

Xpert MTB/RIF 联合多层螺旋 CT 检测 对活动性肺结核的诊断价值

田佳枫, 许邦, 李奕, 袁磊凌, 黄中绿

(广东省佛山市南海区疾病预防控制中心, 广东 佛山 528000)

摘要:目的 探讨利福平耐药实时荧光定量核酸扩增检测技术(Xpert MTB/RIF)与多层螺旋 CT(MSCT)联合检查对活动性肺结核的诊断价值。**方法** 收集 2017 年 1 月—2018 年 6 月在佛山市南海区疾病预防控制中心确诊为活动性肺结核的初治患者 187 例,对所有患者进行痰涂片、痰 Xpert MTB/RIF 检测和 MSCT 检查,比较痰涂片、痰 Xpert MTB/RIF 检测、痰涂片联合 MSCT、痰 Xpert MTB/RIF 检测联合 MSCT 的灵敏度,分析痰 Xpert MTB/RIF 检测出的阳性和阴性患者在 MSCT 征象的差异。**结果** 两种检查方法组合后,灵敏度大幅提高;痰 Xpert MTB/RIF 检测阳性的患者在节段性分布小叶中心结节、树芽征、空洞征(厚壁空洞和无壁空洞)、毛玻璃密度影、肺实变(小叶样肺实变、亚段及段性肺实变和叶性肺实变)、支气管壁不均匀增厚、网状影和细线影、肺门及纵隔淋巴结肿大等 CT 征象的出现率比阴性患者高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 痰 Xpert MTB/RIF 检测联合 MSCT 能快速、安全、准确筛查出活动性肺结核,也能检测出结核杆菌的利福平耐药性,不仅能提高早期正确诊断率,还能指导临床治疗方案的制订,具有广阔的临床应用前景。

关键词: Xpert MTB/RIF 检测;多探头的计算机断层扫描;结核,肺

中图分类号: R521 **文献标识码:** B **文章编号:** 1001-5817(2019)03-0268-04

doi: 10.3969/j.issn.1001-5817.2019.03.007

Value of Xpert MTB/RIF combined with MSCT detection in diagnosis of active pulmonary tuberculosis

Tian Jiafeng, Xu Bang, Li Yi, Yuan Leiling, Huang Zhonglv

(Foshan Nanhai District Center for Diseases Control and Prevention, Foshan 528000, Guangdong, China)

Abstract: **Objective** To investigate the value of Xpert MTB/RIF combined with multislice spiral CT (MSCT) detection in diagnosis of active pulmonary tuberculosis. **Methods** A total of 187 newly treated patients with active pulmonary tuberculosis diagnosed in Foshan Nanhai District Center for Diseases Control and Prevention from January 2017 to June 2018 were collected. All patients were examined by sputum smear, sputum Xpert MTB/RIF and MSCT. Comparison of the sensitivity of sputum smear, sputum Xpert MTB/RIF, smear combined with MSCT, sputum Xpert MTB/RIF combined with MSCT was conducted. The difference of MSCT findings between positive and negative patients detected by sputum Xpert MTB/RIF was analyzed. **Results** The sensitivity was greatly improved after combining two detection methods. Patients with positive sputum Xpert MTB/RIF had higher detection rates of segmental distribution of central lobular nodules, tree bud sign, cavity sign (thick-walled cavity and non-walled cavity), ground glass density shadow, lung consolidation (lobular consolidation, subsegmental and segmental consolidation and lobar consolidation), uneven thickening of bronchial wall, reticular and fine-line shadow, hilar and mediastinal lymph node enlargement than patients with negative sputum Xpert MTB/RIF, there were all statistically significant differences ($P < 0.05$). **Conclusion** The combination of Xpert MTB/RIF and MSCT can quickly, safely and accurately screen active pulmonary tuberculosis and detect rifampicin resistance of tuberculosis bacilli, which has broad clinical application prospects.

Key words: Xpert MTB/RIF; multidetector computed tomography; tuberculosis, pulmonary

基金项目:广东省佛山市医学科研项目(20180236)

第一作者简介:田佳枫(1981—),男,主治医师,研究方向:胸部影像学诊断,E-mail:108842325@qq.com

结核病(tuberculosis)是由结核分枝杆菌引起的世界性感染疾病,以肺部最常受累。目前,诊断肺结核的主要依靠细菌病原学检查和影像学检查。随着分子生物学技术的不断发展,新型的分子检测方法——利福平耐药实时荧光定量核酸扩增检测技术(Xpert MTB/RIF)受到国内外学者们的普遍关注^[1-2]。这种检测技术灵敏度高且耗时短,除了能够检查标本中是否含有结核分枝杆菌外,还能检测出结核分枝杆菌是否对利福平耐药。肺部多层螺旋 CT(multislice spiral CT, MSCT)能提供更细致的影像,诊断效能优于常规的 X 线胸片和普通 CT^[3-4]。有学者指出单独使用某种检测方法的准确性较差、灵敏度较低,诊断的效果并不理想。他们认为联合两种或以上的检测方法更有利于肺结核的诊断,减少漏诊^[5-6]。肺结核诊断标准(WS288—2017)^[7]也指出分子生物学检查联合影像学检测可以确诊肺结核。本研究通过比较痰涂片、痰 Xpert MTB/RIF 检测、涂片联合 MSCT、痰 Xpert MTB/RIF 检测联合 MSCT 的灵敏度,以及分析痰 Xpert MTB/RIF 检测阳性和阴性患者在 MSCT 征象的差异,来探讨 Xpert MTB/RIF 联合 MSCT 在活动性肺结核患者的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象 收集 2017 年 1 月—2018 年 6 月在佛山市南海区疾病预防控制中心根据肺结核诊断标准(WS288—2017)确诊为活动性肺结核的初治患者 187 例为研究对象,平均年龄(38.77±16.70)岁。其中,男性 121 例,女性 66 例,男女比例为 1.83:1。纳入标准:①初次确诊为活动性肺结核患者;②知情并自愿加入本研究。排除标准:①检测前接受过抗结核治疗患者;②合并其它严重肺部疾病患者;③MSCT 检查禁忌症患者;④合并其他脏器疾病或全身严重疾病患者。

1.2 研究方法

1.2.1 痰涂片检查 按照《痰涂片镜检标准化操作及质量保证手册》^[8]中的标准化操作程序,对所有研究对象进行痰涂片金胺 O 荧光染色和镜检。

1.2.2 痰 Xpert MTB/RIF 检测 收集所有研究对象的痰标本进行 Xpert MTB/RIF 检测。本次研究采用美国 Cepheid 公司的 GeneXpert 仪器及 MTB/RIF Assay 试剂盒进行检测,以 MTB DNA 拷贝的高低分为高、中、低、极低和未检出 5 个量级,高、中、低及极低为阳性,未检出为阴性。

1.2.3 MSCT 检查 采用多层螺旋 CT(型号为 GE Light speed Ultra 8 排螺旋 CT 机、GE Optima CT540 16 排螺旋 CT 机、GE Lightspeed VCT 64 排螺旋 CT 机)对研究对象进行容积扫描,扫描范围自肺尖至肺底的全肺,层厚 5 mm,管电压 120~135 kV,自动管电

流,重建层厚 1.3~2 mm,疑难病例增强扫描或采用容积的再现技术(气道成像)、多平面重组技术进行肺内的病变诊断,部分病例增强扫描或工作站后处理;图像数据上传至区域 PACS 数据库。由 3 名从事肺结核影像诊断的主治医师职称以上者通过影像工作站进行同时阅片,观察范围从肺尖到肺底,逐一记录肺结核的影像特征及特点。

1.3 统计学方法 所有数据采用 SPSS 17.0 统计分析软件进行分析。痰 Xpert MTB/RIF 检测阳性组与阴性组比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各种检测方法检出率的比较 如表 1 所示,单种检测方法灵敏度以 MSCT 最高,痰 Xpert MTB/RIF 次之,痰涂片最低。痰 Xpert MTB/RIF 能检出利福平耐药。两种检查方法组合后,灵敏度大幅提高,痰涂片+MSCT 和痰 Xpert MTB/RIF+MSCT 两者的灵敏度基本一致。

表 1 各种检测方法检出率的比较 (n, %)

检测方法	n	阳性(灵敏度)	假阴性	利福平耐药
痰涂片	187	79(42.25)	108(57.75)	不能检出
痰 Xpert MTB/RIF	187	113(60.43)	74(39.57)	6(3.21)
MSCT	187	165(88.24)	22(11.77)	不能检出
痰涂片+MSCT	187	174(93.05)	13(6.95)	不能检出
痰 Xpert MTB/RIF+MSCT	187	175(93.58)	12(6.42)	6(3.21)

注:痰涂片与痰 Xpert MTB/RIF 比较, $\chi^2 = 12.373$, $P < 0.001$;痰 Xpert MTB/RIF 与 MSCT 比较, $\chi^2 = 37.893$, $P < 0.001$;痰涂片+MSCT 与 MSCT 比较, $\chi^2 = 2.553$, $P = 0.110$;痰 Xpert MTB/RIF+MSCT 与痰涂片+MSCT 比较, $\chi^2 = 0.043$, $P = 0.836$

2.2 活动性肺结核病变部位的 MSCT 特征 187 例患者中,肺结核病灶分布 ≥ 3 个肺叶 92 例(49.20%),主要集中在发生在肺上叶尖后段、下叶背段;节段性分布小叶中心结节 152 例(81.28%),树芽征 146 例(78.08%);空洞征(薄壁空洞、厚壁空洞、无壁空洞)90 例(48.13%);肺实变(小叶样肺实变、亚段或段性肺实变、叶性肺实变)150 例(80.21%);结节及团块影(伴部分钙化、伴完全钙化、无钙化)56 例(29.95%);肺间质病变(支气管壁均匀增厚、支气管壁)76 例(40.64%)。活动性肺结核病变部位的 MSCT 典型特征,见图 1。

2.3 痰 Xpert MTB/RIF 检测出的阴、阳性活动性肺结核在 CT 征象的比较 从表 2 可见,痰 Xpert MTB/RIF 检出活动性肺结核阳性患者中 CT 征象较常见的有节段性分布小叶中心结节、树芽征、小叶样肺实变、

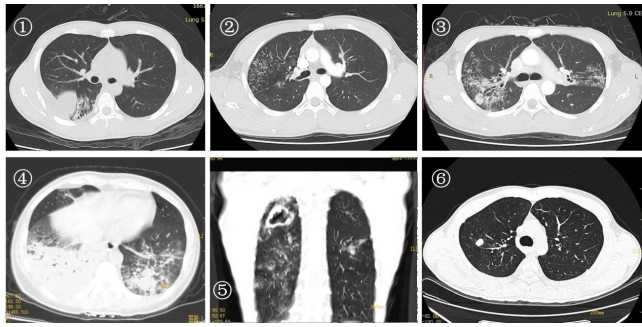


图 1 活动性肺结核病变部位的 MSCT 特征

注:①节段性分布小叶中心结节,不伴分支样结构;②树芽征,节段性小叶中心结节伴分支样结构;③节段性分布小叶中心结节伴小叶样实变及气道壁增厚;④右下叶大叶性肺实变,左下叶肺实变伴磨玻璃密度影;⑤右上叶厚壁空洞,外壁光滑,内壁不规则;⑥右上叶结节影

空洞征、条索影、毛玻璃密度影、网状影和细线影、病灶分布≥3个肺叶,检出率均>50%;在节段性分布小叶中心结节、树芽征、空洞征(厚壁空洞和无壁空洞)、毛玻璃密度影、肺实变(小叶样肺实变、亚段及段性肺实变和叶性肺实变)、支气管壁不均匀增厚、肺门及纵隔淋巴结肿大等 CT 征象出现率的比较中发现,痰 Xpert MTB/RIF 检测阳性的患者比阴性患者高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

3 讨论

结核病是一个严重的全球性健康问题,也是社会问题。世界卫生组织发布的《2014 年全球结核病报告》^[9]中指出:2013 年感染结核病估计有 900 万人,死亡人数高达 150 万人,这些高出了先前流行病学估计。然而,如果能在早期正确地判断,并经过有效治疗,是能够治愈的。然而,由于结核病的一些特征,如痰涂片阴性、与 HIV 共同感染和耐药,和深层组织样本收集的困难,要快速和准确地诊断活动性结核病是有相当的难度^[10]。统计数据指出全世界约有 35% 的结核感染仍未确诊,而且多重耐药结核未被确诊患者的比例令人震惊^[11]。目前,痰培养被认为是诊断活动性肺结核的金标准,但周期较长。2011 年初,WHO^[12]批准了一种新的、自动化的、快速的核酸扩增试验,命名为 Xpert MTB/RIF 试验,用于结核诊断。Xpert MTB/RIF 通过检测结核分枝杆菌的 DNA 和检测引起利福平耐药的主要突变,可以在 2 h 内同时检测结核病和利福平耐药性^[12]。而且,该检测操作简单,过程中基本不产生气溶胶,减少了样本中结核分枝杆菌生物危害的风险^[13]。多个研究结果显示,Xpert MTB/RIF 的灵敏度和特异度比痰涂片高^[14-15]。本文也得出了 Xpert MTB/RIF 比痰涂片灵敏度更高,与上述文献结果相符。因此,Xpert MTB/RIF 具有简便、快速、安全

表 2 痰 Xpert MTB/RIF 检测出的阳性、阴性活动性肺结核在 MSCT 征象检出率的比较 ($n, \%$)

MSCT 征象	痰 Xpert MTB/RIF		χ^2	P
	阳性 ($n=113$)	阴性 ($n=74$)		
节段性分布小叶中心结节	98(86.73)	54(72.97)	5.559	0.018 ^a
索条影	77(68.14)	51(68.92)	0.013	0.911
树芽征	96(84.96)	50(67.57)	7.898	0.005 ^a
小叶样肺实变	95(84.07)	48(64.86)	9.167	0.002 ^a
网状影和细线影	75(66.37)	40(54.05)	2.865	0.091
钙化灶	52(46.02)	31(41.89)	0.308	0.579
毛玻璃密度影	75(66.37)	30(40.54)	12.118	<0.001 ^a
病灶分布≥3个肺叶	62(54.87)	30(40.54)	3.672	0.055
结节及团块影	34(30.09)	22(29.73)	15.927	0.958
肺门及纵隔淋巴结钙化	38(33.63)	21(28.38)	0.571	0.450
支气管壁均匀增厚	24(21.24)	17(22.97)	0.079	0.779
结节及团块影无钙化	27(23.89)	15(20.27)	0.337	0.561
胸腔积液	10(8.85)	12(16.22)	2.338	0.126
空洞征	78(69.03)	12(16.22)	49.955	<0.001 ^a
亚段及段性肺实变	51(45.13)	12(16.22)	16.737	<0.001 ^a
支气管壁不均匀增厚	52(46.02)	11(14.86)	19.426	<0.001 ^a
肺门及纵隔淋巴结肿大	27(23.89)	9(12.16)	3.959	0.047 ^a
厚壁空洞	56(49.56)	9(12.16)	27.575	<0.001
结节及团块影伴部分钙化	9(7.96)	8(10.81)	0.438	0.508
肿块(直径>20 mm)	5(4.42)	7(9.46)	1.887	0.169
肺大泡	16(14.16)	7(9.46)	0.916	0.339
肺不张	11(9.73)	5(6.76)	0.507	0.477
肿块部分钙化	3(2.65)	5(6.76)	1.837	0.175
肿块无钙化	2(1.77)	2(2.70)	0.186	0.666
薄壁空洞	5(4.42)	2(2.70)	0.368	0.544
无壁空洞	29(25.66)	1(1.35)	19.624	<0.001 ^a
叶性肺实变	24(21.24)	1(1.35)	15.271	<0.001 ^a
结节及团块影伴完全钙化	4(3.54)	1(1.35)	0.823	0.364

注:a: $P < 0.05$

等优点,可作为临床快速检测结核分枝杆菌及其利福平耐药的筛选试验,尤其是在耐多药结核分枝杆菌筛选中具有重要作用^[16]。

影像学检查具有无创、流程简单的优点,成为了肺结核筛查的又一重要方法。最常用的是胸 X 线检查,但由于在肺组织周围存在着重叠密度高的组织,这些组织与肺组织之间的分辨率较低,导致 X 线无法清晰准确的呈现肺组织的状态,很难进行有效的鉴别诊断。CT 技术,尤其是 MSCT 技术有着较高的分辨率,有效地降低了误诊率,避免了因诊断失误而导致的病情延误。

活动性肺结核的 CT 征象^[17]主要是小叶中心结节、树芽征、肺实变、毛玻璃密度影、气道壁增厚及空洞等。小叶中心结节及树芽征是肺结核病灶经支气管播散的较为特征性的 CT 征象,对判断肺结核的活动性具有重要意义。空洞是肺结核的一种特征性的改变,病灶内的干酪样坏死物质排入支气管后形成空洞。结核性空洞内结核杆菌数量众多,极易通过咳嗽咳痰方

式排出进而通过空气传播传染他人。据报道^[18-19],国内外学者对比了细菌学与影像学检查的结果后,发现涂阳及涂阴性肺结核在CT征象上有着显著的差异,肺上叶渗出、实变、树芽征和空洞更多见于涂阳患者。本文也做了痰 Xpert MTB/RIF 检测出的阳性、阴性活动性肺结核在MSCT征象的比较,结果显示在节段性分布小叶中心结节、树芽征、空洞征(厚壁空洞和无壁空洞)、毛玻璃密度影、肺实变(小叶样肺实变、亚段及段性肺实变和叶性肺实变)、支气管壁不均匀增厚、网状影和细线影、肺门及纵隔淋巴结肿大等MSCT征象在Xpert MTB/RIF检测阳性特异性更高。痰Xpert MTB/RIF检测阴性患者中MSCT征象较常见的有节段性分布小叶中心结节、条索影、树芽征、小叶样实变和网状影和细线影,检出率均>50%,而空洞征较为少见。这些征象有助于痰Xpert MTB/RIF检测阴性活动性肺结核的诊断。在临床诊断时,当检出痰Xpert MTB/RIF阴性时,应结合以上CT征象来确诊,避免误诊及漏诊不典型的活动性肺结核。

由于目前结核病早期诊断困难,导致疗效不佳。笔者在研究中发现单独使用痰涂片、Xpert MTB/RIF检测、MSCT灵敏度分别为42.25%、60.43%、88.24%,灵敏度较低,漏诊率较高,诊断的效果不理想。但在涂片联合MSCT、痰Xpert MTB/RIF检测联合MSCT的灵敏度明显增高,超过93%。由此可见联合两种不同的诊断方法,能够快速、可靠地诊断本病。而痰Xpert MTB/RIF检测联合MSCT能够检出结核杆菌利福平耐药性,更具有临床意义。

综上所述,痰Xpert MTB/RIF检测联合MSCT能快速、安全、准确筛查出活动性肺结核,也能检测出结核杆菌的利福平耐药性,不仅能提高早期正确诊断率,还能指导临床治疗方案的制订,具有广阔的应用前景。

参考文献:

- [1] Chakravorty S, Simmons AM, Rowneki M, et al. The New Xpert MTB/RIF Ultra: Improving Detection of *Mycobacterium tuberculosis* and Resistance to Rifampin in an Assay Suitable for Point-of-Care Testing [J]. *MBio*, 2017, 8(4). pii: e00812-e00817.
- [2] Rice JP, Seifert M, Moser KS, et al. Performance of the Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary tuberculosis and rifampin resistance in a low-incidence, high-resource setting [J]. *PLoS One*, 2017, 12(10): e0186139.
- [3] 张德标, 谭满源, 黄心香. 高分辨率CT对肺部弥漫性病变的诊断价值研究[J]. 右江民族医学院学报, 2015, 37(3): 454-455.
- [4] Skoura E, Zumla A, Bomanji J. Imaging in tuberculosis

[J]. *Int J Infect Dis*, 2015, 32: 87-93.

- [5] 周前选, 王婷, 王雷, 等. 三种方法联合检测对菌阴肺结核的诊断价值分析[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2018, 15(4): 72-75.
- [6] 王芳, 邵斌, 王亮平. 肺泡灌洗液SAT-TB联合结核菌Xpert检测对诊断涂阴肺结核的价值[J]. 实用临床医学, 2018, 19(9): 21-23, 26.
- [7] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 肺结核诊断WS288—2017[J]. 中国感染控制杂志, 2018, 17(7): 642-652.
- [8] 卫生部疾病预防控制局, 中国疾病预防控制中心. 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: 中国协和医科大学出版社, 2009: 7-12.
- [9] Zumla A, George A, Sharma V, et al. The WHO 2014 global tuberculosis report—further to go[J]. *The Lancet Global Health*, 2015, 3(1): e10-e12.
- [10] Weyer K, Mirzayev F, Migliori GB, et al. Rapid molecular TB diagnosis: evidence, policy making and global implementation of Xpert MTB/RIF [J]. *Eur Respir J*, 2013, 42(1): 252-271.
- [11] Zumla A, George A, Sharma V, et al. WHO's 2013 global report on tuberculosis: successes, threats, and opportunities[J]. *Lancet*, 2013, 382(9907): 1765-1767.
- [12] Lawn SD, Mwaba P, Bates M, et al. Advances in tuberculosis diagnostics: the Xpert MTB/RIF assay and future prospects for a point-of-care test[J]. *Lancet Infect Dis*, 2013, 13(4): 349-361.
- [13] 刘家云, 郝晓柯. 感染病原体新型分子检测技术GeneXpert[J]. 中华检验医学杂志, 2014, 37(11): 820-823.
- [14] 孙蕊, 王志锐, 穆成, 等. Xpert Mtb /RIF、痰涂片和培养在疑似肺结核诊断中的对比研究[J]. 中国卫生检验杂志, 2018, 28(1): 10-12.
- [15] Li SY, Liu B, Peng ML, et al. Diagnostic accuracy of Xpert MTB/RIF for tuberculosis detection in different regions with different endemic burden: A systematic review and meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2017, 12(7): e0180725.
- [16] Stagg HR, White PJ, Riekstina V, et al. Decreased Time to Treatment Initiation for Multidrug-Resistant Tuberculosis Patients after Use of Xpert MTB/RIF Test, Latvia[J]. *Emerg Infect Dis*, 2016, 22(3): 482-490.
- [17] 路晓东, 杨学东, 王振光, 等. 成人活动性肺结核的CT表现[J]. 临床放射学杂志, 2003, 22(2): 114-117.
- [18] Bolursaz MR, Mehrian P, Aghahosseini F, et al. Evaluation of the relationship between smear positivity and high-resolution CT findings in children with pulmonary tuberculosis[J]. *Pol J Radiol*, 2014, 79: 120-125.
- [19] Ko JM, Park HJ, Kim CH, et al. The relation between CT findings and sputum microbiology studies in active pulmonary tuberculosis[J]. *Eur J Radiol*, 2015, 84(11): 2339-2344.

收稿日期: 2019-02-12; 修回日期: 2019-05-08