

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.24.022

急性乳腺炎患者病原菌的耐药性研究

连炬飞,曾丽,曾文,叶青,欧阳凯
广东省妇幼保健院检验科,广东广州 510010

摘要:**目的** 分析急性乳腺炎患者病原菌的耐药情况,为临床合理使用抗菌药物提供参考依据。**方法** 回顾性分析 2016 年 1 月至 2020 年 12 月于该院治疗的 1 665 例急性乳腺炎患者的病原菌鉴定及药敏试验结果,并进行统计学分析。**结果** 1 665 例患者中共分离出 984 株病原菌,检出率为 59.10%;共分离出金黄色葡萄球菌 815 株,检出率为 48.95%,构成比为 82.83%,其中耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)318 株,检出率为 19.10%;共分离出铜绿假单胞菌 87 株,检出率为 5.23%,构成比为 8.84%;共分离出表皮葡萄球菌 47 株,检出率为 2.82%,构成比为 4.78%。2016—2020 年,金黄色葡萄球菌和 MRSA 检出率逐年递增。金黄色葡萄球菌 2016—2019 年各年份的检出率与 2020 年比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。金黄色葡萄球菌对青霉素的耐药性率最高,对红霉素、克林霉素、庆大霉素、四环素、苯唑西林、复方磺胺甲噁唑、左氧氟沙星、环丙沙星、利福平、复方磺胺甲噁唑的耐药性一般,对呋喃妥因、替考拉宁的耐药性极低,对万古霉素、利奈唑胺无耐药。**结论** 急性乳腺炎患者金黄色葡萄球菌的检出率较高,耐药情况严峻,应重视耐药监测与分析,指导临床合理用药。

关键词:急性乳腺炎; 金黄色葡萄球菌; 细菌鉴定; 耐药性

中图分类号:R446.5

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2021)24-3583-05

The study of drug resistance of pathogenic bacteria in patients with acute mastitis

LIAN Jufei, ZENG Li, ZENG Wen, YE Qing, OUYANG Kai

Department of Clinical Laboratory, Guangdong Women and Children Hospital,
Guangzhou, Guangdong 510010, China

Abstract:**Objective** To analyze the drug resistance changes of pathogenic bacteria in patients with acute mastitis, and provide reference for the rational use of antibiotics in clinical practice. **Methods** Bacterial identification and drug sensitivity results of 1 665 patients with acute mastitis treated in the hospital from January 2016 to December 2020 were analyzed retrospectively, and statistical analysis was conducted. **Results** A total of 984 strains of bacteria were isolated from the 1 665 patients, with a detection rate of 59.10%. A total of 815 strains of *Staphylococcus aureus* were detected with a detection rate of 48.95% and a composition ratio of 82.83%. Among them, 318 strains of MRSA were detected with a detection rate of 19.10%. A total of 87 strains of *Pseudomonas aeruginosa* were detected with a detection rate of 5.23% and a composition ratio of 8.84%. A total of 47 strains of *Staphylococcus epidermidis* were detected with a detection rate of 2.82% and a composition ratio of 4.78%. From 2016 to 2020, the detection rate of *Staphylococcus aureus* and MRSA increased year by year, and the detection rate of *Staphylococcus aureus* from 2016 to 2019 was statistically significant different from that of 2020 ($P<0.05$). *Staphylococcus aureus* had the highest resistance to penicillin and showed general resistance to erythromycin, clindamycin, gentamicin, tetracycline, benzoxycillin, compound sulfamethoxazole, levofloxacin, ciprofloxacin, rifampicin and compound noxamine. *Staphylococcus aureus* showed very low resistance to furantoin and tekoranin and no resistance to vancomycin and linezolid. **Conclusion** The detection rate of *Staphylococcus aureus* in patients with acute mastitis is high, and the drug resistance is severe. Therefore, attention should be paid to early monitoring and analysis of drug resistance and rational drug use in clinical practice.

Key words: acute mastitis; *Staphylococcus aureus*; bacteria identification; drug resistance

急性乳腺炎是一种常见的妇科疾病,好发于产后 哺乳期妇女,尤其是初产妇,产后妇女发生急性乳腺

作者简介:连炬飞,男,副主任技师,主要从事临床检验的相关研究。

本文引用格式:连炬飞,曾丽,曾文,等.急性乳腺炎患者病原菌的耐药性研究[J].检验医学与临床,2021,18(24):3583-3587.

炎的比例为 10%~30%^[1-2]。哺乳期妇女抵抗力低下,因授乳经验不足,容易发生乳头破损和乳汁淤积;部分患者有乳头先天缺陷,如乳头内陷、乳腺导管不通畅等,容易导致病原菌侵入乳腺管,引发炎症^[3]。有研究表明^[4-5],金黄色葡萄球菌感染是急性乳腺炎的常见病因。金黄色葡萄球菌具有易感染、耐药性强和多重耐药等特点,主要感染部位包括乳管、腺小叶和乳腺。因此,如何控制感染和治疗急性乳腺炎已成为目前关注的热点问题。本研究回顾性分析了 2016 年 1 月至 2020 年 12 月本院收治的 1 665 例急性乳腺炎患者的病原菌耐药情况,以期指导临床合理用药,确保治疗效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将 2016 年 1 月至 2020 年 12 月于本院治疗的 1 665 例急性乳腺炎患者纳入研究。患者年龄 26~55 岁、平均(37.53±7.87)岁,病程 1~14 个月、平均 7.85 个月。所有纳入研究的患者均符合急性乳腺炎的临床诊断标准,纳入与排除标准参照文献[6]。

1.2 方法 于患侧乳房行局部脓肿穿刺,抽取脓液,于微生物室分离获得金黄色葡萄球菌(排除同一个患者相同部位标本连续分离出的菌株)。严格遵照《全国临床检验操作规程》进行菌株培养,采用法国梅里埃 VITEK 全自动细菌鉴定及药敏分析仪进行检测,参照美国临床和实验室标准化协会(CLSI)标准判读结果。质控菌株为金黄色葡萄球菌 ATCC25923、ATCC25913,铜绿假单胞菌 ATCC7853、表皮葡萄球菌 ATCC12228、中间葡萄球菌 ATCC29663、大肠埃希菌 ATCC25922,均来自国家临床检验中心,按 CLSI M100-S24 标准文件相关规定进行操作。

1.3 观察指标 (1)统计急性乳腺炎患者病原菌的检出率;(2)分析金黄色葡萄球菌对常用抗菌药物的耐药性,这些抗菌药物包括青霉素、红霉素、克林霉素、庆大霉素、万古霉素、四环素、苯唑西林、复方磺胺

甲噁唑、左氧氟沙星、环丙沙星、利福平、呋喃妥因、利奈唑胺、复方磺胺甲噁唑、替考拉宁;(3)分析铜绿假单胞菌对常用抗菌药物的耐药性,这些抗菌药物包括亚胺培南、环丙沙星、左氧氟沙星、黏菌素、多黏菌素 B、氨曲南、头孢他啶、美罗培南、头孢噻肟、头孢吡肟、哌拉西林/他唑巴坦、哌拉西林、阿米卡星、庆大霉素、头孢哌酮、替卡西林/克拉维酸。

1.4 统计学处理 统计学分析采用 SPSS22.0 软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料以百分率表示,百分率的比较采用 χ^2 检验;当 $P < 0.05$ 时,差异有统计学意义。用 WHONET5.5 软件对耐药数据进行处理。

2 结果

2.1 急性乳腺炎患者病原菌的检出情况 1 665 例患者的临床标本中共分离出 984 株细菌,检出率为 59.10%(984/1 665);分离出金黄色葡萄球菌 815 株,检出率为 48.95%(815/1 665),在病原菌中的构成比为 82.83%(815/984),其中耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)318 株,检出率为 19.10%(318/1 665);分离出铜绿假单胞菌 87 株,检出率为 5.23%(87/1 665),在病原菌中的构成比为 8.84%(87/984);分离出表皮葡萄球菌 47 株,检出率为 2.82%(47/1 665),在病原菌中的构成比为 4.78%(47/984);分离出中间葡萄球菌 19 株,检出率为 1.14%(19/1 665),在病原菌中的构成比为 1.93%(19/984);分离出的其余 16 株细菌分别为大肠埃希菌、无乳链球菌、阴沟羊肠杆菌等。

2016—2020 年,金黄色葡萄球菌和 MRSA 检出率逐年递增,见表 1。2016—2019 年各年份的金黄色葡萄球菌检出率与 2020 年比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$);2016 年 MRSA 检出率与 2020 年比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。2016—2020 年,铜绿假单胞菌和表皮葡萄球菌的检出率相对稳定,各年份间比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

表 1 2016~2020 年急性乳腺炎患者金黄色葡萄球菌的检出率

年份	患者例数 (<i>n</i>)	金黄色葡萄球菌检出数 (<i>n</i>)	金黄色葡萄球菌检出率 (%)	MRSA 检出数(<i>n</i>)	MRSA 检出率(%)
2016 年	285	101	35.44*	38	13.33*
2017 年	336	124	36.90*	55	16.37
2018 年	300	138	46.00*	61	20.33
2019 年	420	242	57.62*	92	21.90
2020 年	324	210	64.81	72	22.22
合计	1 665	815	48.95	318	18.92

注:与 2020 年比较,* $P < 0.05$ 。

2.2 金黄色葡萄球菌对抗菌药物的耐药性 金黄色葡萄球菌对青霉素的耐药率最高,对红霉素、克林霉

素、庆大霉素、四环素、苯唑西林、复方磺胺甲噁唑、左氧氟沙星、环丙沙星、利福平、复方磺胺甲噁唑的耐药性一般,对呋喃妥因、替考拉宁的耐药性极低,对万古霉素、利奈唑胺无耐药,见表 3。铜绿假单胞菌对替卡西林/克拉维酸和头孢哌酮的耐药性最高,对头孢吡

肟、哌拉西林/他唑巴坦、哌拉西林、阿米卡星、庆大霉素的耐药性较高,对氨曲南、头孢他啶、美罗培南、头孢噻肟的耐药性较低,对亚胺培南、环丙沙星、左氧氟沙星、黏菌素、多黏菌素 B 无耐药,见表 4。

表 2 急性乳腺炎患者铜绿假单胞菌和表皮葡萄球菌的检出率[n(%)]

年份	患者例数 (n)	铜绿假单胞菌检出数 (n)	铜绿假单胞菌检出率 (%)	表皮葡萄球菌检出数 (n)	表皮葡萄球菌检出率 (%)
2016 年	285	15	5.26	8	2.81
2017 年	336	17	5.06	10	2.98
2018 年	300	16	5.33	8	2.67
2019 年	420	22	5.24	12	2.86
2020 年	324	17	5.25	9	2.78
合计	1 665	87	5.23	47	2.82

表 3 金黄色葡萄球菌对抗菌药物的耐药情况[n(%)]

抗菌药物	2016 年(n=101)	2017 年(n=124)	2018 年(n=138)	2019 年(n=242)	2020 年(n=210)
青霉素	96(95.05)	120(96.77)	135(97.83)	227(93.80)	200(95.24)
红霉素	54(53.47)	67(54.03)	75(54.35)	116(47.93)	106(50.48)
克林霉素	33(32.67)	52(41.94)	39(28.26)	63(26.03)	65(30.95)
庆大霉素	19(18.81)	38(31.65)	31(22.46)	46(19.01)	40(19.05)
万古霉素	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
四环素	21(20.79)	30(24.19)	37(26.81)	61(25.21)	45(21.43)
苯唑西林	38(37.62)	55(44.35)	61(44.20)	92(38.02)	72(34.29)
复方磺胺甲噁唑	16(15.84)	23(18.55)	22(15.94)	36(14.88)	37(17.62)
左氧氟沙星	20(19.80)	30(24.19)	32(23.19)	59(24.38)	40(19.05)
环丙沙星	22(21.78)	37(29.84)	41(29.71)	61(25.21)	48(22.86)
利福平	8(7.92)	4(3.23)	15(10.87)	27(11.16)	19(9.05)
呋喃妥因	2(1.98)	0(0.00)	1(0.72)	2(0.83)	2(0.95)
利奈唑胺	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
复方磺胺甲噁唑	17(16.83)	22(17.74)	20(14.49)	36(14.88)	37(17.62)
替考拉宁	0(0.00)	2(1.61)	0(0.00)	0(0.00)	3(1.43)

表 4 铜绿假单胞菌对抗菌药物的耐药情况[n(%)]

抗菌药物	2016 年(n=15)	2017 年(n=17)	2018 年(n=16)	2019 年(n=22)	2020 年(n=17)
亚胺培南	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
环丙沙星	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
左氧氟沙星	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
黏菌素	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
多黏菌素 B	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
氨曲南	3(20.00)	4(23.53)	3(18.75)	4(18.18)	4(23.53)
头孢他啶	4(26.67)	4(23.53)	4(25.00)	5(22.73)	4(23.53)
美罗培南	4(26.67)	4(23.53)	3(18.75)	5(22.73)	5(29.41)
头孢噻肟	5(33.33)	5(29.41)	5(31.25)	6(27.27)	6(35.29)

续表 4 铜绿假单胞菌对抗菌药物的耐药情况[n(%)]

抗菌药物	2016 年(n=15)	2017 年(n=17)	2018 年(n=16)	2019 年(n=22)	2020 年(n=17)
头孢吡肟	6(40.00)	7(41.18)	7(43.75)	9(40.91)	7(41.18)
哌拉西林/他唑巴坦	7(46.67)	7(41.18)	7(43.75)	10(45.45)	7(41.18)
哌拉西林	9(60.00)	9(52.94)	9(56.25)	12(54.55)	9(52.94)
阿米卡星	10(66.67)	11(64.71)	11(68.75)	15(68.18)	11(64.71)
庆大霉素	11(73.33)	11(64.71)	11(68.75)	17(77.27)	12(70.59)
头孢哌酮	12(80.00)	13(76.47)	13(81.25)	18(81.82)	13(76.47)
替卡西林/克拉维酸	12(80.00)	14(82.35)	13(81.25)	19(86.36)	13(76.47)

3 讨 论

急性乳腺炎是一种常见的妇科炎症性疾病,属于急性化脓性感染,易复发,其主要临床表现为畏寒、发热和局部红肿热痛^[7]。产后哺乳期妇女是急性乳腺炎的易感人群,好发于产后 3~4 周,以初产妇最为多见^[8]。近些年,随着现代医学的不断发展和进步,虽然医院大力推广和普及围生期的卫生保健知识,但是急性乳腺炎在孕产妇中的发病率仍较高^[9]。该病的病因较复杂,发病机制尚不明确,且病变阶段不同,临床表现各异。急性乳腺炎病程长、治疗难度大,治疗不及时常导致病情迁延,易形成脓肿,需要手术引流治疗,严重影响妇女的健康生活,甚至危及生命,增加患者的心理压力和经济损失^[10]。由于急性乳腺炎和细菌感染、自身免疫、泌乳、乳汁淤留、心理压力和睡眠不足等因素有关,所以了解病因,合理用药是治疗急性乳腺炎的关键所在。

急性乳腺炎可分为急性非细菌性乳腺炎和急性细菌性乳腺炎两种。急性非细菌性乳腺炎包括新生儿急性乳腺炎和青春期急性乳腺炎,是由于内分泌功能失调而引起的乳房炎性病变。急性细菌性乳腺炎可分为急性单纯性炎症期、急性化脓性蜂窝织炎期和脓肿形成期,该病主要由病原菌感染所致,是一种乳房组织的急性化脓性感染。其病理发展进程如下,急性单纯性炎症期:病原菌感染,乳腺组织内大量炎性细胞浸润,一般病变范围较小,易治愈且治愈效果佳;急性化脓性蜂窝织炎期:炎症在单纯性炎症期基础上进一步发展,感染部位大量中性粒细胞死亡,局部组织坏死、液化,进而形成大小不一的感染病灶,治愈后易留有纤维性硬结;脓肿形成期:炎症在急性化脓性蜂窝织炎期基础上继续发展,局部组织大量坏死、液化和化脓,难治愈且后遗症明显。故急性乳腺炎主要是由病原菌感染所致^[11],因此,了解急性乳腺炎的感染病原菌,对于及时和有效地制订治疗乳腺疾病的方案,有着十分重要的意义^[12]。

金黄色葡萄球菌为革兰阳性菌,可在人体中多个部位寄生,如:皮肤、咽喉、鼻腔、口腔和肠胃等器官,其感染源分布广泛,院内感染率极高^[13-14]。该菌最适

宜生长的温度是 37℃,pH 值为 7.4,该菌耐高盐环境。金黄色葡萄球菌在急性乳腺炎病灶可黏附并侵入乳腺上皮细胞,其入侵能力与细菌数量成正比。产后哺乳期妇女因为乳汁淤积后分解,酸性的分解产物会刺激乳腺管,为细菌增殖创造了有利条件,故易发病。本研究显示,从 1 665 例患者临床标本中共分离出 984 株病原菌,检出率为 59.10%,金黄色葡萄球菌 815 株,检出率为 48.95%,构成比为 82.83%,其中 MRSA 318 株,检出率为 19.10%。提示金黄色葡萄球菌是急性乳腺炎患者的主要致病菌,与徐豪等^[15]研究结果相符,其他致病菌构成比由高到低依次为铜绿假单胞菌、表皮葡萄球菌、中间葡萄球菌、大肠埃希菌和无乳链球菌等。本研究还发现,2016—2020 年金黄色葡萄球菌检出率和 MRSA 检出率有逐年上升的趋势,应引起重视。近年来随着抗菌药物的广泛应用,金黄色葡萄球菌对抗菌药物的耐药率呈逐年增高的趋势,其原因之一就是 MRSA 的产生。金黄色葡萄球菌 mecA 基因介导的青霉素结合蛋白 Pbp2a 改变是产生 MRSA 的主要原因。目前防治 MRSA 的主要手段有对住院患者定期进行多重耐药菌筛查;加强医护人员手卫生;严格执行消毒隔离制度;避免不必要的侵入性操作;合理使用抗菌药物等。因此,系统管理、监测和主动积极防护是防治 MRSA 的关键。贾忠兰等^[16]发现,金黄色葡萄球菌对青霉素的耐药率最高,对呋喃妥因的耐药率极低,而对万古霉素无耐药,基本与本研究一致。本研究的耐药性分析显示,青霉素在因金黄色葡萄球菌感染引起的急性乳腺炎治疗中已不适用,而万古霉素、利奈唑胺可作为临床经验治疗该病的首选药物;替卡西林/克拉维酸和头孢哌酮在因铜绿假单胞菌感染引起的急性乳腺炎治疗中已不适用,而亚胺培南、环丙沙星、左氧氟沙星、黏菌素、多黏菌素 B 可作为临床经验治疗该病的首选药物。耐药性分析发现,金黄色葡萄球菌和铜绿假单胞菌对各种抗菌药物的耐药性在 2016—2020 年间无明显波动。感染性疾病检出的病原菌分布及其耐药性变迁一直存在较强的地域性差异,这很大程度与当地医生使用抗菌药物的使用习惯、使用种类和地方抗

菌药物管理政策等因素有关,因此,统计分析某地区主要病原菌分布及耐药性变迁对于急性乳腺炎治疗的经验性用药及合理用药有较强的参考意义。

综上所述,金黄色葡萄球菌是急性乳腺炎的主要致病菌,耐药情况严峻,应引起重视,对患者实施早期耐药监测与分析,指导临床合理用药。但急性乳腺炎患者的金黄色葡萄球菌感染是否存在菌株的克隆传播还有待通过对该菌进行毒力基因检测来进一步研究。

参考文献

- [1] CHEN Y C, CHAN C H, LIM Y B, et al. Risk of breast cancer in women with mastitis: a retrospective population-based cohort study[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2020, 56(8): 372-380.
- [2] CULLINANE M, AMIR L H, DONATH S M, et al. Determinants of mastitis in women in the CASTLE study: a cohort study[J]. *BMC Fam Pract*, 2015, 16: 181-188.
- [3] YU Z, SUN S, ZHANG Y. High-risk factors for suppurative mastitis in lactating women[J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 4192-4197.
- [4] 王丽滨, 杨柳, 屈蕾, 等. 哺乳期急性乳腺炎病原菌分布及耐药特点[J]. *中国妇幼保健研究*, 2020, 31(8): 1030-1034.
- [5] 秦博, 陈诚, 黄银, 等. 哺乳期乳腺炎患者的用药与哺乳[J]. *医药导报*, 2020, 39(1): 47-50.
- [6] 陈信光. 乳腺炎妇女金黄色葡萄球菌感染危险因素分析[J]. *深圳中西医结合杂志*, 2016, 6(26): 101-103.
- [7] 金妙妙, 洪中武, 王明政, 等. 哺乳期急性乳腺炎发展为乳腺脓肿的病原学特征及相关因素分析[J]. *中国卫生检验杂志*, 2020, 30(14): 1771-1774.

- [8] AKTIMUR R, KIYMAZ D, GUMUS K, et al. Experience and knowledge level of female health care professionals in Samsun province regarding puerperal mastitis[J]. *Ulus Cerrahi Derg*, 2016, 32(4): 261-266.
- [9] 黄琪, 葛菲, 杨巧云, 等. 早期急性乳房炎患者哺乳期乳房管理促进母乳喂养的相关性研究[J]. *昆明医科大学学报*, 2019, 41(2): 49-53.
- [10] ZHANG C, LEI S, KONG C, et al. Clinical study on surgical treatment of granulomatous lobular mastitis[J]. *Gland Surg*, 2019, 8(6): 712-722.
- [11] GUO W, LIU J, ZHANG Y, et al. Dehydroandrographolide inhibits mastitis by activating autophagy without affecting intestinal flora[J]. *Aging*, 2020, 12(14): 14050-14065.
- [12] 孙雯, 万华. 急性乳腺炎患者乳汁中微生物致病性研究进展[J]. *中国妇幼保健*, 2017, 32(4): 875-878.
- [13] JAJA I F, JAJA C I, CHIGOR N V, et al. Antimicrobial resistance phenotype of *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* isolates obtained from meat in the formal and informal sectors in South Africa[J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 3979482.
- [14] CHEUNG G Y C, BAE J S, OTTO M. Pathogenicity and virulence of *Staphylococcus aureus*[J]. *Virulence*, 2021, 12(1): 547-569.
- [15] 徐豪, 司沛茹, 邵艳, 等. 急性乳腺炎患者脓液病原菌分布及耐药性分析[J]. *国际检验医学杂志*, 2016, 37(16): 2217-2219.
- [16] 贾忠兰, 许丽风, 杨莹. 急性乳腺炎患者病原菌分布及耐药性分析[J]. *中国卫生检验杂志*, 2008, 18(3): 478-479.

(收稿日期: 2021-02-16 修回日期: 2021-07-30)

(上接第 3582 页)

- [7] 张萌萌, 张秀珍, 邓伟民, 等. 骨代谢生化指标临床应用专家共识(2020)[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2020, 26(6): 781-796.
- [8] BADROS A, GOLOUBEVA O, TERPOS E, et al. Prevalence and significance of vitamin D deficiency in multiple myeloma patients[J]. *Br J Haematol*, 2008, 142(3): 492-494.
- [9] ASONITIS N, ANGELOUSI A, ZAFEIRIS C, et al. Diagnosis, pathophysiology and management of hypercalcemia in malignancy: a review of the literature[J]. *Horm Metab Res*, 2019, 51(12): 770-778.
- [10] NOTARFRANCHI L, MARCHICA V, DALLA PALMA B, et al. Concomitant primary hyperparathyroidism in patients with multiple myeloma: a possible link[J]. *Acta Haematol*, 2021, 144(3): 302-307.
- [11] DIRCKX N, MOORER M C, CLEMENS T L, et al. The role of osteoblasts in energy homeostasis[J]. *Nat Rev En-*

- docrinol*, 2019, 15(11): 651-665.
- [12] UZINA D, ERTS R, LEJNIECE S. Prognostic value of the bone turnover markers in multiple myeloma[J]. *Exp Oncol*, 2017, 39(1): 53-56.
- [13] 王广洲, 王正芳, 王军, 等. 血清骨转换标志物在骨髓瘤骨病患者中的应用价值[J]. *中国实验血液学杂志*, 2020, 28(5): 1618-1624.
- [14] 涂金明, 黄永曼, 叶小锋. 骨代谢血清标志物在多发骨髓瘤患者中的检测与应用[J]. *现代实用医学*, 2017, 29(8): 1083-1085.
- [15] VALLET S, HOYLE N R, KYLE R A, et al. A role for bone turnover markers β -CrossLaps (CTX) and amino-terminal propeptide of type I collagen (P I NP) as potential indicators for disease progression from MGUS to multiple myeloma[J]. *Leuk Lymphoma*, 2018, 59(10): 2431-2438.

(收稿日期: 2021-03-26 修回日期: 2021-09-10)