

• 论 著 •

基因芯片方法检测耐异烟肼结核分枝杆菌准确性的 Meta 分析

舒丽红^{1,2}, 丁显平^{1△}

(1. 四川大学生命科学学院, 成都 610041; 2. 成都市第七人民医院检验科 610041)

摘要:目的 利用 Meta 分析方法系统评价基因芯片技术检测耐异烟肼(INH)结核分枝杆菌的准确性。方法 计算机检索 The Cochrane Library、SCI、PubMed、EMbase、WanFang Data、CNKI 数据库,检索时限均为建库至 2015 年 5 月。由 2 位研究者根据纳入与排除标准筛选文献、提取资料,应用 QUADAS 条目工具评价纳入研究质量,采用 Meta-DiSc 1.4 软件对敏感性(SEN)、特异性(SPE)、阳性似然比(+LR)、阴性似然比(-LR)、诊断比值比(DOR)进行异质性检验和合并分析并绘制受试者工作特征(SROC)曲线、计算曲线下面积(AUC)。结果 共纳入 15 篇符合要求文献,分析 3 967 株经传统药敏试验鉴定结核分枝杆菌菌株,其中耐 INH 菌株 1 147 株、敏感菌株 2 820 株。基因芯片技术检测耐 INH 结核分枝杆菌的 SEN_{合并}为 0.82[95%CI (0.79~0.84)]、SPE_{合并}为 0.97[95%CI (0.97~0.98)]、+LR 为 21.81[95%CI (12.12~39.25)]、-LR 为 0.19[95%CI (0.15~0.24)]、DOR_{合并}为 136.55[95%CI (70.66~263.89)]、AUC 为 0.94。结论 通过循证学方法系统评价基因芯片技术检测耐 INH 结核分枝杆菌结果表明,其具有较好的诊断价值;与传统药敏试验相比基因芯片技术操作简单、检测快速,对耐药基因检出率较高,但费用较贵,成本较高。

关键词:基因芯片技术; 耐药结核分枝杆菌; KatG 基因; 系统评价; 药敏试验

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2016.15.019 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2016)15-2121-05

Meta analysis on accuracy of gene chip method in identifying isoniazide-resistant mycobacterium tuberculosis

SHU Lihong^{1,2}, DING Xianping^{1△}

(1. Life Science College, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Chengdu Municipal Seventy People's Hospital, Chengdu, Sichuan 610041, China)

Abstract: **Objective** To systematically evaluate the accuracy of gene chip technology in identifying isoniazide(INH)-resistant mycobacterium(M.) tuberculosis by using the meta analysis method. **Methods** The diagnostic tests of gene chip versus drug sensitive test(gold standard) were retrieved from Cochrane Library, SCI, PubMed, EMbase, WanFang Data and CNKI by computer. The retrieval time was from the database establishment to May 2015. Two reviewers independently screened the literatures according to the inclusion and exclusion criteria, extracted the data, and assessed the methodological quality of the included studies according to the QUADAS items. The Meta-DiSc software (version 1.4) was used to conduct the pooling analysis on sensitivity(SEN), specificity(SPE), positive likelihood ratio(+LR), negative likelihood ratio(-LR) diagnostic odds ratio(DOR). The heterogeneity test was performed and the summary receiver operating characteristic (SROC) curve was drawn for calculating the area under the curve (AUC). **Results** A total of 15 domestic studies and foreign studies were totally included, involving 3 967 strains of M. tuberculosis identified by the conventional drug susceptibility test(DST), including 1 147 INH-resistant strains and 2 820 sensitive strains. The SEN_{merging} of INH-resistant M. tuberculosis detected by gene chip technology was 0.82[95%CI (0.79-0.84)], SPE_{merging} 0.97[95%CI (0.97-0.98)], +LR was 21.81[95%CI (12.12-39.25)], -LR was 0.19[95%CI (0.15-0.24)], DOR_{merging} 136.55[95%CI (70.66-263.89)], AUC was 0.94. **Conclusion** The evidence-based method systematic evaluation indicates that the gene chip technology has a good diagnostic value in identifying INH-resistant M. tuberculosis. Compared with the traditional DST, the gene chip technology is simple operating, rapidly detect, which has higher detection rate of drug resistant gene, but its cost is higher.

Key words: gene chip; drug-resistant M. tuberculosis; KatG gene; systematic evaluation; drug sensitivity test

近年来结核病发病率不仅呈现出升高的趋势,且表现多样,病情不易控制;不仅发展中国家患病人数增加,发达国家亦有明显增加,我国属于结核病高发国家,其患病人数仅次于印度^[1]。如何控制结核病疫情仍然是一个世界性难题^[2]。20 世纪 90 年代以后随着结核病耐药率的逐渐上升,许多学者^[3-5]进行了结核药物耐药相关研究,探索出了许多检测耐药结核分枝杆菌的方法。传统药敏法是检测结核分枝杆菌耐药的经典方

法,可作为检测耐药的 gold 标准,但是其检测至少需 4~8 周时间,这对临床的早期诊断和治疗带来了阻碍。如何能快速、准确诊断耐药结核分枝杆菌对指导临床治疗至关重要。基因芯片技术是基因杂交原理快速检测耐药结核基因突变位点的技术,近年来多位国内外学者以传统药敏法为金标准^[6-10],应用基因芯片技术检测耐异烟肼(INR)结核分枝杆菌的准确性。上述研究多为单个小样本研究,目前尚无该技术检测 INR 结

核分枝杆菌准确性的循证学依据。本研究尝试应用循证医学方法系统评价基因芯片技术检测 INR 结核分枝杆菌的准确性,为其临床应用提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 纳入标准 (1)国内外已发表基因芯片方法诊断耐 INR 结核分枝杆菌诊断性试验研究;(2)应用传统药敏法确定的结核分枝杆菌菌株(敏感株和耐 INR 菌株);(3)能获得基因芯片方法独立诊断耐 INR 结核杆菌的真阳性值(*TP*)、假阳性值(*FP*)、假阴性值(*FN*)、真阴性值(*TN*)等原始测量数据;(4)待评价试验为基因芯片技术检测,以药敏法结果为金标准。

1.1.2 排除标准 (1)会议摘要;(2)重要资料报告不全者;(3)测量指标不明确者;(4)不同期刊重复发表的文献;(5)对同一个机构的重复报道,只纳入其中质量最好者;(6)排除仅题目涉及耐药结核杆菌和 *KatG* 基因或基因序列,而与基因芯片方法诊断耐 INR 结核分枝杆菌无关的研究。

1.1.3 主要指标 敏感性(*SEN*)、特异性(*SPE*)、阳性似然比(+*LR*)、阴性似然比(-*LR*)、诊断比值比(*DOR*)以及受试者工作特征(*SROC*)曲线下面积(*AUC*)。

1.2 文献检索与资料提取

1.2.1 计算机检索 The Cochrane Library(考克兰图书馆 2015 年第 5 期)、SCI、PubMed、EMbase、WanFang Data、CNKI 数据库,收集采用基因芯片方法诊断耐 INR 结核分枝杆菌的诊断性试验,检索时限均为建库至 2015 年 5 月。

1.2.2 检索词选择 PubMed、EMbase、The Cochrane Library 英文检索词“tuberculosis,tuberculosis and drug resistance,tuberculosis and drug resistance and gene chip,tuberculosis and drug resistance and gene chip and isoniazid”。WanFang Data、CNKI 数据库中文检索词为“基因芯片,检测,耐药,结核分枝杆菌,异烟肼”。

1.2.3 检索步骤 文献检索分 3 个步骤:(1)检索数据库中相关的原始论文,对文献、文题、摘要、所用关键词及主题词进行提取,确定本文检索关键词;(2)运用关键词再次进行检索,若摘要和纳入标准相符合,则阅读全文;(3)通过所获文献内容进行进一步手工和电子数据库检索。

1.2.4 文献筛选与资料提取 由 2 位研究者独立依据纳入和排除标准筛选文献并提取所需资料,所有进入筛选的文献均可获得全文资料;如遇分歧需讨论解决。提取内容包括研究的一般信息(文献编号、文题、年份、作者、样本量、统计方法),患者信息(性别、年龄等)。

1.3 纳入研究的方法学质量评价 应用诊断性研究质量的 QUADAS 工具评价纳入文献质量^[11],其中第 3、8、9 条目为非必须评价条目。每一条目以“是”、“否”、“不清楚”评价,“是”为满足此标准,“否”为不满足此标准,部分满足或者从文章中无法得到足够的信息为“不清楚”。

1.4 统计学处理 Meta 分析采用 Meta-DiSc 1.4^[12] 软件进行。统计分析指标包括:*SEN*、*SPE*、+*LR*、-*LR*、*DOR*,计算 *AUC*。

1.5 异质性检验 应用输入 Meta Disc1.40 软件随机效应模型进行初步合并,*I²* 检验其统计异质性,以医学专业知识对临

床异质性的来源可能进行分析,当异质性较大时应用 Meta Disc1.40 软件进行逐一亚组分析寻找异质性来源、分析原因并剔除导致异质性的纳入研究。如果 *I²*≥50% 则接受随机效应模型合并结果,若 *I²*<50% 则可采用固定效应模型进行合并分析。

2 结 果

2.1 文献检索及质量评价结果 初检出原始相关文献 850 篇,其中中文 526 篇,英文 324 篇。剔除及排除明显不符合的文献,纳入标准的文献 169 篇,经阅读文题和摘要,纳入 61 篇。进一步查找和阅读全文,排除其中的部分数据不全,及未与金标准进行对照的研究,最后纳入 15 篇进行定量定性分析^[13-27],详见图 1。纳入研究的基本信息见表 1。所纳入文献基本信息及纳入研究质量评价详见表 1,纳入 15 个研究应用 QUADAS 工具评价结果显示文献[13-19,21-27]均满足 14 条标准,文献[20]未满足第(10)、(11)条标准。

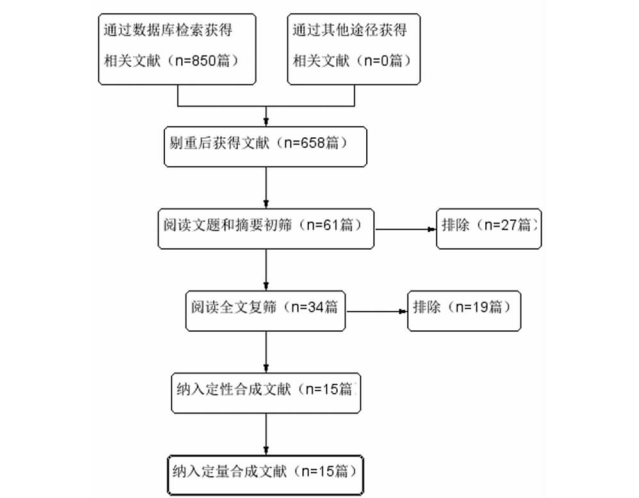


图 1 文献筛选流程

表 1 纳入研究的基本信息

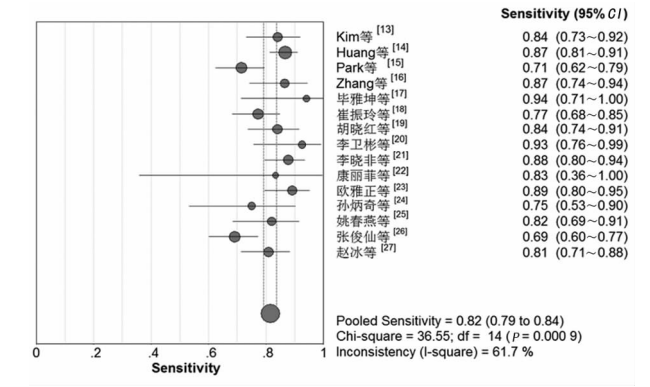
纳入研究	R	S	TP	FP	FN	TN
Kim 等 ^[13]	69	27	58	0	11	27
Huang 等 ^[14]	210	114	182	2	28	112
Park 等 ^[15]	119	124	85	3	34	121
Zhang 等 ^[16]	52	35	45	0	7	35
毕雅坤等 ^[17]	17	14	16	0	1	14
崔振玲等 ^[18]	110	30	85	8	25	22
胡晓红等 ^[19]	75	1 122	63	18	12	1 104
李卫彬等 ^[20]	27	54	25	7	2	47
李晓非等 ^[21]	98	427	86	17	12	410
康丽非等 ^[22]	6	15	5	1	1	14
欧雅正等 ^[23]	73	254	65	8	8	246
孙炳奇等 ^[24]	24	14	18	0	6	14
姚春燕等 ^[25]	50	20	41	0	9	20
张俊仙等 ^[26]	123	30	85	0	38	30
赵冰等 ^[27]	94	540	76	14	18	526

注:所有纳入研究均为前瞻性研究,均以传统药敏法为金标准,均未描述是否使用盲法;R:INR 结核分枝杆菌菌株,S:异烟肼敏感菌株。

2.2 Meta 分析结果

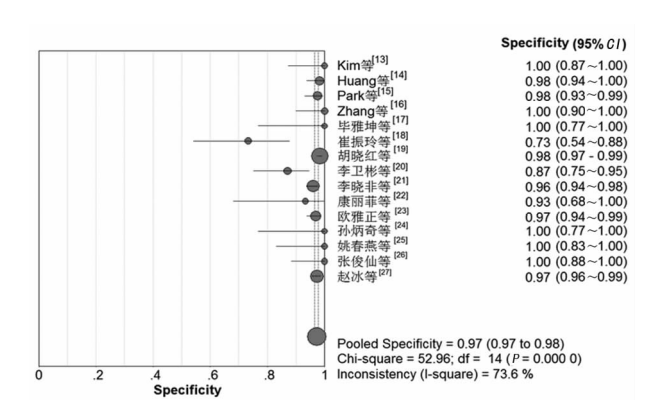
2.2.1 异质性分析结果 ROC 平面散点图成不典型“肩臂状”,说明无阈值效应;Spearman 相关系数 $r = 0.163$, $P = 0.562$,表明不存在阈值效应。DOR 的 Cochran-Q 值为 43.26, $P < 0.01$,说明纳入研究同质性较差。而各结局指标异质性为 $50\% < I^2 < 75\%$,提示研究间存在中度异质性。

2.2.2 固定效应模型 Meta 分析结果 Meta Disc1.4 软件固定效应模型 Meta 分析结果显示如图 2~6;SEN_{开发} 为 0.82 [95%CI (0.79~0.84)]、SPE_{开发} 为 0.97 [95%CI (0.97~0.98)]、+LR 为 21.81 [95%CI (12.12~39.25)]、-LR 为 0.19 [95%CI (0.15~0.24)]、DOR_{开发} 为 136.55 [95%CI (70.66~263.89)]、AUC 为 0.94。



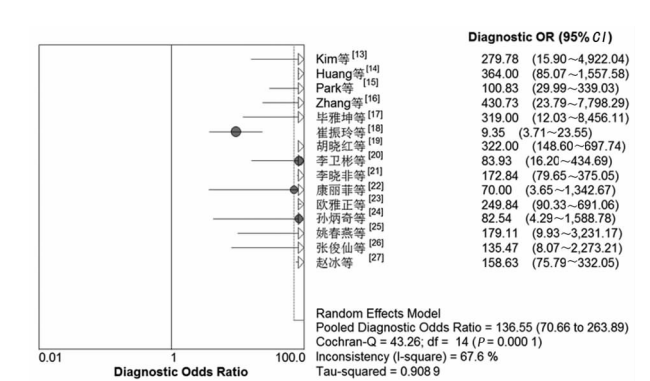
注:SEN=0.82(0.79~0.84); $\chi^2=36.55$, $\nu=14$ ($P=0.00$); $I^2=61.7\%$ 。

图 2 基因芯片方法诊断耐 INR 结核分枝杆菌 SEN



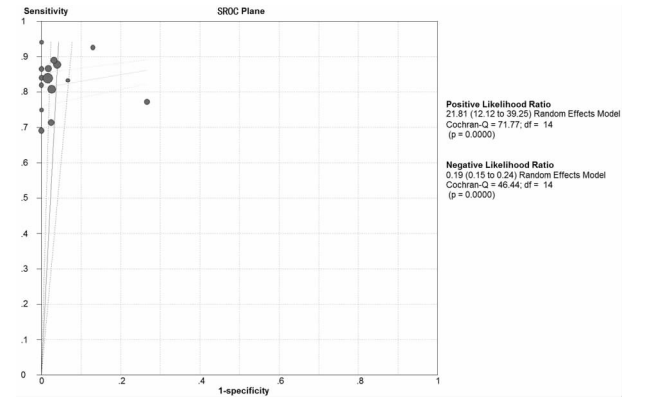
注:SPE=0.97(0.97~0.98); $\chi^2=52.96$, $\nu=14$ ($P=0.00$); $I^2=73.6\%$ 。

图 3 基因芯片方法诊断耐 INR 结核分枝杆菌 SPE



注:固定效应模型;诊断DOR=136.55(70.66~263.89); $\chi^2=43.26$, $\nu=14$ ($P=0.00$); $I^2=67.6\%$ 。

图 4 基因芯片方法诊断耐 INR 结核分枝杆菌诊断 DOR 值的 Meta 分析



注:阳性预测值为 21.81(12.12~39.25),阴性预测值为 0.19(0.15~0.24)。

图 5 基因芯片方法诊断耐 INR 结核分枝杆菌 +LR 和 -LR 的 Meta 分析

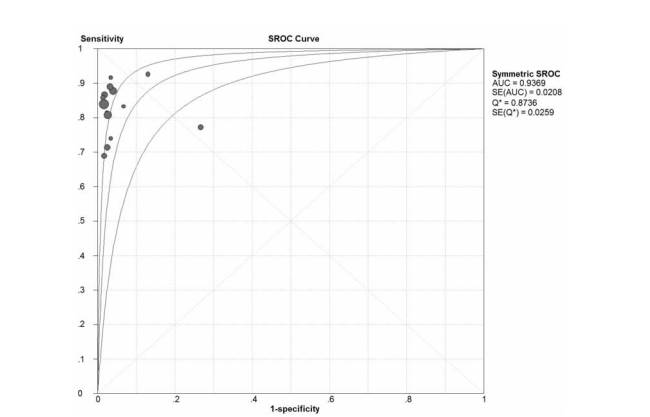


图 6 纳入研究的 ROC 曲线

3 讨论

3.1 异质性来源讨论 结核分枝杆菌表型各异,且易受所处环境、抗结核药物等因素影响。耐药结核杆菌表型变化与内在基因突变相关,国内外多位作者对耐 INH 结核分枝杆菌基因变异位点进行了研究,研究认为虽然耐 INH 热突变基因为 KatG 基因及 inhA 基因,其突变率为 70.0%左右^[28],但仍有部分耐 INH 菌株未检出热突变位点,正是由于基因突变位点特异性尚未达到 100.0%,使得各研究应用基因芯片技术检测结果仍然存在一定异质性。其次,基因芯片获得途径,检测仪器型号,实验人员对结果判读的差异性也是引起异质性原因之一。不同抗菌药物作用环境会导致不同位点的基因突变,不同地区抗菌药物应用情况不一致使得各地区所获得的耐 INH 的菌株的数量上会有差别;而同为耐 INH 的菌株其突变的碱基也存在不同,KatG 基因(315 位点)和 inhA 基因是耐 INH 的易突变点^[29-31],其他的突变基因还有 ahpC 和 kasA 等^[32]。不同的研究应用的基因芯片包括基因长度有限,可能会使部分突变位点检不出,引起各研究间 SEN 差异,导致异质性增大。

3.2 基因芯片技术在 INR 结核分枝杆菌诊断的临床应用 系统评价共分析 3 967 株结核分枝杆菌,其中耐 INR 菌株 1 147 株,敏感菌株 2 820 株,结果显示:基因芯片技术诊断耐 INR 结核分枝杆菌的 SEN 为 82.00%,SPE 为 97.00%,说明漏诊率为 18.00%,误诊率为 3.00%。+LR_{开发} 为 21.80>

1.00,说明基因芯片检测为耐 INR 结核分枝杆菌时,感染耐 INH 结核分枝杆菌的可能性大, $-LR_{\text{并发}}$ 为 $0.19 < 1.00$,说明基因芯片方法结果为阴性时,不能完全排除患者感染耐 INH 结核分枝杆菌的可能性。SROC AUC 为 0.94,表明其诊断效能较高。DOR 值为 136.55,提示基因芯片对耐 INH 结核分枝杆菌具有较高的准确性。另外,基因芯片技术检测方便快捷,检测效率高,故基因芯片方法是鉴别诊断结核分枝杆菌是否耐 INH 比较好的手段。

Zhang 等^[33]应用 CapitalBio™ 基因芯片检测脊柱耐 INH 结核分枝杆菌 SEN 为 80.00%,SPE 为 91.00%,SEN 与本研究相似。Pang 等^[34]以 DST 为金标准评价了基因芯片检测耐 INH 结核分枝杆菌的准确性结果显示灵敏度与特异度分别为 80.34%、95.82%,接近本系统评价结果,说明基因芯片技术检测耐 INH 结核分枝杆菌与传统金标准一致性较高。冉兵等^[35]系统评价了基因芯片检测耐利福平结核分枝杆菌准确性结果显示其 SEN、SPE 分别为 92.00%、98.00%,提示基因芯片技术对检测耐利福平结核分枝杆菌有更高的准确率,这可能与耐 INH 结核分枝杆菌突变位点变异更大有关。近年来,耐多药结核分枝杆菌感染率的不断提高给临床治疗带来了困难,如何快速准确的选择抗结核分枝杆菌药物相当重要。DST 法检测耐药结核分枝杆菌作为金标准,其准确率低但周期长。目前已有不少研究探索了基因芯片技术可高效、快速、准确的检测耐药结核分枝杆菌,然而目前仍没有基因芯片技术检测耐 INH 结核分枝杆菌的循证学研究。本研究应用循证学方法系统评价了基因芯片技术检测耐 INH 结核分枝杆菌的准确性,结果显示基因芯片技术检测具有较高的准确性。

Pang 等^[36]比较了基因芯片技术与 DST 检测耐药结核分枝杆菌所需费用,结果表明基因芯片检测费用高于 DST 检测。检测成本高、费用高、检测设备、所需专业人员投入大为基因芯片检测技术的局限性;另外,限制性片段长度多态性聚合酶链反应(PCR-RFLP)应用指证局限,只能用于分析已知序列及特定位点的基因突变。Chernyaeva 等^[37]研究表明耐结核分枝杆菌单核苷酸多态性大于等于 100,其多态性非耐药结核分枝杆菌的 10 倍。基因变异的多态性将增高基因芯片技术的假阳性率、假阴性率。

目前已发现多处耐药结核分枝杆菌突变位点,基因芯片结构的改进可以同时大量探针固定于支持物上进行单次对样品大量序列进行检测和分析,并可通过设计不同的探针阵列,应用特定的分析方法使该技术具有更广泛的使用价值。就目前而言,基因芯片技术作为新兴检测技术,检测耐 INH 结核分枝杆菌具有广阔的应用前景,它具有高准确性,方便性,用时短等特点,故基因芯片可结合 DST,更早、更好的诊断耐药结核分枝杆菌,为临床提供用药参考,对控制结核杆菌的传播、降低耐药率和死亡率均有重要意义。

当然,本研究也存在一定的局限性:首先,纳入不同国家、地区及不同级别的研究,不可避免的存在一定的发表偏移;其次,纳入研究的测量仪器之间的差异性,可能会因为仪器改进更新和系统误差而影响测量结果;再次,结核杆菌对培养环境要求较高,实验室条件和操作者水平有一定要求,不同地区研究难以达到技术的统一性。

参考文献

[1] 赵连爽,代娣,陈昕,等.基因芯片在分枝杆菌菌种鉴定及

结核耐药基因检测的诊断价值[J]. 检验医学与临床, 2014(12):1595-1598.

- [2] Lönnroth K, Raviglione M. Global epidemiology of tuberculosis: prospects for control[J]. Semin Respir Crit Care Med, 2008, 29(5):481-491.
- [3] Yao C, Zhu T, Li Y, et al. Detection of rpoB, katG and inhA gene mutations in Mycobacterium tuberculosis clinical isolates from Chongqing as determined by microarray[J]. Clin Microbiol Infect, 2010, 16(11):1639-1643.
- [4] Boehme CC, Nicol MP, Nabeta P, et al. Feasibility, diagnostic accuracy, and effectiveness of decentralised use of the Xpert MTB/RIF test for diagnosis of tuberculosis and multidrug resistance: a multicentre implementation study[J]. Lancet, 2011, 377(9776):1495-1505.
- [5] 邹立新, 陈兰. 结核分枝杆菌的快速检测和药敏试验[J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36(11):1606-1608.
- [6] Aslan G, Tezcan S, Serin MS, et al. Genotypic analysis of isoniazid and rifampin resistance in drug-resistant clinical Mycobacterium tuberculosis complex isolates in southern Turkey[J]. Jpn J Infect Dis, 2008, 61(4):255-260.
- [7] Jiao WW, Mokrousov I, Sun GZ, et al. Molecular characteristics of rifampin and isoniazid resistant Mycobacterium tuberculosis strains from Beijing, China[J]. Chin Med J, 2007, 120(9):814-819.
- [8] Cai L, Kong F, Jelfs P, et al. Rolling circle amplification and multiplex allele-specific PCR for rapid detection of katG and inhA gene mutations in Mycobacterium tuberculosis[J]. Int J Med Microbiol, 2009, 299(8):574-581.
- [9] Hemvani N, Patidar V, Chitnis DS. A simple and economical in-house phage technique for the rapid detection of rifampin, isoniazid, ethambutol, streptomycin, and ciprofloxacin drug resistance in Mycobacterium tuberculosis, directly on decontaminated sputum samples[J]. Int J Infect Dis, 2012, 16(5):e332-336.
- [10] 李胡渤, 张晨曦, 施旭东. 59 株耐药结核分枝杆菌 DNA 芯片检测结果分析[J]. 医药论坛杂志, 2003, 24(19):35-36.
- [11] Whiting P, Rutjes AW, Reitsma JB, et al. The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews[J]. BMC Med Res Methodol, 2003, 3(3):25.
- [12] 张天嵩, 钟文昭. Meta-DiSc 软件在诊断试验 Meta 分析中的应用[J]. 循证医学, 2008, 8(2):97-100.
- [13] Kim SY, Park YJ, Song E, et al. Evaluation of the CombiChip mycobacteria Drug-Resistance detection DNA chip for identifying mutations associated with resistance to isoniazid and rifampin in mycobacterium tuberculosis[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2006, 54(3):203-210.
- [14] Huang WL, Hsu ZJ, Chang TC, et al. Rapid and accurate detection of rifampin and isoniazid-resistant Mycobacterium tuberculosis using an oligonucleotide array[J]. Clin Microbiol Infect, 2014, 20(9):O542-549.

- [15] Park H, Song EJ, Song ES, et al. Comparison of a conventional antimicrobial susceptibility assay to an oligonucleotide chip system for detection of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* isolates [J]. *J Clin Microbiol*, 2006, 44(5):1619-1624.
- [16] Zhang SL, Shen JG, Xu PH, et al. A novel genotypic test for rapid detection of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates by a multiplex probe array[J]. *J Appl Microbiol*, 2007, 103(4):1262-1271.
- [17] 毕雅坤, 欧维正, 骆科文, 等. 31 株结核分枝杆菌异烟肼耐药相关基因检测及序列分析[J]. *中国病原生物学杂志*, 2014, 9(10):885-887.
- [18] 崔振玲, 景奉香, 胡忠义, 等. 基因芯片检测结核分枝杆菌利福平和异烟肼耐药性研究[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2004, 27(7):439-441.
- [19] 胡晓红, 向启云, 韩宇, 等. 基因芯片技术在宜昌地区结核分枝杆菌耐药情况监测中的应用[J]. *中国病原生物学杂志*, 2015, 10(4):351-354.
- [20] 李卫彬, 李新旭, 张彤群, 等. 基因芯片检测技术检测结核分枝杆菌异烟肼和利福平耐药的实际应用效果评价[J/CD]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2012, 6(16):4666-4670.
- [21] 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.
- [22] 康丽菲, 朱桂云, 李秀武, 等. 基因芯片技术检测结核分枝杆菌对利福平和异烟肼耐药性的研究[J]. *河北医药*, 2012, 34(16):2412-2414.
- [23] 欧阳正, 骆科文, 王燕, 等. 基因芯片和比例法药物敏感性试验检测结核分枝杆菌对利福平和异烟肼耐药性的比较研究[J]. *检验医学*, 2013, 28(5):404-407.
- [24] 孙炳奇, 张娟, 孙娇, 等. 基因芯片技术检测结核杆菌耐药的临床研究[J]. *中国实验诊断学*, 2014, 18(3):434-436.
- [25] 姚春艳, 张立群, 府伟灵. 应用基因芯片技术检测结核分枝杆菌耐药基因[J]. *中华医院感染学杂志*, 2010, 20(11):1501-1504.
- [26] 张俊仙, 吴雪琼, 阳幼荣. 应用基因芯片方法检测结核分枝杆菌利福平和异烟肼的耐药性[J]. *中国防痨杂志*, 2011, 33(10):680-685.
- [27] 赵冰, 时金艳, 逢宇, 等. 基因芯片结核分枝杆菌耐多药检测在地市级实验室的应用性评估[J]. *中国防痨杂志*, 2013, 35(9):718-722.
- [28] Aragón LM, Navarro F, Heiser V, et al. Rapid detection of specific gene mutations associated with isoniazid or rifampicin resistance in *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates using non-fluorescent low-density DNA microarrays[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2006, 57(5):825-831.
- [29] 陈曦, 马珂, 金奇, 等. 耐异烟肼结核分枝杆菌临床分离株耐药相关基因突变研究[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2005, 28(4):250-253.
- [30] Isakova ZhT. Distribution of mutations in the *rpoB*, *katG*, *inhA*, *ahpC* gene of rifampicin and isoniazid resistant *M. tuberculosis* strains isolated in Kyrgyz Republic[J]. *Mol Gen Mikrobiol Virusol*, 2008, (4):36-38.
- [31] Musser JM, Kapur V, Williams DL, et al. Characterization of the catalase-peroxidase gene (*katG*) and *inhA* locus in isoniazid-resistant and susceptible strains of *Mycobacterium tuberculosis* by automated DNA sequencing: restricted array of mutations associated with drug resistance[J]. *J Infect Dis*, 1996, 173(1):196-202.
- [32] Koeser CU, Bryant JM, Becq JA, et al. Whole-Genome sequencing for rapid susceptibility testing of *M. tuberculosis* [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(3):290-292.
- [33] Zhang Z, Li L, Luo F, et al. Rapid and accurate detection of RMP- and INH- resistant *Mycobacterium tuberculosis* in spinal tuberculosis specimens by CapitalBio™ DNA microarray: a prospective validation study[J]. *BMC Infect Dis*, 2012, 12(1):1-7.
- [34] Pang Y, Xia H, Zhang Z, et al. Multicenter evaluation of genechip for detection of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*[J]. *J Clin Microbiol*, 2013, 51(6):1707-1713.
- [35] 冉兵, 蔡林. 基因芯片检测耐利福平结核分枝杆菌准确性的 Meta 分析[J]. *中国防痨杂志*, 2015, 37(1):56-65.
- [36] Pang Y, Li Q, Ou X, et al. Cost-effectiveness comparison of Genechip and conventional drug susceptibility test for detecting multidrug-resistant tuberculosis in China [J]. *PLoS One*, 2013, 8(7):61-65.
- [37] Chernyaeva E, Fedorova E, Zhemkova, et al. Characterization of multiple and extensively drug resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates with different ofloxacin — resistance levels[J]. *J tuberculosis*, 2013, 93(3):291-295.

(收稿日期:2016-02-14 修回日期:2016-04-25)

(上接第 2120 页)

- [4] Morton RP. Laryngeal Cancer: quality-of-life and cost-effectiveness[J]. *Head Neck*, 1997, 19(4):243-250.
- [5] Hristov B, Bajaj GK. Radiotherapeutic management of laryngeal carcinoma [J]. *Otolaryngol Clin North Am*, 2008, 41(4):715-740.
- [6] Johansen LV, Grau C, Overgaard J. Glottic carcinoma—patterns of failure and salvage treatment after curative radiotherapy in 861 consecutive patients[J]. *Radiother Oncol*, 2002, 63(3):257-267.
- [7] Schwaab G, Mamelle G, Lartigau E, et al. Surgical salvage treatment of T1/T2 glottic carcinoma after failure of radiotherapy[J]. *Am J Surg*, 1994, 168(5):474-475.
- [8] Jones AS, Fish B, Fenton JE, et al. The treatment of early laryngeal cancers (T1-T2 N0): surgery or irradiation[J]. *Head Neck*, 2004, 26(2):127-135.

(收稿日期:2016-01-02 修回日期:2016-04-11)