

论著·临床研究

HIV 抗体无创(口腔黏膜渗出液及尿液)检测试剂与有创(血液)检测试剂的性能比较*

叶黎¹, 陈晓茹², 苏玲¹, 梁姝¹, 杨洪¹, 袁丹¹, 杨文^{1△}

(1. 四川省疾病预防控制中心, 四川成都 610041; 2. 凉山州疾病预防控制中心, 四川西昌 615000)

摘要:目的 本研究以凉山州彝族人群作为研究对象, 评价 3 种人类免疫缺陷病毒(HIV)抗体无创(口腔黏膜渗出液及尿液)检测试剂的检测性能。**方法** 2017 年 10 月至 2018 年 3 月招募凉山州布拖县 HIV 感染者 100 例和未知感染状态的体检者 200 例, 同时采集受试者口腔黏膜渗出液、尿液及血液标本。使用 2 种 HIV-1/2 抗体口腔黏膜渗出液检测试剂(评价试剂 A、B)和 1 种酶联免疫吸附法尿液 HIV-1/2 抗体检测试剂(评价试剂 C)对相应标本进行检测, 同时使用丽珠 HIV 抗体酶联免疫法检测试剂(对比试剂)检测上述人群的血浆标本, 再将评价试剂与对比试剂检测结果进行比较。**结果** 评价试剂 A、B、C 阳性符合率分别为 98.21%、90.82%、97.32% [95% 可信区间(95%CI): 93.06~99.69、82.84~95.45、91.79~99.31], 阴性符合率分别为 98.81%、96.24%、95.29% (95%CI: 95.32~99.79、91.00~98.61、90.61~97.80), 总符合率分别为 98.57%、93.94%、96.10% (95%CI: 96.13~99.54、89.82~96.52、92.93~97.94)。3 种评价试剂与对比试剂一致性较好($\kappa=0.970, 0.875, 0.919$)。3 种评价试剂检测 HIV 抗体的受试者工作特征曲线下面积分别为 0.991、0.935、0.975 (95%CI: 0.977~1.000、0.897~0.973、0.951~0.998)。**结论** 3 种评价试剂与对比试剂的符合率较高, 一致性较好, 且无创检测样本采集方便, 危险性小, 在医疗条件有限、采血困难人群及具有特殊风俗习惯的少数民族地区可考虑推广应用口腔黏膜渗出液或者尿液无创检测试剂进行 HIV 抗体初筛检测。

关键词: HIV 抗体; 口腔; 尿; 血液; 实验室技术和方法; 对比研究

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2019.10.005

中图分类号: R512.91; R446.62

文章编号: 1673-4130(2019)10-1169-05

文献标识码: A

Performance comparison of noninvasive detection (oral mucosal transudate fluid and urine) of human immunodeficiency virus antibody reagent and the invasive (blood) test reagents*

YE Li¹, CHEN Xiaoru², SU Ling¹, LIANG Shu¹, YANG Hong¹, YUAN Dan¹, YANG Wen^{1△}

(1. Sichuan Provincial Center for Disease Control and Prevention, Chengdu, Sichuan 610041, China;

2. Liangshan State Center for Disease Control and Prevention, Sichuan, Sichuan 615000, China)

Abstract: Objective Taking Yi people of Liangshan Prefecture as the research objects, to evaluated the detection performance of three kinds of human immunodeficiency virus (HIV) antibody noninvasive (oral mucosal transudate fluid and urine) detection reagents. **Methods** Totally 100 HIV infectors and 200 healthy controls with unknown infectious condition in Butuo county of Liangshan Prefecture were enrolled from October 2017 to March 2018, and the oral mucosal transudate fluid, urine and blood samples of the subjects were collected. Two kinds of oral mucosal exudate HIV 1/2 antibody detection reagent (A and B evaluation reagent) and enzyme-linked immunosorbent method urine HIV-1 1/2 antibody detection reagent evaluation reagent (C) were used to test the corresponding specimens, and the plasma samples of the above subjects were detected by Livzon HIV antibody enzyme-linked immunosorbent assay reagent (comparative reagent) at the same time, then the comparative reagent and the comparative reagent were compared. **Results** The positive coincident rate of the evaluation reagents A, B and C were 98.21% (95%CI 93.06-99.69), 90.82% (95%CI 82.84-95.45) and 97.32% (95%CI 91.79-99.31) respectively, the negative coincidence rates were 98.81% (95%CI 95.32-99.79), 96.24% (95%CI 91.00-98.61), 95.29% (95%CI 90.61-97.80) respectively, the total

* 基金项目: 十三五国家科技重大专项(2018ZX10715003-002); 四川省科技计划项目(2017JY0302)。

作者简介: 叶黎, 女, 主管技师, 主要从事艾滋病防治方向的研究。△ 通信作者, E-mail: yangwenn@yeah.net。

本文引用格式: 叶黎, 陈晓茹, 苏玲, 等. HIV 抗体无创(口腔黏膜渗出液及尿液)检测试剂与有创(血液)检测试剂的性能比较[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(10): 1169-1173.

coincidence rates were 98.57% (95% CI 96.13—99.54), 93.94% (95% CI 89.82—96.52), 96.10% (95% CI 92.93—97.94) respectively. The three evaluation reagents were in good agreement with the comparison reagents ($\kappa=0.97, 0.875, 0.919$). The area under the ROC curve of the three evaluation reagents for detecting HIV antibodies were 0.991 (95% CI 0.977—1.000), 0.935 (95% CI 0.897—0.973) and 0.975 (95% CI 0.951—0.998). **Conclusion** Compared with the contrast agents, the three kinds of evaluation reagents are with higher coincidence rate and better consistence. Non-invasive test sample collection is convenient and safety. In areas with limited medical conditions, it may be considered to promote the application of oral mucosal exudate or urine non-invasive detection reagent for HIV antibody screening among people with difficulty in collecting blood and ethnic minority areas with special customs and habits.

Key words: HIV antibodies; mouth; urine; blood; laboratory techniques and procedures; comparative study

截至 2017 年 11 月 30 日全国报告现存活人类免疫缺陷病毒 (HIV) 感染者/获得性免疫缺陷综合征 (AIDS) 患者 754 852 例^[1]。而地处川滇黔交界处的四川省凉山彝族自治州 (简称凉山州) 是我国 AIDS 的高流行区之一^[2]。截至 2015 年 12 月凉山州累计报告的 HIV/AIDS 共计 38 568 例, 居四川省第 1 位^[3]。凉山州彝族地区艾滋病防治形势日益严峻, 扩大 HIV 抗体的筛查是早发现、早治疗的基础, 对控制艾滋病的传播和流行具有至关重要的作用。目前, 检测 HIV 抗体最常用的方法是对血液样本进行初筛检测, 再进行补充实验加以确认。但常规方法均需采集血液, 为有创采样。部分高危人群或地处偏远山区的人群对有创采血接受度较低。在一定程度上影响了这类人群的检测意愿, 不利于扩大检测范围。因此, 理想的 HIV 检测方法应具有无损伤性、安全性、灵敏性等特点。有研究表明, HIV 感染者尿液、唾液、精液、泪液均含有 HIV 抗体^[4-6]; 口腔黏膜渗出液、尿液较易采集且采集过程无创, 因此, HIV 无创检测试剂的上市为扩大检测范围提供了新的选择^[7-8]。《全国艾滋病检测技术规范》(2015 年修订版) 也将口腔黏膜渗出液及尿液作为了新的 HIV 检测样品种类。2017 年中国疾病预防控制中心发布的全国 HIV 抗体诊断试剂临床质量评估报告显示, 2015—2017 年丽珠 HIV 抗体酶联免疫试剂的灵敏度均为 100.00%、特异度为 98.61%~100.00%^[9]。因此, 本研究将以丽珠 HIV 抗体酶联免疫试剂作为对比试剂, 评估目前市面上常用的 1 种检测原理为免疫层析法的口腔黏膜渗出液试剂 A、1 种检测原理为免疫渗滤法口腔黏膜渗出液试剂 B 和 1 种检测原理为酶联免疫法尿液 HIV 抗体检测试剂 C 的检测性能, 旨在为无创检测在 HIV1/2 抗体筛查中的推广应用提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象 2017 年 10 月至 2018 年 3 月招募凉山州布拖县年龄 6~65 岁的 HIV 感染者 100 例, 未知感染状态的体检者 200 例。不包括经期妇女。

1.2 仪器与试剂

1.2.1 评价试剂 A HIV 1/2 口腔黏膜渗出液检测试剂 (免疫层析法), 广州万孚生物技术有限公司生产, 试剂批号: W06370730, 有效期: 2019-7-10。

1.2.2 评价试剂 B 口腔黏膜渗出液 HIV1+2 型抗体检测试剂 (免疫渗滤法), 北京万泰生物药业股份有限公司生产, 试剂批号: ID20170602, 有效期: 2018-05。

1.2.3 评价试剂 C HIV I 型尿液抗体检测试剂 (酶联免疫法), 北京君禾药业有限公司生产, 有效期: 2018-5-14。

1.2.4 对比试剂 HIV 抗体酶联免疫检测试剂盒, 珠海丽珠试剂股份有限公司生产, 试剂批号: 2018030812, 有效期: 20190313。

1.2.5 确证试剂 HIV 1+2 型抗体检测试剂盒 (免疫印迹法), 上海英旻泰生物技术有限公司生产, 试剂批号: IMT 1612001, 有效期: 2018-12-07。

1.2.6 仪器 酶标仪、洗板机、37 °C 孵箱、全自动免疫印迹仪、普通冰箱等。

1.3 方法

1.3.1 口腔黏膜渗出液样本的采集 医务人员在 100 例 HIV 感染者中随机选择 55 例采集, 45 例为医务人员指导受检者采集。

1.3.1.1 口腔黏膜渗出液样本 A 从评价试剂 A 包装中取出口腔取样器, 用取样器的采样端沿受试者上、下牙龈轻轻来回擦拭, 用时 5~6 s。再翻转取样器, 沿受试者上、下牙龈轻轻来回擦拭, 用时 5~6 s。将口腔取样器插入装有样本处理液的样本提取管内, 紧贴提取管壁, 上、下刮擦 6~8 次。从提取管中取出口腔取样器, 完成取样。采集完成的样本于 2~8 °C 保存待检。

1.3.1.2 口腔黏膜渗出液样本 B 从评价试剂 B 铝箔袋中取出无菌采集器, 将采集器海绵端置于受检者舌下 5 min, 待海绵软化后将海绵在牙龈外周来回擦拭 1~2 min。将采集器海绵端置挤压装置内, 用力垂直挤压采集器手柄, 并将挤出的液体收集于样品管

中,完成取样。采集完成的样本于 2~8 °C 保存待检。

1.3.2 尿液标本 C 的采集 采集受检者清洁中段尿 2~5 mL 于一次性清洁尿杯内,检测人员使用无菌吸管吸取 1.5 mL 尿液至冻存管中,于 2~8 °C 保存待检。

1.3.3 血液标本的采集 采集受检者乙二胺四乙酸抗凝全血 6~10 mL,轻轻颠倒混匀 6~8 次。于 6 h 内 1 500 r/min 离心 15 min 取上层血浆,于 2~8 °C 保存待检。

1.3.4 样本检测 口腔黏膜渗出液标本于采样完成后 12 h 内完成检测,血液、尿液标本于采样完成后 1 周内进行检测,所有样本的检测均严格按试剂盒说明书操作。尿液 HIV-1 抗体临界值为 0.25,光密度(OD)值大于或等于 0.25 为阳性(+),<0.25 为阴性(-)。血液标本使用丽珠酶联免疫法进行初筛,初筛阳性按检测技术规范进行复检,复检阳性者使用 IMT HIV 抗体确证检测试剂确认其感染状况。将 3 种评价试剂检测结果与对比试剂进行比较。

1.4 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件对数据进行分析,计数资料以率(%)表示,采用 χ^2 检验;2 种方法一致性比较用 Kappa 检验。根据边缘概率的计算, $\kappa = -1 \sim 1$ 。 ≥ 0.8 为二者具有高度一致性, $0.8 \sim 0.4$ 为二者具有中度一致性,<0.4 为二者不一致。比较评价试剂与对比试剂的受试者工作特征(ROC)曲线下面积,检测其检验效能。对样本成功采样的定义为受检者愿意接受标本采集,且能收集到符合试剂盒说明书要求的样本量。采样成功率=成功采样数/采样人数。

2 结果

2.1 采样成功率分析 按试剂盒说明书的采样要求,不同样本采样成功率见表 1。所有受试者均接受尿液和口腔黏膜渗出液的采集。尿液样本采集成功率为 100.00%。口腔黏膜渗出液采集,按评价试剂 A 的采样要求,采集成功率为 99.00%,失败的 3 例样本原因为语言沟通不畅,样本缺失;但按评价试剂 B 的

采样要求,采集成功率仅为 81.00%,失败原因均为未收集到试剂盒说明书要求的样本量。有 6.00% 的受试者(18/300)拒绝采集其血液样本。评价试剂 A 使用医务人员采样方式和医务人员指导受检者采样方式的采样成功率均为 100%(45/45、55/55)。评价试剂 B 使用医务人员采样方式的采样成功率[96.36%(53/55)]高于医务人员指导受检者采样方式的采样成功率[86.67%(39/45)],但差异无统计学意义($\chi^2 = 3.162, P > 0.05$)。

2.2 评价试剂 A、B 与对比试剂检测结果比较 评价试剂 A 与对比试剂均有结果者 280 份,其中 110 份血液样本对比试剂初筛阳性,后经 IMT 确认试剂确认均为阳性。评价试剂 A 的阳性符合率为 98.21% [95% 可信区间(95% CI):93.06~99.69],阴性符合率为 98.81%(95% CI:95.32~99.79),总符合率为 98.57%(95% CI:96.13~99.54)。评价试剂 A 与对比试剂一致性较好($\kappa = 0.970$)。评价试剂 B 与对比试剂均有结果者 233 份,其中 89 份血液样本对比试剂阳性,经 IMT 确认试剂确认均为阳性。评价试剂 B 的阳性符合率为 90.82%(95% CI:82.84~95.45),阴性符合率为 96.24%(95% CI:91.00~98.61),总符合率为 93.94%(95% CI:89.82~96.52),阳性预测值为 94.68%(95% CI:87.45~98.03),阴性预测值为 93.43%(95% CI:87.53~96.76)。评价试剂 B 与对比试剂一致性较好($\kappa = 0.875$)。见表 2。

表 1 4 种样本采集情况比较(n=300)

样本类型	采样成功率 [n(%)]	未成功采集样本的原因(n)		
		拒绝采集	接受采集但未收集到足量样本	其他
唾液样本(评价试剂 A)	297(99.00)	0	0	3
唾液样本(评价试剂 B)	243(81.00)	0	57	0
尿液样本(评价试剂 C)	300(100.00)	0	0	0
血液样本(对比试剂)	282(94.00)	18	0	0

表 2 评价试剂 A、B 与对比试剂检测结果比较

对比试剂	评价试剂 A		阳性符合率(%)	阴性符合率(%)	总符合率(%)	评价试剂 B		阳性符合率(%)	阴性符合率(%)	总符合率(%)
	+	-				+	-			
+	110	2				89	9			
-	2	166	98.21	98.81	98.57	5	128	90.82	96.24	93.94
合计	112	168				94	137			

2.3 评价试剂 C 与对比试剂检测结果比较 评价试剂 C 与对比试剂均有结果者 282 份,其中 112 份血液样本参考试剂阳性,经 IMT 确认试剂确认均为阳性。评价试剂 C 的阳性符合率为 97.32%(95% CI:

91.79~99.31),阴性符合率为 95.29%(95% CI:90.61~97.80),总符合率为 96.10%(95% CI:92.93~97.94),阳性预测值为 93.16%(95% CI:86.55~96.79),阴性预测值为 98.18%[(95% CI:94.

36~99.53]。评价试剂 C 与对比试剂一致性较好 ($\kappa=0.919$)。见表 3。8 例假阳性样本中 OD 值为 0.250~0.500 6 例。3 例假阴性标本的 OD 值分别为 0.090、0.060、0.135。见表 4。

表 3 评价试剂 C 与对比试剂检测结果比较

对比试剂	评价试剂 C		合计	阳性符合率 (%)	阴性符合率 (%)	总符合率 (%)
	+	-				
+	109	3	112			
-	8	162	170	97.32	95.29	96.10
合计	117	165	282			

表 4 11 份尿液和血液标本检测结果不符合标本结果比较

样本编号	尿液检测 OD 值	尿液检测结果	血液检测结果
31	0.301	+	-
63	2.650	+	-
73	0.339	+	-
82	0.263	+	-
101	0.421	+	-
105	2.649	+	-
148	0.282	+	-
174	0.299	+	-
42	0.090	-	+
137	0.060	-	+
219	0.135	-	+

2.4 评价试剂检测 HIV 抗体的 ROC 曲线比较 评价试剂 A、B、C 检测 HIV 抗体的 ROC 曲线下面积分别为 0.991、0.935、0.975 (95% CI: 0.977~1.000、0.897~0.973、0.951~0.998)。见图 1。提示 3 种无创检测试剂检测 HIV 抗体的准确性均较高。

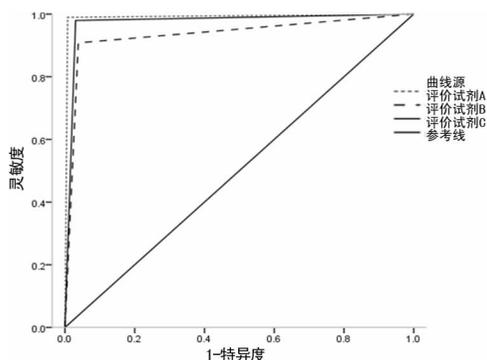


图 1 评价试剂 A、B、C 检测 HIV 抗体的 ROC 曲线

3 讨论

本研究招募的自愿接受检测服务的 300 例参试者均同意自行或由医务人员进行口腔黏膜渗出液及尿液的采集;但有 6.00% (18/300) 的参试者拒绝采集其血液进行检测。据文献报道,部分彝族群众对采血有恐惧心理,易造成晕针、晕血,甚至由此引发群体事

件^[10]。无创样本采集方式可接受度更高。

本研究结果显示,不同的无创检测样本采集的成功率有差异,尿液(自行采集)采集成功率为 100.00%,口腔黏膜渗出液评价试剂 B 的采样成功率相对较低,为 81.00%,分析原因可能为:(1)样本要求较高,受检者在口干的状态下无法成功采集。(2)评价试剂 B 的采样步骤相对于其他试剂稍显复杂,受检者需先将采集器的海绵端在舌下含软(约需 5 min 以上时间),再擦拭牙龈外周,用时稍长,部分受检者不能掌握正确的采样方式。口腔黏膜渗出液评价试剂 A 采样成功率较高,为 99.00%,因其采集要求相对简单,需受检者配合的部分较少。另外,使用医务人员采样方式和医务人员指导受检者自行采样方式的口腔黏膜渗出液的采样成功率比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$)。说明经简单培训后受检者即可正确掌握无创检测样本的采样方式,提示为扩大 HIV 检测覆盖面,可推广无创检测或无创自检的检测模式。

据文献报道,口腔黏膜渗出液中免疫球蛋白 G 抗体浓度约相当于血清中的 1/20^[11];对口腔黏膜渗出液检测试剂的灵敏度提出了较高要求。本研究结果显示,口腔黏膜渗出液评价试剂 A 阳性符合率、阴性符合率均高于评价试剂 B,是否由于 2 种试剂的采样方式和检测原理不同而导致的差异,目前尚无相关文献报道。

口腔黏膜渗出液中可能含有的其他物质如病毒、细菌、胆红素等,以及吸烟、服药、牙周炎等因素均可能导致出现假阳性或假阴性^[12];一些经抗病毒治疗,病毒载量减少者也有可能漏检。本研究使用的尿液试剂 C 与对比试剂的符合率较高,进一步对尿液检测 OD 值分析发现,8 例假阳性样本中 OD 值为 0.250~0.500 6 例,提示 OD 值在 0.50 以下可能为尿液检测的灰区^[13]。对处于灰区范围的样本重复采样检测或采集血液进行检测可大大提高检测准确性。

在 HIV 感染者的尿液检测结果中,219 号样本的 OD 值为 0.135,有可能该样本为非受检者本人的。因尿液标本的采集具有一定的隐私性,在样本采集过程中发现,个别受检者使用水代替尿液标本,所以,不排除个别受检者使用他人的样本代替本人样本。

尿液 HIV 抗体的检测受患者体内抗体和病毒载量水平高低的影响,当处于 HIV 感染的早期阶段或艾滋病终末期则抗体水平较低或经抗病毒治疗患者血中病毒载量水平较低,相应地尿中抗体含量较低,可能导致假阴性结果的出现。另外,尿液中成分复杂,细胞、蛋白质、盐类等,这些因素是否会导致检测结果出现假阳性或假阴性尚需进一步的研究。

4 结论

传统的血液检测方法由于需有创采集样本,不但

增加了医务人员职业暴露的风险,同时也降低了高危人群和害怕采血人群的检测意愿。本研究评价的 3 种 HIV 抗体无创检测试剂与有创试剂比较,具有较好的一致性,符合率较高。因此,无创检测试剂作为一种初筛检测试剂,对医疗条件有限、采血困难的儿童、肥胖者、静脉萎缩者等,以及具有特殊风俗习惯的少数民族地区将能极大地提高人群筛查率,为 AIDS 的预防和控制提供了新的检测途径。

参考文献

[1] 中国疾病预防控制中心,性病艾滋病预防控制中心,性病控制中心. 2017 年 11 月全国艾滋病性病疫情[J]. 中国艾滋病性病,2018,24(1):1.

[2] Ruan Y H, Hong K X, Liu S Z, et al. Community-based survey of HCV and HIV coinfection in drug abusers in Sichuan province of China [J]. World J Gastroenterol, 2004,10(11):1589-1593.

[3] 王菊,杨淑娟,王启兴,等. 凉山彝族自治州 2011—2015 年艾滋病哨点吸毒人群 HIV 感染状况及影响因素[J]. 中国艾滋病性病,2017,23(12):1107-1110.

[4] HOLM-HANSEN C, CONSTANTINE N T, HAN-KENES G. Detection of antibodies to HIV in homologous sets of plasma, urine and oral mucosal transudate samples using rapid assays in Tanmania [J]. Clin Diagn Vrol, 1993,1(4):207-214.

[5] 戴建平,李庆华,覃绍莹,等. 203 名吸毒人员血液和尿液 HIV 抗体检测结果对比分析[J]. 中国艾滋病性病,2003,

9(5): 278-279.

[6] 万卓越,周海,赵茜茜,等. 人血液和尿液样本 HIV-1 抗体的 ELISA 检测比较[J]. 华南预防医学,2002,28(1):25-26.

[7] Li X, Lu H, Raymond H F, et al. Untested and undiagnosed barriers to HIV testing among men who have sex with men. Beijing, China[J]. Sex Transm Infect, 2012, 88(3):187-193.

[8] 许瑜楠,齐啸,李东亮,等. 北京市男男性行为者 HIV 唾液快检支付意愿调查[J]. 中国公共卫生,2013,29(12):1721-1725.

[9] 中国疾病预防控制中心防艾中心. 2017 年全国艾滋病病毒抗体诊断试剂临床质量评估报告[DB/OL]. [2018-12-20]. [https://max. book118. com/html/2017/1112/139768423. shtm](https://max.book118.com/html/2017/1112/139768423.shtm).

[10] 周久顺,董彩婷,黄俊,等. 彝族人群众艾滋病流行病学调查的组织管理[J]. 预防医学情报杂志,2014,30(2):81-83.

[11] REYNOLDS S J, MUWONGA J. OraQuick ADVANCE Rapid HIV-1/2 antibody test[J]. Expert Rev Mol Diagn, 2004,4(5):587-591.

[12] TAMASHIRO H, CONSTANTINE N T. Serological diagnosis of HIV infection using oral fluid samples[J]. Bull World Health Organ, 1994,72(1):135-143.

[13] 李秀,陈莉霞,海美玲. 尿液抗 HIV-1 抗体检测结果分析[J]. 中国实验诊断学,2015,19(8):1420.

(收稿日期:2018-10-02 修回日期:2018-12-29)

(上接第 1168 页)

[5] 郑恬,徐修礼,陈潇. 肠杆菌科细菌耐药性及其耐碳青霉烯类菌株分布特点[J]. 中国感染控制杂志,2017,16(2):121-125.

[6] 贾磊,余运贤,陆锦琪,等. 某医院耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌分布特征分析[J]. 预防医学,2017,29(8):799-800.

[7] 叶丽艳,马艳宁,沈跃云,等. 2008—2016 年某医院耐碳青霉烯类肠杆菌分布和药物敏感性分析[J]. 中国抗生素杂志,2017,42(5):408-412.

[8] PENA I, PICAZO J J, RODRÍGUEZ-AVIAL C, et al. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in a tertiary hospital in Madrid, Spain; high percentage of colistin resistance among VIM-1-producing Klebsiella pneumoniae ST11 isolates[J]. Int J Antimicrob Agents, 2014,43(5):460-464.

[9] Hirsch E B, Tam V H. Detection and treatment options for Klebsiella pneumoniae carbapenemases (KPCs): an emerging cause of multidrug-resistant infection[J]. J Antimicrob Chemother, 2010,65(6):1119-1125.

[10] 胡付品,朱德姝,汪复,等. 2015 年 CHINET 细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志,2016,16(6):685-694.

[11] Facility Guidance for Control of Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae(CRE). November 2015 Update CRE

Toolkit[EB/OL]. [http://www. cdc. gov/hai/pdfs/cre/CRE-guidance-508. pdf](http://www.cdc.gov/hai/pdfs/cre/CRE-guidance-508.pdf).

[12] 周静芳,凌勇,刘伟江,等. 耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌的感染特征和危险因素分析[J]. 中华医院感染学杂志,2017,27(1):16-19.

[13] 宁长秀,胡龙华,汪红,等. 碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌多位点序列分型研究[J]. 中国临床药理学杂志,2015,31(1):17-20.

[14] 张广慧,曹雪萍,俞静,等. 耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌临床分离株的流行病学与耐药机制研究[J]. 检验医学,2015,30(1):53-57.

[15] 田磊,陈中举,孙自镛,等. 2005—2014 年 CHINET 肠杆菌属细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志,2016,16(3):275-283.

[16] CHEN K M, CHIANG M K, WANG M, et al. The role of pgaC in Klebsiella pneumonia virulence and biofilm formation[J]. Microb Pathog, 2014,77:89-99.

[17] SHON A S, BAJWA R P, RUSSON T A. Hypervirulent (hypermucoviscous) Klebsiella pneumonia: a new and dangerous breed[J]. Virulence, 2013,4(2):107-118.

(收稿日期:2018-09-22 修回日期:2018-12-29)