

早期检测血清 TNF- α 、IL-1 β 、IL-10 在社区获得性肺炎中的临床意义*

谢崇伟^{1,2}, 李伟峰², 李 理², 黄文杰^{2 Δ} (1. 广州中医药大学研究生院, 广州 510405; 2. 广州军区广州总医院呼吸内科, 广州 510010)

【摘要】 目的 探讨早期检测血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-10(IL-10)在社区获得性肺炎(CAP)中的临床意义。**方法** 选择 CAP 患者 110 例为肺炎组, 根据病情严重程度分为普通 CAP 组(54 例)和重症 CAP 组(56 例); 根据临床结局分为存活组(82 例)和死亡组(28 例); 选择同期 26 例健康成年人作为对照组。检测所有 CAP 患者入院第 1 天与第 4 天、对照组体检当天的血清 C 反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)及 TNF- α 、IL-1 β 、IL-10 水平。分析各指标在不同分组间及肺炎组第 1 天与第 4 天的差异。**结果** 重症 CAP 组的 PCT、IL-1 β 水平高于普通 CAP 组, 普通 CAP 组高于对照组, PCT、IL-1 β 水平在三组间差异有统计学意义($P < 0.05$)。重症 CAP 组的 TNF- α 水平高于普通 CAP 组及对照组($P < 0.05$), TNF- α 水平在普通 CAP 组、对照组间差异无统计学意义($P = 0.393$)。普通 CAP 组的 IL-10 水平高于重症 CAP 组及对照组($P < 0.05$), IL-10 水平在重症 CAP 组、对照组间差异无统计学意义($P = 0.307$)。存活组患者第 4 天的 CRP、PCT 水平较第 1 天降低, IL-10 水平较第 1 天升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 死亡组第 4 天的 PCT 水平较第 1 天降低, IL-10 水平较第 1 天升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 死亡组第 1、4 天的 CRP、PCT、TNF- α 、IL-1 β 水平均高于同期存活组, IL-10 水平低于同期存活组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 高水平的 CRP、PCT、TNF- α 、IL-1 β 和低水平的 IL-10 的 CAP 患者预后较差, 上述指标可在一定程度上反应 CAP 病情的严重程度。

【关键词】 社区获得性肺炎; 肿瘤坏死因子- α ; 白细胞介素-1 β ; 白细胞介素-10; 预后

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2016.10.005 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2016)10-1310-03

Clinical significance of early detection of serum TNF- α , IL-1 β and IL-10 in community-acquired pneumonia* XIE Chong-wei^{1,2}, LI Wei-feng², LI Li², HUANG Wen-jie^{2 Δ} (1. Postgraduate Institute, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou, Guangdong 510405, China; 2. Department of Respiratory Medicine, Guangzhou General Hospital of Guangzhou Military Region, Guangzhou, Guangdong 510010, China)

【Abstract】 **Objective** To explore the clinical significance of early detection of serum TNF- α , IL-1 β and IL-10 in the patients with community-acquired pneumonia(CAP). **Methods** One hundred and ten patients with CAP were selected as the pneumonia group and divided into the common CAP group(54 cases) and severe CAP group(56 cases) according to the disease severity; which were divided into the survival group(82 cases) and death group(28 cases) according to the clinical outcomes; contemporaneous 26 healthy adults were selected as the control group. Serum C-reactive protein(CRP), procalcitonin(PCT), TNF- α , IL-1 β and IL-10 levels were determined on 1, 4 d of hospitalization in all the CAP patients and on the day of physical examination in the control group. The differences of various indicators were analyzed among different groups and between 1 d and 4 d in the CAP group. **Results** The PCT and IL-1 β levels in the severe CAP group were significantly higher than those in the common CAP group, while the common CAP group was higher than the control group, the levels of PCT and IL-1 β had statistically significant difference among 3 groups($P < 0.05$). The TNF- α level in the severe CAP group was higher than that in the common CAP group and the control group($P < 0.05$), but the difference had no statistical significance between the common CAP group and the control group($P = 0.393$). The IL-10 level in the common CAP group was higher than that in the severe CAP group and the control group($P < 0.05$), while which had no statistical difference between the severe CAP group and the control group($P = 0.307$). The CRP and PCT level on 4 d in the survival group was decreased compared with those on 1 d, while the IL-10 level was increased compared with that on 1 d, the difference was statistically significant($P < 0.05$); the CRP and PCT level on 4 d in the death group was decreased compared with those on 1 d, while the IL-10 level was increased compared with that on 1 d, the difference was statistically significant($P < 0.05$); the levels of CRP, PCT, TNF- α and IL-1 β in the death group were higher than those in the survival group at the same period, while the IL-10 level was lower than that in the survival group at the same period($P < 0.05$). **Conclusion** The CAP patients with high levels of CRP, PCT, TNF- α , IL-1 β and low level of IL-10 have poor prognosis and the above indicators may reflect the severity of CAP to some extent.

【Key words】 community-acquired pneumonia; tumor necrosis factor-alpha; interleukin-1 β ; interleukin-

* 基金项目: 广东省科技计划项目(2011B031800170)。

作者简介: 谢崇伟, 男, 在读硕士, 主要从事肺部感染性疾病研究。 Δ 通讯作者, E-mail: huangyelu1029@vip.163.com。

10; prognosis

社区获得性肺炎(CAP)为临床最常见的肺部感染性疾病。CAP 占用大量的医疗卫生资源,对国家医疗支出造成巨大的负担^[1]。研究表明 CAP,特别是重症 CAP 患者体内存在不同程度的炎性反应,炎性反应的发展、促炎因子和抑炎因子之间的失衡与病情的转归有密切关系^[2]。本研究通过早期检测 CAP 患者的血清 C 反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-10(IL-10)水平,探讨早期炎性因子水平变化的临床意义。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取广州军区广州总医院呼吸内科 2014 年 6 月至 2015 年 6 月确诊 CAP 患者 110 例[男 75 例,女 35 例,平均年龄(68.38 \pm 19.59)岁],及同期体检健康人员(对照组) 26 例[(男 15 例,女 11 例,平均年龄(62.23 \pm 13.15)岁]为研究对象。所有 CAP 病例诊断标准参考 2007 年美国感染病协会(ATS)/美国胸科学会(IDSA)联合制订的指南^[3]。排除标准:年龄 18 岁以下、医院获得性肺炎、活动性肺结核、肺间质性疾病、存在免疫缺陷(如获得性免疫缺陷综合征或应用免疫抑制药物)、院前应用静脉激素、妊娠妇女等。其中死亡患者死因均为 CAP 所致的呼吸衰竭或全身多脏器功能衰竭,均在入院后 2 周内死亡。本研究经医院医学伦理委员会批准,所有研究对象均被告知研究目的并签署知情同意书。

1.2 分组 根据上述 ATS/IDSA 标准将确诊 CAP 患者分为普通 CAP 组(54 例)及重症 CAP 组(56 例);根据临床结局分为存活组(82 例)和死亡组(28 例)。

1.3 标本采集 所有 CAP 患者于入院后第 1、4 天,对照组于体检当天清晨 8:00 空腹采集肘静脉血 3 mL,室温 3 000 r/min 离心 15 min,分离血清分装入灭菌 EP 管,于-70℃保存待测。同期抽取肘静脉血于当天检测 CRP(西门子 ABVIA2400 全自动生化分析仪及配套试剂)、PCT(梅里埃公司 miniVIDAS 全

自动荧光免疫分析仪及配套试剂)。人 TNF- α 、IL-1 β 、IL-10 酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒由武汉博士德生物工程有限公司提供,严格按照说明书进行操作(美国 Thermo 公司 DENLEY DRAGON Wellscan MK3 酶标仪)。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行统计分析,服从正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,不服从正态分布的计量资料以中位数[$M(P_{25}, P_{75})$]表示,两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验或 Wilcoxon 检验,三组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对照组与普通 CAP 组、重症 CAP 组的检测结果比较 重症 CAP 组的 PCT、IL-1 β 水平高于普通 CAP 组,普通 CAP 组高于对照组,PCT、IL-1 β 水平在三组间差异有统计学意义($P < 0.05$);普通 CAP 组、重症 CAP 组的 CRP 水平高于对照组($P < 0.05$),但两组间差异无统计学意义($P = 0.087$);重症 CAP 组的 TNF- α 水平高于普通 CAP 组及对照组($P < 0.05$),TNF- α 水平在普通 CAP 组、对照组间差异无统计学意义($P = 0.393$);普通 CAP 组的 IL-10 水平高于重症 CAP 组及对照组($P < 0.05$),IL-10 水平在重症 CAP 组、对照组间差异无统计学意义($P = 0.307$)。见表 1。

2.2 存活组及死亡组的第 1、4 天炎症指标比较 存活组患者第 4 天的 CRP、PCT 水平较第 1 天降低,IL-10 水平较第 1 天升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),TNF- α 、IL-1 β 水平比较差异无统计学意义($P = 0.153, P = 0.157$);死亡组第 4 天的 PCT 水平较第 1 天降低,IL-10 水平较第 1 天升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),CRP、TNF- α 、IL-1 β 水平比较差异均无统计学意义(P 分别为 0.797、0.552、0.144)。死亡组第 1、4 天的 CRP、PCT、TNF- α 、IL-1 β 水平均高于同期存活组,IL-10 水平低于同期存活组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 对照组、普通 CAP 组、重症 CAP 组的检测结果比较[$M(P_{25}, P_{75})$]

| 组别 | <i>n</i> | CRP(mg/L) | PCT(ng/mL) | TNF- α (pg/mL) | IL-1 β (pg/mL) | IL-10(pg/mL) |
|----------|----------|-----------------------|--------------------|-------------------------|-------------------------|------------------------|
| 对照组 | 26 | 2.28(1.17,2.89) | 0.03(0.02,0.04) | 317.57(210.09,402.40) | 115.29(100.04,145.31) | 400.82(331.92,454.55) |
| 普通 CAP 组 | 54 | 85.65(25.90,143.18)* | 0.24(0.06,1.19)* | 330.64(220.93,440.72) | 161.12(112.89,216.92)* | 534.13(388.87,685.29)* |
| 重症 CAP 组 | 56 | 105.86(61.37,198.43)* | 2.96(0.49,18.07)*# | 456.72(333.34,664.69)*# | 271.33(170.51,317.98)*# | 359.83(263.92,461.63)# |
| <i>H</i> | | 60.41 | 72.92 | 21.63 | 33.47 | 29.10 |
| <i>P</i> | | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |

注:与对照组比较,* $P < 0.05$;与普通 CAP 组比较,# $P < 0.05$ 。

表 2 存活组及死亡组第 1、4 天炎症指标比较[$M(P_{25}, P_{75})$]

| 组别 | <i>n</i> | CRP(mg/L) | PCT(ng/mL) | TNF- α (pg/mL) | IL-1 β (pg/mL) | IL-10(pg/mL) |
|-----|----------|-----------------------|---------------------|------------------------|------------------------|-------------------------|
| 存活组 | 82 第 1 天 | 85.79(30.71,140.56) | 0.48(0.12,6.69) | 347.31(231.15,490.69) | 181.23(113.98,274.66) | 453.79(330.66,609.15) |
| | 第 4 天 | 49.69(22.58,109.98)* | 0.31(22.58,109.98)* | 326.58(250.44,446.53) | 165.56(126.63,219.48) | 556.31(408.70,653.22)* |
| 死亡组 | 28 第 1 天 | 127.10(78.61,232.10)# | 3.26(1.02,16.43)# | 460.16(385.37,664.69)# | 270.57(186.68,328.31)# | 351.78(266.90,446.66)# |
| | 第 4 天 | 123.65(78.13,266.70)# | 2.79(1.03,10.70)*# | 513.38(379.07,550.07)# | 220.22(167.33,299.44)# | 405.04(316.93,603.43)*# |

注:与同组第 1 天比较,* $P < 0.05$;与同期存活组比较,# $P < 0.05$ 。

3 讨论

肺部感染性疾病是临床常见病,随着社会老龄化、空气污染的加剧,各种慢性病如慢性阻塞性肺疾病(COPD)、糖尿病、心脑血管疾病的发病率增加,病原体的变异及抗菌药物耐药率的升高等,从而使以 CAP 为代表的肺部感染性疾病的诊疗面

临更大的挑战。据统计,美国约 10% 的住院 CAP 患者需要进入重症监护病房治疗^[4],即使经过积极抗感染治疗后,病死率仍高达 20%~50%^[5]。临床研究表明,早期预测感染特别是重症感染,并作出准确诊断,以及早期在未获得病原学诊断之前,予以经验性抗感染治疗,可显著改善患者的预后^[6]。

CRP 是肝细胞产生的一种急性期蛋白,对细菌代谢产物、缺氧等多种刺激反应敏感,可作为反映机体炎症水平的可靠指标。CRP 检测不受抗菌药物及糖皮质激素等药物干预的影响,与机体基础免疫功能、肾上腺皮质功能水平无明显相关,可较好地反映病情的严重程度^[7]。PCT 是由甲状腺 C 细胞分泌的糖蛋白,正常生理状态下其血清水平很低($<0.05 \mu\text{g/L}$),在病理状态下,特别是细菌感染时,循环中的内毒素可刺激单核细胞分泌 PCT,使血清 PCT 显著升高,脓毒症休克时 PCT 可升高至正常值 1 000 倍以上,因此 PCT 水平被认为与感染程度密切相关^[8]。本研究结果显示 PCT 水平在对照组、普通 CAP 组、重症 CAP 组间差异有统计学意义($P < 0.05$),提示 PCT 可有效区别感染及评估患者病情严重程度;肺炎患者的 CRP 水平高于对照组($P < 0.05$),提示高水平的 CRP 患者感染可能性较大,但 CRP 水平在普通 CAP 及重症 CAP 患者间差异无统计学意义($P > 0.05$),提示 CRP 可能不能很好地反映机体感染的严重程度。存活患者第 4 天的 PCT、CRP 水平较第 1 天降低($P < 0.05$),提示经有效治疗后患者感染所致炎性反应得以初步控制。

TNF- α 主要为单核巨噬细胞分泌的多肽类细胞因子,生理状态下适量的 TNF- α 具有调节免疫应答、抗感染、促分化及抗肿瘤等生理功能。在各种致炎因素的刺激下,TNF- α 是分泌最早的炎症介质,可激活 IL-6、IL-1 β 等次级炎症介质的产生,促进 T 细胞传递信号而启动炎性反应。肺炎多合并全身炎症反应综合征及脓毒症,此时 TNF- α 水平呈不同程度升高,过量的 TNF- α 不仅无益于控制感染,而且作为重要的炎症介质,进一步促进炎性反应的失衡,造成局部乃至器官组织的炎症损伤^[9]。本研究结果显示重症 CAP 的 TNF- α 水平高于普通 CAP 组及对照组($P < 0.05$),但其水平在普通 CAP 组及对照组间差异无统计学意义($P > 0.05$),提示高水平的 TNF- α 可反映严重感染的生理病理状态,但在轻症患者中可能不能很好地鉴别是否存在感染。

IL-1 β 是机体重要的免疫调节因子,生理情况下对中性粒细胞有趋化作用,并能激活 B 细胞生成抗体,对机体起保护作用。若机体处于脓毒症、烧伤、重症 CAP 等应激状态时,IL-1 β 分泌显著增加,与病情严重程度相关,过量的 IL-1 β 诱导炎症进一步加重,严重时可发生脓毒性休克、多脏器功能衰竭等^[10]。本研究结果显示 IL-1 β 水平在对照组、重症 CAP 组、普通 CAP 组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$),提示高水平 IL-1 β 的患者感染的程度较重,且能在一定程度上区别感染与非感染。但存活患者和死亡患者第 4 天与同组第 1 天的 IL-1 β 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$),提示 IL-1 β 不能很好反映病情的转归。

IL-10 是辅助性 T 淋巴细胞(Th)2 分泌的可拮抗 Th1 细胞功能的细胞因子,可阻断 Th1/Th2 产生 TNF- α 、干扰素等因子的分子通路,为机体主要的抗炎因子。IL-10 可抑制 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 的生成,同时促进相关抗炎因子(如 IL-4)的分泌^[11]。在通常情况下,IL-10 为强力的抗炎因子,保护机体免受过度的炎性反应造成的组织损伤,但过量 IL-10 可引起机体持续地免疫抑制,对病原体的清除能力下降,顽固性感染及二次感染的风险升高^[12]。国外 Nandi 等^[13]研究表明,IL-10 相关基因敲除的小鼠可发生持续的难以控制的慢性肠炎,提示 IL-10 可有效抑制炎症进展。本研究结果显示,普通 CAP 组患者的 IL-10 水平高于重症 CAP 组及对照组($P < 0.05$),但 IL-10 在重症 CAP 组与对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$),原因可能为重症 CAP 患者机体处于严重的炎症失衡状

态,体内的 IL-10 仍处于相对偏低的水平,不足以拮抗炎症的进一步发展,同期的 PCT、CRP、TNF- α 、IL-1 β 均显著高于对照组的健康人员($P < 0.05$),说明机内的确存在严重的炎性反应,同时可能存在抗炎因子的过度消耗。无论是存活患者还是死亡患者,其第 4 天血清 IL-10 水平均高于第 1 天($P < 0.05$),提示早期的 IL-10 检测可能不是判断患者预后的良好指标。

综上所述,本研究结果证实肺炎患者体内存在不同程度的促炎因子和抗炎因子的失衡,死亡患者第 1、4 天的 CRP、PCT、TNF- α 、IL-1 β 水平高于同期存活患者,IL-10 低于同期存活患者。由此可见死亡患者的炎症失衡状态更为明显。上述指标在不同方面反映了机体的炎症损伤及免疫功能水平,可为临床病情判断、预后评估提供有益的根据。

参考文献

- [1] Yu H, Rubin J, Dunning S, et al. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia in the Medicare fee-for-service population[J]. J Am Geriatr Soc, 2012, 60(11):2137-2143.
- [2] Paats MS, Bergen IM, Hanselaar WE, et al. Local and systemic cytokine profiles in nonsevere and severe community-acquired pneumonia[J]. Eur Respir J, 2013, 41(6):1378-1385.
- [3] Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults[J]. Clin Infect Dis, 2007, 44(Suppl 2):S27-72.
- [4] Dean NC, Suchyta MR, Bateman KA, et al. Implementation of admission decision support for community-acquired pneumonia[J]. Chest, 2000, 117(5):1368-1377.
- [5] de Castro FR, Torres A. Optimizing treatment outcomes in severe community-acquired pneumonia[J]. Am J Respir Med, 2003, 2(1):39-54.
- [6] Sirvent JM, de la Torre MC, Lorencio C, et al. Predictive factors of mortality in severe community-acquired pneumonia; a model with data on the first 24h of ICU admission[J]. Med Intensiva, 2013, 37(5):308-315.
- [7] Albazzaz MK, Pal C, Berman P, et al. Inflammatory markers of lower respiratory tract infection in elderly people[J]. Age Ageing, 1994, 23(4):299-302.
- [8] Schuetz P, Christ-Crain M, Muller B. Procalcitonin and other biomarkers to improve assessment and antibiotic stewardship in infections: hope for hype[J]. Swiss Med Wkly, 2009, 139(23/24):318-326.
- [9] Kellum JA, Kong L, Fink MP, et al. Understanding the inflammatory cytokine response in pneumonia and sepsis: results of the Genetic and Inflammatory Markers of Sepsis (GenIMS) Study[J]. Arch Intern Med, 2007, 167(15):1655-1663.
- [10] Van Zee KJ, DeForge LE, Fischer E, et al. IL-8 in septic shock, endotoxemia, and after IL-1 administration[J]. J Immunol, 1991, 146(10):3478-3482.
- [11] Pajkrt D, Camoglio L, Tiel-van BMC, et al. Attenuation of proinflammatory response by recombinant human IL-10 in human endotoxemia: effect of timing of recombinant human IL-10 administration[J]. J Immunol, 1997, 158(8):3971-3977.

92.4%,可能与 CPE 菌株中的 KPC 联合产 ESBLs 有关^[10]。目前,碳青霉烯类抗菌药物是治疗产 ESBLs 革兰阴性细菌感染的唯一可选的抗菌药物,然而 CPE 不但可以水解碳青霉烯类抗菌药物,而且可以使头孢菌素类、青霉素类等抗菌药物失效,并对其他种类的抗菌药物呈现不同水平的耐药^[11]。因此临床将面临无药可救的地步,应该引起临床工作者的高度关切。

碳青霉烯酶按照 Ambler 分类,依据氨基酸序列可细分为 A、B 和 D 3 类^[12]。KPC 型碳青霉烯酶属于 Ambler 分类的 A 类,是一种丝氨酸碳青霉烯酶,是肺炎克雷伯菌耐碳青霉烯类抗菌药物的主要原因^[13]。1996 年,第 1 株产 KPC-2 型肺炎克雷伯菌在美国卡罗来纳州检出^[14]。此后,19 个 KPC 亚型被发现,均是由于氨基酸序列的点突变所致,以 KPC-2 型为最常见。我国于 2007 年在浙江省首次分离出产 KPC-2 型肺炎克雷伯菌^[15]。本研究 53 株菌有 38 株 MHT 试验阳性,阳性率为 71.70%;32 株菌扩增出了目的条带,经测序后 blast 验证为 KPC-2 型,KPC-2 基因的检出率为 60.38%。因此,武汉地区肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类抗菌药物敏感性下降的主要原因是这些菌株携带了 KPC-2 型碳青霉烯酶耐药基因。本研究中有 15 株菌 MHT 试验阴性,经过 K-B 法确认后提示碳青霉烯类抗菌药物的敏感性均降低,可能是由于高产 AmpC 酶或外排泵过表达联合外膜蛋白缺失所致。6 株菌 MHT 试验阳性但未扩增出目的片段,与其他 β -内酰胺酶(如:OXA-48)或多种水解酶的表达有关,有待进一步研究。CPE 的 KPC 基因可通过菌株本身的克隆传播以及不同类型的耐药质粒在不同菌属间水平传播^[2],因此,当其定植于患者、医务工作者等高危人群以及医疗器械表面等院内环境时,一旦暴发将会在院内广泛扩散。对于碳青霉烯类抗菌药物敏感性下降的肺炎克雷伯菌,临床微生物室应该进行 MHT 初筛试验,以提示院内感染部门及时采取措施以控制 CPE 的传播。

综上所述,武汉地区 CPE 携带的基因型主要为 KPC-2 型,医院感染控制部门应该加强肺炎克雷伯菌的耐药监测和院内消毒,严格监管医务人员手卫生等措施来遏制 CPE 在院内的暴发和流行。

参考文献

[1] Tzouveleki LS, Markogiannakis A, Piperaki E, et al. Treating infections caused by carbapenemase-producing Enterobacteriaceae[J]. Clin Microbiol Infect, 2014, 20(9): 862-872.
 [2] Pitout JD, Nordmann P, Poirel L. Carbapenemase-producing Klebsiella pneumoniae, a key pathogen set for global nosocomial dominance[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2015, 59(10): 5873-5884.
 [3] Markogiannakis A, Tzouveleki LS, Psychogiou M, et al. Confronting carbapenemase-producing Klebsiella pneumoniae[J]. Future Microbiol, 2013, 8(9): 1147-1161.

[4] Monteiro J, Widen RH, Pignatari AC, et al. Rapid detection of carbapenemase genes by multiplex real-time PCR [J]. J Antimicrob Chemother, 2012, 67(4): 906-909.
 [5] Shiber S, Yahav D, Avni T, et al. β -Lactam/ β -lactamase inhibitors versus carbapenems for the treatment of sepsis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. J Antimicrob Chemother, 2015, 70(1): 41-47.
 [6] Pacifici GM, Allegaert K. Clinical pharmacology of carbapenems in neonates [J]. J Chemother, 2014, 26(2): 67-73.
 [7] Vasoo S, Barreto JN, Tosh PK. Emerging issues in gram-negative bacterial resistance: an update for the practicing clinician [J]. Mayo Clin Proc, 2015, 90(3): 395-403.
 [8] Tzouveleki LS, Markogiannakis A, Psychogiou M, et al. Carbapenemases in Klebsiella pneumoniae and other Enterobacteriaceae: an evolving crisis of global dimensions [J]. Clin Microbiol Rev, 2012, 25(4): 682-707.
 [9] Bae IK, Kang HK, Jang IH, et al. Detection of Carbapenemases in clinical enterobacteriaceae isolates using the VITEK AST-N202 Card [J]. Infect Chemother, 2015, 47(3): 167-174.
 [10] Abdallah HM, Wintermans BB, Reuland EA, et al. Extended-spectrum β -lactamase and carbapenemase-producing enterobacteriaceae isolated from Egyptian patients with suspected blood stream infection [J]. PLoS One, 2015, 10(5): e0128120.
 [11] Rafailidis PI, Falagas ME. Options for treating carbapenem-resistant Enterobacteriaceae [J]. Curr Opin Infect Dis, 2014, 27(6): 479-483.
 [12] Cherkaoui A, Emonet S, Renzi G, et al. ESBL and carbapenemases in Enterobacteriaceae [J]. Rev Med Suisse, 2014, 10(450): 2142-2148.
 [13] Jeon JH, Lee JH, Lee JJ, et al. Structural basis for carbapenem-hydrolyzing mechanisms of carbapenemases conferring antibiotic resistance [J]. Int J Mol Sci, 2015, 16(5): 9654-9692.
 [14] Yigit H, Queenan AM, Anderson GJ, et al. Novel carbapenem-hydrolyzing β -lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of Klebsiella pneumoniae [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2001, 45(4): 1151-1161.
 [15] Wei ZQ, Du XX, Yu YS, et al. Plasmid-mediated KPC-2 in a Klebsiella pneumoniae isolate from China [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2007, 51(2): 763-765.

(收稿日期: 2015-10-25 修回日期: 2016-01-24)

(上接第 1312 页)

[12] Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process [J]. Chest, 1997, 112(1): 235-243.
 [13] Nandi D, Mishra MK, Basu A, et al. Effects of IL-18 and

IL-10 pre-treatment on the alteration of endogenous cytokines in liver and spleen of mice with experimental endotoxemia [J]. Indian J Exp Biol, 2010, 48(11): 1103-1110.

(收稿日期: 2015-10-27 修回日期: 2015-12-21)