

· 论 著 ·

头孢他啶与头孢替坦对产 ESBL 肠杆菌耐药表型及交叉耐药情况分析*

肖亚雄^{1,2}, 朱波¹, 沈伟¹, 黄忠团¹, 彭宇生¹, 王鹏¹, 陈丽萍¹, 张婷婷¹

(1. 四川省宜宾市第一人民医院检验科, 四川宜宾 644600; 2. 中国医学科学院基础医学研究所/北京协和医学院基础学院, 北京 100005)

摘要:目的 通过头孢他啶(CAZ)、头孢替坦(CTT)对产超广谱 β 内酰胺酶(ESBL)大肠埃希菌(ECO)和肺炎克雷伯菌(KPN)的耐药情况并根据分布图进行相关性分析,探讨该两种抗菌药物在临床上的应用。方法 采用 Whonet5.6 软件对分别对 2012—2015 年间分离出的 1 311 株 ECO(750 株产 ESBL)和 898 株 KPN(306 株产 ESBL)进行 CTT 与 CAZ 的耐药表型分析,并用实验解释结果分布图分析两种抗菌药物间的关系。结果 ESBL⁺ KPN 对 CAZ 耐药率为 41.2%,对 CTT 耐药率为 14.1%,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。ESBL⁺ ECO 对 CAZ 的耐药率为 34.6%,对 CTT 耐药率为 1.1%,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。在 ESBL⁻ 菌株中也存在相同现象。CAZ 在 ESBL⁺ KPN 菌株中最低抑菌浓度(MIC)平均值最高为 6.39 $\mu\text{g}/\text{mL}$,在 ESBL⁻ KPN 菌株中最低为 1.37 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。CTT 平均 MIC 值也在 ESBL⁺ KPN 菌株中最高,在 ESBL⁻ KPN 菌株中最低。CAZ 与 CTT 在所有菌株中 MIC 范围分别是 1~64、4~64 $\mu\text{g}/\text{mL}$;CAZ 与 CTT 在 ESBL⁻ 菌株交叉敏感率均在 90.0%以上,交叉耐药率在 5.0%以下。ESBL⁺ 菌株中交叉敏感率低于 70.0%,其中 ESBL⁺ KPN 菌株 CAZ 与 CTT 交叉耐药率高达 13.4%。结论 抗菌药物交叉敏感性及耐药性结果对于指导临床选药或换药具有重要的临床意义。

关键词:头孢替坦; 头孢他啶; 分布图; 肠杆菌

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.17.017

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)17-2380-04

Resistant phenotype and correlation analysis of ESBL-producing enterobacteriaceae between Cefotetan and Ceftazidime*

XIAO Yaxiong^{1,2}, ZHU Bo¹, SHEN Wei¹, HUANG Zhongtuan¹, PENG Yusheng¹,WANG Peng¹, CHEN Liping¹, ZHANG Tingting¹

(1. Department of Clinical Laboratory, the First People's Hospital of Yibin City Sichuan Province, Yibin, Sichuan 644600, China; 2. Institute of Basic Medical Sciences Chinese Academy of Medical Sciences/School of Basic Medicine of the Peking Union Medical College, Beijing 100005, China)

Abstract: Objective To explore the clinical application of antibiotics Ceftazidime(CAZ) and Cefotetan(CTT) by analysis susceptibility and scatter of the CAZ and CTT against Escherichia coli(ECO) and Klebsiella pneumoniae(KPN). **Methods** The drug sensitivity analysis of 1 311 strains of ECO and 898 strains of KPN isolated from 2012 to 2015 and the relationship between CAZ and CTT was analyzed by using the Whonet 5.6 software. **Results** The resistance rate of ESBL⁺ KPN to CAZ was 41.2% and the rate to CTT was 14.1%, the difference was statistically significant($P < 0.05$). The resistance rate of ESBL⁺ ECO to CAZ was 34.6% and the rate to CTT was 1.1%, the difference was statistically significant($P < 0.05$). The average value of MIC of CAZ was highest in group of ESBL⁺ KPN, it was 6.39 $\mu\text{g}/\text{mL}$. And it was lowest in group of ESBL⁻ KPN, it was 1.37 $\mu\text{g}/\text{mL}$. The average value of MIC of CTT was highest in group of ESBL⁺ KPN, it was 6.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$. And the lowest was in group of ESBL⁻ KPN. The range of MIC of CAZ was 1—64 $\mu\text{g}/\text{mL}$, and the range of CTT was 4—64 $\mu\text{g}/\text{mL}$ in all groups. The cross sensitivity of CAZ and CTT was more than 90.0%. The cross resistance was less than 5.0%. The cross sensitivity of CAZ and CTT was less than 70.0% in ESBL⁺ group. And the cross resistance was up to 13.4%. **Conclusion** The cross resistance and cross sensitivity of the two antibiotics is very important in guiding clinical antibiotic selection or replacement.

Key words: Ceftazidime; Cefotetan; scatter plot; Enterobacter

头孢替坦(CTT)别名双硫唑甲氧头孢菌素,是一种人工半合成的新型抗菌药物,由于具有 7 α -甲氨基取代基的头孢结构,此结构上的改变使得其抗 β -内酰胺酶的作用增强。部分早期文献将该抗菌药物归为二代或三代头孢菌素,但由于其与普通二代或三代头孢结构及功能的差异实则应归为头霉素类,其药用形式为二钠盐。头孢他啶(CAZ)也为人工合成抗菌药物,归为第三代头孢菌素。两种抗菌药物在美国临床实验室标准化协会(CLSI)文献中对肠杆菌科细菌有独立而明确的判读拐

点。关于治疗药物的选择方面国内诸多专家也将头霉素类及头孢菌素类(三、四代)列为备选抗菌药物,其中 CTT 是头霉素类代表药物之一^[1],而 CAZ 是三代头孢中的代表药物之一,也是临床使用较多的抗菌药物。目前就这两种抗菌药物对于产超广谱 β 内酰胺酶(ESBL)肠杆菌科细菌耐药性报道较多^[2-4],但两种抗菌药物间的交叉耐药性及敏感性报道较少。本文以 2012—2015 年临床分离的大肠埃希菌(ECO)和肺炎克雷伯菌(KPN)作为研究对象,通过 Whonet 软件进行耐药分析,并利

* 基金项目:宜宾市科技局、宜宾市卫生局(现卫计委)重点科技计划资助项目(2012SF005)。

作者简介:肖亚雄,男,副主任技师,主要从事临床微生物耐药监测与机制研究。

用软件功能进行两种抗菌药物实验解释的分布图进行交叉耐药及交叉敏感性分析,以期为临床使用此两种抗菌药物提供指导,现报道如下。

1 材料与与方法

1.1 标本来源 收集 2012—2015 年本实验室从临床患者的除痰、咽拭子、鼻拭子、粪便标本以外的其他临床标本(包括全血、尿液、脓液、胆汁、脑脊液、胸腹腔积液、穿刺液)分离出的肠杆菌科细菌。所有标本采集与培养严格按照有关文献指南操作^[5-7]。

1.2 方法

1.2.1 菌株分离培养 所有临床标本根据《全国临床检验操作规程》^[5]及时接种于相应培养基中,立即放入含 5%CO₂ 浓度微生物培养箱 24~48 h 观察;全血培养标本,参照仪器说明书,待仪器自动报阳后,将标本转种于血琼脂平板及巧克力平板,培养分离出可疑致病菌纯菌落进行后续操作。

1.2.2 细菌鉴定与药敏试验 将已经分离纯化的可疑致病菌根据操作说明,将细菌调制成 0.50~0.62 麦氏浓度菌悬液,利用梅里埃 Vitek-2 compact 全自动鉴定及药敏试验分析系统进行细菌鉴定与药敏实验。质控菌株为大肠埃希菌(ATCC25922、ATCC35218)、肺炎克雷伯菌(ATCC700603)购于温州康泰公司。细菌药敏试验折点判断标准参照 2016 年 CLSI-M100S。

1.2.3 ESBL 表型确证实验 凡是 Vitek-2 Compact 仪器鉴定并报告 ESBL⁺ 的菌株均采用双纸片(阿莫西林、阿莫西林/克拉维酸)及(CAZ、CAZ/克拉维酸)进行确证,CTT 对于肠杆

菌判读折点为敏感(S)≤16 μg/mL,耐药(R)≥64 μg/mL,中介(I)=32 μg/mL,CAZ 的判读折点为 S≤4 μg/mL,R≥16 μg/mL,I=8 μg/mL。药敏纸片含量及确证方法见参考 CLSI-M100S 文件。

1.3 统计学处理 药敏统计采用 Whonet 5.6 软件分析。1 周内 2 次分离出同一菌株的只统计 1 次。率的比较采用卡方检验,统计软件为 SPSS13.0 软件包。P<0.05 为差异有统计学意义。

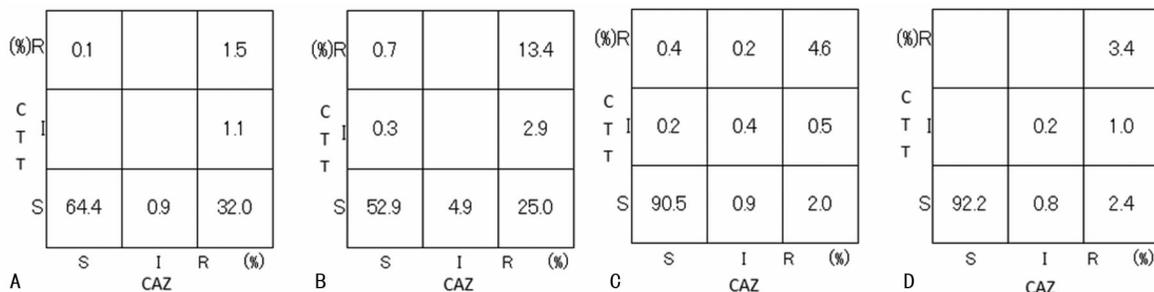
2 结果

2.1 耐药表型分析 首先对同一菌株不同抗菌药物的耐药性进行比较。从表 1 可以看出,对于 ESBL⁺ ECO 的 CAZ 耐药率为 34.6%,而 CTT 的耐药率仅为 1.6%,差异具有统计学意义($\chi^2 = 272.99, P < 0.05$),在 ESBL⁺ KPN 菌株中 CAZ 和 CTT 的耐药率分别为 41.2%、14.1%,差异具有统计学意义($\chi^2 = 54.97, P < 0.05$);在 ESBL⁻ ECO 菌株中 CAZ 与 TCC 耐药性分别为 7.5%、5.2%,ESBL⁻ KPN 的 CAZ 耐药率为 6.8%高于 CTT 3.4%的耐药性,差异具有统计学意义($\chi^2 = 6.338, P = 0.01$);同一抗菌药物不同菌株耐药性进行比较,可见对 CAZ 耐药性最高的是 ESBL⁺ KPN 菌株,耐药率高达 41.2%,其次为 ESBL⁺ ECO 耐药率为 34.6%,耐药性最低的为 ESBL⁻ KPN,耐药率为 6.8%;对 CTT 耐药率最高的为 ESBL⁺ KPN,耐药率高达 14.1%。CTT 在 ESBL⁻ ECO 菌株耐药率为 5.2%,高于 ESBL⁺ ECO 的耐药率,差异具有统计学意义($\chi^2 = 12.34, P < 0.05$),见表 1。

表 1 两种抗菌药物对于 ECO 和 KPN 的药敏结果

抗菌药物	ESBL ⁺				ESBL ⁻			
	ECO		KPN		ECO		KPN	
	CAZ	CTT	CAZ	CTT	CAZ	CTT	CAZ	CTT
n	749	750	306	306	560	561	592	592
耐药率(%)	34.6*	1.6 [△]	41.2*	14.1 [△]	7.5	5.2 [*]	6.8	3.4
中介率(%)	0.9	1.1	4.9	3.3	1.4	1.1	1	1.2
敏感率(%)	64.5	97.3	53.9	82.7	91.1	93.8	92.2	95.4
地区平均 MIC(μg/mL)	4.55	4.78	6.39	6.80	1.42	4.83	1.37	4.56
MIC 范围(μg/mL)	1~64	4~64	1~64	4~64	1~64	4~64	1~64	4~64

注:与对应 ESBL⁻ 菌比较,* P<0.05;与对应 ESBL⁺ 菌比较,^{*}P<0.05;与该菌株对应 CAZ 比较,[△]P<0.05。



注:A 为 ESBL⁺ ECO;B 为 ESBL⁺ KPN;C 为 ESBL⁻ ECO;D 为 ESBL⁻ KPN。

图 1 CAZ 与 CTT 对 4 种不同表型细菌分布图

2.2 本地区两种抗菌药物平均 MIC 范围比较 从表 1 看,本地区 CAZ 在 ESBL⁺ KPN 菌株中平均 MIC 最高为 6.39 μg/mL,其次为 ESBL⁺ ECO 菌株为 4.55 μg/mL,在 ESBL⁻ 菌株平均 MIC 均在 2 μg/mL 以下;对 CTT 在 ESBL⁺ ECO 菌株

平均 MIC 为 4.78 μg/mL,在 ESBL⁺ KPN 菌株为 6.80 μg/mL 高于前者。CTT 在 ESBL⁻ 菌株 ECO 与 KPN 平均 MIC 分别为 4.83、4.56 μg/mL。CAZ 在各菌株中的抗菌药物 MIC 范围均在 1~64 μg/mL,CTT 的 MIC 范围均在 4~64 μg/mL。

2.3 CAZ 与 CTT 结果解释分布图分析 从图 1-A、B 可以看出,ESBL⁺ECO 的 CTT 与 CAZ 交叉敏感率为 64.4%,而 ESBL⁺KPN 交叉敏感率仅为 52.9%,差异具有统计学意义($\chi^2 = 11.61, P < 0.05$);但是 ESBL⁺KPN 交叉耐药率(13.4%)明显高于 ESBL⁺ECO(1.50%),差异具有统计学意义($\chi^2 = 62.93, P < 0.05$);从图 1-C、D 可以看出对于 ESBL⁻ECO 与 KPN 交叉敏感率分别为 90.5%、92.2%,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.57, P = 0.45$),CTT 与 CAZ 交叉耐药率分别为 4.6%,3.4%,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.50, P = 0.48$);在图 1-A 右下象限,可以看到对 CAZ 耐药的 ESBL⁺ECO 菌株中,有 32%对 CTT 敏感,这一现象在 ESBL⁺KPN 中占 25%,见图 1-B。

3 讨论

2010 年之前,临床微生物界中凡是产 ESBL 肠杆菌尤其是产 ESBL 大肠埃希菌及肺炎克雷伯菌都应被视为对青霉素类、头孢菌素类及氨基糖苷类耐药,尽管体外试验敏感也应修正为耐药。因此从全国性的细菌耐药监测数据^[4,8]、临床微生物实验室数据^[9]、临床药理学^[10],以及医院感染控制诸多方面而言^[11-12],产 ESBL 肠杆菌包括大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌引起的感染均受到足够重视。故此前对于产 ESBL 细菌临床通常不会采用头孢菌素类抗菌药物进行相关感染的治疗,而是采用含酶抑制剂抗菌药物或更为高级的碳青霉烯类抗菌药物。2010 年美国 CLSI 公布了修订的头孢噻肟、CAZ、头孢曲松和氨基糖苷的判读标准,CLSI 文件指出临床实验室在使用 2010 年后的标准时,不必将头孢菌素类及氨基糖苷的药敏结果改为耐药,而是通过降低某些头孢菌素的敏感性的判读折点。若临床实验室参照新折点,判读为敏感的抗菌药物临床报告依然为敏感。因此按照此标准,CTT 与 CAZ 一旦体外实验敏感,可以作为治疗 ESBL⁺菌的候选药物。对此文献^[1]进行了较为详细的描述。但是目前单独就两种抗菌药物对 ESBL⁺肠杆菌的耐药表型及两种抗菌药物的交叉耐药性如何国内研究报道较少。

通过对两种抗菌药物在 ESBL^{-/+} ECO 及 ESBL^{-/+} KPN 中耐药性结果进行总结分析,可以得出如下结论。无论针对 CAZ 还是 CTT,ESBL⁺菌株耐药性都较 ESBL⁻菌株耐药性高,这一趋势与全国各地细菌耐药监测数据报道趋势一致。在 ESBL^{-/+} ECO 及 ESBL^{-/+} KPN 细菌中,CTT 耐药性明显较 CAZ 的耐药性低。如对于 ESBL⁺ ECO 对 CAZ 的耐药率高达 34.6%,而对 CTT 的耐药率仅仅为 1.6%。在 ESBL⁺ KPN 菌株中,两者耐药率分别为 41.2%、14.1%,巨大的耐药性差异值得深入研究。曾经在临床上有医生误将 CTT 归为二代或三代头孢菌素,从本数据耐药性分析结果也可以看出如此归类是不恰当的,当然其根本区别在于二者化学结构的差异。另外,从两种抗菌药物在本研究中的平均 MIC 分布情况来看,CAZ 在 ESBL⁺菌株的平均 MIC 为 5~6 $\mu\text{g}/\text{mL}$,但是在 ESBL⁻菌株的平均 MIC 为 1.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$,存在较大差异。但是 CTT 在 ESBL⁺菌株中的平均 MIC 分别为 4.78、6.80 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 与 ESBL⁻菌株平均 MIC 分别为 4.83、4.56 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的水平差异不明显。由于地区平均采用 Whonet 软件统计,无法给出具体均值及标准差,故在本文中未进行统计学分析。从 MIC 范围看,两种抗菌药物范围上限均为 64 $\mu\text{g}/\text{mL}$,但下限不同,CAZ 下限为 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$,CTT 下限为 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$,这可能与两种抗菌药物折点下限不同有关。

通过 CAZ 与 CTT 结果解释分布图分析可见,对于 ESBL⁻菌株,两种抗菌药物交叉敏感率高达 90%以上,而交叉耐

药率也均在 5%以下,结合耐药性分析可以推出,对于 ESBL⁻菌采用任意种抗菌药物做为临床治疗都可能有效。但是对于 ESBL⁺ ECO、KPN 交叉敏感率分别为 64.4%、52.9%,比起 ESBL⁻菌株明显降低。另外需要注意的是交叉耐药情况,在 ESBL⁺ ECO 中,交叉耐药率仅为 1.5%,但是 ESBL⁺ KPN 菌株中两种抗菌药物交叉耐药率高达 13.4%。临床如何正确处理这交叉耐药的 13.4% ESBL⁺菌株对于临床抗感染治疗具有十分重要的意义。更应该引起重视的是在 CAZ 耐药的 ESBL⁺ ECO 菌株中,有 32%对 CTT 敏感,这一现象在 ESBL⁺ KPN 中占 25%,这部分菌株在临床上更换 CTT 可能有效。因此当临床使用两种药物之一经验性治疗相关感染时,一旦使用一种抗菌药物无效换用另外一种抗菌药物的时候,应该参照替换抗菌药物的药敏结果。如果未进行该药敏实验,参照该地区抗菌药物交叉敏感性及耐药性结果对于指导临床选药或换药具有重要的临床意义。

总之,目前国内对于 ESBL 细菌的研究报道,高端医疗科研机构往往集中在分子机制方面^[13-14],而基层单位往往集中在细菌耐药表型分析上,而忽略了从临床已有的数据进行抗菌药物交叉敏感性及耐药性分析。本文就 CTT 与 CAZ 对 ESBL 大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌的耐药表型和交叉耐药情况进行了初步分析并得出了一些结论。但是由于目前国内类似报道较少,在笔者尚属于摸索阶段,并且本研究为体外实验数据,因此更深层次的数据挖掘和临床意义还有待有国内外有关专家同行进行更加深入的研究。

参考文献

- [1] 周华,李光辉,陈佰义. 2014 中国产超广谱 β -内酰胺酶肠杆菌科细菌感染应对策略专家共识[J]. 中华医学杂志, 2014,94(24):1847-1856.
- [2] 黄云昆,朱雯梅,姚瑶,等. 昆明市延安医院 2001—2012 年产超广谱 β -内酰胺酶大肠埃希菌耐药性变迁[J]. 中国感染与化疗杂志, 2015,15(2):146-148.
- [3] 邵春红,金炎,刘义刚,等. 2013 年山东省立医院细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2015,15(2):126-133.
- [4] 胡付品,朱德妹,汪复,等. 2014 年 CHINET 中国细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2015,15(5):401-410.
- [5] 叶应妩,王毓三,申子瑜. 全国临床检验操作规程[M]. 3 版. 南京:东南大学出版社, 2006:736-753.
- [6] 肖亚雄,朱波,沈伟,等. 生物梅里埃肠道细菌药敏试验试剂盒 ATBG(-)5 临床应用局限性分析[J]. 现代医药卫生, 2015,31(4):494-496.
- [7] 肖亚雄,沈伟,朱波,等. 川南某医院老年患者标本细菌分布及耐药性分析[J]. 检验医学与临床, 2013,10(6):666-668.
- [8] 窦红涛,谢秀丽,张小江,等. Mohnarin 2008 年度报告:肠杆菌科细菌耐药监测[J]. 中国抗生素杂志, 2010,35(7):556-564.
- [9] 刘文静,张小江,杨文航,等. 2008 年北京协和医院细菌耐药性监测结果分析[J]. 中国感染与化疗杂志, 2010,10(4):290-296.
- [10] 黄狄娜,邱卓婵,许韩波. 肠杆菌科细菌的分布及其产 ESBL 菌株的耐药性变迁[J]. 中国医院用药评价与分析, 2014,14(4):325-327.

胃癌患者治疗后的复发、转移判定,灵敏度较低,不能在早期做出较为准确的判断。所以本研究选择进展期胃癌新辅助化疗联合手术治疗后患者为研究对象,将 PET/CT 与血清 CEA 联合用于患者复发或转移的诊断,目前这方面研究还鲜见报道。

研究结果显示,对进展期胃癌新辅助化疗联合手术治疗后复发或转移无论是阳性确诊率还是阴性确诊率, PET/CT 均要高于 CEA,这表明 PET/CT 检查的诊断效率要高于血清 CEA 水平检测。PET/CT 联合 CEA 的阳性确诊率及阴性确诊率要高于单纯 PET/CT、CEA 检测,提示两种检查方式具有一定互补性,与相关报道符合^[14-15]。在灵敏度、特异度、准确性的比较中, PET/CT 联合 CEA 也要显著高于单纯 PET/CT、CEA 检测,体现出联合检测在诊断效率方面的优势。

综上所述,对进展期胃癌新辅助化疗联合手术治疗患者,在随访期内采用¹⁸F-FDG PET/CT 显像与血清 CEA 水平检测联合监测,对提高患者复发或者转移早期的诊断有一定价值,有助于患者病情进展的早期诊断,对复发或转移后的二次治疗有一定帮助,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] Wang T, Cai H, Sasazuki S, et al. Fruit and vegetable consumption, Helicobacter pylori antibodies, and gastric cancer risk; a pooled analysis of prospective studies in China, Japan, and Korea[J]. *Interl J Cancer*, 2017, 140(3): 591-599.
- [2] Lu J, Wang W, Zheng H, et al. Influence of total lymph node count on staging and survival after gastrectomy for gastric cancer; an analysis from a two-institution database in China[J]. *Ann Surg Oncol*, 2017, 24(2): 486-493.
- [3] Funaki H, Fujii Y, Miura S, et al. Treatment outcomes of advanced gastric cancer after neoadjuvant chemotherapy with S-1 and cisplatin[J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2016, 43(12): 1421-1423.
- [4] Sakai K, Kobayashi T, Higashiguchi M, et al. Successful treatment of local recurrence of advanced gastric cancer using curative gastrectomy via distal pancreatectomy after chemoradiotherapy[J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2016, 43(12): 1659-1661.
- [5] Suzuki N, Azami A, Todate Y, et al. An autopsy case of pulmonary tumor thrombotic microangiopathy that progressed slowly during chemotherapy for advanced gastric cancer[J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2016, 43(13): 2531-2534.
- [6] Kim S, Kang H, Moon S, et al. Clinical outcome of doublet

and triplet neoadjuvant chemotherapy for locally advanced gastric cancer[J]. *Korean J Gastroenterol*, 2016, 68(5): 245-252.

- [7] Kim D, Titt U, Mirkovic D. SU-F-T-130: [¹⁸F]-FDG uptake dose response in lung correlates linearly with proton therapy dose[J]. *Med Phys*, 2016, 43(6): 3491-3492.
- [8] Wang H, Zhang Y, Yu W, et al. Radiosensitizing effect of irisinquinone on glioma through the downregulation of HIF-1 α evaluated by ¹⁸F-FDG and ¹⁸F-FMISO PET/CT[J]. *Nucl Med Commun*, 2016, 37(7): 705-714.
- [9] Pecori B, Lastoria S, Caracò C, et al. Sequential PET/CT with [¹⁸F]-FDG predicts pathological tumor response to preoperative short course radiotherapy with delayed surgery in patients with locally advanced rectal cancer using logistic regression analysis[J]. *PLoS One*, 2017, 12(1): e0169462.
- [10] Abuodeh Y, Naghavi O, Ahmed A, et al. Prognostic value of pre-treatment F-18-FDG PET-CT in patients with hepatocellular carcinoma undergoing radioembolization[J]. *World J Gastro*, 2016, 22(47): 10406-10414.
- [11] Liu XE, Qiu HB, Liu JJ, et al. Combined preoperative concentrations of CEA, CA 19-9, and 72-4 for predicting outcomes in patients with gastric cancer after curative resection[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(23): 35446-35453.
- [12] Deng K, Yang L, Hu B, et al. The prognostic significance of pretreatment serum CEA levels in gastric cancer; a Meta-Analysis including 14651 patients[J]. *PLoS One*, 2015, 10(4): 124151.
- [13] Takata A, Kurokawa Y, Fujiwara Y, et al. Prognostic value of CEA and CK20 mRNA in the peritoneal lavage fluid of patients undergoing curative surgery for gastric cancer[J]. *World J Surg*, 2014, 38(5): 1107-1111.
- [14] Wong S, Yu L, Wang K, et al. Efficacy of ¹⁸F-FDG PET/CT in investigation of elevated CEA without known primary malignancy[J]. *Indian J Radiol Imaging*, 2016, 26(3): 405-410.
- [15] Ko H, Hsu H, Huang W, et al. Value of ¹⁸F-FDG uptake on PET/CT and CEA level to predict epidermal growth factor receptor mutations in pulmonary adenocarcinoma[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2014, 41(10): 1889-1897.

(收稿日期:2017-02-03 修回日期:2017-04-03)

(上接第 2382 页)

- [11] 雷曦兵,陈丽萍,肖亚雄,等.某三级甲等医院实施多重耐药药防控干预效果研究[J]. *华西医学*, 2016, 31(3): 409-413.
- [12] 李平,刘义刚,金炎,等.山东某院临床感染病原菌和常用抗菌药物敏感度分析[J]. *国际检验医学杂志*, 2015, 36(2): 153-156.
- [13] 唐春进,杨淑雅,赵瑞珂,等.医院获得性尿路感染大肠埃希菌 ESBLs 基因型与耐药性分析[J]. *检验医学与临床*,

2016, 13(6): 734-737.

- [14] Connor C, Philip RK, Kelleher J, et al. The first occurrence of a CTX-M ESBL⁻ producing Escherichia coli outbreak mediated by mother to neonate transmission in an Irish neonatal intensive care unit[J]. *BMC Infect Dis*, 2017, 17(1): 16.

(收稿日期:2017-02-08 修回日期:2017-04-08)