

• 论 著 •

引起耳道感染的产生物膜铜绿假单胞菌的流行病学分析*

叶丽艳¹, 王 玥², 宋林键¹, 赵 强¹, 杨继勇¹, 王成彬¹, 罗燕萍^{1△}

(1. 解放军总医院第一医学中心医学检验中心, 北京 100853; 2. 重庆医科大学检验医学院, 重庆 401331)

摘要:目的 了解解放军总医院耳鼻喉外科耳道感染患者标本中分离的铜绿假单胞菌的人群分布、生物膜产生情况及耐药情况等流行病学特征, 为临床提供重要依据。方法 采用 Vitek MS 质谱仪进行细菌鉴定, 药敏试验采用纸片扩散法(K-B 法)或 Vitek 2 Compact 全自动细菌鉴定药敏仪, 按美国临床实验室标准化协会 2016-M100 的标准进行药敏结果分析, 用结晶紫染色法检测铜绿假单胞菌生物膜并对生物膜形成能力进行判定。结果 2013—2017 年解放军总医院共收集到与耳道感染相关的铜绿假单胞菌 106 株, 各年龄段均有检出; 形成生物膜的菌株占 80.20%, 复发病例分离的菌株中可形成生物膜的菌株比例(81.25%)高于未复发病例分离的菌株(78.57%); 不同生物膜形成能力的菌株抗菌药物敏感率差异无统计学意义($P>0.05$), 产膜菌株对亚胺培南、头孢他啶和左氧氟沙星比未产膜菌株的敏感性略高; 复发组与未复发组菌株的抗菌药物敏感性差异均无统计学意义($P>0.05$), 复发组的头孢他啶、亚胺培南、美罗培南、左氧氟沙星、哌拉西林、氧氟南和头孢哌酮/舒巴坦的抗菌药物敏感率稍高于未复发组; 11.10 mmol/L 葡萄糖可促进生物膜的形成, 15.00 $\mu\text{g/mL}$ 壳聚糖季铵盐对生物膜的形成有一定抑制作用。结论 引起耳道感染的铜绿假单胞菌生物膜形成能力较强, 生物膜的形成与疾病复发有一定的关系; 降低血糖水平及使用壳聚糖季铵盐凝胶对抑制生物膜形成有一定的作用。

关键词: 耳道感染; 铜绿假单胞菌; 生物膜; 耐药

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.11.002 中图法分类号:R378

文章编号:1673-4130(2020)11-1287-05 文献标识码:A

Epidemiological analysis of biofilm *Pseudomonas aeruginosa* causing ear canal infections*

YE Liyan¹, WANG Yue², SONG Linjian¹, ZHAO Qiang¹, YANG Jiyong¹,
WANG Chengbin¹, LUO Yanping^{1△}

(1. Department of Laboratory Medical Center, the First Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China; 2. College of Laboratory Medicine, Chongqing Medical University, Chongqing 401331, China)

Abstract: Objective To understand the population distribution, biofilm generation, and drug resistance of *Pseudomonas aeruginosa* (Pae) isolated from specimens of ear canal infections in patients with otolaryngology surgery at the Chinese PLA General Hospital, and to provide important evidence for clinical use. **Methods** Vitek MS mass spectrometer was used for bacterial identification, K-B method or Vitek 2 Compact was used for drug sensitivity test, and the results were analyzed according to CLSI 2016-M100 standard. Crystal violet staining method was used to detect the biofilm of Pae and determine the biofilm formation ability. **Results** From 2013 to 2017, 106 strains of Pae were collected in Chinese PLA General Hospital, which were related to the infection of ear canal, and were detected in all ages. 80.20% strains formed biofilm, 81.25% of which could form biofilm in recurrent cases was higher than that in non recapsed group (78.57%). There was no significant difference in antimicrobial susceptibility among strains with different biofilm forming ability ($P>0.05$). Imipenem, ceftazidime and levofloxacin in biofilm forming strain were slightly more sensitive than those without biofilm; there was no significant difference in antimicrobial susceptibility between the relapsed group and the non relapsed group ($P>0.05$). The drug Sensitivity of Ceftazidime, imipenem, meropenem, levofloxacin, piperacillin, aztreonam and Cefoperazone/sulbactam in the relapsed group were slightly higher

* 基金项目: 国家重点研发计划(2017YFC1601405)。

作者简介: 叶丽艳, 女, 主管技师, 主要从事临床微生物检验及少见病原菌鉴定等方面的研究。△ 通信作者, E-mail: ypluo301@aliyun.com。

本文引用格式: 叶丽艳, 王玥, 宋林键, 等. 引起耳道感染的产生物膜铜绿假单胞菌的流行病学分析[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(11): 1287-1290.

than those in the non relapsed group;11.10 mmol/L of glucose promoted the formation of biomembrane,and 15.00 $\mu\text{g}/\text{mL}$ of chitosan quaternary ammonium salt inhibited the formation of biomembrane. **Conclusion** Pae causing the infection of ear canal has strong biofilm formation ability. The formation of biofilm has a certain relationship with the recapse of disease. Lowering the blood sugar concentration and using chitosan quaternary ammonium salt gel can inhibit the formation of biofilm.

Key words: ear canal infections; Pseudomonas aeruginosa; biofilm; drug resistance

耳道感染是耳鼻喉头颈外科中一类常见的疾病,病原菌(如真菌或细菌等)引起的感染是其发生和发展的主要因素。耳道感染主要包括外耳道炎和中耳炎,其中中耳炎是临床上最常见的、影响人群量最大且常造成反复感染的感染性疾病,久治不愈可影响中耳功能与结构,严重者可导致颅内并发症的发生^[1]。研究显示,在引起耳道感染的需氧菌中位于首位的革兰阴性杆菌为铜绿假单胞菌(Pae),由于抗菌药物滥用现象极为普遍,使得 Pae 的种类与耐药剂量不断变化出现强耐药性^[2-5]。目前研究可知 Pae 耐药机制主要为产生抗菌药物灭活或修饰酶、改变抗菌药物作用靶位、膜通透性障碍、主动外排系统及形成生物膜^[6]。其中形成生物膜导致的耐药较为普遍^[7],细菌生物膜给细菌的生存提供了很强的保护屏障,绝大多数的细菌存在主要生物膜,以此来抵御抗菌药物的作用^[8]。有报道细菌生物膜与慢性感染关系密切^[9],而在常见的革兰阴性菌中,Pae 是细菌中极易形成生物膜的一个菌种^[7],因此,研究耳道感染中 Pae 的生物膜形成对临床上常见的耳道感染疾病的治疗有很重要的意义。

1 材料与方法

1.1 标本来源 解放军总医院 2013 年 5 月至 2017 年 12 月耳鼻喉外科耳道感染患者标本中分离的 Pae 106 株,同一患者同一标本类型来源选取初次分离株。质控菌株为 Pae ATCC27853(美国模式培养物集存库),接种菌种到营养肉汤中进行活化,37 $^{\circ}\text{C}$ 培养 18~24 h,备用。

1.2 仪器与试剂 实验仪器:Vitek MS 质谱仪(生物梅里埃公司,法国),Vitek 2 Compact 全自动细菌鉴定药敏仪(生物梅里埃公司,法国),酶标仪(SM-Mk3),微量移液器,生物安全柜,96 孔平底组织培养板,电子分析天平。实验试剂:胰蛋白胨大豆肉汤(TSB),磷酸盐缓冲液(PBS),结晶紫(2.00%),乙醇(95.00%),无菌生理盐水,葡萄糖分析纯粉末,壳聚糖季铵盐粉末。

1.3 方法

1.3.1 分离培养、鉴定、药敏 临床样本按《全国临床检验操作规程》进行分离培养,采用法国生物梅里埃公司 Vitek MS 质谱仪进行菌种鉴定,采用 Vitek 2 Compact GN09 药敏卡进行药敏试验。

1.3.2 生物膜形成能力测定 参照文献^[10],利用 96 孔平底组织培养板中 Pae 所形成的生物膜经结晶

紫染色后,使用酶标仪检测 570 nm 下的吸光度(A)值(每株细菌包括 3 个平行孔,每个 96 孔平底组织培养板包括 3 个空白对照),并记录。同样参照文献所述方法根据 A 值对每株 Pae 生物膜形成能力进行等级划分。 $A_c=3\times A_{\text{空白对照标准差}}+A_{\text{空白对照平均值}}$ 。

在 96 孔平底组织培养板上构建 Pae 生物膜,并通过结晶紫染色、酶标仪测定对生物膜形成能力进行定量与定性分析,并且分析生物膜形成能力与 Pae 耐药性之间的关系。

1.3.3 生物膜形成影响因素 随后选取 11.10 mmol/L 葡萄糖和 15.00 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 壳聚糖季铵盐加入到生物膜形成因素研究中,探究这两种因素是否与生物膜形成有关。

1.3.4 生物膜形成能力的分级判定 生物膜形成情况按照参考文献^[10]方法进行分级判定:0 级($A\leq A_c$),无成膜能力;1 级($A_c<A\leq 2\times A_c$),弱成膜能力;2 级($2\times A_c<A\leq 4\times A_c$),中等成膜能力;3 级($4\times A_c<A$),强成膜能力。

1.4 统计学处理 采用 MiniTab17.0 软件进行统计分析,采用 χ^2 检验,细菌耐药数据分析应用 Whonet 5.6 软件,按照美国临床实验室标准化协会(CLSI)2016-M100 的折点标准进行分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病例资料分析

2.1.1 性别、年龄分布 在 106 例由 Pae 引起的耳道感染病例中,男 31 例,女 75 例。年龄分布以 41~50 岁为主,占 23.60%,见表 1。

表 1 病例的性别、年龄分布

年龄(岁)	男(n)	女(n)	合计(n)	构成比(%)
0~10	3	4	7	6.60
11~20	3	9	12	11.30
21~30	5	15	20	18.90
31~40	5	6	11	10.40
41~50	8	17	25	23.60
51~60	3	11	14	13.20
61~70	2	7	9	8.50
71~80	1	6	7	6.60
81~90	1	0	1	0.90
合计	31	75	106	100.00

2.1.2 耳道感染病例复发情况 在 106 例由 Pae 引

起的耳道感染病例中,复发患者 64 例,未复发患者 42 例,复发率为 60.38%。

2.2 生物膜形成情况 在 106 株 Pae 中,形成生物膜的菌株占 80.20%;生物膜形成能力以 1 级为主(46.20%);复发病例分离的菌株中可形成生物膜的菌株比例(81.25%)高于未复发病例分离的菌株(78.57%),差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.3 抗菌药物敏感度分析

2.3.1 不同生物膜形成能力菌株的药物敏感性分析 引起耳道感染的 Pae 对常见抗菌药物的敏感率均在 50.00%以上(除氨曲南 47.17%外),其中阿米卡星最高(94.34%),其次是头孢吡肟(88.68%)、头孢他啶(86.79%)、美罗培南(80.19%)、亚胺培南

(75.47%)。不同生物膜形成能力的 Pae 在临床常见抗菌药物中的药物敏感率虽然没有明显差异,但产生生物膜菌株的亚胺培南、头孢他啶和左氧氟沙星敏感率比未产膜菌株敏感率略高,见表 3。

表 2 106 株 Pae 生物膜形成能力情况

项目	分级	全部菌株		复发病例分离株		未复发病例分离株	
		数量 (n)	百分比 (%)	数量 (n)	百分比 (%)	数量 (n)	百分比 (%)
未产膜		21	19.81	12	18.75	9	21.43
产膜	1 级	49	46.23	33	51.56	16	38.10
	2 级	36	33.96	19	29.69	17	40.47
	合计	85	80.19	52	81.25	33	78.57
总计		106	100.00	64	100.00	42	100.00

表 3 生物膜形成能力及不同生物膜级别菌株的药物敏感率比较

抗菌药物	总体(n=106)		0 级(n=21)		1 级(n=49)		2 级(n=36)		P
	株数(n)	敏感率(%)	株数(n)	敏感率(%)	株数(n)	敏感率(%)	株数(n)	敏感率(%)	
阿米卡星	100	94.34	19	90.48	47	95.92	34	94.44	0.665
氨曲南	50	47.17	8	38.10	28	57.14	13	36.11	0.111
环丙沙星	65	61.32	12	57.14	32	65.31	21	58.33	0.734
美罗培南	85	80.19	18	85.71	39	79.59	29	80.56	0.830
哌拉西林	75	70.75	15	71.43	33	67.35	26	72.22	0.875
哌拉西林/他唑巴坦	72	67.92	15	71.43	36	73.47	21	58.33	0.312
庆大霉素	66	62.26	12	57.14	31	63.27	24	66.67	0.772
头孢吡肟	94	88.68	18	85.71	45	91.84	31	86.11	0.635
头孢哌酮/舒巴坦	66	62.26	11	52.38	35	71.43	20	55.56	0.191
头孢他啶	92	86.79	16	76.19	43	87.76	33	91.67	0.241
妥布霉素	62	58.49	16	76.19	27	55.10	20	55.56	0.217
亚胺培南	80	75.47	14	66.67	35	71.43	31	86.11	0.173
左氧氟沙星	66	62.26	11	52.38	32	65.31	23	63.89	0.575

2.3.2 复发组与未复发组分离菌株的药物敏感率比较 复发组与未复发组菌株的抗菌药物敏感率比较差异均无统计学意义($P>0.05$),复发组的头孢他啶、亚胺培南、美罗培南、左氧氟沙星、哌拉西林、氨曲南和头孢哌酮/舒巴坦的抗菌药敏感率略高于未复发组,见表 4。

表 4 复发组与未复发组分离菌株的药物敏感率比较

抗菌药物	复发组(n=64)		未复发组(n=42)		P
	株数 (n)	敏感率 (%)	株数 (n)	敏感率 (%)	
环丙沙星	39	60.94	26	61.90	0.920
阿米卡星	59	92.19	41	97.62	0.237
头孢他啶	56	87.50	36	85.71	0.791
头孢吡肟	56	87.50	38	90.48	0.636
亚胺培南	45	70.31	28	66.67	0.692
美罗培南	48	75.00	29	69.05	0.501
左氧氟沙星	37	57.81	23	54.76	0.757

续表 4 复发组与未复发组分离菌株的药物敏感率比较

抗菌药物	复发组(n=64)		未复发组(n=42)		P
	株数 (n)	敏感率 (%)	株数 (n)	敏感率 (%)	
哌拉西林	29	68.75	24	57.14	0.233
庆大霉素	35	54.69	24	57.14	0.803
氨曲南	22	34.38	14	33.33	0.912
头孢哌酮/舒巴坦	29	45.31	19	45.24	0.994
哌拉西林/他唑巴坦	29	45.31	18	42.86	0.803
妥布霉素	23	35.94	16	38.10	0.828

2.4 生物膜形成的影响因素分析 在生物膜构建的环境中分别加入 11.10 mmol/L 葡萄糖及 15.00 μg/mL 壳聚糖季铵盐后测定 Pae 生物膜形成情况,并与原始生物膜形成结果进行比较。

2.4.1 生物膜形成 A 值变化比较 11.10 mmol/L

葡萄糖可以促进生物膜的形成, A 值平均增加 1.843; 而 15.00 $\mu\text{g/mL}$ 壳聚糖季铵盐可起到一定的抑制作用, A 值平均降低 1.936。

2.4.2 生物膜形成能力等级变化比较 11.10 mmol/L 葡萄糖可以使 73.60% 的菌株生物膜形成能力提升, 以等级上升 1 级为主(44.30%), 上升 3 级的较少(0.90%); 15.00 $\mu\text{g/mL}$ 壳聚糖季铵盐对 50.00% 的菌株起到了抑制生物膜形成的作用, 其中以下降 1 级为主(37.70%)。

3 讨论

耳道感染在耳鼻喉头颈外科疾病中极为常见, Pae 作为耳道感染中分离率最高的革兰阴性致病菌, 近年来受到广泛关注。在其耐药机制中, 生物膜的形成是其逃逸药物作用的常见方式^[8]。有学者认为, 形成生物膜可能是耳道感染反复发作、久治不愈的原因之一^[1,11]。因此, 对引起耳道感染的 Pae 相关特征进行研究, 对了解疾病的发生、发展及优化临床治疗方案都有很深远的意义。

解放军总医院共收集到引起耳道感染的 Pae 106 株, 患有耳道感染的患者以 41~50 岁年龄段相对较多, 以女性为主。Pae 引起耳道感染的病例复发率达 60.38%。在复发组与未复发组菌株比较中发现, 复发病例分离菌株的产生生物膜情况略高于未复发病例分离菌株, 另外复发病例分离菌株对临床常用的抗菌药物(头孢他啶、亚胺培南、美罗培南、左氧氟沙星、哌拉西林、氨曲南和头孢哌酮/舒巴坦等)敏感率略高于未复发病例分离菌株, 可见中耳炎的复发与 Pae 的产生生物膜情况及敏感率虽没有直接关系, 但菌株的生物膜产生在其中发挥着一定的作用, 中耳炎的复发可能受多个因素的共同影响^[12], 这也是笔者下一步将要研究的内容。

分离的 Pae 菌株具有形成生物膜的能力高达 80.20%, 其生物膜形成能力以 1 级和 2 级为主, 与相关报道基本一致^[13]。引起耳道感染的 Pae 对常见抗菌药物的敏感率均在 50.00% 以上(除氨曲南 47.17% 外), 不同生物膜形成能力的 Pae 对临床常见抗菌药物体外敏感率虽然没有明显差异, 但是在亚胺培南、头孢他啶和左氧氟沙星 3 种抗菌药物上, 产生生物膜菌株的敏感率比未产膜菌株敏感率略高, 可见是否产生生物膜对细菌的耐药性影响不大, 与文献报道的略有差异^[1]。可能原因为: (1) Pae 耐药机制较复杂, 且易发生多重耐药^[14]; (2) Pae 生物膜产生过程较为复杂, 受细菌生长的微环境、群体感应系统及与表型相关的基因调控^[15]。

在生物膜形成的影响因素研究中, 本文发现葡萄糖和壳聚糖季铵盐对 Pae 生物膜的形成分别有一定促进和抑制作用, 这与相关文献基本一致^[13,16-17]。国

内外一些学者报道, 糖尿病是医院内泛耐药 Pae 感染的独立危险因素^[18], 这可能与高血糖等代谢紊乱可使中性粒细胞功能下降及表面黏附因子增加, 有助于微生物聚集形成生物膜有关。在本研究和相关文献中可以看出, 葡萄糖对生物膜的形成有促进作用^[16], 且水平越高促进作用越强^[13]; 壳聚糖季铵盐对 Pae 生物膜的形成有一定抑制作用, 这与相关报道基本一致^[17]。因此, 控制血糖或使用壳聚糖季铵盐凝胶对生物膜的抑制将起到一定效果。

4 结论

引起耳道感染的 Pae 生物膜形成能力较强, 控制血糖水平在正常范围及使用壳聚糖季铵盐凝胶对抑制生物膜形成有一定的作用, 这对于预防疾病复发有一定的作用。

参考文献

- [1] 刘漪, 张志钢. 病原菌生物膜在中耳炎发生和转归中的作用[J]. 中华耳科学杂志, 2012, 10(4): 536-540.
- [2] 张伟琳. 慢性化脓性中耳炎脓液的菌种分布和药物敏感性分析[J]. 临床合理用药杂志, 2014, 7(22): 54.
- [3] 周杰, 徐康立, 张扬, 等. 151 例化脓性中耳炎患者分泌物培养及药敏分析[J]. 临床医药实践, 2017, 26(6): 444-446.
- [4] 卢丽娟, 薛新娜. 化脓性中耳炎的病原菌分布及其药敏分析[J]. 泰山医学院学报, 2015, 36(6): 653-655.
- [5] MIN H K, KIM S H, PARK M J, et al. Bacteriology and resistance patterns of otitis media with effusion[J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2019, 127: 109652.
- [6] SUBEDI D, VIJAY A K, WILLCOX M. Overview of mechanisms of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: an ocular perspective[J]. Clin Exp Optom, 2018, 101(2): 162-171.
- [7] 庞余, 刘向群. 铜绿假单胞菌生物膜的研究进展[J/CD]. 临床医药文献电子杂志, 2019, 6(58): 197-198.
- [8] HALL C W, MAH T F. Molecular mechanisms of biofilm-based antibiotic resistance and tolerance in pathogenic bacteria[J]. FEMS Microbiol Rev, 2017, 41(3): 276-301.
- [9] 王国旗, 唐佩福. 细菌生物膜特征及治疗的研究进展[J]. 解放军医学院学报, 2018, 39(2): 168-171.
- [10] STEPANOVIC S, VUKOVIC D, DAKIC I, et al. A modified microtiter-plate test for quantification of staphylococcal biofilm formation[J]. J Microbiol Methods, 2000, 40(2): 175-179.
- [11] GUPTA P, SARKAR S, DAS B, et al. Biofilm, pathogenesis and prevention—a journey to break the wall: a review[J]. Arch Microbiol, 2016, 198(1): 1-15.
- [12] 蒋双全, 何克纯. 分泌性中耳炎复发因素分析及预防对策[J]. 临床合理用药杂志, 2018, 11(3): 7-9.
- [13] 郭阳. 不同浓度葡萄糖对铜绿假单胞菌生物膜形成影响的研究[D]. 太原: 山西医科大学, 2013. (下转第 1295 页)

Vδ1 T 细胞可能在促进肺癌的病程进展中发挥重要的作用。当然,有关 γδT 细胞及其亚群在肺癌组织中表达及与临床特征的关系还需要更大样本的研究,γδT 细胞及其亚群在肺癌肿瘤微环境中发挥的免疫功能及机制也值得进一步深入探讨。

4 结 论

深入研究 γδT 细胞及其亚群可能有助于判断肺癌患者的免疫状况及预后,有望为肺癌免疫检测与免疫治疗提供潜在的靶点。本文的研究显示,肺癌患者癌组织表达高水平的 Vδ1 T 细胞,且与淋巴结转移相关,可能有望成为肺癌免疫治疗的潜在靶点。

参考文献

[1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2018[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(1): 7-30.

[2] FRYDRYCHOWICZ M, BORUCZKOWSKI M, KOLEC-KA-BEDNARCZYK A, et al. The dual role of treg in cancer[J]. Scand J Immunol, 2017, 86(6): 436-443.

[3] TAKEUCHI Y, NISHIKAWA H. Roles of regulatory T cells in cancer immunity[J]. Int Immunol, 2016, 28(8): 401-409.

[4] TRAVIS W D, ASAMURA H, BANKIER A A, et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals for coding t categories for subsolid nodules and assessment of tumor size in part-solid tumors in the forthcoming eighth edition of the tm classification of lung cancer[J]. J Thorac Oncol, 2016, 11(8): 1204-1223.

[5] ADAMS E J, GU S, LUOMA A M. Human gamma delta T cells: Evolution and ligand recognition[J]. Cell Immunol, 2015, 296(1): 31-40.

[6] 代玉梅, 凌雪莹, 李彦媚, 等. 妊娠糖尿病患者外周血 γδ T 细胞的改变及临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(18): 2497-2499.

[7] WU D, WU P, QIU F, et al. Human gammadelta T-cell

subsets and their involvement in tumor immunity[J]. Cell Mol Immunol, 2017, 14(3): 245-253.

[8] RÓNG L, LI K, LI R, et al. Analysis of tumor-infiltrating gamma delta T cells in rectal cancer[J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(13): 3573-3580.

[9] MA C, ZHANG Q, YE J, et al. Tumor-infiltrating gammadelta T lymphocytes predict clinical outcome in human breast cancer[J]. J Immunol, 2012, 189(10): 5029-5036.

[10] PENG G, WANG H Y, PENG W, et al. Tumor-infiltrating gammadelta T cells suppress T and dendritic cell function via mechanisms controlled by a unique toll-like receptor signaling pathway[J]. Immunity, 2007, 27(2): 334-348.

[11] YE J, MA C, HSUEH E C, et al. Tumor-derived gammadelta regulatory T cells suppress innate and adaptive immunity through the induction of immunosenescence[J]. J Immunol, 2013, 190(5): 2403-2414.

[12] LU J, DAS M, KANJI S, et al. Induction of ATM/ATR pathway combined with Vgamma2 Vdelta2 T cells enhances cytotoxicity of ovarian cancer cells[J]. Biochim Biophys Acta, 2014, 1842(7): 1071-1079.

[13] YE J, MA C, WANG F, et al. Specific recruitment of gammadelta regulatory T cells in human breast cancer[J]. Cancer Res, 2013, 73(20): 6137-6148.

[14] WU P, WU D, NI C, et al. gammadeltaT17 cells promote the accumulation and expansion of myeloid-derived suppressor cells in human colorectal cancer[J]. Immunity, 2014, 40(5): 785-800.

[15] DALEY D, ZAMBIRINIS C P, SEIFERT L, et al. Gammadelta T cells support pancreatic oncogenesis by restraining alphabeta T cell activation[J]. Cell, 2016, 166(6): 1485-1499.

(收稿日期: 2019-04-03 修回日期: 2019-12-10)

(上接第 1290 页)

[14] 魏新素, 刘永太, 秦勇. 铜绿假单胞菌耐药机制的研究及新治疗策略[J]. 农垦医学, 2018, 40(4): 349-353.

[15] 税剑, 邹明祥, 王海晨, 等. 铜绿假单胞菌临床分离株生物膜、群体感应相关基因及耐药性分析[J]. 临床检验杂志, 2017, 35(4): 254-257.

[16] 徐静静, 郭阳, 杨虹, 等. 葡萄糖对铜绿假单胞菌生物膜形成能力的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(1): 33-

35.

[17] 林萍, 赵雨璠, 吴悦, 等. 壳聚糖及其季铵盐对铜绿假单胞菌生物膜形成的影响[J]. 检验医学, 2012, 27(10): 854-857.

[18] 王玉春. 泛耐药铜绿假单胞菌的感染现状及危险因素分析[J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(9): 1168-1169.

(收稿日期: 2019-08-12 修回日期: 2019-12-29)