

我国实验室获得性感染的回顾性分析

叶琳琳,冯媛媛,张耀东*

海军第九七一医院,山东 青岛 266071

摘要: **目的** 收集文献报道的我国实验室获得性感染(laboratory-acquired infections, LAI)的病例,总结国内LAI感染途径和引起感染的原因,旨在提高实验室人员对其职业健康和安全风险的认识。**方法** 在线搜集截至2022年4月11日PubMed、中国知网、万方数据库、CBM中国生物医学文献数据库等数据库有关中国LAI报告的病例资料,回顾分析LAI报道的数量和原因,LAI的主要危险因素及对社会的危害,发生LAI或病原微生物泄漏的后果,以及提出生物安全的相关对策。**结果** 当前收集到LAI报告22份,经过阅读整合为21份,病原微生物7种,主要的致病微生物是汉坦病毒(42.86%, n=9)和布鲁氏菌(33.33%, n=7),实验室发病人数122人,死亡3人。大部分报道来自于研究型实验室(66.67%, n=14),感染途径以摄入气溶胶为主(42.86%, n=9),其次为经皮肤途径(38.09%, n=8)。**结论** 不报告LAI事件会增加病原微生物通过受感染实验室工作人员传播到实验室以外人员和环境的风险。应鼓励地方卫生机构和实验室报告LAI病例,作为监测病原微生物意外泄漏和进一步改善实验室生物安全的有力工具。实验室需要强有力的生物安全措施来保护工作人员的健康并防止病原微生物意外泄露造成的环境污染。

关键词: 病原生物学实验室;获得性感染;生物安全;生物气溶胶

中图分类号:R318.6 文献标识码:A 文章编号:1009-9727(2022)11-1101-05

DOI:10.13604/j.cnki.46-1064/r.2022.11.20

Retrospective analysis of laboratory-acquired infection in China

YE Lin-lin, FENG Yuan-yuan, ZHANG Yao-dong

The 971th Hospital of PLAN, Qingdao, Shandong 266071, China

Corresponding author: ZHANG Yao-dong, E-mail: 627174018@qq.com

Abstract: **Objective** To collect the cases of laboratory-acquired infections (LAI) reported in literatures in China, summarize the infection routes and causes of LAI in China, in order to improve laboratory staff's understanding of its occupational health and safety risks. **Methods** The cases of laboratory-acquired infection reported in domestic literatures were collected from PubMed, CNKI, Wanfang Database, CBM China Biomedical Literature Database up to April 11, 2022, retrospectively analyze the number and causes of LAI reports, the main risk factors of LAI and its harm to society, the consequences of LAI or the leakage of pathogenic microorganisms, and put forward the relevant countermeasures of biological safety. **Results** A total of 22 LAI reports were collected, reviewed and integrated into 21 reports. There were 7 kinds of pathogenic microorganisms. The main pathogenic microorganisms were hantavirus (42.86%, n=9) and Brucella (33.33%, n=7). There were 122 cases and 3 deaths in the laboratory. Most of the reports came from research laboratories (66.67%, n=14). The main route of infection was inhalation of aerosol (42.86%, n=9), followed by transdermal route (38.09%, n=8). **Conclusions** Failure to report LAI events will increase the risk of pathogenic microorganisms spreading to people outside the laboratory and the environment through infected laboratory staff. Local health institutions and laboratories should be encouraged to report LAI cases as a powerful tool for monitoring accidental leakage of pathogenic microorganisms and further improving laboratory biosafety. The laboratory needs strong biosafety measures to protect staff's health and prevent environmental pollution caused by accidental leakage of pathogenic microorganisms.

Keywords: Pathogenic biology laboratory; acquired infection; biosafety; biological aerosol

病原微生物研究需要良好的实验室规范,采取有效的风险评估和生物安全措施,可确保研究人员和环境的安全,防止感染事故发生。因实验室相关活动所致的职业性感染定义为实验室获得性感染(laboratory-acquired infections, LAI)。导致LAI发生的原因包括经呼吸道或眼结膜接触感染性气溶胶^[1],或经皮肤

途径感染(咬伤,皮肤微伤口)。然而,许多情况下LAI的确切原因不明确。本文通过对国内文献报道实验室获得性感染的病例进行回顾分析,总结国内LAI感染途径和引起感染的原因,旨在提高实验室人员对其职业健康和安全风险的认识,为我国病原微生物实验室生物安全管理工作提供科学数据及依据。

作者简介:叶琳琳(1988—),女,本科,技师,研究方向:生化免疫与微生物相关。

*通信作者:张耀东, E-mail: 627174018@qq.com

1 资料与方法

截至2022年4月11日,搜索PubMed、中国知网、万方数据库、CBM中国生物医学文献数据库,以“实验室获得性感染”“实验室感染”“生物安全”为关键词;获取有关中国LAI报告的病例资料。收集每一例报告病例的发生时间、始发地、致病微生物、感染途径、引起感染的原因,以及所致社会危害等相关信息。

2 结果

2.1 国内LAI报道情况 共查询报道22份^[2-22]LAI报告,经阅读整合为21份(表1)。共计发生58起,共报告发病162人(死亡3人)。其中引起实验室人员发病122人,实验室外部人员发病40人,直接导致3名实验室人员死亡。

2.2 LAI的病原微生物学特征 本次查询的报道中涉病原微生物7种,源于病毒感染的LAI报道10份(47.62%),细菌感染的LAI报道9份(42.86%),另有

寄生虫和立克次体报道各1份。引起LAI最常见的病原微生物是汉坦病毒(42.86%, n=9)和布鲁氏菌(33.33%, n=7)。

2.3 LAI引起的后果 引起流行的报告有2份,共计感染40人,占总报告人数的24.69%。其中2004年的SARS病毒实验室外泄事件,疫情源于中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所,最终导致北京、安徽两地共出现9名确认SARS感染者,1人死亡,862人被医学隔离,造成极大的社会公共危害和经济负担^[23-26]。

66.67%(14/21)的LAI来源于研究型实验室,而临床检验科实验室LAI仅为33.33%(7/21)。报道的导致LAI的危险因素主要是人为失误,如防护不到位,未佩戴口罩、手套,病菌溢出,未在生物安全柜操作等。在已知的LAI感染途径中,疑似有42.86%(9/21)为气溶胶暴露,有38.09%(8/21)为经皮感染,其中19.05%(4/21)为蚊虫或实验鼠叮咬。

表1 近年来国内LAI报道情况
Table 1 China LAI reports in recent years

年份 Year	发生地点 Scene	实验室类型 Type of laboratory	实验室发病/死亡 人数 No. of laboratory cases/deaths	外溢感染/死亡人数 No. of spillover infections/deaths	病原菌 Pathogenic bacteria	疑似感染途径 Suspected infection route	参考文献 Reference
1960s—1990s	多地	研究型实验室	62(其中死亡1人)	34	汉塔病毒	饲养接触	[2]
1981	成都	研究型实验室	1	0	四川间日疟原虫	蚊咬伤	[3]
1981	徐州	研究型实验室	2	0	汉塔病毒	接触	[4]
1981	西安	研究型实验室	3	0	汉塔病毒	鼠咬伤	[5]
1986	北京	研究型实验室	12	0	汉塔病毒	鼠咬伤或接触	[6]
1987	天津	研究型实验室	2	0	空肠弯曲菌	溅出	[7]
1989	北京	研究型实验室	1	0	康诺尔氏立克次体	摘口罩,气溶胶	[8]
1989	西安	研究型实验室	10	0	汉塔病毒	鼠咬伤、皮肤微伤口	[9]
1989	南京	研究型实验室	3	0	汉塔病毒	饲养接触	[10]
1995	重庆	研究型实验室	1	0	淋球菌	接触史	[11]
2004	北京 安徽	研究型实验室	3(其中死亡1人)	6(862人医学隔离)	SARS病毒	气溶胶	[23-24]
2004	天津	研究型实验室	9(其中死亡1人)	0	汉塔病毒	气溶胶	[16]
2005	牡丹江	研究型实验室	4	0	汉塔病毒	直接接触	[12]
2006	北京	临床实验室	1	0	布鲁氏菌	实验研究,接触	[13]
2007	广州	研究型实验室	1	0	汉塔病毒	接触	[14]
2007	杭州	临床实验室	1	0	布鲁氏菌	气溶胶	[15, 22]
2011	苏州	临床实验室	2	0	布鲁氏菌	气溶胶	[17]
2013	东莞	临床实验室	1	0	布鲁氏菌	皮肤和气溶胶	[18]
2013	扬州	临床实验室	1	0	布鲁氏菌	气溶胶	[21]
2013	银川	临床实验室	1	0	布鲁氏菌	气溶胶	[20]
2014	扬州	临床实验室	1	0	布鲁氏菌	气溶胶	[19]

3 讨论

本文总结截至2022年4月11日我国的LAI报道,分析了病原微生物实验室相关的潜在风险。有记载的首例实验室感染可能是1826年由听诊器发明者、

法国医生Laennec描述,他本人在接触结核患者的椎骨后,左手食指感染皮肤结核^[27]。目前查询到我国最早有记载的LAI为1959年中国预防医学科学院流行病学微生物学研究所黑龙江嫩江县捕获黑线

鼠和莫氏田鼠,在饲养过程中感染流行性出血热^[2]。国外报道了一系列的LAI研究,Pike等^[28]于1976年发布了最大规模的LAI研究,共计159种病原体导致4 079人感染,173人死亡。其中,这些LAI报道主要来自于研究型实验室,并不代表临床实验室的情况^[28],与本研究报告一致。

美国首先开展实验室相关感染调查,分别于1951、1965、1976和1978年发布实验室相关感染调查报告,发现1930—1978年期间发生了4 079起LAI,证实存在大量的实验室相关感染^[29]。本研究发现我国的LAI数量相对较少,且多发生于经济水平较高的东部地区。这可能与我国的实验室数量相对偏少有关,尤其是处理高致病性风险病原微生物的实验室,如BSL3和BSL4实验室数量有限。截至目前,我国高级别生物安全实验室不仅数量少,而且部分实验室缺乏高水平的研究设施、研究人员和技术贮备;我国一些省份甚至尚无一家P3实验室。而美国有12个机构拥有P4实验室,P3实验室则近1 500家。我国在生物安全实验室数量方面与美国的差距明显^[30]。此外,本研究仅使用可搜索的数据库资源进行检索,无法访问地区发布的非官方报道和报刊杂志,这也可能导致LAI的报告数量减少。国外对LAI的报道相对较多,但仍有报道称只有64%的LAI报告被发表^[31]。对LAI的认识不足和漏报不仅给工作人员带来危害,而且给实验室以外人员和环境增加风险。

国内外研究发现,LAI上报不足的其中一个原因为LAI发生率会影响研究机构的声誉,机构可能面临负面影响或惩处^[32-34]。本研究也同样反映了这个现象,仅有关于LAI的少量报道。另外,本研究中的报告病例全部存在明显的临床症状,如发热、头痛、呕吐等,均是在就医过程中确诊为LAI。根据Qasmi等^[33]的调查研究,大多数LAI报告和出版物仅确定了明显危害的3级危险组病原微生物,而对于2级危险组病原微生物,因为其仅引起轻度至中度症状,甚至有时候无症状或症状延迟,使得此类LAI被明显忽视。美国曾应用一个数学模型确定LAI事件的概率为0.1%~0.5%^[35],说明我们的LAI报告率明显不足。另外,实验室专业人员大多缺乏关于他们所使用病原微生物可引起相关疾病症状的教育,亦导致某些实验室的LAI报告不足或不报告。随着近年来我国生物安全政策管理不断完善,生物安全防控能力有效提升,在应对COVID-19疫情中发挥了重要作用。我国在疫情出现后仅2周时间就完成病原体分离鉴定、保藏入库和基因序列全球共享,为全球应对COVID-19疫情

发挥重要作用。但即便是在严格落实生物安全防护工作的COVID-19疫情背景下,也同样出现了LAI的感染情况^[36],因此,必须重视对所有实验室人员进行LAI事故识别和上报方面的教育,以及对暴露于病原微生物后即刻采取预防措施的情况进行培训,以保证相关人员正确理解和执行生物安全程序。此外,还应进行未遂事件的登记,以上策略均有助于提高实验室生物安全管理工作。

为了减少发生LAI的可能性,每个实验室都应当针对自身实验室所涉病原微生物设计并实施相应的预防策略以提高生物安全防护能力,包括职业健康教育、生物安全手册的应用、事故报告和紧急处置程序,以及工作人员接触前后的血清学检查。处理病原微生物时应根据其特点进行评估,要考虑的因素包括感染途径、病菌数量和浓度、致病条件等,以确定最合适策略来降低风险,例如行政管理、程序控制和个人防护装备^[35]。此外,建议实验室人员进行定期体检、接种疫苗、暴露后预防,并及时报告监测暴露后不良事件和临床症状^[37]。临床和研究型实验室位于监测传染性疾病的爆发第一线。实验室需要强有力的生物安全措施来保护工作人员的健康并防止病原微生物污染环境。如何预防和控制实验室获得性感染的发生,维护实验室生物安全的持续稳定,是当前研究应对传染性疾病的不可忽视的重要方面之一。我们需要结合自身实际、借鉴其他国家的先进经验对这些问题进行进一步的深入研究,探索出一条符合国情的中国道路。

利益冲突声明 所有作者声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] ZHOU Y, ZHANG C Y, WANG B L, et al. Research progress on hazards of aerosols to laboratory safety and key points for protection[J]. Chin J Lab Med, 2021, 44(1): 66-70.(in Chinese)
周琰,张春燕,王蓓丽,等.气溶胶对实验室安全的危害及防护研究进展[J].中华检验医学杂志,2021,44(1):66-70.
- [2] FANG X Y, CHEN H X, YANG G J. Epidemic hemorrhagic fever and its laboratory infection[J]. Chin J Lab Animal Sci, 2001, 11(3): 180-183.(in Chinese)
方喜业,陈化新,杨果杰.流行性出血热与实验室感染[J].中国实验动物学杂志,2001,11(3):180-183.
- [3] 康万民.实验室感染四川间日疟原虫一例报告[J].中华预防医学杂志,1983,17(4):230.
- [4] YU Y Z, XU P H, ZHANG X (J/Y). Two cases of laboratory infection of epidemic hemorrhagic fever[J]. Acta Acad Med Xuzhou, 1982, 2(4): 50-51.(in Chinese)
俞幼知,徐娉华,张晓筠.流行性出血热实验室感染二例[J].徐州医学院学报,1982,2(4):50-51.

- [5] XU H W, WEI R M, WANG X L, et al. Infection with epidemic hemorrhagic fever (EHF) in an laboratory[J]. J Xi'an Jiaotong Univ Med Sci, 1984, 5(1): 25-28.(in Chinese)
徐慧文,魏润民,王学良,等.流行性出血热的实验室感染[J].西安交通大学学报(医学版),1984,5(1):25-28.
- [6] XIE Y Q, ZHANG C W, WU S G. Clinical characteristics of laboratory infection of epidemic hemorrhagic fever (report of 12 cases)[J]. J Xi'an Jiaotong Univ Med Sci, 1989, 10(1): 88.(in Chinese)
谢雅琴,张成文,吴素歌.流行性出血热实验室感染的临床特点(附12例报告)[J].西安交通大学学报(医学版),1989,10(1):88.
- [7] ZHANG Z L, DING J Q, SHEN Z L, et al. A laboratory infection of *Campylobacter jejuni* confirmed by plasmid analysis[J]. Chin J Public Health, 1989, 5(10): 22.(in Chinese)
张之伦,丁健青,沈宗林,等.应用质粒分析证实的一起空肠弯曲菌实验室感染[J].中国公共卫生,1989,5(10):22.
- [8] DENG G H, WANG A X. A case of laboratory infection with Mediterranean spotted fever and literature review[J]. Chin J Intern Med, 1990(9): 541-543.(in Chinese)
邓国华,王爱霞.实验室感染的地中海斑疹热一例及文献复习[J].中华内科杂志,1990(9):541-543.
- [9] SUN C S, LI L S, ZHANG S Z, et al. Investigation on a laboratory infection of fulminant epidemic hemorrhagic fever[J]. People's Mil Surg, 1994, 37(10): 40-42.(in Chinese)
孙长生,李良寿,张世忠,李波,任育南.一起暴发性流行性出血热实验室感染的调查[J].人民军医,1994,37(10):40-42.
- [10] XU J K, WU Y S. Investigation report on a laboratory infection of epidemic hemorrhagic fever caused by rats[J]. Jiangsu Med J, 1990, 16(5): 283.(in Chinese)
徐剑琨,吴扬生.一起由大白鼠所致流行性出血热实验室感染的调查报告[J].江苏医药,1990,16(5):283.
- [11] HE Y Z, LIU Z Y. A case of laboratory infection of *Neisseria gonorrhoeae*[J]. Chin J Dermatol, 1996, 29(3): 217.(in Chinese)
何云志,刘忠义.淋球菌实验室感染一例[J].中华皮肤科杂志,1996,29(3):217.
- [12] TANG X Y, ZHANG X L, SONG B H, et al. Laboratory infection of hemorrhagic fever with renal syndrome: a report of 4 cases[J]. Chin J Epidemiol, 2005, 26(7): 497.(in Chinese)
唐小云,张晓莉,宋宝辉,刘亚威,于新慧.实验室感染肾综合征出血热4例报告[J].中华流行病学杂志,2005,26(7):497.
- [13] ZHANG H Y, MA L X, ZHOU Y L. Epidemiological investigation of a case of laboratory infection with brucellosis[J]. Cap J Public Health, 2008, 2(1): 38-39.(in Chinese)
张海艳,马立宪,周艳丽.一例实验室感染布鲁氏菌病病例的流行病学调查[J].首都公共卫生,2008,2(1):38-39.
- [14] DONG Z Q, LUO L, WANG Y L, et al. Investigation and analysis of reasons of laboratory infection of HFRS in a university in Guangzhou [J]. J Med Pest Control, 2010, 26(1): 14-15, 18.(in Chinese)
董智强,罗雷,王玉林,等.广州市某高校动物实验室生物安全事件的调查与分析[J].医学动物防制,2010,26(1):14-15,18.
- [15] ZHOU J H, ZHU F F. Laboratory infection with brucellosis: a case report[J]. Zhejiang J Prev Med, 2008, 20(9): 26.(in Chinese)
周建华,祝绯飞.实验室感染布鲁氏菌病1例报告[J].浙江预防医学,2008,20(9):26.
- [16] YIN P, LI Z J. Nine cases of laboratory staff infected with epidemic hemorrhagic fever due to animal experiments[J]. Chin J Ind Hyg Occup Dis, 2007, 25(7): 428-429.(in Chinese)
尹萍,李志军.实验室人员因动物实验感染流行性出血热九例[J].中华劳动卫生职业病杂志,2007,25(7):428-429.
- [17] LIU J, ZHOU L Y, SHEN X J. Two cases report on laboratory-infected Brucellosis[J]. Chin J Ind Med, 2014, 27(6): 418-419.(in Chinese)
刘杰,周良瑶,沈秀娟.实验室感染布鲁氏菌病2例报告[J].中国工业医学杂志,2014,27(6):418-419.
- [18] HE H H, CHEN Y Q, ZHANG H H, et al. One case of *Brucella* culture positive and one case of laboratory staff infection[J]. Chin J Infect Dis, 2014(6): 352.(in Chinese)
何海洪,陈艳清,张恒恒,等.布鲁菌培养阳性一例并致实验室人员感染一例[J].中华传染病杂志,2014(6):352.
- [19] WANG Y Y, XU J Y, ZHU X P, et al. Misdiagnosis analysis of laboratory personnels infection induced by brucellosis[J]. Clin Misdiagnosis & Mistherapy, 2014, 27(4): 12-14.(in Chinese)
王云云,徐继扬,朱小平,等.布鲁氏菌病误诊并引发实验室人员感染原因分析[J].临床误诊误治,2014,27(4):12-14.
- [20] YU S X, WANG Z X, XU T, et al. Investigation and analysis of a case of *Brucella* in among laboratory workers in microbiology laboratory[J]. J Ningxia Med Univ, 2017, 39(1): 107-109.(in Chinese)
余淑霞,王志翔,许婷,等.1例微生物室实验人员感染布鲁氏菌的调查分析[J].宁夏医科大学学报,2017,39(1):107-109.
- [21] ZHANG J, BAO C J, TAN Z M, et al. Investigation analysis of brucellosis infecting hospital infection personnel[J]. J Med Pest Control, 2014, 30(9): 1018-1019, 1022.(in Chinese)
张军,鲍昌俊,谈忠明,等.医院检验人员感染布鲁氏菌病调查分析[J].医学动物防制,2014,30(9):1018-1019,1022.
- [22] XU W M, WANG H, SHI S F, et al. A case of laboratory infection with brucellosis in Zhejiang and its warning[J]. Chin J Control Endem Dis, 2010, 25(1): 58.(in Chinese)
徐卫民,王衡,施世锋,等.浙江1例实验室感染布鲁氏菌病病例及其警示[J].中国地方病防治杂志,2010,25(1):58.
- [23] GAO X, SHAN G L, LIU H L, et al. Analysis on characteristics of transmission and diagnosis of SARS in Beijing in 2004[J]. China Public Health, 2005, 21(5): 522-523.(in Chinese)
高星,单广良,刘海林,谢学勤,卢红艳,曾光.2004年北京SARS的传播及诊断特点分析[J].中国公共卫生,2005,21(5):522-523.
- [24] NORMILE D. Infectious diseases. Mounting lab accidents raise SARS fears[J]. Science, 2004, 304(5671): 659-661.
- [25] 赵鲁.实验室SARS病毒泄露事故回顾[N].中国科学报,2014-07-25(14).
- [26] 李兴旺,蒋荣猛,李蕴如.2004年北京、安徽二地9例SARS报告[C]//2004年SARS与禽流感国际学术研讨会论文集.北京,2004:135-137,451.
- [27] ZHOU Y H, ZHUANG H. Laboratory infection and biosafety[J]. Chin J Prev Med, 2005, 39(3): 215-217.(in Chinese)
周乙华,庄辉.实验室感染与生物安全[J].中华预防医学杂志,2005,39(3):215-217.
- [28] PIKE R M. Laboratory-associated infections: incidence, fatalities, causes, and prevention[J]. Annu Rev Microbiol, 1979, 33: 41-66.

- [29] HUANG C, TANG H S, LIANG H G, et al. Origin and development of global biosafety and biosafety laboratory[J]. China Poult, 2021, 43(9): 84-90.(in Chinese)
黄翠, 汤华山, 梁慧刚, 等. 全球生物安全与生物安全实验室的起源和发展[J]. 中国家禽, 2021, 43(9): 84-90.
- [30] LIANG H G, YUAN Z M. Implement national high-level biosafety laboratory plan and improve biosafety platform assurance capacity [J]. Bull Chin Acad Sci, 2020, 35(9): 1116-1122.(in Chinese)
梁慧刚, 袁志明. 实施国家高级别生物安全实验室规划提高生物安全平台保障能力[J]. 中国科学院院刊, 2020, 35(9): 1116-1122.
- [31] PIKE R M. Laboratory-associated infections: summary and analysis of 3921 cases[J]. Health Lab Sci, 1976, 13(2): 105-114.
- [32] SEWELL D L. Laboratory-associated infections and biosafety[J]. Clin Microbiol Rev, 1995, 8(3): 389-405.
- [33] QASMI S A, KHAN B A. Survey of suspected laboratory-acquired infections and biosafety practices in research, clinical, and veterinary laboratories in Karachi, Pakistan[J]. Health Secur, 2019, 17(5): 372-383.
- [34] HE R G. Analysis of administrative penalties related to biosafety of laboratory in Henan Province, 2011-2019[J]. Henan J Prev Med, 2021, 32(2): 172-174.(in Chinese)
贺容刚. 2011—2019年河南省实验室生物安全行政处罚情况分析[J]. 河南预防医学杂志, 2021, 32(2): 172-174.
- [35] SEWELL D L. Laboratory-acquired infections[J]. Clin Microbiol Newsl, 2000, 22(10): 73-77.
- [36] 山东省青岛市卫生健康委员会. 2020年2月7日0时至12时青岛市新型冠状病毒感染的肺炎疫情情况[EB/OL]. (2020-02-07) [2022-05-21]. http://wsjkw.qingdao.gov.cn/ztl/xgfyqqfk/yqxx/202203/t20220310_4589679.shtml, 2020-02-07.
- [37] CASTRODALE L J, RACZNIK G A, RUDOLPH K M, et al. A case-study of implementation of improved strategies for prevention of laboratory-acquired brucellosis[J]. Saf Health Work, 2015, 6(4): 353-356.

收稿日期: 2022-06-09 编辑: 王佳燕

(上接第1100页)

- tion coupled with a nanoparticle-based lateral flow biosensor[J]. Front Microbiol, 2021, 12: 708658.
- [31] NORBIS L, ALAGNA R, TORTOLI E, et al. Challenges and perspectives in the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis[J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2014, 12(5): 633-647.
- [32] YU G C, SHEN Y Q, ZHONG F M, et al. Diagnostic accuracy of the loop-mediated isothermal amplification assay for extrapulmonary tuberculosis: a meta-analysis[J]. PLoS One, 2018, 13(6): e0199290.
- [33] SHARMA K, SINGH S, SHARMA M, et al. Multi-targeted loop mediated amplification PCR for diagnosis of extrapulmonary tuberculosis[J]. Indian J Tuberc, 2020, 67(4): 479-482.
- [34] MEHTA J B, DUTT A, HARVILL L, et al. Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis[J]. Chest, 1991, 99(5): 1134-1138.
- [35] YANG B, WANG X, LI H, et al. Comparison of loop-mediated isothermal amplification and real-time PCR for the diagnosis of tuberculous pleurisy[J]. Lett Appl Microbiol, 2011, 53(5): 525-531.
- [36] PIGRAU-SERRALLACH C, RODRÍGUEZ-PARDO D. Bone and joint tuberculosis[J]. Eur Spine J, 2013, 22(4): 556-566.
- [37] GARDAM M, LIM S. Mycobacterial osteomyelitis and arthritis[J]. Infect Dis Clin North Am, 2005, 19(4): 819-830.
- [38] JIN T, FEI B Y, ZHANG Y, et al. The diagnostic value of polymerase chain reaction for *Mycobacterium tuberculosis* to distinguish intestinal tuberculosis from Crohn's disease: a meta-analysis[J]. Saudi J Gastroenterol, 2017, 23(1): 3-10.
- [39] KHAN I A, NAYAK B, MARKANDEY M, et al. Differential prevalence of pathobionts and host gene polymorphisms in chronic inflammatory intestinal diseases: Crohn's disease and intestinal tuberculosis[J]. PLoS One, 2021, 16(8): e0256098.
- [40] DEBI U, RAVISANKAR V, PRASAD K K, et al. Abdominal tuberculosis of the gastrointestinal tract: revisited[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(40): 14831-14840.
- [41] AWASTHI S, SAXENA M, AHMAD F, et al. Abdominal tuberculosis: a diagnostic dilemma[J]. J Clin Diagn Res, 2015, 9(5): EC01-EC03.
- [42] SHARMA M, SINHA S K, SHARMA M, et al. Challenging diagnosis of gastrointestinal tuberculosis made simpler with multi-targeted loop-mediated isothermal amplification assay[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2020, 32(8): 971-975.
- [43] SEIFERT M, CATANZARO D, CATANZARO A, et al. Genetic mutations associated with isoniazid resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: a systematic review[J]. PLoS One, 2015, 10(3): e0119628.
- [44] TELENTI A, IMBODEN P, MARCHESI F, et al. Detection of rifampicin-resistance mutations in *Mycobacterium tuberculosis*[J]. Lancet, 1993, 341(8846): 647-651.
- [45] LIU C F, SONG Y M, HE P, et al. Evaluation of multidrug resistant loop-mediated isothermal amplification assay for detecting the drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis*[J]. Biomed Environ Sci, 2021, 34(8): 616-622.
- [46] TAKARADA Y, KODERA T, KOBAYASHI K, et al. Rapid detection of rifampicin-resistant *Mycobacterium tuberculosis*, based on isothermal DNA amplification and DNA chromatography[J]. J Microbiol Methods, 2020, 177: 106062.
- [47] CHEN X, HUANG J F, XIAO Z Y, et al. Highly specific and sensitive detection of the *Mycobacterium tuberculosis* complex using multiplex loop-mediated isothermal amplification combined with a nanoparticle-based lateral flow biosensor[J]. Braz J Microbiol, 2021, 52(3): 1315-1325.
- [48] WANG Y, LI J Q, LI S J, et al. LAMP-CRISPR-Cas12-based diagnostic platform for detection of *Mycobacterium tuberculosis* complex using real-time fluorescence or lateral flow test[J]. Microchim Acta, 2021, 188(10): 347.

收稿时间: 2022-05-13 编辑: 王佳燕