2016 ~ 2022 年昆明市临床分离铜绿假单胞菌耐药性变迁及交叉耐药表型分析

卢 赞，赵红燕，李春付，李代碧，贺 洋，尹利民
（昆明市第一人民医院 / 昆明医科大学附属甘美医院，昆明 650221）

摘 要: 目的 了解该院七年来铜绿假单胞菌耐药率变化及耐药表型特征，为铜绿假单胞菌感染早期经验治疗提供依据，并为后期耐药机制研究奠定一定的基础。**方法** 使用 Whonet 5.6 软件按年统计昆明市第一人民医院 2016 ~ 2022 年从临床标本分离并报告的铜绿假单胞菌药物敏感性数据，以亚胺培南、美罗培南、头孢他啶及头孢吡肟等药物为主要观察对象，统计并分析上述药物不同耐药性组合下其它抗生素耐药性情况。**结果** 七年共检出铜绿假单胞菌 1 920 株，其中多黏菌素耐药率最低为 1%；阿米卡星、庆大霉素、妥布霉素平均耐药率分别为 6.4%，8.6%，5.1%；喹诺酮类与哌拉西林 / 他唑巴坦、头孢他啶、头孢吡肟耐药率相似，在 10% ~ 20% 之间；亚胺培南和美罗培南未显示出更优秀的敏感性，耐药率分别为 21.3% 和 18.4%。各主要抗生素耐药率在七年间存在波动，多数自 2017 年上升，至 2018 年达峰值后回落，2020 年后趋于平稳并与国内平均水平一致；亚胺培南敏感株 1 393 株，该部分美罗培南敏感率为 96.2%；美罗培南敏感株 1 451 株，该部分亚胺培南敏感率为 89%。亚胺培南、美罗培南均耐药共 369 株，该部分头孢他啶敏感率为 33.1%。β - 内酰胺类抗生素耐药种类越多，阿米卡星、环丙沙星敏感率越低。**结论** 该院铜绿假单胞菌药物敏感性总体较好，应坚持严格的抗生素使用管理。氨基糖苷类可作为经验治疗首选药物，喹诺酮类次之，碳青霉烯类和头孢他啶亦为备选。该院铜绿假单胞菌对 β - 内酰胺类抗生素耐药机制呈多样性，碳青霉烯耐药株可由不同机制分别或共同介导。

关键词：铜绿假单胞菌；耐药率；交叉耐药；耐药表型
中图分类号：R378.991；R446.5 **文献标志码**：A **文章编号**：1671-7414（2024）06-189-06
doi:10.3969/**j.issn.**1671-7414.2024.06.033

Changes in Drug Resistance and Cross-resistance Phenotype Analysis of *Pseudomonas aeruginosa* Clinical Isolates from 2016 to 2022 in Kunming

LU Zan, ZHAO Hongyan, LI Chunfu, LI Daibi, HE Yang，Yin Limin（*Kunming First People's Hospital/Ganmei Hospital Affiliated to Kunming Medical University*，*Kunming* 650221，*China*）

Abstract: **Objective** To provide some evidence for early empirical treatment of infections caused by *Pseudanonas aeruginosa* (PA) and establish a certain foundation for further studies on its resistance mechanisms. Analyzed the resistance rate of PA and the phenotype characteristics for seven years at this hospital. **Methods** Using Whonet 5.6 software, the drug sensitivity data of PA isolated and reported from clinical specimens at Kunming First People's Hospital from 2016 to 2022 were analyzed annually. Imipenem, meropenem, ceftazidime, and cefepime were the main observation objects, statisticaly analyze the resistance of other antibiotics under different drug resistance combinations of the above-mentioned drugs **Results** A total of 1 920 strains of PA were detected in 7 years, with polymyxins exhibiting the lowest resistance rate at 1%. The average resistance rates for Amikacin, Gentamicin and Tobramycin were 6.4%, 8.6% and 5.1%, respectively. The resistance rates of Quinolones, Piperacillin/Tazobactam, Ceftazidime, and Cefepime were similar, ranging from 10% ~ 20%. Imipenem and Meropenem did not show better sensitivity, with resistance rates of 21.3% and 18.4%, respectively. The resistance rates of major antibiotics have fluctuated over the past 7 years, mostly increasing from 2017 to reaching a peak in 2018 and then falling back. And then stabilized with the domestic average level. 1 393 strains were sensitive to Imipenem, and the sensitivity rate of Meropenem in this part was 96.2%. 1 451 strains were sensitive to Imipenem, and 89% of them were sensitive to Meropenem at the same time. 369 strains were both resistant to Imipenem and Meropenem, and 33.1% of them were sensitive to Ceftazidime. The more resistant to β -lactam, the lower the sensitivity rate to Amikacin and Ciprofloxacin. **Conclusion** The overall drug sensitivity of PA in this hospital is relatively good. Should adhere to strict management of antibiotic use. Aminoglycosides can be the preferred drugs for empirical treatment, followed by Quinolones, and Carbapenems and Ceftazidime are also candidates. PA has diverse resistance mechanisms

基金项目：昆明市卫生健康委员会卫生科研项目（2022-11-01-022）。
作者简介：卢赞（1978–），男，学士，副主任技师，研究方向：临床微生物检验，E-mail：luzan_km@163.com。
通讯作者：赵红燕（1987–），女，学士，主管技师，研究方向：临床微生物检验，E-mail：356757362@qq.com。

to β-lactam antimicrobials, and carbapenem-resistant strains can be mediated by different mechanisms or jointly.

Keywords：*Pseudomonas aeruginosa*；drug resistance rate；cross resistance；drug resistance phenotype

铜绿假单胞菌（*Pseudomonas aeruginosa*，PA）是一种与人类关系密切[1]的条件致病菌，常引起免疫力低下、重症监护室及具有结构性肺部疾病患者的感染[2-3]，在住院患者中分离率居第四位[4]。其具有多种常见的感染危险因素[5]和复杂的耐药机制，约有 99%[6]的临床分离株能产生生物膜，成为高发病率和高死亡率感染的重要原因[7]。掌握本地 PA 耐药流行资料，对改善 PA 感染治疗效果至关重要。因此，本文对本院七年来 PA 的耐药性变化和主要抗生素交叉耐药表型进行了分析，以期为临床早期抗感染治疗提供依据，发现可能的耐药机制分布情况。

1 材料与方法

1.1 研究对象 2016 年 1 月 ~ 2022 年 12 月从昆明市第一人民医院各类临床标本中分离的铜绿假单胞菌 1 920 株，同一患者相同部位检出的菌株不重复统计。

1.2 仪器与试剂 Bruker Microflex 质谱仪（德国 Bruker Dalonik 公司）；Vitek2-Compact 全自动细菌鉴定药敏分析仪及配套 GN14，GN16 及 N335 药敏卡（法国梅里埃公司）；纸片扩散法纸片（英国 OXOID 公司）。

1.3 方法 细菌分离培养按照《全国临床检验操作规程》第 4 版执行，稀释法药敏试验使用 Vitek 2-Compact 按仪器标准操作程序操作，纸片扩散法药敏试验根据美国临床实验室标准化协会（CLSI）M100 文件操作，折点执行 CLSI-M100 第 32 版。

1.4 统计学分析 将实验室信息系统中 2016 ~ 2022 年已报告的原始数据完整导出，并使用 BacLink 转换为 Whonet 软件可识别文件格式，使用 Whonet 5.6 软件进行 PA 耐药率统计。以头孢他啶、亚胺培南、美罗培南等药物及不同耐药性组合为条件，统计不同组合下各主要抗生素敏感率。

2 结果

2.1 菌株来源与分布 自 2016 ~ 2022 年累计检出 1 920 株 PA，逐年检出数分别为 255，296，295，311，248，258 和 257 株。其中痰 1 539 株，尿液 131 株，分泌物 74 株，引流液 66 株，血液 32 株，纤支镜灌洗液 27 株，其它胸腹腔积液、组织液等共 51 株。科室主要来自于呼吸与危重症医学科 758 株，ICU 323 株，全科医学科 230 株，神经外科 157 株，泌尿外科 65 株，其它科室合计 387 株。

2.2 2016 ~ 2022 年主要抗生素耐药率变化 见表 1 和图 1。耐药率最低的是多黏菌素，其次为氨基糖苷类，阿米卡星、庆大霉素、妥布霉素平均耐药率均不足 10%，喹诺酮类与哌拉西林 / 他唑巴坦、头孢他啶、头孢吡肟耐药率相似，在 10% ~ 20% 之间。亚胺培南和美罗培南相对略高，分别为 21.3% 和 18.4%。七年间，各主要抗生素耐药性均存在波动，以 2016 年为起始，多数自 2017 年上升，至 2018 年达最高峰后下降，至 2020 年趋于平稳。

表 1 铜绿假单胞菌七年耐药率（%）

抗生素	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	平均
PIP	11.4	23.3	39.3	26.8	24.8	20.4	17.4	19.0
TCC	32.7	23.9	19.6	50.0	40.7	47.3	48.4	34.2
TZP	6.9	17.9	31.5	18.9	22.0	29.6	31.7	17.5
CAZ	10.9	21.1	38.4	25.7	27.7	16.0	16.1	17.6
FEP	5.0	16.2	31.4	23.7	19.4	8.1	5.4	11.9
ATM	23.0	20.7	33.3	29.2	24.0	25.0	23.7	19.6
IPM	21.9	31.0	37.6	34.1	27.9	28.2	29.6	21.3
MEM	24.6	25.2	35.1	32.9	24.4	21.1	22.6	18.4
AMK	1.9	8.1	21.5	16.6	4.2	3.7	0.7	6.4
GEN	5.6	14.2	23.2	17.0	5.0	6.2	3.3	8.6
TOB	5.1	7.4	16.1	18.2	7.4	4.8	0.9	5.1
CIP	17.3	20.5	32.4	28.0	11.5	16.0	11.4	14.1
LEV	16.6	22.8	32.0	29.2	14.4	23.5	19.2	15.7
POL	0.7	0.2	0	*	6.2	1.5	1.9	1.0

注：PIP- 哌拉西林，TCC- 替卡西林 / 克拉维酸，TZP- 哌拉西林 / 他唑巴坦，CAZ- 头孢他啶，FEP- 头孢吡肟，ATM- 氨曲南，IPM- 亚胺培南，MEM- 美罗培南，AMK- 阿米卡星，GEN- 庆大霉素，TOB- 妥布霉素，CIP- 环丙沙星，LEV- 左氧氟沙星，POL- 多黏菌素，*- 未检测。

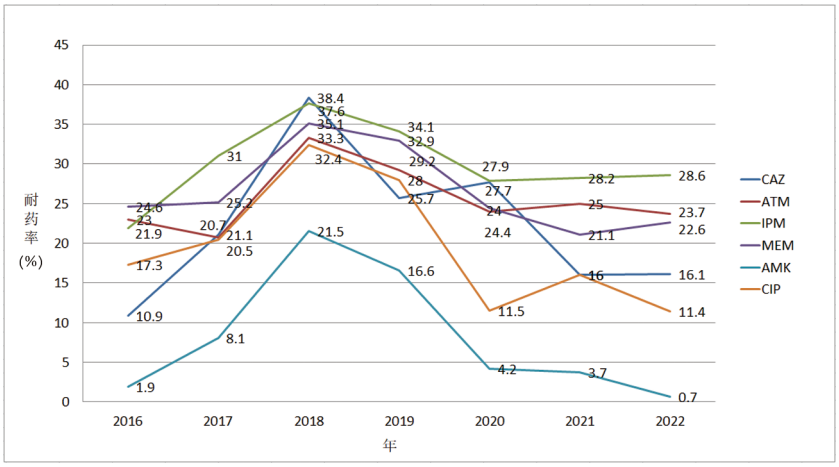

图 1　铜绿假单胞菌 7 年主要抗生素耐药率变化趋势

2.3　主要抗生素交叉耐药率　见表 2。亚胺培南敏感株 1 393 株，该部分美罗培南敏感率为 96.2%。美罗培南敏感株 1 451 株，该部分亚胺培南敏感率为 89.0%。头孢他啶敏感株 1 495 株，该部分亚胺培南和美罗培南敏感率分别为 80.3% 和 87.6%。亚胺培南和美罗培南均耐药株 369 株，该部分头孢他啶敏感率为 33.1%。阿米卡星和环丙沙星敏感率自单独亚胺培南耐药组的 72.5% 和 50.9% 降至 4 种 β - 内酰胺类均耐药组的 33.9% 和 22.4%。

表 2　1 920 株 PA 主要抗生素交叉耐药性（敏感率 %）

耐药组合	*n*	IPM	MEM	PIP	TZP	CAZ	FEP	ATM	AMK	CIP
IPM-S	1 393	100	96.2	79.7	85.2	86.6	89.7	74.9	97.8	88.2
MEM-S	1 451	89	0	80.8	87.6	87.9	90.9	76.6	97.7	89.7
IPM，MEM-S	1 300	100	100	80.9	87.2	88	90.8	76.9	97.8	89.5
CAZ-S	1 495	80.3	87.6	88	91.9	100	96.5	80	97.5	88.4
IPM-R	472	0	9.1	31.4	39	42.6	45.6	27.6	72.5	50.9
MEM-R	395	3.8	0	22.9	32.7	33.2	36.2	17.1	68.1	45.6
IPM，MEM-R	369	0	0	22.6	30.4	33.1	36	16.3	66.7	45.9
CAZ-R	385	33.2	32.7	3.4	10.4	0	11.4	8.4	67.2	49.4
IPM，MEM，CAZ-R	224	0	0	1.3	2.3	0	3.6	4	47.8	35.2
IPM，MEM，CAZ，FEP-R	171	0	0	0.6	2.4	0	0	3.5	33.9	22.4

注：IPM-S 表示 IPM 敏感，IPM-R 表示 IPM 耐药，IPM，MEM-S 表示 IPM，MEM 均敏感，余同。

3　讨论

铜绿假单胞菌具有多种耐药基因，在酸性条件下更易被诱导而耐药[8]。本研究中，哌拉西林作为抗 PA 活性最强的青霉素类药物，虽总体耐药率不高，但因有部分中介结果，其总体敏感率未达 70%，ATM 亦是如此。TCC 耐药率多年保持 30% 以上，上述三种抗生素已不宜作为本院 PA 感染的经验治疗选择。由于他唑巴坦能抑制超广谱 β - 内酰胺酶（ESBL），不能抑制头孢菌素酶（Ampc 酶）和碳青霉烯酶，因此本研究中 TZP 耐药率较 PIP 低的 1.5% 部分应为仅产 ESBL 或水解能力更弱的 β - 内酰胺酶的菌株。大多数国家 PA 对碳青霉烯类耐药率为 10%~50%[9]，本研究中各年 IPM 和 MEM 耐药率均在此范围，也与中国细菌耐药监测网（CHINET）发布的 2021 年（23%，18.9%）数据[10]基本一致，但高于全国细菌耐药监测网（CARSS）发布的 2020 年[4]（17.4%，14.4%）和 2019 年[11]（18.2%，15.1%）数据。头孢烯类的 CAZ，FEP 与喹诺酮类的 CIP，LEV 耐药率均在 10% ~ 20%，略高于两网监测数据：CARSS 2020 年为 CAZ：13.8%，FEP：9.7%，CIP：12.2%，LEV：13.4%[4]，CHINET 2021 年 CAZ：14.2%，FEP：9.4%，CIP：11.4%，LEV：13.2%[10]。氨基糖苷类总体耐药率均较低，也与两网数据基本一致，GONZÁLEZ-DÍAZ 等[12]报道了西班牙一医院 AMK 耐药率为 23.1%，远高于本研究结果，说明不同国家流行的菌株可能有不同的耐药基因。本研究所有观察的药物中，多黏菌素耐药率最低，这与临床重新审视多黏菌素的使用价值时间较短，并被严格控制使用有关。

图 1 可见，碳青霉烯类抗生素作为抗菌活性强大的药物，抗 PA 活性并无优势，多年处于常用抗生素耐药率的相对高位。6 种抗生素耐药率除 ATM 在 2017 年下降外，整体表现为自 2016 年上升，至 2018 年达高峰，后逐年缓慢下降至平均水平附近，其中 CIP，AMK 在 2020 年下降幅度较大，这与两网 2014 ~ 2019 年上述 6 种药物耐药率均呈平缓下降的趋势 [13-14] 不一致。抗生素使用频度和强度是导致细菌耐药性改变的重要因素 [15]，上述现象说明本院 2019 年之前抗生素使用管理可能不够严格，现已改善，应当继续保持。

细菌对抗生素的耐药范围与其携带耐药基因的种类和数量有关，与敏感菌株相比，耐药的 PA 携带有更多的耐药基因 [16]，显示出对各类抗生素复杂的耐药表型。产生包括青霉素酶、ESBL，AmpC 酶、碳青霉烯酶等水解酶是 PA 对 β - 内酰胺类抗生素的主要耐药机制，各种水解酶对底物的水解能力差异导致耐药表型的差异。此外，膜孔蛋白缺失及主动外排增强亦是碳青霉烯类耐药的重要机制 [17]。表 2 显示，IPM 敏感菌株中有 3.8% 的菌株 MEM 不敏感，MEM 敏感菌株中则有 11% 的菌株 IPM 不敏感，可能是二者对 β - 内酰胺酶稳定性的差异所致 [18]，特别是菌株高产 Amp C 酶 [19] 时易出现此表型，也可能为外排泵内膜蛋白对二者亲和性差异所致。IPM 和 MEM 均敏感菌株中，PIP，CAZ，FEP 和 ATM 敏感率在 80% ~ 90%，IPM 和 MEM 均敏感提示菌株不产碳青霉烯酶，且无膜孔蛋白及外排增强变异，因此该四种药物不敏感的原因主要为产非碳青霉烯酶的 β - 内酰胺酶 [20]。CAZ 敏感组菌株提示不产碳青霉烯酶，因碳青霉烯药物对 β - 内酰胺酶的稳定性远优于 CAZ，故此部分菌株 IPM 和 MEM 敏感率未达 100%，提示不敏感部分机制为膜孔蛋白缺失或外排增强所致。IPM-R，MEM-R 以及 IPM，MEM-R 菌株中对碳青霉烯酶不能耐受的青霉素类、头孢菌素类仍具有 20% ~ 40% 的敏感率，进一步说明有一定量的碳青霉烯耐药菌株是由于膜孔蛋白缺失或外排增强所致，而非产水解酶。在 IPM 耐药的菌株中，MEM 具有 9.1% 的敏感率，高于 MEM 耐药菌株中 IPM 的敏感率 3.8%。二者敏感性的差异可能因三联外排系统中转运蛋白底物选择性的差异所致 [21]。IPM 单独敏感比 IPM，MEM 均敏感多出的 93 株菌，其耐药机制亦是如此。IPM，MEM，CAZ，FEP-R 菌株中主要为产碳青霉烯酶菌株，一般来说，TZP 和 PIP 对酶的稳定性不及 CAZ 和 FEP，此菌株中 TZP 和 PIP 仍具敏感性，可能为实验误差所致。因 ATM 对锌依赖的金属酶具有耐受性 [9, 22]，故 ATM 仍具 3.5% 敏感率的结果提示少部分菌株产生金属型碳青霉烯酶。AMK 和 CIP 的敏感率在 β - 内酰胺类抗生素敏感的队列中保持较高水平，在 β - 内酰胺类耐药队列则明显降低，且在产碳青霉烯酶队列耐药率最低。有报道在多重耐药的 PA 中具有高水平表达的 gyrA 基因 [23]，另在携带 KPC-2VIM-2 基因的 PA 中检出编码氨基糖苷类耐药的 rmtD1 基因 [24]。本院 PA 可能有菌株具上述耐药基因，也提示碳青霉烯酶编码基因的表达可能促进喹诺酮类和氨基糖苷类耐药基因的表达，表现出协同耐药的表型。PA 是一种耐药性复杂的微生物，在多重耐药 PA 中，同一菌株可同时具备多种耐药机制。除已知的耐药机制外，PA 独特的群体感应系统调控基因及毒力调控基因亦能影响其耐药性 [25-27]，导致耐药表型复杂甚至难于解释，因此，仅通过耐药表型推测 PA 耐药机制不能反映真实情况，这也是本研究不足之处，有必要对 PA 的耐药机制进行分子层面的研究。

综上，本院 PA 对临床常用抗生素耐药性七年来经过 2018 年的高位后逐渐回落至与全国平均水平基本一致，医院应坚持抗生素使用严格管理，稳定并进一步改善抗生素敏感性。目前总体敏感性较好，氨基糖苷类可作为首选经验治疗药物，其次为喹诺酮类。头孢他啶及碳青霉烯类耐药性虽稍高，但未达 30%，仍可作为备选用药。本院 PA 耐药机制呈多样性表现，碳青霉烯耐药菌株由多种机制分别或同时介导，表现为碳青霉烯类耐药率高于对水解酶稳定性和抗菌活性不如碳青霉烯类的其它 β - 内酰胺类抗生素以及亚胺培南与美罗培南耐药率存在差异。

参考文献：

[1] CRONE S, VIVES-FLÓREZ M, KVICH L, et al. The environmental occurrence of *Pseudomonas aeruginosa* [J]. APMIS, 2020, 128(3): 220-231.

[2] CAMUS L, VANDENESCH F, MOREAU K. From genotype to phenotype: adaptations of *Pseudomonas aeruginosa* to the cystic fibrosis environment[J]. Microbial Genomics, 2021, 7(3): mgen000513.

[3] PANG Zheng, RAUDONIS R, GLICK B R, et al. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* : mechanisms and alternative therapeutic strategies[J]. Biotechnology Advances, 2019, 37(1): 177-192.

[4] 全国细菌耐药监测网 . 2020 年全国细菌耐药监测报告 [J]. 中华检验医学杂志 , 2022, 45(2): 122-136.
China Antimicrobial Resistance Surveillance System. 2020 National antimicrobial resistance surveillance report [J]. Chinese Journal of Laboratory Medicine, 2022, 45(2): 122-136.

[5] 吴志农 , 熊敏 , 谢丹 , 等 . 耐碳青霉烯铜绿假单胞菌医院感染的临床特征及危险因素分析 [J]. 现代检验医学杂志 , 2020, 35(5): 137-141.

WU Zhinong, XIONG Min, XIE Dan, et al. Clinical characteristics and risk factors in patients with Carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection in hospital[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2020, 35(5): 137-141.

[6] YOUSEFPOUR Z, DAVARZANI F, OWLIA P. Evaluating of the effects of Sub-MIC concentrations of gentamicin on biofilm formation in clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*[J]. Iranian Journal of Pathology, 2021, 16(4): 403-410.

[7] JURADO-MARTÍN I, SAINZ-MEJÍAS M, MCCLEAN S. *Pseudomonas aeruginosa*: an audacious pathogen with an adaptable arsenal of virulence factors[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2021, 22(6): 3128.

[8] LIN Qiao, PILEWSKI J M, DI Y P. Acidic microenvironment determines antibiotic susceptibility and biofilm formation of *Pseudomonas aeruginosa* [J]. Frontiers in Microbiology, 2021, 12: 747834.

[9] HAMMOUDI HALAT D, AYOUB MOUBARECK C. The intriguing carbapenemases of *Pseudomonas aeruginosa*: current status, genetic profile, and global epidemiology[J]. the Yale Journal of Biology and Medicine, 2022, 95(4): 507-515.

[10] 胡付品 , 郭燕 , 朱德妹 , 等 . 2021 年 CHINET 中国细菌耐药监测 [J]. 中国感染与化疗杂志 , 2022, 22(5): 521-530.
HU Fupin, GUO Yan, ZHU Demei, et al. 2021 CHINET China bacterial drug resistance monitoring[J]. Chinese Journal of Infection and Chemotherapy, 2022, 22(5): 521-530.

[11] 国家卫生健康委合理用药专家委员会 , 全国细菌耐药监测网 . 2019 年全国细菌耐药监测报告 [J]. 中国合理用药探索 , 2021, 18(3): 1-11.
Committee of Experts on Rational Use of National Health Commission of the P R CHINA, China Antimicrobial Resistance Surveillance System. 2019 National antibiotic resistance surveillance report full-text in Chinese [J]. Chinese Journal of Rational Drug Use, 2021, 18(3): 1-11.

[12] GONZÁLEZ-DÍAZ A, MEDINA-POLO J, ABAD-LÓPEZ P, et al. The challenge of *Pseudomonas aeruginosa* related infections in a Urology Ward: Epidemiology, risk factors and patterns of antibiotic resistance[J]. Archivos Espanoles de Urologia, 2020, 73(4): 299-306.

[13] 全国细菌耐药监测网 . 全国细菌耐药监测网 2014-2019 年细菌耐药性监测报告 [J]. 中国感染控制杂志 , 2021, 20(1): 15-30.
China Antimicrobial Resistance Surveillance System. Antimicrobial resistance of bacteria: surveillance report from China Antimicrobial Resistance Surveillance System in 2014-2019 [J]. Chinese Journal of Infection Control, 2021, 20(1): 15-30.

[14] 全国细菌耐药监测网 . 全国细菌耐药监测网 2014-2019 年临床分离非发酵革兰阴性杆菌耐药性变迁 [J]. 中国感染控制杂志 , 2021, 20(1): 69-75.
China Antimicrobial Resistance Surveillance System. Change in antimicrobial resistance of clinically isolated non-fermentative gram-negative bacilli: surveillance report from China Antimicrobial Resistance Surveillance System in 2014-2019[J]. Chinese Journal of Infection Control, 2021, 20(1): 69-75.

[15] 王升 , 杨金兰 , 胡伟 , 等 . 我院 2014-2019 年铜绿假单胞菌耐药率与抗菌药物用药频度的相关性分析 [J]. 中国抗生素杂志 , 2022, 47(6): 602-609.
WANG Sheng, YANG Jinlan, HU Wei, et al. Correlations between defined daily doses of antibiotics and resistance rates of *Pseudomonas aeruginosa* in our hospital from 2014 to 2019[J]. Chinese Journal of Antibiotics, 2022, 47(6): 602-609.

[16] AHMED O B. Detection of antibiotic resistance genes in pseudomonas aeruginosa by whole genome sequencing[J]. Infection and Drug Resistance, 2022, 15: 6703-6709.

[17] AGUILAR-RODEA P, ZÚÑIGA G, CERRITOS R, et al. Nucleotide substitutions in the mexR, nalC and nalD regulator genes of the MexAB-OprM efflux pump are maintained in *Pseudomonas aeruginosa* genetic lineages[J]. PLoS One, 2022, 17(5): e0266742.

[18] 谢国艳 , 蔡枫 , 梁斌 , 等 . mCIM 法与 PAE-MHT 法检测铜绿假单胞菌产金属 β - 内酰胺酶的性能评价 [J]. 现代检验医学杂志 , 2020, 35(1): 57-59, 64.
XIE Guoyan, CAI Feng, LIANG Bin, et al. Evaluation of modified carbapenem inactivation method and *Pseudomonas aeruginosa*-moeified hodge test for detection of metallo-lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa*[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2020, 35(1): 57-59, 64.

[19] LÓPEZ-ARGÜELLO S, MONTANER M, OLIVER A, et al. Molecular basis of Amp C β-Lactamase induction by avibactam in *Pseudomonas aeruginosa*: PBP occupancy, live cell binding dynamics and impact on resistant clinical isolates harboring PDC-X variants[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2021, 22(6): 3051.

[20] 宋文 , 孙倩楠 , 刘玉梅 , 等 . 228 株铜绿假单胞菌 β - 内酰胺酶的检测及耐药性分析 [J]. 中华医院感染学杂志 , 2020, 30(2): 165-169.
SONG Wen, SUN Qiannan, LIU Yumei, et al. Detection of β-lactamase in 228 strains of *Pseudomonas aeruginosa* and drug resistance[J]. Chinese Journal of Nosocomiology, 2020, 30(2): 165-169.

[21] DEY D, KAVANAUGH LG, CONN G L. Antibiotic substrate selectivity of *Pseudomonas aeruginosa* MexY and MexB efflux systems is determined by a goldilocks affinity [J]. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2020, 64(8): e00496-20.

[22] 尚佳文 , 徐文娜 , 许南松 , 等 . mCIM 和碳青霉烯酶抑制剂增强试验检测 CRE 和 CRPA 产酶表型的方法学评价 [J]. 现代检验医学杂志 , 2023, 38(3): 165-169.
SHANG Jiawen, XU Wenna, XU Nansong, et al. Methodological evaluation of mCIM and carbapenemase inhibitor-enhancing assays to detect CRE and CRPA enzyme producing phenotypes[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2023, 38(3): 165-169.

[23] ABED W H, KAREEM S M. Molecular detection of gyrA and mexA genes in *Pseudomonas aeruginosa*[J]. Molecular Biology Reports, 2021, 48(12): 7907-7912.
[24] COSTA-JÚNIOR S D, DA SILVA A M C M, NIEDJA DA PAZ PEREIRA J, et al. Emergence of rmtD1 gene in clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* carrying blaKPC and/or blaVIM-2 genes in Brazil[J]. Brazilian Journal of Microbiology, 2021, 52(4): 1959-1965.
[25] 周凯 , 时翠销 , 宋国滨 , 等 . 铜绿假单胞菌 QS 系统调控基因和毒力基因的携带、表达及与耐药的相关性 [J]. 安徽医科大学学报 , 2022, 57(5): 748-753.
ZHOU Kai, SHI Cuixiao, SONG Guobin, et al. Correlation of carriage and expression of QS regulatory genes and virulence genes with drug resistance in *Pseudomonas aeruginosa*[J]. Acta Universitatis Medicinalis Anhui, 2022, 57(5): 748-753.
[26] 周蓓蓓 , 王凌波 , 张秀彩 , 等 . 铜绿假单胞菌 T3SS 和 T6SS 的基因分布特性及与耐药的相关性 [J]. 温州医科大学学报 , 2022, 52(12): 981-986.
ZHOU Beibei, WANG Lingbo, ZHANG Xiucai, et al. Distribution characteristics of *Pseudomonas aeruginosa* T3SS and T6SS and their correlation with drug resistance[J]. Journal of Wenzhou Medical University, 2022, 52(12): 981-986.
[27] 孙慕溱 . 铜绿假单胞菌毒力因子与耐药性关系 [D]. 淮南：安徽理工大学 , 2021.
SUN Muqin. The relationship between virulence factors and drug resistance of *Pseudomonas aeruginosa*[D]. Huainan：Anhui University of Science and Technology, 2021.

收稿日期：2023-12-04
修回日期：2024-03-20

（上接第 151 页）

LI Xiaoqin, YU Guanglan. Expression levels of serum Cav-1 and GDF-15 and their prognostic value in patients with acute ischemic stroke[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2022, 37(4): 118-122, 127.
[9] WISCHHUSEN J, MELERO I, FRIDMAN W H. Growth/differentiation factor-15 (GDF-15): from biomarker to novel targetable immune checkpoint[J]. Frontiers in Immunology, 2020, 11: 951.
[10] 中华医学会糖尿病学分会代谢综合征研究协作组 . 中华医学会糖尿病学分会关于代谢综合征的建议 [J]. 中华糖尿病杂志 , 2004, 12(3): 156-161.
Collaborative Group on Metabolic Syndrome Research, Diabetes Branch, Chinese Medical Association. Recommendations of the Chinese medical association diabetes branch on metabolic syndrome[J]. Chinese Journal of Diabetes, 2004, 12(3): 156-161.
[11] TESSLER F N, MIDDLETON W D, GRANT E G, et al. ACR thyroid imaging, reporting and data system (TI-RADS): white paper of the ACR TI-RADS committee[J]. Journal of the American College of Radiology, 2017, 14(5): 587-595.
[12] ZHANG Chenyu, GAO Xiaotong, HAN Yutong, et al. Correlation between thyroid nodules and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. Frontiers in Endocrinology, 2021, 12: 730279.
[13] LI Yongze, TENG Di, BA Jianming, et al. Efficacy and safety of Long-Term Universal salt iodization on thyroid disorders: epidemiological evidence from 31 provinces of mainland China[J]. Thyroid, 2020, 30(4): 568-579.
[14] 施权 , 邱国春 . US-FNA 联合 CK-19, TPO 检测对 C-TIRADS 4A/4B 分类甲状腺结节的诊断价值 [J]. 中国现代医学杂志 , 2023, 33(22): 76-81.
SHI Quan, QIU Guochun. Diagnostic value of US-FNA combined with CK-19 and TPO for C-TIRADS 4A/4B thyroid nodules[J]. China Journal of Modern Medicine, 2023, 33(22): 76-81.
[15] 桑贵蕊 , 杭宇 , 叶勇健 , 等 . 血清 25 羟维生素 D 在 2 型糖尿病合并代谢综合征中的临床意义 [J]. 糖尿病新世界 , 2023, 26(11): 20-23.
SANG Guirui, HANG Yu, YE Yongjian, et al. Clinical significance of serum 25 hydroxyvitamin D in the combined metabolic syndrome of type 2 diabetes mellitus[J]. Diabetes New World, 2023, 26(11): 20-23.
[16] BABIĆ LEKO M, JUREŠKO I, ROZIĆ I, et al. Vitamin D and the thyroid: a critical review of the current evidence[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2023, 24(4): 3586.
[17] LI Fang, SUN Wei, LIU Lihua, et al. The application value of CDFI and SMI combined with serological markers in distinguishing benign and malignant thyroid nodules[J]. Clinical and Translational Oncology, 2022, 24(11): 2200-2209.
[18] BAEK S J, ELING T. Growth differentiation factor 15 (GDF15): a survival protein with therapeutic potential in metabolic diseases[J]. Pharmacology Therapeutics, 2019, 198: 46-58.
[19] 王丽萍 , 刘云 , 柴巧英 , 等 . T2DM 患者 GDF-15, NRG4 水平对并发甲状腺功能亢进的预测价值 [J]. 中南医学科学杂志 , 2023, 51(4): 541-544.
WANG Liping, LIU Yun, CHAI Qiaoying, et al. Predictive value of GDF-15 and NRG4 levels in patients with T2DM complicated by hyperthyroidism[J]. Medical Science Journal of Central South China, 2023, 51(4): 541-544.
[20] CARBALLO-CASLA A, GARCÍA-ESQUINAS E, BUÑO-SOTO A, et al. Metabolic syndrome and growth differentiation factor 15 in older adults[J]. Geroscience, 2022, 44(2): 867-880.
[21] KANG Y E, KIM J M, LIM M A, et al. Growth differentiation factor 15 is a cancer cell-induced mitokine that primes thyroid cancer cells for invasiveness[J]. Thyroid, 2021, 31(5): 772-786.
[22] PERUMAL P V, SIDDARAJU N, SAXENA S K, et al. Utility of the growth differentiation factor-15 in the differential diagnosis of follicular-patterned lesions of the thyroid on cytopathologic and histopathologic samples[J]. Cureus, 2023, 15(9): e46206.

收稿日期：2023-12-26
修回日期：2024-03-19