

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.08.012

神经外科碳青霉烯类耐药肠杆菌科细菌的耐药率及耐药基因分析*

邓燕燕, 龚倩, 李牧, 曲浩, 王芳[△]
复旦大学附属中山医院青浦分院检验科, 上海 201700

摘要:目的 探讨神经外科碳青霉烯类耐药肠杆菌科细菌(CRE)的流行菌株、耐药率、碳青霉烯耐药表型及耐药基因类型。**方法** 收集2019年12月至2020年12月该院神经外科感染患者送检标本中分离的30株CRE,采用微量肉汤稀释法进行体外药敏试验,然后采用改良碳青霉烯灭活法试验和碳青霉烯酶抑制剂增强试验对肠杆菌科细菌产生的碳青霉烯酶进行检测并分型,同时采用PCR作为金标准检测碳青霉烯酶的基因型。**结果** 神经外科的30株CRE对抗菌药物黏菌素、替加环素均敏感,对其他药物耐药率均较高。30株CRE全部产碳青霉烯酶,其中20株产blaKPC-2,8株产blaNDM-1,1株同时产blaKPC-2和blaNDM-1,1株产blaKPC-3。耐药表型检测与PCR基因测序的符合率为96.7%(29/30)。**结论** 神经外科患者感染的CRE以肺炎克雷伯菌为主,对大多数抗菌药物均高度耐药,耐药基因以blaKPC-2为主,需要做好医院感染的隔离防护。

关键词:碳青霉烯酶; 碳青霉烯类耐药肠杆菌科细菌; 神经外科; 医院感染
中图法分类号:R446.5 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2023)08-1072-06

Analysis of drug resistance rate and drug resistance genes of Enterobacteria
resistant to carbapenemase in neurosurgery*

DENG Yanyan, GONG Qian, LI Mu, QU Hao, WANG Fang[△]

Department of Clinical Laboratory, Qingpu Branch Hospital, Zhongshan Hospital
Affiliated of Fudan University, Shanghai 201700, China

Abstract: **Objective** To study the prevalent strains, resistance rates, carbapenem resistance phenotypes and resistance gene types of Enterobacteria resistant to carbapenemase (CRE) in neurosurgery. **Methods** Thirty CRE isolated from specimens submitted by neurosurgery patients from December 2019 to December 2020 were collected. Micro broth dilution method for in vitro drug susceptibility test was used, then modified carbapenem inactivation test and carbapenemase inhibitor enhancement test were used to detect and the carbapenemase produced by Enterobacteriaceae bacteria was typed, and use PCR as the gold standard detection of carbapenemase genotype. **Results** CRE in neurosurgery was sensitive to the antibacterial drugs colistin and tigecycline, and had a high resistance rate to other drugs. All 30 CRE strains produced carbapenemase, of which 20 strains produced blaKPC-2. Eight strains produced blaNDM-1, one strain produced both blaKPC-2 and blaNDM-1, and one strain produced blaKPC-3. The coincidence rate of drug resistance phenotype detection and PCR gene sequencing was 96.7%(29/30). **Conclusion** The CRE infected by neurosurgery patients are mainly Klebsiella pneumoniae, which are highly resistant to most antibacterial drugs, and the main resistance gene is blaKPC-2. It is necessary to do a good job in the isolation and protection of hospital infections.

Key words: carbapenemase; carbapenem resistant Enterobacteriaceae; neurosurgery; nosocomial infection

中国细菌耐药监测网监测数据显示,我国临床分离的肠杆菌科细菌对亚胺培南和美罗培南的耐药率从2014—2020年逐年升高,特别是肺炎克雷伯菌,对碳青霉烯类耐药的肺炎克雷伯菌分离率从2014年的6.4%快速升高至2020年的10.9%,2020年上海市

对碳青霉烯类耐药的肺炎克雷伯菌分离率位居全国第2,高达27.4%^[1]。碳青霉烯类耐药肠杆菌科细菌(CRE)在全球范围内广泛流行^[2-3],肠杆菌科细菌对碳青霉烯类药物耐药最主要的机制是产生碳青霉烯酶^[4]。按照Ambler分子分类方法,碳青霉烯酶可分

* 基金项目:上海市青浦区科技发展基金资助项目(QKY2019-06)。
作者简介:邓燕燕,女,主管技师,主要从事微生物检验研究。 [△] 通信作者, E-mail: 634176409@qq.com。

为 A 类丝氨酸酶(以 blaKPC 型为主)、B 类金属 β -内酰胺酶(以 blaNDM 型为主)和 D 类丝氨酸碳青霉烯酶(以 blaOXA-48 型为主)3 类。有研究显示,碳青霉烯酶种类分布具有地区、人群和细菌种类的差异,我国临床分离的肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌产生的碳青霉烯酶分别以 blaKPC 型和 blaNDM 型为主,少数菌株产生 blaOXA-48、blaIMP 和 blaVIM 型碳青霉烯酶^[5-6]。有研究发现,苯硼酸(PBA)能抑制 blaKPC 型碳青霉烯酶^[7],而金属 β -内酰胺酶的抑制剂为乙二胺四乙酸(EDTA),后逐渐演变为双碳青霉烯酶抑制剂增强试验,结合 2018 年美国临床和实验室标准协会(CLSI)推出的验证肠杆菌科细菌是否产碳青霉烯酶的改良碳青霉烯灭活法(mCIM)试验^[8-9],该试验不仅能区分金属 β -内酰胺酶或 KPC 型碳青霉烯酶的存在,还能检测两种碳青霉烯酶同时产生的情况。mCIM 试验操作简单,结果易于解释,便于基层实验室开展碳青霉烯酶表型筛查工作^[10]。本院神经外科病房包括普通病房和脑外科监护病房,2 个病房相连,部分患者互相流转,是医院感染易发地^[11]。作者在日常临床微生物检验工作中发现,来自神经外科的 CRE 较多,随着碳青霉烯酶表型筛查的开展,本研究收集 2019 年 12 月至 2020 年 12 月神经外科患者感染的 CRE 进行分析,以明确神经外科流行的 CRE 种类、碳青霉烯酶耐药表型及基因类型,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 菌株来源 收集 2019 年 12 月至 2020 年 12 月本院神经外科感染患者送检标本中分离的 30 株 CRE(去除来自同一患者的重复菌株),包括肺炎克雷伯菌 18 株(60.0%),大肠埃希菌 3 株(10.0%),阴沟肠杆菌 6 株(20.0%),产酸克雷伯菌 2 株(6.7%),黏滞沙雷菌 1 株(3.3%)。

1.2 试剂与仪器 M-H 琼脂平板、哥伦比亚血平板购自上海科玛嘉微生物技术有限公司,亚胺培南和美罗培南纸片购自赛默飞世尔科技(中国)有限公司,VITEK 2-Compact 全自动细菌鉴定及药敏分析系统购自法国生物梅里埃公司,黏菌素和替加环素微量肉汤稀释板条购自温州康泰生物科技有限公司,EDTA 试剂购自永华化学股份有限公司,PBA 试剂购自上海原科实业发展有限公司,TaKaRa TaqTM HS Perfect Mix、DL2000DNA Marker 等 PCR 试剂购自宝生物工程(大连)有限公司。

1.3 方法

1.3.1 药敏试验 采用 VITEK 2-Compact 全自动细菌鉴定及药敏分析系统对菌株进行体外药敏试验,其中黏菌素和替加环素使用商品化微量肉汤稀释板条。药敏试验结果根据 CLSI M100 的标准判读,其中头孢哌酮/舒巴坦的判断折点参照头孢哌酮的折

点,黏菌素和替加环素的判断折点参考欧洲药敏试验委员会相关标准。质控菌株为大肠埃希菌 ATCC 25922 和 ATCC 35218、铜绿假单胞菌 ATCC 27853。

1.3.2 mCIM 试验 具体试验步骤和结果判读参考 2020 年 CLSI M100 文件。质控菌株为肺炎克雷伯菌 ATCC BAA-1705、ATCC BAA-1706 和 ATCC BAA-2146。

1.3.3 碳青霉烯酶抑制剂增强试验 将待测菌株调制成 0.5 麦氏浊度菌悬液,均匀涂布于 M-H 琼脂平板上,然后将 4 张每片 10 μ g 的亚胺培南纸片(分别标记为 A、B、C、D)贴于琼脂平板上,纸片间距离大于 5 mm。B 纸片上加 EDTA 10 μ L,C 纸片上加 PBA 10 μ L,D 纸片上加 EDTA 和 PBA 各 10 μ L。过夜孵育后量取纸片抑菌圈直径,如 B 纸片抑菌圈直径比 A 纸片大,且差值 $\geq$ 5 mm,可判断该受试菌产 B 类碳青霉烯酶;如 C 纸片抑菌圈直径比 A 纸片大,且差值 $\geq$ 5 mm,可判断该受试菌产 A 类碳青霉烯酶;如仅 D 纸片抑菌圈直径比 A 纸片大,且差值 $\geq$ 5 mm,可判断该受试菌同时产 A 类和 B 类碳青霉烯酶;如 B、C 和 D 纸片抑菌圈直径均比 A 纸片小,且差值 $<$ 5 mm,则判断该受试菌不产 A 类和 B 类碳青霉烯酶。质控菌株为肺炎克雷伯菌 ATCC BAA-1705、ATCC BAA-1706 和 ATCC BAA-2146。

1.3.4 PCR 检测 blaKPC、blaNDM、blaOXA-48、blaIMP、blaVIM 耐药基因 (1)细菌 DNA 标本提取。采用煮沸裂解法制备细菌 DNA 标本,即从培养基上选取新鲜培养的单个菌落加入 0.5 mL 双蒸水,100 $^{\circ}$ C 振荡加热 15 min 后以 10 000 r/min 离心 5 min,留上清液作为被检测 DNA 标本。(2)PCR 检测。根据参考文献[12-13]设计 blaKPC、blaNDM、blaOXA-48、blaIMP、blaVIM 耐药基因的检测引物,引物购自上海生工生物工程技术有限公司,引物序列见表 1。PCR 完成后,取 5 μ L PCR 产物与 1 μ L 6 $\times$ 上样缓冲液混合后加入 2.5%琼脂糖凝胶上样孔中进行电泳,设恒压 110 V,电泳 30 min。最后通过凝胶成像仪观察电泳结果。(3)基因测序。PCR 电泳后观察,将符合预期片段长度的产物交给上海钧济医学检验所有限公司进行测序验证,与 NCBI 网站发布的目的序列进行比对,确定最终碳青霉烯酶的基因型。

表 1 耐药基因引物序列

耐药基因	引物序列(5'-3')
blaNDM	F:GGTTTGCGCATCTGGTTTTTC
	R:CGGAATGGCTCATCACGATC
blaKPC	F:CGTCTAGTTCTGCTGTCTTG
	R:CTTGTCATCCTTGTTAGGCG
blaOXA-48	F:GCGTGGTTAAGGATGAACAC

续表 1 耐药基因引物序列	
耐药基因	引物序列(5′-3′)
blaIMP	R:CATCAAGTTCAACCCAACCG
	F:GGAATAGAGTGGCTTAATCTC
blaVIM	R:GGTTTAAGAAACACCACAC
	F:GATGGTGCGCAGCAGCATA
	R:CGAATGCGCAGCACCAG

表 2 30 株 CRE 对常用抗菌药物的耐药率(%)

抗菌药物	肺炎克雷伯菌 (n=18)	大肠埃希菌 (n=3)	阴沟肠杆菌 (n=6)	产酸克雷伯菌 (n=2)	黏质沙雷菌 (n=1)
头孢哌酮/舒巴坦	88.9	100.0	83.3	100.0	100.0
氨苄西林/舒巴坦	94.4	100.0	—	—	—
哌拉西林/他唑巴坦	94.4	100.0	100.0	100.0	100.0
头孢唑啉	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
头孢他啶	94.4	100.0	100.0	100.0	100.0
头孢曲松	94.4	100.0	100.0	100.0	100.0
头孢吡肟	88.9	100.0	100.0	100.0	100.0
头孢西丁	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
头孢呋辛	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
氨曲南	94.4	66.6	83.3	100.0	100.0
亚胺培南	100.0	100.0	83.3	100.0	100.0
美罗培南	100.0	100.0	100.0	50.0	100.0
阿米卡星	83.3	33.3	0.0	50.0	100.0
庆大霉素	88.9	66.6	50.0	50.0	0.0
环丙沙星	94.4	100.0	83.3	50.0	0.0
左氧氟沙星	94.4	100.0	83.3	50.0	0.0
复方磺胺甲噁唑	55.5	66.6	100.0	50.0	100.0
黏菌素	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
替加环素	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

注:—表示天然耐药。

2.2 mCIM 试验和碳青霉烯酶抑制剂增强试验结果 mCIM 试验结果显示,30 株 CRE 均产碳青霉烯酶。通过碳青霉烯酶抑制剂增强试验对 30 株 CRE 进行分类,8 株产 B 类金属 β-内酰胺酶、21 株产 A 类丝氨酸酶,1 株同时产 B 类金属 β-内酰胺酶和 A 类丝氨酸酶。碳青霉烯酶抑制剂增强试验结果与 PCR 基因测序结果比较,有 29 株结果一致,耐药表型检测与 PCR 基因测序的符合率为 96.7%(29/30),只有 1 株产 blaKPC-2 的菌株,碳青霉烯酶抑制剂增强试验没有检测到,见表 3。

2.3 30 株 CRE 碳青霉烯酶耐药基因类型分布情况 30 株 CRE 通过 PCR 扩增目的基因 blaKPC、blaNDM、blaOXA-48、blaIMP、blaVIM,受试菌中均未发现有 blaOXA-48、blaIMP、blaVIM 基因特异条

1.4 统计学处理 采用 Excel2010 进行数据分析处理。计数资料以例数或百分率进行描述。

2 结 果

2.1 30 株 CRE 对常用抗菌药物的耐药率 神经外科分离的 30 株 CRE 对抗菌药物黏菌素、替加环素均敏感。此外,除黏质沙雷菌对庆大霉素、环丙沙星、左氧氟沙星敏感,阴沟肠杆菌对阿米卡星敏感外,分离的 30 株 CRE 对其余抗菌药物耐药率均较高,见表 2。

带扩增,blaKPC、blaNDM 目的基因扩增结果见图 1、图 2。根据 PCR 结果筛选疑似有目的片段的扩增产物做基因测序。30 株 CRE 中共检出 20 株菌株产 KPC-2,8 株菌株产 NDM-1,1 株菌株同时产 KPC-2 和 NDM-1,1 株菌株产 KPC-3,见表 4。

表 3 碳青霉烯酶抑制剂增强试验(n)

PCR 基因测序	n	碳青霉烯酶抑制剂增强试验					
		EDTA		PBA		EDTA+PBA	
		阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性
blaKPC-2	20	0	20	19	1	19	1
blaNDM-1	8	8	0	0	8	8	0
blaKPC-2+blaNDM-1	1	0	1	0	1	1	0
blaKPC-3	1	0	1	1	0	1	0

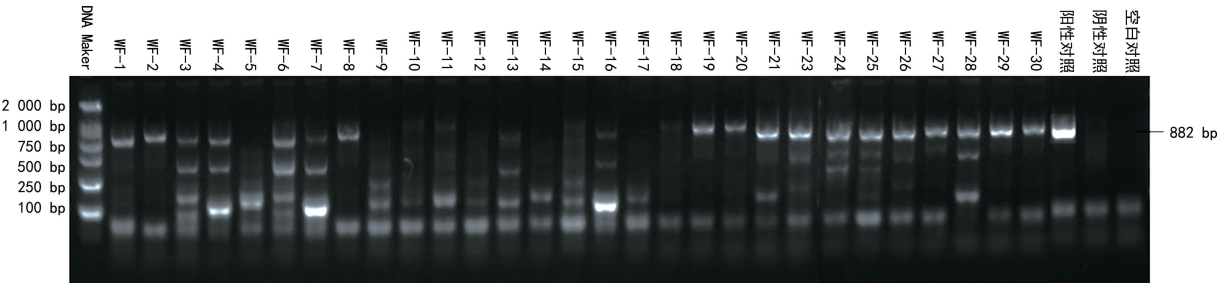


图 1 blaKPC 基因型电泳结果

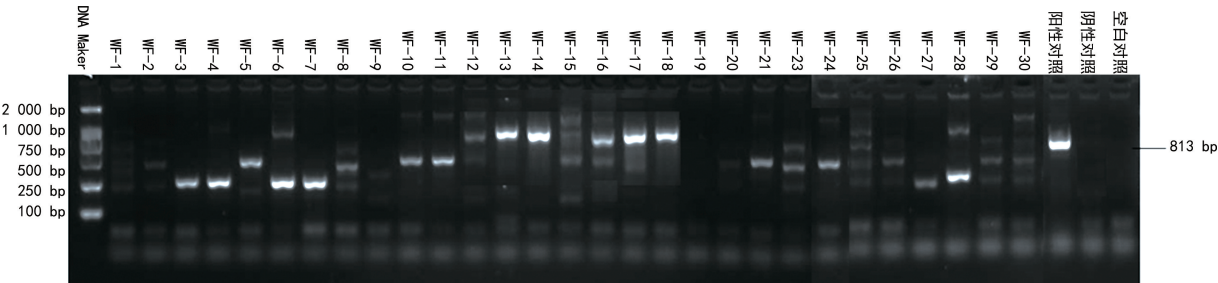


图 2 blaNDM 基因型电泳结果

表 4 30 株 CRE 碳青霉烯酶耐药基因类型分布情况 (n)

细菌	blaKPC-2	blaNDM-1	blaKPC-2+blaNDM-1	blaNDM-5	blaKPC-3
肺炎克雷伯菌	18	0	0	0	0
大肠埃希菌	0	2	1	0	0
阴沟肠杆菌	0	6	0	0	0
产酸克雷伯菌	2	0	0	0	0
黏质沙雷菌	0	0	0	0	1
合计	20	8	1	0	1

3 讨 论

本研究收集了分离自本院神经外科感染患者的 30 株 CRE,60.0%为肺炎克雷伯菌,20.0%为阴沟肠杆菌,10.0%为大肠埃希菌,这些均是神经外科 2019 年 12 月至 2020 年 12 月 CRE 的流行菌株类型,而且这些 CRE 均以产碳青霉烯酶为主要耐药机制,其表型以产 KPC 类酶为主,其次是产金属 β -内酰胺酶 NDM。闫力煜等^[14]对重症监护病房 CRE 的调查结果与本研究基本一致。从 PCR 基因测序结果看,30 株 CRE 的碳青霉烯酶耐药基因以 blaKPC-2 为主,占 66.7% (20/30),其次是 blaNDM-1,占 26.7% (8/30)。PCR 基因测序结果与碳青霉烯酶抑制剂增强试验符合率为 96.7% (29/30)。房锐颖等^[3]对苏州大学附属儿童医院分离的 CRE 耐药基因调查结果显示,分离的 CRE 耐药基因以 blaNDM-2 和 blaNDM-5 为主,与本研究结果存在一定差异。本研究结果还显示,碳青霉烯酶抑制剂增强试验有 1 株肺炎克雷伯菌 (PCR 基因测序结果为产 blaKPC-2) 没有检测到,应排除人为因素及试验条件改变等因素,进一步研究其原因。

药敏试验结果显示,30 株 CRE 对大多数抗菌药

物耐药率均较高,但对替加环素和黏菌素均敏感,但在临床实际应用中这两种抗菌药物单独使用的疗效并不佳,且对肝、肾等造成一定的影响,不良反应大。头孢他啶/阿维巴坦是目前对产 blaKPC 和 blaOXA-48 型丝氨酸碳青霉烯酶的 CRE 比较有效的新型抗菌药物,但对产金属 β -内酰胺酶 blaNDM 的菌株无抗菌活性^[14]。有报道显示,氨曲南/阿维巴坦可以有效抑制金属 β 内酰胺酶菌株^[3];目前也有将氨曲南/阿维巴坦与头孢他啶/阿维巴坦联合应用,成功抑制了产 blaNDM-1 的 CRE 的案例^[15]。因此,准确而快速地鉴定 CRE 产碳青霉烯酶的型别,对于临床合理选择抗菌药物治疗多重耐药菌的感染,降低患者病死率,以及医院感染防控具有重要意义。由于细菌耐药性具有遗传复杂性,目前国际上检测碳青霉烯酶的方法仍以表型检测为主,而分子生物学方法通常作为筛选工具或作为传统方法的快速辅助检测。微生物实验室用于检测碳青霉烯酶的常用表型方法有 Carba NP 试验、mCIM 试验和碳青霉烯酶抑制剂增强试验、基于激光解析时间飞行质谱的检测方法等。Carba NP 试验结果判断较为主观,需有经验的人员进行操作,且试剂需自配,有效期短^[16]。基于激光解析时间飞行

质谱技术所需的质谱仪价格昂贵,在基层医院难以推广,且目前缺乏统一可行的操作方法^[17]。而 PCR 基因测序的方法不适合于临床微生物实验室,耗时长且费用高,碳青霉烯酶抑制剂增强试验是目前比较可靠的快速鉴定碳青霉烯酶表型的方法。

本研究发现,肺炎克雷伯菌产碳青霉烯酶的类型全部是 blaKPC,大肠埃希菌和阴沟肠杆菌主要产 blaNDM,这与目前国内 CRE 的流行趋势相符^[18]。医院神经外科,特别是其重症监护病房中患者病情危重,几乎均进行过气管切开、机械通气、插导尿管等一系列侵入性操作,若操作人员或护理人员不注意手卫生或周围环境、物品消毒不彻底等均易造成 CRE 的传播流行及某些耐药基因在菌株之间传播^[19]。本研究发现,神经外科住院患者感染的 CRE 以肺炎克雷伯菌为主,且以携带 blaKPC-2 耐药基因为主。临床可通过以下方法来减少 CRE 感染的发生率:增加消毒频次和范围,加强共用诊疗器械用品的消毒,由责任护士落实“一人一用一消毒”^[20];严格执行手卫生;加强科室人员管理,固定多药耐药菌感染患者的责任护士,尽量减少人员流动;加强全员医院感染防控培训及督导;院感科增加对神经外科环境检测频次,扩大检测范围等。姜梅杰等^[21]通过对肾内科及重症医学科的耐药大肠埃希菌菌株的分析指出,所有菌株均携带金属酶基因 blaNDM;蒋晓颖等^[22]通过对住院患者的耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌分布情况研究发现,感染这类菌株的患者主要来自重症监护病房。本研究神经外科病房分为普通病房和脑外科监护病房(收治重症患者),交叉感染风险较高,所以从神经外科患者分离的肺炎克雷伯菌产碳青霉烯酶的分布情况及耐药情况与上述研究中的重症病房相似。

综上所述,本院神经外科住院患者感染的 CRE 以肺炎克雷伯菌为主,对大多数抗菌药物高度耐药,碳青霉烯酶以 blaKPC-2 型为主,需要做好医院感染的隔离防护。

参考文献

- [1] 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.
- [2] SMIBERT O, SATLIN M J, NELLORE A, et al. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in solid organ transplantation: management principles [J]. Curr Infect Dis Rep, 2019, 21(7): 26.
- [3] 房锐颖, 张亚萍, 陶云珍, 等. 苏州大学附属儿童医院碳青霉烯类耐药肠杆菌目细菌流行特征及耐药基因分析[J]. 安徽医学, 2022, 43(3): 271-275.
- [4] TZOUVELEKIS L S, MARKOGIANNAKIS A, PSICHOGIOU M, et al. Carbapenemases in Klebsiella pneumoniae and other Enterobacteriaceae: an evolving crisis of global dimensions[J]. Clin Microbiol Rev, 2012, 22(4): 682-707.

- [5] ZHANG R, LIU L Z, ZHOU H W, et al. Nationwide surveillance of clinical carbapenem resistant enterobacteriaceae (CRE) strains in China[J]. EBioMedicine, 2017, 19: 98-106.
- [6] BODENDOERFER E, KELLER P M, MANCINI S. Rapid identification of NDM, KPC, IMP, VIM and OXA-48-like carbapenemase-producing Enterobacteriales from blood cultures by a multiplex lateral flow immunoassay [J]. J Antimicrob Chemother, 2019, 74(6): 1749-1751.
- [7] DOI Y, POTOSKI B A, ADAMS-HADUCH J M, et al. Simple disk-based method for detection of Klebsiella pneumoniae carbapenemase-type beta-lactamase by use of a boronic acid compound [J]. J Clin Microbiol, 2008, 46(12): 4083-4086.
- [8] POURNARAS S, POULOU A, TSAKRIS A. Inhibitor-based methods for the detection of KPC carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in clinical practice by using boronic acid compounds [J]. J Antimicrob Chemother, 2010, 65(7): 1319-1321.
- [9] 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 Microbiol, 2021, 59(12): e0021321.
- [10] 喻华, 朱德妹, 胡付品, 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] 马思旻, 王艾嘉, 谭昆, 等. 神经外科 ICU 疑似耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌医院感染暴发调查与控制[J]. 中华医院感染学杂志, 2021, 31(6): 933-937.
- [12] LUND M, PETERSEN M B, JØRGENSEN A L, et al. Rapid real-time PCR for the detection of IMP, NDM, VIM, KPC and OXA-48 carbapenemase genes in isolates and spiked stool samples [J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2018, 92(1): 8-12.
- [13] 欧阳净. 碳青霉烯酶耐药基因在肠杆菌科细菌中的分布及传播机制研究[D]. 重庆: 中国人民解放军陆军军医大学, 2019.
- [14] 闫力煜, 黎毅敏. 重症监护病房中耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌感染相关危险因素的研究[J]. 中国现代医学杂志, 2022, 32(7): 89-94.
- [15] WILSON G M, FITZPATRICK M, WALDING K, et al. Meta-analysis of clinical outcomes using ceftazidime/avibactam, ceftolozane/tazobactam, and meropenem/vaborbactam for the treatment of multidrug-resistant gram-negative infections [J]. Open Forum Infect Dis, 2021, 8(2): 651.
- [16] SADEK M, JUHAS M, POIREL L, et al. Genetic features leading to reduced susceptibility to Aztreonam-Avibactam among Metallo- β -Lactamase-Producing Escherichia coli isolate [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2020, 64(12): e01659-20.

导致妊娠结局不良^[15]。本研究结果显示,血清 TSP-1 为 1.98 $\mu\text{g/L}$ 时,诊断 HDCP 患者发生妊娠结局不良的灵敏度为 64.4%,特异度为 86.6%,AUC 为 0.798,具有较高的诊断效能。本研究还发现,联合检测血清 PECAM-1、E-选择素和 TSP-1 水平对 HDCP 患者发生妊娠结局不良具有更高的诊断效能,其灵敏度高达 82.2%,特异度为 96.0%,AUC 为 0.945,明显高于 PECAM-1、E-选择素和 TSP-1 的诊断效能,由此说明每项指标之间具有一定的互补性,其具体机制需要进一步研究。

综上所述,血清 PECAM-1、E-选择素和 TSP-1 是反映 HDCP 病情严重程度的指标,是 HDCP 患者发生妊娠结局不良的独立影响因素,3 项指标联合检测对 HDCP 患者发生妊娠结局不良具有较高的诊断效能。

参考文献

[1] TOLOZA F,DERAKHSHAN A,MANNISTO T,et al. Association between maternal thyroid function and risk of gestational hypertension and pre-eclampsia; a systematic review and individual-participant data meta-analysis[J]. Lancet Diabetes Endocrinol,2022,10(4):243-252.

[2] TSAKIRIDIS I,GIOULEKA S,ARVANITAKI A,et al. Gestational hypertension and preeclampsia;an overview of national and international guidelines[J]. Obstet Gynecol Surv,2021,76(10):613-633.

[3] 李燕茹. 妊娠期高血压患者 PECAM-1 LRRFIP PagT 表达及预测子痫前期的 ROC 分析[J]. 河北医学,2022,28(4):589-593.

[4] PAPAKONSTANTINO K,ECONOMOU E,KOUPA E,et al. Antepartum and postpartum maternal plasma levels of E-selectin and VE-cadherin in preeclampsia,gestational proteinuria and gestational hypertension[J]. J Matern Fetal Neonatal Med,2011,24(8):1027-1032.

[5] MARTINEZ-PENA A A,LEE K,PETRIK J J,et al. Gestational exposure to Delta(9)-THC impacts ovarian

follicular dynamics and angiogenesis in adulthood in Wistar rats[J]. J Dev Orig Health Dis,2021,12(6):865-869.

[6] 中华医学会妇产科学分会,妊娠期高血压疾病学组. 妊娠期高血压疾病诊治指南(2020)[J]. 中华妇产科杂志,2020,55(4):227-238.

[7] WANG L,YE W,XIONG W,et al. Effects of blood pressure level management on maternal and perinatal outcomes in pregnant women with mild to moderate gestational hypertension[J]. Ginekol Pol,2020,91(3):137-143.

[8] 赵会荣,高慧莉. 妊娠期高血压患者血清 MCP-1、PECAM-1、组织因子表达及临床意义[J]. 中国计划生育学杂志,2021,29(8):1702-1706.

[9] 邵慧真,刘雪,李超. 丹参川芎嗪联合尼莫地平对妊娠期高血压病人 PECAM-1、AGEs 表达的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2022,20(12):2245-2248.

[10] 侯凌波,李论,成忠. 妊娠期高血压疾病患者血清血小板内皮细胞黏附分子 1 和人可溶性血管内皮生长因子受体 1 的水平[J]. 中华高血压杂志,2019,27(8):776-778.

[11] 张瑜,周红,孟盼盼. NF- κ B、E-selection 和 PLGF 在妊娠期高血压大鼠血清及胎盘中的表达水平及意义[J]. 中国性科学,2021,30(8):88-91.

[12] 罗琼,王晓华. 拉贝洛尔联合酚妥拉明治疗妊娠期高血压患者的疗效及对胎盘血管内皮生长因子的影响[J]. 中国妇幼保健,2020,35(3):415-418.

[13] ANDRAWEEERA P H,DEKKER G A,THOMPSON S D,et al. A functional variant in the thrombospondin-1 gene and the risk of small for gestational age infants[J]. J Thromb Haemost,2011,9(11):2221-2228.

[14] 郭丽敏,柳月霞,刘小丽. 阿司匹林联合拉贝洛尔对妊娠期高血压患者妊娠结局及血清 ET-1、TSP-1 水平的影响[J]. 锦州医科大学学报,2021,42(1):54-57.

[15] 张焕丽,刘晓娜. 拉贝洛尔联合小剂量阿司匹林肠溶片治疗妊娠期高血压[J]. 湖北民族学院学报(医学版),2019,36(3):75-76.

(收稿日期:2022-10-10 修回日期:2023-02-08)

(上接第 1076 页)

[17] 宋洁,陈先华,朱科,等. 头孢他啶/阿维巴坦与氨曲南联合对临床分离碳青霉烯耐药肺炎克雷伯菌的协同作用[J]. 第三军医大学学报,2020,42(20):2026-2030.

[18] DORTET L,BRÉCHARD L,POIREL L,et al. Impact of the isolation medium for detection of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae using an updated version of the Carba NP test[J]. Med Microbiol,2014,63(5):772-776.

[19] OVIANO M,SPARBIER K,BARBA M J,et al. Universal protocol for the rapid automated detection of carbapenem-resistant Gram-negative bacilli directly from blood cultures by matrix-assisted laser desorption/ionisation time-of-flight mass spectrometry (MALDI-TOF/MS)[J]. Int J Antimicrob Agents,2016,48(6):655-660.

[20] HAN R,HU F. China Antimicrobial Surveillance Network (CHINET) study group. dissemination of carbapenemases (KPC,NDM,OXA-48,IMP, and VIM) among carbapenem-resistant Enterobacteriaceae isolated from adult and children patients in China[J]. Front Cell Infect Microbiol,2020,10:314.

[21] 姜梅杰,刘丽娟,赵书平. 亚胺培南耐药大肠埃希菌碳青霉烯酶耐药基因及流行病学的分析[J]. 中国实验诊断学,2022,26(6):791-795.

[22] 蒋晓颖,王东亮,魏莲花,等. 甘肃某三级医院住院患者耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌临床分布及耐药性分析[J]. 中国感染与化疗杂志,2021,21(4):449-455.

(收稿日期:2022-06-15 修回日期:2022-12-12)