

不同人群肠道携带耐万古霉素肠球菌的研究

于艳华 许淑珍*

(首都医科大学附属北京友谊医院 北京 100050)

摘要: 调查住院病人、门诊病人和正常人粪便中耐万古霉素肠球菌的携带率及其耐药表型、基因型和同源性, 为临床预防和治疗选药提供依据。根据 CLSI 指南做药敏试验, 用 PCR 法检测万古霉素耐药基因, 用重复基因外回文序列-聚合酶链反应(REP-PCR)进行同源性分析。从住院病人肠道中分离出 31 株(20.67%)耐万古霉素肠球菌, 其中 22 株 VRE 为 VanA 基因型, 9 株 VIE 为 VanC1 基因型。22 株 VRE 同源性分析, A 型有 19 株, 其中 A1 型 4 株, A2 型 6 株, A3 型 4 株, A4 型 3 株, A5 型 2 株。B 型、C 型、D 型各 1 株。9 株 VIE 中有 3 对菌株分别有 100%同源性。门诊病人分离出 4 株 VIE(4%), 为 VanC1 型, 其中两株有 100%同源性。正常人中分离出 11 株(27.5%)VIE, 8 株为 VanC1 型, 3 株为 VanC2 型; 11 株 VIE 同源性分析, 以 A 型为主, A1 型有 1 株, A2 型有 2 株, A3 型有 1 株, A4 型有 1 株, D1、D2、D3 型各有 1 株, B、C、E 型各有 1 株。2 株住院病人 VIE 与 2 株门诊病人 VIE 有 100%同源性, 另外 2 株住院病人 VIE 与 1 株门诊病人 VIE 有 100%同源性。他们与正常人分离的 VIE 同源性低。22 株 VRE 对万古霉素的 MIC 值 $>512 \mu\text{g/mL}$, 16 株 VIE 对万古霉素的 MIC 值为 $16 \mu\text{g/mL}$ 。8 株 VIE 对万古霉素 MIC 值为 $8 \mu\text{g/mL}$ 。可见住院病人肠道中 VRE 携带率高, 是医院感染的危险因素, 46 株耐万古霉素肠球菌的耐药表型与耐药基因型一致; 耐万古霉素肠球菌对多种抗菌药物耐药; 部分菌株有较高的同源性。

关键词: 万古霉素, 耐药, 肠球菌, 同源性, 肠道

Study on Vancomycin-resistant Enterococci Carried by Intestinal Tract in Different People Groups

YU Yan-Hua XU Shu-Zhen*

(Beijing Friendship Hospital-affiliate of the Capital University of Medical Sciences, Beijing 100050)

Abstract: To investigate the rate of carriage, the phenotype, the genotype and homology in stool specimen from outpatients, inpatients and health adult for prevention and guiding the clinical treatment. According to CLSI's guideline, antimicrobial susceptibility tests were performed; To detect vancomycin resistant gene by PCR; To analyze the homology by REP-PCR method. The vancomycin resistant carriage rate in intestinal tract of inpatients was 20.67%. All 22 isolates harbored VanA genotype; 9 isolates harbored VanC1 genotype. The homology in 22 vancomycin resistant enterococci was mostly type A, which was divided into A1-A5 subtypes, and they had high homology. Type A had 19 isolates. Of all, type A1 had 4 isolates; type A2 had 6

* 通讯作者: ✉: xushuzhen123@sohu.com

收稿日期: 2007-07-18; 接受日期: 2007-11-28

isolates; type A3 had 4 isolates; type A4 had 3 isolates; type A5 had 2 isolates. Type B, C, D had no subtypes. Three pairs of isolates had 100% homologies. There were 4 isolates (4%) separated from outpatients. All were vanC1 types. Two were likely to be the same isolate. There were 11 isolates (27.5%) separated from health adults. Of all, 8 isolates were VanC1, and the others were vanC2. The homology in 11 VIE was mostly type A, which was divided into A1-A4 subtypes. Type A1 had 1 isolate; type A2 had 2 isolates; type A3 had 1 isolate; type A4 had 1 isolate. Type D1, D2, D3 was 1 isolate separately. Type B, C, E had no subtypes. Two VIE from inpatients and two from outpatients had 100% homologies. The other two VIE from inpatients and two from outpatients had 100 homologies, too. They had low homology with the isolates from health adults. Minimum inhibitory concentration (MIC) of 22 VRE to vancomycin were $> 512 \mu\text{g/mL}$; MIC of 16 VIE to vancomycin were $16 \mu\text{g/mL}$; MIC of 8 VIE to vancomycin were $8 \mu\text{g/mL}$. It is a risk factor for hospital infection that VRE carriage of inpatients in intestinal tract is high. There is 100% agreement between phenotypes and genotypes in 46 vancomycin resistance enterococci. VRE are multiresistant. Part isolates have high homology.

Keywords: Vancomycin, Resistance, Enterococci, Homology, Intestinal tract

肠球菌是引起医院感染的主要病原菌之一, 临床分离菌株常常对多种抗菌药产生耐药性, 但对万古霉素的耐药率一直较低^[1], 仍是治疗肠球菌引起重症感染的首选药物。近年来, 不断出现耐万古霉素肠球菌的医院感染, 给临床治疗带来困难。为此, 本文主要调查住院病人和门诊病人肠道中携带耐万古霉素肠球菌的情况并对分离株进行表型、基因型和同源性分析。旨在为临床预防和治疗选药提供科学依据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 粪便标本与质控菌株: 2006年9月-2007年8月随机采集北京友谊医院 150 名住院病人的粪便标本(主要分离自 ICU 病房, 其次是急诊病房, 神外病房)及 100 名门诊病人粪便标本(以消化科门诊病人为主), 40 名正常成人粪便标本(这些人近 3 个月来未服用抗菌药物)。粪肠球菌 ATCC29212、粪肠球菌 ATCC51299。

1.1.2 抗菌药物: 药敏纸片: 替考拉宁($30 \mu\text{g}/\text{片}$)、红霉素($15 \mu\text{g}/\text{片}$)、氨苄西林($10 \mu\text{g}/\text{片}$)、呋喃妥因($300 \mu\text{g}/\text{片}$)、链霉素($300 \mu\text{g}/\text{片}$)、庆大霉素($120 \mu\text{g}/\text{片}$)、氯霉素($30 \mu\text{g}/\text{片}$)、左氧氟沙星($5 \mu\text{g}/\text{片}$)、环丙沙星($5 \mu\text{g}/\text{片}$)、多西环素($30 \mu\text{g}/\text{片}$)、米诺环素($30 \mu\text{g}/\text{片}$)均购自中国药品生物制品检定所。万古霉素($30 \mu\text{g}/\text{片}$)购自生物梅里埃公司。万古霉素标准品购自中国药品生物制品检定所。

1.1.3 主要试剂和仪器: PCR试剂及电泳用琼脂糖

均购自赛百盛公司。M-H琼脂购自BBL公司。万古霉素筛选培养基主要成分: 胰胨, 酵母浸膏, KH_2PO_4 , 葡萄糖, 琼脂, NaN_3 , TTC. VITEK-2 compact 和 VITEK-32 自动微生物系统为生物梅里埃公司产品。AG-9600 型PCR仪购自美国 Biotronic公司。

1.1.4 PCR 引物: vanA 基因引物 5'-GCTATCA GCTGTACTC-3' 和 5'-CAGCGGCCATCATACGG-3'; vanC1 基因引物 5'-AGCTGACTTTTCTAG CCAAG-3' 和 5'-CAGTGCAATCAATTGCTCTAC-3'; vanC2/3 基因引物 5'-CAGCAGCCATTGGCG TACAA-3' 和 5'-CAAGCAGTTTTTGTAGTTC-3'。REP-PCR 引物 5'-IIICGICGICATCIGGC-3' 和 5'-ICGICTTATCIGGCCTAC-3'。

1.2 方法

1.2.1 筛选耐万古霉素肠球菌: 将粪便接种于含万古霉素的选择性琼脂平板和液体增菌管内, 放置 35 培养 24 h-48 h, 观察结果。对筛选出的菌株再用纸片扩散法或琼脂稀释法确证肠球菌耐万古霉素。

1.2.2 菌株鉴定: 筛选出的全部菌株均用 VITEK-2 compact 和 VITEK-32 全自动微生物鉴定仪鉴定。

1.2.3 药敏试验: 依据 2006 年美国临床实验室标准化研究所(CLSI)推荐的纸片扩散法和琼脂稀释法进行操作和结果判断。

1.2.4 基因组 DNA 的提取: 参照文献[2]。

1.2.5 质粒 DNA 的提取: 参照文献[3]。

1.2.6 PCR 法检测万古霉素耐药基因: 扩增条件: 预变性 93°C 2 min; 变性 93°C 1 min, 退火 55°C 1 min,

延伸 72℃ 1 min, 35 个循环; 72℃延伸 2 min。20 μL 反应体系: Taq DNA 聚合酶 1 U, 10×buffer 2 μL, dNTPs 各 0.2 mmol/L, 模板 4 μL, 上下游引物各 1 μL, 无菌双蒸水补足体积。vanA 基因扩增片段约为 783 bp, vanC1 基因扩增片段约为 800 bp, vanC2/3 基因扩增片段约为 577 bp。

1.2.7 扩增产物检测: 琼脂糖凝胶(含 0.5 μg/mL 溴化乙锭)100V 电压电泳 20 min ~ 30 min, 全自动凝胶图像分析系统显像观察并拍照。PCR 阳性产物由法特捷公司进行 DNA 双脱氧法测序。测序结果与 GenBank 中序列比较。

1.2.8 REP-PCR法检测万古霉素耐药菌株同源性: 扩增条件: 预变性 95℃ 2 min; 变性 94℃ 3 s, 92℃ 30 s, 退火 35℃ 1 min, 延伸 65℃ 8 min, 35 个循环; 65℃延伸 8 min。20 μL反应体系: 10×buffer 2.5 μL, 25 mmol/L MgCl₂ 1 μL, 25 mmol/L dNTPs 各

0.25 mmol/L, 上下游引物 100 μmol/L 各 0.75 μL, TaqDNA 聚合酶 2.5 U/μL 0.4 μL, 无菌双蒸水补足体积。用煮沸法提取基因组 DNA, 扩增产物 5 μL 加入 0.8%含 EB 的琼脂糖凝胶孔中, 90 V 电压电泳 1 h, 紫外灯下观察结果, 凝胶成像系统成像保存。分型方法: 不同型之间相差 3 条带, 亚型之间相差 1~2 条带, 同一亚型为相同的克隆株。

2 结果

2.1 住院病人、门诊病人和正常人肠道分离菌株情况

2.1.1 住院病人肠道分离菌株情况: 住院病人肠道中分离出 31 株(20.67%)耐万古霉素肠球菌, 其中 22 株(70.97%)VRE 为 VanA 基因型, 9 株(29.03%)VIE 为 VanC1 基因型。耐万古霉素肠球菌的携带率及使用万古霉素情况的调查结果, 见表 1。

表 1 不同病区病人耐万古霉素肠球菌的携带率及使用万古霉素情况的调查结果 Table 1 The investigation results of VRE's carriage and vancomycin usage from different area patients								
科室 (Division)	屎肠球菌 (<i>E.faecium</i>)		鸪鸡肠球菌 (<i>E.gallinarum</i>)		服用过万古霉素 (Have eaten vancomycin)		未服万古霉素 (Haven't eaten vancomycin)	
	株数 (Strains)	分离率(%) (Isolating rate)	株数 (Strains)	分离率(%) (Isolating rate)	株数 (Strains)	百分率(%) (Isolating rate)	株数 (Strains)	百分率(%) (Isolating rate)
ICU 病房 (ICU ward)	7	4.7	2	1.3	5	16.1	4	12.9
急诊病房 (Emergency ward)	7	4.7	1	0.7	6	19.4	2	6.5
神外病房 (NS ward)	3	2.0	0	0	2	6.5	1	3.2
神内病房 (The Medical Department of Neurology ward)	3	2.0	0	0	1	3.2	2	6.5
其他 (The others)	2	1.3	6	4.0	6	19.4	2	6.5
总计 (Sum)	22	14.7	9	6.0	20	64.5	11	35.5

2.1.2 门诊病人肠道分离菌株情况: 门诊病人分离出 4 株 VIE, 占 4%, 均为鸪鸡肠球菌。

2.1.3 正常人肠道分离菌株情况: 正常人分离出 11 株 VIE, 占 27.5%。其中, 鸪鸡肠球菌 8 株, 铅黄肠球菌 3 株。

2.2 46 株万古霉素耐药菌株(22 株 VRE 和 24 株 VIE)对 12 种抗菌药物的药敏结果

如表 2 所示, 22 株 VRE 对万古霉素的 MIC 值

>512 μg/mL, 16 株 VIE 对万古霉素的 MIC 值为 16 μg/mL。8 株 VIE 对万古霉素 MIC 值为 8 μg/mL。

2.3 耐药基因检测结果

46 株万古霉素耐药菌株 22 株为 VanA 型肠球菌, 21 株为 VanC1 型肠球菌, 3 株为 VanC2 型肠球菌。随机选择 3 株 VanA 型、4 株 VanC1 型和 2 株 VanC2 型进行双向测序(PCR 电泳结果见图 1、图 2), VanA 基因与序列 EF206284.1 中的 VanA 比较均有 97%的

表 2 46 株耐万古霉素肠球菌对 12 种抗生素药敏率(%)
Table 2 The drug resistance to 12 antibiotics in 46 VRE

抗菌药物 (Antibacterials)	耐药(Resistant)		中介(Intermediate)		敏感(Susceptible)	
	株数 (Strains)	耐药率(%) (Resistant rate)	株数 (Strains)	中介率(%) (Intermediate rate)	株数 (Strains)	敏感率(%) (Susceptible rate)
万古霉素(Vancomycin)	22	47.8	24	52.2	0	0.0
替考拉宁(Teicoplanin)	22	47.8	0	0.0	24	52.2
红霉素(Erythromycin)	36	78.3	9	19.6	1	0.1
氨苄西林(Ampicillin)	35	76.1	0	0.0	11	23.9
呋喃妥因(Furadantin)	27	58.7	4	8.7	15	32.6
高水平链霉素(High level Streptomycin)	20	43.5	3	6.5	23	50.0
氯霉素(Chlormycetin)	1	2.2	2	4.3	43	93.5
高水平庆大霉素(High level Gentmycin)	32	69.6	0	0.0	14	30.4
左氧氟沙星(Levofloxacin)	34	73.9	6	13.0	6	13.0
环丙沙星(Ciprofloxacin)	36	78.3	7	15.2	3	6.5
多烯环素(Doxycycline)	9	19.6	4	8.7	33	71.7
米诺环素(Minocycline)	12	26.1	3	6.5	31	67.4

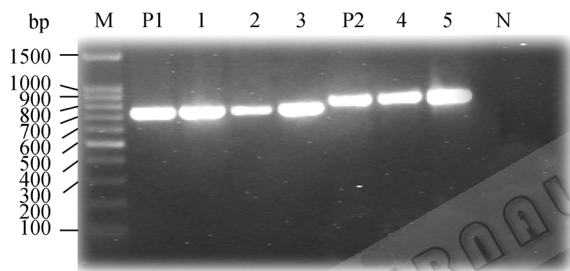


图 1 万古霉素耐药基因 PCR 电泳图

Fig. 1 The PCR results of vancomycin resistance genes
M: DNA marker; P1: 已测序 VanA 基因的阳性对照; P2:已测序 VanC1 基因的阳性对照; N: 阴性对照; 1,2,3: VanA 型菌株的阳性产物; 4,5: VanC1 型菌株的阳性产物。
M: DNA marker; P1: PCR positive control of vanA sequenced; P2: PCR positive control of vanC1 sequenced; N: negtive control; 1,2,3: PCR positive products of vanA; 4,5: PCR positive products of vanC1.

同源性, VanC1 型菌株中 3 株与序列 AF162694.1 比较都有 99%的同源性, 1 株有 100%同源性。VanC2 型菌株与序列 L29638.1 比较有 99%的同源性。

2.4 46 株万古霉素耐药肠球菌的同源性比较

2.4.1 22 株住院病人分离的 VRE 同源性比较: 住院病人分离的 22 株 VRE 扩增出 3-9 条带, 大小在 100 bp-2000 bp 之间。共分为 4 个型, 用 A-D 表示。A 型又分为 A1-A5 亚型, B、C、D 型没有亚型。4 种基因型中主要以 A 型为主。A 型有 19 株, 其中, A1

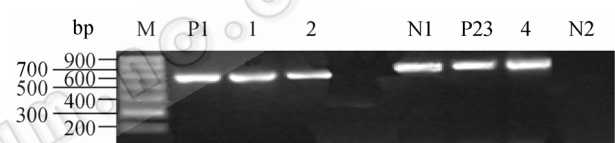


图 2 万古霉素耐药基因 PCR 电泳图

Fig.2 The PCR results of vancomycin resistance genes
M: DNA marker; P1:已测序 VanC2 基因的阳性对照; P2:已测序 VanC1 基因的阳性对照; N1 :VanC2 基因的阴性对照; N2 :VanC1 基因的阴性对照; 1,2 : VanC2 型菌株的阳性产物; 3,4 : VanC1 型菌株的阳性产物。
M: DNA marker; P1:PCR positive control of vanC2 sequenced; P2: PCR positive control of vanC1 sequenced; N1 : negtive control of vanC2; N2 :negtive control of vanC1; 1,2 :PCR positive products of vanC2; 3,4 : PCR positive products of vanC1.

型 4 株, A2 型 6 株, A3 型 4 株, A4 型 3 株, A5 型 2 株。B 型、C 型、D 型各 1 株。如图 3 中, 由左向右依次为 A3、B、C、D、A1、A1、A2、A5、A3、A2、A3、A4 型。

如图 3 所示, 5 号与 6 号, 1 号、9 号与 11 号, 7 号与 10 号, 均各自有 100%的同源性。5 号与 6 号分别来自儿科, 心脏二区; 1 号、9 号与 11 号均来自急诊; 7 号与 10 号分别来自神经内科, 中心 ICU。来自不同病房的患者肠道携带 VRE 有 100%同源性, 可见 VRE 传播途径之广泛。1 号、9 号与 11 号均来自急诊, 并且它们分离的时间相差非常近, 故同一菌

株播散的可能性较大。

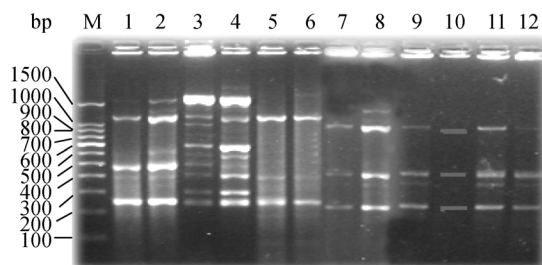


图3 12株粪便分离的耐万古霉素肠球菌 REP-PCR 电泳图谱

Fig. 3 The REP-PCR electrophoregram of 12 VRE isolated from feces

M: DNA Marker; 1-12: Strain 1-12.

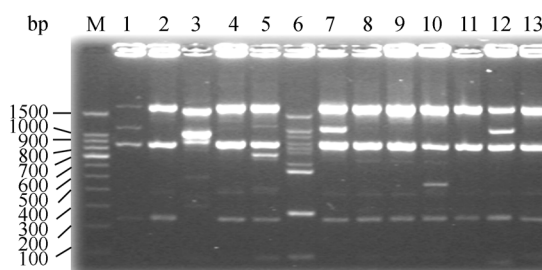


图4 13株粪便分离的 VIE 的 REP-PCR 电泳图谱

Fig. 4 The REP-PCR electrophoregram of 13 VIE isolated from feces

M: DNA Marker; 1-13: Strain 1-13.

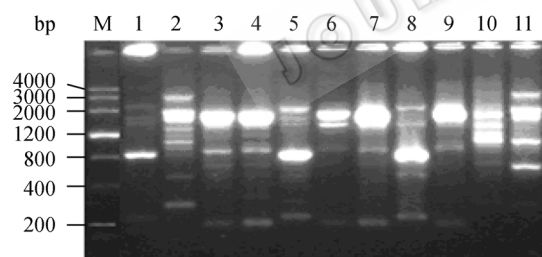


图5 11株粪便分离的 VIE 的 REP-PCR 电泳图谱

Fig. 5 The REP-PCR electrophoregram of 11 VIE isolated from feces

M: DNA Marker; 1-11: Strain 1-11.

2.4.2 13株VIE(9株为住院病人分离,4株为门诊病人分离)同源性比较:13株VIE可扩增出4-10条带,大小在100 bp – 2000 bp之间,共分为4个型。用A-D表示。A型分为A1-A4型。B、C、D没有亚型。4种基因型主要以A1型为主。A1型有4株,A2型有3株,A3型有2株,A4型有1株。B、C、D型各有1株。图4中,由左向右依次为A2、A1、B、A1、

C、D、A2、A3、A3、A4、A1、A2、A1。3号菌株为粪肠球菌,5号菌株为屎肠球菌,其余均为鹌鸡肠球菌。

如图4所示,2号、4号、11号、13号有100%同源性;1号、7号、12号有100%同源性;8号、9号有100%同源性。2号、4号、11号、13号分别来自风湿病房、胃肠肝胆病房、消化门诊、消化门诊;1号、7号、12号分别来自急诊病房、消化病房、消化门诊;8号、9号分别来自呼吸病房、急诊病房。

2.4.3 11株正常人分离的VIE同源性比较:正常人分离的11株VIE可扩增出4-10条带,大小在200 bp – 2000 bp之间,共分为5个型。用A-E表示。A型分为A1-A4型。D型分为D1-D3型。B、C、E没有亚型。4种基因型主要以A1型为主。A1型有1株,A2型有2株,A3型有1株,A4型有1株。D1、D2、D3各有1株。B、C、E型各有1株。图5中,由左向右依次为D1、E、A4、A3、D3、A1、A2、D2、A2、B、C。1号、5号与8号均为铅黄肠球菌,其余8株均为鹌鸡肠球菌。

3 讨论

肠球菌是寄生在人体肠道中的一类较为常见的条件致病菌。在机体免疫力低下时,可引起多系统多部位感染,据美国疾病控制中心报导肠球菌已成为医院内感染占第二位的病原菌^[4]。肠球菌医院内感染率和对多种抗生素尤其是万古霉素的耐药性正逐年升高,而各种部位的感染一方面是由于各种途径的感染,另一方面就是肠道菌群的移位,后者主要发生在免疫力低下的患者。

本次分离出46株耐万古霉素肠球菌,高耐药VRE株占20.67%,未从正常人和门诊病人肠道中分离出VRE,仅分离出天然中度耐药的鹌鸡肠球菌和铅黄肠球菌VIE。正常人肠道携带VIE高于住院病人和门诊病人的携带率,这可能与正常人未服用抗菌药物相关。住院病人较门诊病人服用更大量、更多种抗菌药物,使抗菌药物敏感菌株被抑制或杀死,导致高耐药VRE增多。

从调查结果可以看出,肠道中携带的VRE和VIE是造成医院感染和耐药菌株散播的潜在危险因素。国外报道在ICU病房病人肠道VRE分离率高达12.2%^[5]–33%^[6]。美国院内VRE的散播是一个很

严重的问题, CDC病人肠道VRE的携带率达到16%–19%。也有报道VRE在肠道中的定植率远远高于它的感染率。住院病人中高危患者的携带率是其感染率的10倍之多^[7,8]。本次实验中耐药菌株主要分离于ICU病房、急诊病房、神外病房,而这些住院病人中有64.5%用过万古霉素。这些患者均属于重症患者或者手术后,均为长时间住院患者。他们免疫力低下,易并发多重感染,耐药菌株在药物选择性压力下被选择出来,易造成医院感染。因此,临床应注意对抗菌药物的合理应用。

从药敏试验看出, VRE对万古霉素高度耐药,对其他多种抗菌药物耐药率亦较高,达43.5%–78.3%,但对氯霉素耐药率较低(2.2%)。故临床上出现VRE菌株仅对氯霉素敏感时,可以选用氯霉素治疗。从同源性分析看出,住院病人分离的VRE菌株之间有较高同源性,这就提示了临床应该加强院内消毒,医护人员对可能传播的途径采取适当措施,防止交叉感染。

REP-PCR是一种多位点的DNA指纹技术,基于天然的扩增,高度保守,重复的DNA序列,适合于大多数革兰阴性杆菌,经试验证实对肠球菌也适用。REP-PCR方法简单、精确、速度快、花费低,被认为是一种高效的分析方法。

参 考 文 献

[1] 刘贵建, 许淑珍, 马 越, 等. 北京地区和其他地区临

床分离的肠球菌耐药性比较分析. 中华医学杂志, 2003, 83(12): 1049–1052.

[2] Seo K, Lim J, Yoo H, *et al.* Comparison of vancomycin resistant enterococci isolates from human, poultry and pigs in Korea. *Veterinary Microbiology*, 2004, 106(2005): 225–233.

[3] 李 爽, 张 正. 对万古霉素耐药的11株肠球菌的药敏表型及基因检测. 中国检验医学杂志, 2005, 28(4): 426–429.

[4] 唐先兵, 司书毅. 耐万古霉素肠球菌耐药机制的研究进展. 国外医学药学分册, 2003, 3(30): 166–167.

[5] AM L, TN L, SE G, *et al.* Colonization with vancomycin-resistant enterococci (VRE) in intensive care unit patients in Cordoba City, Argentina. *Rev Argent Microbiol*, 2006, 38(1): 28–30.

[6] GH F, ST M, AP C, *et al.* Prevalence and factors associated with rectal vancomycin-resistant enterococci colonization in two intensive care units in São Paulo, Brazil. *Braz J Infect Dis*, 2005, 9(1): 64–69.

[7] Garbutt JM, Littenberg B, Evanoff BA, *et al.* Enteric carriage of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* inpatients tested for *Clostridium difficile*. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 1999, 20(10): 664–670.

[8] Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for preventing spread of vancomycin resistance. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 1995, 16(2): 105–113.

[9] Montecalvo MA, de Lancestre H, Carraher M, *et al.* Natural history of colonization with vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 1995, 16(12): 680–685.

稿件书写规范

论文中有关正、斜体的约定

物种的学名: 菌株的属名、种名(包括亚种、变种)用拉丁文斜体。属的首字母大写, 其余小写, 属以上用拉丁文正体。病毒一律用正体, 首字母大写。

限制性内切酶: 前三个字母用斜体, 后面的字母和编码正体平排, 例如: *Bam*HI、*Eco*RI、*Msp*I、*Sau*3AI 等。

氨基酸和碱基的缩写: 氨基酸缩写用3个字母表示时, 仅第一个字母大写, 其余小写, 正体。碱基缩写为大写正体。

基因符号用小写斜体, 蛋白质符号首字母大写, 用正体。