

# 替加环素与临床常用抗生素对碳青霉烯耐药高毒力肺炎克雷伯菌体外联合药敏试验

贾艳增, 时东彦 (河北医科大学第二医院检验科, 石家庄 050017)

**摘要:** **目的** 研究替加环素与临床常用抗生素对碳青霉烯耐药高毒力肺炎克雷伯菌 (hypervirulent and carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*, CR-HvKP) 的体外联合抗菌活性。**方法** 收集 2017~2019 年河北医科大学第二医院临床分离非重复性 CR-HvKP 共 20 株。应用微量肉汤稀释法测定替加环素与 5 种抗生素的最低抑菌浓度 (MIC), 采用棋盘稀释法检测替加环素与 5 种抗生素 (多黏菌素、头孢哌酮钠/舒巴坦钠、美罗培南、阿米卡星、磷霉素钠) 的联合药敏试验。**结果** 20 株 CR-HvKP 主要来源于呼吸 ICU 13 例 (65%), 均为 ST11 型, 碳青霉烯酶基因均为 KPC-2 型。血清型 12 株 (60%) 为 K2 型, 为主要的血清型, 1 株 (5%) 为 K1 型。拉丝试验及毒力基因 *ompA2* 均为阳性。替加环素与多黏菌素出现协同作用, 百分比为 60%。替加环素与美罗培南、磷霉素钠、头孢哌酮钠/舒巴坦钠均未出现协同作用。**结论** 替加环素与多黏菌素体外联合有协同作用, 可供临床作为参考治疗 CR-HvKP 感染。

**关键词:** 碳青霉烯耐药高毒力肺炎克雷伯菌 (CR-HvKP); 替加环素; 多黏菌素; 体外联合药敏试验

**中图分类号:** R378.996; R446.5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2021) 03-113-05

**doi:** 10.3969/j.issn.1671-7414.2021.03.026

## Tigecycline in Combination with Commonly Used Antibiotics Against Clinical Isolates of Hypervirulent and Carbapenem-Resistant *Klebsiella Pneumoniae* in Vitro

JIA Yan-zeng, SHI Dong-yan (1. Department of Clinical Laboratory, the Second Affiliated Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the activity of tigecycline combined with commonly used antibiotics against clinical isolates of hypervirulent and carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in vitro. **Methods** A total of 20 strains of non-repetitive CR-HvKP were isolated from the Second Affiliated Hospital of Hebei Medical University from 2017 to 2019. The minimal inhibitory concentrations (MICs) of tigecycline and 9 kinds of commonly used antibacterial agents were determined by using micro broth dilution method. Tigecycline and other antibacterial agents, including colistin, cefoperazone/sulbactam, meropenem, amikacin, fosfomycin combination susceptibility testing was performed by checkerboard dilution method. **Results** Most of the strains were in the respiratory intensive care unit (ICU). Among 20 CR-HvKP isolates, ST11 (100%) was the most predominant clone. KPC-2 (100%) was the most common carbapenemase genes. K2-serotype (60%, 12/20) was the most capsular type, followed by K1-serotype (10%, 1/20). All the 20 strains were both the string test and virulence gene *ompA2* were positive. Tigecycline in combination with colistin showed the best activity against CR-HvKP with synergy rate of 60% (12/20). Tigecycline in combination with meropenem, cefoperazone/sulbactam, amikacin, fosfomycin was not synergy. **Conclusion** Tigecycline in combination with colistin showed synergistic effect in vitro, which could be a choice for treating CR-HvKP infection in clinical practice.

**Keywords:** CR-HvKP; tigecycline; colistin; combination susceptibility testing in vitro

肺炎克雷伯菌是呼吸科常见的条件致病菌<sup>[1]</sup>, 特别是呼吸科重症监护病房及呼吸机辅助呼吸, 可引起严重的肺部感染、尿路感染甚至血流感染。然而, 近年来高毒力肺炎克雷伯菌 (hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*, HvKP) 是一种日益被认识的病原菌, 在呼吸科比较多见, 比普通的肺炎克雷伯菌 (classic *Klebsiella pneumoniae*, cKP) 更具有毒性, 可导致健康的年轻人致病, 包括肝脓肿、肺炎、脑

炎等严重的社区获得性感染, 具有侵袭性<sup>[2-3]</sup>。在过去的观点认为 HvKP 很少对抗生素产生耐药性, 除了天然耐药氨苄西林, 大多数菌株对常用药物均敏感。然而, 目前 HvKP 出现多重耐药, 特别是碳青霉烯耐药高毒力肺炎克雷伯菌株的报道不断增加, 在中国, CR-HvKP 出现可达 15%<sup>[4]</sup>。CR-HvKP 由碳青霉烯耐药肺炎克雷伯菌 (carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*, CRKP) 获得 pLVPK 样毒力

作者简介: 贾艳增 (1990-), 女, 硕士研究生, 主要从事细菌耐药机制的研究, E-mail: 2243433281@qq.com。

通讯作者: 时东彦, E-mail: shidongyan73@163.com。

质粒或 HvKP 获得碳青霉烯耐药基因而形成且可在细菌之间快速传播<sup>[5-6]</sup>。CR-HvKP 具有高毒性、耐药和传播性的特点称为真正超级细菌,给临床治疗和医院感染控制带来巨大的挑战。CR-HvKP 感染的药物极其有限且治疗效果差,预后不良。替加环素是临床上用于泛耐药的革兰阴性杆菌,目前临床上治疗 CR-HvKP 的常用抗生素,但文献报道单独使用替加环素使其敏感性降低疗效差<sup>[7]</sup>。本研究评价替加环素联合临床常用抗生素对抗 CR-HvKP 的效果,为临床治疗 CR-HvKP 感染提供较佳的方案。

## 1 材料与方法

1.1 菌株来源 收集河北医科大学第二医院 2017~2019 年临床分离非重复 CR-HvKP 菌 20 株,分别来自血培养 15 株,腹腔引流液 5 株。

1.2 仪器与药品 全自动微生物鉴定仪(法国生物梅里埃公司 Vitek2 Compact),聚合酶链反应(PCR)扩增仪(美国 Bio-Rad 公司),凝胶成像仪(美国 Bio-Rad 公司),电泳仪(上海康华公司),细菌 DNA 提取试剂盒(北京天根生化科技有限公司),2×Taq Master Mix(北京康为科技有限公司),50×TAE 缓冲液(上海生工有限公司)。哥伦比亚血琼脂、MH 培养基、MH 肉汤培养基(Oxoid 公司),抗生素标准品:替加环素(大连美仑生物技术有限公司),多黏菌素(大连美仑生物技术有限公司),头孢哌酮钠/舒巴坦钠(辉瑞制药有限公司),美罗培南(中国食品药品检定研究院),阿米卡星(中国食品药品鉴定研究院),磷霉素(中国食品药品鉴定研究院)。

## 1.3 方法

1.3.1 菌株鉴定及微量肉汤法药敏试验:采用法国生物梅里埃公司全自动微生物鉴定仪 Vitek2 Compact 进行菌株鉴定及药敏试验,药敏结果判定标准参照 CLSI 2016 年进行药敏结果判读;质控菌株为肺炎克雷伯菌 ATCC700603,大肠埃希菌 ATCC25922。按照 CLSI 标准进行微量肉汤稀释法测定药物的最低抑菌浓度(minimal inhibitory concentration, MIC)值,参照 CLSI 标准判定,头孢哌酮钠/舒巴坦钠及替加环素折点参照美国食品药品监督管理局(food and drug administration, FDA)判读,其中替加环素折点为敏感(S):MIC ≤ 2mg/L,耐药(R):MIC ≤ 8mg/L。

1.3.2 高黏液表型检测:采用拉丝试验方法,用接种环挑取哥伦比亚血琼脂平板上新鲜菌落进行牵拉,重复两次或两次以上,黏液丝形成且长度 ≥ 5 mm 则判断为高黏液表型阳性,黏液丝形成且长度 < 5 mm 判断为阴性。

1.3.3 高毒力肺炎克雷伯菌菌株:参考文献[8-9]

资料,采用 PCR 检测 rmpA/rmpA2 毒力基因、铁载体毒力基因 iroN, iutA, iucA, 碳青霉烯酶基因(KPC-2, NDM-1, OXA, VIM 和 IMP),血清型(K1, K2)。

1.3.4 高毒力肺炎克雷伯菌株的确认:参考文献[10],拉丝试验与 rmpA/rmpA2 基因均为阳性确定为 HvKP。

1.3.5 多位点序列分析(MLST):参考文献[10],通过对肺炎克雷伯菌 7 个管家基因进行扩增测序,采用 Bioedit 软件数据进行分析确定 ST 型。

1.3.6 联合药敏试验采用 96 孔:微量棋盘稀释法检测替加环素和 7 种常用抗生素联合检测对 CR-HvKP 的体外抗菌活性。药物浓度包含敏感、中介、耐药的折点。部分抑菌浓度指数(fractional inhibitory concentration, FICI)=(联合时 A 药的 MIC/单用时 AMIC)+(联合时 B 药的 MIC/单用时 B 药 MIC)。

1.3.7 结果判读:FICI 判断标准:FICI ≤ 0.5 为协同作用,0.5 < FICI ≤ 1 为相加作用,1 < FICI ≤ 2 为无关,FICI > 2 为拮抗。

## 2 结果

2.1 20 株 CR-HvKP 分子生物学及临床特征 见表 1。20 株 CR-HvKP 菌主要来自呼吸 ICU 13 株,所占比例为 65%,气管插管辅助呼吸 16 例,所占比例为 80%,血清型 12 株为 K2 型,所占比例为 60%,1 株为 K1 型,所占比例为 5%。20 株 CR-HvKP 均为 ST11 型。拉丝试验及毒力基因 rmpA2 均为阳性。毒力基因 entB 及 yetS 均为阳性。铁载体毒力基因 iroN, iutA, iucA 分别为 16 株,19 株,7 株,20 株 CR-HvKP 菌碳青霉烯酶基因均为 KPC-2 型。

2.2 20 株 CR-HvKP 临床常用抗生素 MIC 值 见表 2。20 株 CR-HvKP 微量肉汤稀释法检测对替加环素 MIC 在 0.125~1.0mg/L 范围,均敏感;多黏菌素 MIC 在 0.125~1.0mg/L 范围,均敏感;头孢哌酮钠/舒巴坦钠、美罗培南、阿米卡星、磷霉素钠均耐药。

2.3 替加环素联合临床常用药对 20 株 CR-HvKP 的药敏结果 见表 3。替加环素与临床常用抗生素联合药敏结果显示,替加环素与多黏菌素出现协同作用,百分比为 60%。4 种抗生素与替加环素出现相加作用,分别为多黏菌素 B 30%,头孢哌酮钠/舒巴坦钠 30%,美罗培南 10%,阿米卡星 50%。5 种抗生素与替加环素为无关作用,分别为多黏菌素 B 70%,头孢哌酮钠/舒巴坦钠 70%,美罗培南 90%,磷霉素钠 80%,阿米卡星 50%。磷霉素钠与替加环素出现拮抗作用为 20%。

表1 20株CR-HvKP菌分子生物学及临床特征

相关指标		例数
科室	呼吸ICU	13
	急诊ICU	5
	麻醉ICU	2
气管插管辅助呼吸		16
腹部手术		4
标本类型	血培养	15
	腹腔引流液	5
临床症状	肺部感染	20
	尿道感染	15
	腹腔内感染	4
	菌血症	16
MLST分型	ST11	20
血清型	K1	1
	K2	12
	ND (未检测出)	7
拉丝试验阳性		20
毒力基因	rmpA	0
	rmpA2	20
	iroN	16
	iroB	0
	iutA	19
	iucA	7
	entB	20
	yetS	20
	KPC-2	20
	NDM-1	0
	VIM, IMP	0
	OXA	0

表2 20株CR-HvKP临床常用抗生素MIC值(mg/L)

抗生素	MIC50	MIC90	MIC范围
头孢哌酮钠/舒巴坦钠	256	512	64~512
美罗培南	128	256	128~256
阿米卡星	512	1 024	512~1 024
磷霉素钠	512	1 024	512~1 024
替加环素	0.25	0.5	0.125~1.0
多黏菌素B	0.25	0.5	0.125~1

### 3 讨论

过去观点认为HvKP很少对抗生素产生耐药性,除了天然耐药氨基苄西林,大多数菌株对常用药物均敏感,但近年来研究发现HvKP存在多种结合和整合元素,使毒力基因/耐药基因在细菌之间

通过质粒传播<sup>[11-14]</sup>。目前,主要有两种途径形成CR-HVKP:一种是碳青霉烯耐药高毒力肺炎克雷伯菌(carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*, CRKP)通过质粒获得毒力基因而形成CR-HvKP;另一种为HvKP通过质粒获得碳青霉烯酶基因形成的<sup>[13]</sup>,且可以在细菌之间快速传播<sup>[6,14]</sup>。CR-HvKP具有高毒性、耐多药和传播性的特点被称为真正超级细菌,给临床治疗和医院感染控制带来巨大的挑战,因此需要迫切的对这种新型菌进行联合药敏试验,给临床提供更好的治疗方案是十分必要的。

表3 替加环素联合临床常用抗生素对20株

CR-HvKP联合药敏结果[n(%)]				
抗生素	FIC ≤ 0.5	0.5 < FIC ≤ 1	1 < FIC ≤ 2	FIC > 2
多黏菌素B	12 (60.0)	6 (30.0)	2 (10.0)	0 (0.0)
头孢哌酮钠/舒巴坦钠	0 (0.0)	6 (30.0)	14 (70.0)	0 (0.0)
美罗培南	0 (0.0)	2 (10.0)	18 (90.0)	0 (0.0)
磷霉素	0 (0.0)	0 (0.0)	16 (80.0)	4 (20.0)
阿米卡星	0 (0.0)	10 (50.0)	10 (50.0)	0 (0.0)

本研究收集的CR-HVvKP 20株,以黎斌斌等<sup>[10]</sup>文献为参照,拉丝试验与rmpA/rmpA2基因均为阳性确认为高毒力肺炎克雷伯菌,研究结果显示,20株均为rmpA2毒力基因阳性。本研究中,K2是CR-HvKP菌主要血清型,所占比例达60%,与SIU等<sup>[15]</sup>报道类似。20株CR-HvKP菌均为ST11型,碳青霉烯酶基因均为KPC-2型,与DONG等<sup>[16]</sup>报道相似。本研究主要出现血清型为K2,碳青霉烯酶基因为KPC-2型ST11的CR-HvKP。

本研究使用了替加环素与临床常用治疗CRKP的5种抗生素进行组合。研究发现,替加环素与多黏菌素对产生KPC-2的CRKP菌存在协同作用百分比比较高,与TOLEDO等<sup>[17-19]</sup>研究基本类似。POURNARAS等<sup>[20]</sup>研究发现,体外药敏试验中与碳青霉烯类药物完全没有协同作用,本研究结果与其一致,替加环素与美罗培南对产生KPC-2的CRKP菌没有协同作用同时也没有拮抗作用,这与TOLEDO等<sup>[17]</sup>报道的结果一致,但是ZHANG等<sup>[18]</sup>报道是替加环素与美罗培南联合使用时确实有拮抗作用,这有待于进一步研究。同时本研究结果显示,替加环素联合头孢哌酮钠/舒巴坦钠、阿米卡星,磷霉素对抗产KPC-2的CR-HvKP菌感染体外试验无协同作用,而ZHANG等<sup>[18]</sup>报道是替加环素与阿米卡星联合使用时有协同作用。

CR-HvKP感染是复杂的,通常携带多种耐药基因,限制了治疗效果,目前,只有多黏菌素、替加环素、头孢他啶/阿维巴坦等药物仍具有较好的体

外抗 CR-HvKP 活性,而多黏菌素存在潜在的肾毒性限制了其广泛应用,尤其是肾功能不全的患者。头孢他啶/阿维巴坦作为新的药物在逐渐上市,临床抗 CR-HvKP 感染疗效还未能全面评估且只抑制碳青霉烯酶 A 类和 C 类,对 B 类无抗菌活性。临床上目前对于治疗 CRKP 菌感染只有少数的抗生素,其中替加环素、多黏菌素和美罗培南经常用于联合治疗抗感染<sup>[21]</sup>。然而,最推荐的治疗方案以及应该使用哪种抗生素联合治疗 CR-HvKP 至今也没有共识<sup>[22]</sup>。替加环素在中国已被批准用于临床,被认为是用于难以治疗的碳青霉烯耐药菌感染的最后手段<sup>[23]</sup>。然而,近几年来,替加环素出现了耐药性。DU 等<sup>[24]</sup>报道替加环素耐药由 *tetA* 突变基因通过质粒介导产生的。LIU 等<sup>[25]</sup>报道了多黏菌素也出现了 *mcr* 突变基因通过质粒介导产生耐药。文献报道多黏菌素联合用药可以减少耐药性发展,这已在体外研究中得到证实,但未得到临床研究的支持<sup>[26]</sup>。因此,替加环素联合多黏菌素抗 CR-HvKP 菌感染表现出最大的体外协同杀菌作用,本研究结果与其基本相似,该方案可作为治疗 CR-HvKP 菌感染的最后手段。

CR-HvKP 具有高侵袭性、强致病力以及高耐药限制了临床有效药物治疗,使临床面对治疗 CR-HvKP 感染相当的困难,造成 CR-HvKP 感染的高死亡率。本研究结果显示替加环素与多黏菌素体外联合有较大的协同作用,虽然这不能完全说明临床治疗使用时出现同样的效果,但可能为临床治疗 CR-HvKP 感染提供新的治疗思路。

#### 参考文献:

- [1] BENGOCHEA J A, SA PESSOA J. *Klebsiella pneumoniae* infection biology: living to counteract host defences[J]. FEMS Microbiology Reviews, 2019, 43(2): 123-144.
- [2] GU Danxia, DONG Ning, CHEN Sheng, et al. A fat-outbreak of ST11 carbapenem-resistant hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* in a Chinese hospital: a molecular epidemiological study[J]. Lancet Infectious Diseases, 2018, 18(1): 37-46.
- [3] PATEL P K, RUSSO T A, KARCHMER A W. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*[J]. Open Forum Infect Dis, 2014, 1(1): ofu028.
- [4] ZHOU Yun, WANG Xing, SHEN Jun, et al. Endogenous endophthalmitis caused by carbapenem-resistant hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*: A case report and literature review [J]. Ocular Immunology and Inflammation, 2019, 27(7): 1099-1104.
- [5] SHON A S, BAJWA R P, RUSSO T A. Hypervirulent (hypermucoviscous) *Klebsiella pneumoniae*: a new and dangerous breed[J]. Virulence, 2013, 4(2): 107-118.
- [6] ZHOU Kai, XIAO Tingting, DAVID S, et al. Novel subclone of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* sequence type 11 with enhanced virulence and transmissibility, China [J]. Emerging Infectious Diseases, 2020, 26(2): 289-297.
- [7] KARAH N, SUNDSFJORD A, TOWNER K, et al. Insights into the global molecular epidemiology of carbapenem non-susceptible clones of *Acinetobacter baumannii*[J]. Drug Resistance Updates, 2012, 15(4): 237-247.
- [8] SOHEI H, YOHEI D. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*: a call for consensus definition and international collaboration [J]. Journal of Clinical Microbiology, 2018, 56(9): e00959-18.
- [9] RUSSO T A, MARR C M. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*[J]. Clinical Microbiology Reviews, 2019, 32(3): e00001-e00019.
- [10] 黎斌斌, 刘颖梅, 王春雷, 等. 肺炎克雷伯菌血流感染的临床及分子特征 [J]. 中华检验医学杂志, 2015, 38(9): 627-631.
- [11] LI Binbin, LIU Yingmei, WANG Chunlei, et al. Clinical and molecular characteristics of bloodstream infection caused by *K. pneumonia* [J]. Chinese Journal of Laboratory Medicine, 2015, 38 (9) : 627-631.
- [12] LAM M, WYRES L, DUCHENE S, et al. Population genomics of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* clonal-group 23 reveals early emergence and rapid global dissemination[J]. Nature Communications, 2018, 9(1): 2703.
- [13] ZHAN Lingling, WANG Shanshan, GUO Yinjuan, et al. Outbreak by hypermucoviscous *Klebsiella pneumoniae* ST11 isolates with carbapenem resistance in a tertiary hospital in China[J]. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 2017, 7: 182.
- [14] WONG M H Y, SHUM H P, CHEN J H K, et al. Emergence of carbapenem-resistant hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*[J]. The Lancet Infectious Diseases, 2018, 18(1): 24.
- [15] 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.
- [16] SIU L K, HUANG D B, CHIANG T. Plasmid transferability of KPC into a virulent K2 serotype *Klebsiella pneumoniae*[J]. BMC Infectious Diseases, 2014, 14: 176.
- [17] DONG Ning, LIN Dachuan, ZHANG Rong, et al. Carriage of blaKPC-2 by a virulence plasmid in hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*[J]. the Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2018, 73(12): 3317-3321.
- [18] TOLEDO P V M, ARANHA J A A, AREND L N, et al. Activity of antimicrobial combinations against KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* in a rat model and time-kill assay[J]. Antimicrobial Agents and

- Chemotherapy, 2015, 59(7): 4301-4304.
- [18] ZHANG Jisheng, YU Lan, FU Yanjun, et al. Tigecycline in combination with other antibiotics against clinical isolates of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in vitro[J]. Annals of Palliative Medicine, 2019, 8(5): 622-631.
- [19] DUNDAR D, DUYMAZ Z, GENC S, et al. In-vitro activities of imipenem-colistin, imipenem-tigecycline, and tigecycline-colistin combinations against carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*[J]. Journal of Chemotherapy (Florence, Italy), 2018, 30(6/8): 342-347.
- [20] POURNARAS S, VRIONI G, NEOU E, et al. Activity of tigecycline alone and in combination with colistin and meropenem against *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)-producing *Enterobacteriaceae* strains by time-kill assay[J]. International Journal of Antimicrobial Agents, 2011, 37(3): 244-247.
- [21] MORICI P, FLORIO W, RIZZATO C, et al. Synergistic activity of synthetic N-terminal peptide of human lactoferrin in combination with various antibiotics against carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* strains[J]. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases, 2017, 36(10): 1739-1748.
- [22] YU Wei, SHEN Ping, BAO Zhang, et al. In vitro antibacterial activity of fosfomycin combined with other antimicrobials against KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*[J]. International Journal of Antimicrobial Agents, 2017, 50(2): 237-241.
- [23] NI Wentao, LI Guobao, ZHAO Jin, et al. Use of monte carlo simulation to evaluate the efficacy of tigecycline and minocycline for the treatment of pneumonia due to carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*[J]. Infectious Diseases (London, England), 2018, 50(7): 507-513.
- [24] DU Xiaoxing, HE Fang, SHI Qiucheng, et al. The rapid emergence of tigecycline resistance in bla KPC-2 harboring *Klebsiella pneumoniae*, as mediated in vivo by mutation in teta during tigecycline treatment[J]. Front Microbiol, 2018, 9: 648.
- [25] LIU Yiyun, WANG Yang, WALSH T R, et al. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study[J]. The Lancet Infectious Diseases, 2016, 16(2): 161-168.
- [26] GHAFUR A, DEVARAJAN V, RAJA T, et al. Monotherapy versus combination therapy against nonbacteremic carbapenem-resistant gram-negative infections: a retrospective observational study[J]. Indian Journal of Critical Care Medicine : Peer-reviewed, 2017, 21(12): 825-829.

收稿日期: 2020-11-21

修回日期: 2020-11-28

## (上接第99页)

- ZHOU Lanping, YANG Min, DING Yan, et al. Study on the cognition of nurses in intensive care unit in the prevention of ventilator associated pneumonia [J]. Laboratory Medicine and Clinic, 2017, 14(11):1631-1633.
- [5] 胡道军, 郁森, 张洪磊, 等. 基于 Logistic 回归和 ROC 曲线综合评价 IMA, NLR, hs-CRP 和 CK-MB 联合检测对早期急性心肌梗死的诊断价值 [J]. 现代检验医学杂志, 2016, 31(5): 76-80.
- HU Daojun, YU Miao, ZHANG Honglei, et al. Comprehensive evaluation of the diagnostic value of the combined detection of IMA, NLR, hs-CRP and CK-MB for acute myocardial infarction based on ROC curve and logistic regression analysis [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2016, 31(5): 76-80.
- [6] 刘冰, 杨帅, 赵岩, 等. 急性心肌梗死患者血清白细胞介素 16 及和肽素检测的临床意义 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2020, 28(8): 711-715.
- LIU Bing, YANG Shuai, ZHAO Yan, et al. Clinical significance of serum IL-16 and copeptin in patients with acute myocardial infarction [J]. Chinese Journal of Arteriosclerosis, 2020, 28(8): 711-715.
- [7] 房秋菊, 李晓杰. 探讨和肽素在急性心肌梗死临床诊断中的作用 [J]. 中国卫生标准管理, 2020, 11(4): 33-35.
- FANG Qiuju, LI Xiaojie. The role of heptin in the clinical diagnosis of acute myocardial infarction [J]. China Health Standard Management, 2020, 11(4): 33-35.
- [8] 达晶, 张超, 吴红葵, 等. 急性心肌梗死患者血浆 miRNA-423-5p 与整合素连接激酶水平表达对评价近期临床预后的价值 [J]. 现代检验医学杂志, 2020, 35(5): 33-37.
- DA Jing, ZHANG Chao, WU Hongkui, et al. Expression of plasma miRNA-423-5p and integrin-linked kinase levels in patients with acute myocardial infarction for evaluating recent clinical outcomes [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2020, 35(5): 33-37.
- [9] 宋倩, 张雯. 急性心肌梗死患者血浆 PCSK9 水平对临床不良事件发生的预测价值分析 [J]. 现代检验医学杂志, 2020, 35(3): 72-77.
- SONG Qian, ZHANG Wen. Analysis of the predictive value of plasma PCSK9 level on clinical adverse events in patients with acute myocardial infarction [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2020, 35(3): 72-77.
- [10] 周萍, 肖尧, 袁瑞丽, 等. 血清 Hcy 和 hs-CRP 水平检测在 AMI 早期临床诊断中的临床应用 [J]. 现代检验医学杂志, 2016, 31(6): 79-81.
- ZHOU Ping, XIAO Yao, YUAN Ruili, et al. Application value of serum Hcy and hs-CRP levels in early diagnosis of AMI [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2016, 31(6): 79-81.

收稿日期: 2020-12-29

修回日期: 2021-02-22