

• 论 著 •

华东部分地区 CRE 的临床特征、耐药情况及酶型分析*

许恒贵¹, 陈祝俊^{2#}, 赵清贵¹, 王晓庆¹, 杨楠¹, 陈凯丽¹, 卢仁泉^{2△}

1. 江苏省泰州市姜堰中医院检验科, 江苏泰州 225500; 2. 复旦大学附属肿瘤医院检验科, 上海 200032

摘要:目的 回顾性分析华东地区泰州市姜堰中医院、复旦大学附属肿瘤医院 2020 年 1 月至 2021 年 12 月分离的非重复 160 株耐碳青霉烯类肠杆菌目细菌(CRE)的临床分布特征、耐药情况及酶型, 对临床在经验用药及合理治疗上提供帮助。**方法** 收集 2020 年 1 月至 2021 年 12 月华东地区该两所医院分离的非重复 CRE 160 株, 对其细菌菌种组成、标本来源、科室构成等临床特征分析, 以及通过碳青霉烯酶检测试验分析其产碳青霉烯酶酶型, 并对其数据进行统计分析。**结果** 160 株 CRE 中以痰标本为主, 共 69 株(43.1%), 另外引流液标本 32 株(20.0%), 中段尿标本 28 株(17.5%), 血液标本 10 株(6.3%), 分泌物标本 8 株(5.0%)。160 株 CRE 中主要由耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌(CR-KPN) 79 株(49.4%)和耐碳青霉烯类大肠埃希菌 34 株(21.3%)构成。160 株 CRE 对氨苄西林、头孢唑林和环丙沙星耐药率 100.0%, 对阿米卡星的耐药率为 30.6%, 对替加环素耐药率为 2.5%。**结论** 华东地区该两所医院分离的 CRE 对多种抗菌药物表现出高度耐药, 且 CR-KPN 占比较高, 酶型以产肺炎克雷伯菌碳青霉烯酶型碳青霉烯酶菌株为主, 临床应该重视抗菌药物的合理使用, 加强 CRE 监测及医院感染监测。

关键词: 肠杆菌目细菌; 碳青霉烯酶; 耐药性

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.16.010

中图法分类号: R446.5

文章编号: 1673-4130(2023)16-1962-05

文献标志码: A

Clinical characteristics, drug resistance and enzyme type analysis of CRE strains isolated in Eastern China region*

XU Henggui¹, CHEN Zhujun^{2#}, ZHAO Qinggui¹, WANG Xiaoqing¹,
YANG Nan¹, CHEN Kaili¹, LU Renquan^{2△}

1. Department of Clinical Laboratory, Taizhou Jiangyan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Taizhou, Jiangsu 225500, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Fudan University Shanghai Cancer Center, Shanghai 200032, China

Abstract: **Objective** To retrospectively analyze the clinical distribution characteristics, drug resistance and enzyme types of 160 non-duplicate carbapenem-resistant Enterobacteriales (CRE) isolates isolated from Taizhou Jiangyan Hospital of Traditional Chinese Medicine and Fudan University Shanghai Cancer Center from January 2020 to December 2021 in Eastern China region, so as to provide help for clinical empirical drug use and rational treatment. **Methods** Non-duplicate CRE 160 strains isolated from two hospitals in Eastern China region from January 2020 to December 2021 were collected, and clinical characteristics such as bacterial species composition, specimen source and department composition were analyzed, as well as the enzyme type of carbapenemase production were analyzed by carbapenemase detection test, and the data were statistically analyzed. **Results** Among 160 strains CRE, 69 strains were mainly sputum specimens (43.1%), 32 strains were drainage fluid specimens (20.0%), 28 strains were midstream urine specimens (17.5%), 10 strains were blood specimens (6.2%), and 8 strains were secretions (5.0%). Among the 160 CRE strains, 79 (49.4%) strains of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* (CR-KPN) and 34 (21.3%) strains of carbapenem-resistant *Escherichia coli* were mainly composed. The resistance rate of 160 strains of CRE to ampicillin, cefazo-

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(81772808、81772774)。

作者简介: 许恒贵, 男, 副主任技师, 主要从事微生物工作研究。 # 共同第一作者简介: 陈祝俊, 男, 主管技师, 主要从事微生物工作研究。 △ 通信作者, E-mail: lurenquan@126.com。

网络首发 [http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20230727.1700.002.html\(2023-07-28\)](http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20230727.1700.002.html(2023-07-28))

lin and ciprofloxacin was 100.0%, the resistance rate to amikacin was 30.6%, and the resistance rate to tigacycline was 2.5%. **Conclusion** The CRE isolated from the two hospitals in Eastern China region show high drug resistance to a variety of antibiotics, and CR-KPN accounted for a relatively high proportion, which is mainly *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing carbapenemase strains. Clinical attention should be paid to the rational use of antibiotics, and the monitoring of CRE and nosocomial infection should be strengthened.

Key words: Enterobacterales; carbapenemase; drug resistance

近年来,随着抗菌药物的广泛使用和不规范应用,临床分离的病原菌耐药性越来越强^[1]。据全国细菌耐药监测网发布的数据显示,肠杆菌目细菌占临床分离的全部革兰阴性菌的 60% 以上^[2]。耐碳青霉烯类肠杆菌目细菌(CRE)在全球快速增长流行^[3],其中以耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌(CR-KPN)和耐碳青霉烯类大肠埃希菌(CR-ECO)最为常见^[4]。目前,由于大多数对碳青霉烯类抗菌药物耐药的细菌也对临床常用的其他抗菌药物耐药,因此 CRE 的感染对患者生命健康造成极大威胁^[5-8]。为进一步了解华东地区泰州市姜堰中医院、复旦大学附属肿瘤医院 CRE 的临床分布特征、耐药性及产碳青霉烯酶类型,为防控 CRE 院内感染提供理论依据、监测提供数据支撑,为临床经验用药和合理治疗提供依据,本研究对华东地区这两所医院 2020—2021 年的 CRE 分离情况进行回顾性分析,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 菌株来源 收集华东地区泰州市姜堰中医院、复旦大学附属肿瘤医院 2020—2021 年全年住院患者分离的非重复 160 株 CRE 菌株,菌株标本来自痰液、引流液、中段尿、血液、分泌物、导管(剔除同一患者相同部位标本分离的同种菌株)。

1.2 培养基和药物敏感试验纸片 血平板、巧克力平板、药物敏感试验所用的培养基为 Mueller-Hinton 琼脂平板均购于安图公司, K-B 法药物敏感试验纸片为英国 Oxoid 公司进口,微量肉汤稀释法检测板条购于康泰生物。

1.3 方法

1.3.1 病原菌分离鉴定与药物敏感试验 根据《全国临床检验操作规程》(第 4 版)的要求进行接种及分离培养,对临床送检标本分离肠杆菌目细菌并采用 VITEK2-Compact 全自动分析仪进行鉴定。使用生物梅里埃基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱(MALDI-TOF-MS)系统对所有菌株鉴定结果进行复核。采用 VITEK2-Compact 全自动分析仪配套药物敏感试验卡(AST-NG 09/AST-GN334)进行药物敏感试验。使用康泰生物微量肉汤稀释板条对仪器法检测出亚胺培南和(或)美罗培南耐药菌株进行复核。质控菌株:大肠埃希菌(ATCC 25922)购于美国赛默

飞公司。药物敏感试验按照美国临床和实验室标准协会(CLSI)M100-S30 标准操作和结果判定。耐碳青霉烯类肠杆菌目细菌是指对亚胺培南、美罗培南、厄他培南或多利培南任何一种碳青霉烯类抗菌药物耐药[如亚胺培南、美罗培南、多利培南最低抑菌浓度(MIC)≥4 mg/L,或厄他培南 MIC≥2 mg/L],或者证实产碳青霉烯酶的肠杆菌目细菌,其中摩根菌属、变形杆菌属、普罗威登菌属可呈现对亚胺培南天然非产酶机制的 MIC 升高,判断其为 CRE 时需同时伴有其他任意一种碳青霉烯类抗菌药物耐药^[9]。

1.3.2 碳青霉烯酶检测 利用抗原抗体免疫层析技术快速检测肠杆菌目细菌中的碳青霉烯酶,按照产品说明书操作,加样后(15 min)测试板上相应区域的标记线出现红色(除对照线外),则提示该细菌产生对应的碳青霉烯酶,该检测能检出 5 种碳青霉烯酶,分别是肺炎克雷伯碳青霉烯酶(KPC)、新德里金属 β 内酰胺酶(NDM)、维罗纳整合子编码的金属 β 内酰胺酶(VIM)、苯唑西林酶-48(OXA-48)和亚胺培南酶(IMP)。同时使用赛沛 GeneXpert 分子诊断系统 Carba-R 检测试剂盒对分离菌株所检测的碳青霉烯酶类别进行复核^[8-10]。

1.4 统计学处理 使用创业软件集团的医院信息系统及上海敏高软件有限公司医院检验信息管理系统对患者信息、标本种类、标本科室来源进行统计。使用 Microsoft Office Excel 2007 软件对细菌分布组成、科室组成、标本来源组成、药物敏感性情况进行统计分析。

2 结果

2.1 CRE 在标本、科室及菌种等临床特征分布情况 华东地区泰州市姜堰中医院、复旦大学附属肿瘤医院 2020—2021 年分离的非重复 CRE 160 株,其中以痰标本为主,共 69 株(43.1%),另外引流液标本 32 株(20.0%),中段尿标本 28 株(17.5%),血液标本 10 株(6.3%),分泌物标本 8 株(5.0%)。160 株 CRE 科室中分布情况见表 1。

160 株 CRE 中 CR-KPN 79 株(49.4%), CR-ECO 34 株(21.3%),耐碳青霉烯类阴沟肠杆菌 28 株(17.5%),耐碳青霉烯类黏质沙雷菌 9 株(5.6%),耐碳青霉烯类弗劳地枸橼酸杆菌 3 株(1.9%),耐碳青

霉烯类奇异变形杆菌 2 株(1.3%),耐碳青霉烯类杨氏枸橼酸杆菌、产气肠杆菌、阪崎克罗诺杆菌、产酸克雷伯菌、摩根摩根菌各 1 株(0.6%)。以上菌株鉴定结果均通过 MALDI-TOF-MS 复核,结果一致。

2.2 CRE 的耐药情况 160 株 CRE 对氨苄西林、头孢唑林和环丙沙星耐药率 100.0%,对其他头孢菌素及头孢-酶抑制剂抗菌药物耐药普遍较高,超过 90.0%(头孢他啶-阿维巴坦外),对复方磺胺甲噁唑、庆大霉素的耐药率超过 50.0%,对阿米卡星的耐药率为 30.6%,相对较低。替加环素耐药率较低仅 2.5%,多黏菌素 B 未见耐药株。见表 2、图 1。

表 1 160 株 CRE 在科室中分布情况

科室	株数(n)	占比(%)
重症医学科	47	29.4
呼吸内科	28	17.5
泌尿外科	16	10.0
康复科	14	8.8
大肠外科	10	6.3
其他科室	9	28.1

表 2 160 株 CRE 对抗菌药物的耐药率

抗菌药物	株数(n)	耐药率(%)
氨苄西林	159	100.0
头孢唑林	158	100.0
环丙沙星	73	100.0
头孢呋辛	153	99.4
头孢哌酮-舒巴坦	158	98.8
阿莫西林-克拉维酸	74	98.7
头孢曲松	153	98.1
氨苄西林-舒巴坦	77	97.5
亚胺培南	151	95.0
哌拉西林-他唑巴坦	143	94.7
头孢西丁	71	94.7
头孢他啶	149	93.1
美罗培南	146	91.3
左氧氟沙星	145	91.2
头孢吡肟	134	84.3
氨曲南	59	78.7
头孢他啶-阿维巴坦	37	64.9
复方磺胺甲噁唑	95	59.4
庆大霉素	90	56.3
米诺环素	25	30.9
阿米卡星	49	30.6
磷霉素	11	13.8
替加环素	4	2.5
多黏菌素 B*	0	0.0

注: * 表示多黏菌素 B 无敏感折点,本试验中所有菌株均为多黏菌素 B 非耐药菌。

2.3 CRE 碳青霉烯酶表型分析 对 160 株 CRE 产生的碳青霉烯酶进行检测并分型,依次为产 KPC 型碳青霉烯酶菌株 72 株[以肺炎克雷伯菌(45 株)、大肠埃希菌(11 株)、黏质沙雷菌(7 株)为主]、产 NDM 型碳青霉烯酶菌株 68 株[以阴沟肠杆菌(24 株)、大肠埃希菌(21 株)、肺炎克雷伯菌(20 株)为主]、产 IMP 型碳青霉烯酶菌株 10 株(均为肺炎克雷伯菌)、产 KPC 型碳青霉烯酶+产 NDM 型碳青霉烯酶菌株 7 株[分别为肺炎克雷伯菌 4 株、大肠埃希菌 2 株、产气肠杆菌 1 株]。此外,未检测到产 OXA-48 和 VIM 型碳青霉烯酶。另杨氏枸橼酸杆菌、阪崎克罗诺杆菌和阴沟肠杆菌各有 1 株未检测到碳青霉烯酶,推测所产酶型不能够被实验室检测系统所检出,或者其他机制引起的耐药表型。上述所有菌株酶型同时由赛沛 GeneXpert 分子诊断系统进行复核,检测结果一致。

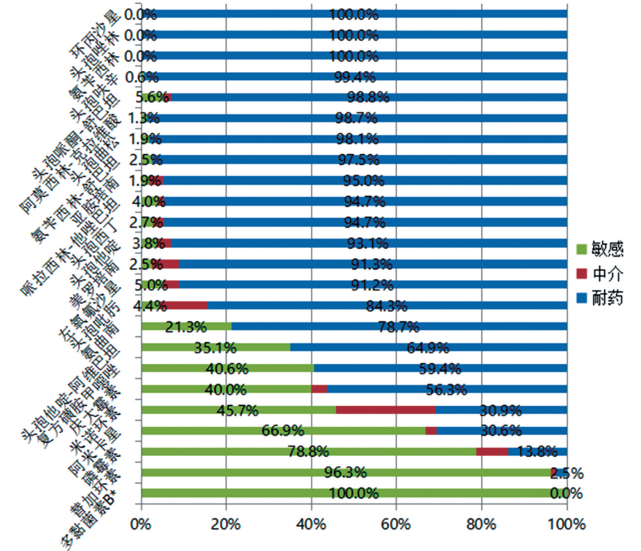


图 1 160 株 CRE 药物敏感试验结果

3 讨论

碳青霉烯类抗菌药物是一种抗菌活性强,抗菌谱广,对革兰阳性菌、革兰阴性菌及厌氧菌均具有抗菌作用的新型β内酰胺类抗菌药物,碳青霉烯类药物被认为是治疗耐药革兰阴性菌感染的最后一道防线^[11]。但随着碳青霉烯类抗菌药物被滥用,CRE 菌株的检出率也快速的上升,CRE 所引起的严重感染或无症状定植也成为临床抗感染治疗的难题^[12]。因此,研究临床上 CRE 的酶型分布及耐药情况,对临床经验用药和合理用药有着指导意义。目前认为 CRE 的耐药机制主要包括以下几方面:(1)产碳青霉烯酶、水解碳青霉烯类药物;(2)孔道蛋白缺失或表达降低而导致的外膜通透性降低^[13];(3)青霉素结合蛋白对碳青霉烯类药物亲和力下降;(4)药物外排泵高度表达^[13]。CRE 耐药可以由以上一种或多种机制共同作用引起,其中以产碳青霉烯酶在临床上最常见。

本研究 160 株 CRE 中 CR-KPN 共 79 株,占 49.4%,远高于 CR-ECO 占比。近年来肺炎克雷伯菌的致病性相对较强,感染 CR-KPN 可导致患者病死率明显增加。研究中 160 株 CRE 标本主要分离于痰,其次是引流液、中段尿、血液和分泌物标本。在科室分布方面,前三位分别是重症医学科 47 株、呼吸内科 28 株、泌尿外科 16 株。与尹丹萍等^[14]报道数据不尽一致,推断这可能是由于两方研究机构所处地域分布、医院类型、患者年龄、科室分布等不同而导致。160 株 CRE 标本主要来源为痰标本,是 CRE 菌株的主要来源,与王磊等^[11]研究结果一致。痰培养结果可为肺部感染提供病原学依据,目前认为,机械通气、气道切开和呼吸机使用均易诱发肺部感染^[15],尤其是在重症监护病房,有创伤性的操作会更多,这也是重症监护病房 CRE 检出率较高的原因^[16]。引流液标本分离 CRE 排在第二位归结于各类手术后深部伤口引起的术后院内感染。而尿液标本中所分离的 CRE 菌株数排在第三位,泌尿系统感染多和导尿管使用有关,创伤性操作会增加风险。在科室分布中,康复科排第四位,可能是因为康复科患者大部分是老年人,此类人群并发症多,病情比较严重且免疫力低下,需长时间住院治疗,容易导致 CRE 的产生^[17]。CRE 的感染来源多样且难以防控,其中病房间的隔离措施不到位、手卫生执行不力等引起的外源性感染或自身肠道携带引起的内源性感染都是发生 CRE 传播的重要原因,因此在医院感染防治过程中,重视无菌操作及做好安全隔离措施非常关键^[18]。另外,临床上对于重点科室或特殊病情的患者应当做好 CRE 的主动筛查工作,提前预估这些患者感染 CRE 概率,并相应地做出预防性用药。

本研究结果显示,CRE 对氨苄西林/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦、头孢唑林、头孢呋辛、头孢他啶、头孢曲松、头孢吡肟、美罗培南、亚胺培南、左氧氟沙星、头孢哌酮/舒巴坦和环丙沙星耐药严重,与侯正利等^[19]研究结果一致。对庆大霉素和复方磺胺甲噁唑的耐药率到达 50.00%,与陈幕等^[20]研究结果不完全一致。对阿米卡星的耐药率为 30.63%,与程梅等^[21]研究结果一致。对替加环素耐药率为 2.50%,低于邹凤梅等^[22]的研究结果,这些药物敏感试验结果的差异可能是由于本研究分离 CRE 菌株数尚不够多,也可能由于所检菌株存在一定的地域差异性。

临床常见碳青霉烯酶型有 KPC、OXA-48、VIM、IMP、NDM 等 5 种,其中我国常见的是 KPC 和 IMP 型^[23]。有研究报道,碳青霉烯酶表型可能因地区差异而存在酶型不同^[24]。产 KPC 型碳青霉烯酶 72 株中 CRKP 占 45 株居首位,与张鹏等^[25]报道的结果一致。

此外,本研究未检测到产 OXA-48 和 VIM 型碳青霉烯酶。

综上所述,CRE 治疗的抗菌药物有限,且致死率高,临床上仅对替加环素或头孢他啶-阿维巴坦等少数抗菌药物敏感。医院内应该加强产各类 CRE,尤其是 CR-KPN 的耐药监测工作及医院感染管控措施,在确诊感染前做好筛查和预防工作,防止 CRE 出现严重的院内播散流行。

参考文献

- [1] 李福长,刘梨平.我国抗生素滥用现状及其对策[J].临床合理用药杂志,2014,7(26):175-177.
- [2] 李耘,吕媛,郑波,等.中国细菌耐药监测研究 2017-2018 革兰氏阴性菌监测报告[J].中国临床药理学杂志,2019,35(19):2508-2528.
- [3] 张露方,耿荣华,曲芬.耐碳青霉烯肠杆菌科细菌的流行病学特点以及抗生素应用策[J].中国抗生素杂志,2019,44(9):1008-1014.
- [4] 陈娜,季萍,贾伟,等.中国西部地区产碳青霉烯酶肠杆菌科细菌的耐药及分布特点[J].中国抗生素杂志,2018,43(9):1067-1072.
- [5] DURANTE-MANGONI E, ANDINI R, ZAMPINO R. Management of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections[J]. Clin Microbiol Infect, 2019, 25(8): 943-950.
- [6] ERNST C M, BRAXTON J R, RODRIGUEZ-OSORIO C A, et al. Adaptive evolution of virulence and persistence in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* [J]. Nat Med, 2020, 26(5): 705-711.
- [7] MICHALIK-PROVASEK J, LESSOR L, MAVRIDOU E, et al. Developing and characterizing bacteriophage for therapeutic use against carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in a multiple drug resistant *Klebsiella pneumoniae* model[J]. Nat Med, 2020, 26(5): 705-711.
- [8] HOPKINS K L, MEUNIER D, NAAS T, et al. Evaluation of the NG-Test CARBA 5 multiplex immunochromatographic assay for the detection of KPC, OXA-48-like, NDM, VIM and IMP carbapenemases[J]. J Antimicrob Chemother, 2018, 73(12): 3523-3526.
- [9] GLUPCZYNSKI Y, EVRARD S, HUANG T D, et al. Evaluation of the RESIST-4 K-SeT assay, a multiplex immunochromatographic assay for the rapid detection of OXA-48-like, KPC, VIM and NDM carbapenemases[J]. J Antimicrob Chemother, 2019, 74(5): 1284-1287.
- [10] 喻华,徐雪松,李敏,等.肠杆菌目细菌碳青霉烯酶的实验室检测和临床报告规范专家共识[J].中国感染与化疗杂志,2020,20(6):671-680.
- [11] 王磊,关月,崔佳,等.陕西某三甲医院 558 株耐碳青霉烯类肠杆菌临床分布及耐药性[J].中华医院感染学杂志,2021,31(23):3521-3526.

[12] DOI Y. Treatment options for Carbapenem-resistant Gram-negative bacterial infections[J]. Clin Infect Dis, 2019,69(Suppl 7):S565-S575.

[13] 马成雪,梁胜男,田赛,等. 碳青霉烯类耐药肠杆菌的耐药传播机制及全球流行分布情况[J]. 中国消毒学杂志, 2021,38(9):699-704.

[14] 尹丹萍,周国清. 耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌临床分布特点及耐药性研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2018,28(18):2752-2755.

[15] 徐旋,李刚,贾天野,等. 北京与银川两家医院耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌的流行特征研究[J]. 中国抗生素杂志, 2020,45(10):1070-1077.

[16] OREAL T R,PARAS D N T,ABAD C L R. Risk factors of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) infections among intensive care unit (ICU) patients in a tertiary hospital in the philippines[J]. Open Forum Infect Dis,2019,6(1):241-242.

[17] 金桂林,杨小军,肖亮,等. 247 株耐碳青霉烯类肠杆菌目细菌的临床分布及耐药特性分析[J]. 江西中医药大学学报,2021,33(5):25-29.

[18] 时芳芳,李轶,韦慧玲,等. 某医院临床分离耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌耐药特点及耐药基因分析[J]. 中国消毒学杂志,2021,38(12):896-899.

[19] 侯正利,张毕明,张冉,等. 长沙某医院分离 226 株 CRE 临床特征及耐药分析[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2021,18(5):48-50.

[20] 陈慕,张焕棕. 碳青霉烯类耐药肠杆菌目细菌的耐药性及基因型分布与流行病学分析[J]. 当代医学,2021,27(35):15-17.

[21] 程梅,褚少朋,张之烽,等. 2017 年江苏地区碳青霉烯类耐药肠杆菌科细菌的分布特点和耐药性分析[J]. 临床检验杂志,2018,36(9):645-649.

[22] 邹凤梅,吴玲,李可可,等. 耐碳青霉烯类抗菌药物革兰阴性杆菌临床分布及耐药基因调查[J]. 临床检验杂志, 2021,39(8):607-610.

[23] ZUO Y,ZHAO D,SONG G,et al. Risk factors,molecular epidemiology, and outcomes of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae infection for hospital-acquired pneumonia;a matched case-control study in eastern China during 2015—2017[J]. Microb Drug Resist,2021,27(2): 204-211.

[24] 李天娇,王旭明,符生苗,等. 海南产 KPC-2 型碳青霉烯酶肠杆菌科细菌的流行现状[J]. 广东医学,2014,35(14):2204-2206.

[25] 张鹏,李婕,单泳源,等. 产 KPC 酶肺炎克雷伯菌耐碳青霉烯类药物的分子机制研究[J]. 中国抗生素杂志,2022,47(9):946-950.

(收稿日期:2022-12-18 修回日期:2023-07-01)

(上接第 1961 页)

[13] 张阳,游永豪,王广磊. “健康中国”背景下体医融合干预慢性病的模式研究[J]. 卫生经济研究,2021,38(10):23-26.

[14] 王一然,王奇金. 慢性病防治的重点和难点:《中国防治慢性病中长期规划(2017—2025 年)》解读[J]. 第二军医大学学报,2017,38(7):828-831.

[15] 丁省伟,范铜钢,储志东. 健康中国理念下慢性病防治的体医深度融合路径[J]. 体育成人教育学报,2021,37(6): 1-6.

[16] 中华人民共和国国务院. 国务院关于实施健康中国行动的意见[J]. 国际麻醉学与复苏杂志,2019,40(8):707-709.

[17] 黄卓雅,陈思,钟鸣,等. ER、AR、PR、MMP-2、COX-2 在前列腺腺癌中的表达及临床意义[J]. 诊断病理学杂志, 2018,25(5):372-374.

[18] 刘迎嘉,张晨,宋国宏,等. COX-2 在慢性前列腺炎导致大鼠神经痛中变化的实验研究[J]. 中国男科学杂志,2012,26(7):8-12.

[19] 杨晓倩,鹿英强,王丽霞,等. COX-2、ICAM-1、IFN- γ 在慢性前列腺炎大鼠血清中的表达及意义[J]. 国际泌尿系统杂志,2019,39(4):644-648.

[20] 申隆江,左美玲,陈涛,等. 加味草分清汤治疗慢性非细菌性前列腺炎的效果[J]. 中国医药导报,2019,16(21):64-68.

[21] CHEN L,LOU Y,FAN Z,et al. Treadmill and wheel exercise protect against JNK/NF- κ B induced inflammation in experimental models of knee osteoarthritis [J]. Biochem Biophys Res Commun,2020,523(1):117-122.

[22] RADAK Z,ZHAO Z,KOLTAI E,et al. Oxygen consumption and usage during physical exercise;the balance between oxidative stress and ROS-dependent adaptive signaling[J]. Antioxid Redox Signal,2013,18(10):1208-1246.

[23] PERRONE M G,SCILIMATI A,SIMONE L,et al. Selective COX-1 inhibition;a therapeutic target to be reconsidered[J]. Curr Med Chem,2010,17(32):3769-3805.

[24] 张琳,赵梓邯,于冰莉,等. 甘草地上部分对慢性前列腺炎大鼠的影响[J]. 中成药,2019,41(6):1407-1410.

[25] 王晨宇,寇冠,王治坤,等. 有氧运动对实验性结肠炎小鼠氧化应激、炎症反应及细胞凋亡的影响[J]. 中华物理医学与康复杂志,2021,43(4):301-305.

(收稿日期:2023-01-17 修回日期:2023-07-20)