本文引用:陈松建,王书伟,张改,等. 铜绿假单胞菌临床感染特征及其产超广谱β-内酰胺酶危险因素分析[J]. 新乡医学院学报,2019,36(8):755-758,763. DOI:10.7683/xxyxyxb.2019.08.013.

【临床研究】

铜绿假单胞菌临床感染特征及其产超广谱β-内酰胺酶危险因素分析

陈松建, 王书伟, 张 改, 李振江, 靳 静, 李亚辉
(河南医学高等专科学校病原生物学与免疫学教研室,河南 郑州 451193)

摘要: 目的 探讨郑州市2家医院临床分离铜绿假单胞菌的感染特征及其与产生超广谱β-内酰胺酶(ESBLs)的关系。**方法** 选取2016年1月至2017年8月郑州市2家医院临床标本中分离出的51株非克隆铜绿假单胞菌,采用K-B纸片扩散法筛选出产ESBLs铜绿假单胞菌,采用肠杆菌基因间重复共有序列(ERIC)-聚合酶链反应(PCR)对51株铜绿假单胞菌株进行同源性分析,采用单因素和Logistic回归分析探讨铜绿假单胞菌产ESBLs的危险因素。**结果** 51株铜绿假单胞菌共检测出产ESBLs菌株22株,产ESBLs菌株阳性率为43.1%。51株铜绿假单胞菌ERIC-PCR同源性分析显示Ⅰ型29株,Ⅱ型17株,Ⅲ型5株。单因素分析显示,内科来源的菌株中产ESBLs阳性菌株所占比例(59.2%)显著高于ICU来源的菌株(20.0%)($P<0.05$),ERIC-PCR分型Ⅰ型菌株产ESBLs阳性率(55.2%)显著高于Ⅱ型菌株(23.5%)及Ⅱ、Ⅲ型菌株之和(27.3%)($P<0.05$)。Logistic多因素分析显示,ERIC-PCR分型Ⅰ型、内科来源菌株为铜绿假单胞菌产ESBLs的危险因素($P<0.05$)。**结论** 郑州地区铜绿假单胞菌感染以内科多见,性别分布上以男性患者为主,同源性分析以Ⅰ型和Ⅱ型为主,内科来源及ERIC-PCR分型Ⅰ型菌株是郑州地区医院内铜绿假单胞菌产生ESBLs的危险因素。

关键词: 铜绿假单胞菌,超广谱β-内酰胺酶,肠杆菌基因间重复共有序列
中图分类号: R446.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-7239(2019)08-0755-05

Clinical infections characteristic of *Pseudomonas aeruginosa* and it′s risk factors for producing extended-spectrum β-lactamase

CHEN Song-jian, WANG Shu-wei, ZHANG Gai, LI Zhen-jiang, JIN Jing, LI Ya-hui
(*Department of Pathogen Biology and Immunology, Henan Medical College, Zhengzhou* 451193, *Henan Province, China*)

Abstract: Objective To investigate the clinical infections characteristic of *Pseudomonas aeruginosa* and it′s risk factors for producing extended-spectrum β-lactamase(ESBLs). **Methods** A total of 51 non-cloned *Pseudomonas aeruginosa* strains of were isolated from clinical specimens of two hospitals in Zhengzhou from January 2016 to August 2017. The ESBLs-producing Pseudomonas aeruginosa were screened by K-B slip diffusion method. The homology of 51 strains of *Pseudomonas aeruginosa* was analyzed by enterobacterial repetitive intergenic consensus(ERIC)- polymerase chain reaction(PCR) method. The risk factors of *Pseudomonas aeruginosa* producing ESBLs were analyzed by single factor and logistic regression analysis. **Results** Twenty-two ESBLs-producing *Pseudomonas aeruginosa* were detected from 51 *Pseudomonas aeruginosa* strains, the positive rate of ESBLs-producing strains was 43.1%. The ERIC-PCR homology analysis showed that 29 strains of type Ⅰ, 17 strains of type Ⅱ and 5 strains of type Ⅲ. Univariate analysis showed that the proportion of ESBLs-producing strains from internal medicine (59.2%) was significantly higher than that from ICU (20.0%) ($P<0.05$). The positive rate of ESBLs-producing strains of type Ⅰ (55.2%) was significantly higher than that of type Ⅱ (23.5%) and type Ⅱ + type Ⅲ (27.3%) ($P<0.05$). Logistic multivariate analysis showed that type Ⅰ and internal medicine strains were risk factors of *Pseudomonas aeruginosa* producing ESBLs ($P<0.05$). **Conclusion** The *Pseudomonas aeruginosa* was a major cause of infection in internal medicine in Zhengzhou. The *Pseudomonas aeruginosa* infection are more prevalent among the male patients. Homology analysis shows that type Ⅰ and type Ⅱ are the major type. ERIC-PCR type Ⅰ and internal medicine strains are the risk of *Pseudomonas aeruginosa* producing ESBLs in hospitals of Zhengzhou.

Key words: *Pseudomonas aeruginosa*; extended-spectrum β-plactamase; enterobacterial repetitive intergenic consensus

DOI:10.7683/xxyxyxb.2019.08.013
收稿日期:2018-10-15
基金项目:河南省科技厅科技发展计划项目(编号:162102310341,192102310434)。
作者简介:陈松建(1981-),男,河南郑州人,硕士,讲师,主管技师,研究方向:噬菌体抗感染。
通信作者:靳 静(1976-),女,河南焦作人,博士,教授,硕士研究生导师,研究方向:噬菌体抗感染;E-mail:jing77772006@126.com。

铜绿假单胞菌是临床最常见的条件致病菌之一,随着 β-内酰胺类抗生素在临床广泛使用,某些耐药铜绿假单胞菌产生了新的超广谱 β-内酰胺酶(extended-spectrum β-lactamase,ESBLs),其除了可以水解原有的 β-内酰胺类抗生素外,还可以水解各种广谱第 3、4 代头孢菌素类抗生素。目前,产 ESBLs 的铜绿假单胞菌在世界各地广泛报道,产 ESBLs 铜绿假单胞菌的产生与播散给临床治疗铜绿假单胞菌所致感染带来了极大困难[1]。本研究对临床检出的 51 株铜绿假单胞菌进行同源性分析,旨在探讨铜绿假单胞菌 ESBLs 耐药的可能危险因素,为产 ESBLs 铜绿假单胞菌的预防控制提供依据。

1 资料与方法

1.1 菌株来源 2016 年 1 月至 2017 年 8 月郑州市 2 家三级甲等医院检验科分离出铜绿假单胞菌(无克隆菌株)51 株,均经美国 Becton Dickinson 公司全自动细菌鉴定系统 phoenix™ 鉴定确认,将菌株的过夜培养菌液分装于含有菌种保存液的 EP 管中,-70 ℃ 保存。

1.2 主要试剂与仪器 头孢他啶(每片 30 μg)、氨曲南(每片 35 μg)、头孢噻肟(每片 30 μg)、头孢曲松药(每片 30 μg)、头孢他啶/克拉维酸(每片 30/10 μg)和头孢噻肟/克拉维酸(每片 30/10 μg)药敏纸片、营养肉汤、普通营养琼脂培养购自杭州滨和微生物试剂有限公司;2 × Taq 聚合酶链反应(polymerase chainreaction,PCR) Mastermix 购自天根生化科技(北京)有限公司;DSTM 2000 Marker 购自广州东盛生物科技有限公司;DYCP-38C 水平电泳仪、电泳槽购自北京六一生物科技有限公司;PCR 扩增仪购自德国 Eppendorf 公司。

1.3 铜绿假单胞菌产 ESBLs 菌株检测 按照美国临床和实验室标准化协会推荐方法进行 ESBLs 表型初步筛选实验和表型确证实验(K-B 纸片扩散法)[2]:取铜绿假单胞菌株悬液(1×10^{10} cfu · L^{-1}),用无菌棉签均匀涂布于水解酪蛋白琼质固体培养基上,用无菌镊子将头孢他啶、氨曲南、头孢噻肟、头孢曲松药敏纸片贴于平板表面,37 ℃ 培养 16 ~ 18 h,测量抑菌圈直径,进行初步筛选实验,当抗菌药物抑菌环直径小于相应值(头孢他啶≤22 mm,氨曲南≤27 mm,头孢噻肟≤27 mm,头孢曲松≤25 mm)时,判定为可疑产 ESBLs 菌株;将筛选出的可疑产 ESBLs 菌株再用头孢他啶、头孢他啶/克拉维酸、头孢噻肟、头孢噻肟/克拉维酸纸片进行确证实验,当含克拉维酸与未含克拉维酸的抗菌药物纸片抑菌环相差≥5 mm 时,即确认该菌株为产 ESBLs 菌株。

1.4 铜绿假单胞菌肠杆菌科基因间重复序列(enterobacterial repetitive intergenic consensus,ERIC)-PCR 将 -70 ℃ 冻存的菌株溶化后,接种环挑取少量菌液,连续画线接种在普通平板上,37 ℃ 过夜培养后,挑取新鲜培养单个菌落,在 0.5 mL 的蒸馏水 EP 管中吹吸混匀,置于沸水中加热 5 min,12 000 × g 离心 5 min,取上清液作为模板。ERIC 引物由上海生工生物工程有限公司合成,上游引物序列为 5′-AAGTAAGTGACTGGGGTGA-GCG-3′,下游引物序列为 5′-ATGTAAGCTCCTGGG-GATTCAC-3′。ERIC-PCR 体系 30 μL:2 × Taq Mix 15 μL,上游引物 1 μL,下游引物 1 μL,模板 1 μL,ddH_2O 12 μL。PCR 条件:95 ℃ 预变性 5 min;95 ℃ 变性 30 s,55 ℃ 退火 30 s,72 ℃ 延伸 1 min,反应 40 个循环;72 ℃ 延伸 5 min。扩增产物用质量分数 1.5% 琼脂糖凝胶电泳(100 V)50 min 后,采用凝胶成像系统进行拍照成像观察图像。

1.5 铜绿假单胞菌 ERIC-PCR 指纹图谱聚类分型 将电泳图像导入 Quantity One v4.62 软件进行处理,识别 ERIC-PCR 图像条带,将 ERIC-PCR 指纹图谱数字化,如果某个位置有扩增条带则记为“1”,没有扩增条带则记为“0”,只记录清晰易辨的条带。将 51 株铜绿假单胞菌 PCR 扩增结果电泳图数字化后的结果导入 NTsys-2.10e 软件,采用非加权平均法进行聚类分析,得到聚类图,根据聚类图的结果确定 51 株铜绿假单胞菌的分型。

1.6 统计学处理 应用 SPSS 18.0 软件进行统计分析。分类资料以百分率表示,采用 χ^2 检验比较铜绿假单胞菌标本临床特征及 ERIC-PCR 分型与产 ESBLs 酶的关系;采用 Logistic 回归分析探讨铜绿假单胞菌 ESBLs 耐药危险因素;$P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

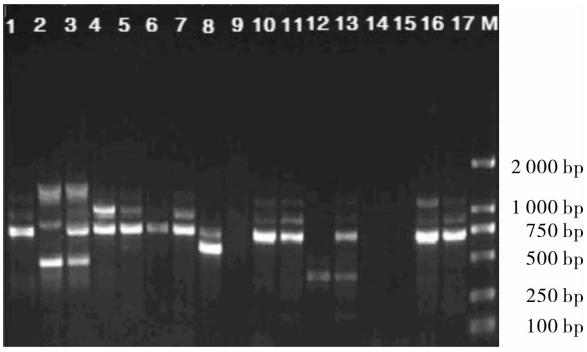
2 结果

2.1 51 株铜绿假单胞菌的临床来源特征 51 株铜绿假单胞菌来源于 51 例患者,其中来源于男性患者 38 株(74.5%),女性患者 13 株(25.5%);患者年龄分布:51 例患者年龄 1 ~ 80 岁,中位年龄 57 岁,其中≤60 岁者 26 例(50.9%),>60 岁者 25 例(49.1%)。来源标本:痰标本 34 株(66.7%),伤口分泌物 9 株(17.6%),血液 3 株(5.9%),尿液 4 株(7.8%),脑脊液 1 株(2.0%)。来源科室:重症加强护理病房(intensive care unit,ICU)10 株(19.6%);内科 27 株(52.9%),其中呼吸内科 16 株(31.3%),神经内科 5 株(9.8%),心血管内科 3 株(5.9%),消化内科、中医科和高血压科各 1 株(5.9%);外科 14 株(27.4%),其中骨科 4 株(7.8%),肝胆外科 3 株(5.9%),妇产科 3 株(5.9%),神经外科 2 株(3.9%),泌尿外科 2 株(3.9%)。

2.2 铜绿假单胞菌 ESBLs 检测结果 51 株铜绿假单胞菌标本初步筛选实验发现产 ESBLs 菌株 28

株,阳性率为 54.9%;纸片确证试验发现产 ESBLs 菌株 22 株,阳性率为 43.1%。

2.3　铜绿假单胞菌 ERIC-PCR 结果　对 51 株铜绿假单胞菌 ERIC-PCR 扩增,除 8 株铜绿假单胞菌中不能扩增出条带,其余 43 株的 ERIC-PCR 指纹图谱均可见明显的扩增条带,大小范围在 100 ~ 2 000 bp,主带大小为 650 bp。部分菌株 ERIC-PCR 结果见图 1。



M:Marker(DL 2000);1 ~ 17:部分铜绿假单胞菌株。

图 1　部分铜绿假单胞菌株的 ERIC-PCR 指纹图

Fig. 1　Some of ERIC-PCR fingerprints of *Pseudomonas aeruginosa*

2.4　铜绿假单胞菌 ERIC-PCR 指纹图谱的聚类分型结果　结果见图 2。以相似性 0.80 为界进行分型,51 株铜绿假单胞菌可分为 3 类,其中Ⅰ型 29 株,Ⅱ型 17 株,Ⅲ型 5 株。

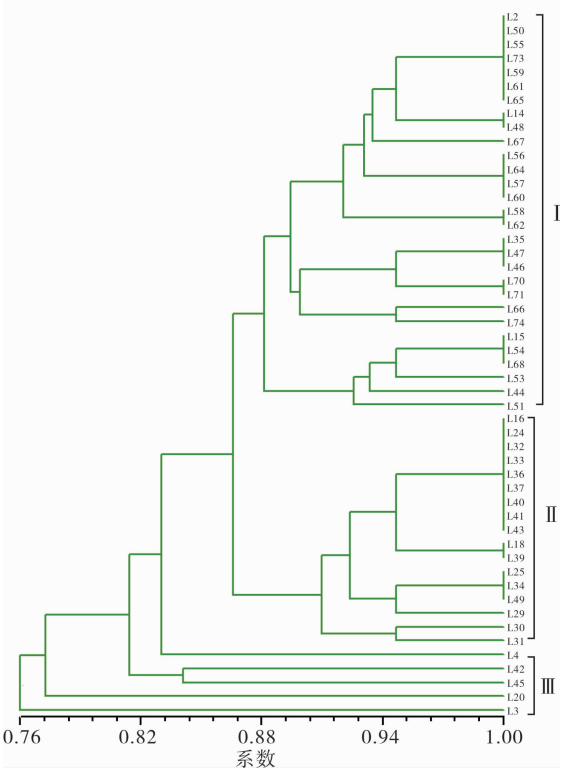


图 2　51 株铜绿假单胞菌聚类图分析

Fig. 2　Cluster analysis of 51 strains of *Pseudomonas aeruginosa*

2.5　铜绿假单胞菌产 ESBLs 危险因素单因素分析　结果见表 1。产 ESBLs 菌株的患者年龄、性别分布比较差异无统计学意义($P>0.05$)。产 ESBLs 菌株在痰标本中的出现频率(52.9%)高于伤口分泌物(22.2%)和其他标本(25.0%),但差异无统计学意义($P>0.05$)。内科来源的菌株中产 ESBLs 菌株所占比例(59.2%)显著高于 ICU 来源的菌株(20.0%),差异有统计学意义($P<0.05$)。ERIC-PCR 分型Ⅰ型菌株中产 ESBLs 菌株所占比例(55.2%)显著高于Ⅱ型菌株(23.5%)及Ⅱ、Ⅲ型菌株之和(27.3%),差异有统计学意义($P<0.05$)。单因素分析显示,内科来源菌株及 ERIC-PCR 分型Ⅰ型菌株为铜绿假单胞菌产 ESBLs 危险因素。

表 1　产 ESBLs 铜绿假单胞菌危险因素的单因素分析

Tab. 1　Risk factors analysis of *Pseudomonas aeruginosa* producing ESBLs by Univariate analysis

临床特征	产 ESBLs 菌株		OR	95% 可信区间		*P*
	阳性/株(%)	阴性/株(%)		下限	上限	
年龄						
>60 岁	11(44.0)	14(56.0)	1			
≤60 岁	11(42.3)	15(57.7)	0.933	0.308	2.828	0.903
性别						
男	17(44.7)	21(55.3)	1			
女	5(38.5)	8(61.5)	0.772	0.213	2.797	0.693
标本类型						
痰	18(52.9)	16(47.1)	1			
伤口分泌物	2(22.2)	7(77.8)	0.254	0.046	1.404	0.091
其他	2(25.0)	6(75.0)	0.296	0.052	1.682	0.146
科室来源						
ICU	2(20.0)	8(80.0)	1			
内科	16(59.2)	11(40.8)	5.818	1.032	32.793	0.029
外科	4(28.6)	10(71.4)	1.600	0.231	11.082	0.633
ERIC-PCR 分型						
Ⅰ型	16(55.2)	13(44.8)	1			
Ⅱ型	4(23.5)	13(76.5)	0.250	0.066	0.953	0.037
Ⅲ型	2(40.0)	3(60.0)	0.542	0.078	3.743	0.530
Ⅱ型/Ⅲ型	6(27.3)	16(72.7)	0.305	0.093	1.001	0.046

2.6　铜绿假单胞菌产 ESBLs 危险因素多因素分析结果　结果见表 2。多因素 Logistic 分析显示,ERIC-PCR 分型Ⅰ型、内科来源菌株为铜绿假单胞菌产 ESBLs 的危险因素($P<0.05$)。

表 2　铜绿假单胞菌产 ESBLs 危险因素多因素分析

Tab. 2　Risk factors analysis of *Pseudomonas aeruginosa* producing ESBLs by Multiple logistic regression analysis

因素	*Estimate*	*Wald*	*P*	Exp(β)	95% 可信区间	
					下限	上限
科室(内科 *vs* 外科/ICU)	1.271	8.603	0.028	2.851	1.351	6.929
标本类型(痰 *vs* 其他)	0.352	2.441	0.412	1.423	0.922	2.196
ERIC-PCR 分型(Ⅰ型 *vs* Ⅱ型/Ⅲ型)	1.612	9.313	0.016	3.843	1.063	8.525

3　讨论

随着院内感染细菌不断变迁,革兰阴性菌已成

为院内感染的主要致病菌。根据 2015 年全国细菌耐药监测网报告结果,铜绿假单胞菌所致院内感染在革兰阴性菌中居第 3 位(12.9%)[3]。铜绿假单胞菌从患者、医院空气、医疗设备等来源均易分离出,且能通过交叉感染和医源性感染等方式传播,导致严重的院内感染暴发流行。本研究显示,铜绿假单胞菌在痰标本中的检出率最高(66.7%),其次为伤口分泌物中(17.6%),上述 2 种标本中检出的铜绿假单胞菌菌株共 43 株(84.3%),提示郑州地区铜绿假单胞菌感染以呼吸道感染和伤口分泌物感染为主;从标本的科室来源看,内科来源标本检出铜绿假单胞菌 27 株,占 52.9%,提示本地区铜绿假单胞菌感染内科多见;标本来源患者年龄显示,>60 岁患者的检出率(49.1%)与≤60 岁患者的检出率(50.9%)基本相等,而在性别分布上以男性患者为主(74.5%)。

随着临床上免疫抑制剂、激素、肿瘤放射治疗、化学治疗及侵袭性操作使用的增多,铜绿假单胞菌对多种抗菌药的耐药性在不断升高,出现了多重耐药株,甚至出现泛耐药铜绿假单胞菌,给临床治疗带来很大困难[4]。铜绿假单胞菌产 β-内酰胺酶是该菌耐药主要机制之一,随着头孢类等抗菌药物的广泛使用,β-内酰胺酶的耐药基因发生突变,产生了新 β-内酰胺酶,它除了可以水解原有的 β-内酰胺类抗生素外,还可以水解广谱头孢菌素,称之为 ESBLs,编码 ESBLs 酶的基因常位于细菌耐药质粒中,通过转化、传导、结合传递等方式造成耐药基因在不同菌株间传播[5]。自 1983 年 ESBLs 在德国首次报道以来,产 ESBLs 菌株检出率不断上升,且 ESBLs 分型不断增多。ESBLs 可引起铜绿假单胞菌对青霉素及第 3、4 代头孢菌素和四环素类抗生素耐药,ESBLs 的产生与播散更是给临床抗感染治疗带来极大困难[6-7]。因此,加强对 ESBLs 的研究和监控尤为重要。铜绿假单胞菌的产 ESBLs 率与头孢菌素选择性压力密切相关,由于不同地区临床使用 β-内酰胺类抗生素尤其是头孢菌素的类型和频率不尽相同,国内报道的铜绿假单胞菌产 ESBLs 检出率在 20% ~50%[8-9]。本研究中 51 例铜绿假单胞菌表型确证实验(K-B 纸片扩散法)确认产 ESBLs 菌株 22 株,检出率约为 43.1%,与国内相关报道的产 ESBLs 阳性率一致[7-8]。本研究显示,产 ESBLs 铜绿假单胞菌在年龄、性别和标本类型中分布差异无统计学意义,但内科来源的菌株中产 ESBLs 阳性率(59.2%)显著高于来源于 ICU 菌株(20.0%),内科来源的菌株产 ESBLs 风险是 ICU 病房中的 5.818 倍(95% 可信区间:下限为 1.032,上限为 32.793,$P=0.029$),经多因素 Logistic 分析后仍具有统计学意义,提示在内科中铜绿假单胞菌更易产生 ESBLs。上述研究结果表明,产 ESBLs 铜绿假单胞菌在该地区内科具有潜在暴发流行的可能性,可能与上述患者需要进行吸氧、吸痰、机械通气、纤维支气管镜检查等侵袭性操作有关[10]。

革兰阴性杆菌基因内部存在一段保守性很高的长约 44 bp 反向重复序列,根据这一核心序列设计反向引物 PCR 扩增两段之间的片段,所得到的指纹图谱具有很高的分辨率、稳定性和可重复性,可及时辨别是否存在同一克隆菌株散播,有利于掌握细菌的耐药变迁,对临床治疗和控制感染播散有重要的指导意义,目前 ERIC-PCR 已成为一种快速有效的细菌基因分子分型方法[11-12]。本研究使用 ERIC-PCR 方法对 51 株铜绿假单胞菌进行同源性分析,分型结果显示可分为Ⅰ型、Ⅱ型、Ⅲ型,其中以Ⅰ型和Ⅱ型 2 种为主,分别占 56.8%(29 株)和 33.3%(17 株);ERIC-PCR 分型Ⅰ型菌株中产 ESBLs 菌株所占比例(55.2%)显著高于Ⅱ型菌株(23.5%)及Ⅱ、Ⅲ型菌株之和(27.3%),经多因素 Logistic 分析后仍具有统计学意义,Ⅰ型中产 ESBLs 风险是Ⅱ型/Ⅲ型中的 3.843 倍(95% 可信区间:下限为 1.063,上限为 8.525,$P=0.016$);结果提示,铜绿假单胞菌在Ⅰ型中存在较高产 ESBLs 风险,可能会导致Ⅰ型铜绿假单胞菌在该地区暴发流行,但铜绿假单胞菌在Ⅰ型克隆中较高的产 ESBLs 风险具体机制需要进一步研究。

综上所述,郑州地区铜绿假单胞菌感染以内科多见,性别分布上以男性患者为主,同源性分析以Ⅰ型和Ⅱ型为主,内科来源及 ERIC-PCR 分型Ⅰ型菌株是郑州地区医院内铜绿假单胞菌产生 ESBLs 的危险因素,本研究为郑州地区医院内预防和控制产 ESBLs 铜绿假单胞菌提供了参考依据。

参考文献:

[1] CHEN Z, HUI N, CHEN G, *et al*. Prevalence of ESBLs-producing *Pseudomonas aeruginosa* isolates from different wards in a Chinese teaching hospital[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(10): 19400-19405.

[2] 尚红,王毓三,申子瑜. 全国临床检验操作规程[M]. 4 版. 人民卫生出版社,2015:578-593.

[3] 李耘,吕媛,郑波,等. 2015-2016 革兰氏阳性菌监测报告[J]. 中国临床药理学杂志,2017,33(23):2521-2542.

[4] 蒙光义,周丽娟,梁翠玲,等. 铜绿假单胞菌耐药率与抗菌药物使用强度的相关性研究[J]. 中国医院药学杂志,2019,39(1):92-96.

[5] 张秀彩,张肖肖,王忠永,等. 铜绿假单胞菌中 T3SS 毒力基因分布、表达及与抗菌药物耐药相关性研究[J]. 临床检验杂志,2019,37(1):20-24.

(下转第 763 页)

囊可以协助减轻 CAP 患者的肺损伤。

综上所述,桉柠蒎肠溶胶囊联合哌拉西林舒巴坦治疗 CAP 安全、有效,可以快速缓解患者临床症状,有效抑制患者炎症和氧化应激反应,减轻肺损伤,改善肺功能,提高治疗效果,且无明显不良反应。

参考文献:

[1] 范彩云,杨锡燕. 社区获得性肺炎临床诊疗进展[J]. 心肺血管病杂志,2016,35(1):65-67.

[2] 靳淑雁,李双飞,郑静,等. 深圳市成人住院社区获得性肺炎流行病学特征分析[J]. 预防医学情报杂志,2017,33(7):693-698.

[3] 徐娟,殷勇,赵丽霞,等. 上海儿童社区获得性肺炎致病菌分布及耐药性分析[J]. 中华实用儿科临床杂志,2018,33(16):1246-1250.

[4] 符之月,李雨晴. 哌拉西林钠/舒巴坦钠治疗下呼吸道感染 87 例临床分析[J]. 第三军医大学学报,2014,36(21):2177,2182.

[5] 向海洋. 强效黏液促排药:桉柠蒎肠溶软胶囊[J]. 中南药学,2010,8(3):237-239.

[6] 中华医学会呼吸病学分会. 中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南:2016 年版[J]. 中华结核和呼吸杂志,2016,39(4):253-279.

[7] 孙传兴. 临床疾病诊断依据治愈好转标准[M]. 2 版. 北京:人民军医出版社,1998:46-48.

[8] 胡振红. 成人社区获得性肺炎初始经验性抗感染药物选择方案再解析[J]. 医药导报,2017,36(3):240-242.

[9] 詹瑾,耿维凤,鄢学芬. 桉柠蒎的药理作用与临床评价[J]. 中国现代药物应用,2008,2(24):26-28.

[10] 张少芳,张翠欣. 桉柠蒎软胶囊的质量控制和临床应用研究进展[J]. 临床合理用药杂志,2014,7(5):173-174.

[11] 刘宏博,叶蕊. 桉柠蒎辅助治疗老年社区获得性肺炎的疗效观察[J]. 中国基层医药,2013,20(3):356-357.

[12] 陈公平,吴李花,刘凯雄,等. 桉柠蒎治疗老年人稳定期慢性阻塞性肺疾病的疗效[J]. 中华老年医学杂志,2016,35(1):33-37.

[13] 姚娜,李树德,王文林. IL-6,IL-10 在实验性肺部炎症中的研究进展[J]. 昆明医科大学学报,2014,35(3):161-163.

[14] 张伟洁,郑宏. IL-6 介导免疫炎性反应作用及其与疾病关系的研究进展[J]. 细胞与分子免疫学杂志,2017,33(5):699-703.

[15] 彭秋莹,陈爱欢. 白三烯研究进展及其在婴幼儿喘息性疾病中的作用[J]. 中华儿科杂志,2006,44(7):553-556.

[16] 蒋丰智,肖成伟,陈彭亮,等. 重症肺炎患儿血清肺表面活性蛋白 A 水平的临床意义[J]. 临床医学,2013,33(4):33-35.

[17] 王运. 布地奈德联合福莫特罗雾化吸入治疗慢性阻塞性肺疾病的效果及其对患者肺功能和炎性递质的影响[J]. 新乡医学院学报,2017,34(10):932-935.

[18] 张永标,刘小云,符永玫,等. 社区获得性肺炎患者血清 MMP-9 水平的变化与意义[J]. 中国卫生检验杂志,2014,24(19):2824-2826.

[19] 王茂娟,杨小琼,邓述恺,等. 社区获得性肺炎患者血清和肺泡灌洗液基质金属蛋白酶-2、-29 和基质金属蛋白酶组织抑制剂-1 检测[J]. 郑州大学学报(医学版),2010,45(6):956-959.

(本文编辑:徐自超　英文编辑:徐自超)

(上接第 758 页)

[6] AMIRKAMALI S,NASERPOURFARIVAR T,AZARHOOSH K,*et al*. Distribution of the bla OXA,bla VEB-1,and bla GES-1 genes and resistance patterns of ESBL-producing *Pseudomonas aeruginosa* isolated from hospitals in Tehran and Qazvin,Iran[J]. *Rev Soc Bras Med Trop*,2017,50(3):315-320.

[7] 刘金花. 某医院老年肺部感染患者痰标本的多重耐药菌分析[J]. 实用医药杂志,2018,35(5):448-452.

[8] 侯英楠,黄金英,沈淑波,等. 铜绿假单胞菌产生的 ESBLs 菌株检测和药敏监测研究[J]. 中国现代药物应用,2016,10(11):206-207.

[9] 张凌,黄欣,何祖光. 呼吸内科患者下呼吸道感染病原菌分布及耐药性分析[J]. 实验与检验医学,2019,37(1):95-97.

[10] 陆建福,王伟,李华信,等. 2012 ~ 2015 年河南省 4 所医院铜绿假单胞菌分布及耐药性分析[J]. 新乡医学院学报,2017,34(11):994-997.

[11] 孙晶,常军霞,刘巍. ERIC-PCR 与 PFGE 检测铜绿假单胞菌同源性的方法学比较[J]. 中国抗生素杂志,2013,38(4):297-302.

[12] 陈松建,李亚辉,王书伟,等. 51 株临床铜绿假单胞菌 ERIC-PCR 分型与噬菌体分型比较研究[J]. 中国病原生物学杂志,2018,13(11):1193-1197.

(本文编辑:李胜利　英文编辑:孟　月)