

临床实验室检测技术专题 · 论著 DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.17.004

基层医院应用 GeneXpert MTB/RIF 检测诊断早期肺结核的价值分析

田海兵¹, 卢大儒^{2△}

1. 上海市奉贤区古华医院检验科, 上海 201400; 2. 复旦大学生命科学学院, 上海 200438

摘要:目的 探讨 MTB/利福平耐药实时荧光定量基因扩增检测系统(GeneXpert MTB/RIF)在基层医院对肺结核及利福平耐药的诊断价值。方法 收集 2020 年 1—9 月上海市奉贤区古华医院结核病专科门诊就诊的 281 例疑似肺结核患者的痰液标本,通过痰涂片抗酸染色镜检(AFB)、MGIT320 培养及 GeneXpert MTB/RIF 检测,分析不同方法的阳性率、灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值、一致性、平均周转时间、利福平耐药性。结果 281 例疑似肺结核患者标本中 GeneXpert MTB/RIF 检测、痰涂片 AFB、MGIT320 培养阳性率分别为 28.5%(80/281)、15.7%(44/281)、26.3%(74/281)。以 MGIT320 培养结果为准, GeneXpert MTB/RIF 分析的灵敏度为 90.5%(67/74),特异度为 93.7%(194/207),PPV 为 83.8%(67/80),NPV 为 96.5%(194/201),一致性为 92.9%[(67+194)/281];痰涂片 AFB 的灵敏度为 51.4%(38/74),特异度为 97.1%(201/207),PPV 为 86.3%(38/44),NPV 为 84.8%(201/237),一致性为 85.1%[(38+201)/281]。AFP 与 GeneXpert MTB/RIF 检测的灵敏度、一致性比较,差异有统计学意义($\chi^2=25.57, 15.42, P<0.001$)。结论 GeneXpert MTB/RIF 检测具有操作简单、快速、安全等优势,且灵敏度、特异度都较高,可以作为基层医院早期检测肺结核的重要方法之一,值得推广。

关键词: GeneXpert MTB/RIF; 肺结核; 基层医院

中图分类号: R446.5

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2021)17-2475-04

Analysis on the value of GeneXpert MTB/RIF detection in the diagnosis of early tuberculosis in primary hospitals

TIAN Haibing¹, LU Daru^{2△}

1. Department of Clinical Laboratory, Guhua Hospital of Fengxian District, Shanghai 201400, China;

2. School of Life Sciences, Fudan University, Shanghai 200438, China

Abstract: **Objective** To investigate the diagnostic value of GeneXpert MTB/RIF detection system in primary hospitals for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance. **Methods** A total of 281 cases of sputum samples from January to September 2020 were collected from suspected tuberculosis patients who visited the tuberculosis clinic of Guhua Hospital of Fengxian District, specimens were examined by light microscopy for the presence of acid-fast bacilli (AFB), which were liquid cultured by the MGIT320 system and detected by GeneXpert MTB/RIF assay, analysis the positive rate, sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value, consistency, the average turnaround time, rifampicin resistance of different methods. **Results** In 281 samples, the positive rates of GeneXpert MTB/RIF, sputum smear AFB, MGIT320 liquid culture was 28.5% (80/281), 15.7% (44/281) and 26.3% (74/281). The sensitivity of GeneXpert MTB/RIF analysis was 90.5% (67/74), specificity was 93.7% (194/207), PPV was 83.8% (67/80), NPV was 96.5% (194/201), and consistency was 92.9% [(67+194)/281]. The sensitivity, specificity, PPV and NPV of sputum smear AFB were 51.4% (38/74), 97.1% (201/207), 86.3% (38/44), 84.8% (201/237) and 85.1% [(38+201)/281] respectively. The sensitivity and the consistency between sputum smear AFB and GeneXpert MTB/RIF had significant difference ($\chi^2=25.57, 15.42, P<0.001$). **Conclusion** GeneXpert MTB/RIF assay has advantages of simple operation, rapid operation, safety, high sensitivity and specificity. It could be used as one of the important methods for early detection of tuberculosis in primary hospitals, and which is worthy of promotion.

Key words: GeneXpert MTB/RIF; tuberculosis; primary hospitals

在全球范围内,结核病是由结核分枝杆菌(MTB)为单一传染源引起的慢性传染性疾病^[1]。根据世界卫生组织(WHO)发布的报告,2018 年全球约有

1 000 万人患有结核病,约有 150 万人死于结核相关性疾病^[2]。我国是结核病高负担国家,我国结核病患者约占全球结核病总人数的 9.7%,2017 年我国结核

作者简介:田海兵,男,主管技师,主要从事结核病分子诊断研究。△ 通信作者, E-mail: drlu@fudan.edu.cn.

本文引用格式:田海兵,卢大儒. 基层医院应用 GeneXpert MTB/RIF 检测诊断早期肺结核的价值分析[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(17): 2475-2478.

病发病人数和死亡人数分别约为 83.1 万和 3.93 万^[3]。因此,早期诊断和规范化治疗是降低结核病发病率和病死率的关键所在。基层医院在结核病的早期诊断、管理、传报和转诊方面起关键性作用。然而,基层医院在面对疑似结核病患者时,往往缺乏准确、快速、特异度高的诊断方法,容易漏诊^[4]。因此,快速、准确的诊断技术对于结核病的早期诊断和治疗非常重要。MTB/利福平耐药实时荧光定量基因扩增检测系统(GeneXpertMTB/RIF,以下简称 Xpert 系统)作为新的分子诊断技术已被广泛应用于临床,该技术使用 5 种分子信标,涵盖了细菌 RNA 聚合酶 β 亚基的编码基因(rpoB 基因)81 bp 利福平(RIF)耐药核心区(RDR),完成一份标本检测仅需 2 h。Xpert 系统不仅能够快速检测标本中的 MTB,而且能够检测 rpoB 基因是否存在突变,判断 MTB 对 RIF 的耐药性^[5-6]。本研究分析了 Xpert 系统在基层医院应用情况,以评价该技术对结核病诊断的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2020 年 1—9 月上海市奉贤区古华医院结核病专科门诊就诊的 288 例疑似肺结核患者作为研究对象,其中男 154 例,女 134 例;年龄 13~82 岁,平均(47.5±19.3)岁。纳入标准:胸部影像学检查符合肺结核影像学表现,或具有肺结核可疑症状(咳嗽≥2 周或咯血、发热、体质量减轻>3 kg)及有结核患者密切接触史。排除标准:(1)接受过抗结核治疗;(2)存在其他呼吸道感染。

1.2 仪器与试剂 美国赛沛公司的 Xpert 系统及其配套试剂;美国 BD 公司的 BACTEC MGIT320 全自动分枝杆菌快速培养系统(以下简称 MGIT320)及配套试剂;MPT64MTB 抗原检测试剂盒购自美艾利尔(中国)医疗器械有限公司;Ziehl-Neelsen 抗酸染色液、L-J 固体培养基购自珠海贝索生物技术有限公司。

1.3 方法

1.3.1 标本采集 用洁净的痰瓶收集所有研究对象清晨第一口痰,每例患者收集 3 份标本,每份标本 2 mL 痰液,收集后立即送检,2~8℃ 保存,并在 3 d 内完成检测。

1.3.2 痰涂片抗酸染色镜检(ABF) 按《中国结核病防治规划 痰涂片镜检质量保证手册》^[7],取无菌棉签搅拌痰液使其充分混匀,每份标本涂 3 张玻片,干燥后进行痰涂片 AFB。镜下未见抗酸杆菌判断为阴性,见抗酸杆菌判断为阳性,并根据抗酸菌量多少判为 4+、3+、2+、1+、≤9 条/300 个高倍视野。

1.3.3 MTB 培养及药敏试验 液体培养:取 1 份痰液标本用 N-乙酰基 L-半胱氨酸(NALC)NaOH 消化液进行消化,去污染,接种于 MGIT320 培养管中。仪器出现阳性报警后取出,经 AFB 后证实为抗酸菌,同时用 MPT64 抗原检测,并记录出现阳性的天数。药敏试验:对所培养的阳性菌鉴定后如为 MTB,采用 MGIT320 配套的药敏试剂盒,按说明书进行药敏试验,并记录结果。

1.3.4 Xpert 系统检测 将痰液标本用含有异丙醇

和 NaOH 的标本处理液(SR)消化处理,痰液和处理液的比例为 1:2,旋涡振荡 20 s,室温静置 15 min,用配套的滴管取 2 mL 消化液装入反应盒中,将反应盒装载入仪器,全自动仪器完成提取和扩增。MTB 数量按 MTB-DNA 拷贝数高低分为高、中、低、极低、未检出 5 个量级,RIF 耐药性检测结果为敏感或者耐药。

1.3.5 质量控制 上海市奉贤区古华医院检验科参加上海市疾病预防控制中心结核实验室每年两次 MTB 涂片镜检、药敏试验和 MTB 分子诊断技术能力验证工作,成绩合格;本研究中的相关操作由两名经验丰富的检验人员同时操作,确保检测质量。

1.4 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件进行数据处理及统计分析。呈正态分布、方差齐的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以例数或百分率表示,多组间比较采用 χ^2 检验,多组间中的两两比较采用 Fisher 确切概率法。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。灵敏度、特异度、阳性预测值(PPV)、阴性预测值(NPV)和 $Kappa$ 值采用 Excel2013 软件计算, $Kappa$ 值>0.75 表示具有高度的一致性。

2 结果

2.1 剔除研究对象情况 在疑似肺结核患者中,排除 2 例培养后 AFB 判断为污染标本的患者,5 例患者标本 MGIT320 培养后经 AFB 见抗酸杆菌,但 MPT64 MTB 抗原检测结果为阴性,判断可能为非结核分枝杆菌(NTM),或存在 MPT64 蛋白编码区变异,最终 281 例疑似肺结核患者纳入数据统计。

2.2 痰涂片 AFB、MGIT320 培养、Xpert 系统检测阳性率比较 281 例疑似肺结核患者中,痰涂片 AFB 阳性为 44 例,阳性率为 15.7%;MGIT320 培养阳性 74 例,阳性率为 26.3%;Xpert 系统检测阳性为 80 例,阳性率为 28.5%。Xpert 系统检测和痰涂片 AFB,以及痰涂片 AFB 和 MGIT320 培养的阳性率比较,差异有统计学意义($\chi^2 = 13.41, 9.65, P < 0.05$)。而 Xpert 系统检测与 MGIT320 培养的阳性率比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.322, P > 0.05$)。

2.3 痰涂片 AFB、Xpert 系统的检测性能比较 以 MGIT320 培养为金标准,根据 Xpert 系统、痰涂片 AFB 检测结果计算灵敏度、特异度、PPV、NPV。Xpert 系统检测的灵敏度为 90.5%(67/74),特异度为 93.7%(194/207)。痰涂片 AFB 检测的灵敏度为 51.4%(38/74),特异度为 97.1%(201/207)。痰涂片 AFB 与 Xpert 系统检测的灵敏度、NPV、一致性比较,差异有统计学意义($\chi^2 = 25.57, 16.84$ 和 $15.42, P < 0.05$),而特异度、PPV 比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 2.70, 0.149, P > 0.05$)。见表 1、2。

Xpert 系统检测与 MGIT320 培养之间的一致性为 92.9%, $Kappa$ 值为 0.85,具有高度的一致性。不一致性方面,13 例 Xpert 系统检测为阳性标本,但 MGIT320 培养为阴性,在这 13 例中,AFB 有 5 例为阳性,并有 10 例疑似肺结核患者临床诊断为肺结核并接受了抗结核治疗症状得到改善,3 例为陈旧性病

灶,显示出 Xpert 系统具有较强的检测能力。

2.4 Xpert 系统检测与痰涂片 AFB 量级的比较
281 例疑似肺结核患者标本中,经 Xpert 系统检测评定为高、中、低、极低、未检出 5 个等级的例数分别为 9、27、21、23、201 例,经 AFB 评定为 4+、3+、2+、1+、≤9 条/HP 和阴性的例数分别为 5、2、14、17、12、230 例。见表 3。

2.5 Xpert 系统检测与 MGIT320 培养+药敏分析结果比较 在 281 例疑似患者中,Xpert 系统检测阳性为 80 例,其中 5 例检测为 RIF 耐药。MGIT320 培

养阳性为 74 例,药敏分析结果显示 RIF 耐药为 6 例。见表 4。

表 1 痰涂片 AFB、MGIT320 培养、Xpert 系统检测结果比较(n)

项目	MGIT320 培养阳性	MGIT320 培养阴性	合计
痰涂片 AFB 阳性	38	6	44
痰涂片 AFB 阴性	36	201	237
Xpert 系统阳性	67	13	80
Xpert 系统阴性	7	194	201

表 2 痰涂片 AFB 与 Xpert 系统检测性能比较[% (95%CI)]

方法	灵敏度	特异度	PPV	NPV	一致性
痰涂片 AFB	51.4(39.4~63.1)	97.1(94.3~98.9)	86.3(72.6~94.8)	84.8(79.6~89.1)	85.1(80.3~89.0)
Xpert 系统检测	90.5(81.5~96.1)	93.7(89.5~96.6)	83.8(73.8~91.1)	96.5(93.0~98.6)	92.9(89.2~95.6)
χ^2	25.57	2.70	0.15	16.84	15.42
P	<0.001	0.100	0.699	<0.001	<0.001

表 3 Xpert 系统与痰涂片 AFB 各等级量级的比较(n)

Xpert 系统检测	痰涂片 AFB						合计
	4+	3+	2+	1+	≤9 条/HP	阴性	
高	3	1	2	3	0	0	9
中	1	1	7	9	9	0	27
低	1	0	5	2	1	12	21
极低	0	0	0	2	2	18	23
未检出	0	0	0	1	0	200	201
合计	5	2	14	17	12	230	281

MGIT320 培养为金标准,Xpert 系统检测的灵敏度为 90.5%,特异度为 93.7%;痰涂片 AFB 检测的灵敏度为 51.4%,特异度为 97.1%,这与国内外多篇研究结果相似^[11-14],显示出 Xpert 系统对肺结核诊断具有较高的灵敏度和特异度。痰涂片 AFB 和 MGIT320 培养阳性率较 Xpert 系统检测阳性率低的原因主要是方法学的局限性,每毫升标本需要 $5\times10^3\sim1\times10^4$ 个细菌才能检出,而 Xpert 系统每毫升痰标本仅需 131 个细菌就能检出^[5,12]。当 Xpert 系统检测等级越低,AFB 出现阴性的概率越大。而 MGIT320 培养只能检出活菌,前处理时,4%NaOH 液化痰液的同时可能会杀死 MTB,导致培养失败。而且,MGIT320 培养并不能区分 MTB 还是 NTM,通过 MPT64 MTB 抗原检测培养阳性菌,有 5 例 MPT64 MTB 抗原检测为阴性,Xpert 系统检测皆为阴性,说明 Xpert 系统对区分 NTM 有较高的参考价值。Xpert 系统检测的局限性主要是不能区分死菌还是活菌。

RIF 耐药性是耐多药性结核病(MDR-TB)的关键指标,95%的 RIF 耐药突变发生在 rpoB 基因 81 bp RRDR。Xpert 系统的 5 个探针覆盖该突变区,从而能够快速检测出耐药信息^[15]。MGIT320 培养+药敏分析检测出 6 例耐药,而 Xpert 系统检测出 5 例耐药,具有高度的一致性,大样本数据比较也得到证实^[16]。不一致的原因可能是非 rpoB 基因突变导致,尚需加大样本量测序方法予以确认突变类型。从检测时间上看,Xpert 系统检测只需要 2 h 即可检测出 RIF 耐药性,而 MGIT320 培养+药敏分析总共需要约 20.5 d,显示出 Xpert 系统具有较大的优势。

综上所述,Xpert 系统在结核病检测方面具有操作简单、检测时间短、灵敏度、特异度高等优势,不但能够准确检出含菌量低的标本,对 NTM 感染也有较高的参考价值,同时还能检测出 RIF 耐药的情况。因此,Xpert 系统检测系统非常适合在基层医院开展,在结核病的早期诊断、转诊、治疗方面具有重要价值。

表 4 Xpert 系统检测与 MGIT320 培养+药敏分析结果比较(n)

Xpert 系统检测	MGIT320 培养+药敏分析		合计
	耐药	敏感	
耐药	5	0	5
敏感	1	68	69
合计	6	68	74

2.6 3 种方法阳性检出时间比较 Xpert 系统检测阳性结果报告时间为 2 h;痰涂片 AFB 报出阳性结果平均耗时为 4 h(包括涂片、干燥、染色、镜检过程);MGIT320 培养阳性报告时间为(12.0±5.5)d;培养 42 d 无 MTB 生长则报告为阴性。培养后药敏分析还需要(8.2±4.3)d。

3 讨 论

2010 年,WHO 认可并推广 Xpert 系统在全球结核病高发国家使用^[8]。与 MGIT320 培养比较,Xpert 系统操作简单,对实验室环境要求比较低,人员简单培训即可上岗操作,检测时间为 2 h,被视作第一个 MTB 检测的即时检验技术(POCT),基层医院及社区卫生中心也可开展^[9-10]。

本研究结果显示,在 281 例疑似肺结核患者中,痰涂片 AFB 阳性 44 例,阳性率为 15.7%;MGIT320 培养阳性 74 例,阳性率为 26.3%;Xpert 系统检测阳性 80 例,阳性率为 28.5%。Xpert 系统检测阳性率明显高于痰涂片 AFB 和 MGIT320 培养。以

参考文献

[1] KATHERINE F, PHILIPPE G, ALIMUDDIN Z, et al. The global tuberculosis epidemic and progress in care, prevention, and research: an overview in year 3 of the End TB era[J]. *Lancet Respir Med*, 2018, 6(4): 299-314.

[2] ADAM M, PHILIPPE G, CHARALAMBOS S, et al. Global epidemiology of tuberculosis and progress toward meeting global targets-worldwide, 2018 [J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2020, 69(11): 281-285.

[3] 王晓君, 李月华, 易风莲, 等. 1990—2017 年中国结核病流行与控制情况[J]. *中华流行病学杂志*, 2020, 41(6): 856-860.

[4] 林雪峰, 支晓阳. GeneXpertMTB/RIF 实时荧光定量 PCR 系统在肺结核诊断及利福平耐药检测中的应用[J]. *中国卫生检验杂志*, 2017, 27(6): 853-856.

[5] BLAKEMORE R, STORY E, HELB D, et al. Evaluation of the analytical performance of the Xpert MTB/RIF assay[J]. *J Clin Microbiol*, 2010, 48(7): 2495-2501.

[6] DERENDINGER M, DOLBY T, SIMPSON J, et al. Diagnostic accuracy and utility of fluorotype MTBDR, a new molecular assay for multidrug-resistant tuberculosis[J]. *J Clin Microbiol*, 2018, 56(9): 1-13.

[7] 中国疾病预防控制中心. 中国结核病防治规划 痰涂片镜检质量保证手册[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2004: 21-30.

[8] World Health Organization. Policy statement: automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF System[S]. Geneva: World Health Organization, 2011.

[9] 刘斌, 刘君, 裴豪, 等. 结核分枝杆菌实验室及其药敏检测

技术进展[J]. *中华医院感染学杂志*, 2020, 30(15): 2396-2400.

[10] GHULAM R, ARIF M K, RAZA M, et al. Detection of *Mycobacterium tuberculosis* in AFB smear-negative sputum specimens through MTB culture and GeneXpert® MTB/RIF assay [J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2019, 33: 2058738419827174.

[11] GELETA D A, MEGERSA Y C, GUDETA A N, et al. Xpert MTB/RIF assay for diagnosis of pulmonary tuberculosis in sputum specimens in remote health care facility [J]. *BMC Microbiol*, 2015, 15: 220.

[12] TANG T, LIU F, LU X, et al. Evaluation of GeneXpert MTB/RIF for detecting *Mycobacterium tuberculosis* in a hospital in China[J]. *J Int Med Res*, 2017, 45(2): 816-822.

[13] 吕纯芳, 吴健虹, 卢留珠, 等. 国产实时荧光定量 PCR 试剂与 GeneXpert MTB/RIF 检测结核分枝杆菌的对比分析[J]. *中国防痨杂志*, 2020, 42(1): 60-65.

[14] 孟兴法, 范国津, 蒋银, 等. 基层医院开展 GeneXpert MTB 技术在结核病早期诊断中的可行性研究[J]. *中国卫生检验杂志*, 2018, 28(24): 3027-3029.

[15] UDDIN M K, RAHMAN A, ATHER M F, et al. Distribution and frequency of rpo B mutations detected by Xpert MTB/RIF assay among beijing and non-beijing rifampicin resistant *mycobacterium tuberculosis* isolates in bangladesh [J]. *Infect Drug Resist*, 2020, 13: 789-797.

[16] TERZI H A, AYDEMIR O, KARAKECE E, et al. Comparison of the GeneXpert® MTB/RIF test and conventional methods in the diagnosis of *mycobacterium tuberculosis*[J]. *Clin Lab*, 2019, 65(1): 10. 7754.

(收稿日期: 2020-12-16 修回日期: 2021-04-09)

(上接第 2474 页)

将具有广阔的空间。但考虑到检测的临床标本相对数量较少, 下一步将与化学发光检测试剂盒进行大量血清标本比对试验, 将对自制试剂盒灵敏度、特异度, 及其与其他化学发光检测试剂盒的一致性和符合率进行进一步研究。

量子点荧光免疫层析法 IL-6 试剂盒的开发旨在为临床上检测 IL-6 提供更加简便、快捷的检测方法, 对 IL-6 的早期诊断及临床检验具有重要价值。

参考文献

[1] 付俊, 罗宇鸿. 白细胞介素 6、超敏 C-反应蛋白、血清降钙素原在早期感染诊断中的意义分析[J/CD]. *临床医药文献电子杂志*, 2018, 5(A2): 194-199.

[2] 张莹莹, 张丽丽, 杨庆辉. 白细胞介素-6 与肿瘤坏死因子- α 在心房颤动中的作用研究进展[J]. *心血管病学进展*, 2020, 41(2): 132-135.

[3] 王超. Cu-Fe-S 基量子点的制备与光学/光电性质研究[D]. 长春: 吉林大学, 2019.

[4] 史晓朋, 秦历杰, 杨蕾, 等. 白细胞介素-6 联合 CD4⁺ T 淋巴细胞检测对评估新型冠状病毒肺炎严重程度及预后的价值[J]. *中华危重病急救医学*, 2020, 32(10): 1165-1170.

[5] ZUMLA A, HUI D S, AZHAR E I, et al. Reducing mor-

tality from 2019-nCoV: host-directed therapies should be an option[J]. *Lancet*, 2020, 395(10224): e35-e36.

[6] 陈成, 张小容, 鞠振宇, 等. 新型冠状病毒肺炎引发细胞因子风暴的机制及相关免疫治疗研究进展[J]. *中华烧伤杂志*, 2020, 36(6): 471-475.

[7] 唐劲松, 宣春, 林景涛, 等. C-反应蛋白、白细胞介素-6 及降钙素原检测在新冠肺炎中的临床意义[J]. *实用医学杂志*, 2020, 36(7): 839-841.

[8] VALENT P. KIT D816V and the cytokine storm in mastocytosis: production and role of interleukin-6[J]. *Haematologica*, 2020, 105(1): 5-6.

[9] 张丽, 孙胜利, 陈倩, 等. 白细胞介素-6 和肿瘤坏死因子测定试剂盒在仪器 IMMULITE1000 化学发光分析仪的性能验证[J]. *中国卫生检验杂志*, 2018, 28(23): 2897-2900.

[10] 刘传志, 李伟, 刘桂莹, 等. 降钙素原荧光免疫层析方法的建立[J]. *生物工程学报*, 2018, 34(3): 440-448.

[11] TANG J S, WU L L, LIN J T, et al. Development of quantum dot-based fluorescence lateral flow immunoassay strip for rapid and quantitative detection of serum interleukin-6[J]. *J Clin Lab Anal*, 35(5): e23752.

[12] 张文琪. 荧光定量免疫层析法检测白细胞介素 6 的建立及应用[D]. 广州: 华南理工大学, 2017.

(收稿日期: 2020-11-17 修回日期: 2021-04-09)