

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.21.012

院内耐阿米卡星肺炎克雷伯菌 β -内酰胺类耐药基因的研究*姜梅杰¹, 张志军¹, 刘丽娟², 李琳^{3△}

(1. 山东省泰安市中心医院检验科 271000; 2. 山东省济南市人民医院检验科 271100;

3. 山东省泰安市中心医院感染管理科 271000)

[摘要] **目的** 研究临床分离的耐阿米卡星肺炎克雷伯菌 β -内酰胺类耐药基因的流行情况,为医院感染控制提供理论依据。**方法** 采用 WalkAway 96 PLUS 全自动化微生物细菌分析仪对山东省 2 家医院 2013 年 6 月至 2014 年 11 月临床筛选出的 27 株非重复耐阿米卡星肺炎克雷伯菌进行细菌鉴定及药敏试验,用 PCR 法检测 β -内酰胺类耐药基因,脉冲场电泳(PFGE)分析菌株之间的同源性,对不同 PFGE 的 PCR 阳性基因进行测序。**结果** 27 株耐阿米卡星肺炎克雷伯菌中,PFGE 分为 14 种谱型,主要为 E 谱型(22.22%),其次为 D 谱型(11.11%)、H 谱型(11.11%)和 M 谱型(11.11%),E 谱型在 2 家医院存在相同的克隆流行株。 β -内酰胺类耐药基因 TEM-1、SHV-12、SHV-1、SHV-11、CTX-M-15、CTX-M-3、CTX-M-14、CTX-M-65、DHA-1、KPC-2 和 NDM-1 携带率分别为 100.00%、40.74%、11.11%、33.33%、22.22%、11.11%、14.81%、37.03%、51.85%、22.22%和 3.70%。所有菌株都产携带超广谱 β -内酰胺酶和(或)头孢菌素酶,对氨曲南、头孢唑啉、头孢夫新、头孢噻肟、头孢他啶均耐药。6 株携带 KPC-2 碳青霉烯酶和 1 株携带 NDM-1 金属酶的耐阿米卡星肺炎克雷伯菌对亚胺培南、美罗培南和厄他培南均耐药。**结论** 耐阿米卡星肺炎克雷伯菌多重耐药与同时携带多种 β -内酰胺类耐药基因关系密切,院感部门应关注医院间耐药菌的传播。

[关键词] 耐阿米卡星;肺炎克雷伯菌; β -内酰胺类耐药基因;脉冲场电泳**[中图分类号]** R378**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2019)21-3649-05Study on β -lactam resistant genes in nosocomial amikacin-resistant *Klebsiella pneumoniae**JIANG Meijie¹, ZHANG Zhijun¹, LIU Lijuan², LI Lin^{3△}

(1. Department of Clinical Laboratory, Taian Municipal Central Hospital, Taian, Shandong 271000, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Jinan Municipal People's Hospital, Jinan, Shandong 271100, China; 3. Department of Infection Management, Taian Municipal Central Hospital, Taian, Shandong 271000, China)

[Abstract] **Objective** To study the prevalence situation of β -lactam resistant genes in clinically isolated amikacin-resistant *Klebsiella pneumoniae*, in order to provide a theoretical basis for controlling the nosocomial infection. **Methods** Twenty-seven strains of non-repetitive amikacin-resistant *Klebsiella pneumoniae* clinically isolated in two hospitals of Shandong Province from June 2013 to November 2014 conducted the bacterial identification and drug-sensitivity tests by adopting the WalkAway 96 PLUS automatic microbial analyzer. The β -lactam resistant genes were detected by PCR. PFGE was used to analyze the homology among the bacterial strains. The PCR-positive genes of different PFGE were sequenced. **Results** Among the 27 strains of *Klebsiella pneumoniae* resistant to amikacin, PFGE was divided into the 14 spectral patterns, which were mainly the E spectral pattern (22.22%), followed by the D spectral pattern (11.11%), H spectral pattern (11.11%) and M spectral pattern (11.11%). The E spectral pattern had the same clonal strains in the two hospitals. The carrying rates of β -lactam resistant genes, including TEM-1, SHV-12, SHV-1, SHV-11, CTX-M-15, CTX-M-3, CTX-M-14, CTX-M-65, DHA-1, KPC-2 and NDM-1, were 100.00%, 40.74%, 11.11%, 33.33%, 22.22%, 11.11%, 14.81%, 37.03%, 51.85%, 22.22% and 3.70%, respectively. All strains carried the extended-spectrum beta-lactamases and/or cephalosporins, and all were resistant to aztreonam, cefazolin, cefafosin, cefotaxime and ceftazidime. Six strains of *Klebsiella pneumoniae* carrying KPC-2 carbapenemase and one strain carrying NDM-1 metalloenzyme were resistant to imipenem, meropenem and ertapenem. **Conclusion** The multi-drug resistance of amikacin-resistant *Klebsiella pneumoniae* has close relation with simultaneously carrying multiple β -lactam resistant genes. The same clone strains found in two hospitals alerts that the nosocomial

* 基金项目:山东省自然科学基金项目(ZR2013MH009)。 作者简介:姜梅杰(1963-),主任技师,本科,主要从事临床微生物诊断方面研究。 △ 通信作者, E-mail:lhz5266@163.com。

infection department should pay attention to the spread of drug-resistant bacteria between hospitals.

[Key words] amikacin-resistant; *Klebsiella pneumoniae*; β -lactam resistant gene; pulsed-field gel electrophoresis

多重耐药肺炎克雷伯菌已是院内感染重要病原菌之一。中国 CHINET 细菌耐药性监测发现,近年来肺炎克雷伯菌分离率一直位居第二位,对阿米卡星耐药率为 9.0%~12.6%^[1-6]。 β -内酰胺类等是临床治疗肺炎克雷伯菌引起感染的常用抗菌药物。但近年来,由于临床分离的肺炎克雷伯菌对头孢菌素类、碳青霉烯类抗菌药物的耐药率迅速增加,已给临床治疗肺炎克雷伯菌引起的感染带来了巨大的困难。为寻找肺炎克雷伯菌对 β -内酰胺类抗菌药物耐药的原因,防止院内多重耐药肺炎克雷伯菌的暴发流行。本研究对阿米卡星耐药的肺炎克雷伯菌进行同源性及 β -内酰胺类相关耐药基因研究,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 菌株来源 27 株耐阿米卡星肺炎克雷伯菌来源于 2013 年 6 月至 2014 年 11 月泰安市中心医院(医院 1)和山东省立医院(医院 2)临床分离的标本中,其中医院 1 为 22 株(菌株 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、15、16、17、18、19、20、21、22、23)、医院 2 为 5 株(菌株 14、24、25、26、27)。14 株标本来自患者的痰液,10 株标本来自患者的尿液,3 株标本来自患者的穿刺液。

1.2 方法

1.2.1 细菌鉴定及药敏试验 细菌鉴定及药敏试验采用 WalkAway 96 PLUS 微生物全自动分析仪。部分抗菌药物的敏感性采用纸片扩散法和 E-test 法。

1.2.2 同源性分析 参照美国 CDC (PulseNet USA, 2002)制订的对大肠杆菌进行脉冲场凝胶电泳的统一方法设计实验。同源性分析采用脉冲场电泳(PFGE)法,将 PFGE 图像录入 BioNumerics (Version 5.1, Appliedmaths, Inc.) 软件包进行处理,识别图像条带,经统一的分子质量标准进行校准(沙门菌 H9812),标定条带位置,必要时进行手工校正本分析,以 80%同源性作为临界值来分型。

1.2.3 耐药基因检测 β -内酰胺酶基因引物参照文献^[7-9],均为 PCR 法。NDM-1 基因 PCR 扩增引物序列参照中国疾病预防控制中心传染病预防控制所公布的引物序列。

1.2.4 DNA 测序 对部分阳性基因进行测序,PCR 产物送上海桑尼生物科技有限公司进行测序,测序结果在 GenBank 网上查询。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 18.0 统计软件进行分析,菌株信息和药敏结果录入 WHONET5.6 软件。

2 结果

2.1 抗菌药物敏感试验情况 27 株耐阿米卡星肺炎克雷伯菌对亚胺培南、美罗培南、厄他培南、哌拉西

林/他唑巴坦、复方新诺明、头孢吡肟、头孢西丁、氧氟沙星、环丙沙星、阿莫西林/克拉维酸的耐药率分别为 25.93%、25.93%、25.93%、51.85%、77.78%、85.19%、85.19%、85.19%、85.19%、92.59%。

2.2 肺炎克雷伯菌 PFGE 检测情况 PFGE 显示 27 株耐阿米卡星肺炎克雷伯菌分为 14 种谱型,见图 1。主要为 E 谱型(22.22%),其次为 D 谱型(11.11%)、H 谱型(11.11%)和 M 谱型(11.11%),其余谱型 1~2 株。菌株 14、18、20、21、22、25 同源性 100% 为 E 谱型, E 谱型在 2 家医院存在克隆流行株。

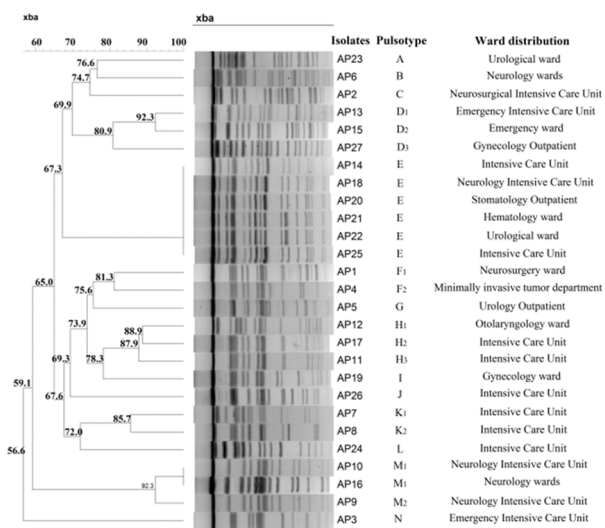


图 1 27 株耐阿米卡星肺炎克雷伯菌 PFGE 分型情况

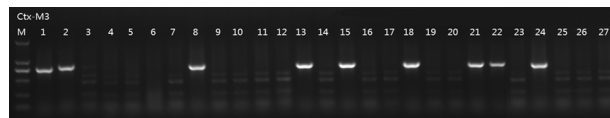


图 2 CTX-M3 群基因 PCR 产物部分电泳图

2.3 β -内酰胺类耐测基因检测及测序情况 27 株耐阿米卡星肺炎克雷伯菌中,100%(27/27)的 β -内酰胺酶基因阳性。9 株 CTX-M3 群基因阳性,检出率为 33.33%,见图 2;14 株 CTX-M1 群基因阳性,检出率为 51.85%;6 株 KPC 基因阳性,检出率为 22.22%;1 株 NDM-1 基因阳性,检出率为 3.70%,见图 3;14 株 DHA 基因阳性,检出率为 51.85%;23 株 SHV 基因阳性,检出率为 85.19%;27 株 TEM 基因都阳性,检出率为 100.00%。分别对不同谱型的 CTX-M3 群阳性基因、CTX-M1 群阳性基因、KPC 阳性基因、SHV 阳性基因、DHA 阳性基因、TEM 阳性基因进行测序,经分析 6 株(22.22%)为 CTX-M-15 型超广谱 β -内酰胺酶基因,3 株(11.11%)为 CTX-M-3 型超广谱 β -内酰胺酶基因,4 株(14.81%)为 CTX-M-14 型超广谱 β -内酰胺酶基因,10 株(37.03%)为 CTX-M-65 型超

广谱 β-内酰胺酶基因、6 株(22.22%)为 KPC-2 型碳青霉烯酶基因、11 株(40.74%)为 SHV-12 型超广谱 β-内酰胺酶基因(图 4)、3 株(11.11%)为 SHV-1 型广谱 β-内酰胺酶基因、9 株(33.33%)为 SHV-11 型非超广谱 β-内酰胺酶基因、14 株(51.85%)为 DHA-1 型头孢菌素酶基因、27 株为 TEM 基因 TEM-1 型广谱 β-内酰胺酶基因、1 株为 NDM-1 金属 β-内酰胺酶基

因。β-内酰胺类阳性耐药基因的分布情况及 β-内酰胺类抗菌药物敏感性试验检测结果见表 1。

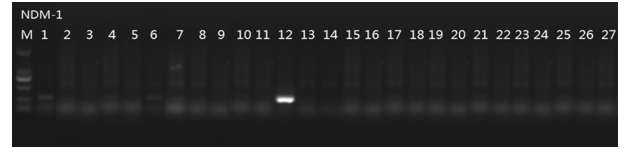


图 3 NDM-1 基因 PCR 产物部分电泳图

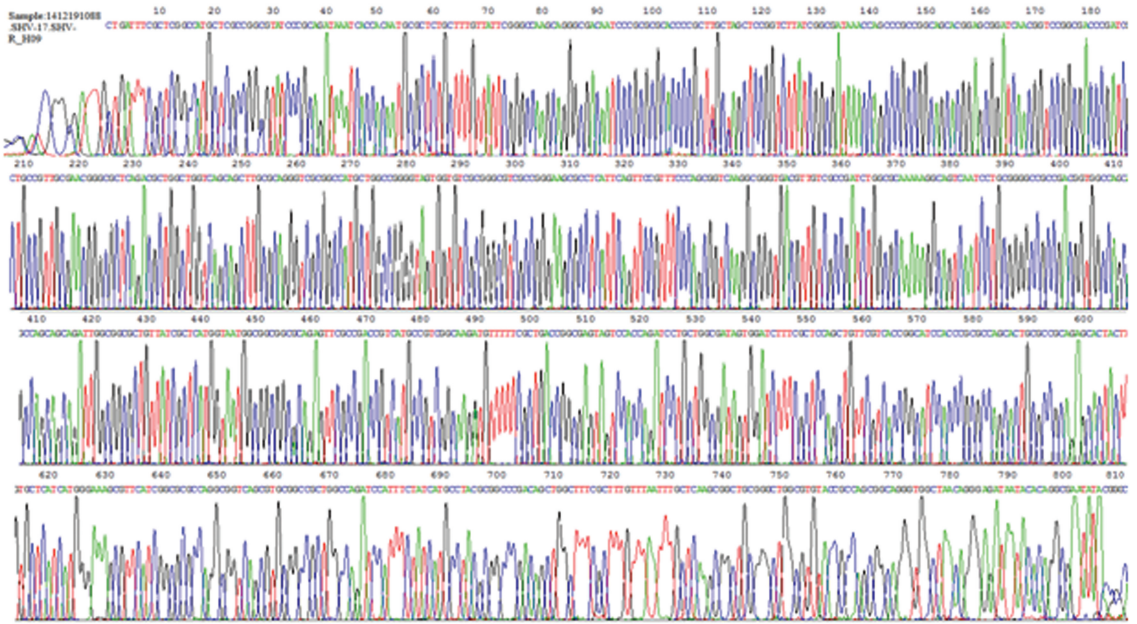


图 4 SHV-12 基因测序图

表 1 27 株 β-内酰胺类阳性基因的分布情况及 β-内酰胺类抗菌药物敏感性试验检测情况

菌株 编号	β-内酰胺类抗菌药物相关耐药基因											β-内酰胺类抗菌药物敏感性			
	TEM-1	SHV-11	SHV-1	SHV-12	CTX-M-14	CTX-M-65	CTX-M-15	CTX-M-3	DHA-1	KPC-2	NDM-1	头孢 他啶	头孢 噻肟	头孢 吡肟	亚胺 培南
1	+	-	-	+	-	-	+	-	+	-	-	R	R	R	S
2	+	-	-	+	-	-	-	+	+	+	-	R	R	R	R
3	+	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	R	R	R	S
4	+	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	S	R	R	S
5	+	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	R	R	R	S
6	+	-	+	-	+	-	-	-	+	-	-	R	R	R	S
7	+	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	R	R	R	S
8	+	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	R	R	R	S
9	+	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	R	R	S	S
10	+	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	R	R	S	S
11	+	-	-	+	-	+	-	-	+	-	-	R	R	R	S
12	+	-	-	+	+	-	-	-	-	-	+	R	R	R	R
13	+	+	-	-	-	-	+	-	+	-	-	R	R	R	S
14	+	+	-	-	-	+	-	-	-	+	-	R	R	R	R
15	+	+	-	-	-	-	+	-	+	-	-	R	R	R	S
16	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	R	R	S	S
17	+	-	-	+	-	+	-	-	+	-	-	R	R	R	S
18	+	-	-	+	-	+	+	-	-	+	-	R	R	R	R
19	+	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	R	R	R	S
20	+	-	-	+	-	+	-	-	-	+	-	R	R	R	R

续表 1 27 株 β -内酰胺类阳性基因的分布情况及 β -内酰胺类抗菌药物敏感性试验检测情况

菌株 编号	β -内酰胺类抗菌药物相关耐药基因											β -内酰胺类抗菌药物敏感性			
	TEM-1	SHV-11	SHV-1	SHV-12	CTX-M-14	CTX-M-65	CTX-M-15	CTX-M-3	DHA-1	KPC-2	NDM-1	头孢 他啶	头孢 噻肟	头孢 吡肟	亚胺 培南
21	+	-	-	+	-	+	+	-	-	+	-	R	R	R	R
22	+	-	-	+	-	+	+	-	-	+	-	R	R	R	R
23	+	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	R	R	R	S
24	+	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	R	R	R	S
25	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	R	R	R	S
26	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	R	R	S	S
27	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	R	R	R	S

+: β -内酰胺酶基因阳性; -: β -内酰胺酶基因阴性; S:敏感; R:耐药

3 讨 论

肺炎克雷伯菌已是院内感染重要病原菌之一。细菌耐药监测结果显示,2013—2016 年泰安市中心医院肺炎克雷伯菌对阿米卡星耐药率为 4.5%~7.3%,但耐药性严重。吕爽等^[10]报道的吉林大学中日联谊医院 2013—2015 年每年临床分离的肺炎克雷伯菌对阿米卡星耐药率均小于 5.5%,低于泰安市中心医院 2013—2015 年每年临床分离的肺炎克雷伯菌对阿米卡星耐药率。说明不同医院同一时间段临床分离的肺炎克雷伯菌对阿米卡星的耐药率不完全相同。

本研究的 27 株耐阿米卡星肺炎克雷伯菌中,有 22 株来源于医院 1,其余 5 株来源于医院 2。研究发现菌株 14、18、20、21、22、25 同源性 100% 为 E 谱型,其中菌株 14、25 来源于医院 2,菌株 18、20、21、22 来源于医院 1,说明 2 家医院存在相同的 E 谱型克隆株。医院 1 的重症患者经常转入医院 2 进行治疗,本研究中的医院 2 患者与医院 1 患者感染的耐阿米卡星肺炎克雷伯菌存在同源性 100% 菌株,究其原因将继续研究。警示医院感染控制管理部门不仅应关注院内,同时也应关注医院间耐药菌的传播流行。

历年 CHINET 细菌耐药性监测数据显示,肺炎克雷伯菌对亚胺培南和美罗培南的耐药率分别从 2005 年的 3.0%、2.9% 上升到了 2017 年的 20.9%、24.0%,与此同时,肺炎克雷伯菌每年的分离率亦呈稳步上升趋势^[1-6]。产碳青霉烯酶是肺炎克雷伯菌等肠杆菌科细菌对碳青霉烯类抗菌药物耐药的主要机制,包括 A、B、D 3 类^[11]。KPC-2 为 A 类碳青霉烯酶,NDM-1 为金属 β -内酰胺酶。2001 年 YIGIT 等^[12]在美国报道了产 KPC-1 型碳青霉烯酶的肺炎克雷伯菌;随后其他地区相继发现了产 KPC 型碳青霉烯酶的肺炎克雷伯菌^[13-17]。有研究表明,产碳青霉烯酶类药物水解酶 KPC-2 是导致华东地区克雷伯菌属对碳青霉烯类耐药的重要原因之一^[18]。携带有 *bla*-*pc*-2 的细菌对包括碳青霉烯类在内的所有 β -内酰胺类抗菌药物耐药^[19]。本研究 27 株耐阿米卡星肺炎克雷伯菌中,有 6 株产 KPC-2 型碳青霉烯酶、1 株产

NDM-1 金属酶,这 7 株菌对亚胺培南、美罗培南和厄他培南等 β -内酰胺类抗菌药物均耐药,其余 20 株对亚胺培南、美罗培南和厄他培南均敏感的耐阿米卡星肺炎克雷伯菌未检测出碳青霉烯酶,说明 KPC-2 型碳青霉烯酶和 NDM-1 金属酶是引起亚胺培南、美罗培南和厄他培南耐药的重要因素之一。研究显示,产 NDM-1 酶菌株在易于通过质粒不同细菌之间进行水平传播,应引起重视并加强监控,以避免其在临床菌株中的快速扩散^[20]。

有 4 株产 DHA-1 头孢菌素酶基因,未检出超广谱 β -内酰胺酶基因和碳青霉烯酶基因的耐阿米卡星肺炎克雷伯菌对四代头孢菌素(头孢吡肟)和碳青霉烯酶类抗菌药物(亚胺培南、美罗培南、厄他培南)敏感,对一代头孢菌素(头孢唑啉)、二代头孢菌素(头孢夫新)和三代头孢菌素(头孢噻肟、头孢他定)耐药,说明产 DHA-1 头孢菌素酶的肺炎克雷伯菌对一代、二代、三代头孢菌素均耐药,对四代头孢菌素和碳青霉烯酶类抗菌药物敏感。ESBLs 是由质粒介导产生的水解酶类,能水解超广谱头孢菌素类、青霉素类及氨基糖苷类等^[21]。本研究 20 株检出 CTX-M 型超广谱 β -内酰胺酶基因中,有 3 株同时携带 2 种 CTX-M 型超广谱 β -内酰胺酶基因、10 株同时携带 SHV-12 型超广谱 β -内酰胺酶基因、6 株同时携带 KPC-2 型碳青霉烯酶基因,说明了耐阿米卡星肺炎克雷伯菌对头孢菌素类抗菌药物耐药是多种 β -内酰胺类耐药基因参与造成的。

综上所述,耐阿米卡星肺炎克雷伯菌耐药严重,在 2 家医院发现相同的克隆株,医院感染控制部门应密切监控医院内和医院间耐药菌的传播。具体播散机制和临床治疗方案有待进一步研究。

参考文献

- [1] 汪复,朱德妹,胡付品,等. 2012 年中国 CHINET 细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志,2013,13(5):321-330.
- [2] 胡付品,朱德妹,汪复,等. 2013 年中国 CHINET 细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志,2014,14(5):365-374.

- [3] 胡付品,朱德妹,汪复,等. 2014 年 CHINET 中国细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2015, 15(5): 401-410.
- [4] 胡付品,朱德妹,汪复,等. 2015 年 CHINET 细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2016, 16(6): 685-694.
- [5] 胡付品,郭燕,朱德妹,等. 2016 年中国 CHINET 细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2017, 17(5): 481-491.
- [6] 胡付品,郭燕,朱德妹,等. 2017 年中国 CHINET 细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2018, 18(3): 241-251.
- [7] 胡付品,朱德妹,叶信予,等. 对头孢吡肟敏感的疑似产超广谱 β 内酰胺酶大肠埃希菌和克雷伯菌的分子生物学特征[J]. 中华检验医学杂志, 2008, 31(10): 1128-1133.
- [8] 沈继录,朱德妹,吴卫红. 等革兰阴性杆菌碳青霉烯酶产生与细菌耐药性关系的研究[J]. 中华检验医学杂志, 2008, 31(4): 408-414.
- [9] 植志全,何志恒,江鹏,等. 多重耐药绿脓假单胞菌 β 内酰胺类氨基糖苷类耐药相关基因研究[J]. 中华检验医学杂志, 2005, 28(11): 1211-1214.
- [10] 吕爽,孙志,鄢超,等. 1963 株肺炎克雷伯菌的耐药性分析[J]. 中国实验诊断学, 2016, 20(10): 1744-1745.
- [11] QUEENAN A M, BUSH K. Carbapenemases: the versatile beta-lactamases[J]. Clin Microbiol Rev, 2007, 20(3): 440-458.
- [12] YIGIT H, QUEENAN A M, ANDERSON G J, et al. Novel carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae* [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2001, 45(4): 1151-1161.
- [13] VILLEGAS M V, LOLANS K, CORREA A, et al. First detection of the plasmid-mediated class A carbapenemase KPC-2 in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* from South America[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2006, 50(8): 2880-2882.
- [14] WEI Z Q, DU X X, YU Y S, et al. Plasmid-mediated KPC-2 in a *Klebsiella pneumoniae* isolate from China[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2007, 51(2): 763-765.
- [15] NAVON-VENEZIA S, CHMELNITSKY I, LEAVITT A, et al. Plasmid-mediated imipenem-hydrolyzing enzyme KPC-2 among multiple carbapenem-resistant *Escherichia coli* clones in Israel[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2006, 50(9): 3098-3101.
- [16] 张幸国,杜小幸,张嵘,等. 发现一株产 KPC-2 型碳青霉烯酶肺炎克雷伯菌[J]. 中华检验医学杂志, 2006, 29(9): 824-826.
- [17] 虞涛,鲍连生,刘芳,等. 儿童产 IMP-4 和 KPC-2 型碳青霉烯酶肺炎克雷伯菌分子流行病学分析[J]. 中华检验医学杂志, 2011, 34(3): 254-259.
- [18] MUNOZ-PRICE L S, POIREL L, BONOMO R A, et al. Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases[J]. Lancet Infect Dis, 2013, 13(9): 785-796.
- [19] 孙恒彪,陈佑明,尤旭,等. 碳青霉烯类耐药肠杆菌科细菌碳青霉烯及头孢菌素类抗生素耐药机制[J]. 中国感染控制杂志, 2017, 16(5): 404-408.
- [20] 张芳芳,王晓丽,瞿洪平,等. 肠杆菌科细菌产碳青霉烯酶的主要类型和流行病学分析[J]. 中国感染与化疗杂志, 2014, 14(6): 521-525.
- [21] 黄靖宇,黄华,方威,等. 产 ESBLs 与 AmpC 酶肠杆菌科细菌表型检测及基因型分析[J]. 中国卫生检验杂志, 2015, 25(23): 4101-4103.

(收稿日期:2019-04-25 修回日期:2019-06-12)

(上接第 3648 页)

- [6] 廖妍妍,王蓓,王莉莉,等. 上肢运动操改善乳腺癌淋巴水肿患者上肢功能的效果观察[J]. 中华护理教育, 2018, 15(3): 223-226.
- [7] MESTRE S, GAILLARD G, BENHAMOU M A, et al. An Auto-Adjustable night garment to control early rebound effect of edema volume after intensive phase of decongestive lymphedema therapy[J]. Lymphat Res Biol, 2017, 15(4): 364-370.
- [8] 张鑫,刘嘉琦. 早期综合护理干预预防腹腔镜下腋窝淋巴结清扫术后上肢淋巴水肿临床研究[J]. 中国实用护理杂志, 2018, 34(13): 989-992.
- [9] 吕峰,孔舒欣,梁栋,等. 太极拳联合肌内效贴对乳腺癌术后患者上肢功能及生活质量的影响[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2018, 40(6): 451-454.
- [10] DEBRAH L B, ALBERS A, DEBRAH A Y, et al. Single nucleotide polymorphisms in the angiogenic and lymphangiogenic pathways are associated with lymphedema caused by *Wuchereria bancrofti* [J]. Hum Genomics, 2017, 11(1): 26.
- [11] 程思,彭爽,陈皎皎,等. 逐水散联合微波艾灸治疗乳腺癌术后上肢淋巴水肿的临床研究[J]. 中国中医急症, 2018, 27(3): 442-445.
- [12] 王鹤玮,贾杰. 徒手淋巴回流在乳腺癌术后上肢淋巴水肿康复中的应用[J]. 中国康复医学杂志, 2018, 33(2): 244-248.
- [13] HU M H, PILLER N B. Strategies for avoiding benzopyrone hepatotoxicity in lymphedema Management-The role of pharmacogenetics, metabolic enzyme gene identification, and patient selection[J]. Lymphat Res Biol, 2017, 15(4): 317-323.
- [14] 张顺康,孙丽云,陈刚. 乳腺癌改良根治术后放疗患者上肢淋巴水肿与腋淋巴结手术结果的相关性分析[J]. 中国癌症杂志, 2018, 28(1): 55-61.
- [15] 王蓓,周琴,王开慧,等. 综合淋巴消肿疗法在乳腺癌术后上肢淋巴水肿患者中的应用[J]. 中华现代护理杂志, 2018, 24(4): 427-431.

(收稿日期:2019-05-08 修回日期:2019-08-06)