

· 临床研究 ·

小儿院内获得性肺炎产超广谱 β -内酰胺酶 细菌的耐药性及危险因素分析

韩晓华¹, 杜悦¹, 刘勇², 刘春峰¹, 尚云晓¹, 袁壮¹

(中国医科大学附属第二医院/盛京医院 1. 儿科; 2. 检验科, 辽宁 沈阳 110004)

[摘要] 目的 随着第3代抗生素广泛应用, 导致产超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)的耐药菌株不断增加, 引起院内感染的流行。该研究旨在了解院内获得性肺炎(HAP)患儿产ESBLs菌的产生、对12种抗生素的耐药情况及对产ESBLs危险因素进行分析。方法 应用纸片扩散法和双纸片协同试验对HAP患儿痰液分离的革兰阴性杆菌进行ESBLs检测, 比较产ESBLs组与非产ESBLs菌组对亚胺培南等12种抗生素体外耐药情况, 对HAP产ESBLs菌的危险因素进行Logistic多因素回归分析。结果 109株革兰氏阴性杆菌中, 检出ESBLs阳性菌43株, 总检出率为39.4%, 分别为: 大肠杆菌13.8%, 肺炎克雷伯菌9.2%, 阴沟肠杆菌8.3%, 其它克雷伯菌4.6%, 其它肠杆菌3.7%。产ESBLs菌组对第1, 2, 3代头孢耐药率明显高于非产ESBLs组。两组对亚胺培南耐药率低(0~11%), 对喹诺酮类、氨基糖甙类大多在40%以下。产ESBLs菌的危险因素依次为: 第3代头孢使用 ≥ 3 d、气管插管、留置鼻饲管、反复吸痰、住ICU。结论 治疗产ESBLs菌可用亚胺培南或喹诺酮类和氨基糖甙类药物。加强消毒隔离、合理使用抗生素、避免侵入性操作有助于减少ESBLs菌的发生。 [中国当代儿科杂志, 2005, 7(1): 34-38]

[关键词] 院内获得性肺炎; 超广谱 β -内酰胺酶; 耐药性; 危险因素; 儿童

[中图分类号] R725.6; R37 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2005)01-0034-05

Drug resistance of extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria and risk factors for this bacteria infection in children with hospital acquired pneumonia

Xiao-Hua HAN, Yue DU, Yong LIU, Chun-Feng LIU, Yun-Xiao SHANG, Zhuang YUAN. Department of Pediatrics, Second Affiliated Hospital, China Medical University, Shengyang 110004, China (Email: fish9364@hotmail.com)

Abstract: Objective With the extensive use of the third-generation antibiotics, the resistant strains of extended spectrum β -lactamases (ESBLs)-producing bacteria are constantly increasing resulting in an outbreak of nosocomial infectious. This study aimed to investigate the positive rate of ESBLs-producing bacteria and the incidence of their drug resistance to 12 common antibiotics as well as risk factors associated with this bacteria infection in children with hospital acquired pneumonia (HAP). **Methods** ESBLs-producing bacteria were examined by the disc diffusion confirmatory test and the double disc synergy test in Gram-negative bacteria from sputum in children with HAP. The incidence of drug resistance to 12 common antibiotics was compared between the positive and negative ESBLs-producing bacteria. The risk factors for ESBLs producing bacteria infection were investigated by logistic regressive analysis. **Results** Forty-three positive ESBLs-producing bacteria strains were isolated from 109 Gram-negative bacteria strains in 95 children with HAP, with a positive rate of 39.4%. Of the bacteria, Escherichia coli accounted for 13.8%, 9.2% for Klebsiella pneumoniae, 8.3% for bowel bacilli, and 8.3% for other bacteria. The incidence of drug resistance of positive ESBLs-producing bacteria to ceftazidime, ceftiofur and cefotaxime was significantly higher than that of non-ESBLs-producing bacteria. In either positive or negative ESBL-producing bacteria, the incidence of drug resistance to imipenem was low (0-11%) and to quinolone and aminoglycoside it was below 40%. Logistic regressive analysis showed that the independent risk factors for ESBLs-producing bacteria infection included the duration of cefotaxime treatment (> 3 d), admission to the Intensive Care Unit and invasive operations. The first factor was a predominant one. **Conclusions** Imipenem, quinolone and aminoglycoside may be recommended in the treatment of ESBLs-producing bacteria infection. Risk for ESBLs-producing bacteria infection is multifactorial. It is necessary to reasonably use antibiotics, stress the asepsis principle and reduce invasive operations as much as possible in order to decrease ESBLs-producing bacteria infection.

[Chin J Contemp Pediatr, 2005, 7(1): 34-38]

Key words: Hospital acquired pneumonia; Extended spectrum β -lactamases; Drug resistance; Risk factors; Child

[收稿日期] 2004-04-27; [修回日期] 2004-07-19
[作者简介] 韩晓华(1962-), 女, 硕士, 副教授。主攻方向: 小儿肺炎病原学。
[通讯作者] 韩晓华, 沈阳市中国医科大学附属第二医院儿科, 邮编: 110004。

院内获得性肺炎(hospital acquired pneumonia, HAP)多由条件致病菌引起,随着第3代抗生素在临床上的广泛应用,对此类抗生素耐药菌株不断增加,尤其是产超广谱 β -内酰胺酶(extended-spectrum β -lactamases, ESBLs)菌株产生,使细菌对多种抗生素产生耐药,并可引起院内感染的流行,给临床抗感染治疗带来了很大困难,已成为目前全球感染问题的焦点。为此,搜集了我院儿科呼吸急救病房2000年1月至2002年6月呼吸道痰液分离的细菌,对HAP产ESBLs菌耐药情况及危险因素进行分析,并指导临床对产ESBLs菌加强防治。

1 材料与方法

1.1 入选标准及分组

采用回顾性研究方法,研究我院儿科呼吸急救病房于2000年1月至2002年6月收治的住院患儿,参照中华医学会1998年制定的《医院获得性肺炎诊断和治疗指南》^[1],确定小儿HAP诊断标准:临床诊断+病原学诊断。临床诊断:符合下列任何1条:①原无肺部疾病,入院48h后出现咳嗽,气促,咯或口鼻腔吸出粘稠痰,肺部出现啰音,X线胸片肺部有炎性浸润病变;②原肺部病变好转或恢复期,再次出现咳嗽或咳嗽加重,粘稠痰出现或增多,双肺湿啰音消失后再出现或增多,胸片肺部有新的或进展性浸润影。病原学诊断:痰标本分离出通常非呼吸道定植的细菌或其它特殊病原体。

符合HAP 170例^[2],选痰标本细菌培养ESBLs阳性38例HAP患儿为病例组,痰标本细菌培养ESBLs阴性的与ESBLs阳性的同种菌株HAP患儿57例为对照组。

1.2 一般资料

38例产ESBLs菌HAP患儿,年龄<1岁31例(81.6%),1~3岁2例(5.3%),3岁以上5例(13.2%),男25例(65.8%),女13例(34.2%)。对照组57例非产ESBLs菌HAP患儿,年龄<1岁45例(78.9%),1~3岁6例(10.5%),3岁以上5例(8.8%),男46例(80.7%),女11例(19.3%)。

1.3 方法

1.3.1 标本采集 年长儿晨起含漱液漱口后用力咳嗽,咳出深部粘稠痰液置于无菌培养管中。婴幼儿晨起吮奶前及气管插管或切开者用无菌吸痰管吸出痰液置于无菌试管中,1h内送至细菌室进行分离及药敏实验。

1.3.2 细菌检测 所有菌株均经API系统鉴定到

种,药敏实验采用纸片扩散方法,根据1999年1月版美国临床实验标准化委员会(NCCLS)颁布的细菌药敏实验参考标准进行。超广谱酶检测按1999年1月版NCCLS推荐的纸片扩散初筛法和确证测定ESBLs指南^[3]进行。双纸片协同试验参照文献^[4,5]进行。

1.3.3 多因素分析 将95例HAP分为产ESBLs组和非产ESBLs组。从几个方面分析影响产ESBLs细菌感染的因素:①年龄;②性别;③基础疾病(先天性心脏病、染色体畸形、哮喘反复发作、严重胸廓畸形、营养不良、昏迷);④留置鼻饲管;⑤反复口鼻腔吸痰;⑥气管插管;⑦第3代头孢菌素使用;⑧机体免疫力(细胞免疫和/或体液免疫);⑨住院天数;⑩住ICU。

1.3.4 统计学方法 所有原始数据采用SPSS 9.0软件处理,多因素分析采用Logistic回归,产ESBLs细菌与非产ESBLs细菌两组耐药率比较应用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 ESBLs检测结果

在95例患儿痰标本中检出109株革兰阴性杆菌,其中38例患儿检出ESBLs阳性菌43株,总检出率为39.4%,其中大肠埃希菌检出率最高,占13.8%(15/109),其次为肺炎克雷伯菌,占9.2%(10/109),阴沟肠杆菌占8.3%(9/109),其它克雷伯菌(催产克雷伯菌1例、臭鼻克雷伯菌2例、洋葱克雷伯菌1例、产酸克雷伯菌1例)阳性率为4.6%(5/109),其它肠杆菌(产气肠杆菌1例、板崎肠杆菌2例、变形肠杆菌1例)阳性率为3.7%(4/109)。各类细菌中产生ESBLs所占比率是大肠埃希菌占44.1%(15/34),肺炎克雷伯菌占40%(10/25),阴沟肠杆菌占39.1%(9/23),其它克雷伯菌占38.5%(5/13),其它肠杆菌占28.6%(4/14)。

2.2 院内获得性肺炎产ESBLs菌与非产ESBLs菌对常用抗生素耐药情况

所有产ESBLs菌株对阿莫西林/棒酸、头孢唑啉、头孢呋肟、头孢他定、头孢曲松、头孢噻肟、氨曲南、头孢哌酮产生多重耐药性,耐药率达80%~100%。肺炎克雷伯菌、其它克雷伯菌和肠杆菌对头孢哌酮/舒巴坦耐药率较低,在30%以下,但产ESBLs组的大肠埃希菌和阴沟肠杆菌对头孢哌酮/舒巴坦耐药率高达80%以上。所有产ESBLs菌株对亚安培南有较低的耐药率,其中大肠埃希菌、肺炎

克雷伯菌及其它克雷伯菌对亚安培南耐药率为0,但少数阴沟肠杆菌(1/9)和其它肠杆菌(1/4)对亚安培南产生耐药菌。非产ESBLs菌中,大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌和其它克雷伯菌对12种常用抗生素耐药率较低,大部分耐药率在50%以下,而阴沟肠杆菌和其它肠杆菌对阿莫西林/棒酸、头孢唑啉、头孢呋肟、头孢他定、头孢曲松、头孢噻肟、氨曲南、头孢哌酮产生多重耐药性,大部分耐药率在60%以上,对亚安培南、头孢哌酮/舒巴坦、环丙沙星及阿米卡星耐药率低,但阴沟肠杆菌对头孢哌酮/舒巴坦耐药率达64.3%(9/14)。少数阴沟肠杆菌(2/14)、其它克雷伯菌(2/8)和其它肠杆菌(1/10)对亚安培

南产生耐药,大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌对亚安培南耐药率为0。见表1。

2.3 不同感染组的治疗与转归

38例产ESBLs菌组选用泰能(亚安培南/西司他丁)11例,舒普深(头孢哌酮/舒巴坦)24例,舒普深+丁胺卡那(阿米卡星)3例治疗,治愈及好转共占57.9%(22/38),病情加重自动退院及死亡共16例(42.1%)。57例非产ESBLs菌选用泰能8例,舒普深30例,凯福隆(头孢噻肟)或头孢他定治疗共19例,治愈及好转共占89.5%(51/57),病情加重自动退院及死亡共6例(10.5%)。

表1 院内获得性肺炎产ESBLs与非产ESBLs菌对12种抗生素耐药率
Table 1 Drug resistance of ESBLs producing and non-ESBLs producing bacteria in hospital acquired pneumonid

抗生素	大肠埃希菌				P	肺炎克雷伯菌				P	阴沟肠杆菌				P
	产 ESBLs (15 株)		非产 ESBLs (19 株)			产 ESBLs (10 株)		非产 ESBLs (15 株)			产 ESBLs (9 株)		非产 ESBLs (15 株)		
	株数	%	株数	%		株数	%	株数	%		株数	%	株数	%	
阿莫西林/棒酸	12	80	9	47	>0.05	8	80	5	33	<0.05	9	100	14	100	>0.05
头孢唑啉	15	100	5	26	<0.05	10	100	6	40	<0.05	9	100	14	100	>0.05
头孢呋肟	15	100	4	21	<0.05	10	100	3	20	<0.05	9	100	14	100	>0.05
头孢他定	13	81	1	5	<0.05	10	100	5	3	<0.05	9	100	9	64	<0.05
头孢曲松	15	100	5	26	<0.05	10	100	4	27	<0.05	9	100	10	71	>0.05
头孢噻肟	15	100	4	21	<0.05	10	100	4	7	<0.05	9	100	13	93	>0.05
亚安培南/西司他丁	0	0	0	0	>0.05	0	0	0	0	>0.05	1	11	2	15	>0.05
氨曲南	14	93	4	21	<0.05	10	100	4	27	<0.05	9	100	11	79	>0.05
环丙沙星	9	60	4	21	<0.05	1	10	2	13	>0.05	3	33	4	29	>0.05
阿米卡星	6	40	2	11	<0.05	4	40	1	7	<0.05	3	33	6	43	>0.05
头孢哌酮	15	100	4	21	<0.05	10	100	3	20	<0.05	9	100	10	71	>0.05
头孢哌酮/舒巴坦	12	80	3	16	<0.05	3	30	5	33	>0.05	8	89	9	64	>0.05

续表1

抗生素	其它克雷伯菌				P	其它肠杆菌				P
	产 ESBLs(5 株)		非产 ESBLs(8 株)			产 ESBLs(4 株)		非产 ESBLs(10 株)		
	株数	%	株数	%		株数	%	株数	%	
阿莫西林/棒酸	4	80	3	38	>0.05	4	100	6	60	>0.05
头孢唑啉	5	100	4	50	>0.05	4	100	9	90	>0.05
头孢呋肟	5	100	3	38	<0.05	4	100	8	80	>0.05
头孢他定	5	100	1	13	<0.05	4	100	6	60	>0.05
头孢曲松	5	100	3	38	<0.05	4	100	8	80	>0.05
头孢噻肟	5	100	5	62	>0.05	4	100	9	90	>0.05
亚安培南/西司他丁	0	0	2	25	>0.05	1	25	1	10	>0.05
氨曲南	5	100	3	38	<0.05	4	100	10	92	>0.05
环丙沙星	2	40	1	12	>0.05	1	25	0	0	<0.05
阿米卡星	1	20	3	38	>0.05	4	100	4	40	<0.05
头孢哌酮	5	100	4	50	>0.05	3	75	9	90	>0.05
头孢哌酮/舒巴坦	1	20	1	12	>0.05	0	0	1	10	<0.05

2.4 抗生素的使用

38例产ESBLs菌HAP患儿,17例在1个月前曾使用第3代头孢菌素,占44.7%,3种以上抗生素应用共8例,占21.8%;57例非产ESBLs的HAP患儿11例曾使用第3代头孢菌素,占19.3%,5例曾使用3种以上抗生素,占8.8%。

2.5 产ESBLs危险因素

将年龄、性别、基础疾病、留置鼻饲管、反复口鼻腔吸痰、气管插管、第3代头孢菌素使用、机体免疫力(细胞免疫和体液免疫)、住院天数、住ICU变量进行单因素分析,将具有显著意义的变量引入Logistic多元回归分析。结果提示,第3代头孢菌素使用 ≥ 3 d、住ICU、侵入性操作(留置鼻饲管、反复口咽部吸痰、气管插管或切开)为产ESBLs的危险因素,其中第3代头孢菌素使用 ≥ 3 d危险性最大。(表2)。

表2 院内获得性肺炎产ESBLs菌危险因素
Table 2 Risk factors of ESBLs producing bacteria in hospital acquired pneumonia

因素	回归系数	SE	OR	P
第3代头孢使用 ≥ 3 d	1.5812	0.921	7.363	<0.01
气管插管	1.5380	0.892	4.779	<0.05
留置鼻饲管	1.5298	1.283	4.403	<0.05
反复口鼻腔吸痰	3.1335	1.142	4.113	<0.01
住ICU	1.9477	1.120	2.987	<0.05

3 讨论

由超广谱 β -内酰胺酶导致的医院感染逐渐增多,国外多次报道爆发流行^[6~8],国内也有许多地区报道产ESBLs菌流行^[9~11],其中HAP是最常见的与医院感染有关的死亡原因。ESBLs主要由肠杆菌科的细菌产生,是丝氨酸酶蛋白的衍生物,由TEM-1、2或SHV-1、CTX-M结构中1~4个氨基酸突变而来,编码基因位于质粒并通过质粒传播,可水解青霉素类、头孢菌素类、单环类抗生素,如青霉素、头孢噻肟、头孢他定、氨基糖苷类,其活性可被 β -内酰胺酶抑制剂所抑制^[12]。肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌、阴沟肠杆菌是临床最常见的产ESBLs细菌,本结果表明我院呼吸急救病房HAP的总检出率为39.4%,各种细菌的检出率分别为大肠杆菌44.1%(15/34),肺炎克雷伯菌40%(10/25),阴沟肠杆菌39.1%(9/23),其它克雷伯菌38.5%(5/13),其它

肠杆菌28.4%(4/14),与文献报道相近^[13,14]。

本研究结果显示,产ESBLs组对 β -内酰胺类抗生素交叉耐药相当严重,对头孢唑啉、头孢呋肟、头孢他定、头孢曲松、头孢噻肟、头孢哌酮、氨基糖苷类耐药率达100%,而产ESBLs的大肠埃希菌和阴沟肠杆菌对头孢哌酮/舒巴坦耐药率高达80%以上,与非产ESBLs组比较差异显著,建议对产ESBLs菌感染不使用此类抗生素。肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌和其它克雷伯菌对亚胺培南100%敏感,故治疗产ESBLs菌感染时应首选碳青霉烯类抗生素。但阴沟肠杆菌和其它肠杆菌产ESBLs菌和非产ESBLs菌对亚胺培南均有部分耐药,耐药率达10%左右,两组无差异,应值得注意。其它克雷伯菌和其它肠杆菌因例数少,对第1、2、3代头孢菌素和碳青霉烯类药物耐药率统计学无差异,但产ESBLs组耐药率高于非产ESBLs组。除产ESBLs组其它肠杆菌对阿米卡星、环丙沙星100%耐药外,其余种类细菌对此两类药的耐药率为20%~60%,提示如果HAP患儿对青霉素、头孢类抗生素过敏时可选用喹诺酮类和氨基糖苷类抗生素。非产ESBLs组的大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌和其它肠杆菌对常用的此12种抗生素耐药率为5.3%~62.5%,因此在选择抗生素时应根据药敏结果进行,避免滥用和误用抗生素。

本组资料显示,HAP影响产ESBLs菌产生的危险因素是侵袭性操作(留置鼻饲管、反复口鼻腔吸痰、气管插管/气管切开),第3代头孢菌素的应用和住ICU病人,其中第3代头孢菌素的应用的相对危险度最高。有研究报道第3代头孢菌素的应用是患者感染ESBLs的危险因素^[15],在限制这类抗生素的使用后,产ESBLs菌也随之有所减少^[16],表明产ESBLs菌的感染与第3代头孢菌素的应用有关。本研究结果显示,产ESBLs组第3代抗生素使用 ≥ 3 d明显高于非产ESBLs组,而且使用第3代头孢菌素的种类和时间也高于后者。

为防止ESBLs菌的广泛传播,减少医院感染的危险因素,降低发病率、病死率,防止其爆发流行,应采取以下措施:①加强医院环境、器械、医护人员手等的消毒隔离,防止ESBLs菌的医源性传播;②在病情允许的情况下,尽量减少侵袭性操作,正确使用医疗器械;③合理使用抗生素,防止误用和滥用,及时做病原菌和药敏检测,对医院高危区进行针对性的细菌耐药性监测,指导临床治疗;④减少住ICU时间,进而避免多种危险因素的发生。

【参 考 文 献】

- [1] 中华医学会呼吸病学分会. 医院获得性肺炎诊断和治疗指南(草案) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 1999, 22(4): 201-202.
- [2] 韩晓华, 袁壮, 赵淑琴, 刘春峰, 张智洁, 刘勇. 小儿院内获得性肺炎病原学及临床分析 [J]. 中国当代儿科杂志, 2003, 5(6): 545-547, 549.
- [3] National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; ninth informational supplement [S]. NCCLS documents M100-S9. Pennsylvania: NCCLS, 1999, 17-99.
- [4] Jarlier V, Nicolas MH, Fournier G, Philippon A. Extended broad-spectrum-lactamases conferring transferable resistance to newer β -lactamases agents in Enterobacteriaceae: hospital prevalence and susceptibility patterns [J]. Rev Infect Dis, 1988, 10(4): 867-878.
- [5] 孙继梅, 周秀珍, 张智洁, 刘勇. 3种方法检测超广谱 β -内酰胺酶的临床评价 [J]. 中国医科大学学报, 2003, 31(3): 235-236.
- [6] Jacoby GA. Epidemiology of extended-spectrum beta-lactamases [J]. Clin Infect Dis, 1998, 27(1): 81-83.
- [7] Lucet JC, Decre D, Fichelle A, Joly-Guillou ML, Pernet M, Deblangy C, et al. Control of a prolonged outbreak of extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae in a university hospital [J]. Clin Infect Dis, 1999, 29(6): 1411-1418.
- [8] Pena C, Pujol M, Ardanuy C, Ricart A, Pallares R, Linares J, et al. Epidemiology and successful control of a large outbreak due to Klebsiella pneumoniae producing extended-spectrum beta-lactamases [J]. Antimicrob Agents Chemother, 1998, 42(1): 53-58.
- [9] 李家斌, 徐元宏, 俞云松. 合肥市产 ESBLs 肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌流行状况及耐药性研究 [J]. 中国抗生素杂志, 2001, 26(5): 358-361.
- [10] 陈亚岗, 俞云松, 周伟琳, 丁永祥, 马亦林. 浙江省产超广谱 β -内酰胺酶大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌流行情况及耐药性 [J]. 中华传染病杂志, 2000, 18(4): 236-238.
- [11] 林庆安, 罗文炯, 修清玉, 李惠萍. 上海部分地区肠杆菌科细菌产超广谱 β -内酰胺酶情况及耐药监测 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2000, 23(7): 241-242.
- [12] Medeiros AA. Evolution and dissemination of beta-lactamases accelerated by generations of beta-lactam antibiotics [J]. Clin Infect Dis, 1997, 24 (Suppl 1): S19-S45.
- [13] 张兵, 钟礼立, 蔡瑞云, 李云, 曾赛珍, 黄寒, 等. 产超广谱 β -内酰胺酶细菌感染的危险因素研究 [J]. 中国当代儿科杂志, 2003, 5(2): 130-132.
- [14] Jacoby GA, Han P. Detection of extended-spectrum beta-lactamases in clinical isolates of Klebsiella pneumoniae and Escherichia coli [J]. Clin Microbiol, 1996, 34(4): 908-911.
- [15] Lautenbach E, Patel JB, Bilker WB, Edelstein PH, Fishman NO. Extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae: risk factors for infection and impact of resistance on outcomes [J]. Clin Infect Dis, 2001, 32(8): 1162-1171.
- [16] Meyer KS, Urban C, Eagan JA, Berger BJ, Rahal JJ. Nosocomial outbreak of Klebsiella infection resistant to late-generation cephalosporins [J]. Ann Intern Med, 1993, 119(5): 353-358.
- (本文编辑: 吉耕中)
- (上接第33页)
- [8] Padro T, Bieker R, Ruiz S, Steins M, Retzlaff S, Burger H, et al. Overexpression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its cellular receptor KDR (VEGFR-2) in the bone marrow of patients with acute myeloid leukemia [J]. Leukemia, 2002, 16(7): 1302-1310.
- [9] Koomagi R, Zintl F, Sauerbrey A, Volm M. Vascular endothelial growth factor in newly diagnosed and recurrent childhood acute lymphoblastic leukemia as measured by real-time quantitative polymerase chain reaction [J]. Clin Cancer Res, 2001, 7(11): 3381-3384.
- [10] Bairey O, Boycov O, Kaganovsky E, Zimra Y, Shaklai M, Rabinzadeh E. All three receptors for vascular endothelial growth factor (VEGF) are expressed on B-chronic lymphocytic leukemia (CLL) cells [J]. Leuk Res, 2004, 28(3): 243-248.
- [11] 盖志敏, 张素桂, 马晓红. 急性白血病血管内皮生长因子的含量及临床意义 [J]. 中国当代儿科杂志, 2003, 5(4): 351-352.
- [12] Dias S, Shmelkov SV, Lam G, Rafii S. VEGF(165) promotes survival of leukemic cell by Hsp90-mediated induction of Bcl-2 expression and apoptosis inhibition [J]. Blood, 2002, 99(7): 2532-2540.
- [13] Katoh O, Takahashi T, Oguri T, Kuramoto K, Mihara K, Kobayashi M, et al. Vascular endothelial growth factor inhibits apoptotic death in hematopoietic cell after exposure to chemotherapeutic drugs by inducing MCL-1 acting as an antiapoptotic factor [J]. Cancer Res, 1998, 58(23): 5565-5569.
- [14] Koistinen P, Siitonen T, Mantymaa P, Saily M, Kinnula V, Savolainen ER, et al. Regulation of the acute myeloid leukemia cell line OCI/AML-2 by endothelial nitric Oxide synthase under the control of a vascular endothelial growth factor signaling system [J]. Leukemia, 2001, 15(9): 1433-1441.
- (本文编辑: 钟乐)