

• 论 著 •

常规实验室指标在结直肠良性息肉与恶性肿瘤鉴别诊断中的应用

卢 蕾¹, 周正宇^{2#}, 高淑华³, 孙毓锴², 刘 艳¹, 马 炜^{2△}

(1. 同济大学附属杨浦医院核医学科, 上海 200090; 2. 海军军医大学附属上海长海医院
实验诊断科, 上海 200433; 3. 东部战区空军参谋部门诊部, 江苏南京 210018)

摘 要:目的 探索常规实验室检查项目在结直肠单纯息肉与已发生癌变息肉的鉴别诊断中的意义。方法 选取 2015 年 1 月至 2017 年 12 月就诊于上海长海医院的结直肠单纯息肉患者 91 例, 初次发现息肉时已发生上皮内瘤变患者 122 例, 初次发现息肉时已经癌变的患者 94 例, 初步筛选在 3 组之间有差异的指标, 并进一步选定中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、清蛋白与球蛋白比值(A/G)、尿酸用于后续构建联合诊断模型; 通过 logistic 回归模型拟合 3 个指标并生成联合诊断因子(union), 用 ROC 曲线比较 union 与 3 个指标单独在单纯性息肉与已发生癌变息肉的鉴别诊断中的效能; 随机选取 2018 年不在本次实验统计范围内的患者, 将其个体数据代入回归模型进行验证。结果 已发生癌变息肉组 NLR 水平高于单纯息肉组, A/G 与尿酸的水平显著低于单纯息肉组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。息肉伴上皮内瘤变组 A/G 显著低于单纯息肉组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), NLR 和尿酸水平在息肉伴上皮内瘤变组与单纯息肉组之间差异无统计学意义($P > 0.05$)。联合诊断因子曲线下面积为 0.802, 高于 NLR、A/G、尿酸各自的曲线下面积(0.719, 0.622, 0.677), 最佳临界值为 0.597 时, 灵敏度为 55.6%, 特异度为 92.8%, 诊断准确性为 74.2%。将 2018 年患者数据代入模型验证, 该模型诊断结果与病理结果一致。结论 用 logistic 回归模型联合检测 NLR、A/G、尿酸可以用于结直肠未癌变的息肉与早期结直肠癌的鉴别诊断, 对临床中结直肠癌的早期发现有重要提示作用, A/G 在息肉发生上皮内瘤变时即可有提示作用。

关键词: 结直肠息肉; 结直肠癌; 鉴别诊断; 常规实验室指标

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2020.01.018

中图法分类号: R735.34

文章编号: 1673-4130(2020)01-0069-05

文献标识码: A

Application of routine laboratory indicators in differential diagnosis of colorectal benign polyps and malignant tumors

LU Lei¹, ZHOU Zhengyu^{2#}, GAO Shuhua³, SUN Yukai², LIU Yan¹, MA Wei^{2△}

(1. Department of Nuclear Medicine, Yangpu Hospital Affiliated to Tongji University School of Medicine, Shanghai 200090, China; 2. Department of Laboratory Diagnosis, Changhai Hospital Affiliated to Navy Medical University, Shanghai 200433, China; 3. Outpatient Department, Eastern Theater Air Force Headquarters, Nanjing, Jiangsu 210018, China)

Abstract: **Objective** To explore the significance of routine laboratory examinations in the differential diagnosis of colorectal simple polyps and cancerous polyps. **Methods** A total of 91 patients with colorectal simple polyps who were admitted to Shanghai Changhai Hospital from January 2015 to December 2017 were enrolled. Among them, 122 patients had intraepithelial neoplasia at the first polyp, and 94 patients had cancer at the first polyp. Indicators with differences between the three groups were preliminarily screened, and further neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), albumin to globulin ratio (A/G), and uric acid were selected for subsequent construction of a joint diagnostic model. The logistic regression model fit three indicators and generated a joint diagnosis factor (union). The ROC curve was used to compare the efficacy of union and three indicators in the differential diagnosis of simple polyps and cancerous polyps. Patients who were not in the statistical range of this experiment in 2018 were randomly selected, and their individual data were put into the regression model for verification. **Results** The level of NLR in the cancerous polyp group was higher than that in the simple polyp group, and the levels of A/G and uric acid were significantly lower than those in the pure polyp

作者简介: 卢蕾, 女, 检验技师, 主要从事临床数据挖掘方面的研究。 [#] 共同第一作者: 周正宇, 男, 检验技师, 主要从事临床检验方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail: 327550447@qq.com。

本文引用格式: 卢蕾, 周正宇, 高淑华, 等. 常规实验室指标在结直肠良性息肉与恶性肿瘤鉴别诊断中的应用[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(1): 69-73.

group ($P < 0.05$). The A/G of polyp with intraepithelial neoplasia group was significantly lower than that of simple polyp group ($P < 0.05$). There was no difference between NLR and uric acid level in polyp with intraepithelial neoplasia group and simple polyp group ($P > 0.05$). The area under the combined diagnostic factor curve was 0.802, which was higher than the area under the curve of NLR, A/G, and uric acid (0.719, 0.622, 0.677). When the optimal cutoff value was 0.597, the sensitivity was 55.6% and the specificity was 92.8%. The diagnostic accuracy was 74.2%. The patient data in 2018 was substituted into the model validation, and the model diagnosis was consistent with the pathological results. **Conclusion** Logistic regression model combined with NLR, A/G and uric acid can be used for the differential diagnosis of colorectal non-cancerous polyps and early colorectal cancer. It has a important role in the early detection of colorectal cancer in clinical practice. A/G can have a suggestive effect when intraepithelial neoplasia occurs in polyps.

Key words: colorectal polyps; colorectal cancer; differential diagnosis; routine laboratory indicators

近年来我国结直肠肿瘤的发病率与病死率持续上升,根据 2015 年癌症统计数据显示,我国结直肠癌的发病率、病死率居第 5 位^[1]。广义上的肠息肉是指隆起于肠黏膜的边界清楚的病灶,可进一步分为腺瘤与息肉,腺瘤往往伴有上皮内瘤变,而息肉多为良性,但息肉发生上皮内瘤变时会恶变,结合病史发现结直肠肿瘤与结直肠息肉病史有关^[2],因此早期对患者息肉进行良恶性鉴别诊断对患者的预后有重要意义。纤维结直肠镜虽然是结直肠癌与息肉诊断的金标准^[3],但由于是侵入性检查,同时要求完全彻底的肠道准备、暴露隐私和镇静,因此难以被人们广泛接受。此外医源性穿孔是其可能造成的严重并发症之一,若处理不当甚至造成死亡等更严重的后果^[4-6]。而目前临床使用的血清肿瘤标志物多数为非特异性肿瘤相关抗原^[7-8],作为早期良恶性诊断指标灵敏度与特异度均有限。

越来越多的研究证明在癌细胞出现的早期常规实验室指标就发生了变化^[9-10]。常规实验室检查有普及面广、患者接受度高、无创等优点。有助于大肠癌的无创初筛、疗效和复发转移监测,联合检测,为无症状人群的结直肠癌普查、高危人群结直肠癌的筛检提供了新的思路,尤其适合基层应用。本文纳入了病理明确诊断为单纯结直肠息肉患者、结直肠息肉伴上皮内瘤变患者与初次发现息肉时已发生癌变的患者,选定炎症相关和结直肠疾病文献高频指标高密度脂蛋白(HDL-C)、低密度脂蛋白(LDL-C)、中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)、尿酸(SUA)、D-二聚体(D-D)、清蛋白/球蛋白比值(A/G)、红细胞分布宽度差异(RDW)进行回顾性分析,寻求结直肠癌发生发展的相关指标,为息肉良恶性的早期诊断提供预警。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集长海医院 2015 年 1 月至 2017 年 12 月期间病理结果初次确诊为单纯结直肠息肉的患者 91 例,结直肠息肉伴上皮内瘤变的患者 122 例,以及明确为结直肠癌患者 94 例。根据病理结果将患者分组为单纯息肉组、伴上皮内瘤变组、癌变组。入组患者均已排除患有其他肿瘤患者并且所有数据均

为首次入院所收集数据。由于患者入院检查项目存在差异,本文针对大部分患者都进行的实验室检查并且在患者进行手术、结肠镜检查及治疗之前完成检查的数据,将其定义为常规实验室指标。

1.2 仪器与试剂 日本 Sysmex 仪器公司 XN-9000 及配套试剂用于检测血常规,法国 Stago 仪器公司 STAR Evolution 及配套试剂用于检测凝血相关指标,日本日立公司 7600-I20 用于检测血液生化相关指标。

1.3 方法 记录患者的年龄、性别、病理结果以及实验室结果,以金标准病理检查作为分组依据,为排除有创伤检查手段与治疗带来的实验室指标变化,本次研究纳入的实验室指标均为患者结直肠内镜检查之前。NLR 通过血常规中性粒细胞计数及淋巴细胞计数计算得出, HDL-C、LDL-C、SUA、D-D、A/G、RDW 可在病历中直接获取。

1.4 统计学处理 采用 Excel 2016 和 SPSS22.0 对数据进行整理和分析。使用 Kolmogorov-Smirnov 检验分析数据是否符合正态分布,符合正态分布的数据用 $\bar{x} \pm s$ 来进行统计学描述,若不符合则定量资料用中位数和四分位数 [$M(P_{25} \sim P_{75})$] 表示。使用 K-W 检验比较 3 组之间差异性,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。以病理诊断结果为二分类因变量,组间有差异而且回归分析为结直肠癌独立危险因素的实验室指标为协变量,构建依据 logistic 回归方程的联合诊断因子(union),并利用 ROC 曲线分析 union 的诊断价值, χ^2 检验用于判断协变量对因变量影响的显著性。最后代入 2018 年新收集患者资料进行个体诊断,计算 logit (P) 值,并通过计算得出 P 值,若 $P > 0.5$ 则认为是已经发生癌变。

2 结果

2.1 3 组间差异分析 将 2015—2017 年长海医院明确病理诊断的患者依据病理结果分别纳入单纯息肉组、伴上皮内瘤变组、癌变组。对患者年龄、性别,以及炎症相关和结直肠疾病文献高频指标 HDL-C、LDL-C、NLR、SUA、D-D、A/G、RDW 进行 3 组间差异分析,见表 1。通过差异分析可知 NLR 值、A/G

值、SUA、D-D 在不同组别之间存在差异,进一步组间差异分析 NLR 值、SUA、D-D 在息肉组与上皮内瘤变组之间差异无统计学意义,但在息肉组与癌变组之间

差异有统计学意义,而 A/G 虽然在上皮内瘤变组与癌变组织间差异有统计意义,但是息肉组与其他两组之间差异有统计学意义。

表 1 各指标 3 组间差异性分析

组别	单纯息肉组	伴上皮内瘤变组	癌变组	P
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	56.00 $\pm$ 10.25	62.00 $\pm$ 11.50	61.00 $\pm$ 9.59	<0.001
性别(男/女)	61/30	92/52	63/31	0.838
SUA(mmol/L)*	0.30(0.21~0.36)	0.33(0.28~0.40)	0.325(0.28~0.43)	<0.001
D-D(mg/L)*	0.30(0.22~0.39)	0.29(0.24~0.38)	0.34(0.26~0.54)	0.032
A/G	1.58 $\pm$ 0.25	1.48 $\pm$ 0.23	1.47 $\pm$ 0.26	0.004
LDL-C(mmol/L)	2.82 $\pm$ 0.77	2.80 $\pm$ 0.80	2.97 $\pm$ 0.61	0.405
HDL-C(mmol/L)	1.16 $\pm$ 0.32	1.20 $\pm$ 0.32	1.15 $\pm$ 0.28	0.481
NLR*	1.68(1.41~2.28)	1.94(1.39~2.55)	2.52(1.65~6.35)	<0.001
RDW(%)*	12.5(12.1~13.0)	12.7(12.3~13.2)	12.6(12.2~13.3)	0.027

注:*表示数值不满足正态分布,因此采用[M($P_{25}\sim P_{75}$)]的方式来表示集中趋势与离散趋势,而年龄、A/G、LDL-C、HDL-C 满足正态分布,因此采用 $\bar{x}\pm s$ 来进行统计学描述。

1.5 相关指标的 logistic 回归分析 为分析组间差异性指标是否为癌变的独立危险因素,分别以 NLR 值、SUA、D-D、A/G 为协变量,以病理结果为因变量进行回归分析,见表 2。分析发现,NLR、A/G 与尿酸均为独立危险因素,而 D-D 不是独立危险因素。

表 2 各指标回归参数

组别	$\beta\Delta$	S. E.	Wald χ^2	P	OR
D-D	0.733	0.477	2.356	0.125	2.08
A/G	-1.734	0.626	7.679	0.006	0.177
NLR	0.526	0.132	15.814	<0.001	1.692
SUA	-6.880	1.700	16.378	<0.001	0.001

注: $\beta\Delta$ 值为实验室指标作为变量时,在 logistics 回归模型中的系数,常数项未展示,但所有常数项差异均有统计学意义。

1.6 确立联合诊断因子 由于 D-D 不是独立危险因素,因此在建立联合诊断模型时本文将其剔除。剔除 D-D 后,本文重新将息肉组与癌变组进行数据分析。以病理诊断结果为因变量,将 NLR、A/G 和尿酸用 SPSS22.0 绘制 ROC 曲线,见图 1,并寻找综合灵敏度与特异度的最佳诊断阈值(cut off)值,见表 3,用 cut off 值将原始数据进行二分类。再以病理结果作为因变量,NLR(X_1)、A/G(X_2)、SUA(X_3)作为协变量,

建立 logistic 回归方程,对 $X_1\sim X_3$ 二分类赋值,logistic 回归方程各协变量回归系数(β)、优势比(OR)见表 4,模式表达式为 $\text{logit}(P)=-6.166+2.989(X_1)+1.056(X_2)+0.989(X_3)$ 。用 SPSS22.0 软件的二元 logistic 回归分析功能依据回归方程生成联合诊断因子 union,并对联合诊断因子进行 ROC 曲线绘制,见图 1,通过 ROC 曲线得出联合诊断因子 union 的曲线下面积、灵敏度、特异度等参数,见表 3。union 的曲线下面积和准确性高于 NLR、A/G、SUA 中的任何一项。

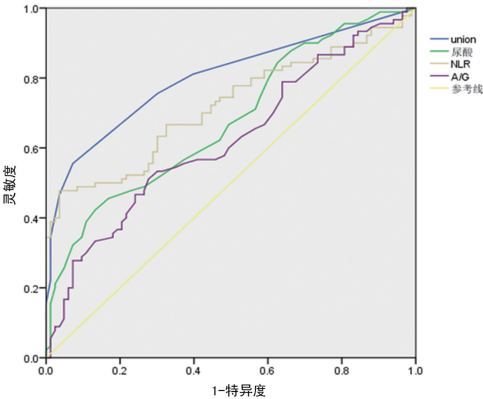


图 1 ROC 曲线

表 3 ROC 曲线参数

组别	曲线下面积	cut off 值	灵敏度(%)	特异度(%)	准确性	P	95%置信区间	
							下限	上限
SUA	0.677	0.265	84.6	41.5	63.05	<0.001	0.598	0.756
NLR	0.719	2.825	48.4	93.3	70.85	<0.001	0.598	0.756
A/G	0.622	1.455	72.3	51.1	61.70	0.006	0.539	0.705
union	0.802	0.597	55.6	92.8	74.20	<0.001	0.736	0.868

表 4 3 项指标方程式中的变量

组别	β	S. E.	Wald χ^2	P	OR
SUA	0.989	0.449	4.843	0.028	2.688
NLR	2.989	0.644	21.548	<0.001	19.858
A/G	1.056	0.376	7.900	0.005	2.874
常数	-6.166	1.063	33.657	<0.001	0.002

1.7 验证联合诊断因子鉴别诊断的效能 随机抽取不在构建模型数据范围内的 2018 年患者,将其结直肠镜检查前 NLR 值、SUA、A/G 值代入 logistic 回归方程并计算 P 值, $P>0.5$ 诊断为癌变,否则诊断为单纯息肉。本文随机抽取 3 例息肉已癌变患者和 3 例单纯息肉患者,分别将 $NLR(X_1)$ 、 $A/G(X_2)$ 、 $SUA(X_3)$ 代入 logistic 回归方程,并依次得出每例患者的 P 值。3 例息肉已癌变患者 P 值均大于 0.5,而 3 例单纯息肉患者 P 值均小于 0.5,说明 NLR、A/G、SUA 3 个指标联合诊断可以用于单纯息肉和息肉已发生癌变的鉴别诊断。

3 讨 论

炎症是肿瘤的十大特征之一,现已广泛证实肿瘤相关炎症在多种肿瘤类型中与肿瘤的发生与发展相关^[11]。炎症指标能反映患者罹患恶性肿瘤的可能,有望成为更具有预测能力的指标,中性粒细胞和淋巴细胞作为外周血最常用的炎症指标,其比值 NLR 最初作为全身炎性反应的指标,近些年来被广泛报道与肿瘤发生发展相关,在结直肠癌中 NLR 与总体生存率和化疗药物敏感度也是密切相关的^[10,12]。本文选取了血常规中的 NLR 作为早期鉴别诊断的一个指标,事实证明粒细胞淋巴细胞比值在良性息肉与恶性肿瘤额鉴别诊断中是有意义的。

清蛋白是血浆中最主要的蛋白质,在肿瘤患者中可出现明显的降低,球蛋白具有免疫作用,A/G 在临床中有重要意义^[13-14]。机体清蛋白合成能力减少或者消耗过多时清蛋白绝对值会减少,机体恶性肿瘤或炎症时球蛋白会升高,因此白球比是一个能广泛反映人体出现平衡波动的指标,但是需要结合临床信息进行分析。本文中发现白球比在单纯息肉和上皮内瘤变之间有统计学差异,而且具有鉴别诊断的能力。息肉可以分为肿瘤性息肉和非肿瘤性息肉,非肿瘤性息肉属于良性,但均可分化为腺瘤,即肿瘤性息肉,肿瘤性息肉多伴有上皮内瘤变,这是结直肠癌重要的癌前病变,是一个重要的节点^[15-16],因为上皮内瘤变是上皮浸润之前的病变,因此对其的早期发现、切除对患者的生存率有重要意义。白球比可以鉴别诊断息肉和上皮内瘤变,具有重要的鉴别诊断意义。

尿酸是嘌呤代谢的终产物,以往报道在细胞增殖

周期快、核酸分解代谢增加时,如恶性肿瘤等疾病时血清尿酸值常见增高,肿瘤化疗后血尿酸升高更明显^[17]。肿瘤患者血尿酸水平升高一个重要的原因是肿瘤细胞大量坏死时核酸分解代谢增强,高尿酸血症又会影响肿瘤的进一步发展^[18]。但是在本次研究中,本文发现良性息肉患者的尿酸水平高于癌变组。本文设想是否由于肿瘤细胞最开始出现时,由于肿瘤细胞数量还少,有充分的血供使肿瘤细胞很少坏死,因此血尿酸水平低于非恶变患者。尿酸降低原因有待后续研究,对其降低做出解释。

本文通过对单纯息肉组、结直肠息肉伴上皮内瘤变及癌变组的常规实验室指标统计学分析,发现常规指标除白球比外其他指标在鉴别单纯息肉组与结直肠息肉伴上皮内瘤变组中差异无统计学意义。而单纯息肉组与癌变组在 NLR 值、A/G、SUA 及 D-D 4 项指标差异存在统计学意义,在回归分析中剔除不具备独立影响作用的 D-D,采用 NLR 值、A/G 值与 SUA 作为联合诊断指标,联合诊断指标诊断效能均高于单一指标。

4 结 论

本文通过对单纯息肉组、结直肠息肉伴上皮内瘤变及癌变组的常规实验室指标进行差异性分析筛选出 NLR、A/G、SUA,用 logistic 回归模型联合检测 NLR、A/G、SUA 可以用于结直肠未癌变的息肉与早期结直肠癌的鉴别诊断,对临床中结直肠癌的早期发现有重要提示作用,A/G 在息肉发生上皮内瘤变时即可有提示作用。

NLR 值、A/G 值与尿酸联合鉴别诊断良性息肉患者与息肉已经癌变患者在国内目前还没有报道。常规实验室检查对评估患者基本状态有着重要意义,这也为临床检验工作提供了一个新的思路,对于这些常规实验室检查的意义还有待于进一步的挖掘。本实验的不足在于样本容量不高,因为临床患者入院检查项目有所差异,故纳入检验项目有限,使得研究存在一定局限性,今后需扩大规模进行更全面的研究。

参考文献

[1] CHEN W,ZHENG R,BAADE P D,et al. Cancer Statistics in China[J] CA Cancer J Clin,2015,66(1):115-132.

[2] 郑杰. 结直肠息肉和结直肠癌[J]. 中华病理学杂志, 2005,34(1): 4-5.

[3] BERGHOLT M S,ZHENG W,LIN K,et al. Characterizing variability of in vivo raman spectroscopic properties of different anatomical sites of normal colorectal tissue towards cancer diagnosis at colonoscopy[J]. Anal Chem, 2015,87 (2):960-966.

[4] 张雪峰,王大全,蒋会勇,等. 纤维结肠镜诊疗致结肠腹膜

- 外穿孔 2 例报告[J]. 中国普通外科杂志, 2012, 21 (10): 1318-19.
- [5] 陈普安. 行无痛纤维结肠镜检查术致肠穿孔的危险因素及相应预防措施的分析[J]. 临床医药文献电子杂志, 2015, 2(1): 3-4.
- [6] HOFF G, DE LANGE T, BRETTHAUER M. Bretthauer, et al. Patient-Reported Adverse Events after Colonoscopy in Norway[J]. *Endoscopy*, 2017, 49(8): 745-753.
- [7] 张成斌, 周少波, 邵明, 等. 色素内镜联合肿瘤标志物检测在早期结直肠癌诊断中的应用[J]. 蚌埠医学院学报, 2018, 43(1): 23-26.
- [8] NICHOLSON B D, SHINKINS B, MANT D. Shinkins, and D. Mant, blood measurement of carcinoembryonic antigen level for detecting recurrence of colorectal cancer [J]. *Jama*, 2016, 316 (12): 1310-1311.
- [9] 胡小倩, 周国芹, 王素霞, 等. 联合检测血清 ca15-3 及外周血 dnt 细胞在乳腺良、恶性肿瘤鉴别及乳腺恶性肿瘤早期诊断中的应用[J]. 标记免疫分析与临床, 2016, 23(1): 23-25.
- [10] 方东, 王志红. 中性粒细胞与淋巴细胞比值和消化系统恶性肿瘤患者预后关系的研究进展[J]. 国际消化病杂志, 2014, 34(6): 393-395.
- [11] DOUGLAS H, ROBERT A WEINBERG W. Hallmarks of Cancer: the next generation[J]. *Cell*, 2011, 144 (3): 646-674.
- [12] 畅智慧, 郑加贺, 王传卓, 等. 中性粒细胞与淋巴细胞比值

- 对结肠癌肝转移射频消融术后肿瘤复发的影响[J]. 现代肿瘤医学, 2014, 22(5): 1096-1099.
- [13] AZAB B, KEDIA S, SHAH N, et al. The value of the pre-treatment albumin/globulin ratio in predicting the long-term survival in colorectal cancer [J]. *Int J Colorectal Dis*, 2013, 28(12): 1629-1636.
- [14] LI Y, JIA H, YU W, et al. Nomograms for predicting prognostic value of inflammatory biomarkers in colorectal cancer patients after radical resection[J]. *Int J Cancer*, 2016, 139 (1): 220-31.
- [15] CICHOSZ-LACH H, SZUMIŁO J, CELINSKI K. , et al. Results of screening in lublin province, poland, for colorectal cancer and neoplastic polyps — the role of environmental factors [J]. *Ann Agric Environ Med*, 2017, 24 (1): 108-112.
- [16] 李锦, 孔令斌, 黄志诚. 结直肠腺瘤性息肉癌变机制研究进展[J]. 济宁医学院学报, 2016, 39(3): 196-201.
- [17] KÜHN T, SOOKTHAI D, GRAF M E et al. Albumin, bilirubin, uric acid and cancer risk: results from a prospective population-based study [J]. *Br J Cancer*, 2017, 117(10): 1572-79.
- [18] 程丽, 程莉, 贾丹丹, 等. 结直肠腺瘤发生相关因素的研究进展[J]. 医学综述, 2014, 20(10): 1790-1792.

(收稿日期: 2019-06-20 修回日期: 2019-09-28)

(上接第 68 页)

参考文献

- [1] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: M100-S28[S]. Wayne, PA: CLSI, 2018.
- [2] 刘爽, 肖晓光, 林琳. 2013—2015 年无菌体液病原菌分布及耐药性分析[J]. 检验医学与临床, 2017, 14(14): 2038-2041.
- [3] JACKSON W L, SHORR A F. Nosocomial bacterial meningitis[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(2): 146-154.
- [4] 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 2017 年 CHINET 中国细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2018, 18(3): 241-251.
- [5] 朱任媛, 张小江, 徐春英, 等. 2012 年 CHINET 无菌体液中分离的细菌构成和耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2014, 14(6): 482-487.
- [6] CODJOE F S, DONKOR E S. Carbapenem resistance: a review[J]. *Med Sci (Basel)*, 2017, 6(1): e1.
- [7] SCHWARTZ-NEIDERMAN A, BRAUN T, FALLACH N, et al. Risk factors for carbapenemase-producing carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CP-CRE) acquisition among contacts of newly diagnosed CP-CRE patients

- [J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2016, 37(10): 1219-1225.
- [8] FRIEDMAN N D, CARMELI Y, WALTON A L, et al. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: a strategic roadmap for infection control[J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2017, 38 (5): 580-594.
- [9] DAIKOS G L, TSAOUSI S, TZOUVELEKIS L S, et al. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections: lowering mortality by antibiotic combination schemes and the role of carbapenems[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, 58(4): 2322-2328.
- [10] ANTUNES L C, VISCA P, TOWNER K J. *Acinetobacter baumannii*: evolution of a global pathogen [J]. *Pathog Dis*, 2014, 71(3): 292-301.
- [11] ANTUNES L C, VISCA P, TOWNER K J. *Acinetobacter baumannii*: evolution of a global pathogen [J]. *Pathog Dis*, 2014, 71(3): 292-301.
- [12] 陈伯义, 何礼贤, 胡必杰, 等. 中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识[J]. 中国医药科学, 2012, 2(8): 3-8.
- [13] 焦二莉. 念珠菌 121 株感染无菌体液的分布及耐药监测[J]. 中国冶金工业医学杂志, 2018, 35(5): 506-509.

(收稿日期: 2019-06-06 修回日期: 2019-09-14)