

• 论 著 •

2018—2024 年上海某综合性医院临床分离真菌的分布及耐药性分析

马丽芬¹, 杨舒¹, 卯莹², 王洁珣³, 郭建^{4△}

1. 怒江傈僳族自治州人民医院检验科, 云南怒江 673100; 2. 昭通市中医医院检验科, 云南昭通 657000;
3. 泰州市第二人民医院检验科, 江苏泰州 225500; 4. 上海市东方医院南院检验科, 上海 200123

摘要:目的 分析上海市某综合性三级甲等医院 2018—2024 年临床分离真菌的分布情况及耐药特征, 为临床标本规范送检及合理使用抗真菌药物提供依据。方法 回顾性分析上海市东方医院南院 2018—2024 年分离的非重复真菌菌株, 采用质谱检测系统进行鉴定, 结合 ITS 测序技术进行复核。参照 2022 年美国临床和实验室标准化协会推荐标准进行微量肉汤稀释法药敏试验。结果 2018—2024 年分离的 8 220 株真菌中, 呼吸道标本分离菌株占 65.05%, 其中 94.44% 为念珠菌属, 非白念珠菌占 33.20%。对临床确诊侵袭性念珠菌及丝状真菌 1 177 株进行药敏试验, 光滑念珠菌对棘白菌素药物的耐药率为 1.1%, 热带念珠菌对棘白菌素药物的耐药率为 30.4%, 近平滑念珠菌对氟康唑的耐药率为 12.5%, 曲霉复合群对抗真菌药物高度敏感。对棘白菌素耐药的热带念珠菌主要为 fks1 基因的 T1960C 突变。结论 临床分离的真菌以念珠菌属为主, 非白念珠菌的比例较高。对棘白菌素耐药的热带念珠菌在医院内定植后, 其分离率明显增高。

关键词:真菌; 热带念珠菌; fks 基因; 耐药分析

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2026.02.012

中图法分类号: R446.2

文章编号: 1673-4130(2026)02-0191-05

文献标志码: A

Distribution and drug resistance analysis of clinically isolated fungi in a general hospital in Shanghai, 2018—2024

MA Lifen¹, YANG Shu¹, MAO Ying², WANG Jiexun³, GUO Jian^{4△}

1. Department of Clinical Laboratory, Nujiang Lisu Autonomous Prefecture People's Hospital, Nujiang, Yunnan 673100, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Zhaotong Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhaotong, Yunnan 567000, China; 3. Department of Clinical Laboratory, the Second People's Hospital of Taizhou, Taizhou, Jiangsu 225300, China; 4. Department of Clinical Laboratory, South Hospital of Shanghai Oriental Hospital, Shanghai 200123, China

Abstract: Objective To analyze the distribution and drug resistance characteristics of clinically isolated fungi in a comprehensive tertiary hospital in Shanghai from 2018 to 2024, and to provide a basis for the clinical standardization of specimen submission and the rational use of antifungal drugs. **Methods** A retrospective analysis was conducted on the non-repetitive fungal strains in South Hospital of Shanghai Oriental Hospital from 2018 to 2024. The mass spectrometry detection system was used for identification, and the ITS sequencing technology was used for review. The microbroth dilution method for drug susceptibility testing was carried out in accordance with the recommended standards of the Clinical and Laboratory Standards Institute in 2022. **Results** A total of 8 220 fungal strains were isolated from 2018 to 2024, and the isolates from respiratory tract specimens accounted for 65.05%. Among them, 94.44% of the isolated strains were *Candida*, and non-albicans *Candida* accounted for 33.20%. Drug susceptibility tests were performed on 1 177 strains of clinically diagnosed invasive *Candida* and filamentous fungi. The drug resistance rate of *Candida glabrata* to echinocandin drugs was 1.1%, 30.4% of *Candida tropicalis* showed resistance to echinocandin drugs, the drug resistance rate of *Candida parapsilosis* to fluconazole was 12.5%, and the *Aspergillus fumigatus* complex was highly sensitive to antifungal drugs. The echinocandin-resistant *Candida tropicalis* was mainly the T1960C mutation in the fks1 gene. **Conclusion** *Candida* is the main fungus isolated clinically, and the proportion of non-albicans *Candida* is relatively high. The isolation rate of *Candida tropicalis* strains resistant to echinocandin has increased significantly after nosocomial colonization.

Key words: fungi; *Candida tropicalis*; fks gene; drug resistance analysis

侵袭性念珠菌病(IC)是念珠菌定植、感染至发病的连续过程,常发于因使用抗菌药物导致多部位、高强度念珠菌定植并伴有生理屏障受损,或严重基础疾病等机体免疫功能低下的患者^[1]。近年来,IC 和侵袭性曲霉病(IA)的发病率持续上升,其死亡率颇高,临床治疗费用也较高^[2]。而白念珠菌是最为常见的 IC 的致病真菌,而近年来非白念珠菌的感染也逐渐增加,且非白念珠菌通常比白念珠菌更能抵抗抗真菌药物^[3-4]。因此,持续监测真菌菌种的分布状况及其耐药性的流行病学特点,对于指导临床医师在初期迅速、合理地选择经验性抗真菌药物具有重要意义,进而能够确保抗真菌治疗的有效实施。

本研究主要针对 2018—2024 年上海市东方医院南院分离的真菌数据展开回顾性分析,分析真菌的检出状况、科室分布及药敏结果,评估检出真菌对当下临床广泛应用的抗真菌药物的耐药性,为临床合理运用抗真菌药物提供数据支撑。

1 材料与方法

1.1 菌株来源 收集 2018—2024 年上海市东方医院南院临床分离的真菌,去除同一患者相同部位重复菌株及资料不全者后获得 8 220 株。标本来自患者的呼吸道标本(痰液、肺泡灌洗液)、中段尿、粪便、脓液、胸腔积液及腹水、血液、胆汁、脑脊液及其他分泌物。

1.2 仪器与试剂

1.2.1 仪器 EXS3000 全自动微生物质谱检测系统(重庆中元汇吉生物技术股份有限公司),Sensititre 比浊仪、AIM 加样仪及 Sensititre Vizion[®] 读板仪均购自 Thermo Fisher 公司。

1.2.2 试剂 科玛嘉显色培养基(上海科玛嘉生物技术有限公司),沙氏葡萄糖琼脂培养基(SDA)、真菌药敏接种肉汤、去离子水、药敏板(Sensititre[®] Yeast-One YO10)、0.5 McFarland 标准比浊管均购自 Thermo Fisher 公司。

1.3 方法

1.3.1 菌株分离鉴定 根据《全国临床检验操作规程》(第 4 版)^[5]对临床标本进行培养,将分离菌株接种至科玛嘉显色培养基或沙堡弱真菌培养基,根据生长菌落的颜色采用微生物质谱检测系统对菌种进行鉴定,未明确者外送进行 ITS1/ITS4 核糖体转录间区测序分析,确保菌株鉴定的准确性。

1.3.2 体外药物敏感性试验 采用 Sensititre[®] Yeast-One YO10 显色微量肉汤稀释药敏板法进行试验,每块药敏板都包被了适当浓度的抗真菌药物及显色剂。其中药物涵盖有棘白菌素类(阿尼芬净、卡泊芬净和米卡芬净)、唑类(伏立康唑、氟康唑、伊曲康唑和泊沙康唑)、两性霉素 B 及 5-氟胞嘧啶。每孔接种 100 μ L 浊度约为 $(1.5 \sim 8.0) \times 10^3$ CFU/mL 的菌悬液,AIM 自动加样器加样,药敏板在 35 $^{\circ}$ C 真菌培养箱内孵育 24~48 h。使用 Sensititre[®] Vizion 读板仪读取

最低抑菌浓度(MIC)。质控菌株为克柔念珠菌 ATCC6258、近平滑念珠菌 ATCC22019。

1.3.3 判断标准 参照 2022 年美国临床和实验室标准协会(CLSI)文件,依据 2022 年酵母菌药敏试验参考标准-第 3 版(M27M44s-Ed3)、2022 年抗真菌药物敏感性流行病学折点第 4 版(M57S-Ed4)和 2022 年丝状真菌药敏试验参考标准-第 3 版(M38M51s-Ed3)判读结果^[6-8]。

1.4 统计学处理 采用 Microsoft Excel 进行数据处理及分析。计数资料以频数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 菌株来源及菌种分布 收集 2018—2024 年上海市东方医院南院分离的非重复菌株 8 220 株。其中男性占 60.43%(4 967/8 220),女性占 39.57%(3 253/8 220)。年龄分布上,菌株主要源自 >60 岁高龄人群,其占比为 83.83%(6 891/8 220),19~60 岁人群占 15.99%(1 314/8 220),<19 岁人群占 0.18%(15/8 220)。菌株来源方面,以住院患者标本为主,占 97.74%(8 034/8 220);住院科室中,急诊内科占比最高,为 34.71%(2 853/8 220)。菌种分布上,以念珠菌属为主,占 94.44%(7 763/8 220),非白念珠菌占 33.20%(2 729/8 220)。见表 1、2。

表 1 标本送检科室分布情况

临床科室	n	构成比(%)
急诊内科	2 853	34.71
呼吸内科	1 190	14.48
中心监护室	1 019	12.40
肿瘤科	817	9.94
神经内科	787	9.57
神经外科	237	2.88
肾脏内科	237	2.88
心血管内科	202	2.46
消化内科	129	1.57
泌尿外科	127	1.54
其他科室	622	7.57

表 2 菌株种类分布及构成情况

真菌种类	n	构成比(%)
白念珠菌	5 034	61.24
光滑念珠菌	1 231	14.98
热带念珠菌	969	11.79
近平滑念珠菌	318	3.87
烟曲霉复合群	255	3.10
克柔念珠菌	84	1.02
黄曲霉复合群	40	0.49
黑曲霉复合群	35	0.43

续表 2 菌株种类分布及构成情况

真菌种类	n	构成比(%)
新型隐球菌	6	0.07
小型无绿藻	1	0.01
其他念珠菌	127	1.54
其他丝状真菌	24	0.29
其他酵母菌	96	1.17

2.2 标本类型分布及菌种构成比 标本类型分析显示,呼吸道标本分离的菌株最多,占 65.05%(5 347/8 220);从菌种的构成情况分析,在除脑脊液之外的各类标本类型中,念珠菌属的占比均处于较高水平。见表 3。

2.3 侵袭性念珠菌属体外抗真菌药物药敏试验结果 药敏试验中 90.2%以上白念珠菌株对唑类及棘

白菌素类药物呈敏感;光滑念珠菌对伏立康唑(16.7%)和泊沙康唑(11.2%)的耐药性较其他药物更明显,对棘白菌素的耐药率为 1.1%。热带念珠菌对氟康唑与伏立康唑的耐药率达 55.1%,对伊曲康唑(44.0%)、泊沙康唑(79.0%)及棘白菌素(30.4%)的耐药率亦显著高于其他菌种。且 2018—2024 年热带念珠菌对棘白菌素的耐药率分别为 0.00%(0/8)、7.14%(2/28)、35.56%(16/45)、57.14%(28/49)、59.52%(25/42)、7.14%(2/28)、2.33%(1/43)。近平滑念珠菌对唑类药物(氟康唑 12.5%,伏立康唑 8.7%)具有一定的耐药性,对两性霉素 B 的敏感性较高(耐药率 1.0%)。除热带念珠菌对棘白菌素类药物具有一定的耐药性,其他菌株对棘白菌素类药物均保持相对敏感。见表 4、5。

表 3 标本类型分布情况及菌种构成比[n(%)或 n]

标本类型	念珠菌属	隐球菌属	丝状真菌	无绿藻	其他酵母菌	合计
呼吸道标本	4 952(92.61)	2(0.04)	332(6.21)	0(0.00)	61(1.14)	5 347
中段尿	1 782(98.67)	1(0.06)	0(0.00)	0(0.00)	23(1.27)	1 806
粪便	310(98.41)	0(0.00)	1(0.32)	0(0.00)	4(1.27)	315
脓液	134(96.40)	0(0.00)	4(2.88)	1(0.72)	0(0.00)	139
胸腔积液及腹水	109(93.97)	0(0.00)	5(4.31)	0(0.00)	2(1.72)	116
血液	104(96.30)	2(1.85)	1(0.93)	0(0.00)	1(0.93)	108
胆汁	61(95.31)	0(0.00)	2(3.13)	0(0.00)	1(1.56)	64
脑脊液	0(0.00)	2(100.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	2
其他	311(96.28)	0(0.00)	9(2.79)	0(0.00)	3(0.93)	323
总计	7 763	7	354	1	95	8 220

表 4 念珠菌属对唑类抗真菌药物的耐药情况[n(%)]

念珠菌属	氟康唑			伏立康唑			伊曲康唑		泊沙康唑	
	S	SDD	R	I	S/WT	R/NWT	WT	NWT	WT	NWT
白念珠菌	421(91.5)	19(4.1)	20(4.4)	37(8.1)	415(90.2)	8(1.7)	—	—	426(92.6)	34(7.4)
光滑念珠菌	—	258(95.9)	11(4.1)	—	224(83.3)	45(16.7)	266(98.9)	3(1.1)	239(88.8)	30(11.2)
热带念珠菌	92(37.9)	17(7.0)	134(55.1)	37(15.2)	72(29.7)	134(55.1)	136(56.0)	107(44.0)	51(21.0)	192(79.0)
近平滑念珠菌	87(83.7)	4(3.8)	13(12.5)	4(3.8)	91(87.5)	9(8.7)	103(99.0)	1(1.0)	100(96.2)	4(3.8)

注:S为敏感,SDD为剂量依赖敏感,I为中介,R为耐药,WT为野生型,NWT为非野生型,—为无数据。

表 5 念珠菌属对两性霉素 B 及棘白菌素类抗真菌药物的耐药情况[n(%)]

念珠菌属	两性霉素 B		米卡芬净			阿尼芬净			卡泊芬净		
	WT	NWT	S	I	R	S	I	R	S	I	R
白念珠菌	460(100.0)	—	458(99.6)	—	2(0.4)	458(99.6)	—	2(0.4)	458(99.6)	—	2(0.4)
光滑念珠菌	269(100.0)	—	261(97.0)	5(1.9)	3(1.1)	266(98.9)	—	3(1.1)	261(97.0)	5(1.9)	3(1.1)
热带念珠菌	243(100.0)	—	169(69.6)	—	74(30.4)	169(69.6)	—	74(30.4)	169(69.6)	—	74(30.4)
近平滑念珠菌	103(99.0)	1(1.0)	104(100.0)	—	—	104(100.0)	—	—	104(100.0)	—	—

注:S为敏感,I为中介,R为耐药,WT为野生型,NWT为非野生型,—为无数据。

2.4 烟曲霉复合群 对 39 株烟曲霉复合群进行药敏试验,结果显示其对抗真菌药物高度敏感,其中对伏立康唑敏感菌株占比 92.3%(36/39)、中介菌株占比 2.6%(1/39)、耐药菌株占比 5.1%(2/39),而对于卡伯芬净、两性霉素 B、伊曲康唑,野生型(WT)敏感菌株占比分别为 92.3%(36/39)、97.4%(38/39)、100.0%(39/39)。

2.5 耐药基因测序 设计引物针对棘白菌素耐药的热带念珠菌的 *fks* 基因进行测序。通过将测序结果与标准菌株序列进行对比,筛选出与耐药相关的突变位点。经比对发现,在热带念珠菌 *fks1* 基因参考序列的 1 960 位,最终确认突变位点为 S654P。对棘白菌素耐药的热带念珠菌,主要由 *fks1* 基因的 T1960C 突变所引起耐药^[9-10]。

3 讨论

有研究显示,呼吸道标本在阳性分离标本中占比最高,因其解剖学开放性易致真菌定植,并且念珠菌属等条件致病菌在免疫抑制宿主中可进展为侵袭性感染,但由于单次检测难以区分感染、定植或污染,呼吸道标本通常不进行药敏试验^[11-12]。真菌感染广泛分布于各科室,尤以急诊内科、呼吸内科、监护室及肿瘤科为主,这与广谱抗菌药物使用、放化疗及侵入性操作密切相关。流行病学分析表明,高龄患者是主要感染群体,与其基础疾病多、免疫力低下及置管率高有关,建议临床采取分层干预,加强老年患者呼吸道及导管接口筛查,优化导管管理,实施营养-免疫联合支持^[2]。

从临床标本分离出的真菌主要为念珠菌属,其中白念珠菌占主导地位。这可能是由于其具有较强的黏附能力,同时能以酵母或丝状形态逃避免疫吞噬,能释放水解酶、磷脂酶等酶类促进对宿主组织的渗透和侵袭,便于侵入宿主细胞大量繁殖^[13]。光滑念珠菌和热带念珠菌分别位居第 2 位和第 3 位。光滑念珠菌因其溶血性、较强的蛋白酶与酯酶活性及独特的毒力表达模式,被视为重要病原体。热带念珠菌在黏附宿主细胞方面的能力很强,尤其在中性粒细胞减少症和恶性肿瘤患者中传播潜力更显著,这或许是其成为常见致病菌的关键因素^[14-15]。

本研究分析了热带念珠菌对棘白菌素的耐药情况,结果显示,耐药菌株感染以 >60 岁以上老年患者为主(71.62%),97.30%的耐药菌株分离自中段尿标本,提示泌尿系统可能是重要传播途径。耐药率呈动态变化,2020 年前最高为 7.14%,2020—2022 年最高达 59.52%,2024 年降至 2.33%。这一波动不排除与新型冠状病毒感染期间强化消杀措施有关,热带念珠菌凭借其强黏附能力和耐渗透压特性,在高盐环境中形成优势菌群^[16]。此外,老年患者因长期卧床、免疫力低下及侵入性操作(如置管)导致的黏膜屏障破坏,进一步促进了定植与感染。分子机制研究结果表明,

棘白菌素耐药性与 *fks1* 基因 S654P 突变相关,该突变可影响(1,3)- β -d-葡聚糖合酶的表达及功能^[9,17]。此外,热带念珠菌对唑类的耐药性可能涉及外排泵基因(CDR1/MDR1)的过表达及 ERG11 基因突变介导的药物外排和靶酶修饰^[18-19]。

由于光滑念珠菌对唑类药物存在先天性的低敏感性,使得棘白菌素抗真菌药物被广泛应用。有数据显示,2014—2019 年对棘白菌素耐药的光滑念珠菌分离株占比为 0.79%,本研究中耐药率达 1.1%,经分析 3 个耐药株的分布并无规律,故不排除该耐药菌株可能与既往报道的 SUR2 基因突变有关^[20]。烟曲霉是肺部感染常见病原体,本研究标本主要来自呼吸道标本,该类标本临床中关联性最强的是曲霉菌。本研究中,烟曲霉对伏立康唑的耐药率为 5.1%,其耐药现象可能与 *cyp51A* 基因发生突变存在关联;其对卡泊芬净耐药率为 7.7%,这可能与基因(*fks1*)的突变有关^[21-23]。

近年来,抗真菌药物的耐药率上升需要临床高度重视。在临床工作中应加强真菌鉴定与药敏试验,明晰菌种分布与耐药性变化情况,依据结果精选药物并严格遵循药物剂量规定用药。重症患者可适当加量,但需警惕大剂量带来的不良反应。建议联合用药,调控剂量以降低风险,避免滥用药物,减少耐药菌株。因此,需密切监测菌株分布及药物敏感性,为合理用药提供科学依据,推动抗真菌药物合理使用。

参考文献

- [1] 中国成人念珠菌病诊断与治疗专家共识组. 中国成人念珠菌病诊断与治疗专家共识[J]. 中华内科杂志, 2020, 59(1): 5-17.
- [2] LASS-FLÖRL C, KANJ S S, GOVENDER N P, et al. Invasive candidiasis[J]. Nat Rev Dis Primers, 2024, 10: 20.
- [3] CHEN M, XU Y, HONG N, et al. Epidemiology of fungal infections in China[J]. Front Med, 2018, 12(1): 58-75.
- [4] KUMAR S, KUMAR A, ROUDBARY M, et al. Overview on the infections related to rare Candida species [J]. Pathogens, 2022, 11(9): 963.
- [5] 中华人民共和国卫生部医政司. 全国临床检验操作规程 [M]. 3 版. 南京: 东南大学出版社, 2006.
- [6] CLSI. Performance standards for antifungal susceptibility testing of yeasts: CLSI supplement M27M44S [S]. 3rd Ed. Wayne, PA: CLSI, 2022.
- [7] CLSI. Epidemiological cutoff values for antifungal susceptibility testing: CLSI supplement M57S [S]. 4th Ed. Wayne, PA: CLSI, 2022.
- [8] SONEGO B, CORIO A, MAZZOLETTI V, et al. Trichophyton indotineae, an emerging drug-resistant dermatophyte: a review of the treatment options [J]. J Clin Med, 2024, 13(12): 3558.
- [9] YANG S, WAN F, ZHANG M, et al. In vitro activity of rezafungin in comparison with anidulafungin and caspo-

- fungin against invasive fungal isolates (2017 to 2022) in China[J]. *J Fungi*, 2024, 10(6):397.
- [10] WAN F, ZHANG M, GUO J, et al. A MALDI-TOF MS-based multiple detection panel of drug resistance-associated multiple single-nucleotide polymorphisms in *Candida tropicalis*[J]. *Microbiol Spectr*, 2025, 13(1):764-774.
- [11] 张弦, 邓劲, 肖玉玲, 等. 2021 年四川省临床分离真菌的菌种分布及耐药性监测[J]. *国际检验医学杂志*, 2023, 44(5):518-522.
- [12] 中国医药教育协会真菌病专业委员会, 国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心(北京大学第一医院), 国家血液疾病临床医学研究中心(北京大学人民医院), 等. 侵袭性真菌病实验室诊断方法临床应用专家共识[J]. *中华内科杂志*, 2022, 61(2):134-141.
- [13] CHIN V K, LEE T Y, RUSLIZA B, et al. Dissecting *Candida albicans* infection from the perspective of *C. albicans* virulence and omics approaches on host-pathogen interaction: a review[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(10):1643.
- [14] 赵珺涛, 刘锦燕, 陈柯志, 等. 光滑念珠菌的毒力表达特征研究进展[J]. *中国真菌学杂志*, 2022, 17(1):51-54.
- [15] SHARMA M, CHAKRABARTI A. Candidiasis and other emerging yeasts [J]. *Curr Fungal Infect Rep*, 2023, 17(1):15-24.
- [16] ZUZA-ALVES D L, DE MEDEIROS S S T Q, DE SOUZA L B F C, et al. Evaluation of virulence factors in vitro, resistance to osmotic stress and antifungal susceptibility of *Candida tropicalis* isolated from the coastal environment of northeast Brazil[J]. *Front Microbiol*, 2016, 7:1783.
- [17] SZEKELY J, RAKCHANG W, RATTANAPHAN P, et al. Fluconazole and echinocandin resistance of *Candida* species in invasive candidiasis at a university hospital during pre-COVID-19 and the COVID-19 outbreak[J]. *Epidemiol Infect*, 2023, 151:e146.
- [18] 徐怡澜, 阎澜. 热带念珠菌耐药机制的研究进展[J]. *中国真菌学杂志*, 2023, 18(2):178-182.
- [19] XIONG H, ZHAO R, HAN S, et al. Research progress on the drug resistance mechanisms of *Candida tropicalis* and future solutions[J]. *Front Microbiol*, 2025, 16:1594226.
- [20] LI Y, HOU X, LI R, et al. Whole genome analysis of echinocandin non-susceptible *Candida Glabrata* clinical isolates: a multi-center study in China[J]. *BMC Microbiol*, 2023, 23(1):341.
- [21] XIAO C, QIAO D, XIONG L, et al. Clinical and microbiological characteristics of aspergillosis at a Chinese tertiary teaching hospital[J]. *Infect Drug Resist*, 2022, 15:7249-7257.
- [22] LIN H, GUO J, LI Y, et al. In vitro antifungal susceptibility profile and genotypic characterization of clinical *Aspergillus* isolates in Eastern China on behalf of Eastern China Invasive Fungi Infection Group [J]. *Med Mycol*, 2023, 61(9):myad082.
- [23] ARUANNO M, GLAMPEDAKIS E, LAMOTH F. Echinocandins for the treatment of invasive aspergillosis: from laboratory to bedside[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2019, 63(8):19.

(收稿日期:2025-06-02 修回日期:2025-09-28)

(上接第 190 页)

- [17] LI X, CHEN S, ZHU Y, et al. Comprehensive bioinformatics analyses identified Homeobox B9 as a potential prognostic biomarker and therapeutic target for gastric cancer [J]. *J Gastrointest Oncol*, 2021, 12(5):2132-2149.
- [18] ZHANG J, CHEN B, WANG Y, et al. The E2F1-HOXB9/PBX2-CDK6 axis drives gastric tumorigenesis and serves as a therapeutic target in gastric cancer[J]. *J Pathol*, 2023, 260(4):402-416.
- [19] 张立晶, 吴萍, 施宝美. HOXB9 在子宫内膜癌中的表达情况及预后评估价值[J]. *中国卫生检验杂志*, 2022, 32(5):528-531.
- [20] CHEN Y, GONG W, DAI W, et al. MiR-596 down regulates SOX4 expression and is a potential novel biomarker for gastric cancer [J]. *Transl Cancer Res*, 2020, 9(2):1294-1302.
- [21] DENG X, WANG Y, GUO H, et al. Pan-cancer analysis and experimental validation of SOX4 as a potential diagnosis, prognosis, and immunotherapy biomarker [J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(21):5235-5246.
- [22] CHEN X, XU M, XU X, et al. METTL14-mediated N6-methyladenosine modification of SOX4 mRNA inhibits tumor metastasis in colorectal cancer [J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1):106-117.
- [23] 蔡文静, 何夫义, 李倩倩. 性别决定区高迁移率族盒 4 蛋白在乳腺癌组织中的表达及临床意义[J]. *医学综述*, 2023, 29(8):1656-1660.
- [24] 赵梓楠, 王国年. SOX4 在消化系统恶性肿瘤中的研究进展[J]. *实用肿瘤学杂志*, 2022, 36(4):364-368.
- [25] ZHANG Y, LIU Y, WU L, et al. Expression of SOX4 significantly predicts the risk of lymph node metastasis for patients with early-stage esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Lab Invest*, 2024, 104(5):1-12.
- [26] ZHANG M, LI H, HAN Y, et al. Clinicopathological significance of SOX4 and epithelial-mesenchymal transition markers in patients with laryngeal squamous cell carcinoma[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(12):1-8.
- [27] ZHANG J, ZHANG K, HOU Y. Long non-coding RNA NNT-AS1 knockdown represses the progression of gastric cancer via modulating the miR-142-5p/SOX4/Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2020, 22(2):687-696.
- [28] 朱强, 孙彦龙, 武毅, 等. 食管癌组织 DPP3, SMAC 表达变化及其与临床病理特征和预后的关系[J]. *山东医药*, 2024, 64(1):16-19.

(收稿日期:2025-06-18 修回日期:2025-09-22)