

Biofire Filmarray 下呼吸道试剂盒在危重症新型冠状病毒肺炎继发感染患者中的应用效果评价

范俊平¹, 肖 盟², 王京岚¹, 陈 雨², 张 栋², 夏 鹏³, 柯帆航⁴, 赵 静¹,
杨燕丽¹, 孙雪峰¹, 赵 颖², 徐英春²

中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院 ¹呼吸与危重症医学科 ²检验科 ³肾内科, 北京 100730

⁴中国医学科学院 北京协和医学院临床医学八年制, 北京 100730

通信作者: 徐英春 电话: 010-69159766, E-mail: xycopumch@139.com

【摘要】目的 探讨 Biofire Filmarray 下呼吸道试剂盒 (pneumonia panel, PN) 在危重症 COVID-19 继发感染患者中的应用效果。**方法** 回顾性分析 2020 年 2 月至 4 月武汉同济医院中法新区 ICU 危重症 COVID-19 患者的临床资料。经支气管镜获取患者肺泡灌洗液后分别送检 Biofire Filmarray PN/普通培养, 比较两种方法的检测结果, 并计算其一致率。结果共 21 例符合纳入标准的危重症 COVID-19 患者入选本研究, 送检下呼吸道标本 54 份, 包括 Biofire Filmarray PN 组 21 例患者 33 份 (61.1%) 标本、普通培养组 14 例患者 21 份 (38.9%) 标本, 其中 19 对 (共 38 份) 为两种方法“背靠背”送检。Biofire Filmarray PN 组结果回报时间约为 1 h, 20 例患者 32 份 (97.0%) 阳性标本, 检出病原体 74 例次, 其中鲍曼不动杆菌复合体 29 例次 (39.2%), 铜绿假单胞菌 21 例次 (28.4%), 肺炎克雷伯菌 16 例次 (21.6%), 大肠杆菌 5 例次 (6.8%), 阴沟肠杆菌、流感嗜血杆菌及呼吸道合胞病毒各 1 例次 (1.4%)。普通培养组结果回报时间约为 3 d, 11 例患者 16 份 (76.2%) 阳性标本, 检出病原体 19 例次, 其中为铜绿假单胞菌 8 例次 (42.1%), 鲍曼不动杆菌 6 例次 (31.6%), 嗜麦芽窄食单胞菌 4 例次 (21.1%), 粘金黄杆菌 1 例次 (5.3%)。19 对“背靠背”送检标本中, Biofire Filmarray PN 组和普通培养组结果吻合者为 15 对, 一致率为 78.9%。**结论** 危重症 COVID-19 患者易继发感染, 病原体以鲍曼不动杆菌复合体、铜绿假单胞菌多见。Biofire Filmarray PN 可用于此类患者的下呼吸道病原学诊断, 具有回报速度的优势, 但其灵敏度需大样本研究进一步验证。

【关键词】 新型冠状病毒肺炎; 下呼吸道感染; 病原学检测; 效果评价

【中图分类号】 R446.5; R511 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-9081(2021)01-0038-06

DOI: 10.12290/xhyxzz.20200264

Value of Biofire Filmarray Pneumonia Panel in Evaluating Secondary Infection in Critically Ill Patients with Coronavirus Disease 2019

FAN Jun-ping¹, XIAO Meng², WANG Jing-lan¹, CHEN Yu², ZHANG Dong², XIA Peng³, KE Fan-hang⁴,
ZHAO Jing¹, YANG Yan-li¹, SUN Xue-feng¹, ZHAO Ying¹, XU Ying-chun²

¹Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, ²Department of Clinical Laboratory, ³Department of Nephrology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

⁴School of Clinical Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: XU Ying-chun Tel: 86-10-69159766, E-mail: xycopumch@139.com

【Abstract】Objective To explore the application value of Biofire Filmarray pneumonia panel (PN) in

基金项目: 十三五“艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治”国家科技重大专项 (2017ZX10103004); 中国医学科学院医学与健康科技创新工程 (2018-I2M-1-003); 北京市科技新星计划 (Z201100006820127)

范俊平、肖盟对本文同等贡献

引用本文: 范俊平, 肖盟, 王京岚, 等. Biofire Filmarray 下呼吸道试剂盒在危重症新型冠状病毒肺炎继发感染患者中的应用效果评价 [J]. 协和医学杂志, 2021, 12 (1): 38-43. doi: 10.12290/xhyxzz.20200264.

detection of secondary and concomitant pathogen among critically ill patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). **Methods** We consecutively included and analyzed the clinical data of critically ill patients with COVID-19 transferred to the ICU from February to April 2020 in the Sino-French Campus of Wuhan Tongji Hospital. Samples of Bronchoalveolar lavage fluid obtained by bedside bronchoscopy were sent for Biofire Filmarray PN and standard culture concomitantly. We compared the results of two methods and evaluated their concordance.

Results In total, 21 critically ill patients with COVID-19 were included and 54 samples were tested, including 33 (61.1%) Biofire Filmarray PN tests (21 patients) and 21 (38.9%) standard cultures (14 patients), in which 19 pairs (38 samples) underwent both tests simultaneously. In Biofire Filmarray PN group, the turnaround time was about 1 hour. There were 74 positive results in 32 samples (97.0%) from 20 patients, including 29 cases (39.2%) of *Acinetobacter baumannii* complex, 21 cases (28.4%) of *Pseudomonas aeruginosa*, 16 cases (21.6%) of *Klebsiella pneumoniae*, 5 cases (6.8%) of *Escherichia coli*, 1 case (1.4%) each of *Enterobacter cloacae*, *Haemophilus influenzae*, and respiratory syncytial virus. In the standard culture group, the turnaround time was about 3 days. 19 positive results returned in 16 (76.2%) samples from 11 patients, including 8 cases (42.1%) of *Pseudomonas aeruginosa*, 6 cases (31.6%) of *Acinetobacter baumannii*, 4 cases (21.1%) of *Stenotrophomonas malt* and 1 case (5.3%) of *Myxobacterium*. Among the 19 pairs of “back-to-back” specimens, 15 pairs were concordant, and the agreement ratio was 78.9%. **Conclusions** *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* may be the common pathogens of secondary or concomitant infection in critically ill patients with COVID-19. Biofire Filmarray PN is a rapid diagnostic test and has application value in such patients; its sensitivity and accuracy require further investigation with larger sample sizes.

【Key words】 coronavirus disease 2019; lower respiratory tract infection; pathogen detection; evaluation

Funding: National Major Science and Technology Project for the Control and Prevention of Major Infectious Diseases of China (2017ZX10103004); CAMS Innovation Fund for Medical Sciences (CIFMS) (2018-I2M-1-003); Beijing Nova Program (Z201100006820127)

Med J PUMCH, 2021, 12(1):38-43

新型冠状病毒肺炎 (coronavirus disease 2019, COVID-19) 已成为肆虐全球的大流行性疾病, 与 2009 年的 H1N1 流感疫情相比, 此次疫情的危重症患者比率明显升高, 约 5% 需转入 ICU 治疗^[1]。危重症 COVID-19 患者, 特别是转入 ICU 的患者易继发感染, 预后较差^[2-3]。对继发感染者呼吸道标本进行涂片、培养、分离和鉴定以明确病原体是治疗的关键, 亦可减少不必要的抗生素尤其是广谱抗生素的使用^[4]。但传统病原菌培养方法灵敏度差、耗时长, 而重症患者病情变化快, 对检测的时限性要求高, 传统检测方法难以满足。近年来, 虽然包括新一代测序技术在内的分子病原学诊断得到快速发展, 但由于呼吸道本身存在定植病原体, 分子技术检测过于敏感, 难以准确区分定植和致病病原体。此外, 分子检测手段常需外送标本, 耗时亦较久, 限制了其广泛应用^[5]。

梅里埃诊断的 Biofire Filmarray 下呼吸道试剂盒 (pneumonia panel, PN) 是一种新开发的商业化病原学诊断技术, 其将巢式多重 PCR (nested multiplex PCR) 与实时 PCR (real-time PCR) 相结合, 可在同

一试剂盒中执行核酸提取、扩增、检测和数据分析整个过程, 并提供半定量报告。该试剂盒涵盖 18 种常见细菌性病原体、9 种病毒和 7 种耐药基因 (表 1), 其应用已得到美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 的批准^[6]。作为一种床旁检测技术 (point-of-care testing, POCT), Biofire Filmarray PN 样品准备时间仅数分钟, 约 1 h 即可出检测结果, 是一种方便快捷的下呼吸道病原学检测手段。本研究旨在探讨 Biofire Filmarray PN 在危重症 COVID-19 继发感染患者病原体检测中的应用效果。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究为回顾性分析。回顾性收集并分析 2020 年 2 月至 4 月武汉同济医院中法新区收入 ICU (北京协和医院援鄂医疗队整建制接管该 ICU 病房) 且接受下呼吸道病原学检测的危重症 COVID-19 患者的临床资料。所有患者均经口咽或鼻咽拭子 PCR 检

表 1 Biofire Filmarray 下呼吸道试剂盒检测靶标分类

类别	种属
细菌 (半定量)*	钙不动杆菌-鲍曼不动杆菌复合体 阴沟肠杆菌复合体 大肠杆菌 嗜血杆菌流感 产气克雷伯菌 产酸克雷伯菌 肺炎克雷伯菌 卡他莫拉菌 变形杆菌属 铜绿假单胞菌 粘质沙雷氏菌 金黄色葡萄球菌 无乳链球菌 肺炎链球菌 化脓性链球菌
病毒 (定性)	甲型流感 乙型流感 腺病毒 冠状病毒 副流感病毒 呼吸道合胞病毒 人鼻病毒/肠病毒 人间质肺病毒 MERS 冠状病毒
非典型细菌 (定性)	嗜肺军团菌 肺炎支原体 肺炎衣原体
抗生素耐药基因	CTX-M [#] KPC [#] NDM [#] OXA-48-like [†] VIM [#] IMP [*] mecA/mecC 和 MREJ [‡]

* 以 $10^4/10^5/10^6/\geq 10^7$ 拷贝/mL 的形式报告；[#] 同时检测到钙不动杆菌-鲍曼不动杆菌复合体、阴沟肠杆菌复合体、大肠杆菌、产气克雷伯菌、产酸克雷伯菌、肺炎克雷伯菌、变形杆菌属、铜绿假单胞菌或粘质沙雷氏菌时报告；[†] 同时检测到阴沟肠杆菌复合体、大肠杆菌、产气克雷伯菌、产酸克雷伯菌、肺炎克雷伯菌、变形杆菌属或粘质沙雷氏菌时报告；[‡] 同时检测到金黄色葡萄球菌时报告；MERS：中东呼吸综合征

测确诊为 COVID-19，经临床表现及影像学表现确定为重型/危重型。

本研究已通过北京协和医院伦理审查委员会审批 (审批号：ZS-2326)。

1.2 研究方法

1.2.1 资料收集

通过医院信息系统收集患者基线资料、治疗和预后信息，包括性别、年龄、基础疾病、起病症状、危重症评分等。

1.2.2 标本获取和送检

患者转入 ICU 后，由临床医生决定采集下呼吸道

病原学的指征和时机，由有经验的呼吸与危重症医学科医师使用 Ambu Scope 床旁支气管镜系统对患者进行支气管镜检查，选取影像有提示或有脓性分泌物的部位进行灌洗，获取支气管肺泡灌洗液后立即送检。2020 年 3 月之前因临床微生物实验室无法使用，仅采用 Biofire Filmarray PN (梅里埃诊断中国公司免费捐赠) 进行检测，之后同一份标本同时送检 Biofire Filmarray PN 及微生物实验室进行普通培养。

1.3 数据学处理

采用 Microsoft Excel 2019 软件进行数据描述和整理，氧合指数、采集标本距转入 ICU 时间等计量资料符合正态性分布，以均数±标准差表示；年龄为偏态分布计量资料，以中位数（四分位数）表示；性别、合并疾病、临床症状所占比率等计数资料以频数（百分率）表示。

2 结果

2.1 一般临床资料

共 21 例符合纳入标准的危重症 COVID-19 患者入选本研究。其中，男性 12 例 (57.1%)，女性 9 例 (42.9%)；中位年龄 66 (53, 80) 岁；合并高血压 10 例 (47.6%)，糖尿病 5 例 (23.8%)，脑血管病 4 例 (19.1%)，冠心病 3 例 (14.3%)，慢性呼吸系统疾病 2 例 (9.5%)；起病症状分别为发热 18 例 (85.7%)，呼吸困难 15 例 (71.4%)，咳嗽 14 例 (66.7%)，乏力 11 例 (52.4%)，咳痰 10 例 (47.6%)，肌痛 6 例 (28.6%)；入 ICU 时急性生理学和慢性健康状况评分 II (acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II) 评分为 (14.1±4.4) 分，序贯器官衰竭评分 (sequential organ failure assessment, SOFA) 为 (5.9±2.2) 分，氧合指数为 (129.2±79.8) mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa)。

21 例患者均行气管插管及机械通气，均接受广谱抗生素治疗。共送检下呼吸道标本 54 份，均为肺泡灌洗液，包括 Biofire Filmarray PN 检测 33 份 (61.1%)，普通培养 21 份 (38.9%)，其中 19 对 (38 份) 为“背靠背”送检 Biofire Filmarray PN 和普通培养。获取各标本的时间距起病时间为 (44.9±15.5) d，距插管时间为 (20.6±11.7) d，距转入 ICU 时间为 (16.4±11.1) d。

2.2 下呼吸道标本培养回报结果

Biofire Filmarray PN 组结果回报时间约为 1 h，21 例患者中共 20 例 32 份回报阳性，阳性率为 97.0%

(32/33)。其中 30 份回报病原体大于 1 种, 回报病原体共计 74 例次, 包括鲍曼不动杆菌复合体 29 例次 (39.2%), 铜绿假单胞菌 21 例次 (28.4%), 肺炎克雷伯菌 16 例次 (21.6%), 大肠杆菌 5 例次 (6.8%), 阴沟肠杆菌、流感嗜血杆菌及呼吸道合胞病毒各 1 例次 (1.4%)。半定量分析显示, 细菌性病原体 $\geq 10^7$ 拷贝数/mL 28 例次 (38.4%), 10^6 拷贝数/mL 18 例次 (24.7%), 10^5 拷贝数/mL 14 例次 (19.2%), 10^4 拷贝数/mL 13 例次 (17.8%)。耐药基因共 56 例次, 其中 CTX-M 24 例次 (42.9%)、KPC 19 例次 (33.9%)、NDM 10 例次 (17.9%)、IMP 2 例次 (3.6%)、VIM 1 例次 (1.8%) (表 2)。

共 14 例患者 21 份标本送检普通培养, 该组结果回报时间约为 3 d, 其中 11 例患者 16 份标本回报阳性, 阳性率为 76.2% (16/21)。其中 3 份回报病原体大于 1 种, 检出病原体 19 例次, 包括铜绿假单胞菌 8 例次 (42.1%), 鲍曼不动杆菌 6 例次 (31.6%), 嗜麦芽窄食单胞菌 4 例次 (21.1%), 粘金黄杆菌 1 例次 (5.3%)。半定量分析显示, “+++” 10 例次, “++” 8 例次, “+” 1 例次 (表 3)。

表 2 Biofire Filmarray PN 组下呼吸道标本病原体回报结果半定量分析 (n)

病原体*	$\geq 10^7$	10^6	10^5	10^4
	拷贝数/mL	拷贝数/mL	拷贝数/mL	拷贝数/mL
鲍曼不动杆菌复合体	15	6	3	5
铜绿假单胞菌	10	5	6	0
肺炎克雷伯菌	1	5	4	6
大肠杆菌	2	2	0	1
阴沟肠杆菌	0	0	1	0
流感嗜血杆菌	0	0	0	1

* 另检出呼吸道合胞病毒 1 例次; Biofire Filmarray PN: Biofire Filmarray 下呼吸道试剂盒

表 3 普通培养组下呼吸道标本病原体回报结果

病原体	+++	++	+
	2	2	0
嗜麦芽窄食单胞菌	1	0	0
粘金黄杆菌	3	5	0
铜绿假单胞菌	4	1	1

2.3 Biofire Filmarray 下呼吸道试剂盒组和普通培养组结果一致性分析

因 Biofire Filmarray PN 组每份标本阳性结果多

大于 1 种, 故仅列出拷贝数最高的病原体及其拷贝数; 普通培养组则列出鉴定的最高菌量的菌株和菌量 (表 4)。两组对比发现, 19 对 (38 份) “背靠背” 送检标本中, Biofire Filmarray PN 组和普通培养组结果吻合者为 15 对, 一致率为 78.9% (15/19)。在不一致的 4 对标本中, 3 例普通培养结果为阴性, Biofire Filmarray PN 检测为阳性, 另 1 例普通培养为嗜麦芽窄食单胞菌, 该菌不在 Biofire Filmarray PN 的检测靶标内 (检出大肠杆菌)。此外, 普通培养组未分离到肺炎克雷伯菌, Biofire Filmarray PN 组则回报 16 例肺炎克雷伯菌阳性, 但拷贝数均相对较低。另 Biofire Filmarray PN 组检出大肠杆菌、阴沟肠杆菌、流感嗜血杆菌及呼吸道合胞病毒各 1 例。

3 讨论

本研究中, 21 例危重症 COVID-19 患者共送检下呼吸道标本 54 份, 包括 Biofire Filmarray PN 组检测 33 份 (61.1%)、普通培养组 21 份 (38.9%), 其中 19 对 (38 份) 为 “背靠背” 送检。两种方法均有较多阳性结果回报。19 对 “背靠背” 送检标本中, Biofire Filmarray PN 组和普通培养组结果的一致率为 78.9% (15/19)。

既往研究显示, 流感所致危重症患者可继发其他病原体感染, 继发感染亦是 ICU 流感患者死亡的重要原因^[7-8]。COVID-19 疫情暴发以来, 转入 ICU 的患者中, 13.5%~44% 存在明确的继发感染^[9]。其最常见的感染类型是细菌和真菌性肺炎, 分离出的病原体包括泛耐药鲍曼不动杆菌、肺炎克雷伯杆菌、产超广谱 β 内酰胺酶 (extended-spectrum β -lactamase, ESBL) 的铜绿假单胞菌、阴沟肠杆菌、粘质沙雷氏菌以及烟曲霉、黄曲霉、白色念珠菌和光滑念珠菌等真菌性病原体^[10]。由于普通培养灵敏度低、耗时长, 不能满足临床的需求。

Biofire Filmarray PN 是一种基于分子技术的病原诊断新技术, 该试剂盒已获得美国 FDA 批准用于辅助诊断下呼吸道感染, 具有耗时短、检测速度快的优势。Gadsby 等^[11]研究表明, 病原学诊断的快慢可影响下呼吸道感染患者的治疗决策, 特别是在危重症患者中, 早期病原学诊断可能有助于改善患者的预后。本研究首次在中国危重症 COVID-19 患者的病原学检测中使用 Biofire Filmarray PN。结果显示, Biofire Filmarray PN 组结果回报时间约为 1 h, 而普通培养组结果回报时间则约为 3 d, 提示 Biofire Filmarray PN 在检

表 4 Biofire Filmarray PN 组和普通培养组结果一致性评价

序号	Biofire Filmarray PN 组		普通培养组		病原体吻合性
	回报结果	拷贝数/mL	回报结果	菌量	
1	铜绿假单胞菌	$\geq 10^7$	铜绿假单胞菌	+++	一致
2	鲍曼不动杆菌	10^6	鲍曼不动杆菌	+++	一致
3	铜绿假单胞菌	$\geq 10^7$	铜绿假单胞菌	++	一致
4	呼吸道合胞病毒	-	阴性	-	一致
5	大肠杆菌	$\geq 10^7$	嗜麦芽窄食单胞菌	++	不一致
6	铜绿假单胞菌	10^6	铜绿假单胞菌	++	一致
7	阴性	-	阴性	-	一致
8	铜绿假单胞菌	$\geq 10^7$	阴性	-	不一致
9	鲍曼不动杆菌	$\geq 10^7$	阴性	-	不一致
10	鲍曼不动杆菌	$\geq 10^7$	鲍曼不动杆菌	++	一致
11	铜绿假单胞菌	10^6	阴性	-	不一致
12	铜绿假单胞菌	$\geq 10^7$	铜绿假单胞菌	++	一致
13	铜绿假单胞菌	$\geq 10^7$	铜绿假单胞菌	+++	一致
14	鲍曼不动杆菌	$\geq 10^7$	鲍曼不动杆菌	+++	一致
			粘金黄杆菌	+++	
15	鲍曼不动杆菌	$\geq 10^7$	鲍曼不动杆菌	+	一致
	铜绿假单胞菌				
16	铜绿假单胞菌	$\geq 10^7$	铜绿假单胞菌	+++	一致
17	铜绿假单胞菌	$\geq 10^7$	铜绿假单胞菌	++	一致
18	铜绿假单胞菌	10^6	铜绿假单胞菌	++	一致
19	鲍曼不动杆菌	$\geq 10^7$	鲍曼不动杆菌	+++	一致
			嗜麦芽窄食单胞菌	+++	

Biofire Filmarray PN: 同表 2

测时效性方面具有绝对优势。

本研究 Biofire Filmarray PN 组送检的 21 例患者中, 20 例 (95.3%) 回报阳性, 普通培养组 14 例患者中, 11 例 (78.6%) 回报阳性, 提示危重症 COVID-19 患者合并继发感染较常见。在检出病原体类别方面, Biofire Filmarray PN 和普通培养均证实鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌是转入 ICU 的危重症 COVID-19 患者最常合并的下呼吸道病原体; 此外, Biofire Filmarray PN 亦检出了较高比率的肺炎克雷伯菌和大肠杆菌, 这与既往文献^[10]报道相符。在检出耐药基因方面, 主要为 ESBL 相关的耐药基因 (CTX-M) 以及耐碳青霉烯肠杆菌相关耐药基因 (KPC 和 NDM), 提示耐药菌株的存在是 ICU 值得持续关注的问题。

在 Biofire Filmarray PN 与普通培养结果一致性方面, Buchan 等^[6]比较了 259 例成年患者的肺泡灌洗液标本培养结果, Biofire Filmarray PN 与普通培养法针对 15 种靶标病原体回报结果的阳性一致率 (positive percent agreement) 为 96.2%, 阴性一致率 (negative percent agreement) 为 98.1%。进一步研究发现 70.7% 的患者有基于 Biofire Filmarray PN 检测结果调整抗生素的潜力, 48.2% 的患者可据此停用或降级抗生素, 抗生素使用日平均可减少 6.2 d。另一项研究评价了 51

例转入 ICU 患者的 59 份呼吸道吸取物或肺泡灌洗液标本回报结果, Biofire Filmarray PN 检出的最常见细菌性病原体为鲍曼不动杆菌 (10.2%)、肺炎克雷伯菌 (16.9%)、铜绿假单胞菌 (11.9%), 另有 27.1% 标本检出了病毒; 与普通培养结果的阳性一致率为 90%, 阴性一致率为 97.4%^[12]。本研究结果显示, Biofire Filmarray PN 和普通培养结果的一致率为 78.9%。不一致的 4 对标本中, 3 例普通培养为阴性, Biofire Filmarray PN 检测为阳性, 另 1 例普通培养为嗜麦芽窄食单胞菌, 该菌不在 Biofire Filmarray PN 的靶标内。另 Biofire Filmarray PN 检出大肠杆菌、阴沟肠杆菌、流感嗜血杆菌及呼吸道合胞病毒各 1 例。本研究结果提示 Biofire Filmarray PN 可能是检测危重症 COVID-19 患者继发感染病原体的理想方法。Biofire Filmarray PN 和普通培养结果的一致率低于既往报道的结果, 可能与样本量较小, 普通培养灵敏度低等有关。

由于定性检测的限制, Biofire Filmarray PN 无法明确 KPC 等耐药基因, 而普通培养则可用抗生素敏感实验来评价耐药菌的存在。由于方法不同, 目前二者无法进行直接比较。本研究分离到的病原体多数为多重耐药菌, 即使未分离到耐药菌或相应耐药表型, 若 Biofire Filmarray PN 提示耐药基因存在, 仍需警惕

抗生素对耐药菌的被动筛选，最终导致耐碳青霉烯类肠杆菌等耐药病原体的感染。因此，Biofire Filmarray PN 的耐药基因检测一方面可起到警示作用，提醒临床医生尽可能避免或减少不必要的广谱抗生素使用；另一方面，耐药基因的存在与耐药菌株高度相关，耐药菌株的流行可能导致院内感染高发，对耐药基因的快速检测有助于监测院内感染，加快和促进院感防控措施的实施。

本研究局限性：第一，样本量较小，采用两种方法“背靠背”检测的标本仅 19 对，一方面无法进行针对特定病原体的比较，另一方面在一致性评价时，仅可粗略对比 Biofire Filmarray PN 组最高拷贝数的病原体与普通培养组的结果。第二，Biofire Filmarray PN 靶标仅覆盖临床常见的下呼吸道病原体，不含真菌性病原体，可能导致检测结果无法全面反映危重症患者继发感染的病原体类型。第三，仅针对病原体回报情况进行比较，未评估检测结果对抗生素药物方案调整及患者预后的影响。COVID-19 疫情期间广谱抗生素的广泛使用和 CT 等影像学评估手段的缺乏使得病原学检测结果的解读和使用存在明显限制。有待后续开展更多诊断学研究，进一步证实 Biofire Filmarray PN 检测的准确性、有效性，并评价其在患者临床结局改善中的作用。

综上，危重症 COVID-19 患者继发感染较常见，病原体可能以鲍曼不动杆菌复合体、铜绿假单胞菌多见。Biofire Filmarray PN 可用于此类患者的下呼吸道病原学诊断，有助于临床策略的选择，但其灵敏度和准确度仍需大样本研究进一步验证。

作者贡献：范俊平、肖盟负责撰写并修改论文；徐英春、王京嵒负责研究设计，修改论文；陈雨、张栋负责 Biofire Filmarray PN 的检测和数据整理；赵静、杨燕丽、孙雪峰、夏鹏参与标本采集、送检和临床信息整理；赵颖、柯帆航参与伦理申请和部分文稿撰写。

志谢：感谢生物梅里埃公司的无私捐赠，感谢王皓峰先生等对本研究的支持和贡献。

利益冲突：无

参 考 文 献

- [1] Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, et al. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus

Disease 2019 (COVID-19): A Review [J]. *JAMA*, 2020, 324: 782-793.

- [2] Kim D, Quinn J, Pinsky B, et al. Rates of Co-infection Between SARS-CoV-2 and Other Respiratory Pathogens [J]. *JAMA*, 2020, 323: 2085-2086.
- [3] Lansbury L, Lim B, Baskaran V, et al. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Infect*, 2020, 81: 266-275.
- [4] Metlay JP, Waterer GW, Long AC, et al. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2019, 200: e45-e67.
- [5] Edin A, Eilers H, Allard A. Evaluation of the Biofire Filmarray Pneumonia panel plus for lower respiratory tract infections [J]. *Infect Dis (Lond)*, 2020, 52: 479-488.
- [6] Buchan BW, Windham S, Balada-Llasat JM, et al. Practical Comparison of the BioFire FilmArray Pneumonia Panel to Routine Diagnostic Methods and Potential Impact on Antimicrobial Stewardship in Adult Hospitalized Patients with Lower Respiratory Tract Infections [J]. *J Clin Microbiol*, 2020, 58: e00135-20.
- [7] McCullers JA. The co-pathogenesis of influenza viruses with bacteria in the lung [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2014, 12: 252-262.
- [8] Paules C, Subbarao K. Influenza [J]. *Lancet*, 2017, 390: 697-708.
- [9] Clancy CJ, Nguyen MH. COVID-19, superinfections and antimicrobial development: What can we expect? [J]. *Clin Infect Dis*, 2020: ciaa524. doi: 10.1093/cid/ciaa524.
- [10] Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study [J]. *Lancet Respir Med*, 2020, 8: 475-481.
- [11] Gadsby NJ, Russell CD, McHugh MP, et al. Comprehensive Molecular Testing for Respiratory Pathogens in Community-Acquired Pneumonia [J]. *Clin Infect Dis*, 2016, 62: 817-823.
- [12] Lee SH, Ruan SY, Pan SC, et al. Performance of a multiplex PCR pneumonia panel for the identification of respiratory pathogens and the main determinants of resistance from the lower respiratory tract specimens of adult patients in intensive care units [J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2019, 52: 920-928.

(收稿：2020-10-16 录用：2020-12-10)

(本文编辑：董 哲)