

• 论 著 •

# 神经外科术后患者手术部位感染肺炎克雷伯菌和 鲍曼不动杆菌分子流行病学研究\*

黄泽玉<sup>1,2</sup>, 郑光辉<sup>1,2</sup>, 吕虹<sup>1,2</sup>, 康熙雄<sup>1,2</sup>, 张国军<sup>1,2△</sup>

(1. 首都医科大学附属北京天坛医院检验科, 北京 100070; 2. 北京市免疫诊断临床  
工程技术研究中心, 北京 100070)

**摘要:**目的 探究神经外科术后患者手术部位感染肺炎克雷伯菌与鲍曼不动杆菌分子流行病学特征。

**方法** 回顾性分析 2014—2019 年首都医科大学附属北京天坛医院神经外科术后患者手术部位感染鲍曼不动杆菌和肺炎克雷伯菌的分离率、构成比及耐药性, 并通过恒温微流控芯片对多重耐药的两类致病菌进行耐药基因检测。**结果** 鲍曼不动杆菌和肺炎克雷伯菌是神经外科术后患者手术部位感染最主要的细菌, 其中鲍曼不动杆菌和肺炎克雷伯菌分别为 102 株、84 株, 占有革兰阴性菌的构成比为 25.6%、21.1%。耐药性分析显示, 两种致病菌的耐药性大都上升, 对美罗培南的敏感率分别为 48.8%、62.3%。耐药基因分布显示, 35 株鲍曼不动杆菌的构成比最高的基因型为 *bla*<sub>OXA-66</sub> [24 株 (68.6%)]、*bla*<sub>TEM</sub> [24 株 (68.6%)]；23 株肺炎克雷伯菌中, *OmpK35* [22 株 (95.7%)] 和 *bla*<sub>SHV</sub> [22 株 (95.7%)] 基因型比例最高；产碳青霉烯酶最常见的基因型为 *bla*<sub>KPC</sub> [19 株 (82.6%)]。**结论** 鲍曼不动杆菌和肺炎克雷伯菌是导致神经外科术后患者手术部位感染最常见的细菌, 其多重耐药属性造成了严重的医疗社会问题, 如何控制耐药菌及耐药基因的传播是工作的重点。

**关键词:** 神经外科手术；手术部位感染；分子流行病学；耐药基因

**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2020.15.006

**中图法分类号:** R446.5; R651

**文章编号:** 1673-4130(2020)15-1818-05

**文献标识码:** A

## Epidemiological study on surgical site infection of *Klebsiella pneumoniae* and *Acinetobacter baumannii* in post-neurosurgical patients\*

HUANG Zeyu<sup>1,2</sup>, ZHENG Guanghui<sup>1,2</sup>, LYU Hong<sup>1,2</sup>, KANG Xixiong<sup>1,2</sup>, ZHANG Guojun<sup>1,2△</sup>

(1. Department of Clinical Laboratory, Beijing Tiantan Hospital & Capital Medical University, Beijing 100070, China; 2. Beijing Immune Diagnosis Clinical Engineering Technology Research Center, Beijing 100070, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the molecular epidemiological characteristics infections caused by *Klebsiella pneumoniae* and *Acinetobacter baumannii* in patients after neurosurgery. **Methods** Retrospective analysis of the isolation rate, composition ratio and drug resistance of *Acinetobacter baumannii* and *Klebsiella pneumoniae* in patients with neurosurgery after Beijing Tiantan Hospital & Capital Medical University from 2014 to 2019, and the drug resistance genes of the two pathogens were detected by the microfluidic chip platform. **Results** *Acinetobacter baumannii* and *Klebsiella pneumoniae* were the most important bacteria of iatrogenic infections in patients after neurosurgery. Among them, 102 strains of *Acinetobacter baumannii* and 84 strains of *Klebsiella pneumoniae* were isolated in this study, accounting for 25.6% and 21.1% of all Gram-negative bacteria, respectively. The antimicrobial resistance tests showed that the drug resistance of the two pathogens increased, and the sensitivity rates to meropenem were 48.8% and 62.3%, respectively. The distribution of drug resistance genes showed that the highest genotypes of *Acinetobacter baumannii* were *bla*<sub>OXA-66</sub> (24 strains, 68.6%) and *bla*<sub>TEM</sub> (24 strains, 68.6%); and for *Klebsiella pneumoniae*, *OmpK35* (22 strains, 95.7%) and *bla*<sub>SHV</sub> (22 strains, 95.7%) had the highest genotype ratio, and the most common genotype of carbapenemase was *bla*<sub>KPC</sub> (19 strains, 82.6%). **Conclusion** *Acinetobacter baumannii* and *Klebsiella pneumoniae* are the most common bacteria causing postoperative infection in patients after neurosurgery. Their multiple

\* 基金项目: 北京市优秀人才青年骨干项目 (2017000021469G270)。

作者简介: 黄泽玉, 女, 副主任技师, 主要从事临床微生物学方面的研究。△ 通信作者, E-mail: tiantanzgj@163.com。

本文引用格式: 黄泽玉, 郑光辉, 吕虹, 等. 神经外科术后患者手术部位感染肺炎克雷伯菌和鲍曼不动杆菌分子流行病学研究[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(15): 1818-1821.

drug resistance attributes cause serious medical and social problems. How to control the spread of drug-resistant bacteria and drug-resistant genes is the focus of the work.

**Key words:** neurosurgery; post-neurosurgical infection; molecular epidemiology; drug resistance gene

神经外科术后患者手术部位感染是目前困扰临床的一类重要感染,严重影响患者手术的成功率和病死率<sup>[1]</sup>。有文献报道,神经外科手术发生术后感染患者的病死率比未发生感染患者提高 30%<sup>[2]</sup>。近年来,随着临床上抗菌药物的大量使用,抗菌药物耐药成为一项严重的社会问题。由耐药菌导致的中枢神经系统感染危害更为严重,尤其是肺炎克雷伯菌<sup>[3]</sup>、鲍曼不动杆菌<sup>[4]</sup>等革兰阴性菌,由于其易出现诱导耐药且毒性高,对临床危害更大。本研究对 2014—2019 年首都医科大学附属北京天坛医院神经外科术后感染患者脑脊液中分离的鲍曼不动杆菌和肺炎克雷伯菌进行表观及分子流行病学分析,探究其临床分离率和耐药性变化及耐药基因的分布,为控制神经外科术后患者感染多重耐药肺炎克雷伯菌和鲍曼不动杆菌提供理论依据。

1 资料与方法

**1.1 一般资料** 对 2014—2019 年首都医科大学附属北京天坛医院神经外科术后感染患者脑脊液中分离的肺炎克雷伯菌和鲍曼不动杆菌进行回顾性分析。本研究执行文献<sup>[5]</sup>报道的神经外科术后感染标准:(1)脑脊液细菌培养为肺炎克雷伯菌和鲍曼不动杆菌的患者;(2)脑脊液白细胞计数>250×10<sup>6</sup>/L。同时符合以上 2 项标准的患者确诊为脑膜炎。

**1.2 药敏试验方法** 脑脊液标本采用全自动仪器进行培养、鉴定和药敏试验,培养系统为 Bectec 9240、Bac/alert 800;鉴定药敏系统包括 Phoenix 100、VITEK-2 Compact 及 VITEK MS 等;药敏试验采用微量肉汤稀释法;结果判断依据美国临床和实验室标准化协会 2018 年标准<sup>[6]</sup>。

**1.3 耐药基因选择与检测** 参照文献<sup>[6]</sup>选择 30 项

耐药基因,采用基于环介导等温扩增技术(LAMP)建立的恒温微流控芯片方法对多重耐药菌进行基因检测,具体基因参数如下:*Ompk35*、*bla<sub>SHV</sub>*、*bla<sub>VIM</sub>*、*bla<sub>IMP-3</sub>*、*bla<sub>KPC</sub>*、*bla<sub>TEM</sub>*、*bla<sub>IMP-4</sub>*、*bla<sub>OXA-1</sub>*、*bla<sub>CTX-M-9</sub>*、*bla<sub>OXA-66</sub>*、*bla<sub>OXA-23</sub>*、*bla<sub>CTX-M-1</sub>*、*arr-2*、*aadA1*、*CYM-2* 等,检测流程图与示意图见图 1。

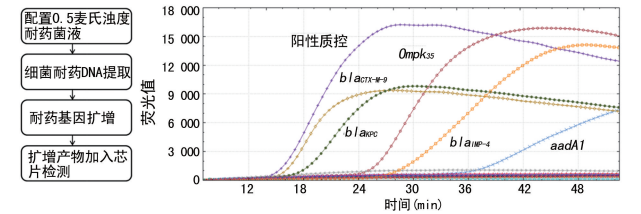


图 1 恒温微流控芯片方法检测流程图与示意图

**1.4 统计学处理** 采用细菌流行病学监测软件 WHONET5.5 和 IBMSPSS20.0 软件进行数据分析;计数资料以例数或百分率表示。

2 结果

**2.1 神经外科术后患者手术部位感染肺炎克雷伯菌和鲍曼不动杆菌分布情况** 2014—2019 年首都医科大学附属北京天坛医院神经外科术后共送检脑脊液标本 53 556 份,共分离出细菌 4 231 株,分离率为 7.9%,共分属于 2 154 例患者,其中革兰阴性菌 885 株,分属于 399 例患者,构成比为 18.5% (399/2 154)。鲍曼不动杆菌和肺炎克雷伯菌是最主要的细菌,其中鲍曼不动杆菌共 102 株,占有革兰阴性菌感染者的 25.6%,肺炎克雷伯菌 84 株,占有革兰阴性菌感染者的 21.1%,其次为大肠埃希菌 35 株,构成比为 8.8%,铜绿假单胞菌 17 株,构成比为 4.3%,各年度分离菌株数与构成比见表 1。

表 1 2014—2019 年神经外科术后患者手术部位感染革兰阴性菌的分离数与构成比分布情况[n(%)]

| 年度        | n   | 鲍曼不动杆菌    | 肺炎克雷伯菌   | 大肠埃希菌   | 铜绿假单胞菌  | 产气肠杆菌   |
|-----------|-----|-----------|----------|---------|---------|---------|
| 2014—2015 | 152 | 31(20.4)  | 37(24.3) | 15(9.9) | 2(1.3)  | 3(2.0)  |
| 2016—2017 | 94  | 30(31.9)  | 15(16.0) | 6(6.4)  | 4(4.3)  | 7(7.4)  |
| 2018—2019 | 153 | 41(26.8)  | 32(20.9) | 14(9.2) | 11(7.2) | 11(7.2) |
| 合计        | 399 | 102(25.6) | 84(21.1) | 35(8.8) | 17(4.3) | 21(5.3) |

| 年度        | n   | 阴沟肠杆菌   | 黏质沙雷菌   | 嗜麦芽窄食单胞菌 | 其他       |
|-----------|-----|---------|---------|----------|----------|
| 2014—2015 | 152 | 7(4.6)  | 3(2.0)  | 2(1.3)   | 52(34.2) |
| 2016—2017 | 94  | 7(7.4)  | 0(0.0)  | 3(3.2)   | 22(23.4) |
| 2018—2019 | 153 | 6(3.9)  | 11(7.2) | 6(3.9)   | 21(13.7) |
| 合计        | 399 | 20(5.0) | 14(3.5) | 11(2.8)  | 95(23.8) |

**2.2 鲍曼不动杆菌和肺炎克雷伯菌的耐药性变迁分析** 鲍曼不动杆菌对 17 种抗菌药物的敏感率见表 2。6 年间鲍曼不动杆菌的耐药性逐年上升,其对氨曲南的敏感率在 2018—2019 年仅为 4.9%,整体敏感率为 10.3%。美罗培南的敏感率逐年下降,2018—2019 年的敏感率降至 34.3%,整体敏感率为 48.8%。多黏菌素 B 为最有效的抗鲍曼不动杆菌感染药物,敏感率为 100.0%。除多黏菌素 B 外,敏感率最高的抗菌药物为复方磺胺甲噁唑,整体敏感率为 55.8%。肺炎克雷伯菌对 18 种抗菌药物的敏感率见表 3,相对于鲍曼不动杆菌,肺炎克雷伯菌的敏感率较高,虽然也出现了逐年下降的趋势,但其对于氨曲南的敏感率仍为 46.9%,对美罗培南的敏感率从 2014—2015 年的 83.9%降至 2018—2019 年的 56.2%,多黏菌素 B 仍然为抗多重耐药肺炎克雷伯菌最有效的药物,敏感率为 100.0%,除多黏菌素 B 外,敏感率最高的抗菌药物为复方磺胺甲噁唑,整体敏感率为 75.5%。

| 表 2 鲍曼不动杆菌对 17 种抗菌药物的敏感率比较(%) |             |             |             |
|-------------------------------|-------------|-------------|-------------|
| 抗菌药物                          | 2014—2015 年 | 2016—2017 年 | 2018—2019 年 |
| 氨苄西林                          | 44.4        | 26.7        | 11.5        |
| 哌拉西林                          | 51.4        | 33.3        | 31.4        |
| 阿莫西林/克拉维酸                     | 47.2        | 20.0        | 20.0        |
| 氨苄西林/舒巴坦                      | 59.5        | 43.3        | 36.6        |
| 哌拉西林/他唑巴坦                     | 54.1        | 40.0        | 31.4        |
| 头孢他啶                          | 51.4        | 46.7        | 31.7        |
| 头孢噻肟                          | 37.8        | 20.0        | 20.0        |
| 头孢吡肟                          | 54.1        | 40.0        | 31.7        |
| 氨曲南                           | 19.4        | 6.7         | 4.9         |
| 亚胺培南                          | 62.2        | 50.0        | 34.1        |
| 美罗培南                          | 62.2        | 50.0        | 34.3        |
| 阿米卡星                          | 59.5        | 53.3        | 47.1        |
| 庆大霉素                          | 56.8        | 33.3        | 34.1        |
| 环丙沙星                          | 59.5        | 43.3        | 34.1        |
| 左氧氟沙星                         | 62.2        | 43.3        | 34.1        |
| 复方磺胺甲噁唑                       | 70.3        | 43.3        | 53.7        |
| 多黏菌素 B                        | 100.0       | 100.0       | 100.0       |

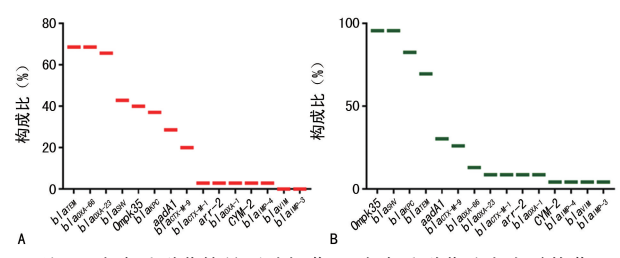
| 表 3 肺炎克雷伯菌对 18 种抗菌药物的敏感率比较(%) |             |             |             |
|-------------------------------|-------------|-------------|-------------|
| 抗菌药物                          | 2014—2015 年 | 2016—2017 年 | 2018—2019 年 |
| 氨苄西林                          | 3.2         | 13.3        | 10.0        |
| 哌拉西林                          | 51.6        | 46.7        | 31.2        |
| 阿莫西林/克拉维酸                     | 71.0        | 46.7        | 60.0        |
| 氨苄西林/舒巴坦                      | 61.3        | 46.7        | 34.4        |
| 哌拉西林/他唑巴坦                     | 80.6        | 46.7        | 50.0        |
| 头孢他啶                          | 61.3        | 46.7        | 43.8        |
| 头孢噻肟                          | 61.3        | 46.7        | 40.0        |

| 续表 3 肺炎克雷伯菌对 18 种抗菌药物的敏感率比较(%) |             |             |             |
|--------------------------------|-------------|-------------|-------------|
| 抗菌药物                           | 2014—2015 年 | 2016—2017 年 | 2018—2019 年 |
| 头孢唑肟                           | 54.8        | 46.7        | 32.3        |
| 头孢吡肟                           | 61.3        | 46.7        | 46.9        |
| 氨曲南                            | 61.3        | 46.7        | 46.9        |
| 亚胺培南                           | 83.9        | 46.7        | 54.8        |
| 美罗培南                           | 83.9        | 46.7        | 56.2        |
| 阿米卡星                           | 83.9        | 66.7        | 59.4        |
| 庆大霉素                           | 61.3        | 66.7        | 46.9        |
| 环丙沙星                           | 64.5        | 46.7        | 50.0        |
| 左氧氟沙星                          | 74.2        | 46.7        | 53.1        |
| 复方磺胺甲噁唑                        | 77.4        | 86.7        | 62.5        |
| 多黏菌素 B                         | 100.0       | 100.0       | 100.0       |

**2.3 神经外科术后感染多重耐药鲍曼不动杆菌和肺炎克雷伯菌的耐药基因构成分布** 2014—2019 年首都医科大学附属北京天坛医院神经外科病区术后患者手术部位感染多重耐药的 23 株肺炎克雷伯菌和 35 株鲍曼不动杆菌的耐药基因测试结果见表 4、图 2。35 株鲍曼不动杆菌构成比最高的基因型为 *bla*<sub>OXA-66</sub> [24 株(68.6%)],*bla*<sub>TEM</sub> [24 株(68.6%)],*bla*<sub>OXA-23</sub> 也占了较高的比例 [23 株(65.7%)],*Ompk*35 和 *bla*<sub>SHV</sub> 构成相对较低,为 40.0%与 42.9%。23 株多重耐药肺炎克雷伯菌中,22 株(95.7%)由于同时具有 *Ompk*35 和 *bla*<sub>SHV</sub> 基因而表现为对碳青霉烯类抗菌药物耐药,而产碳青霉烯酶最常见的基因型为 *bla*<sub>KPC</sub> [19 株(82.6%)],其他类型的碳青霉烯酶相关基因分布较少。

| 表 4 神经外科术后手术部位感染多重耐药鲍曼不动杆菌和肺炎克雷伯菌的耐药基因构成分布[n(%)] |              |              |
|--------------------------------------------------|--------------|--------------|
| 耐药基因型                                            | 鲍曼不动杆菌(n=35) | 肺炎克雷伯菌(n=23) |
| <i>Ompk</i> 35                                   | 14(40.0)     | 22(95.7)     |
| <i>bla</i> <sub>SHV</sub>                        | 15(42.9)     | 22(95.7)     |
| <i>bla</i> <sub>KPC</sub>                        | 13(37.1)     | 19(82.6)     |
| <i>bla</i> <sub>TEM</sub>                        | 24(68.6)     | 16(69.6)     |
| <i>aadA</i> 1                                    | 10(28.6)     | 7(30.4)      |
| <i>bla</i> <sub>CTX-M-9</sub>                    | 7(20.0)      | 6(26.1)      |
| <i>bla</i> <sub>OXA-66</sub>                     | 24(68.6)     | 3(13.0)      |
| <i>bla</i> <sub>OXA-23</sub>                     | 23(65.7)     | 2(8.7)       |
| <i>bla</i> <sub>CTX-M-1</sub>                    | 1(2.9)       | 2(8.7)       |
| <i>arr-2</i>                                     | 1(2.9)       | 2(8.7)       |
| <i>bla</i> <sub>OXA-1</sub>                      | 1(2.9)       | 2(8.7)       |
| <i>CYM-2</i>                                     | 1(2.9)       | 1(4.3)       |
| <i>bla</i> <sub>IMP-4</sub>                      | 1(2.9)       | 1(4.3)       |
| <i>bla</i> <sub>VIM</sub>                        | 0(0.0)       | 1(4.3)       |
| <i>bla</i> <sub>IMP-3</sub>                      | 0(0.0)       | 1(4.3)       |





注:A 为多重耐药鲍曼不动杆菌;B 为多重耐药肺炎克雷伯菌。  
图 2 神经外科术后手术部位感染多重耐药鲍曼不动杆菌和肺炎克雷伯菌的耐药基因分布图

3 讨 论

神经外科术后细菌性感染是目前临床上一类重要的感染,由于神经外科手术的复杂性及患者免疫力相对下降,导致其严重影响患者手术的成功率和存活率。本研究结果显示,神经外科术后感染革兰阴性菌的构成比为 18.5%(399/2 154)。由于分离出的革兰阳性菌含有大量如凝固酶阴性葡萄球菌的污染菌,导致感染革兰阴性菌的比例远远高于 18.5%<sup>[7]</sup>。除此之外,由于革兰阴性菌的耐药性泛滥及侵袭力逐年上升,分析其在神经系统感染方面的流行病学特征有重要临床意义。鲍曼不动杆菌和肺炎克雷伯菌是造成神经外科术后细菌性感染构成比最高的革兰阴性菌,分别占 25.6%、21.1%,故本研究对这两种致病菌进行了表观及分子流行病学分析,对其耐药性变迁及耐药基因的分布进行了分析与检测。

泛耐药革兰阴性杆菌是目前导致临床上抗菌药物滥用危机的最主要细菌,2017 年 2 月世界卫生组织公布了 12 类危险程度最高的耐药菌名单,碳青霉烯耐药鲍曼不动杆菌与碳青霉烯耐药肠杆菌分列第 1 位和第 3 位<sup>[8]</sup>,均属于临床具有极高迫切度的致病菌。鲍曼不动杆菌为神经外科术后分离率最高的革兰阴性菌,其获得性耐药率较高。本研究结果显示,碳青霉烯耐药鲍曼不动杆菌的比例较高,达 48.8%,且仍存在下降趋势,2018—2019 年其对于美罗培南的敏感率仅为 34.3%,对临床造成极大的威胁。目前,仅多黏菌素 B 对肺炎克雷伯菌的敏感率达到 100.0%,但由于多黏菌素 B 的低蛋白结合率及高毒性,使其在中枢神经系统感染方面的应用受限。肺炎克雷伯菌是分离率第 2 的革兰阴性菌,相对于鲍曼不动杆菌,其毒性与侵袭性更强,感染患者的病死率也高于鲍曼不动杆菌。与鲍曼不动杆菌类似,对肺炎克雷伯菌最有效的抗菌药物同样为多黏菌素 B,由于多黏菌素的自身因素,导致其在抗中枢神经系统肺炎克雷伯菌感染方面的应用受限。

本研究结果显示,2014—2019 年鲍曼不动杆菌对绝大多数抗菌药物的耐药性出现急剧上升,原因可能是抗菌药物滥用而导致诱导耐药。由于革兰阴性菌的大量耐药基因处于可移动的质粒中,而质粒在各种

耐药菌之间的转导会导致耐药基因的水平扩散,造成耐药菌传播<sup>[9]</sup>,故对致病菌的耐药基因研究可以有效针对耐药元件的扩散进行控制,进而遏制耐药菌产生。本研究结果显示,鲍曼不动杆菌的耐药基因型主要为 D 类的 *bla<sub>OXA</sub>* 系列,与文献<sup>[10-11]</sup>报道类似。泛耐药鲍曼不动杆菌的分子流行病学研究显示,其耐药基因型主要为 *bla<sub>OXA-23</sub>* 与 *bla<sub>TEM</sub>*,本研究 2 项基因型占比分别为 65.7% 与 68.6%,这两类基因均表达在质粒上,故其存在横向基因迁移的基础,若能对耐药基因的横向传播进行阻断,则可以很好地抑制耐药元件的传播。碳青霉烯耐药肺炎克雷伯菌和鲍曼不动杆菌的耐药机制不完全一致,肺炎克雷伯菌的耐药基因型主要为 A 类的 *bla<sub>KPC</sub>*。有文献报道,亚太地区碳青霉烯耐药肠杆菌的主要流行株为 *bla<sub>KPC</sub>*、*bla<sub>NDM</sub>* 及 *bla<sub>VIM</sub>*<sup>[12-13]</sup>,其中 *bla<sub>NDM</sub>* 主要为印度及巴基斯坦流行株<sup>[12]</sup>。本研究并未出现 *bla<sub>VIM</sub>* 流行株,原因可能为单中心研究。膜孔蛋白 *OmpK35* 在肺炎克雷伯菌中表达较高。有文献报道,膜孔蛋白缺失的革兰阴性菌对 β-内酰胺类抗菌药物的耐药性会大幅度上升,故有感染膜孔蛋白缺失的肺炎克雷伯菌时应注意<sup>[13]</sup>。

4 结 论

综上所述,鲍曼不动杆菌和肺炎克雷伯菌是导致神经外科术后手术部位感染的重要细菌,尤其是多重耐药菌感染更是一项社会问题。如何控制耐药菌及耐药基因的传播是今后工作的重点,尤其是对于易诱导耐药的鲍曼不动杆菌和肺炎克雷伯菌,控制其可能存在的基因横向迁移,是解决耐药菌传播的重要方案。

参考文献

[1] ZHENG G H, LIU J, ZHANG G J, et al. Epidemiology and risk factors of neurosurgical bacterial meningitis/encephalitis induced by carbapenem resistant enterobacteriaceae[J]. J Infect Chemother, 2020, 26(1):101-106.

[2] PALMA S, COSANO A, GÓMEZ-ORTEGA A, et al. Use of the national noscomial infection surveillance system risk index for prediction of mortality: results of a 6-year postdischarge follow-up study[J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2007, 28(4):489-492.

[3] CIENFUEGOS-GALLET A V, OCAMPO DE LOS RÍOS A M, SIERRA VIANA P, et al. Risk factors and survival of patients infected with carbapenem-resistant klebsiella pneumoniae in a KPC endemic setting: a case-control and cohort study[J]. BMC Infect Dis, 2019, 19(1):830-838.

[4] WANG J, NING Y, LI S, et al. Multidrug-resistant acinetobacter baumannii strains with NDM-1: molecular characterization and in vitro efficacy of meropenem-based combinations[J]. Exp Ther Med, 2019, 18(4):2924-2932. (下转第 1825 页)

- 87-89.
- [6] JOBIN C, CLOUTIER M, SIMARD C, et al. Heterogeneity of *in vitro*-cultured CD34<sup>+</sup> cells isolated from peripheral blood[J]. *Cytotherapy*, 2015, 17(10): 1472-1484.
- [7] LIU Y, DENG W. Reverse engineering human neurodegenerative disease using pluripotent stem cell technology[J]. *Brain Res*, 2016, 1638(Pt A): 30-41.
- [8] JING D, WOBUS M, POITZ D M, et al. Oxygen tension plays a critical role in the hematopoietic microenvironment *in vitro*[J]. *Haematologica*, 2012, 97(3): 331-339.
- [9] HUANG L, WANG G. The effects of different factors on the behavior of neural stem cells[J]. *Stem Cells Int*, 2017, 2017: 9497325.
- [10] 邹仲之, 李继承. 组织学与胚胎学[M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 36-37.
- [11] 邓雅文, 朱刚, 贾书花. 人造血干细胞的临床应用研究[J]. *长治医学院学报*, 2018, 32(1): 74-76.
- [12] KHATRI R, KRISHNAN S, ROY S, et al. Reactive oxygen species limit the ability of bone marrow stromal cells to support hematopoietic reconstitution in aging mice[J]. *Stem Cells Dev*, 2016, 25(12): 948-958.
- [13] MOIRANGTHEM R D, SINGH S, ADSUL A, et al. Hypoxic niche-mediated regeneration of hematopoiesis in the engraftment window is dominantly affected by oxygen tension in the milieu[J]. *Stem Cells Dev*, 2015, 24(20): 2423-2436.
- [14] ZHAO M, LI L. Regulation of hematopoietic stem cells in the niche[J]. *Sci China Life Sci*, 2015, 58(12): 1209-1215.
- [15] BROXMEYER H E, O'LEARY H A, HUANG X, et al. The importance of hypoxia and extra physiologic oxygen shock/stress for collection and processing of stem and progenitor cells to understand true physiology/pathology of these cells *ex vivo*[J]. *Curr Opin Hematol*, 2015, 22(4): 273-278.
- [16] ALENZE F Q, ALENAZI B Q, AHMAD S Y, et al. The haemopoietic stem cell: between apoptosis and self renewal[J]. *Yale J Biol med*, 2009, 82(1): 7-18.
- [17] STUDER L, CSETE M, LEE S H, et al. Enhanced proliferation, survival, and dopaminergic differentiation of CNS precursors in lowered oxygen[J]. *J Neurosci*, 2000, 20(19): 7377-7383.
- [18] BANDARA K V, MICHAEL M Z, GLEADLE J M, et al. MicroRNA biogenesis in hypoxia[J]. *Microna*, 2017, 6(2): 80-96.

(收稿日期: 2020-01-02 修回日期: 2020-04-20)

(上接第 1821 页)

- [5] ZHANG G, YANG C, KANG X, et al. The combination of cerebrospinal fluid procalcitonin, lactate, interleukin-8 and interleukin-10 concentrations for the diagnosis of post-neurosurgical bacterial meningitis: a prospective study[J]. *Ann Clin Biochem*, 2019, 56(1): 133-140.
- [6] ZHANG G, ZHENG G, ZHANG Y, et al. Evaluation of a micro/nanofluidic chip platform for the high-throughput detection of bacteria and their antibiotic resistance genes in post-neurosurgical meningitis[J]. *Int J Infect Dis*, 2018, 70(5): 115-120.
- [7] DZIRI R, KLIFI N, LOZANO C, et al. High prevalence of staphylococcus haemolyticus and staphylococcus saprophyticus in environmental samples of a tunisian hospital[J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2016, 85(2): 136-140.
- [8] DUVAL R E, GRARE M, DEMORÉ B. Fight against antimicrobial resistance: we always need new antibacterials but for right bacteria[J]. *Molecules*, 2019, 24(17): 31-52.
- [9] BELLO-LÓPEZ J M, CABRERO-MARTÍNEZ O A, IBÁÑEZ CERVANTES G, et al. Horizontal gene transfer and its association with antibiotic resistance in the genus *aeromonas* spp[J]. *Microorganisms*, 2019, 7(9): 1-11.
- [10] ALCÀNTAR-CURIEL M D, ROSALES-REYES R, JARRILLO-QUIJADA M D, et al. Carbapenem-resistant *acinetobacter baumannii* in three tertiary care hospitals in Mexico: virulence profiles, innate immune response and clonal dissemination[J]. *Front Microbiol*, 2019, 20(10): 2116-2119.
- [11] GUO J, LI C. Molecular epidemiology and decreased susceptibility to disinfectants in carbapenem-resistant *acinetobacter baumannii* isolated from intensive care unit patients in central China[J]. *J Infect Public Health*, 2019, 12(6): 890-896.
- [12] PEDERSEN T, SEKYERE J O, GOVINDEN U, et al. Spread of plasmid-encoded NDM-1 and GES-5 carbapenemases among extensively drug-resistant and pandrug-resistant clinical enterobacteriaceae in Durban, South Africa[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2018, 62(5): e02178.
- [13] MAURYA N, JANGRA M, TAMBAT R, et al. Alliance of efflux pumps with  $\beta$ -lactamases in multidrug-resistant *klebsiella pneumoniae* isolates[J]. *Microb Drug Resist*, 2019, 25(8): 1155-1163.

(收稿日期: 2019-12-10 修回日期: 2020-02-20)