

• 论 著 •

2015—2019 年耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌的临床分布及耐药性分析*

曹身云¹, 刘 晶², 李 震¹, 张志军¹, 姜梅杰¹, 赵书平^{1△}
 泰安市中心医院: 1. 检验科; 2. 学科建设办公室, 山东泰安 271000

摘 要: **目的** 了解 2015—2019 年该院耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌(CRKP)的检出情况及耐药性, 为临床合理使用抗菌药物提供理论依据。 **方法** 回顾性分析 2015—2019 年该院检出的非重复 CRKP 326 株。利用美国贝克曼 Microscan WalkAway 96plus 全自动微生物鉴定药敏系统进行菌株鉴定和药敏试验。菌株分布及耐药率使用 WHONET5.6 软件进行统计分析, 检出率及耐药率的比较采用 SPSS23.0 统计软件进行分析。 **结果** 5 年间该院共分离出非重复肺炎克雷伯菌(KP) 3 905 株, 其中 CRKP 326 株, 总检出率为 8.35%, 各年度的检出率依次为 6.83%(44/644)、6.85%(45/657)、9.60%(75/781)、10.29%(98/952)、7.35%(64/871)。CRKP 主要分离自痰液、尿液、血液标本。主要分布科室为各监护室病房, 包括重症医学科、儿科监护室、神经外科监护室、急诊科监护室、呼吸重症科。CRKP 对大多数临床常用抗菌药物高度耐药, 对头孢类耐药率为 100.0%, 对酶的抑制剂和氨曲南耐药率大于 95.0%, 对喹诺酮类耐药率大于 75.0%, 对氨基糖苷类和复方磺胺甲噁唑的耐药率为 62.0%~72.0%, 对替加环素和多黏菌素 B 耐药率最低。 **结论** 该院 CRKP 检出率较高, 耐药情况严峻, 医护人员要注意手卫生和院感的防控, 防止 CRKP 暴发流行。

关键词: 耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌; 临床分布; 耐药性

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2021.05.012

中图法分类号: R446.5

文章编号: 1673-4130(2021)05-0563-05

文献标志码: A

Clinical distribution and drug resistance analysis of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae from 2015 to 2019*

CAO Shenyun¹, LIU Jing², LI Zhen¹, ZHANG Zhijun¹, JIANG Meijie¹, ZHAO Shuping^{1△}

1. Department of Clinical Laboratory; 2. Discipline Construction Office,
 Tai'an City Central Hospital, Tai'an, Shandong 271000, China

Abstract: **Objective** To investigate the detection and drug resistance of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* (CRKP) in a hospital from 2015 to 2019, and to provide theoretical basis for rational use of antibiotics in clinical practice. **Methods** Retrospective analysis was performed on 326 non-repetitive CRKP isolated in our hospital from January 2015 to December 2019. Bacterial identification and susceptibility testing were carried out by Microscan WalkAway 96plus automatic bacterial analyzer (Beckman, USA). WHONET5.6 software was used for statistical analysis of strain distribution and drug resistance rate. SPSS23.0 statistical software was used for comparison of detection rate and drug resistance rate. **Results** In the past five years, 3 905 strains of *Klebsiella pneumoniae* (KP) were isolated in our hospital, among which 326 strains of CRKP were isolated with an overall detection rate of 8.35%. The annual detection rates were 6.83%(44/644), 6.85%(45/657), 9.60%(75/781), 10.29%(98/952) and 7.35%(64/871) respectively. CRKP was mainly isolated from sputum, urine and blood samples. The main departments were critical care wards, including intensive care unit, pediatric intensive care unit, neurosurgery intensive care unit, emergency care unit and respiratory intensive care unit. CRKP was highly resistant to most commonly used antibiotics in clinical. The resistance rate to cephalosporin was 100.0%, to enzyme inhibitors and aztreonam was over 95.0%, to quinolones was over 75.0%, to aminoglycosides and cotrimoxazole was 62.0%—72.0%, and to Tigecycline and polymyxin B were the lowest. **Conclusion** The detection rate of CRKP in a hospital is high and the drug resistance is se-

* 基金项目: 山东省自然科学基金项目(ZR2016HL44); 山东省保健科技协会科学技术课题(SDBJKT20180033); 泰安市科学技术发展计划(2019NS213)。

作者简介: 曹身云, 女, 主管技师, 主要从事细菌耐药机制与分子流行病学研究。 △ 通信作者, E-mail: dczhshp8@126.com。

本文引用格式: 曹身云, 刘晶, 李震, 等. 2015—2019 年耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌的临床分布及耐药性分析[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(5): 563-567.

vere. The medical staff should pay attention to hand hygiene and prevention and control of hospital sensation to prevent the outbreak of CRKP.

Key words: carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae; clinical distribution; drug resistance

肺炎克雷伯菌(KP)是临床感染中最常见的病原菌之一,可引起呼吸系统、泌尿系统、血液系统及伤口感染等。碳青霉烯类药物是治疗 KP 引起感染最有效的药物,近年来在临床上使用增加,在药物的选择性作用下,耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌(CRKP)在全球范围内出现并不断增多^[1-2]。在我国 CRKP 的分离率也呈逐年上升趋势^[3]。CRKP 常呈多重耐药甚至泛耐药,患者病死率高,给临床抗感染治疗带来巨大挑战。同时 CRKP 的耐药基因可通过质粒在细菌间进行快速传播^[4],导致医院感染的暴发流行。本研究回顾性分析泰安市中心医院 2015—2019 年临床分离的 CRKP 的标本来源、临床科室分布及耐药性变迁,以期为临床治疗 CRKP 感染选取有效抗菌药物和医院感染控制提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 菌株来源 收集泰安市中心医院 2015 年 1 月 1 日至 2019 年 12 月 31 日临床各种标本(痰液、血液、尿液、分泌物、穿刺液、肺泡灌洗液等)分离培养出的 KP 和 CRKP。CRKP 定义为对亚胺培南、美罗培南或厄他培南中任何一种药物耐药的 KP^[5]。剔除同一患者多次培养出的重复菌株。

1.2 菌株鉴定和药敏试验方法 细菌分离、培养、鉴定、药敏严格按照文献^[6]进行操作。菌株鉴定和药敏试验采用美国贝克曼 Microscan WalkAway 96plus 全自动微生物鉴定药敏系统,部分药敏试验采用纸片扩散法补充(头孢唑林、头孢噻肟、头孢吡肟、头孢哌酮/舒巴坦、环丙沙星、左氧氟沙星)。药敏结果按照 2019 年美国临床和实验室标准化协会(CLSI)^[7]推荐的标准判读。头孢哌酮/舒巴坦的判断折点参照头孢哌酮。替加环素的判读标准参照文献^[8]。仪器法检测出的碳青霉烯耐药菌株,均采用纸片扩散法予以复核验证。

1.3 质量控制 质控菌株为大肠埃希菌

ATCC25922,来源于国家卫生健康委员会临床检验中心,质控结果在控。

1.4 统计学处理 采用 WHONET5.6 软件统计菌株分布及耐药率,检出率及耐药率的比较采用 SPSS23.0 统计软件进行分析,行 χ^2 检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CRKP 的检出情况及变化趋势 2015—2019 年共检出 KP 3 905 株,其中 CRKP 326 株,检出率为 8.35%。各年度 CRKP 检出率依次为 6.83%(44/644)、6.85%(45/657)、9.60%(75/781)、10.29%(98/952)、7.35%(64/871)。2015—2018 年 CRKP 检出率呈逐年上升趋势,2017 年检出率升高明显,2019 年检出率明显下降,差异有统计学意义($\chi^2 = 11.321, P = 0.023$),见图 1。

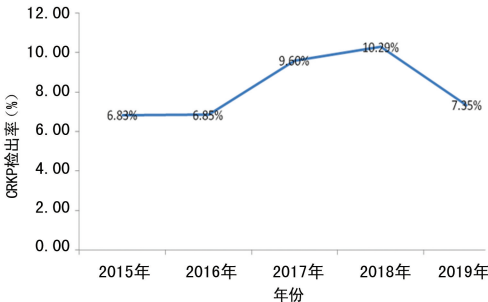


图 1 CRKP 检出率变化趋势

2.2 CRKP 的标本来源分布 326 株 CRKP 主要来源于痰液(67.48%)和尿液(15.34%),其次为血液(7.06%)、分泌物(4.29%)、穿刺液(3.37%)。各年度 CRKP 的标本来源分布见表 1。

2.3 CRKP 科室来源分布 326 株 CRKP 主要分布科室为各重症监护室病房,包括重症医学科、儿科监护室、神经外科监护室、急诊科监护室、呼吸重症科,其次为老年病科。各年度 CRKP 的科室来源分布见表 2。

表 1 2015—2019 年 CRKP 的临床标本来源分布[n(%)]

标本类型	2015 年	2016 年	2017 年	2018 年	2019 年	合计
痰液	29(65.91)	28(62.22)	53(70.67)	60(61.22)	50(78.13)	220(67.48)
尿液	9(20.45)	9(20.00)	12(16.00)	14(14.29)	6(9.38)	50(15.34)
血液	2(4.55)	1(2.22)	4(5.33)	13(13.27)	3(4.69)	23(7.06)
分泌物	3(6.82)	4(8.89)	2(2.67)	4(4.08)	1(1.56)	14(4.29)
穿刺液	1(2.27)	1(2.22)	2(2.67)	4(4.08)	3(4.69)	11(3.37)
其他	0(0.00)	2(4.44)	2(2.67)	3(3.06)	1(1.56)	8(2.45)
合计	44(100.00)	45(100.00)	75(100.00)	98(100.00)	64(100.00)	326(100.00)

2.4 CRKP 的耐药性 本研究中 326 株 CRKP 对绝大多数临床常用抗菌药物耐药率较高,对头孢类耐药率为 100.0%,对酶的抑制剂和氨曲南耐药率大于 95.0%,对喹诺酮类耐药率大于 75.0%,对氨基糖苷类和复方磺胺甲噁唑耐药率为 62.0%~72.0%,其中阿米卡星耐药率相对较低,5 年来耐药率一直小于 75.0%,对替加环素和多黏菌素 B 耐药率最低。从 5 年间耐药率的变化趋势来看,头孢唑林、头孢呋辛、头孢曲松、头孢噻肟、头孢他啶、头孢吡肟、头孢西丁、氨

苄西林/舒巴坦、厄他培南 9 种药物 5 年间耐药率均为 100.0%,哌拉西林/他唑巴坦、美罗培南、亚胺培南、环丙沙星、左氧氟沙星的耐药率呈上升趋势,差异有统计学意义($P<0.05$)。复方磺胺甲噁唑的耐药率呈下降趋势,差异有统计学意义($P<0.05$)。妥布霉素和阿米卡星的耐药率均呈现出先下降后上升的趋势,差异有统计学意义($P<0.05$)。各年度 CRKP 对常用抗菌药物的耐药率比较见表 3。

表 2 2015—2019 年 CRKP 的临床科室分布[n(%)]

科室	2015 年	2016 年	2017 年	2018 年	2019 年	合计
重症医学科	13(29.55)	12(26.67)	24(32.00)	28(28.57)	19(29.69)	96(29.45)
儿科监护室	7(15.91)	12(26.68)	24(32.00)	7(7.14)	2(3.13)	52(15.95)
神经外监护室	4(9.09)	7(15.56)	9(12.00)	18(18.37)	10(15.63)	48(14.72)
急诊科监护室	8(18.18)	6(13.33)	0(0.00)	14(14.29)	15(23.44)	43(13.19)
呼吸重症科	3(6.82)	1(2.22)	6(8.00)	8(8.16)	5(7.81)	23(7.06)
老年病科	3(6.83)	2(4.44)	3(4.00)	8(8.16)	0(0.00)	16(4.91)
儿内科	0(0.00)	0(0.00)	3(4.00)	5(5.10)	0(0.00)	8(2.45)
急诊科	0(0.00)	0(0.00)	2(2.67)	0(0.00)	5(7.81)	7(2.15)
肾病科	1(2.27)	2(4.44)	1(1.33)	0(0.00)	2(3.13)	6(1.84)
神经内科	1(2.27)	2(4.44)	1(1.33)	1(1.02)	0(0.00)	5(1.53)
其他	4(9.09)	1(2.22)	2(2.67)	9(9.18)	6(9.38)	22(6.75)
合计	44(100.00)	45(100.00)	75(100.00)	98(100.00)	64(100.00)	326(100.00)

表 3 2015—2019 年 CRKP 对常用抗菌药物的耐药率比较(%)

抗菌药物	2015 年 (n=44)	2016 年 (n=45)	2017 年 (n=75)	2018 年 (n=98)	2019 年 (n=64)	合计 (n=326)	χ^2	P
头孢唑林	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	NA	NA
头孢呋辛	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	NA	NA
头孢曲松	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	NA	NA
头孢噻肟	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	NA	NA
头孢他啶	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	NA	NA
头孢吡肟	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	NA	NA
头孢西丁	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	NA	NA
氨苄西林/舒巴坦	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	NA	NA
厄他培南	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	NA	NA
哌拉西林/他唑巴坦	96.1	95.8	100.0	100.0	100.0	98.9	10.520	0.033
头孢哌酮/舒巴坦	100.0	97.8	97.6	100.0	98.7	98.8	4.819	0.306
美罗培南	92.2	95.8	100.0	100.0	100.0	98.6	13.430	0.009
亚胺培南	88.2	93.8	98.8	100.0	100.0	97.4	18.542	0.001
氨曲南	96.1	95.8	97.6	98.4	96.1	96.8	0.971	0.914
环丙沙星	84.3	75.0	62.7	89.3	94.7	80.5	31.971	<0.001
左旋氧氟沙星	82.4	72.9	63.9	89.3	88.2	78.7	21.517	<0.001
庆大霉素	80.4	72.9	60.2	73.8	77.6	72.1	7.949	0.093
妥布霉素	76.5	66.7	51.8	72.1	77.6	68.4	14.605	0.006
阿米卡星	70.6	57.4	44.6	68.9	73.7	62.5	17.872	0.001
复方磺胺甲噁唑	84.3	60.4	72.3	68.0	22.4	62.1	57.134	<0.001
替加环素	2.4	0.0	1.2	2.7	1.4	1.3	2.536	0.638
多黏菌素 B	0.0	0.0	0.0	0.0	1.6	0.3	4.106	0.392

注:“NA”表示“不适用”。

3 讨 论

2015—2019 年本院共检出非重复 CRKP 326 株, 检出率为 8.35%。各年度检出率分别为 6.83%、6.85%、9.60%、10.29%、7.35%。前 4 年 CRKP 检出率总体呈现上升趋势, 其中 2017 年检出率显著升高, 2018 年检出率继续上升, 2019 年检出率则明显下降, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。这与本院及时采取了一系列有效措施密不可分, 包括定期举办微生物室、药学部和临床科室的多学科协作会议; 实行抗菌药物分级管理制度, 使临床用药更加规范; 院感科室加大对 CRKP 的主动监测力度。与同期 CHINET 中国细菌耐药性监测结果相比^[3,9-12], 本院各年度 CRKP 检出率均低于全国平均水平, 但 2015—2017 年本院 CRKP 检出率略高于范会等^[13]研究结果, 明显高于王珊珊等^[14]报道的结果。因此, 不同地区、医院 CRKP 检出率各不相同, 同一地区不同时间 CRKP 检出率也有差异。

本院 CRKP 主要分离自痰液标本, 其次是尿液和血液, 与其他研究结果报道一致^[14-15]。CRKP 作为医院重要的条件致病菌可引起呼吸系统感染、泌尿系统感染和血流感染。但痰液标本细菌定植率和污染率相对较高^[16], 患者留取痰标本时应注意规范操作。微生物室工作人员应该利用痰涂片的显微镜检甄别定植菌和污染菌, 提高痰液培养结果的可靠性。同时临床应提高无菌部位标本送检率, 如血液、穿刺液等。

本院 CRKP 主要分布在各重症监护室病房, 包括为重症医学科、儿科监护室、神经外科监护室、急诊科监护室、呼吸重症科和老年病科等, 与国内三级医院细菌耐药监测结果一致^[12]。监护室的患者多存在住院时间较长、抗菌药物使用较多、免疫功能低下、气管插管、机械通气、留置导尿管、合并多种基础疾病, 且多为老年患者或儿童。有研究表明各种侵入性操作、老年、免疫力低下是多重耐药菌感染的高危因素^[16]。

本院 CRKP 对临床常用抗菌药物的耐药率较高, 呈现多重耐药甚至泛耐药, 头孢菌素类、酶的抑制剂和氨曲南的耐药率均大于 95.0%, 喹诺酮类、氨基糖苷类和复方磺胺甲噁唑的耐药率大于 60.0%, 替加环素敏感性较好, 耐药率低于 5.0%。除 2019 年检出 1 株多黏菌素 B 耐药的菌株, 其余菌株对多黏菌素 B 均敏感。本院 CRKP 对喹诺酮类、氨基糖苷类和复方磺胺甲噁唑的耐药率低于王珊珊等^[14]和徐红云等^[17]的研究结果, 与姚兴伟等^[18]报道的耐药率基本一致。临床医师在经验性治疗 CRKP 引起的感染时应避免选择耐药率较高的药物, 如头孢菌素类和酶的抑制剂, 并及时根据药敏报告合理使用抗菌药物。对于泛耐药的 CRKP 可以选择联合用药, 有研究表明联合用药

的治疗效果优于单药治疗, 并可提高患者生存率^[19]。联合用药主要包括替加环素、多黏菌素、磷霉素和碳青霉烯类之间的联合, 对于产金属酶的 CRKP 可以选择氨曲南和头孢他啶/阿维巴坦的联合、氨曲南和阿莫西林/克拉维酸的联合用药。

肠杆菌目细菌对碳青霉烯类抗菌药物耐药的主要机制为产碳青霉烯酶、外膜蛋白缺失、主动外排系统活跃等, 其中最重要的是产碳青霉烯酶, CRKP 中常见的碳青霉烯酶有 KPC、NDM、IMP、VIM、OXA 等。陈东科等^[20]研究发现我国的 CRKP 主要为携带 KPC-2 基因的 ST11 型。张志军等^[21]曾对本院 2014 年检出的 13 株 CRKP 进行耐药基因的检测和多位点序列分型, 结果 13 株 CRKP 均携带 KPC-2 基因且均为 ST11 型。碳青霉烯酶耐药基因可通过质粒在菌种间进行水平传播, 因此, 医护人员应注意手卫生, 加强环境卫生学监测, 防止 CRKP 在院内的暴发流行。

综上所述, 本院 CRKP 检出率较高, 对常用抗菌药物高度耐药, 主要来源于各监护室病房, 以痰标本检出率最高。临床医师要及时关注本院本病区细菌耐药监测报告, 选取耐药率低的药物作为经验用药, 并根据药敏结果及时调整用药方案。对于泛耐药的 CRKP 的治疗, 可以选择两种或 3 种药物的联合用药。另外医院也要加强 CRKP 感染的防控。

参考文献

- [1] ONORI R, GAIARSA S, COMANDATORE F, et al. Tracking nosocomial klebsiella pneumoniae infections and outbreaks by Whole-Genome analysis: small-scale Italian scenario within a single hospital[J]. J Clin Microbiol, 2015, 53(9): 2861-2868.
- [2] ZHOU Y, WANG X, SHEN J, et al. Endogenous endophthalmitis caused by Carbapenem-resistant hypervirulent Klebsiella pneumoniae: a case report and literature review[J]. Ocul Immunol Inflamm, 2019, 27(7): 1099-1104.
- [3] 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 2018 年 CHINET 中国细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2020, 20(1): 1-10.
- [4] 刘婧娟, 俞静, 刘瑛. 产碳青霉烯酶肺炎克雷伯菌的耐药基因及流行病学研究进展[J]. 中国感染与化疗杂志, 2015, 15(1): 91-96.
- [5] 蒋作梅. 耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌(CRKP)临床特征及其危险因素分析[D]. 广州: 广州医科大学, 2018.
- [6] 尚红, 王毓三, 申子瑜. 全国临床检验操作规程[M]. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 629-645.
- [7] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: M100-S29[S]. CLSI, Wayne, PA, USA, 2019.
- [8] 中国医疗保健国际交流促进会临床微生物与感染分会, 中华医学会检验医学分会临床微生物学组, 中华医学会

- 微生物学与免疫学分会临床微生物学组. 多黏菌素类与替加环素及头孢他啶/阿维巴坦药敏方法和报告专家共识[J]. 中华检验医学杂志, 2020, 43(10): 964-972.
- [9] 胡付品, 朱德妹, 汪复, 等. 2015 年 CHINET 细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2016, 16(6): 685-694.
- [10] 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 2016 年中国 CHINET 细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2017, 17(5): 481-491.
- [11] 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.
- [12] 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 2019 年 CHINET 三级医院细菌耐药监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2020, 20(3): 233-243.
- [13] 范会, 王丽萍, 邵春红, 等. 2012—2016 年山东省立医院细菌耐药性监测与分析[J]. 药物流行病学杂志, 2017, 26(10): 700-707.
- [14] 王珊珊, 赵建平. 2014—2018 年耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌分离及耐药率分析[J]. 中国抗生素杂志, 2020, 45(10): 1058-1062.
- [15] 李继红, 时东彦, 李媛媛, 等. 2015—2017 年耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌耐药变迁及流行调查[J]. 中国抗生素杂志, 2018, 43(5): 572-576.
- [16] 黄勋, 邓子德, 倪语星, 等. 多重耐药菌医院感染预防与控制中国专家共识[J]. 中国感染控制杂志, 2015, 14(1): 1-9.
- [17] 徐红云, 刘春林, 陈弟, 等. 2010—2016 年耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌及大肠埃希菌临床分布及其耐药特征[J]. 中国感染控制杂志, 2018, 17(8): 688-692.
- [18] 姚兴伟, 林英, 杨琦, 等. 248 株碳青霉烯类耐药肠杆菌科细菌临床特点及耐药性分析[J]. 中国实验诊断学, 2020, 24(2): 320-322.
- [19] WANG X J, WANG Q, CAO B, et al. Retrospective observational study from a Chinese network of the impact of combination therapy versus monotherapy on mortality from Carbapenem-resistant enterobacteriaceae bacteremia [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2019, 63(1): e01511-e01518.
- [20] 陈东科, 周海健. 耐碳青霉烯类抗生素肺炎克雷伯菌种群结构和耐药机制研究[J]. 中国抗生素杂志, 2018, 43(5): 507-512.
- [21] 张志军, 鹿麟, 牛法霞, 等. 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌的耐药机制与分子流行病学特征[J]. 中国感染控制杂志, 2018, 17(9): 759-763.

(收稿日期: 2020-07-01 修回日期: 2021-01-05)

(上接第 562 页)

- [10] MOHAMMADI Z, POURSHAHBAZ A, POSHTMA SH HADI M, et al. Psychometric properties of the young mania rating scale as a mania severity measure in patients with bipolar I disorder[J]. J Clin Psychol, 2018, 6(3): 175-182.
- [11] 贾强, 冯薇, 谭淑平, 等. 强化无错性节奏训练治疗稳定期精神分裂症患者疗效的研究[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2018, 44(7): 402-406.
- [12] FONTANA E, MANDOLINI G M, DELVECCHIO G, et al. Intravenous valproate in the treatment of acute manic episode in bipolar disorder: A review[J]. J Affect Disorders, 2020, 260(1): 738-743.
- [13] KESHAVERZI A, REZAEI H, HAGHIGHI M, et al. Effect of rivastigmine (acetyl cholinesterase inhibitor) versus placebo on manic episodes in patients with bipolar disorders: results from a double blind, randomized, placebo-controlled clinical trial[J]. Neuropsychobiology, 2019, 78(4): 200-208.
- [14] ALESSIO S, PAOLA N, JUAN P L, et al. MicroRNA expression profiling of lymphoblasts from bipolar disorder patients who died by suicide, pathway analysis and integration with postmortem brain findings[J]. Eur Neuropharmacol, 2020, 34(1): 39-49.
- [15] 沈辉, 张莉, 徐初琛, 等. 双相情感障碍在门诊的误诊情况分析[J]. 上海精神医学, 2018, 30(2): 93-101.
- [16] 赵雪妍, 杨佳润, 张春阳, 等. TPH2 和 5-HT1A 基因多态性交交互作用与抑郁症的关联研究[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2018, 27(2): 165-168.
- [17] STEINBERG L J, UNDERWOOD M D, BAKALIAN M J, et al. 5-HT1A receptor, 5-HT2A receptor and serotonin transporter binding in the human auditory cortex in depression[J]. J Psychiatr Neurosci, 2019, 44(5): 294-302.
- [18] 陈移, 徐海霞, 朱明月, 等. 慢性低强度应激抑郁模型大鼠组织中 5-羟色胺和色氨酸羟化酶的表达变化[J]. 中国药房, 2017, 28(22): 3061-3064.
- [19] CHENIAUX E, SILVA R A, SANTANA C M T, et al. Mood versus energy/activity symptoms in bipolar disorder: which cluster of hamilton depression rating scale better distinguishes between mania, depression, and euthymia[J]. Trends Psychiatry Psychother, 2019, 41(4): 401-408.
- [20] 王颖怡, 陆燕华, 耿瑞杰, 等. 碳酸锂对双相障碍患者氧化应激水平的影响[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2019, 39(5): 494-499.
- [21] 叶嘉恩, 林莲琴, 山赞, 等. 缓解期双相情感障碍患者社会功能的相关研究[J]. 中国现代医生, 2018, 56(1): 88-91.

(收稿日期: 2020-06-09 修回日期: 2021-01-12)