

• 论 著 •

产 ESBLs 肺炎克雷伯菌药敏性和耐药基因表型分析

邓明惠, 候 轩, 张 微, 王 辉, 辜依海[△]

(西安交通大学医学院附属三二〇一医院检验科, 陕西汉中 723000)

摘 要:目的 研究社区获得性感染及医院获得性感染产超广谱-β 内酰胺酶(ESBLs)肺炎克雷伯菌菌株药敏性和耐药基因表型, 为有效地控制感染的流行提供依据。方法 收集 2016 年 1 月至 2018 年 6 月该院 81 株产 ESBLs 肺炎克雷伯菌, 并根据菌株来源情况将所有菌株分为社区获得性感染和医院获得性感染两组。采用纸片扩散法检测 81 株肺炎克雷伯菌菌株对 21 种常用抗菌药物的耐药性; 并通过 ESBLs 确认试验检测所有菌株是否产 ESBLs; 通过 PCR 扩增测序检测 ESBLs 耐药基因。结果 44 株社区获得性感染菌和 37 株医院获得性感染菌进行药敏性比较, 差异无统计学意义($P>0.05$); 社区获得性感染菌 TEM、SHV、CTX-M-9 基因表型中阳性株均多于医院获得性感染菌, 在耐药基因阳性株的比例上, CTX-M-9 在社区获得性感染菌中的携带率高于医院获得性感染菌的携带率, 差异有统计学意义($P<0.05$), 其他的 ESBLs 基因型, 如 CTX-M-1、SHV、TEM 基因型比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论 无论是菌株的耐药率, 还是 ESBLs 耐药基因的携带率, 社区获得性感染菌与医院获得性感染菌均比较接近。

关键词:肺炎克雷伯菌; 药敏性; 耐药基因表型

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.16.018

中图法分类号:R446.5

文章编号:1673-4130(2020)16-1994-05

文献标识码:A

Analysis of drug sensitivity and drug resistance gene phenotype of ESBLs-producing *Klebsiella pneumoniae*

DENG Minghui, HOU Xuan, ZHANG Wei, WANG Hui, GU Yihai[△]

(Department of Clinical Laboratory, 3201 Hospital Affiliated to Medical College of Xi'an Jiaotong University, Hanzhong, Shannxi 723000, China)

Abstract:Objective To study drug susceptibility and drug resistance gene phenotype of community-acquired and hospital-acquired ESBLs-producing *Klebsiella pneumoniae* strains, so as to provide evidence for effective control of the epidemic of infection. **Methods** A total of 81 strains ESBLs-producing *Klebsiella pneumoniae* from 3201 Hospital Affiliated to Medical College of Xi'an Jiaotong University from January 2016 to June 2018 were collected, and all strains were divided into two groups including community-acquired infection group and hospital-acquired infection group according to the source of the strain. The paper diffusion method was used to detect the resistance of *Klebsiella pneumoniae* strains to 21 kinds of commonly used antibacterial drugs, and the ESBLs confirmation test was used to detect whether all strains produced ESBLs. PCR amplification sequencing was used to detect ESBLs genotypes. **Results** The drug sensitivity of 44 community-acquired strains and 37 hospital-acquired strains had no significant difference ($P>0.05$). The carrying rate of TEM, SHV, CTX-M-9 genotype of community-acquired strains were more than hospital-acquired strains, and the carrying rate of CTX-M-9 in community-acquired strains was higher than that of hospital-acquired strains ($P<0.05$). However, there was no significant difference in other ESBLs genotypes, such as CTX-M-1, SHV and TEM genotypes ($P>0.05$). **Conclusion** Whether the drug resistance rate of strains or the carrying rate of ESBLs resistance genes, community-acquired strains are close to hospital-acquired strains, providing experimental basis for clinical and effective measures to further control the epidemic and transmission of ESBLs-producing *Klebsiella pneumoniae*.

Key words: *Klebsiella pneumoniae*; drug sensitivity; drug resistance gene phenotype

肺炎克雷伯菌是医院及社区获得性感染中临床分离的最常见病原菌之一^[1-2]。近年来,随着抗菌药物的广泛使用,临床分离的肺炎克雷伯菌耐药性也越来越强,肺炎克雷伯菌在人体和外界环境中具有较强

的生存能力,这使其成为导致社区获得性感染的主要病原菌之一^[3]。有研究表明,社区获得性肺炎克雷伯菌感染导致的病死率高于医院获得性肺炎克雷伯菌感染导致的病死率,且近年来社区获得性肺炎克雷伯

作者简介:邓明惠,女,主管技师,主要从事病原微生物耐药机制研究。 [△] 通信作者, E-mail: guyh3201@163.com。

本文引用格式:邓明惠,候轩,张微,等. 产 ESBLs 肺炎克雷伯菌药敏性和耐药基因表型分析[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(16): 1994-1998.

菌感染患者数量及感染患者的基因类型逐渐增多,患病程度也越来越严重^[4],因此,社区获得性感染也逐渐受到临床医生的高度重视。本研究收集本院各临床科室感染患者送检的各类标本中分离培养的产超广谱-β 内酰胺酶(ESBLs)肺炎克雷伯菌菌株,检测其耐药性及 ESBLs 的基因表型,比较社区获得性感染和医院获得性感染菌株之间的差异,指导临床医生合理使用抗菌药物,并预防耐药菌株的传播。

1 资料与方法

1.1 菌株来源 共收集 2016 年 1 月至 2018 年 6 月 95 株本院临床科室送检标本中分离培养出的产 ESBLs 肺炎克雷伯菌。因留菌污染等原因,经再次鉴定后,剔除 14 株菌株,剩余 81 株产 ESBLs 肺炎克雷伯菌,其中来自痰液标本 56 株,血液标本 17 株,尿液标本 4 株,分泌物标本 3 株,脑脊液标本 1 株。根据患者入院时间将 81 株产 ESBLs 肺炎克雷伯菌分为社区获得性感染及医院获得性感染,即患者入院 48 h 之内采集标本进行培养,并且患者在 3 个月内未到过医疗机构就诊或服用抗菌药物则划分为社区获得性感染,反之则划分为医院获得性感染。

1.2 方法

1.2.1 菌种鉴定 革兰染色:用接种环取 1 滴生理盐水滴在玻片上,用接种针取 MH 琼脂平板上已分纯的新鲜菌落,在生理盐水中涂匀,放烘箱中,待烘干后经酒精灯外焰固定,再进行革兰染色。加结晶紫液染 1 min,用清水冲去染液沥干;加碘液染 1 min,清水冲洗后沥干;再加脱色液,轻轻摇动 10~30 s,至无紫色脱落为止,清水冲洗后沥干;最后加入复染液,约 30 s,清水冲洗后放入烘箱,烘干后镜检。

1.2.2 留菌判读依据 肺炎克雷伯菌为革兰阴性、较短粗的杆菌,大小(0.5~0.8)μm×(1~2)μm,单独、成双或短链状排列。无芽孢,无鞭毛,患者标本直接涂片或在营养丰富培养基上可见菌体外有明显的荚膜,多数有菌毛。在初次分离培养基上可形成较大、凸起、灰白色、黏液菌落。菌落大而厚实、光亮、湿润,相邻近菌落易融合,以接种针蘸取时可拉出细丝,在中国蓝琼脂培养基或麦康凯培养基上能发酵乳糖,并产酸,形成黏液型较大的有色菌落。

1.2.3 质控菌株 阴性质控菌株大肠埃希菌 ATCC25922 和阳性质控标准菌株肺炎克雷伯菌 ATCC70060 均购自陕西省临床检验中心。

1.2.4 纸片扩散(K-B)法 对临床收集并鉴定为肺炎克雷伯菌的菌株采用 K-B 法进行药敏试验,所用药敏纸片包括氨苄西林、哌拉西林、阿莫西林/克拉维酸、氨苄西林/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦、头孢呋辛、头孢噻肟、头孢他啶、头孢吡肟、氨基曲南、亚胺培南、美罗培南、头孢西丁、庆大霉素、阿米卡星、四环素、环丙沙星、复方磺胺甲噁唑、替加环素、米诺环素、多黏菌素 E 21 种抗菌药物,均购自英国 OXOID 公司。耐药折点的判读及产 ESBLs 确认标准参照 2013 年美国临床和实验室标准化协会(CLSI)标准进行。

1.2.5 肺炎克雷伯菌产 ESBLs 确认试验 使用到的材料及工具包括配制好的 MH 琼脂平板、分纯的单克隆菌落、无菌镊子、无菌生理盐水、无菌棉签、抗菌药物药敏纸片。将细菌传种于 MH 琼脂平板上,并分区划线,放入 35 ℃ 恒温培养箱孵育 18~24 h,挑取单克隆菌株,并调制菌悬液至 0.5 麦氏浊度单位,用无菌棉签蘸取适量菌液均匀涂布于 MH 平板上,室温放置 5 min 后贴抗菌药物纸片。将头孢噻肟(30 μg)、头孢噻肟/克拉维酸(30/10 μg)、头孢他啶(30 μg)、头孢他啶/克拉维酸(30/10 μg)药敏纸片贴于 MH 琼脂平板上,两纸片间距离为 25 mm,然后将贴好的 MH 琼脂平板置于 35 ℃ 恒温培养箱孵育过夜后判读结果。

1.2.6 耐药基因的检测 细菌 DNA 模板的制备:从低温冰箱中取出保存菌株,用接种环传种到血琼脂培养基上,然后快速将菌株放回低温冰箱,避免菌株反复冻融。在 EP 管中先加入 2 mL 双蒸水,再刮取 3~5 个已培养 18~24 h 的新鲜菌落置于 EP 管中,用移液枪轻轻混匀,置于沸水中煮 10 min,再放置于离心机中(4 ℃,12 000 r/min)离心 2 min,上清液即为粗提 DNA 模板,用移液枪吸取上清液至无菌的 EP 管中,保存于-20 ℃ 冰箱备用。PCR 扩增筛选的耐药基因包括 bla_{CTX-M-1}、bla_{CTX-M-9}、bla_{TEM}、bla_{SHV},所用引物序列及扩增片段长度见表 1,引物均由西安擎科生物有限公司合成。

表 1 PCR 扩增所用引物序列、扩增片段长度

基因	引物	序列	扩增片段长度(bp)	退火温度(℃)
bla _{CTX-M-1}	P11	5'-GGT TAA AAA ATC ACT GCG TC-3'	944	60
	P12	5'-TTG GTG ACG ATT TTA GCC GC-3'		
bla _{CTX-M-9}	P13	5'-ATG GTG ACA AAG AGA GTG CA-3'	877	60
	P14	5'-CCC TTC GGC GAT GAT TCT C-3'		
bla _{TEM}	P15	5'-ATA AAA TTC TTG AAG ACG AAA-3'	972	60
	P16	5'-GAC AGT TAC CAA TGC TTA ATC A-3'		
bla _{SHV}	P17	5'-CGC CGG GTT ATT CTT ATT TGT CGC -3'	898	60
	P18	5'-TCT TTC CGA TGC CGC CGC CAG TCA -3'		

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件进行数据处理及统计分析,计数资料以例数或百分率表示,多组间比较采用 χ^2 检验,多组间中的两组比较采用 Fisher 确切概率法,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 生化鉴定 95 株细菌中有 81 株鉴定为肺炎克雷伯菌,即三糖铁试验阳性,蛋白胨水试验阴性,枸橼酸试验阳性,尿素试验阳性,经 API20E 鉴定结果符合率为 99.8%。

2.2 肺炎克雷伯菌药敏试验结果 对鉴定为肺炎克雷伯菌的 81 株菌进行了 21 种抗菌药物的药敏检测,结果发现这些菌株表现出了较高的耐药性,见表 2。对于氨苄西林耐药率高达 98.8%;但是对含抑制剂药物耐药率却有了明显的下降,如阿莫西林/克拉维酸(39.5%)、氨苄西林/舒巴坦(63.0%)、哌拉西林/他唑巴坦(2.5%);对第一、二、三代头孢菌素药物的敏感情况也不理想,头孢呋辛敏感率为 11.1%,头孢噻肟敏感率为 3.7%,头孢他啶也仅有 33.3%,而对第四代头孢菌素头孢吡肟耐药率为 21.0%;所有菌株均对美罗培南、亚胺培南表现为较敏感,没有出现对碳青霉烯类药物耐药的菌株;对多黏菌素 E 敏感率为 100.0%,对替加环素敏感率为 93.8%,是仅次于碳青霉烯类药物及多黏菌素 E 敏感性较好的药物,氨基糖苷类药物中,对庆大霉素出现了 72.8%的耐药率,但是对阿米卡星的敏感性较好,达到了 82.7%;对其他药物如环丙沙星、四环素、复方磺胺甲噁唑等均表现出了较高的耐药率。

表 2 81 株肺炎克雷伯菌药敏试验结果[n(%)]			
抗菌药物	耐药	中介	敏感
氨苄西林	80(98.8)	1(1.2)	0(0.0)
哌拉西林	76(93.8)	1(1.2)	4(5.0)
阿莫西林/克拉维酸	32(39.5)	22(27.2)	27(33.3)
氨苄西林/舒巴坦	51(63.0)	20(24.7)	10(12.3)
哌拉西林/他唑巴坦	2(2.5)	26(32.1)	53(65.4)
头孢呋辛	67(82.7)	5(6.2)	9(11.1)
头孢噻肟	75(92.6)	3(3.7)	3(3.7)
头孢他啶	43(53.1)	11(13.6)	27(33.3)
头孢吡肟	17(21.0)	12(14.8)	52(64.2)
氨曲南	42(51.9)	12(14.8)	27(33.3)
美罗培南	0(0.0)	0(0.0)	81(100.0)
亚胺培南	0(0.0)	0(0.0)	81(100.0)
头孢西丁	23(28.4)	2(2.5)	56(69.1)
阿米卡星	14(17.3)	0(0.0)	67(82.7)
庆大霉素	59(72.8)	0(0.0)	22(27.2)
米诺环素	35(43.2)	2(2.5)	44(54.3)
替加环素	3(3.7)	2(2.5)	76(93.8)
四环素	53(65.4)	1(1.2)	27(33.4)
环丙沙星	48(59.3)	32(39.5)	1(1.2)
复方磺胺甲噁唑	68(84.0)	2(2.5)	11(13.5)
多黏菌素 E	0(0.0)	0(0.0)	81(100.0)

2.3 社区获得性感染与医院获得性感染菌株药敏试验结果比较 44 株社区获得性感染菌株和 37 株医院获性感染菌株对抗菌药物的耐药率见表 3。44 株社区获得性感染菌株和 37 株医院获得性感染菌株的药敏结果比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 3 社区获得性感染与医院获得性感染菌株药敏试验结果(%)						
抗菌药物	社区获得性感染菌株 (n=44)			医院获得性感染菌株 (n=37)		
	耐药率	中介率	敏感率	耐药率	中介率	敏感率
氨苄西林	100.0	0.0	0.0	97.3	2.7	0.0
哌拉西林	95.4	2.3	2.3	91.9	2.7	5.4
阿莫西林/克拉维酸	34.1	27.3	38.6	46.0	27.0	27.0
氨苄西林/舒巴坦	54.5	34.1	11.4	73.0	13.5	13.5
哌拉西林/他唑巴坦	4.5	18.2	77.3	0.0	46.0	54.0
头孢呋辛	84.1	6.8	9.1	81.1	5.4	13.5
头孢噻肟	95.4	2.3	2.3	89.2	5.4	5.4
头孢他啶	47.7	11.3	41.0	56.8	16.2	27.0
头孢吡肟	18.2	11.4	70.4	24.3	18.9	56.8
氨曲南	45.5	15.9	38.6	59.5	13.5	27.0
美罗培南	0.0	0.0	100.0	0.0	0.0	100.0
亚胺培南	0.0	0.0	100.0	0.0	0.0	100.0
头孢西丁	22.7	2.3	75.0	32.4	5.4	62.2
阿米卡星	18.2	0.0	81.8	21.6	0.0	78.4
庆大霉素	68.2	0.0	31.8	78.1	0.0	21.9
四环素	68.2	0.0	31.8	62.2	2.7	35.1
环丙沙星	50.0	47.7	2.3	70.3	29.7	0.0
复方磺胺甲噁唑	79.2	2.3	18.2	89.2	2.7	8.1
多黏菌素 E	0.0	0.0	100.0	0.0	0.0	100.0
米诺环素	43.2	0.0	56.8	43.2	5.4	51.4
替加环素	4.6	0.0	95.4	2.7	5.4	91.9

2.4 产 ESBLs 肺炎克雷伯菌的耐药基因型 过 PCR 扩增测序的方法获得产 ESBLs 肺炎克雷伯菌的耐药基因型,扩增的基因型包括 CTX-M-1、CTX-M-9、TEM、SHV,发现 81 株产 ESBLs 肺炎克雷伯菌均检出 ESBLs 基因,其中 TEM 基因型阳性 41 株(50.62%),SHV 基因型阳性 79 株(97.53%),CTX-M 阳性 51 株(62.96%),CTX-M-1 基因型阳性 29 株(35.80%),CTX-M-9 基因型阳性 26 株(32.10%),4 株同时 CTX-M-1 与 CTX-M-9 基因型阳性。除 16 株携带单独 ESBLs 基因外(社区获得性感染 7 株,医院获得性感染 9 株),其余的菌株均包含两种以上 ESBLs 基因,有 36 株细菌同时携带两种耐药基因(44.44%),有 24 株细菌携带 3 种以上耐药基因(29.63%)。根据测序及结果比对,TEM 阳性菌株全部为 TEM-1 基因型,SHV 基因型阳性为 SHV1 和 SHV11 型,CTX-M 型菌株均产 ESBLs。81 株细菌中,SHV 基因型的检出率最高,CTX-M+SHV 基因

型为 60.49%，耐药基因检测结果见表 4。

将 37 株医院获得性感染菌与 44 株社区获得性感染菌的耐药基因表型进行比较，社区获得性感染菌在 TEM、SHV、CTX-M-9 基因型中阳性株均多于医院获得性感染菌株。在耐药基因阳性株的比例上，CTX-M-9 在社区获得性感染菌中的携带率高于医院获得性感染菌携带率，差异有统计学意义($P<0.05$)，其他的 ESBLs 基因型，如 CTX-M-1、SHV、TEM 基因型差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 5。

表 4 肺炎克雷伯菌的耐药基因型

ESBLs 基因型	菌株数(<i>n</i>)	所占比例(%)
TEM	41	50.62
SHV	79	97.53
CTX-M	51	62.96
CTX-M+TEM	28	34.57
CTX-M+SHV	49	60.49
SHV+TEM	39	48.15
CTX-M+SHV+TEM	24	29.63

表 5 社区与医院获得性肺炎克雷伯菌感染菌耐药基因型比较(*n*)

ESBLs 基因型	总菌株 (<i>n</i> =81)	社区获得性感染 (<i>n</i> =44)	医院获得性感染 (<i>n</i> =37)
TEM	41	23	18
SHV	79	44	35
CTX-M-1	29	14	15
CTX-M-9	26	20	6
CTX-M-1 和 CTX-M-9	4	2	2
CTX	51	33	18

3 讨 论

肺炎克雷伯菌已成为社区和医院获得性感染中的重要病原菌，多重耐药的产生和传播给临床治疗带来了很大的困难^[5]，并且产 ESBLs 肺炎克雷伯菌可以经过传导和整合等方式将耐药质粒传递给其他细菌，导致耐药现象更加严重^[6-7]。本研究对 81 株肺炎克雷伯菌进行了 21 种抗菌药物的药敏检测，结果发现青霉素类药物已不适合临床治疗肺炎克雷伯菌引起的感染，而 β-内酰胺酶抑制剂对于抑制菌株耐药起到了明显的作用。肺炎克雷伯菌对庆大霉素出现了 72.8% 的耐药率，对其他药物如环丙沙星、四环素、复方磺胺甲噁唑等均表现了较高的耐药率。值得庆幸的是，在本地区，还没有出现耐碳青霉烯酶的肺炎克雷伯菌，由此可见，美罗培南、亚胺培南、多黏菌素 E、阿米卡星、哌拉西林/他唑巴坦是目前本院治疗肺炎克雷伯菌感染的最有效药物^[8]。

传统观念认为，社区获得性感染菌株在对抗菌药物的耐药率上应该低于医院获得性感染菌株，其原因主要为医院获得性感染菌株面临的抗菌药物选择压

力要远远大于社区获得性感染菌株，也更容易进化成多重耐药菌^[9]。但是本研究数据显示，社区获得性感染菌株除对阿莫西林/克拉维酸、氨曲南、头孢西丁、环丙沙星、复方磺胺甲噁唑这 5 种抗菌药物的耐药率比医院获得性感染菌株耐药率低 9.7%~20.3% 外，两者对其他抗菌药物的耐药率均比较接近，甚至有个别药物如哌拉西林、头孢呋辛等社区获得性感染菌株耐药率还略高于医院获得性感染菌株。由此看来，社区获得性感染菌株很可能会和医院获得性感染菌株有传播上的交叉，所以并不能认为社区获得性感染菌株只在院外流行，同时，这些菌株获得外源耐药基因的能力并不差于医院获得性感染菌株，故造成社区获得性感染菌株表现出的高耐药性接近甚至超过了医院获得性感染菌株。

产 ESBLs 肺炎克雷伯菌引起的感染也在世界各地广泛流行^[10]。由于抗菌药物使用观念和策略差异及细菌对不同抗菌药物的选择性压力不同，ESBLs 流行类型在不同的国家和不同地区也有所不同^[11]。有报道显示，在北美及西欧地区主要流行 TEM 型和 SHV 型，而在东欧地区、亚洲地区和南美地区多流行 CTX-M 型^[12-14]。同样，在我国的不同地区，报道的优势 ESBLs 基因型也不完全相同，广东地区主要以 CTX-M 型为主，而 TEM 型则在山西地区较常见^[15]。而本研究在对 81 株产 ESBLs 的菌株进行常见的 ESBLs 基因筛查时发现，无论是社区获得性感染菌株，还是医院获得性感染菌株，与以往研究报道不同的是 SHV 在本研究中的检出率最高，达到了 97.53%，大大超过了季淑娟等^[16] 研究报道的检出率(13.24%)，同时携带 CTX-M+SHV 基因型菌株占 60.49%。总之，本院 ESBLs 基因以 CTX-M 和 SHV 基因型为主。

随着抗菌药物的大量使用，产 ESBLs 肺炎克雷伯菌菌株耐药性逐年上升，使临床医生在抗感染治疗中面临着很大的困难，临床微生物室人员应该在日常工作中，根据细菌培养结果，加强细菌耐药性的监测，及时准确地发出报告。同时，应加强多重耐药菌的检测和上报工作，并统计本院的病原菌及耐药情况，制订成册，并联合医院感染科加强对临床医师进行培训，让他们能够合理使用抗菌药物，并重视抗菌药物的使用和管理，医护人员在日常操作中，应该加强无菌观念，对于携带多重耐药菌株的住院患者，应注意消毒和隔离，以防止其耐药菌在院内及院外的传播和流行。在对抗菌药物耐药率较高的肺炎克雷伯菌中，ESBLs 基因携带率更高，故在日常工作中，在监测细菌耐药性的同时，更应加强 ESBLs 基因的检测。

4 结 论

综上所述，在本地区无论是产 ESBLs 肺炎克雷伯菌菌株的耐药率，还是 ESBLs 耐药基因的携带率，社区获得性感染菌与医院获得性感染菌均比较接近。

参考文献

[1] 彭敏飞,余素飞,厉世笑,等.碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯

- 菌耐药基因检测及同源性分析[J]. 中国现代应用药学, 2019, 4(14): 1826-1829.
- [2] 许惠敏, 马永涛, 李杰, 等. 重症肺炎儿童患者痰液中的细菌构成及其临床意义[J]. 中国儿童保健杂志, 2019, 4(21): 93-96.
 - [3] 白靖, 刘紫琪, 田园, 等. 泛耐药肺炎克雷伯菌混合感染病例的抗感染策略分析[J]. 中国抗生素杂志, 2019, 44(7): 876-879.
 - [4] 王娜, 阎彦, 杨文明, 等. 2012—2017 年某院耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌变迁及耐药性[J]. 中国抗生素杂志, 2019, 44(4): 467-470.
 - [5] DUNN S J, CONNOR C, MCNALLY A. The evolution and transmission of multi-drug resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: the complexity of clones and plasmids[J]. *Curr Opin Microbiol*, 2019, 51(32): 51-56.
 - [6] 弓清梅, 宋好, 薛彦, 等. 重症患者耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌感染的特征及临床危险因素探讨[J]. 中国药物与临床, 2019, 12(7): 876-879.
 - [7] 马宇廷, 邹映雪. 肺炎克雷伯菌的耐药性研究及院内感染的控制[J]. 实用检验医师杂志, 2016, 8(4): 242-244.
 - [8] LI G, SUN S, ZHAO Z Y, et al. The pathogenicity of *rm-pA* or aerobactin-positive *Klebsiella pneumoniae* in infected mice[J]. *J Int Med Res*, 2019, 47(9): 4344-4352.
 - [9] 葛学顺, 葛倩倩, 陶晓军, 等. 肺炎克雷伯菌及大肠埃希菌的耐药性与抗菌药物使用强度的相关性分析[J]. 实验与检验医学, 2019, 37(3): 364-367.
 - [10] 龚林, 刘小丽, 许慧琼, 等. 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌分子流行病学研究[J]. 中国感染控制杂志, 2019, 21(14): 1826-1829.
 - [11] SONG J E, JEONG H, LIM Y S, et al. An outbreak of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* linked with an index case of community-acquired KPC-producing isolate: epidemiological investigation and whole genome sequencing analysis[J]. *Microb Drug Resist*, 2019, 12(45): 1457-1464.
 - [12] HARB L, BOECKMAN J, NEWKIRK H, et al. Complete genome sequence of the novel *Klebsiella pneumoniae* phage marfa[J]. *Microbiol Resour Announc*, 2019, 8(29): 935-947.
 - [13] ZHANG R, HU Y Y, ZHOU H W, et al. Emergence of *mcr-1* and the *tet(A)* variant in a *Klebsiella pneumoniae* isolate from the faeces of a healthy person[J]. *J Med Microbiol*, 2019, 22(85): 341-452.
 - [14] ZHAO M, LEPAK A J, MARCHILLO K, et al. In vivo pharmacodynamic target determination for delafloxacin against *klebsiella pneumoniae* and *pseudomonas aeruginosa* in the neutropenic murine pneumonia model[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2019, 34(18): 2125-2138.
 - [15] 毋小魁. 不同中西抗菌药物对肺炎克雷伯菌释放内毒素抑制作用的影响[J]. 抗感染药学, 2019, 16(4): 574-576.
 - [16] 季淑娟, 顾怡明, 谭文涛, 等. 中国部分地区大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌超广谱 β 内酰胺酶基因型研究[J]. 中华检验医学杂志, 2004, 27(9): 590-593.

(收稿日期: 2020-01-16 修回日期: 2020-03-22)

(上接第 1993 页)

- al. Preoperative prognostic nutritional index is a powerful predictor of prognosis in patients with stage III ovarian cancer[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 9548.
- [5] ALESSANDRO O, MONICA C, CHIARA D E, et al. Nab-Paclitaxel and gemcitabine in advanced pancreatic cancer: the one-year experience of the national cancer institute of naples [J]. *Anticancer Res*, 2017, 37(4): 1975-1978.
 - [6] 赵翠, 赵文萱, 赵福广, 等. 幽门螺旋杆菌 *lpp20-cagA* 融合基因在乳酸球菌中的表达及免疫原性研究[J]. 中国预防兽医学报, 2019, 41(6): 627-631.
 - [7] YUAN Q, SONG J Y, YANG W W, et al. The effect of CA125 on metastasis of ovarian cancer: old marker new function[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(30): 50015-50022.
 - [8] YAO J, JIN Q, WANG X D, et al. Aldehyde dehydrogenase 1 expression is correlated with poor prognosis in breast cancer[J]. *Medicine*, 2017, 96(25): e7171.
 - [9] ETSUKO M, YASUYO M, TAE M, et al. Comparison of plasma amino acid profile-based index and CA125 in the diagnosis of epithelial ovarian cancers and borderline malignant tumors[J]. *Int J Clin Oncol*, 2017, 22(1): 118-125.
 - [10] 卢光兴, 何伟明, 林娟娟, 等. 循环 miRNAs 作为肿瘤标志物的研究现状及应用前景[J]. 国际遗传学杂志, 2017, 40(6): 389-396.
 - [11] FANG C, CAO Y, LIU X P, et al. Serum CA125 is a predictive marker for breast cancer outcomes and correlates with molecular subtypes [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(38): 63963-63970.
 - [12] PU L, LI G S, ZOU Y R, et al. Clinical predictors of outcome in patients with anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-related renal vasculitis: experiences from a single-center[J]. *Chinese Med J*, 2017, 130(8): 899-905.
 - [13] SIMON D, FRANÇOIS G, OLIVIER C, et al. Modeling CA-125 during neoadjuvant chemotherapy for predicting optimal cytoreduction and relapse risk in ovarian cancer [J]. *Ant Res*, 2017, 37(12): 6879-6886.
 - [14] 徐育红, 李艳丽, 张雁. 血清胃蛋白酶原与 CA724 联合检测在胃癌鉴别诊断中的应用价值[J]. 国际免疫学杂志, 2017, 40(4): 401-403.
 - [15] MUSTAFA Z M, ASYA P, JUMANA A, et al. Preoperative CA-125 values as a predictive factor for the postoperative outcome in primary serous ovarian cancer[J]. *Ant Res*, 2017, 37(6): 3157-3161.

(收稿日期: 2019-11-22 修回日期: 2020-03-03)