

· 论 著 ·

金黄色葡萄球菌耐药性分布特征及分子流行病学研究

丛萌倩

(青海大学附属医院检验科, 青海西宁 810001)

摘要:目的 了解该院微生物实验室临床送检样本分离的金黄色葡萄球菌(SA)中耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)的分布特点及耐药情况。检测杀白细胞素(pvl)基因携带情况,了解耐药菌株的流行趋势,为临床合理使用抗菌药物提供科学依据。方法 回顾性分析该院 2015 年 1 月至 2017 年 12 月临床送检样本中 SA 的检出情况,采用纸片扩散法对 SA 分离株进行体外药敏试验检测,鉴定 MRSA 及对其他常见抗菌药物的耐药情况,采用聚合酶链式反应检测 pvl 基因携带情况。结果 临床共分离到 441 株 SA,2015—2017 年的 MRSA 检出率分别为 36.69%、32.89%、30.67%,其中 406 株 SA 来源于住院患者样本包括 145 株 MRSA,35 株 SA 来源于门诊患者样本包括 2 株 MRSA。所有 SA 菌株对青霉素、红霉素、克林霉素、左氧氟沙星、阿莫西林、庆大霉素、头孢唑啉的耐药率均大于 50.00%,其中大部分耐药株来源于住院患者样本,而对利福平和复方磺胺甲噁唑的耐药率则较低,分别为 7.26%和 12.02%,未发现对万古霉素有抗性的 SA 菌株。住院患者样本的耐药率显著高于门诊患者样本耐药率,门诊患者来源的 SA 菌株仅对青霉素有高耐药率(88.57%),对其他抗菌药则为中等或较低程度耐药。共检出 28 株 SA 携带 pvl 基因,携带率为 6.35%,其中 7 株来源于门诊患者样本,携带率高于住院患者样本。pvl 阴性菌株对复方磺胺甲噁唑的耐药性稍高,对其他检测抗菌药物的灵敏度没有影响。结论 该院临床分离的 SA 菌株中 MRSA 检出率近 3 年来未见明显变化,且 pvl 基因携带率较低,但对多种常见抗菌药物有较高耐药率,住院患者样本的 MRSA 检出率和耐药率均高于门诊患者,今后需要注意临床合理用药并加强对 SA 感染的耐药监测,以有效控制耐药株的产生和流行。

关键词:金黄色葡萄球菌; 耐甲氧西林; 耐药性; 杀白细胞素

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.11.024

中图法分类号:R446.5

文章编号:1673-4130(2020)11-1382-05

文献标识码:A

Distribution characteristics and molecular epidemiology of resistance of *Staphylococcus aureus*

CONG Mengqian

(Department of Clinical Laboratory, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining, Qinghai 810001, China)

Abstract: Objective To investigate the distribution and drug resistance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*(MRSA) in clinical samples of *Staphylococcus aureus*(SA). In order to understand the epidemic trend of drug-resistant strains and provide scientific basis for the rational use of antibiotics in clinical practice, we detected the gene carrying situation of Pantone-Valentine leucocyte(pvl). **Methods** The detection of SA in clinical samples of the hospital from January 2015 to December 2017 was analyzed retrospectively. The paper diffusion method was used to detect the drug sensitivity of SA isolate in vitro, the resistance of MRSA and other common antibiotics were identified, and the pvl gene carrier was detected by PCR. **Results** A total of 441 strains of SA were isolated clinically, and the detection rates of MRSA in 2015—2017 were 36.69%, 32.89% and 30.67% respectively. Among them, 406 strains of SA were from inpatient samples, including 145 strains of MRSA, and 35 strains of SA were from outpatient samples, including 2 strains of MRSA. The resistance rates of all SA strains to penicillin, erythromycin, clindamycin, levofloxacin, amoxicillin, gentamycin and cefazolin were more than 50.00%. Most of the resistant strains were from inpatient samples, while the resistance rates to rifampicin and compound neofoman were low, 7.26% and 12.02% respectively. No SA strains resistant to vancomycin were found. The drug resistance rate of inpatients was significantly higher than that of outpatients. The high drug resistance rate of SA strains from outpatients was 88.57% only to penicillin, and the resistance rate to other antibiotics was medium or low. A total of 28 strains of SA were detected to carry pvl gene (the carrying rate was 6.35%), 7 of them were from outpatients, and the carrying rate was higher

作者简介:丛萌倩,女,主管技师,主要从事微生物检验方面的研究。

本文引用格式:丛萌倩.金黄色葡萄球菌耐药性分布特征及分子流行病学研究[J].国际检验医学杂志,2020,41(11):1382-1386.

than that of inpatients. Pvl-strain had a slightly higher resistance to compound minophen and had no effect on the sensitivity of other antimicrobial agents. **Conclusion** In recent three years, the detection rate of MRSA in clinical isolated SA strains in hospital has not changed significantly, and the pvl gene carrying rate is relatively low, but it has a high resistance rate to a variety of common antibiotics. The detection rate and resistance rate of MRSA in inpatient samples are higher than that in outpatient samples. In the future, we need to pay attention to clinical rational use of drugs and strengthen the monitoring of resistance to sa infection, so as to effectively control the emergence and prevalence of resistant strains.

Key words: Staphylococcus aureus; methicillin resistance; antibiotic resistance; Pantone-Valentine leukocidin

金黄色葡萄球菌(SA)是环境中广泛分布的一种革兰阳性菌,通常定植于鼻黏膜、皮肤组织等皮肤表面,从而引起包括皮肤和软组织在内的局部化脓性感染,严重时也可引起心内膜炎、脑膜炎、败血症、脓毒症等全身感染,是导致院内感染的重要致病菌^[1]。伴随着抗菌药物的广泛使用,耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)迅速扩散到世界各地。早期发现的 MRSA 菌株由于来源于住院患者,一般被称为医院获得性 MRSA(HA-MRSA),其耐药性是由于 SA 携带了可水平移动的耐药元件葡萄球菌染色体 mec 基因盒(SCCmec),随着 SCCmec 的传播,又出现了社区获得性 MRSA(CA-MRSA)^[2]。根据中国细菌耐药监测网(CHINET)的监测数据显示,2017 年我国综合性医院检出的 MRSA 在所有 SA 中的占比约为 35.30%,且对青霉素、苯唑西林、红霉素、克林霉素、左氧氟沙星等临床常见抗菌药的耐药性均在 50.00%以上^[3]。由于 MRSA 对多种抗菌药物存在耐药性,并且存在耐药性从医院向社区扩散的风险,控制 MRSA 医院内感染的形势十分严峻。本研究对 2015 年 1 月至 2017 年 12 月本院临床科室送检样本进行 SA 的检测,并对其进行 MRSA 的判定及耐药性分析,同时通过聚合酶链式反应(PCR)方法检测杀白细胞素(pvl)基因携带情况,以明确本院 SA 菌株中 MRSA 的流行情况和耐药情况,从而为临床合理使用抗菌药物并有效控制 MRSA 传播提供科学依据。

1 材料与方法

1.1 菌株来源

1.1.1 临床分离株 按照原卫生部颁发的《医院感染诊断标准(试行)》^[4],收集本院 2015 年 1 月至 2017 年 12 月所有临床送检样本(包括住院患者和门诊患者)中分离并进行鉴定的 SA 菌株,剔除重复菌株,同一患者只选取一株分离株进行分析。

1.1.2 标准菌株 ATCC25923 为 SA 标准株,ATCC43300 为 MRSA 标准株,购自上海北诺生物科技有限公司,本实验室保存。

1.2 研究方法

1.2.1 菌株鉴定 SA 的鉴定根据《全国临床检验操作规程》(第 4 版)的流程进行^[5];MRSA 的鉴定采用

美国临床实验室标准化协会(CLSI)2016 版推荐的纸片扩散法(K-B 法),筛选 30 μ g 头孢西丁药片抑菌环直径 ≤ 21 mm 的菌株^[6],然后通过 PCR 扩增 mecA 基因,K-B 法耐药和 mecA 基因阳性的菌株判定为 MRSA。

1.2.2 药敏试验 根据 CLSI 2016 的 K-B 法^[6],检测 SA 菌株对临床常见 10 种抗菌药物的药物敏感性,检测的抗菌药物包括:青霉素、红霉素、克林霉素、左氧氟沙星、阿莫西林、庆大霉素、利福平、头孢唑啉、复方磺胺甲噁唑、万古霉素。

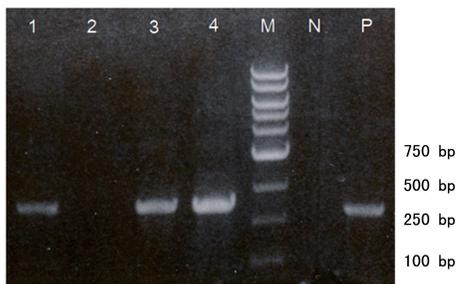
1.2.3 DNA 提取及基因检测 总 DNA 提取采用煮沸法,挑取血平板上生长良好的 SA 单克隆,接种到 200 μ L TE 缓冲液(pH 8.0,含 15 U/mL 溶葡萄球菌酶)配制为菌悬液,35 $^{\circ}$ C 水浴 30 min 后,沸水浴 10 min,12 000 g 离心 5 min,收集含有细菌 DNA 的上清液,-20 $^{\circ}$ C 冻存备用;采用 PCR 检测菌株携带 pvl 基因情况。PCR 反应体系及引物参见徐银海等^[7]文献报道。

1.3 统计学处理 所有数据采用 SPSS16.0 软件和 Microsoft Office Excel2000 进行分析处理。分类资料采用构成比表示,分类资料组间比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 SA 菌株分布情况 2015 年 1 月至 2017 年 12 月本院实验室共收集 SA 临床分离株 441 株,其中 406 株来源于住院患者,35 株来源于门诊患者。通过 K-B 法结合 mecA 基因扩增,结果见图 1。共检出 MRSA 147 株,总检出率为 33.33%,其中住院患者样本检出 145 株,占住院患者样本的 35.71%,门诊患者样本检出 2 株,占门诊样本的 5.71%,住院患者的 MRSA 检出率显著高于门诊患者的检出率,差异有统计学意义($\chi^2 = 13.05, P < 0.001$)。MRSA 检出情况按年分布结果见图 2,各组别各年份 MRSA 的检出率差异无统计学意义($P > 0.05$)。2015 年 MRSA 总检出率为 36.69%,其中住院患者样本 MRSA 检出率为 39.84%,门诊患者为 0;2016 年 MRSA 总检出率为 32.89%,住院患者样本 MRSA 检出率为 35.25%,门诊患者样本 MRSA 检出率为 7.69%;2017 年 MRSA

总检出率为 30.67%，住院患者样本 MRSA 检出率为 32.37%，门诊患者样本 MRSA 检出率为 9.09%。



注：M 为 DNA 标志物；N 为阴性对照；P 为阳性对照 (310 bp)；1~4 为检测样本，其中 2 为 mecA 阴性，其余为阳性。

图 1 mecA 基因扩增产物琼脂糖凝胶电泳图

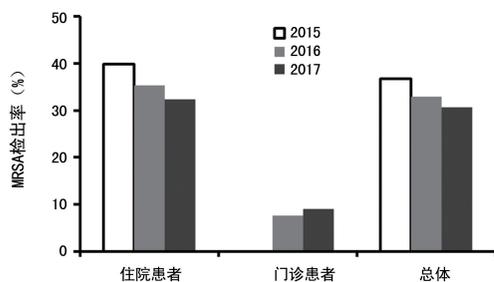


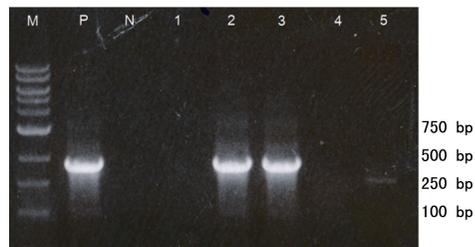
图 2 2015—2017 年 MRSA 菌株的检出率

2.2 SA 菌株对抗菌药的敏感率 对 SA 菌株进行常见 10 种抗菌药物的敏感试验，结果见表 1。除万古霉素以外，住院患者来源的 SA 菌株耐药率普遍高于门诊患者来源的 SA 菌株。无论是住院患者还是门诊患者，分离到的 SA 菌株对青霉素都呈现普遍耐药，耐药率分别为 100.00% 和 88.57%。住院患者来源的 SA 菌株对红霉素、克林霉素、左氧氟沙星、阿莫西林、庆大霉素、头孢唑啉的耐药率均大于 50.00%，而门诊患者来源的 SA 菌株对以上药物的耐药率均未超过 50.00%。所有 SA 菌株对利福平和复方磺胺甲噁唑的耐药率均比较低，总体耐药率分别为 7.26% 和 12.02%，未发现对万古霉素有耐药性的 SA 菌株。

表 1 不同样本来源 SA 菌株对常见抗菌药的耐药率 [n (%)]

抗菌药	总体 (n=441)	住院患者 (n=406)	门诊患者 (n=35)
青霉素	437(99.09)	406(100.00)	31(88.57)
红霉素	345(78.23)	328(80.79)	17(48.57)
克林霉素	268(60.77)	256(63.05)	12(34.29)
左氧氟沙星	276(62.59)	274(67.49)	2(5.71)
阿莫西林	407(92.29)	406(100.00)	1(2.86)
庆大霉素	260(58.96)	257(63.30)	3(8.57)
利福平	32(7.26)	31(7.64)	1(2.86)
头孢唑啉	308(69.84)	306(75.37)	2(5.71)
复方磺胺甲噁唑	53(12.02)	53(13.05)	0(0.00)
万古霉素	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)

2.3 SA 菌株的毒力基因 pvl 携带情况及与耐药的关系 应用 PCR 扩增 pvl 基因，共检出 28 株 SA 携带 pvl 基因，总体携带率为 6.35% (结果见图 3 和表 2)，其中 21 株来自于住院患者样本 (5.17%)，另外 7 株来自于门诊患者样本 (20.00%)，门诊患者来源的样本 pvl 基因携带率明显高于住院患者，差异有统计学意义 ($\chi^2 = 11.91, P = 0.001$)。



注：M 为 DNA 标志物；N 为阴性对照；P 为阳性对照 (430 bp)；1~5 为检测样本，其中 2 和 3 为 pvl 阳性，其余为阴性。

图 3 pvl 基因扩增产物琼脂糖凝胶电泳图

表 2 不同样本来源 SA 菌株的 pvl 基因携带情况

项目	pvl+	pvl-	检出率 (%)
总体 (n=441)	28	413	6.35
住院患者 (n=406)	21	385	5.17
门诊患者 (n=35)	7	28	20.00
χ^2_a			11.91
P^a			0.001

注：^a 住院患者数据和门诊患者数据进行比较。

SA 菌株按照是否携带 pvl 基因，进一步分层分析其与抗菌药耐药的关系，结果见表 3。pvl 携带情况仅与复方磺胺甲噁唑的耐药性相关，pvl“+”菌株的耐药性略高 ($\chi^2 = 4.08, P = 0.043$)，pvl 是否阳性与其他检测抗菌药药物的耐药性没有显著关联。

表 3 pvl 基因携带与常见抗菌药耐药的关系 [n (%)]

项目	pvl+ (n=28)	pvl- (n=413)	χ^2	P
青霉素	28(100.00)	409(99.03)	0.27	0.608
红霉素	23(82.14)	322(77.97)	0.27	0.608
克林霉素	17(60.71)	251(60.77)	0.00	0.947
左氧氟沙星	16(57.14)	260(62.95)	0.38	0.581
阿莫西林	25(89.29)	382(92.49)	0.38	0.581
庆大霉素	13(46.43)	247(59.81)	1.94	0.355
利福平	1(3.57)	31(7.51)	0.60	0.441
头孢唑啉	15(53.57)	293(70.94)	3.76	0.052
复方磺胺甲噁唑	0(0.00)	53(12.83)	4.08	0.043
万古霉素	0(0.00)	0(0.00)	—	—

注：— 表示未进行统计分析。

3 讨论

以 MRSA 为代表的耐药 SA 感染，在使用抗菌药物治疗时极易取代敏感株变成流行株从而导致治疗

失败,已经成为临床治疗需要重视的问题。本研究对临床样本中 SA 菌株进行耐药性检验,可以了解 MRSA 等耐药菌株的流行趋势,同时,为临床的合理用药、提高治疗效率提供依据。

徐小玲等^[8]对 2012 年 1 月至 2012 年 12 月国内医院 MRSA 感染率文献进行荟萃分析,发现 MRSA 感染率为 33.50%~92.61%。最近 5 年 CHINET 的监测数据显示,MRSA 的检出率出现了持续下降,2017 年 34 所医院 MRSA 的检出率在 10.30%~62.10%^[3,9-10]。本院 MRSA 检出率从 2014 年的 36.69%下降到 30.67%,处于中间水平,虽然各年份之间差异无统计学意义,但是总体趋势出现了下降,提示最近几年医院的 MRSA 防控工作有一定效果。本研究还发现 MRSA 检出率与样本来源有关,住院患者样本的 MRSA 检出率显著高于门诊患者样本的 MRSA 检出率,这应该与住院患者往往需长期使用抗菌药物,且治疗期间有侵入性操作相关,同时,住院时间较长和辗转科室较多也是 MRSA 检出率高的危险因素^[11]。

本研究发现,住院患者样本的 SA 菌株耐药率普遍高于门诊患者样本,这与国内外文献报道一致^[12-14]。住院患者样本的 SA 耐药株呈现出对青霉素的普遍耐药,住院患者的 SA 菌株对阿莫西林和头孢唑啉的耐药率也高于 50.00%,提示在临床治疗时对于住院患者出现 SA 感染,选择 β -内酰胺类药物的效果可能会很差,但是对于门诊患者,还是可以选择青霉素类之外的其他 β -内酰胺类药物。研究中的 SA 菌株,对于红霉素和克林霉素的耐药率也比较高,所以临床治疗也应尽量不选择大环内酯类和林可酰胺类药物。对于门诊患者,其他抗菌药的耐药率均比较低,所以临床治疗的选择比较多,但是住院患者的 SA 菌株还对左氧氟沙星和庆大霉素有较高的耐药率,只对利福平、复方磺胺甲噁唑、万古霉素普遍敏感。所以,对于住院患者 SA 感染的治疗可选择的药物种类明显减少。万古霉素等糖肽类抗菌药物是目前应对细菌感染的最后一道防线,虽然本研究未检出对万古霉素耐药的 SA 菌株,但是研究发现 MRSA 比一般敏感菌株对万古霉素的敏感性降低^[15],因此,临床上更需重视菌株耐药性的监测。

pvl 是 SA 菌株分泌的一种溶细胞毒素,可以作用于巨噬细胞和单核细胞,造成大量白细胞的损伤,从而导致死亡等严重的感染结局,是 SA 菌株毒力的重要来源^[16]。目前研究表明,pvl 基因与 CA-MRSA 感染存在相关性,通常认为携带 pvl 基因是 CA-MRSA 的重要特征^[17]。本研究 pvl 携带率为 6.35%,比叶千红等^[18]和杨颖等^[19]报道的检出率要低,而与曾云祥等^[20]报道的检出率接近,比国内研究报道的检出率要高^[7,13,21],这可能与地区差异有关。门诊患者来

源的 SA 菌株其 pvl 基因分离率显著高于住院患者样本的分离率,说明 pvl 基因主要来源为社区获得,与目前已有^[18]的报道一致。pvl+ 与 pvl- 的 SA 菌株对除复方磺胺甲噁唑以外的常见抗菌药耐药率没有显著差异,这与杨颖等的报道一致^[19]。pvl- 的 SA 菌株对复方磺胺甲噁唑的耐药性略高,但是考虑到 SA 菌株对复方磺胺甲噁唑普遍敏感,且对复方磺胺甲噁唑耐药的菌株总体数量较少,所以,临床治疗使用复方磺胺甲噁唑依然能取得较高的治疗效果。值得注意的是,pvl 携带情况虽然与抗菌药耐药没有明显关联,但是因为 pvl 毒素与坏死性肺炎存在显著相关,近年来关于 pvl+ 的 SA 菌株感染导致死亡病例逐渐增加,因此,临床还是需要重视对此类 SA 菌株的治疗^[22-23]。

4 讨 论

本院临床分离的 SA 菌株中 MRSA 检出率在 2015—2017 年未见明显变化,且 pvl 基因携带率较低,但对多种常见抗菌药物有较高耐药率,住院患者样本的 MRSA 检出率和耐药率均高于门诊患者,今后需要注意临床合理用药并加强对 SA 感染的监测,有效控制耐药株的产生和流行。

参考文献

- [1] LOWY F D. Staphylococcus aureus Infections[J]. N Engl J Med, 2009, 339(8): 520-532.
- [2] DELEO F R, OTTO M, KREISWIRTH B N, et al. Community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus[J]. Lancet, 2010, 375(9725): 1557-1568.
- [3] 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 2017 年 CHINET 中国细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2018, 18(3): 241-251.
- [4] 中华人民共和国卫生部. 医院感染诊断标准(试行)[J]. 中华医学杂志, 2001, (5): 61-67.
- [5] 尚红, 王毓三, 申子瑜. 全国临床检验操作规程[M]. 第 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 648-664.
- [6] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Twenty-sixth informational supplement. CLSI document: M100-S26[S]. Wayne, PA, USA: CLSI, 2016.
- [7] 徐银海, 纵帅, 顾兵, 等. 106 株耐甲氧西林金黄色葡萄球菌耐药性分析与 SCCmec 基因分型及 pvl 基因研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(20): 4561-4564.
- [8] 徐小玲, 李爱玲, 贾红. 医院耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染的系统评价[J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25(2): 296-299.
- [9] 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 2016 年中国 CHINET 细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2017, 17(5): 481-491.
- [10] 胡付品, 朱德妹, 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] 邹玉涵, 刘庆中, 张骥, 等. 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌耐

- 药性分析及 SCCmec 分型[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(2): 159-162.
- [12] 周小海, 吴劲松, 卢月梅, 等. 深圳市人民医院近五年临床分离金黄色葡萄球菌的分布及耐药性分析[J]. 中国微生物学杂志, 2018, 30(5): 556-559.
- [13] 贾珉, 江元山, 朱建华, 等. 临床分离金黄色葡萄球菌的耐药特点和 MRSA 分子分型[J]. 中国感染控制杂志, 2018, 17(4): 289-293.
- [14] SADER H S, MENDES R E, JONES R N, et al. Antimicrobial susceptibility patterns of community-and hospital-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from United States Hospitals: results from the AWARE Ceftaroline Surveillance Program (2012 - 2014) [J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2016, 86(1): 76-79.
- [15] APPELBAUM P C. Reduced glycopeptide susceptibility in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2007, 30(5): 398-408.
- [16] LOFFLER B, HUSSAIN M, GRUNDMEIER M, et al. *Staphylococcus aureus* panton-valentine leukocidin is a very potent cytotoxic factor for human neutrophils [J]. *PLoS Pathog*, 2010, 6(1): e1000715.
- [17] PETROVIC JEREMIC L, KULJICKAPULICA N, RISTANOVIC E, et al. Prevalence of Panton-Valentine leukocidin genes in community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the district of Pomoravlje [J]. *Vojnosanit Pregl*, 2016, 73(3): 256-260.
- [18] 叶千红, 吴许文, 李沛樟. 澳门特别行政区医院金黄色葡萄球菌耐药性分析及杀白细胞素基因的检测 [J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(24): 5525-5529.
- [19] 杨颖, 张传领, 楚旭, 等. 杀白细胞素基因阳性金黄色葡萄球菌的流行及耐药性 [J]. 中国卫生检验杂志, 2015, 25(23): 4150-4152.
- [20] 曾云祥, 林高贵, 梁世周, 等. 携带杀白细胞素基因金黄色葡萄球菌临床感染菌株的回顾性研究 [J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(2): 276-279.
- [21] 孙丽媛, 武昕媛, 李明成, 等. 金黄色葡萄球菌 pvl 基因的检测与耐药性分析 [J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25(20): 4564-4566.
- [22] LABANDEIRAREY M, COUZON F, BOISSET S, et al. *Staphylococcus aureus* panton-valentine leukocidin causes necrotizing pneumonia [J]. *Science*, 2007, 315(5815): 1130-1133.
- [23] DIEP B A, GILLET Y, ETIENNE J, et al. Panton-Valentine leukocidin and pneumonia [J]. *Lancet Infect Dis*, 2013, 13(7): 566.

(收稿日期: 2019-08-10 修回日期: 2019-12-30)

(上接第 1381 页)

- [4] 宋世平, 王森, 陈建魁, 等. 超敏 C 反应蛋白在白血病粒细胞缺乏期合并感染中的诊断与治疗价值 [J]. 中华医院感染学杂志, 2012, 22(16): 3462-3464.
- [5] 顾龙君. 中华医学会儿科学分会血液组, 中华儿科杂志编辑委员会. 儿童急性淋巴细胞白血病诊疗建议(第三次修订草案) [J]. 中华儿科杂志, 2006, 44(5): 392-395.
- [6] 毛志敏, 周如丹, 赵学凌, 等. MCP-1 在炎症反应中的研究进展 [J]. 医学综述, 2013, 19(6): 964-966.
- [7] 李运刚, 贾汇刚, 夏英凯. 单核细胞趋化蛋白-1 和脑梗死患者颈动脉粥样硬化斑块稳定性的关系 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2013, 30(4): 333-335.
- [8] 张之南, 沈悌. 血液病诊断及疗效标准 [M]. 4 版. 北京: 科学出版社, 2018: 113-115.
- [9] 中华医学会血液学分会. 中国成人急性淋巴细胞白血病诊断与治疗专家共识 [J]. 中华血液学杂志, 2012, 33(9): 789-792.
- [10] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 成人急性髓系白血病(非急性早幼粒细胞白血病)中国诊疗指南(2017 年版) [J]. 中华血液学杂志, 2017, 38(3): 177-182.
- [11] 中华医学会血液学分会, Chinese Medical Ass, Chinese Medical D. 中国急性早幼粒细胞白血病诊疗指南(2014 年版) [J]. 中华血液学杂志, 2014, 35(5): 478.
- [12] 高思楠, 马宁, 刘蕾, 等. 血清可溶性白细胞介素-2 受体和胆汁白细胞介素-6 水平监测在肝移植术后早期急性肾功能衰竭患者免疫抑制剂调节和感染预测中的应用 [J/CD]. 实用器官移植电子杂志, 2013, 1(5): 271-275.
- [13] 夏剑波, 刘贲, 王维鹏. 乙型肝炎患者可溶性白细胞介素-2 受体检测的临床意义 [J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35(11): 1511-1513.
- [14] 王冬娇, 王菊娟, 杨向绸, 等. 血清可溶性白细胞介素-2 受体在急性白血病的表达及临床意义 [J]. 临床血液学杂志, 2017, 30(1): 51-52.
- [15] 许佳, 许小青, 曹雪涛. IL-2 受体信号转导及其功能研患儿血小板膜糖蛋白表达及临床意义 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2013, 28(3): 210-213.
- [16] 易斌, 曾瑜, 李佳萌. 胸水 ADA、IFN- γ 及 TB-DNA 的联合检测对结核性胸膜炎的诊断价值 [J]. 标记免疫分析与临床, 2016, 23(11): 1341-1343.
- [17] 吴敏. 慢性乙型肝炎患者病毒载量与水平的相关性 IFN-r、IL-10、CD19+ 水平的相关性 [J]. 肝脏, 2015, 20(4): 320-323.
- [18] 李国安, 韩素桂, 周秀艳, 等. 联合检测 IFN- γ 、VEGF-C、CRP 及 ADA 对结核性与恶性胸腔积液鉴别诊断的价值 [J]. 标记免疫分析与临床, 2012, 19(3): 136-140.

(收稿日期: 2019-09-24 修回日期: 2020-02-12)