

医院获得性尿路感染大肠埃希菌 ESBLs 基因型与耐药性分析*

唐春进¹, 杨淑雅², 赵瑞珂³, 余佳佳³, 邱 骏³, 张险峰³, 钱雪峰³, 韩清珍³, 徐 杰^{3△} (1. 江苏省泰州市靖江市妇幼保健计划生育服务中心 214500; 2. 江苏省泰州市靖江市新港城医院检验科 214513; 3. 苏州大学附属第一医院检验科/江苏省临床免疫研究所, 江苏苏州 215006)

【摘要】 目的 了解医院获得性尿路感染大肠埃希菌(HA-UPEC)的耐药与超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)基因型特征, 指导尿路感染的临床用药与控制医院感染。**方法** 收集住院患者尿路感染分离的 168 株大肠埃希菌, 应用 PCR 扩增检测 ESBLs 主要基因型, 分析这些菌株对常见 16 种抗菌药物的耐药特征。**结果** 168 株 HA-UPEC 对复方磺胺甲噁唑、氯苄青霉素、头孢唑啉、头孢呋辛、头孢噻肟、头孢曲松、环丙沙星的耐药率高达 70% 以上。16 种常见抗菌药物中, 头孢哌酮/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦、丁胺卡那与亚胺培南的耐药率较低。与 non-ESBLs 大肠埃希菌相比, 产 ESBLs 的大肠埃希菌对青霉素类、头孢菌素类、氟喹诺酮类的耐药率高。根据药敏谱, 168 株 HA-UPEC 分为 5 个大组(A~E 组), 产 ESBLs 的大肠埃希菌主要分布在 A、B、C 组。CTX-M 是主要的基因型(109 株), 其次是 TEM(48 株); 59 株产大于或等于 2 种 ESBLs, 3 株未检测到 ESBLs。耐药性聚类分组与 ESBLs 基因型关系分析发现, TEM 在 D 组的分布率最高, 为 65.2%; SHV 在 C 组未检测到, SHV 在 A 组与 B 组间的分布不同; CTX-M 在 4 个组的分布差异无统计学意义($P>0.05$), OXA 在 B 组未检测到, OXA 在 A 组与 B 组间的分布不同。**结论** 产 ESBLs 大肠埃希菌的耐药情况比较严重, 4 种 ESBLs 基因型在不同组别的分布差异可能是产 ESBLs 的 HA-UPEC 耐药不同的原因之一, TEM 基因型较敏感, CTX-M 与 SHV 基因型较耐药; 临床上应严格合理使用抗菌药物, 及时掌握 HA-UPEC ESBLs 基因型与耐药性的变化, 有利于减少多重耐药尿路感染大肠埃希菌的出现。

【关键词】 超广谱 β -内酰胺酶; 医院获得性尿路感染大肠埃希菌; 基因型; 耐药性

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2016.06.005 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2016)06-0734-04

Analysis on ESBLs genotypes and drug resistance of hospital-acquired uropathogenic *E. coli** TANG Chun-jin¹, YANG Shu-ya², ZHAO Rui-ke³, YU Jia-jia³, QIU Jun³, ZHANG Xian-feng³, QIAN Xue-feng³, HAN Qing-zhen³, XU Jie^{3△} (1. Jingjiang Municipal Maternal and Child Health Care Family Planning Service Center, Taizhou, Jiangsu 214500, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Jingjiang Municipal Xingangcheng Hospital, Taizhou, Jiangsu 214513, China; 3. Department of Clinical Laboratory, First Affiliated Hospital of Suzhou University/ Jiangsu Provincial Research Institute of Clinical Immunology, Suzhou, Jiangsu 215006, China)

【Abstract】 Objective To understand the characteristics of drug resistance and ESBLs genotypes of hospital-acquired uropathogenic *E. coli*(HA-UPEC) for guiding clinical antibacterial drug use of urinary tract infection and controlling hospital-acquired infections. **Methods** A total of 168 HA-UPEC strains isolated from the inpatients were collected. The PCR amplification was used to detect the main ESBLs genotypes and their resistance characteristics to common 16 kinds of antibiotics were analyzed. **Results** The resistance rates of 168 strains of HA-UPEC to compound sulfamethoxazole, ampicillin, cefazolin, cefuroxime, cefotaxime, ceftriaxone, and ciprofloxacin were up to more than 70%. Among 16 kinds of common antibacterial drugs, cefoperazone/sulbactam, piperacillin/tazobactam, amikacin and imipenem had lower resistance rate. Compared with non-ESBLs producing *E. coli*, ESBLs-producing *E. coli* showed higher resistance to penicillins, cephalosporins and fluoroquinolones. According to the drug susceptibility spectrum, 168 strains of HA-UPEC were divided into five supergroups group A-E, and ESBLs producing *E. coli* strains were mainly distributed in the group A, B and C. CTX-M was main ESBL genotype(109 strains), followed by TEM(48 strains). 59 strains produced ≥ 2 kinds of ESBLs and ESBLs was not detected in 3 strains. The relation analysis between drug resistance cluster grouping and ESBLs genotypes displayed that TEM had the highest distribution rate in the group D(65.2%); SHV was not detected in the group C, SHV had different distribution in the group A and B; the CTX-M distribution difference among 4 groups had no statistical significance($P>0.05$), OXA was not detected in the group B and differently distributed between A and B groups. **Conclusion** The drug resistance of ES-

* 基金项目: 江苏省卫生厅医学科研项目(Q201401); 苏州市科教兴卫青年科技课题(kjxw2014008); 江苏省研究生培养创新工程项目(KY-LX1261)。

作者简介: 唐春进, 男, 本科, 主管技师, 主要从事临床细菌耐药与致病机制方面的研究。 △ 通讯作者, E-mail: xuj2007@lzu.edu.cn。

BLs-producing *E. coli* is serious. The different distribution of four ESBLs genotypes may be one of causes for UPES-BLs drug resistance difference, and TEM genotype is more sensitive. The CTX-M and SHV genotypes are more drug resistant; so clinic should strictly and rationally use antibiotics, timely master the change of ESBLs genotypes and drug resistance, which is conducive to reduce the generation of *E. coli* strains causing multi-drug resistant urinary tract infection.

【Key words】 ESBLs; HA-UPEC; genotype; resistance

病原体侵犯尿路黏膜或组织而引起的尿路感染,是临床上常见病和多发病,是仅次于呼吸道感染的第二大医院获得性感染性疾病^[1]。引起尿路感染的病原菌中,大肠埃希菌是分布最多的。产超广谱β-内酰胺酶(ESBLs)的细菌往往表现为多重耐药,常见的ESBLs基因型有CTX-M、SHV、TEM和OXA型等^[2-5]。本研究对2013年医院获得性尿路感染168株大肠埃希菌的ESBLs基因型和耐药性特征进行分析,为临床治疗医院获得性大肠埃希菌尿路感染合理用药提供指导。现将研究结果报道如下。

1 材料与方法

1.1 一般资料 选取2013年苏州大学附属第一医院住院患者(住院时间不低于7 d)的尿路感染标本中分离保存的大肠埃希菌共168株,同一患者同类标本同一时期分离到的同种菌株不重复计入。质控菌株为大肠埃希菌ATCC25922和铜绿假单胞菌ATCC27853。

1.2 仪器与试剂 法国生物梅里埃公司VITEK-60全自动细菌分析仪及其生化鉴定板。复方磺胺甲噁唑、氨苄青霉素、庆大霉素、头孢唑啉、头孢呋辛、头孢噻肟、头孢曲松、头孢哌酮、头孢他啶、头孢吡肟、头孢哌酮/舒巴坦、哌拉西林、哌拉西林/他唑巴坦、丁胺卡那、环丙沙星、亚胺培南均购自英国OXOID公司。

1.3 方法

1.3.1 药敏试验 采用纸片扩散法(K-B法),结果参照2011版美国临床实验室标准协会(CLSI)标准,对168株医院获得性尿路感染大肠埃希菌(HA-UPEC)进行药物敏感性判定。

1.3.2 ESBLs基因型检测 反应体系25 μL,退火温度为57℃,进行30个循环,各个基因的引物均由华大基因有限公司合成,引物序列见表1。对ESBLs基因SHV、TEM、CTX-M和OXA分型,PCR产物凝胶电泳根据条带长度进行判定。

1.4 统计学处理 采用Excel2010与SPSS21.0对数据进行处理及统计学分析,计数资料采用百分率表示,组间比较采用

χ²检验。以α=0.05为检验水准, P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HA-UPEC菌株的耐药性 对168株HA-UPEC的16种常见抗菌药物耐药性分析,结果见表2。对复方磺胺甲噁唑、氨苄青霉素、头孢唑啉、头孢呋辛、头孢噻肟、头孢曲松、环丙沙星的耐药率高达70%以上。16种常见抗菌药物中,头孢哌酮/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦、丁胺卡那与亚胺培南的耐药率较低,耐药率低于10%。168株分离中,产ESBLs的HA-UPEC(简称为UPESBL)120株,占71.4%;non-ESBL的HA-UPEC 48株,占28.6%。

由表2可以看出,UPESBL对氨苄青霉素、头孢唑啉、头孢呋辛、头孢噻肟、头孢曲松、头孢吡肟和哌拉西林的耐药率最高,耐药率接近100%。与non-ESBL的HA-UPEC(简称为UPEC)相比,UPESBL对青霉素类、头孢菌素(1代、2代、3代和4代)、氟喹诺酮类、内酰胺酶抑制剂类的耐药率差异有统计学意义(P<0.05)。

表1 本研究所用引物

基因类型	引物序列(5'~3')	产物大小(bp)
SHV-F	GGTTATGCGTTATATTCGCC	865
SHV-R	TTAGCGTTGCCAGTGCTC	
TEM-F	ATGAGTATTCAACATTTCCG	868
TEM-R	CTGACAGTTACCAATGCTTA	
CTX-M-F	ATGTGCAGYACCAGTAARGT	593
CTM-M-R	TGGGTRAARTARGTSACCAGA	
OXA-F	ACACAATACATATCAACTTCGC	814
OXA-R	AGTGTGTTTAGAATGGTGATC	

表2 ESBLs与non-ESBLs尿路感染大肠埃希菌耐药率

类型	抗菌药物	UPEC(n=168)		non-ESBLs(n=48)		ESBLs(n=120)		P
		分离菌株(n)	耐药率(%)	分离菌株(n)	耐药率(%)	分离菌株(n)	耐药率(%)	
磺胺类	复方磺胺甲噁唑	119	70.8	32	66.7	87	72.5	0.455
氟喹诺酮类	环丙沙星	132	78.6	29	60.4	103	85.8	<0.001
青霉素类	氨苄青霉素	165	98.2	45	93.8	120	100.00	0.006
氨基糖苷类	庆大霉素	93	55.4	28	58.3	65	54.2	0.626
头孢菌素1代	头孢唑啉	131	78.0	11	22.9	120	100.00	<0.001
头孢菌素2代	头孢呋辛	128	76.2	8	16.7	120	100.00	<0.001
头孢菌素3代	头孢噻肟	127	75.6	8	16.7	119	99.2	<0.001
头孢菌素3代	头孢曲松	118	70.2	0	0	118	98.3	<0.001

续表 2 ESBLs 与 non-ESBLs 尿路感染大肠埃希菌耐药率

类型	抗菌药物	UPEC(<i>n</i> =168)		non-ESBLs(<i>n</i> =48)		ESBLs(<i>n</i> =120)		<i>P</i>
		分离菌株(<i>n</i>)	耐药率(%)	分离菌株(<i>n</i>)	耐药率(%)	分离菌株(<i>n</i>)	耐药率(%)	
头孢菌素 3 代	头孢哌酮	101	60.1	2	4.2	99	82.5	<0.001
头孢菌素 3 代	头孢他啶	71	42.3	5	10.4	66	55.0	<0.001
头孢菌素 4 代	头孢吡肟	115	68.5	1	2.1	114	95.0	<0.001
内酰胺酶抑制剂	头孢哌酮/舒巴坦	14	8.3	0	0	14	11.7	0.013
青霉素类	哌拉西林	129	76.8	15	31.3	114	95.0	<0.001
内酰胺酶抑制剂	哌拉西林/他唑巴坦	15	8.9	4	8.3	11	9.2	0.863
氨基糖苷类	丁胺卡那	17	10.1	4	8.3	13	10.8	0.614
碳青霉烯类	亚胺培南	3	1.8	0	0	3	2.5	0.272

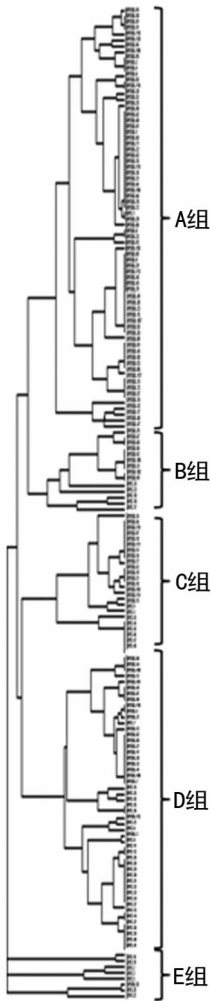
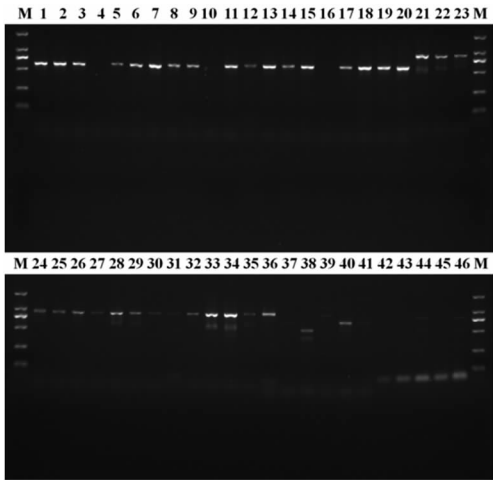


图 1 HA-UPEC 药敏聚类分组结果

2.2 耐药谱的聚类分析 根据分离菌株的耐药与敏感性结果,耐药设定为“1”,敏感设定为“0”,用 Cluster 3.0 进行聚类分析,Treeview 1.6 打开图片,可以将 168 株 HA-UPEC 菌株分为 5 个大组,分别是 A、B、C、D 和 E 组,其中 A 组耐药率最高,B 组次之,D 组与 F 组耐药率最低。聚类分析结果可以看出,UPESBL 菌株主要分布在 A、B、C 组,A 组中 UPESBL 的分布率最高,其次是 C 组和 B 组;non-ESBL 的 UPEC 主要分布在 D 组,E 组是一个药敏和其他组差异比较大的组,见图 1。

2.3 ESBLs 基因型分布 120 株 UPESBL 中,117 株扩增出

ESBLs 基因,部分菌株 PCR 结果电泳条带结果见图 2。4 种 ESBLs 基因中,CTX-M 是主要的基因型(109 株,90.8%),其次是 TEM(48 株,40.0%),SHV(13 株,10.8%),OXA(12 株,10.0%)。有 59 株菌携带大于或等于 2 个 ESBLs 基因,6 株携带 3 个 ESBLs 基因。其分布特征为 CTM 51 株,占 43.6%;TEM 5 株,占 4.3%;SHV 1 株,占 0.9%;OXA 1 株,占 0.9%;CTM-TEM 36 株,占 30.8%;CTM-SHV 6 株,占 5.1%;CTM-OXA 10 株,占 8.5%;TEM-OXA 1 株,占 0.9%;CTX-M-TEM-SHV 6 株,占 5.1%。



注:M 为 DNA 标记物,D2000(100、250、500、750、1 000、2 000 bp);1~20 为 CTX-M(593 bp);21~36 为 TEM(868 bp);37~41 为 SHV(865 bp);42~46 为 OXA(814 bp)。

图 2 ESBLs 基因型 PCR 电泳图

2.4 耐药性聚类分组与 ESBLs 基因型的关系 耐药性聚类分组中 4 个主要的分组 A、B、C 和 D 组间的 ESBLs 基因型比较分析发现,TEM 在耐药率敏感的 D 组的分布率最高,为 65.2%;SHV 在 C 组未检测到,SHV 在 A 组与 B 组间的不同可能是导致高耐药 A 组与 B 组耐药率差异的一个潜在因素;CTX-M 在 4 个组的分布差异无统计学意义($P>0.05$);OXA 在 B 组未检测到,同样,OXA 在 A 组与 B 组间分布的不同也可能是导致高耐药 A 组与 B 组耐药率差异的一个潜在因素,见表 3。由此推测,4 种 ESBLs 基因型在不同组别的分布差异可能是 UPESBL 耐药不同的原因之一,TEM 基因型较敏感,CTX-M 与 SHV 基因型较易耐药。

表 3 不同耐药性聚类分组间的 ESBLs 基因型分布特征[n(%)]

指标	A 组 (n=71)	B 组 (n=9)	C 组 (n=16)	D 组 (n=23)
TEM	26(36. 6)	2(22. 2)	4(25. 0)	15(65. 2)
SHV	9(12. 7)	2(22. 2)	0(0. 0)	2(8. 7)
CTX-M	66(93. 0)	8(88. 9)	15(93. 8)	19(82. 6)
OXA	9(12. 7)	0(0. 0)	1(6. 3)	2(8. 7)

3 讨 论

长时间的住院、导尿管操作和抗菌药物的使用等极易引起住院患者发生尿路感染。大肠埃希菌很容易获得和丢失耐药质粒,容易发生耐药质粒的细菌间转移,导致耐药质粒在抗菌药物压力下的快速转移,从而引起耐药性的传递,引起严重的反复性尿路感染,导致抗菌药物的高频率反复性使用,从而使大肠埃希菌表现为多重耐药^[6-9]。HA-UPEC 对 16 种抗菌药物耐药性分析发现,HA-UPEC 对磺胺类、青霉素类、头孢菌素类(Ⅰ代、Ⅱ代、Ⅲ代和部分Ⅳ代)、氟喹诺酮类高度耐药,对头孢哌酮/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦、丁胺卡那与亚胺培南耐药率较低,与其他报道完全一致^[8,10-11]。许多研究表明,ESBLs 与质粒介导的氟喹诺酮类耐药基因存在相关性,即产 ESBLs 的尿路感染致病性大肠埃细菌同时对头孢类和氟喹诺酮类两类抗菌药物耐药,更易表现为多重耐药^[4,12-13]。特别是 CTX-M 基因型与质粒介导氟喹诺酮类耐药基因间的共表达与存在表现出的多重耐药^[14-15]。本研究中,产 ESBLs 大肠埃希菌表现出氟喹诺酮类的耐药和以上文献的报道相一致。

本研究 HA-UPEC 菌株耐药性聚类分析发现,HA-UPEC 菌株分为 5 个大组,产 ESBLs 酶的 UPESBL 菌株主要分布在 A、B 和 C 组,A 组中 UPESBL 的分布率最高,其次是 C 组和 B 组;non-ESBL 的 UPEC 主要分布在 D 组,E 组是一个药敏和其他组差异比较大的组,与本研究前期报道的结果类似^[8]。

ESBLs 酶是临床上细菌获得性耐药的重要机制,能够水解大多数的青霉素、头孢菌素和氨基糖苷等,ESBLs+细菌往往表现为多重耐药^[16-17]。ESBLs 基因型别分析发现,CTX-M 是主要的基因型(109 株),占 90. 8%;其次是 TEM(48 株,40. 0%),SHV 13 株,OXA 12 株。有 59 株菌携带大于或等于 2 个 ESBLs 基因,6 株携带 3 个 ESBLs 基因。耐药性聚类分组与 ESBLs 基因型的关系发现,TEM 在 D 组的分布率最高,为 65. 2%;SHV 在 C 组未检测到,SHV 在 A 组与 B 组间的不同可能是导致高耐药 A 组与 B 组耐药率差异的一个潜在因素;CTX-M 在 4 个组的分布差异无统计学意义($P>0. 05$),OXA 在 B 组未检测到,同样,OXA 在 A 组与 B 组间分布的不同也可能是导致高耐药 A 组与 B 组耐药率差异的一个潜在因素。所以推测,4 种 ESBLs 基因型在不同组别的分布差异可能是 UPESBLs 耐药不同的原因之一,TEM 基因型较敏感,CTX-M 与 SHV 基因型较易耐药。因此,在监测 HA-UPEC 抗菌药物耐药性与多重耐药性菌株出现的同时,应该重点加强对 ESBLs 基因型的检测。

综上所述,HA-UPEC 多重耐药与 ESBLs 密切相关,ESBLs 是导致其耐药性增加的重要原因之一。产 ESBLs 酶的尿

路感染大肠埃希菌对多种抗菌药物的耐药率在逐年增高。作为医院的治疗与感染控制来说,密切监测 ESBLs 基因型的变化,深入研究用药习惯与 ESBLs 型间的关系及其耐药性与 ESBLs 基因型间的相关机制,减少不必要的尿路感染侵袭性操作,将有利于减少多重耐药尿路感染大肠埃希菌的出现和避免大肠埃希菌引起的医院获得性尿路感染。

参考文献

[1] Ulett GC, Totsika M, Schaale K, et al. Uropathogenic escherichia coli virulence and innate immune responses during urinary tract infection[J]. Curr Opin Microbiol, 2013,16(1):100-107.

[2] Wang YC, Zhao SY, Han LZ, et al. Drug resistance and virulence of uropathogenic Escherichia coli from Shanghai, China[J]. J Antibiot, 2014, 67(12):799-805.

[3] Hussain A, Ewers C, Nandanwar N, et al. Multiresistant uropathogenic Escherichia coli from a region in India where urinary tract infections are endemic: genotypic and phenotypic characteristics of sequence type 131 isolates of the CTX-M-15 extended-spectrum-β-lactamase-producing lineage[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2012, 56(12): 6358-6365.

[4] Yano H, Uemura M, Endo S, et al. Molecular characteristics of extended-spectrum β-lactamases in clinical isolates from Escherichia coli at a Japanese tertiary hospital[J]. PLoS One, 2013, 8(5):e64359.

[5] Zhong YM, Liu W, Liang XH, et al. Emergence and spread of O16-ST131 and O25b-ST131 clones among faecal CTX-M-producing Escherichia coli in healthy individuals in Hunan Province, China[J]. J Antimicrob Chemother, 2015, 70(8):2223-2227.

[6] Goettsch W, Van PW, Nagelkerke N, et al. Increasing resistance to fluoroquinolones in escherichia coli from urinary tract infections in the Netherlands[J]. J Antimicrob Chemother, 2000, 46(2):223-228.

[7] Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update[J]. Clin Microbiol Rev, 2005, 18(4):657-686.

[8] 刘世巍, 徐杰, 张正芳. 尿路感染 ESBLs 阳性大肠埃希菌的基因分型与耐药性分析[J]. 现代检验医学杂志, 2012, 27(4):5-8.

[9] Totsika M, Moriel DG, Idris A, et al. Uropathogenic escherichia coli mediated urinary tract infection[J]. Curr Drug Targets, 2012, 13(11):1386-1399.

[10] 陈圣高, 刘洋, 李向阳. 尿道致病性大肠埃希菌药敏分析及超广谱 β-内酰胺酶基因分型研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2013, 23(7):1490-1493.

[11] Marhova M, Kostadinova S, Stoitsova S. Antimicrobial resistance profiles of urinary Escherichia coli isolates[J]. Biotechnol Biotechnol Equip, 2009, 23(S1):616-620.

[12] Östholm BÅ, Tärnberg M, Monstein HJ, (下转第 740 页)

有报道称 miRNA-122 仅为肝纤维化的指标,对肝损伤没有明确意义。但目前诸多研究结果表明,miRNA-122 在肝细胞的炎性和(或)纤维化程度的判断上有一定的指导意义,尚缺少大规模的循证医学依据和量化标准。

本项目比较了珠海口岸出入境人员健康对照与慢性丙肝患者 miRNA-122 相对表达量差异有统计学意义($P < 0.05$),研究组的表达量远高于对照组,并且 miRNA-122 的相对表达量与病毒载量无关,与 ALT 水平呈正相关,与多数前期研究结果一致,表明 miRNA-122 的表达与病毒复制无关而与感染者肝脏病变的活动性相关^[11]。肝脏发生脂肪变性是慢性丙肝患者肝脏的重要病理学改变,排除脂肪肝形成的高危因素(性别、胰岛素抵抗、饮酒)等,慢性丙肝患者脂肪肝发病率仍有 50.0%,是无 HCV 感染的 2.5 倍^[12-13]。本研究中出入境人员慢性丙肝患者脂肪肝患病率为 22.4%,可能是感染病毒后病程或抽样等因素所致患病率较低,研究结果表明合并脂肪肝患者 miRNA-122 的表达水平高于无脂肪肝者,表明 miRNA-122 表达与肝脏病变程度存在正相关。

综上所述,在慢性丙肝患者中,外周 miRNA-122 的血清水平具有评估肝脏组织活动性损害和病变严重性的潜在价值。

参考文献

- [1] 武海波,周紫霄,黄奕祥. 2004~2011 年中国丙型肝炎病毒性肝炎流行病学特征分析[J]. 现代预防医学,2015,42(7): 1173.
- [2] 宋希兰. 丙肝、乙肝病毒感染与肝癌的相关性研究[J]. 中国实用医药,2009,4(26):85-86.
- [3] Iorio MV, Croce CM. MicroRNAs in cancer: small molecules with a huge impact[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(34): 5848-5856.
- [4] 范建高,曾民德. 脂肪性肝病[M]. 北京:人民卫生出版社,2005:343.
- [5] 吴瑞珊,温旺荣. 外周血 miRNA 的诊断意义[J]. 分子诊断与治疗杂志,2012,4(2):131-136.
- [6] Dussault S, Haddad P, Turgeon J, et al. Cigarette smoke-induced impairment of angiogenesis: role of micro RNAs[J]. Can J Cardiol, 2013, 29(10): S176.
- [7] Lawrie CH, Shira G, Heather MD, et al. Detection of elevated levels of tumour-associated microRNAs in serum of patients with diffuse large B-cell lymphoma[J]. Br J Haematol, 2008, 141(5): 672-675.
- [8] Mitchell PS, Parkin RK, Kroh EM, et al. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection[J]. Proc Nat Acad Sci, 2008, 105(30): 10513-10518.
- [9] Jangra RK, Yi M, Lemon SM. Regulation of hepatitis C virus translation and infectious virus production by the microRNA miR-122[J]. J Virol, 2010, 84(13): 6615-6625.
- [10] 徐洪涛,邢同京. miRNA 介导的丙型肝炎病毒与宿主相互作用研究进展[J]. 中华临床医师杂志, 2011, 5(12): 3585-3587.
- [11] Silvia C, Anna R, Marrero JA, et al. Circulating microRNAs in patients with chronic hepatitis C and non-alcoholic fatty liver disease[J]. PLoS One, 2011, 6(8): e23937.
- [12] 姜丹凤,邢同京,黄俊星,等. 微小 RNA-122 和 29 在乙型肝炎病毒感染相关肝病中的表达及临床意义[J]. 中华临床医师杂志, 2013, 7(3): 1085-1088.
- [13] Basaranoglu M, Basaranoglu G. Pathophysiology of insulin resistance and steatosis in patients with chronic viral hepatitis[J]. World J Gastroenterol, 2011, 17(36): 4055-4062.
- [14] Liu BT, Liao XP, Liao SD, et al. Plasmid-mediated quinolone resistance determinant qepA1 and extended-spectrum β -lactamase gene blaCTX-M-14 co-located on the same plasmid in two Escherichia coli strains from China[J]. J Med Microbiol, 2012, 61(Pt 4): 603-605.
- [15] Delgado-Valverde M, Sojo-Dorado J, Pascual A, et al. Clinical management of infections caused by multidrug-resistant Enterobacteriaceae[J]. Ther Adv Infect Dis, 2013, 1(2): 49-69.
- [16] Jacoby GA, Han P. Detection of extended-spectrum β -lactamases in clinical isolates of Klebsiella pneumoniae and Escherichia coli[J]. J Clin Microb, 1996, 34(4): 908-911.
- [17] Silva-Sanchez J, Barrios H, Reyna-Flores F, et al. Prevalence and characterization of plasmid-mediated quinolone resistance genes in extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae isolates in Mexico[J]. Microb Drug Resist, 2011, 17(4): 497-505.
- [18] Longhi C, Conte MP, Marazzato M, et al. Plasmid-mediated fluoroquinolone resistance determinants in Escherichia coli from community uncomplicated urinary tract infection in an area of high prevalence of quinolone resistance[J]. Eur J Clin Microb Infect Dis, 2012, 31(8): 1917-1921.

(收稿日期:2015-09-25 修回日期:2015-11-15)

(上接第 737 页)

et al. High frequency of co-resistance in CTX-M-producing Escherichia coli to non-beta-lactam antibiotics, with the exceptions of amikacin, nitrofurantoin, colistin, tigecycline, and fosfomycin, in a county of Sweden[J]. Scand J Infect Dis, 2013, 45(4): 271-278.

- [13] Silva-Sanchez J, Barrios H, Reyna-Flores F, et al. Prevalence and characterization of plasmid-mediated quinolone resistance genes in extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae isolates in Mexico[J]. Microb Drug Resist, 2011, 17(4): 497-505.
- [14] Longhi C, Conte MP, Marazzato M, et al. Plasmid-mediated fluoroquinolone resistance determinants in Escherichia coli from community uncomplicated urinary tract infection in an area of high prevalence of quinolone resistance[J]. Eur J Clin Microb Infect Dis, 2012, 31(8): 1917-1921.

(收稿日期:2015-10-25 修回日期:2015-12-15)