

• 论 著 •

淋巴细胞 VCS 参数辅助诊断活动性肺结核的临床应用研究*

张峰领¹, 袁 涛², 王 静³, 孙婷婷¹, 邓少丽^{1△}

(陆军军医大学大坪医院: 1. 检验科; 2. 肝胆外科, 重庆 400042;

3. 重庆市公共卫生医疗救治中心检验科, 重庆 400036)

摘要:目的 研究通过 DxH800 血细胞分析仪的 VCS 技术分析淋巴细胞在活动性肺结核中的形态学变化, 评价其在辅助诊断活动性肺结核中的价值。方法 收集重庆地区活动性肺结核患者 97 例, 潜伏性结核 113 例和体检健康者 101 例(健康对照组), 采用 DxH800 血细胞分析仪对淋巴细胞 VCS 参数进行检测, 并对各参数的受试者工作特征曲线(ROC 曲线)的曲线下面积进行分析。结果 淋巴细胞平均体积(MLV)及其标准差(MLV-SD)、淋巴细胞平均导电率标准差(MLC-SD)、中角度光散色标准差(MALS-SD)、高中角度光散色标准差(UMALS-SD)、低中角度光散色标准差(LMALS-SD)、低角度光散射(LALS)及其标准差(LALS-SD)、轴向光损耗测量标准差(AL2-SD)在活动性肺结核组显著高于潜伏性结核组和健康对照组($P < 0.05$); 活动性肺结核组的 MALS、LMALS 明显低于潜伏性结核组和健康对照组($P < 0.05$)。ROC 曲线分析显示, MLV-SD、MLC-SD、UMALS-SD、LALS-SD、AL2-SD 曲线下面积分别为 0.775、0.900、0.802、0.860、0.785, 同时测量这 5 个参数获得曲线下面积高达 0.920, 其灵敏度为 79.40%, 特异度为 92.90%。结论 淋巴细胞 VCS 多个参数可辅助诊断活动性肺结核, 且检测方便易行, 可为临床诊断活动性肺结核提供帮助。

关键词:淋巴细胞; 活动性肺结核; 潜伏性结核感染; DxH800 血细胞分析仪

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.09.006

中图法分类号:R521

文章编号:1673-4130(2020)09-1047-05

文献标识码:A

Clinical application of lymphocyte VCS parameters in identifying active pulmonary tuberculosis*

ZHANG Fengling¹, YUAN Tao², WANG Jing³, SUN Tingting¹, DENG Shaoli^{1△}

(1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Hepatobiliary Surgery,

Daping Hospital of Army Medical University, Chongqing 400042, China; 3. Department of

Clinical Laboratory, Chongqing Public Health Medical Treatment Center,

Chongqing 400036, China)

Abstract: Objective To study the morphological changes of lymphocytes in active tuberculosis by VCS of DxH800 blood cell analyzer, and to evaluate its value in the auxiliary diagnosis of active pulmonary tuberculosis. **Methods** A total of 97 cases of active tuberculosis, 113 cases of latent tuberculosis and 101 cases of physical examination (healthy control group) were collected in Chongqing. The VCS parameters of lymphocytes were measured by DxH800 hematology analyzer, and the area under the ROC curve was analyzed. **Results** Lymphocyte mean volume (MLV) with its standard deviation (MLV-SD), lymphocyte mean conductivity standard deviation (MLC-SD), medium angle light scatter standard deviation (MALS-SD), upper median angle light scatter standard deviation (UMALS-SD), lower median angle light scatter standard deviation (LMALS-SD), low angle light scatter (LALS) with its standard deviation (LALS-SD), axial light loss measurement standard deviation (AL2-SD) in active tuberculosis group were significantly higher than the latent tuberculosis and the healthy controls ($P < 0.05$). The medium angle light scatter (MALS) and lower median angle light scatter (LMALS) in active tuberculosis group were significantly lower than that of the latent tuberculosis group and the healthy controls ($P < 0.05$). The area under the ROC curve showed that the areas under MLV-SD, MLC-SD, UMALS-SD, LALS-SD, and AL2-SD curves were 0.775, 0.900, 0.802, 0.860 and 0.785, respec-

* 基金项目: 陆军军医大学重点项目(2018XLC2027)。

作者简介: 张峰领, 女, 主管技师, 主要从事病原体感染方面的研究。△ 通信作者, E-mail: dengshaoli@tmmu.edu.cn。

本文引用格式: 张峰领, 袁涛, 王静, 等. 淋巴细胞 VCS 参数辅助诊断活动性肺结核的临床应用研究[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(9):

tively. At the same time, the areas under the curves were as high as 0.920, with a sensitivity of 79.40% and a specificity of 92.90%. **Conclusion** Multiple parameters of lymphocyte VCS can assist in the diagnosis of active tuberculosis, and the detection is convenient and easy, which can help the clinical diagnosis of active tuberculosis.

Key words: lymphocyte; active pulmonary tuberculosis; latent tuberculosis; DxH800 hematology analyzer

结核病是结核分枝杆菌引起的慢性感染性疾病。据世界卫生组织统计,2017 年大约有 1 000 万例新发结核病,157 万结核病患者死亡。而人群中 1/3 均为结核杆菌感染者,其中 5%~10% 会发展为活动性结核^[1-3],我国是排在印度之后的第二大结核病高负担国,面临的结核病防控形势非常严峻,缺乏有效的诊断方法是困扰结核防控的重要原因。现有的结核相关实验室检查如抗酸染色法、分离培养法是实验室诊断金标准,但存在着阳性率低、检测时间长等缺陷,结核菌素试验假阳性、假阴性都较高, γ 干扰素释放试验对结核杆菌感染具有较高的灵敏度和特异度,但不能区分潜伏性结核和活动性肺结核^[3-6],因此,临床上迫切需要辅助诊断活动性肺结核的新指标。血液分析仪的 VCS 技术通过检测细胞体积 (Volume)、导电率 (Conductivity)、多个角度的光散射 (Scatter),能准确、快速地对 8 000 个白细胞的形态做全面评价^[7-10]。有研究发现^[11-13],在病毒性感染性疾病及淋巴细胞相关白血病中,淋巴细胞 VCS 参数可发生明显改变,目前笔者查阅文献尚未见淋巴细胞 VCS 参数在结核诊断中的研究。本研究分析淋巴细胞 VCS 参数的变化,以评估其在活动性肺结核诊断中的应用,包括高中角度光散射 (UMALS)、中角度光散射 (MALS)、低中角度光散射 (LMALS)、低角度光散射 (LALS) 检测细胞颗粒度和膜形貌轴向光损耗测量 (AL2),分析细胞透明度。同时获得与细胞形态直接相关的 3 个形态参数对白细胞进行检测分析。在三维空间里,对细胞体积、大小、颗粒度多少进行全方位检测获得一系列参数,准确、快速地对白细胞内部、外部形态进行全面评价^[14]。机体受到结核分枝杆菌感染后,淋巴细胞会被激活并释放细胞因子抑制结核分枝杆菌^[15],其细胞体积大小及导电率也会发生相应的变化。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2017 年 7 月至 2018 年 6 月重庆市公共卫生医疗救治中心及陆军军医大学大坪医院活动性肺结核患者 97 例,潜伏性结核 113 例,体检健康者 101 例 (健康对照组),对其淋巴细胞 VCS 参数进行检测。根据中华人民共和国卫生行业肺结核诊断标准 (WS 288—2017),活动性肺结核患者纳入标准:痰培养、痰抗酸染色、分子诊断至少有 1 个阳

性^[15],胸部 X 线片表现符合结核病影像学病变,所选病例均无抗结核药物治疗史。潜伏性结核患者纳入标准: γ -干扰素释放试验阳性,痰涂片和结核分枝杆菌培养均阴性,无结核病的相关临床症状^[16]。健康对照纳入标准:无结核患者接触史,胸部 X 线片表现正常,结核感染 T 细胞斑点检测 (T-SPOT.TB) 实验阴性,肝功、肾功、乙型肝炎、血常规检查均正常。排除标准:年龄 < 18 岁、孕妇、HIV 病毒感染、癌症、自身免疫性疾病患者,正在接受免疫抑制剂或已接受抗结核治疗者均不入选。

1.2 仪器与试剂 UniCel Coulter DxH800 全自动血液分析仪及原装配套试剂和质控品 (美国 Beckman-coulter 公司); T-SPOT.TB 试剂盒 (英国 Oxford Immunotec 公司); RPM1640 细胞培养液 (中国天津灏洋生物制品科技有限公司); 人全血淋巴细胞分离液和 AIM-V[®] Medium CTS[®] (AIM-V) 培养液 (中国天津太平洋生物科技股份有限公司)。所用实验耗材均需高压灭菌、干燥后才使用。

1.3 方法

1.3.1 VCS 参数分析 各研究对象均抽取外周静脉血 3 mL 于乙二胺四乙酸二钾 (EDTA-K₂) 真空采血管,立即颠倒混匀,所有样本在采集后 4 h 内完成检测,使用 UniCel Coulter DxH800 血液分析仪配套试剂和质控品,标本无凝血及溶血。检测项目包括白细胞计数 (WBC)、淋巴细胞百分比 (LY%)、淋巴细胞 VCS 参数。VCS 参数包括淋巴细胞平均体积 (MLV)、淋巴细胞平均体积标准差 (MLV-SD)、淋巴细胞平均导电率 (MLC)、淋巴细胞平均导电率标准差 (MLC-SD)、UMALS、UMALS 标准差 (UMALS-SD)、MALS、MALS 标准差 (MALS-SD)、LMALS、LMALS 标准差 (LMALS-SD)、LALS、LALS 标准差 (LALS-SD)、AL2、AL2 标准差 (AL2-SD)。

1.3.2 T-SPOT.TB 实验和结果判读 各研究对象使用肝素钠真空采血管抽取 4~8 mL 外周静脉全血,按照试剂说明书,每份标本设置 2 个检测孔和 2 个质控对照孔,分别为特异性抗原 A 检测孔 (加入 ESAT-6 溶液 50 μ L)、特异性抗原 B 检测孔 (加入 CFP-10 溶液 50 μ L)、阳性质控对照孔 (加入 PHA 50 μ L)、空白对照孔 (加入 AIM-V 50 μ L),每孔加入按照说明书配

置的标准细胞液 100 μL 。加样后将培养板放在 37 $^{\circ}\text{C}$ 含 $\% \text{CO}_2$ 培养箱孵育 16~20 h。用 200 μL 新鲜准备的无菌 PBS 洗板 4 次。拍干后每孔加入酶标抗体 50 μL (1 : 200 倍稀释),置 2~8 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱孵育 1 h。取出后再次 PBS 洗板,拍干后每孔加入显色液 50 μL ,室温避光反应 7 min,以蒸馏水终止反应。置于 37 $^{\circ}\text{C}$, 5% CO_2 孵箱 2~3 h 或室温过夜干燥培养板,使用显微镜、放大镜或自动计数仪检测孔内结合在底膜上的特异性斑点(清晰的紫色斑点、中间色深、周围有浅色晕的点)。结果判读:(1)判读为“有反应性”(阳性),见于①空白对照孔斑点计数为 0~5 个时且抗原 A(或 B)孔的斑点数减去空白对照孔的斑点数后,数值 ≥ 6 ;②空白对照孔斑点数为 6~10 个时且抗原 A(或 B)孔的斑点数 ≥ 2 倍空白对照孔斑点数。(2)判读为“无反应性”(阴性),见于不符合(1)的标准且阳性质控对照孔正常时检测结果为“无反应性”。

1.4 统计学处理 应用统计软件 SPSS25.0 进行数据处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,首先进行正态性检测,多组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用 LSD-*t* 检验。计数资料以率(%)表示对各参数进行受试者工作特征曲线(ROC 曲线)下面积分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 肺结核患者中淋巴细胞 VCS 参数的变化 活动性肺结核组 97 例,年龄 21~80 岁,平均(49.800 \pm 14.500)岁,男性 53 例,女性 44 例;潜伏性结核组 113

例,年龄 21~77 岁,平均(50.200 \pm 17.700)岁,男性 48 例,女性 65 例;健康对照组 101 例,年龄 19~82 岁,平均(15.900 \pm 19.100)岁,男性 51 例,女性 50 例。3 组在年龄、性别上差异无统计学意义($P > 0.05$)。

淋巴细胞 VCS 参数的 MLV、MLV-SD、MLC-SD、MALS-SD、UMALS-SD、LMALS-SD、LALS-SD、AL2-SD 及 LALS 在活动性肺结核组显著高于潜伏性结核组和健康对照组($P < 0.05$),但 MALS、LMALS 在活动性肺结核组明显低于潜伏性结核组和健康对照组($P < 0.05$),淋巴细胞 VCS 参数的所有指标在潜伏性结核组与健康对照组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 淋巴细胞 VCS 参数诊断活动性肺结核的灵敏度与特异度 根据约登指数选择最佳临界值,即 ROC 曲线上所有点的灵敏度和 1-特异度之间差异最大时所取数值。进行多指标联合诊断时,有任何一项为阳性即可判断为阳性结果。通过对淋巴细胞 VCS 参数区分活动性肺结核与潜伏性结核感染的灵敏度与特异度分析,MLV-SD、MLC-SD、UMALS-SD、LALS-SD、AL2-SD 获得比其他参数更高的曲线下面积,分别为 0.775、0.900、0.802、0.860、0.785,见表 2。同时测量 MLV-SD、MLC-SD、UMALS-SD、LALS-SD、AL2-SD 可获得曲线下面积高达 0.920,并且其区分活动性肺结核与潜伏性结核感染的灵敏度和特异度分别为 79.40%和 92.90%。见表 2、图 1。

表 1 3 组淋巴细胞 VCS 参数的变化($\bar{x} \pm s$)

VCS 参数	活动性肺结核组($n=97$)	潜伏性结核组($n=113$)	健康对照组($n=101$)	P_1	P_2
WBC($\times 10^9/L$)	6.920 \pm 2.847	7.108 \pm 2.498	7.086 \pm 2.746	0.731 0	0.777 1
LY%	20.630 \pm 8.905	22.670 \pm 9.949	21.230 \pm 10.250	0.134 0	0.689 0
MLV(fL)	89.190 \pm 4.457	87.770 \pm 3.671	87.980 \pm 4.162	0.049 6	0.045 0
MLV-SD	17.550 \pm 3.883	14.510 \pm 1.736	15.310 \pm 2.534	<0.000 1	0.000 3
MLC	119.600 \pm 3.204	119.600 \pm 2.811	120.400 \pm 3.021	>0.999 9	0.168 8
MLC-SD	13.090 \pm 2.558	9.056 \pm 1.958	9.225 \pm 2.191	<0.000 1	<0.000 1
MALS	61.270 \pm 6.314	64.650 \pm 6.221	64.530 \pm 7.477	<0.000 1	0.000 1
MALS-SD	19.650 \pm 2.614	17.720 \pm 1.063	17.590 \pm 1.808	<0.000 1	<0.000 1
UMALS	64.130 \pm 8.007	65.800 \pm 8.738	66.000 \pm 9.197	0.016 0	0.024 0
UMALS-SD	21.810 \pm 2.050	19.520 \pm 1.803	19.410 \pm 1.508	<0.000 1	<0.000 1
LMALS	54.030 \pm 5.828	58.790 \pm 4.735	58.430 \pm 6.191	<0.000 1	0.000 1
LMALS-SD	21.670 \pm 2.818	20.490 \pm 1.580	20.360 \pm 1.664	0.000 1	<0.000 1
LALS	39.850 \pm 4.814	37.910 \pm 2.346	37.650 \pm 2.692	<0.000 1	0.000 2
LALS-SD	14.590 \pm 2.347	11.830 \pm 1.574	11.690 \pm 1.637	<0.000 1	<0.000 1
AL2	75.760 \pm 3.785	75.270 \pm 2.282	75.230 \pm 2.807	>0.999 9	>0.999 9
AL2-SD	12.650 \pm 2.577	10.750 \pm 1.167	10.940 \pm 1.366	<0.000 1	<0.000 1

注: P_1 表示活动性肺结核组与潜伏性结核组比较; P_2 表示活动性肺结核组与健康对照组比较。

表 2 淋巴细胞 VCS 参数诊断活动性肺结核的灵敏度和特异度

参数	临界值	灵敏度 (%)	特异度 (%)	曲线下面积(95%CI)
MLV-SD	<16.68	91.96	55.67	0.775(0.711~0.839)
MLC-SD	>10.20	89.69	79.48	0.900(0.858~0.942)
UMALS-SD	<20.07	67.86	83.51	0.802(0.742~0.861)
LALS-SD	<12.96	81.25	79.38	0.860(0.809~0.910)
AL2-SD	<11.02	71.43	81.44	0.785(0.720~0.849)
MLV-SD+MLC-SD+UMALS-SD+LALS-SD+AL2-SD	—	79.40	92.90	0.920(—)

注：—表示无数据。

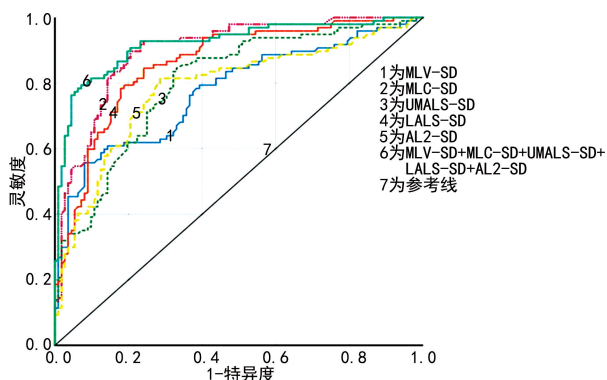


图 1 淋巴细胞 VCS 参数 ROC 曲线

3 讨论

结核病位列传染病死因第 1 位, 缺乏有效的诊断方法是其重要原因之一。γ 干扰素释放实验可有效诊断结核感染, 但不能有效区分活动性肺结核与潜伏性结核。人体受到结核分枝杆菌感染后会启动巨噬细胞和致敏的淋巴细胞参与免疫反应, 激活的 T 淋巴细胞释放出 γ 干扰素、肿瘤坏死因子-α、白细胞介素 12 等细胞因子抑制结核杆菌的生长^[17], 淋巴细胞形态在抗结核免疫过程中发生明显的改变。本研究通过 DxH800 血液分析仪的 VCS 技术直接对活动性肺结核患者外周血中淋巴细胞的形态特征进行检测, 结果证实活动性肺结核组中 MLV、MLV-SD、MLC-SD、UMALS-SD、LALS-SD、AL2-SD 显著高于潜伏性结核组和健康对照组。这些变化提示结核感染后, 激活的淋巴细胞体积增大, 体积异质性增加。细胞核/细胞质比例偏高(核幼稚程度更高), 部分淋巴细胞参与抗结核免疫反应, 细胞质内颗粒增多, 膜形态等发生显著改变, 这与本研究结果相吻合, 细胞受到结核分枝杆菌感染后, MLV 及 MLV-SD 与潜伏性结核感染相比, 明显增大。MLC 虽然没有变化, 但其 MLC-SD 已经提示细胞存在异质性, 由于受感染细胞被激活, 分泌各种细胞因子, 细胞质内颗粒增多, 从而导致细胞各角度的光散射不同程度地在活动性肺结核组与潜伏性结核组、健康对照组间有显著的差异, 其异质性如 UMALS-SD、LALS-SD、AL2-SD 明显增加。并且通过 ROC 曲线分析显示, MLC-SD、UMALS-SD、

LALS-SD 的曲线下面积均达 0.800 以上, 同时测量这 5 个参数, 获得曲线下面积高达 0.920, 灵敏度为 79.40%, 特异度为 92.90%, 可以作为潜在的参考指标用于辅助诊断活动性肺结核, 且该指标可用于区分活动性肺结核与潜伏性结核。

研究提示, 在脓毒血症、菌血症等细菌性感染中, 中性粒细胞 VCS 参数发生显著变化^[18-20], 结核感染主要通过激活巨噬细胞和淋巴细胞发挥抗结核免疫作用, 本研究结果提示淋巴细胞参与抗结核免疫, 其细胞体积及内部结构、所含颗粒均在结核病患者与健康人群中差异显著, 淋巴细胞 VCS 参数可区分活动性肺结核和潜伏性结核感染, 对临床诊断不同感染状态的结核有重要意义。

本研究受到样本量小和选择范围很大的限制, 这些限制可能导致掺入偏差过高估计所研究参数的诊断能力。因此, 需要更大规模的前瞻性队列研究来进一步验证 VCS 参数。

4 结论

淋巴细胞形态学参数通过血常规分析仪很容易获得, 检测成本低, 并且这些参数能快速、准确、客观地反映细胞的内在生物学特征, 有潜在的临床应用价值。特别是在 γ 干扰素释放实验阳性结果的基础上, 联合淋巴细胞 VCS 参数分析, 为临床辅助诊断活动性肺结核提供有意义的参考。

参考文献

[1] World Health Organization. Global tuberculosis report 2018[R/OL]. [2019-08-11]. http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/.

[2] HAWN T R, DAY T A, SCRIBA T J, et al. Tuberculosis vaccines and prevention of infection[J]. Microbiol Mol Biol Rev, 2014, 78(4): 650-671.

[3] DORMAN S. Advances in the diagnosis of tuberculosis: current status and future prospects[J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2015, 19(5): 504-516.

[4] 章明徐, 邓少丽. 结核病免疫学标记物研究进展[J]. 重庆医学, 2014, 43(13): 1654-1656.

[5] ALBERT H, NATHAVITHARANA R R, ISAACS C, et

al. Development, roll-out and impact of xpert mtb/rif for tuberculosis; what lessons have we learnt and how can we do better[J]. *Eur Respir J*, 2016, 48(2): 516-525.

[6] NIGUSE S, DESTA K, GEBREMICHAEL G, et al. Quantiferon-TB gold in-tube test for the diagnosis of active and latent tuberculosis in selected health facilities of Addis Ababa, Ethiopia[J]. *BMC Res Notes*, 2018, 11(1): 293.

[7] SESTER M, SOTGIU G, LANGE C, et al. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur Respir J*, 2011, 37(1): 100-111.

[8] ZHU Y, CAO X, CHEN Y, et al. Neutrophil cell population data; useful indicators for postsurgical bacterial infection[J]. *Int J Lab Hematol*, 2012, 34(3): 295-299.

[9] TANG H Q, JING J Y, BO D D, et al. Biological variations of leukocyte numerical and morphologic parameters determined by UniCel DxH 800 hematology analyzer[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2012, 136(11): 1392-1396.

[10] CHOCCALINGAM C. Volume, conductance, and scatter parameters of neoplastic and nonneoplastic lymphocytes using Coulter LH780[J]. *J Lab Physic*, 2018, 10(1): 85-88.

[11] ZHU Y, CAO X, XU D. Detection of morphologic changes in peripheral mononuclear cells in hepatitis B virus infection using the beckman coulter LH 750 [J]. *Lab Hematol*, 2011, 17(3): 22-26.

[12] ZHU Y, CAO X, TAO G, et al. The lymph index; a potential hematological parameter for viral infection[J]. *Int J Infect Dis*, 2013, 17(7): e490-e493.

[13] XU D. Clinical Applications of leukocyte morphological parameters [EB/OL]. (2015-11-30) [2019-08-17]. ht-

tps://www. researchgate. net/publication/313021518 _Clinical_Applications_of_Leukocyte_Morphological_Parameters.

[14] IJIMA N, IWASAKI A. A local macrophage chemokine network sustains protective tissue-resident memory CD4 T cells[J]. *Science*, 2014, 346(6205): 93-98.

[15] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 肺结核诊断标准: WS 288-2017[J]. *中国感染控制杂志*, 2018, 17(7): 642-652.

[16] DOAN T N, EISEN D P, ROSE M T, et al. Interferon-gamma release assay for the diagnosis of latent tuberculosis infection: a latent-class analysis [J]. *PLoS One*, 2017, 12(11): e0188631.

[17] CARVALHO R V, KLEIJN J, MEIJER A H, et al. Modeling innate immune response to early Mycobacterium infection [J]. *Comput Math Methods Med*, 2012, (4): 70-74.

[18] ARORA P, GUPTA P K, LINGAIAH R, et al. Volume, conductivity, and scatter parameters of leukocytes as early markers of sepsis and treatment response[J]. *J Lab Physicians*, 2019, 11(2): 29-33.

[19] SURESH P K, MINAL J, RAO P S, et al. Volume conductivity and scatter parameters as an indicator of acute bacterial infections by the automated haematology analyzer[J]. *J Clin Diagn Res*, 2016, 10(1): EC01-EC03.

[20] PUROHIT A H, KUMAR P, SHARMA S, et al. Volume, conductivity, and scatter parameters as diagnostic aid to bacterial sepsis: a tertiary care experience[J]. *Indian J Pathol Microbiol*, 2015, 58(4): 459-463.

(收稿日期: 2019-09-30 修回日期: 2020-01-21)

(上接第 1046 页)

CRE D, et al. Development of a set of multiplex PCR assays for the detection of genes encoding important beta-lactamases in Enterobacteriaceae[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2010, 65(3): 490-495.

[12] 赵淑军, 吴杨, 蒋庆, 等. 2013 年湖北省某高校一起伤寒暴发调查[J]. *疾病监测*, 2015, 30(11): 979-981.

[13] 孙军玲, 张静, 马会来, 等. 2012 年全国和高发省份伤寒、副伤寒流行特征分析[J]. *中华流行病学杂志*, 2013, 34(12): 1183-1188.

[14] 刘凤凤, 赵善露, 陈琦, 等. 2015 年全国伤寒、副伤寒流行病学特征和空间聚类分析[J]. *中华流行病学杂志*, 2017, 38(6): 754-758.

[15] 肖冰, 徐明玉, 陈玉凤, 等. 2014-2015 年大连市伤寒沙

门菌耐药性及分子分型研究[J]. *中国微生态学杂志*, 2018, 30(6): 683-686.

[16] 李方, 夏依旦·吾甫尔, 周海健, 等. 1995-2016 年新疆维吾尔自治区伤寒沙门菌脉冲场凝胶电泳分子分型分析[J]. *疾病监测*, 2018, 33(5): 402-406.

[17] 孔筱筱, 董晨, 嵇红, 等. 江苏省 2012-2015 年伤寒/副伤寒沙门菌耐药及分子分型研究[J]. *中华流行病学杂志*, 2017, 38(11): 1546-1553.

[18] FEASEY N A, GASKELL K, WONG V, et al. Rapid emergence of multidrug resistant, H58-Lineage salmonella typhi in blantyre, Malawi[J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2015, 9(4): 1-13.

(收稿日期: 2019-10-11 修回日期: 2020-02-01)