years of age[J]. J Pediatr,2018,203:177 - 184,e1
7 Basu S, Kumar D, Anupurba S,*et al*. Effect of maternal iron deficiency anemia on fetal neural development[J]. J Perinatol, 2018,38(3):233 - 239
8 Lou J, Mai X, Lozoff B,*et al*. Prenatal iron deficiency and auditory brainstem responses at 3 and 10 months: a pilot study[J]. Hong Kong J Paediatr,2016,20(2):71 - 79
9 潘映幅.临床诱发电位学[M].2 版.北京:人民卫生出版社,2000:350 - 351
10 Choudhury V, Amin SB, Agarwal A,*et al*. Latent iron deficiency at birth influences auditory neural maturation in late preterm and term infants[J]. Am J Clin Nutr,2015,102(5):1030 - 1034
11 徐琳,李明燕,沈岳良. 铁缺乏对早产儿神经发育影响的研究进展[J].中国当代儿科杂志,2018,20(12):1070 - 1074
12 赵喆,赵娜娜.脑电图及脑干听觉诱发电位评估高危早产儿脑损伤的价值[J].广州医学院学报,2010,38(6):62 - 65
13 Li M, Zhu L, Mai X, *et al*. Sex and gestational age effects on auditory brainstem responses in preterm and term infants[J]. Early Hum Dev,2013,89(1):43 - 48
14 Stipdonk LW, Weisglas - Kuperus N, Franken MC,*et al*. Auditory brainstem maturation in normal - hearing infants born preterm: a Meta - analysis[J]. Dev Med Child Neurol,2016,58(10):1009 - 1015

(收稿日期:2019 - 03 - 02)
(修回日期:2019 - 04 - 08)

儿童产 ESBLs 肺炎克雷伯菌耐药性及基因型研究

陈泗虎 李 凯 张胜翔 李昌崇

摘 要 目的 了解笔者医院儿童产 β 内酰胺酶(ESBLs)肺炎克雷伯菌的耐药性及基因分型,为临床合理使用抗生素提供依据。**方法** 收集 2017 年 7 月 ~2018 年 7 月从笔者医院常规分离的临床痰液、尿液、血液等各标本进行培养,对肺炎克雷伯菌进行 ESBLs 筛选及确证。对确证 110 株产超广谱 β - 内酰胺酶临床菌株进行 19 种抗生素的药敏试验,观察产 ESBLs 肺炎克雷伯菌耐药性。分析了产生肺炎克雷伯菌的 ESBL 质粒谱,并对产生肺炎克雷伯菌的 ESBL 携带的 ESBL 抗性基因进行了扩增和 PCR 分型。**结果** 产超广谱 β - 内酰胺酶肺炎克雷伯杆菌表现为多重耐药性,对头孢唑啉、头孢唑啉、头孢噻嗪、头孢噻嗪等头孢菌素具有较高的耐药性,耐药率为 77.2% ~86.0%。酶抑制复合制剂的耐药率为 31.8% ~80.0%,对亚胺培南耐药率为 0。耐药基因型检出率中,SHV 型占 4.5%,CTX - M - 9 型占 32.7%,TEM 型占 41.8%,CTX - M - 1 型占 42.7%。另有 41 株(37.3%)检测到两种或两种以上耐药基因型,其中以 CTX - M - 1 型与 TEM 型或 CTX - M9 型为主。**结论** 超广谱 β - 内酰胺酶肺炎克雷伯菌的产生引起对多种抗生素具有多重耐药性,临床应重视其检测和药敏试验。亚胺培南等碳青霉烯类抗生素目前仍是治疗产广谱 β - 内酰胺酶肺炎克雷伯菌感染最有效的药物。

关键词 超广谱 β - 内酰胺酶 耐药性 基因分型 肺炎克雷伯杆菌
中图分类号 R72 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.12.026

Study on Drug Resistance and Genotype of Extended Spectrum β Lactamases Producing Klebsiella Pneumoniae. *Chen Sihu, Li Kai, Zhang Shengxiang, et al. Department of Pediatric the Second Affiliated Hospital and Yuying Children's Hospital of Wenzhou Medical University, Zhejiang 325027, China*

Abstract Objective To investigate the drug resistance and genotyping of Klebsiella peumonniae producing β - lactamase in children, and to provide guidance for rational use of antibiotics in clininc. **Methods** Klebsiella peumonniae were isolated from clinical specimens of instance sputum, nasopharyngeal swab, urine and blood etc, from July 2017 to July 2018, and the suspicious ESBLs - Producing strains were identified. MIC(minimal inhibitory concentration) of a varities kinds of antibacterial drugs that the strains' resistant rate to 19 antibiotics of 110 strains of ESBLs - producing klebsiellapneumonia were detected with double agar dilution method. TEM, SHV, CTX - M - 1, CTX - M - 9, CTX - M - 2 and CTX - M - 8 were amplified by specific primers. **Results** The bacteria of producepneumonia were highly resistant to all beta - lactam antibiotics and other antibiotics. The Cephasprin had high resistant rate ranged between 77.2% and 86.0%. The drug resistance rate to β - lactams/enzyme inhibitor compounds ranged between 31.8% and 80.0%. But they were susceptible to carbapenem antibiotic for instance imipenem's and meropenem's sensibility were 100%. The detection rate of TEM was 41.8%. The

基金项目:浙江省温州市科技局计划项目(Y20170624)
作者单位:325027 温州医科大学附属第二医院、育英儿童医院儿童急诊与重症医学科
通讯作者:李昌崇,电子信箱:wzlichch@21cn.com

detection rates of SHV was 4.5%. The detection rates of CTX-M-1 was 42.7%. The detection rates of CTX-M-9 was 32.7%. 41 of the 88 strains produced two or more kinds of genotypes, usually combinded CTX-M-1 with TEM or CTX-M-9. **Conclusion** ESBLs-producing KP induced mutiple drug-resistance to many of antibiotics, so we should detect them and perform drug sensitive test in clinical work. Currently, imipenem was the most effective antibiotics to treat the infections caused by ESBLs producing strains.

Key words Extended spectrum β-lactamases; Drug resistance; Genotype; Klebsiella pneumonia

肺炎克雷伯菌是一种阴性肠杆菌，是引起医院感染的重要阴性杆菌，随着广谱β-内酰胺和其他类型抗菌剂的广泛使用，多重耐药的肺炎克雷伯菌日益增多。多重耐药菌不仅给临床治疗带来很大难度，也给抗菌药物的研制和应用带来很大的挑战[1~3]。超广谱β-内酰胺酶是一种质粒介导的酶，可以水解青霉素，头孢菌素和单环内酰胺抗生素。因其用底物广泛而被称之为超广谱β-内酰胺酶，可通过质粒在不同种类的细菌之间传播[4~6]。超广谱β-内酰胺酶(ESBLs)种类繁多，目前，产超广谱β内酰胺酶的肺炎克雷伯菌在大多数国家和地区都有报道。由于使用抗生素的不同，不同国家或地区报道肺炎克雷伯菌感染的流行情况，不同医院产超广谱β内酰胺酶的肺炎克雷伯菌检出率也不同[7~9]。本研究分析了从笔者医院分离出的110株产超广谱β-内酰胺酶肺炎克雷伯菌的耐药性和耐药基因类型，为院内交叉感染的确定及临床实践中抗菌药物的合理应用提供理论依据，为进一步探索产超广谱β-内酰胺酶的耐药机制奠定基础。

材料与方法

1. 菌株的来源：产超广谱β-内酰胺酶110株肺炎克雷伯杆菌从笔者医院2017年7月~2018年7月住院儿童患者的痰液、尿液、血液等各类标本分离得到，剔除同一患者同一部位重复分离菌株。质控菌株为大肠杆菌ATCC25922，购自国家卫生健康委临床检验中心。

2. 主要仪器及试剂：全自动微生物分析仪Walkaway 96SI西门子医疗系统集团；凝胶照相及图像分析系统购自上海复日科技公司；Bio-Rad power/PAC 3000型电泳仪购自北京六一仪器厂；药敏纸片与M-H琼脂培养基购自英国Oxoid公司；PCR反应体系、Taq酶、2kb PCR marker 2等购自宝生生物工程(大连)有限公司。

3. 细菌的复苏及鉴定：将冷冻保存的菌株在室温下溶解，接种于血液板上，在35℃下培养18~24h，观察到菌落为较大、凸起、灰白色黏液型的菌落。细菌经革兰染色显微镜鉴定为G^-球菌。全自动微生物鉴定仪Walkaway 96SI鉴定细菌。

4. 超广谱β-内酰胺酶的确证：根据美国临床实验室标准化委员会(NCCLS)1999年推荐的纸片扩散法对超广谱β-内酰胺酶的表型确证试验进行超广谱β-内酰胺酶的确认。根据纸片法的规定接种菌株于M-H平板上，贴各种抗生素纸片(头孢噻肟30μg、头孢噻肟/克拉维酸30μg/10μg、头孢他啶30μg、头孢他啶/克拉维酸30μg/10μg)，在35℃培养16~18h，两种药物中任何一种，添加克拉维酸后的抑菌环直径均大于无克拉维酸的抑菌环直径，当抑菌环直径≥5mm时，可判定超广谱β-内酰胺酶。

5. 药敏试验：抗菌药物敏感度试验对19种抗菌药物对产ESBLs肺炎克雷伯杆菌的MIC值采用2008年版《抗菌药物敏感性试验执行标准(CLSI)》所推荐的琼脂稀释法测定。K-B纸片扩散法确定，Whonet 5.4软件用于分析药敏资料，SPSS 16.0统计学软件对数据进行统计处理，计数资料采用例(百分比)[n(%)]表示。

6. 耐药基因的检测与分型：(1)基因组DNA的提取：将需测细菌菌株在LB肉汤培养基接种，在37℃下孵化20h，然后取1.5ml在12500r/min离心机上离心5min，弃上清，加去离子水500μl，95℃加热10min，12500r/min离心5min，上清液即为模板DNA，-20℃保存备用。(2)ESBLs耐药基因PCR扩增与分型：用特异性CTX-M-1、CTX-M-9、CTX-M-2、CTX-M-8、SHV、TEM型等6对引物对细菌进行DNA扩增。TEM型：引物1：5′-TCGGGGAAATGTGCG-3′；引物2：5′-TGCTTAATCAGTGAGGCACC-3′。SHV型：引物1：5′-TCGGCCTTCACTCAAGGAATG-3′；引物2：5′-TCCCGCAGATAAATCACCA-3′。CTX-M-1组型：引物1：5′-CCGTTTCCGCTATTACAAACCGTTG-3′；引物2：5′-GGCCCATGGTTAAAAAATCACTGC-3′。CTX-M-9组型：引物1：5′-GAGAGTGCAACGGATGATGT-3′；引物2：5′-GATGATTCTCGCCGCTGAAG-3′。CTX-M-2组型：引物1：5′-CTCAGAGTATTCGCCGCTCA-3′；引物2：5′-CCGCCGCAGCCAGAATATCC-3′。CTX-

M－8 组型：引物 1：5′－ACTTCAGCCACACGGATTCA－3′；引物 2：5′－AAGTGGAGCGACAGAGC－3′。大连宝生物工程有限公司合成 6 对引物。PCR 体系含有 200μmol/L dNTP，1×PCR 缓冲液，10μl 质粒 DNA 模板，2U Taq 酶。PCR 循环参数：94℃ 5min，94℃ 30s，54℃ 30s，72℃ 60s，共 30 个循环；72℃ 10min。取 PCR 产物 10μl 用 1.0% 琼脂糖凝电泳，电泳结果在紫外光下观察，使用 SYNGENE 凝胶图像分析系统进行处理分析。

结　果

1. 产超广谱 β－内酰胺酶肺炎克雷伯杆菌对 19 种抗生素的耐药性分析：产超广谱 β－内酰胺酶菌株的耐药率详见表 1。产超广谱 β－内酰胺酶肺炎克雷伯杆菌表现为多重耐药性，对头孢唑啉、头孢唑啉、头孢噻嗪、头孢噻嗪等头孢菌素具有较高的耐药性，耐药率为 77.2% ～86.0%。酶抑制复合制剂的耐药率为 31.8% ～80.0%，对亚胺培南耐药率为 0。

表 1　产超广谱 β－内酰胺酶肺炎克雷伯杆菌的耐药情况（n = 110，%）

药物名称	耐药率	中介	敏感度
阿米卡星	23.6	5.4	71.0
阿莫西林/克拉维酸	38.2	18.2	43.6
氨苄西林/舒巴坦	80.0	10.9	9.1
氨曲南	75.2	13.6	11.2
复方新诺明	55.8	19.1	25.1
环丙沙星	34.5	21.8	43.7
哌拉西林	85.3	2.0	12.7
哌拉西林/他唑巴坦	31.8	5.5	62.7
庆大霉素	60.0	20.0	20.0
替卡西林/克拉维酸	41.8	30.9	27.3
头孢吡肟	74.5	6.4	19.1
头孢呋辛钠	86.4	3.6	10.0
头孢曲松	77.2	10.9	11.9
头孢噻肟	77.2	10.9	11.9
头孢他啶	77.2	10.9	11.9
头孢唑啉	90.0	5.5	4.5
妥布霉素	34.5	14.5	51.0
亚胺培南	0	0	100.0
左旋氧氟沙星	30.0	10.0	60.0

2. 产 ESBLs 肺炎克雷伯杆菌 PCR 结果：用 PCR 方法检测了 110 株超广谱 β－内酰胺酶阳性的肺炎克雷伯杆菌的基因型。分别以 CTX－M－1 组、CTX－M－2 组、CTX－M－8 组、CTX－M－9 组、TEM 型、SHV 型等 6 组引物对 110 株菌的耐药基因进行扩增，扩增呈阳性的 DNA 片断长度位置与对应的标准菌株产生的 DNA 片段位置一致，均与预期长度相符合（图 1～图 4）。在经表型确证实验明确为产超广谱 β－内酰胺酶 110 株阳性菌的各耐药基因引物扩增中，引物扩增呈阳性株菌有 88 株，其 PCR 结果详见表 2。产超广谱 β－内酰胺酶 110 株肺炎克雷伯杆菌的基因型构成结果详见表 3。

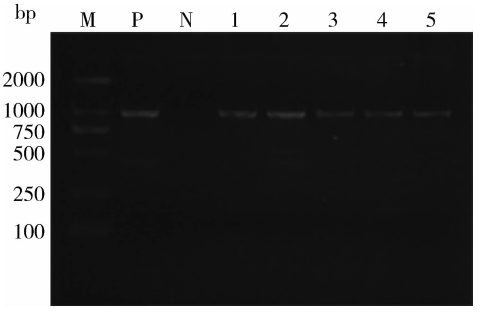

图 1　TEM 型引物 PCR 扩增结果

M. marker；P. 阳性模板；N. 阴性对照；1～5. 阳性菌株

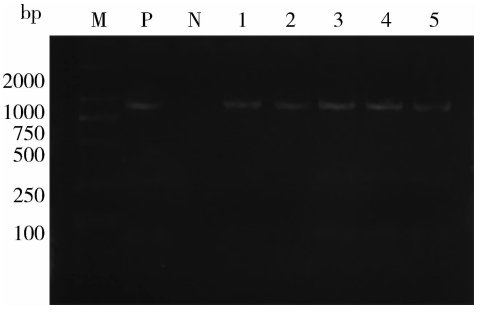

图 2　CTX－M－9 组型引物 PCR 扩增结果

M. marker；P. 阳性模板；N. 阴性对照；1～5. 阳性菌株

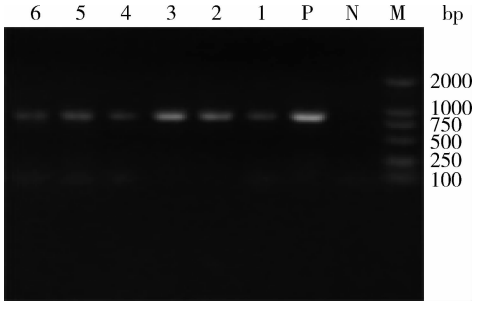

图 3　CTX－M－1 组型引物 PCR 扩增结果

M. marker；P. 阳性模板；N. 阴性对照；1～6. 阳性菌株

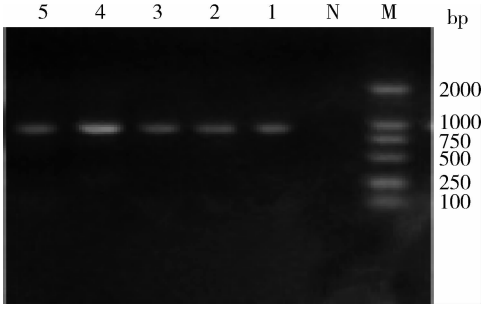

图 4　SHV 型引物 PCR 扩增结果

M. marker；N. 阴性对照；1～5. 阳性菌株

表 2　产 ESBLs 肺炎克雷伯杆菌菌株 PCR 结果

基因型	肺炎克雷伯杆菌(n)	百分比(%)
TEM 型	46	41.8
SHV 型	5	4.5
CTX－M－1 组	47	42.7
CTX－M－9 组	36	32.7
CTX－M－8 组	0	0
CTX－M－2 组	0	0

表 3　产 ESBLs 肺炎克雷伯杆菌基因型构成

基因型	肺炎克雷伯杆菌(n=110)	构成比(%)
TEM	5	4.55
SHV	2	1.82
CTX－M－1	10	9.09
CTX－M－9	25	22.73
TEM＋SHV	1	0.91
TEM＋CTX－M－9	4	3.64
TEM＋CTX－M－1	28	25.46
CTX－M－9＋ CTX－M－1	1	0.91
TEM＋SHV ＋ CTX－M－1	2	1.82
TEM＋CTX－M－9＋ CTX－M－1	6	5.45
未检出	22	20.00

讨　　论

超广谱 β－内酰胺酶是一种质粒介导的酶，可以水解青霉素、头孢菌素和单环内酰胺抗生素。因其用底物广泛而被称之为超广谱 β－内酰胺酶，可通过质粒在不同种类的细菌之间传播[4~6]。这些酶属于 Bush－Jacoby－Medeiros 最新分类法中的 2be 群[10]。目前 ESBLs 大部分由革兰阴性杆菌产生，其中主要以肺炎克雷伯杆菌产生为主。

自从 1983 年德国首次报道了产超广谱 β－内酰胺酶菌株以来，在全世界各地都有广泛报道产超广谱 β－内酰胺酶细菌的流行[11~14]。通过转导、转化以及接合等形式，细菌质粒介导的 ESBLs 能够转移或者获得相关的耐药基因。通过质粒在相同种属之间进行传递，可能造成院内感染大规模发生，目前产 ESBLs 菌株感染造成的暴发性流行报道有许多[15,16]。

本研究结果表明，产超广谱 β－内酰胺酶肺炎克雷伯杆菌对青霉素类耐药率，哌拉西林为 85.3%，而对第 3 代头孢菌素的耐药率头孢他啶、头孢曲松钠、头孢噻肟均为 77.2%，均有较高的耐药性，这与卢彦等[17]报道基本相符，这说明他们是 ESBLs 适宜的水解底物，提示产 ESBLs 肺炎克雷伯菌感染的治疗难度很大。对左氧氟沙星耐药率为 30.0%，环丙沙星耐药率为 34.5%，低于国内其他地区报道[18]。考虑可能与本研究的菌株来自于儿童医院的患者，而儿童是慎用喹诺酮类抗生素的，导致抗生素的选择压力较小而引起耐药性相对较低有关。哌拉西林/他唑巴坦、氨苄西林/舒巴坦等酶抑制复合制剂的耐药率分别为 31.8%、80.0%。相对于其他地区本结果中产超广谱 β－内酰胺酶肺炎克雷伯杆菌对青霉素类、头孢菌素类抗生素有较高的耐药率，原因可能与儿童感染患者广泛应用 β－内酰胺类抗生素有关。对亚胺培南等碳青霉烯类耐药率为 0，保持高度敏感度。关于产超广谱 β－内酰胺酶肺炎克雷伯杆菌感染患儿的治疗，病情轻者根据药敏结果可酌情应用酶抑制复合制剂类抗生素，对于重症感染的治疗应以碳青霉烯类抗生素作为首选，同时需结合患者的具体情况开展个体化治疗。

目前，已发现接近 700 种质粒介导 ESBLs 的基因型，其中以 TEM、SHV、OXA、CTX－M 等基因型居多[19]。Castanheira 等[20]报道，美国感染 ESBLs 细菌的基因型以 SHV－12 和 TEM－1 型为主。林海波等[21]报道的中国台湾地区以 CTX－M－3 型和 SHV－12 型为主。高伟等报道安徽地区 ESBLs 细菌的基因型以 CTX－M－22 型、CTX－M－14 型为主。本研究结果中，在经表型确证实验明确为产超广谱 β－内酰胺酶 110 株阳性菌的各耐药基因引物扩增中，引物扩增呈阳性株菌有 88 株。TEM 型占 41.8%，SHV 型占 4.5%，CTX－M－1 型占 42.7%，CTX－M－9 型占 32.7%。不同国家及国内不同地区流行的 ESBLs 病原菌基因型存在差异，考虑主要与各地区患儿所使用的抗菌药物的种类、剂量等不同有关。另外本研究结果中检出两种或两种以上的耐药基因型共同存在的菌株有 41 株(37.3%)，主要为 CTX－M－1 型与 CTX－M－9 型或 TEM 型共同存在，这一现象说明产 ESBLs 肺炎克雷伯杆菌可同时携带两种或两种以上广谱酶。另外有 22 株 6 对引物扩增均为阴性，但其耐药表型为超广谱 β 内酰胺酶，故其耐药基因型有待于进一步研究。

综上所述，产超广谱 β－内酰胺酶肺炎克雷伯杆菌感染已成为儿童临床感染性疾病治疗的难题。儿科医生在临床工作中，要结合药敏结果，合理应用抗生素，特别是第 3 代头孢菌素，延缓耐药菌株的产生，要轮换使用抗生素等，对控制产 ESBLs 菌株医院感染将起到十分重要的作用。

参考文献

1　Liu Y, Wan LG, Deng Q, *et al*. First description of NDM－1－,

KPC－2－,VIM－2－and IMP －4－prodicing Klebsiella pneumoniae strains in a single Chinese teaching hospital[J]. Epidemiol Infect, 2015,143(2):376－384

2 Lin JC,Koh TH,Lee N,*et al*. Genotypes and Virulence in serotype K2 Klebsiella pneumoniae from Liver abscess and noninfectious carriers in HongKong,Singapore and Taiwan[J]. Gut Pathgens,2014,10(6):1－7

3 Shon AS, Bajwa RP, Russo TA. Hypervirulent (hypermucoviscous) Klebsiella pneumoniae: a new and dangerous breed[J]. Virulence, 2013,4(12):107－118

4 Kelesidis T, Karageorgopoulos DE, Kelesidis I, *et al*. Tigecycline for the treatment of multidrug resistant enterobacteriaceae: a systematic review of the evidence from microbiologiocal and clinical studies[J]. Antimicrob Chemoyher,2008,62(5):895－904

5 郑伦和,郑剑波,梅雄,等. 山区医院产超广谱 β－内酰胺酶细菌耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志,2010,20(17):2681－2684

6 产超广谱 β－内酰胺酶细菌感染防治专家委员会. 产超广谱 β－内酰胺酶细菌感染防治共识[J]. 中华实验和临床感染性病杂志:电子版, 2010,4(2):51－54

7 Castanheira M, Farrell SE, Krause KM,*et al*. Contemporary diversity of beta－lactamases among Enterobacteriaceae in the nine US census regions and ceftazidimeavibactam activity tested against isolates producing the most prevalent beta－lactamase groups[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2016,58(7):833－838

8 Martelius T, Jalava J, Kärki T,*et al*. Nosocomial bloodstream infections caused by Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae resistant to third－generation cephalosporins, Finland, 1999－2013: trends, patient characteristics and mortality[J]. Infect Dis:Lond,2016,48(9):229－234

9 张晶晶,谢永富,黄印启,等. 超广谱 β－内酰胺酶肺炎克雷伯菌底物筛选与耐药性及耐药基因分型研究[J]. 中国病原生物学杂志,2016,11(7):661－664

10 Turnidge J,Bell J,Biedenbach DJ,*et al*. Pathogen occurrence and antimicrobial resistance trends among urinary tract infection isolates in the Asia－Western pacific region: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program,1998－1999[J]. Int Antimicrob Agents,2002, 20(10):10－17

11 Ye XG, Wang RL,Lin HY,*et al*. Resistance rates of ESBLs producing Klebsiella pneumoniae and Escheichia coli in guang zhou area: four year bynamic observation[J]. Chin J Nosocomiol,2015,14(3):492－495

12 Li XG,Li SZ,He YH. Extended－spectrum β－lactamase and drug resistance in clininc[J]. Lab Med Clin,2014,7(15):1854－1855

13 Zhong J,Hu XC,Yan ZH,*et al*. Analysis of antibiotic resistance of ESBLs－product Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae[J]. Chin J Mod Appl Pharm,2011,28(4):372－375

14 Fan QL,Yao ZG,Guo HG,*et al*. Drug resistance of extended－spectrum β－lactamases producing Escherichia coli[J]. Chin J Nosocomiol,2015,17(6):851－860

15 Walthoffen SW,Mlynarczyk A,Sawicka－Grzelak A,*et al*. Strains of Klebsiella pneumonia producing extended spectrum beta－lactamases, isolated from organ recipients[J]. Transplant Proc,2011,43(8):3128－3129

16 Tasli H,Bahar IH. Molecular characterization of TEM and SHV derived extended spectrum bate－lactamases in hospital－based Enterobacteriaceae in Turkey[J]. Infect Dis,2015,58(7):161－163

17 卢彦,宋承东. 小儿院内 HAP 产超广谱 β－内酰胺酶细菌的耐药性及危险因素分析[J]. 临床肺科杂志,2014,31(6): 1107－1108

18 梁丽霞,岑丽莲,赖汉瑜,等.311 株肺炎克雷伯菌感染分布及耐药分析[J]. 实验与检验医学,2016,34(3):375－376

19 Sutherland CA,Nicolau DP. Potency of parenteral antimicrobials including ceftolozane/tazobactam against nosocomial respiratory tract pathogens:considerations for empiric and directed therapy[J]. J Thorac Dis,2017,9(1):214－221

20 Castanheira M, Farrell SE, Krause KM,*et al*. Contemporary diversity of beta－lactamases among Enterobacteriaceae in the nine US census regions and ceftazidimeavibactam activity tested against isolates producing the most prevalent beta－lactamase groups[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2014, 58(20): 833－838

21 林海波,张国成,许东亮,等. 儿童呼吸道感染产超广谱 β－内酰胺酶细菌的耐药表型及耐药基因研究[J]. 临床儿科杂志,2013, 31(2):129－133

(收稿日期:2019－04－12)
(修回日期:2019－04－22)

(上接第 35 页)

14 Egger C, Cannet C, Gérard C, *et al*. Effects of the fibroblast activation protein inhibitor, PT100, in a murine model of pulmonary fibrosis[J]. Eur J Pharmacol, 2017, 809:64－72

15 Nagaraju CK, Dries E, Popovic N, *et al*. Global fibroblast activation throughout the left ventricle but localized fibrosis after myocardial infarction[J]. Sci Rep, 2017, 7(1):10801

16 Prabhu SD,Frangogiannis NG. The biological basis for cardiac repair after myocardial infarction: from inflammation to fibrosis[J]. Circ Res,2016,119(1): 91－112

17 Romana M, Müller HA, Aristeidis C, *et al*. Evaluation of the radiolabeled boronic acid－based FAP inhibitor MIP－1232 for atherosclerotic plaque imaging[J]. Molecules, 2015, 20(2):2081－2099

18 Yannick W, Lesley B, Kaat K, *et al*. The dipeptidyl peptidase family, prolyl oligopeptidase, and prolyl carboxypeptidase in the immune system and inflammatory disease, including atherosclerosis[J]. Front Immunol, 2015, 387(6):1－18

(收稿日期:2019－03－29)
(修回日期:2019－04－04)