

• 论 著 •

Xpert® Xpress Flu/RSV Assay 用于临床呼吸道感染病原学诊断的价值*

袁 颖¹, 谢争华², 唐诗欢³, 陈满君¹, 范笑地¹, 余 楠^{1△}

(1. 南方医科大学珠江医院检验医学部/广东省突发传染病病原微生物重点实验室, 广东广州 510282;

2. 中国医学科学院肿瘤医院深圳医院检验科, 广东深圳 518116;

3. 中山大学附属第七医院检验科, 广东深圳 518107)

摘要:目的 评估体外诊断试剂 Xpert® Xpress Flu/RSV Assay(Xpress Flu/RSV)对临床甲型流感病毒(FluA)、乙型流感病毒(FluB)和呼吸道合胞病毒(RSV)标本的检测性能。**方法** 选择 2018 年 1 月 11 日至 5 月 9 日于南方医科大学珠江医院就诊的 420 例具有呼吸道感染症状的患者为研究对象,采集鼻咽拭子标本,分别采用 Xpress Flu/RSV 和普通聚合酶链反应(PCR)测序进行检测,结果不一致标本采用自建反转录实时荧光定量聚合酶链反应(RT-qPCR)确认,以任意两种方法结果一致为标准,分析 Xpress Flu/RSV 的诊断性能。**结果** 420 例患者标本中 Xpress Flu/RSV 检出阳性 213 例(50.7%),灵敏度(FluA:100.0%;FluB:100.0%;RSV:100.0%)和特异度(FluA:100.0%;FluB:99.4%;RSV:99.7%)均较高;对其他呼吸道病原体(除 FluA、FluB、RSV)感染标本检测结果均为阴性;95 例患者标本 Xpress Flu/RSV 检测结果与自建 RT-qPCR 相比,一致性较高($Kappa$ 值为 0.949)。**结论** Xpress Flu/RSV 检测性能较好,适用于病毒流行期的大规模筛查。

关键词:呼吸道感染; Xpert® Xpress Flu/RSV Assay; 测序; 反转录实时荧光定量聚合酶链反应

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.16.003 **中图法分类号:**R446.5

文章编号:1673-4130(2020)16-1930-05 **文献标识码:**A

The value of Xpert® Xpress Flu/RSV Assay in the diagnosis of respiratory pathogens of clinical specimens*

YUAN Ying¹, XIE Zhenghua², TANG Shihuan³, CHEN Manjun¹, FAN Xiaodi¹, YU Nan^{1△}

(1. Department of Laboratory Medicine, Zhujiang Hospital of Southern Medical University/

Guangdong Key Laboratory of Pathogenic Microorganisms of Emergent Infectious Diseases,

Guangzhou, Guangdong 510282, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Shenzhen Center, Cancer

Hospital Chinese Academy of Medical Sciences, Shenzhen, Guangdong 518116, China; 3. Department of Clinical Laboratory, the Seventh Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Shenzhen, Guangdong 518107, China)

Abstract: Objective To evaluate the capability of in-vitro diagnostic reagent Xpert® Xpress Flu/RSV Assay (Xpress Flu/RSV) in the diagnosis of influenza A virus (FluA), influenza B virus (FluB) and respiratory syncytial virus (RSV) of clinical specimens. **Methods** A total of 420 nasopharyngeal swabs from patients with respiratory symptoms who were treated in Zhujiang Hospital of Southern Medical University were recruited into this study from January 11 to May 9, 2018. They were tested by Xpress Flu/RSV and polymerase chain reaction (PCR) combined with sequencing, and discordant results were tested with a laboratory-developed reverse transcriptional real-time fluorescence quantitative PCR (RT-qPCR) for resolution to analyze the diagnostic performance of Xpress Flu/RSV. **Results** Among the 420 patients, 213 (50.7%) were positively detected. Xpress Flu/RSV performs well with sensitivity (FluA:100.0%;FluB:100.0%;RSV:100.0%) and specificity (FluA:100.0%;FluB:99.4%;RSV:99.7%). Patients infected with other pathogens (except FluA, FluB, RSV) were negative tested by Xpress Flu/RSV. A total of 95 cases among these patients were tested by Xpress Flu/RSV and laboratory-developed RT-qPCR, two methods performed well consistency ($Kappa$ value was 0.949). **Conclusion** Xpress Flu/RSV performs well in diagnosing Flu/RSV, and which is worthy to be popularized in large-scale screening of viral epidemics.

Key words:respiratory tract infections; Xpert® Xpress Flu/RSV Assay; sequencing; reverse tran-

* 基金项目:十三五国家重大科技专项(2017ZX10103011-006);广东省科技计划项目(2017A020215101)。

作者简介:袁颖,女,在读硕士研究生,主要从事病原体检测研究。△ 通信作者,E-mail:yunanzhujiang@163.com。

本文引用格式:袁颖,谢争华,唐诗欢,等. Xpert® Xpress Flu/RSV Assay 用于临床呼吸道感染病原学诊断的价值[J]. 国际检验医学杂志, 2020,41(16):1930-1934.

scriptional real-time fluorescence quantitative PCR

呼吸道感染是门诊患者就诊的常见原因^[1],病原体种类繁多,相关病毒有十余种,其中流感病毒(Flu)和呼吸道合胞病毒(RSV)是影响最广泛、感染率最高的呼吸道感染病毒^[2-5]。Flu 扩散极快,每年在一定区域暴发流行^[6],2018、2019 年我国均有较大规模流行,2019 年 1 月我国报道 2018 年感染 Flu 死亡人数超过 2017 年全年的 3 倍^[7]。世界卫生组织统计,北半球每年约 1 亿人感染 Flu^[8]。RSV 则主要侵犯儿童,2~3 岁儿童感染率几乎为 100%^[9],全球 5 岁以下儿童每年约 3 300 万感染 RSV,占有所有呼吸道感染病原体的 20%,死亡人数为 6.6 万至 19.9 万^[10-11]。呼吸道感染病毒检测方法包含病毒分离、病毒抗原或抗体免疫学检测及核酸检测等。由于检测成本、技术复杂程度、实验室条件要求较高等原因,以聚合酶链反应(PCR)为技术基础的实时荧光定量 PCR(qPCR)、反转录 PCR(RT-PCR)等核酸分子检测方法在基层医院用于呼吸道感染病毒检测并不现实^[12]。近年来,针对呼吸道感染病毒检测的反转录实时荧光定量聚合酶链反应(RT-qPCR)多重检测仪器越来越多^[13-14],基于 GeneXpert®平台的 3 种呼吸道感染病毒组合多重检测系统(Xpert® Xpress Flu/RSV Assay,以下简称 Xpress Flu/RSV)将核酸提取、PCR 和结果判断整合为一体,并实现全自动化,较好地解决了技术操作烦琐和生物安全防护的难题。本研究在 2018 年冬春季采用 Xpress Flu/RSV 对有急性呼吸道感染症状患者的鼻咽拭子标本进行检测,与普通 PCR 测序及自建 RT-qPCR 两种方法进行比较,评估其对主要呼吸道感染病毒的检测能力,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将 2018 年 1 月 11 日至 5 月 9 日南方医科大学珠江医院收治的具有发热、咳嗽、鼻塞、流涕、咽喉疼痛、头痛、肌肉痛等呼吸道感染症状的 420 例患者作为研究对象。患者年龄 0~82 岁,平均(20.3±10.5)岁;男 233 例(55.5%),女 187 例(44.5%);门诊患者 379 例(90.2%),住院患者 41 例(9.8%);诊断主要包括呼吸道感染 177 例(42.1%),肺炎 67 例(16.0%),流感 13 例(3.1%),咽炎/扁桃体炎 5 例(1.2%),其他 158 例(37.6%)。本研究经南方医科大学珠江医院医学伦理委员会批准后进行,所有研究对象均自愿参与本研究,并签署知情同意书。

1.2 标本采集 采用植绒拭子(Copan,意大利)采集所有研究对象鼻咽拭子,采集后放入密封采样管(内含 3 mL 病毒保存液),置于冰盒内运送至实验室立即检测,或 4℃ 暂存(不超过 24 h)进行检测,剩余标本-80℃ 保存备用。

1.3 Xpress Flu/RSV 检测 标本振荡混匀,一次性移液管吸取 300 μL 标本至检测盒标本仓,检测盒扫

码后置于核酸检测仪(Cepheid,美国),反应 34 min,自动检测并判定结果。引物和探针包括以下序列:甲型流感基质(M)、甲型流感碱性聚合酶(PB2)、甲型流感酸性蛋白(PA)、乙型流感基质(M)、乙型流感非结构蛋白(NS)、RSV A 型(RSVA)和 RSV B 型(RSVB)核衣壳基因。每个检测试剂盒均含有标本处理质控品(SPC)和探针检查质控品(PCC)。SPC 用于质控靶序列的充分提取和处理,监测 PCR 反应中是否存在抑制剂,即 SPC 在阴性标本中应为阳性,在阳性标本中既可以为阴性,也可以为阳性。PCC 用于验证试剂的再水化,检测盒中 PCR 管的填充、探针完整性和染料稳定性。

1.4 普通 PCR 测序 标本提取 RNA,经反转录和 PCR 扩增,引物序列由 Cepheid 公司提供。普通 PCR 过程简述如下:反应体系共 25.0 μL,焦碳酸二乙酯(DEPC)处理并灭菌的 MiliQ 纯水(DEPC 水)5.5 μL,上下游引物混合物 5.0 μL,360 反应混合物 12.5 μL,cDNA 模板 2.0 μL。循环参数分为 6 种,(1)甲型流感病毒(FluA) M 程序,95℃ 10 min;95℃ 30 s,57℃ 30 s,72℃ 1 min,40 个循环;72℃ 5 min。(2)FluA PB2 程序,95℃ 10 min;95℃ 30 s,60℃ 30 s,72℃ 1 min,45 个循环;72℃ 5 min。(3)乙型流感病毒(FluB) M 程序,95℃ 10 min;95℃ 30 s,57℃ 1 min,72℃ 1 min,40 个循环;72℃ 1 min。(4)FluB NS 程序,95℃ 10 min;95℃ 30 s,54℃ 30 s,72℃ 1 min,40 个循环;72℃ 5 min。(5)RSVA 程序,95℃ 10 min;95℃ 30 s,55℃ 1 min,72℃ 1 min,40 个循环;72℃ 5 min。(6)RSVB 程序,95℃ 10 min;95℃ 30 s,50℃ 30 s,72℃ 1 min,40 个循环;72℃ 5 min。扩增产物琼脂糖凝胶电泳阳性,进行 Sanger 双向测序。Sequencher4.1.4 软件分析结果并与参考序列比对。以扩增产物有条带,Sanger 测序结果符合目标序列时为阳性。PCR 测序由广州金域医学检验中心完成。

1.5 实验室自建 18 种(型/亚型)呼吸道感染病毒 RT-qPCR 法^[15] Xpress Flu/RSV 和普通 PCR 测序结果不一致标本,采用自建方法确认,以任意两种方法结果一致为参考标准,计算诊断效能。简述如下:高纯度病毒 RNA 试剂盒(Megan,中国)提取核酸;RT-qPCR 反应体系共 20.0 μL,TaqMan™ 快速病毒一步法检测混合试剂(Invitrogen,美国)5.0 μL,DEPC 水 7.5 μL,上下游引物各 1.0 μL,探针 0.5 μL,核酸模板 5.0 μL;循环参数分为两种:(1)呼吸道 RNA 病毒程序(FluA、FluA 亚型 H1N1-9、FluA 亚型 H3N2、FluB、副流感病毒 1 型、冠状病毒 1 型、冠状病毒 OC43、冠状病毒 NL63、冠状病毒 229E、鼻病毒),50℃ 10 min,95℃ 5 min;95℃ 15 s,55℃ 45 s,40 个循环。(2)呼吸道 DNA/RNA 病毒共同程序(腺病

毒、人博卡病毒、RSVA、RSVB、副流感病毒 2 型、副流感病毒 3 型、副流感病毒 4 型、人偏肺病毒), 50 ℃ 10 min, 95 ℃ 5 min; 95 ℃ 15 s, 60 ℃ 30 s, 40 个循环。以上述临床分离毒株为阳性质控品, 以采样系统病毒培养液为阴性质控品。采用 ABI Vii7TM real time PCR 仪检测。

1.6 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件进行数据处理及统计学分析。计数资料以例数或百分率表示, 不同方法间的比较采用配对 χ^2 检验, *Kappa* 检验分析一致性; 门诊和住院两类阳性患者 Ct 值的比较采用两独立样本非参数检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 检测总体情况 420 例患者标本中, Xpress Flu/RSV 检测阳性 213 例(50.7%), 其中检出单个病原体感染 209 例(49.8%); FluA 61 例(14.5%), FluB 104 例(24.8%), RSV 44 例(10.5%); 检出两种或以上病原体感染共 4 例(1.0%), 其中 FluA+FluB 阳性 1 例(0.2%), FluA+RSV 阳性 3 例(0.7%)。

420 例患者标本中, 自建 RT-qPCR 检测到其他呼吸道感染病毒 15 例(3.6%), 分别是鼻病毒 10 例(2.4%), 肠道病毒 3 例(0.7%), 腺病毒+鼻病毒+副流感病毒 3 型阳性 1 例(0.2%), 人偏肺病毒阳性 1 例(0.2%)。Xpress Flu/RSV 和普通 PCR 测序对这 15 例患者标本进行 FluA、FluB、RSV 检测均为阴性。

2.2 Xpress Flu/RSV 检测性能 以任意两种方法结果一致为参考, Xpress Flu/RSV 总灵敏度为 100.0%(95%CI: 97.8%~100.0%), 总特异度为 99.7%(95%CI: 99.1%~99.9%), 阳性预测值、阴性预测值分别为 98.6%(95%CI: 95.7%~99.6%) 和 100.0%(95%CI: 99.5%~100.0%)。检测各病原体的灵敏度分别为 FluA 100.0%(95%CI: 93.1%~

100.0%), FluB 100.0%(95%CI: 95.5%~100.0%), RSV 100.0%(95%CI: 90.4%~100.0%); 特异度分别为 FluA 100.0%(95%CI: 98.7%~100.0%), FluB 99.4%(95%CI: 97.5%~99.9%), RSV 99.7%(95%CI: 98.3%~100.0%); 阳性预测值、阴性预测值分别为 FluA 100.0%(95%CI: 93.1%~100.0%) 和 100.0%(95%CI: 98.7%~100.0%), FluB 98.1%(95%CI: 92.6%~99.7%) 和 100.0%(95%CI: 98.5%~100.0%), RSV 97.9%(95%CI: 87.3%~99.9%) 和 100.0%(95%CI: 98.7%~100.0%)。Xpress Flu/RSV 检测 FluA 的结果与参考方法完全一致; FluB 和 RSV 分别有 2 例和 1 例 Xpress Flu/RSV 检测为阳性, 参考方法为阴性。见表 1。

2.3 Xpress Flu/RSV 与自建 RT-qPCR 的比较 420 例患者标本中有 95 例进行了自建 RT-qPCR 检测。对比分析结果, Xpress Flu/RSV 与自建 RT-qPCR 的总阳性符合率、阴性符合率均较高, 分别为 92.4%(95%CI: 82.5%~97.2%) 和 100.0%(95%CI: 97.9%~100.0%), 一致性强, *Kappa* 值为 0.949 ($P < 0.001$)。两种方法检测各病原体的 *Kappa* 值如下: FluA 0.957 ($P < 0.001$), FluB 0.876 ($P < 0.001$), RSV 0.978 ($P < 0.001$), 其中两种方法检测 FluB 的一致性低于另外两种病原体, 见表 2。

表 1 Xpress Flu/RSV 诊断结果(<i>n</i>)				
病原体	Xpress(+)	Xpress(-)	Xpress(+)	Xpress(-)
	RM(+)	RM(+)	RM(-)	RM(-)
FluA	65	0	0	355
FluB	103	0	2	315
RSV	46	0	1	373
合计	214	0	3	1 043

注: Xpress 代表 Xpress Flu/RSV; RM 代表参考方法, 此处以普通 PCR 测序结合自建 RT-qPCR 为参考方法。

表 2 Xpress Flu/RSV 与自建 RT-qPCR 结果一致性分析						
病原体	Xpress(+)	Xpress(-)	Xpress(+)	Xpress(-)	阳性符合率	阴性符合率
	RT-qPCR(+)(<i>n</i>)	RT-qPCR(+)(<i>n</i>)	RT-qPCR(-)(<i>n</i>)	RT-qPCR(-)(<i>n</i>)	[% (95%CI)]	[% (95%CI)]
FluA	13	0	1	81	92.9(64.2~99.6)	100.0(94.4~100.0)
FluB	13	0	3	79	81.3(53.7~95.0)	100.0(94.2~100.0)
RSV	35	0	1	59	97.2(83.8~99.9)	100.0(92.4~100.0)
合计	61	0	5	219	92.4(82.5~97.2)	100.0(97.9~100.0)

注: Xpress 代表 Xpress Flu/RSV; RT-qPCR 代表自建 RT-qPCR。

2.4 门诊和住院检测阳性患者 Ct 值的比较 经 Xpress Flu/RSV 共检测出阳性患者 213 例, 包括 27 例住院患者, 186 例门诊患者, 门诊和住院两类患者的 Ct 值进行两独立样本非参数检验, 差异有统计学意义 ($P = 0.005$)。

3 讨 论

呼吸道感染发病率极高, 病原体种类繁多, 引起

的呼吸道感染临床表现相似。明确病原体, 对于避免滥用抗菌药物^[16], 及早开展针对性的抗病毒治疗, 把握治疗时机, 判断预后具有重要意义。

GeneXpert® 快速分子诊断平台对标本制备和 RT-PCR 过程进行了全自动化。基于该技术平台开发的检测项目目前以单项 PCR 为主, 如金黄色葡萄球菌、结核分枝杆菌及利福平耐药性检测等^[17-19]。

Xpress Flu/RSV 为三重 PCR 检测,标本用量少,检测快速(34 min 完成),整个过程在封闭试剂盒中进行,极大程度减少了污染的风险,自动化程度高,随到随检,可实现床边和急诊实验室检测,为临床筛查或病原学诊断提供了较好的选择。

经临床标本评估发现,以 Xpress Flu/RSV、普通 PCR 测序和自建 RT-qPCR 任意两种方法结果一致为参考,Xpress Flu/RSV 与参考方法一致性较高,但检测 FluB 和 RSV 出现 3 例假阳性结果,可能由于 Xpress Flu/RSV 检测过程中存在核酸污染或非特异性扩增导致。由于普通 PCR 测序方法灵敏度一般低于荧光 PCR 法,普通 PCR 测序检测 RSV 的检测限为 100.0 TCID₅₀/mL;Xpress Flu/RSV 对两种 RSVA 毒株和两种 RSVB 毒株的检测下限均≤2.3 TCID₅₀/mL。自建 RT-qPCR 法检测灵敏度与 Xpress Flu/RSV 接近,不同之处在于单重检测,手工提取核酸。比较这两种方法的检测结果发现,Xpress Flu/RSV 与自建 RT-qPCR 一致性好。以上对比试验中 FluA、FluB 和 RSV 的阴性预测值、阴性符合率均高达 100.0%,表明 Xpress Flu/RSV 灵敏度高,假阴性结果或漏检率低,适合用于呼吸道感染病毒初筛;虽然存在假阳性结果,但概率低,具有较高检测性能。

国内学者将 Xpress Flu/RSV 与中国食品药品监督管理局批准的 RT-qPCR 进行比较,3 种病毒检测的一致性为 94.7%~99.1%,Xpress Flu/RSV 检测 FluA 的灵敏度、特异度分别为 100.0%、98.6%,检测 FluB 的灵敏度、特异度分别为 100.0%、99.2%,RSV 灵敏度、特异度分别为 90.5%、99.7%^[20],对 Xpress Flu/RSV 检测性能的评价与本研究结果相似,但 RSV 灵敏度比本研究稍低,原因可能是入选的受试者比例的差异,本研究住院患者较少(9.8%),上述研究住院患者(77.8%)所占比例较大,而住院患者 RSV 检出率更高^[3]。国外有研究将 Xpress Flu/RSV 与美国疾病预防控制中心研发的 RT-qPCR 检测结果进行比较,检测 FluA 的灵敏度和特异度分别为 98.6%、99.3%;检测 FluB 的灵敏度和特异度分别为 97.9%、99.4%;检测 RSV 的灵敏度和特异度分别为 98.1%、99.4%^[21],与本研究结果接近。综合分析国内外相关研究^[20-23],虽参考方法不同,对 Xpress Flu/RSV 的检测性能评价基本一致。Xpress Flu/RSV 已在美国和欧洲批准上市,在我国于 2019 年批准,尚未推广,Xpress Flu/RSV 对我国检出率较高,以及在呼吸道感染病毒占比较大的 Flu 和 RSV 检测性能较高^[24-25],具有较好应用前景。

检测 Ct 值与病毒载量呈线性相关,有研究对 Xpress Flu/RSV 检测的 Ct 值与不同类别受试者的关联进行了探索,住院患者由于病程较长,检测时病毒载量一般低于处于感染急性期的门诊患者^[20]。本研究比较了住院患者(27 例)和门诊患者(186 例)的

Ct 值,差异有统计学意义($P=0.005$),提示门诊患者较住院者更易获得阳性检测结果。

本研究存在一定局限,合并感染和其他病原体感染标本的数量较少,且经自建 RT-qPCR 检测的标本数较少,故缺少更有力的统计学数据;研究时间跨度较小,检测标本均在 2018 年冬春流感季采样,仅一个中心的数据,时间和空间的代表性不足,有待更多实践来验证其临床应用性能。

4 结 论

Xpress Flu/RSV 检测性能好,自动化程度高,使用方便、快捷,是流感流行期大规模人群筛查和呼吸道感染病毒感染病原学诊断的良好选择。

参考文献

- [1] BABADY N E. Importance of accuracy of multiplex PCR systems for rapid diagnosis of respiratory virus infection [J]. Clin Microbiol Infect, 2018, 24(10): 1033-1034.
- [2] MAHONY J B. Detection of respiratory viruses by molecular methods [J]. Clin Microbiol Rev, 2008, 21(4): 716-747.
- [3] 刘春艳,肖艳,谢正德,等. 2010 至 2012 年门诊和住院儿童急性呼吸道感染病毒病原比较分析 [J]. 中华儿科杂志, 2013, 51(4): 255-259.
- [4] RUDAN I, O'BRIEN K L, NAIR H, et al. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia in 2010: estimates of incidence, severe morbidity, mortality, underlying risk factors and causative pathogens for 192 countries [J]. J Glob Health, 2013, 3(1): 010401.
- [5] 中华医学会儿科学分会呼吸学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童社区获得性肺炎管理指南(2013 修订)(下) [J]. 中华儿科杂志, 2013, 51(11): 856-862.
- [6] TONG S, ZHU X, LI Y, et al. New world bats harbor diverse influenza A viruses [J]. PLoS Pathog, 2013, 9(10): e1003657.
- [7] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 2019 年全国法定传染病疫情概况 [EB/OL]. (2019-04-20) [2020-04-26]. <http://www.nhc.gov.cn/jkj/s3578/201902/1b337c6781d34d6bb639c183f826d67b.shtml>.
- [8] 李龙芸,王孟昭. 流感的流行特征 [J]. 中国临床医学, 2001, 8(5): 580.
- [9] OGRA P L. Respiratory syncytial virus: the virus, the disease and the immune response [J]. Paediatr Respir Rev, 2004, 5(Suppl A): S119-S126.
- [10] HALL C B, WEINBERG G A, IWANE M K, et al. The burden of respiratory syncytial virus infection in young children [J]. N Engl J Med, 2009, 360(6): 588-598.
- [11] NAIR H, NOKES D J, GESSNER B D, et al. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis [J]. Lancet, 2010, 375 (9725): 1545-1555.
- [12] SELVARAJU S B, BAMBACH A V, LEBER A L, et al.

- Comparison of the simplexTM flu a/B & RSV kit (nucleic acid extraction-dependent assay) and the prodesa ProFlu+TM assay for detecting influenza and respiratory syncytial viruses[J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2014, 80(1):50-52.
- [13] MAHONY J B. Nucleic acid amplification-based diagnosis of respiratory virus infections[J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2010, 8(11):1273-1292.
- [14] KRUNIC N, MERANTE F, YAGHOUBIAN S, et al. Advances in the diagnosis of respiratory tract infections: role of the Luminex xTAG respiratory viral panel[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2011, 1222(1):6-13.
- [15] 陈钰静, 丁细霞, 郭勇晖, 等. 建立检测 18 种(型/亚型)呼吸道病毒的两种循环参数的实时荧光定量 PCR[J]. *临床检验杂志*, 2014, 32(5):340-344.
- [16] VAN HOUTEN C B, NAAKTGEBOREN C, BUITEMAN B J, et al. Antibiotic overuse in children with respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2018, 37(11):1077-1081.
- [17] ZHANG Q, ZHANG Q, SUN B Q, et al. GeneXpert MTB/RIF for rapid diagnosis and rifampin resistance detection of endobronchial tuberculosis[J]. *Respirology*, 2018, 23(10):950-955.
- [18] SABI I, MAHIGA H, MGAYA J, et al. Accuracy and operational characteristics of xpert human immunodeficiency virus Point-of-Care testing at birth and until week 6 in human immunodeficiency virus-exposed neonates in Tanzania[J]. *Clin Infect Dis*, 2019, 68(4):615-622.
- [19] YARBROUGH M L, WARREN D K, ALLEN K, et al. Multicenter evaluation of the Xpert MRSA NxG assay for detection of methicillin-resistant staphylococcus aureus in nasal swabs[J]. *J Clin Microbiol*, 2018, 56(1):e01381-17.
- [20] ZOU X, CHANG K, WANG Y, et al. Comparison of the cepheid Xpert Xpress flu/RSV assay and commercial real-time PCR for the detection of influenza a and influenza B in a prospective cohort from China[J]. *Int J Infect Dis*, 2019, 80:92-97.
- [21] BANERJEE D, KANWAR N, HASSAN F, et al. Comparison of six Sample-to-Answer influenza a/B and respiratory syncytial virus nucleic acid amplification assays using respiratory specimens from children[J]. *J Clin Microbiol*, 2018, 56(11):e00930-18.
- [22] HO Y I, WONG A H, LAI R W M. Comparison of the cepheid Xpert Xpress flu/RSV assay to in-house flu/RSV triplex real-time RT-PCR for rapid molecular detection of influenza a, influenza B and respiratory syncytial virus in respiratory specimens[J]. *J Med Microbiol*, 2018, 67(11):1576-1580.
- [23] CHEN J H, LAM H Y, YIP C C, et al. Evaluation of the molecular Xpert Xpress Flu/RSV assay *vs.* Alere i Influenza A&B assay for rapid detection of influenza viruses[J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2018, 90(3):177-180.
- [24] 蒋华芳, 李锦亮, 李丽, 等. 潍坊地区儿童急性呼吸道感染病毒病原学分析[J]. *中华试验和临床病毒学杂志*, 2018, 32(3):272-276.
- [25] 张驰, 尚学义, 汤雪萍, 等. 成人呼吸道感染患者病毒病原学分布特征[J]. *军事医学*, 2017, 41(4):325-327.

(收稿日期:2020-04-30 修回日期:2020-05-11)

(上接第 1929 页)

- [14] DIMITROULAS T, DOUGLAS K M, PANOULAS V F, et al. Derangement of hemostasis in rheumatoid arthritis: association with demographic, inflammatory and metabolic factors[J]. *Clin Rheumatol*, 2013, 32(9):1357-1364.
- [15] 杨宇溪, 潘宝龙, 冯磊, 等. 凝血及炎性因子检测在类风湿关节炎并发冠心病患者中的临床意义[J]. *检验医学与临床*, 2018, 15(5):602-604.
- [16] 夏婷, 赵东宝, 罗鹏飞, 等. 类风湿关节炎患者血浆纤维蛋白/纤维蛋白原降解产物和 D-二聚体水平与病情活动性的相关性研究[J]. *中华风湿病学杂志*, 2012, 16(4):247-250.
- [17] BARBER C E, SMITH A, ESDAILE J M, et al. Best practices for cardiovascular disease prevention in rheumatoid arthritis: a systematic review of guideline recommendations and quality indicators[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2015, 67(2):169-179.
- [18] IKDAHL E, ROLLEFSTAD S, OLSEN I C, et al. EU-LAR task force recommendations on annual cardiovascular risk assessment for patients with rheumatoid arthritis: an audit of the success of implementation in a rheumatology outpatient clinic[J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015:515280.
- [19] JIRAK P, STECHEMESSER L, MORE E, et al. Clinical implications of fetuin-A[J]. *Adv Clin Chem*, 2019, 89:79-130.
- [20] VASHIST S K, SCHNEIDER E M, VENKATESH A G, et al. Emerging human fetuin a assays for biomedical diagnostics[J]. *Trends Biotechnol*, 2017, 35(5):407-421.
- [21] BRYLKA L J, KÖPPERT S, BABLER A, et al. Post-weaning epiphyseolysis causes distal femur dysplasia and foreshortened hindlimbs in fetuin-A-deficient mice[J]. *PLoS One*, 2017, 12(10):e0187030.
- [22] HINDIE M, WU D, ANSELME K, et al. Effects of fibronectin coating on bacterial and osteoblast progenitor cells adherence in a co-culture assay[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 973:17-30.

(收稿日期:2019-10-18 修回日期:2020-02-03)