

恒温扩增技术在血流感染病原体快速检测中的应用*

王中浩¹, 苏 瑾¹, 杨 岚^{1,2}, 王婷婷¹, 陶传敏¹, 谢 轶^{1△}

1. 四川大学华西医院实验医学科/四川大学华西医院临床检验医学研究中心/四川省医学检验临床医学研究中心, 四川成都 610041; 2. 四川大学华西厦门医院/研究院实验医学科, 福建厦门 361022

摘要: **目的** 评估基于环介导恒温扩增(LAMP)的微流控芯片在血培养阳性标本中对病原体鉴定及耐药基因检测的临床性能。 **方法** 回顾性纳入 2024 年 7 月至 2025 年 3 月四川大学华西医院全自动培养系统报阳的血培养样本 165 例及同期阴性对照 57 例,提取核酸后采用恒温扩增微流控芯片进行扩增与实时检测。以传统培养/药敏法为金标准,采用阳性符合率(PPA)与阴性符合率(NPA)评估方法性能,采用 Wilson Score Interval 计算 95%CI。 **结果** 总体 PPA 为 93.9%(95%CI:89.2%~96.7%),总体 NPA 为 100.0%(95%CI:93.7%~100.0%)。单病原体总体 PPA 为 92.9%(95%CI:87.7%~96.0%),革兰阳性菌(G^+) PPA 为 97.1%(95%CI:90.2%~99.2%),革兰阴性菌(G^-) PPA 为 91.2%(95%CI:82.1%~95.9%),真菌 PPA 为 82.4%(95%CI:59.0%~93.8%),不同种病原体间 PPA 为 66.7%~100.0%。多重病原体 PPA 为 80.0%(95%CI:49.0%~94.3%)。耐药基因总体 PPA 为 95.0%(95%CI:86.3%~98.3%),不同耐药基因的 PPA 为 83.3%~100.0%(样本量极小者仅作描述性呈现)。 **结论** 该恒温扩增微流控芯片在血培养阳性标本中对常见细菌及多数耐药基因表现出较高一致性并能在短时间内获得结果,有助于缩短报告时限并为临床早期经验用药提供参考。

关键词: 血流感染; 血培养; 恒温扩增; 快速鉴定

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2026.15.006

中图法分类号:R446.5

文章编号:1673-4130(2026)15-1829-05

文献标识码:A

Application of isothermal amplification technology in rapid detection of bloodstream infection pathogens*

Wang Zhonghao¹, Su Jin¹, Yang Lan^{1,2}, Wang Tingting¹, Tao Chuanmin¹, XIE Yi^{1△}

1. Department of Laboratory Medicine, Clinical Laboratory Medicine Research Center, West China Hospital, Sichuan University, Sichuan Clinical Research Center for Laboratory Medicine, Sichuan, Chengdu 610041, China; 2. Department of Laboratory Medicine, West China Xiamen Hospital/Research Institute of Sichuan University, Xiamen, Fujian 361022, China

Abstract: Objective To evaluate the clinical performance of a loop-mediated isothermal amplification (LAMP)-based microfluidic chip for pathogen identification and antimicrobial resistance gene detection in positive blood culture specimens. **Methods** A total of 165 blood culture samples that were positive and reported by the fully automated culture system at West China Hospital, Sichuan University from July 2024 to March 2025, as well as 57 negative control samples from the same period, were retrospectively included. Nucleic acids were extracted and then amplified and detected using the isothermal amplification microfluidic chip. The traditional culture/antimicrobial susceptibility method was used as the gold standard. The positive predictive value (PPA) and negative predictive value (NPA) were used to evaluate the performance of the method, and the 95% confidence interval was calculated using the Wilson Score Interval. **Results** The overall PPA was 93.9% (95%CI:89.2%–96.7%), and the overall NPA was 100.0% (95%CI:93.7%–100.0%). The overall PPA for single pathogen was 92.9% (95%CI:87.7%–96.0%), the PPA for Gram-positive bacteria (G^+) was 97.1% (95%CI:90.2%–99.2%), the PPA for Gram-negative bacteria (G^-) was 91.2% (95%CI:82.1%–

* 基金项目:“四大慢病”国家科技重大专项(2024ZD0532800, 2024ZD0532805);国家自然科学基金青年基金项目(82102485);四川省自然科学基金青年基金项目(2024NSFSC1549)。

作者简介:王中浩,男,主管技师,主要从事微生物相关研究。△ 通信作者, E-mail: xie_yi_77@163.com。

95.9%), the PPA for fungi was 82.4% (95%CI: 59.0%–93.8%), and the PPA range among different types of pathogens was 66.7%–100.0%. The PPA for multiple pathogens was 80.0% (95%CI: 49.0%–94.3%). The overall PPA for resistance genes was 95.0% (95%CI: 86.3%–98.3%), and the PPA range for different resistance genes was 83.3%–100.0% (for samples with very small sample sizes, only descriptive presentation was made). **Conclusion** This constant-temperature amplification microfluidic chip shows high consistency in detecting common bacteria and most resistance genes in positive blood culture specimens and can obtain results in a short time, which is helpful to shorten the reporting time and provide reference for early empirical medication in clinical practice.

Key words: bloodstream infection; blood culture; isothermal amplification; rapid identification

血流感染(BSI)是由病原体侵入血液循环引起的严重感染,可迅速进展为脓毒症并导致较高的病死率。流行病学数据显示,BSI 年发病率约为 150/100 000,30 d 病死率可达 17%^[1]。其常继发于肺炎、尿路感染等疾病,并与抗菌药物耐药性增加密切相关,对全球公共卫生构成重大威胁^[2]。尤其是多重耐药病原体相关 BSI,不仅显著提高病死率,还延长住院时间并增加医疗负担^[3]。血液培养是 BSI 诊断的金标准,但其耗时较长,常导致治疗延误^[4-5]。有研究表明,每延迟 1 h 给予抗菌药物,粗病死率增加 12%,若在感染发生后 24 h 内未能给予恰当治疗,病死率可升高 30%,因此快速、准确的病原体与耐药基因检测对改善预后至关重要^[6]。为克服传统方法的不足,近年来出现了多种新兴技术^[7]。基于阳性血培养瓶的扩展检测(如多重 PCR、数字 PCR)已在临床广泛应用,可在较短时间内获得病原体信息^[8];基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱(MALDI-TOF MS)在快速鉴定方面较成熟,但依赖培养或富集且缺乏统一标准;宏基因组测序虽然具备无需培养和覆盖范围广的优势,但因成本高、分析复杂及耐药信息有限,尚难以替代血培养^[9-10]。此外,部分商业化产品因价格及监管因素限制了临床推广。因此,亟须开发兼具快速性、准确性和临床可行性的检测策略。环介导恒温扩增(LAMP)因其快速、特异和设备依赖度低而受到关注,与微流控芯片结合,可实现病原体和耐药基因的多重并行检测,显著缩短报告时间,为早期经验性用药提供有力支持^[11]。本研究基于恒温扩增的微流控芯片技术,对血培养阳性样本进行病原体鉴定和耐药基因检测,并与传统培养/药敏方法进行对比,以评估其临床应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 纳入 2024 年 7 月至 2025 年 3 月四川大学华西医院全自动微生物培养系统报阳的血培养瓶标本。按下列原则纳入和排除样本:同一患者 7 d 内的多份血培养或 24 h 内同一患者双侧血培养仅纳入一份;排除非血液的标本(如胸腔积液、腹水、关

节腔液、脓液等)、导管尖端或导管相关分离样本、血培养报阳但转种培养未培养出病原体的样本,以及实验室鉴定结果超出本研究检测谱或药敏结果缺失的样本。本研究共纳入血培养阳性标本 165 例,同时选取同期血培养阴性样本 57 例作为阴性样本。本研究方案经四川大学华西医院伦理委员会审查并批准(伦理审批号:2025 年审 1043 号),由于使用的是临床检验残余样本并采取匿名化处理,伦理委员会批准中同意豁免知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 样本检测 纳入的阳性培养瓶样本取 200 μ L 内容物,采用核酸提取试剂盒(恺硕生物科技厦门有限公司)进行核酸提取。提取后,测定 A_{260}/A_{280} (比值需在 1.8~2.0),所得合格核酸用于下游检测,若未达到质量要求则重新进行提取。恒温扩增微流控芯片试剂盒购自成都博奥晶芯生物科技有限公司,试剂盒基于 LAMP 原理,最低检测限为 5×10^2 拷贝/反应。反应体系由 26.0 μ L 恒温扩增试剂与 26.0 μ L 被检 DNA 样品混合后加入芯片反应池,在恒温扩增核酸分析仪(型号 RTisochip-W,成都博奥晶芯生物科技有限公司)上进行扩增与检测。扩增条件设定为 65 $^{\circ}$ C、40 min,在芯片的多个独立反应池中同时进行恒温扩增反应,并实时监测荧光信号。检测靶标包括 22 种病原体及耐药基因:金黄色葡萄球菌、屎肠球菌、表皮葡萄球菌、粪肠球菌、人葡萄球菌、肺炎链球菌、大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌、嗜麦芽窄食单胞菌、阴沟肠杆菌、白念珠菌、近平滑念珠菌、热带念珠菌,以及耐药基因 *mecA*、*OXA-48*、*IMP*、*KPC*、*NDM*、*OXA-23*、*VanA*。

1.2.2 质量控制与结果判定 为确保检测可靠性,实验过程严格执行质量控制。芯片内置的阳性内对照(人源基因特异引物)用于监控核酸提取过程;同时设置阳性外对照(大肠埃希菌基因组 DNA)和阴性对照(无模板对照)监控扩增过程。每批次实验(约 50 例样本)均包括阳性对照和阴性对照,只有当对照结果均符合质量控制要求时,方可判定该批次检测结果

有效,否则需重新检测。结果判读由配套分析软件自动完成;软件利用最大二阶导数法结合算法模型对扩增曲线进行拟合,识别进入快速扩增期的第一个拐点,并计算其相对于起始点的时间差,定义为 T_p 值。若某一靶标的 T_p 值小于或等于芯片厂商设定的阳性判定阈值,则结果判定为阳性;若 T_p 值大于该阈值,则判定为阴性。

1.3 统计学处理 将恒温扩增法与传统培养/药敏结果比较,使用阳性符合率(PPA)和阴性符合率(NPA)评估检测效能。PPA 指血培养检测出的样本所含阳性菌与芯片检测出峰结果相符的样本数量占总样本数的百分比,NPA 指血培养未报阳样本与芯片检测未出峰结果相符的样本数量占总样本数的百分比。PPA/NPA 的点估计及其 95%CI 采用 Wilson Score Interval 法计算。数据分析软件为 R 语言(版本号 4.4.2)的 binom 包。对于样本量较小($n \leq 5$)的病原体或耐药基因,只做描述性呈现并在表注中明确样本量过小,不具统计学推断力。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 单个菌检测结果 本研究共纳入 165 例血培养阳性样本及 57 例阴性样本,其中含耐药基因型检测样本 60 例,双重菌感染样本 10 例。恒温扩增芯片法与传统培养/药敏法的总体 PPA 为 93.9%(95%CI: 89.2%~96.7%),NPA 为 100.0%(95%CI: 93.7%~100.0%)。单个菌检测共纳入 155 例样本,PPA 为 92.9%(95%CI: 87.7%~96.0%)。对于不同病原体类别,革兰阳性菌(G^+)PPA 为 97.1%(95%CI: 90.2%~99.2%);革兰阴性菌(G^-)PPA 为 91.2%(95%CI: 82.1%~95.9%);真菌 PPA 为 82.4%(95%CI: 59.0%~93.8%)。在病原体物种层面,结

果见表 1。

2.2 多重菌检测结果 共有双重病原菌样本 10 例,整体检测 PPA 为 80.0%(95%CI: 49.0%~94.3%)。与标准培养法不完全一致的有 2 例;其中 1 例未检出粪肠球菌,1 例未检出大肠埃希菌。

2.3 耐药基因检测结果 关于耐药基因的检测,本研究共纳入含耐药基因样本 60 例(其中 2 例为多重菌样本),耐药基因总体 PPA 为 95.0%(95%CI: 86.3%~98.3%)。不同基因结果见表 2。

表 1 传统法和恒温扩增法检测的单病原菌结果比较				
病原体	传统法 (<i>n</i>)	恒温扩增法 (<i>n</i>)	PPA (%)	95%CI(%)
G^+ 菌	70	68	97.1	90.2~99.2
金黄色葡萄球菌	17	17	100.0	81.6~100.0
屎肠球菌	14	14	100.0	78.5~100.0
表皮葡萄球菌	17	17	100.0	81.6~100.0
粪肠球菌	7	5	71.4	35.9~91.8
人葡萄球菌	13	13	100.0	77.2~100.0
肺炎链球菌*	2	2	100.0	34.2~100.0
G^- 菌	68	62	91.2	82.1~95.9
大肠埃希菌	21	20	95.2	77.3~99.2
肺炎克雷伯菌	19	18	94.7	75.4~99.1
鲍曼不动杆菌	13	11	84.6	57.8~95.7
铜绿假单胞菌	12	11	91.7	64.6~98.5
阴沟肠杆菌*	3	2	66.7	20.8~93.9
真菌	17	14	82.4	59.0~93.8
近平滑念珠菌	12	9	75.0	46.8~91.1
白念珠菌*	5	5	100.0	56.6~100.0

注: * 表示仅作描述性呈现,不具统计学推断力。

表 2 耐药基因型检测结果					
耐药基因	病原体	传统法(<i>n</i>)	恒温扩增法(<i>n</i>)	PPA(%)	95%CI(%)
总体	—	57	60	95.0	86.3~98.3
OXA-23	鲍曼不动杆菌	10	11	90.9	62.3~98.4
mecA	表皮葡萄球菌、金黄色葡萄球菌例、人葡萄球菌	29	30	96.7	83.3~99.4
NDM*	大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌	5	6	83.3	43.6~97.0
KPC	肺炎克雷伯菌	10	10	100.0	72.2~100.0
OXA-48*	肺炎克雷伯菌	2	2	100.0	34.2~100.0
VanA*	屎肠球菌	1	1	100.0	20.7~100.0

注: — 表示无数据; * 表示仅作描述性呈现,不具统计学推断力。

3 讨 论

本研究评估了恒温扩增技术在血培养阳性样本中病原体及耐药基因检测的应用价值,并与传统培养

和药敏试验结果进行了比较。结果表明,该方法在检测速度和部分耐药基因识别方面具有明显优势,提示其在缩短病原体初步鉴定时间、辅助临床尽早制订抗

感染策略方面具有良好潜力。

传统血培养作为 BSI 金标准,通常需 48~72 h 才能出具报告,往往导致早期抗感染治疗的延误^[1-2]。因此,开发快速、准确且便于推广的检测技术已成为临床微生物学的重要研究方向。除宏基因组二代测序(mNGS)和 MALDI-TOF MS 外,基于核酸扩增的多种快速检测方法也已有较多研究与应用^[9,12]。本研究采用的恒温扩增技术相比常规 PCR 操作更为简便,对设备依赖性较低,尤其适用于资源有限的实验室环境,具有较高的实用性和推广价值。

在耐药基因检测方面,既往研究表明,双色微滴式数字 PCR(ddPCR)在病原体检测中的 PPA 和 NPA 均优于定量 PCR(qPCR),并可实现绝对定量,为病原体的快速筛查提供了新思路^[13]。然而,其在耐药基因检测领域的研究仍然有限。临床实践中,延迟或不恰当的用药会显著增加 BSI 患者的病死率和住院时间^[14-15]。本研究结果显示,恒温扩增技术在部分常见耐药基因(如 KPC 和 mecA)的检测中具有较高的 PPA,提示其可作为早期耐药风险评估工具,有助于临床快速决策。这一结果与近年多项研究结论一致^[9],即分子检测可在基因水平提供快速耐药信息,从而提高经验性用药的合理性。然而,本研究亦发现不同耐药基因的检出性能存在差异,例如 OXA-23 的检出率较低,可能源于基因型与表型之间的不完全一致^[10],也可能反映了检测方法本身的局限。因此,目前该技术在耐药基因检测方面仍应视为对传统药敏试验的有益补充,而非替代,尤其在多耐药机制并存的复杂感染中更需谨慎解读。

此外,本研究显示恒温扩增技术能够显著缩短病原体报告时间,平均在血培养报阳后 1 h 内即可完成常见病原体及耐药基因的鉴定。与 mNGS 相比,该方法避免了复杂的数据分析和生物信息学处理,更适合常规实验室操作;与 ddPCR 等分子方法相比,则更具时效性^[14]。值得注意的是,该技术在混合感染样本中的表现存在一定局限,整体 PPA 为 80.0%,可能因部分病原体丰度偏低而导致扩增效率下降。未来研究可通过优化样本前处理及核酸提取方法,以提升在多重感染场景中的检测能力。

本研究还发现,与 G⁺ 菌相比,恒温扩增技术在 G⁻ 菌和真菌中的检测效能相对不足。这可能与革兰氏阴性菌复杂的细胞壁结构(如脂多糖层)及真菌坚韧的细胞壁成分(如几丁质)导致核酸提取效率下降有关。此外,血培养瓶中的培养基成分和宿主 DNA 的干扰也可能影响检测结果。未来研究可考虑采用

机械破壁结合酶解处理,或选用能够去除人源背景的核酸提取试剂,以提高核酸回收率和检测灵敏度。部分前处理方法也可借鉴 MALDI-TOF MS 的前处理优化策略^[16],例如通过分离胶富集微生物,从而提升检测的准确性。

本研究亦存在一定局限性。首先,样本来源仅限于血培养阳性样本,未扩展至直接血液检测,因而无法全面评估其在早期和无培养检测场景下的检测性能。其次,部分病原体和耐药基因的样本量有限,限制了结果的统计稳健性。第三,本研究未涉及成本效益分析,而成本和经济可行性是新技术能否广泛应用于临床的重要考量。最后,尽管恒温扩增技术在本研究中显示出作为传统方法补充的价值,但其目前仍不足以完全取代常规病原体鉴定和药敏试验,尚需在更大样本量和多中心研究中进一步验证。

综上所述,本研究提示恒温扩增技术在 BSI 病原体快速检测及耐药风险评估方面具有潜在价值,可在一定程度上弥补传统方法检测周期长的不足。未来若能与 MALDI-TOF MS、mNGS 等方法结合,形成互补优势,例如利用恒温扩增进行高频耐药基因和常见病原体的快速筛查,结合 MALDI-TOF MS 完成快速菌种鉴定,再辅以 mNGS 解决疑难或特殊病原体感染问题,或有望建立更加高效、精准的病原体检测体系。进一步的研究应扩大样本量,优化核酸提取与引物设计,纳入多中心研究,并结合临床结局数据,以全面评估该方法对患者预后和抗菌药物合理使用的实际影响^[17]。

参考文献

[1] Verway M, Brown K A, Marchand-Austin A, et al. Prevalence and mortality associated with bloodstream organisms: a population-wide retrospective cohort study[J]. J Clin Microbiol, 2022, 60(4): e02429-e02421.

[2] Holmes C L, Albin O R, Mobley H L T, et al. Bloodstream infections: mechanisms of pathogenesis and opportunities for intervention[J]. Nat Rev Microbiol, 2025, 23(4): 210-224.

[3] Zhao H, Liu M, Wu J, et al. Mortality and genetic diversity of antibiotic-resistant bacteria associated with bloodstream infections: a systemic review and genomic analysis[J]. BMC Infect Dis, 2024, 24(1): 1385.

[4] 中国医疗保健国际交流促进会临床微生物与感染分会, 中华医学会检验医学分会临床微生物学组, 中华医学会微生物学和免疫学分会临床微生物学组. 血液培养技术用于血流感染诊断临床实践专家共识[J]. 中华检验医学杂志, 2022, 45(2): 105-121.

- [5] Timsit J F, Ruppé E, Barbier F, et al. Bloodstream infections in critically ill patients: an expert statement[J]. *Intensive Care Med*, 2020, 46(2): 266-284.
- [6] Hranjec T, Rosenberger L H, Swenson B, et al. Aggressive versus conservative initiation of antimicrobial treatment in critically ill surgical patients with suspected intensive-care-unit-acquired infection: a quasi-experimental, before and after observational cohort study[J]. *Lancet Infect Dis*, 2012, 12(10): 774-780.
- [7] Shi X, Sharma S, Chmielewski R A, et al. Rapid diagnosis of bloodstream infections using a culture-free phenotypic platform[J]. *Commun Med*, 2024, 4: 77.
- [8] Liborio M P, Harris P N A, Ravi C, et al. Getting up to speed: rapid pathogen and antimicrobial resistance diagnostics in sepsis[J]. *Microorganisms*, 2024, 12(9): 1824.
- [9] Barth P O, Roesch E W, Lutz L, et al. Rapid bacterial identification by MALDI-TOF MS directly from blood cultures and rapid susceptibility testing: a simple approach to reduce the turnaround time of blood cultures[J]. *Braz J Infect Dis*, 2023, 27(1): 102721.
- [10] Zhou Y, Shi W, Wen Y, et al. Comparison of pathogen detection consistency between metagenomic next-generation sequencing and blood culture in patients with suspected bloodstream infection[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 9460.
- [11] Park J W. Principles and applications of loop-mediated isothermal amplification to point-of-care tests[J]. *Biosensors*, 2022, 12(10): 857.
- [12] Wong O Y. Characterization of *Klebsiella oxytoca* using matrix-assisted laser desorption/ionization-time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS) system [D]. Hong Kong: University of Hong Kong, 2015.
- [13] Du Y, Yan Z, Song K, et al. Development and evaluation of a multiplex droplet digital polymerase chain reaction method for simultaneous detection of five biothreat pathogens[J]. *Front Microbiol*, 2022, 13: 970973.
- [14] Lin K, Zhao Y, Xu B, et al. Clinical diagnostic performance of droplet digital PCR for suspected bloodstream infections[J]. *Microbiol Spectr*, 2023, 11(1): e0137822.
- [15] Cox C R, Weghorn K N, Ruger K, et al. Clinical utility of multiplex PCR in the detection of pathogens from sterile body fluids[J]. *J Clin Microbiol*, 2024, 62(4): e0161123.
- [16] 许雨乔, 文怡, 张晓慧, 等. 质谱直接鉴定血培养阳性菌的前处理方法评估[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2022, 42(2): 233-238.
- [17] Rapszky G A, Do To U N, Kiss V E, et al. Rapid molecular assays versus blood culture for bloodstream infections: a systematic review and meta-analysis[J]. *E Clin Med*, 2025, 79: 103028.

(收稿日期: 2025-11-30 修回日期: 2026-03-06)

(上接第 1828 页)

- and SRPX2 regulate microglia mediated synapse elimination during early development in the visual thalamus but not the visual cortex[J]. *Glia*, 2022, 70(3): 451-465.
- [22] Yamada T, Oshima T, Yoshihara K, et al. Impact of overexpression of Sushi repeat-containing protein X-linked 2 gene on outcomes of gastric cancer[J]. *J Surg Oncol*, 2014, 109(8): 836-840.
- [23] Liu K L, Wu J, Zhou Y, et al. Increased Sushi repeat-containing protein X-linked 2 is associated with progression of colorectal cancer[J]. *Med Oncol*, 2015, 32(4): 99.
- [24] Tang H, Zhao J, Zhang L, et al. SRPX2 enhances the epithelial-mesenchymal transition and temozolomide resistance in glioblastoma cells[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2016, 36(7): 1067-1076.
- [25] Li X, Liu J, Sun H, et al. SRPX2 promotes cell proliferation and invasion via activating FAK/SRC/ERK pathway in non-small cell lung cancer; SRPX2 promotes cell proliferation and invasion[J]. *Acta Biochim Pol*, 2020: 165-172.
- [26] Li H, Zhang S R, Xu H X, et al. SRPX2 and RAB31 are effective prognostic biomarkers in pancreatic cancer[J]. *J Cancer*, 2019, 10(12): 2670-2678.
- [27] Lin X, Chang W, Wang Y, et al. SRPX2, an independent prognostic marker, promotes cell migration and invasion in hepatocellular carcinoma[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 93: 398-405.
- [28] Belvederi F, Leggeri S, Urbani A, et al. suPAR as a biomarker of support in different clinical settings[J]. *Clin Chim Acta*, 2025, 573: 120303.
- [29] Sia G M, Clem R L, Huganir R L. The human language-associated gene SRPX2 regulates synapse formation and vocalization in mice[J]. *Science*, 2013, 342(6161): 987-991.
- [30] Hofmann S M, Zhou L, Perez-Tilve D, et al. Adipocyte LDL receptor-related protein-1 expression modulates postprandial lipid transport and glucose homeostasis in mice[J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(11): 3271-3282.

(收稿日期: 2025-12-28 修回日期: 2026-03-16)