



宏基因组二代测序技术对医院传染性疾病预防的价值

林佳冰, 高晓东, 胡必杰, 陈翔

引用本文:

林佳冰, 高晓东, 胡必杰, 等. 宏基因组二代测序技术对医院传染性疾病预防的价值[J]. 中国临床医学, 2020, 27(4): 554-558.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20201747>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

宏基因组二代测序技术对脊柱感染病原学诊断的价值

Etiological diagnostic value of metagenomic next-generation sequencing in spinal infection

中国临床医学. 2020, 27(4): 567-571 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20200987>

宏基因组二代测序技术指导下的皮肤炭疽院内感染防控1例报告

Prevention and control of nosocomial infection of cutaneous anthrax under the guidance of metagenomic next-generation sequencing: a case report

中国临床医学. 2020, 27(4): 575-577 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20201737>

宏基因组二代测序技术对非结核分枝杆菌感染病原学诊断的价值

Etiological diagnostic value of metagenomic next-generation sequencing in non-tuberculous mycobacteria infection

中国临床医学. 2020, 27(4): 559-562 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20201289>

宏基因组二代测序技术对慢性肺曲霉病病原学诊断的价值

Etiological diagnostic value of metagenomic next-generation sequencing in chronic pulmonary aspergillosis

中国临床医学. 2020, 27(4): 563-566 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20201183>

宏基因组二代测序技术辅助诊断波氏假阿利什霉肺部感染1例报告

Pulmonary infection caused by *Pseudallescheria boydii* diagnosed by metagenomic next-generation sequencing: a case report

中国临床医学. 2020, 27(4): 572-574 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20200975>

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20201747

宏基因二代测序技术对医院传染性疾病预防的价值

林佳冰¹, 高晓东^{1*}, 胡必杰^{1,2*}, 陈翔¹

1. 复旦大学附属中山医院感染管理科, 上海 200032

2. 复旦大学附属中山医院感染病科, 上海 200032

[摘要] **目的:**探讨宏基因二代测序(metagenomic next-generation sequencing, mNGS)技术对医院传染性疾病预防的价值。**方法:**回顾性分析2018年1月1日至2019年12月31日复旦大学附属中山医院收治的5例传染性疾病的病例资料,比较其常规微生物培养和mNGS结果。**结果:**5例患者常规微生物培养均为阴性,mNGS结果:炭疽芽孢杆菌1例,霍乱弧菌1例,结核分枝杆菌复合群1例,三日疟原虫1例,恶性疟原虫1例。根据mNGS结果,提早确诊传染性疾病预防并调整医院感染防控措施,随访30 d内,未出现院内传播新发病例。**结论:**mNGS在传染性疾病的早期识别与诊断中有重要作用,对于医院感染防控早期干预起到良好的指导效果。

[关键词] 宏基因二代测序; 医院感染预防与控制; 病例系列研究

[中图分类号] R 183 **[文献标志码]** A

Value of metagenomic next-generation sequencing in prevention and control of nosocomial infectious diseases

LIN Jia-bing¹, GAO Xiao-dong^{1*}, HU Bi-jie^{1,2*}, CHEN Xiang¹

1. Department of Hospital Infection Management, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

2. Department of Infectious Diseases, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

[Abstract] **Objective:** To explore the value of metagenomic next-generation sequencing (mNGS) in the prevention and control of nosocomial infectious diseases. **Methods:** Retrospectively analyzed the data of 5 patients with infectious diseases from January 1, 2018 to December 31, 2019 in Zhongshan Hospital, Fudan University. Compared the results of mNGS and routine microbial culture. **Results:** Among the 5 selected patients, routine microbial culture were all negative, while the mNGS detected *Bacillus anthracis*, *Vibrio cholerae*, *Mycobacterium tuberculosis complex*, *Plasmodium vivax* and *Plasmodium falciparum*, respectively. All the 5 patients were diagnosed with infectious diseases earlier by mNGS, and the control measures of nosocomial infection were adjusted according to the mNGS results. No new cases of nosocomial transmission were found within 30 days of follow-up. **Conclusions:** The mNGS plays an important role in the early identification and diagnosis of infectious diseases, and plays a good guiding effect for the early intervention of nosocomial infection prevention and control.

[Key Words] metagenomic next-generation sequencing; prevention and control of nosocomial infection; case series study

医院感染是指住院病人在医院内获得的感染,包括在住院期间发生的感染和在医院内获得、出院后发生的感染,但不包括入院前已开始或入院时已处于潜伏期的感染。医院工作人员在医院内获得的感染也属医院感染^[1]。而传染性疾病预防较其他易发生院内感染的疾病而言,危害性更大。住院患者免疫力低下,易受感染,同时大量患者需进行气管插管、导尿管或中心静脉置管等感染高风险操作,一

旦发生传染性疾病的院内传播,将带来巨大不良影响。因此,对医院内传染性疾病预防患者进行早期诊断并采取针对性的防控措施,对防止传染性疾病的院内传播与暴发,具有重要意义。

近年来,随着宏基因二代测序(metagenomic next-generation sequencing, mNGS)技术在感染性疾病领域研究的不断深入,基于mNGS的分子遗传学检测在感染性疾病中的诊断价值已逐渐被认识,

[收稿日期] 2020-07-07

[接受日期] 2020-08-15

[基金项目] 上海市卫计委基金(201640313),上海市公共卫生体系建设三年行动计划(15GWZK0101,2015)。Supported by Shanghai Health and Family Planning Commission Fund (201640313) and Three-Year Action Plan of Shanghai Public Health System Construction (15GWZK0101,2015).

[作者简介] 林佳冰,硕士,住院医师。E-mail: linjiabing9@163.com

*通信作者(Corresponding authors). Tel: 021-64041990, E-mail: gaofd5@vip.sina.com; E-mail: hubijie@vip.sina.com

mNGS已在多个领域被广泛应用^[1],如多种疾病的早期诊治、遗传学和微生物检测等。但mNGS在医院感染防控中的作用报道较少,因此,认识mNGS在传染性疾病的早期识别与诊断中的重要作用,对医院感染防控早期干预意义重大。

1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性分析2018年1月1日至2019年12月31日复旦大学附属中山医院收治的5例传染性患者病例资料,包括一般资料、mNGS结果、常规微生物培养结果和医院感染防控相关干预措施等。本研究通过复旦大学附属中山医院伦理委员会批准(No. B2017-193R),所有患者均知情并签署知情同意书。

纳入标准:(1)患者住院期间行mNGS检测;(2)mNGS结果为传染性疾病,且其传播可能会导致严重后果;(3)mNGS的标本质量合格,标本检测过程中质控合格,结果可靠。**排除标准:**(1)患者住院期间未行mNGS;(2)mNGS结果为非传染性疾病,或为传染性疾病,但其传播不会引起严重公共卫生事件;(3)mNGS过程中出现质控不合格。

1.2 常规微生物培养 将临床样本注入BACT/ALERT[®]培养瓶(梅里埃公司,法国)后,通过全自动BACTEC血培养仪(BD公司,美国)进行培养。菌株鉴定采用Phoenix100全自动细菌鉴定药敏分析系统(BD公司,美国)或VITEK MS(生物梅里埃公司,法国)细菌自动化鉴定系统以基质辅助激光解析电离飞行时间质谱(MALDI-TOF MS)方法进行鉴定。

1.3 mNGS (1)样本处理与核酸提取:全血标本取3~4 mL,预先离心后取上清液;除血以外标本取0.5~3 mL。然后各类型标本中加入玻璃珠混合震荡,采用TIANamp Micro DNA Kit (DP315, TIANGEN BIOTECH)试剂盒进行样本DNA提取。(2)构建文库:采用Agilent 2100 Bio-analyzer和定量PCR进行DNA文库质控,文库经环化形成单链环形结构后,滚环复制形成DNB纳米球备用。(3)测序:将DNB纳米球加载到测序芯片,采用BGISEQ-500(华大基因,中国)进行测序,根据测序结果剔除低质量数据后,比对微生物大数据库(<ftp://ftp.ncbi.nlm.nih.gov/genomes/>),将测序结果按照病毒、细菌、真菌和寄生虫等进行分类排列。

1.4 概念标准 (1)医院感染:对患者出院后该病区患者、医务人员及其他密切接触者随访30 d,观察是否出现新发相似感染症状人员,判断是否发生院内传播。(2)标准预防:针对所有病人的预防性措施,认定病人的血液、体液、分泌物、排泄物、损伤的皮肤、黏膜和被这些物质污染的物品具有潜在感染而采取的标准水平消毒、隔离等预防措施。无论患者是否确诊或疑似感染,都要采取标准预防。

2 结果

2.1 一般资料 结果(表1)显示:5例患者纳入本研究,均为男性,平均年龄为45.4岁。3例患者以发热为主诉,1例以右上肢皮肤肿胀伴破溃流脓5 d为主诉,1例以左颈部搏动性包块1月余为主诉。5例患者中,有虫咬史1例,有疟疾感染史2例。

表1 5例传染性患者一般资料分析

患者	性别	年龄(岁)	入院时间	主诉	传染病相关既往史
A	男	33	2019.5.27	右上肢皮肤肿胀伴破溃流脓5 d	既往体健,5 d前被可疑虫咬后出现皮疹
B	男	29	2019.8.19	发热12 d,右下肢红肿11 d	否认近期右下肢皮肤外伤及蚊虫叮咬等
C	男	70	2019.11.1	左颈部搏动性包块1月余	无殊
D	男	35	2018.10.17	发热十余天	2018年7月在尼日利亚患过2次疟疾(间日疟和恶性疟),已治愈
E	男	60	2019.1.2	发热18 d,无尿16 d,血肌酐升高9 d	2018年12月于科特迪瓦务工时患过疟疾

2.2 mNGS和常规培养结果比较 结果(表2)显示:5例患者常规微生物培养均为阴性,mNGS结果:炭疽芽孢杆菌1例,霍乱弧菌1例,结核分枝杆菌复合群1例,三日疟原虫1例,恶性疟原虫1例。

2.2.1 患者A确诊过程 2019年5月28日,送引流液行常规微生物培养,同时采集血标本送检

mNGS。5月30日mNGS结果为炭疽芽孢杆菌,5月30日回报微生物培养结果为阴性。追问病史:患者于2019年5月初有着短袖搬运死牛史,随后出现右前臂伤口,结合mNGS结果及病史,初步确诊炭疽。后续患者被转至上海市公共卫生中心,期间通过PCR进一步确诊炭疽。

表2 5例患者 mNGS 和常规培养结果比较

患者	mNGS 送检样本	mNGS 检出时间	mNGS 检测结果	培养送检样本	培养检测报告时间	培养检测结果
A	全血	2019. 5. 30	炭疽芽孢杆菌	引流液	2019. 5. 30	阴性
B	皮肤伤口拭子	2019. 8. 23	霍乱弧菌	皮肤脓液及全血	2019. 8. 30	阴性
	全血	2019. 9. 4	霍乱弧菌			
C	痰	2019. 12. 20	结核分枝杆菌复合群	痰	2019. 11. 17	涂片找抗酸杆菌及分枝杆菌培养均阴性
D	全血	2018. 10. 19	三日疟原虫	全血	2018. 10. 20	血涂片镜检找疟原虫阴性
E	全血	2019. 1. 9	恶性疟原虫	全血	2019. 1. 7	血涂片镜检找疟原虫阴性

2.2.2 患者 B 确诊过程 2019 年 8 月 21 日采集伤口拭子标本送检 mNGS, 8 月 23 日结果为霍乱弧菌。8 月 28 日送检皮肤脓液及血行微生物培养, 8 月 30 日回报结果均为阴性。9 月 2 号采集血标本送检 mNGS, 9 月 4 日结果依然显示霍乱弧菌, 检出大量唯一匹配的霍乱弧菌序列数, 检出结果明确, 且患者为慢性肝病患者, 考虑非 O1/O139 霍乱弧菌引起的皮肤软组织感染。

2.2.3 患者 C 确诊过程 2019 年 11 月 15 日行痰涂片找抗酸杆菌和痰分枝杆菌培养, 11 月 17 日回报结果均为阴性。2019 年 12 月 18 日采集痰标本送检 mNGS, 12 月 20 日结果显示: 结核分枝杆菌复合群。12 月 20 日结核菌感染 T 细胞斑点试验 (T-SPOT) 结果示 A/B: 24/67。患者 C 入院时未考虑患传染性疾病, 住院过程中出现咳嗽、咳痰现象, 但痰培养未见分枝杆菌, 后根据 mNGS 结果及 T-SPOT 结果, 确诊结核。

2.2.4 患者 D 确诊过程 2018 年 10 月 17 日采集

血标本送检 mNGS, 10 月 19 日结果显示: 三日疟原虫。10 月 20 日回报血涂片镜检找疟原虫及进行寄生虫全套抗体检测结果, 均为阴性。患者 D 有疟疾感染史, 检出结果明确, 同时结合患者此次生病期间发热特点及流行病学史, 确诊疟疾。

2.2.5 患者 E 确诊过程 2019 年 1 月 7 日行血涂片镜检找疟原虫, 结果阴性, 同时采集血标本送检 mNGS, 1 月 9 日结果显示: 恶性疟原虫。1 月 11 日经中国疾病预防控制中心寄生虫病预防控制所检测后, 结果为疟疾快速诊断试剂卡显示抗原阳性, 涂片阴性。患者 E 有疟疾感染史, mNGS 检出结果明确, 结合其流行病学史, 确诊疟疾。

2.3 医院感染防控措施的调整 结果(表 3)显示: 5 例患者入院时医院感染防控措施均为标准预防。根据 mNGS 结果, 提早确诊传染性疾病并调整医院感染防控措施, 随访 30 d 内, 未出现院内传播新发病例。

表3 医院感染防控措施的调整和病例随访情况

患者	入院初步防控措施	调整后防控措施	调整后治疗措施	患者结局	随访 30 d 是否出现院内传播新发病例
A	标准预防	加强接触预防措施	经上海市公共卫生中心 PCR 验证, 转至该中心进行对症治疗	转院对症治疗	否
B	标准预防	加强接触预防措施	予针对性抗感染治疗	好转出院	否
C	标准预防	加强飞沫传播预防措施	经上海市公共卫生中心专科会诊, 明确肺结核, 转至该中心进一步治疗结核病	转院继续治疗	否
D	标准预防	注意防蚊灭蚊 + 标准预防	予以正规抗疟治疗	好转出院	否
E	标准预防	注意防蚊灭蚊 + 标准预防	经上海市公共卫生中心专科会诊, 明确疟疾感染, 予以正规抗疟治疗	好转出院	否

2.3.1 患者 A 的防控措施 及时将患者 A 转入负压单间病房进行隔离, 相关医护人员严格进行手卫生与口罩防护, 对于需要进行密切接触操作者, 要求穿戴隔离衣及防护鞋, 必要时佩戴护目镜或面罩。患者所使用医疗设备进行严格消毒, 加强环境清洁, 患者出院后使用过氧化氢消毒机进行房间的终末消毒。对患者日常所更换被服及出院后的各

种床单元用品统一装入感染性织物袋中进行清洁消毒, 规范处置该患者的医疗废物。同时联系我院防保科, 进行病例上报, 并请具有专业传染病防控诊治的上海市公共卫生中心专家会诊, 会诊后转至该中心进一步治疗。经上述干预后, 随访 30 d 内, 未出现院内传播的新发病例。

2.3.2 患者 B 的防控措施 霍乱通常由产霍乱毒

素的 O1/O139 霍乱弧菌引起,在我国属于甲类传染病,但患者 B 未出现霍乱典型临床表现——排“米泔样”便。本患者为乙肝患者,血 mNGS 及皮肤伤口拭子均提示霍乱弧菌,培养结果均阴性,考虑非 O1/O139 霍乱弧菌可能性大,其传播力较 O1/O139 霍乱弧菌弱,但仍需重视,因此对该患者加强接触预防措施,相关接触预防措施同患者 A。同时联系我院防保科,进行病例上报。对患者进行针对霍乱弧菌引起的皮肤软组织感染治疗后,患者病情好转出院,且随访 30 d 内,未出现院内传播的新发病例。

2.3.3 患者 C 的防控措施 及时将该患者转移至单间隔离,医务人员加强个人防护,佩戴医用防护口罩,高危操作时佩戴 N95 口罩,严格执行手卫生,尽量避免家属探视,加强通风。同时请上海市公共卫生中心专家进行会诊,后续转至该中心进一步治疗。经上述干预后,随访 30 d 内,未出现院内传播的新发病例。

2.3.4 患者 D 的防控措施 针对患者 D,要特别注意防蚊灭蚊,避免蚊虫带来传播,保持病区干净卫生,注意通风。同时给予患者 D 正规抗疟治疗,患者好转出院。经上述干预后,随访 30 d 内,未出现院内传播的新发病例。

2.3.5 患者 E 的防控措施 请上海市公共卫生中心感染科会诊进行进一步病例确认,调整后防控措施同患者 D,同时给予患者 E 正规抗疟治疗,患者好转出院。随访 30 d 内,未出现院内传播的新发病例。

3 讨论

传染性疾病是由各种病原体引起的,能在人与人、动物与动物或人与动物之间相互传播的一类疾病。2020年1月20日,国家卫生健康委员会将新型冠状病毒肺炎纳入《中华人民共和国传染病防治法》规定的乙类传染病。中国目前的法定传染病有甲、乙、丙3类,共40种。其中不乏传播能力强、致病力强的疾病,故传染病仍是一个十分重要的公共卫生问题^[5]。如果不能对其进行早期识别,并给予针对性的防控措施,一旦发生院内传播,将对医院内患者造成巨大威胁,甚至形成影响严重的公共卫生事件。

在医院的日常诊疗工作中,难免需要接触许多处于潜伏期或传染期的传染性患者,同时,医院人流量大、交叉感染风险高,存在免疫力低下患

者等众多高危人群,传播环节多且不易控制到位。并且许多医院,特别是基层医院普遍不重视传染性疾病预防,一旦出现严重传染性暴发,后果不堪设想^[6]。

目前传染性疾病的诊断主要依赖常规微生物培养法^[7]。国内绝大部分临床微生物实验室均采用基于生化反应的自动或半自动微生物鉴定系统进行菌种鉴定。MALDI-TOF MS 技术可分离细菌和真菌^[8],但因仪器价格与技术等原因,目前尚未在基层医院广泛使用。但是,由于标本培养采集不规范、送检时机不合理^[9]及某些苛养菌常规方法难以培养等原因,常规微生物培养常呈现阴性结果,并且对一些少见、罕见及菌种复合体的鉴定,结果也不十分可靠^[10-11]。而对病毒、寄生虫的检测,常规医院更是难以开展^[12]。因此,借助常规微生物培养结果鉴别诊断传染性时,感染控制部门常无法对疾病进行早期、准确地诊断,也就无法及时采取合适的防控措施,严重影响了传染性疾病的防控工作。

mNGS 检测范围覆盖细菌、真菌、病毒、寄生虫,可在病原体未知的情况下寻找病原体,比起传统微生物培养法,监测范围更广、灵敏度更高^[13]。目前 mNGS 在医院感染方面的应用,大多只涉及医疗机构环境的污染检测、利用全基因测序对医院感染暴发进行追踪及耐药基因组研究等领域^[14-16],而对医院感染防控中很重要的早期干预的应用还较少。mNGS 在其他研究中体现出检出率高、耗时短、精确性强等优势^[17-18],如能应用到感染性疾病的早期诊断中,提早对患者进行针对性的干预措施,做好防护工作,保护高危人群,降低医院传播的风险,将会大大提升传染性疾病的医院感染防控工作效果。

本研究结果显示,mNGS 可有效发现未知传染性病原体,快速鉴定疾病病原体,在最短时间内准确获取病原体的全面信息,同时,还可帮助进行传染性疾病的早期诊断,调整患者的治疗方案,对有效控制传染性疫情也起到了决定性作用。并且,通过将 mNGS 的诊断标准进一步标准化、统一化,克服了诊断标准不明确、成本高的缺点^[19-20],使得 mNGS 在传染性早期诊断中应用更为明确。若将 mNGS 常规化,将来可为医院感染防控工作做出更大贡献。

综上所述,mNGS 在传染性疾病的早期识别与

诊断中具有重要作用,可对医院感染防控早期干预起到良好的指导效果。

参考文献

- [1] 中华人民共和国卫生部. 医院感染诊断标准(试行)[J]. 现代实用医学, 2003, 15(7): 460-465.
- [2] 武奥申, 刘小娜, 刘响赫, 等. 二代基因测序数据管理和大数据平台在精准医学中的应用[J]. 中国生物工程杂志, 2019, 39(2): 101-111.
- [3] 绽丽, 杨冬华, 刘佳雯, 等. 基于二代测序分析血液透析水处理系统中微生物多样性[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(13): 2063-2068.
- [4] 王萌影, 彭丽敏, 苑程鲲. DNA 测序技术及其在妇产领域的应用[J]. 中国医疗器械信息, 2017, 23(23): 22-23.
- [5] 赵继民, 王鹏, 佳木斯市 2014—2018 年甲乙类呼吸道传染病发病情况分析[J]. 中国公共卫生管理, 2019, 35(6): 789-792.
- [6] 申强. 医疗机构传染病预防与管理常见问题及解决对策[J]. 临床医药文献杂志(电子版), 2019, 6(89): 191-194.
- [7] 黄晶晶, 肖盟, 徐英春. 二代测序技术在微生物和感染性疾病中的应用[J]. 协和医学杂志, 2018, 9(5): 448-452.
- [8] 张小江, 杨启文, 王瑶, 等. 2015 年北京协和医院细菌耐药性监测[J]. 协和医学杂志, 2016, 7(5): 334-341.
- [9] 林佳冰, 高晓东, 崔扬文, 等. 上海市 90 所医院临床病原学标本送检及耐药菌检出现状分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(8): 1162-1165.
- [10] RANQUE S, NORMAND A C, CASSAGNE C, et al. MALDI-TOF mass spectrometry identification of filamentous fungi in the clinical laboratory[J]. Mycoses, 2013, 57(3): 135-140.
- [11] WIESER A, SCHNEIDER L, JUNG J, et al. MALDI-TOF MS in microbiological diagnostics-identification of microorganisms and beyond (mini review) [J]. Appl Microbiol Biotechnol, 2011, 93(3): 965-974.
- [12] SAEB A T, ABOUELHODA M, SELVARAJU M, et al. The use of next-generation sequencing in the identification of a fastidious pathogen; a lesson from a clinical setup[J]. Evol Bioinform Online, 2017, 12: 1608432376.
- [13] DEKKER J P. Metagenomics for clinical infectious disease diagnostics steps closer to reality[J]. J Clin Microbiol, 2018, 56(9): 818-850.
- [14] 廖丹, 胡必杰, 史庆丰, 等. ICU 水龙头及其周围污染情况的调查[J]. 中国感染控制杂志, 2019, 18(6): 566-570.
- [15] FLERES G, COUTO N, LOKATE M, et al. Detection of *Legionella Anisa* in water from hospital dental chair units and molecular characterization by whole-genome sequencing[J]. Microorganisms, 2018, 6(3): 71.
- [16] SNITKIN E S, WON S, PIRANI A, et al. Integrated genomic and interfacility patient-transfer data reveal the transmission pathways of multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* in a regional outbreak [J]. Sci Transl Med, 2017, 9(417): eaan0093.
- [17] 李冰, 缪青, 金文婷, 等. 宏基因二代测序技术对厌氧菌感染精准化诊断的临床价值[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(13): 1927-1930.
- [18] 缪青, 马玉燕, 胡必杰. 基于宏基因二代测序技术检测呼吸道病毒的临床应用[J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(12): 1908-1912.
- [19] 冯国栋, 贺旻, 汪昕. 二代测序技术在诊断神经系统感染性疾病中的应用[J]. 诊断学理论与实践, 2018, 17(4): 391-395.
- [20] SCHLABERG R, CHIU C Y, MILLER S, et al. Validation of metagenomic next-generation sequencing tests for universal pathogen detection [J]. Arch Pathol Lab Med, 2017, 141(6): 776-786.

[本文编辑] 翟铨铨, 贾泽军