

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.20.002

93 例抗棒环状型抗核抗体阳性患者的临床特点分析*

陈 丹,李 晞,周 薇,李思慧,蒋艳婷,徐涓娟,隋靖喆,王 健[△]
广西医科大学第一附属医院检验科,广西南宁 530021

摘要:**目的** 探讨抗棒环状型抗核抗体(抗-RR)阳性患者的临床特点。**方法** 将 2017 年 1 月至 2020 年 11 月于该院进行了抗核抗体(ANA)检测的门诊及住院患者共 121 661 例纳入研究,对抗-RR 的阳性率,抗-RR 阳性患者年龄分布和各年龄段阳性率、抗-RR 阳性患者临床疾病分布,抗-RR 荧光滴度和荧光模型,丙型肝炎患者抗-RR 荧光模型及临床特点,抗-RR 阳性患者的随访情况进行分析。**结果** 121 661 例患者 ANA 检测结果为阳性的有 42 429 例,ANA 总体阳性率为 34.87%;抗-RR 阳性有 93 例,在 ANA 阳性标本中的阳性率为 0.22%,在总体人群中的阳性率为 0.08%,抗-RR 的阳性率随年龄的增大而增高($P<0.05$)。抗-RR 阳性患者中,诊断为自身免疫性疾病(AID)有 9 例(9.68%);其余患者均为非 AID 患者,疾病类型以肺部感染(27.96%)、高血压(22.58%)、肾脏疾病(18.28%)所占比例较大,丙型肝炎仅 2 例(2.15%)。抗-RR 阳性荧光滴度 1:100 或 1:320,滴度为 1:100 有 75 例(80.65%),滴度为 1:320 有 18 例(19.35%)。抗-RR 单独阳性有 71 例(76.34%),合并其他荧光模型有 22 例(23.66%),其中合并斑点型最常见,有 14 例(15.05%)。11 例抗-RR 阳性的随访患者中有 4 例患者在临床随访中抗-RR 转变为阴性,其余 7 例患者抗-RR 滴度未发生明显改变。**结论** 抗-RR 在临床就诊的行 ANA 检测的患者中阳性率较低,阳性率随患者年龄的增大而增大;其阳性结果可见于多种临床疾病患者;临床标本中的抗-RR 阳性以低滴度(1:100)为主。

关键词:抗核抗体; 抗棒环状型抗核抗体; 自身抗体; 自身免疫性疾病
中图分类号:R593.2;R446.6 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2022)20-2742-05

Clinical characteristics of 93 patients with positive anti-rods and rings antinuclear antibody*

CHEN Dan, LI Xi, ZHOU Wei, LI Sihui, JIANG Yanting, XU Juanjuan, SUI Jingzhe, WANG Jian[△]
Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi, China

Abstract:**Objective** To investigate the clinical characteristics of patients with anti-rods and rings antibody(anti-RR) positive. **Methods** A total of 121 661 outpatients and inpatients who underwent antinuclear antibody(ANA) test in the hospital from January 2017 to November 2020 were enrolled in the study. The positive rate of anti-RR, the age distribution of anti-RR positive patients and the positive rate of each age group, the clinical disease distribution, anti-RR fluorescence titer and fluorescence model of anti-RR positive patients, anti-RR fluorescence model and clinical characteristics of patients with hepatitis C virus, and follow-up of anti-RR positive patients were analyzed. **Results** Among the 121 661 patients, 42 429 were positive for ANA, and the overall positive rate of ANA was 34.87%; 93 cases were anti-RR positive, with a positive rate of 0.22% in ANA-positive specimens and a positive rate of 0.08% in the overall population, and the positive rate of anti-RR increased with age ($P<0.05$). Among the anti-RR positive patients, 9 patients (9.68%) were diagnosed with autoimmune disease (AID); the rest of the patients were non-AID patients, whose disease types were mainly pulmonary infection (27.96%), hypertension (22.58%), kidney disease (18.28%), and only 2 cases of the non-AID patients were hepatitis C (2.15%). Anti-RR positive fluorescence titer was 1:100 or 1:320, 75 cases (80.65%) with a titer of 1:100, and 18 cases (19.35%) with a titer of 1:320. Only Anti-RR positive was observed in 71 cases (76.34%), while anti-RR positive combined with other fluorescence models was observed in 22 cases (23.66%), among which the speckle type accounted for the largest proportion with 14 cases (15.05%). Among the 11 follow-up patients with anti-RR positive, 4 patients turned into negative during the clinical follow-up, and the anti-RR titers of the rest 7 patients did not change significantly. **Conclusion** The positive rate of anti-RR in clinical patients undergoing ANA testing is low, and the positive rate increases with

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81660275)。
作者简介:陈丹,女,技师,主要从事临床检验诊断学方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail: wangjian0771@163.com。

the age of the patients;its positive results can be found in patients with various clinical diseases;the test results of anti-RR positive clinical specimens are maily low titer (1 : 100).

Key words:antinuclear antibody; anti-rods and rings antibody; autoantibodies; autoimmune disease

抗核抗体(ANA)是一组能识别细胞内 DNA、RNA、蛋白质等自身抗原成分抗体的总称,可用于自身免疫性疾病(AID)的临床诊断,同时 ANA 对 AID 的分型、活动性判断以及疗效评价等方面有重要作用。目前常用于检测 ANA 的方法是以 Hep-2 细胞和猴肝细胞作为基质的间接免疫荧光法(IIFT)^[1]。抗棒环状型抗核抗体(抗-RR)是 IIFT 检测 ANA 呈阳性时出现的一种荧光模型。抗-RR 首次在一位接受利巴韦林治疗的丙型肝炎病毒(HCV)感染者的血清中被观察到。其常见于经干扰素/利巴韦林治疗的丙型肝炎患者的血清中,同时也可见于 AID、慢性乙型肝炎患者、健康人群等^[2],但国内对于临床标本中抗-RR 的检出情况以及相关临床、实验室特征却罕有报道。基于此,本研究对 2017 年 1 月至 2020 年 11 月广西医科大学第一附属医院门诊及住院患者送检 ANA 的结果进行了回顾性分析,以了解抗-RR 在临床患者中的分布情况及特征。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将 2017 年 1 月至 2020 年 11 月于本院进行了 ANA 检测的门诊及住院患者共 121 661 例纳入研究。其中,男性 51 211 例(42.09%),年龄 0~101 岁,中位年龄 50 岁;女性 70 450 例(57.91%),年龄 0~100 岁,中位年龄 41 岁。对于同一患者多次送检的,仅采用第一次送检的结果进行分析。收集纳入研究患者的相关临床资料,包括年龄、性别、临床诊断等。

1.2 方法

1.2.1 ANA 检测 使用真空采血管采集静脉血约 4 mL,经 3 500 r/min 离心 5 min 分离血清后检测。ANA 检测方法为 IIFT,抗原基质为 Hep-2 细胞和猴肝组织冷冻切片,试剂盒采用德国欧蒙医学实验诊断股份公司产品。严格按照试剂说明书操作。

1.2.2 抗-RR 阳性结果判读 荧光显微镜下分裂间期 Hep-2 细胞质靠近细胞核的一端呈现一个直径 2~5 μm 的“圆环状”或者 1~2 条长度 3~10 μm 的“棒状”荧光染色,核浆及核仁的荧光染色为阴性,分裂期细胞荧光染色也为阴性。猴肝组织冷冻切片中肝细胞无荧光染色。

1.3 统计学处理 采用 SPSS26.0 软件进行统计学处理,计数资料以频数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 ANA 阳性率及抗-RR 阳性率 ANA 阳性共 42 429 例,总体阳性率为 34.87%(42 429/121 661);男性 ANA 阳性率为 20.97%(10 741/51 211),女性 ANA 阳性率为 45.01%(31 688/70 450),两者阳性率

比较差异有统计学意义($\chi^2=7\,524.03, P<0.05$)。42 429 例 ANA 阳性患者中,抗-RR 阳性 93 例,男性 49 例,女性 44 例,抗-RR 在 ANA 阳性患者中的阳性率为 0.22%(93/42 429)。抗-RR 在总体人群中的阳性率为 0.08%(93/121 661),男性抗-RR 阳性率为 0.10%(49/51 211),女性抗-RR 阳性率为 0.06%(44/70 450),男性抗-RR 阳性率大于女性,差异有统计学意义($\chi^2=4.29, P<0.05$)。

2.2 抗-RR 阳性患者年龄分布及各年龄段阳性率比较 抗-RR 阳性患者中男性患者年龄为 2~80 岁,女性患者年龄为 1~84 岁,其中大多数患者的年龄集中在 51~70 岁,占 46.23%(43/93),抗-RR 的阳性率随着年龄的增长而增高,各年龄段之间阳性率比较差异有统计学意义($\chi^2=20.99, P<0.05$),见表 1。

表 1 抗-RR 阳性患者年龄分布及阳性率

年龄(岁)	<i>n</i>	抗-RR 阳性 (<i>n</i>)	构成比 (%, <i>n</i> =93)	抗-RR 阳性率 (%)
≤30	34 599	13	13.98	0.04
31~50	38 011	22	23.66	0.06
51~70	38 693	43	46.23	0.11
>70	10 358	15	16.13	0.14

注:抗-RR 阳性率的计算为各年龄段的抗-RR 阳性例数/各年龄段纳入研究者例数。

2.3 抗-RR 阳性患者临床疾病分布 93 例患者中,诊断为 AID 的有 9 例(9.68%),其中以系统性红斑狼疮(4.30%)最常见;其余患者临床诊断均为非 AID,以肺部感染(27.96%)、高血压(22.58%)、肾脏疾病(18.28%)最常见,丙型肝炎仅 2 例(2.15%),见表 2。

表 2 93 例抗-RR 阳性患者疾病分布

临床诊断	<i>n</i>	构成比(%)
AID		
系统性红斑狼疮	4	4.30
类风湿关节炎	2	2.05
自身免疫性肝炎	1	1.08
肉芽肿性血管炎	1	1.08
干燥综合征	1	1.08
非 AID		
肺部感染	26	27.96
高血压	21	22.58
肾脏疾病	17	18.28
心脏疾病	11	11.83
血脂异常	11	11.83
糖尿病	10	10.75
肿瘤	9	9.68

续表 2 93 例抗-RR 阳性患者疾病分布		
临床诊断	<i>n</i>	构成比(%)
乙型肝炎病毒感染	8	8.60
高尿酸血症	6	6.45
脑血管疾病	4	4.30
过敏性紫癜	3	3.23
习惯性流产	2	2.15
丙型肝炎	2	2.15

2.4 抗-RR 荧光滴度分析 本研究中,抗-RR 阳性患者抗-RR 荧光滴度为 1∶100 或 1∶320,滴度为 1∶100 的患者有 75 例(80.65%),滴度为 1∶320 的患者有 18 例(19.35%)。AID 患者和非 AID 患者抗-RR 荧光滴度(1∶100 或 1∶320)的分布比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.453,P>0.05$),见表 3。

表 3 抗-RR 荧光滴度在 AID 患者和非 AID 患者中的分布[<i>n</i> (%)]		
抗-RR 荧光滴度	AID 患者	非 AID 患者
1∶100	6(66.67)	69(82.14)
1∶320	3(33.33)	15(17.86)

2.5 抗-RR 荧光模型分析 抗-RR 单独阳性有 71 例(76.34%);抗-RR 阳性合并其他荧光模型的有 22 例(23.66%),其中 14 例(15.05%)合并斑点型,4 例

(4.30%)合并均质型,还有 4 例合并了除斑点型、均质型以外的其他荧光模型:核点型、分离带型、核仁型、核仁型+胞质颗粒型各 1 例(1.08%)。

2.6 2 例丙型肝炎患者抗-RR 荧光模型及临床特点

93 例抗-RR 阳性的患者中仅 2 例诊断为丙型肝炎,两例患者中有 1 例患者曾使用抗病毒药物治疗丙型肝炎,见表 4。

表 4 丙型肝炎患者抗-RR 荧光模型及临床特点					
病例号	性别	年龄(岁)	丙肝是否经过抗 HCV 治疗	抗-RR 荧光滴度	合并荧光模型
C1	女	66	否	1∶100	斑点型
C2	女	40	是	1∶320	—

注:—表示无该项。

2.7 抗-RR 阳性患者的随访情况 共收集了 11 例抗-RR 阳性患者的随访记录并对其进行分析。结果显示,有 4 例患者在临床随访中抗-RR 荧光滴度发生了改变,由 1∶100 转变为阴性,其中结肠肿瘤患者没有免疫抑制剂或抗病毒药物治疗史,自身免疫性肝炎、肉芽肿性多血管炎和过敏性紫癜患者抗-RR 由阳性转为阴性时均有糖皮质激素用量减少的治疗史。其余 7 例患者的抗-RR 荧光滴度未发生明显改变,见表 5。

表 5 抗-RR 阳性患者随访情况						
病例号	性别	年龄(岁)	临床诊断	首次检测抗-RR 荧光滴度	随访时抗-RR 荧光滴度	随访时间(个月)
1	男	2	自身免疫性肝炎	1∶100	阴性	11.0
2	男	65	系统性红斑狼疮	1∶100	1∶100	4.0
3	女	34	习惯性流产	1∶100	1∶100	2.0
4	男	60	右肺鳞癌	1∶100	1∶100	7.0
5	女	40	系统性红斑狼疮	1∶320	1∶320	7.0
6	女	56	骨髓增殖性肿瘤	1∶100	1∶100	1.0
7	女	66	肝内胆管癌	1∶100	1∶100	1.0
8	女	31	系统性红斑狼疮	1∶320	1∶320	0.5
9	男	60	肉芽肿性多血管炎	1∶100	阴性	13.0
10	女	84	结肠肿瘤	1∶100	阴性	1.5
11	男	6	过敏性紫癜	1∶100	阴性	1.0

3 讨 论

抗-RR 是 ANA 的一种罕见荧光模型,2014 年抗-RR 被 ANA 荧光模型国际共识(ICAP)列为必报荧光模型^[3]。近年来国外大量研究表明抗-RR 与丙型肝炎有较强的相关性^[4-5],但是国内对于临床标本中抗-RR 的检出情况以及相关临床、实验室特征却罕有报道。因此,本研究回顾性分析了广西医科大学第一附属医院门诊及住院患者 ANA 临床连续送检标本中抗-RR 的检出情况及临床、实验室特征,旨在为临

床医生提供更多具有价值的诊疗信息。

本研究显示,在 121 661 份临床连续送检 ANA 的检测结果中,抗-RR 在 ANA 阳性标本中的阳性率为 0.22%,抗-RR 在总体人群中的阳性率为 0.08%,男性患者抗-RR 阳性率高于女性患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。ZHANG 等^[6]报道,抗-RR 在中国西南人群中的阳性率为 0.05%,与本研究结果相似。但在西班牙,抗-RR 在总体人群中的阳性率为 0.38%^[7],SHAIKH 等^[8]针对美国普通群众抗-RR

阳性的情况进行调查,发现在美国人群中抗-RR 阳性率为 0.74%。这两项研究结果与本研究结果相比存在较大差异,究其原因,可能与研究所纳入患者的疾病构成不同有关;同时,抗-RR 还可能会因为种族、人群的差异,其阳性率也有所差别。

本研究结果中,抗-RR 可见于不同年龄段的患者,但最常见于 51~70 岁的中老年患者,而且抗-RR 的阳性率随着年龄的增大而增高。这可能是由于老年人体内可存在低效价、低滴度的自身抗体,被称为“生理性自身抗体”。自身抗体根据临床意义不同可以分为疾病标志性自身抗体、疾病相关性自身抗体、疾病特异性自身抗体、疾病非特异性自身抗体以及生理性自身抗体。由于效价低,这些抗体并不会破坏自身组织成分,但是可以协助机体清除衰老退变的自身组织细胞。

抗-RR 的靶抗原是次黄嘌呤核苷酸脱氢酶(IMP-DH)2。在三磷酸鸟苷(GTP)生物合成途径中,IMP-DH2 可催化次黄嘌呤核苷酸(IMP)转化为黄嘌呤核苷酸(XMP),鸟嘌呤核苷酸(GMP)合成酶催化 XMP 生成 GMP,GMP 在激酶的作用下经过两步磷酸化最终转化为 GTP。在哺乳动物中,有两种由不同基因编码的 IMPDH 亚型,即 IMPDH1 和 IMPDH2,每一种都由 514 个氨基酸(相对分子质量为 55.8×10^3)组成,在氨基酸水平上同源率为 84%。IMPDH1 主要存在于视网膜、脾脏和外周血单个核细胞中,在大多数其他组织中低水平表达,而 IMPDH2 则可见于大多数组织,包括增殖细胞和转化细胞^[9]。常用于治疗丙型肝炎的药物利巴韦林是 IMPDH2 的抑制剂。利巴韦林在体内被腺苷激酶激活为 5'-单磷酸利巴韦林(RVP),RVP 是一种有效的 IMPDH 抑制剂,可结合在 IMP 位点上,抑制细胞内 GTP 的合成,从而阻断病毒核酸的合成,起到抗病毒的作用。同时,利巴韦林会进一步转化为三磷酸利巴韦林,三磷酸利巴韦林可以抑制 RNA 加帽酶和聚合酶,并被整合到 RNA 中,在那里引发突变,干扰病毒复制,利巴韦林的使用可诱导抗-RR 产生^[10-11],因此,在经利巴韦林/干扰素治疗后的丙型肝炎患者的血清中,抗-RR 的阳性率较高^[12-13]。有研究者称其可能与利巴韦林/干扰素的治疗效果有关,在经利巴韦林/干扰素的治疗后复发或治疗无效的患者中抗-RR 的阳性率较高^[14-15],但也有报道称并未发现抗-RR 与利巴韦林/干扰素的治疗效果存在相关性^[7,16]。抗-RR 目前被认为是药物诱导产生的抗体,不同人种对药物治疗的应答情况不同,故与药物治疗效果的相关性可能会产生差异。在本研究中,93 例抗-RR 阳性的患者仅有 2 例为丙型肝炎患者,这与国内外的报道相差较大^[6-7],考虑可能与临床丙型肝炎患者的 ANA 送检率较低有关。本研究中的 2 例丙型肝炎患者有 1 例曾经进行抗病毒药物治疗,但具体用药情况不详,而另 1 例患者却从未接受抗

HCV 治疗。

本研究显示抗-RR 阳性临床标本可存在于多种疾病患者中,除已报道的丙型肝炎患者、AID 患者、乙型肝炎患者,抗-RR 阳性还常见于肺部感染、高血压、肾脏疾病等患者,但多数为低滴度。这似乎可以表明,抗-RR 的产生可能还存在其他因素或途径,可能涉及多种药物的作用机制或多种慢性疾病的致病机制。

本研究结果中,随访的抗-RR 阳性患者在随访期间抗-RR 的滴度大多数无变化,仅有 4 例患者滴度发生了改变,结果由低滴度转变为阴性。抗-RR 的产生可能与药物的诱导作用有关。有研究发现,多种药物可以在体内外诱导 RR 结构的产生,除了利巴韦林外,霉酚酸、硫唑嘌呤、甲氨蝶呤等也可诱导 RR 结构的产生,但这些药物诱导的 RR 结构稳定性并不如利巴韦林,这些药物诱导的 RR 结构会随着药物的洗脱快速消失,同时药物的作用时间也对 RR 结构的产生有影响,且不同药物诱导 RR 结构产生所需的剂量也有差别^[17-18],因此药物的停用或者剂量改变可能是抗-RR 转阴的原因之一。

总之,抗-RR 在临床行 ANA 检测的就诊患者中阳性率较低,且随患者年龄的增大而阳性率增高;其阳性结果可见于多种临床疾病患者;临床标本中的抗-RR 阳性标本的检测结果显示以低滴度为主。由于本研究纳入的患者中丙型肝炎患者仅 2 例,故无法探讨在人群中抗-RR 是否与丙型肝炎相关,希望未来临床丙型肝炎患者 ANA 送检率能够有所提高。

参考文献

- [1] 中国免疫学会临床免疫分会专家组. 自身免疫病诊断中抗体检测方法的推荐意见[J]. 中华检验医学杂志, 2020, 43(9):878-888.
- [2] CALISE S J, CHAN E K L. Anti-Rods/Rings autoantibody and IMPDH filaments: an update after fifteen years of discovery[J]. Autoimmun Rev, 2020, 19(10):102643.
- [3] 胡朝军, 周仁芳, 张蜀澜, 等. 抗核抗体 HEp-2 细胞间接免疫荧光模型及其结果报告方式国际共识解读[J]. 中华检验医学杂志, 2016, 39(11):804-810.
- [4] ALSIUS M, FERRI MJ, BUXO M, et al. Autoantibodies to cytoplasmic rods and rings in patients with hepatitis C virus infection treated with direct-acting antivirals: the role of prior treatment with interferon plus ribavirin[J]. Gastroenterol Hepatol, 2019, 42(2):82-89.
- [5] DA SILVA SACERDOTE A B, FILGUEIRA N A, DE BARROS BARRETO S, et al. Long-term persistence of anti-rods and rings antibodies in patients with chronic hepatitis C after antiviral treatment[J]. Immunol Res, 2018, 66(5):605-610.
- [6] ZHANG L, ZHAI J, WANG L, et al. The value of anti-rods and rings antibodies in Western China population: a retrospective study[J]. Scand J Immunol, 2020, 91(3):

e12848.

[7] CLIMENT J, MORANDEIRA F, CASTELLOTE J, et al. Clinical correlates of the "rods and rings" antinuclear antibody pattern[J]. *Autoimmunity*, 2016, 49 (2): 102-108.

[8] SHAIKH Y, KRANTZ A, EL-FARRA Y. Anti-rods and rings autoantibodies can occur in the hepatitis c-naive population[J]. *J Prev Med Hyg*, 2013, 54(3): 175-180.

[9] JAIN J, ALMQUIST S J, FORD P J, et al. Regulation of inosine monophosphate dehydrogenase type I and type II isoforms in human lymphocytes[J]. *Biochem Pharmacol*, 2004, 67(4): 767-776.

[10] KEPPEKE G D, CALISE S J, CHAN E K, et al. Assembly of IMPDH2-based, CTPS-based, and mixed rod/ring structures is dependent on cell type and conditions of induction[J]. *J Genet Genomics*, 2015, 42(6): 287-299.

[11] HEDSTROM L. IMP dehydrogenase: structure, mechanism, and inhibition[J]. *Chem Rev*, 2009, 109 (7): 2903-2928.

[12] KEPPEKE G D, SATOH M, FERRAZ M L, et al. Temporal evolution of human autoantibody response to cytoplasmic rods and rings structure during anti-HCV therapy with ribavirin and interferon- α [J]. *Immunol Res*, 2014, 60(1): 38-49.

[13] CARCAMO W C, CERIBELLI A, CALISE S J, et al. Differential reactivity to IMPDH2 by anti-Rods/Rings au-

toantibodies and unresponsiveness to pegylated interferon- α /ribavirin therapy in US and Italian HCV patients[J]. *J Clin Immunol*, 2013, 33(2): 420-426.

[14] DHAOUADI T, ABDELLATIF J, JALLOULI M, et al. Association of autoantibody to rods and rings with hepatitis c outcome and viral load[J]. *Viral Immunol*, 2019, 32 (5): 214-220.

[15] NOVEMBRINO C, AGHEMO A, FUSARINI C F, et al. Interferon-ribavirin therapy induces serum antibodies determining 'rods and rings' pattern in hepatitis C patients [J]. *J Viral Hepat*, 2014, 21(12): 944-949.

[16] KEPPEKE G D, NUNES E, FERRAZ M L, et al. Longitudinal study of a human drug-induced model of autoantibody to cytoplasmic Rods/Rings following HCV therapy with ribavirin and interferon- α [J]. *PLoS One*, 2012, 7 (9): e45392.

[17] CALISE S J, KEPPEKE G D, ANDRADE L E, et al. Anti-Rods/Rings: a human model of drug-induced autoantibody generation[J]. *Front Immunol*, 2015, 6: 41.

[18] KEPPEKE G D, PRADO M S, NUNES E, et al. Differential capacity of therapeutic drugs to induce Rods/Rings structures in vitro and in vivo and generation of anti-Rods/Rings autoantibodies[J]. *Clin Immunol*, 2016, 173: 149-156.

(收稿日期: 2022-01-12 修回日期: 2022-05-26)

(上接第 2741 页)

[4] 王丹, 朱丹, 邹妮. 多重耐药菌医院感染的经济负担研究进展[J]. *老年医学与保健*, 2021, 27(2): 417-419.

[5] 李春辉, 吴安华. MDR、XDR、PDR 多重耐药菌暂行标准定义: 国际专家建议[J]. *中国感染控制杂志*, 2014, 13 (1): 62-64.

[6] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; M100-S31[S]. Wayne, PA: CLSI, 2021.

[7] 程晓增, 万大海. 神经外科肺炎患者多重耐药菌感染病原学及危险因素分析[J]. *中国抗生素杂志*, 2021, 46(6): 604-610.

[8] 张金蓉, 魏章英, 崔吉宏. 重型颅脑损伤并发颅内感染患者肺部感染的影响因素及病原学特点[J]. *中华医院感染学杂志*, 2019, 29(9): 1363-1366.

[9] TERRENI M, TACCANI M, PREGNOLATO M. New antibiotics for multidrug-resistant bacterial strains: latest research developments and future perspectives[J]. *Molecules*, 2021, 26(9): 2671.

[10] 张良文, 方亚. 基于供需均衡视角的我国老年长期照护保险的费率测算[J]. *中国卫生统计*, 2021, 38(3): 340-343.

[11] 高业兰, 杨玉佩. 失能老人主要照顾者负担及影响因素[J]. *中国老年学杂志*, 2020, 40(22): 4913-4917.

[12] 黄兰, 王宋平. 卒中相关性肺炎病原学特点及预后影响因素分析[J]. *中国抗生素杂志*, 2020, 45(10): 1092-1096.

[13] 李兰兰, 杜明梅, 覃金爱. 某三级甲等医院神经外科不同

类型手术医院感染情况[J]. *中国感染控制杂志*, 2020, 19 (11): 971-975.

[14] 周秋英, 何孝孝. 长时间气管切开患者多重耐药菌感染的影响因素与预防对策[J]. *现代实用医学*, 2020, 32(12): 1556-1557.

[15] 木冬妹, 张巧萍, 陶浙燕, 等. 神经外科气管切开患者医院获得性肺炎多重耐药菌分布及耐药性分析[J]. *中国卫生检验杂志*, 2018, 28(4): 444-446.

[16] 王秋义, 尤丕聪. 脑卒中相关性肺炎病原菌特点及风险列线图模型建立[J]. *中华医院感染学杂志*, 2021, 31(7): 967-971.

[17] 阳竞, 胡海. 脑卒中相关性肺炎患者多重耐药菌感染病原学特点与相关因素分析[J]. *临床和实验医学杂志*, 2018, 17(13): 1400-1403.

[18] 余伟鹏, 洗美兰, 黄奕荣. 医院获得性肺炎多重耐药菌感染的易感因素及耐药性分析[J]. *中国现代医学杂志*, 2017, 27(5): 125-129.

[19] 张红梅, 张玉. 医院获得性肺炎患者多重耐药菌分布特点、易感因素与干预措施分析[J]. *国际检验医学杂志*, 2019, 40(18): 2238-2241.

[20] 王茹薇, 马俊荣, 莫岚. 获得性多重耐药菌感染型肺炎的耐药性观察及易感因素 Logistic 分析[J]. *解放军预防医学杂志*, 2019, 37(9): 24-25.

(收稿日期: 2022-01-12 修回日期: 2022-05-28)