

• 论 著 •

静态核酸制备技术试剂盒在乙型肝炎低病毒载量样本检测中的应用*

曲人亮, 杨勇卫[△], 张 帅, 刘静静, 刘君玮

山东省烟台市奇山医院检验科, 山东烟台 264001

摘 要:目的 探讨静态核酸制备技术试剂盒在乙型肝炎低病毒载量样本中的检测能力, 及其在临床诊疗中的应用价值。方法 采用乙型肝炎病毒(HBV)-DNA 阴性血清作为稀释液, 稀释世界卫生组织(WHO)标准品至 80 IU/mL, 依次用阴性血清倍比稀释, 制备最低至 1.25 IU/mL 样本, 采用静态核酸制备技术试剂盒和罗氏 COBAS 核酸检测系统同步检测。同时采用静态核酸制备技术试剂盒对罗氏 COBAS 核酸检测系统检测 40 例结果在 $20 \sim 2.0 \times 10^7$ IU/mL 的临床样本、20 例结果小于 20 IU/mL 的样本和 20 例表面抗原阴性体检人员血清样本进行研究。分析两种方法的一致性。结果 对 20 例表面抗原阴性样本进行 4 次重复检测, 静态核酸制备技术试剂盒的阴性符合率为 100.0%; 该技术的检测限为 1.25 IU/mL, 定量限为 2.50 IU/mL, 低于试剂盒声称的定量限 5.00 IU/mL, 低于罗氏 COBAS 核酸检测系统的检测限(20.00 IU/mL)。采用静态核酸制备技术试剂盒检测 40.00 IU/mL 和 80.00 IU/mL 样本的变异系数分别为 4.28% 和 4.77%, 而罗氏 COBAS 核酸检测系统分别为 6.51% 和 6.21%。对罗氏 COBAS 核酸检测系统检测结果小于 20.00 IU/mL 的临床样本, 采用静态核酸制备技术试剂盒进行复测, 45% 的样本检测结果大于 5.00 IU/mL。对罗氏 COBAS 核酸检测系统检测结果在 $20.0 \sim 2.0 \times 10^7$ IU/mL 临床样本进行检测, 两种方法测定值 lg 差值均未超过 ± 0.5 , 二者相关系数为 0.994 9。两种方法可操作性比较, 静态核酸制备技术试剂盒在操作时间、成本、检测通量等方面均优于罗氏 COBAS 核酸检测系统。结论 静态核酸制备技术试剂盒检测 HBV-DNA 样本的定量限为 2.50 IU/mL, 其精密度明显优于罗氏 COBAS 核酸检测系统。该方法操作简单、快速, 可作为临床抗病毒治疗疗效观察的首选检测方法。

关键词: 静态核酸制备技术试剂盒; 罗氏 COBAS 核酸检测系统; 乙型肝炎病毒; 病毒载量

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2022.12.019

中图法分类号: R446.6

文章编号: 1673-4130(2022)12-1495-05

文献标志码: A

Application of static nucleic acid preparation technology kit in the detection of samples with low HBV copy*

QU Renliang, YANG Yongwei[△], ZHANG Shuai, LIU Jingjing, LIU Junwei

Department of Clinical Laboratory, Qishan Hospital, Yantai, Shandong 264001, China

Abstract: **Objective** To study the capability of static nucleic acid preparation technology in the detection of hepatitis B low viral load samples and its application value in clinical diagnosis and treatment. **Methods** Hepatitis B virus (HBV)-DNA negative serum was used as the diluent to dilute the WHO standard (80 IU/mL), and the samples were successively diluted with negative serum to prepare samples at the minimum of 1.25 IU/mL. Static nucleic acid preparation technology and Roche COBAS nucleic acid detection system were used for simultaneous detection. At the same time, the static nucleic acid preparation technology was used to study 40 clinical samples, 20 samples with the result less than 20 IU/mL and 20 serum samples of surface antigen negative health examination personnel, which already detected by Roche COBAS nucleic acid detection system. The consistency of the two methods was analyzed. **Results** Four times of repeated tests were performed on 20 negative samples, and the negative coincidence rate of the static nucleic acid preparation technology kit was 100.0%. The lowest detect limit of the technique was 1.25 IU/mL and the limit of quantitation was 2.50 IU/mL, which was lower than the sensitivity of limit of quantitation (5.00 IU/mL) claimed by the kit and significantly lower than the limit of quantitation (20.00 IU/mL) of the Roche COBAS nucleic acid detection system. The coefficient of variation of the static nucleic acid preparation kit for the detection of 40.00 IU/mL and 80.00 IU/mL samples was 4.28% and 4.77%, respectively, while that of the Roche CO-

* 基金项目: 山东省医药卫生科技发展计划项目(202011000256)。

作者简介: 曲人亮, 女, 主任技师, 主要从事医学检验方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail: yangyongwei1234@126.com。

BAS nucleic acid detection system was 6.51% and 6.21%, respectively. For clinical samples with the detection result less than 20.00 IU/mL by Roche COBAS nucleic acid detection system, the static nucleic acid preparation technology kit was used for retest and the detection result of 45% samples was greater than 5.00 IU/mL. For clinical samples with the detection result of Roche COBAS nucleic acid detection system in the range of $20.0-2.0 \times 10^7$ IU/mL, the difference of lg of the values determined by the two methods was not more than 0.5, and the correlation coefficient was 0.994 9. The operability of the two kits was compared. The static nucleic acid preparation technology kit was superior to Roche COBAS nucleic acid detection system in terms of operation time, cost, and detection throughput. **Conclusion** The quantitation limit of the static nucleic acid preparation technology kit for the detection of HBV-DNA samples is 2.50 IU/mL, and the precision is significantly superior to that of Roche COBAS nucleic acid detection system. The method was simple and rapid to operate, and could be used as the first-choice detection kit for clinical antiviral treatment efficacy observation.

Key words: static nucleic acid preparation technology; Roche COBAS nucleic acid detection system; hepatitis B virus; viral load

乙型肝炎病毒(HBV)感染是我国最严峻的公共卫生问题之一^[1]。而血清中 HBV-DNA 载量是检测 HBV 感染最直接的指标^[2],血清中的 HBV-DNA 水平变化可以为乙型肝炎(以下简称乙肝)的临床诊治提供依据^[3]。近年来,由于抗病毒药物的应用,患者体内的 HBV-DNA 水平往往维持在较低水平,临床多出现用药后反弹的情况^[4]。相关指南指出:为了避免乙肝复发,HBV-DNA 需控制在实时荧光定量 PCR 检测不到的水平($5 \sim 10$ IU/mL)^[5]。目前,国内三甲医院多采用罗氏 COBAS 核酸检测系统,其定量限在 20 IU/mL,少数医院采用国产试剂盒,其定量限普遍在 100 IU/mL,灵敏度较低,不能满足美国肝病研究协会的标准和乙肝临床诊断治疗的需求。基于以上问题,急需一种检测乙肝低病毒载量的技术。然而病毒载量的检测结果往往受到实时荧光定量 PCR 反应过程中产生的非特异性产物的干扰,影响了结果的判断^[6]。这就对 HBV-DNA 的临床检测技术提出了更高的要求。

国家药品监督管理局批准北京纳捷诊断技术有限公司研发的 HBV-DNA 定量检测试剂盒上市,灵敏度达到 5 IU/mL^[7]。该试剂盒采用了最新的静态核酸制备技术试剂盒,在 1 个试管中完成核酸提取及扩增全过程,样本直接加到核酸裂解液中无须混匀,具有静态漂洗、磁珠参与 PCR 反应,无核酸丢失及操作步骤少、低值重复性好、实验室污染可控的优势,可对低病毒载量进行检测,结果可靠性高。本研究采用世界卫生组织(WHO)标准品及临床样本,同时与罗氏 COBAS 核酸检测系统进行比对,旨在分析静态核酸制备技术试剂盒的检测能力,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 WHO 标准品(批号:201601),浓度为 1.0×10^8 IU/mL,经 HBV-DNA 阴性血清 3 次 100 倍稀释后,制成 1.0×10^2 IU/mL 标准品。取 40

mL 的 1.0×10^2 IU/mL 标准品稀释样本与 10 mL HBV-DNA 阴性血清混匀,制成 80 IU/mL 的稀释样本,然后采用阴性稀释液进行 1:1 倍数稀释,依次制成浓度为 80.00、40.00、20.00、10.00、5.00、2.50、1.25 IU/mL 的待测样本。收集烟台市奇山医院 80 例罗氏 COBAS 核酸检测系统检测临床样本,其中 20 例表面抗原阴性体检人员血清样本(献血员样本),20 例结果小于 20 IU/mL 的样本,40 例结果在 $20.0 \sim 2.0 \times 10^7$ IU/mL 的样本。

1.2 仪器与试剂 选择北京纳捷诊断试剂有限公司生产的 HBV-DNA 定量检测试剂盒(PCR-荧光探针法)和上海宏石医疗科技有限公司生产的 SLAN-96P 扩增仪进行研究。选择罗氏 COBAS 核酸检测系统进行对比检测。

1.3 方法 静态核酸制备技术试剂盒与罗氏 COBAS 核酸检测系统同步对 80.00、40.00、20.00、10.00、5.00、2.50、1.25 IU/mL 的稀释样本和 HBV-DNA 阴性血清进行检测。

除此以外,用静态核酸制备技术试剂盒检测临床样本 1~80,其中临床样本 1~20 为表面抗原阴性样本,临床样本 21~40 为罗氏 COBAS 核酸检测系统检测结果小于 20 IU/mL 的样本,临床样本 41~80 为罗氏 COBAS 核酸检测系统检测结果在 $20.0 \sim 2.0 \times 10^7$ IU/mL 的样本。

静态核酸制备技术试剂盒:按照 HBV 裂解液每人份 100 μ L+HBV 内标 1.0 μ L 配制裂解液,充分混匀后立即按每孔 100 μ L 分装到 PCR 扩增管中。在已经分装提取液的 PCR 管内加入 100 μ L 待测样本(校准品、质控品同样本操作),无须混匀;室温静置 5~10 min。将 PCR 管转移至磁力架上,静置 2~3 min,用移液器或负压装置吸取上清液后丢弃。保持 PCR 管在磁力架上,每孔加入 HBV 漂洗液(DWB)250 μ L,静置 2 min,用移液器或负压装置吸取上清液

后丢弃。取相应量的 HBV PCR 反应液及 HBV 酶混合液,按(HBV PCR 反应液每人份 43.0 μ L+HBV 酶混合液每人份 2.0 μ L)比例配制,充分混匀成 PCR-Mix,即刻使用。每孔加入 45.0 μ L 的 PCR-Mix,盖上管盖,颠倒轻轻弹下磁珠,使 PCR-Mix 与磁珠充分混匀,水平瞬时离心。将 PCR 反应管转移至检测区,置于荧光定量 PCR 仪上进行检测。

1.4 统计学处理 采用 SPSS20.0 对两种方法的抗污染性能、检测限和定量限、精密度[即变异系数(CV)],测定值 lg 差值及相关系数进行统计分析。并对两种方法的操作性进行比较。

2 结 果

2.1 静态核酸制备技术试剂盒的抗污染性能 利用静态核酸制备技术试剂盒对 20 例表面抗原阴性样本进行 4 次重复检测,结果全为阴性,符合率均为 100%。静态核酸制备技术试剂盒抗污染性能良好,试验结果准确、有效。

2.2 静态核酸制备技术试剂盒的检测限、定量限和精密度评价 用静态核酸制备技术试剂盒对 1.25、2.50、5.00、10.00、20.00、40.00、80.00 IU/mL 样本进行了 4 次重复检测。11 个 1.25 IU/mL 样本共检出 10 个,检出率达 90.9%,2.50、5.00、10.00、20.00、40.00、80.00 IU/mL 样本检出率 100.0%,表明静态核酸制备技术试剂盒检测限在 1.25 IU/mL,定量限在 2.5 IU/mL,低于试剂盒标明的 5.00 IU/mL,不同浓度样本检测结果层次分明,分辨率高。而罗氏 COBAS 核酸检测系统检测限在 20.00 IU/mL,静态核酸制备技术试剂盒灵敏度较高,检测限、定量限较低,见表 1。

40.00、80.00 IU/mL 样本检测结果显示,静态核酸制备技术试剂盒的 CV 分别为 4.28%和 4.77%,均小于 5%,优于罗氏 COBAS 核酸检测系统的 6.51%和 6.21%。静态核酸制备技术试剂盒精密度高,检测结果重复性较好。见表 2。

2.3 对 20 例罗氏 COBAS 核酸检测系统检测结果小于 20.00 IU/mL 样本的检测结果 用静态核酸制备

技术试剂盒检测 20 例罗氏 COBAS 核酸检测系统检测结果小于 20.00 IU/mL 的样本,45%的样本检测结果大于 5.00 IU/mL,表明静态核酸制备技术试剂盒灵敏度明显高于罗氏 COBAS 核酸检测系统。

2.4 两种方法的准确性研究 用静态核酸制备技术试剂盒检测 40 例罗氏 COBAS 核酸检测系统检测结果在 20.0~2.0 $\times 10^7$ IU/mL 的样本,结果显示,两种方法测定值 lg 差值均未超过 ± 0.5 。两试剂盒相关系数为 0.994 9。见表 3。

表 1 静态核酸制备技术试剂盒检测标准品稀释样本的检出率及 CV

样本浓度 (IU/mL)	检测例数 (n)	检出率 (%)	均值 (IU/mL)	CV(%)
1.25	11	90.9	2.76	6.52
2.50	42	100.0	3.79	7.43
5.00	42	100.0	6.83	5.36
10.00	46	100.0	12.30	4.71
20.00	46	100.0	23.50	12.80
40.00	46	100.0	33.50	4.28
80.00	46	100.0	92.90	4.77

表 2 罗氏 COBAS 核酸检测系统检测标准品稀释样本的检出率及 CV

样本浓度 (IU/mL)	检测例数 (n)	检出率 (%)	均值 (IU/mL)	CV(%)
1.25	11	未检出	—	—
2.50	42	未检出	—	—
5.00	42	未检出	—	—
10.00	46	未检出	—	—
20.00	46	10.0	22.0	7.30
40.00	46	100.0	32.6	6.51
80.00	46	100.0	72.6	6.21

注:—表示该项无数据。

2.5 两种方法可操作性比较 两种方法进行核酸制备的方法比较见表 4。两种方法 PCR 扩增性能比较见表 5。

表 3 静态核酸制备技术试剂盒与罗氏 COBAS 核酸检测系统检测结果比对

样本号	罗氏 COBAS 核酸检测系统		静态核酸制备技术试剂盒		样本号	罗氏 COBAS 核酸检测系统		静态核酸制备技术试剂盒	
	测量值	测量值 lg	测量值	测量值 lg		测量值	测量值 lg	测量值	测量值 lg
1	1.07E+05	5.03	1.17E+05	5.07	21	8.45E+05	5.93	2.59E+06	6.41
2	9.80E+02	2.99	1.09E+03	3.04	22	4.21E+03	3.62	4.13E+03	3.62
3	5.74E+01	1.76	6.52E+01	1.81	23	1.08E+02	2.03	1.01E+02	2.00
4	3.86E+01	1.59	4.24E+01	1.63	24	6.76E+01	1.83	8.41E+01	1.92
5	2.61E+06	6.42	4.29E+06	6.63	25	2.28E+02	2.36	2.52E+02	2.40
6	1.09E+02	2.04	8.98E+01	1.95	26	2.19E+01	1.34	3.61E+01	1.56

续表 3 静态核酸制备技术试剂盒与罗氏 COBAS 核酸检测系统检测结果比对									
样本号	罗氏 COBAS 核酸检测系统		静态核酸制备技术试剂盒		样本号	罗氏 COBAS 核酸检测系统		静态核酸制备技术试剂盒	
	测量值	测量值 lg	测量值	测量值 lg		测量值	测量值 lg	测量值	测量值 lg
7	3.80E+04	4.58	3.39E+04	4.53	27	6.83E+01	1.83	7.93E+01	1.90
8	2.63E+02	2.42	1.58E+02	2.20	28	1.21E+02	2.08	9.36E+01	1.97
9	4.08E+01	1.61	5.43E+01	1.73	29	8.98E+02	2.95	1.01E+03	3.00
10	2.39E+02	2.38	2.67E+02	2.43	30	2.61E+05	5.42	2.87E+05	5.46
11	2.58E+02	2.41	2.62E+02	2.42	31	1.02E+02	2.01	1.26E+02	2.10
12	4.26E+02	2.63	4.06E+02	2.61	32	9.96E+02	3.00	8.81E+02	2.94
13	7.28E+02	2.86	9.06E+02	2.96	33	9.29E+04	4.97	8.17E+04	4.91
14	5.79E+03	3.76	5.76E+03	3.76	34	1.06E+02	2.03	1.12E+02	2.05
15	7.53E+01	1.88	8.86E+01	1.95	35	2.19E+04	4.34	1.01E+04	4.00
16	5.56E+03	3.75	8.20E+03	3.91	36	1.01E+03	3.00	1.00E+03	3.00
17	1.86E+06	6.27	1.82E+06	6.26	37	6.74E+06	6.83	2.36E+06	6.37
18	8.19E+04	4.91	7.78E+04	4.89	38	2.02E+03	3.31	2.29E+03	3.36
19	1.68E+04	4.23	9.39E+03	3.97	39	1.18E+02	2.07	9.89E+01	2.00
20	1.95E+03	3.29	1.98E+03	3.30	40	4.24E+01	1.63	5.52E+01	1.74

表 4 核酸制备方法比较								
方法	胍盐	季节、 温度影响	蛋白酶 K	核酸制备管	核酸制备 残液收集	洗涤次数 (次)	磁珠 核酸洗脱	磁珠参与 PCR 扩增
静态核酸制备技术试剂盒	否	否	无	PCR 扩增管	封闭	1	否	是
罗氏 COBAS 核酸检测系统	是	是	是	非 PCR 扩增管	开放	2~3	是	否

表 5 PCR 扩增性能比较							
方法	线性范围(IU/mL)	检测限(IU/mL)	工作标准品	20 IU/mL 扩增 CT 值	批间精密度	检测成本	
静态核酸制备技术试剂盒	5~2.0×10 ⁹	5.00	临床血清	31.6±1.1	<5%	30 元/人份	
罗氏 COBAS 核酸检测系统	20~1.2×10 ⁸	20.00	临床血清	35.3±2.1	<5%	250 元/人份	

3 讨 论

乙肝是我国最常见的传染病之一,目前由于抗病毒治疗药物的应用,患者体内的病毒水平往往维持在较低水平^[7],若检测结果不准确极易误导临床诊断治疗,导致病情复发^[8],如何准确检测低 HBV-DNA 载量样本是实验室急需解决的问题之一。基于美国肝病研究协会提出的 5~10 IU/mL 的检测要求,静态核酸制备技术试剂盒较好地补充了我国 HBV-DNA 检测技术的短板^[5]。该技术可实现核酸提取全过程在 1 个试管中进行,静态漂洗无须混匀操作,不仅避免污染且减少了核酸丢失;裂解液中含有 50% 构象磁珠等成分,能快速分离蛋白抓取核酸;试剂性能稳定,低值重复性好。若能实现自动化提取,将会极大提高我国基层实验室的检测能力。

本研究显示,静态核酸制备技术试剂盒抗污染能力强,定量限在 2.50 IU/mL,远高于罗氏 COBAS 核酸检测系统的 20.00 IU/mL,且低值重复性好,检测

结果层次分明,分辨率高。采用静态核酸制备技术试剂盒检测罗氏 COBAS 核酸检测系统检测结果小于 20.00 IU/mL 的样本,其中 45% 的样本检测结果大于 5.00 IU/mL,相比罗氏 COBAS 核酸检测系统,静态核酸制备技术试剂盒灵敏度更高,能有效防止漏检,更适合我国临床检测实验室。准确性研究结果显示,两种技术方法检测结果相差较小,相关系数为 0.994 9,无明显差异。两种方法可操作性比较,静态核酸制备技术试剂盒在操作时间、成本、检测通量等方面均优于罗氏 COBAS 核酸检测系统。

静态核酸制备技术试剂盒为具有独立知识产权的国内专利技术,综合性能显著优于罗氏 COBAS 核酸检测系统,且操作简单、快速,但静态核酸制备技术试剂盒处于发展初期,目前核酸提取及扩增均为人工操作,与全自动仪器相比,对操作人员的要求更高,若能制造稳定的全自动静态核酸制备技术试剂盒设备,该技术能成为进口技术的替代产品,为临床抗病毒治

疗效观察提供更科学、准确的依据。

静态核酸制备技术试剂盒与罗氏 COBAS 核酸检测系统检测 HBV-DNA 比较,其定量限达到 5.00 IU/mL,是罗氏 COBAS 核酸检测系统(20.00 IU/mL)的 1/4;线性范围为 5.0~2.0×10⁹ IU/mL,高于罗氏 COBAS 核酸检测系统(20.0~1.2×10⁸ IU/mL)。罗氏 COBAS 核酸检测系统检测 HBV-DNA 在核酸提取纯化后需用洗脱液从磁珠上洗脱并溶解核酸,检测灵敏度易受洗脱和溶解效率的影响,而静态核酸制备技术试剂盒直接在磁珠核酸中直接添加 PCR 扩增试剂,无须磁珠核酸洗脱溶解,检测灵敏度不受影响;且静态核酸制备技术试剂盒操作简单,仅需 5 步即可完成核酸提取和扩增,检测 40 个样本,从核酸提取到 PCR 结果报告仅需 2 h 左右,每天检测通量可达到 3 000 个样本,而罗氏 COBAS 核酸检测系统则需要 7 h 左右,每天检测通量不到 1 000 个样本,静态核酸制备技术试剂盒每天检测通量为罗氏 COBAS 核酸检测系统的 3 倍^[7]。而且静态核酸制备技术试剂盒不需要贵重设备,国产荧光 PCR 仪即可检测,仪器设备费用低,各基层医疗科研单位均可实现检测,试剂盒成本较低,为罗氏 COBAS 核酸检测系统的 1/5 左右,适合我国国情。

参考文献

[1] 刘芳,闫宇,李雅楠,等.血清乙型肝炎病毒 DNA 载量对乙型肝炎患者肝功能及外周血内质网应激相关指标的影响研究[J].中国全科医学,2018,582(27):3329-3333.

[2] MOURA T C, AMORAS E D, ARAUJO M, et al. HBV viral load and liver enzyme levels may be associated with the wild MBL2 AA genotype[J]. Mediators Inflamm, 2017,2017:3718451.

[3] LANG J, NEUMANN-HAEFELIN C, THIMME R. Immunological cure of HBV infection[J]. Hepatol Inter, 2019,13(2):78-81.

[4] 童永喜,项波,潘克女,等.乙型肝炎相关性肝癌患者血清低拷贝 HBV DNA 检测的临床分析[J].中华全科医学,2016,14(4):549-551.

[5] TERRAULT N A, BZOWEJ N H, CHANG K M, et al. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B[J]. Hepatology, 2016,63(1):55-58.

[6] 鲁凤民,王杰,陈香梅,等.新型血清指标在乙型肝炎创新药物研发中的应用[J].中华肝脏病杂志,2020,28(8):649-653.

[7] 王海滨.一种磁珠法提取核酸的裂解液及使用该裂解液提取核酸的方法:CN201911004165.5[P].北京,2019.

[8] RUTH B, IVANA C, KOSH A. Tenofovir alafenamide in the treatment of chronic hepatitis B virus infection: rationale and clinical trial evidence[J]. Therap Adv Gastroenterol, 2018,11:175628481878610.

[9] 都泓莲,肖科,李芹,等.不规范核苷(酸)类似物治疗的慢性乙型肝炎患者 HBV 耐药基因突变的检测及分析[J].四川医学,2019,40(1):55-60.

(收稿日期:2021-09-23 修回日期:2022-02-17)

(上接第 1494 页)

[4] 颜楠,韩峰,刘家云.关于 D-二聚体检测中假阳性与假阴性问题的探讨[J].检验医学与临床,2021,18(16):2424-2427.

[5] THACHIL J, LIPPI G, FAVALORO E J. D-Dimer testing: laboratory aspects and current issues[J]. Methods Mol Biol, 2017,1646:91-104.

[6] ROBIER C, EDLER E, KLESCHER D, et al. False-positive D-dimer result in a latex-enhanced immunoassay caused by interfering human anti-mouse antibodies[J]. Clin Chem Lab Med, 2014,52(11):e253-e255.

[7] ZHANG X Y, ZHANG X X, XU J L, et al. Identification of and solution for false D-dimer results[J]. J Clin Lab Anal, 2020,34(6):e23216.

[8] 肖明锋,吴芝兰,刘基铎,等.类风湿因子对免疫比浊法测定 D-二聚体结果的干扰分析[J].国际检验医学杂志,2013,34(18):2443-2444.

[9] TAYLOR J R F B, TOH C H, HOOTS W K, et al. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation[J]. Thromb Haemost, 2001,86(5):1327-1330.

[10] 阮晓岚,李胜,孟详喻,等.弥散性血管内凝血诊疗现状: ISTH/SSC 最新共识解读[J].中国循证医学杂志,2015,15(9):993-999.

[11] KAPPEL A, EHM M. Immunoassays for diagnosis of coagulation disorders[J]. Hamostaseologie, 2010,31(4):194-201.

[12] 陈艳铭,姚伟,汪俊汉.全自动凝血分析仪检测 D-二聚体的性能评价[J].检验医学与临床,2019,16(1):71-73.

[13] MASTELLA A K, DE CARVALHO J A M, STEIN C S, et al. Interference of icterus on plasma D-dimer levels measured using immunoturbidimetric assays[J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 2021,32(2):162-163.

[14] WU Y, XIAO Y X, HUANG T Y, et al. What makes D-dimer assays suspicious-heterophilic antibodies[J]. J Clin Lab Anal, 2019,33(2):e22687.

[15] 李勤,卢兴兵,石佳,等.1 例 D-二聚体远高于 FDP 原因分析[J].标记免疫分析与临床,2021,28(1):179-180.

[16] 刘刚.纤维蛋白(原)降解产物检测及临床研究进展[J].临床和实验医学杂志,2014,13(19):1653-1656.

(收稿日期:2021-10-11 修回日期:2022-03-12)