

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.06.012

CXCL8 在宫颈癌组织中的表达水平及临床意义

郑鑫飞, 阮俊豪, 陈翔艺, 张淑芳, 叶爱华, 王诗颖, 刘荣强[△]

福建医科大学附属南平市第一医院放疗科, 福建南平 353000

摘要:目的 探讨 CXC 趋化因子配体 8(CXCL8)在宫颈癌组织中的表达水平及临床意义。方法 选取 TCGA 和 GTEX 数据库来源的 306 份宫颈癌组织和 13 份正常宫颈组织标本,以及有总生存期资料的宫颈癌患者 292 例为在线数据分析研究对象。选取 2012 年 7 月至 2019 年 2 月该院收治的 76 例宫颈癌患者为临床研究对象,采用实时荧光定量 PCR 检测其宫颈癌组织及癌旁组织中 CXCL8 的表达水平,分析 CXCL8 表达水平与宫颈癌患者临床特征间的关系及对患者预后的影响。结果 TCGA 和 GTEX 数据库来源的宫颈癌组织中 CXCL8 表达水平明显高于正常宫颈组织,差异有统计学意义($P < 0.05$)。TCGA 和 GTEX 数据库来源的宫颈癌患者生存曲线分析结果显示, CXCL8 低表达患者总生存率明显高于 CXCL8 高表达患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。76 例患者宫颈癌组织的 CXCL8 表达水平高于癌旁组织,差异有统计学意义($P < 0.05$)。CXCL8 表达水平与患者年龄、宫颈癌 TNM 分期、分化程度有关($P < 0.05$)。多因素 Cox 回归分析结果显示, CXCL8 表达水平是宫颈癌患者预后的独立影响因素($P < 0.05$)。结论 CXCL8 在宫颈癌组织中呈高表达,可作为判断宫颈癌患者预后的指标,为临床个体化治疗提供依据。

关键词: CXC 趋化因子配体 8; 宫颈癌; 预后**中图分类号:** R737.3**文献标志码:** A**文章编号:** 1672-9455(2021)06-0763-05**The expression level and clinical significance of CXCL8 in cervical cancer**

ZHENG Xinfei, RUAN Junhao, CHEN Xiangyi, ZHANG Shufang,

YE Aihua, WANG Shiyong, LIU Rongqiang[△]*Department of Radiotherapy, Nanping First Hospital Affiliated to Fujian Medical University, Nanping, Fujian 353000, China*

Abstract: Objective To explore the expression level and clinical significance of CXC chemokine ligand 8 (CXCL8) in cervical cancer tissues. **Methods** Selected 306 cases of cervical cancer tissues specimens and 13 cases of normal cervical tissues specimens, and 292 cases of cervical cancer patients with overall survival data from TCGA and GTEX databases as the objects of online data analysis. Selected 76 patients with cervical cancer admitted to the hospital from July 2012 to February 2019 as clinical research objects. Real-time fluorescence quantitative PCR was used to detect the expression level of CXCL8 in cervical cancer tissues and adjacent tissues. Analyzed the relationship between the expression level of CXCL8 and the clinical characteristics of cervical cancer patients, and its influence on the prognosis of patients. **Results** The expression level of CXCL8 in cervical cancer tissues derived from TCGA and GTEX databases was significantly higher than that in normal cervical tissues, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The survival curve analysis of cervical cancer patients derived from TCGA and GTEX databases showed that the overall survival rate of patients with low CXCL8 expression was significantly higher than that of patients with high CXCL8 expression, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The expression level of CXCL8 in cervical cancer tissues of 76 patients was higher than that of adjacent tissues, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The expression level of CXCL8 related to age, TNM staging and differentiation of cervical cancer ($P < 0.05$). The results of multivariate Cox regression analysis showed that the expression level of CXCL8 was an independent factor influencing the prognosis of patients with cervical cancer ($P < 0.05$). **Conclusion** CXCL8 highly expresses in cervical cancer tissues, which can be used as an indicator to judge the prognosis of patients, and provide a basis for clinical individualized treatment.

Key words: CXC chemokine ligand 8; cervical cancer; prognosis作者简介: 郑鑫飞, 男, 主治医师, 主要从事肿瘤基础与临床研究。 [△] 通信作者, E-mail: jiniris@163.com。

本文引用格式: 郑鑫飞, 阮俊豪, 陈翔艺, 等. CXCL8 在宫颈癌组织中的表达水平及临床意义[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(6): 763-767.

宫颈癌是女性生殖系统肿瘤中发病率最高的恶性肿瘤,据统计,2018年全球宫颈癌患病人数为57万,病死人数为31.1万,其中约84%的宫颈癌患者来自发展中国家^[1]。随着人们生活水平的提高和恶性肿瘤防治理念的逐渐普及,宫颈癌的预防与控制工作初见成效,但仍有较高的发病率^[2]。因此,开发比妇科内镜检查、高危型人乳头瘤病毒及宫颈癌液基细胞检测更加有效的早期筛查方法显得尤为重要。目前,宫颈癌治疗手段主要包括手术、化疗及放疗,早期宫颈癌患者经过系统治疗后生存率明显提高,但是对于复发或新发转移性病灶患者治疗手段仍然十分有限。肿瘤基因学是肿瘤研究的基础,对肿瘤的生物特征及发病机制进行探讨,将有助于在未来开发出更有效的诊断及治疗方法^[3]。CXC趋化因子配体8(CXCL8)是由中性粒细胞、单核细胞、巨噬细胞、T细胞、上皮细胞和内皮细胞产生的趋化因子^[4]。有研究发现,在肿瘤微环境中CXCL8通过自分泌或旁分泌的方式促进肿瘤细胞生长和发挥免疫抑制作用^[5]。CXCL8作为一种重要的多功能趋化细胞因子,与多种肿瘤的发生、转移、耐药及预后相关,故本研究拟探讨CXCL8水平与宫颈癌患者临床特征和预后的关系,旨在为临床宫颈癌诊疗提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

1.1.1 数据库研究对象 选取TCGA和GTEX数据库来源的306份宫颈癌组织和13份正常宫颈组织标本,以及有总生存期(OS)资料的宫颈癌患者292例为在线数据分析研究对象。

1.1.2 临床研究对象 选取2012年7月至2019年2月本院收治的76例宫颈癌患者,所有患者的宫颈组织及癌旁组织标本均经病理活检或手术采集。纳入标准:符合宫颈癌诊断标准^[6],并经组织病理学检查证实;癌旁组织为距肿瘤病灶5 cm以上的组织,经免疫组织化学染色证实;所有患者均为初诊,且参与本研究前未行放疗或化疗。排除标准:年龄>80岁;合并其他较为严重的妇科疾病;合并其他类型恶性肿瘤;合并严重心、肝、肾等重要脏器功能障碍;合并认知障碍及精神疾病;无完整的临床及随访资料。76例宫颈癌患者年龄21~80岁,平均(49.69±13.54)岁;宫颈癌TNM分期:I期39例,II期17例,III期7例,IV期13例;分化程度:低分化52例,中、高分化24例;有远处转移的25例,无远处转移的51例;有淋巴结转移的29例,无淋巴结转移的47例;有淋巴脉管浸润的47例,无淋巴脉管浸润的29例;浸润深度:T1+T2有62例,T3+T4有14例。所有患者的治疗均参照《2019 NCCN 宫颈癌临床实践指南(第1版)》,

即I~IIA期采用手术或放疗,手术方式为根治性子宫切除术、盆腔淋巴结切除术和(或)腹主动脉淋巴结取样术,且当术后有复发高危因素(子宫旁、深间质浸润或淋巴结转移)时需辅助同步放、化疗;IIB~IVA期采用同步放化疗;IVB期以系统支持治疗为主。本研究获得本院医学伦理委员会审核批准,所有患者及其家属均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 在线数据分析 采用基因表达谱数据动态分析(GEPIA)网站(<http://gepia.cancer-pku.cn/>)分析TCGA和GTEX数据库来源的306份宫颈癌组织和13份正常宫颈组织标本中的CXCL8表达水平。进入Survival页面绘制生存曲线图,预后指标为OS,将TCGA和GTEX数据库来源的有OS资料的宫颈癌患者292例以CXCL8中位水平为界分为CXCL8低表达和CXCL8高表达患者,比较CXCL8高、低表达患者的预后情况。

1.2.2 实时荧光定量PCR(qRT-PCR)检测组织CXCL8表达水平 本院宫颈癌患者术后均留取新鲜组织标本于-80℃冻存。检测时将冰冻标本取出,解冻后打成匀浆,按照Trizol试剂盒说明书(美国Invitrogen公司)加入1 mL Trizol试剂,振荡15 s,静置2 min,4℃下以12 000 r/min离心10 min。采用紫外分光光度计检测总RNA纯度。总RNA利用反转录试剂盒(日本TaKaRa公司)反转录为cDNA,以cDNA为模板进行PCR反应,CXCL8引物根据NCBI数据库收录的序列,采用Oligo Architect在线引物设计软件进行设计,引物委托生工生物工程(上海)股份有限公司合成。CXCL8上游引物序列:5'-CTTTGTCCATTCCCCTTCTGA-3',下游引物序列:5'-TCCCTAACGGTTGCCTTTGTAT-3'。反应条件:95℃预变性10 min,95℃变性15 s,60℃退火和延伸60 s,95℃变性15 s,共计40个循环,以甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)作为内参。通过 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算CXCL8的表达水平。

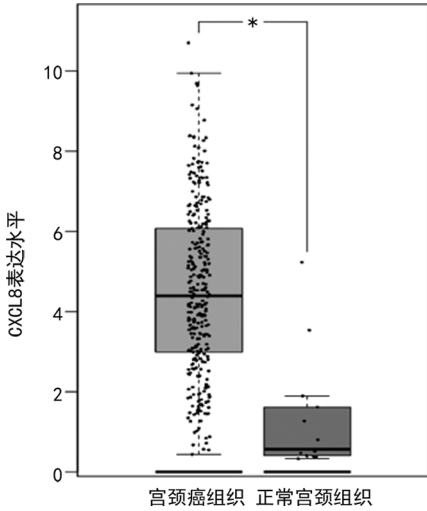
1.3 随访 采用电话和门诊复查的方式进行随访,随访截止2020年2月或患者死亡。OS的定义为从肿瘤确诊至随访截止或死亡的时间。

1.4 统计学处理 采用SPSS23.0软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验;计数资料以例数表示,组间比较采用 χ^2 检验;生存分析采用Kaplan-Meier法与Log-rank检验;采用Cox回归进行危险因素分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 在线分析宫颈癌组织CXCL8表达水平及其与

预后的关系 采用 GEPIA 网站分析 TCGA 和 GTEX 数据库来源的宫颈癌组织中 CXCL8 的表达水平,结果显示,宫颈癌组织中 CXCL8 表达水平明显高于正常宫颈组织,差异有统计学意义($P < 0.05$),见图 1。采用 GEPIA 网站分析 TCGA 和 GTEX 数据库来源的宫颈癌患者的预后,生存曲线分析结果显示,CXCL8 低表达患者总生存率明显高于 CXCL8 高表达患者,差异有统计学意义($P < 0.05$),见图 2。



注: * $P < 0.001$ 。

图 1 数据库来源的宫颈癌组织和正常宫颈组织中 CXCL8 表达水平比较

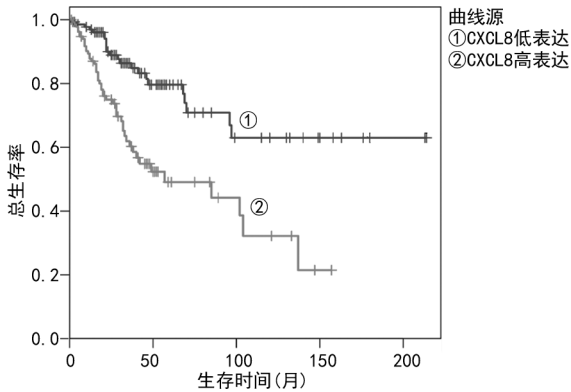


图 2 数据库来源的宫颈癌 CXCL8 高、低表达患者的生存曲线

2.2 宫颈癌组织与癌旁组织 CXCL8 表达水平比较 本院 76 例患者宫颈癌组织的 CXCL8 表达水平 (1.575 ± 0.421) 高于癌旁组织 (0.705 ± 0.272), 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.3 CXCL8 表达水平与宫颈癌临床病理特征的关系 将本院 76 例患者的宫颈癌组织以 CXCL8 水平的均值 (1.575) 为界分为 CXCL8 低表达 30 例和 CXCL8 高表达 46 例, 分析 CXCL8 表达水平与宫颈癌临床病理特征的关系, 结果显示, CXCL8 表达水平与患者年龄、宫颈癌 TNM 分期、分化程度有关 ($P < 0.05$), 与宫颈癌淋巴脉管浸润、浸润深度、淋巴结转

移和远处转移无关 ($P > 0.05$), 见表 1。

表 1 CXCL8 表达水平与宫颈癌临床病理特征的关系 (n)

临床参数	高表达($n=46$)	低表达($n=30$)	χ^2	P
年龄(岁)			4.308	0.038
≤ 60	16	4		
> 60	30	26		
TNM 分期			4.308	0.038
I+II 期	30	26		
III+IV 期	16	4		
淋巴脉管浸润			0.047	0.829
有	28	19		
无	18	11		
分化程度			7.916	0.005
低分化	44	8		
中、高分化	2	22		
浸润深度			0.102	0.750
T1+T2	37	25		
T3+T4	9	5		
淋巴结转移			0.047	0.829
有	18	11		
无	28	19		
远处转移			1.134	0.287
有	13	12		
无	33	18		

2.4 CXCL8 表达水平与宫颈癌预后的关系 对本院 76 例宫颈癌患者随访 12~84 个月, 中位 OS 为 25.80 个月, 其中 CXCL8 高表达患者的中位 OS 为 23.65 个月, 低于 CXCL8 低表达患者的 30.48 个月, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 生存曲线见图 3。单因素 Cox 回归分析结果显示, CXCL8 表达水平、TNM 分期与浸润深度是宫颈癌患者预后的影响因素 ($P < 0.05$); 多因素 Cox 回归分析结果显示, CXCL8 表达水平是宫颈癌患者预后的独立影响因素 ($P < 0.05$), 见表 2。

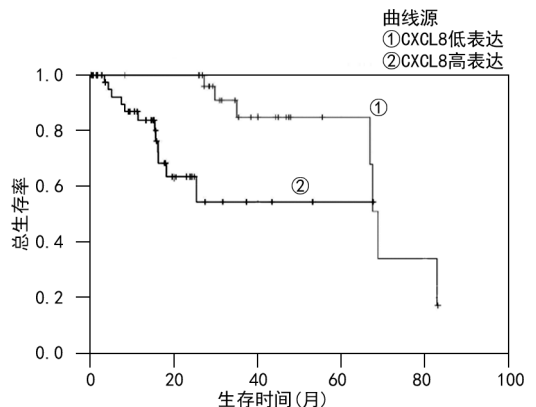


图 3 宫颈癌 CXCL8 高、低表达患者的生存曲线

表2 宫颈癌患者预后的影响因素分析

临床参数	单因素			多因素		
	HR	95%CI	P	HR	95%CI	P
年龄	1.5	0.6~4.5	0.400	—	—	—
TNM分期	3.6	1.3~9.9	0.015	0.8	0.1~6.4	0.802
淋巴脉管浸润	1.6	0.5~5.2	0.400	—	—	—
分化程度	2.3	0.5~10.0	0.280	—	—	—
浸润深度	3.9	1.4~11.0	0.010	4.6	0.6~37.8	0.153
淋巴结转移	1.6	0.6~4.2	0.330	—	—	—
远处转移	1.4	0.5~4.2	0.530	—	—	—
CXCL8表达水平	4.7	1.6~14.0	0.005	4.7	1.5~14.5	0.008

注:—表示无数据。

3 讨论

宫颈癌是女性肿瘤相关死亡的常见原因之一。在我国,宫颈癌每年新发病例数约13.15万,占全球宫颈癌新发病例数的28.8%^[3]。高危型人乳头瘤病毒感染是宫颈癌的主要病因,而免疫抑制状态,如感染人类免疫缺陷病毒或服用免疫抑制剂等可增加对其的易感性。晚期、转移、复发的宫颈癌患者治疗效果较差,近年来免疫治疗,特别是程序性死亡受体-1、程序性死亡配体-1抑制剂等免疫治疗药物的开发和应用于晚期、复发、转移的宫颈癌患者带来了新的希望,但免疫治疗并不是对所有宫颈癌患者都有效^[7]。因此,找到更多参与宫颈癌发病机制的基因或蛋白,对开发新药物、宫颈癌患者风险分层,以及实施个体化治疗都至关重要。

CXCL8是一种属于弹性蛋白样重组体的CXC趋化因子。肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白细胞介素-1 β (IL-1 β)等促炎细胞因子可快速诱导CXCL8的表达。有研究证实,CXCL8在食管癌、直肠癌、非霍奇金淋巴瘤组织中的表达水平较正常组织明显升高^[8-10],且在乳腺癌、肺癌、直肠癌、胃癌、胶质瘤、胰腺癌患者中高表达的CXCL8与预后呈负相关^[11-16]。本研究中,TCGA和GTEX数据库来源的宫颈癌组织中CXCL8表达水平明显高于正常宫颈组织;本院76例患者宫颈癌组织的CXCL8表达水平明显高于癌旁组织,提示CXCL8表达水平升高与宫颈癌的发生有关。研究发现,阻断CXCL8在细胞内的信号传导可导致细胞增殖能力降低及细胞凋亡^[17-19],提示CXCL8参与了肿瘤的发生、进展。此外,CXCL8作为一种重要的多功能细胞因子,通过激活丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)、磷脂酰肌醇-3激酶(PI3K)/丝氨酸激酶(AKT)、两面神激酶(JAK)/非受体酪氨酸蛋白激酶(STAT)等信号通路发挥致癌作用^[14,20]。PI3K/AKT信号通路的激活导致基质金属蛋白酶(MMP)2和MMP9的表达上调,从而协助肿瘤细胞在侵袭和转移过程中穿透机体天然组织屏障、基底膜和细胞外

基质,增强肿瘤细胞的增殖与侵袭能力,导致肿瘤的远处转移与局部浸润^[21]。此外,CXCL8通过改变与凋亡和多药耐药相关的信号通路,直接影响肿瘤细胞对化疗的敏感性,从而影响患者预后^[22]。有学者发现,使用CXCL8受体拮抗剂可以抑制肿瘤微环境中的血管生成,抑制肿瘤细胞生长、增殖、迁移和侵袭^[23]。鉴于以上证据,开发CXCL8及其受体拮抗剂类药物可能会为宫颈癌精准治疗带来新的希望。

本研究通过分析数据库相关资料发现CXCL8表达水平在宫颈癌组织中明显升高,且与预后有关。随后使用本院76例宫颈癌组织及癌旁组织进行了验证,进一步证实在宫颈癌组织中CXCL8表达水平明显高于癌旁组织,CXCL8表达水平与年龄、TNM分期、分化程度有关,且CXCL8表达水平是宫颈癌患者预后的独立影响因素,上述结果均提示CXCL8在宫颈癌的发生、发展过程中发挥了重要作用,可作为判断宫颈癌患者预后的指标,为临床个体化治疗提供依据。

参考文献

- [1] COHEN P A, JHINGRAN A, OAKNIN A, et al. Cervical cancer[J]. Lancet, 2019, 393(10167): 169-182.
- [2] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2020[J]. CA Cancer J Clin, 2020, 70(1): 7-30.
- [3] 丁岳, 周怀君. 宫颈癌预后生物学指标新进展[J]. 东南大学学报(医学版), 2019, 38(1): 192-195.
- [4] BIE Y Q, GE W, YANG Z B, et al. The crucial role of CXCL8 and its receptors in colorectal liver metastasis[J]. Dis Markers, 2019, 2019: 8023460.
- [5] AZENSHTEIN E, MESHEL T, SHINA S, et al. The angiogenic factors CXCL8 and VEGF in breast cancer: regulation by an array of pro-malignancy factors[J]. Cancer Lett, 2005, 217(1): 73-86.
- [6] 李静, 索红燕, 孔为民. 《国际妇产科联盟(FIGO)2018癌症报告: 宫颈癌新分期及诊治指南》解读[J]. 中国临床医生杂志, 2019, 47(6): 20-23.
- [7] LIONTOS M, KYRIAZOGLU A, DIMITRIADIS I, et al. Systemic therapy in cervical cancer: 30 years in review[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2019, 137: 9-17.
- [8] LUKASZEWICZ-ZAJAC M, PACZEK S, MUSZYNSKI P, et al. Comparison between clinical significance of serum CXCL-8 and classical tumor markers in oesophageal cancer(OC) patients[J]. Clin Exp Med, 2019, 19(2): 191-199.
- [9] ZHAO Q Q, JIANG C, GAO Q, et al. Gene expression and methylation profiles identified CXCL3 and CXCL8 as key genes for diagnosis and prognosis of colon adenocarcinoma[J]. J Cell Physiol, 2019, 235(5): 4902-4912.
- [10] BENOY I H, SALGADO R, VAN DAM P, et al. Increased serum interleukin-8 in patients with early and metastatic breast cancer correlates with early dissemina-

- tion and survival[J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(21): 7157-7162.
- [11] LIU Q, LI A, YU S, et al. DACH1 antagonizes CXCL8 to repress tumorigenesis of lung adenocarcinoma and improve prognosis[J]. *J Hematol Oncol*, 2018, 11(1): 53-57.
- [12] XIAO Y C, YANG Z B, CHENG X S, et al. CXCL8, over-expressed in colorectal cancer, enhances the resistance of colorectal cancer cells to anoikis[J]. *Cancer Lett*, 2015, 361(1): 22-32.
- [13] YAMAMOTO Y, KURODA K, SERA T, et al. The clinicopathological significance of the CXCR2 ligands, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL5, CXCL6, CXCL7, and CXCL8 in gastric cancer[J]. *Anticancer Res*, 2019, 39(12): 6645-6652.
- [14] CHEN Z, MOU L, PAN Y, et al. CXCL8 promotes glioma progression by activating the JAK/STAT1/HIF-1 α /Snail signaling axis[J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12: 8125-8138.
- [15] AWAJI M, FUTAKUCHI M, HEAVICAN T, et al. Cancer-associated fibroblasts enhance survival and progression of the aggressive pancreatic tumor via FGF-2 and CXCL8[J]. *Cancer Microenviron*, 2019, 12(1): 37-46.
- [16] FENG L, QI Q, WANG P, et al. Serum levels of IL-6, IL-8, and IL-10 are indicators of prognosis in pancreatic cancer[J]. *J Int Med Res*, 2018, 46(12): 5228-5236.
- [17] KREDEL S, WOLFF M, GIERSCHIK P, et al. Phenotypic analysis of chemokine-driven actin reorganization in primary human neutrophils[J]. *Assay Drug Dev Technol*, 2014, 12(2): 120-128.
- [18] WIGERBLAD G, BAS D B, FERNADES-CERQUEIRA C, et al. Autoantibodies to citrullinated proteins induce joint pain independent of inflammation via a chemokine-dependent mechanism[J]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75(4): 730-738.
- [19] YAO C, LIN Y, YE C S, et al. Role of interleukin-8 in the progression of estrogen receptor-negative breast cancer[J]. *Chin Med J(Engl)*, 2007, 120(20): 1766-1772.
- [20] CHENG J, LI Y, LIU S, et al. CXCL8 derived from mesenchymal stromal cells supports survival and proliferation of acute myeloid leukemia cells through the PI3K/AKT pathway[J]. *FASEB J*, 2019, 33(4): 4755-4764.
- [21] JIA X, LU M, RUI C, et al. Consensus-expressed CXCL8 and MMP9 identified by Meta-analyzed perineural invasion gene signature in gastric cancer microarray data[J]. *Front Genet*, 2019, 10: 851.
- [22] SHI Z, YANG W M, CHEN L P, et al. Enhanced chemosensitization in multidrug-resistant human breast cancer cells by inhibition of IL-6 and IL-8 production[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 135(3): 737-747.
- [23] 别雅琴, 李云峰, 殷正丰. CXCL8 及其受体与结直肠癌肝转移的关系[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2017, 24(2): 194-200.

(收稿日期: 2020-08-10 修回日期: 2020-12-26)

(上接第 762 页)

- [5] 王佐豪, 郁胜强. 血液透析用血管通路国内外指南的比较分析[J]. *中国血液净化*, 2019, 18(5): 332-334.
- [6] 栾仲秋, 穆琢莹, 阚凤芝. 尿毒症患者血液透析院内感染的相关风险因素及病原菌分析[J]. *解放军预防医学杂志*, 2019, 37(2): 180-184.
- [7] 吴晓红. 血液透析置管患者发生导管相关血行感染的影响因素[J]. *中外医学研究*, 2019, 17(5): 139-140.
- [8] KIM S M, HAN A, AHN S, et al. Timing of referral for vascular access for hemodialysis: analysis of the current status and the barriers to timely referral[J]. *J Vasc Access*, 2019, 20(6): 659-665.
- [9] 何秀芳, 胡永玮. 血液透析患者导管相关性血流感染的相关因素分析[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2018, 18(12): 67-69.
- [10] MAHIR K. Secondary vascular access procedures for hemodialysis after primary snuff-box arteriovenous fistula[J]. *Ann Vasc Surg*, 2017, 8(3): 13-14.
- [11] 赵茜芸, 丛静静, 鲁业芳, 等. 血液透析患者中心静脉导管相关性血流感染的病原菌分布与耐药性及相关因素分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2017, 27(21): 4891-4894.
- [12] PEREIRA M, LOPEZ N, GODINHO I, et al. Life-saving vascular access in vascular capital exhaustion: single center experience in intra-atrial catheters for hemodialysis[J]. *J Bras Nefrol*, 2017, 39(1): 36-41.
- [13] 杨凌. 血液透析导管感染的诊治[J]. *中外医疗*, 2018, 37(1): 108-110.
- [14] FILA B, ROCA-TEY R, MALIK J, et al. Quality assessment of vascular access procedures for hemodialysis: a position paper of the vascular access society based on the analysis of existing guidelines[J]. *J Vasc Access*, 2020, 21(2): 148-153.
- [15] 吴素娟, 郑淑英, 周燕, 等. 血液透析患者导管相关性血流感染的病原菌、耐药性以及影响因素分析[J]. *现代生物医学进展*, 2020, 20(12): 2284-2288.
- [16] 罗杏英, 李佩球, 肖菲娜, 等. 血液透析中心静脉导管相关性血流感染患者医院感染特点及影响因素[J]. *中华医院感染学杂志*, 2019, 29(22): 3431-3434.
- [17] 朱其荣, 陈星, 喻雪琴, 等. 血液透析患者血管内导管相关性血流感染病原菌的流行病学特征及耐药性评估分析[J]. *川北医学院学报*, 2019, 34(2): 201-204.

(收稿日期: 2020-08-15 修回日期: 2020-12-10)