

· 论著 ·

耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌及大肠埃希菌临床分离株耐药性及耐药基因分析

黄韵^a, 张正银^a, 金英^a, 郑怡菁^a, 李铁军^b, 孙莉莉^b (上海交通大学医学院附属仁济医院浦南分院: a. 检验科, b. 药剂科, 上海 200125)

[摘要] **目的** 分析住院患者临床分离的耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌(CR-Kpn)及大肠埃希菌(CR-Eco)耐药现状、耐药类型并检测其相关耐药基因,为临床治疗耐碳青霉烯类肠杆菌目细菌(CRE)感染,合理使用抗菌药物提供参考。**方法** 收集上海交通大学附属仁济医院浦南分院 2022年1月至12月患者临床标本分离的 CR-Kpn、CR-Eco 非重复分离株共 400 株,使用肉汤微量稀释法检测分离株对临床常用的抗菌药物的最低抑菌浓度,并通过耐药表型检测、聚合酶链反应(PCR)对 CRE 的碳青霉烯酶及其相关耐药基因进行检测。**结果** 400 株菌株中,检出 CRE 51 株(12.75%), CRE 对替加环素、多黏菌素 B 的敏感率>95%。51 株 CRE 中有 49 株产碳青霉烯酶,其中携带 bla_{KPC} 34 株(66.67%)、携带 bla_{NDM} 13 株(25.49%)、携带 bla_{OXA-48} 2 株(3.92%)。**结论** 和其他临床常用抗菌药物相比,替加环素和多黏菌素 B 对产碳青霉烯酶的 CR-Kpn 及 CR-Eco 具有较好的体外抗菌活性。此外,耐药表型检测和基因型检测有较好的符合性,临床微生物实验室可持续跟踪检测 CRE 耐药表型和基因型,根据实际情况制订用药方案。

[关键词] 耐碳青霉烯类肠杆菌;碳青霉烯酶表型;碳青霉烯酶耐药基因;耐药性

[文章编号] 2097-2024(2024)10-0439-06 **[DOI]** 10.12206/j.issn.2097-2024.202309059

Analysis of resistance situation and resistance genes of clinical isolates of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*

HUANG Yun^a, ZHANG Zhengyin^a, JIN Ying^a, ZHENG Yijing^a, LI Tiejun^b, SUN Lili^b (a. Department of Clinical Laboratory, b. Department of Pharmacy, Punan Branch of Renji Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200125, China)

[Abstract] **Objective** To analyze the current status of anti-bacterial activity of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* clinically isolated from hospitalized patients, detect their related resistance genes, and provide reference for the clinical treatment of carbapenem resistant *Enterobacteria* (CRE) infections and the rational use of antibiotics. **Methods** A total of 400 non-repetitive isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* isolated from clinical specimens of Punan Branch of Renji Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine from January 2022 to December were collected. The minimum inhibitory concentrations of these strains against commonly used antibiotics were determined by the broth microdilution method. The carbapenemase and related resistance genes of CRE were detected by drug resistance phenotype testing and PCR. **Results** Among the 400 strains, 51 strains were identified as CRE, accounting for 12.75%. Among these, 49 strains produced carbapenemases, with 41 strains (80.39%) being CR *Klebsiella pneumoniae* and 10 strains (19.61%) being CR *Escherichia coli*. Among the CRE strains, 34 strains (66.67%) carried bla_{KPC}, 13 strains (25.49%) carried bla_{NDM}, and 2 strains (3.92%) carried bla_{OXA-48}. **Conclusion** Compared with other commonly used antibiotics, colistin and tigecycline exhibited good *in vitro* antibacterial activity against carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*. In addition, there was good concordance between drug resistance phenotype testing and genotyping. Clinical microbiology laboratories could continuously monitor the drug resistance phenotype and genotype of CRE and develop appropriate treatment plans based on actual conditions.

[Key words] carbapenem-resistant enterobacteriaceae; phenotype of carbapenemase; carbapenemase resistance gene; resistance

[基金项目] 上海市浦东新区卫生系统学科建设项目-新兴、交叉学科(精准临床药学, PWXx2020-03)

[作者简介] 黄韵, 副主任技师, 研究方向: 微生物耐药研究, Email: 18930502133@163.com

[通信作者] 孙莉莉, 副主任药师, 研究方向: 临床药学, Email: sunlili3033@sina.cn

细菌耐药性已成为全球公共卫生威胁,其中耐碳青霉烯类肠杆菌目(CRE)细菌的感染是全球抗感染领域最引人注目的问题之一,原因是临床仅以碳青霉烯类抗菌药物已无法有效治疗此类细菌的感染^[1],尤其是新德里金属 β -内酰胺酶(NDM)的出现,给防控耐药菌株的传播敲响了警钟,到目前为止,临床可用于治疗产NDM型碳青霉烯酶菌株的药物仍寥寥无几^[2-3]。2021年,我国肺炎克雷伯菌(CR-Kpn)对亚胺培南和美罗培南的耐药率分别为20.8%和21.9%,几乎是2005年的7倍(3.0%和2.9%)。大肠埃希菌(CR-Eco)对亚胺培南和美罗培南的耐药率分别为1.8%和2.0%^[4]。此外,研究表明,新冠肺炎可能会加速CRE通过病毒促进细菌附着和呼吸道定植,从而导致CRE在世界各地的传播率有所上升^[5-6]。肠杆菌目不同属细菌的耐药性可能由多种机制单独或协同介导,不同菌株主要的耐药机制也不尽相同,对于特定菌株来讲,各个机制之间的协同作用也会大大提高其对碳青霉烯类抗生素的耐受性^[7-8]。因此,为应对CRE带来的重大挑战,实验室需做好抗微生物药物敏感性试验,开展针对碳青霉烯类耐药革兰阴性杆菌的酶型检测,为临床的抗感染治疗提供尽其所能的协助。本研究旨在通过评价上海交通大学医学院附属仁济医院浦南分院(本院)CRE对常见临床抗菌药物体外敏感性药敏试验的结果,了解CRE最常见的基因型,以及比较碳青霉烯酶耐药表型和基因型两种不同检测方法,以期对CRE的临床治疗和医院感染控制提供流行病学依据。

1 实验材料

菌株来源:收集本院2022年1月至12月患者临床标本分离的CR-Kpn及CR-Eco非重复分离株,共400株。

2 实验方法

2.1 细菌鉴定和体外药敏试验

使用珠海迪尔Smart MS质谱仪对菌株进行鉴定。体外药敏试验使用96孔微量肉汤稀释法(仪器:Nephelometer比浊仪、Sensititre AIM自动加样系统、肉汤阅读仪)。

2.1.1 抗菌药物配制

美罗培南、环丙沙星、多黏菌素B、阿米卡星、替加环素均用无菌水溶解及稀释;头孢他啶用磷酸缓冲液(pH=6.0)溶解,无菌水稀释;头孢吡肟均用磷酸缓冲液(pH=6.0)溶解及稀释;氨曲南用饱和碳

酸氢钠溶解,无菌水稀释。

2.1.2 接种菌量

将过夜纯分培养的受试菌用直接菌落悬浮法调制成0.5麦氏浊度管比浊,行100倍稀释,最终接种菌量为 10^5 CFU/ml。

2.1.3 培养条件

肠杆菌目:空气状态下,(35 ± 2) $^{\circ}\text{C}$ 培养16~20h。

2.1.4 结果阅读与判断

最低抑菌浓度(MIC)结果根据美国临床和实验室标准化协会2022年M100第32版文件颁布的折点进行判读^[9]。CRE的定义是根据美国疾病预防控制中心2015年颁布的文件^[10]。

2.1.5 质控菌株

CR-Eco ATCC25922、CR-Kpn ATCC700603(上海市临床检验中心)。

2.2 碳青霉烯酶耐药表型检测

使用RESIST-5 O.O.K.N.V.(CORIS Bioconcept)胶体金法,对碳青霉烯类药物耐药(美罗培南MIC值 ≥ 4)的菌株,进行初筛。

2.3 碳青霉烯酶耐药基因检测

采用聚合酶链反应(PCR)技术检测CR-Eco bla_{KPC} 、 bla_{NDM} ; CR-Kpn bla_{KPC} 、 bla_{NDM} 、 bla_{OXA-48} 耐药基因,对阳性扩增产物进行测序确认。

2.3.1 细菌DNA样本提取

采用煮沸裂解法制备细菌DNA样本,即从培养基上选取新鲜培养的单个菌落到0.5 ml双蒸水,100 $^{\circ}\text{C}$ 震荡加热15 min,之后10 000 r/min离心5 min,留上清液作为被检测DNA样本。

2.3.2 PCR检测

根据参考文献设计 bla_{KPC} 、 bla_{NDM} 、 bla_{OXA-48} 3个耐药基因的检测引物(购自上海生工生物工程技术有限公司)。TaKaRa TaqTM HS Perfect Mix、DL2000DNA Marker等PCR试剂(TakaRa Bio)。PCR反应条件为:95 $^{\circ}\text{C}$ 预热5 min;95 $^{\circ}\text{C}$ 变性30 s,58 $^{\circ}\text{C}$ 退火30 s,72 $^{\circ}\text{C}$ 延伸40 s,共38次循环;72 $^{\circ}\text{C}$ 反应5 min,然后4 $^{\circ}\text{C}$ 储存。PCR反应完成后,取5 μl PCR产物与1 μl 6 \times 上样缓冲液混合后加入2.5%琼脂糖凝胶上样孔中进行电泳,设恒压110 V电泳30 min。最后通过凝胶成像仪观察电泳结果。KPC耐药基因的产物长度为882 bp、NDM耐药基因的产物长度为813 bp、OXA-48耐药基因的产物长度为743 bp。

2.3.3 基因测序

PCR电泳后观察,将符合预期片段长度的产物进行测序验证。

2.4 统计学处理

采用 WHONET 5.6 版软件对药敏试验结果进行统计分析,其中计数资料以例数和百分比表示。

3 结果

3.1 CRE 来源的标本类型及科室分布

共分离到 CR-Kpn 及 CR-Eco 非重复分离株共 400 株,其中 CR-Kpn 195 株(48.75%), CR-Eco 205 株(51.25%)。51 株 CRE 中 CR-Kpn 41 株(80.39%)、CR-Eco 10 株(19.61%)。CRE 菌株大多来自呼吸道,血液和中段尿标本。其中,CR-Kpn 来源的前 3 位标本分别为:痰标本、血标本、中段尿标本,CR-Eco 来源的前 3 位标本分别为:中段尿标本、血标本、导管,具体见表 1。此外,41 株 CR-Kpn 主要分布在 ICU 21 株(51%)和老年科 5 株(12%);10 株 CR-Eco 主要分布在普外科 6 株(60%)。

表 1 CRE 来源的不同标本类型分布

标本类型	CR-Kpn(n=41)		CR-Eco(n=10)	
	株数	构成比(%)	株数	构成比(%)
痰	17	41.46	0	0.00
血液	11	26.83	3	30.00
中段尿	8	19.51	6	60.00
肺泡灌洗液	2	4.88	0	0.00
导管	0	0.00	1	10.00
脓	1	2.44	0	0.00
胆汁	1	2.44	0	0.00
胸水	1	2.44	0	0.00

3.2 CR-Kpn、CR-Eco 体外药物敏感性试验结果

CR-Kpn 对美罗培南耐药率为 21.03%、对替加环素、多黏菌素 B、阿米卡星耐药率为 0.00%、4.10%、11.79%,对头孢吡肟、头孢他啶耐药率分别为 48.21%、45.64%,对氨曲南、环丙沙星耐药率分别是 50.26%、53.85%。CR-Eco 对美罗培南耐药率为 4.88%,对替加环素、多黏菌素 B、阿米卡星耐药率分别为 0.00%、0.49%、0.98%,对头孢吡肟、头孢他啶耐药率分别为 30.24%、39.51%,对氨曲南、环丙沙星耐药率分别是 41.95%、64.88%,见表 2。

3.3 CRE 体外药物敏感性试验结果

对 CRE 的体外抗菌活性最高的前 2 位抗菌药物分别为替加环素(0.00%)、多黏菌素 B(7.84%)。此外,对 CR-Eco 体外抗菌活性较高的还包括阿米卡星(90%)和氨曲南(80%),见表 3。

表 2 肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌体外药物敏感性试验结果(%)

抗菌药物	肺炎克雷伯菌(n=195)		大肠埃希菌(n=205)	
	耐药	敏感	耐药	敏感
美罗培南	21.03	78.97	4.88	95.12
头孢吡肟	48.21	43.59	39.51	48.78
头孢他啶	45.64	48.72	30.24	62.44
环丙沙星	53.85	41.54	64.88	22.44
替加环素	0.00	97.44	0.00	100.00
多黏菌素B	4.10	95.90	0.49	99.51
阿米卡星	11.79	88.21	0.98	99.02
氨曲南	50.26	47.69	41.95	48.78

注:替加环素折点参考FDA,多黏菌素折点参考杨启文等^[11]专家共识,其余均参考CLSI。

表 3 CRE 菌株体外药物敏感性试验结果(%)

抗菌药物	肺炎克雷伯菌(n=41)		大肠埃希菌(n=10)	
	耐药	敏感	耐药	敏感
美罗培南	100.00	0.00	100.00	0.00
头孢吡肟	100.00	0.00	90.00	0.00
头孢他啶	100.00	0.00	100.00	0.00
环丙沙星	100.00	0.00	100.00	0.00
替加环素	2.56	97.44	0.00	100.00
多黏菌素B	10.26	89.74	0.00	100.00
阿米卡星	51.28	48.72	10.00	90.00
氨曲南	100.00	0.00	10.00	80.00

注:替加环素折点参考FDA,多黏菌素折点参考杨启文等^[11]专家共识,其余均参考CLSI。

3.4 酶型检测结果

51 株 CRE 中检测到碳青霉烯酶 49 株(96.08%)。耐药表型检测中产 NDM 型碳青霉烯酶共 13 株(25.49%)、产 KPC 型碳青霉烯酶共 34 株(66.67%)、产 OXA 酶共 2 株(3.92%),见表 4。耐药基因检测中以产 bla_{KPC} 为主共 34 株(66.67%)、以产 bla_{NDM} 共 13 株(25.49%)、以产 bla_{OXA-48} 为主共 2 株(3.92%),见表 5,图 1、图 2 和图 3。

4 讨论

近年来,由于抗菌药物的选择局限性和感染控制措施的实施不足,多重耐药菌感染率不断升高,尤其随着碳青霉烯类抗菌药物的广泛应用,在抗生素选择压力下 CRE 菌株不断被检出,已引起临床关注^[12]。肠杆菌目中有许多种属可检测出 CRE,最常见的有 CR-Kpn、CR-Eco,其次是阴沟肠杆菌、

表4 CRE中检测到的碳青霉烯酶耐药表型分布

耐药表型	CR-Kpn(n=41)	CR-Eco(n=10)
KPC酶	32(78.05)	2(20.00)
NDM酶	5(12.20)	8(80.00)
OXA酶	2(4.88)	0
阴性结果 ^a	2(4.88)	0

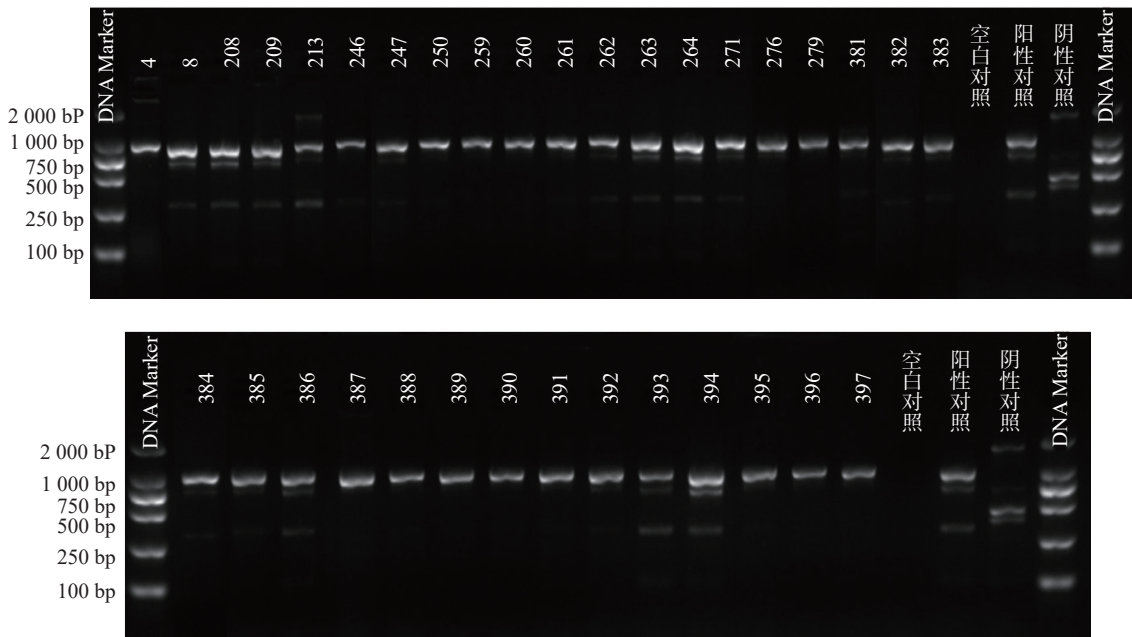
注:^a表示未检测到任何目标碳青霉烯酶。

表5 CRE中检测到的碳青霉烯酶耐药基因分布

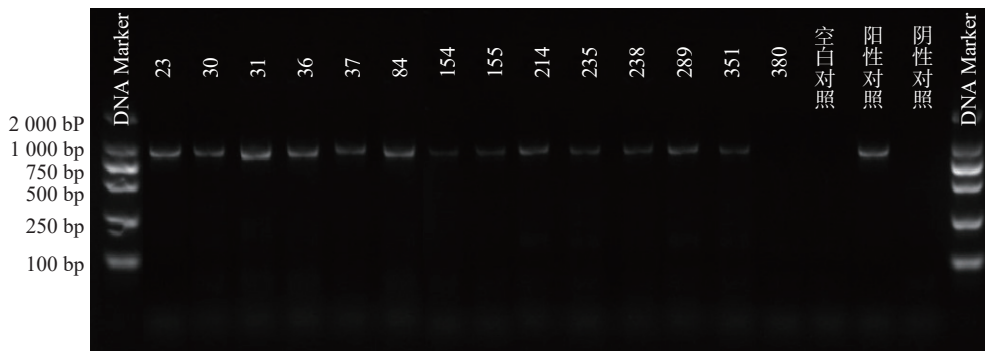
耐药基因	CR-Kpn(n=41)	CR-Eco(n=10)
bla _{KPC}	32(78.05)	2(20.00)
bla _{NDM}	5(12.20)	8(80.00)
bla _{OXA-48}	2(4.88)	0
阴性结果 ^a	2(4.88)	0

注:^a表示未检测到任何目标碳青霉烯酶。

变形杆菌属和弗劳地柠檬酸杆菌等^[13-15]。CRE对碳青霉烯类药物的耐药机制主要以产碳青霉烯酶为主,其次是孔蛋白缺失或改变、外排泵过表达、青霉素结合蛋白改变和生物膜产生。耐药基因的突变、插入和转录修饰也可能影响肠杆菌目细菌对碳青霉烯类的敏感性^[16]。本研究结果显示51株CRE包括CR-Kpn 41株(80.39%)和CR-Eco 10株(19.61%)。通过耐药表型筛选并结合基因型检测,本研究发现CRE耐药表型与携带的耐药基因型基本一致,CRE菌株中产bla_{KPC}共34株(66.67%)、产bla_{NDM}共13株(25.49%)、产bla_{OXA-48}共2株(3.92%),bla_{KPC-2}基因是本院主要的碳青霉烯类耐药基因,与PORRECA等^[17]报道一致。此外,本研究结果显示,CR-Kpn中有78.05%产bla_{KPC},12.20%产bla_{NDM},4.88%产bla_{OXA-48},该结果与CHINET

图1 34株 bla_{KPC} 基因电泳图谱

注: DNA Marker(100~2000 bp), 目的片段为882 bp。

图2 13株 bla_{NDM} 基因电泳图谱

注: DNA Marker(100~2000 bp), 目的片段为813 bp。

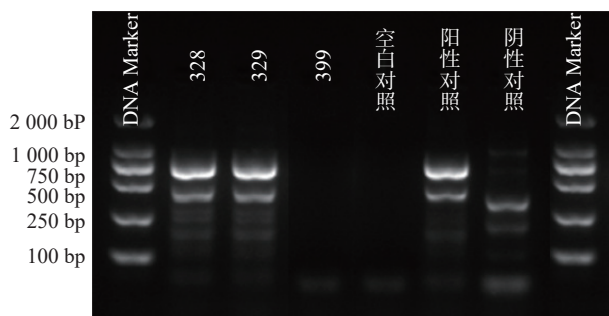


图3 2株 bla_{OXA-48} 基因电泳图谱

注: DNA Marker(100 ~ 2 000 bp), 目的片段为 743 bp。

2016 ~ 2018 年对全国 24 个省市的 36 家医院收集到 935 株非重复 CRE 菌株研究^[18] 结果 CR-Kpn 中产 bla_{KPC} 64.6%, 产 bla_{NDM} 9.5%, 产 bla_{OXA-48} 4.88% 略有不同, 可能与当地流行的 CRE 携带的碳青霉烯酶耐药基因存在区域差异性有关。本研究体外抗菌药物敏感性试验结果显示, CRE 均呈多重耐药, 对头孢菌素类、碳青霉烯类出现较高度度的耐药, 多黏菌素 B, 替加环素和一些氨基糖苷类药物是少数可能对 CRE 保持活性的药物之一。本研究的结果显示替加环素对所有 CRE 菌株具有较好的抗菌活性, 敏感性均 >95%, CR-Kpn 对多黏菌素 B 敏感性为 89.74%, 略低于 2021 年 CHINET 监测数据, 而 CR-Eco 对多黏菌素 B 敏感性为 100%。某些抗菌药物对特定 CRE 菌株有较好的抗菌活性, 如 CR-Eco 对阿米卡星敏感性为 90%。由于碳青霉烯类耐药革兰阴性菌往往对临床常用抗菌药物耐药, 其所致感染临床治疗选择药物有限, 建议临床根据体外药物敏感性试验结果联合用药, 如替加环素联合氨基糖苷类或多黏菌素 B, 但替加环素和多黏菌素 B 的临床治疗效果可参考的文献较少, 建议临床根据实际治疗效果不断调整治疗方案。

本研究也存在某些不足之处, 首先, 纳入耐药菌除 CR-Kpn、CR-Eco 外, 其他肠杆菌目细菌均未纳入; 其次, CRE 耐药基因型可能同时携带一种或多种 AmpC 酶和超广谱 β -内酰胺酶^[19], 其复杂的基因型及其内在表达机制有待于进一步研究。

综上所述, 替加环素、多黏菌素 B 还保持着较高的抗菌活性, KPC-2 是本院 CRE 的主要酶型。由于作用不同碳青霉烯酶抗菌药物对不同碳青霉烯酶的抑制作用不同, 因此, 对于临床分离的碳青霉烯类耐药肠杆菌目细菌, 实验室应开展碳青霉烯酶表型或基因型的检测并进行临床报告。临床应根据微生物实验室药物敏感性分析及碳青霉烯酶分析结果结合本地区 CRE 耐药基因型分布特点, 制定治疗策略和预防措施, 合理用药。

【参考文献】

- [1] BRINK A J. Epidemiology of carbapenem-resistant Gram-negative infections globally[J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2019, 32(6): 609-616.
- [2] 周海英, 曹原, 邓劲, 等. 氨曲南联合头孢他啶/阿维巴坦对产金属 β -内酰胺酶肠杆菌目细菌的体外协同作用初探 [J]. *中国抗生素杂志*, 2021, 46(8): 784-788.
- [3] HOANG C Q, NGUYEN H D, VU H Q, et al. Emergence of new Delhi metallo-beta-lactamase (NDM) and *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase (KPC) production by *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in southern Vietnam and appropriate methods of detection: a cross-sectional study[J]. *BioMed Res Int*, 2019, 2019: 9757625.
- [4] 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 2021 年 CHINET 中国细菌耐药监测 [J]. *中国感染与化疗杂志*, 2022, 22(5): 521-530.
- [5] MA J Y, SONG X R, LI M C, et al. Global spread of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*: Epidemiological features, resistance mechanisms, detection and therapy[J]. *Microbiol Res*, 2023, 266: 127249.
- [6] SHARIFIPOUR E, SHAMS S, ESMKHANI M, et al. Evaluation of bacterial co-infections of the respiratory tract in COVID-19 patients admitted to ICU[J]. *BMC Infect Dis*, 2020, 20(1): 646.
- [7] ABDELAZIZ S M, ABOSHANAB K M, YAHIA I S, et al. Correlation between the antibiotic resistance genes and susceptibility to antibiotics among the carbapenem-resistant gram-negative pathogens[J]. *Antibiotics*, 2021, 10(3): 255.
- [8] 孙艳, 多丽波. 耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌耐药机制及实验室检测研究进展 [J]. *国际检验医学杂志*, 2020, 41(16): 2011-2016.
- [9] Clinical and laboratory standards institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, 32nd edition [S]. <http://standards/products/microbiology/companion/using-m100> [2022-03-09].
- [10] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Facility guidance for control of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* (CRE) [EB/OL]. (2020-07-01) [2022-01-10]. <https://www.cdc.gov/hai/pdfs/cre/cre-guidance-508.pdf>.
- [11] 杨启文, 马筱玲, 胡付品, 等. 多黏菌素药物敏感性检测及临床解读专家共识 [J]. *协和医学杂志*, 2020, 11(5): 559-570.
- [12] RANJBAR R, ALAM M. Antimicrobial Resistance Collaborators(2022). Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis[J]. *Evid Based Nurs*, 2024, 27(1): 16.
- [13] GANDRA S, BURNHAM C A D. Carbapenem-resistant enterobacteriales in the USA[J]. *Lancet Infect Dis*, 2020, 20(6): 637-639.
- [14] HANSEN G T. Continuous evolution: perspective on the epidemiology of carbapenemase resistance among enterobacteriales and other gram-negative bacteria[J]. *Infect Dis Ther*, 2021, 10(1): 75-92.
- [15] 李鑫, 杨继勇. 碳青霉烯类耐药肠杆菌科细菌分布与流行特

- 征研究进展 [J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2019, 39(4): 306-310.
- [16] CASTANHEIRA M, DESHPANDE L M, MENDES R E, et al. Prevalence of carbapenemase genes among carbapenem-nonsusceptible *Enterobacteriales* collected in US hospitals in a five-year period and activity of ceftazidime/avibactam and comparator agents[J]. *JAC Antimicrob Resist*, 2022, 4(5): dlac098.
- [17] PORRECA A M, SULLIVAN K V, GALLAGHER J C. The epidemiology, evolution, and treatment of KPC-producing organisms[J]. *Curr Infect Dis Rep*, 2018, 20(6): 13.
- [18] HAN R R, SHI Q Y, WU S, et al. Dissemination of carbapenemases (KPC, NDM, OXA-48, IMP, and VIM) among carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* isolated from adult and children patients in China[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2020, 10: 314.
- [19] 朱丰村, 曾云祥, 金晓立, 等. 204株碳青霉烯类耐药肠杆菌目细菌耐药性分析 [J]. 检验医学, 2023, 38(1): 60-65.
- [收稿日期] 2023-09-26 [修回日期] 2024-06-08
[本文编辑] 李春德

(上接第 438 页)

- [10] DE JONG F J M, WINGELAAR T T, VAN HULST R A. Pulmonary oxygen toxicity in occupational diving[J]. *Occup Med(Lond)*, 2023, 73(5): 231-232.
- [11] ALVA R, MIRZA M, BAITON A, et al. Oxygen toxicity: cellular mechanisms in normobaric hyperoxia[J]. *Cell Biol Toxicol*, 2023, 39(1): 111-143.
- [12] FISHER A B, FORMAN H J, GLASS M. Mechanisms of pulmonary oxygen toxicity[J]. *Lung*, 1984, 162(5): 255-259.
- [13] ZHANG Q Y, WU D, YANG Y, et al. Dexmedetomidine Alleviates hyperoxia-induced acute lung injury via inhibiting NLRP3 inflammasome activation [J]. *Cell Physiol Biochem: international journal of experimental cellular physiology, biochemistry, and pharmacology*, 2017, 42(5): 1907-1919.
- [14] MIAO Y, CHEN Y W, XUE F, et al. Contribution of ferroptosis and GPX4's dual functions to osteoarthritis progression[J]. *EBioMedicine*, 2022, 76: 103847.
- [15] KANG R, ZENG L, ZHU S, et al. Lipid peroxidation drives gasdermin D-mediated pyroptosis in lethal polymicrobial Sepsis[J]. *Cell Host & Microbe*, 2018, 24(1): 97-108.
- [收稿日期] 2023-10-25 [修回日期] 2024-05-15
[本文编辑] 李春德