

doi:10. 13407/j. cnki. jpp. 1672-108X. 2016. 02. 001

· 论 著 ·

儿童感染的志贺菌 I 类整合子表达及其与产超广谱 β -内酰胺酶基因关系的研究

蒋鸿超, 奎莉越, 黄海林, 苏敏, 樊茂, 王爱萍 (昆明医科大学附属儿童医院, 云南昆明 650000)

[摘要] 目的: 研究儿童感染的志贺菌 I 类整合子表达及其与产超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)基因的相关性。方法: 采用 PCR 方法检测 60 株产 ESBLs 志贺菌基因分型以及检测 60 株产 ESBLs 与 60 株非产 ESBLs 志贺菌 I 类整合酶基因, 以分析 I 类整合子与细菌耐药性的关系以及与 ESBLs 基因的关系。结果: 儿科临床产 ESBLs 志贺菌耐药基因分型以 CTX-M 型最多见(85.0%), 其次为 TEM-1 型(50.0%)。产 ESBL 菌株基因分型分布情况以 CTX-M 型最多见(56.7%), 其次为 TEM-1+CTX-M 型(20.0%)和 TEM-1 型(20.0%)。产 ESBLs 和非产 ESBLs 菌株中 I 类整合酶扩增阳性例数分别为 55 例(91.7%)和 15 例(25.0%), 两组整合子阳性率比较差异有统计学意义($P<0.01$), 同时 I 类整合子表达与 ESBLs 具有相关性($R=0.67, P<0.01$); I 类整合子阳性的菌株耐药性明显高于 I 类整合子阴性的菌株, 整合子阳性株对环丙沙星、左氧氟沙星以及复方磺胺甲噁唑耐药率较高, 分别为 84.3%、58.6% 和 90.0%。结论: 儿童感染的产 ESBLs 志贺菌中 I 类整合子携带率明显高于不产 ESBLs 菌株, 显示儿童感染的志贺菌 I 类整合子与 ESBLs 基因之间存在密切相关性。

[关键词] 整合子; 耐药基因; 儿童; 超广谱 β -内酰胺酶

[中图分类号] R378.99

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2016)02-0001-05

Correlation with ESBLs Genes and Class I Integron of *Shigella Spp.* in Children

Jiang Hongchao, Kui Liyue, Huang Hailin, Su Min, Fan Mao, Wang Aiping (Children's Hospital Affiliated to Kunming Medical University, Yunnan Kunming 650000, China)

[Abstract] **Objective:** To study the correlation with ESBLs genes and class I integron of *Shigella spp.* in children. **Methods:** PCR was used for detections of ESBLs genotyping in the 60 strains ESBLs-producing *Shigella spp.* and class I integrase gene in the 60 strains ESBLs-producing *Shigella spp.* and 60 strains of non-ESBLs producing *Shigella spp.*. The relationship between class I integron and drug resistance, the relationship between class I integron and ESBLs genes were analyzed. **Results:** The most common genotype of ESBLs-producing *Shigella spp.* in pediatrics was CTX-M (85.0%), followed by TEM-1 (50.0%). The predominant distribution of genotype in ESBLs-producing strains was CTX-M (56.7%), followed by TEM-1+CTX-M (20.0%) and TEM-1 (20.0%). Class I integrase gene detected in ESBLs-producing and non-ESBLs-producing strain were 55 cases (91.7%) and 15 cases (25.0%) separately, the difference was statistically significant ($P<0.01$). Expression of class I integron highly correlated with ESBLs gene ($R=0.67, P<0.01$). Drug resistance in class I integron positive strains were significantly higher than in class I integron negative strains, especially in ciprofloxacin, levofloxacin and sulfamethoxazole (84.3%, 58.6% and 90.0%). **Conclusion:** The distribution of class I integron in ESBLs-producing *Shigella spp.* which children infected is significantly higher than that in non-ESBLs-producing strains, it is rational that class I integron highly correlate with strong drug resistance in ESBLs-producing strains.

[Keywords] integron; drug resistant gene; children; extended-spectrum β -lactamases

细菌性痢疾是志贺菌感染引起的肠道传染病, 该病传染性强, 流行范围广, 发病率高, 尤以儿童发病率最高, 抗生素的合理应用是治疗的关键^[1]。但随着近年来志贺菌中产超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)菌株的出现并逐渐增多, 细菌性痢疾的临床治疗面临困难。以往认为耐药质粒在多重耐药性中起重要作用, 但近几年国内外研究报道了志贺菌中整合子与多重耐药有关^[2-6]。为及时掌握产 ESBLs 志贺菌感染的情况并探索产 ESBLs 志贺菌新的耐药机制, 以指导临床合理使用抗生素, 我们对本院 120 株志贺菌耐药性进行研究, 探讨我院儿科临

床志贺菌 I 类整合子与 β 内酰胺酶耐药基因分型的相关性, 阐述儿童感染的含 I 类整合子志贺菌的分子流行病学趋势。

1 材料和方法

1.1 标本来源

采集我院 2010 年至 2013 年临床产 ESBLs 志贺菌 60 株和不产 ESBLs 志贺菌 60 株进行研究。标本均来自我院送检大便培养标本。剔除同一患儿、7 d 内感染的重复病原菌。

基金项目: 昆明市卫生科技人才培养项目, 编号 SW(后备)-75。

作者简介: 蒋鸿超(1980.02~), 男, 硕士, 副主任医师, 主要从事细菌耐药性检测和耐药机制研究, E-mail: hongchaojiang@aliyun.com。

通讯作者: 王爱萍(1978.04~), 女, 硕士, 副主任医师, 主要从事儿童感染性疾病研究, E-mail: 1055953758@qq.com。

1.2 方法

新鲜大便标本按常规方法接种于 SS 培养基和麦康凯培养基, 37℃ 孵育 24~72 h。采用法国生物梅里埃 (BioMerieux) VITEK 32 全自动微生物分析系统进行细菌鉴定。采用兰州生物制品研究所多价诊断凝集血清及 5 种志贺因子血清通过玻片凝集法分型进行诊断。同一患儿经数次大便培养获同型菌株时, 只作 1 株计算。应用 CLSI-2010 推荐的纸片扩散法筛选产 ESBLs 菌。质控菌株为大肠埃希菌 ATCC25922 和肺炎克雷伯菌 ATCC700603。采用湖南天地人药敏检测板进行药敏实验, 按照 CLSI 推荐的标准判读结果。

PCR 主要仪器、试剂和引物: 2×taq PCR Master Mix (KT201), 购自天根生化科技 (北京) 有限公司; DNA Marker 购自 TIANGEN Marker II (MD102); C1000 型 PCR 仪 (Thermol cycle, America); BioRad Gel Doc 2000™ 多功能凝胶成像和分析系统。ESBLs 编码基因和 I 类整合子整合酶基因共 4 对 PCR 引物参考文献 [7]。blaTEM 序列存取号 J01749, 预计扩增产物长度为 822 bp; blaSHV 序列存取号 AF124984, 预计扩增产物长度为 862 bp; CTX-M COMMON 预计扩增产物长度为 544 bp; Intl 预计扩增产物长度为 280 bp。

加热裂解法制备 DNA 模板于 -20℃ 放置备用。PCR 反应体系选用 25 μL。实验条件参见参考文献 [7]。PCR 产物于 1.5% 的琼脂糖凝胶 80 V 电泳, Gel Doc 2000™ 凝胶成像分析系统分析判断结果。PCR 扩增产物经纯化后并送上海 Invitrogen™ 生物技术有限公司测序。登录 NCBI 网站进行序列分析。

1.3 统计学方法

应用 SPSS13.0 统计软件, 率的比较采用四格表 χ^2 检验, 相关性分析采用 Pearson 相关系数, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 志贺菌菌群分布

60 例产 ESBLs 志贺菌属感染的患儿中男 35 例, 女 25 例。年龄 6 个月~14 岁, 其中 6 个月~1 岁为 12 例, >1 岁~3 岁 21 例, >3 岁~6 岁 16 例, >6 岁~14 岁 11 例, 以 6 岁以下小儿居多, 占 81.7%。不产 ESBLs 志贺菌属感染的患儿 60 例, 其中男 33 例, 女 27 例。年龄 5 个月~15 岁, 其中 5 个月~1 岁 11 例, >1 岁~3 岁 20 例, >3 岁~6 岁 20 例, >6 岁~15 岁 9 例, 以 6 岁及以下小儿居多, 占 85.0%。对上述志贺菌进行 ESBLs 鉴定, 结果见表 1。

2.2 ESBLs 阳性及阴性志贺菌的耐药性检测结果

对 120 株志贺菌进行常规体外抗菌药物耐药分析, 结果见表 2。耐药分析结果显示, ESBLs 阳性组与阴性组对氨苄西林、头孢噻肟、头孢他啶、头孢哌酮/舒巴坦、

哌拉西林/他唑巴坦等耐药率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。产 ESBLs 志贺菌除了增强对 β 内酰胺酶类抗生素耐药外, 还对喹诺酮类药物环丙沙星 (83.3%)、左氧氟沙星 (76.7%) 以及复方磺胺甲噁唑 (86.7%) 耐药率较高, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表 1 ESBLs 阳性志贺菌和 ESBLs 阴性志贺菌的分布 例 (%)

分类	ESBLs 阳性鉴定株数	ESBLs 阴性鉴定株数
福氏志贺菌	35 (58.3)	38 (63.3)
宋内志贺菌	16 (26.7)	18 (30.0)
鲍氏志贺菌	6 (10.0)	3 (5.0)
痢疾志贺菌	3 (5.0)	1 (1.7)
合计	60 (100)	60 (100)

表 2 对 ESBLs 阳性及阴性志贺菌体外 16 种抗菌药物耐药分析 例 (%)

抗菌药物	ESBLs (+) (60 例)	ESBLs (-) (60 例)	合计	χ^2	P
氨苄西林	58 (96.7)	48 (80.0)	106 (88.3)	8.1	<0.05
头孢噻肟	55 (91.7)	22 (36.7)	77 (64.2)	39.4	<0.05
头孢他啶	38 (63.3)	14 (23.3)	52 (43.3)	19.5	<0.05
头孢曲松	55 (91.7)	30 (50.0)	85 (70.8)	25.2	<0.05
头孢吡肟	35 (58.3)	8 (13.3)	43 (35.8)	26.4	<0.05
头孢哌酮	54 (90.0)	15 (25.0)	69 (57.5)	51.8	<0.05
头孢哌酮/舒巴坦	30 (50.0)	11 (18.3)	41 (34.2)	13.4	<0.05
哌拉西林	58 (96.7)	42 (70.0)	100 (83.3)	15.4	<0.05
哌拉西林/他唑巴坦	31 (51.7)	12 (20.0)	43 (35.8)	13.1	<0.05
左氧氟沙星	46 (76.7)	13 (21.7)	59 (49.2)	36.3	<0.05
环丙沙星	50 (83.3)	31 (51.7)	81 (67.5)	13.7	<0.05
庆大霉素	52 (86.7)	45 (75.0)	97 (80.8)	2.1	>0.05
氨基糖苷	48 (80.0)	38 (63.3)	86 (71.7)	4.1	<0.05
亚胺培南	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-	-
美罗培南	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-	-
复方磺胺甲噁唑	52 (86.7)	42 (70.0)	94 (78.3)	4.9	<0.05

2.3 产 ESBLs 志贺菌的基因分型及分布

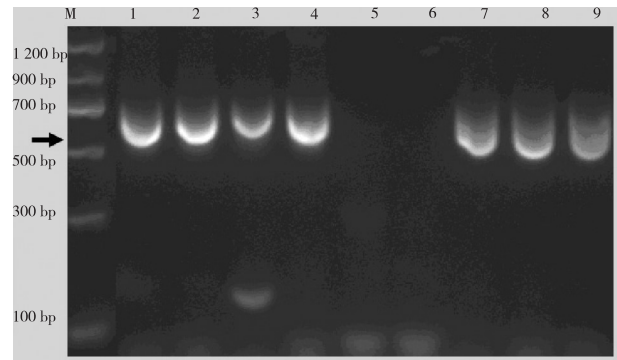
对 60 株产 ESBLs 志贺菌进行了 β 内酰胺酶基因的初步基因分型 (表 3), 以及 SHV-1、CTX-M 和 TEM-1 基因的分布情况 (表 4)。昆明地区儿童临床产 ESBLs 志贺菌以 CTX-M 型最多见 (85.0%), 其次为 TEM-1 型 (50.0%)。产 ESBL 菌株基因分型分布情况以 CTX-M 型最多见 (56.7%), 其次为 TEM-1+CTX-M 型 (20.0%) 和 TEM-1 型 (20.0%)。通过对 PCR 阳性条带产物回收纯化、测序、基因片段序列分析确认各型阳性条带的序列和大小同时匹配。见图 1、图 2、图 3。

表 3 60 株产 ESBLs 志贺菌 PCR 扩增初步分型结果

基因分型	PCR 扩增阳性数/株	阳性率/%
TEM-1	30	50.0
CTX-M	51	85.0
SHV-1	9	15.0

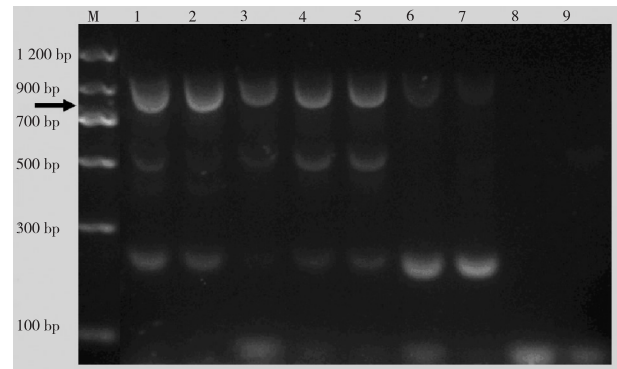
表 4 60 株产 ESBLs 菌基因分型的分布情况

基因分型	扩增阳性/株	阳性率/%
TEM-1	12	20.0
CTX-M	34	56.7
SHV-1	3	5.0
TEM-1+CTX-M	12	20.0
TEM-1+SHV-1	1	1.6
TEM-1+CTX-M+SHV-1	5	8.3



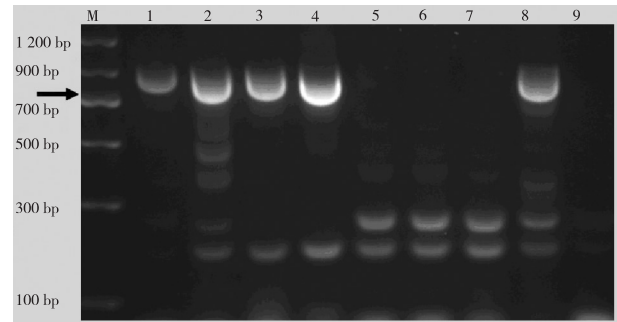
注:M 为 DNA 分子量标准,5 为阴性对照(ATCC25922),1 为阳性对照(ATCC700603),2,3,4,7,8,9 为 CTX-M PCR 扩增片段(544 bp),→ 为 CTX-M PCR 扩增片段(544 bp)。

图 1 CTX-M PCR 产物电泳图



注:M 为 DNA 分子量标准,8 为阴性对照(ATCC25922),1 为阳性对照(ATCC700603),2,3,4,5,6,7,9 为 SHV-1 PCR 扩增片段(862 bp),→ 为 SHV-1 PCR 扩增片段(862 bp)。

图 2 SHV-1 PCR 产物电泳图

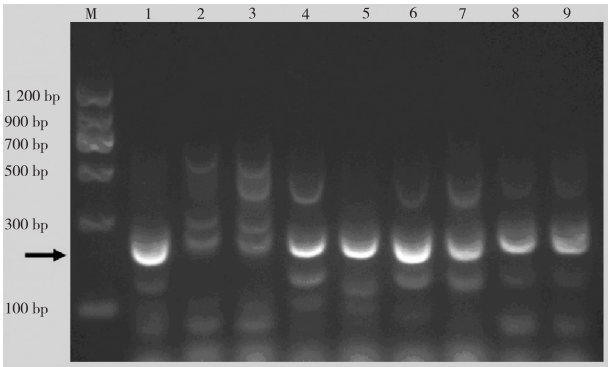


注:M 为 DNA 分子量标准,9 为阴性对照(ATCC25922),1 为阳性对照(ATCC700603),2,3,4,8 为 TEM-1 PCR 扩增片段(822 bp),→ 为 TEM-1 PCR 扩增片段(822 bp)。

图 3 TEM-1 PCR 产物电泳图

2.4 产 ESBLs 志贺菌 I 类整合酶基因表达以及耐药性与整合子间关系

将上述完成 ESBLs 鉴定和检测的 120 株儿童志贺菌继续进行 I 类整合酶基因表达,实验结果见图 4、表 5。I 类整合酶基因(Int1)PCR 产物片段大小与预期相符为 280 bp(图 4)并且碱基序列与 I 类整合子片段匹配。I 类整合子阳性者(70 株)与阴性者(50 株)对氨苄西林、头孢噻肟、头孢他啶、头孢哌酮/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦等耐药率比较差异有统计学意义($P<0.05$),即 I 类整合子阳性菌株耐药性明显高于 I 类整合子阴性菌株。值得注意的是,I 类整合子阳性的志贺菌除了增强对 β 内酰胺酶类抗生素耐药外,还表现出对喹诺酮类药物环丙沙星(84.3%)和左氧氟沙星(58.6%)以及复方磺胺甲噁唑(90.0%)更高的耐药率,各组结果比较差异有统计学意义($P<0.05$)。



注:M 为 DNA 分子量标准,2 为阴性对照(ATCC25922),1 为阳性对照(ATCC700603),4~9 为 I 类整合子 PCR 扩增片段(280 bp),→ 为 I 类整合子 PCR 扩增片段(280 bp)。

图 4 I 类整合酶 PCR 产物电泳图

表 5 I 类整合子阳性与阴性志贺菌对抗菌药物的耐药性分析

抗菌药物	株(%)		合计	χ^2	P
	I 类整合子阳性(70 株)	I 类整合子阴性(50 株)			
氨苄西林	68(97.1)	38(76.0)	106(88.3)	12.7	<0.05
头孢噻肟	64(91.4)	13(26.0)	77(64.2)	54.3	<0.05
头孢他啶	38(54.3)	14(28.0)	52(43.3)	8.2	<0.05
头孢曲松	63(90.0)	22(44.0)	85(70.8)	29.8	<0.05
头孢吡肟	36(51.4)	7(14.0)	43(35.8)	17.7	<0.05
头孢哌酮	51(72.9)	18(36.0)	69(57.5)	16.2	<0.05
头孢哌酮/舒巴坦	35(50.0)	6(12.0)	41(34.2)	18.7	<0.05
哌拉西林	65(92.9)	35(70.0)	100(83.3)	10.9	<0.05
哌拉西林/他唑巴坦	33(47.1)	10(20.0)	43(35.8)	9.3	<0.05
左氧氟沙星	41(58.6)	18(36.0)	59(49.2)	5.5	<0.05
环丙沙星	59(84.3)	22(44.0)	81(67.5)	21.5	<0.05
庆大霉素	59(84.3)	38(76.0)	97(80.8)	1.29	>0.05
氨基南	62(88.6)	24(48.0)	86(71.7)	23.6	<0.05
亚胺培南	0(0)	0(0)	0(0)	0	>0.05
美罗培南	0(0)	0(0)	0(0)	0	>0.05
复方磺胺甲噁唑	63(90.0)	31(62.0)	94(78.3)	13.5	<0.05

2.5 I 类整合子在产 ESBLs 和不产 ESBLs 菌株中的检测情况

在 60 株产 ESBLs 菌中 55 株 I 类整合子基因为阳性(阳性率为 91.7%),5 株 I 类整合子基因为阴性;而在不产 ESBLs 的 60 株志贺菌中 15 株 I 类整合子基因为阳性(25.0%),45 株 I 类整合子基因为阴性。两组比较差异有统计学意义($\chi^2 = 54.9, P < 0.01$),且二者具有相关性($R = 0.67, P < 0.01$)。

3 讨论

3.1 儿童 ESBLs 阳性及阴性志贺菌耐药性分析

ESBLs 是一类能水解广谱青霉素、第三代头孢菌素及单环 β -内酰胺酶类抗生素的 β -内酰胺酶,可使产酶菌在有 β -内酰胺酶抗生素存在条件下能生存,但对碳青霉烯类、头霉素及酶类抑制剂敏感。目前,国外报道的志贺菌产 ESBLs 的阳性率为 0.11%~3.27%,处于较低水平^[7-8]。国内对产 ESBLs 志贺菌情况有一定样本量研究的仅有浙江^[9-10]、山东^[11],且均来自综合医院,其报道的阳性率为 4.4%~26.2%。我院监测统计显示,2010-2013 年产 ESBLs 志贺菌的平均检出率为 38.8%,远高于以上综合医院报道。分析原因有:(1)由于喹诺酮类抗生素在儿童用药安全性的争议,以及氨基糖苷类抗生素的肾毒性及耳毒性,限制了它们在儿科的应用,导致儿科临床应用抗生素以 β -内酰胺类抗生素为主,其中第三代头孢菌素被认为是适用于儿科重症感染治疗的有效药物而大量使用。(2)昆明市儿童医院为三级甲等儿童专科医院,且本研究的患儿病情较重,第三代头孢菌素使用率高,使用量大,儿童侵入性治疗多等,故而导致检测到产酶株机会较大。

本研究耐药性检测结果显示,产 ESBLs 志贺菌对第三代头孢菌素(头孢噻肟、头孢他啶、头孢哌酮)、第四代头孢菌素(头孢吡肟)及单环 β 内酰胺类抗生素(氨曲南)的耐药率均明显高于不产 ESBLs 菌株,差异有统计学意义,提示 ESBLs 的产生是志贺菌对广谱头孢菌素及单环 β 内酰胺类抗生素耐药的主要原因。根据 CLSI 的推荐,一旦确认为产 ESBLs 菌株,应视为对所有的青霉素类、头孢菌素类及氨曲南耐药,因此这三类药物不推荐用于产 ESBLs 菌感染的临床治疗。同时,产 ESBLs 志贺菌对非 β -内酰胺类抗生素环丙沙星、磺胺类的耐药率亦均高于不产 ESBLs 志贺菌,这是由于产 ESBLs 菌株往往同时携带有对喹诺酮类、磺胺类等多种抗生素的耐药基因而使其具有多重耐药性,所以儿童感染产 ESBLs 菌的治疗已成为临床上一大难题。

值得注意,产 ESBLs 志贺菌对头孢哌酮、哌拉西林的耐药率分别为 90.0% 和 96.7%,而对含酶抑制剂的复合剂头孢哌酮/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦的耐药率分别为 50.0% 和 51.7%,后者较前者显著下降,说明 β -内酰胺抑制剂的联用增强了前者的抗菌活性。而产 ESBLs 志贺菌敏感性较好的抗生素为碳青霉烯类抗生素亚胺培南和美罗培南,二者敏感率均为 100%。因此,

对于产 ESBLs 志贺菌引起的感染,可根据临床情况和药敏试验结果首选 β 内酰胺类含酶抑制剂的复合剂或碳青霉烯类进行治疗,对于危重患儿则宜选用碳青霉烯类。虽然产 ESBLs 志贺菌对碳青霉烯类具有较好的敏感性,但也应该注意其适应症,避免滥用。

3.2 产 ESBLs 志贺菌 3 种 β 内酰胺酶基因分型和分布

产 ESBLs 菌呈世界性流行,但由于不同国家和地区应用抗生素的种类和习惯不同,流行的 ESBLs 基因型也存在差异。各地区流行的 CTX-M 亚型也有所不同,中国为 CTX-M-22、CTX-M-31like、CTX-M-13、CTX-M-14 和 CTX-M-19^[12-13]。CTX-M 型 ESBLs 最主要的特点是高度水解头孢噻肟,此种特点与产 ESBLs 志贺菌对头孢噻肟的高度耐药表型相吻合。本研究结果显示,儿童临床以 CTX-M 型最多见(85.0%),其次为 TEM-1 型(50.0%)。产 ESBL 菌株基因分型分布情况以 CTX-M 型最多见(56.7%),其次为 TEM-1+CTX-M 型(20.0%)和 TEM-1 型(20.0%),显示了 CTX-M 型在本地区流行的 ESBLs 基因型中的主导地位。

CTX-M 型 ESBLs 的主要特点是大部分 CTX-M 型酶对头孢噻肟的水解活性远高于头孢他啶。目前大多数学者认为,CTX-M 型 ESBLs 基因可能通过转座子从染色体转移到质粒,并通过质粒使其耐药性得以广泛传播。CTX-M 型 ESBLs 分解抗菌药物的种类与 SHV 型、TEM 型不同,治疗的抗菌药物选择也存在差异,因此,必须加强儿童 CTX-M 型 ESBLs 起源、传播及治疗等领域的研究。

3.3 志贺菌临床分离株 I 类整合子分布与耐药相关性分析

整合子(integrations, In)是指某些耐药基因位于独立而不相关的质粒或转座子的同一位置上,这些基因两端的序列具有相似的限制性酶切图谱,推测是一个移动性基因元件,并将其命名为 DNA 整合元件(DNA integration elements)。常根据其整合酶基因 DNA 序列的不同进行分类,目前已经发现 32 种不同的整合酶基因,其中与细菌耐药性密切相关的有第 I~III 类,其中 I 类整合子最常见。

近几年的研究报道了志贺菌中整合子与多重耐药有关,但是目前国内志贺菌 I 类整合子研究开展较少。Iversen J 等^[13]在 150 株志贺菌中检出 20 株含有 I 类整合子,整合子中携带 oxa1、dfrA、orfF、aadA 4 个基因盒。目前国内志贺菌 I 类整合子研究仅有天津、温州等地有报道,并且 I 类整合子各地表达情况差异较大^[14-15]。

本文 Int1 扩增结果为阳性菌株有 70 例(阳性率 58.3%)。临床抗菌药物耐药性分析发现 Int1 阳性菌株与阴性菌株对包括氨苄西林、头孢噻肟、头孢他啶、头孢哌酮/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦等 13 种抗生素耐药率比较差异有统计学意义($P < 0.05$),即临床分离志贺菌株是否携带 I 类整合子对 β 内酰胺类抗生素、喹诺酮类及磺胺类抗生素的耐药性产生了明显影响。

儿童产 ESBLs 志贺菌中 I 类整合子携带率 (91.7%) 高于 ESBLs 阴性菌株 (25.0%)。携带 I 类整合子的志贺菌同产 ESBLs 菌株之间存在密切相关性,即 I 类整合子阳性志贺菌中绝大多数产 ESBLs。由于细菌对 β 内酰胺类抗生素耐药还存在其他多方面的机制,而志贺菌 ESBLs 基因是否属于 I 类整合子基因盒的一部分尚需进一步研究证实。

参考文献:

- [1] 刘建华, 刘新锋, 帅金凤, 等. 儿童产超广谱 β -内酰胺酶菌株感染危险因素分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2011, 13(12): 959-961.
- [2] 朱静媛, 段广才, 范清堂, 等. 志贺菌属非典型 I 类整合子与耐多药关系[J]. 中国公共卫生, 2011, 27(5): 554-556.
- [3] 闻新棉, 边锋芝, 郑秀峰, 等. 整合子及其耐药基因盒在临床分离多重耐药志贺菌中的分布[J]. 中华传染病杂志, 2013, 31(6): 321-326.
- [4] 黄一灵, 徐艳玲, 庄菱, 等. 2011 年江苏省福氏志贺菌分子流行病学及整合子分析[J]. 中华临床感染病杂志, 2014, 7(1): 34-37.
- [5] 叶金艳, 祝建军, 李永祥, 等. 多重耐药志贺菌 β -内酰胺类耐药相关基因检测及分析[J]. 中国卫生检验杂志, 2014, 24(10): 1493-1497.
- [6] SHEN Y, QIAN H, GONG J, et al. High prevalence of antibiotic resistance and molecular characterization of integrons among *Shigella* isolates in Eastern China [J]. Antimicrob agents and chemother, 2013, 57(3): 1549-1551.
- [7] VASILEV V, JAPHETH R, YISSHAI R, et al. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Shigella* strains in Israel, 2000-2004 [J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2007, 26(3): 189-194.
- [8] ACIKGOZ Z C, ESER O K, KOCAGÖZ S. CTX-M-3 type beta-lactamase producing *Shigella sonnei* isolates from pediatric bacillary dysentery cases [J]. Jpn J Infect Dis, 2008, 61(2): 135-137.
- [9] 濮小英, 潘劲草, 汪浩秋, 等. 用多重 PCR 方法进行志贺菌超广谱 β -内酰胺酶基因分型[J]. 中华预防医学杂志, 2009, 43(3): 201-205.
- [10] 张传领, 张国祥, 王红旗, 等. 151 株志贺菌菌株分布及耐药性分析[J]. 中国抗生素杂志, 2011, 36(4): 311-314.
- [11] 苑广盈, 边锋芝, 朱健美, 等. 质粒介导的志贺菌产超广谱 β -内酰胺酶及其耐药基因型[J]. 中华检验医学杂志, 2008, 31(11): 1245-1248.
- [12] MUÑOZ J, BELLO H, DOMÍNGUEZ M, et al. Integrons and antimicrobial resistance gene cassettes in *Shigella flexneri* strains [J]. Rev Med Chil, 2003, 131(7): 727-733.
- [13] IVERSEN J, SANDDVANG D, SRIJIAN A, et al. Characterization of antimicrobial resistance, plasmids, and gene cassettes in *Shigella spp.* from patients in Vietnam [J]. Microb Drug Resist, 2003, 9(Suppl 1): S17- S24.
- [14] 王俊, 祁伟, 王淑香, 等. 天津地区福氏志贺菌整合子携带及耐药性研究[J]. 中国病原生物学杂志, 2014, 9(2): 146-149.
- [15] 徐斐, 吴莲凤, 周明明, 等. 温州地区志贺菌属耐药性及整合子相关性研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2011, 21(1): 24-26.

(编辑:杨丹)

(收稿日期:2015-04-30 修回日期:2015-06-15)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2016.02.002

• 论著 •

血清中血管内皮细胞生长因子的变化对手足口病患儿临床治疗的指导意义

贺海珊¹, 邓春² (1. 重庆市红十字会医院, 重庆 400020; 2. 重庆医科大学附属儿童医院, 重庆 400014)

[摘要] 目的: 研究手足口病患儿的血清中血管内皮细胞生长因子(VEGF)的变化。方法: 将重庆市红十字会医院手足口病患儿根据病情分成手足口病普通病例组和重症病例组, 以同期住院的非手足口病患儿为对照组, 检测血清 VEGF 水平。结果: 手足口病患儿血清中 VEGF 水平高于非手足口病对照组; 手足口病重症病例的血清 VEGF 水平高于普通病例组, 两组比较差异有统计学意义($t=2.618, P<0.01$)。结论: 血清 VEGF 水平检测可作为评估手足口病患儿病情的重要指标之一。

[关键词] 儿童; 手足口病; 血管内皮细胞生长因子

[中图分类号] R725.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2016)02-0005-04

Clinical Significance of Changes in Serum Vascular Endothelial Growth Factor in Hand, Foot and Mouth Disease

He Haishan¹, Deng Chun² (1. Chongqing Red Cross Hospital, Chongqing 400020, China; 2. Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China)

作者简介: 贺海珊 (1975.08 ~), 女, 大学本科, 主治医师, 主要从事儿内科临床工作, E-mail: 1981319179@qq.com。

通讯作者: 邓春 (1969.05 ~), 女, 硕士, 主任医师, 主要从事新生儿疾病研究, E-mail: dengcgcb@163.com。