

• 论 著 •

2014—2018 年仙桃市伤寒沙门菌分子分型及耐药性分析^{*}

叶恒平¹, 张雅婷^{2#}, 袁 敏³, 邢学森², 吕 静², 何 飞², 周海健³, 李国明², 杨红梅^{2△}

(1. 仙桃市疾病预防控制中心, 湖北仙桃 433000; 2. 湖北省疾病预防控制中心, 湖北武汉 430079;
3. 中国疾病预防控制中心传染病预防控制所, 北京 100026)

摘要:目的 了解仙桃市伤寒沙门菌的耐药性及分子分型特征。方法 收集 2014—2018 年分离的 29 株伤寒沙门菌开展药敏试验、脉冲场凝胶电泳(PFGE)分型及多位点序列分型(MLST)分析。结果 药敏结果显示, 29 株伤寒沙门菌中 27 株菌对 26 种临床常见抗菌药物均为敏感/中度敏感, 余 2 株菌有不同程度的耐药性, 其中 1 株菌株耐药谱分布较广, 对 β -内酰胺/ β -内酰胺抑制剂复合物类药物耐药。PFGE 结果显示, 29 株伤寒沙门菌可分为 6 种 PFGE 型别, 其中流行优势型为 HuBXTSal003 型别。MLST 分型显示, 29 株菌株共有 2 种序列型, 其中 ST2 为优势 ST 型。结论 仙桃市伤寒沙门菌株存在优势 PFGE 带型及优势 ST 型, 有多重耐药菌株出现。

关键词: 伤寒沙门菌; 药敏试验; 脉冲场凝胶电泳; 多位点序列分型

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.09.005 **中图法分类号:**R446.5

文章编号:1673-4130(2020)09-1042-06 **文献标识码:**A

Molecular typing and drug resistance analysis of *Salmonella typhi* in Xiantao City from 2014 to 2018^{*}

YE Hengping¹, ZHANG Yating^{2#}, YUAN Min³, XING Xuesen², LYU Jing²,
HE Fei², ZHOU Haijian³, LI Guoming², YANG Hongmei^{2△}

(1. Xiantao Center for Disease Control and Prevention, Xiantao, Hubei 433000, China;
2. Hubei Provincial Center for Disease Control and Prevention, Wuhan, Hubei 430079, China;
3. Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 100026, China)

Abstract: **Objective** To understand the drug resistance and molecular analysis of *Salmonella typhi* in Xiantao City. **Methods** Totally 29 strains of *Salmonella typhi* isolated from 2014 to 2018 were tested for drug sensitivity, pulsed field gel electrophoresis (PFGE) typing and multiple locus sequence typing (MLST). **Results** The results of drug sensitivity showed that 27 of 29 *Salmonella typhi* strains were sensitive/moderately sensitive to 26 kinds of common clinical antibiotics, and the other 2 strains were resistant to different degrees, one of which was widely distributed and resistant to β -lactam/ β -lactam inhibitor complex. The results of PFGE showed that 29 strains of *Salmonella typhi* could be divided into 6 types of PFGE, among which the dominant type was HuBXTSal003. MLST showed that 29 strains had two sequence types, ST2 was the dominant ST type. **Conclusion** There are dominant PFGE and ST types of *Salmonella typhi* in Xiantao City, and there are multi drug resistant strains.

Key words: *Salmonella typhi*; drug sensitivity test; pulsed field gel electrophoresis; multilocus sequence typing

伤寒沙门菌引起的伤寒是常见的消化道传染病, 目前仍是重要的公共卫生问题^[1], 主要通过粪-口传播。食用受污染的水产品, 饮用未煮沸的水或消毒不彻底的牛奶, 生食瓜果蔬菜等均有可能导致该菌的传

播, 人口流动、个人卫生习惯、地方饮食风俗、环境卫生、食品卫生、水源管理、粪便管理、经济条件及居住环境等对伤寒沙门菌流行起着重要的作用, 由于慢性带菌者持续存在, 传播途径不易彻底切断^[2]。仙桃市

^{*} 基金项目: “十三五”国家科技重大专项子课题(2017ZX10103005003); 湖北省卫生健康委员会科研项目(WJ2018H265、WJ2018H271)。

作者简介: 叶恒平, 男, 主任技师, 主要从事微生物研究; 张雅婷, 女, 主管技师, 主要从事微生物研究。 [#] 共同第一作者。 [△] 通信作者, E-mail: 9037336280@ qq. com。

本文引用格式: 叶恒平, 张雅婷, 袁敏, 等. 2014—2018 年仙桃市伤寒沙门菌分子分型及耐药性分析[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(9): 1042-1046.

是湖北省的伤寒高发区,每年发病率在全省排名位列前 3 位。2013 年仙桃市某高校出现了伤寒暴发,暴发后在学校及周边部分区域开展重点人群伤寒 Vi 多糖疫苗应急接种,但由于伤寒沙门菌荚膜多糖(Vi 抗原)疫苗人工免疫效果欠佳,散发病例在仙桃市仍时有出现。为了解仙桃市伤寒沙门菌耐药性和分子分型特征,本研究通过对 2014—2018 年仙桃市肠道门诊监测系统收集并分离的伤寒沙门菌进行药敏试验、脉冲场凝胶电泳(PFGE)分型及多位点序列分型(MLST)研究,对该地区的伤寒防控有重要意义。

1 材料与方法

1.1 菌株来源 菌株来源于 2014—2018 年仙桃市伤寒患者血液或粪便样本中分离的 29 株伤寒沙门菌。药敏质控菌株大肠埃希菌 ATCC 25922 和 PFGE 的分子质量标准参考菌株 H9812 均由中国疾病预防控制中心传染病预防控制所提供。

1.2 仪器与试剂

1.2.1 仪器 CHEF MAPPER PFGE 仪(美国 Bio-Rad 公司),凝胶成像仪(美国 Bio-Rad 公司),Vitek II 全自动生化分析仪(法国梅里埃公司),Vitek 比浊仪(法国梅里埃公司),PCR 仪(美国 Bio-Rad 公司),荧光定量 PCR 仪(美国 Bio-Rad 公司),电泳仪(美国 Bio-Rad 公司),隔水式恒温培养箱(上海齐欣),去离子水系统(美国 Milipore 公司),APLUS 震荡恒温水槽(美国 APLUS 实验室通用仪器公司),DK-8D 电热恒温水槽(上海齐欣仪器公司),TU-100C 恒温金属浴(上海一恒仪器公司),5424R 台式冷冻离心机(德国 Eppendorf 公司),AIM 自动接种系统(美国 Thermo Fisher 公司)。

1.2.2 试剂 沙门显色培养基(中国科玛嘉公司),VITEK 革兰阴性细菌鉴定卡(法国梅里埃公司),沙门菌诊断血清(丹麦 SSI 公司),革兰阴性需氧菌药敏检测板(美国 Thermo Fisher 公司,型号 CHN1GOV、CHN2GOV),Xba I 酶、100 bp DNA Ladder[宝生物工程(大连)有限公司],SeaKemGold Agarose 琼脂糖(美国 Cambrex 公司),蛋白酶 K(美国 Sigma 公司),十二烷基肌氨酸钠(美国 Sigma 公司),Tris-HCl、乙二胺四乙酸、5×TBE(北京索莱宝科技有限公司)。所有试剂均在有效期内使用。

1.3 方法

1.3.1 菌株复核 将菌株复苏后接种至沙门显色培养基上,37℃培养过夜。挑取单个紫色菌落按照 Vitek 革兰阴性细菌鉴定卡使用说明书进行生化实验。生化复核后,进行玻片凝集试验^[3]。

1.3.2 PFGE 分型 参考文献^[4-6],选用 Xba I 限制性内切酶对实验菌株和 H9812 进行酶切(37℃,3 h)。电泳参数:初始脉冲 2.16 s,最终脉冲 63.8 s,

电压 6 V/cm,电场夹角 120°,电泳温度 14℃,电泳时间 19 h。电泳结束后,进行染色、脱色,再采用凝胶成像系统获取图像。PFGE 图像导入 Bio Numerics 7.6 软件,设置 Dice 相关系数为 1.5%,选择非加权组平均法(UPGMA),设置条带位置差异容许度为 1.5%,进行聚类分析。分型判别标准参考文献^[7],相似度 100%认定为同一 PFGE 带型。

1.3.3 MLST 分析 挑取伤寒沙门菌单个菌落接种营养肉汤,37℃生长过夜后取 1.5 mL 菌液 8 000 r/min 离心 10 min,去上清后沉淀复悬于 1.0 mL 无菌超纯水中,100℃金属浴 10 min,13 200 r/min 离心 10 min,留取上清液作为 PCR 模板。利用扩增引物及条件(94℃ 5 min;94℃ 30 s、55℃ 1 min、72℃ 1 min,35 个循环;72℃ 10 min)分别扩增 7 个管家基因片段(thrA、purE、sucA、hisD、aroC、hemD、dnaN)后进行测序^[8]。管家基因位点选择参见爱尔兰科克大学(University College Cork, Ireland) MLST 网站(<http://mlst.ucc.ie>),扩增及测序引物参见 <http://mlst.ucc.ie/mlst/dbs/Senterica/documents/primersEnterica.html>。

1.3.4 药敏试验 采用微量肉汤稀释法对最低抑菌浓度(MIC 值)进行测定。将伤寒沙门菌转种脑心浸液琼脂平板,37℃培养 16 h 后混悬于 0.85%生理盐水中制成 0.5 麦氏单位悬液,采用自动接种系统接种至药敏检测微孔板中,药物包含氨苄西林、氨苄西林/舒巴坦、四环素、氯霉素、复方磺胺甲噁唑、头孢唑啉、头孢噻肟、头孢他啶、头孢西丁、庆大霉素、亚胺培南、萘啶酸、阿奇霉素、磺胺异噁唑、环丙沙星、阿莫西林/克拉维酸、多黏菌素 E、多黏菌素 B、米诺环素、阿米卡星、氨曲南、头孢吡肟、美罗培南、左氧氟沙星、卡那霉素、链霉素,同时大肠埃希菌 ATCC 25922 作为质控菌株。依据药敏检测板说明书进行操作,36℃孵育培养,18 h 后系统依据微孔板中菌株生长与否判读 MIC 值。结果的判定依据美国临床实验室标准化研究所(CLSI)2019 年出版的 M100 药敏试验指南进行^[9]。

1.3.5 产超广谱 β-内酰胺酶(ESBLs)耐药基因检测 采用煮沸法提取菌株及质粒 DNA。PCR 扩增反应体系为 25.0 μL,包含 12.5 μL 2×PCR 反应混合物,纯水 9.5 μL,上下游引物(10 μmol/L)各 1.0 μL,模板 1.0 μL。反应条件:95℃预变性 5 min;94℃ 40 s、52℃ 40 s、72℃ 1 min,35 个循环;75℃延伸 5 min。blaCTX-M、blaTEM、blaSHV、blaGES、blaPER、blaVEB、blaOXA-1、blaOXA-2、blaOXA-10 型基因引物序列及反应条件见表 1^[10-11],引物序列合成及 PCR 扩增产物测序由武汉天一辉远生物科技有限公司完成。测序结果进行 GenBank Blast 比对。

表 1 ESBLS 耐药基因 PCR 引物及序列

耐药基因	引物序列(5'-3')	退火温度(℃)	产物长度(bp)	文献
blaCTX-M	F:ATG TGC AGY ACC AGT AAR GT	52	593	[10]
	R:TGG GTR AAR TAR GTS ACC AGA			
blaTEM	F:CAT TTC CGT GTC GCC CTT ATT C	52	800	[11]
	R:CGT TCA TCC ATA GTT GCC TGA C			
blaSHV	F:AGC CGC TTG AGC AAA TTA AAC	52	713	[11]
	R:ATC CCG CAG ATA AAT CAC CAC			
blaGES	F:AGT CGG CTA GAC CGG AAA G	52	399	[11]
	R:TTT GTC CGT GCT CAG GAT			
blaPER	F:GCT CCG ATA ATG AAA GCG T	52	520	[11]
	R:TTC GGC TTG ACT CGG CTG A			
blaVEB	F:CAT TTC CCG ATG CAA AGC GT	52	648	[11]
	R:CGA AGT TTC TTT GGA CTC TG			
blaOXA-1	F:GGC ACC AGA TTC AAC TTT CAA G	52	564	[11]
	R:GAC CCC AAG TTT CCT GTA AGT G			
blaOXA-2	F:GAC CAA GAT TTG CGA TCA GCA ATG CG	52	256	[11]
	R:CYT TGA CCA AGC GCT GAT GTT CYA CC			
blaOXA-10	F:CGC CAG AGA AGT TGG CGA AGT AAG	52	138	[11]
	R:GAA ACT CCA CTT GAT TAA CTG CGG			

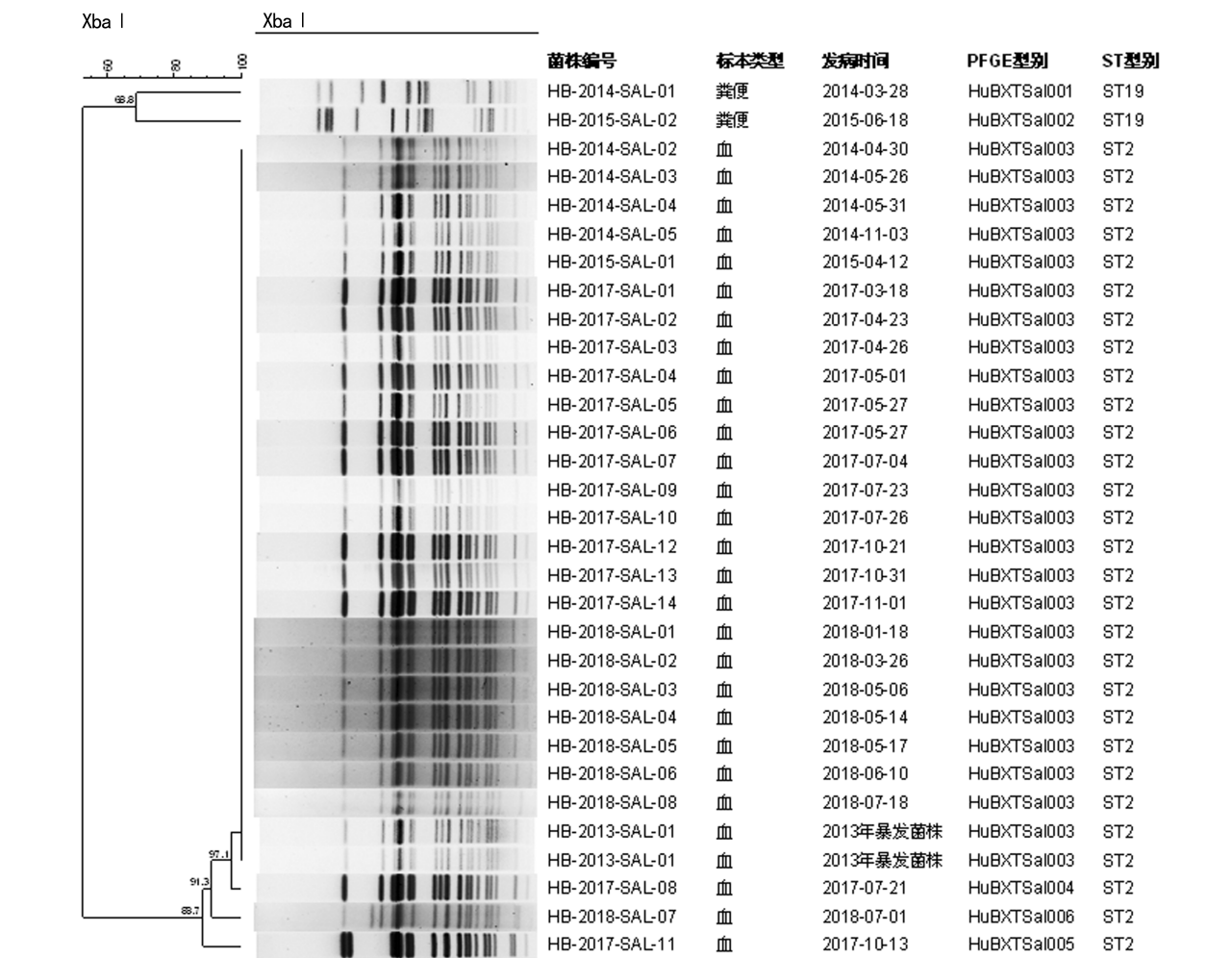


图 1 伤寒沙门菌 PFGE 图谱和相关信息

2 结 果

2.1 菌株复核结果 29 株菌经生化及血清复核后均为伤寒沙门菌。其中 27 份菌株来源于患者血液,2 份

菌株来源于患者粪便。29 株菌中 2014 年 5 株,2015 年 2 株,2017 年 14 株,2018 年 8 株。病例年龄 10~79 岁,其中 11~20 岁占 27.6%(8/29),其次为 21~

30 岁及 41~50 岁,均占 17.2%(5/29),其他年龄组分布依次为 31~40 岁占 13.8%(4/29),51~60 占 10.34%(3/29),61~70 岁占 6.9%(2/29),70 岁以上占 6.9%(2/29)。男、女性别比为 0.61:1(11/18),以女性为主。见图 1。

2.2 分子分型结果 29 株伤寒沙门菌经 Xba I 酶切 PFGE 电泳后,根据电泳条带的不同,29 株伤寒沙门菌可分为 6 个型别(HuBXTSal001~HuBXTSal006),其中 HuBXTSal003 型包含 24 株菌,为优势带型。其余 5 种带型分别只包含 1 株菌。HuBXTSal004、HuBXTSal005、HuBXTSal006 与 HuBXTSal003 相比分别只有 4 条带的差异。将这 24 株 HuBXTSal003 型图谱与仙桃市疾病预防控制中心所保存的 2013 年仙桃伤寒暴发疫情^[12]中所分离到的菌株 PFGE 图谱进行比对,发现这 24 株菌与 2013 年暴发菌株带型一致,均为 HuBXTSal003 带型。29 株伤寒沙门菌 MLST 分型分为 2 个 ST 型。27 株血液分离菌株为 ST2 型(等位基因谱为 1-1-2-1-1-1-5);2 株粪便来源菌株为 ST19 型(等位基因谱为 10-7-12-9-5-9-2)。见图 1。对患者来源地点进行分析,可以发现,患者主要来自于干河街道(8 例,27.5%)、龙华山街道(5 例,17.2%)及沙嘴街道(5 例,17.2%),在空间上较为集中。

2.3 药敏试验结果 29 株伤寒沙门菌中分离自血液的 27 株菌对 26 种抗菌药物均为敏感/中度敏感;分离自粪便的有 2 株菌对抗菌药物有不同程度的耐药性,见表 2。分离自粪便的有 2 株菌株,菌株号为 HB-2015-SAL-02 的菌株对氨苄西林及四环素耐药,菌株号为 HB-2014-SAL-01 的菌株耐药谱分布较广,耐药药物名称为 AMP-A/S2-TET-CHL-STX-FAZ-FOT-TAZ-FOX-AZI- FIS-CIP-AUG-MIN-AZT-KAN-STR。将这 2 种耐药菌株送至国家疾病预防控制中心采用纸片扩散法进一步确认,结果均一致。与分离自血液的菌株耐药结果相比,粪便来源的菌株耐药谱分布较广,且出现了 1 株多重耐药菌株。

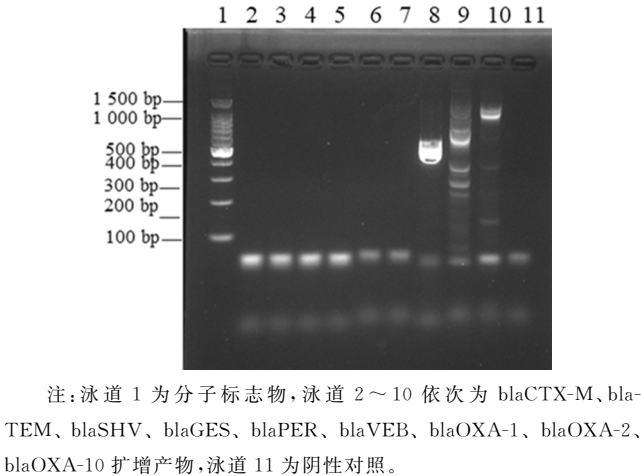
表 2 29 株伤寒沙门菌抗菌药物耐药情况[n(%)]

抗菌药物	敏感	中度敏感	耐药
氨苄西林	27(93.10)	0(0.00)	2(6.90)
氨苄西林/舒巴坦	28(96.55)	0(0.00)	1(3.45)
四环素	27(93.10)	0(0.00)	2(6.90)
氯霉素	28(96.55)	0(0.00)	1(3.45)
复方磺胺甲噁唑	28(96.55)	0(0.00)	1(3.45)
头孢唑啉	25(86.21)	3(10.35)	1(3.45)
头孢噻肟	28(96.55)	0(0.00)	1(3.45)
头孢他啶	28(96.55)	0(0.00)	1(3.45)
头孢西丁	28(96.55)	0(0.00)	1(3.45)
庆大霉素	29(100.00)	0(0.00)	0(0.00)

续表 2 29 株伤寒沙门菌抗菌药物耐药情况[n(%)]

抗菌药物	敏感	中度敏感	耐药
亚胺培南	29(100.00)	0(0.00)	0(0.00)
萘啶酸	29(100.00)	0(0.00)	0(0.00)
阿奇霉素	28(96.55)	0(0.00)	1(3.45)
磺胺异噁唑	28(96.55)	0(0.00)	1(3.45)
环丙沙星	27(93.10)	1(3.45)	1(3.45)
阿莫西林/克拉维酸	28(96.55)	0(0.00)	1(3.45)
多黏菌素 E	29(100.00)	0(0.00)	0(0.00)
多黏菌素 B	29(100.00)	0(0.00)	0(0.00)
米诺环素	28(96.55)	0(0.00)	1(3.45)
阿米卡星	29(100.00)	0(0.00)	0(0.00)
氨基曲南	28(96.55)	0(0.00)	1(3.45)
头孢吡肟	29(100.00)	0(0.00)	0(0.00)
美罗培南	29(100.00)	0(0.00)	0(0.00)
左氧氟沙星	29(100.00)	0(0.00)	0(0.00)
卡那霉素	28(96.55)	0(0.00)	1(3.45)
链霉素	28(96.55)	0(0.00)	1(3.45)

2.4 ESBLs 细菌耐药基因检测 选取对氨苄西林和β-内酰胺酶抑制剂均耐药的菌株 HB-2014-SAL-01,对其进行 blaCTX-M、blaTEM、blaSHV、blaGES、blaPER、blaVEB、blaOXA-1、blaOXA-2、blaOXA-10 9 种 ESBLs 基因检测,电泳结果见图 2,仅有 blaOXA-1 扩增产物符合目的产物大小,经测序验证为 blaOXA-1。



注:泳道 1 为分子标志物,泳道 2~10 依次为 blaCTX-M、bla-TEM、blaSHV、blaGES、blaPER、blaVEB、blaOXA-1、blaOXA-2、blaOXA-10 扩增产物,泳道 11 为阴性对照。

图 2 耐药基因检测电泳结果

3 讨 论

2010—2015 年全国伤寒发病率约为 0.65/10 万^[13-14],湖北省不属于伤寒高发区域,仙桃地区除 2013 年仙桃市某学校暴发伤寒疫情至今,发病率也基本控制在 0.01/10 万至 0.93/10 万,处于相对平稳且无暴发流行的状态,流行趋势以高度散发为主^[12]。本研究中伤寒病例年龄在 10~79 岁,男、女性别比为

0.61:1,发病时间集中于夏秋季,体现了仙桃市近年来伤寒流行病学的基本特点和变化趋势。对仙桃市伤寒沙门菌流行菌株开展药敏监测和分子分型分析,可指导临床用药和特殊人群的预防性服药,在疫情防控中确定病原菌特征、分析传播途径、追溯传染源、研究菌株之间的亲缘性等方面具有重要作用。

PFGE 是大多数细菌病原体分子分型的金标准,选用全基因组 DNA 在统一设定识别罕见切点的内切酶和实验条件下,以不同相对分子质量的差异作为分离不同分子的依据。PFGE 因费用较低、结果直观,因而应用较广。其中 HuBXTSal003 型菌株出现在同一地区(仙桃市干河街道 6 株)不同的时间(4 株为 2017 年菌株,1 株为 2018 年菌株,1 株为 2014 年菌株),在不同年份(2014 年 4 株,2015 年 1 株,2017 年 12 株,2018 年 7 株)反复出现反应伤寒沙门菌不断变异中的一种相对的稳定型,提示当地污染源持续存在,可能存在慢性带菌者群体,特别是 2017 年的 12 株与 2018 年的 7 株 HuBXTSal003 型簇聚类可能存在相同来源暴露的伤寒沙门菌潜在暴发。由于本研究菌株来源于肠道门诊监测系统,均为伤寒患者标本分离所得,因此,未能在环境中揭示出暴露来源,还需结合流行病进一步开展聚集性伤寒病例的溯源工作,找出可能持续存在的感染源头。

MLST 因其易标准化而被广泛用于不同地区不同菌株的比较和生物进化研究。MLST 分型结果显示,29 株伤寒沙门菌分为 ST2(27 株)和 ST19(2 株)两个序列型别,表明仙桃市伤寒沙门菌株存在优势克隆。官网(<http://mlst.ucc.ie>)查询表明,这 2 种型别伤寒沙门菌在各地均广泛分布。

仙桃市的伤寒沙门菌耐药情况与其他地区不尽相同^[15-17],分离自血液的 27 株菌对喹诺酮类的敏感率高达 100%,提示环丙沙星可作为成人临床治疗伤寒沙门菌感染的首选药物。同时,这 27 株菌对第 3、4 代头孢菌素类抗菌药物均为敏感,但头孢菌素类抗菌药物易引起 ESBLs、Ampc 酶等一系列多重耐药菌的产生。随着临床中抗菌药物的广泛应用,伤寒沙门菌对抗菌药物的敏感性逐渐降低,多重耐药菌株显著增多^[18],故应慎重选择并加强耐药监测。

本研究还显示分离自粪便的菌株耐药谱分布较广。本研究采用的药敏试验为微量肉汤稀释法进行 MIC 测定,发现 1 株耐药菌株对青霉素类、头孢类、氨基糖苷类、四环素类、 β -内酰胺/ β -内酰胺抑制剂复合物、单环内酰胺类等抗菌药物耐药。但对该菌进行 ESBLs 耐药基因检测发现为 blaOXA-1,也从分子层面验证了该菌株对 β -内酰胺/ β -内酰胺抑制剂复合物类药物耐药。在本研究发现的此多耐药菌株来自较

大年龄患者(63 岁),对 3 代头孢菌素已产生了耐药,仅对碳青霉烯类抗菌药物敏感,有基础疾病且住院时间较长,存在院内获得性耐药可能,也有可能是伤寒沙门菌和患者肠道内的某些携带耐药基因的菌株进行了基因交换获得,尚需进一步实验阐明。遗憾的是本研究耐药病例较少,但随着研究病例的增多,将对科学合理用药提供更为有力的依据。

4 结 论

2014—2018 年仙桃市所分离的伤寒沙门菌株存在优势 PFGE 带型及优势 ST 型,与血液来源的菌株不同,分离自粪便的菌株耐药谱分布较广,并出现了多重耐药菌株。因此,需加强该地区的病例监测,并开展伤寒病例的溯源工作,发现并控制危险因素。

参考文献

- [1] 曹阳,韩营营,刘凤凤,等. 2009—2013 年全国伤寒/副伤寒流行特征及分子分型分析[J]. 中华流行病学杂志, 2018(3):337-341.
- [2] 阳波,闫梅英,阚飙. 伤寒副伤寒传播的风险因素及防控措施[J]. 疾病监测,2012,27(6):492-496.
- [3] 中华人民共和国卫生部. 伤寒和副伤寒诊断标准: WS280-2008[S]. 北京:中国标准出版社,2008.
- [4] RIBOT E M, FAIR M A, GAUTOM R, et al. Standardization of pulsed-field gel electrophoresis protocols for the subtyping of *Escherichia coli* O157; H7, *Salmonella*, and *Shigella* for PulseNet[J]. Foodborne Pathog Dis, 2006, 3(1):59-67.
- [5] 崔志刚,王爱敏,王鸣柳,等. 婴幼儿腹泻感染的非伤寒沙门菌分子分型和耐药情况研究[J]. 疾病监测,2014,29(6):428-431.
- [6] 张新,曲梅,钱海坤,等. 2008—2013 年北京市 17 株伤寒和副伤寒沙门菌耐药和分子分型研究[J]. 职业与健康, 2015,31(12):1614-1617.
- [7] TENOVER F C, ARBEIT R D, GOERING R V, et al. Interpreting chromosomal DNA restriction patterns produced by pulsed-field gel electrophoresis: criteria for bacterial strain typing[J]. J Clin Microbiol, 1995, 33(9): 2233-2239.
- [8] 徐建国,阚飙,张建中,等. 现场细菌学[M]. 北京:科学出版社,2011:51-59.
- [9] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing:2019 M-100[S]. Wayne, PA, USA: CLSI, 2019.
- [10] PAGANI L, DELL'AMICO E, MIGLIAVACCA R, et al. Multiple CTX-M-type extended-spectrum beta-lactamases in nosocomial isolates of enterobacteriaceae from a hospital in northern Italy[J]. J Clin Microbiol, 2003, 41(9): 4264-4269.
- [11] DALLENNE C, DA COSTA A, DE-(下转第 1051 页)

- al. Development, roll-out and impact of xpert mtb/rif for tuberculosis; what lessons have we learnt and how can we do better[J]. Eur Respir J, 2016, 48(2): 516-525.
- [6] NIGUSE S, DESTA K, GEBREMICHAEL G, et al. Quantiferon-TB gold in-tube test for the diagnosis of active and latent tuberculosis in selected health facilities of Addis Ababa, Ethiopia[J]. BMC Res Notes, 2018, 11(1): 293.
- [7] SESTER M, SOTGIU G, LANGE C, et al. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis[J]. Eur Respir J, 2011, 37(1): 100-111.
- [8] ZHU Y, CAO X, CHEN Y, et al. Neutrophil cell population data; useful indicators for postsurgical bacterial infection[J]. Int J Lab Hematol, 2012, 34(3): 295-299.
- [9] TANG H Q, JING J Y, BO D D, et al. Biological variations of leukocyte numerical and morphologic parameters determined by UniCel DxH 800 hematology analyzer[J]. Arch Pathol Lab Med, 2012, 136(11): 1392-1396.
- [10] CHOCCALINGAM C. Volume, conductance, and scatter parameters of neoplastic and nonneoplastic lymphocytes using Coulter LH780[J]. J Lab Physic, 2018, 10(1): 85-88.
- [11] ZHU Y, CAO X, XU D. Detection of morphologic changes in peripheral mononuclear cells in hepatitis B virus infection using the beckman coulter LH 750 [J]. Lab Hematol, 2011, 17(3): 22-26.
- [12] ZHU Y, CAO X, TAO G, et al. The lymph index; a potential hematological parameter for viral infection[J]. Int J Infect Dis, 2013, 17(7): e490-e493.
- [13] XU D. Clinical Applications of leukocyte morphological parameters [EB/OL]. (2015-11-30) [2019-08-17]. https://www.researchgate.net/publication/313021518_Clinical_Applications_of_Leukocyte_Morphological_Parameters.
- [14] IJIMA N, IWASAKI A. A local macrophage chemokine network sustains protective tissue-resident memory CD4 T cells[J]. Science, 2014, 346(6205): 93-98.
- [15] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 肺结核诊断标准: WS 288—2017[J]. 中国感染控制杂志, 2018, 17(7): 642-652.
- [16] DOAN T N, EISEN D P, ROSE M T, et al. Interferon-gamma release assay for the diagnosis of latent tuberculosis infection: a latent-class analysis [J]. PLoS One, 2017, 12(11): e0188631.
- [17] CARVALHO R V, KLEIJN J, MEIJER A H, et al. Modeling innate immune response to early Mycobacterium infection [J]. Comput Math Methods Med, 2012, (4): 70-74.
- [18] ARORA P, GUPTA P K, LINGAIAH R, et al. Volume, conductivity, and scatter parameters of leukocytes as early markers of sepsis and treatment response[J]. J Lab Physicians, 2019, 11(2): 29-33.
- [19] SURESH P K, MINAL J, RAO P S, et al. Volume conductivity and scatter parameters as an indicator of acute bacterial infections by the automated haematology analyzer[J]. J Clin Diagn Res, 2016, 10(1): EC01-EC03.
- [20] PUROHIT A H, KUMAR P, SHARMA S, et al. Volume, conductivity, and scatter parameters as diagnostic aid to bacterial sepsis: a tertiary care experience[J]. Indian J Pathol Microbiol, 2015, 58(4): 459-463.

(收稿日期: 2019-09-30 修回日期: 2020-01-21)

(上接第 1046 页)

- CRE D, et al. Development of a set of multiplex PCR assays for the detection of genes encoding important beta-lactamases in Enterobacteriaceae[J]. J Antimicrob Chemother, 2010, 65(3): 490-495.
- [12] 赵淑军, 吴杨, 蒋庆, 等. 2013 年湖北省某高校一起伤寒暴发调查[J]. 疾病监测, 2015, 30(11): 979-981.
- [13] 孙军玲, 张静, 马会来, 等. 2012 年全国和高发省份伤寒、副伤寒流行特征分析[J]. 中华流行病学杂志, 2013, 34(12): 1183-1188.
- [14] 刘凤凤, 赵善露, 陈琦, 等. 2015 年全国伤寒、副伤寒流行病学特征和空间聚类分析[J]. 中华流行病学杂志, 2017, 38(6): 754-758.
- [15] 肖冰, 徐明玉, 陈玉凤, 等. 2014—2015 年大连市伤寒沙门菌耐药性及分子分型研究[J]. 中国微生态学杂志, 2018, 30(6): 683-686.
- [16] 李方, 夏依旦·吾甫尔, 周海健, 等. 1995—2016 年新疆维吾尔自治区伤寒沙门菌脉冲场凝胶电泳分子分型分析[J]. 疾病监测, 2018, 33(5): 402-406.
- [17] 孔筱筱, 董晨, 嵇红, 等. 江苏省 2012—2015 年伤寒/副伤寒沙门菌耐药及分子分型研究[J]. 中华流行病学杂志, 2017, 38(11): 1546-1553.
- [18] FEASEY N A, GASKELL K, WONG V, et al. Rapid emergence of multidrug resistant, H58-Lineage salmonella typhi in blantyre, Malawi[J]. PLoS Negl Trop Dis, 2015, 9(4): 1-13.

(收稿日期: 2019-10-11 修回日期: 2020-02-01)