

• 论 著 •

湖北省肺炎克雷伯菌耐药性及高毒力荚膜血清分型研究*

张雅婷¹, 赵改娣², 专 行¹, 朱 明³, 戴 莹¹, 史 静⁴, 李国明^{1△}

1. 湖北省疾病预防控制中心卫生检验检测研究所, 湖北武汉 430079; 2. 武汉大学健康公共卫生学院, 湖北武汉 430071; 3. 华中科技大学同济医学院附属协和医院医院感染管理科, 湖北武汉 430022; 4. 湖北省襄阳市疾病预防控制中心卫生监测检验科, 湖北襄阳 441022

摘 要:目的 探讨湖北省肺炎克雷伯菌(KP)高毒力荚膜血清分型及碳青霉烯酶耐药基因携带情况。方法 收集湖北省 2019—2020 年 58 家医院临床分离的疑似 KP 菌株,以基质辅助激光解吸飞行时间质谱仪初筛,全自动生化鉴定仪复核鉴定。采用微量肉汤稀释法进行药敏试验,多重 PCR 进行高毒力荚膜血清分型,PCR 扩增法检测碳青霉烯酶耐药基因。结果 收集的 326 株疑似菌株均为 KP,标本来源于体液(血液、胸腔积液、脑脊液、腹水)及其他部位的 KP 对三代头孢菌素、碳青霉烯类抗菌药物的药敏试验结果差异无统计学意义($P>0.05$)。对碳青霉烯类抗菌药物耐药的 KP 检出率高达 19.02%(62/326)。碳青霉烯酶耐药基因 KPC 检出率为 10.74%(35/326),NDM 为 1.23%(4/326),其中 2 株同时携带 KPC 和 NDM 基因。高毒力荚膜血清分型以 K2 型为主,检出率为 11.04%(36/326),其他检出率依次为 K57 型的 5.21%(17/326)、K54 型的 1.84%(6/326),未检出 K1 型。有 7 株高毒力荚膜型 KP 同时携带 KPC 耐药基因。结论 湖北省 KP 对多种抗菌药物耐药且耐药率呈上升趋势,并出现了携带 KPC 耐药基因的高毒力 KP,在临床诊疗中必须加强对耐碳青霉烯类 KP 的监测,结合细菌耐药性合理选择抗菌药物。

关键词:肺炎克雷伯菌; 碳青霉烯酶耐药基因; 高毒力荚膜血清分型

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.22.012 **中图法分类号:**R446.5

文章编号:1673-4130(2022)22-2750-05 **文献标志码:**A

Study on drug resistance and high virulence capsular serotyping of *Klebsiella pneumoniae* in Hubei Province*

ZHANG Yating¹, ZHAO Gaichan², ZHUAN Hang¹, ZHU Ming³, DAI Ying¹, SHI Jing⁴, LI Guoming^{1△}

1. Institute of Health Inspection and Testing, Hubei Provincial Center for Disease Control and Prevention, Wuhan, Hubei 430079, China; 2. School of Public Health Wuhan University, Wuhan, Hubei 430071, China; 3. Department of Nosocomial Infection Management, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei 430022, China; 4. Department of Health Monitoring and Inspection, Xiangyang Center for Disease Control and Prevention, Xiangyang, Hubei 44102, China

Abstract: **Objective** To investigate the high virulence capsular serotyping and the carrying of carbapenemase resistance genes of *Klebsiella pneumoniae* (KP) in Hubei province. **Methods** The suspected KP strains clinically isolated from 58 hospitals in Hubei Province from 2019 to 2020 were collected, initially screened by matrix-assisted laser desorption time-of-flight mass spectrometer, and rechecked and identified by automatic biochemical identification instrument. Drug susceptible test was performed by micro-broth dilution method, and the high virulence capsular serotyping was performed by multiplex PCR, and carbapenemase resistance gene was detected by PCR amplification method. **Results** The collected 326 suspected strains were all KP, there were not statistically significant differences in the drug susceptible tests results of KP samples from body fluids (blood, pleural effusion, cerebrospinal fluid, ascites) and other parts of the three-generation cephalosporins and carbapenems ($P>0.05$). The detection rate of KP resistance to carbapenems was as high as 19.02% (62/326). The detection rate of KPC of carbapenemase resistance gene was 10.74% (35/326), and NDM was 1.23% (4/326), and 2 strains carried both KPC and NDM genes. The high virulence capsular serotyping was mainly K2 type, with a detection rate of 11.04% (36/326), and the other detection rates were 5.21% (17/326) of K57 type and 1.84% (6/326) of K54 type. K1 type was not detected. Seven strains KP

* 基金项目:湖北省襄阳市医疗卫生领域科技计划项目(2021YL42)。

作者简介:张雅婷,女,主管技师,主要从事病原微生物检测方面的研究。△ 通信作者, E-mail:343042482@qq.com。

with high virulence capsular also carried KPC resistance genes. **Conclusion** KP in Hubei Province is resistant to many kinds of antibiotics, and the drug resistance rate is on the rise, and highly virulent KP carrying KPC drug resistance genes has emerged. In clinical diagnosis and treatment, it is necessary to strengthen the monitoring of carbapenem-resistant KP, and rationally select antibiotics in combination with bacterial resistance.

Key words: Klebsiella pneumoniae; carbapenemase resistance gene; high virulence capsular serotyping

肺炎克雷伯菌(KP)为革兰阴性杆菌,属肠杆菌科,常存在于人体的上呼吸道和肠道中。当机体免疫力降低时,KP可引起人体肺部、泌尿系统甚至血流感染。KP是临床上最常见的条件致病菌之一,也是检出率最高的耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌^[1]。为了解湖北省近两年来 KP 的耐药情况,本研究通过对 2019—2020 年湖北省国家致病菌识别网哨点监测医院系统收集的临床分离 KP 菌株进行药物敏感性、常见荚膜血清分型、碳青霉烯酶耐药基因的分布特点等进行分析研究,以期为临床 KP 感染治疗提供依据,并监测 KP 耐药发展趋势。

1 材料与方法

1.1 材料 以 2019—2020 年湖北省国家致病菌识别网 58 家哨点监测医院系统收集的临床分离的 326 株 KP 菌株为研究对象。

1.2 仪器和试剂 法国梅里埃公司 Vitek MS 基质辅助激光解吸飞行时间质谱仪(MALDI-TOF MS)、Vitek 2 Compact 生化鉴定仪,美国 Bio-Rad 公司 PCR 仪、电泳仪、凝胶成像仪,德国凯杰 QIAxcel Advanced 毛细管电泳仪,美国 BD 公司 BD M50 全自动生化药敏鉴定仪。青岛海博公司麦康凯(MAC)培养基、脑心浸液琼脂(BHA)培养基,法国梅里埃公司质谱 α-氨基-4-羟基肉桂酸(CHCA)试剂盒,美国 BD 公司革兰阴性需氧菌药敏检测板,宝生物工程(大连)有限公司 Mg²⁺ Free Taq 酶、DL2000 Marker、DL1000 Marker。以上均在有效期内使用。

1.3 方法

1.3.1 菌株鉴定 以 MALDI-TOF MS 进行菌株鉴定,从磁珠管中复苏 KP 接种至 MAC 培养基平板上,37℃培养 24 h。然后挑取单个形态颜色符合的菌落,划线接种至 BHA 平板上,37℃纯培养 24 h。从 BHA 平板上挑取单个菌落涂在靶板的点位中,加 2 μL CHCA 基质,待干燥后放入 MALDI-TOF MS 仪器获取细菌特征性的蛋白质量图谱,比对后获取鉴定结果。对质谱鉴定不确定结果用生化鉴定仪进行复核确认。

1.3.2 药敏试验 采用微量肉汤稀释法进行药敏试

验。将 KP 菌株转种 BHA 平板,37℃培养 16 h 后混悬于 0.85%氯化钠溶液中制成 0.5 麦氏单位悬液,取 25 μL 0.5 麦氏浊度菌悬液至药敏培养液中,混匀后滴加一滴药敏指示剂,小心颠倒混匀后倒入药敏板中。将制备好的药敏板放入 BD M50 全自动生化药敏鉴定仪中,培养 12~18 h 后系统自动判定药敏结果。依据美国临床实验室标准化研究所(CLSI)2020 年出版的 M100 抗微生物药物敏感性试验标准(第 30 版)^[2]中的折点值对药敏试验结果进行判定。

1.3.3 高毒力荚膜血清分型及碳青霉烯酶耐药基因检测 采用煮沸法提取菌株 DNA,扩增 4 种高毒力荚膜血清分型基因(Wzy-K1、Wzy-K2、Wzy-K54、Wzy-K57)及 2 种耐药基因(KPC、NDM)。采用多重 PCR 检测高毒力荚膜血清分型,反应体系包括 4 种正反向引物(1.0 μmol/L)各 0.5 μL、MgCl₂(25 mmol/L)3.0 μL、Taq 酶(5 U/μL)0.4 μL、dNTPs(2.5 mmol/L)2 μL、10×Taq Buffer 2.5 μL、PCR 级纯水 8.1 μL、DNA 模板 5 μL,扩增条件:95℃预变性 15 min;94℃变性 30 s,58℃退火 90 s,72℃延伸 90 s,35 个循环;72℃总延伸 10 min。采用 PCR 检测碳青霉烯酶耐药基因 KPC、NDM,检测 KPC 的反应体系包括正反向引物(10 μmol/L)各 1.0 μL、MgCl₂(25 mmol/L)3.0 μL、Taq 酶(5 U/μL)0.4 μL、dNTPs(2.5 mmol/L)2 μL、10×Taq Buffer 2.5 μL、PCR 级纯水 10.1 μL、DNA 模板 5 μL,检测 NDM 的反应体系包括正反向引物(10 μmol/L)各 1.0 μL、MgCl₂(25 mmol/L)3.0 μL、Taq 酶(5 U/μL)0.25 μL、dNTPs(2.5 mmol/L)2 μL、10×Taq Buffer 2.5 μL、PCR 级纯水 10.25 μL、DNA 模板 5 μL。KPC 及 NDM 基因的扩增条件:95℃预变性 10 min;94℃变性 30 s,52℃退火 40 s,72℃延伸 50 s,36 个循环;72℃总延伸 5 min。荚膜血清分型基因及碳青霉烯酶耐药基因的引物序列^[3-4]见表 1,PCR 产物经毛细管电泳后,挑取阳性 PCR 扩增产物进行测序。引物序列合成及扩增产物测序由武汉天一辉远科技有限公司完成。测序结果采用 GenBank BLAST 比对确定 KP 亚型。

表 1 高毒力荚膜血清分型基因及碳青霉烯酶耐药基因的 PCR 扩增引物

基因	正向引物(5'-3')	反向引物(5'-3')	产物大小(bp)
Wzy-K1	GGTGCTCTTTACATCATTGC	GCAATGGCCATTTCGCTTAG	1 283
Wzy-K2	GACCCGATATTTCATACTTGACAGAG	CTGAAGTAAAATCGTAAATAGATGGC	641
Wzy-K54	CATTAGCTCAGTGGTTGGCT	GCTTGACAAACACCATAGCAG	881

续表 1 高毒力荚膜血清分型基因及碳青霉烯酶耐药基因的 PCR 扩增引物

基因	正向引物(5′-3′)	反向引物(5′-3′)	产物大小(bp)
Wzy-K57	CTCAGGGCTAGAAGTGTCAT	CACTAACCCAGAAAGTCGAG	1 037
KPC	CGTCTAGTTCTGCTGTCTTG	CTTGTCATCCTTGTTAGGCG	798
NDM	GGTTTGGCGATCTGGTTTTTC	CGGAATGGCTCATCACGATC	621

1.4 统计学处理 采用 SPSS18.0 统计软件对数据进行处理。计数资料以例数、率表示,比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 菌株复核鉴定结果 326 株菌株复苏后经鉴定均为 KP,其中 42 株分离于体液,包括血液 35 株(83.33%),胸腔积液 3 株(7.14%)、胆汁 2 株(4.76%),脑脊液 1 株(2.38%),腹水 1 株(2.38%);其余的 284 株分离于其他部位,来源于痰液、鼻咽拭子、支气管肺泡灌洗液等呼吸道标本 193 株(67.96%),尿液标本 45 株(15.85%),伤口分泌物标本 26 株(9.15%),粪便、肛拭子等肠道标本 20 株

(7.04%)。

2.2 药敏试验结果 326 株 KP 菌株中,对氨苄西林-舒巴坦耐药 142 株(43.56%),对氨曲南耐药 121 株(37.12%),对头孢他啶耐药 113 株(34.66%),对头孢噻肟耐药 153 株(46.93%),对美罗培南耐药 60 株(18.40%),对亚胺培南耐药 56 株(17.18%),对厄他培南耐药 62 株(19.02%)。标本来源于体液及其他部位的 KP 对三代头孢菌素类、碳青霉烯类抗菌药物的药敏试验结果比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2。产超广谱 β -内酰胺酶的菌株 182 株(55.83%);对碳青霉烯类抗菌药物耐药的菌株检出率高达 19.02%(62/326),其中有 4 株分离于血液、1 株分离于腹水。

表 2 326 株 KP 的药敏试验结果[n(%)]

抗菌药物	敏感		中介		耐药		χ^2	P
	体液 (42 株)	其他部位 (284 株)	体液 (42 株)	其他部位 (284 株)	体液 (42 株)	其他部位 (284 株)		
氨苄西林-舒巴坦	23(54.76)	130(45.77)	3(7.14)	28(9.86)	16(38.10)	126(44.37)	1.244	0.537
氨曲南	29(69.05)	161(56.69)	0(0.00)	15(5.28)	13(30.95)	108(38.03)	3.671	0.160
头孢他啶	29(69.05)	163(57.39)	3(7.14)	18(6.34)	10(23.81)	103(36.27)	2.519	0.284
头孢噻肟	27(64.29)	141(49.65)	0(0.00)	5(1.76)	15(35.71)	138(48.59)	2.897*	0.244
美罗培南	37(88.10)	228(80.28)	0(0.00)	1(0.35)	5(11.90)	55(19.37)	1.854*	0.383
亚胺培南	36(85.71)	231(81.34)	1(2.38)	2(0.70)	5(11.90)	51(17.96)	2.400*	0.277
厄他培南	38(90.48)	226(79.58)	0(0.00)	0(0.00)	4(9.52)	58(20.42)	2.822	0.093

注:*表示采用 Fisher 确切概率法。

2.3 高毒力荚膜血清分型及碳青霉烯酶耐药基因检测 高毒力荚膜血清分型以 K2 为主,K2 检出率为 11.04%(36/326),K54 检出率为 1.84%(6/326),K57 检出率为 5.21%(17/326),见图 1。碳青霉烯酶耐药基因 KPC 的检出率为 10.74%(35/326),NDM 检出率为 1.23%(4/326),见图 2。碳青霉烯酶耐药

基因 KPC 阳性产物经测序验证后均为 KPC-2 亚型,NDM 阳性产物经测序验证后均为 NDM-1 亚型。其中,有 5 株高毒力荚膜血清分型为 K2 的菌株同时携带有 KPC 基因、有 2 株高毒力荚膜血清分型为 K54 的菌株同时携带有 KPC 基因,见表 3。另有 2 株菌株同时携带 KPC 及 NDM 碳青霉烯酶耐药基因。



注:01~12 代表泳道编号;泳道 01、泳道 08、泳道 09 依次为 K2、K54、K57 阳性扩增产物,泳道 12 为 Marker。

图 1 高毒力荚膜血清分型毛细管电泳结果

表 3 不同高毒力荚膜血清分型 KP 菌株携带碳青霉烯酶耐药基因检测结果

序号	标本分类	荚膜血清分型	KPC	NDM	MIC(μg/mL)						
					氨苄西林-舒巴坦	氨曲南	头孢他啶	头孢噻肟	美罗培南	亚胺培南	厄他培南
1	痰	K54	+	—	>32/16	>16	>16	>16	>8	>8	>8
2	痰	K2	+	—	>32/16	>16	>16	>16	>8	>8	>8
3	痰	K2	+	—	>32/16	>16	>16	>16	>8	>8	>8
4	痰	K2	+	—	>32/16	>16	>16	>16	>8	>8	>8
5	痰	K2	+	—	>32/16	>16	>16	>16	>8	>8	>8
6	血	K2	+	—	>32/16	>16	>16	>16	>8	>8	>8
7	血	K54	+	—	>32/16	>16	>16	>16	>8	>8	>8

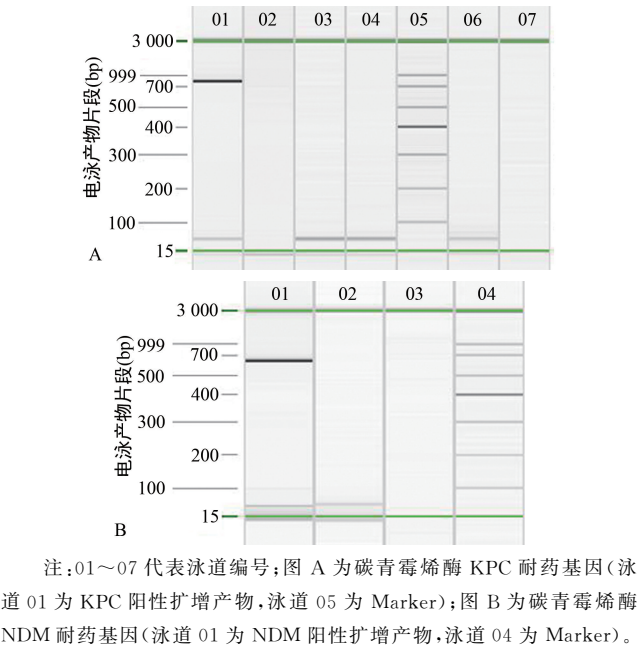


图 2 碳青霉烯酶耐药基因 KPC、NDM 毛细管电泳结果

3 讨 论

本研究通过对湖北省 2019—2020 年不同医院收集的 KP 进行分析发现,其对多种抗菌药物耐药,对头孢噻肟、头孢他啶耐药率分别为 46.93%(153/326)、34.66%(113/326),耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌(CRKP)的检出率高达 19.02%(62/326),头孢噻肟耐药率和 CRKP 检出率均高于 2019 年全国细菌耐药监测报告中的 31.6%和 12.4%^[5],表明 KP 对各种药物耐药率呈上升趋势,在临床诊疗中必须结合当地的细菌耐药性合理选择头孢类抗菌药物。

近年来 KP 引起的血流感染发生率居高不下,位居革兰阴性菌血流感染的第 2 位^[6]。特别是 CRKP 引起的血流感染治疗困难、病死率高^[7],更需要引起重视,减少血流感染 CRKP 病例的产生。其他体液如脑脊液、胸腔积液、腹水中分离出 KP 与其引起血流感染类似,多见于免疫力低下或有基础疾病患者。本研究对分离自血液、脑脊液、胸腔积液、腹水等体液中的 KP 与分离自其他部位的耐药分布情况进行了比较,结果显示,标本来源于体液及其他部位的 KP 对三代

头孢菌素类、碳青霉烯类抗菌药物的耐药性差异无统计学意义($P>0.05$)。

KP 在临床上带来的挑战主要有两方面:耐药和毒力。就耐药而言,碳青霉烯类药物是治疗 KP 感染的最后策略,随着碳青霉烯类药物的普遍使用,CRKP 检出率日益增高。本研究中的 CRKP 检出率要略低于与郭玲等^[8]的 24.3%,这可能与样本量的多少和地域间的差别有关。碳青霉烯酶耐药基因 KPC 在 KP 菌株中的检出率与以往报道研究基本一致^[9],本研究中 KPC 基因全部为 KPC-2 亚型,表明 KPC-2 亚型是湖北省主要的碳青霉烯酶耐药基因。耐药基因的获得主要有两种方式,一是通过突变获得,二是通过菌株内部的可移动遗传元件进行水平转移,如转座子、可移动元件等^[10]。KPC 基因是通过质粒介导的耐药基因,含有一个完整的转座子,可以在相同的宿主间进行质粒转移,也可以以整个质粒水平转移的方式在不同细菌间传播^[11]。有研究表明,KP 的 KPC 耐药基因是同一质粒水平传播引起的^[12],可能造成耐药基因播散引起的医院感染暴发。为了防止耐药基因的相互传播,在临床用药上合理谨慎选择抗菌药物是非常有必要的。在毒力方面,主要问题是高毒力 KP 的存在,其一般呈现出毒力高、耐药率低的特点,不仅可以导致严重的肝脓肿、菌血症,并且致病部位可以转移到神经系统、眼部和肺部^[13-14]。通常采用拉丝试验来判断 KP 菌株是否为高毒力 KP^[15],拉丝试验中对结果的判定受试验操作人员主观影响较大,而拉丝与否与荚膜多糖分泌息息相关。目前可以检出的荚膜血清分型超过 78 个,最常见的血清分型是 K2、K1。而造成严重感染的高毒力 KP 其荚膜血清分型大部分也都是 K2 与 K1,原因可能与 K2、K1 型的 KP 所分泌的荚膜多糖成分能够抵抗吞噬细胞的吞噬能力有关。虽然高毒力 KP 多呈现出耐药率低的特点,但已有研究报道高毒力 KP 正在通过质粒介导的耐药基因转移从而获得耐药性基因^[16],本研究中也同时发现 K2、K54 型高毒力 KP 携带 KPC 耐药基因,对于这一部分菌株本课题组后续还需进行进一步的深入研究,进一步从分子层面上研究 KPC 耐药基因的传播情况

和高毒力 KP 的致病机制。

CRKP 作为携带碳青霉烯酶耐药基因的超级细菌,检出率日益增高,本研究中发现 2 株同时携带 KPC 和 NDM 耐药基因的 KP,均为痰液标本,且这 2 株 KP 对氨苄西林-舒巴坦、亚胺培南、氨曲南等均耐药,提示携带多个耐药基因的 KP 已在多个地区之间播散,预防多重耐药菌的形成及播散已经迫在眉睫。

综上所述,湖北省 KP 对大多抗菌药物耐药且耐药率呈上升趋势,并出现了携带 KPC 耐药基因的高毒力 KP,在临床诊疗中必须加强对 CRKP 的监测,结合细菌耐药性合理选择抗菌药物。

参考文献

[1] NORDMANN P, NAAS T, POIREL L. Global spread of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae [J]. Emerg Infect Dis, 2011, 17(10): 1791-1798.

[2] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: thirty informational supplement, M100-S30 [S]. Wayne, PA, USA: CLSI, 2020.

[3] TURTON J F, PERRY C, ELGOHARI S, et al. PCR characterization and typing of Klebsiella pneumoniae using capsular type-specific, variable number tandem repeat and virulence gene targets [J]. J Med Microbiol, 2010, 59(5): 541-547.

[4] DALLENE C, DA COSTA A, DECR? D, et al. Development of a set of multiplex PCR assays for the detection of genes encoding important beta-lactamases in Enterobacteriaceae [J]. J Antimicrob Chemother, 2010, 65(3): 490-495.

[5] 国家卫生健康委合理用药专家委员会, 全国细菌耐药监测网. 2019 年全国细菌耐药监测报告 [J]. 中国合理用药探索, 2021, 18(3): 1-11.

[6] 陶运娟, 周跃, 刘连庚, 等. 血流感染病原菌的临床分布及耐药性分析 [J]. 检验医学与临床, 2015(9): 1228-1230.

[7] MICHALSKA A D, SACHA P T, OJDANA D, et al. Carbapenem-resistant strains from the family Enterobacteriaceae isolated in the period 2006 – 2011 from clinical specimens of patients treated at the university hospital in northeastern Poland [J]. Med Dosw Mikrobiol, 2013, 65(1): 27-38.

[8] 郭玲, 王美玲, 叶丽艳, 等. 某院 2017—2018 年耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌检测及分析 [J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(7): 807-815.

[9] 黄晓琳, 李明, 范晓怡, 等. 2015-2019 年我院肺炎克雷伯菌的感染特征与耐药机制 [J]. 中国抗生素杂志, 2021, 46(5): 468-473.

[10] PITOUT J D, NORDMANN P, POIREL L. et al. Carbapenemase-producing Klebsiella pneumoniae, a key pathogen set for global nosocomial dominance [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2015, 59(10): 5873-5884.

[11] 蒋晓飞, 周迎. 碳青霉烯耐药肺炎克雷伯菌的耐药与传播机制研究进展及对策 [J]. 诊断学理论与实践, 2018, 17(6): 623-628.

[12] 巫丽娟, 王婷婷, 何青晏, 等. KPC-2 基因在克雷伯菌属中传播机制研究 [J]. 四川大学学报(医学版), 2016, 47(5): 674-678.

[13] 苏维奇, 罗玮, 由晓颜. 肺炎克雷伯菌的表型特征及耐药性分析 [J]. 中华临床医师杂志, 2020, 14(9): 669-673.

[14] SHON A S, BAJWA R P, RUSSO T A. Hypervirulent (hypermucoviscous) Klebsiella pneumoniae: a new and dangerous breed [J]. Virulence, 2013, 4(2): 107-118.

[15] 张可依, 陶传敏. 高毒力肺炎克雷伯菌的定义和毒力相关因素研究进展 [J]. 四川医学, 2021, 42(1): 86-92.

[16] XU M, FU Y, FANG Y, et al. High prevalence of KPC-2-producing hypervirulent Klebsiella pneumoniae causing meningitis in Eastern China [J]. Infect Drug Resist, 2019, 12: 641-653.

(收稿日期: 2022-04-01 修回日期: 2022-09-24)

(上接第 2749 页)

[15] ZHAO C, KONG X, HAN S, et al. Analysis of differential metabolites in lung cancer patients based on metabolomics and bioinformatics [J]. Future Oncol, 2020, 16(18): 1269-1287.

[16] 王淑凤, 柏兆方, 杨馨, 等. 应用 UPLC-QTOF-MS/MS 技术测定肝细胞癌患者血清代谢组 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2020, 34(12): 918-929.

[17] 黄汉生, 杨小梅, 傅军民, 等. 肿瘤标志物联合检测对胸腔积液良恶性的诊断价值及对预后评估的价值 [J]. 癌症进展, 2019, 17(16): 1949-1952.

[18] RAHMAN H U, HASAN S, HUTCHISON S. A vexing recurrent pericardial effusion without underlying patholo-

gy-subsequent diagnosis of lymphoma proves a rare first presentation [J]. J Ayub Med Coll Abbottabad, 2020, 32(3): 408-409.

[19] 王稳, 陈迪, 朴海龙. 基于超高效液相色谱-飞行时间质谱法测定 LAMTOR1 在肝脏炎症恶性转化中调控的代谢物 [J]. 色谱, 2021, 39(10): 1118-1127.

[20] YU S, LI J, GAO W, et al. Uncovering the anticancer mechanism of petroleum extracts of Farfarae Flos against Lewis lung cancer by metabolomics and network pharmacology analysis [J]. Biomed Chromatogr, 2020, 34(9): e4878.

(收稿日期: 2022-04-13 修回日期: 2022-09-26)