

· 论 著 ·

miR-146a、TLR-4、sTREM-1 在肺癌术后肺部感染患者中的表达及预测价值*

张凤志, 贾海生[△], 徐春兰, 张景旭
承德市中医院肿瘤科, 河北承德 067000

摘要:目的 探讨 microRNA-146a(miR-146a)、Toll 样受体-4(TLR-4)、可溶性人髓系细胞触发受体 1(sTREM-1)在肺癌术后肺部感染患者中的表达及预测价值。方法 选取 2019 年 6 月至 2020 年 12 月在该院行肺癌手术治疗的 124 例肺癌患者作为研究对象,依据术后患者是否发生肺部感染分为感染组和未感染组,每组 62 例。采用实时荧光定量 PCR 检测 miR-146a 的表达情况,采用流式细胞术检测 TLR-4 水平,采用酶联免疫吸附试验测定 sTREM-1 水平,采用肺部感染评分(CPIS)、急性生理学及慢性健康状况评分(APACHE II 评分)评估两组肺部感染及健康生理状态,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 miR-146a、TLR-4、sTREM-1 对肺癌术后患者肺部感染的预测价值。结果 感染组 miR-146a、TLR-4、sTREM-1 水平及 CPIS、APACHE II 评分高于未感染组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);术后 1 d 及术后 3 d miR-146a、TLR-4、sTREM-1 水平高于术前($P < 0.05$),术后 3 d miR-146a、TLR-4、sTREM-1 水平低于术后 1 d($P < 0.05$)。miR-146a、TLR-4、sTREM-1 水平均与 CPIS、APACHE II 评分呈正相关($P < 0.05$)。ROC 曲线分析显示,miR-146a、TLR-4、sTREM-1 三项联合预测肺癌术后肺部感染的曲线下面积(AUC)高于单项指标检测($P < 0.05$)。结论 血清 miR-146a、TLR-4、sTREM-1 表达水平与肺癌患者术后易发生肺部感染相关,早期联合检测血清 miR-146a、TLR-4、sTREM-1 对预测患者肺癌术后发生肺部感染有一定临床价值。

关键词: microRNA-146a; Toll 样受体-4; 可溶性人髓系细胞触发受体 1; 肺癌; 肺部感染

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.16.005

中图法分类号:R734.2

文章编号:1673-4130(2022)16-1940-05

文献标志码:A

Expression and predictive value of miR-146a, TLR-4 and sTREM-1 in patients with pulmonary infection after lung cancer surgery*

ZHANG Fengzhi, JIA Haisheng[△], XU Chunlan, ZHANG Jingxu
Department of Oncology, Chengde Hospital of Traditional Chinese Medicine,
Chengde, Hebei 067000, China

Abstract: Objective To investigate the expression and predictive value of microRNA-146a (miR-146a), Toll-like receptor-4 (TLR-4), and soluble triggering receptor expressed on myeloid cell 1 (sTREM-1) in patients with pulmonary infection after lung cancer surgery. **Methods** From June 2019 to December 2020, 124 patients with lung cancer who underwent surgical treatment in our hospital were selected as the research objects. According to the occurrence of postoperative lung infection, the patients were divided into infection group and non-infection group, with 62 patients in each group. The expression of miR-146a was detected by real-time fluorescence quantitative PCR, the TLR-4 level was detected by flow cytometry, and the STREM-1 level was determined by enzyme-linked immunosorbent assay. Pulmonary infection score (CPIS) and acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II scores) were used to evaluate pulmonary infection and healthy physiological status of the two groups. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the predictive value of miR-146a, TLR-4 and sTREM-1 for pulmonary infection in patients after lung cancer surgery. **Results** The levels of miR-146a, TLR-4, STREM-1, CPIS and APACHE II scores in the infected group were higher than those in the non-infected group, with statistical significance ($P < 0.05$). The levels

* 基金项目:河北省医学科学研究重点课题(20181170)。

作者简介:张凤志,男,主治医师,主要从事胸腹手术微创治疗、肿瘤综合治疗、甲状腺癌射频消融治疗方面研究。△ 通信作者, E-mail: jiahan_1015@163.com。

of miR-146a, TLR-4 and sTREM-1 on postoperative day 1 and 3 were higher than those before surgery ($P < 0.05$), and the levels of miR-146a, TLR-4 and sTREM-1 on postoperative day 3 were lower than those on postoperative day 1 ($P < 0.05$). MiR-146a, TLR-4 and sTREM-1 positively correlated with CPIS and APACHE II scores ($P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of miR-146a, TLR-4 and sTREM-1 combined in predicting pulmonary infection after lung cancer surgery was higher than that of single indicator detection ($P < 0.05$). **Conclusion** The expression levels of serum miR-146a, TLR-4, and sTREM-1 are correlated with postoperative pulmonary infection in patients with lung cancer. Early combined detection of serum miR-146a, TLR-4, and sTREM-1 has certain clinical value in predicting postoperative pulmonary infection in patients with lung cancer.

Key words: microRNA-146a; Toll-like receptor-4; soluble triggering receptor expressed on myeloid cell 1; lung cancer; pulmonary infection

肺癌是发病率较高的恶性肿瘤,目前对肺癌的临床治疗中,手术仍是最佳治疗方案,肺癌患者术后发生肺部感染的风险较大,严重者甚至危及生命^[1]。术后感染是肺癌患者围手术期的主要死亡原因之一,因此,对肺癌术后感染早期预测十分重要^[2]。近年来,微小 RNA(microRNA)作为一种基因调控分子已广泛应用于多种疾病预测中,有研究证实, microRNA-146a(miR-146a)在气道、血管局部炎症反应中发挥关键作用,可能参与炎症疾病的病理、生理过程^[3]。可溶性人髓系细胞触发受体 1(sTREM-1)可通过抑制 T 淋巴细胞功能造成机体的免疫功能损伤,同时与炎症反应的发生密切相关^[4]。Toll 样受体-4(TLR-4)是最早发现且研究最多的 TLR 亚型之一,参与免疫功能调节,与感染密切相关^[5]。本研究对 miR-146a、TLR-4、sTREM-1 在肺癌患者术后肺部感染中的表达情况及其预测价值进行分析,以期提高肺癌患者生存质量。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 6 月至 2020 年 12 月在本院行肺癌手术治疗的 124 例肺癌患者作为研究对象。纳入标准:(1)经病理学检查确诊为肺癌;(2)临床资料完整。排除标准:(1)术前肺部感染及存在其他感染性疾病;(2)合并自身免疫性疾病;(3)接受过放疗化疗;(4)合并多种肿瘤;(5)术前接受过抗菌药物治疗及生物免疫治疗;(6)合并肝、肾功能障碍。纳入研究的 124 例患者中,男 72 例,女 52 例;年龄 40~77 岁;体重 48~75 kg,肿瘤分期: I 期 33 例, II 期 59 例, III 期 20 例, IV 期 12 例;病理类型:小细胞癌 15 例,非小细胞癌 60 例,中央型肺癌 25 例,周围型肺癌 24 例。参考《医院感染诊断标准(试行)》^[6]中肺部感染相关诊断标准,根据患者术后是否发生肺部感染分为感染组和未感染组,各 62 例。两组一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。本研究获得所有受试者知情同意,并经本院伦理委员会批准

通过。

1.2 方法 观察并比较两组 miR-146a、TLR-4、sTREM-1 水平及肺部感染评分(CPIS)、急性生理学及慢性健康状况评分(APACHE II 评分),以及感染组患者术前、术后 1 d、术后 3 d miR-146a、TLR-4、sTREM-1 水平。

1.2.1 miR-146a 检测 采集受试者术前、术后 1 d、术后 3 d 清晨空腹抗凝静脉血 2 mL,采用实时荧光定量 PCR 检测 miR-146a 表达水平,试剂盒购自上海通蔚实业有限公司,具体步骤参照试剂盒说明书进行操作。

表 1 两组一般资料比较

项目	感染组 (n=62)	未感染组 (n=62)	t/χ ²	P
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	56.05 ± 17.10	54.63 ± 16.62	0.469	>0.05
性别(男/女, n/n)	37/25	35/27	0.132	>0.05
体重($\bar{x} \pm s$, kg)	58.90 ± 12.35	57.48 ± 11.87	0.653	>0.05
肿瘤分期[n(%)]			0.581	>0.05
I 期	17(27.42)	16(25.81)		
II 期	29(46.77)	30(48.39)		
III 期	11(17.74)	9(14.52)		
IV 期	5(8.06)	7(11.29)		
病理类型[n(%)]			0.340	>0.05
小细胞肺癌	7(11.29)	8(12.90)		
非小细胞肺癌	31(50.00)	29(46.77)		
中央型肺癌	13(20.97)	12(19.35)		
周围型肺癌	11(17.74)	13(20.97)		

1.2.2 TLR-4 检测 采集受试者术前、术后 1 d、术后 3 d 清晨空腹静脉血 2 mL 并进行抗凝处理,3 000 r/min 离心 15 min(离心半径为 5 cm),取上清液, -20 °C 保存。采用流式细胞仪(上海北诺生物科技有限公司)测定血清 TLR-4 水平。操作均严格按照说明书进行。

1.2.3 sTREM-1 检测 采集受试者术前、术后 1 d、术后 3 d 清晨空腹静脉血, 3 000 r/min 离心 10 min (离心半径为 5 cm), 分离血清, -20 °C 保存。采用酶联免疫吸附试验检测血清 sTREM-1 水平, 试剂盒购自美国 R&D 公司, 严格按照试剂盒说明书进行操作。

1.2.4 APACHE II 评分^[7]和 CPIS^[8] APACHE II 评分包含年龄评分、慢性健康评分、急性生理评分, 总分 71 分, 分数越高表示健康与生理水平越低。CPIS 包括白细胞计数、体温、气管分泌物、氧合情况、肺部浸润影进展、X 线胸片、气管吸物培养, 共 7 项, 总分 12 分, 分数越高表示感染状况越严重。

1.3 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计软件进行数据分析。符合正态分布、方差齐的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两两比较采用独立样本 *t* 检验, 多组比较采用单因素方差分析, 多重比较采用 LSD-*t* 检验; 计数资料以率或构成比表示, 组间比较采用 χ^2 检验。采用 Pearson 法分析 miR-146a、TLR-4、sTREM-1 与 CPIS、APACHE II 评分的相关性。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 miR-146a、TLR-4、sTREM-1 对肺癌患者术后肺部感染的预测价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组 miR-146a、TLR-4、sTREM-1 水平比较 感染组 miR-146a、TLR-4、sTREM-1 水平高于未感染组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组 miR-146a、TLR-4、sTREM-1 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	miR-146a	TLR-4(%)	sTREM-1(pg/mL)
感染组	62	6.32 ± 1.66	9.36 ± 3.26	38.98 ± 9.37
未感染组	62	3.79 ± 1.02	4.21 ± 1.23	10.26 ± 3.69
<i>t</i>		10.220	11.640	22.460
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 感染组患者手术前后 miR-146a、TLR-4、sTREM-1 水平比较 术后 1 d、术后 3 d miR-146a、TLR-4、sTREM-1 水平均高于术前($P < 0.05$), 术后 3 d miR-146a、TLR-4、sTREM-1 水平均低于术后 1 d ($P < 0.05$)。见表 3。

2.3 两组 CPIS、APACHE II 评分比较 感染组 CPIS、APACHE II 评分均高于未感染组, 差异均有统

计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

2.4 miR-146a、TLR-4、sTREM-1 与 CPIS、APACHE II 评分的相关性 miR-146a、TLR-4、sTREM-1 与 CPIS、APACHE II 评分呈正相关($P < 0.05$)。见表 5。

2.5 miR-146a、TLR-4、sTREM-1 对肺癌患者术后肺部感染的预测价值 ROC 曲线分析显示, miR-146a、TLR-4、sTREM-1 单项及三项联合预测肺癌患者术后肺部感染的曲线下面积(AUC)分别为 0.634、0.713、0.918、0.959, 三项联合预测肺癌患者术后肺部感染的效能高于单独检测($P < 0.05$)。见表 6 和图 1。

表 3 感染组患者手术前后 miR-146a、TLR-4、sTREM-1 水平比较($\bar{x} \pm s$)

时间	<i>n</i>	miR-146a	TLR-4 (%)	sTREM-1 (pg/mL)
术前	62	3.95 ± 1.22	5.31 ± 1.25	8.71 ± 1.39
术后 1 d	62	7.31 ± 1.91 ^a	13.63 ± 3.97 ^a	43.95 ± 13.96 ^a
术后 3 d	62	6.58 ± 1.75 ^{ab}	11.26 ± 2.99 ^{ab}	40.59 ± 12.38 ^{ab}
<i>F</i>		17.505	23.61	29.67
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:与术前比较,^a $P < 0.05$;与术后 1 d 比较;^b $P < 0.05$ 。

表 4 两组 CPIS、APACHE II 评分比较($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	<i>n</i>	CPIS	APACHE II 评分
感染组	62	6.98 ± 2.39	22.36 ± 6.98
未感染组	62	3.21 ± 1.06	7.36 ± 2.36
<i>t</i>		11.350	16.030
<i>P</i>		0.001	0.001

表 5 miR-146a、TLR-4、sTREM-1 与 CPIS、APACHE II 评分的相关性分析

指标	CPIS		APACHE II 评分	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
miR-146a	0.529	0.001	0.507	0.001
TLR-4	0.491	0.002	0.439	0.003
sTREM-1	0.532	<0.001	0.557	<0.001

表 6 miR-146a、TLR-4、sTREM-1 对肺癌患者术后肺部感染的预测价值

指标	AUC	AUC 的 95%CI	<i>P</i>	截断值	灵敏度(%)	特异度(%)
miR-146a	0.634	0.535~0.812	0.021	4.21	76.98	86.97
TLR-4	0.713	0.581~0.846	0.005	5.97%	77.59	85.23
sTREM-1	0.918	0.853~0.984	0.001	15.36 pg/mL	79.62	84.26
三项联合	0.959	0.916~0.996	0.001	—	93.69	75.69

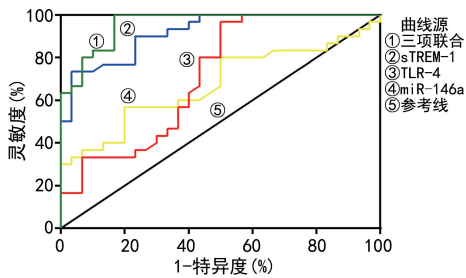


图 1 miR-146a、TLR-4、sTREM-1 预测肺癌患者术后肺部感染的 ROC 曲线

3 讨论

肺癌作为一种恶性肿瘤,主要发生于支气管黏膜上皮。肺癌的发生与长期大量吸烟、物理化学致癌因素、大气污染、肺部慢性炎症、癌基因变异及遗传因素有关,肺癌患者术后极易并发感染,对患者生命健康产生严重威胁,因此,早期预测肺癌患者术后感染,对患者具有重要临床意义^[9-10]。

miRNA 是诊断多种肿瘤的标志物,有研究发现,肺部感染的发生、发展与 miR-146a 的表达具有相关性,miR-146a 可作为潜在指标研究其发病机制^[11]。miR-146a 是具有内源性免疫应答调节作用的基因调控分子,可参与炎症反应的发生、发展,通过调控 TLR-4 等炎症因子,且 miR-146a 对免疫功能具有一定负向调控作用,影响抗感染治疗效果^[12]。纪迎洁等^[13]研究显示,临床检测 miR-146a 表达有助于颅脑损伤患者继发肺部感染的诊断,其可作为颅脑损伤继发肺部感染临床诊疗评估中的重要指标。本研究发现,miR-146a 表达在术后肺部感染患者中呈现上升,且在术后 1 d 表达最高,与 CPIS、APACHE II 评分呈正相关。提示 miR-146a 与肺癌术后患者肺部感染具有一定相关性,术后肺部感染会激活 miR-146a 高表达,以加强巨噬细胞对致病菌吞噬能力,限制感染病情进展。分析其作用机制:miR-146a 主要调控 TLR4 通路,进而诱导信号通路活化,促进炎症因子及促炎信号通路的激活。这提示 miR-146a 可作为预测肺癌术后肺部感染的一项临床指标。

患者发生肺部感染主要原因之一是炎症反应^[14]。各种免疫细胞及凝血酶等导致一系列的炎症反应,使机体内环境稳态被破坏,造成血管内皮损伤,使患者病情恶化^[15]。TLR-4 为分布在巨噬细胞可识别细菌的模式受体,介导免疫反应,促进释放炎症因子及细胞因子,进而加重组织和细胞的损伤^[16]。本研究结果显示,术后 TLR-4 表达在肺部感染患者呈现上升趋势,且在术后 1 d 表达最高,与 CPIS、APACHE II 评分呈正相关。分析其作用及机制:TLR-4 作为病原分子识别受体,与配体结合后被激活,活化 TLR-4/核因子- κ B(NF- κ B)/白细胞介素(IL)-6 信号通路,最终进入细胞核内,启动相关基因,转导出相应的信使 RNA (mRNA),合成并释放 IL-6、IL-8 等细胞因子,引起炎

性反应,发挥早期免疫应答^[17]。这一结果提示术后早期检测 TLR-4 可预测肺癌患者术后肺部感染发生风险。

sTREM-1 与炎性疾病的发生、发展密切相关,有研究显示,在先天免疫反应和感染中细菌脂多糖可以刺激 sTREM-1 的表达,sTREM-1 在细菌和真菌感染病例中表达上调^[18]。本研究结果显示,术后 sTREM-1 表达在肺部感染患者中呈现上升趋势,且在术后 1 d 表达最高,与 CPIS、APACHE II 评分呈正相关。提示 sTREM-1 与肺癌术后患者肺部感染存在一定关系。分析其原因:肺部感染导致活化炎症信号通路,具有促进炎症反应的作用,sTREM-1 的表达具有特异性,在受到各类病原体,如细菌、病毒的刺激下,其表达会明显升高^[19]。同时,sTREM-1 水平升高会抑制机体的免疫功能,导致机体抵抗力下降,使得患者感染情况恶化,由此推测,sTREM-1 是预测肺癌术后肺部感染的重要指标^[20]。

CPIS、APACHE II 评分系统是临床评价肺部感染病情程度及预后的常用工具,可以及时客观地评价患者感染情况及健康生理状态^[21]。本研究中,肺癌术后肺部感染患者 CPIS、APACHE II 评分均高于未感染患者($P < 0.05$)。ROC 曲线分析显示,miR-146a、TLR-4、sTREM-1 三者联合预测肺癌患者术后感染的效能要优于单一指标检测。这一结果提示早期检测肺癌术后患者血清 miR-146a、TLR-4、sTREM-1 水平对于评估术后肺部感染具有重要意义。

综上所述,miR-146a、TLR-4、sTREM-1 三者联合检测对肺癌患者术后肺部感染的发生具有较高的预测价值,肺癌患者术后早期监测 miR-146a、TLR-4、sTREM-1 的表达,有助于及时采取措施,减少肺癌患者术后感染风险,对改善预后有重要作用。但本研究为小样本研究,结果可能存在一定局限性,今后仍需要大样本量、多中心的研究进行证实。

参考文献

- [1] SIGEL K M,STONE K,WISNIVESKY J P,et al. Short-term outcomes for lung cancer resection surgery in HIV infection[J]. AIDS,2019,33(8):1353-1360.
- [2] SHIMIZU T,OKACHI S,IMAI N,et al. Risk factors for pulmonary infection after diagnostic bronchoscopy in patients with lung cancer[J]. Nagoya J Med Sci,2020,82(1):69-77.
- [3] 林强,魏天龙,罗练,等. PCI 术后肺部感染患者血清 miR-146a、Galectin-3 表达及与抗感染疗效的关系[J]. 分子诊断与治疗杂志,2020,12(11):1582-1586.
- [4] 周华锋,齐敏,任等,等. 血清降钙素原、内毒素、可溶性人髓系细胞触发受体-1 在肺癌术后并发细菌性肺部感染中的预测价值[J]. 癌症进展,2020,18(16):1656-1659.
- [5] 李朝晖,李复红,韩蓓,等. 慢性阻塞性肺部疾病合并肺部感染患者 CRP、PCT、TLR4 的表达及其临床意义[J]. 海

- 南医学, 2020, 31(13):1655-1658.
- [6] 中华人民共和国卫生部. 医院感染诊断标准(试行)[J]. 中华医学杂志, 2001, 81(5):314-320.
- [7] MICKEIN R, SOHRD, RUDEN H, et al. The severity of illness measured by APACHE II as a predictor for developing a nosocomial ventilator associated pneumonia[J]. Int J Med Microbiol 2006, 296:59.
- [8] KHALEEQ G, GARCHA P, HIRANI A, et al. Clinical pulmonary infection score (CPIS): relationship to mortality in patients with ventilator associated pneumonia (VAP)[J]. Chest, 2006, 130(4):218-219.
- [9] FOURDRAIN A, BOUABDALLAH I, GUST L, et al. Screening and topical decolonization of preoperative nasal *Staphylococcus aureus* carriers to reduce the incidence of postoperative infections after lung cancer surgery: a propensity matched study[J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2020, 30(4):552-558.
- [10] WANG Y Q, LIU X, JIA Y, et al. Impact of breathing exercises in subjects with lung cancer undergoing surgical resection: a systematic review and meta-analysis[J]. J Clin Nurs, 2019, 28(5/6):717-732.
- [11] 张节平, 孙京焕, 吴文娟, 等. 肺部感染相关急性呼吸窘迫综合征影响因素及其 miRNA 表达水平[J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(23):3622-3625.
- [12] 袁嫫, 廖灿, 卢芳国, 等. 外泌体在流感病毒感染及其引发的肺部炎症中作用的研究进展[J]. 病毒学报, 2019, 35(5):831-835.
- [13] 纪迎洁, 倪洁, 邓水香, 等. 颅脑损伤继发肺部感染患者外周血单个核细胞 miRNA 表达谱及其临床意义[J]. 中华
- 医院感染学杂志, 2021, 31(11):1660-1664.
- [14] 李明, 王德勇, 袁娟, 等. 血清 TLR4、PA、Lac 水平与老年患者全身麻醉手术后肺部感染程度及预后的关系[J]. 山东医药, 2021, 61(23):61-63.
- [15] 康书红, 蔺红丽, 周福有. 胸腔镜根治术对老年食管癌患者术后肺部感染与呼吸功能及炎症因子的影响[J]. 实用癌症杂志, 2021, 36(4):609-613.
- [16] 秦逸辉, 李毅, 余研, 等. 替加环素联合头孢哌酮舒巴坦对老年多耐药不动杆菌肺部感染的临床疗效及血浆中 TLR-4、IV-C 及 MMP-9 表达的影响[J]. 临床肺科杂志, 2019, 24(2):312-316.
- [17] 李慧, 李丽, 李朝锋, 等. 无创正压通气联合纤维支气管镜肺泡灌洗对肺部感染患者临床疗效及基质金属蛋白酶 9、白细胞表面 Toll 样受体 4 水平的影响[J]. 实用心脑血管病杂志, 2019, 27(2):69-72.
- [18] 吕俊宏, 彭盘俐, 林少欢, 等. 血清 PCT、CRP 与 sTREM-1 在肺癌患者术后肺部感染中表达及其诊断价值分析[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(9):1711-1715.
- [19] 楼洋, 陈献国, 许博, 等. 肺癌患者术后肺部感染病原菌特征及对血清 sTREM-1 与 PCT 和 VEGF 水平的影响[J]. 中国预防医学杂志, 2020, 21(4):375-378.
- [20] 邱浩, 赵志宏, 程丰, 等. 血清 sTREM-1 和 CRP/Alb 比值在肺癌患者术后肺部感染早期诊断中的应用价值[J]. 西部医学, 2020, 32(3):443-447.
- [21] 魏志杰, 张靖华, 孟利芳. 呼吸道管理及呼吸训练对肺癌术后患者肺功能指标、排痰效果、肺部感染及康复情况的影响[J]. 癌症进展, 2021, 19(13):1386-1389.

(收稿日期:2021-09-26 修回日期:2022-06-15)

(上接第 1939 页)

- [3] VELAY A, PAZ M, CESBRON M, et al. Tick-borne encephalitis virus: molecular determinants of neuropathogenesis of an emerging pathogen[J]. Crit Rev Microbiol, 2019, 45(4):472-493.
- [4] ERGUNAY K, TKACHEV S, KOZLOVA I, et al. A review of methods for detecting tick-borne encephalitis virus infection in tick, animal, and human specimens[J]. Vector Borne Zoonotic Dis, 2016, 16(1):4-12.
- [5] WEBER W. Germany halts tick-borne encephalitis vaccination[J]. Lancet, 2000, 356(9223):52.
- [6] LIU W, DONG D, YANG Z, et al. Polymerase spiral reaction (PSR): a novel isothermal nucleic acid amplification method[J]. Sci Rep, 2015, 5:12723.
- [7] KIDD T J, GRIMWOOD K, RAMSAY K A, et al. Comparison of three molecular techniques for typing *Pseudomonas aeruginosa* isolates in sputum samples from patients with cystic fibrosis[J]. J Clin Microbiol, 2011, 49(1):263-268.
- [8] DERONG D, ZOU D Y, LIU H, et al. Rapid detection of *Pseudomonas aeruginosa* targeting the *toxA* gene in intensive care unit patients from Beijing, China[J]. Front Microbiol, 2015, 6:1100.
- [9] DONG D, LIU W, LI H, et al. Survey and rapid detection of *Klebsiella pneumoniae* in clinical samples targeting the *rcsA* gene in Beijing, China[J]. Front Microbiol, 2015, 6:519.
- [10] 董德荣. 一种新型核酸恒温扩增方法的研究及其在现场检测中的应用[D]. 北京: 中国人民解放军军事医学科学院, 2016.
- [11] LIU W, XU Y, DONG D, et al. Survey and rapid detection of *Bordetella pertussis* in clinical samples targeting the BP485 in China[J]. Front Public Health, 2015, 3:39.
- [12] REUSKEN C, BOONSTRA M, RUGEBREGT S, et al. An evaluation of serological methods to diagnose tick-borne encephalitis from serum and cerebrospinal fluid[J]. J Clin Virol, 2019, 120:78-83.
- [13] 张桂林, 孙响, 刘然, 等. 新疆中哈边境地区分离到远东型和西伯利亚型蜱传脑炎病毒[J]. 中国人兽共患病学报, 2017, 33(4):312-315.
- [14] NAVARRO E, SERRANO-HERAS G, CASTAÑO M J, et al. Real-time PCR detection chemistry[J]. Clin Chim Acta, 2015, 439:231-250.

(收稿日期:2022-01-05 修回日期:2022-06-28)