

论著·临床研究

糖尿病视网膜病变伴高尿酸血症患者血清 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  检测意义\*游 慧<sup>1</sup>, 陈 方<sup>1</sup>, 李 恒<sup>1</sup>, 周 游<sup>2 $\Delta$</sup> 

(遂宁市中心医院:1. 眼科;2. 检验科, 四川遂宁 629000)

**摘要:目的** 分析糖尿病视网膜病变(DR)伴有高尿酸血症(HUA)患者体内炎症标志物水平,探讨 DR 与 HUA 的关系。**方法** 选择该院 2016 年 1 月至 2017 年 6 月收治的 DR 患者 190 例为研究对象,根据尿酸(UA)水平分为糖尿病视网膜病变伴高尿酸血症组(HUDR 组)95 例、无高尿酸糖尿病视网膜病变组(DR 组)95 例,另选择同期 II 型糖尿病患者(T2DM 组)、健康体检者(HC 组)作为对照。采用酶联免疫吸附试验法(ELISA)检测血清白细胞介素 1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )水平,并进行统计学分析。**结果** 各组间 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  水平比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),其中 HUDR 组 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  水平明显高于 DR 组、T2DM 组、HC 组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); HUDR 组患者增殖性 DR 为 42.1%,显著高于 DR 组(27.4%),差异有统计学意义( $P = 0.033$ ); HUDR 患者血清 UA 与 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  水平呈显著性正相关(分别为  $r = 0.356, P = 0.000$ ;  $r = 0.660, P = 0.000$ ); Logistic 回归分析显示 UA(OR:1.857, 95%CI:1.123~3.229)、IL-1 $\beta$ (OR:2.124, 95%CI:1.336~3.715)、TNF- $\alpha$ (OR:1.673, 95%CI:1.108~2.275)均是 DR 的独立危险因素。**结论** HUDR 患者血清 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  水平明显升高, HUA 可能促进 DR 进展,是该病的独立危险因素。

**关键词:** 糖尿病视网膜病变; 高尿酸血症; 白细胞介素 1 $\beta$ ; 肿瘤坏死因子- $\alpha$

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.13.012

中图法分类号:R587.1

文章编号:1673-4130(2018)13-1578-04

文献标识码:A

The importance of serum IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  in diabetic retinopathy patients with hyperuricemia\*YOU Hui<sup>1</sup>, CHEN Fang<sup>1</sup>, LI Heng<sup>1</sup>, ZHOU You<sup>2 $\Delta$</sup> 

(1. Department of Ophthalmology; 2. Department of Clinical Laboratory, Central Hospital of Suining, Suining, Sichuan 629000, China)

**Abstract: Objective** To detected the levels of inflammatory markers in diabetic retinopathy(DR) patients with hyperuricemia(HUA), and to investigated the relationship between diabetic retinopathy and hyperuricemia. **Methods** 190 DR patients were enrolled in to our study at January 2016 to June 2017, patients were divided into group of diabetic retinopathy with hyperuricemia(HUDR group) and group of diabetic retinopathy (DR group) according to level of serum UA, and selected diabetes mellitus patient(DM group) and health person(HC group) as control group. Detected serum interleukin 1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ ) and tumor necrosis factor- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ) levels of participants and statistical analysis. **Results** The IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  levels have significant difference between HUDR group, DR group, DM group and HC group, the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ); Among them, the levels of IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  in HUDR group was significantly higher than that of DR group, DM group and HC group, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). The proportion of proliferative retinopathy in group HUDR was 42.1%, was significantly higher DR group which was 27.4%, the difference was statistically significant ( $P = 0.033$ ). Serum UA level was positively corrected to IL-1 $\beta$  ( $r = 0.356, P = 0.000$ ) and TNF- $\alpha$  ( $r = 0.660, P = 0.000$ ) levels of HUDR patients. Logistic regression analysis reveal that UA(OR:1.857, 95%CI:1.123-3.229), IL-1 $\beta$ (OR:2.124, 95%CI:1.336-3.715) and TNF- $\alpha$ (OR:1.673, 95%CI:1.108-2.275) were independent risk factors of diabetic retinopathy. **Conclusion** There are higher levels of IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  in diabetic retinopathy patients with hyperuricemia, hyperuricemia may promote the progression of diabetic retinopathy and hyperuricemia is an independent risk factor of the disease.

**Key words:** diabetic retinopathy; hyperuricemia; interleukin 1 $\beta$ ; tumor necrosis factor- $\alpha$

\* 基金项目:四川省卫生计生委科研课题(17PJ067)。

作者简介:游慧,女,住院医师,主要从事眼底疾病研究。  $\Delta$  通信作者, E-mail:zhou.you123@qq.com。

本文引用格式:游慧,陈方,李恒,等.糖尿病视网膜病变伴高尿酸血症患者血清 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  检测意义[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39

糖尿病视网膜病变(DR)是Ⅱ型糖尿病(T2DM)进展的重要并发症,是高龄人群主要致盲原因之一<sup>[1]</sup>。随着社会经济日益发展,糖尿病(DM)已经成为我国最为常见的代谢异常疾病,随之而来的 DR 也成为亟待解决的卫生难题,根据国外研究报道<sup>[2]</sup>,病程超过 10 年的 T2DM 患者 DR 发病率在 68% 以上,并且还呈现出逐年升高的趋势。DR 是高血糖引起的特异性微血管病变<sup>[3]</sup>,可分为非增殖性 DR、增殖性 DR,后者病情进展更为严重,在这个过程中炎症因子诱导的病理损伤扮演重要作用。高尿酸血症(HUA)是另一种临床常见代谢性疾病,研究显示 HUA 是 T2DM 的独立危险因素<sup>[4]</sup>,同时 HUA 也可以引起血管内皮细胞炎性损伤。本研究通过对糖尿病视网膜病变伴高尿酸血症患者(HUDR)血清炎性物质白细胞介素 1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )检测,分析 HUA 与 DR 的关系及其可能的机制,现报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择遂宁市中心医院眼科 2016 年 1 月至 2017 年 6 月收治的初诊 DR 患者 190 例为研究对象,根据患者血清尿酸(UA)水平分为糖尿病视网膜病变伴高尿酸血症组(HUDR 组)和无高尿酸糖尿病视网膜病变组(DR 组)各 95 例,纳入标准:(1) T2DM 患者且在该院首次诊断为 DR,均经眼底血管造影明确诊断,诊断标准参照 2002 年国际临床 DR 严重程度分级标准;(2)原发性 HUA 诊断明确,男性 UA $\geq$ 416  $\mu$ mol/L,女性 UA $>$ 357  $\mu$ mol/L。排除标准:(1) I 型 DM、妇女妊娠期糖尿病或其他特殊类型 DM;(2)由于肾脏排泄障碍、尿道梗阻或其他原因导致的继发性 HUA;(3)其他原因引起的视网膜病变;(4)合并严重心、肝、肾、肺等疾病或者伴有免疫疾病、恶性肿瘤等;(5)存在引起机体炎症应答的应激反应,如外伤、缺氧等。另选择同期 T2DM 患者、体检健康者(HC 组)各 100 例为对照,T2DM 组、HC 组无高血脂、高血压等异常。各组性别、年龄比较差异无统计学意义( $P>$ 0.05); HUDR 组、DR 组、T2DM 组的病程间比较差异无统计学意义( $P>$ 0.05),具有可比性,见表 1。本研究得到医院伦理委员会支持,所有纳入研究者及其家属均知晓本研究目的、过程及意义,签署知情同意书。

### 1.2 方法

**1.2.1 DR 诊断** 采用本院眼科拓普康(Topcon-TRC 50EX)眼底照相+荧光血管造影仪检查。检查前患者以 1% 荧光素钠 1 mL 行过敏试验,15 min 后无异常反应方可行造影检查;20% 荧光素钠 3 mL 静脉注入后对主照眼进行交替拍摄。

**1.2.2 实验室检测** 患者入院后次日清晨取静脉空腹全血于促凝管,于本院检验科静置 2 h 后 3 500 r/min 离心 5 min,取上层液体即为血清,罗氏全自动生化分析仪(罗氏公司,瑞士)测定血清 UA 水平;采用

酶联免疫吸附试验法(ELISA)检测血清 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  水平,购买成品试剂盒(碧云天生物技术公司),酶标仪(Thermo,上海斯信生物科技有限公司)。检测当日实验室温度、湿度均符合试剂盒说明书要求,所有操作严格按照试剂盒说明书进行。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS13.0 进行统计学分析,首先进行数据正态性分布检测,计数资料呈正态分布,采用  $\bar{x}\pm s$  描述,组间两两比较采用  $t$  检验,多组间比较采用方差分析;计量资料采用  $\chi^2$  检验;UA 与 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  相关性采用 Pearson 分析;采用 Logistic 回归分析 DR 独立危险因素。 $P<$ 0.05 表示差异有统计学意义。

表 1 患者一般资料比较

组别	n	性别(n)		年龄 ( $\bar{x}\pm s$ ,岁)	病程 ( $\bar{x}\pm s$ ,年)
		男性	女性		
HUDR 组	95	58	37	62.7 $\pm$ 6.2	7.2 $\pm$ 5.6
DR 组	95	55	40	61.3 $\pm$ 5.8	7.1 $\pm$ 4.8
T2DM 组	100	50	50	62.2 $\pm$ 7.1	7.2 $\pm$ 5.1
HC 组	100	50	50	61.9 $\pm$ 5.4	—

注:—表示无数据

### 2 结果

**2.1 各组间 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  水平比较** 各组间 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  水平比较,差异有统计学意义( $P=$ 0.000); HUDR 组 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  水平明显高于 DR 组、T2DM 组及 HC 组,差异有统计学意义( $P<$ 0.05); DR 组 IL-1 $\beta$  水平与 T2DM 组比较差异无统计学意义( $P>$ 0.05); DR 组 IL-1 $\beta$  水平明显高于 HC 组,差异有统计学意义( $P<$ 0.05),而 DR 组 TNF- $\alpha$  水平显著高于 T2DM 组、HC 组,差异有统计学意义( $P<$ 0.05); T2DM 组 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  水平明显高于 HC 组,差异有统计学意义( $P<$ 0.05)。见表 2。

表 2 各组间 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  水平比较( $\bar{x}\pm s$ ,pg/mL)

组别	n	IL-1 $\beta$	TNF- $\alpha$
HUDR 组	95	31.19 $\pm$ 7.20* $\#$ $\Delta$	72.12 $\pm$ 13.06* $\#$ $\Delta$
DR 组	95	26.14 $\pm$ 5.21 $\Delta$	57.38 $\pm$ 8.22 $\Delta$
T2DM 组	100	25.29 $\pm$ 5.37 $\Delta$	32.71 $\pm$ 5.19 $\Delta$
HC 组	100	8.06 $\pm$ 2.13	15.63 $\pm$ 3.28
F		6.271	7.389
P		0.000	0.000

注:与 T2DM 组比较,\* $P<$ 0.05;与 DR 组比较, $\#P<$ 0.05;与 HC 组比较, $\Delta P<$ 0.05

**2.2 HUDR 组、DR 组的增殖性与非增殖性 DR 比较** HUDR 组增殖性 DR 可以达到 42.1%,显著高于 DR 组的 27.4%,差异有统计学意义( $P=$ 0.033)。见表 3。

**2.3 UA 与 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  相关性** 所有纳入的 HUDR 患者,血清 UA 水平与血清 IL-1 $\beta$  水呈显著正

相关( $r=0.356, P=0.000$ ), 同时与血清 TNF- $\alpha$  水平呈显著性正相关( $r=0.660, P=0.000$ )。见图 1。

表 3 HUDR 组、DR 组增殖性与非增殖性 DR 比较[n(%)]

组别	n	非增殖性 DR	增殖性 DR
HUDR 组	95	55(57.9)	40(42.1)
DR 组	95	69(72.6)	26(27.4)
$\chi^2$		4.550	
P		0.033	

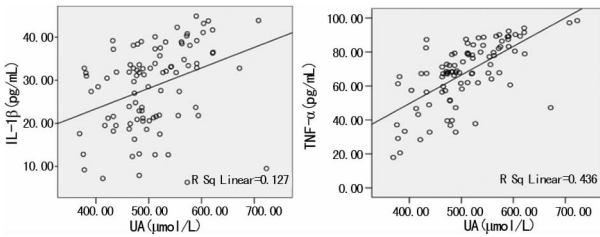


图 1 UA 与 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  相关性

2.4 DR 独立危险因素分析 Logistic 回归分析显示, UA(OR: 1.857, 95% CI: 1.123~3.229)、IL-1 $\beta$ (OR: 2.124, 95% CI: 1.336~3.715)、TNF- $\alpha$ (OR: 1.673, 95% CI: 1.108~2.275)与年龄、病程均是 DR 的独立危险因素, 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 4。

表 4 DR 危险因素 Logistic 回归分析

因素	B	SE	Wald	P	OR	95% CI
性别	0.252	0.427	1.067	0.138	1.023	0.453~1.873
年龄	0.377	0.618	2.703	0.035	1.628	0.958~2.533
病程	0.813	0.537	3.253	0.012	1.839	1.285~3.022
UA	0.638	0.618	3.561	0.010	1.857	1.123~3.229
IL-1 $\beta$	0.775	0.718	4.293	0.006	2.124	1.336~3.715
TNF- $\alpha$	0.620	0.536	2.917	0.016	1.673	1.108~2.275

### 3 讨论

DM 是我国排在首位的代谢异常疾病, 而 DR 是 DM 进展的重要并发症, 被认为是高龄群体眼病致盲最主要原因, 其发病率呈不断上升的态势<sup>[5]</sup>。微血管的特异性改变是 DR 的病理损伤机制, 机体内长时间高血糖状态可导致葡萄糖及脂质毒性增加、蛋白非酶糖化、蛋白激酶 C 激活及基底膜因循环障碍的缺血、缺氧, 进而使得毛细血管周围细胞减少、内皮细胞增生及结构、功能改变, 致使视网膜血管出现狭窄、堵塞<sup>[3,6]</sup>。此外, 高血糖可导致外周血血流动力学异常, 加重视网膜毛细血管堵塞甚至闭塞, 进一步加剧视网膜局部组织缺血、缺氧, 引起视网膜血管损伤和新生血管形成, 炎症应答被认为是这一系列病理损伤的基础机制<sup>[7]</sup>。DM 发病、进展与 HUA 有一定关系<sup>[8]</sup>。HUA 是由于 UA 生成过多或分解、排泄异常导致的代谢性疾病, 研究显示 HUA 不仅是高血压、动脉粥

样硬化、脑中风、代谢综合征及肾损伤等疾病的风险因子, 还是多种慢性疾病病死率的独立危险因素<sup>[9-10]</sup>。外周循环血 UA 水平升高可使机体局部或全身系统发生氧化应激反应, 通过氧化应激产物 ROS 激活丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)、细胞外调节蛋白激酶(ERK)、核转录因子-B(NF- $\kappa$ B)等炎症信号通路<sup>[11]</sup>, 上调终端炎症蛋白翻译、表达。HUA 还可以促进白细胞与血管内皮细胞黏附作用, 使得血管内皮细胞结构、功能异常, 导致炎症蛋白如 IL-10、ICAM-1 等生产增加, 进一步引起炎症应答级联效应引起血管内皮细胞功能损伤的恶性循环<sup>[12]</sup>。炎症反应是 DR 的病理损伤机制, 而 HUA 可以导致炎症应答, 所以对 HUA 与 DR 关系及可能机制进行探讨, 目前这方面研究还少见报道。

本研究结果显示, HUDR 组 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  水平显著高于 DR 组、T2DM 组及 HC 组, 提示 HUDR 患者体内存在更强的炎症应答。ZHOU 等<sup>[13]</sup>对糖尿病视网膜病变行玻璃体切除患者进行血清 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  检测, 发现 DR 患者 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  水平明显高于普通 DM 患者, 证实 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  等炎症因子可能会促进 DM 患者 DR 发病。IL-1 $\beta$  可通过促进 T 淋巴细胞、单个核细胞或中性粒细胞活化来调节免疫细胞激活, 或引起白细胞聚集、黏附, 促进机体局部或全身性炎症应答, 加剧视网膜炎性损伤。IL-1 $\beta$  还可以作用于视网膜色素上皮细胞以促进胶原合成、沉积, 参与 DR 进展为增殖性视网膜病变<sup>[14]</sup>。TNF- $\alpha$  是炎症应答过程中最重要的炎症因子之一, 其通过广泛分布于血管内皮细胞上的受体激活 NF- $\kappa$ B 通路, 在上调其他炎症蛋白表达的同时也增加糖基化酶的活性, 导致炎症性细胞具有很强的局部黏附、聚集能力, 引起视网膜血管通透性增加、血管内皮细胞凋亡, 刺激视网膜新生血管生成<sup>[15]</sup>。

根据 DR 病情严重程度, 可分为非增殖性 DR 和增殖性 DR, IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  均可导致 DR 向增殖性 DR 进展。研究者分析了 HUDR 组与 DR 组增殖性 DR 发病率差异, 结果显示 HUDR 组 DR 发病率显著高于 DR 组, 这提示 HUA 可能会促进 DR 疾病的进展。结合前述 HUDR 患者有更高的 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  水平, 进一步分析了纳入研究的 HUDR 患者 UA 与 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  相关性, 结果显示 UA 与 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  呈显著性正相关。HUA 可以通过激活一系列复杂的炎症信号通路来促进 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  等炎症蛋白的表达<sup>[11,16]</sup>, 而 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  与 DR 发病、进展密切相关, 所以结果提示 HUA 可能通过上调炎症因子 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  的表达促进 DR 的进展。而 Logistic 回归分析显示, UA、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  均是 DR 的独立危险因素, 进一步证实了研究。

### 4 结论

糖尿病视网膜病变伴高尿酸血症患者体内有更

高水平的 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、HUA 可能会通过上调 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  水平来促进 DR 的发病与增殖性 DR 进展。针对 DM 患者,应该给予 UA 水平更多关注,控制 UA 水平对 DR 的发病与进展有积极预防和治疗作用。

## 参考文献

- [1] SCANLON P H. Screening intervals for diabetic retinopathy and implications for care[J]. *Curr Diab Rep*, 2017, 17(10):96-97.
- [2] CUI J, REN J P, CHEN D N, et al. Prevalence and associated factors of diabetic retinopathy in Beijing, China: a cross-sectional study[J]. *BMJ Open*, 2017, 7(8):e015473.
- [3] PI J, CHENG Y, SUN H, et al. A $\beta$ 1n-CreERT; mT/mG reporter mice as a tool for sprouting angiogenesis study[J]. *BMC Ophthalmol*, 2017, 17(1):163.
- [4] HAN Y, ZHANG M L, LU J X, et al. Hyperuricemia and overexcretion of uric acid increase the risk of simple renal cysts in type 2 diabetes[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):3802.
- [5] HU J Y, YAN L, CHEN Y D, et al. Population-based survey of prevalence, causes, and risk factors for blindness and visual impairment in an aging Chinese metropolitan population[J]. *Int J Ophthalmol*, 2017, 10(1):140-147.
- [6] CHEN Q, MA Q, WU C, et al. Macular vascular fractal dimension in the deep capillary layer as an early indicator of microvascular loss for retinopathy in type 2 diabetic patients[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017, 58(9):3785-3794.
- [7] BRITO P N, ROSAS V M, COENTRÃO L M, et al. Evaluation of visual acuity, macular status, and subfoveal choroidal thickness changes after cataract surgery in eyes with diabetic retinopathy[J]. *Retina*, 2015, 35(2):294-302.
- [8] FU Y Q, YANG H, ZHENG J S, et al. Positive association between metabolic syndrome and serum uric acid in Wuhan[J]. *Asia Pac J Clin Nutr*, 2017, 26(2):343-350.

- [9] YU S, YANG H, GUO X, et al. Hyperuricemia is independently associated with left ventricular hypertrophy in post-menopausal women but not in pre-menopausal women in rural Northeast China[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2015, 31(9):736-741.
- [10] MAHONEY S E, LOPRINZI P D. Influence of flavonoid-rich fruit and vegetable intake on diabetic retinopathy and diabetes-related biomarkers[J]. *J Diabetes Complications*, 2014, 28(6):767-771.
- [11] XIE H, SUN J Q, CHEN Y Q, et al. EGCG attenuates uric Acid-Induced inflammatory and oxidative stress responses by medicating the NOTCH pathway[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2015, 21(4):836.
- [12] KIRÇA M, OGUZ N, ÇETIN A, et al. Uric acid stimulates proliferative pathways in vascular smooth muscle cells through the activation of p38 MAPK, p44/42 MAPK and PDGFR $\beta$ [J]. *J Recept Signal Transduct Res*, 2017, 37(2):167-173.
- [13] ZHOU L, WANG S, XIA X. Role of intravitreal inflammatory cytokines and angiogenic factors in proliferative diabetic retinopathy[J]. *Curr Eye Res*, 2012, 37(5):416-420.
- [14] HUSSEIN K A, CHOKSI K, AKEEL S, et al. Bone morphogenetic protein 2: A potential new player in the pathogenesis of diabetic retinopathy[J]. *Exp Eye Res*, 2014, 125(1):79-88.
- [15] FANTE R J, GARDNER T W, SUNDSTROM J M. Current and future management of diabetic retinopathy: a personalized evidence-based approach[J]. *Diabetes Manag (Lond)*, 2013, 3(6):481-494.
- [16] VARGA Z V, GIRICZ Z, LIAUDET L, et al. Interplay of oxidative, nitrosative/nitrative stress, inflammation, cell death and autophagy in diabetic cardiomyopathy[J]. *Bio Acta Mole Dis*, 2015, 1852(2):232-242.

(收稿日期:2017-11-20 修回日期:2018-02-16)

(上接第 1577 页)

- [9] 蒋伟,王思森,金鑫. 耐碳青霉烯类抗菌药物的肠杆菌科细菌耐药性与分子特征分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2017, 27(8):1696-1698.
- [10] 杨玲,杨清清,陈定强. 耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌的流行特征研究[J]. *广州医药*, 2016, 47(2):10-14.
- [11] MARIAPPAN S, SEKAR UMA, KAMALANATHAN A. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: Risk factors for infection and impact of resistance on outcomes[J]. *Int J Appl Basic Med Res*, 2017, 7(1):32-39.
- [12] MARQUEZ P, TERASHITA D, DASSEY D, et al. Population-based incidence of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* along the continuum of care, Los Angeles County[J]. *Infect Contr Hos Epid*, 2013, 34(2):144-150.

- [13] 王贻,伏冉,郑玉龙,等. 耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌医院获得性肺炎危险因素和死亡率分析[J]. *临床肺科杂志*, 2016, 21(5):784-788.
- [14] MENG X J, LIU S D, DUAN J P, et al. Risk factors and medical costs for healthcare-associated carbapenem-resistant *Escherichia coli* infection among hospitalized patients in a Chinese teaching hospital[J]. *BMC Infect Dis*, 2017, 17(1):82.
- [15] 李鹏,李轶,张付华,等. 耐碳青霉烯类肠杆菌医院感染风险分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2015, 25(11):2417-2419.

(收稿日期:2017-12-15 修回日期:2018-02-16)