

• 论 著 •

两种分子 POCT 产品在流感病毒核酸快速诊断中的应用评价*

宋晓冬,曹国君[△],朱 旻,陈 瑜,陈 锬,项 瑾,陆美娟
复旦大学附属华山医院检验医学科,上海 201907

摘要:**目的** 评估两款分子即时检验(POCT)产品在临床甲型流感病毒(Flu A)、乙型流感病毒(Flu B)检测中的应用价值,并初步评估外周血感染相关指标在流感病毒感染中的诊断价值。**方法** 选取 2019 年 11 月 1 日至 2023 年 6 月 30 日于该院就诊的、有流感样症状的流感疑似患者 491 例纳入研究并收集其口咽拭子,分别用逆转录实时荧光定量聚合酶链反应(RT-qPCR)和两种分子 POCT 产品(XpertTM Xpress Flu/RSV 和 EasyNAT[®] Flu Assay)进行检测。以 RT-qPCR 结果为标准将受试者分为 Flu A 阳性组、Flu B 阳性组和阴性组(Flu A、Flu B 检测均为阴性),分析并比较两种分子 POCT 产品的诊断性能及受试者外周血感染相关指标,评估这些指标对 Flu A、Flu B 临床诊断的价值。**结果** 491 例患者标本中,XpertTM Xpress Flu/RSV 检测 Flu A 的灵敏度为 96.88%,特异度为 99.75%,检测 Flu B 的灵敏度为 100.00%,特异度为 100.00%,EasyNAT[®] Flu Assay 检测 Flu A 的灵敏度为 94.79%,特异度为 96.81%,检测 Flu B 的灵敏度为 100.00%,特异度为 100.00%,两种分子 POCT 检测方法的一致性较高(Kappa 值为 0.974)。阴性组、Flu A 阳性组和 Flu B 阳性组外周血中的 C 反应蛋白和血清淀粉样蛋白 A 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$),但阴性组白细胞计数较 Flu A 阳性组和 Flu B 阳性组高($P<0.01$)。**结论** 该文研究了两种典型的分子 POCT 产品,它们的灵敏度、特异度与 RT-qPCR 结果具有高度一致性。分子 POCT 产品具有灵活、快速等优势,对于目前临床诊疗水平的提高具有重要价值。分子检测手段同时联合外周血感染相关指标,有助于流感病毒感染性疾病的早期诊断。

关键词:流感病毒; 分子即时检验; 血清淀粉样蛋白 A; C 反应蛋白; 白细胞计数
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.02.004 **中图法分类号:**R446.5
文章编号:1673-4130(2024)02-0146-05 **文献标志码:**A

Evaluation of molecular point-of-care testing for rapid diagnosis of influenza A virus and influenza B virus*
SONG Xiaodong ,CAO Guojun[△] ,ZHU Min ,CHEN Yu ,CHEN Kun ,XIANG Jin ,LU Meijuan
Department of Laboratory Medicine ,Huashan Hospital Affiliated to
Fudan University ,Shanghai 201907 ,China

Abstract: Objective To evaluate the performance of two molecular point-of-care testing (POCT) products in the diagnosis of influenza A virus (Flu A) and influenza B virus (Flu B) of clinical samples, and preliminarily evaluate the clinical diagnostic value of the changes of infection-related indicators in peripheral blood. **Methods** A total of 491 oropharyngeal swabs from patients with influenza-like symptoms who were treated in the hospital were recruited into this study from November 1, 2019 to June 30, 2023. These swabs were collected using reverse transcription real-time quantitative fluorescent polymerase chain reaction (RT-qPCR), and two POCT molecular products, XpertTM Xpress Flu/RSV and EasyNAT[®] Flu Assay, respectively. The diagnostic performance of two POCT molecular products was analyzed using RT-qPCR reaction as a standard. According to the results of RT-qPCR method, the subjects were divided into Flu A positive group, Flu B positive group and negative group (both Flu A and Flu B were negative). The levels of indicators in peripheral blood of the three groups were compared to evaluate the value of these indicators in the clinical diagnosis of Flu A and Flu B. **Results** Among the 491 patient specimens, the XpertTM Xpress Flu/RSV assay showed the sensitivity for Flu A was 96.88%, and the specificity was 99.75%, and the sensitivity for Flu B was 100.00%, and the specificity was 100.00%. EasyNAT[®] Flu Assay assay showed the sensitivity for Flu A was 94.79%, and the specificity was 96.81%, and the sensitivity for Flu B was 100.00%, and the specificity was 100.00%. And two POCT molecular methods performed well consistency (Kappa value was 0.974). There was no significant difference in the levels of C-reactive protein and serum amyloid A among the negative group, Flu A positive group, and Flu B positive group ($P>0.05$). But the levels of white blood cell count in

* 基金项目:上海市科学技术委员会“科技创新行动计划”(21Y11900600);上海市“医苑新星”青年医学人才计划——临床检验项目(沪卫人事[2021]99号)。
作者简介:宋晓冬,男,主管技师,主要从事临床分子生物学检验相关的研究。 [△] 通信作者,E-mail:gjcao@foxmail.com。

the negative group were higher than those in the Flu A positive group and Flu B positive group ($P < 0.01$).
Conclusion In this paper, two typical molecular POCT products are studied. Their sensitivity and specificity are highly consistent with the results of RT-qPCR. Molecular POCT products have the advantages of flexibility and rapidity, which are of great value for the improvement of clinical diagnosis and treatment. Molecular detection combined with peripheral blood infection related indicators is helpful for the early diagnosis of influenza virus infectious diseases.

Key words: influenza virus; point-of-care testing; serum amyloid A; C-reactive protein; white blood cell count

流感病毒是一种广泛传播且常见的呼吸道病原体,具有较高的传染性和致病性。目前临床上针对甲型流感病毒(Flu A)、乙型流感病毒(Flu B)的检测以胶体金法为主,但是胶体金法的灵敏度较低,分子生物学方法灵敏度远高于胶体金法。

传统的分子诊断方法包括聚合酶链反应(PCR)、核酸杂交、质谱、DNA 测序等^[1-4],存在操作烦琐、分析程序复杂、设备昂贵、需要专业人员操作等问题。因而,集成了快速、自动、整合从细胞裂解、核酸提取扩增到产物分析的全部测定步骤,降低检测复杂性,有效防止交叉污染等优点的分子即时检验(POCT)方法是病原学检测最受关注的发展方向,核酸 POCT 与实时 PCR 方法比较,在灵敏度和特异度方面并无明显差异^[5]。本研究将评估两款典型的分子 POCT 产品在临床 Flu A、Flu B 测试中的一致性,初步评估 C 反应蛋白(CRP)、血清淀粉样蛋白(SAA)和白细胞计数(WBC)等外周血感染相关指标在 Flu A、Flu B 中的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将 2019 年 11 月 1 日至 2023 年 6 月 30 日于本院就诊的、有流感样症状的流感疑似患者 493 例纳入研究并收集其口咽拭子,2 例标本测试结果无效剔除研究,共计采用 491 例有效数据,其中男 223 例,女 268 例,平均年龄(31.42 ± 23.08)岁。流感样症状的定义:(1)体温 $> 38^{\circ}\text{C}$; (2)有头痛、咳嗽、喉咙痛、流涕、乏力中的一项症状。本研究获得本院伦理委员会的批准,所有纳入研究者及其监护人均对本研究知情同意。

1.2 仪器与试剂 SSNP-9600A 全自动核酸提取仪购自江苏硕世生物科技股份有限公司,MA-6000 基因扩增仪购自苏州雅睿生物技术有限公司,Flu A、Flu B 核酸检测试剂盒(PCR 荧光探针法)(国械注准 20193400251)购自北京卓诚惠生生物科技股份有限公司, GX-XVI R2 全自动医用 PCR 分析系统及 XpertTM Xpress Flu/RSV Assay Flu A、Flu B 及呼吸道合胞病毒核酸联合检测试剂盒(实时荧光 PCR 法)购自美国赛沛公司,UC0116 核酸扩增检测分析仪及 EasyNAT[®] Flu Assay Flu A、Flu B 核酸检测试剂盒(恒温扩增-实时荧光法)购自杭州优思达生物技术股份有限公司。

1.3 方法

1.3.1 逆转录实时荧光定量 PCR (RT-qPCR) 检测 核酸提取、PCR 试剂配制、加样、PCR 扩增检测

均按照 Flu A、Flu B 核酸检测试剂盒说明书中的要求进行,检测在 3 h 内完成,试剂盒采用呼吸道病毒非相关基因片段作为内标对照,进行质量控制。本研究采用 RT-qPCR 作为结果判断的“金标准”。根据结果,将受试者分为 Flu A 阳性组、Flu B 阳性组和阴性组(Flu A、Flu B 检测均为阴性)。

1.3.2 XpertTM Xpress Flu/RSV Assay 检测 将待测标本振荡混匀,用一次性移液管吸取 300 μL 标本至一次性检测盒的标本仓,检测盒扫码后置于核酸检测仪,扩增 34 min,自动检测并判定结果;每个检测试剂盒内部含有标本处理质控(SPC)和探针检查质控(PCC),以监测 PCR 是否存在抑制物及扩增反应是否有效。

1.3.3 EasyNAT[®] Flu Assay 检测 充分混匀 Flu-RNA 提取液,然后将其全部转入 Flu 检测管中,管中加入 500 μL 咽拭子待测标本,盖好检测管管盖,摇匀检测管扫码后置于核酸检测仪,扩增 25 min,自动检测并判定结果;内标系统采用检测人内源 mRNA 系统,用以监测采样、提取、纯化和扩增反应是否有效。

1.3.4 外周血感染相关指标检测 WBC 检测采用抗凝全血,使用希森美康 XN-3000 血液分析仪;CRP 和 SAA 检测采样抗凝全血,使用锦瑞免疫比浊分析仪 PA3000。根据试剂盒参考值认定 CRP $> 5.0 \text{ mg/L}$ 为阳性, SAA $> 10.0 \text{ mg/L}$ 为阳性。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行数据处理及统计学分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验或非参数秩和检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用配对 χ^2 检验。采用 Kappa 值评估两种检测方法检测结果的一致性, Kappa ≥ 0.75 提示两种检测方法的结果一致性好, $0.40 \leq \text{Kappa} < 0.75$ 提示一致性一般, Kappa < 0.40 提示一致性差。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 检测总体情况 RT-qPCR 检出 Flu A 阳性 96 例(19.6%), Flu B 阳性 79 例(16.1%), 流感病毒阴性标本 316 例(64.4%); XpertTM Xpress Flu/RSV Assay 检测出 Flu A 阳性 94 例(19.1%), Flu B 阳性 79 例(16.1%), 流感病毒阴性标本 318 例(64.8%), 其中合胞病毒阳性 5 例; EasyNAT[®] Flu Assay 检出 Flu A 阳性 94 例(19.1%), Flu B 阳性 79 例(16.1%), 流感病毒阴性标本 318 例(64.8%), 见表 1、2。

表 1RT-qPCR 与 Xpert™ Xpress Flu/RSV Assay 检测结果的一致性分析 (n)

RT-qPCR	Xpert 检测 Flu A		Xpert 检测 Flu B	
	阳性	阴性	阳性	阴性
阳性	93	3	79	0
阴性	1	394	0	412
总计	94	397	79	412

表 2RT-qPCR 与 EasyNAT® Flu Assay 检测结果的一致性分析 (n)

RT-qPCR	EasyNAT 检测 Flu A		EasyNAT 检测 Flu B	
	阳性	阴性	阳性	阴性
阳性	91	5	79	0
阴性	3	392	0	412
总计	94	397	79	412

2.2 Xpert™ Xpress Flu/RSV Assay 检测性能 以 RT-qPCR 检测结果作为“金标准”, Xpert™ Xpress Flu/RSV Assay 检测 Flu A 的灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值分别为 96. 88% (95% CI: 90. 48%~99. 19%)、99. 75% (95% CI: 98. 37%~99. 99%)、98. 94% (95% CI: 93. 38%~99. 94%) 和 99. 24% (95% CI: 97. 62%~99. 80%), 与 RT-qPCR 检测结果总符合率为 99. 19% (95% CI: 97. 92%~99. 68%); 检测 Flu B 的灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值分别为 100. 00% (95% CI: 94. 22%~100. 00%)、100. 00% (95% CI: 98. 85%~100. 00%)、100. 00% (95% CI: 94. 22%~100. 00%) 和 100. 00% (95% CI: 98. 85%~100. 00%), 与 RT-qPCR 检测结果总符合率为 100. 00% (95% CI: 99. 22%~100. 00%)。

2.3 EasyNAT® Flu Assay 检测性能 以 RT-qPCR 检测结果作为“金标准”, EasyNAT® Flu Assay 检测 Flu A 的灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值分别为 94. 79% (95% CI: 87. 70%~98. 07%)、99. 24% (95% CI: 97. 61%~99. 80%)、96. 81% (95% CI: 90. 29%~99. 17%) 和 98. 74% (95% CI: 96. 91%~

99. 54%), 与 RT-qPCR 检测结果总符合率为 98. 37% (95% CI: 96. 82%~99. 17%); 检测 Flu B 的灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值分别为 100. 00% (95% CI: 94. 22%~100. 00%)、100. 00% (95% CI: 98. 85%~100. 00%)、100. 00% (95% CI: 94. 22%~100. 00%) 和 100. 00% (95% CI: 98. 85%~100. 00%), 与 RT-qPCR 测结果检测结果总符合率为 100. 00% (95% CI: 99. 22%~100. 00%)。见表 3。

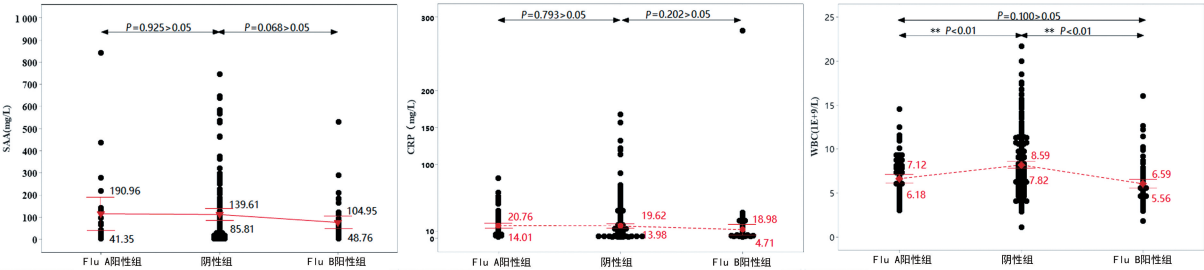
2.4 Xpert™ Xpress Flu/RSV Assay 与 EasyNAT® Flu Assay 结果的一致性分析 针对 Flu A 的检测, Xpert™ Xpress Flu/RSV Assay 与 EasyNAT® Flu Assay 的检测结果比较, 阳性符合率为 97. 88% (95% CI: 92. 57%~99. 41%), 阴性符合率为 99. 50% (95% CI: 98. 18%~99. 86%), 总符合率为 99. 20% (95% CI: 97. 92%~99. 68%), 两种方法检测结果的一致性很好 (Kappa= 0. 974, P<0. 001)。

针对 Flu B 的检测, Xpert™ Xpress Flu/RSV Assay 与 EasyNAT® Flu Assay 的检测结果比较, 阳性符合率为 100. 00% (95% CI: 95. 36%~100. 00%), 阴性符合率为 100. 00% (95% CI: 99. 08%~100. 00%), 总符合率为 100. 00% (95% CI: 99. 22%~100. 00%), 两种方法检测结果的完全一致 (Kappa=1. 000, P<0. 001)。见表 3。

2.5 实验室感染相关指标的检测结果比较 Flu A 阳性组、Flu B 阳性组的 CRP、SAA 水平与 Flu A 阴性组比较, 差异无统计学意义 (P>0. 05); Flu B 阴性组的 WBC 高于 Flu A 阳性组和 Flu B 阳性组 (P<0. 01), 但 Flu A 阳性组与 Flu B 阳性组比较差异无统计学意义 (P>0. 05)。见图 1。

表 3Xpert™ Xpress Flu/RSV Assay 与 EasyNAT® Flu Assay 结果的一致性分析

Xpert™ Xpress Flu/RSV Assay	EasyNAT® Flu Assay 检测 Flu A		EasyNAT® Flu Assay 检测 Flu B	
	阳性	阴性	阳性	阴性
阳性	92	2	79	0
阴性	2	395	0	412
总计	94	397	79	412



注:与阴性组比较, * P<0. 01。

图 1 3 组人群外周血标本感染相关指标 SAA、CRP、WBC 的结果比较

3 讨 论

流感病毒感染主要症状为发热、头痛、肌痛和全身不适,可引起包括肺炎、心肌炎、脑炎或肌炎和横纹肌溶解、败血症和多器官衰竭等严重并发症。流感的症状是临床常规诊断和治疗的主要依据,但由于流感的症状、体征缺乏特异性,易与普通感冒和其他上呼吸道感染混淆^[6]。同时由于流感病毒的高频变异导致流感的精准诊断和疫情防控面临诸多挑战。因此采用低成本、准确、快速的方法诊断流感病毒感染对于避免滥用抗菌药物、及早开展针对性的抗病毒治疗和公共卫生干预至关重要。

目前临床主要通过血常规、生化常规和炎症指标(CRP、SAA、降钙素原)等标志物来鉴别诊断患者是否存在感染及初步判断感染类型。WBC 及其分数比例常用来辅助诊断炎症及进展性疾病,是区分细菌感染和病毒感染的重要参考指标。本研究结果显示,与阴性组相比,Flu A 阳性组和 Flu B 阳性组 WBC 降低,此结果与周望展等^[7]研究结果一致,说明在流感病毒感染患者中 WBC 偏低。当机体受到炎症刺激或处于应激状态时,大量激活的单核细胞会促进机体释放细胞因子,进一步促进肝脏细胞合成大量的非特异性急性时相反应蛋白如 CRP、SAA。正常情况下血清 CRP 水平很低,一般小于 1 mg/L,但受到刺激 5~8 h 后其水平迅速升高并于 24 h 后达到血清最高值。细菌感染机体后分泌的物质可使被感染细胞的外膜结构发生变化,暴露出的 CRP 接触结合位点利于 CRP 的合成^[8],因此 CRP 是诊断细菌感染的经典指标,但在明确是否为病毒感染时其灵敏度和特异度均不高,感染期间 CRP 水平保持相对稳定。SAA 在 96% 的健康人体中水平小于 10 mg/L^[9],机体感染时可在短时间内由肝细胞大量合成释放至血液中,参与促进炎症因子大量分泌、促进损伤组织修复等生理功能。当感染得到控制后,血清 SAA 水平可迅速降至正常范围,其半衰期极短。现有研究表明,CRP 和 SAA 等感染相关指标的联合检测,可提高急性呼吸道病毒感染的诊断价值,降低漏检、误诊风险^[10-13]。然而本研究中,3 组受试者间的 CRP 和 SAA 水平差异无统计学意义($P>0.05$)。该结论可能与纳入样本有关,本研究收集的有流感样症状的流感疑似患者中,以 RT-qPCR 分组的流感阴性的标本中可能感染腺病毒、合胞病毒等其他呼吸道病毒,导致阴性组 SAA 水平偏高。笔者需要更多的实验数据来进一步验证其临床性能。因此在某些情况下,单纯依靠 CRP 和 SAA 并不能准确地区分甲型流感、乙型流感或其他呼吸道病原体。

分子生物学技术是一种基于核酸的检测技术,在病原学的检测领域相比其他免疫学方法灵敏度更高,有相关研究数据显示,针对 Flu A、Flu B 的检测,传统胶体金法的检测灵敏度分别仅为 40.91% 和 34.43%^[14]。把分子检测手段和 POCT 相结合,不需

要复杂精密的仪器和专业的实验人员,还兼具便携、操作简易、快速、密闭、准确等特点,有利于在各级医疗机构,尤其是在资源有限的基层医疗机构快速搭建流感核酸检测平台,提升基层发热诊疗水平。本研究选取市场上两种典型的分子 POCT 产品,二者自动化程度均较高,可以在封闭的试剂盒中完成核酸提取、纯化、扩增和实时荧光检测,实现标本进结果出,极大程度减少了气溶胶污染的风险,同时保证操作人员安全。另外对于最低检出限、精密度、交叉反应、抗干扰能力等性能指标,两种分子 POCT 产品在临床前研究中均已完成充分地验证,验证结果良好,并且顺利通过了中国食品药品检定研究院使用国家参考品进行的注册检验。本研究结果显示,以 RT-qPCR 法作为流感病毒的“诊断标准”,针对 Flu A、Flu B 的核酸检测,两种分子 POCT 产品的结果一致性很好(Kappa 值分别为 0.974、1.000)。本研究一共 8 例 RT-qPCR 与分子 POCT 结果不一致的情况。这 8 例中 5 例为 RT-qPCR 结果阳性,这 5 例 RT-qPCR 结果的 Ct 值均接近灰区,提示这些结果不一致的临床样本中病毒载量较低,随机取样得到的病毒颗粒数服从泊松分布,当样本中病毒载量较低时可能提取得到的核酸浓度低于两种分子 POCT 产品的检测限,从而导致出现假阴性结果;3 例为分子 POCT 结果阳性,其中 1 例两种分子 POCT 结果均报告阳性。在病毒载量较低时,取样误差及手工操作过程 RNA 降解均有可能导致最终提取得到的核酸浓度低于产品检测限,从而出现 RT-qPCR 假阴性结果,但分子 POCT 结果不一定出现假阳性结果。鉴于本研究样本量有限,在未来的研究中将扩大样本量,对目前研究结论做进一步验证与完善。

综上所述,实验室可以采取分子 POCT 方法联合血常规、外周血感染相关指标等多种检测手段,能够在保证检测结果准确性的同时做到随到随检,减少患者等待时间,提高实验室诊断效率。

参考文献

- [1] SACZYNSKA V, BIERCZYNSKA-KRZYSIK A, CECUDA-ADAMCZEWSKA V, et al. Production of highly and broad-range specific monoclonal antibodies against hemagglutinin of H5-subtype avian influenza viruses and their differentiation by mass spectrometry[J]. Virol J, 2018, 15(1):13.
- [2] YAO Y, CHEN X, ZHANG X, et al. Rapid detection of influenza virus subtypes based on an integrated centrifugal disc[J]. ACS Sensors, 2020, 5(5):1354-1362.
- [3] BEZERRA R D S, JORGE D M D M, TALO A C, et al. Detection of influenza A(H3N2) virus RNA in donated blood[J]. Emerg Infect Dis, 2020, 26(7):1621-1623.
- [4] LEWANDOWSKI K, XU Y, PULLAN S T, et al. Metagenomic nanopore sequencing of influenza virus direct from clinical respiratory samples[J]. J Clin Microbiol, 2019, 58(1):963-969.

(下转第 154 页)

参考文献

[1] 申昆玲. 控制哮喘, 珍爱生命, 执行中国儿童哮喘行动计划[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2021, 36(6): 402-404.

[2] MCLELLAN T, PATVARDHAN C, RASSL D, et al. Asthma, ECMO and eosinophils [J]. Thorax, 2021, 76(7): 737-739.

[3] 吴琳琳, 黄晗, 叶乐平. 学龄期儿童哮喘检测呼出气一氧化氮、肺功能及外周血嗜酸性粒细胞的价值[J]. 临床肺科杂志, 2021, 26(10): 1501-1506.

[4] CRISFORD H, SAPEY E, ROGERS G B, et al. Neutrophils in asthma: the good, the bad and the bacteria State of the art review[J]. Thorax, 2021, 76(8): 835-844.

[5] 中华医学会, 中华医学杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 支气管哮喘基层诊疗指南(实践版·2018)[J]. 中华全科医师杂志, 2018, 17(10): 763-769.

[6] KOEFOED H J L, ZWITSERLOOT A M, VONK J M, et al. Asthma, bronchial hyperresponsiveness, allergy and lung function development until early adulthood: a systematic literature review [J]. Pediatr Allergy Immunol, 2021, 32(6): 1238-1254.

[7] 宋勉, 赵静维, 张晴. 哮喘患儿 Th 免疫应答与病情程度、症状积分的相关性及对近期复发的预测价值[J]. 解放军医药杂志, 2021, 33(11): 64-67.

[8] 李晓娜, 赵和萌, 周进进, 等. 支气管哮喘患儿血清 IncRNA TUG1, miR-326 水平与气道炎症的关系[J]. 山东医药, 2022, 62(34): 31-35.

[9] KATSOUKIS K, KIPOUROU M, LOUKIDES S. Reduction/elimination of blood eosinophils in severe asthma: Should there be a safety consideration [J]. Expert Opin Biol Ther, 2022, 22(3): 377-384.

[10] 王洁, 王丹丹, 潘永, 等. 嗜酸性粒细胞、白细胞介素-23/Th17 轴及小气道功能与小儿咳嗽变异性哮喘的相关性

分析[J]. 安徽医药, 2021, 25(3): 537-540.

[11] MAREK L, MARIA K, PAUL S, et al. Type 2 biomarker expression (FeNO and blood eosinophils) is higher in severe adult-onset than in severe early-onset asthma[J]. Allergy, 2021, 76(10): 3199-3202.

[12] 陈菲, 虞敏, 钟永红, 等. 中性粒细胞在哮喘中的地位和作用[J]. 浙江大学学报(医学版), 2021, 50(1): 123-130.

[13] 李亚洲, 辛灵艳. 哮喘-慢阻肺重叠综合征患者外周血嗜酸性粒细胞水平及其与气道炎症反应、免疫抑制的关系[J]. 山东医药, 2022, 62(5): 56-59.

[14] COUILLARD S, LAUGERUD A, JABEEN M, et al. Derivation of a prototype asthma attack risk scale centred on blood eosinophils and exhaled nitric oxide [J]. Thorax, 2022, 77(2): 199-202.

[15] 苏新明. 血嗜酸性粒细胞增多症与变应性支气管哮喘霉菌病[J]. 中国实用内科杂志, 2021, 41(12): 1018-1020.

[16] WENG Q, ZHU C, ZHENG K, et al. Early recruited neutrophils promote asthmatic inflammation exacerbation by release of neutrophil elastase [J]. Cell Immunol, 2020, 352(14): 104101.

[17] EKSTEDT S, TUFVESSON E, BJERMER L, et al. A new role for "eat me" and "don't eat me" markers on neutrophils in asthmatic airway inflammation [J]. Allergy, 2020, 75(6): 1510-1512.

[18] LI W, WANG F, ZHU Y, et al. Inhibitors of nitric oxide synthase can reduce extracellular traps from neutrophils in asthmatic children in vitro [J]. Pediatr Pulmonol, 2020, 55(12): 68-75.

[19] 杨睿, 张巧, 王彦, 等. 中性粒细胞增多型哮喘患者气道菌群特征分析及临床意义[J]. 陆军军医大学学报, 2022, 44(3): 231-240.

(收稿日期: 2023-06-12 修回日期: 2023-11-10)

(上接第 149 页)

[5] 国家呼吸系统疾病临床医学研究中心, 中华医学会儿科学分会呼吸学组, 中国医师协会呼吸医师分会儿科呼吸工作委员会, 等. 儿童呼吸道合胞病毒感染诊断、治疗和预防专家共识[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2020, 35(4): 241-250.

[6] NICHOLSON K G, WOOD J M, ZAMBON M. Influenza [J]. Lancet, 2003, 362(9397): 1733-1745.

[7] 周望展, 何卫, 胡云双. 甲型流感和乙型流感患者的临床症状、白细胞计数、C-反应蛋白的差异分析[J]. 中国卫生检验杂志, 2021, 31(10): 1215-1218.

[8] REN P, SUN D, XIN D, et al. Serum amyloid A promotes osteosarcoma invasion via upregulating ave3 integrin [J]. Mol Med Rep, 2014, 10(6): 3106-3112.

[9] 董哲. 血清淀粉样蛋白 A 加速动脉粥样硬化斑块形成及其致炎作用的机制研究[D]. 济南: 山东大学, 2012.

[10] 程娟, 吴颖, 潘秋辉, 等. 血清淀粉样蛋白 A 对儿童流感

辅助诊断及疗效监测的评价[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(7): 860-864.

[11] 费凤英, 衣萍, 林见敏. 血清淀粉样蛋白 A 与 C 反应蛋白联合检测的临床应用价值[J]. 检验医学, 2014, 29(10): 1031-1033.

[12] 鄢青, 黄良坚, 徐和模. 血清淀粉样蛋白 A 和 C-反应蛋白联合检测在小儿感染性疾病早期鉴别中的临床应用价值[J]. 中国现代医生, 2021, 59(32): 71-73.

[13] 周桂桃, 叶惠敏, 谢哲华. CRP 与血常规联合检测在小儿急性上呼吸道感染中的临床价值分析[J]. 中国实用医药, 2022, 17(1): 64-66.

[14] 朱旻, 曹国君, 许育, 等. 甲、乙型流感病毒两种方法检测结果的一致性分析[J]. 国际检验医学杂志, 2023, 44(4): 425-429.

(收稿日期: 2023-08-14 修回日期: 2023-11-10)