

本文引文格式:乔艳,孙红,应冲涛,等.高黏粘液型肺炎克雷伯菌临床分布、毒力基因检测及耐药分析[J].右江民族医学院学报,2023,45(4):630-634.

【论著与临床报道】

## 高黏粘液型肺炎克雷伯菌临床分布、毒力基因检测及耐药分析

乔艳<sup>1</sup>,孙红<sup>2</sup>,应冲涛<sup>3</sup>,陶赵宇<sup>2</sup>,郭普<sup>2</sup>

1. 蚌埠医学院第一附属医院感染性疾病科,安徽 蚌埠 233004;
2. 蚌埠医学院第一附属医院检验科,安徽 蚌埠 233004;
3. 蚌埠医学院第一附属医院输血科,安徽 蚌埠 233004)

**摘要:**目的 了解高黏粘液型肺炎克雷伯菌(hypermucoviscous *Klebsiella Pneumoniae*, hmKP)临床分布、耐药性及毒力基因携带情况。**方法** 收集蚌埠医学院第一附属医院2021年1月至12月临床分离的肺炎克雷伯菌,自动化仪器法进行鉴定和药敏实验,黏液拉丝试验筛选 hmKP,PCR方法检测 hmKP 菌株的毒力基因和荚膜分型。**结果** 2021年1月至12月临床共分离出554株肺炎克雷伯菌,其中 hmKP 96株,占17.33%(96/554)。主要分离自脓液、血液标本及痰标本,分别占30.21%(29/96)、27.08%(26/96)和21.88%(21/96)。96株 hmKP 的荚膜分型,主要为K1和K2型,分别占60.42%(58/96)和16.67%(16/96),其中8株碳青霉烯耐药的 hmKP 荚膜血清型主要为K64型。96株 hmKP 主要携带的毒力基因为*iutA*、*rmpA*、*aerobactin* 和 *magA* 基因,分别占95.83%(92/96)、94.79%(91/96)、89.58%(86/96)和60.42%(58/96)。hmKP对碳青霉烯类抗菌药物厄他培南和亚胺培南耐药率分别为8.33%和7.29%,低于普通型肺炎克雷伯菌,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** 本院分离肺炎克雷伯菌高毒力株主要为K1、K2荚膜血清型,同时携带多种毒力基因,对常用抗菌药物较为敏感,碳青霉烯耐药的 hmKP 值得临床关注。

**关键词:**高黏粘液型肺炎克雷伯菌;毒力基因;耐药

中图分类号:R378.99

文献标识码:A

文章编号:1001-5817(2023)04-0630-05

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2023.04.015

### Clinical distribution, virulence gene detection and drug resistance analysis of hypermucinous *Klebsiella pneumoniae*

Qiao Yan<sup>1</sup>, Sun Hong<sup>2</sup>, Ying Chongtao<sup>3</sup>, Tao Zhaoyu<sup>2</sup>, Guo Pu<sup>2</sup>

1. Department of Infectious Diseases, The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu 233004, Anhui, China;
2. Department of Clinical Laboratory, The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu 233004, Anhui, China;
3. Department of Blood Transfusion, The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu 233004, Anhui, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the clinical distribution, drug resistance and virulence genes carrying of hypermucoviscous *Klebsiella Pneumoniae* (hmKP). **Methods** *Klebsiella Pneumoniae* clinically isolated from The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College from January to December 2021 were collected. Identification and drug sensitivity test were carried out by automatic instrument method. hmKP was screened by mucus string test. Virulence gene and capsule typing of hmKP strain were detected by PCR. **Results** A total of 554 strains of *Klebsiella pneumoniae* were isolated from January to December 2021, including 96 strains

第一作者简介:乔艳(1981-),女,本科,副主任护师,研究方向:感染性疾病护理,E-mail:qiaoyan0310@163.com

通讯作者简介:郭普(1976-),男,硕士,主任技师,副教授,研究方向:病原菌致病与耐药机制,E-mail:3504624902@qq.com

of hmKP, accounting for 17.33% (96/554). They were mainly isolated from pus, blood and sputum, accounting for 30.21% (29/96), 27.08% (26/96) and 21.88% (21/96) respectively. K1 and K2 were the major capsular serotypes in 96 strains of hmKP, accounting for 60.42% (58/96) and 16.67% (16/96) respectively. Among them, K64 was the major capsular serotype in 8 strains of carbapenem-resistant hmKP. The main virulence genes of 96 hmKP strains were *iutA*, *rm pA*, *aerobactin* and *magA*, accounting for 95.83% (92/96), 94.79% (91/96), 89.58% (86/96) and 60.42% (58/96), respectively. The resistance rates of hmKP to ertapenem and imipenem were 8.33% and 7.29% respectively, which were lower than those of *K. pneumoniae* ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The hmKP isolated from the hospital are mainly capsular serotypes K1 and K2, which carry multiple virulence genes and are sensitive to commonly used antimicrobial agents. Carbapenem-resistant hmKP deserves clinical attention.

**Key words:** hypermucoviscous *Klebsiella Pneumoniae*; virulence gene; drug resistance

肺炎克雷伯菌是临床常见的条件致病菌,当机体免疫力低下时,可引起临床感染。1986 年台湾首次报道导致患者肝脓肿的肺炎克雷伯菌,可引发转移性多部位脓肿,菌落特征表现为高黏粘液型肺炎克雷伯菌(hypermucoviscous *Klebsiella Pneumoniae*, hmKP)。hmKP 可引起血流感染、脓肿、肺部感染和脑膜感染等,致病性强,致死率高,引起临床广泛关注<sup>[1]</sup>。近年来, hmKP 在许多地区流行,且出现对多种抗菌药物耐药的菌株<sup>[2]</sup>。为了解 hmKP 的流行、毒力基因分布及耐药情况,本研究对蚌埠医学院第一附属医院 2021 年临床分离的 hmKP 进行荚膜血清分型、毒力基因和耐药率进行检测分析,现做如下报道。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 收集蚌埠医学院第一附属医院 2021 年 1 月至 12 月临床分离的肺炎克雷伯菌 554 株,剔除重复菌株。

1.2 菌株鉴定和药敏实验 利用法国生物梅里埃股份有限公司生产的 VITEK 2 Compact 细菌鉴定药敏分析仪及配套试剂进行细菌鉴定和药敏实验。药敏结果的判读依据 CLSI 2021 版标准<sup>[3]</sup>。

1.3 hmKP 筛选 采用粘液丝实验:用接种环轻触血琼脂平板过夜培养的菌落,向外拉丝, $>5$  mm 即为阳性,高毒力株, $<5$  mm 为阴性<sup>[3]</sup>。

1.4 PCR 方法检测 hmKP 荚膜血清型和毒力基因

1.4.1 基因引物 引物设计参照参考文献<sup>[4-5]</sup>, K1、K2、K5、K54、K57、*rm pA*、*aerobactin*、*iutA* 及 *magA* 基因引物由上海捷瑞生物工程有限公司合成,引物序列及产物大小,见表 1。

1.4.2 PCR 扩增 使用煮沸法提取 DNA 模板,PCR 反应体系:模板 DNA 1  $\mu$ L、上下游引物各 1  $\mu$ L、2 $\times$  PCR Mixture 25  $\mu$ L、H<sub>2</sub>O 22  $\mu$ L,合计 50  $\mu$ L。将 PCR 扩增产物进行琼脂糖凝胶电泳,成像及结果分析,同时设阴性对照和阳性对照。

表 1 基因引物

基因名称	引物序列(5'-3')	产物大小/bp
K1	F:GGTGTCTTTACATCATTGC R:GCAATGGCCATTTGCGTTAG	1283
K2	F:GACCCGATATTCATACTTGACAGAG R:CCTGAAGTAAAATCGTAAATAGATGGC	641
K5	F:TGGTAGTGATGCTCGCGA R:CCTGAACCCACCCAATC	280
K54	F:CTTAGTCTCAGTGGTTGGCT R:GCTTGACAAAACCCATAGCAG	881
K57	F:CTCAGGGCTAGAAGTGTCAT R:CACTAACCCAGAAAGTCGAG	1037
<i>rm pA</i>	F:ACTGGGCTACCTCTGCTTCA R:CTTGCATGAGCCATCTTTCA	516
<i>aerobactin</i>	F:GCATAGGCGGATACGAACAT R:CACAGGGCAATTGCTTACC	556
<i>iutA</i>	F:AATCACCTGGGGCTGGATGCT R:CCGCACCTTCCACGCCGTAAT	683
<i>magA</i>	F:GGTGTCTTTACATCATTGC R:GCAATGGCCATTTGCGTTAC	1282

1.5 碳青霉烯耐药 hmKP 全基因组测序 挑取经过 18~24 h 37  $^{\circ}$ C 培养的血琼脂平板上的纯菌落加入 3 mL 的 LB 肉汤培养基中,经 37  $^{\circ}$ C、220 r/min 摇床 12 h 培养后,取菌液 1 mL,12 000 r/min 离心 2 min 后,弃上清,留沉淀,用 DNA 提取试剂盒(北京天根生化科技有限公司)提取菌株 DNA,超微量分光光度计检测回收产物的纯度和浓度,合格样品 OD<sub>260</sub>/OD<sub>280</sub> 为 1.7~1.9。illumina Hiseq 2500 测序平台(上海生工生物股份有限公司)对菌株进行全基因组测序。在 Linux 系统下运行 SPAdes-2.0 软件拼接原始数据。

1.6 统计学方法 采用 WHONET 5.6 软件进行药敏结果统计分析,利用 SPSS 22.0 进行数据统计分析,分类变量采用  $\chi^2$  检验进行分析, $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 hmKP 株分布 蚌埠医学院第一附属医院 2021 年 1 月至 12 月临床分离的 554 株肺炎克雷伯菌中

hmKP 96 株,占 17.33%。分离自脓液 29 株,血液标本 26 株,痰液 21 株,胆汁 6 株,穿刺液 5 株,尿液 5 株,腹水 4 株。

2.2 粘液丝实验 554 株肺炎克雷伯菌中 96 株粘液丝实验阳性,见图 1。



图 1 粘液丝实验阳性菌株

2.3 96 株 hmKP 对抗菌药物的耐药率 96 株 hmKP 氨苄西林-舒巴坦耐药率为 35.42%,头孢曲松、氨曲南、头孢替坦和哌拉西林-他唑巴坦等  $\beta$ -内酰胺类以及氟喹诺酮类抗菌药物环丙沙星和左旋氧氟沙星耐药率均低于 15.00%。碳青霉烯类抗菌药物亚胺培南、厄他培南耐药率分别为 7.29% 和 8.33%。hmKP 对于在测试的抗菌药物耐药率均低于普通肺炎克雷伯菌 ( $P < 0.05$ ),见表 2。

表 2 96 株 hmKP 对抗菌药物的耐药率

抗菌药物	hmKP (n=96)	非 hmKP (n=458)	$\chi^2$	P
氨苄西林-舒巴坦	34(35.42)	252(55.02)	12.215	<0.001
哌拉西林-他唑巴坦	9(9.38)	116(25.33)	11.559	<0.001
头孢他啶	11(11.46)	212(46.29)	40.033	<0.001
头孢曲松	15(15.63)	255(55.68)	50.958	<0.001
头孢吡肟	10(10.42)	178(38.86)	28.649	<0.001
头孢替坦	9(9.38)	117(25.55)	11.811	<0.001
氨曲南	13(13.54)	244(53.28)	50.381	<0.001
厄他培南	8(8.33)	85(18.56)	5.941	0.015
亚胺培南	7(7.29)	97(21.18)	10.038	0.002
阿米卡星	9(9.38)	134(29.26)	16.384	<0.001
庆大霉素	13(13.54)	214(46.72)	36.133	<0.001
妥布霉素	16(16.67)	179(39.08)	17.484	<0.001
环丙沙星	12(12.50)	244(53.28)	53.086	<0.001
左旋氧氟沙星	14(14.58)	216(47.16)	34.692	<0.001
甲氧苄啶-磺胺甲噁唑	15(15.63)	235(51.31)	40.814	<0.001

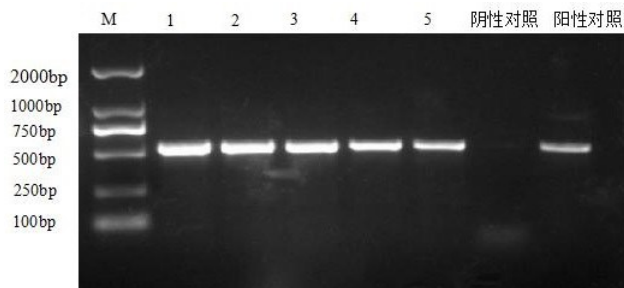
注:表内计数资料数据用[n(%)]表示。

2.4 96 株 hmKP 荚膜血清分型及毒力基因 96 株 hmKP 荚膜血清分型:58 株为 K1 型,占 60.42%;K2 型为 16 株,占 16.67%。96 株 hmKP 中 92 株携带毒

力基因 *iutA* 基因,占 95.83%;91 株携带 *rm pA*,占 94.79%;86 株携带 *aerobactin* 基因,占 89.58%;58 株携带 *magA* 基因占 60.42%。8 株碳青霉烯耐药的 hmKP 进行全基因组测序,荚膜血清型为 K64 型,均携带 *iutA*、*rm pA* 和 *aerobactin* 基因。见表 3,部分菌株 PCR 扩增图,见图 2。

表 3 96 株 hmKP 荚膜血清分型及毒力基因的分布

基因型	菌株数	占比/%
K1	58	60.42
K2	16	16.67
K54	6	6.25
K20	3	3.13
K57	1	1.04
K64	8	8.34
未成功分型	4	4.17
<i>iutA</i>	92	95.83
<i>rm pA</i>	91	94.79
<i>aerobactin</i>	86	89.58
<i>magA</i>	58	60.42
<i>iutA+rm pA+aerobactin</i>	86	89.58
<i>iutA+rm pA+aerobactin+magA</i>	58	60.42



注:M: Marker,1~3. 菌株分离来自脓液标本,4~5. 菌株分离来自腹液标本。

图 2 部分菌株 *aerobactin* 基因 PCR 扩增图

### 3 讨论

hmKP 常具有高毒力和高侵袭性特点,可引起严重的临床感染。近年来,国内外许多地区相继报道 hmKP 的感染,引起临床广泛关注<sup>[6-7]</sup>。

本组资料显示,从本院 2021 年中的 554 株肺炎克雷伯菌中检出 96 株 hmKP,占 17.33%。高于谢朝云等<sup>[6]</sup>对贵州某医院的检测结果 12.17%,低于汤翠霞等<sup>[8]</sup>对广东省某医院的 hmKP 检出率 36.5%。可见各地域流行情况有很大的差异性,及时了解本院的 hmKP 的流行情况,对于临床诊疗有重要的意义。本院分离的 96 株 hmKP 主要分离来自脓液、血液及呼吸道标本,与有关报道相近<sup>[1,6]</sup>。hmKP 易感染形成肝脓肿,播散引起眼内炎等多部位感染。血液标本中

分离的 hmKP 易随血流播散至全身各部位导致严重的侵袭性感染,因此,血液标本中分离出肺炎克雷伯菌应引起临床高度关注,实验室可以通过粘液丝实验对高黏液型菌株进行快速初筛,及时与临床医生沟通,以控制迁徙性感染的发生。

hmKP 产生的肥厚荚膜可以使菌体逃避宿主的免疫杀伤。荚膜抗原是肺炎克雷伯菌重要的抗原成分,也是主要的毒力因子<sup>[9]</sup>。目前,根据抗原性不同, hmKP 可以分为 82 个血清型,其中与人各种侵袭性感染密切相关的主要有 K1、K2、K5、K20、K54 和 K57 等血清型。本院检出的 96 株 hmKP 主要为 K1 和 K2 型,分别占 60.42% 和 16.67%,与相关报道相近<sup>[10]</sup>。K1 与 K2 型菌株毒力最强,是临床引起肝脓肿主要的病原菌,常引起严重侵袭性感染,同时携带 *rm pA*、*magA*、*aerobactin* 等多种毒力基因<sup>[11]</sup>。*rm pA* 基因是参与肺炎克雷伯菌荚膜多糖合成的调控基因,携带 *rm pA* 基因菌株常为高黏性菌落,能够逃避宿主免疫攻击。*rm pA* 需要与 *Terw*、*iucA* 和 *SilS* 等因子共同发挥调控作用。*magA* 基因是一种粘液形成相关基因,主要位于 K1 型肺炎克雷伯菌中,与细菌的高黏性以及抗白细胞吞噬等有关<sup>[12-14]</sup>。本研究中 96 株 hmKP 中 91 株携带 *rm pA* 基因,携带率为 94.79%,58 株携带 *magA* 基因,携带率为 60.42%。与相关报道相近<sup>[13-14]</sup>。*aerobactin* 基因是一种合型铁载体蛋白,气杆菌素为铁载体活性主要成分,占 90%,气杆菌素由 *iucABCD* 操纵子编码,其同源受体由 *iutA* 基因编码。携带 *aerobactin* 基因可以使肺炎克雷伯菌的毒力提高 100 倍,而且能在含抗菌药物的血清中发挥作用,编码 *aerobactin* 和 *rm pA* 的基因在同一质粒上,两种基因常同时表达,因此黏性菌株毒力强<sup>[15]</sup>。96 株 hmKP 中 86 株携带 *aerobactin* 基因,携带率为 89.58%,与相关报道相近<sup>[16]</sup>。58 株 hmKP 同时携带 *rm pA* 基因、*magA* 基因和 *aerobactin* 基因,说明本院 hmKP 毒力由多种毒力因子共同作用。

药敏结果显示,本院分离的 96 株 hmKP 对常用抗菌药物还保持较高的敏感性,头孢曲松、氨曲南、头孢替坦和哌拉西林-他唑巴坦等  $\beta$ -内酰胺类以及氟喹诺酮类抗菌药物环丙沙星和左旋氧氟沙星耐药率均低于 15.00%,hmKP 对在测试的抗菌药物的耐药率均低于普通型肺炎克雷伯菌,差异有统计学意义与有关报道一致<sup>[8,16]</sup>。但是,96 株 hmKP 也对磺胺嘧啶甲噁唑、氨苄西林-舒巴坦和妥布霉素出现不同程度的耐药,耐药率达到 15.00% 及以上,值得关注的是 hmKP 菌株中出现了 8 株碳青霉烯类抗菌药物耐药的菌株,亚胺培南、厄他培南耐药率为 7.29% 和 8.33%。碳青霉烯耐药的肺炎克雷伯菌高黏液型株,对抗菌药物

几乎全部耐药给临床治疗带来极为严峻的考验。8 株碳青霉烯耐药的 hmKP 全基因组测序发现荚膜血清型均为 K64 型,携带多种毒力基因,与报道一致<sup>[17,18]</sup>。

综上所述,hmKP 致病性强,易引起严重侵袭性感染,临床应引起高度关注,微生物检验者要加强对 hvKP 毒力基因及耐药性的检测,及时与临床沟通,以控制 hmKP 的感染与流行。

#### 参考文献:

- [1] CHEN Q,ZHOU J W,QIU C N,et al. Antimicrobial susceptibility and microbiological and epidemiological characteristics of hypermucoviscous *Klebsiella pneumoniae* strains in a tertiary hospital in Hangzhou, China [J]. *J Glob Antimicrob Resist*,2018,15:61-64
- [2] ALTAYB H N,ELBADAWI H S,BAOTHMAN O,et al. Genomic analysis of multidrug-resistant hypervirulent (hypermucoviscous) *klebsiella pneumoniae* strain lacking the hypermucoviscous regulators (*rmpA/rmpA2*) [J]. *Antibiotics (Basel)*,2022,11(5):596.
- [3] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing-31st edition:CLSI M100-Ed31[S]. U S A:CLSI,2021.
- [4] 汪强,葛玉梅,刘建芳,等. 肝脓肿高毒力肺炎克雷伯菌耐药性及毒力基因型流行性分析[J]. *中华医院感染学杂志*,2016,26(24):5531-5533,5586.
- [5] 余倩,李静,李妍淳,等. 血流感染患者分离的肺炎克雷伯菌高毒力荚膜型和毒力基因分析[J]. *临床检验杂志*,2015,33(10):785-788.
- [6] 谢朝云,熊芸,蒙桂鸾,等. 2011—2018 年临床分离高黏液表型肺炎克雷伯菌临床分布与耐药率研究[J]. *中华医院感染学杂志*,2020,30(1):10-14.
- [7] VALENTE-ACOSTA B,VIGIL-ESCALERA-BEJARANO M,OCHOA-RAMIREZ C A,et al. Hypermucoviscous *Klebsiella pneumoniae* invasive syndrome in a patient with diabetes without liver abscess[J]. *BMJ Case Rep*,2022,15(4):e250146.
- [8] 汤翠霞,陈世豪,高艳珠,等. 高黏液型肺炎克雷伯菌药敏分析和荚膜血清分型[J]. *检验医学与临床*,2019,16(14):2037-2041.
- [9] JIN M L,JIA T Y,LIU X,et al. Clinical and genomic analysis of hypermucoviscous *Klebsiella pneumoniae* isolates:Identification of new hypermucoviscosity associated genes[J]. *Front Cell Infect Microbiol*,2022,12:1063406.
- [10] 马明葱,李晓雨,卓超. 高黏液表型与基因型预测肺炎克雷伯菌毒力的比较[J]. *中国感染控制杂志*,2021,20(11):1003-1007.
- [11] 田李均,王晓丽,肖淑珍,等. 医院内高黏液性肺炎克雷伯菌的流行分布、毒力基因及临床特征分析[J]. *上海交通大学学报(医学版)*,2017,37(1):43-48.
- [12] 郑璐,康海全,赵树龙,等. 高黏型肺炎克雷伯菌分子流

- 行病学特点[J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(4): 481-486.
- [13] BAILEY D C, ALEXANDER E, RICE M R, et al. Structural and functional delineation of aerobactin biosynthesis in hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* [J]. J Biol Chem, 2018, 293(20): 7841-7852.
- [14] 吴翰欣, 张静, 郑春梅. 高黏性肺炎克雷伯菌毒力血清型、毒力基因以及耐药性研究[J]. 中国卫生检验杂志, 2022, 32(13): 1571-1574.
- [15] LIU C, GUO J. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* (hypermucoviscous and aerobactin positive) infection over 6 years in the elderly in China: antimicrobial resistance patterns, molecular epidemiology and risk factor [J]. Ann Clin Microbiol Antimicrob, 2019, 18(1): 4.
- [16] 牛琰, 廖卫, 梁鑫, 等. 高黏液型肺炎克雷伯菌感染的临床分析及耐药性分析[J]. 中国热带医学, 2021, 21(8): 748-752.
- [17] JIANG X M, ZHAO L N, SHEN Z, et al. Emergence of a hypermucoviscous *Klebsiella pneumoniae* strain coproducing *K. pneumoniae* carbapenemase-2 and new delhi metallo- $\beta$ -lactamase-5 Carbapenemases in Shanghai, China [J]. Microb Drug Resist, 2022, 28(10): 980-987.
- [18] 杜芳玲, 梅艳芳, 万腊根, 等. 高黏液型肺炎克雷伯菌荚膜血清分型及碳青霉烯类耐药机制研究[J]. 中国感染与化疗杂志, 2018, 18(3): 278-285.
- 收稿日期: 2023-02-27; 修回日期: 2023-04-12

(上接第 629 页)

- [4] 王晓翠, 曹畅, 郭磊, 等. 2016—2018 年郑州市结直肠癌高危人群无痛结肠镜筛查依从率分析[J]. 肿瘤学杂志, 2021, 27(8): 628-635.
- [5] ADLER A, GEIGER S, KEIL A, et al. Improving compliance to colorectal cancer screening using blood and stool based tests in patients refusing screening colonoscopy in Germany [J]. BMC Gastroenterol, 2014, 14: 183.
- [6] 郑莹, 王泽洲. 全球结直肠癌流行数据解读[J]. 中华流行病学杂志, 2021, 42(1): 149-152.
- [7] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 中国结直肠癌诊疗规范(2020 年版) [J]. 中华外科杂志, 2020, 58(8): 561-585.
- [8] HALL P A, RUSSELL S E. The pathobiology of the septin gene family [J]. J Pathol, 2004, 204(4): 489-505.
- [9] SONG L L, JIA J, YU H T, et al. The performance of the mSEPT9 assay is influenced by algorithm, cancer stage and age, but not sex and cancer location [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2017, 143(6): 1093-1101.
- [10] 陈培, 邓钦木, 李丹丹. 血浆 Septin9 甲基化检测在结直肠癌中的诊断价值 [J]. 现代检验医学杂志, 2020, 35(4): 10-13.
- [11] 堵一乔, 胡婷婷, 王文惠, 等. 结直肠癌患者血浆 SEPT9 基因甲基化检测的研究 [J]. 中华检验医学杂志, 2018, 41(5): 395-398.
- [12] 宫晓红, 马天舒, 朱鸿. SEPT9 基因甲基化检测联合 CA199 和 CEA 在结直肠癌诊断中的应用价值 [J]. 当代医学, 2022, 28(3): 130-132.
- [13] 李娜, 惠凌云, 冯艾, 等. 结直肠癌患者血浆 Septin9 DNA 甲基化联合 FOBT 检测的临床应用价值 [J]. 现代肿瘤医学, 2023, 31(6): 1085-1090.
- [14] 李海军, 牛春梅, 任静, 等. 联合检测 Septin9 与 SDC2 和 TFPI2 甲基化及粪便隐血在大肠病变筛查中的临床应用 [J]. 中华检验医学杂志, 2020, 43(4): 482-488.
- [15] 张玉晓. SEPT9 和 SDC2 甲基化联合检测诊断结直肠癌的价值 [J]. 中国肛肠病杂志, 2022, 42(9): 1-3.
- 收稿日期: 2023-03-21; 修回日期: 2023-04-12