

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.24.015

头孢哌酮/舒巴坦与美罗培南轮换治疗降低 CRKP 检出率的研究*

陈 红¹,陶 雪¹,王艺儒¹,韩毓晖²,马永贞²,张 振^{1△}

青岛大学上海临床医学院:1. 检验科;2. 呼吸内科,上海 200331

摘要:目的 探讨使用头孢哌酮/舒巴坦、美罗培南治疗感染产超广谱 β -内酰胺酶肺炎克雷伯菌(ESBLsKP)肺炎患者的临床疗效,以及轮换治疗遏制耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌(CRKP)产生的效果。方法 将 2019 年 6 月至 2021 年 6 月该院轻中度肺部感染 ESBLsKP 的 498 例患者按照如下治疗方案分为 3 组:A 组 154 例采用头孢哌酮/舒巴坦治疗 14 d;B 组 137 例采用美罗培南治疗 14 d;C 组 207 例先用头孢哌酮/舒巴坦治疗 7 d,再用美罗培南治疗 7 d,A、B、C 3 组患者除抗菌药物使用方法不同外其他治疗方案一致。14 d 后观察 3 组患者的临床疗效。检测 3 组患者治疗前后白细胞计数(WBC)、C 反应蛋白(CRP)及降钙素原(PCT)水平及治疗后患者肺泡灌洗液培养出的 ESBLsKP 及 CRKP 数量。结果 A、B、C 3 组患者治疗后临床疗效比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗前 3 组患者 WBC、CRP、PCT 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后各组 WBC、CRP、PCT 水平均低于治疗前($P<0.05$),但组间比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后 A、B、C 组肺泡灌洗液分别检出 ESBLsKP 76 例(49.35%)、63 例(45.99%)、91 例(43.96%),各组检出率比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后 A、B、C 组肺泡灌洗液分别检出 CRKP 12 例(7.79%)、10 例(7.30%)、5 例(2.42%),A、B 组检出率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),但 C 组检出率低于 A、B 组($P<0.05$)。结论 使用头孢哌酮/舒巴坦与美罗培南治疗感染 ESBLsKP 的肺炎患者的临床疗效无明显差异,但使用头孢哌酮/舒巴坦与美罗培南轮换治疗可有效遏制 CRKP 的产生。

关键词:超广谱 β -内酰胺酶肺炎克雷伯菌; 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌; 头孢哌酮/舒巴坦; 美罗培南; 轮换治疗

中图法分类号:R446.5

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2022)24-3373-05

Study on the reduction of CRKP detection rate in cefoperazone/sulbactam and meropenem therapeutic rotation treatment*

CHEN Hong¹,TAO Xue¹,WANG Yiru¹,HAN Yuhui²,MA Yongzhen²,ZHANG Zhen^{1△}

1. Department of Clinical Laboratory;2. Department of Respiratory Medicine, Shanghai Clinical Medical College, Qingdao University, Shanghai 200331, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of using cefoperazone/sulbactam and meropenem in the treatment of patients infected with Extended-spectrum β -lactamases *Klebsiella pneumoniae*(ESBLsKP) pneumonia, and the effect of rotation treatment to contain carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* (CRKP) production. **Methods** From June 2019 to June 2021, 498 patients with mild to moderate pulmonary infections ESBLsKP in this hospital were divided into three groups according to the following treatment regimen: 154 patients in group A were treated with cefoperazone/sulbactam for 14 d; 137 patients in group B were treated with meropenem for 14 d; 207 patients in group C were treated with cefoperazone/sulbactam for 7 d followed by meropenem for 7 d. The treatment regimens of patients in group A, B and C were the same except for different methods of antibacterial drug use. The clinical efficacy of the three groups of patients was observed after 14 d. The levels of white blood cell count (WBC), C-reactive protein (CRP) and calcitoninogen (PCT) before and after treatment and the number of ESBLsKP and CRKP cultured in alveolar lavage fluid of patients in the three groups were detected. **Results** There was no statistically significant difference on the clinical efficacy of the patients in group A, B and C after treatment ($P>0.05$). There was no statistically significant difference on the levels of WBC, CRP and PCT among the three groups before treatment ($P>0.05$), and the levels of WBC, CRP and PCT in each group after treatment were lower than those before treatment ($P<0.05$), but there was no statistically significant difference on the comparison among all groups ($P>$

* 基金项目:青岛大学上海临床医学院科研项目(教[2020]6号)。

作者简介:陈红,女,主管技师,主要从事临床微生物检验诊断与院感控制相关研究。△ 通信作者,E-mail:Chenhong@shneuro.org。

0.05)。After treatment, ESBLsKP were detected in 76 cases (49.35%), 63 cases (45.99%) and 91 cases (43.96%) in alveolar lavage fluid in group A, B and C respectively, there was no statistically significant difference in detection rate among all groups ($P > 0.05$)。After treatment, CRKP was detected in 12 cases (7.79%), 10 cases (7.30%) and 5 cases (2.42%) in alveolar lavage fluid in group A, B, and C respectively, and the difference was not statistically significant when comparing the detection rate in group A and B ($P > 0.05$), but the detection rate in group C was lower than that in group A and B ($P < 0.05$)。Conclusion There is no significant difference on the clinical efficacy between cefoperazone/sulbactam and meropenem for the pneumonia patients infected by ESBLsKP, but the rotation treatment of above two antibiotic can effectively contain the production of CRKP。

Key words: Extended-spectrum β -lactamases Klebsiella pneumoniae; carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae; cefoperazone/sulbactam; meropenem; rotation treatment

肺炎克雷伯菌(KP)是社区和医院获得性感染的重要病原体,研究发现感染耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌(CRKP)的患者病死率明显高于抗菌药物敏感的KP感染患者^[1],即使联合使用敏感的抗菌药物,CRKP脓毒症患者的病死率仍然高达60%^[2],而CRKP的流行主要是由医院内的耐药菌传播引起的^[3]。我国细菌耐药监测网显示,CRKP的检出率从2014年的6.4%上升至2019年的10.9%,2019年全国重症医学科患者CRKP检出率高达23.0%^[4],因此遏制医院CRKP的传播非常重要。目前的研究对抗菌药物轮换治疗是否能遏制肠杆菌科耐药菌的产生存在争议,有研究认为该方法可以有效降低耐药菌的产生^[5-6],但也有些研究持反对意见^[7]。本研究使用头孢哌酮/舒巴坦、美罗培南轮换治疗感染产超广谱 β -内酰胺酶肺炎克雷伯菌(ESBLsKP)的肺炎患者,详细分析了治疗效果和CRKP产生的情况,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2019年6月至2021年6月于本院就诊的轻中度肺部感染患者498例为研究对象。纳入标准:均符合《中国成人医院获得性肺炎与呼吸机相关性肺炎诊断和治疗指南(2018年版)》的诊断标准^[8],即患者均存在咳嗽、气喘、发热等症状,经胸部

影像学检查证实存在大面积肺部感染灶,可伴有肺不张、呼吸衰竭等,经常规抗菌药物治疗效果不理想。排除标准:(1)使用了机械通气治疗的患者;(2)伴有免疫功能低下、凝血功能障碍及采用免疫抑制剂治疗的患者;(3)肺部除ESBLsKP感染外还合并有其他细菌感染的患者;(4)存在恶性血液系统疾病或行骨髓移植的患者;(5)有头孢哌酮/舒巴坦或美罗培南禁忌证的患者;(6)除使用了头孢哌酮/舒巴坦或美罗培南治疗外还使用了其他抗菌药物治疗的患者;(7)中途放弃治疗出院,或病例资料不完整的患者。根据治疗方案的不同随机将498例患者分为A、B、C3组:A组154例采用头孢哌酮/舒巴坦治疗14d;B组137例采用美罗培南治疗14d;C组207例先用头孢哌酮/舒巴坦治疗7d,再用美罗培南治疗7d。A、B、C3组患者除抗菌药物使用方法不同外其他治疗方案一致。治疗前,3组患者肺泡灌洗液经过培养鉴定后均检测出ESBLsKP,未检出CRKP。3组患者性别、年龄、炎症因子[白细胞计数(WBC)、C反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)]水平及基础疾病比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。见表1。本研究经本院医学伦理委员会审核批准,所有患者自愿参与本研究并签署知情同意书。

表 1 3 组患者一般资料比较

组别	n	性别 (男/女, n/n)	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	炎症因子($\bar{x} \pm s$)			基础疾病(n)					
				WBC ($\times 10^9/L$)	CRP (mg/L)	PCT (ng/mL)	肺部感染 性疾病	支气管 扩张	慢性阻塞 性肺疾病	糖尿病	腹部 肿瘤	其他
A组	154	76/78	58.6 \pm 6.9	18.56 \pm 5.23	125.61 \pm 16.51	2.05 \pm 0.21	65	48	72	68	24	24
B组	137	77/60	61.6 \pm 6.2	16.63 \pm 6.21	132.41 \pm 14.33	2.06 \pm 0.22	62	45	64	62	21	23
C组	207	101/106	59.6 \pm 7.1	17.75 \pm 5.44	127.22 \pm 13.58	1.99 \pm 0.23	79	62	78	77	32	36

1.2 方法 全部患者均在常规治疗的基础上实施抗感染治疗,常规治疗包括吸氧、纠正水电解质及酸碱失衡、物理降温、解痉、平喘、雾化吸入、营养支持等方案,并使用纤维支气管镜进行肺泡灌洗,取出的肺泡

灌洗液及时送至微生物室培养。抗感染治疗方案如下:A组患者在常规治疗基础上给予头孢哌酮/舒巴坦抗感染治疗[哈药集团三精明水药业有限公司,国药准字H20033367,每次3g,间隔8h使用1次],先

用 5% 葡萄糖注射液或氯化钠注射液适量溶解, 然后再稀释至 50~100 mL 供静脉滴注, 滴注时间为 30~60 min, 静脉滴注 3 g, 每天 3 次, 连续治疗 14 d; B 组患者在常规治疗基础上给予美罗培南[住友制药(苏州)有限公司生产, 国药准字 J20140169]1 g+0.9% 氯化钠溶液 100 mL 静脉滴注, 每天 3 次, 连续治疗 14 d; C 组患者在常规治疗基础上给予头孢哌酮/舒巴坦 7 d, 再给予美罗培南连续治疗 7 d, 用药方法同上。

1.3 观察指标

1.3.1 临床疗效 临床疗效判断标准如下^[9]: 治疗后患者临床症状、肺部湿啰音完全消失, 影像学检查证实局部阴影吸收 > 3/4 为痊愈; 治疗后患者临床症状、肺部湿啰音明显改善, 影像学检查证实局部阴影吸收 1/2~3/4 为显效; 治疗后患者临床症状、肺部湿啰音有所好转, 影像学检查证实局部阴影吸收 < 1/2 为好转; 治疗后患者临床症状、肺部湿啰音无缓解或出现恶化, 影像学检查提示局部阴影无吸收或出现增大为无效。

1.3.2 炎症因子水平 分别于治疗前后采集患者清晨空腹外周静脉血, 采集乙二胺四乙酸抗凝血 2 mL 混匀后直接上机检测 WBC、CRP 水平; 采集 5 mL 不抗凝血, 放置 30 min 后, 以 3 500 r/min 离心 15 min 后上机检测 PCT 水平。全部项目质控在控, 严格按照试剂盒说明书在采样 5 h 内检测完成。

1.4 细菌鉴定及药物敏感性试验 按照《全国临床检验操作规程》^[10] 进行细菌培养鉴定及药物敏感性试验, 采用 VITEK 2 Compact 全自动细菌鉴定及药物敏感性分析仪(法国生物梅里埃公司)进行微生物鉴定和药物敏感性试验, 其中药物敏感性分析仪未包含的药物和有局限的药物采用纸片扩散法(纸片购自英国 Oxoid 公司)进行药物敏感性试验。药物敏感性试

验结果严格参照美国临床和实验室标准协会(CLSI) M100-S27 的标准进行判读^[11], 头孢哌酮/舒巴坦敏感性参照 CLSI M100-S23 标准进行判读^[12]。

1.5 统计学处理 采用 SPSS25.0 软件进行数据处理和分析。呈正态分布且方差齐的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 *t* 检验; 计数资料以例数和百分率表示, 组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组患者临床疗效比较 3 组患者经过 14 d 的治疗后, 痊愈、显效、好转、无效例数比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$), 见表 2。

2.2 3 组患者治疗前后炎症因子水平比较 治疗后各组患者血清 WBC、CRP、PCT 水平均低于治疗前, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 但组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表 3。

表 2 3 组患者临床疗效比较[n(%)]

组别	n	痊愈	显效	好转	无效
A 组	154	47(30.52)	46(29.87)	49(31.82)	12(7.79)
B 组	137	41(29.93)	41(29.93)	45(32.85)	10(7.30)
C 组	207	59(28.50)	64(30.92)	69(33.33)	15(7.25)

2.3 治疗后 3 组患者肺泡灌洗液 ESBLsKP 及 CRKP 检出率比较 治疗后 A、B、C 组肺泡灌洗液分别检出 ESBLsKP 76 例(49.35%)、63 例(45.99%)、91 例(43.96%), 各组检出率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); A、B、C 组肺泡灌洗液分别检出 CRKP 12 例(7.79%)、10 例(7.30%)、5 例(2.42%), A、B 组检出率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 但 C 组检出率低于 A、B 组($P < 0.05$)。见表 4。

表 3 3 组患者治疗前后炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	WBC($\times 10^9/L$)		CRP(mg/L)		PCT(ng/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A 组	154	18.56 \pm 5.23	9.24 \pm 3.21 ^a	125.61 \pm 16.51	25.31 \pm 5.31 ^a	2.05 \pm 0.21	0.15 \pm 0.02 ^a
B 组	137	16.63 \pm 6.21	8.67 \pm 2.69 ^a	132.41 \pm 14.33	24.69 \pm 4.22 ^a	2.06 \pm 0.22	0.13 \pm 0.01 ^a
C 组	207	17.75 \pm 5.44	8.65 \pm 3.31 ^a	127.22 \pm 13.58	21.37 \pm 4.34 ^a	1.99 \pm 0.23	0.12 \pm 0.02 ^a

注: 与同组治疗前比较, ^a $P < 0.05$ 。

表 4 治疗后 3 组患者肺泡灌洗液 ESBLsKP 及 CRKP 检出率比较[n(%)]

组别	n	ESBLs KP	CRKP
A 组	154	76(49.35)	12(7.79)
B 组	137	63(45.99)	10(7.30)
C 组	207	91(43.96)	5(2.42) ^{ab}

注: 与 A 组比较, ^a $P < 0.05$; 与 B 组比较, ^b $P < 0.05$ 。

3 讨论

高毒力 CRKP 的出现, 给全球公共卫生及临床抗感染治疗带来了极大挑战^[13], 采用抗菌药物轮换治疗对遏制高毒力耐药菌的产生可能有效^[14], 但目前关于采用抗菌药物轮换治疗遏制 CRKP 产生的研究报道较少, 本研究依据《中国产超广谱 β -内酰胺酶肠杆菌科细菌感染应对策略专家共识》^[5] 推荐的方案, 选择了 498 例轻中度肺部感染 ESBLsKP 的患者作为研究

对象,探讨采用抗菌药物轮换治疗遏制 CRKP 产生的效果。

根据抗菌药物体外药物敏感情况、药物作用特点,对于轻中度肺部感染 ESBLsKP 的患者可用的主要抗菌药物包括 β -内酰胺类/ β -内酰胺酶抑制剂合剂和碳青霉烯类抗菌药物^[5],本研究采用 3 种治疗方案,即 A 组采用头孢哌酮/舒巴坦治疗 14 d、B 组采用美罗培南治疗 14 d 和 C 组先用头孢哌酮/舒巴坦治疗 7 d,再用美罗培南治疗 7 d。观察 A、B、C 3 组患者的临床疗效,痊愈、显效、好转、无效的例数比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。表明采用头孢哌酮/舒巴坦、美罗培南或头孢哌酮/舒巴坦和美罗培南轮换治疗 ESBLsKP,其疗效基本一致。由于本研究选取的是轻中度肺部感染 ESBLsKP 患者,按照相关共识推荐^[5],首选抗菌药物应该是 β -内酰胺类/ β -内酰胺酶抑制剂合剂,只有重症感染患者才选用碳青霉烯类抗菌药物,按照治疗效果来看选用美罗培南属于超范围使用抗菌药物。

从患者治疗前后的感染指标看,A、B、C 3 组治疗后血清 WBC、CRP、PCT 水平均低于治疗前,差异有统计学意义($P < 0.05$),这说明选用抗菌药物治疗的效果是明确的。治疗后 A、B、C 3 组患者 WBC、CRP、PCT 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),这再次证实对轻中度肺部感染 ESBLsKP 患者选用头孢哌酮/舒巴坦或美罗培南的治疗效果没有明显差异,按照治疗规范对轻中度肺部感染 ESBLsKP 患者 β -内酰胺类/ β -内酰胺酶抑制剂合剂才是首选抗菌药物。研究表明使用抗菌药物轮换治疗可以提高抗感染治疗效果^[15-16],抗菌药物轮换治疗可以有效地控制小肠细菌过度生长^[17],但本研究数据显示在抗感染疗效方面,选用单一头孢哌酮/舒巴坦或美罗培南与头孢哌酮/舒巴坦和美罗培南轮换治疗的效果没有明显差异,其原因有待进一步分析研究。

近几年来,抗菌药物轮换治疗是否能有效降低细菌的耐药率一直是个有争议的话题,有一些研究认为抗菌药物轮换治疗能降低细菌的耐药率,其与用药种类有关^[6],还有些研究认为抗菌药物轮换治疗不能降低细菌的耐药率^[7]。本研究发现 A、B、C 3 组治疗后患者肺泡灌洗液检出耐药菌情况有所不同,治疗后 A、B、C 3 组肺泡灌洗液 ESBLsKP 检出率分别为 49.35%、45.99%、43.96%,虽然组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$),但从 ESBLsKP 检出率看 A 组 > B 组 > C 组,其中头孢哌酮/舒巴坦和美罗培南轮换治疗检出率最低,若样本量扩大或研究时间增多后,ESBLsKP 检出率是否有差异,这需要进一步的研究。治疗后 A、B、C 组肺泡灌洗液分别检出 CRKP 12 例(7.79%)、10 例(7.30%)、5 例(2.42%),A、B 组肺

泡灌洗液 CRKP 细菌检出率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),但 C 组 CRKP 检出率低于 A、B 组($P < 0.05$),这说明采用抗菌药物轮换治疗与单一抗菌药物头孢哌酮/舒巴坦或美罗培南治疗比较,遏制 CRKP 产生的效果更好,本研究结果与相关研究结论一致^[18-19],其原因与机制需要进一步的研究。

综上所述,采用头孢哌酮/舒巴坦与美罗培南轮换治疗轻中度肺部感染 ESBLsKP 患者效果好,可以有效降低炎症因子水平,而且能够有效遏制 CRKP 的产生,值得临床推广应用。但本研究观察时间较短、样本量较小,使用 β -内酰胺类/ β -内酰胺酶抑制剂合剂和碳青霉烯类抗菌药物轮换治疗遏制轻中度肠杆菌科细菌感染患者耐药菌产生的机制有待进一步研究。

参考文献

- [1] RAHIM G R, GUPTA N, MAHESHWARI P, et al. Monomicrobial *Klebsiella pneumoniae* necrotizing fasciitis: an emerging life-threatening entity[J]. Clin Microbiol Infect, 2019, 25(3): 316-323.
- [2] DAIKOS G L, TSAOUSI S, TZOUVELEKIS L S, et al. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections: lowering mortality by antibiotic combination schemes and the role of carbapenems[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2014, 58(4): 2322-2328.
- [3] DAVID S, REUTER S, HARRIS S R, et al. Epidemic of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Europe is driven by nosocomial spread[J]. Nat Microbiol, 2019, 4(11): 1919-1929.
- [4] 全国细菌耐药监测网. 全国细菌耐药监测网 2014—2019 年耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌流行病学变迁[J]. 中国感染控制杂志, 2021, 20(2): 175-179.
- [5] 周华, 李光辉, 陈佰义, 等. 中国产超广谱 β -内酰胺酶肠杆菌科细菌感染应对策略专家共识[J]. 中华医学杂志, 2014, 94(24): 1847-1856.
- [6] VAN LOON H J, VRIENS M R, FLUIT A C, et al. Antibiotic rotation and development of Gram-negative antibiotic resistance[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2005, 171(5): 480-487.
- [7] SEBASTIAN B, PIA A Z, ROGER D K. Rotating antibiotics does not minimize selection for resistance[J]. Math Biosci Eng, 2010, 7(4): 919-922.
- [8] 施毅. 中国成人医院获得性肺炎与呼吸机相关性肺炎诊断和治疗指南(2018 年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2018, 41(4): 255-280.
- [9] 王硕莹, 马宏境, 吴文娟, 等. 纤维支气管镜肺泡灌洗联合美罗培南治疗重症肺部感染的疗效研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(14): 2099-2103.
- [10] 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: 569-570.
- [11] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: M100-S27 [S]. Wayne, PA, USA: CLSI, 2019. (下转第 3381 页)

一种肿瘤可含多种肿瘤标志物,通过选择特异性肿瘤标志物或最佳组合进行检测有利于恶性肿瘤的早期筛查,病情监测及对肿瘤治疗疗效、复发转移和预后的判断。本研究结果显示,在不同组织免疫学类型的淋巴瘤患者中,血清 LDH、 β_2 -MG、IL-2R 及 IL-10 水平无明显差异,而 LDH 和 β_2 -MG、IL-2R 均反映了肿瘤的负荷、分期、骨髓浸润、EBV 感染程度及疗效预后,IL-2R 及 IL-10 反映了免疫功能状况。因此,监测血清 LDH、 β_2 -MG、IL-2R 水平的变化对淋巴瘤患者的辅助诊断、临床分期、疗效、预后及 EBV 感染评估具有重要的临床价值。

参考文献

[1] 邱兴邦,李春梅. PET/CT 应用于恶性淋巴瘤诊治中的临床价值分析[J/CD]. 临床医药文献电子杂志, 2019, 6(44):145.

[2] 温彩娟,师永红. EB 病毒与淋巴瘤关系的研究进展[J]. 临床与实验病理学杂志, 2021, 37(12):1472-1475.

[3] 朱明,徐吟亚. 血管内皮生长因子、 α -羟丁酸脱氢酶、 β_2 -微球蛋白和乳酸脱氢酶在非霍奇金淋巴瘤诊断及预后中的价值[J]. 现代肿瘤医学, 2017, 25(10):1639-1642.

[4] HOSNIJEH F S, KOLIJN P M, CASABONNE D, et al. Mediating effect of soluble B-cell activation immune markers on the association between anthropometric and lifestyle factors and lymphoma development[J]. Sci Rep, 2020, 10(1):13814.

[5] 王冠男,赵武干,张丹丹,等. 原发 EB 病毒阳性结内 T/NK 细胞淋巴瘤的临床病理学分析[J]. 中华病理学杂志, 2020, 49(10):1009-1014.

[6] 赵维莅,蔡铭慈,钟慧娟. 我如何诊断和治疗 NK/T 细胞

淋巴瘤[J]. 中华血液学杂志, 2020, 41(6):446-450.

[7] 曾艳,刘瑜. 不同类型淋巴瘤患者的外周血 EB 病毒检测价值[J]. 中国当代医药, 2019, 26(8):81-83.

[8] 范润萍,徐笑红. NLR、LDH 结合几种常见肿瘤标志物在肺癌诊断中的价值[J]. 中国医师杂志, 2017, 19(6):895-898.

[9] 陈雅彬,张江. 恶性淋巴瘤患者血清 CEA, CA125, LDH 及 β_2 -MG 变化与肿瘤临床分期和预后的相关性研究[J]. 海南医学院学报, 2018, 24(20):1846-1848.

[10] 张宇晴,徐优慧,陈荣,等. 应用 ROC 评价 LDH、BXTM、 β_2 -MG、CRP 和 D-D 指标在 NHL 骨髓浸润中的风险评估价值[J]. 重庆医学, 2017, 46(18):2486-2488.

[11] ZHONG H J, CHEN J, CHENG S, et al. Prognostic nomogram incorporating inflammatory cytokines for overall survival in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma[J]. Ebiomedicine, 2019, 41:167-174.

[12] MOZAS P, RIVAS-DELGADO A, RIVERO A et al. High serum levels of IL-2R, IL-6, and TNF- α are associated with higher tumor burden and poorer outcome of follicular lymphoma patients in the rituximab era[J]. Leuk Res, 2020, 94:106371.

[13] MOHIB K, ROTHSTEIN D M, DING Q. Characterization and activity of TIM-1 and IL-10-reporter expressing regulatory B cells[J]. Methods Mol Biol, 2021, 2270:179-202.

[14] STIRM K, LEARY P, BERTRAM K, et al. Tumor cell-derived IL-10 promotes cell-autonomous growth and immune escape in diffuse large B-cell lymphoma[J]. Oncoimmunology, 2021, 10(1):2003533.

(收稿日期:2022-03-05 修回日期:2022-07-20)

(上接第 3376 页)

[12] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; M100-S23[S]. Wayne, PA, USA:CLSI, 2019.

[13] LEE C R, LEE J H, PARK K S, et al. Antimicrobial resistance of hypervirulent Klebsiella pneumoniae: epidemiology, hypervirulence-associated determinants, and resistance mechanisms[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2017, 7:483.

[14] 赵宗珉,陈佰义. 抗生素轮换和替换(干预)与控制细菌耐药[J]. 中华内科杂志, 2007, 46(7):596-598.

[15] BENNETT K M, SCARBOROUGH J E, SHARPE M, et al. Implementation of antibiotic rotation protocol improves antibiotic susceptibility profile in a surgical intensive care unit[J]. J Trauma, 2007, 63(2):307-311.

[16] RAINERI E, CREMA L, DAL ZOPPO S, et al. Rotation of antimicrobial therapy in the intensive care unit: impact on incidence of ventilator-associated pneumonia caused by

antibiotic-resistant Gram-negative bacteria[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2010, 29(8):1015-1024.

[17] RICHARD N, DESPREZ C, WUESTENBERGHS F, et al. The effectiveness of rotating versus single course antibiotics for small intestinal bacterial overgrowth[J]. United European Gastroenterol J, 2021, 9(6):645-654.

[18] EACHEMPATI S R, HYDO L J, SHOU J, et al. The pathogen of ventilator-associated pneumonia does not influence the mortality rate of surgical intensive care unit patients treated with a rotational antibiotic system[J]. Surg Infect (Larchmt), 2010, 11(1):13-20.

[19] CHONG Y, SHIMODA S, YAKUSHIJI H, et al. Antibiotic rotation for febrile neutropenic patients with hematological malignancies: clinical significance of antibiotic heterogeneity[J]. PLoS One, 2013, 8(1):e54190.

(收稿日期:2022-03-06 修回日期:2022-07-15)