; 24.4% were positive for sputum culture, and 36.0% were positive by gene chip of BALF. The difference between the three methods was statistically significant ($P < 0.05$). The result of consistency test for the three methods showed that the ICC was 0.539 ($P < 0.001$). Among the 80 patients, there was a significant difference in the positive rates of the five methods ($\chi^2=25.23$, $P < 0.001$). The results of Bonferroni test showed statistically significant pair-wise differences between BALF culture method and sputum smear method, BALF culture method and BALF smear method, BALF gene chip method and sputum smear method, BALF gene chip method and BALF smear method ($P < 0.05$), while there were no statistically significant differences between the other pairs ($P > 0.05$). The result of consistency test for the five methods showed that the ICC was 0.586 ($P < 0.001$). Among the 71 BALF gene chip positive cases, 59 cases reported positive *Mycobacterium tuberculosis* complex (17 cases were positive in the first-line anti-tuberculosis resistance test, and 2 cases were found positive quinolone resistance gene in the second-line anti-tuberculosis resistance test), and received regular anti-tuberculosis treatment, among them 45 cases improved and 14 cases were stable; 12 cases reported non-tuberculous mycobacteria cases, among them 5 cases received anti-non-tuberculous mycobacteria treatment (4 cases improved and 1 case was stable), and 7 cases with mild symptoms did not receive anti-non-tuberculous mycobacteria treatment.

[Conclusion] Compared with sputum smear, sputum culture, and other traditional methods, gene chip technology of BALF can improve the positive rate of pathogenic diagnosis of silicosis complicated with mycobacterial infection, and can also quickly identify whether it is non-tuberculous mycobacteria infection or drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* infection, which is helpful to adjust treatment as soon as possible.

Keywords: silicosis; tuberculosis; non-tuberculous mycobacteria; bronchoalveolar lavage; gene chip method; drug resistance

矽肺患者是肺结核分枝杆菌、非结核分枝杆菌等分枝杆菌感染的好发人群^[1-3]。矽肺患者合并分枝杆菌感染后,由于其临床症状不典型,缺乏特异性体征,结核杆菌纯蛋白衍生物(purified protein derivative, PPD) 试验阳性率低,痰菌检查阳性率低,影像学表现复杂^[4],很难与普通矽肺鉴别。临床医师多根据经验进行诊治,存在漏诊、误诊的可能。提高矽肺合并分枝杆菌感染的病原学诊断阳性率,并进行相应结核治疗药物耐药性检测,有助于本病的规范化诊治。支气管肺泡灌洗可以直接从远端气道获得微生物学信息,是呼吸系统疾病诊断的重要手段^[4],特别适用于无痰或少痰的患者。基因芯片技术具有分子生物学高灵敏度及生物芯片的高能量性,已广泛应用于结核分枝杆菌及其耐药性的检测^[5]。本研究收集患者支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF),采用基因芯片技术进行分枝杆菌病原学及结核治疗药物耐药性检测,以探讨基因芯片技术在矽肺合并分枝杆菌感染诊治中的应用价值。

1 对象与方法

1.1 研究对象

2019年1月—2021年6月间,经福建医科大学附属泉州第一医院诊治的矽肺患者共1558例,其中

200例疑诊合并分枝杆菌感染者连续纳入本研究。其中3例因失访数据剔除,最终纳入197例。纳入标准:①肺部CT提示肺部有空洞性病灶;②有咯血症状;③有典型午后发热、夜间盗汗、消瘦等结核中毒症状;④PPD试验呈强阳性反应,或3个月复查硬结直径增加超过5mm;⑤3个月复查肺部CT显示病灶明显增加;⑥规范抗菌素治疗1周以上无效;⑦新近出现胸腔积液;符合其中一条即可。排除标准:①严重呼吸衰竭(动脉二氧化碳分压高于80mmHg,或吸氧 $3\text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$ 下动脉氧分压低于60mmHg);②近期发生急性心梗或急性脑血管意外;③合并主动脉瘤、食管静脉曲张,有破裂风险;④严重心律失常或凝血功能异常不适宜支气管镜检查;⑤拒绝支气管镜检查;⑥未完成治疗6个月随访。矽肺诊断依据GBZ70—2015《职业性尘肺病的诊断》,肺结核诊断依据WS288—2017《肺结核诊断》,非结核分枝杆菌病参照非结核分枝杆菌病诊断与治疗相关专家共识与指南^[6-7]。本研究经福建医科大学附属泉州第一医院伦理委员会批准(泉一伦[2018]214号),所有研究对象均签署知情同意书。

1.2 研究方法

1.2.1 微生物学检测 197例疑诊合并分枝杆菌感染的矽肺患者均分别采用痰涂片抗酸染色法(痰涂片法,

3次非同日晨痰)、痰结核分枝杆菌培养法(痰培养法)及BALF基因芯片法3种方法进行分枝杆菌感染的病原学检测,其中80例患者同时行BALF涂片抗酸染色法(BALF涂片法)、BALF结核分枝杆菌培养法(BALF培养法)2种方法进行病原学检测。抗酸染色法采用齐-尼氏(Ziehl-Neelsen)染色法,分枝杆菌培养采用液体培养基法,基因芯片法检测过程见“1.2.3”。经基因芯片法分枝杆菌菌种鉴定为结核分枝杆菌的标本,加做结核耐药基因检测。

1.2.2 支气管肺泡灌洗 支气管肺泡灌洗目标支气管按顺序参考如下指标进行选择:①空洞性病灶所在肺叶;②低密度病灶集中的肺叶;③支气管开口可见分泌物;④支气管开口可见血性分泌物;⑤肺结核好发部位,如上叶尖后段、下叶背段、下叶后基底段。支气管肺泡灌洗操作过程,参照《肺部感染性疾病支气管肺泡灌洗病原体检测中国专家共识(2017年版)》^[4]。

1.2.3 基因芯片法分枝杆菌菌种鉴定 基因芯片法分枝杆菌菌种鉴定采用分枝杆菌菌种鉴定基因检测试剂盒(注册证号:国械注准20153400229;中国深圳亚能)。简要操作过程如下:标本经处理提取DNA,然后进行聚合酶链反应(PCR)扩增、杂交、洗膜、显色,观察结果(详见操作说明书)。主要仪器为基因扩增仪(Veriti DX,美国Thermo Fisher)及分子杂交箱(FinePCR Combi-H12,中国格瑞恩)。

1.2.4 结核耐药基因检测 经基因芯片法分枝杆菌菌种鉴定为结核分枝杆菌的标本,采用结核分枝杆菌耐药突变基因检测试剂盒(注册证号:国械注准20153400356;中国深圳亚能)行结核治疗药物耐药基因检测。检测原理、操作过程及主要仪器同分枝杆菌菌种鉴定。

1.2.5 治疗及随访 分枝杆菌检测阳性的患者,结合菌种鉴定及耐药性检测结果,并参照相关指南进行治疗方案调整,于治疗2个月后及治疗6个月后通过门诊、微信或电话等形式对患者或家属进行随访,明确患者是否接受规范治疗,并判断疗效。分枝杆菌检测阴性的患者,给予平喘、化痰等对症处理,于出院2个月后及治疗6个月后通过门诊、微信或电话随访,询问是否新增肺结核或非结核分枝杆菌感染的诊断(通过患者相关就诊记录判断)。

1.3 统计学分析

运用SPSS 19.0统计软件进行分析。计量资料呈正态分布采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,非正态分布采用中位数表示。计数资料采用率或构成比(%)表示,多个样本率的比

较采用 χ^2 检验,并采用Bonferroni法进行两两比较。采用组内相关系数(intraclass correlation coefficient, ICC)比较各方法检测阳性率的一致性。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

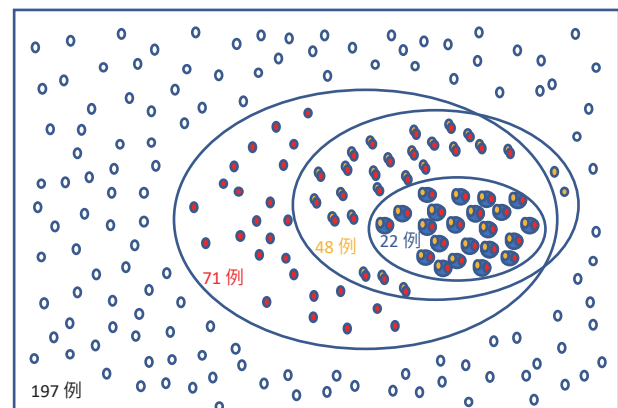
2 结果

2.1 研究对象基本信息

197例患者中,男性192例、女性5例,平均年龄为(53.1±9.1)岁;平均矽尘接触时间为(21.1±9.4)年;未吸烟79例、已戒烟87例、现吸烟31例,中位吸烟指数为400年支;矽肺壹期8例、矽肺贰期17例、矽肺叁期172例;既往从未接受过抗结核治疗138例、接受过1次抗结核治疗43例、接受过2次及以上抗结核治疗16例;常见合并症包括:肺动脉高压(23例)、慢性乙型肝炎(19例)、高血压(17例)、糖尿病(15例)、肺癌(6例)、心律失常(5例)等。

2.2 分枝杆菌检测结果

197例患者中,痰涂片法检测阳性率为11.2%,痰培养法为24.4%,BALF基因芯片法为36.0%,组间差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。22例痰涂片法检测阳性患者,痰培养法和BALF基因芯片法检测结果均为阳性;48例痰培养法阳性患者,46例BALF基因芯片法检测结果亦为阳性,3种方法检测结果相互关系见图1。一致性检验结果显示3种方法ICC为0.539($P<0.001$)。



●痰涂片法阳性 ●痰培养法阳性 ●基因芯片法阳性 ○3种方法均为阴性

[注] 每一个点代表一个病例。

图1 197例患者3种检测方法阳性结果关系示意图

Figure 1 Schematic diagram of positive results of 197 patients by three test methods

在80例采用5种方法进行病原学检测患者中,5种方法病原学检测阳性率差异有统计学意义($\chi^2=25.23, P<0.001$)。两两比较结果显示, BALF培养法与

痰涂片法、BALF 涂片法, BALF 基因芯片法与痰涂片法、BALF 涂片法组间差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$), 其余组间差异无统计学意义(均 $P > 0.05$), 见表 1。一致性检验结果显示 5 种方法 ICC 为 0.586($P < 0.001$)。

表 1 80 例患者 5 种方法检测结果

Table 1 Comparison of test results of 80 patients by 5 methods

检查方法	阳性例数	阳性率/%
痰涂片法	6	7.5 ^a
痰培养法	16	20.0 ^{ab}
BALF 涂片法	10	12.5 ^a
BALF 培养法	25	31.3 ^b
BALF 基因芯片法	27	33.8 ^b

[注] 不同角标代表差异有统计学意义。

2.3 结核分枝杆菌耐药性检测结果

BALF 基因芯片法检测出的 71 例阳性结果中, 59 例为结核分枝杆菌复合群, 基因检测结果显示: 17 例检测出一线抗结核药的耐药基因, 其中单利福平耐药 5 例、单异烟肼耐药 4 例、利福平+异烟肼耐药 1 例、利福平+乙胺丁醇耐药 1 例、异烟肼+链霉素耐药 3 例、利福平+异烟肼+链霉素耐药 3 例; 2 例检测出二线抗结核药喹诺酮的耐药基因。

2.4 治疗及随访

BALF 基因芯片法检测出的 71 例阳性结果中: (1) 59 例合并结核分枝杆菌感染(肺结核)的患者均接受规律抗结核治疗, 其中 45 例患者病情好转, 表现为发热、咳嗽等症状明显好转, 复查肺部 CT 显示空洞部分缩小或低密度病灶部分吸收; 14 例患者病情稳定, 表现为咳嗽、咳痰等症状好转, 但影像学吸收不明显; (2) 12 例合并非结核分枝杆菌肺病的患者中, 5 例患者接受抗非结核分枝杆菌治疗(其中 4 例病情好转, 1 例病情稳定), 7 例患者症状轻微, 临床观察、随访, 未接受抗非结核分枝杆菌治疗。BALF 基因芯片法检测阴性病例中, 2 例痰分枝杆菌培养阳性患者按肺结核接受规律抗结核治疗, 病情亦好转。

3 讨论

本研究对 BALF 基因芯片法在矽肺合并分枝杆菌感染病原学诊断及治疗中应用价值进行初步探讨, 结果显示 BALF 基因芯片法优于痰涂片法及痰分枝杆菌培养法等检测方法。通过 BALF 基因芯片法额外发现了 25 例经传统方法检测阴性的病原学阳性病例, 结合影像学表现, 可确诊为合并分枝杆菌感染, 避免了传统方法漏诊的可能性。此外, 通过菌种鉴定及耐药

基因检测, 还发现非结核分枝杆菌及耐药结核病例。根据上述研究结果, 对这些患者的治疗方案进行了调整。经过 6 个月治疗后, 大部分患者取得了良好的治疗效果。基于本研究结果, 认为与痰涂片法、痰培养法等传统方法比较, BALF 基因芯片法可提高矽肺合并分枝杆菌的病原学阳性诊断率。结合菌种鉴定及耐药基因检测结果制定治疗方案可有效提高这类患者的疗效, 有助于改善其预后。

临床上, 呼吸道病原学诊断常用标本包括单次痰、24 h 集痰、支气管镜刷检、支气管肺泡灌洗、经支气管镜肺活检^[8-9]等。支气管肺泡灌洗是指通过支气管镜向支气管肺泡内注入生理盐水并进行抽吸, 收集肺泡表面液体进行相关检测, 达到明确诊断的技术, 目前已成为诊断肺部感染性疾病的重要手段^[2, 8-9]。而且, 采用支气管肺泡灌洗留取标本, 可以克服矽肺患者痰少、支气管镜活检困难等不足之处。国内外都有研究表明支气管肺泡灌洗法在疑诊肺结核患者(特别是菌阴及无痰患者)诊断学标本采样上的可行性及优越性^[8-10]。

目前临床上常用的肺结核分枝杆菌检测方法为痰涂片齐-尼氏染色法、改良罗氏培养法。其中, 前者简单、快速, 已广泛应用于临床, 但其存在敏感性不高、无法区分结核分枝杆菌和非结核分枝杆菌等缺点, 而后者则可为结核分枝杆菌检查提供准确可靠的结果, 灵敏度也较高, 常作为结核病诊断的“金标准”^[11], 但其同样存在培养时间长、不能做菌种鉴定或仅能鉴定少数菌种、药敏试验需额外数周时间等缺点。传统的非结核分枝杆菌检测方法如液体或固体培养基培养法亦存在费时过长、菌种鉴定种类少等缺点, 不能满足临床需要。

本研究采用基因芯片法进行分枝杆菌感染的病原学检测, 具有敏感度高、特异性强、重复性好、检测时间短等优点, 同时该方法还具备菌种鉴定及药物敏感性检测能力, 已在分枝杆菌感染(特别是复治结核、耐药结核、尘肺合并结核)临床诊断实践过程中证明了其优势^[11-14]。本研究结果表明, 采用 BALF 基因芯片法进行病原学检测, 检测阳性率优于痰涂片法、痰培养法、BALF 涂片法; 此外, 还发现了 12 例非结核分枝杆菌感染病例及 17 例耐药结核感染病例(其中 2 例为同时一线及二线抗结核药耐药), 这与国内相关研究结果相似^[12-14]。这些患者如果仍然采用标准肺结核治疗方案进行治疗, 不仅效果不好, 而且可能导致新的耐药菌株的出现, 使病情更加复杂, 预后更差, 需引起重视。

通过一致性检验, 本研究发现采用 BALF 基因芯片法与其他常用方法一致性良好。而且, 该方法完全覆盖痰涂片抗酸杆菌检测阳性病例, 并基本覆盖痰分枝杆菌培养法阳性病例, 保证了诊断的准确性。

从结核及其耐药性检测结果来看, 71 例 BALF 基因芯片法病原学阳性结果中, 对经典抗结核治疗方案敏感的仅 42 例, 占 59.2%; 而可能不敏感的病例达 29 例, 占 40.8%。在上述检测结果的基础上, 本研究调整了临床用药^[3, 6-7, 15-18], 包括采用耐药结核及抗非结核分枝杆菌的治疗, 避免了盲目使用统一的标准治疗方案。通过半年治疗后随访, 49 例(肺结核 45 例、非结核分枝杆菌肺病 4 例)病情明显好转, 占 69.0%; 其余患者病情亦无明显加重倾向, 总体治疗效果好。

本研究的不足之处包括: 由于试验时间限制, 病原学检测阴性的患者随访时间仅半年, 存在漏诊的可能; 纳入的患者以叁期矽肺为主, 结果外推时需慎重。

综上, 与痰涂片法、痰培养法等传统方法比较, BALF 基因芯片技术可提高矽肺合并分枝杆菌感染的病原学诊断阳性率。基因芯片法还可快速、准确地进行分枝杆菌的菌种鉴定及耐药性检测, 进而指导矽肺合并分枝杆菌感染患者治疗方案的制定, 可以改善其预后。

(志谢: 感谢上海市肺科医院毛翎主任在论文撰写过程中的悉心指导。)

参考文献

- [1] 唐神结, 朱友生. 诊治矽肺病合并肺结核应注意的问题[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2011, 34(8): 568-570.
TANG SJ, ZHU YS. Several issues on diagnosis and treatment of silicosis and tuberculosis[J]. Chin J Tuberc Respir Dis, 2011, 34(8): 568-570.
- [2] LANZAFAME M, VENTO S. Mini-review: silico-tuberculosis[J]. J Clin Tuberc Other Mycobact Dis, 2021, 23: 100218.
- [3] 唐神结. 非结核分枝杆菌病诊断与治疗专家共识解读[J]. 中国医刊, 2016, 51(3): 21-24.
TANG SJ. Interpretation of expert consensus on diagnosis and treatment of non-tuberculous mycobacterium disease[J]. Chin J Med, 2016, 51(3): 21-24.
- [4] 中华医学会呼吸病学分会. 肺部感染性疾病支气管肺泡灌洗病原体检测中国专家共识(2017年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2017, 40(8): 578-583.
Chinese Society of Respiratory Diseases. Detection of the pathogens in bronchoalveolar lavage fluid for pulmonary infectious diseases: a Chinese expert consensus 2017[J]. Chin J Tuberc Respir Dis, 2017, 40(8): 578-583.
- [5] 李晓非, 梁桂亮, 普冬, 等. 基因芯片技术在分枝杆菌菌种鉴定和结核耐药性检测中的应用及评价[J]. 中国实验诊断学, 2015, 19(2): 204-207.
LI XF, LIANG GL, PU D, et al. Application evaluation of Gene chip technology in the identification of Mycobacterium species and determination of anti-tuberculosis drug resistance[J]. Chin J Lab Diagn, 2015, 19(2): 204-207.
- [6] 中华医学会结核病学分会, 《中华结核和呼吸杂志》编辑委员会. 非结核分枝杆菌病诊断与治疗专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2012, 35(8): 572-580.
Tuberculosis Branch of Chinese Medical Association, Editorial Board of Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases. Expert consensus on diagnosis and treatment of non-tuberculous mycobacterium disease[J]. Chin J Tuberc Respir Dis, 2012, 35(8): 572-580.
- [7] 中华医学会结核病学分会. 非结核分枝杆菌病诊断与治疗指南(2020年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2020, 43(11): 918-946.
Tuberculosis Branch of Chinese Medical Association. Guidelines for diagnosis and treatment of nontuberculous mycobacteriosis (2020 edition)[J]. Chin J Tuberc Respir Dis, 2020, 43(11): 918-946.
- [8] 李昌锦, 张宝华, 杨洁, 等. 痰液和BALF的结核分枝杆菌培养对部队肺结核患者的诊断价值比较[J]. 西南军医, 2021, 23(2): 105-107.
LI CJ, ZHANG BH, YANG J, et al. Diagnostic value of fast cultures of mycobacterium tuberculosis in sputum and in BALF[J]. J Mil Surg Southwest China, 2021, 23(2): 105-107.
- [9] 魏树全, 钟维农, 谭锦文, 等. 支气管镜检查在疑似肺结核菌阴性患者中的诊断价值[J]. 中国感染与化疗杂志, 2018, 18(1): 6-10.
WEI SQ, ZHONG WN, TAN JW, et al. The value of bronchoscopy in the diagnosis of sputum smear-negative pulmonary tuberculosis in a general hospital[J]. Chin J Infect Chemother, 2018, 18(1): 6-10.
- [10] IDREES F, IRFAN M, JABEEN K, et al. Diagnostic performance of GenoType[®] MTBDRplus line probe assay in bronchoalveolar lavage for pulmonary tuberculosis diagnosis in sputum scarce and smear-negative patients[J]. Int J Mycobacteriol, 2017, 6(2): 122-126.
- [11] 王淑霞, 高微微. 耐药肺结核的诊断与治疗[J]. 临床内科杂志, 2020, 37(10): 681-683.
WANG SX, GAO WW. Diagnosis and treatment of drug-resistant pulmonary tuberculosis[J]. J Clin Intern Med, 2020, 37(10): 681-683.
- [12] 陈蕾. 基因芯片法在肺结核诊断中的临床应用价值[J]. 临床肺科杂志, 2017, 22(10): 1879-1883.
CHEN L. Gene chip in diagnosis of pulmonary tuberculosis and its clinical application value[J]. J Clin Pulm Med, 2017, 22(10): 1879-1883.
- [13] 冯刚. 基因芯片技术在耐药结核病临床诊断中的应用价值研究[J]. 实验与检验医学, 2021, 39(3): 559-562.
FENG G. The clinical value of gene chip assay for drug resistant tuberculosis diagnosis[J]. Exp Lab Med, 2021, 39(3): 559-562.
- [14] 刘建坤, 王洪武, 陈刚, 等. 基因芯片技术在煤矿尘肺合并肺结核中的应用价值[J]. 临床肺科杂志, 2017, 22(1): 29-31.
LIU JK, WANG HW, CHEN G, et al. Diagnostic value of gene clip for coal workers' pneumoconiosis complicated with pulmonary tuberculosis[J]. J Clin Pulm Med, 2017, 22(1): 29-31.
- [15] 中国防痨协会. 耐药结核病化学治疗指南(2019年简版)[J]. 中国防痨杂志, 2019, 41(10): 1025-1073.
Chinese Antituberculosis Association. Guidelines for chemotherapy of drug-resistant tuberculosis (2019 simplified edition)[J]. Chin J Antituber, 2019, 41(10): 1025-1073.
- [16] 中华医学会结核病学分会. 中国耐多药和利福平耐药结核病治疗专家共识(2019年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2019, 42(10): 733-749.
Chinese Society of Tuberculosis of Chinese Medical Association. Expert consensus on multi-drug resistant and rifampicin resistant tuberculosis treatment in China (2019 edition)[J]. Chin J Taber Repir Dis, 2019, 42(10): 733-749.
- [17] WHO. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment[R]. Geneva: World Health Organization, 2019.
- [18] WHO. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: module 4: treatment-drug-resistant tuberculosis treatment [internet][R]. Geneva: World Health Organization, 2020.

(英文编辑: 汪源; 责任编辑: 王晓宇)