

• 论 著 •

沙门菌药敏结果与质谱离子峰的关系分析*

何凤媛¹, 谭 博^{2△}, 黎 明³, 袁齐武³, 梅丽敏¹, 赵 琳¹

1. 成都市郫都区疾病预防控制中心, 四川成都 611730; 2. 重庆医科大学第二附属医院妇产科, 重庆 400000; 3. 成都市疾病预防控制中心, 四川成都 610051

摘要:目的 探讨沙门菌药敏结果与质谱离子峰的关系。方法 选取 2017—2020 年成都市疾病预防控制中心实验室收集的 19 株沙门菌为研究对象。对菌株进行血清学分型和药敏试验, 采用基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱检测沙门菌的蛋白质指纹图谱, 比较药敏试验和质谱检测在血清学分型和耐药型别鉴定上的关系。结果 19 株沙门菌对 β -内酰胺类普遍耐药, 除头孢吡肟、头孢替坦和厄他培南 3 种抗菌药物外, 其余抗菌药物耐药率均在 50.00% 以上; 对非 β -内酰胺类抗菌药物普遍敏感, 敏感率均较高。基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱结果显示, 3 128、3 158、5 144、6 094、64 84 m/z 可能作为对亚胺培南耐药的沙门菌特异性蛋白峰; 5 772 m/z 可能作为对妥布霉素耐药的沙门菌特异性蛋白峰; 3 046 m/z 可能作为对左氧氟沙星耐药的沙门菌特异性蛋白峰; 4 165 m/z 可能作为对头孢吡肟耐药的沙门菌特异性蛋白峰; 10 957 m/z 可能作为对亚胺培南、头孢唑啉、头孢他啶耐药的沙门菌所共有的特征峰; 5 710 m/z 可能作为对妥布霉素、头孢替坦耐药的沙门菌所共有的特征峰; 4 165 m/z 可能作为对亚胺培南、左氧氟沙星耐药的沙门菌所共有的特征峰。结论 该研究对沙门菌检测的指纹图谱结果耐药谱进行初步探索, 可及时为临床用药提供参考依据。

关键词: 沙门菌; 基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱; 耐药

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2023.24.016

中图法分类号: R446.5

文章编号: 1673-4130(2023)24-3027-06

文献标志码: A

Analysis of the relationship between Salmonella drug sensitivity and ion peak by mass spectrometry

HE Fengyuan¹, TAN Bo^{2△}, LI Ming³, YUAN Qiwu³, MEI Limin¹, ZHAO Lin¹

1. Chengdu Pidou District Center for Disease Control and Prevention, Chengdu, Sichuan 611730, China;

2. Department of Gynecology and Obstetrics, Second Affiliated Hospital of Chongqing

Medical University, Chongqing 400000, China; 3. Chengdu Center for Disease

Control and Prevention, Chengdu, Sichuan 610051, China

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between drug susceptibility of Salmonella bacteria and ion peak by mass spectrometry. **Methods** A total of 19 strains of Salmonella collected from the laboratory of Chengdu Center for Disease Control and Prevention from 2017 to 2020 were selected as the research objects. Serotyping and drug sensitivity tests were performed. The protein fingerprints of Salmonella were detected by matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry. The relationship between drug sensitivity test and mass spectrometry in serotyping and drug resistance type identification was compared. **Results** A total of 19 strains of Salmonella were generally resistant to β -lactam, and the antimicrobial resistance rate was above 50.00% except for cefepime, cefotetan and ertapenem. It was generally sensitive to non- β -lactam antibiotics, and the sensitivity rate was higher. The results of matrix assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry showed that 3 128, 3 158, 5 144, 6 094, 64 84 m/z might be the specific protein peaks of imipenem resistant Salmonella, 5 772 m/z might be the specific protein peak of tobramycin resistant salmonella, 3 046 m/z might be the specific protein peak of Salmonella resistant to levofloxacin, 4 165 m/z might be the characteristic peak of Salmonella resistant to cefepime, 10 957 m/z might be the common characteristic peak of Salmonella resistant to imipenem, cefazolin and ceftazidime, 5 710 m/z might be the common characteristic peak of Salmonella resistant to tobramycin and cefotetan, 4 165 m/z may be the com-

* 基金项目: 四川省科技计划项目(2019YJ0018)。

作者简介: 何凤媛, 女, 副主任技师, 主要从事微生物检验研究。 △ 通信作者, E-mail: 52475300@163.com。

mon characteristic peak of Salmonella resistant to imipenem and levofloxacin. **Conclusion** This study preliminarily explored the drug resistance spectrum of salmonella fingerprint results, which can provide reference for clinical drug use in time.

Key words: Salmonella; matrix assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry; drug resistance

沙门菌是一类普遍分布在自然环境中的革兰阴性杆菌,隶属于肠杆菌科,可分为伤寒和非伤寒两类。沙门菌血清学分型众多,根据菌体抗原(O)和鞭毛抗原(H)作为血清学分型的分类依据,全球发现的血清学分型约有 2 659 种^[1],而且还在不断出现新的致病性血清学分型。沙门菌每年在全世界引起 93 万例的肠道感染和 15.5 万例的患者死亡^[2]。在我国,每年因沙门菌感染引起的疾病占食源性疾病的 70%~80%^[3],可见沙门菌感染是一个特别值得关注的公共卫生问题。沙门菌的分型方式有血清学分型、分子分型等。四川省成都市近几年的沙门菌血清学分型主要为肠炎血清学分型、鼠伤寒^[4],这与研究中流行的优势血清学分型主要有肠炎血清学分型、鼠伤寒和纽波特等一致^[5]。不同血清学分型和分子分型的沙门菌所致疾病、对药物的敏感性各不相同。

近些年来,沙门菌的检测方法从分离培养后的生化实验、血清学分型到脉冲场凝胶电泳(PFGE)、基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱(MALDI-TOF MS)的运用,越来越多的研究成果为预防沙门菌感染和感染后临床用药提供了技术支持^[6-9]。但血清学分型、PFGE 分型技术的检测用时较长,特别是 PFGE 分型技术的操作过程繁琐,影响因素多,为结果带来了很多的不确定性。使用 MALDI-TOF MS 对沙门菌的研究主要用于沙门菌株型别的鉴定,采用数据结果进行其他分析利用的研究很少。本研究初次尝试采用用时较短,操作简便的 MALDI-TOF MS 仪器对标本进行检测,分析得出的数据图谱以推测沙门菌与抗菌药物种类使用之间的关系,为临床早期用药提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 菌株来源 菌株来源于 2017—2020 年成都市疾病预防控制中心实验室收集的患者标本和食品样品中分离的保存菌株共 19 株。18 份标本来自哨点医院送检的患者粪便标本分离鉴定阳性株,1 份标本来自食物风险监测项目送检食品标本。标本选取的标准为患者每日排便 3 次及以上,且大便有水样、黏液、稀便或脓血便等性状改变。

1.2 仪器与试剂 Auto/Ultraflex MALDI-TOF MS 质谱仪(美国布鲁克公司),VITEK-II Compact 全自动微生物分析系统(法国生物梅里埃公司),全自动药敏检测仪(Thermo Fisher Scientific 公司 VIZ-

ION),小型液体处理工作站(Assist plus),沙门菌相关培养基(青岛海博公司),诊断血清(宁波天润公司),HCCA、Portoner 基质溶液(BRUKER 公司),甲酸、乙腈、三氟乙酸(色谱纯,美国 Sigma 公司)。

1.3 方法

1.3.1 分离鉴定 将分离得到的沙门菌保存株进行复苏后,挑选纯菌落参照 GB 4789.4-2016^[10]及沙门菌的诊断血清说明书进行分离鉴定检测。

1.3.2 药敏试验 根据美国临床和实验室标准协会推荐的药敏试验检测方法^[11],以大肠杆菌 ATCC25922 作为质控菌株。先用无菌接种环从培养基上刮取适量的新鲜菌落,转移入 2 mL 无菌生理盐水中制成均匀混悬液,然后用细菌比浊仪比浊,调整菌悬液的浓度至 0.5~0.6 个麦氏单位。采用仪器配套的 GN13 药敏卡,将质控菌株和待测菌株上机进行药敏试验。本研究测定待检菌株对 2 类别 17 种抗菌药物的耐药情况,药敏结果用 WHONET5.1 软件进行分析。多重耐药株是指对 3 类及以上类别抗菌药物均耐药的菌株。

1.3.3 质谱分析鉴定 使用接种环挑取适量纯菌落均匀涂布在 MALDI 靶板上,同时记录标本编号及对应的靶板位置。将 1 μ L 70%的甲酸水溶液仔细涂敷在标本上在室温下晾干,随后在 30 min 以内将 1 μ L HCCA 基质溶液涂敷在标本上,待晾干后使用 MALDI-TOF MS 质谱仪对标本菌落进行上机检测。使用 MALDI Biotyper Compass Explorer 软件系统采集相对分子质量为 2 000~20 000 的正线性模式图谱。使用 MALDI Biotyper 软件对软件自带不能识别的标本数据库进行标本的自建库,再使用 MALDI Biotyper3.1 软件对得到的数据进行聚类分析和主成分分析(PCA)。使用 Flexanalysis 软件导出 19 株沙门菌的离子峰图谱,在 2 000~12 000 m/z 中进行峰的筛选,判别峰的标准:将峰 $\pm$ 0.05%的偏差范围内视为同一离子峰。选取信噪比 $>$ 20 的离子峰,将所得离子峰结合沙门菌分型数据做差异性分析。

1.4 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件对数据进行处理和分析,计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验和 Fisher 确切概率法,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血清学分型 分离鉴定结果。19 株菌株共鉴定

出 4 种血清学分型,分别为伤寒沙门、甲型副伤寒沙门菌、乙型副伤寒沙门菌、丙型副伤寒/猪伤寒,占比分别为 5.26%、21.20%、21.20%和 52.34%。

2.2 沙门菌的耐药结果 抗菌药物耐药敏感性的判定参照文献[12]推荐方法。对分离得到的 19 株沙门菌株进行药敏试验,发现所有菌株均对氨曲南耐药,耐药率为 100.00%,对哌拉西林他唑巴坦也高度耐药,耐药率为 94.74%。药敏试验测试的抗菌药物中, β -内酰胺类除了头孢吡肟、头孢替坦和厄他培南,其他 8 种药物耐药率均超过 50.00%,非 β -内酰胺类只有环丙沙星的耐药率均超过了 50.00%。见表 1。

19 株菌株对非 β -内酰胺类中的庆大霉素、阿米卡星高度敏感,敏感率均为 100.00%。其次对左氧氟沙星、妥布霉素也表现出高敏感性,敏感+中度敏感率在 85.00%以上。在测试的 11 种 β -内酰胺类抗菌药物中,19 株菌株对厄他培南、头孢替坦敏感率较高,敏感率+中度敏感率也超过了 85.00%。

2.3 沙门菌的联合耐药结果 19 个菌株全部为多重耐药株,耐药率为 100.00%,最多耐受 13 种抗菌药物。其中同时耐 10 种药物的菌株有 5 株,其耐药谱占比最高为 26.32%。见表 2。

2.4 蛋白质指纹图谱和离子峰分析结果 使用 Flexanalysis 软件进行峰分析后,获得 19 株菌株 4 种不同血清学分型的蛋白质指纹图谱,将每株菌株的离子峰与峰值原始数据比对后得出 19 株沙门菌主要差异蛋白离子峰为 2 181 m/z、2 207~2 234 m/z、2 649~2 690 m/z 等 28 组。

本研究选用了分组比较的方式,以菌株不同耐药型别来进行分组,结合相应分组的离子峰进行分析。通过比较不同组别离子峰的灵敏度差异来筛选可能存在的特异性蛋白峰。计算公式:灵敏度=耐药株具有某离子峰数目/耐药菌的总数目,特异度=非某耐药株不具有某离子峰数目/非耐药菌的总数目^[13]。

计算结果显示,在不同耐药型分组分析的结果中,离子峰在 2 825、4 365、5 381、6 256、7 158、9 522 m/z 的区分灵敏度较高,为 100%。其中,选取灵敏度和特异度均高于 50%的峰作为参考特异峰。3 128、3 158、5 144、6 094、6 484 m/z 可能作为对亚胺培南

耐药的沙门菌具有的特异性蛋白峰。5 772 m/z 可能作为对妥布霉素耐药的沙门菌所具有的特异性蛋白峰;3 046 m/z 可能作为对左氧氟沙星耐药的沙门菌所具有的特异性蛋白峰;4 165 m/z 可能作为对头孢吡肟耐药的沙门菌所具有的特异性蛋白峰;分析结果显示,有少数峰灵敏度和特异度均高于 50%,满足了特异性蛋白峰的筛选要求,但因在几种耐药沙门菌中均有出现,故只能作为耐不同药物的沙门菌所共有的特征峰;10 957 m/z 可能作为对亚胺培南、头孢唑啉、头孢他啶耐药的沙门菌所共有的特征峰;5 710 m/z 可能作为对妥布霉素、头孢替坦耐药的沙门菌所共有的特征峰;4 165 m/z 为对亚胺培南、左氧氟沙星耐药的沙门菌所共有的特征峰。

表 1 沙门菌对 17 种抗菌药物的耐药状况 (%)

抗菌药物种类	抗菌药物	敏感率	中度敏感率	耐药率
β -内酰胺类				
青霉素类(氨基青霉素)	氨苄西林	31.58	5.26	63.16
β -内酰胺合剂	氨苄西林舒巴坦	31.58	5.26	63.16
β -内酰胺合剂	哌拉西林他唑巴坦	0.00	5.26	94.74
头孢烯类(一代)	头孢唑啉	47.37	0.00	52.63
头孢烯类(三代)	头孢曲松	10.53	15.79	73.68
头孢烯类(三代)	头孢他啶	0.00	47.37	52.63
头孢烯类(四代)	头孢吡肟	10.53	68.42	21.05
头孢烯类(头霉素类)	头孢替坦	84.21	5.26	10.53
单环+ β -内酰胺	氨曲南	0.00	0.00	100.00
青霉素类(碳青霉烯类)	亚胺培南	10.53	15.79	73.68
青霉素类(青霉烯)	厄他培南	73.68	26.32	0.00
非 β -内酰胺类				
氨基糖苷类	妥布霉素	84.21	5.26	10.53
氨基糖苷类(三代)	阿米卡星	100.00	0.00	0.00
氨基糖苷类(二代)	庆大霉素	100.00	0.00	0.00
叶酸途径拮抗剂类	复方磺胺甲噁唑	52.63	0.00	47.37
喹诺酮类(氟喹诺酮类)	左氧氟沙星	31.58	57.89	10.53
喹诺酮类(氟喹诺酮类)	环丙沙星	26.32	15.79	57.89

表 2 沙门菌的多重耐药结果

耐药谱	菌株数(n)	占比(%)
亚胺培南+头孢曲松+厄他培南	1	5.26
哌拉西林他唑巴坦+头孢曲松+氨曲南	1	5.26
亚胺培南+哌拉西林他唑巴坦+复方磺胺甲噁唑	1	5.26
哌拉西林他唑巴坦+头孢曲松+氨曲南+头孢他啶	1	5.26
亚胺培南+哌拉西林他唑巴坦+头孢曲松+氨曲南	1	5.26

续表 2 沙门菌的多重耐药结果

耐药谱	菌株数(<i>n</i>)	占比(%)
哌拉西林他唑巴坦+环丙沙星+复方磺胺甲噁唑+氨基曲南	1	5.26
氨苄西林+氨苄西林舒巴坦+哌拉西林他唑巴坦+头孢曲松+氨基曲南	1	5.26
亚胺培南+哌拉西林他唑巴坦+环丙沙星+左氧氟沙星+氨基曲南	1	5.26
氨苄西林+亚胺培南+氨苄西林舒巴坦+哌拉西林他唑巴坦+复方磺胺甲噁唑+氨基曲南	1	5.26
氨苄西林+亚胺培南+氨苄西林舒巴坦+哌拉西林他唑巴坦+头孢唑啉+环丙沙星+头孢他啶+氨基曲南	1	5.26
氨苄西林+亚胺培南+氨苄西林舒巴坦+哌拉西林他唑巴坦+头孢唑啉+头孢他啶+头孢曲松+头孢吡肟+氨基曲南	1	5.26
氨苄西林+亚胺培南+氨苄西林舒巴坦+哌拉西林他唑巴坦+头孢唑啉+环丙沙星+头孢他啶+头孢曲松+复方磺胺甲噁唑+氨基曲南	5	26.32
氨苄西林+氨苄西林舒巴坦+哌拉西林他唑巴坦+头孢唑啉+妥布霉素+头孢替坦+环丙沙星+头孢他啶+头孢曲松+头孢吡肟+氨基曲南	1	5.26
氨苄西林+亚胺培南+氨苄西林舒巴坦+哌拉西林他唑巴坦+头孢唑啉+环丙沙星+左氧氟沙星+头孢他啶+头孢曲松+头孢吡肟+复方磺胺甲噁唑+氨基曲南	1	5.26
氨苄西林+亚胺培南+氨苄西林舒巴坦+哌拉西林他唑巴坦+头孢唑啉+妥布霉素+头孢替坦+环丙沙星+头孢他啶+头孢曲松+头孢吡肟+复方磺胺甲噁唑+氨基曲南	1	5.26

2.5 蛋白质指纹图谱聚类分析和 PCA 本研究将数据导入 Biotyper Compass Explorer 软件,根据差异水平为 300 来进行 PCA 和聚类分析,结果显示 19 株沙门菌被分为 4 个 MALDI-TOF MS 型别,与本研究血清学分型的分类不一致。血清学分型判定为伤寒沙门的 4 株菌在 PCA 分类中被分到了 3 个组别中,血清学分型判定为丙型副伤寒的 4 株菌在 PCA 分类中被分到了 3 个组别中,PCA 中同一组别的菌株也都不是同一血清学分型,提示血清学分型与质谱蛋白质指纹图谱分类没有关系。见图 1。

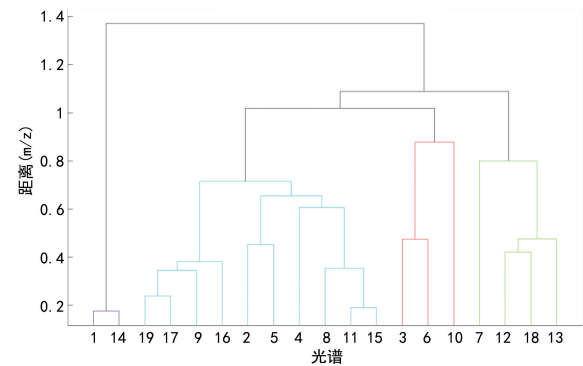


图 1 沙门菌蛋白质指纹图谱的 PCA

3 讨 论

细菌耐药是一个全球性的问题,抗菌药物的不规范使用和细菌自然变异与传播使多重耐药菌的数量增多,可能会严重威胁患者生命健康。本研究中的沙门菌株感染者居住地在成都地区,实验室耐药测试结果显示,测试的沙门菌株对 β-内酰胺类抗菌药物普遍耐药,除头孢吡肟的耐药率为 21.05%、头孢替坦的耐药率为 10.53%和氨基曲南的敏感率为 100.00%外,对

其余抗菌药物如氨苄西林、氨苄西林舒巴坦的耐药率均在 50.00%以上;测试的沙门菌株对非 β-内酰胺类药物普遍敏感,除了对环丙沙星有一定耐药以外,对其他药物的敏感率均在 85.00%以上,这与成都^[14]和广州地区^[3]的研究有相似之处。第三、四代头孢类药物因其对沙门菌有较好的抗菌活性,而被临床广泛使用。本研究中发现,测试的沙门菌株对第一代头孢类药物头孢唑啉耐药率为 52.63%,对第三代头孢类药物头孢曲松、头孢他啶的耐药率分别为 73.68%、52.63%,表现出较高的耐药性,而对第四代头孢类药物头孢吡肟表现出较好的敏感性,提示在临床用药中应慎重选择头孢类抗菌药物。细菌耐药是需要用药者、制药者和医学研究者共同面对和解决的问题。这需要用药者遵医嘱合理规范使用抗菌药物;政府对抗菌药物生产、使用的监管;在临床应用中医生可参考该区域内最新药敏统计结果,为沙门菌感染患者选择针对性更强、更有效的抗菌药物对患者进行救治以减少耐药的发生。

MALDI-TOF MS 本质上是一种理化分析技术,其原理是根据蛋白质的不同质量和质荷比来进行离子分离,使用不同质荷比的蛋白质飞行通过检测器时,需要时间的不同数值来量化数据,这个技术已被广泛应用到细菌的鉴定和分析中。特别是对于数据库中数据信息相对丰富的细菌种属,如对金黄色葡萄球菌、克雷伯菌等菌的研究者越来越多。例如 RODRIGUES 等^[15]用 MALDI-TOF MS 对肺炎克雷伯菌菌种的特异性生物标志物的研究;WANG 等^[16]用 MALDI-TOF-MS 发现了耐甲氧西林金黄色葡萄球

菌与甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌在 2 435、5 285、6 905 m/z 附近的特征峰有数量上的差异;陆文香等^[17]用 MALDI-TOF MS 发现了耐万古霉素肠球菌的 4 个特异性蛋白峰质荷比为 2 194. 94、3 022. 15、3 167. 47、4 058. 08 m/z;这些研究不依赖抗菌药物而是直接检测细菌的蛋白,快速省时且结果可靠。目前对于亚种和血清学分型均较多的沙门菌,也有研究者开始使用 MALDI-TOF MS 技术进行研究。苗丽等^[18]、汤英贤等^[19]利用 MALDI-TOF MS 对沙门菌进行了菌属鉴别。本研究使用 MALDI-TOF MS 收集得到沙门菌的原始蛋白峰图谱数据,在 Flexanalysis 软件分析中,选取可信度分值高于 2 的峰图纳入分析,利用耐药菌和敏感菌的质谱峰图之间特征峰的坐标差异推断出对亚胺培南、妥布霉素、左氧氟沙星、头孢吡肟等耐药的沙门菌特异性蛋白峰,可为临床沙门菌感染用药提供指导方向,缩短临床选择针对性抗菌药物的时间。

本研究中蛋白质指纹图谱聚类分析的结果采用树状图显示,图表中的数值大小反映菌株的差异大小,即亲缘关系的远近。根据所选择的差异水平不同,沙门菌被分型的类别数目也不同^[18]。本研究中的细菌标本按血清学分型分为 4 种,在进行 PCA 时,将细菌也分成了 4 类,但 MALDI-TOF MS 方法分型结果与血清学分型结果并不一致,在某些条件下两种方法分型结果可能会有相似的部分,这与郑秋月等^[20]研究一致。造成两种分析方法分型不同的原因在于两种分析方法原理上的差别。血清学分型的区分是利用血清试剂通过抗原抗体结合原理来达到分离效果,参与结合实验中的目标物质为细菌的抗原蛋白;其分离结果好坏的影响因素众多,包括血清试剂效价的高低,试剂纯度等^[19]。而 MALDI-TOF MS 是将采集到目标菌的靶位蛋白质数据与数据库中的数据进行比对,与数据库中比对一致的保守蛋白峰用来确定细菌的种属,特异性蛋白峰则用来区分细菌的亚型或者耐药亚型^[21],从而达到分离鉴别的目的。目标蛋白包括了所有的细菌遗传信息;细菌蛋白质的各种变化受到自然或宿主环境改变的影响,其中包括使用药物产生耐药性的改变;除此之外,菌种鉴定指纹图谱还可能受到菌种培养环境(培养的温度、培养基成分、pH 值等)和培养时间长短的影响。为了尽可能排除菌种本身特征之外其他可控因素的影响,可尽可能调整实验条件一致或是同时复苏和培养目标菌,再使用 MALDI-TOF MS 进行分类鉴定。虽然两种分型方式依赖的都是细菌体的蛋白质成分,但因接受分析的蛋白质受到多种因素影响而发生了变化,从而出现分析结果的差异性。

MALDI-TOF MS 只能对菌种的蛋白质进行定性检测,因蛋白质离子峰的本质是相对值,而非该特定蛋白质物质的量的绝对值^[17],因此无法对菌种的特有蛋白水平进行定量分析,无法证实离子峰的大小与某耐药型的沙门菌相应的蛋白物质之间是否有数量关系。

综上所述,本研究通过对沙门菌指纹图谱进行分析,找到了其中耐抗菌药物的特异性蛋白峰,但因分离到的阳性菌株样本量过少,标本中没有单一耐药的菌株,难以确定特异性蛋白峰是单一离子峰还是多个离子峰共同产生的结果,对分析结果可能产生一定影响。再者,除去细菌本身蛋白质成分对结果的影响,不同宿主、地域、细菌培养环境都会对细菌的蛋白质成分产生影响,下一步需加大样本数量和菌株的类别,进一步细化宿主和地域因素、统一细菌培养条件为沙门菌数据库补充更多数据和进行验证分析。

参考文献

- [1] FERRARI R G, ROSARIO D K A, CUNHA-NETO A, et al. Worldwide Epidemiology of Salmonella serovars in animal-based foods: a meta-analysis [J]. Appl Environ Microbiol, 2019, 85(14): e00591-19.
- [2] BALASUBRAMANIAN R, IM J, LEE J S, et al. The global burden and epidemiology of invasive non-typhoidal Salmonella infections [J]. Hum Vaccin Immunother, 2019, 15(6): 1421-1426.
- [3] 汤勇才, 吴斌, 黄小媛, 等. 2013—2016 年广州地区沙门菌感染流行病学特征和耐药性分析[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(5): 635-637.
- [4] 黎明, 孔喜梅, 袁齐武, 等. 成都市未成年人群腹泻沙门氏菌血清型、耐药及分子分型研究[J]. 现代预防医学, 2021, 48(21): 3996-4000.
- [5] European Food Safety Authority and European Centre for Disease Prevention and Control (EFSA and ECDC). The European Union summary report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents and foodborne outbreaks in 2017[J]. EFSA J, 2018, 16(12): e05500.
- [6] KHADEMI F, VAEZ H, GHANBARI F, et al. Prevalence of fluoroquinolone-resistant Salmonella serotypes in Iran: a meta-analysis [J]. Pathog Glob Health, 2020, 114(1): 16-29.
- [7] ABATE D, ASSEFA N. Prevalence and antimicrobial resistance patterns of Salmonella isolates in human stools and animal origin foods in Ethiopia: a systematic review and meta-analysis [J]. Health Sci (Qassim), 2021, 15(1): 43-55.
- [8] WU S, HULME J P. Recent advances in the detection of antibiotic and multi-drug resistant Salmonella: an update [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(7): 3499. (下转 3036 页)

40(4):340-344.

[4] 吴嘉雯,张圣海.炎症相关机制在青光视网膜视神经损伤与保护中的作用[J].中国耳鼻咽喉科杂志,2022,22(2):205-208.

[5] RASOULINEJAD S A, KARKHAH A, PANIRI A, et al. Contribution of inflammasome complex in inflammatory-related eye disorders and its implications for anti-inflammasome therapy[J]. Immunopharmacol Immunotoxicol, 2020, 42(5):400-407.

[6] 曾朝霞,陈王灵,陈海波,等. TNF- α 、IL-6 对青光眼大鼠视网膜的影响[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2022, 51(5):651-656.

[7] 徐志平,闻纯,王丽.慢性肾衰患者褪黑素水平,氧化应激,炎症水平与骨密度相关性研究[J].中国骨质疏松杂志,2020,26(4):485-489.

[8] 段海霞,王翀鹤,王庆辉,等. Klotho 蛋白抑制 POCD 老年大鼠脑组织及小胶质细胞中 FGF23/NF-KB p65 的表达[J]. 中国临床解剖学杂志, 2022, 40(5):548-554.

[9] 中华医学会眼科学分会青光眼学组.我国原发性青光眼诊断和治疗专家共识(2014 年)[J]. 中华眼科杂志, 2014, 50(5):382-383.

[10] 王蔚文. 临床疾病诊断与疗效判断标准[M]. 北京:科学技术文献出版社, 2010:1099.

[11] 陈君毅,孙兴怀,陈雪莉.合理应用晶体摘除手术治疗原发性闭角型青光眼[J]. 中华眼科杂志, 2020, 56(1):9-10.

[12] 胡萍,金艳玲,王英,等.炎症因子在青光眼中的作用研究

进展[J]. 国际眼科杂志, 2015, 15(12):2083-2086.

[13] 朱晓博,潘雪,李冰晴,等.原发性开角型青光眼患者血清白细胞介素水平与视神经损伤的关系研究[J]. 中国医药, 2020, 15(12):1943-1946.

[14] 张勇,杨钦媚,郭凤,等.慢性闭角型青光眼患者房水中炎症因子浓度升高[J]. 眼科, 2017, 26(4):229-233.

[15] 李响,马芙蓉,李嘉伦,等.褪黑素和褪黑素受体对下丘脑-垂体-肾上腺轴作用的研究进展[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(1):197-200.

[16] 窦新雨,马云龙,刘晓光.褪黑素介导抗炎,抗氧化,抗骨质疏松作用在椎间盘退变修复中的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2022, 28(6):881-885.

[17] 萧文泽,张佳敏.褪黑素抑制炎症小体 NLRP3 的研究进展[J]. 神经损伤与功能重建, 2020, 15(1):33-35.

[18] BLANCH R, PUIG M, BOSCH A, et al. Klotho gene therapy as a treatment for Alzheimer's disease[J]. Human gene therapy, 2019, 6(11):30-32.

[19] 万方,孟新丹,彭镜.糖尿病视网膜病变患者血清 Klotho, NEP, Vaspin 水平的改变及临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2022, 43(7):791-795.

[20] 冯模强,刘天虎,余朝萍,等.冠心病病人血浆 Klotho 蛋白与炎性因子的相关性分析[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(18):3052-3054.

[21] 楼红,李志坚. NF- κ B 在眼科领域的研究进展[J]. 国际眼科杂志, 2017, 17(2):266-269.

(收稿日期:2023-06-12 修回日期:2023-10-11)

(上接第 3031 页)

[9] 张建梅,温慧欣,陈泽辉,等.厦门市 139 株沙门氏菌血清型分布及分子分型分析[J]. 现代预防医学, 2019, 46(7):102-108.

[10] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会,国家食品药品监督管理总局.食品安全国家标准、食品微生物学检验、沙门氏菌检验:GB 4789. 4-2016[S]. 北京:中国标准出版社, 2016.

[11] HUMPHRIES R, BOBENCHIK A M, HINDLER J A, et al. Overview of changes to the Clinical and Laboratory Standards Institute Performance Standards for Antimicrobial susceptibility testing, M100, 31st Edition[J]. J Clin Microbio, 2021, 59(12):e0021321.

[12] Clinical and Laboratory Standards Institute. Methods for dilution and antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically: M07-A9 [S]. Wayne, PA, USA: CLSI, 2020.

[13] 郑光辉,赵剑北,李斯文,等. MALDI-TOF MS 在泛耐药肺炎克雷伯菌中的药敏试验的应用评价[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(24):2949-2953.

[14] 张俊英,商丽红,邓林,等.成都市某医院腹泻儿童非伤寒沙门菌感染状况及耐药分析[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(11):1325-1329.

[15] RODRIGUES C, PASSET V, RAKOTONDRA SOA A, et al. Identification of Klebsiella pneumoniae, Klebsiella quasipneumoniae, Klebsiella variicola and related phylo-

groups by MALDI-TOF mass spectrometry[J]. Front Microbiol, 2018, 7:9:3000.

[16] WANG H Y, CHUNG C R, WANG Z, et al. A large-scale investigation and identification of methicillin-resistant Staphylococcus aureus based on peaks binning of matrix assisted laser desorption ionization-time of flight MS spectra[J]. Brief Bioinform, 2021, 22(3):bbaa138.

[17] 陆文香,张媛,王莹超,等.基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱技术快速鉴定耐万古霉素屎肠球菌[J]. 江苏大学学报(医学版), 2017, 27(5):474-477

[18] 苗丽,陈静,徐耀,等.利用 MOLDI-TOF MS 方法对沙门氏菌野毒株的鉴定与分析[J]. 黑龙江畜牧兽医, 2017, 60(15):173-176.

[19] 汤英贤,陈凌娟,钟国权,等.沙门菌基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱与血清学分型比较及药敏结果[J]. 中国热带医学, 2020, 20(6):495-499.

[20] 郑秋月,战晓微,肖珊珊,等.沙门氏菌 MALDI-TOF MS 分型方法建立[J]. 中国公共卫生, 2014, 30(10):1344-1347.

[21] 陈光炼,刘海英,高坎坎,等. B 族链球菌基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱蛋白指纹特征肽峰验证研究[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2021, 15(3):209-215.

(收稿日期:2023-06-10 修回日期:2023-10-15)