

EBUS-TBNA 联合 GeneXpert MTB/RIF 在纵隔淋巴结结核中的诊断价值

如克亚木·阿不都沙拉木, 常炜*

新疆医科大学第八附属医院 新疆乌鲁木齐

【摘要】目的: 采用 EBUS-TBNA 技术联合 Xpert MTB/RIF 技术对纵隔淋巴结结核进行诊断, 对其临床应用价值进行探讨。**方法:** 以 138 例疑似纵隔淋巴结结核患者为研究对象, 所有患者均进行 EBUS-TBNA 检查, 对获取的标本分别进行病理切片检查、Mtb-PCR 检测和 Xpert 检测, 对不同穿刺部位淋巴结基本特征及细胞病理学进行统计分析, 比较敏感度、特异度、阳性和阴性预测值, 并根据 Xpert 检测结果对利福平耐药性进行分析。**结果:** 本研究共对 138 例患者的 256 个淋巴结取样, 对穿刺 2R、4R、4L、7、10R、11R、11L 组淋巴结阳性率分别为 66.67%、84.62%、75.00%、75.49%、66.67%、88.00%及 71.43%, 总诊断阳性率为 78.52%; 三组的纵隔淋巴结结核检出率显示病理诊断组检出率为 69.57%, EBUS-TBNA+Mtb-PCR 检出率为 58.70%, EBUS-TBNA+Xpert 为 70.29%; 病理诊断组与 EBUS-TBNA+Mtb-PCR 比较有显著差异 ($P<0.05$), 病理诊断组与 EBUS-TBNA+Xpert 比较不具有显著性 ($P>0.05$); 以病理诊断为标准, EBUS-TBNA+Mtb-PCR 和 EBUS-TBNA+Xpert 的敏感度分别为 72.92%和 93.75%, 特异度为 73.81%和 83.33%, 阳性预测值为 86.42%和 92.78%, 阴性预测值为 54.39%和 85.37%。且 EBUS-TBNA+Mtb-PCR 组与病理检查组一致性中等 (Kappa 值=0.425>0.4), EBUS-TBNA+Xpert 与病理检查组一致性较好 (Kappa 值=0.776>0.61); EBUS-TBNA+Xpert 法与比例法药敏试验一致性较好 (Kappa 值=0.688>0.61)。**结论:** EBUS-TBNA 联合 Xpert MTB/RIF 对纵隔淋巴结结核的诊断有较高的敏感度和特异度, 具有重要临床价值。

【关键词】 EBUS-TBNA; Xpert MTB/RIF; 纵隔淋巴结结核; 诊断

【基金项目】 新疆维吾尔自治区自然科学基金资助项目 (2019D01A78)

【收稿日期】 2022 年 11 月 6 日 **【出刊日期】** 2022 年 12 月 28 日 **【DOI】** 10.12208/j.ijcr.20220471

Diagnostic value of EBUS-TBNA combined with GeneXpert MTB/RIF in mediastinal lymph node tuberculosis

Like Keyamu · Abdulsalam, Wei Chang*

The Eighth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University Urumqi, Xinjiang

【Abstract】 Objective: The EBUS-TBNA technology combined with Xpert MTB/RIF technology was used to diagnose mediastinal lymph node tuberculosis, and its clinical application value was discussed. **Methods:** Taking 138 patients with suspected mediastinal lymph node tuberculosis as the research object, all patients underwent EBUS-TBNA examination, and Pathological examination, Mtb-PCR detection and Xpert detection were performed on the obtained specimens. In this study, the basic characteristics and cytopathology of lymph nodes at different puncture sites were statistically analyzed. The sensitivity, specificity, positive and negative predictive value of the two groups were compared, and the resistance of rifampicin was analyzed based on the Xpert test results. **Results:** In this study, a total of 256 lymph nodes were sampled from 138 patients. The positive rates of lymph nodes in the 2R, 4R, 4L, 7, 10R, 11R, and 11L groups were 66.67%, 84.62%, 75.00%, 75.49%, 66.67%, 88.00% and 71.43%. The detection rate of mediastinal lymph node tuberculosis in the three groups was 69.57%, 58.70%, and 70.29% in the pathologic diagnosis group, respectively. There were significant differences between the pathologic diagnosis group and EBUS-TbNA + MTB -- PCR ($P<0.05$), there was no significant difference between EBUS-TBNA+Xpert and the pathological diagnosis group ($P>0.05$). Based on the

*通信作者: 常炜

criteria of pathological diagnosis, the sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value of EBUS-TBNA+ MTB -- PCR and EBUS-TBNA+ Xpert were 72.92% and 93.75%, 73.81% and 83.33%, respectively. The consistency between EBUS-TBNA+ MTB -- PCR group and pathological examination group was moderate (Kappa value=0.425>0.4), EBUS-TBNA+ Xpert was in good agreement with pathological examination group (Kappa =0.776>0.61); The consistency of EBUS-TBNA+Xpert and proportional drug sensitivity test was good (Kappa=0.688>0.61). **Conclusion:** EBUS-TBNA combined with XPERT MTB/RIF has high sensitivity and specificity in the diagnosis of mediastinal lymph node tuberculosis, which has important clinical value.

【Keywords】 EBUS-TBNA; Xpert MTB/RIF; mediastinal lymph node tuberculosis; diagnosis

前言

纵隔淋巴结结核是一种肺外结核, 由结核分枝杆菌侵袭纵隔淋巴结而引起的疾病, 严重危害人体健康, 且近年来其发病率有增高趋势^[1]。新疆气候干燥寒冷, 结核病的发病率较高^[2]。体表部位的淋巴结结核可采用针吸活检对其进行诊断, 但纵隔淋巴结结核位置特殊, 难以取得细菌学和病理学诊断依据, 纵膈部位有丰富的淋巴回流以及血液循环, 良性病变(淋巴结增生、淋巴结结核及结节病等)和恶性病变(淋巴瘤、淋巴结转移癌等)均可能导致胸内淋巴结肿大, 缺乏特异性影像改变, 且患者临床表现往往不明显, 临床中易出现误诊、漏诊^[3]。常采用的组织病理及细菌学检查技术如经皮肺穿刺活检、支气管镜针吸活检均为有创检查, 风险高、费用昂贵, CT 和 PET-CT 虽无创风险低, 但敏感性和特异性较低, 为纵膈淋巴结结核的诊断造成较大的困难^[4]。

经支气管镜超声引导针吸活检术 (Endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration, EBUS-TBNA) 是一种微创内镜检查技术, 在超声实时监测下, 准确选择适宜穿刺点及路径, 能极大的提高穿刺准确性和安全性^[5]。利福平耐药实时荧光定量核酸扩增检测技术 (Xpert MTB/RIF) 可简称为 Xpert 系统, 集样品处理、PCR 扩增、荧光检测及利福平耐药基因突变检测为一体的快速核酸分析系统, 对通过 EBUS-TBNA 技术获取的标本进行 Xpert 检测, 在纵膈淋巴结结核的诊断中有重要意义^[6]。本研究采用 EBUS-TBNA 技术联合 Xpert 检测和结核分枝杆菌聚合酶链反应 (MTB-PCR) 对纵膈淋巴结结核进行诊断, 对其临床应用价值进行探讨, 具体如下。

1 研究对象

1.1 基本信息

以 138 例 2019 年 3 月-2021 年 5 月期间就诊于我院的 138 例疑似纵膈淋巴结结核患者作为研究对象。其中男性 71 例, 女性 67 例, 年龄 24~72 岁, 平均

(49.31±11.68) 岁; 所有患者均进行 EBUS-TBNA 检查, 对获取的标本分别进行病理切片检查、Mtb-PCR 检测和 Xpert 检测。患者及家属均充分了解研究内容并签署知情同意书, 本研究已获得医院伦理委员会的准许。

1.2 诊断标准

主要标准: 通过 EBUS-TBNA 或者其他活检方法经组织病理学检查确认为结核性肉芽肿性病变, 且(或)微生物学检查显示阳性;

次要标准: ①患者的临床表现、实验室检查结果以及影像学特征相符; ②排除其他肉芽肿性疾病; ③患者抗结核治疗有效;

确诊标准: 符合上述主要标准, 符合一条及以上次要标准; 符合两条以上次要标准。

1.3 纳入与排除标准

纳入标准: 临床诊断为肺结核, 经影像学检查确认纵膈淋巴结肿大; 疑似肺结核者, 经影像学检查确认纵膈淋巴结肿大; 经影像学检查确认单纯孤立纵膈淋巴结肿大; 患者无任何支气管镜检查禁忌症。

排除标准: 有严重心肺功能障碍者; 心肺功能不能耐受者; 有严重凝血功能障碍者; 哮喘发作及大咯血者; 对麻醉药品过敏者。

2 研究方法

2.1 检查方法

(1) EBUS-TBNA 检查

检查所用设备为 EBUS-TBNA (CV-290, Olympus 公司), 包括冷光源 (CLV-290SL), 超声主机 (EU-ME2), 穿刺针 (NA-201SX-4021), 最长出针长度 40mm。

所有患者于术前进行常规检查, 如血常规、心电图以及肝肾功能等。术前 6h 禁食水, 预防误吸、呕吐。取仰卧位, 建立静脉通道, 动脉血压监测, 对患者进行全麻, 经喉罩或单腔气管插管置入超声内窥镜, 启动彩色多普勒超声探查, 确定穿刺目标位置及大小, 预测穿刺深度, 置入穿刺针, 使用超声进行实时引导,

刺入目标后有强回声影, 接负压注射器反复抽吸。本研究中所有穿刺均为同一医师操作进行, 同一部位穿刺五针。

(2) 分子生物学检测

对穿刺所得标本喷涂于载玻片上, 送实验室进行细胞学检查, 将穿刺针道内的组织以甲醛进行固定并送病理切片检查, 将冲洗液分别进行 Mtb-PCR 和 Xpert 检查。

Mtb-PCR 检测: 以 RNA 恒温扩增技术对 PCR 扩增后标本进行检测。根据仪器内探针阈值循环数 (Threshold cycle, Ct) 进行结果判断, Ct≤39, 表示结核分枝杆菌 DNA 为阳性。

Xpert 检测: 经 DNA 提取、核算扩增、特异核酸检测以及利福平耐药基因 *ropB* 突变检测。根据 Ct 值进行结果判断, Ct≤38, 表示结核分枝杆菌阳性, Ct<16 为高含量, 16~22 为中含量, 22~28 为低含量, >28 为极低含量。

2.2 观察指标

统计不同穿刺部位淋巴结基本特征及组织病理学和细菌学检测结果, 评价穿刺阳性率 (某部位穿刺阳性例数与该部位总例数比值)。

分别计算两种分子生物检测方法的敏感度、特异度、阳性和阴性预测值。

根据 Xpert 对利福平耐药性进行分析: ΔCt 为 Ct 早期值与晚期值之差, 对 RIF 耐药结果进行判断, Δ

Ct ≥ 3.5, RIF Resistance 检出, 则表示 RIF 耐药, 反之则 RIF 敏感。

2.3 数据处理

以 SPSS 19.0 对数据进行分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 使用 t 检验, 计数资料采用率 (%) 表示, 计量资料使用 χ^2 检验, P<0.05 为具有统计学意义。一致性检验使用 Kappa 检验分析, 0.4<Kappa<0.6 为一致性中等, 0.61<Kappa<0.8 为一致性优。

3 结果分析

3.1 EBUS-TBNA 穿刺淋巴结基本特征及细胞病理学诊断

对 EBUS-TBNA 穿刺淋巴结基本特征及细胞病理学诊断结果进行统计, 结果见表 1。本研究共对 138 例患者的 256 个淋巴结取样, 对穿刺 2R、4R、4L、7、10R、11R、11L 组淋巴结阳性率分别为 66.67%、84.62%、75.00%、75.49%、66.67%、88.00% 及 71.43%, 总诊断阳性率为 78.52%。

3.2 病理诊断、EBUS-TBNA+Mtb-PCR 和 EBUS-TBNA+Xpert 对纵膈淋巴结结核检出率比较

三组的纵膈淋巴结结核检出率显示病理诊断组检出率为 69.57%, EBUS-TBNA+Mtb-PCR 检出率为 58.70%, EBUS-TBNA+Xpert 为 70.29%; 病理诊断组与 EBUS-TBNA+Mtb-PCR 比较有显著差异 (P<0.05), 病理诊断组与 EBUS-TBNA+Xpert 比较不具有显著性 (P>0.05), 见表 2。

表 1 EBUS-TBNA 穿刺淋巴结基本特征及细胞病理学诊断

穿刺部位	2R	4R	4L	7	10R	11R	11L	总计
淋巴结数/个	9	78	12	102	9	25	21	256
平均直径/cm	1.65±0.5	1.81±0.23	0.91±0.22	2.39±0.11	2.59±0.29	1.65±0.19	1.70±0.13	3.05±0.16
组织病理学/个	4	39	5	42	3	13	8	114
结核菌培养阳性/个	2	27	4	35	3	9	7	87
阳性率/%	66.67	84.62	75.00	75.49	66.67	88.00	71.43	78.52

表 2 Mtb-PCR 和 Xpert 对纵膈淋巴结结核检出率比较 (n=138)

分组	阳性	阴性	检出率/%
病理诊断	96	42	69.57
EBUS-TBNA+Mtb-PCR	81	57	58.70
EBUS-TBNA+Xpert	97	41	70.29
X ² ₁ /P ₁	3.544/0.039		-
X ² ₂ /P ₂	0.017/0.500		-

X²₁/P₁: 病理诊断与 EBUS-TBNA+Mtb-PCR 检验结果;

X²₂/P₂: 病理诊断与 EBUS-TBNA+Xpert 检验结果。

3.3 病理诊断、EBUS-TBNA+Mtb-PCR 和 EBUS-TBNA+Xpert 检验效能比较

结果见表 3 所示。以病理诊断为标准, EBUS-TBNA+Mtb-PCR 和 EBUS-TBNA+Xpert 的敏感度分别为 72.92%和 93.75%, 特异度为 73.81%和 83.33%, 阳性预测值为 86.42%和 92.78%, 阴性预测值为 54.39%和 85.37%。且 EBUS-TBNA+Mtb-PCR 组与病理检查组一致性中等 (Kappa 值=0.425>0.4), EBUS-TBNA+Xpert 与病理检查组一致性较好 (Kappa 值=0.776>0.61)

表 3 Mtb—PCR 和 Xpert 检验效能比较

分组	病理诊断		合计	Kappa 值	P	敏感度	特异度	阳性预测值	阴性预测值	
	阳性	阴性								
EUBS-TBNA+Mtb—PCR	阳性	70	11	81	0.425	0.000	72.92%	73.81%	86.42%	54.39%
	阴性	26	31	57						
合计		96	42	138						
EUBS-TBNA+Xpert	阳性	90	7	97	0.776	0.000	93.75%	83.33%	92.78%	85.37%
	阴性	6	35	41						
合计		96	42	138						

3.4 Xpert 对 RIF 耐药性研究

以比例法药敏试验标准,对 Xpert 检测结果进行比较,结果见表 4 所示,Xpert 法与比例法药敏试验一致性较好(Kappa 值=0.688>0.61)

表 4 Xpert 对 RIF 耐药性研究

EUBS-TBNA+Xpert	比例法		合计	Kappa 值	P
	耐药	敏感			
耐药	32	10	42	0.688	0.000
敏感	8	88	96		
合计	40	98	138	-	-

4 讨论与结论

EBUS-TBNA 在胸部疾病诊断的应用日渐广泛,EBUS 为一种在内镜前装置超声探头,且配备专用的吸引活检针的设备,能在实时超声监测下引导 TBNA,相比于常规诊断方法,EBUS-TBNA 能通过彩色多普勒超声充分显示周围淋巴结组织及血管等情况,防止盲穿,极大的降低了损伤周围大血管风险,有较高的安全性和精准性^[7]。结核分支杆菌易经血液、淋巴管侵袭人体淋巴结,因为淋巴结细胞的免疫抵抗和监测功能,引起淋巴结表现出结核性病理改变^[8]。本研究共对 138 例患者的 256 个淋巴结取样,对 EUBS-TBNA 穿刺淋巴结基本特征及细胞病理学诊断结果进行统计,结果显示穿刺 2R、4R、4L、7、10R、11R、11L 组淋巴结阳性率分别为 66.67%、84.62%、75.00%、75.49%、66.67%、88.00%及 71.43%,总诊断阳性率为 78.52%。王业等^[9]学者采用 EBUS-TBNA 对纵膈淋巴结结核及肿瘤中的诊断价值进行研究,表明 EBUS-TBNA 对纵膈淋巴结结合有较高敏感性和特异性,与本研究结果一致。

目前对纵膈淋巴结结核的检查,操作复杂、检测时间长/污染率高,会出现一定的漏诊误诊,探索快速准确的诊断方法对该病的控制治疗有重要意义^[10-11]。近年来有研究表明,分子生物学检测手段是对 EBUS-TBNA 技术的必要补充。Xpert Mtb/RIF 技术是一种基于核酸扩增分子生物学结核病快速诊断技术,可自动化完成对样本的核酸提取、纯化、扩增和监测,通过结核分枝杆菌 rpoB 基因突变判断利福平耐药性,具有耗时短、灵敏度高等优点^[12-13]。本研究分别病理切片检查、Mtb—PCR 和 Xpert 对患者进行诊断,结果显示病理诊断组检出率为 69.57%,EUBS-TBNA+Mtb—PCR 检出率为 58.70%,EUBS-TBNA+Xpert 为 70.29%;病理诊断组与 EUBS-TBNA+Mtb—PCR 比较有显著差异(P<0.05),病理诊断组与 EUBS-TBNA+Xpert 比较不具有显著性(P>0.05)。以病理切片检查为标准,EUBS-TBNA 联合 Xpert 可以提高疾病的检出率,这一点与崔丹等人结果具有相似性^[14]。以病理诊断为标准,EUBS-TBNA+Mtb—PCR 和 EUBS-TBNA+Xpert 的敏感度分别为 72.92%和 93.75%,特异度为 73.81%和 83.33%,阳性预测值为 86.42%和 92.78%,阴性预测值为 54.39%和 85.37%。且 EUBS-TBNA+Mtb—PCR 组与病理检查组一致性中等(Kappa 值=0.425>0.4),EUBS-TBNA+Xpert 与病理检查组一致性较好(Kappa 值=0.776>0.61)。范国萍等学者^[15]通过比较 Xpert、痰涂片、痰培养对肺结核的诊断价值,发现 Xpert 阳性检出率高于痰涂片和痰培养,灵敏度高于痰培养与本研究结果类似。表明 EUBS-TBNA 联合 Xpert 的敏感度以及特异度均与金标准具有一致性,更进一步说明 EUBS-TBNA 联合 Xpert 的优越性,值得临床应用。

利福平是抗结核的基本药物之一,Xpert 能以 rpoB

基因为靶基因, 进行 MTB 检测和对 RIF 耐药。RIF 耐药菌株中约有 95% 以上存在 *rpoB* 基因变异, 绝大部分 RIF 敏感菌株在这个区域存在相同的核酸序列, 表明 *rpoB* 基因可用于鉴别 RIF 耐药菌株^[16]。以比例法药敏试验为标准, 对 EBUS-TBNA+Xpert 检测结果进行比较, Xpert 法与比例法药敏试验一致性较好 (Kappa 值 = 0.688 > 0.61), 与范国萍等人研究结果一致^[15]。

综上所述, EBUS-TBNA 联合 Xpert MTB/RIF 对纵膈淋巴结结核的诊断有较高的敏感度和特异度, 具有重要临床价值。

参考文献

- [1] 袁阳, 李瑜琴, 陈玲, 等. 肺外结核病分布及耐药分析[J]. 中国临床研究, 2018, 31(4):103-105.
- [2] 许婕, 王朝才, 夏愔愔, 等. 我国高疫情地区主动发现的肺结核患者干预前后接受治疗的意愿及影响因素分析[J]. 中国防痨杂志, 2018, 23 (10):1099-1109.
- [3] 李赞, 罗为, 质锋, 等. TBNA 在纵膈肺门肿大淋巴结诊断中的作用[J]. 临床肺科杂志, 2017, 13(7): 121-131.
- [4] 陈凤芳, 马俊, 黄劲, 等. 建立结核感染 T 淋巴细胞斑点试验阳性的纵膈淋巴结结核与 I / II 期结节病诊断模型初探[J]. 中国防痨杂志, 2020, 12(8):832-837.
- [5] Benan Çağlayan, Yılmaz A , Semra Bilaçeroğlu, et al. Complications of Convex-Probe Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration: A Multi-Center Retrospective Study[J]. Respiratory Care, 2018, 61(2):243-257.
- [6] Yesli M , Abdurahaman S , Mola F G , et al. Assessment of Extrapulmonary Tuberculosis Using Gene Xpert MTB/RIF Assay and Fluorescent Microscopy and Its Risk Factors at Dessie Referral Hospital, Northeast Ethiopia[J]. Biomed Research International, 2018, 49(11):1133-1137.
- [7] Kohei H , Daddi Niccolò, Meredith G , et al. The role of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in stereotactic body radiation therapy for non-small cell lung cancer[J]. Lung Cancer, 2018: S0169500218304203.
- [8] 穆晶, 刘子臣, 宋婧, 等. 分子病理学诊断颈部淋巴结结核及其耐药性的应用价值[J]. 中国防痨杂志, 2018, 40(11):1170-1175.
- [9] 王业, 朱辉, 杨赛, 等. 支气管内超声引导针吸活检术对肺门、纵膈淋巴结肿瘤和结核的诊断价值[J]. 四川大学学报(医学版), 2017, 48(3): 347-351.
- [10] 姚梅宏, 郑宇辉, 杨映红. 不同荧光定量 PCR 试剂盒在结核分枝杆菌检测中的应用[J]. 临床与实验病理学杂志, 2018, 34(12):98-100.
- [11] 王少华, 郑丹薇, 朱岩坤, 等. 两种恒温扩增分子检测法与实时荧光定量核酸扩增法对肺结核诊断价值的比较[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2018,34(2):105-110.
- [12] 刘立宾, 王静, 李浩, 等. PCR-荧光探针法和 Xpert MTB/RIF 检测非呼吸道标本在结核病诊断中的应用价值[J]. 中华临床感染病杂志, 2019, 12(3):180-185.
- [13] Budvytiene I , Banai N . Simple Processing of Formalin-Fixed Paraffin-Embedded Tissue for Accurate Testing with the Xpert MTB/RIF Assay[J]. Journal of Clinical Microbiology, 2019, 58(3): 25-37.
- [14] 崔丹, 冯秀莉, 李志惠, 等. 超声支气管镜引导下针吸活检术结合 GeneXpert 在纵膈淋巴结结核中的诊断价值[J]. 河北医药 2020 年 42 卷 16 期, 2471-2474 页, ISTIC CA, 2020.
- [15] 范国萍, 潘爱珍, 黄有平, 等. GeneXpert MTB/RIF 技术诊断新发结核分枝杆菌感染的价值研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(10):1447-1450.
- [16] 王宸, 王曼, 杜君华, 等. Xpert MTB/RIF 在儿童肺结核诊断中的研究进展[J]. 现代检验医学杂志, 2019, 34(5):160-164.

版权声明: ©2022 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS