

致多部位感染肺炎克雷伯菌的毒力分析*

曹敬荣¹, 王欣蕊^{1,2}, 陈典典¹, 王 岩¹, 段园园¹, 李文军¹, 谢 威¹, 闵 嵘¹, 王培昌^{1△}

(1. 首都医科大学宣武医院检验科, 北京 100053; 2. 首都医科大学临床检验诊断学系, 北京 100053)

摘要:目的 分析导致多部位感染的肺炎克雷伯菌的荚膜血清型和毒力基因分布, 为临床抗感染治疗和院感防控提供帮助。方法 收集宣武医院 2017 年 1 月至 2018 年 12 月临床血培养分离的肺炎克雷伯菌同时合并其他部位分离相同菌株患者菌株, 回顾性分析其临床资料; 黏液丝试验检测毒力表型, PCR 扩增荚膜血清型和毒力相关基因, 质谱技术分析菌株同源性。结果 共收集肺炎克雷伯菌 106 株(来自 34 位患者), 菌株主要分布于 ICU72% 普外科 10% 和神经内科 6%; 标本来源于血液 34%、痰 28%、尿液 16%、导管 6%、伤口 3%、脓 3%、引流液 3%、胆汁 2%、分泌物 2%、子宫颈 2%、保护性导管刷 1% 和腹腔积液 1%; 患者年龄 28~91 岁, 平均年龄(66±5)岁, 男性占 70.7%, 女性占 29.3%。具有高黏液表型中黏液丝试验阳性者占 22%(24/106), 黏液丝试验阴性占 78%(83/106)。毒力血清型包括 K1(15%)、K2(42%)、K5(4%)、K54(11%)、K57(9%) 和未分型(19%), 携带 rmpA(83%)、aero(79%)、mrkA(94%)、fimH(80%) 和 WabG(98%) 等毒力因子, 同时携带多种毒力基因者占 47%。质谱同源性分为 A 型(59%) 和 B 型(41%), A 型包括 A1 型(40%)、A2 型(19%), 65% 的患者为同一型别。结论 该院致多部位感染的肺炎克雷伯菌分离到高毒力菌株, 由同一克隆的肺炎克雷伯菌引起多部位感染菌株间的同源性较小。

关键词:多部位感染; 肺炎克雷伯菌; 荚膜血清型; 毒力基因; 同源性

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.24.004

中图法分类号:R446.5

文章编号:1673-4130(2019)24-2958-05

文献标识码:A

Analysis of virulence of *Klebsiella pneumoniae* causing multiple site infections in the same patient*

CAO Jingrong¹, WANG Xinrui^{1,2}, CHEN Diandian¹, WANG Yan¹, DUAN Yuanyuan¹,
LI Wenjun¹, XIE Wei¹, MIN Rong¹, WANG Peichang^{1△}

(1. Department of Clinical Laboratory, Xuanwu Hospital of Capital Medical University, Beijing 100053, China; 2. Department of Clinical Laboratory Diagnosis, Capital Medical University, Beijing 100053, China)

Abstract: **Objective** To analyze the distribution of serotype and virulence gene from *Klebsiella pneumoniae* which caused multi-site infections, and help for clinical anti-infection treatment and nosocomial infection prevention and control. **Methods** *Klebsiella pneumoniae* strains isolated from clinical blood culture and other sites in Xuanwu Hospital from January 2017 to December 2018 were analyzed retrospectively. The virulence phenotypes were preliminarily screened by string test. The serotypes and virulence-related genes of capsule were amplified by PCR and the homology of the strains was analyzed by mass spectrometry. **Results** Total of 106 strains of *Klebsiella pneumoniae* (from 34 patients) was collected. The strains were mainly distributed in ICU(72%), forensic surgery(10%) and neurology(6%). The rates of sample from blood were 34%, sputum 28%, urine 16%, catheter 6%, wound 3%, pus 3%, drainage 3%, bile 2%, secretion 2%. cervix 2%, protective catheter brushing 1% and ascites 1%. Patients aged 28—91 years, with an average age of (66±5) years, of which 70.7% were males and 29.3% were females. Hypermucoviscosity phenotype with string test positive accounted for 22% (24/106) and string test negative were 78% (83/106). Virulence serotypes included K1 (15%), K2 (42%), K5 (4%), K54 (11%), K57 (9%) and un-typed (19%), and virulence factors carrying rmpA (83%), aero (79%), mrkA (94%), fimH (80%) and WabG (98%), and 47% were multiple virulence genes in the same isolate. The homology of mass spectrometry can be divided into type A (59%) and type B (41%). Type A included type A1 (40%) and type A2 (19%). The results of strain typing in the same patient

* 基金项目:北京市医管局人才培养计划“登峰”项目(DFL20180803)。

作者简介:曹敬荣,女,副主任医师,主要从事临床微生物检验、细菌耐药性和致病性研究。△ 通信作者, E-mail:pcw1905@126.com。

本文引用格式:曹敬荣,王欣蕊,陈典典,等.致多部位感染肺炎克雷伯菌的毒力分析[J].国际检验医学杂志,2019,40(24):2958-2961.

were mostly the same,65% of the patients were of the same type. **Conclusion** The hypervirulent strains were isolated from isolates of Klebsiella pneumoniae which caused multi-site infections in the hospital. There is less homology among strains of multi-site infections caused by the same cloned Klebsiella pneumoniae.

Key words: multi-site infection; Klebsiella pneumoniae; capsular serotype; virulence genes; homology

肺炎克雷伯菌为革兰阴性杆菌,存在于人体上呼吸道和肠道,是引起医院内各类感染最常见病原菌之一,近年来感染率显著升高^[1-3]。尤其高毒力肺炎克雷伯菌(hvKP)侵袭力强、转移率高、致残率和致死率高^[2-6],实验室诊断方面对其生物学特性还有待明确的地方。目前 hvKP 主要特点是对健康宿主造成严重感染的能力,导致不同寻常的感染部位,如眼内炎和脑膜炎及神经炎;感染易转移扩散的能力,在琼脂平板上生长的菌落外观为高黏液表型^[2-3,7-9]。因此,为了解宣武医院致多部位感染肺炎克雷伯菌的毒力分布及同源性,本研究回顾性分析了宣武医院 2017 年 1 月至 2018 年 12 月临床分离的肺炎克雷伯菌的临床资料、荚膜血清型、毒力基因及同源性,为减少医院感染的流行提供实验室依据,现将结果报道如下。

1 材料与方法

1.1 标本来源 选择首都医科大学宣武医院 2017 年 1 月至 2018 年 12 月临床表现有败血症症状,血培养分离出肺炎克雷伯菌,同时其他 1 个或多个部位有感染表现、细菌培养为肺炎克雷伯菌,且不伴厌氧菌或其他细菌感染的患者及分离菌株作为研究对象,其中同一患者相同感染部位只选择分离出的第一株菌。

1.2 仪器与试剂 基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱仪(MALDI-TOF MS)由德国布鲁克公司 MALDI Biotyper 3.0 提供;ABI Veriti 96 孔梯度基因扩增仪由美国 ABI 公司提供;DDY-6C 型电泳仪由北京六一厂提供;高速离心机(eppendorf 5415D)、恒温孵育箱由美国 Thermo 公司提供。哥伦比亚血平板、中国

蓝平板由 Oxid 公司提供;EXTaq 酶、DL2000 DNA 分子量和 6×加样缓冲液,由日本 Takara 公司提供。甲酸、乙腈、α-氰-4 羟基苯丙烯酸(HCCA)和三氟乙酸(TFA)由德国布鲁克公司提供。

1.3 方法

1.3.1 菌种复苏、传代、鉴定 在菌种库找到相应菌株,转种到血平板为“第一代”,挑取单个菌落传到血平板 35 ℃ 16~18 h 至第二代(纯菌落)进行质谱鉴定和核酸提取。入选所有肺炎克雷伯菌严格按照第四版《全国临床检验操作规程》,接种血平板复苏后,使用 MALDI Biotyper3.0 质谱仪进行鉴定。

1.3.2 黏液丝试验 使用接种环挑取血平板上的纯菌落,如不能挑起黏液丝或黏液丝长度小于 5 mm 判为 ST 阴性,如挑起的黏液丝大于或等于 5 mm 判为阳性^[2-3]。

1.3.3 毒力血清分型、基因检测 引物合成由上海生工公司合成,引物序列见表 1。DNA 模板提取:500 mL 无菌水的 EP 管中取一菌环菌落混匀,100 ℃ 15 min,8 000 r/min,离心 5 min,上清即为 DNA。PCR 扩增荚膜血清型和毒力基因:反应体系为 25.0 μL,EX-Taq 酶 12.5 μL、蒸馏水 5.0 μL、正向和反向引物各 2.5 μL、待测样本 5.0 μL。反应条件为 95 ℃、预热 3 min,94 ℃变性 40 s,43~60 ℃退火 30~60 s、70 ℃延伸 60 s,共 30 循环后 72 ℃延伸 7 min。PCR 扩增产物在 1%琼脂糖凝胶电泳 120 V 30 min,经凝胶成像系统观察结果^[2-3,9]。

表 1 PCR 扩增毒力基因引物序列

靶基因	引物序列(5'-3')	片段长度 (bp)	靶基因	引物序列(5'-3')	片段长度 (bp)
K1	正向:GGT GCT CTT TAC ATC ATT GC	1 283	rmpA	正向:ACT GGG CTA CCT CTG CTT CA	536
	反向:GCA ATG GCC ATT TGC GTT AG			反向:CTT GCA TGA GCC ATC TTT CA	
K2	正向:GAC CCG ATA TTC ATA CTT GAC AGA G	641	fimH	正向:ATG AAC GCC TGG TCC TTT GC	688
	反向:CCT GAA GTA AAA TCG TAA ATA GAT GGC			反向:GCT GAA CGC CTA TCC CCT GC	
K5	正向:TGG TAG TGA TGC TCG CGA	280	Aero	正向:GCA TAG GCG GAT ACG AAC AT	556
	反向:CCT GAA CCC ACC CCA ATC			反向:CAC AGG GCA ATT GCT TAC CT	
K54	正向:CAT TAG CTC AGT GGT TGG CT	881	mrkA	正向:CCG CTC GAG TTA CTG ATA AGT AAT TTC GTA AG	609
	反向:GCT TGA CAA ACA CCA TAG CAG			反向:CGC GGA TCC ATG AAA AAG GTT CTT CTC TCT G	
K57	正向:CTC AGG GCT AGA AGT GTC AT	1 037	wabG	正向:CGG ACT GGC AGA TCC ATA TC	683
	反向:CAC TAA CCC AGA AAG TCG AG			反向:ACC ATC GGC CAT TTG ATA GA	
K3	正向:TAG GCA ATT GAC TTT AGG TG	549			
	反向:AGT GAA TCA GCC TTC ACC T				

1.3.4 质谱分析同源性 取分纯的肺炎克雷伯菌菌株分别点样在质谱样品靶板上,室温干燥(5~10 min)后加 70%甲酸 1 μ L,同时加 1 μ L 的细菌测试标准品作为质量控制,室温条件下自然晾干后加 1 μ L HCCA 基质溶液均匀覆盖,自然晾干备用。采用质谱进行样品的数据采集和鉴定,质谱仪线性正性模式频率 60 Hz,采集相对分子质量为 2 000~20 000 的蛋白质图谱。每个样品的蛋白谱在不同位置经过 240 次的激光点击获得,采集的蛋白峰信息经软件校正与仪器内数据库图谱比对,得到鉴定结果。通过 flexAnalysis 分析软件获取蛋白峰信息,用 MALDI Biotyper3.0 软件进行聚类分析及主成分分析^[10-11]。

1.4 统计学处理 临床分布等资料采用 Whonet5.6 软件分析。

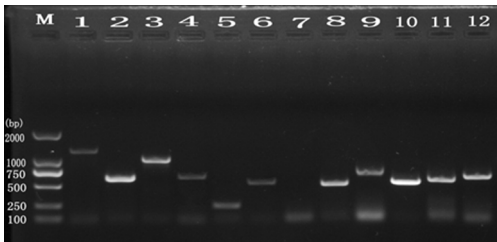
2 结果

2.1 肺炎克雷伯菌的临床分布 通过 Whonet5.6 筛选出 2017 年 1 月至 2018 年 12 月同一患者同时侵入过血流及其他部位的肺炎克雷伯菌 106 株作为研究菌株,来自 34 位患者,均经质谱和 PCR 确定。肺炎克雷伯菌主要分离自重症监护室 72%(77/106)、神经内科 6%(6/106)、老年综合科 4%(4/106)、呼吸科 4%(4/106)、产科 4%(4/106)、骨科 4%(4/106)和血液科 4%(4/106);标本主要来源于血液 34%(36/106)、痰液 28%(30/106)、尿液 16%(18/106)等;患者年龄分布 28~91 岁,平均年龄(66 $\pm$ 5)岁,其中男性占 70.7%,女性占 29.3%。

2.2 肺炎克雷伯菌的临床特征 34 位患者中临床表现主要为血流感染(60%)、肺部感染(70%)、泌尿系感染(40%)、感染性休克(25%)及腹腔感染(8%)、胆道感染(5%)、盆腔感染(5%)和颅内感染(5%)。34 例患者住院期间的临床处置包括进行手术等侵入性操作者(85%)、保留引流管者(65%)、气管切开或气管插管者(58%)、留置导尿管(25%)、胃管(8%)。患者病情好转占 43%,院内病死率占 40%。

2.3 黏液丝试验结果 黏液丝试验阳性 24 例(22%),标本主要来源于血液(30%)、痰液(30%)、尿液(17%)和引流液(8%);黏液丝试验阴性者 82 例(78%)。

2.4 血清型与毒力基因结果 共筛查了 5 个毒力荚膜血清型,包括 K1 15%(17/106)、K2 42%(46/106)、K5 4%(4/106)、K54 11%(12/106)、K57 9%(9/106),共检出高毒力血清型 88 株,未分型 18 株。PCR 扩增共检测到 4 种毒力基因,包括 rmpA 基因 83%(88/106)、aero 基因 79%(84/106)、fimH 基因 80%(85/106)、mrkA 基因 94%(100/106),WabG 基因 98%(104/106),同时携带多种毒力因子者占 47%。PCR 扩增结果见图 1,荚膜血清型与毒力基因检测结果及分布见表 2。



注:M 为 DNA 标志物 DL2000;1~6 为血清型,分别为 K1(1 283 bp)、K2(641 bp)、K57(1 037 bp)、K54(881 bp)、K5(280 bp)和 K3(549 bp);7 为阴性对照;8~12 为毒力基因,分别为 rmpA(536 bp)、fimH(688 bp)、Aero(556 bp)、mrkA(609 bp)和 wabG(683 bp)

图 1 PCR 扩增结果

表 2 荚膜血清型与毒力基因检测结果[n(%)]

血清型	n	rmpA	aero	mrkA	fimH	WabG
K1/K2	63	57(90.5)	54(85.7)	61(96.8)	52(82.5)	63(100.0)
K54/k57	21	18(85.7)	17(81.0)	19(90.5)	15(71.4)	20(95.2)
K5	4	2(50.0)	1(25.0)	3(75.0)	0(0.0)	3(75.0)
未分型	18	11(61.1)	12(66.7)	17(94.4)	18(100.0)	18(100.0)
合计	106	88(83.0)	84(79.0)	100(94.0)	85(80.0)	104(98.0)

2.5 不同标本中荚膜血清型和毒力因子的分布 血液和痰中均检测到 5 个毒力荚膜血清型 K1、K2、K5、K54 和 K57,尿液中未检出 K1 和 K5 血清型,血液、尿液和痰中共检出高毒力血清型 82 株。血液、尿液和痰中均检测到 5 种毒力基因 rmpA、aero、mrkA、fimH 和 WabG,结果见表 3。

表 3 主要标本中荚膜血清型和毒力基因分布情况[n(%)]

项目	血液	痰	尿液
血清型分布			
K1	7(19)	6(20)	0(0)
K2	19(53)	12(40)	7(44)
K5	1(3)	4(13)	0(0)
K54	3(8)	2(7)	2(12)
K57	4(11)	4(13)	2(12)
未分型	2(6)	2(7)	5(31)
合计	36(100)	30(100)	16(100)
毒力因子分布			
rmpA	32(89)	24(80)	13(81)
aero	28(78)	19(63)	11(69)
mrkA	32(89)	29(97)	14(88)
fimH	33(92)	29(97)	15(94)
WabG	34(94)	30(100)	15(94)

2.6 同源性分析结果 106 株菌的质谱同源性分为 A 型和 B 型 2 类,A 型 62 株占 59%,B 型 43 株占 41%,其中 A1 亚型 42 株占 40%、A2 亚型 20 株占 19%,同一患者感染的菌株分型结果大部分一致,65%的患者为同一型别,由同一克隆的肺炎克雷伯菌引起多部位感染菌株间的同源性较小。

3 讨论

肺炎克雷伯菌为院内感染的重要条件致病菌,会

造成呼吸道、泌尿道、消化道、血流及皮肤软组织等多部位感染^[2-3]。本研究共收集宣武医院 2017—2018 年两年间发生多部位肺炎克雷伯菌感染患者 34 例,分离肺炎克雷伯菌菌株 106 株。肺炎克雷伯菌主要分布于 ICU、普外科和神经内科(78%),其他科室较少(22%),标本主要来源于血、痰和尿。年龄 65 岁以上者占 75%,男性(70.7%)明显多于女性(29.3%)。多部位感染患者的临床资料分析血液和肺部同时感染的患者占比重较高,与其他研究结果一致^[3],特别是 hvKP 引起感染时,菌株可更早地从血液中分离,有引起转移性感染的危险,提示临床应引起重视。hvKP 多在无侵入操作史的情况下导致感染,并可更早地从血液中分离出来,最常引起同一患者血液和肝脏感染^[3];非 hvKP 多在侵入性操作导致机体黏膜屏障受损后引起血-胆和血-肺部感染,血液中细菌的分离多发生在侵入性操作后。回顾性分析临床资料,发生院内病死率为 40%,主要发生在高龄、入住 ICU、重症胰腺炎等患者,与其免疫力低下、基础疾病多、病情严重等相关。

黏液丝试验检出高黏性肺炎克雷伯菌仅占 22%,而黏液丝试验阴性占 78%,提示致多部位感染患者分离的肺炎克雷伯菌以非高粘表型为主。荚膜血清型检出了包括 K1、K2、K5、K54 和 K57 在内的多种高毒力型别,其中以 K2 为主(42%),不同标本中均检测到不同比率的荚膜血清型型别(表 3)。分离的肺炎克雷伯菌携带 rmpA、aero、mrkA、fimH 和 WabG 等多种毒力基因^[12-13],同时检测到 3 种及以上者占 47%,血液、尿液和痰中均检测出多种毒力因子。

同源性分析对流行病学调查具有十分重要的意义,目前常用的被广泛认同的基因分型方法有脉冲场凝胶电泳、多位点序列分型、肠道细菌间重复序列 PCR 分型和随机扩增 DNA 多态性等分子生物学手段,但受限于其耗时长、成本高、操作繁琐等,难以实现快速同源性分析。MALDI-TOF MS 是近年来飞速发展起来的一种新型微生物鉴定技术,通过分析不同种属微生物保守且独特的蛋白峰进行种内分型^[10-11,14],可在几分钟内完成对可疑细菌鉴定的同时进行同源性分析,本实验研究的 106 株菌的同源性分析显示,分为两大群,同时 A 群又分为两亚群,包括 A1(40%)、A2(19%)和 B(41%)型,以 A 型为主要流行株。65%的同一患者感染的菌株分型结果一致,但由同一克隆的肺炎克雷伯菌引起多部位感染菌株间的同源性较小,聚类分析与耐药菌株同源性相比较分散^[13]。利用质谱技术能及时对病原监测、感染源监测、传播途径调查等,符合院内感控工作对病原菌流行病学分型快速有效的要求,可为医院感控工作及时提供实验室依据。但质谱同源性分析依据蛋白质谱图分类,与传统分型方法多基于核酸分析存在明显差异,相关研究相对较少,需分析多重影响因素综合分

析^[11]。本研究发现虽然同一患者多个部位都分离出同种的肺炎克雷伯菌,但菌株并不一定同源,这就为临床和微生物工作者对感染的分析提供了证据:应考虑同一患者感染同种不同型菌株的可能。因此在微生物工作中不应因鉴定为同一种细菌而省略了药敏试验,在临床治疗上也应全面考虑抗菌药物选择的问题。

4 结 论

本院分离出的致多部位感染肺炎克雷伯菌主要分布在 ICU 病房,K2 血清型是本院最常见的荚膜血清型,同时检测到多种毒力基因。虽然同一患者血液和其他部位均可分离出肺炎克雷伯菌,但细菌的分子型别存在差异,需结合细菌的同源性分析和其他指标综合判断。hvKP 多在无侵入操作史的情况下导致感染,并可更早地从血液中分离出来,值得临床注意。

参考文献

- [1] SHU L B, LU Q, SUN R H, et al. Prevalence and phenotypic characterization of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* strains recovered from sputum and fecal samples of ICU patients in Zhejiang Province, China[J]. Infect Drug Resist, 2019, 12(1): 11-18.
- [2] SUN Y F, WU H, SHEN D X. Clinical and molecular analysis of *klebsiella pneumoniae* causing liver abscess in China[J]. J Mol Microbiol Biotechnol, 2016, 26(4): 245-251.
- [3] WU H, LI D, ZHOU H, et al. Bacteremia and other body site infection caused by hypervirulent and classic *Klebsiella pneumoniae*[J]. Microb Pathog, 2017, 104(1): 254-262.
- [4] 马艳宁, 张有江, 郭玲, 等. 引起多部位感染的肺炎克雷伯菌毒力特征研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(21): 4815-4816.
- [5] LEV I A, ASTASHKIN I E, KISLICHKINA A A, et al. Comparative analysis of *Klebsiella pneumoniae* strains isolated in 2012—2016 that differ by antibiotic resistance genes and virulence genes profiles[J]. Pathog Glob Health, 2018, 112(3): 142-151.
- [6] 孙运芳, 沈定霞. 高毒力肺炎克雷伯菌的实验室检测标志[J]. 临床检验杂志, 2016, 34(9): 677-678.
- [7] 魏丹丹, 李喜红, 王莲慧, 等. 血液分离高黏液表型肺炎克雷伯菌的毒力基因检测及生物膜形成测定[J]. 中国感染与化疗杂志, 2016, 16(5): 622-626.
- [8] SCAPATICCI M, BISCARO M, BURELLI F, et al. A case of invasive infection caused by a highly virulent strain of *Klebsiella pneumoniae* displaying hypermucoviscosity in a patient with hepatic involvement without liver abscess[J]. Infez Med, 2017, 25(4): 362-365.
- [9] XIE Y Z, TIAN L J, LI G, et al. Emergence of the third-generation cephalosporin-resistant hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* due to the acquisition of a self-transferable bla(DHA-1)-carrying plasmid by an ST23 strain[J]. Virulence, 2018, 9(1): 838-844.

的研究结果一致;ZHANG 等^[11] 研究中以 50 岁为截点,50 岁以上人群共计 231 例,这可能与不同年龄段人群例数有关,而本研究中 50 岁以上共计 729 例。

目前关于血清 ProGRP 用于诊断 SCLC 的临界参考值建立及诊断价值评估的研究很多^[14-15]。沈迪等^[14] 研究发现,当截断值为 57.8 ng/L 时,血清 ProGRP 在诊断 SCLC 和健康对照者的曲线下面积为 0.959(0.944~0.975),灵敏度为 86.4%,特异度为 99.3%,本研究 ProGRP 参考区间上限与其相符。

4 结 论

本研究结果表明,成人 18~<70 岁血清 ProGRP 的参考区间为 0~57.4 pg/mL、70~≤86 岁人群血清 ProGRP 的参考区间为 0~76.2 pg/mL。本研究中也存在一定的局限性,由于健康体检人群中老年人较少,且各年龄段男女比例不一致,这可能对结果产生影响,因此应加大 70 岁以上年龄段标本量,另外要注意各年龄段的性别比,这些局限性应在以后的研究中进一步阐明。

参考文献

- [1] MELO J F, BRAVO-VALENZUELA N J, NARDOZZA L M M, et al. Reference range of fetal myocardial area by three-dimensional ultrasonography and its applicability in fetuses of pre-gestational diabetic women[J]. J Perinatal Med, 2019, 47(4): 422-428.
- [2] 梁子坤, 陈燕, 荣长利, 等. 小细胞肺癌患者血清胃泌素释放肽前体检测的临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(13): 1765-1766.
- [3] 梁健伟, 张颖, 李万莎, 等. 胃泌素释放肽前体对小细胞肺癌诊断的临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(2): 174-176.
- [4] 朱祥, 葛敏, 王蓓娟, 等. 胃泌素释放肽前体联合神经元特异烯醇化酶检测在局限期小细胞肺癌诊断中的应用价值[J/CD]. 临床检验杂志(电子版), 2019, 8(3): 11-12.
- [5] 吴佳玲, 罗丹. 5 项血清肿瘤标志物联合检测在肺癌诊断中的价值[J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(14): 1885-1886.
- [6] ZHAO B, ZHANG M, LIN F, et al. Establishment of the

reference interval for serum pro-gastrin-releasing peptide in healthy adults of Chinese Han ethnicity[J]. Int J Bio Markers, 2018, 33(4): 487-491.

- [7] YANG Y, ZHENG T, JIANG H, et al. Reference intervals for serum progastrin-releasing peptide in healthy Chinese adults with electro-chemiluminescence immunoassay[J]. Int J Bio Markers, 2018, 33(4): 482-486.
- [8] 舒放, 王海峰. 电化学发光法检测胃泌素肽前体(ProGRP)影响因素分析[J]. 现代检验医学杂志, 2018, 6(1): 140-141.
- [9] NORDLUND M S, BJERNER J, WARREN D J, et al. Progastrin-releasing peptide: stability in plasma/serum and upper reference limit[J]. Tumour Biol, 2008, 29(3): 204-210.
- [10] 韦逸婷, 刘国瑞, 李芳秋. 胃泌素释放肽前体检测方法的发展及应用[J]. 临床检验杂志, 2016, 34(10): 782-784.
- [11] ZHANG J, ZHAO Y, CHEN Y. Reference intervals for plasma pro-gastrin releasing peptide (ProGRP) levels in healthy adults of Chinese Han ethnicity[J]. Int J Biol Markers, 2014, 29(4): 436-439.
- [12] KORSE C M, HOLDENRIEDER S, ZHI X Y, et al. Multicenter evaluation of a new progastrin-releasing peptide (ProGRP) immunoassay across Europe and China[J]. Clin Chim Acta, 2015, 438(1): 388-395.
- [13] ZHU Y, YUAN Y, YANG X, et al. Age and gender-specific reference intervals for ProGRP in healthy Chinese Han ethnic adults using the Roche Cobas immunoassay[J]. Clin Lab, 2018, 64(6): 923-928.
- [14] 沈迪, 韩彬彬, 陈锋, 等. 血清胃泌素释放肽前体用于诊断小细胞肺癌的临界参考值建立及诊断价值评估[J]. 中华医学杂志, 2017, 97(34): 2657-2662.
- [15] MAURO C, PASSERINI R, SPAGGIARI L, et al. New and old biomarkers in the differential diagnosis of lung cancer: Pro-gastrin-releasing peptide in comparison with neuron-specific enolase, carcinoembryonic antigen, and CYFRA 21-1[J]. Int J Biol Markers, 2019, 34(2): 163-167.

(收稿日期: 2019-04-18 修回日期: 2019-07-12)

(上接第 2961 页)

- [10] 曹敬荣, 于跃, 陈典典, 等. 碳青霉烯耐药肺炎克雷伯菌的耐药机制与同源性分析[J]. 检验医学与临床, 2017, 14(23): 3438-3440.
- [11] 中国临床微生物质谱共识专家组. 中国临床微生物质谱应用专家共识[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(10): 1-4.
- [12] 白耀霞, 杨思迪, 徐杰. 肺炎克雷伯菌耐药性和毒力相关因子研究进展[J]. 江西医药, 2017, 52(5): 469-470.

- [13] 程莉, 曹小利, 沈瀚, 等. 产 KPC-2 肺炎克雷伯菌的基因分型、毒力基因和血清型特征研究[J]. 临床检验杂志, 2015, 33(8): 591-595.
- [14] 李东菊, 朱元祺, 梁冰. MALDI-TOF MS 用于肺炎克雷伯菌同源性分析的初步研究[J]. 中国微生态学杂志, 2016, 28(5): 528-532.

(收稿日期: 2019-03-25 修回日期: 2019-07-25)