

· 临床检验研究论著 ·

重症监护病房病原菌分布及耐药性分析

郭主声, 朱学海, 林偲思, 张丽华, 张 丽, 谢树金
(中山大学附属东华医院检验科, 广东东莞 523110)

摘要:目的 回顾性研究重症监护病房(ICU)患者常见病原菌分布及变迁,为合理使用抗菌药物、有效控制感染提供依据。方法 对该院 ICU 2006 年 1 月至 2011 年 12 月的所有分离菌株,采用 VITEK32 全自动微生物分析仪鉴定细菌,用纸片扩散法(K-B 法)对常用抗菌药物进行耐药性分析。结果 共分离 1 531 株细菌,革兰阴性杆菌共 868 株(56.7%),革兰阳性菌 381 株(24.9%),真菌 225 株(14.7%)。所占比例排名前 5 位的革兰阴性杆菌分别是肺炎克雷伯菌(13.3%)、鲍曼不动杆菌(12.1%)、大肠埃希菌(9.7%)、铜绿假单胞菌(7.8%)、嗜麦芽寡养单胞菌(3.0%)。所占比例排名前 5 位的革兰阳性球菌分别是金黄色葡萄球菌(8.6%)、溶血性葡萄球菌(3.3%)、表皮葡萄球菌(3.1%)、粪肠球菌(2.3%)、肺炎链球菌(1.9%)。革兰阴性杆菌对第三代头孢菌素耐药率较高,对亚胺培南保持较高的敏感性;未发现对万古霉素不敏感的葡萄球菌。结论 ICU 病房感染的细菌仍以革兰阴性杆菌为主,革兰阳性菌感染率有上升趋势。细菌耐药率高,用细菌耐药性检测结果指导临床用药可以控制耐药菌的产生。

关键词:重症监护病房; 细菌分布; 细菌耐药

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2014.03.014

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2014)03-0286-04

Bacteria distribution and drug resistance in intensive care unit

Guo Zhusheng, Zhu Xuehai, Lin Sisi, Zhang Lihua, Zhang Li, Xie Shujin

(Department of Clinical Laboratory, Donghua Hospital Affiliated to Sun Yat-sen University, Dongguan, Guangdong 523110, China)

Abstract: **Objective** To study the alteration of microbial population distribution in intensive care unit (ICU) and to provide reference for clinical drug administration. **Methods** Clinical specimens from Donghua Hospital during January 2006 to December 2011 were collected and cultured using conventional microbiological method. Then these bacteria were identified and the drug resistance tests were performed using automatic VITEK32 microbial analyzer and disc diffusion method (K-B method). **Results** A total of 1 531 strains of bacteria were separated, including Gram negative (G^-) bacillus 868 strains (56.7%), Gram positive bacteria (G^+) 381 strains (24.9%), and fungi 225 strains (14.7%). The most popular G^- bacillus were *Klebsiella pneumoniae* (13.3%, 204 strains), *Acinetobacter baumannii* (12.1%, 185 strains), *Escherichia coli* (9.7%, 148 strains), *Pseudomonas aeruginosa* strains (7.8%, 120 strains), and *Stenotrophomonas maltophilia* (3.0%, 46 strains), et al. The most popular G^+ bacteria were *Staphylococcus aureus* (8.6%, 131 strains), *Hemolytic staphylococcus* (3.3%, 51 strains) and *Staphylococcus epidermidis* (3.1%, 47 strains), *Enterococcus faecalis* (2.3%, 35 strains), and *Streptococcus pneumoniae* (1.9%, 29 strains). Most of the G^- bacteria were resistant to the third generation cephalosporins, but they were high sensitive to imipenem. No vancomycin-resistant *Staphylococcus* had been found. **Conclusion** G^- bacteria is still the main infection source in ICU, but G^+ bacteria is increasing. Bacterial resistance monitoring should be performed on clinical bacteria to prevent the generation of antibiotic resistant bacteria.

Key words: intensive care unit; bacterial distribution; bacterial drug resistance

由于抗菌药物广泛使用,细菌的耐药性也迅速增加,给临床医师的治疗造成了很大困难。细菌耐药问题已成为医务工作者关注的热点^[1-2]。重症监护病房(ICU)患者病情危重,机体的免疫力低,接受的治疗和监护的侵入操作多,住院时间长,极易发生院内感染。大量抗菌药物的使用使产生耐药菌的机会增多,影响患者的预后。因此,了解 ICU 感染患者感染的菌种结构分布与变迁,对于指导临床用药有十分重要的意义。为确切了解本院 ICU 感染患者所感染微生物的种类分布和耐药特点,以指导临床合理使用抗菌药物及有效控制感染,笔者对本院 ICU 2006 年 1 月至 2011 年 12 月分离的 1 531 株菌株进行了研究,现报道如下。

1 材料与与方法

1.1 菌株及分离标本来源 2006 年 1 月至 2011 年 12 月从本院 ICU 患者临床标本分离得到菌株共 1 531 株,其中来源于呼吸道标本的占 87.1%,来源于伤口分泌物的占 7.5%,来源于

血标本的占 3.8%,来源于尿标本的占 1.6%。痰液主要经气管导管吸取获得。临床分离的病原菌耐药性分析采用首次分离株,同一患者标本多次分离出同样细菌者,按 1 株细菌计算。

1.2 仪器与试剂 M-H 琼脂购自广州迪景微生物有限公司,药敏纸片均购自英国 OXOID 公司。VITEK 32 全自动细菌检测分析及配套的鉴定卡为法国生物梅里埃公司生产。

1.3 方法

1.3.1 菌株鉴定 细菌的分离培养按照《全国临床检验操作规程》操作进行,获得纯菌后,根据菌落形态、革兰氏染色、氧化酶试验、触酶试验、双糖铁和细菌生化微量鉴定管鉴定至种。

1.3.2 药敏试验 采用纸片扩散法,按美国国家临床实验室标准委员会(CLSI)的标准^[3]判断药敏结果。药敏试验使用的抗菌药物为临床常用抗菌药物。

1.3.3 药敏试验质控菌株 质控标准菌株为大肠埃希菌(ATCC25922)、铜绿假单胞菌(ATCC27853)和金黄色葡萄球

菌(ATCC25923),由卫生部临床检验中心提供。

1.4 统计学处理 使用 WHONET 5.5 统计软件进行数据分析处理。

2 结 果

2.1 检出菌株的标本来源分布 6 年间共送检标本 4 878 例,其中痰标本 2 361 例,血标本 1 430 例,尿标本 324 例,其他标本 763 例。共分离病原菌 1 531 株,阳性率为 49.6%。分离自痰液标本的菌株占 71.8%(1 100 株),分离自血液标本的占 13.6%(208 株),分离自尿液标本的占 7.3%(111 株),分离自静脉导管的占 5.3%(81 株),其他占 2.0%(31 株),见附表 1(见《国际检验医学杂志》网站首页“论文附件”)。

2.2 检出菌株的种类分布 共分离出 1 531 株病原菌,分离

的病原菌以革兰阴性杆菌为主,占 56.7%(868/1 531);其次为革兰阳性菌和真菌,分别占 24.9%(381/1 531)和 14.7%(225/1 531)。所占比例在革兰阴性杆菌中排前 5 位的分别是肺炎克雷伯菌[13.3%(204/1 531)]、鲍曼不动杆菌[12.1%(185/1 531)]、大肠埃希菌[9.7%(148/1 531)]、铜绿假单胞菌[7.8%(120/1 531)]、嗜麦芽寡养单胞菌[3.0%(46/1 531)]。所占比例在革兰阳性球菌中排前 5 位的分别是金黄色葡萄球菌[8.6%(131/1 531)]、溶血性葡萄球菌[3.3%(51/1 531)]、表皮葡萄球菌[3.1%(47/1 531)]、粪肠球菌[2.3%(35/1 531)]、肺炎链球菌[1.9%(29/1 531)]。白色念珠菌为主要分离得到的真菌,占 8.0%(122/1 531)。见附表 2(见《国际检验医学杂志》网站首页“论文附件”)。

表 1 ICU 科 2006~2011 年大肠埃希菌及肺炎克雷伯菌对抗菌药物的耐药率(%)

抗菌药物	大肠埃希菌						肺炎克雷伯菌					
	2006 年	2007 年	2008 年	2009 年	2010 年	2011 年	2006 年	2007 年	2008 年	2009 年	2010 年	2011 年
哌拉西林	90.0	100.0	94.7	91.7	86.2	80.0	40.0	60.7	63.3	58.8	65.5	39.6
哌拉西林/他唑巴坦	0.0	20.0	7.9	2.8	0.0	7.7	0.0	28.6	10.2	15.7	17.2	2.1
阿米卡星	0.0	33.3	15.8	2.8	0.0	11.5	0.0	7.1	26.5	21.6	34.5	8.3
亚胺培南	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
环丙沙星	70.0	73.3	89.5	83.3	72.4	53.8	20.0	53.6	40.8	29.4	41.4	27.1
庆大霉素	90.0	86.7	68.4	66.7	48.3	57.7	20.0	25.0	36.7	45.1	51.7	20.8
左氧氟沙星	66.7	73.3	89.5	77.8	72.4	53.8	25.0	35.7	38.8	27.5	41.4	27.1
头孢噻肟	70.0	93.3	86.8	86.1	86.2	76.9	20.0	50.0	57.1	54.9	65.5	37.5
头孢曲松	77.8	93.3	89.5	86.1	82.8	76.9	20.0	46.4	57.1	52.9	65.5	35.4
头孢他啶	40.0	53.3	36.8	41.7	48.3	42.3	0.0	39.3	44.9	45.1	44.8	14.6
氨基南	50.0	80.0	50.0	55.6	62.1	50.0	0.0	46.4	44.9	45.1	51.7	27.1
头孢吡肟	33.3	60.0	39.5	36.1	51.7	53.8	0.0	39.3	14.3	26.0	27.6	8.3
阿莫西林克拉维酸	13.8	33.3	13.2	13.9	13.8	23.1	0.0	42.9	18.4	33.3	41.4	12.5
复方磺胺甲噁唑	90.0	66.7	63.2	75.0	69.0	53.8	40.0	67.9	42.9	52.9	65.5	31.2
头孢西丁	33.3	26.7	10.5	11.1	10.3	23.1	0.0	39.3	14.3	37.3	37.9	20.8
头孢呋辛	70.0	93.3	89.5	91.7	86.2	76.9	20.0	53.6	59.2	60.8	65.5	45.8
氨苄西林	90.0	100.0	97.4	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100	100.0	100.0
妥布霉素	—	—	50.0	47.2	34.5	53.8	—	—	19.0	41.2	44.8	22.9
美罗培南	—	—	—	—	0.0	0.0	—	—	—	—	0.0	0.0

—:该项未做或未检出。

表 2 ICU 病房 2006~2011 年绿脓杆菌及鲍曼不动杆菌对抗菌药物的耐药率(%)

抗菌药物	绿脓杆菌						鲍曼不动杆菌					
	2006 年	2007 年	2008 年	2009 年	2010 年	2011 年	2006 年	2007 年	2008 年	2009 年	2010 年	2011 年
哌拉西林	33.3	33.3	28.6	7.3	25.9	28.6	75.0	63.6	47.8	48.3	71.4	65.1
哌拉西林/他唑巴坦	29.6	29.6	25.7	7.3	18.5	28.6	40.8	40.9	21.7	31	23.3	35
阿米卡星	22.2	22.2	22.9	7.3	14.8	14.3	66.7	77.3	52.2	34.5	32.7	58.1
亚胺培南	29.6	29.6	33.3	38.5	29.6	35.7	4.3	0.0	5.6	10.3	16.3	37.2
环丙沙星	40.7	40.7	25.7	61.5	48.1	35.7	75.0	63.6	52.2	51.7	81.6	58.1
庆大霉素	40.7	40.7	28.6	23.1	37.0	21.4	75.0	77.3	60.9	48.3	63.3	62.8
左氧氟沙星	48.1	48.1	28.6	61.5	48.1	42.9	40.0	59.1	34.8	48.3	81.6	58.1
头孢曲松	—	—	—	—	—	—	75	68.2	47.8	48.1	71.7	66.7
头孢他啶	33.3	33.3	20.0	0.0	18.5	28.6	75.0	68.2	47.8	51.7	73.5	60.5
氨基南	55.6	55.6	24.3	38.5	40.7	35.7	83.3	95.5	55.6	80	66.7	—
妥布霉素	—	—	28.6	15.4	25.9	7.1	—	—	33.3	44.8	61.2	60.5
头孢吡肟	25.9	25.9	20.0	0.0	14.8	28.6	70.8	63.6	30.4	41.4	63.3	48.8
美罗培南	—	—	8.3	41.7	29.6	35.7	—	—	0.0	—	23.5	37.2
四环素	—	—	—	—	—	—	83.3	64.7	55	63.6	90.3	100.0
复方磺胺甲噁唑	—	—	—	—	—	—	75.0	88.2	59.1	50	69.4	62.8
米诺环素	—	—	—	—	—	—	—	—	0.0	5.6	33.3	11.9

—:该项未做或未检出。

表 3 ICU 科 2006~2011 年金黄色葡萄球菌耐药率(%)

抗菌药物	MRSA						MSSA					
	2006 年	2007 年	2008 年	2009 年	2010 年	2011 年	2006 年	2007 年	2008 年	2009 年	2010 年	2011 年
青霉素	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	80.0	92.9	82.4	100.0
苯唑西林	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
庆大霉素	86.4	100.0	100.0	86.4	83.3	60.0	25.0	7.7	0.0	7.1	0.0	0.0
利福平	29.1	0.0	27.3	18.2	8.3	40.0	0.0	7.7	0.0	0.0	0.0	0.0
环丙沙星	86.4	100.0	81.8	90.9	83.3	40.0	12.5	0.0	13.3	0.0	0.0	0.0
左氧氟沙星	—	—	80.0	86.4	83.3	60.0	—	—	10.0	0.0	0.0	0.0
复方磺胺甲噁唑	81.8	100.0	54.5	55.5	83.3	60.0	0.0	0.0	6.7	0.0	0.0	0.0
克林霉素	86.4	83.3	81.8	90.9	66.7	60.0	37.5	15.4	40.0	7.1	5.9	35.7
红霉素	100.0	83.3	100.0	100.0	100.0	80.0	50.0	38.5	40.0	28.6	17.6	42.9
四环素	77.3	100.0	54.5	68.2	91.7	60.0	50.0	15.4	40.0	28.6	11.8	28.6

—:无数据。

2.3 检出的主要阴性杆菌对常用抗菌药物的耐药率 革兰阴性杆菌对亚胺培南和美罗培南耐药率较低,均在 30%以下,其中肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌对亚胺培南和美罗培南耐药率均为 0.0。但革兰阴性杆菌对第三代头孢菌素的耐药率较高,特别是大肠埃希菌和鲍曼不动杆菌,分别接近 70%和 90%。见附表 3(见《国际检验医学杂志》网站首页“论文附件”)。

2.4 检出的主要阳性球菌对抗菌药物的耐药率 革兰阳性球菌中金黄色葡萄球菌和溶血性葡萄球菌对苯唑西林的耐药率分别为 41.5%和 96.3%,但对青霉素的耐药率均达到 100.0%。革兰阳性球菌均对万古霉素和利奈唑胺敏感。粪肠球菌对高浓度庆大霉素的耐药率达到了 51.3%。见附表 4(见《国际检验医学杂志》网站首页“论文附件”)。

2.5 6 年间 ICU 病房分离的主要的 4 种革兰阴性杆菌的耐药变迁 大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌对氨苄西林的耐药率达 90%以上,对三代头孢菌素的耐药率高于氨基糖苷类抗菌药物,但对哌拉西林/他唑巴坦的耐药率较低;绿脓杆菌和鲍曼不动杆菌均呈多重耐药性,特别是鲍曼不动杆菌,多种抗菌药物耐药率均超过 60%。见表 1、2。

2.6 6 年间 ICU 病房分离的金黄色葡萄球菌的耐药变迁 耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌(MRSA)除了利福平耐药率较低(30%)外,其他耐药率都高达 50%以上,但甲氧西林敏感的金黄色葡萄球菌(MSSA)的耐药率都较低,见表 3。

3 讨 论

本院 ICU 检出菌株来源的标本分布,以呼吸道标本(痰液)分离出的病原菌为主,占 73.62%,与文献[4-6]的报道一致。这可能与危重患者插管较多,使用呼吸机及接受侵入性检查导致感染有关。ICU 患者除原发病严重外,还常同时患有多种疾病,并伴有营养不良、高龄等导致的免疫功能低下。各种侵入性诊疗措施,削弱了保护肺免受感染的生理功能,再加上机械通气、排痰困难及人工吸痰的操作刺激呼吸道,使分泌物增多,有利于细菌的生长繁殖,使感染的机会大大增加。同时,ICU 室内人员过多,空气细菌超标,病原微生物通过气道直接吸入引起呼吸道,长期预防性及治疗性应用广谱抗菌药物导致正常菌群失调^[7]等诸多因素导致 ICU 感染的发生率明显高于其他普通病房。除此之外,ICU 患者长时间使用呼吸机,易引

起呼吸机相关性肺炎^[7]。

2006~2011 年,分离自本院 ICU 医院感染患者临床标本的菌株以革兰阴性杆菌为主,所占比例在革兰阴性杆菌中排名前 5 位的分别是肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌、大肠埃希菌、铜绿假单胞菌、嗜麦芽寡养单胞菌。革兰阴性杆菌是引起 ICU 医院感染的主要致病菌,其中肠杆菌与非发酵菌差不多各占一半,这与有关文献报道 ICU 分离的病原菌种类是以肠杆菌科细菌为主^[8-9]不尽相同,也与有关文献报道的 ICU 分离的病原菌以非发酵菌为主^[10-11]不相符。鲍曼不动杆菌普遍存在于医院环境和患者的皮肤、呼吸道、泌尿道等部位,是主要的条件致病菌之一,由于患者往往病情比较重,加上激素、免疫抑制药的应用,患者的免疫力下降。同时,长期输血及侵入性操作,一定程度上造成多重耐药不动杆菌感染的扩散,预防性大量使用抗菌药物也诱导耐药菌的产生^[6]。近年来,原本不致病或致病力弱的嗜麦芽寡养单胞菌感染逐渐增多,占总检出率 3.0%。可能是因为危重病患者的局部免疫屏障受损,免疫功能低下以及抗菌药物的广泛应用使正常菌群受抑制,而微生态失衡、菌群失调均为嗜麦芽寡养单胞菌的感染提供了机会^[12]。

从 2006~2011 年 ICU 分离菌株的耐药趋势来看,铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌的耐药率是逐年上升的,特别是对亚胺培南、美罗培南以及三代头孢菌素的耐药率呈上升趋势;而肺炎克雷伯菌及大肠埃希菌对第三代头孢菌素及 β-内酰胺类抗菌药物的耐药率也比较高。革兰阴性杆菌对 β-内酰胺类抗菌药物耐药的主要机制是这类细菌产生 β-内酰胺酶,尤其是其产生的超广谱 β-内酰胺酶(ESBLs)、头孢菌素酶和碳青霉烯酶,能不同程度地水解超光谱头孢菌素和碳青霉烯类药物,使细菌耐药率增高。ICU 收治对象多为危重患者,病程中长期应用广谱抗菌药物,应用多种有创诊断治疗措施是造成上述耐药率上升的可能原因。

在革兰阳性菌中,葡萄球菌属是导致各种感染及败血症的主要病原菌,主要分离自血液、痰液及各种分泌物的临床标本。有文献报道近年来凝固酶阴性葡萄球菌引起的医院感染有增多趋势,已成为具有重要临床意义的病原菌^[13],说明医院感染病原菌的构成也在不断变化,凝固酶阴性葡萄球菌引起的感染应引起临床的高度重视。大多数革兰阳性球菌对万古霉素仍

然敏感。万古霉素仍作为良好的一线药物,临床用药应掌握适应证,避免细菌对其产生耐药。

目前,分离自 ICU 医院感染患者的菌株仍以革兰阴性菌为主,但革兰阳性的分离数量有逐年增加的趋势。分离菌大部分为多重耐药菌。医院相关人员应通过回顾性分析熟悉本单位的细菌学资料,加强高耐药菌的监测,合理应用抗菌药物。除此之外,还应加强 ICU 内的消毒隔离工作,避免耐药菌株的播散和爆发流行,严格控制抗菌药物的使用,并注意联合用药,加强高耐菌株的动态监测,最大限度地减少或延缓耐药菌株的产生。同时,医护人员应规范 ICU 各种器械的无菌操作,注意清洁和消毒,采取积极的医院感染控制措施,防止交叉感染的发生。

参考文献

[1] 陈民钧. 当前我国抗生素耐药的发展现状及趋势[J]. 中华检验医学杂志, 2003, 26(12): 744-747.
 [2] 周贵民, 张军民. 我国细菌耐药性监测应注意的几个问题[J]. 中华检验医学杂志, 2004, 27(1): 5-6.
 [3] Clinical and Laboratory Standards Institute. M10-S18 Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; eighteenth informational supplement[S]. Wayne, PA, USA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2008.
 [4] 宋青, 何蕾, 黄晓明, 等. 外科重症监护病房医院肺部感染的病原

菌分布[J]. 中华医院感染学杂志, 2003, 13(4): 389-390.
 [5] 张贺平, 李华, 梁学玲, 等. 综合性医院 405 株细菌的分离鉴定及耐药性调查[J]. 中国医学检验杂志, 2002, 3(3): 207-209.
 [6] 王邦松, 李庆兴, 泮发愤. 复数菌败血症感染的危险因素和耐药菌谱分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2004, 14(7): 25-27.
 [7] Klekner A, Bagyi K, Bognar L, et al. Effectiveness of cephalosporins in the sputum of patients with nosocomial bronchopneumonia [J]. J Clin Microbiol, 2006, 44(9): 3418-3421.
 [8] 卓超, 黄文祥, 盛家琦, 等. 重症监护病房革兰阴性杆菌连续六年耐药性监测研究[J]. 中华检验医学杂志, 2004, 27(11): 752-756.
 [9] 李耘, 李家泰, 王进, 等. 中国重症监护病房细菌耐药性监测研究[J]. 中华检验医学杂志, 2004, 27(11): 733-738.
 [10] 年华, 褚云卓, 欧阳金鸣, 等. ICU 连续 8 年革兰阴性杆菌的菌谱调查[J]. 中华医院感染学杂志, 2008, 18(1): 111-114.
 [11] 高伟, 秦瑾, 冯忠军, 等. 重症监护病房医院内感染临床特点及病原菌耐药性分析[J]. 中国综合临床, 2010, 26(10): 1059-1062.
 [12] 宋青, 周飞虎, 马迎民, 等. 外科重症监护病房嗜麦芽寡养单胞菌暴发流行调查[J]. 中华医院感染学杂志, 2004, 14(12): 1433-1434.
 [13] 余续发. 耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌医院感染的调查[J]. 中华医院感染学杂志, 2002, 12(4): 312-313.

(收稿日期: 2013-10-15)

(上接第 285 页)

等因素无关。肿瘤分化程度越低,分期越晚,阳性率越高。笔者推测低分化且分期晚的实体瘤,瘤组织内部常因营养缺乏而导致肿瘤细胞凋亡、坏死,胞内 RNA 游离出细胞进入血循环。Zhou 等^[16]的研究发现肿瘤细胞的缺氧是导致 RNA 从细胞内释出的重要因素,这一点,也佐证了本实验结果。

外周血细胞外游离 RNA 的检测取材方便,是一种非侵入性的检测手段。本实验结果提示游离 LUNX mRNA 检测对 NSCLC 有高度特异的辅助诊断价值,且因其与肿瘤分化和分期有关,因此,亦可作为患者预后不良的一个重要指标,对肺癌的综合治疗具有指导作用。

参考文献

[1] Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung Cancer[J]. Chest, 1997, 111(6): 1710-1717.
 [2] Iwao K, Watanabe T, Fujiwara Y, et al. Isolation of a novel human lung-specific gene, LUNX, a potential molecular marker for detection of micrometastasis in non-small-cell lung Cancer[J]. Int J Cancer, 2001, 91(4): 433-437.
 [3] Mitas M, Hoover L, Silvestri G, et al. Lunx is a superior molecular marker for detection of non-small cell lung cancer in peripheral blood[J]. J Mol Diagn, 2003, 5(4): 237-242.
 [4] 刘宏伟, 谢风, 刘刚, 等. RT-PCR 法检测非小细胞肺癌患者外周血 Lunx mRNA 的表达及临床意义[J]. 中国实验诊断学, 2008, 12(8): 1007-1009.
 [5] 余辉, 黄秀英, 胡祎, 等. 检测外周血 Lunx mRNA 表达在诊断非小细胞肺癌微转移中的临床价值[J]. 中国肿瘤临床, 2012, 39(2): 74-76, 84.
 [6] 冯斌, 刘希斌, 吕丽燕, 等. Lunx mRNA 在非小细胞肺癌外周血中的表达[J]. 山东医药, 2008, 48(45): 4-6.

[7] 周洪兴, 王苏建, 王家平, 等. 血浆肺特异性 X 基因 mRNA 检测对诊断肺癌的意义[J]. 临床检验杂志, 2011, 29(4): 266-267.
 [8] 赵文杰, 周洪兴, 王苏建, 等. 肺癌患者血浆及外周血单个核细胞 Lunx mRNA 检测的临床意义[J]. 检验医学, 2012, 27(8): 631-634.
 [9] El-Hefnawy T, Raja S, Kelly L, et al. Characterization of amplifiable, circulating RNA in plasma and its potential as a tool for Cancer diagnostics[J]. Clin Chem, 2004, 50(3): 564-573.
 [10] Swarup V, Rajeswari MR. Circulating (cell-free) nucleic acids—a promising, non-invasive tool for early detection of several human diseases[J]. FEBS Lett, 2007, 581(5): 795-799.
 [11] Xu W, Zhou H, Qian H, et al. Combination of circulating CXCR4 and Bmi-1 mRNA in plasma: A potential novel tumor marker for gastric Cancer[J]. Mol Med Report, 2009, 2(5): 765-771.
 [12] 万锦平, 黄建安, 刘皓, 等. 血清 SCC-Ag、CYFRA21-1、NSE、CEA 联合检测对肺癌的诊断价值[J]. 临床肺科杂志, 2007, 12(2): 111-112.
 [13] 高华, 张炳昌, 范卫华, 等. NSE、CYFRA21-1 及 CEA 检测在肺癌诊断中的价值[J]. 山东医药, 2010, 50(27): 11-12.
 [14] 庄翔, 刘伦旭, 朱文, 等. 肺癌患者外周血中 Lunx mRNA 的检测及其临床意义[J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2007, 14(3): 184-187.
 [15] Tsui NB, Ng EK, Lo YM. Stability of endogenous and added RNA in blood specimens, serum, and plasma[J]. Clin Chem, 2002, 48(10): 1647-1653.
 [16] Zhou H, Xu W, Qian H, et al. Circulating RNA as a novel tumor marker: an in vitro study of the origins and characteristics of extracellular RNA[J]. Cancer Lett, 2008, 259(1): 50-60.

(收稿日期: 2013-12-01)