

## 肿瘤放化疗重症感染患者病原菌分析

王艳芝 杨文源 唐玉天 赵文学 王芳 彭晓晶 王毅

武威肿瘤医院重症医学科,甘肃武威 733000

通信作者:王毅,Email:wy0665@163.com

**【摘要】目的** 探讨肿瘤放化疗后重症感染患者病原菌的特点及宏基因组二代测序(NGS)在病原菌检测中的应用价值。**方法** 选取2019年10月至2023年8月入住武威肿瘤医院重症医学科的恶性肿瘤放化疗后重症感染患者112例作为研究对象。留取患者疑似感染部位标本150份,送检传统病原学及NGS检测,分析肿瘤放化疗后重症感染患者病原菌的特点以及NGS在病原菌检测中的应用价值。**结果** 112例肿瘤放化疗后重症感染患者的150份标本中,呼吸系统感染比例最高为51.79%(58例),其次是血流感染为25.89%(29例),中枢神经系统感染比例最低为1.79%(2例)。致病菌中革兰阴性菌最多[NGS:35.33%(53例),传统病原学检测:23.33%(35例)],其次为革兰阳性菌[NGS:20.67%(31例),传统病原学检测:12.00%(18例)],且多重耐药菌感染率高达80.00%以上,多重耐药真菌感染率亦达到28.57%。对肿瘤放化疗后重症感染患者,NGS病原菌阳性率明显高于传统病原学检测[87.33%(131/150)比42.67%(64/150), $P < 0.01$ ],革兰阴性菌、革兰阳性菌、真菌、其他病原菌阳性检出率均明显高于传统病原学检测[革兰阴性菌:35.33%(53/150)比23.33%(35/150),革兰阳性菌:20.67%(31/150)比12.00%(18/150),真菌:22.67%(34/150)比6.67%(10/150),其他:8.67%(13/150)比0.67%(1/150),均 $P < 0.05$ ]。**结论** NGS对肿瘤放化疗后重症感染患者的病原菌检出率明显高于传统病原学检测。肿瘤放化疗后重症感染的病原菌分布及耐药性具有独特性,加强对患者病原菌的检测有助于提高疗效。

**【关键词】** 肿瘤; 重症感染; 宏基因组二代测序; 放化疗

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2023.05.006

### Analysis of pathogenic bacteria of severe infection in cancer patients after chemoradiotherapy

Wang Yanzhi, Yang Wenyan, Tang Yutian, Zhao Wenxue, Wang Fang, Peng Xiaojing, Wang Yi

Department of Critical Care Medicine, Wuwei Tumor Hospital, Wuwei 733000, Gansu, China

Corresponding author: Wang Yi, Email: wy0665@163.com

**【Abstract】Objective** To investigate the characteristics of pathogenic bacteria in cancer patients with severe infection after radiotherapy and chemotherapy and the application value of metagenomic next-generation sequencing (NGS) in the detection of pathogenic bacteria. **Methods** A total of 112 patients with severe infection after malignant tumor radiation and chemotherapy admitted to Department of Critical Care Medicine of Wuwei Tumor Hospital from October 2019 to August 2023 were selected as the research objects. A total of 150 specimens from suspected infection sites were collected and tested by traditional etiology and NGS. The characteristics of pathogenic bacteria in severe infection of cancer patients after chemoradiotherapy and the application value of NGS in pathogen detection were analyzed. **Results** Among 150 samples of 112 patients with severe infection after radiotherapy and chemotherapy, the highest proportion of respiratory system infection was 51.79% (58 cases), followed by 25.89% (29 cases) of bloodstream infection, the lowest central nervous system infection rate was 1.79% (2 cases). Gram-negative bacteria were the most common pathogenic bacteria [NGS 35.33% (53 cases), traditional pathogen detection 23.33% (35 cases)], followed by Gram-positive bacteria [NGS 20.67% (31 cases), traditional pathogen detection 12.00% (18 cases)], and multi-drug resistant bacteria infection rate was more than 80.00%, multi-drug resistant fungal infection rate also reached 28.57%. In the patients with severe infection after radiotherapy and chemotherapy, the positive rate of pathogenic bacteria of NGS was significantly higher than that of traditional pathogen detection [87.33% (131/150) vs. 42.67% (64/150),  $P < 0.01$ ], and the positive detection rate of Gram-negative bacteria, Gram-positive bacteria, fungi and other pathogens was significantly higher than that of traditional pathogen detection [Gram-negative bacteria: 35.33% (53/150) vs. 23.33% (35/150), Gram-positive bacteria: 20.67% (31/150) vs. 12.00% (18/150), fungi: 22.67% (34/150) vs. 6.67% (10/150), others: 8.67% (13/150) vs. 0.67% (1/150), both  $P < 0.05$ ]. **Conclusions** The detection rate of pathogenic bacteria of NGS in patients with severe infection after radiotherapy and chemotherapy was significantly higher than that of traditional pathogen detection. The distribution and drug resistance of pathogenic bacteria in severe infection after radiotherapy and chemotherapy are unique, and strengthening the detection of pathogenic bacteria is helpful to improve the curative effect.

**【Key words】** Tumor; Severe infection; Next-generation sequencing; Radiation and chemotherapy

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2023.05.006

肿瘤的发生率逐年上升,严重影响人类健康,放疗和化疗是恶性肿瘤常见的治疗手段。恶性肿瘤患者身体机能下降,免疫功能降低,而放化疗本身对机体免疫功能的破坏及放化疗后的骨髓抑制、食欲减退和恶心呕吐等胃肠道反应使患者对各种病原菌的抵抗力减弱而成为感染的高危人群,中心静脉置管、各种引流管置管、气管插管、有创机械通气等侵入性操作进一步加大感染的风险;感染会影响患者的放化疗疗效,并且延长治疗时间、打乱治疗周期,增加患者的痛苦及经济负担,甚至导致患者死亡<sup>[1-3]</sup>。感染是肿瘤患者放化疗的主要合并症,肿瘤本身及放化疗引起的营养不良可加剧感染的发生发展<sup>[4]</sup>,且极易发展为重症感染,严重影响恶性肿瘤患者的治疗,是肿瘤患者死亡的原因之一。肿瘤放化疗后的重症感染可由多种致病菌引起,而抗菌药物的不规范应用会导致多重耐药菌的产生,因此,尽早明确病原菌指导规范抗感染治疗对于提高肿瘤患者的疗效和生存率至关重要<sup>[5-6]</sup>。

临床病原学诊断的传统方法有镜检、培养、抗原/抗体检测和核酸检测,目前大多经济欠发达地区仍以细菌涂片及培养作为诊断感染的“金标准”,但细菌培养方法耗时长,阳性率低,不典型病原菌难以测出<sup>[7-8]</sup>。随着精准医疗的发展,宏基因组二代测序(next-generation sequencing, NGS)技术已逐渐用于病原菌的精准诊断,与传统的测序方法相比,NGS 的优势包括通过样本复用实现更高的吞吐量、检测低频变异的灵敏度更高、高样本量的周转时间更快以及成本更低。NGS 具有敏感度和准确性高、鉴定时间短、病原菌覆盖广等优势,在感染性疾病的诊断中,NGS 可以检测到传统手段无法检测到的病原体<sup>[9-12]</sup>。目前肿瘤放化疗后重症感染诊疗的相关研究较少,因此,本研究通过比较肿瘤放化疗后重症感染患者病原菌诊断方法,分析肿瘤患者放化疗后重症感染病原菌的特点,探讨 NGS 在病原菌检测的应用价值,从而为肿瘤患者放化疗后重症感染的诊治提供参考。

## 1 资料与方法

**1.1 研究对象及一般资料:**选择本院 2019 年 10 月至 2023 年 8 月 112 例入住重症医学科的恶性肿瘤放化疗后重症感染患者作为研究对象。112 例患者中男性 73 例,女性 39 例;年龄 19~83 岁,平均(53.5±13.6)岁。肿瘤部位:血液恶性肿瘤 36 例,肺癌 23 例,食管癌 15 例,胃癌 11 例,结肠癌 8 例,

直肠癌 4 例,肝癌 3 例,胰腺癌 2 例,宫颈癌 5 例,卵巢癌 3 例,乳腺癌 1 例,肾癌 1 例。治疗方式:单纯放疗 19 例,单纯化疗 40 例,同步放化疗 53 例。

**1.1.1 纳入标准:**重症感染诊断参照《中国急诊感染性休克临床实践指南》<sup>[13]</sup>。体温>38℃或<36℃,呼吸频率>20次/min,心率>90/min,白细胞计数>4×10<sup>9</sup>/L或>12×10<sup>9</sup>/L,伴或不伴血流动力学异常。

**1.1.2 排除标准:**①放化疗前已存在感染;②放化疗结束 1 个月后发生的等与放化疗无关的严重感染。

**1.1.3 伦理学:**本研究符合医学伦理学标准,并已获得本院医学伦理委员会审核批准(审批号:2023-伦理审查-32)。对患者采取的治疗或检测均获得患者或家属同意并签署知情同意书。

**1.2 研究方法:**留取患者疑似感染部位标本,包括痰液、肺泡灌洗液、动静脉血液、中心静脉导管尖端血、尿液、脑脊液、引流液等标本共 150 份,送检传统病原学检测及 NGS,收集患者的基本信息,分析肿瘤患者放化疗后重症感染病原菌的特点以及 NGS 在病原菌检测中的价值。

**1.3 统计学分析:**使用 SPSS 26.0 统计软件分析数据,符合正态分布的计量资料以均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,采用 *t* 检验;计数资料以例(百分比)表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 标本来源(表 1):**112 例患者的 150 份标本来源于呼吸道的最多,其中痰液 71 例(47.33%),肺泡灌洗液 14 例(9.33%);其次为血液,动静脉血液 34 例(22.67%)。

表 1 112 例肿瘤放化疗后重症感染患者的 150 份样本来源

标本	例数 (例)	百分比 (%)	标本	例数 (例)	百分比 (%)
痰液	71	47.33	尿液	6	4.00
腹腔引流液	18	12.00	中心静脉导管	5	3.33
动静脉血液	34	22.67	脑脊液	2	1.33
肺泡灌洗液	14	9.33			

**2.2 病原学检测结果:**150 份标本中,NGS 阳性者 131 例(87.33%),传统病原学检测阳性者 64 例(42.67%),其中两种检测方法均阳性者 59 例(39.33%),仅 NGS 阳性者 72 例(48.00%),仅传统病原学检测阳性者 5 例(3.34%),两种检测方法均阴性者 14 例(9.33%)。

**2.3 两种检测方法的病原菌诊断分析(表 2~3):** 150 份标本中, NGS 与传统病原学检测提示革兰阴性菌最多, 其次为革兰阳性菌, 真菌及其他致病菌较少见。150 份标本中, NGS 病原菌阳性率明显高于传统病原学检测 ( $P < 0.01$ ), 革兰阴性菌、革兰阳性菌、真菌、其他病原菌检出率均明显高于传统病原学检测 (均  $P < 0.05$ )。

**表 2 两种不同方法分析 150 份标本中阳性病原菌分布**

病原菌	NGS [例(%)]	传统病原学检测 [例(%)]
革兰阴性菌	53(35.33)	35(23.33)
大肠埃希菌	19(12.67)	17(11.33)
肺炎克雷伯杆菌	10(6.67)	5(3.33)
鲍曼不动杆菌	6(4.00)	3(2.00)
铜绿假单胞菌	13(8.67)	9(6.00)
阴沟肠杆菌	2(1.33)	0(0.00)
其他	3(2.00)	1(0.67)
革兰阳性菌	31(20.67)	18(12.00)
金黄色葡萄球菌	14(9.33)	9(6.00)
屎肠球菌	2(1.33)	1(0.67)
肺炎链球菌	2(1.33)	1(0.67)
表皮葡萄球菌	11(7.33)	7(4.67)
其他	2(1.33)	0(0.00)
真菌	34(22.67)	10(6.67)
白假丝酵母菌	14(9.33)	6(4.00)
热带假丝酵母菌	11(7.33)	4(2.67)
曲霉菌	5(3.33)	0(0.00)
毛霉菌	4(2.67)	0(0.00)
支原体	8(5.33)	1(0.67)
衣原体	4(2.67)	0(0.00)
军团菌	1(0.67)	0(0.00)

**表 3 NGS 与传统病原学检测肿瘤放化疗后重症感染患者 150 份标本中病原菌阳性率比较**

病原菌	NGS 阳性率 [% (例)]	传统病原学检测 阳性率 [% (例)]	$\chi^2$ 值	P 值
革兰阴性菌	35.33 (53)	23.33 (35)	5.767	0.016
革兰阳性菌	20.67 (31)	12.00 (18)	4.122	0.042
真菌	22.67 (34)	6.67 (10)	15.341	0.000
其他	8.67 (13)	0.67 (1)	10.789	0.001
合计	87.33 (131)	42.67 (64)	65.773	0.000

**2.4 多重耐药病原菌分析(表 4):** 112 例肿瘤放化疗后重症感染患者多重耐药菌感染较高, 其中革兰阴性菌、革兰阳性菌多重耐药菌感染率高达 80.00% 以上, 多重耐药真菌感染亦达到 28.57%。

**2.5 肿瘤放化疗后重症感染患者感染部位分布(表 5):** 112 例肿瘤放化疗后重症感染患者中, 呼吸系统感染比例最高为 51.78%, 其次是血流感染为 25.89%, 中枢神经系统感染比例最低。

**表 4 112 例肿瘤放化疗后重症感染患者多重耐药菌分布**

病原菌	例数	多重耐药菌 (例) [例(%)]	病原菌	例数	多重耐药菌 (例) [例(%)]
革兰阴性菌	56	47(83.93)	表皮葡萄球菌	11	10(90.91)
大肠埃希菌	21	19(90.48)	其他	2	1(50.00)
肺炎克雷伯杆菌	10	8(80.00)	真菌	35	10(28.57)
鲍曼不动杆菌	7	6(85.71)	曲霉菌	5	2(40.00)
铜绿假单胞菌	13	11(84.62)	毛霉菌	4	3(75.00)
革兰阳性菌	32	26(81.25)	支原体	8	1(12.50)
金黄色葡萄球菌	14	12(85.71)	衣原体	4	1(25.00)

**表 5 112 例肿瘤放化疗后重症感染患者感染部位分布**

感染部位	例数	百分比 (%)	感染部位	例数	百分比 (%)
呼吸系统	58	51.79	泌尿系统	5	4.46
血流	29	25.89	中心静脉导管	3	2.68
腹腔	15	13.39	中枢神经系统	2	1.79

### 3 讨论

目前肿瘤的治疗多以放疗、化疗或同步放化疗为主, 而放化疗在杀伤肿瘤细胞的同时, 会导致组织器官损伤, 化疗药物通过免疫应答引起免疫功能紊乱, 使患者本身低下的免疫力再次下降, 导致人体处于细菌易感状态, 从而造成感染, 且化疗患者中心静脉导管的置入进一步增加感染风险; 因此, 肿瘤放化疗后极易发生感染<sup>[14-15]</sup>。肿瘤放化疗后严重感染可引起脓毒性休克以及多器官功能障碍综合征 (multiple organ dysfunction syndrome, MODS) 等并发症, 可使患者病情急剧恶化, 甚至死亡<sup>[16]</sup>。因此及早判断致病菌并给予抗感染治疗对于肿瘤放化疗后重症感染患者至关重要。

已有多项研究探讨了 NGS 在检测病原体和在没有病原学证据的情况下缩短经验治疗时间中的价值<sup>[17-18]</sup>, NGS 已用于检测脑脊液、血液、尿液、痰液、关节腔积液和支气管肺泡灌洗液中的病原体, 且敏感性明显高于传统病原学检测方法<sup>[17, 19-20]</sup>。

本研究对肿瘤放化疗后重症感染患者进行病原学检测, 结果显示, NGS 阳性率为 87.33%, 传统病原学检测阳性率为 42.67%, 其中两种检测方法均阳性者占 39.33%, 仅 NGS 阳性者占 48.00%, 仅传统病原学检测阳性者占 3.33%, 两种检测方法均阴性者占 9.33%。NGS 与传统病原学检测提示革兰阴性菌最多, 其次为革兰阳性菌, 真菌及其他致病菌较少见; 且多重耐药菌感染率较高, 其中革兰阴性菌、革兰阳性菌多重耐药菌感染率高达 80.00% 以上, 多重耐药真菌感染率亦达到 28.57%。NGS 病原菌阳性

率明显高于传统病原学检测,革兰阴性菌及革兰阳性菌检出率亦明显高于传统病原学检测,真菌及其他病原菌检出率明显高于传统病原学检测。因此,对于肿瘤放化疗后重症感染患者在未获得病原学检测结果之前,可给予抗菌谱涵盖此类病原菌的抗菌药物抗感染治疗,但真菌及其他少见病原菌感染仍不能忽略。

本研究显示,肿瘤放化疗后重症感染患者多以呼吸系统感染为主,与既往研究结果一致,主要考虑肿瘤放化疗患者自身免疫功能低下,呼吸道分泌物清除能力下降,长时间停留在呼吸道,从而增加感染风险<sup>[21]</sup>。肿瘤放化疗后重症感染患者血流感染次之(25.89%),放化疗后免疫功能损害、骨髓抑制、中心静脉置管等因素可导致血流感染发生率较高<sup>[15, 22]</sup>。因此,肿瘤患者放化疗时应注意气道及中心静脉导管的管理,若发生感染,及时进行呼吸系统及血流标本检测并给予积极治疗。

在病原菌的检测中,NGS 阳性率明显高于传统病原学检测,与传统病原菌检测技术比较,NGS 不仅可识别常见细菌、真菌、病毒及特殊病原体,在识别新的或不常见的致病菌、诊断混合性感染以及寻找经验性抗感染治疗欠敏感患者的致病病原体方面均有较高的应用价值<sup>[23-25]</sup>。本研究结果也提示,NGS 不仅对革兰阴性菌和革兰阳性菌的诊断率高于传统病原学检测方法,在真菌和不典型病原菌方面的诊断率也明显高于传统病原学检测。

综上所述,肿瘤放化疗患者易发生呼吸道及血流感染,病原菌以革兰阴性菌为主,多重耐药菌感染率也较高。NGS 对于病原菌的判断较传统病原学检测具有突出的优势。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] 彭敏,马丽娟,孙志伟,等. 宫颈癌术后同步放化疗患者医院感染炎症因子与 T 淋巴细胞亚群研究 [J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29 (19): 3022-3026. DOI: 10.11816/cn.ni.2019-183005.
- [2] 高星儿. 老年恶性血液病化疗患者合并血流感染的临床研究 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2018, 25 (1): 72-75. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2018.01.018.
- [3] Wang YZ, Li JM, Chen HM, et al. Down-regulation of miR-133a as a poor prognosticator in non-small cell lung cancer [J]. Gene, 2016, 591 (2): 333-337. DOI: 10.1016/j.gene.2016.06.001.
- [4] 于娇,喻凤,曹席明. 全程营养支持治疗对宫颈癌患者急性放射反应、耐受性和疗效影响的临床观察 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2018, 23 (7): 635-639. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0460.2018.07.012.
- [5] Ospina FE, Echeverri A, Zambrano D, et al. Distinguishing infections vs flares in patients with systemic lupus erythematosus [J]. Rheumatology (Oxford), 2017, 56 (suppl\_1): i46-i54. DOI: 10.1093/rheumatology/kew340.
- [6] 李婧文,李生全,刘娜,等. 诊断性支气管镜检查对重症鹦鹉热

- 衣原体肺炎早期病原体的快速评估 [J]. 中华危重病急救医学, 2023, 35 (1): 37-42. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20220824-00782.
- [7] 戴媛媛,马筱玲. 宏基因组二代测序技术在临床病原学诊断中的应用 [J]. 临床检验杂志, 2021, 39 (1): 1-5. DOI: 10.13602/j.cnki.jcls.2021.01.01.
- [8] 黄丽莎,肖文艳,胡娟娟,等. 高毒力肺炎克雷伯菌肝脓肿的检测并文献复习 [J]. 实用检验医师杂志, 2023, 15 (2): 134-138. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2023.02.006.
- [9] Zhou GY, Zhou Y, Zhong CJ, et al. Retrospective analysis of 1 641 cases of classic fever of unknown origin [J]. Ann Transl Med, 2020, 8 (11): 690. DOI: 10.21037/atm-20-3875.
- [10] 肖楠,赵秀英. 器官移植感染的精准快速实验诊断 [J/CD]. 实用器官移植电子杂志, 2023, 11 (1): 1-5. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2023.01.001.
- [11] Wilson MR, Sample HA, Zorn KC, et al. Clinical metagenomic sequencing for diagnosis of meningitis and encephalitis [J]. N Engl J Med, 2019, 380 (24): 2327-2340. DOI: 10.1056/NEJMoa1803396.
- [12] Murkey JA, Chew KW, Carlson M, et al. Hepatitis E virus-associated meningoencephalitis in a lung transplant recipient diagnosed by clinical metagenomic sequencing [J]. Open Forum Infect Dis, 2017, 4 (3): ofx121. DOI: 10.1093/ofid/ofx121.
- [13] 中国医师协会急诊医师分会. 中国急诊感染性休克临床实践指南 [J]. 中华急诊医学杂志, 2016, 25 (3): 274-287. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2016.03.005.
- [14] 吴涛,唐猛,刘鸿翔. 老年肺癌化疗患者合并感染相关因素分析 [J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27 (17): 3875-3877. DOI: 10.11816/cn.ni.2017-170389.
- [15] 王英,张冬梅,李国忠. 血液肿瘤化疗患者医院感染病原菌分布及影响因素分析 [J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29 (7): 1049-1052. DOI: 10.11816/cn.ni.2019-180785.
- [16] 郑湧智,李健,乐少华,等. 恶性血液病儿童化疗后合并血流感染的病原菌分布及耐药情况分析 [J]. 中华血液学杂志, 2019, 40 (3): 235-237. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.03.014.
- [17] Zhang Y, Cui P, Zhang HC, et al. Clinical application and evaluation of metagenomic next-generation sequencing in suspected adult central nervous system infection [J]. J Transl Med, 2020, 18 (1): 199. DOI: 10.1186/s12967-020-02360-6.
- [18] Slatko BE, Gardner AF, Ausubel FM. Overview of next-generation sequencing technologies [J]. Curr Protoc Mol Biol, 2018, 122 (1): e59. DOI: 10.1002/cpmb.59.
- [19] Huang ZD, Zhang ZJ, Yang B, et al. Pathogenic detection by metagenomic next-generation sequencing in osteoarticular infections [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2020, 10: 471. DOI: 10.3389/fcimb.2020.00471.
- [20] Huang ZD, Wu QQ, Fang XY, et al. Comparison of culture and broad-range polymerase chain reaction methods for diagnosing periprosthetic joint infection: analysis of joint fluid, periprosthetic tissue, and sonicated fluid [J]. Int Orthop, 2018, 42 (9): 2035-2040. DOI: 10.1007/s00264-018-3827-9.
- [21] Jacob LA, Lakshmaiah KC, Govindbabu K, et al. Clinical and microbiological profile of febrile neutropenia in solid tumors and hematological malignancies at a tertiary cancer care center in South India [J]. Indian J Cancer, 2014, 51 (4): 464-468. DOI: 10.4103/0019-509X.175330.
- [22] Igarashi A, Okuno T, Shimizu T, et al. Mechanical stimulation is a risk factor for phlebitis associated with peripherally inserted central venous catheter in neonates [J]. Pediatr Int, 2021, 63 (5): 561-564. DOI: 10.1111/ped.14476.
- [23] Levy SE, Boone BE. Next-generation sequencing strategies. cold spring harb perspect med [J]. 2019, 9 (7): a025791. DOI: 10.1101/cshperspect.a025791.
- [24] Morganti S, Tarantino P, Ferraro E, et al. Complexity of genome sequencing and reporting: next generation sequencing (NGS) technologies and implementation of precision medicine in real life [J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2019, 133: 171-182. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2018.11.008.
- [25] Hilt EE, Ferrieri P. Next generation and other sequencing technologies in diagnostic microbiology and infectious diseases [J]. Genes (Basel), 2022, 13 (9): 1566. DOI: 10.3390/genes13091566.

(收稿日期: 2023-09-14)

(责任编辑: 邸美仙)