

• 论 著 •

基于机器学习构建的肿瘤突变负荷相关胃癌预后模型

王海涛, 胡海红, 李 卓[△]

(南华大学附属第一医院药学部, 湖南 衡阳 421001)

[摘要] 目的 通过分析肿瘤突变负荷(TMB)相关基因, 开发并验证 TMB 相关的预后模型, 寻找预测胃癌预后和免疫治疗反应的生物标志物。方法 使用 limma 包筛选胃癌和正常组织中的差异表达基因, 结合 LASSO 回归和多因素 Cox 回归方法构建胃癌的预后模型, 使用 CIBERSORT 算法分析肿瘤免疫浸润的情况, 以评估免疫治疗的反应性。结果 所构建的 TMB 相关预后模型表现出较好的预测准确性, 在 TCGA 总队列中 1、3、5 年的曲线下面积分别为 0.641、0.665 和 0.720。低风险组患者的总体生存率要优于高风险组, 且与免疫激活细胞的较高浸润程度相关。结论 该研究构建的预后模型具有良好的预测准确性, 并能够评估免疫治疗反应性, 为胃癌的临床诊治与免疫治疗提供有效支持。

[关键词] 肿瘤突变负荷; 胃癌; 免疫浸润; 免疫治疗; 预后模型; 机器学习

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2025.03.003

中图法分类号:R735.2

文章编号:1009-5519(2025)03-0588-06

文献标识码:A

Conduction of tumor mutational burden related gastric cancer prognosis model based on machine learning

WANG Haitao, HU Haihong, LI Zhuo[△]

(Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China)

[Abstract] **Objective** To develop and validate a tumor mutational burden (TMB) related prognostic model and identify biomarkers for predicting gastric cancer prognosis and immunotherapy response by analyzing genes associated with tumor mutation burden. **Methods** Limma package was used to screen differentially expressed genes in gastric cancer and normal tissues, and the prognostic model of gastric cancer was constructed by LASSO regression and multivariate Cox regression. The CIBERSORT algorithm was used to analyze the immune invasion of the tumor to assess the response to immunotherapy. **Results** The established tumor mutation load-related prognostic model showed good prediction accuracy, and the AUC values of 1, 3 and 5 years in the TCGA fleet were 0.641, 0.665 and 0.720, respectively. Overall survival was better in the low-risk group than in the high-risk group and was associated with a higher degree of infiltration of immune-activated cells. **Conclusion** The prognostic model constructed in this study has good prediction accuracy and can evaluate immunotherapy reactivity, providing effective support for clinical diagnosis, treatment and immunotherapy of gastric cancer.

[Key words] Tumor mutational burden; Gastric cancer; Immune infiltration; Immune therapy; Prognostic model; Machine learning

胃癌是消化系统中常见的恶性肿瘤之一, 2020 年国际癌症研究机构(IARC)公布的数据显示, 胃癌已成为全球第五大致死癌症, 死亡率高达 7.7%^[1]。尽管医学水平的不断提高和胃镜的广泛应用促进了胃癌的早期筛查, 但其高转移性和复发性仍然是临床治疗过程中面临的重大挑战^[2]。免疫检查抑制剂(ICIs)等免疫治疗的出现, 为胃癌等实体肿瘤的治疗带来了新的希望, 目前已广泛应用于临床^[3]。然而, 胃癌是一种高度异质性的恶性肿瘤, 部分患者对免疫治疗没有反应, 甚至出现治疗相关的不良事件^[4]。因此, 寻找可以准确预测免疫检查点治疗效果的生物标志物, 将成为胃癌免疫治疗的主要挑战之一。

肿瘤突变负荷(TMB)是基于核苷酸突变数据评

估肿瘤细胞中发生的突变情况, 作为免疫治疗的生物标志物已在临床应用中取得良好进展^[5-6]。但是, 鉴于单一维度的生物标志物在临床应用过程中的预测效果并不佳, 本研究尝试利用 TMB 相关基因等多维度的数据构建胃癌的预后模型, 以提高免疫治疗预后的准确性。

首先, 作者筛选出了在胃癌和正常组织中差异表达的 TMB 相关基因, 并且对参与的生物学过程进行了初步的探索。随后, 使用最小绝对收缩和选择算子(LASSO)回归和多因素 Cox 回归构建胃癌的预后模型。基于预后模型中风险基因的表达量和回归系数, 计算每个样本的风险评分。通过整合风险评分与临床变量构建的列线图, 将用于提高预测的准确性。同时, 作

者进一步探讨了风险评分与肿瘤免疫浸润之间的关系。

1 资料与方法

1.1 数据来源及预处理 胃癌患者的转录数据、体细胞突变数据及临床表型数据均来自 UCSC Genome Browser 数据库 (<https://xenabrowser.net/datapages/>)^[7]。剔除正常组织样本和同一患者的样本后,最终获得 32 例正常组织和 375 例胃癌患者的转录组数据。使用 R 语言中 caret 包的 createDataPartition 函数,将具有完整生存信息的 350 例胃癌患者按 7:3 的比例随机分为训练组($n=246$)和测试组($n=104$)。从 GeneCards 数据库 (<https://www.genecards.org/>)中收集 TMB 相关基因,并保留相关性评分大于 10 分的基因进行后续分析。

1.2 方法

1.2.1 TMB 相关差异基因的筛选和富集分析 使用 limma 包筛选上述 TMB 相关基因在正常组织和肿瘤组织中的差异基因,过滤条件设定为 $\log FC > 1$ 及 $p\text{-value} < 0.05$,利用 pheatmap 和 ggplot2 包对差异基因进行可视化^[8]。随后,使用 org. Hs. eg. db 软件包及 clusterProfiler 软件包进行基因本体(GO)、京都基因与基因组百科全书(KEGG)和疾病本体论(DO)富集分析,为了筛选富集类别或通路,将 $p\text{-value} < 0.05$ 和 $q\text{-value} < 0.05$ 设定为显著性阈值^[9-10]。

1.2.2 胃癌预后模型的构建与验证 使用 survival 包对上述差异基因进行单因素 Cox 分析,保留 $P < 0.05$ 的基因。随后,应用 LASSO 算法进一步筛选与生存相关的预后特征基因^[11]。在 TCGA 训练队列($n=246$)中,通过多因素 Cox 回归分析构建胃癌的预后模型。根据模型公式中基因的表达量及其对应的回归系数,利用 survival 包中的 predict 函数计算每个样本的风险评分。根据中位风险评分将所有患者划分到高风险组和低风险组中,并通过 timeROC 包绘制受试者工作特征(ROC)曲线,计算曲线下面积(AUC),以评估预后模型的准确性^[12]。使用 pheatmap 包绘制所有队列的风险曲线和患者的生存状态散点图。采用 Kaplan-Meier 方法来比较不同风险组之间的生存差异,并使用 survminer 包进行分析和可视化。

1.2.3 预后模型的优化 使用单因素和多因素 Cox 回归分析评估风险评分和临床变量是否可以作为乳腺癌的独立预后因素,然后使用 rms 包构建一个整合风险评分和临床变量的列线图(nomogram),用以提高预后模型的准确性,列线图中包括了患者年龄、性别、TNM 分期和风险评分等变量^[13]。最后,分别使用 timeROC 和 ggDCA 包进行 ROC 和决策曲线分析(DCA),比较列线图与其他临床变量的预测准确性。

1.2.4 预后模型准确性的比较 利用 maftools 软件包分析不同风险亚组的突变景观^[14],并通过 C 指数、AUC、DCA、限制平均生存(RMS)等指标,比较风险评分、列线图评分和 TMB 评分在预测准确性中的表现。

1.2.5 免疫浸润分析 为了进一步揭示胃癌的肿瘤

微环境特征,作者使用 CIBERSORT 算法量化每个样本中免疫细胞的表达,并分析不同风险亚组的免疫浸润丰度。同时,进行 Pearson 相关性分析,以探讨免疫细胞浸润与风险评分之间的关系^[15-16]。

1.3 统计学处理 应用 R 软件(4.0.3 和 4.1.3 版本)进行数据分析。组间比较采用 Wilcoxon 检验,相关性分析采用 Pearson 检验。生存曲线采用 Kaplan-Meier 方法绘制,并通过 log-rank 检验进行比较。截断值均设定为中位数。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

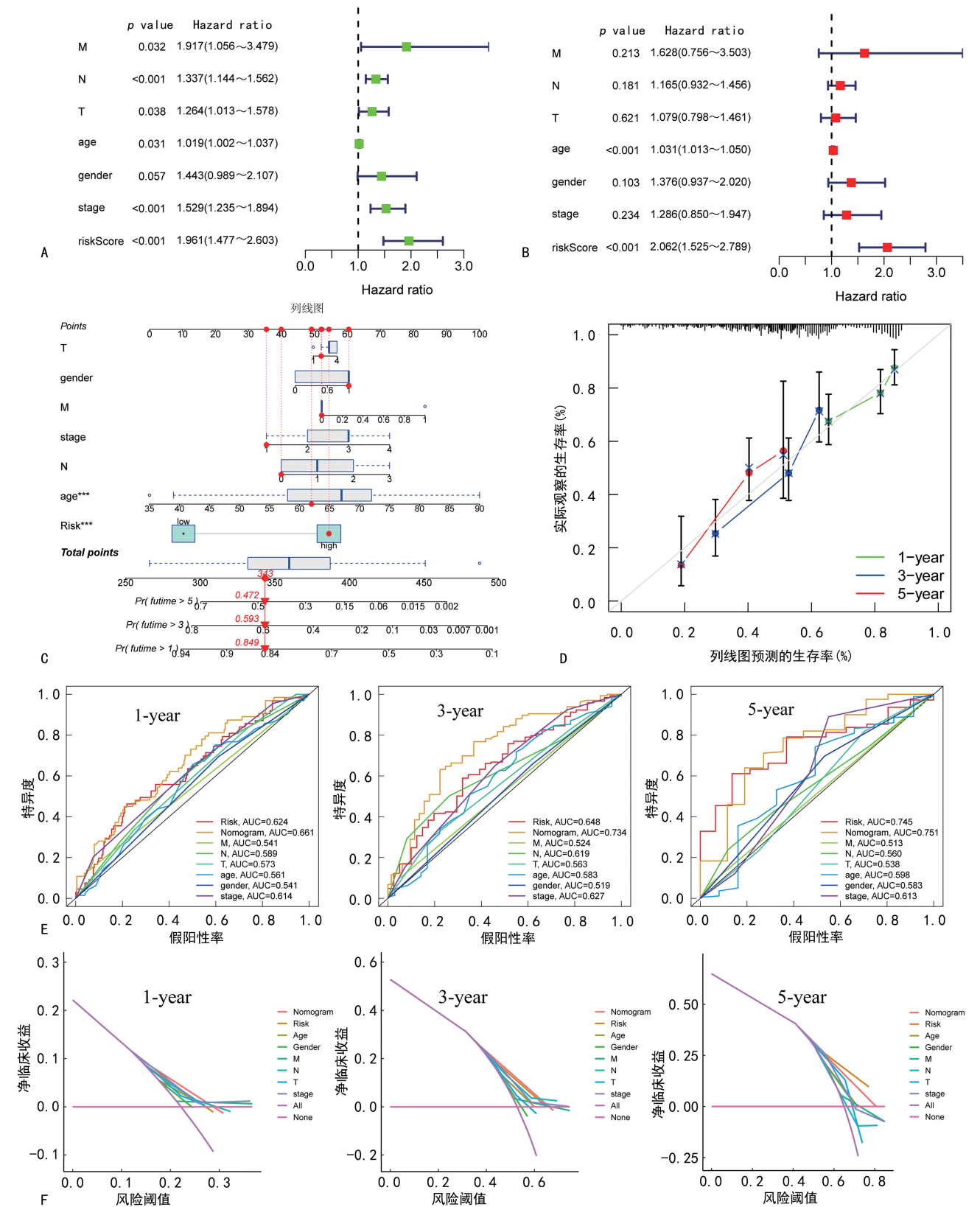
2 结果

2.1 TMB 差异基因的识别和生物学功能探究 在 GeneCards 数据库中,作者筛选得到 1 967 个与 TMB 相关的基因,其中 230 个基因在正常组织和肿瘤组织中的表达差异有统计学意义($P < 0.05$),且 13 个基因(即 EZH2、COL1A2、PVT1、SPARC、FAP、CD36、PDGFRB、SERPINE1、VCAN、LOX、AGT、FNI 及 CAV1)与生存密切相关。为了进一步探究这些预后基因的生物学功能,分别进行了 GO、KEGG 和 DO 富集分析。GO 富集分析结果显示,上述基因参与伤口愈合、凝血调节、成纤维细胞增殖调控和细胞外基质等过程。KEGG 分析表明,上述基因在 AGE-RAGE 信号通路、黏着斑的形成、ECM-受体相互作用和癌症中的蛋白聚糖等信号通路中显著富集。而 DO 富集分析结果提示,上述基因可能与家族性动脉硬化主动脉高脂血症、尿血管病性膀胱癌、骨癌等疾病密切相关。

2.2 胃癌预后模型的构建与验证 TCGA 队列中 350 例具有完整生存状态和生存时间的胃癌患者以 7:3 的比例随机分为训练队列和验证队列。在训练队列中,通过 LASSO 回归分析进一步筛选出 5 个与生存相关的基因,随后通过多变量 Cox 回归建模确定了 3 个特征基因。风险评分的计算公式为:风险评分 = $(-0.269 \times PVT1) + (0.201 \times CD36) + (0.191 \times SERPINE1)$ 。根据风险评分的中位数将所有患者分为高风险组和低风险组。在所有队列中,低风险组的总生存率均显著高于高风险组。在 TCGA 训练队列中,1、3、5 年的时间依赖性 ROC 曲线的 AUC 分别为 0.606、0.682 和 0.699;在 TCGA 验证队列中,AUC 分别为 0.730、0.651 和 0.728;在 TCGA 总队列中,AUC 分别为 0.641、0.665 和 0.720。

2.3 风险模型的优化及列线图的构建 单因素 Cox 回归分析显示,风险评分、年龄、临床分期和 TNM 分期与胃癌预后显著相关($P < 0.001$),见图 1A。多因素 Cox 回归分析结果显示,风险评分和年龄是胃癌的独立预后因素($P < 0.001$),见图 1B。为提高预后模型的预测准确性,将风险评分与临床变量整合,构建了列线图,以预测胃癌患者 1、3、5 年的生存概率(图 1C)。校准曲线显示该列线图具有出色的预测准确性,接近理想曲线并展现出较高的稳定性(图 1D)。ROC 曲线分析结果显示,列线图在 1、3、5 年的 AUC 均高于其他特征,表明该列线图具有更高的预测准确

性(图 1E)。此外,DCA 进一步证实,列线图的净效益超过了任何单一临床特征和风险评估(图 1F)。



注:A. 单因素 Cox 回归筛选胃癌术后的特征;B. 多因素 Cox 回归筛选胃癌的独立预后因素;C. 临床特征和风险评估整合的列线图;D. 列线图的校准曲线;E. 1、3、5 年列线图和各临床特征的 ROC 曲线;F. 1、3、5 年列线图和各临床特征的 DCA 曲线。

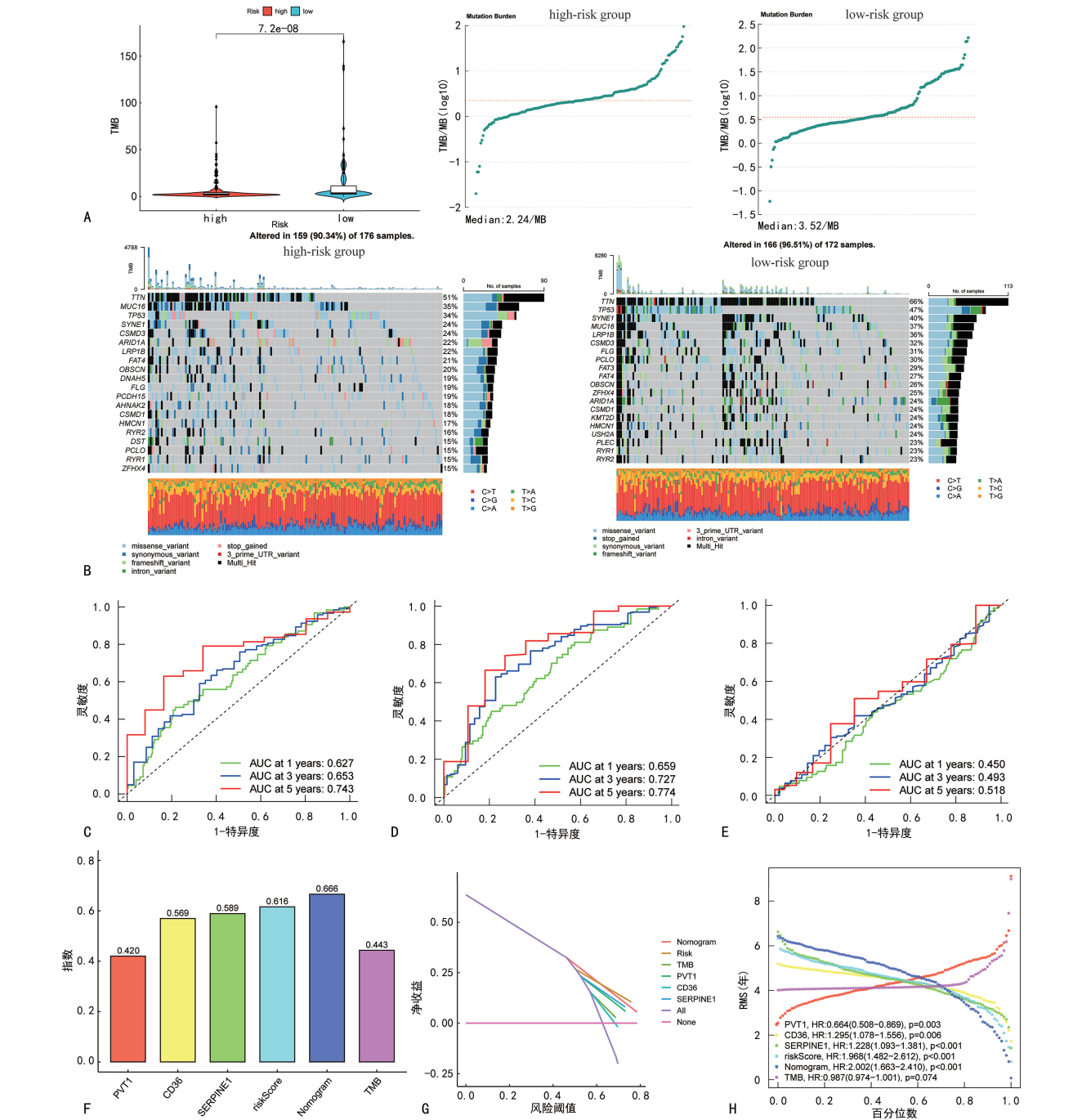
图 1 列线图的构建

2.4 突变分析与模型预测效能综合评估分析 突变分析结果显示,低风险组的 TMB 值和基因突变频率均显著高于高风险组,且 TTN、TP53、SYNE1 和 MUC16 是突变最为频繁的基因(图 2A、B)。本研究通过 ROC、

C 指数、DCA 和 RMS 评估各模型和指标在胃癌预后预测中的准确性。结果显示,列线图的 AUC(图 2C~E)和 C 指数(图 2F)显著高于其他指标,其次为风险评分,表明所建立的模型具有较高的预测性能,尤其是整合临床变量后的列线图进一步提升了准确性。DCA 和 RMS 分析结果进一步支持了列线图和风险评分较好的临床预后能力(图 2G、H)。

2.5 风险评分与肿瘤免疫浸润分析 免疫浸润结果显示,不同风险组间免疫细胞的浸润特征呈现差异,低风险组中滤泡辅助性 T 细胞、激活自然杀伤(NK)

细胞、M1 巨噬细胞和嗜酸性粒细胞的浸润丰度较高,而 CD8⁺ T 淋巴细胞、单核细胞、M2 巨噬细胞和静息肥大细胞的丰度较低。相关性分析进一步表明,滤泡辅助性 T 细胞、激活 NK 细胞、M1 巨噬细胞、嗜酸性粒细胞的浸润丰度与风险评分呈负相关[相关系数(R)= -0.26 、 -0.18 、 -0.15 、 -0.21 , $P<0.05$],而 CD8⁺ T 淋巴细胞的丰度则与风险评分呈正相关($R=0.13$, $P<0.05$)。提示免疫细胞的浸润特征可能与肿瘤风险分层密切相关。



注: A. 高、低风险组间的 TMB 分析比较; B. 基因突变瀑布图分析高、低风险组中基因的突变情况; C~E. 风险评分、列线图和 TMB 的 ROC 曲线; F. 不同指标和模型(P/T/T、CD36、SERPINE1、风险评分、列线图和 TMB)的 C 指数比较; G. 不同预测模型在 DCA 中的净收益比较; H. 各指标的 RMS 曲线与风险百分位数的关系。

图 2 突变分析与预测模型效能综合分析

3 讨 论

胃癌是一种常见的消化系统恶性肿瘤,其高度异质性导致耐药的发生,使传统的治疗面临巨大挑战^[17]。免疫治疗的应用为包括胃癌在内的实体瘤提供了新的治疗途径,尤其是免疫检查点抑制剂,在突变率高、进展迅速的胃癌中展现出显著的治疗潜力^[18-19]。然而,临床发现不同胃癌患者对免疫治疗的反应差异显著,因此,在治疗前预测患者的反应性至关重要。目前,临床上使用的生物标志物,如 TMB 和微卫星不稳定性,在预测胃癌的免疫治疗效果中存在显著差异,表明单一标志物难以满足临床需求^[20]。因此,本研究基于 TMB 差异表达基因构建了一个多维度的胃癌预后模型,并设计了适用于临床的列线图,以预测胃癌患者的预后及其对免疫治疗的反应。

本研究结果显示,在 TCGA 训练队列和测试队列中,低风险组的总生存期均显著高于高风险组。TCGA 训练队列、测试队列和全队列的 ROC 曲线分析表明,预后模型具有较高预测准确性。单因素和多因素 Cox 回归分析显示,风险评分、TNM 分期和年龄均与胃癌生存密切相关,其中风险评分和年龄可作为独立预后因素。为提高预测准确性,本研究整合了临床变量和特征,构建了列线图。ROC 曲线和 DCA 结果表明,整合临床特征和风险评分的列线图显著提高了预测精度,说明在模型构建中纳入多维度变量有助于增强预后模型的准确性。此外,预后模型、列线图和 TMB 的预测准确性对比显示,列线图在 AUC、C 指数、DCA 和 RMS 分析中均优于 TMB,具有更高的预测准确性。这些结果表明,本研究构建的列线图具有良好的预测能力,对胃癌的临床诊治具有重要意义,可帮助临床医生在治疗决策中更精确地评估患者风险。

TMB 用于衡量样本中的突变情况,TMB 值越高,肿瘤细胞与正常细胞的差异越大,因此更容易被免疫系统识别,从而提高免疫治疗反应性^[21]。TMB 值反映肿瘤的突变负荷,较高的 TMB 值通常意味着肿瘤具有更多的突变和新抗原,这些新抗原能够更容易被免疫系统识别和攻击^[21]。因此,高 TMB 值通常与免疫治疗的更好反应性相关。作者进一步分析了高风险组和低风险组的肿瘤免疫浸润情况,以评估免疫治疗的反应性。结果显示,风险评分与免疫激活细胞(滤泡辅助性 T 细胞、NK 细胞、M1 巨噬细胞、嗜酸性粒细胞)呈显著负相关。滤泡辅助性 T 细胞则通过促进 B 细胞分化和浆细胞的成熟,增强体液免疫反应,进而提高免疫治疗的效果^[22]。巨噬细胞是人体免疫系统的重要组成部分,广泛分布于各个组织和器官中,负责吞噬病原体、死细胞和异物,维持体内稳态。同时,其通过分泌细胞因子调节免疫反应,协同其他免疫细胞防御感染。然而,在肿瘤微环境中,巨噬细胞可表现出双重作用。M1 型巨噬细胞可以直接吞噬和杀伤肿瘤细胞,在抗肿瘤免疫反应中发挥重要作用。反之,M2 型巨噬细胞则通过诱导 PD-L1 上调,

帮助肿瘤逃避 T 细胞介导的免疫监视^[23-24]。NK 细胞是先天免疫系统的重要组成部分,在抵御病毒感染和癌症方面发挥关键作用。当 NK 细胞被激活时,通过释放细胞毒性分子诱导程序性细胞死亡,并通过分泌 γ 干扰素等细胞因子激活其他免疫细胞^[25]。在高风险组中,单核细胞、M2 型巨噬细胞和静息肥大细胞等免疫抑制细胞的表达较高,其免疫浸润丰度与风险评分呈正相关。在肿瘤微环境中,单核细胞可分化为 M2 型巨噬细胞,后者通过分泌促进肿瘤细胞增殖和血管生成的因子,抑制抗肿瘤免疫反应,促进肿瘤生长与免疫逃逸^[26-27]。肥大细胞不仅能激活 T 细胞和 NK 细胞启动抗肿瘤免疫反应,还能通过呈递抗原和招募免疫细胞增强免疫应答^[28]。这些结果表明,低风险组具有更高的免疫活性,可能在免疫治疗中获得更好的反应。本研究构建的预后模型不仅能有效预测胃癌的预后,还可用于评估患者对免疫治疗的反应,帮助医生在临床中做出更准确的决策。然而,该模型在临床应用中的价值仍需进一步验证和优化,以确保其在实际治疗中的可行性和准确性。

综上所述,本研究构建的 TMB 相关预后模型可能成为预测胃癌预后和免疫治疗反应的有效生物标志物。然而,该模型仅在公共数据库中表现出较好的预测准确性,尚需通过收集更多临床数据进行验证和优化。

参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] SUN F, SUN H, MO X, et al. Increased survival rates in gastric cancer, with a narrowing gender gap and widening socioeconomic status gap: a period analysis from 1984 to 2013[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2018, 33(4): 837-846.
- [3] XIE J, FU L, JIN L et al. Immunotherapy of gastric cancer: past, future perspective and challenges[J]. Pathol Res Pract, 2021, 218: 153322.
- [4] JOSHI S S, BADGWELL B D. Current treatment and recent progress in gastric cancers[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 264-279.
- [5] HOU W, ZHAO Y, ZHU H. Predictive biomarkers for immunotherapy in gastric cancer: current status and emerging prospectss[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(20): 15321.
- [6] SHITARA K, ÖZGÜROGLU M, BANG Y J, et al. The association of tissue tumor mutational burden (tTMB) using the foundation medicine genomic platform with efficacy of pembrolizumab versus paclitaxel in patients (pts) with gastric cancer (GC) from KEYNOTE-061[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(15 Suppl): S4537-S4539.
- [7] NAVARRO GONZALEZ J, ZWEIG A S, SPEIR M L, et al. The UCSC genome browser database; 2021 update[J]. Nucleic Acids Res, 2021, 49(D1): D1046-D1057.

[8] RITCHIE M E, PHIPSON B, WU D, et al. Limma powers differential expression analyses for RNA-sequencing and microarray studies[J]. *Nucleic Acids Res*, 2015, 43(7):e47.

[9] YU G, WANG L G, HAN Y, et al. Cluster profiler: an r package for comparing biological themes among gene clusters[J]. *OMICS*, 2012, 16(5):284-287.

[10] KANEHISA M, GOTO S. KEGG: kyoto encyclopedia of genes and genomes[J]. *Nucleic Acids Res*, 2000, 28(1):27-30.

[11] SIMON N, FRIEDMAN J, HASTIE T, et al. Regularization paths for Cox's proportional hazards model via coordinate descent[J]. *J Stat Softw*, 2011, 39(5):1-13.

[12] OBUCHOWSKI N A, BULLEN J A. Receiver operating characteristic (ROC) curves: review of methods with applications in diagnostic medicine[J]. *Phys Med Biol*, 2018, 63(7):07TR01.

[13] JIN C, CAO J, CAI Y, et al. A nomogram for predicting the risk of invasive pulmonary adenocarcinoma for patients with solitary peripheral subsolid nodules[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2017, 153(2):462-469.

[14] MAYAKONDA A, LIN D C, ASSENOV Y, et al. Maftools: efficient and comprehensive analysis of somatic variants in cancer[J]. *Genome Res*, 2018, 28(11):1747-1756.

[15] CHEN B, KHODADOUST M S, LIU C L, et al. Profiling tumor infiltrating immune cells with CIBERSORT[J]. *Methods Mol Biol*, 2018, 1711:243-259.

[16] NEWMAN A M, LIU C L, GREEN M R, et al. Robust enumeration of cell subsets from tissue expression profiles[J]. *Nat Methods*, 2015, 12(5):453-457.

[17] ROCKEN C. Molecular classification of gastric cancer[J]. *Expert Rev Mol Diagn*, 2017, 17(3):293-301.

[18] KONO K, NAKAJIMA S, MIMURA K. Current status of immune checkpoint inhibitors for gastric cancer[J]. *Gastric Cancer*, 2020, 23(4):565-578.

[19] WU Y X, ZHOU X Y, WANG J Q, et al. Application of immune checkpoint inhibitors in immunotherapy for gastric cancer[J]. *Immunotherapy*, 2023, 15(2):101-115.

[20] ZHAO Q, CAO L, GUAN L, et al. Immunotherapy for gastric cancer: dilemmas and prospect[J]. *Brief Funct Genomics*, 2019, 18(2):107-112.

[21] JARDIM D L, GOODMAN A, DE MELO GAGLIATO D, et al. The challenges of tumor mutational burden as an immunotherapy biomarker[J]. *Cancer Cell*, 2021, 39(2):154-173.

[22] NIOGRET J, BERGER H, REBE C, et al. Follicular helper-T cells restore CD8(+) -dependent antitumor immunity and anti-PD-L1/PD-1 efficacy[J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(6):e002157.

[23] FANG W, ZHOU T, SHI H, et al. Progranulin induces immune escape in breast cancer via up-regulating PD-L1 expression on tumor-associated macrophages (TAMs) and promoting CD8(+) T cell exclusion[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1):4.

[24] SANTONI M, ROMAGNOLI E, SALADINO T, et al. Triple negative breast cancer: key role of tumor-associated macrophages in regulating the activity of anti-PD-1/PD-L1 agents[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2018, 1869(1):78-84.

[25] BARROW A D, COLONNA M. Tailoring natural killer cell immunotherapy to the tumour microenvironment[J]. *Semin Immunol*, 2017, 31:30-36.

[26] ITALIANI P, BORASCHI D. From monocytes to M1/M2 macrophages: phenotypical vs. functional differentiation[J]. *Front Immunol*, 2014, 5:514.

[27] SINGHAL S, STADANLICK J, ANNUNZIATA M J, et al. Human tumor-associated monocytes/macrophages and their regulation of T cell responses in early-stage lung cancer[J]. *Sci Transl Med*, 2019, 11(479):eaat1500.

[28] ELIEH ALI KOMI D, GRAUWET K. Role of mast cells in regulation of T cell responses in experimental and clinical settings[J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2018, 54(3):432-445.

(收稿日期:2024-04-16 修回日期:2024-10-09)

(上接第 587 页)

[9] PAPAZIAN L, KLOMPAS M, LUYT C E. Ventilator-associated pneumonia in adults: a narrative review[J]. *Intensive Care Med*, 2020, 46(5):888-906.

[10] FÀBREGAS N, TORRES A, EL-EBIARY M, et al. Histopathologic and microbiologic aspects of ventilator-associated pneumonia[J]. *Anesthesiology*, 1996, 84(4):760-771.

[11] BALEIVANUALALA S C, MATANITOBUA S, SOQO V, et al. Molecular and clinical epidemiology of carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Enterobacterales* in Fiji: a multicentre prospective observational study[J]. *Lancet Reg Health West Pac*, 2024, 47:101095.

[12] MOHAMMADI M, SAFFARI M, SIADAT S D, et al. Isolation, characterization, therapeutic potency, and genomic analysis of a novel bacteriophage vB_KshKPC-M against carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* strains (CRKP) isolated from Ventilator-associated pneumoniae (VAP) infection of COVID-19 patients[J]. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*, 2023, 22(1):18.

[13] XIAO T T, GUO Q, ZHOU Y Z, et al. Corrigendum: comparative respiratory tract microbiome between carbapenem-resistant *acinetobacter baumannii* colonization and ventilator associated pneumonia[J]. *Front Microbiol*, 2022, 13:985295.

(收稿日期:2024-07-23 修回日期:2024-11-22)