

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.14.024

高黏液型肺炎克雷伯菌药敏分析和荚膜血清分型

汤翠霞,陈世豪,高艳珠,梁凤琼,利雯秀

广东省江门市新会区人民医院检验科,广东江门 529100

摘要:目的 探讨高黏液型肺炎克雷伯菌的药物敏感性及其荚膜血清分型和临床特征,为医院制订感染控制措施提供依据。方法 对该院 2018 年 1—6 月送检的细菌培养阳性标本进行鉴定和药敏试验,收集检出的肺炎克雷伯菌,拉丝试验筛选出有黏液丝形成,并且长度大于 5 mm 的菌株为高黏液型,分析高黏液型和非黏液型肺炎克雷伯菌的药敏结果差异。通过 PCR 方法,分析高黏液型肺炎克雷伯菌的高毒力荚膜血清分型,同时查阅相应患者的病历信息,对患者的临床特征进行分析。结果 170 株肺炎克雷伯菌中,拉丝试验阳性菌占 36.5%。高黏液型肺炎克雷伯菌药物敏感率高于非黏液型肺炎克雷伯菌($P<0.05$);非黏液型肺炎克雷伯菌产超广谱 β 内酰胺酶的阳性率(38.9%)高于高黏液型肺炎克雷伯菌(11.3%),差异有统计学意义($P<0.05$)。高黏液型高毒力荚膜血清型菌株阳性率为 58.1%,其中 K1、K2、K5、K20、K54、K57 型分别占 19.4%、22.2%、8.3%、13.9%、8.3%、27.8%。痰液标本分离阳性率为 69.4%,伤口分泌物为 11.1%,腹水为 8.3%,全血标本为 2.8%,尿液为 8.3%。痰液标本所分离的阳性菌株中,K57 型所占比例最高,腹水标本和全血标本均为 K1 型所占比例最高,尿液标本为 K5 型所占比例最高。高黏液型肺炎克雷伯菌主要分布在重症监护病房(38.9%),基础疾病以肺部疾病为主,占 69.4%。结论 高黏液型肺炎克雷伯菌存在于多种临床标本中,K1、K2、K57 血清型检出率较高,应该加强监控,制订更严格的感染控制措施才能避免耐药性毒力菌株的出现和播散。

关键词:高黏液型;肺炎克雷伯菌;高毒力荚膜;血清分型

中图分类号:R378.99+6

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2019)14-2037-05

Drug sensitivity, capsular serotyping of high-viscous *Klebsiella pneumoniae*

TANG Cuixia, CHEN Shihao, GAO Yanzhu, LIANG Fengqiong, LI Wenxiu

Department of Clinical Laboratory, People's Hospital of Xinhui District,
Jiangmen, Guangdong 529100, China

Abstract: **Objective** To analyze drug sensitivity, capsular serotyping and clinical characteristics of *Klebsiella pneumoniae* with hyper-mucoviscosity phenotype, and so as to provide a basis for hospitals to develop sensory measures. **Methods** The samples from the hospital were collected from January to June 2018 for identification and drug susceptibility test. The *Klebsiella pneumoniae* was collected and the mucus filament formation was screened by the wire drawing test, and the length of mucous strands was more than 5 mm. The strain was used as a research object to analyze the difference in drug susceptibility results between high mucus and non-mucinous *Klebsiella pneumoniae*. The high-toxicity capsular serotyping of these high-viscous *Klebsiella pneumoniae* was analyzed by PCR method, and the medical records of the corresponding patients were consulted to analyze the clinical characteristics of the patients. **Results** Among 170 strains of *Klebsiella pneumoniae*, the positive strains of wire drawing test accounted for 36.5%. The drug sensitivity rate of high-viscous *Klebsiella pneumoniae* was higher than that of non-mucus type ($P<0.05$), the positive rate of ESBLs in non-mucus group (38.9%) was higher than that in high-viscous group (11.3%), difference was statistically significant ($P<0.05$). The positive rate of high virulence capsular serotypes in high-viscous group was 58.1%, in which K1, K2, K5, K20, K54 and K57 accounted for 19.4%, 22.2%, 8.3%, 13.9%, 8.3%, 27.8% respectively. Positive rates of specimens distributed in the sputum, wound secretions, abdominal digestive tract, whole blood and urinary tract were 69.4%, 11.1%, 8.3%, 2.8% and 8.3%. The proportion of K57 in the sputum was the highest, the abdominal digestive tract and blood specimens were both K1 phenotype, and the urinary tract specimens were all the K5 phenotype. High-viscous *Klebsiella pneumoniae* distributed in intensive care units accounted for 38.9%, and patients with lung diseases accounted for 69.4%. **Conclusion** High-viscous *Klebsiella pneumoniae* exists many kinds of clinical specimens, K1, K2 and K57 phenotype have higher detection rates. Effective monitoring and stricter infection control measures should be taken to avoid drug resistance

and transmission.

Key words:high-viscous; Klebsiella pneumoniae; high virulence capsule; serotyping

肺炎克雷伯菌作为一种常见的条件致病菌,可引起肺炎、泌尿道感染、血流感染、脑膜炎、胸腔感染、腹腔感染、皮肤伤口感染等感染症状,也是导致医院内感染的一种最常见的致病菌。随着广谱抗菌药物的广泛使用,肺炎克雷伯菌的耐药模式也发生了改变,临床出现了多种耐药机制的肺炎克雷伯菌,而产生生物厚荚膜是肺炎克雷伯菌抵抗抗菌药物而形成的一种复杂的耐药形式^[1]。生物荚膜使细菌在不良生存环境中得到保护,更利于细菌附着于宿主细胞,无论对抗菌药物还是宿主的免疫系统都具有很强的抵抗力,从而导致严重的临床症状,引起较多慢性和难治性感染性疾病,给临床抗感染治疗带来更大的挑战^[1-2]。本研究分析了本院临床标本分离出的高黏度肺炎克雷伯菌药物敏感情况及其高毒力荚膜血清型的分布情况,旨在帮助临床了解肺炎克雷伯菌引起感染的耐药形式,更好地制订抗感染方案,预防耐药性高毒力菌株的出现。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集本院 2018 年 1—6 月所有临床送检的标本,分离并培养出阳性菌株 170 株。标本来源于痰液、伤口分泌物、尿液、血液、腹水、脓液、胆汁。将分离出来的肺炎克雷伯菌进行药敏分析,拉丝试验阳性菌株作为研究菌株。

1.2 仪器与试剂 分离培养基(广州迪景生物技术有限公司);全自动血培养连续检测系统(法国梅里埃 Bact/Alert 3D)和配套的梅里埃血培养瓶;全自动细菌鉴定药敏分析仪(美国 BD Phoenix 100)及配套的 BD 鉴定药敏板。PCR 扩增仪(LightCycler480, Roche 公司),PCR 试剂盒(大连宝生物工程有限公司),相应引物(上海生工生物技术有限公司合成),电泳仪和凝胶成像仪(北京六一公司)。

1.3 方法

1.3.1 培养与鉴定 将送检标本分离培养出纯菌落,进行常规鉴定和药敏试验。鉴定出的肺炎克雷伯菌进行下一步试验。标准菌株为大肠埃希菌 ATCC 25922,铜绿假单胞菌 ATCC 27853 和肺炎克雷伯菌 ATCC 700603,均购自原国家卫生部临床检验中心。

1.3.2 拉丝试验 用接种环轻触血平板上过夜培养的新鲜菌落,向外牵拉,重复拉丝两次或两次以上,若连续两次牵拉均有黏液丝形成,并且长度大于 5 mm,即可判为高黏液表型阳性,把这些高黏液型菌株作为本文的研究菌株^[2]。

1.3.3 高毒力荚膜血清型分析 多重 PCR 检测荚膜的血清型(K1、K2、K5、K20、K54、K57),相应引物设计参考文献[3],方法参考文献[4-5]。加热法提取 DNA,然后进行 PCR,反应体系 40 μL:上下游引物各

1 μL,cDNA 5 μL,dNTP 5 μL,Taq DNA 聚合酶 0.5 μL,缓冲液 10 μL,双蒸馏水 17.5 μL。反应条件:94 ℃ 5 min,94 ℃ 50 s,55 ℃ 1 min,72 ℃ 2 min,共 40 个循环。扩增后的产物进行琼脂糖凝胶电泳,然后产物外送测序后,结果上传 GENBANK 数据库比对。

1.4 统计学处理 采用 Excel 对数据进行整理,SPSS19.0 统计软件对数据进行分析。计数资料采用百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 拉丝试验检测结果 对分离出的 170 株肺炎克雷伯菌分别进行拉丝试验,拉丝试验阳性的肺炎克雷伯菌 62 株,高黏液型肺炎克雷伯菌占 36.5%;非黏液型 108 株,占 63.5%。

2.2 肺炎克雷伯菌在不同种类临床标本中的分布情况 从腹水、尿液、全血、伤口分泌物、痰液标本中分离出的肺炎克雷伯菌分别占 2.9%(5/170)、7.6%(13/170)、4.7%(8/170)、14.1%(24/170)、68.8%(117/170),其他标本占 1.8%(3/170),其中以痰液标本最多;高黏液型和非黏液型的肺炎克雷伯菌均在呼吸道标本中分离比例最高,从腹水中分离出的高黏液型肺炎克雷伯菌所占比例高于非黏液型肺炎克雷伯菌。见表 1。

表 1 肺炎克雷伯菌在不同种类临床标本的分布情况

标本类型	非黏液型($n=108$)		高黏液型($n=62$)	
	株数(株)	占比(%)	株数(株)	占比(%)
腹水	1	0.9	4	6.5
尿液	8	7.4	5	8.1
全血	6	5.6	2	3.2
伤口分泌物	15	13.9	9	14.5
痰液	76	70.4	41	66.1
其他	2	1.9	1	1.6

2.3 肺炎克雷伯菌检出者的性别和年龄分布情况 170 株肺炎克雷伯菌检出者中,男 107 例,女 63 例。非黏液型肺炎克雷伯菌检出者中,男 72 例,女 36 例;高黏液型肺炎克雷伯菌检出者中,男 35 例,女 27 例,非黏液型和高黏液型肺炎克雷伯菌检出者的性别构成情况比较,差异无统计学意义($P=0.192$)。肺炎克雷伯菌检出者的年龄为 10 个月至 96 岁,平均(67.9 ± 19.1)岁;非黏液型肺炎克雷伯菌检出者平均(71.0 ± 18.4)岁,高黏液型肺炎克雷伯菌检出者平均(61.3 ± 18.8)岁,二者比较差异无统计学意义($P=0.055$)。

2.4 肺炎克雷伯菌药敏试验结果 对分离出来的高黏液型和非黏液型的肺炎克雷伯菌药敏试验结果进行比较,发现高黏液型肺炎克雷伯菌对头孢唑啉、头孢他啶、头孢噻肟、头孢吡肟、氨曲南、哌拉西林、氨苄西林/舒巴坦、复方磺胺甲噁唑、氯霉素、环丙沙星、左氧氟沙星、四环素的敏感率均高于非黏液型($P<0.05$),见表 2。非黏液型肺炎克雷伯菌的产超广谱 β 内酰胺酶的阳性率[38.9%(42/108)]高于高黏液型肺炎克雷伯菌[11.3%(7/62)],差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.5 高黏液型肺炎克雷伯菌高毒力荚膜血清分型的检出情况 对 62 株高黏液型肺炎克雷伯菌进行多重

PCR 分析,对 K1、K2、K5、K20、K52、K57 血清型进行检测,其中 36 株肺炎克雷伯菌检出上述 6 种常见高毒力荚膜血清型,阳性率为 58.1%(36/62);K1 型 7 株(19.4%),K2 型 8 株(22.2%),K5 型 3 株(8.3%),K20 型 5 株(13.9%),K54 型 3 株(8.3%),K57 型 10 株(27.8%),K1、K2 和 K57 比例最高,共占 69.4%。其中来自痰液标本共 25 株(69.4%),伤口分泌物 4 株(11.1%),腹水标本 3 株(8.3%),全血标本 1 株(2.8%),尿液标本 3 株(8.3%)。痰液标本中分离出肺炎克雷伯菌 K57 型比例最高,占 40.0%,腹水和全血标本分离出肺炎克雷伯菌均为 K1 型,3 株尿液标本分离出肺炎克雷伯菌均为 K5 型,见表 3。

表 2 肺炎克雷伯菌药敏试验结果

抗菌药物	非黏液型			高黏液型			P
	敏感菌株数(株)	总株数(株)	敏感率(%)	敏感菌株数(株)	总株数(株)	敏感率(%)	
阿米卡星	106	108	98.2	61	62	98.4	1.000
庆大霉素	86	108	79.6	53	62	85.5	0.412
亚胺培南	107	108	99.1	62	62	100.0	1.000
美洛培能	107	108	99.1	62	62	100.0	1.000
头孢唑啉	61	108	56.5	53	62	85.5	0.000
头孢他啶	68	108	63.0	55	62	88.7	0.000
头孢噻肟	66	108	61.1	55	62	88.7	0.000
头孢吡肟	70	108	64.8	57	62	91.9	0.000
氨曲南	69	108	63.9	54	62	87.1	0.001
哌拉西林	55	108	50.9	51	62	82.3	0.000
阿莫西林/克拉维酸	79	108	73.2	52	62	83.9	0.131
氨苄西林/舒巴坦	50	94	53.2	40	50	80.0	0.002
哌拉西林/他唑巴坦	88	108	81.5	55	62	88.7	0.277
复方磺胺甲噁唑	56	94	59.6	46	50	92.0	0.000
氯霉素	64	94	68.1	44	50	88.0	0.009
环丙沙星	75	108	69.4	54	62	87.1	0.010
左氧氟沙星	84	108	77.8	56	62	90.3	0.000
四环素	62	108	57.4	50	62	80.6	0.002

表 3 血清型阳性高黏液型肺炎克雷伯菌在不同标本中的分布情况[株(%)]

血清型	痰液	腹水	全血	尿液	伤口分泌物	合计
K1	3(12.0)	3(100.0)	1(100.0)	0(0.0)	0(0.0)	7(19.4)
K2	6(24.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(50.0)	8(22.2)
K5	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	3(100.0)	0(0.0)	3(8.3)
K20	5(20.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	5(13.9)
K54	1(4.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(50.0)	3(8.3)
K57	10(40.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	10(27.8)
合计	25(69.4)	3(8.3)	1(2.8)	3(8.3)	4(11.1)	36(100.0)

2.6 高黏液型肺炎克雷伯菌高毒力荚膜血清分型患 **者的临床特征** 对检出荚膜血清型阳性的 36 株高黏

液型肺炎克雷伯菌患者的临床资料进行进一步分析,其中,男 22 例(61.1%),女 14 例(38.9%);综合重症监护病房(ICU)10 例(27.8%),内科重症监护病房(CCU)2 例(5.6%),新生儿重症监护病房(NICU)2 例(5.6%),呼吸内科 6 例(16.7%),肿瘤科 7 例(19.4%),其他科室 9 例(25.0%)。肺部疾病患者 25 例(69.4%),其中重症肺炎 12 例,慢性阻塞性肺疾病(COPD)3 例,其他肺部疾病 10 例;肿瘤性疾病患者 7 例(19.4%);心脏疾病 8 例(22.2%);泌尿系统感染 3 例(8.3%);糖尿病 8 例(22.2%);近 30 d 有手术史患者 14 例(38.9%);进展为脓毒血症 1 例(2.8%)。多例患者合并两种以上疾病。患者接受过侵入性操作的情况如下:接受导尿管操作的患者共 23 例,引流管留置 10 例,气管切开 10 例,机械性通气 10 例,接受侵入性操作者均为 ICU 患者。

3 讨 论

肺炎克雷伯菌作为医院最常见的革兰阴性致病菌之一,较易产生生物荚膜,使治疗难度变大^[6]。本研究通过对比非黏液型和高黏液型肺炎克雷伯菌的药敏结果发现,高黏液型肺炎克雷伯菌对头孢菌素类、单环 β 内酰胺类、青霉素类、喹诺酮类、氯霉素类、四环素类抗菌药物的药物敏感性高于非黏液型肺炎克雷伯菌,而对碳青霉烯类、氨基糖苷类和加酶抑制剂的青霉素类的敏感性差异不大,这与非黏液型肺炎克雷伯菌更容易产超广谱 β 内酰胺酶相关,而高黏液型肺炎克雷伯菌对大多数抗菌药物均敏感,可能是由于其难获得相关的耐药质粒,耐药基因与毒力基因不相容性^[7]。本研究未发现产碳青霉烯酶的高毒力黏液型肺炎克雷伯菌。但国内已出现了多重耐药的高毒力黏液型的肺炎克雷伯菌^[7],也有研究发现毒力基因和耐药基因共存的高毒力黏液型的肺炎克雷伯菌,尤其是产碳青霉烯酶的高毒力黏液型肺炎克雷伯菌^[8]。魏丹丹等^[7]发现超过 60%产碳青霉烯酶高毒力黏液型肺炎克雷伯菌的产生是由于碳青霉烯类抗菌药物的使用,发现产生该病原菌的患者都有两周内使用过碳青霉烯类抗菌药物。碳青霉烯类药物对产碳青霉烯酶的高毒力黏液型肺炎克雷伯菌有选择性作用,促使该病原菌的流行,常见于 ICU^[9],给临床治疗带来极大的难度,且该病原菌侵袭性强,容易引起播散,造成全身感染,感染治疗药物有限,患者病死率高,应高度重视和防控^[10-11]。

K1、K2、K5、K20、K54、K57 血清型肺炎克雷伯菌与人类和动物的侵袭性感染疾病相关,被定义为高毒力荚膜血清型肺炎克雷伯菌^[12-15]。在高毒力荚膜血清型菌株中,K1、K2、K57 型的毒力分数比 K5、K20、K54 型高,毒力比后三者强,毒力强的菌株更容易引起侵袭性感染疾病播散性血流感染^[16]。本研究显示,高毒力荚膜血清型的肺炎克雷伯菌株中,K1、K2、K57 型的检出率最高,共占 69.4%,为该地区主要的高毒

力肺炎克雷伯菌的血清型,与有关研究报告相似^[5,7,17]。该地区的 K57 型所占比例最高,与该院送检痰液标本的比例和阳性率高有关,K57 型是痰液标本中高毒力肺炎克雷伯菌的主要血清类型,占 40.0%,痰液标本还分别检出 K1 (12.0%)、K2 (24.0%)、K20 (20.0%)、K54 (4.0%),K1 型出现在不同种类的标本中,可见该血清型的侵袭性强,可在不同部位检出,这类细菌的危害极大,临床上应密切关注,防止此类病原菌在院内播散。值得注意的是检出 3 株 K5 型肺炎克雷伯菌均来自尿液标本,来源于腹水标本的 3 株均为 K1 型,部分强毒力血清型肺炎克雷伯菌株是否与感染部位相关,值得关注。从临床科室的分布来看,ICU 共检出高毒力荚膜血清型的肺炎克雷伯菌株占 38.9%,比例最高,这与患者病情重、使用抗菌药物的时间长、侵入性的手术操作较多有关,应更加密切关注 ICU 患者病原菌的情况,并采取有效的措施,防止传播。临床特征分析方面,检出高毒力荚膜血清型的肺炎克雷伯菌的患者存在不同的基础性疾病,肺部疾病的比例最高(占 69.4%),也与检出菌株的标本来源于痰液标本比例最高相关。有研究表明,检出高毒力肺炎克雷伯菌患者中合并糖尿病的比例达 29%,糖尿病被看作产碳青霉烯酶的高毒力黏液型肺炎克雷伯菌的重要危险因素^[11,17-19]。本研究检出荚膜血清型阳性的高黏液型肺炎克雷伯菌中有糖尿病患者 8 例,血清型均比较分散,未发现碳青霉烯类耐药菌株,但应该密切关注检出肺炎克雷伯菌的糖尿病患者,关注细菌的黏液表型,分析该类细菌的药敏试验和相关的分子学证据,及时预防产碳青霉烯酶的高毒力黏液型肺炎克雷伯菌的出现。

综上所述,高黏液型肺炎克雷伯菌存在于多种临床标本中,K1、K2、K57 血清型检出率较高,应该加强监控,制订更严格的感染控制措施才能避免耐药性毒力菌株的出现和播散。

参考文献

- [1] 贺晓珊.肺炎克雷伯菌耐药机制的研究进展[J].西部医学,2014,26(1):124-126.
- [2] NADASY K A,DOMIATI-SAAD R,TRIBBLE M A. Invasive Klebsiella pneumonia syndrome in North America [J]. Clin Infect Dis,2007,45(3):e25-e28.
- [3] 余倩,李静,李妍淳,等.血流感染患者分离的肺炎克雷伯菌高毒力荚膜型和毒力基因分型[J].临床检验杂志,2015,33(10):785-788.
- [4] 苏桂新,王怡杨,王强.多重耐药 HvKP 菌株临床感染分布及耐药分析[J].中国老年学杂志,2017,37(12):3048-3050.
- [5] 沈定霞,李东冬,郭玲,等.高黏液表型肺炎克雷伯菌的荚膜分型与毒力基因的检测[J].中华医学检验杂志,2014,37(5):374-377.
- [6] CHEN K M,CHIANG M K,WANG M,et al. The role of

- pgaC in *Klebsiella pneumoniae* virulence and biofilm formation [J]. *Microb Pathog*, 2014, 77: 89-99.
- [7] 魏丹丹, 万腊根, 刘洋. 强毒性血清型肺炎克雷伯菌的临床分布及耐药性分析[J]. *重庆医学*, 2016, 45(11): 1558-1560.
- [8] GU D, DONG N, ZHENG Z, et al. A fatal outbreak of ST11 carbapenem-resistant hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* in a Chinese hospital: a molecular epidemiological study[J]. *Lancet Infect Dis*, 2018, 18(1): 37-46.
- [9] 杜芳玲, 梅艳芳, 万腊根, 等. 高黏液型肺炎克雷伯菌荚膜血清分型及碳青霉烯类耐药机制研究[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2018, 18(3): 278-285.
- [10] 刘婧娴, 俞静, 刘瑛. 产碳青霉烯酶肺炎克雷伯菌的耐药基因及流行病学研究进展[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2015, 15(1): 91-95.
- [11] LI W, SUN G, YU Y, et al. Increasing occurrence of antimicrobial resistant hypervirulent (hypermucoviscous) *klebsiella pneumoniae* isolates in China [J]. *Clin Infect Dis*, 2014, 58(3): 225-232.
- [12] TURFON J F, PERRY C, ELGOHARI S, et al. PCR characterization and typing of *Klebsiella pneumoniae* using capsular type-specific, variable number tandem repeat and virulence gene targets[J]. *J Med Microbiol*, 2010, 59(6): 541-547.
- [13] SHON A S, BAJWA R P, RUSSO T A. Hypervirulent (hypermu-Coviscous) *Klebsiella pneumoniae*: a new and dangerous Breed[J]. *Virulence*, 2013, 4(4): 107-118.
- [14] PAN Y J, FANG H C, YANG H C, et al. Capsular polysaccharide synthesis regions in *Klebsiella pneumoniae* serotype K57 and a new capsular serotype[J]. *J Clin Microbiol*, 2008, 46(30): 2231-2240.
- [15] BRISSE S, FEVRE C, PASSET V, et al. Virulent clones of *Klebsiella pneumoniae*: identification and evolutionary scenario based on genomic and phenotypic characterization[J]. *PLoS One*, 2009, 4(4): e4982.
- [16] 魏丹丹, 李喜红, 王莲慧, 等. 血液分离高黏液表型肺炎克雷伯菌的毒力基因检测及生物膜形成测定[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2016, 16(5): 622-626.
- [17] 田李均, 王晓丽, 肖淑珍, 等. 医院内高黏液性肺炎克雷伯菌的流行分布、毒力基因及临床特征分析[J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2017, 37(1): 43-48.
- [18] ZHANG Y, ZHAO C, WANG Q, et al. High prevalence of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* infection in China: geographic distribution, clinical characteristics and antimicrobial resistance[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2016, 60(10): 6115-6120.
- [19] 李莹莹, 明亮, 刘红春, 等. 2 型糖尿病并发颌面部感染来源的肺炎克雷伯菌的分子分型、耐药性及毒力研究[J]. *中华检验医学杂志*, 2014, 37(2): 136-139.

(收稿日期: 2019-01-22 修回日期: 2019-04-14)

(上接第 2036 页)

- et al. Caspase-3 expression in metastatic lymph nodes of esophageal squamous cell carcinoma is prognostic of survival[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(15): 4414-4420.
- [12] CHIU T L, SU C C. Tanshinone II A increases protein expression levels of PERK, ATF6, IRE1 α , CHOP, caspase-3 and caspase-12 in pancreatic cancer BxPC-3 cell-derived xenograft tumors[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 15(5): 3259-3263.
- [13] MOU Z, XU X, DONG M, et al. MicroRNA-148b acts as a tumor suppressor in cervical cancer by inducing G1/S-phase cell cycle arrest and apoptosis in a caspase-3-dependent manner[J]. *Med Sci Monit*, 2016, 22: 2809-2815.
- [14] PARASHAR P, TRIPATHI C B, ARYA M, et al. A facile approach for fabricating CD44-targeted delivery of hyaluronic acid-functionalized PCL nanoparticles in urethane-induced lung cancer; Bcl-2, MMP-9, Caspase-9, and BAX as potential markers[J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2019, 9(1): 37-52.
- [15] XU P, CAI X, ZHANG W, et al. Flavonoids of *Rosa roxburghii* Tratt exhibit radioprotection and anti-apoptosis properties via the Bcl-2 (Ca²⁺)/Caspase-3/PARP-1 pathway[J]. *Apoptosis*, 2016, 21(10): 1125-1143.
- [16] RAJAVEL T, PACKIYARAJ P, SURYANARAYANAN V, et al. β -Sitosterol targets Trx/Trx1 reductase to induce apoptosis in A549 cells via ROS mediated mitochondrial dysregulation and p53 activation[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 2071.
- [17] SINGH V K, ARORA D, SATIJA N K, et al. Intracatinol synergistically enhances the anticancerous activity of cisplatin in human A549 cells via p38 MAPK/p53 signalling[J]. *Apoptosis*, 2017, 22(10): 1273-1286.
- [18] ALAM M M, SOHONI S, KALAINAYAKAN S P, et al. Cyclopamine tartrate, an inhibitor of Hedgehog signaling, strongly interferes with mitochondrial function and suppresses aerobic respiration in lung cancer cells[J]. *BMC Cancer*, 2016, 16: 150.
- [19] LIU L, HUANG L, HE J, et al. PTEN inhibits non-small cell lung cancer cell growth by promoting G0/G1 arrest and cell apoptosis[J]. *Oncol Lett*, 2019, 17(1): 1333-1340.
- [20] MA L, WANG R, NAN Y, et al. Phloretin exhibits an anticancer effect and enhances the anticancer ability of cisplatin on non-small cell lung cancer cell lines by regulating expression of apoptotic pathways and matrix metalloproteinases[J]. *Int J Oncol*, 2016, 48(2): 843-853.
- [21] LI Q, LI J, LIU Y, et al. Anagliptin prevents apoptosis of human umbilical vein endothelial cells by modulating NOX-4 signaling pathways[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 103: 1623-1631.

(收稿日期: 2019-01-10 修回日期: 2019-04-02)