

• 论 著 •

黏液型铜绿假单胞菌 β -内酰胺酶的表达状况及耐药性研究*

王巧媚¹, 陆丹倩¹, 赖贵龙², 彭 明¹

(中山市中医院: 1. 检验科; 2. 综合二区, 广东中山 528400)

摘要:目的 了解该院黏液型铜绿假单胞菌(PA) β -内酰胺酶的表达状况及耐药情况, 为临床合理用药和院内感染监测提供有效的依据。方法 收集该院 2015 年 1 月至 2018 年 12 月分离的黏液型 PA 82 株, 用 K-B 法进行药敏试验, 同时分别检测其 4 种 β -内酰胺酶, 产酶组与非产酶组间药敏差异用 χ^2 检验进行比较。结果 82 株黏液型 PA 主要分离自痰液标本, 患者主要分布在呼吸内科; 12 种抗菌药物中敏感率最高的是妥布霉素和阿米卡星(均为 92.7%), 最低的是左氧氟沙星(51.2%)。 β -内酰胺酶阳性的黏液型 PA 一共 19 株, 占 23.2%; 产超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs) 12 株, 占 14.6%, 产 C 类头孢菌素酶(AmpC) 5 株, 占 6.1%, 产 A 类碳青霉烯酶 2 株, 占 2.4%, 产 B 类碳青霉烯酶即金属酶(MBLs) 4 株, 占 4.9%, 其中有 1 株同时产 ESBLs 和 AmpC, 3 株同时产 ESBLs 和 MBLs。产酶与非产酶组之间的药敏比较, 哌拉西林/他唑巴坦、头孢他啶、氨曲南、左氧氟沙星、环丙沙星、哌拉西林、头孢吡肟、亚胺培南、美罗培南和庆大霉素, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 妥布霉素和阿米卡星差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 该院黏液型 PA 产 β -内酰胺酶以 ESBLs 为主, 产酶株比非产酶株的耐药率明显提高。

关键词:黏液型铜绿假单胞菌; β -内酰胺酶; 耐药表型

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2020.13.015

中图法分类号: R446.5

文章编号: 1673-4130(2020)13-1598-05

文献标识码: A

Study on the drug resistance and the expression and of β -lactamase in mucoid *Pseudomonas aeruginosa**

WANG Qiaomei¹, LU Danqian¹, LAI Guilong², PENG Ming¹

(1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Comprehensive Second District, Traditional Chinese Medicine Hospital of Zhongshan, Zhongshan, Guangdong 528400, China)

Abstract: **Objective** To investigate the expression of β -lactamase and drug resistance of mucoid *Pseudomonas aeruginosa*(PA) in the hospital, and to provide evidence for rational drug use and nosocomial infection monitoring. **Methods** Totally 82 strains of mucoid PA were collected from the hospital from January 2015 to December 2018. Drug sensitivity test was performed by K-B method, and four β -lactamases were detected simultaneously. The difference of drug sensitivity between enzyme producing group and non enzyme producing group was compared by χ^2 test. **Results** The 82 strains of mucoid PA were mainly isolated from sputum specimens, and the patients were mainly distributed in Department of Respiratory. Among the 12 antimicrobial agents, tobramycin and amikacin had the highest susceptibility rate (both 92.7%), and levofloxacin had the lowest susceptibility rate (51.2%). There were 19 strains (23.2%) of β -lactamase positive mucoid PA. There were 12 strains (14.6%) producing extended-spectrum β -lactamase (ESBLs), 5 strains (6.1%) producing class C cephalosporinases (AmpC), 2 strains (2.4%) producing class A carbapenemases and 4 strains (4.9%) producing class B carbapenemases metallo- β -lactamases (MBLs). One of them produced both ESBLs and AmpC, and three of them produced both ESBLs and MBLs. The differences of drug sensitivity of piperacillin/tazobactam, ceftazidime, aztreonam, levofloxacin, ciprofloxacin, piperacillin, cefepime, imipenem, meropenem and gentamicin between the enzyme producing and non enzyme producing groups were statistically significant ($P < 0.05$), while the differences of drug sensitivity of tobramycin and amikacin were not statistically significant ($P > 0.05$). **Conclusion** The β -lactamases produced by mucoid PA in the hospital was mainly ESBLs, and the drug resistance rate of β -lactamases producing strains were significantly higher than that of non producing stains.

Key words: mucoid *Pseudomonas aeruginosa*; β -lactamase; drug resistance phenotype

* 基金项目: 中山市卫生健康委员会医学科研项目(2018A020114)。

作者简介: 王巧媚, 女, 主管技师, 主要从事微生物方面的研究。

本文引用格式: 王巧媚, 陆丹倩, 赖贵龙, 等. 黏液型铜绿假单胞菌 β -内酰胺酶的表达状况及耐药性研究[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41

铜绿假单胞菌(PA)是医院感染的主要条件致病菌之一,根据菌落形态可以简单分为黏液型与非黏液型,两者在一定条件下可以相互转化,如呼吸道和泌尿道黏膜存在慢性炎症的刺激或医疗器械的侵入性操作时可诱使 PA 产生大量藻酸盐多糖化合物、纤维蛋白等,从而形成厚而致密的生物被膜,即黏液型 PA,由于生物被膜的包裹,抗菌药物不易渗透进去,在低剂量抗菌药物的持续刺激下更易形成诱导性耐药,其中产 β -内酰胺酶是导致其对 β -内酰胺类药物耐药的主要原因^[1-3]。本文主要研究本院分离的黏液型 PA β -内酰胺酶的表达状况及产酶与非产酶株之间的药敏差异。

1 材料与方法

1.1 菌株来源 所有菌株均分离自本院 2015 年 1 月至 2018 年 12 月临床送检的各类合格标本中,剔除同一患者的重复菌株共分离到 82 株黏液型 PA,其中痰液标本 75 株,占 95.1%;尿液标本 5 株,占 6.1%;血液及分泌物标本各 1 株,分别占 1.2%。患者主要来自呼吸内科,占 59.8%,平均年龄为 66 岁;呼吸道标本中,41.3%来自支气管扩张合并肺部感染患者,24.0%来自慢性阻塞性肺疾病患者。

1.2 仪器与试剂 所有菌株均经珠海迪尔微生物鉴定仪鉴定为 PA。药敏纸片有哌拉西林(PRL)、哌拉西林/他唑巴坦(TZP)、头孢他啶(CAZ)、头孢吡肟(FEP)、氨曲南(ATM)、亚胺培南(IPM)、美罗培南(MEM)、庆大霉素(CN)、妥布霉素(TOB)、阿米卡星(AK)、环丙沙星(CIP)、左氧氟沙星(LEV)、头孢噻肟(CTX)、头孢噻肟/克拉维酸(CTXC)、头孢他啶/克拉维酸(CAZC)、头孢曲松(CRO)、头孢哌酮(CFP)、IPM+乙二胺四乙酸(EDTA)复合 E-test 条等,所有药敏纸片均来自英国 OXOID 公司。M-H 平板及化学试剂氯唑西林购自江门凯林公司。质控菌株为铜绿假单胞菌 ATCC27853、大肠埃希菌 ATCC25922、ATCC35218、肺炎克雷伯菌 ATCC700603、ATCC1705、ATCC1706,均购自国家卫生健康委员会临床检验中心。

1.3 药敏鉴定方法 标本培养及分离均参照《全国临床检验操作规程》第 4 版进行,黏液型 PA 经 35℃ 培养 18~24 h,血平板上生长多为无色、露滴样菌落,48 h 后则长大融合成一片胶糊样菌落,部分菌株可以产生色素。药敏采用纸片扩散法(K-B 法)进行检测,将分纯后的黏液型 PA 配制成 0.5 麦氏浊度单位的菌悬液,然后均匀涂布在 M-H 平板上,再分别贴上 12 种药敏纸片,装进湿盒中放置 35℃ 孵箱中孵育 48 h 后再量取其抑菌圈^[4-5]。药敏结果根据美国临床和实验室标准化协会(CLSI)2019 版进行判读。

1.4 β -内酰胺酶检测方法

1.4.1 超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs) 采用纸片扩散法的确证试验,用 CTX、CTXC、CAZ 和 CAZC 4 种药

敏纸片进行试验,当复合纸片 CTXC 或 CAZC 中的任何一个抑菌圈比其单独纸片 CTX 或 CAZ 的抑菌圈大于或等于 5 mm 时,判定为 ESBLs 阳性^[6]。

1.4.2 C 类头孢菌素酶(AmpC)检测 采用氯唑西林双纸片协同试验,将 0.5 麦氏黏液型 PA 均匀涂布于 M-H 平板上,中间贴一空白纸片,在距空白纸片 18~26 mm 处贴 CRO、CTX、CAZ、CFP、ATM、FEP 6 种药敏纸片,再加 20 μ L 氯唑西林于空白纸片上,35℃ 孵育 18~24 h,氯唑西林与 6 种药敏纸片中的任何一种出现协同现象则为阳性^[7]。

1.4.3 碳青霉烯酶检测 (1)A 类酶:又称丝氨酸碳青霉烯酶,采用改良碳青霉烯灭活试验(mCIM)^[8]; (2)B 类酶(MBLs):即金属酶,采用 E-test 法,将 0.5 麦氏浊度单位的黏液型 PA 菌悬液均匀涂布至 M-H 平板上,然后贴上两端分别是 IPM 和 IPM+EDTA 的 E-test 条,若组合了 EDTA 端的 IPM 的最低抑菌浓度(MIC)值较单纯 IPM 的 MIC 值降低 8 倍或以上的,则为金属酶阳性^[9-10]。

1.5 统计学处理 采用 WHONET5.6 进行数据统计分析,产酶与非产酶组间药敏进行 χ^2 检验, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 82 株黏液型 PA 的药敏情况 12 种抗菌药物中敏感率超过 70.0% 的有 AK、TOB、CN、MEM 和 CAZ 这 5 种抗菌药物,其中 TOB 和 AK 的敏感率最高(均为 92.7%),LEV 敏感率最低(51.2%),见表 1。

表 1 82 株黏液型 PA 对 12 种抗菌药物的药敏情况[n(%)]

抗菌药物	敏感	中介	耐药
PRL	48(58.5)	5(6.1)	29(35.4)
TZP	53(64.6)	7(8.5)	22(26.8)
CAZ	60(73.2)	2(2.4)	20(24.4)
FEP	51(62.2)	6(7.3)	25(30.5)
ATM	53(64.6)	14(17.1)	15(18.3)
IPM	56(68.3)	6(7.3)	20(24.4)
MEM	65(79.3)	5(6.1)	12(14.6)
CN	73(89.0)	2(2.4)	7(8.5)
TOB	76(92.7)	2(2.4)	4(4.9)
AK	76(92.7)	3(3.7)	3(3.7)
LEV	42(51.2)	11(13.4)	29(35.4)
CIP	51(62.2)	10(12.2)	21(25.6)

2.2 82 株黏液型 PA β -内酰胺酶的检出情况及药敏结果比较

2.2.1 β -内酰胺酶的检出情况 82 株黏液型 PA 中产 ESBLs 12 株,占 14.6%,产 AmpC 5 株,占 6.1%,产 A 类碳青霉烯酶(简称 A 类酶)2 株,占 2.4%,产 MBLs 4 株,占 4.9%;其中有 1 株同时产 ESBLs 和 AmpC,3 株同时产 ESBLs 和 MBLs。 β -内酰胺酶阳

性的黏液型 PA 共 19 株,占 23.2%。

2.2.2 产酶与非产酶组的药敏差异 产酶与非产酶组之间的耐药性比较,其中 TZP、CAZ、ATM、LEV、CIP、PRL、FEP、IPM、MEM 和 CN 差异有统计学意义($P<0.05$),但 TOB 和 AK 差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

2.2.3 各产酶株的药敏结果 19 株 β -内酰胺酶阳性的菌株中产 ESBLs 的药敏结果较敏感,产 AmpC、MBLs 及 A 类酶的菌株对抗菌药物的耐药性提高,但是在所有产酶株中氨基糖苷类的耐药性均保持较低水平,见表 3。

表 2 黏液型 PA β -内酰胺酶的产酶组与非产酶组的耐药情况比较[n(%)]

抗菌药物	产酶组($n=19$)			非产酶组($n=63$)			P
	敏感	中介	耐药	敏感	中介	耐药	
PRL	8(42.1)	1(5.3)	10(52.6)	40(63.5)	4(6.3)	19(30.2)	0.02
TZP	8(42.1)	2(10.5)	9(47.4)	45(71.4)	5(7.9)	13(20.6)	<0.01
CAZ	8(42.1)	0(0.0)	11(57.9)	52(82.5)	2(3.2)	9(14.3)	<0.01
FEP	9(47.4)	0(0.0)	10(52.6)	42(66.7)	6(9.5)	15(23.8)	0.02
ATM	8(42.1)	4(21.1)	7(36.8)	45(71.4)	10(15.9)	8(12.7)	<0.01
IPM	10(52.6)	2(10.5)	7(36.8)	46(73.0)	4(6.3)	13(20.6)	0.04
MEM	14(73.7)	1(5.3)	4(19.0)	56(88.9)	2(3.2)	5(7.9)	0.02
CN	14(73.7)	2(10.5)	3(15.8)	59(93.7)	0(0.0)	4(6.3)	0.04
TOB	15(78.9)	1(5.3)	3(15.8)	61(96.8)	1(1.6)	1(1.6)	0.50
AK	15(78.9)	1(5.3)	3(15.8)	61(96.8)	2(3.2)	0(0.0)	0.60
LEV	6(31.6)	2(10.5)	11(57.9)	36(57.1)	9(14.3)	18(28.6)	<0.01
CIP	7(36.8)	4(21.1)	8(42.1)	44(69.8)	6(9.5)	13(20.6)	<0.01

注: P 为产酶组与非产酶组耐药的比较。

表 3 19 株 β -内酰胺酶阳性的黏液型 PA 的药敏及耐药表型结果(抑菌圈直径,mm)

编号	PRL	TZP	CAZ	FEP	ATM	IPM	MEM	CN	TOB	AK	LEV	CIP	ESBLs	AmpC	MBLs	A 类酶
45	R(6)	R(6)	R(6)	R(6)	R(6)	R(14)	R(15)	S(18)	S(22)	S(20)	S(24)	S(35)	—	—	—	+
67	R(6)	R(6)	R(6)	R(6)	R(6)	R(6)	R(6)	S(29)	S(33)	S(31)	S(21)	S(22)	—	—	—	+
68	R(6)	R(12)	R(6)	R(6)	R(6)	R(8)	R(12)	R(6)	R(6)	R(6)	R(6)	R(6)	—	+	+	—
80	I(16)	I(20)	R(10)	S(21)	I(20)	R(14)	S(24)	S(27)	S(33)	S(26)	R(6)	R(6)	+	—	+	—
55	R(6)	R(6)	R(6)	R(6)	I(20)	R(15)	S(20)	S(20)	S(25)	S(21)	R(12)	I(18)	+	—	+	—
71	R(10)	R(10)	R(6)	R(6)	R(6)	R(6)	R(10)	S(27)	S(34)	S(26)	R(9)	R(11)	+	—	+	—
78	S(20)	S(22)	S(30)	S(30)	S(41)	S(36)	S(34)	S(16)	S(22)	S(20)	S(38)	S(33)	+	—	—	—
10	S(38)	S(38)	S(42)	S(28)	S(40)	S(38)	S(50)	S(46)	S(50)	S(50)	S(34)	S(38)	+	—	—	—
23	S(23)	S(27)	S(23)	S(19)	S(36)	S(29)	S(32)	S(22)	S(26)	S(25)	R(6)	I(18)	+	—	—	—
24	S(40)	S(41)	S(34)	S(41)	S(30)	S(30)	S(32)	S(36)	S(35)	S(35)	R(10)	I(20)	+	—	—	—
53	S(22)	S(38)	S(28)	S(34)	S(30)	S(36)	S(40)	S(24)	S(29)	S(25)	S(48)	S(46)	+	—	—	—
60	S(25)	S(30)	S(27)	S(20)	S(30)	S(42)	S(38)	S(19)	S(30)	S(20)	R(6)	R(6)	+	—	—	—
70	S(30)	S(31)	S(24)	S(23)	S(32)	I(16)	S(20)	S(19)	S(24)	S(27)	R(6)	R(6)	+	—	—	—
5	S(25)	S(30)	S(29)	S(25)	S(31)	R(6)	S(27)	S(17)	S(25)	S(20)	I(14)	S(21)	+	—	—	—
81	R(6)	I(18)	R(12)	R(6)	I(18)	I(18)	I(16)	R(11)	R(14)	R(12)	S(28)	S(21)	+	+	—	—
58	R(6)	R(10)	R(6)	R(6)	I(19)	S(30)	S(32)	S(20)	S(24)	S(22)	R(6)	R(6)	—	+	—	—
63	R(6)	R(6)	R(6)	R(6)	R(6)	S(22)	S(24)	I(14)	I(15)	S(20)	R(6)	R(8)	—	+	—	—
65	R(6)	R(6)	R(6)	R(6)	R(6)	S(29)	S(26)	R(6)	S(21)	S(20)	R(6)	R(11)	—	+	—	—
35	R(6)	R(8)	R(6)	R(14)	R(6)	S(31)	S(22)	I(13)	S(20)	S(17)	I(15)	I(19)	—	+	—	—

注:R 为耐药,I 为中介,S 为敏感,十为阳性,—为阴性。

3 讨 论

PA 广泛分布于医院的各种环境中,具有易定植、易变异及易产生多重耐药的特点,可引起人体各个部

位的感染^[11]。本院分离的黏液型 PA 以呼吸道来源为主,分离率达到 95.1%,患者主要分布在呼吸内科,平均年龄 66 岁,其中有 41.3%来自支气管扩张合并

肺部感染的患者,24.0%来自慢性阻塞性肺疾病的患者,可见黏液型 PA 的易感人群主要是患有慢性呼吸道疾病的中老年患者。临床分布的特点与国内相关的报道一致^[12-13]。这可能跟中老年人的自身抵抗力下降、气道保护机能退化和广谱抗菌药物的长期暴露等原因有关。本院的黏液型 PA 对 12 种抗菌药物的耐药率较低,仅 PRL、FEP 和 LEV 的耐药率超过 30.0%,药敏结果与国内其他报道相近^[13-14]。黏液型 PA 的体外药敏结果都表现出较敏感,但药敏试验结果常出现与临床疗效不一致的情况,主要原因是黏液型 PA 外层包裹的厚而致密的生物被膜可阻碍抗菌药物向膜内渗透,导致膜内细菌无法被杀灭从而治疗失败引起慢性持续性感染^[15]。有研究显示,即使在感染部位的抗菌药物浓度达到有效药物浓度的 1 000 倍以上也难以穿过生物被膜杀死细菌^[16],也正是如此,在低剂量抗菌药物的持续刺激下黏液型 PA 较非黏液型 PA 更容易产生耐药。

PA 的耐药机制非常复杂,主要包括产生灭活酶、作用靶位的改变、外膜的通透性降低、外排泵及生物被膜的形成等^[17]。PA 对 β -内酰胺类药物耐药的主要原因是产 β -内酰胺酶,在 PA 中几乎发现所有类型的 β -内酰胺酶,包括 ESBLs、AmpC 和碳青霉烯酶^[18]。本院分离的 82 株黏液型 PA 中产 β -内酰胺酶的有 19 株,分离率为 23.2%,其中 ESBLs 的检出率最高,为 12 株(14.6%),其次是 AmpC 检出 5 株(6.1%)。诸葛宝忠等^[19]报道,黏液型 PA 的 4 种 β -内酰胺酶中最高的为 AmpC(28.3%)。这差异可能跟医生的用药习惯、地域耐药流行株不同等有关。

从产酶株与非产酶株的两组药敏比较来看,产酶株对 β -内酰胺类和氟喹诺酮类药物的耐药率均高于非产酶株;产酶株中耐药率低于 30.0%的药物有 MEM(19.0%)和 3 种氨基糖苷类(CN、TOB 和 AK,均为 15.8%),可以作为产酶株的首选药物选用。在 19 株产 ESBLs 的黏液型 PA 中,有 8 株单产 ESBLs,其对 12 种抗菌药物都比较敏感,其中有 2 株仅对 IPM 表现出不敏感,可能是合并了膜孔蛋白 OprD2 的表达减少或缺失,因为 OprD2 孔道是 IPM 快速进入菌体的特异性通道,当 OprD2 蛋白减少或缺失时 PA 仅对 IPM 耐药,其他 β -内酰胺类可以表现为敏感^[20-21]。AmpC 是典型的诱导酶,可以水解氨基青霉素和大部分早期的头孢菌素,通常其表达水平很低,当大量使用 β -内酰胺类抗菌药物(尤其是 IPM)时,PA 染色体中的 AmpC 的表达水平可能提高 100~1 000 倍^[22];从 AmpC 阳性的 5 株菌的药敏结果来看,除了碳青霉烯类比较敏感外,其他 β -内酰胺类都尤为耐药,氟喹诺酮类亦表现出了较高的耐药性,而 TOB 和 AK 敏感率较好,所以本院对于产 AmpC 黏液型 PA 的治疗可以首选 IPM、MEM、TOB 和 AK。

但是也要严格落实好抗菌药物分级管理制度,避免碳青霉烯类抗菌药物的过度使用以减少诱导性耐药的发生。碳青霉烯酶根据分子分类法可以分为两类:(1)一类属于 Ambler A 类,Bush 2f 组,其活性部位具有丝氨酸结构,又叫丝氨酸碳青霉烯酶(简称 A 类酶),从 2 株产 A 类酶的药敏结果来看,对试验中的 7 种 β -内酰胺类均为耐药,而氨基糖苷类和氟喹诺酮类表现为敏感。(2)另一类属于 Ambler B 类,Bush 3 组,即 MBLs,可水解包括碳青霉烯类在内的几乎所有 β -内酰胺类抗菌药物(单环内酰胺类 ATM 除外),本实验中分离的 4 株产 MBLs 的菌株耐药率很高,但氨基糖苷类敏感性较佳,可以作为治疗产 MBLs 黏液型 PA 的首选药物;此外,它们对 ATM 均出现了不敏感,有可能合并了外排泵或外膜通透性下降等其他的耐药机制,具体原因还需要进一步的研究证实。

细菌耐药表型的检测在临床实验室开展起来比较方便,但是也有它的局限性,因为细菌的耐药机制比较复杂多变,各个耐药类型可以同时交叉产生,而且还存在假阳性和假阴性的情况。而基因检测的方法可以很好地解决这个问题,由于目前基因检测的费用还相对比较昂贵,难以在实验室常规开展,所以期望有更经济便捷的方法能够普及。此外,黏液型 PA 这几种耐药类型的耐药基因均可以通过质粒、整合子等手段在菌株间传播扩散^[16,23],所以医院内感染控制应加强这方面的监控和管理。

4 结 论

综上所述,本院黏液型 PA 产 β -内酰胺酶的类型主要以 ESBLs 为主,且产酶株比非产酶株的耐药率明显提高,临床在使用 β -内酰胺类抗菌药物治疗该菌引起的感染时,应注意其各个耐药表型的特点,合理使用抗菌药物以减缓其诱导性耐药的发生。同时,院内应加强黏液型 PA β -内酰胺酶的监测,了解其科室分布状况及耐药趋势,以便采取及时有效的措施控制其院内感染的广泛扩散。

参考文献

- [1] IKER D, MÓNICA C, JULEN I, et al. Effect of biomaterials hydrophobicity and roughness on biofilm development [J]. J Mater Sci: Mater Med, 2019, 30(7): 77-80.
- [2] 周俊立, 李柏生, 叶小华, 等. 医院分离铜绿假单胞菌多药耐药与细菌生物被膜之间的关系 [J]. 广东医学, 2015, 36(4): 512-513.
- [3] 陈泽恒, 欧惠珍. 铜绿假单胞菌 β -内酰胺类抗菌药物耐药基因的研究 [J]. 医学检验与临床, 2012, 23(1): 22-25.
- [4] 孙敬, 余理智, 邓林强, 等. 粘液型铜绿假单胞菌药敏试验不同时间段结果分析 [J]. 江西医学检验, 2003, 21(6): 440-442.
- [5] 李鸿飞, 邱广斌, 李云慧. 黏液型铜绿假单胞菌耐药特征和耐药株相关基因型分析 [J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(21): 2596-2599.

- 1812.
- [6] 张庆勇,鲜胜,曾晶晶,等. 细菌感染中 WBC、N%、CRP 及 PCT 检测的比较分析[J]. 国际检验医学杂志,2015,36(3):289-290.
- [7] 李汉超,庄泽吟. 超敏 C 反应蛋白、降钙素原和中性杆状核粒细胞分类计数联合检测在新生儿败血症诊断中的应用价值[J]. 中国当代医药,2019,12(18):36.
- [8] QUAYE I K. Haptoglobin, inflammation and disease[J]. Trans R Soc Trop Med Hyg,2008,102(8):735-742.
- [9] GUETTA J,STRAUSS M,LEVY N S, et al. Haptoglobin genotype modulates the balance of Th1/Th2 cytokines produced by macrophages exposed to free hemoglobin[J]. Atherosclerosis,2007,191(1):48-53.
- [10] 府伟灵. 临床生物化学检验(第 5 版)[M]. 北京:人民卫生出版社,2012:156-157.
- [11] FOURNIER T,MEDJOUBI-N N,PORQUET D. Alpha-1-acid glycoprotein[J]. Biochim Biophysica Acta,2000,1482(1/2):157-171.
- [12] CHARLES P E,LADOIRE S,AHO S, et al. Serum procalcitonin elevation in critically ill patients at the onset of bacteremia caused by either Gram negative or Gram positive bacteria[J]. BMC Infect Dis,2008,8(1):38-44.
- [13] 陈敏,安徽,夏飞,等. COVID-19 不同临床分型患者病例资料回顾性分析[J]. 医药导报,2020,39(4):459-464.
- [14] MCMILLAN D C,WOTHERSPOON H A,FEARON K C, et al. A prospective study of tumor recurrence and the acute-phase response after apparently curative colorectal cancer surgery[J]. Am J Surg,1995,170(4):319-322.
- [15] 宋霞,陈涛,孙晶晶,等. PCT 与 IL-6 联合检测对新冠病毒感染肺炎的临床价值探讨[J/OL]. 国际检验医学杂志. (2020-03-10)[2020-03-10]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20200309.1926.002.html>.
- [16] HUANG C,WANG Y,LI X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China[J]. The Lancet,2020,395(10223):497-506.
- [17] 刘川,江自成,邵初晓,等. 新型冠状病毒肺炎与肝功能损伤的关系初探-多中心研究[J]. 中华肝脏病杂志,2020,28(1):148-152.
- [18] 夏姻姻,陈罡,刘温馨. 社区获得性肺炎合并低蛋白血症的调查及危险因素分析[J]. 临床急诊杂志,2020,21(2):115-119.
- [19] VINCENT J L,DUBOIS M J,NAVICKIS R J, et al. Hypoalbuminemia in acute illness:is there a rationale for intervention? A meta-analysis of cohort studies and controlled trials[J]. Ann Surg,2003,237(3):319.
- [20] LIU Y,YANG Y,ZHANG C, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury[J]. Sci China Life Sci,2020,63(3):364-374.

(收稿日期:2020-03-10 修回日期:2020-03-14)

(上接第 1601 页)

- [6] 陈东科,孙长贵. 实用临床微生物学检验与图谱[M]. 北京:人民卫生出版社,2013:787.
- [7] 凌寿坚,陈日荣,周美容,等. 三种检测铜绿假单胞菌 AmpC 酶方法的评价[J]. 热带医学杂志,2007,7(5):470-472.
- [8] ZWALUW K,DE HAAN A,PLUISTER G N, et al. The carbapenem inactivation method (CIM), a simple and low-cost alternative for the Carba NP test to assess phenotypic carbapenemase activity in gram-negative rods[J]. PLoS One,2015,10(3):e0123690.
- [9] 陶晶,张俊丽,瞿婷婷,等. 铜绿假单胞菌金属 β -内酰胺酶分布及产金属酶检测方法比较[J]. 检验医学,2009,24(2):145-148.
- [10] 谢国艳,高志生,李星军,等. 黏液型铜绿假单胞菌的毒力基因、产金属酶检测与耐药性研究[J]. 中国实验诊断学,2018,22(1):121-124.
- [11] 李萌,李泰阶,郭世辉. 2013—2015 年广西某医院 PICU 铜绿假单胞菌感染及耐药性分析[J]. 广西医科大学学报,2017,34(3):438-440.
- [12] 杨琴,林青青,曾白华. 黏液型铜绿假单胞菌检出及耐药分析[J]. 西南军医,2018,20(5):520-522.
- [13] 李代坤,李具琼,余雪梅,等. 黏液型铜绿假单胞菌临床分布与耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志,2017,27(12):2645-2648.
- [14] 诸葛宝忠,陈维忠,孙淑红,等. 不同方法检测黏液型铜绿假单胞菌药物敏感性结果比较[J]. 中华检验医学杂志,2017,40(8):593-597.
- [15] 税剑,邹明祥,王海晨,等. 铜绿假单胞菌临床分离株生物膜、群体感应相关基因及耐药性研究[J]. 临床检验杂志,2017,35(4):254-257.
- [16] 石明才,苏新国,王桂菊. 医务人员职业暴露预防知识调查[J]. 实用预防医学,2009,16(2):422-423.
- [17] 龚美亮,丛玉隆. 铜绿假单胞菌耐药机制研究现状[J]. 医学检验与临床,2017,28(4):50-53.
- [18] 林冬玲,陈茶,曾建明. 铜绿假单胞菌耐药机制研究进展[J]. 现代检验医学杂志,2011,26(3):91-95.
- [19] 诸葛宝忠,孙淑红,胡晓峰,等. 黏液型铜绿假单胞菌耐药性及 β -内酰胺酶耐药表型检测[J]. 中华检验医学杂志,2015,38(12):865-868.
- [20] 邸秀珍,王睿. 耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌耐药机制的研究现状[J]. 中国临床药理学杂志,2015,31(8):669-672.
- [21] LIVERMORE D M. Of pseudomonas, porins, pumps and carbapenems[J]. J Antimicrob Chemother,2001,47(5):247-250.
- [22] 唐娴静,黄永茂. AmpC β -内酰胺酶致细菌耐药机制的研究进展[J]. 西南军医,2014,16(3):300-302.
- [23] 毕爱芬. 铜绿假单胞菌金属 β -内酰胺酶及耐药性的研究[J]. 中国医学创新,2013,10(16):134-136.

(收稿日期:2019-12-12 修回日期:2020-02-24)