

肺炎克雷伯菌新的 qnrB31 和 qnrB32 基因的特性

王冬国 王海宝 戚永孝 梁 勇 张 瑾

摘 要 **目的** 研究肺炎克雷伯菌中质粒介导的喹诺酮类耐药基因的分布和特性。**方法** PCR 检测 qnr、qepA、aac(6')-Ib-cr 基因,阳性产物进行 DNA 测序以确定其基因型,接合转移试验探讨质粒介导的喹诺酮类耐药基因的体外转移性,稀释法测定试验菌株的 MIC,用切胶回收的方法初步定位耐药基因。**结果** 我们在肺炎克雷伯菌 KP3606 株发现新的基因亚型 qnrB31, GenBank 登录号为 HQ418999,肺炎克雷伯菌 KP4047 株发现新的基因亚型 qnrB32, GenBank 登录号为 HQ704413;体外接合转移试验获得成功,各菌株和各接合子对喹诺酮类药物敏感试验有不同的结果,未检出 qnrA、qnrS、qnrC、qnrD、qepA、aac(6')-Ib-cr 基因;经基因定位,qnrB31 和 qnrB32 基因位于约 23kb 的质粒上。**结论** 在喹诺酮类耐药的多种基因中,qnrB 是最有可能发生变异的基因,应引起足够的重视。

关键词 肺炎克雷伯菌 喹诺酮类 质粒 qnrB31 qnrB32

Characteristics of Novel qnrB31 and qnrB32 Genotypes in *Klebsiella Pneumoniae*. Wang Dongguo, Wang Haibao, Qi Yongxiao, Liang Yong, Zhang Jin. Department of Clinical Laboratory, Medical College of Taizhou University Affiliated Municipal Hospital, Zhejiang 318000, China

Abstract Objective To study the distribution and characteristics of *Klebsiella pneumoniae* plasmid-mediated quinolone resistance genes. **Methods** The qnr, qepA and aac(6')-Ib-cr genes were amplified by PCR, then PCR positive products were sequenced to determine their genotypes. The transfereability of plasmid-mediated quinolone resistance was ensured by conjugation experiment. MICs were tested by dilution. **Results** There were new subtype genes, qnrB31 and qnrB32, to be discovered in isolates KP3606 and KP4047 of *Klebsiella pneumoniae*, and the GenBank accession numbers were HQ418999 and HQ704413, separately. The susceptibility tests to quinolone showed different results about conjugon and other isolates. The qnrA, qnrS, qnrC, qnrD, qepA, aac(6')-Ib-cr genes were not detected. qnrB31 and qnrB32 gene were located on the 23kb plasmid through gene mapping. **Conclusion** Of all various genes resistance to quinolone, the qnrB gene is most likely to be mutated. It should be taken seriously enough.

Key words *Klebsiella pneumoniae*; Quinolone; Plasmid; qnrB31; qnrB32

肺炎克雷伯菌常存在于人体上呼吸道和肠道,也可存在于泌尿生殖道等部位。从临床标本分离到的菌株多与感染有关。涉及呼吸道感染、肠道脓肿、腹膜炎、阴道炎、尿道炎、败血症等多种感染。喹诺酮类药物是广谱抗生素,曾经对这些感染疗效确切,但随着临床应用的增多,细菌对喹诺酮类耐药性迅速上升。过去认为喹诺酮类耐药机制由染色体介导,作用于 DNA 解旋酶和拓扑异构酶 IV 靶位的改变,主动外排系统增强以及孔通道蛋白缺失是主要原因^[1]。但近来的研究发现,由质粒介导的 qnr 各类基因、aac(6')-Ib-cr 基因、qepA 基因、mdfa 基因的变异是引

起喹诺酮类耐药的主要原因。这些基因缺乏分子或转座子介导,极易在同种或不同种细菌间传播。自从 2006 年 Jacoby 等在肺炎克雷伯菌上首先发现 qnrB1 基因以来,陆续有新的 qnrB 亚型发现^[2~14]。

我们对 45 株肺炎克雷伯菌进行质粒介导的喹诺酮类耐药机制研究时从病房标本中分离到 2 株肺炎克雷伯菌携带 qnrB 基因,经测序分析为新亚型 qnrB31 和 qnrB32,结果报道如下。

材料与方法

1. 菌株来源:2 株研究菌株分离于台州学院医学院附属市立医院 ICU 病区与胃肠外科病区分别记为 KP3606 株与 KP4047 株。它们的生化特性为:中等大小的革兰阴性杆菌, KIA 产酸/产酸,葡萄糖与乳糖产酸产气,氧化酶阴性,VP 阳性,吡啶阴性,枸橼酸盐阳性,动力阴性,不产 H₂S,符合肺炎克雷伯菌的特性,经 VITEK60 微生物分析仪鉴定为肺炎克雷伯菌,鉴定概率为 99%;接合试验受体菌 J53AZ^R 由浙江大学附属第一医院提供,药敏试验质控菌株大肠杆菌 ATCC25922

基金项目:浙江省台州市科技计划项目(081KY30)

作者单位:318000 台州学院医学院附属市立医院(王冬国、王海宝、张瑾),台州学院医学院检验系(戚永孝、梁勇)

通讯作者:王冬国,电子信箱:wdgtzs@163.com;戚永孝,电子信箱:qyxzlt@163.com

购自卫生部临床检验中心。

2. 仪器与试剂:PCR 仪为 AB stepone real – time PCR system;引物由北京奥科生物合成;Taq 酶、PCR 试剂及 DNA Marker 购自 Fermentas 公司。

3. 细菌质粒 DNA 提取:采用 Axygen 质粒少量提取试剂盒,按照说明书操作步骤提取细菌质粒 DNA,作为 PCR 模板,

–20℃ 冰箱保存备用。

4. 基因检测:采用 PCR 扩增,按常规方法建立 PCR 体系,循环参数为:94℃ 预变性 3min,94℃ 变性 30s,合适温度下退火 30s,72℃ 延伸 1min,共 35 个循环,最后 72℃ 延伸 10min。PCR 产物用 1% 琼脂糖凝胶电泳,溴化乙锭染色,凝胶成像系统观察结果并拍照。所用引物见表 1。

表 1 PCR 和测序所用引物列表

引物名称	引物序列(5'→3')	参考序列	退火温度(℃)	目标长度(bp)
qnrB – F	ATGACGCCATTACTGTATAAAAAA	DQ777878	54	681
qnrB – R	CTAGCCAATAATCGCGATGCCA			
qnrB – F(测序)	CGTGGCATGCTGAAAGAT	DQ777878		
qnrB – R(测序)	CCAACGGTTTTCCACAG			
qnrA – F	GCCGTATGGATATTATTGA	AY070235	57	657
qnrA – R	CTAATCCGGCAGCACTAT			
qnrS – F	ATGGAACCTACAATCATAC	AB178643	50	657
qnrS – R	AAAAACACCTCGACTTAAGT			
qnrC – F	ACTGAGTTGGCTCATGTAGC	EU917444	50	666
qnrC – R	CCATTAAGTGACCCGTTG			
qnrD – F	ACTAACTCGCCGTTTAACAT	EU917444	51	645
qnrD – R	TACCACATTGGGGCATTAGG			
qepA – F	TCAACCATGCGGAGCGC	EF150886	55	981
qepA – R	CTTCGCATTGCGCTCGGT			
aac(6') – Ib – F	TTGCGATGCTCTATGAGTGG	EF100892	57	600
aac(6') – Ib – R	CTCGAATGCGCTGGCGTGT			

5. DNA 测序:PCR 扩增产物送北京奥科生物技术有限责任公司进行 DNA 双向序列测定。对测序结果使用 CLC Main workbench 5 软件拼接,BLASTn 比对。

6. 基因初步定位:将提取的质粒 DNA 通过 0.6% 琼脂糖凝胶电泳进行分离(60V,90min),然后对不同大小的质粒 DNA 片段进行切胶回收,再分别以回收后的质粒 DNA 为模板,通过 PCR 扩增 qnrB 基因,初步定位 qnrB 基因所在的质粒。质粒大小的 DNA 大小的估计采用参考文献[15]的方法。

7. 接合转移实验:参照文献[15]报道的方法,接合转移实验以大肠杆菌 J53 Az^R(对叠氮化钠耐药),PCR 检测阳性菌株为供体菌。方法为在对数生长期的供体菌和受体菌各 0.5ml 分别加入 4ml 的新鲜 LB 肉汤静置过夜培养。接合子以胰大豆琼脂(TSA)平板筛选,筛选平板中含叠氮化钠(300mg/L)和环丙沙星(0.03mg/L)。置 35℃ 孵育 18 ~ 24h。

8. 药敏试验:药敏试验采用 MIC 法,用 Microscan 公司肉汤稀释法药敏板来检测细菌的药敏结果,判断标准为 CLSI2009,质控菌株为大肠杆菌 ATCC25922。

结 果

1. 药敏试验:用 MIC 法测得肺炎克雷伯菌 KP3606 株对萘替米星、氧氟沙星、左氧氟沙星、环丙沙星的 MIC 分别为 >256μg/ml、4μg/ml、2μg/ml、2μg/ml;KP4047 株对萘替米星、氧氟沙星、左氧氟沙星、环丙沙星的 MIC 分别为:>256μg/ml、32μg/ml、16μg/ml、8μg/ml(表 3)。

2. 基因检测:以肺炎克雷伯菌 KP3606 株和 KP4047 株质粒 DNA 为模板进行 PCR 扩增质粒介导的喹诺酮类耐药基因,结果 KP3606 株和 KP4047 株的 qnrB 基因阳性,qnrA、qnrS、qnrC、qnrD、qepA、aac(6') – Ib – cr 基因均阴性。

3. DNA 测序分析:KP3606 株和 KP4047 株的 qnrB 基因阳性 PCR 产物经测序获得基因全序列,经 BLAST 比对它们的基因型为 qnrB 基因的 2 种新亚型,由 Jacoby 教授命名为 qnrB31,qnrB32 为 2011 年 2 月 22 日在 GenBank 上公布的新 qnrB 基因亚型,登录号分别为 HQ418999 和 HQ704413。截至今日世界上共发现近 40 种 qnrB 等位基因。除了 qnrB26 未公开,前 32 型氨基酸序列比对结果见图 2。qnrB32 基因与 qnrB31 基因同源性很高(表 2),与 qnrB1 比较分别只有 6 个氨基酸与 5 个氨基酸变异(表 2、图 2)。

4. 基因定位:KP3606 与 KP4047 分别含有 3 个质粒,大小分别约为 4kb、7kb、23kb 及 5kb、9kb、23kb,对两组质粒进行切胶回收。再分别以切胶回收的质粒 DNA 为模板进行 PCR 扩增 qnrB 基因,结果约 23kb 的质粒上存在 qnrB 基因,其他长度的质粒上无 qnrB 基因,说明 qnrB31 和 qnrB32 基因位于约 23kb 的质粒上(图 1)。

表 2 qnrB1 to qnrB32^a的氨基酸组成

Allele	氨基酸改变的位点																																			
	2	7	11	18	20	21	22	27	35	36	55	60	69	74	79	80	87	94	118	129	142	144	147	151	162	163	168	171	186	188	198	202	204	205	212	213
qnrB1	A	G	D	E	I	G	N	N	L	S	N	M	C	A	S	S	R	A	N	V	I	A	L	F	S	T	A	F	I	G	N	S	L	M	V	I
qnrB2			N												A						M								R						I	
qnrB3											K										M															
qnrB4	T				V							N			I	N		S			M	T				S		V			S			L		M
qnrB5	T				V									V							M	T									S				I	
qnrB6														A							M															
qnrB7														A							M					T									I	
qnrB8	T				V							I		A					A	M	T		L		S	T					A					
qnrB9														A							M															I
qnrB10	T				V									V							M	T														
qnrB11	T			A	V							I		V		S					M	T				S		V		S			I	L		M
qnrB12	T			A	V							I		V		S					M	T				S		V		S			I	L		
qnrB13														A							M									R						I
qnrB14						D								A							M														T	I
qnrB15							S							A	N						M															I
qnrB16														A							M	T														I
qnrB17																					M															
qnrB18						D								A							M															
qnrB19	T				V									V							M	T										S				
qnrB20			N											A							M									R						
qnrB21	T				V							I		V					A		M	T		L		S	T				S	A				
qnrB22	T				V					C		N		I	N		S				M	T				S		V		V	S			L		M
qnrB23								Y						A							M															I
qnrB24									M				V	A							M															
qnrB25					V							I		V				S	A		M	T		L		S	T				S	A			I	
qnrB27	T	S			V									A			S				M	T	A			A					S	A				
qnrB28	T	S			V									V			S				M	T	A			A					S	A				
qnrB29													V	A							M															
qnrB30												S		A							M															
qnrB31								L						A		S					M									R						I
qnrB32														A						A	M									R						I

^aqnrB1 序列编号从第 2 个潜在的 ATG 起始密码子变化开始;qnrB 不同等位基因的氨基酸序列;QnrB32 和 qnrB31 是近来我们在肺炎克雷伯菌 KP3606 和 KP4707 分离株得到的新的 qnrB 等位基因

表 3 携带 qnrB31、qnrB32 基因的肺炎克雷伯菌和大肠杆菌 J53 Az^R 的特性

菌株	氨基酸点变异	qnr 基因	MIC(μg/ml)			
			NAL	OFL	LVN	CIP
肺炎克雷伯菌 KP3606 株	Arn(N)27→Leu(L) , Ser(S)79→Ala(A) , Arg(R)87→Ser(S) , Iie(I)142→Met(M) , Gly(G)188→Arg(R) , Val(V)212→Iie(I)	qnr31	>256	4	2	2
肺炎克雷伯菌 KP4047 株	Ser(S)79→Ala(L) , Val(V)129→Ala(A) , Iie(I)142→Met(M) , Gly(G)188→Arg(R) , Val(V)212→Iie(I)	qnr32	>256	32	16	8
肺炎克雷伯菌 KP3606 株与大肠杆菌 J53 Az ^R 接合子		qnr31	16	0.25	0.064	0.064
肺炎克雷伯菌 KP4047 株与大肠杆菌 J53 Az ^R 接合子		qnr32	32	0.5	0.25	0.25
大肠杆菌 J53 Az ^R			2	0.0039	0.00195	0.00195

NAL. 萘替米星;OFL. 氧氟沙星;LVN. 左氧氟沙星;CIP. 环丙沙星

5. 接合转移试验:在含叠氮化钠(300mg/L)、环丙沙星(0.03mg/L)的筛选平板上,肺炎克雷伯菌 KP3606 株和 KP4047 株与受体菌大肠杆菌 J53 Az^R 的接合子在 TSA 平板上生长,接合转移试验成功。选取接合子、受体菌、供体菌的菌落作药物敏感试验

和接合子分别以表 1 中 qnrB PCR 引物作扩增,以 qnrB 测序引物作测序,结果见表 3。

讨 论

肺炎克雷伯菌在临床标本中极常见,是医院的主要感染菌之一,由于广谱抗生素的大量使用,很容易

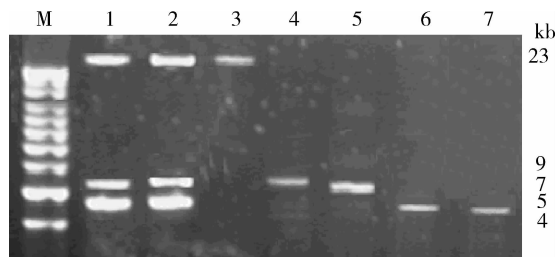


图 1 肺炎克雷伯菌 KP3606 和 KP4047 的质粒与切胶回收后质粒

M. Supercoiled DNA Maker; 1. 肺炎克雷伯菌 KP3606 的质粒; 2. 肺炎克雷伯菌 KP4047 的质粒; 3. 切胶回收后约 23kb 的质粒; 4. 切胶回收后约 9kb 的质粒; 5. 切胶回收后约 7kb 的质粒; 6. 切胶回收后约 5kb 的质粒; 7. 切胶回收后约 4kb 的质粒

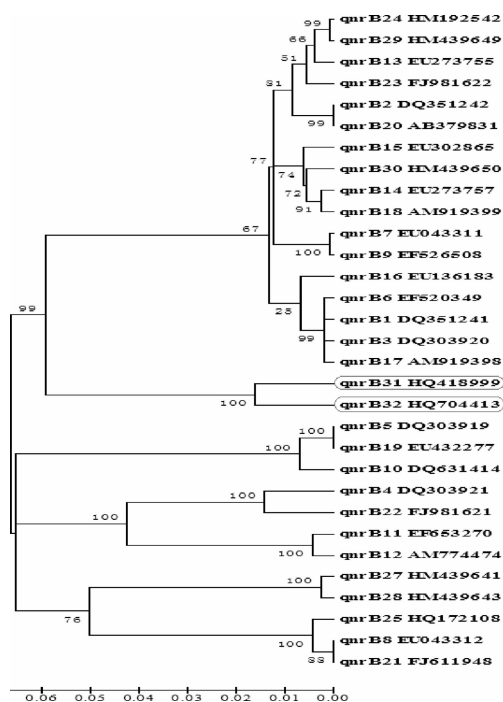


图 2 qnrB 等位基因碱基序列关系图

灰色框内为来自 KP3606 株的 qnrB31 HQ418999 和来自 KP4047 株的 qnrB32 HQ704413, 有较高的同源性

导致耐药菌的产生,而造成耐药菌产生的一个主要原因就是耐药菌基因变异。肺炎克雷伯菌 KP3606 株是从 ICU 病区病人的痰液标本分离到的, KP4707 株是从胃肠外科病区病人的脓肿标本中分离到的,由于大量喹诺酮类广谱抗生素的使用,造成肺炎克雷伯菌 KP3606 株和 KP4707 株喹诺酮类耐药基因的出现,给临床治疗带来不少的麻烦。质粒可以水平传播的特性,使得耐药性播散更为广泛,质粒介导的喹诺酮类耐药机制已经占据越来越重要的地位。qnr 基因是质粒介导的喹诺酮类耐药的机制之一,自 1998 年

报道以后,已陆续报道 qnrA, qnrB, qnrS, qnrC, qnrD 基因,截至目前 qnrA 已发现 7 个基因亚型, qnrB 已发现近 40 个基因亚型(包括 qnrB31 和 qnrB32 基因), qnrS 有 4 个亚型, qnrC 和 qnrD 各报道 1 个基因型,经我们统计,我国已报道存在 qnrA2、qnrA7、qnrB2、qnrB6、qnrB9、qnrB22、qnrB27、qnrB28、qnrB29、qnrB30、qnrB31、qnrS3 基因, qnrB32 为 2011 年 2 月 22 日在 GenBank 上公布的新 qnrB 基因亚型。qnrB32 基因与 qnrB31 基因同源性很高(达 97.1%),他们之间有 3 个氨基酸变异,与 qnrB1 比较分别只有 6 个氨基酸与 5 个氨基酸变异;经过基因定位实验, qnrB31 和 qnrB32 基因分别位于约 23kb 的各自质粒上。随后我国又报道了 qepA、aac(6')-Ib-cr 和 mdfA 3 种新的耐药机制。

在质粒介导的喹诺酮类耐药机制中, qnrB 是发现最多的基因型,说明 qnrB 是最容易变异的基因,应引起足够的重视。随着科学研究的深入,必将有更多的耐药基因被发现,合理有效地控制耐药性的播散更显迫切。

参考文献

- Hooper D C. Mechanisms of fluoroquinolone resistance[J]. Drug Resistant Updat, 1999, 2(1): 38-55
- Jacoby G A, K E Walsh, D M Mills, et al. qnrB, another plasmid-mediated gene for quinolone resistance[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2006, 50(4): 1178-1182
- Robicsek A, J Strahilevitz, D F Sahm, et al. qnr Prevalence in ceftazidime-resistant enterobacteriaceae isolates from the United States[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2006, 50(8): 2872-2874
- Gay K, Robicsek A, Strahilevitz J, et al. Plasmid-mediated quinolone resistance in non-typhi serotypes of salmonella enterica[J]. Clin Infect Dis, 2006, 43(3): 297-304
- Cattoir V, Poirel L, Rotimi V, et al. Multiplex PCR for detection of plasmid-mediated quinolone resistance qnr genes in ESBL-producing enterobacterial isolates[J]. J Antimicrob Chemother, 2007, 60(2): 394-397
- Quiroga MP, Andres P, Petroni A, et al. Complex class 1 integrons with diverse variable regions, including aac(6')-Ib-cr, and a novel allele, qnrB10, associated with ISCR1 in clinical enterobacterial isolates from Argentina[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2007, 51(12): 4466-4470
- Kehrenberg C, Friederichs S, de Jong A, et al. Novel variant of the qnrB gene, qnrB12, in citrobacter werkmanii[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2008, 52(3): 1206-1207
- Tamang MD, Seol SY, Oh JY, et al. Plasmid-mediated quinolone resistance determined qnrA, qnrB, and qnrS among clinical isolates of enterobacteriaceae in a Korean hospital[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2008, 52(11): 4159-4162

- 9 Sanchez – Cespedes JS, Marti SM, *et al.* Two chromosomally located qnrB variants, qnrB6 and the new qnrB16 in *citrobacter* spp isolates causing bacteraemia[J]. Clin Microbiol Infect, 2009, 15 (12) :1132 – 1138
- 10 Cattoir V, Nordmann P, Silva – Sanchez J, *et al.* ISEcp1 – mediated transposition of qnrB – like gene in *escherichia coli* [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2008, 52 (8) :2929 – 2932
- 11 Hata M, Suzuki M, Matsumoto M, *et al.* Cloning of a novel gene for quinolone resistance from a transferable plasmid in *Shigella flexneri* 2b [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2005, 49 (2) :801 – 803
- 12 Yue L, Jiang HX, Liao XP, *et al.* Prevalence of plasmid – mediated quinolone resistance qnr genes in poultry and swine clinical isolates of *Escherichia coli* [J]. Vet Microbiol, 2008, 132 (3) :414 – 420
- 13 Torpdahl M, Hammerum AM, Zachariassen C, *et al.* Detection of qnr genes in *salmonella* isolated from humans in Denmark [J]. J Antimicrob Chemother, 2009, 63 (2) :406 – 408
- 14 Wang M, Guo Q, Xu X, *et al.* New plasmid – mediated quinolone resistance gene qnrC found in a clinical isolate of *proteus mirabilis* [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2009, 53 (5) :1892 – 1897

(收稿:2011 – 11 – 23)

(修回:2011 – 12 – 05)

恶性嗜铬细胞瘤临床病理特征分析及标志物研究

王 宁 蔡菊芳 卢洪胜

摘 要 目的 探讨恶性嗜铬细胞瘤的形态学特征、免疫表型,进一步探讨病理诊断问题。**方法** 分析 15 例恶性嗜铬细胞瘤临床病理资料,对标本行光镜观察、免疫组织组化 EliVision 法染色,并对患者进行 2 ~ 63 个月随访。**结果** ①研究表明,肿瘤大小、梭形细胞类型、含多形细胞、大细胞巢结构在良性与恶性嗜铬细胞瘤中差异有统计学意义 ($P < 0.05$),恶性嗜铬细胞瘤具有体积大、梭形细胞类型常见、含多形细胞明显、常具有大细胞巢结构;②Ki – 67、S – 100、CXCR4、C – erbB2 免疫组化结果显示在良性与恶性嗜铬细胞瘤中表达差异有统计学意义 ($P < 0.05$),恶性嗜铬细胞瘤具有 Ki – 67 指数高、S – 100 标记支持细胞缺失、CXCR4 与 C – erbB2 标记阳性率高,具有辅助诊断意义。**结论** 肿瘤大小、梭形细胞类型、含多形细胞、大细胞巢结构与嗜铬细胞瘤的生物学行为有关,可作为诊断的标准, Ki – 67 指数高、S – 100 支持细胞缺失可作为辅助诊断指标, CXCR4、C – erbB2 基因可能参与恶性嗜铬细胞瘤的发生发展,联合应用可提高诊断的准确性。

关键词 嗜铬细胞瘤 恶性 病理特征 CXCR4 C – erbB2

Malignant Pheochromocytoma: A Clinicopathologic Analysis and Diagnostic Markers' Study of 15 Cases. Wang Ning, Cai Jufang, Lu Hongsheng. Zhejiang Province Shaoxing People's Hospital/Shaoxing Hospital of Zhejiang University, Zhejiang 312000, China

Abstract Objective To study the morphologic features, immunophenotypes and prognosis of malignant pheochromocytoma, and further study the problem of the pathological diagnosis. **Methods** The clinical and pathologic finding of 15 cases of malignant pheochromocytoma were reviewed. Immunohistochemical assay (Envision staining) was also performed. Follow – up information was available in 10 patients. **Results** ①The pathologic features of tumor size, spindle cell pattern, including pleomorphic cell pattern and large cell nests were differentiated between benign and malignant pheochromocytomas, which were with statistical meaning ($P < 0.05$). Malignant pheochromocytomas, in general, were obviously advantage in large size, spindle cell pattern, including pleomorphic cell pattern and large cell nests' numbers. ②There was a statistically significant relationship between Ki – 67, S – 100, CXCR4 and C – erbB2 staining of the tumor cells and the malignant behavior of the pheochromocytomas ($P < 0.05$). Immunohistochemical staining of malignant pheochromocytomas showed that Ki – 67 – positive, CXCR4 – positive and C – erbB2 – positive was higher than benign pheochromocytomas, while S – 100 – positive was lower than that. **Conclusion** Tumor size, spindle cell pattern, including pleomorphic cell pattern and large cell nests are significantly associated with tumor behavior. In addition, Ki67 positivity, S – 100 negativity and CXCR4, C – erbB2 expression can be used as immunohistochemical markers for predicting the malignant behavior of pheochromocytomas.

Key words Pheochromocytoma; Malignant; Clinicopathologic; CXCR4; C – erbB2

作者单位:312000 浙江省绍兴市人民医院/浙江大学绍兴医院
(王宁);317000 台州恩泽医疗中心(集团)台州医院(蔡菊芳);
318000 台州恩泽医疗中心(集团)台州市中心医院(卢洪胜)

通讯作者:王宁,电子邮箱:tzdoctor@163.com

嗜铬细胞瘤是来源于肾上腺髓质和肾上腺外嗜铬组织的肿瘤,是继发性高血压的重要病因。目前诊断认为,恶性嗜铬细胞瘤必须有转移,肿瘤本身良恶