

鲍曼不动杆菌耐药机制的研究及进展

杨彬艺¹, 姚冬梅²

1. 中南大学湘雅医学院, 湖南 长沙 410013; 2. 中南大学湘雅二医院, 湖南 长沙 410011

摘要: 鲍曼不动杆菌(*Acinetobacter baumannii*)属于革兰阴性杆菌,鲍曼不动杆菌耐药相关机制十分复杂,其中泛耐药鲍曼不动杆菌(extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii*, XDRAB)和全耐药鲍曼不动杆菌(pan drug-resistant *Acinetobacter baumannii*, PDRAB)更为复杂。由于药物灭活酶、外排泵等机制导致其对多种抗生素耐药,因此临床治疗变得十分困难,患者病死率比较高。本次研究主要是对近年来发现鲍曼不动杆菌的耐药机制的研究进展进行综述,并对当前广泛使用的治疗手段进行总结。

关键词: 鲍曼不动杆菌; 进展; 耐药机制; 外排泵

中图分类号: R378 **文献标识码:** A **文章编号:** 1006-3110(2019)06-0766-04 **DOI:** 10.3969/j.issn.1006-3110.2019.06.038

Research and advances on resistance mechanism of *Acinetobacter baumannii*

YANG Bin-yi¹, YAO Dong-mei²

1. Xiangya School of Medicine, Central South University, Changsha, Hunan 410013, China;

2. The Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha, Hunan 410011, China

Abstract: *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*) belongs to Gram-negative bacilli, and its related resistance mechanism is very complicated, especially in extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* (XDRAB) and pan drug-resistant *Acinetobacter baumannii* (PDRAB). *A. baumannii* is resistant to a variety of antibiotics due to the mechanisms of drug inactivation enzymes and efflux pumps; and hence, clinical treatment has become very difficult, with a high mortality rate in the patients. This study is mainly to review the research progress of resistance mechanism of *A. baumannii* in recent years and summarize the currently widely used treatment methods.

Key words: *Acinetobacter baumannii*; advance; resistance mechanism; efflux pump

在二十一世纪以来,鲍曼不动杆菌已经成为重要的致病菌之一。鲍曼不动杆菌为不动杆菌属,约占临床分离不动杆菌的百分之八十以上,在临床中为常见条件致病菌,广泛生存在医院环境和自然界之中^[1]。若患者免疫力变低,鲍曼不动杆菌可会因为泌尿系统感染、血行感染、肺炎、消化道感染等^[2-3],会造成院内感染暴发流行,成为世界和我国院内感染的主要病原菌之一^[4]。随抗生素的广泛应用,鲍曼不动杆菌耐药率增高,泛耐药菌株和多重耐药检出率上升,成为医师面临的重要难题。根据近年来的监测汇报^[5],在全国各地医院中细菌耐药率不断上涨,其中鲍曼不动杆菌在呼吸道标本之中的分离率始终保持在前三位。在临床之中,因为鲍曼不动杆菌危险因素不同,因此需要坚持无菌操作和感染控制^[6]。除此之外,需要加强药物的应用,但是抗生素的应用治疗目前仍存在争议。本次研究主要是对鲍曼不动杆菌的耐药机制展开分

析,了解该领域治疗的相关热点,研究如下。

1 耐药机制概述

1.1 出现抗菌药物灭活酶 鲍曼不动杆菌经抗菌药物灭活酶,致使抗菌药物失去效果,出现对抗菌药物的耐药。 β -内酰胺酶之中,A类属超广谱 β -内酰胺酶,例如:SHV、CTX-M、TEM、VEB等,一般是由质粒介导^[7-8],来源于其他革兰阴性杆菌的药物水解酶基因过表达,致使鲍曼不动杆菌对头孢菌素、青霉素和单环菌素耐药,对碳青霉烯类、头霉素以及酶抑制剂产生敏感^[9]。B类属于金属 β -内酰胺酶,对 β -内酰胺酶抗生素起到水解作用,例如:头孢菌素类、水解青霉素类以及碳青霉烯类,能被EDTA抑制,但无法被 β -内酰胺酶抑制。主要包括有VIM、IMP以及SIM等,这成为鲍曼不动杆菌对碳青霉烯类产生耐药的机制^[10]。C类属于AmpC酶,携带AmpC酶菌株对广谱青霉素类和头孢菌素类产生耐药,对碳青霉烯类敏感^[8]。其中blaADC-51、blaADC-30以及blaADC-53表达菌株对头孢菌素最小抑菌浓度值高,因此和AMRAB耐药紧

作者简介: 杨彬艺(1998-),男,湖南长沙人,就读于中南大学湘雅医学院八年制。

密相关。在 AmpC 酶基因旁,实验发现了上游转座插入的 ISAbal 基因,通过同源组合可以造成广泛的 β -内酰胺类的耐药^[11]。D 类属于苯唑西林水解酶, blaOXA-51 基因为其天然携带基因,是该菌标志性基因。国外应用 PCR 技术对此方面展开研究,证实有碳青霉烯类菌株出现 blaOXA-51 基因表达,部分存有 blaOXA-40 和 blaOXA-23 的表达,其中 blaOXA-23 为碳青霉烯类耐药起作用^[12-13]。有实验研究表明,位于 blaOXA-23 上游的 ISAbal 基因对于 blaOXA-23 等基因具有协同调节作用^[14]。氨基糖苷类修饰酶可以修饰不同的底物,引起一种或几种氨基糖苷类抗生素耐药。例如 AAC 会导致氨基乙酰化游离,导致药物失活,造成鲍曼不动杆菌存于耐氨基糖苷类药物作用。

1.2 依赖主动外排泵 鲍曼不动杆菌的多重耐药性与主动外排泵系统紧密相关^[15],目前研究并且报道的主要分有 4 类家族,分别是耐药结节细胞分化家族(the resistance-nodulation-cell division superfamily, RND 家族)、主要协同转运蛋白超家族(the major facilitator superfamily, MFS 超家族)、多药及毒性化合物外排家族(the multidrug and toxic compound extrusion family, MATE 家族)、小多重耐药家族(the small multidrug resistant family, SMR 家族)^[16-17],以上外排泵都是依赖质子动力势能运输药物^[18]。这一两年来发现鲍曼不动杆菌中还存在着依赖 ATP 功能的 ATP-结合盒(ABC)转运蛋白家族^[19-20]。由于细菌存在广泛的获得性遗传元件,如质粒、转座子、整合子等,编码外排泵的基因在细菌基因之间广泛传播,鲍曼不动杆菌的外排泵类型随着不断地研究发现得越来越多^[18]。

1.2.1 RND 家族外排泵 在 RND 家族外排泵中,与鲍曼不动杆菌外排泵密切相关的是 AdeABC、AdeFGH 和 AdeIJK。三者相类似,都是由三个结构基因编码的三部分结构蛋白构成。以 AdeABC 外排泵为例,由膜融合蛋白(AdeA)、外排蛋白(AdeB)和外膜通道蛋白(AdeC)构成。除了这些结构蛋白之外,还存在着调控蛋白 AdeR 和 AdeS 对外排泵起着调控作用。经研究发现,AdeB 和 AdeJ 的过表达与外排泵介导的耐药性密切相关^[21-22],在 AdeB 过表达的菌株中,AdeFGH 的表达概率仅为 70%而 AdeIJK 几乎不表达。AdeC 缺失时细菌的耐药性没有明显变化^[23]。在调控基因之中,adeR 和 adeS 反向转录,在耐药菌株之中,AdeS 和 AdeR 的表达都随着 AdeABC 的表达有所上升,再敲除 adeRS 基因后,AdeABC 的表达会出现明显的下降,降低细菌的耐药性^[24]。但是又有研究发现在耐碳青霉烯类药物的耐药株中未发现 adeR 和 adeS 的碱基序列

位点突变^[23]。关于调控基因 adeRS 对于外排泵蛋白的表达调节机制,还有待进一步的研究。

研究表明,大多数多重耐药株表达至少一种 RND 外排泵。当 AdeABC 过表达时,对于替加环素、氨基糖苷类、 β -内酰胺类、米诺环素和庆大霉素等药物^[25]产生耐药性,是导致广泛耐药的主要原因。AdeFGH 过表达时,细菌对氯霉素、氟喹诺酮类和替加环素等高水平耐药^[18, 26]。AdeIJK 外排泵的过表达则仅对于替加环素和米诺环素的抗性有关^[25]。

1.2.2 MFS 家族外排泵及其他家族外排泵 在 MFS 家族外排泵中,在过去已经了解的 TetA、CraA 等,近年来新发现的 AbaQ 外排泵与喹诺酮类药物的主动外排相关^[27]。AbaF 外排泵的表达在作用于磷霉素类药物后显著上升,当敲除 adaF 后鲍曼不动杆菌对于磷霉素的耐药性显著下降^[28]。与 RND 家族外排泵相比,MFS 家族外排泵具有一定的特异性,又称窄谱外排泵,往往对于一类特定的药物具有显著的外排作用^[29]。

在 SMR 家族与 MATE 家族中,主要起到多重耐药作用的外排泵是 AbeS 与 AbeM,除此之外,近几年研究还发现了属于 SMR 家族的 emrE 的同源物^[30]。这可能是由于质粒在不同菌种中迁移所导致的。

1.3 改变药物作用靶位点 鲍曼不动杆菌主要通过改变药物作用靶点来实现喹诺酮类药物的耐药性。喹诺酮类药物主要作用于 DNA 促旋酶和拓扑异构酶 IV 而干扰细菌的复制。喹诺酮与拓扑异构酶-DNA 复合体结合引起酶构象的改变,阻止复制叉的前行,抑制 DNA 复制。DNA 促旋酶是鲍曼不动杆菌被喹诺酮作用的首要靶点,它由两个 A 亚基和两个 B 亚基组成四聚体,其中编码 A 亚基的 gyrA 如果发生点突变,则会导致促旋酶结构与功能的改变,喹诺酮类药物与促旋酶结合能力减弱,导致耐药性的产生^[31]。拓扑异构酶 IV 是次要的靶位点,近期发现除了其 C 亚基 ParC 第 87 位丝氨酸突变导致了鲍曼不动杆菌对喹诺酮的高耐药性^[32]。

2 药物治疗选择

2.1 舒巴坦制剂 主要包括有氨苄西林舒巴坦和头孢哌酮舒巴坦,舒巴坦对 β -内酰胺酶产生耐药菌株起到不可逆性抑制作用,可保护该抗生素免受耐药菌的水解破坏,所以联用的时候可起到明显的协同作用。在临床的相关研究之中,近十二年来鲍曼不动杆菌耐药率呈现出上升趋势,特别对亚胺培南和美罗培南耐药率呈现出上升的趋势^[33]。头孢哌酮舒巴坦耐药率

较低,主要是因为舒巴坦对于鲍曼不动杆菌本身具有固定抗菌活性,有抑制作用和杀灭作用。对于碳青霉烯类抗生素有很好的抗菌活性,但氨苄西林舒巴坦的抗菌活性低,因此可联合应抗菌药物,可明显诱导MDRAB产生作用。近年实验研究表明,一些新型的二氮杂环辛烷(舒巴坦衍生物)可以抑制 β -内酰胺酶活性,起到抑菌效果,如WCK 5153、WCK 5107和WCK 4234^[34]。

2.2 碳青霉烯类 主要包括有亚胺培南、美罗培南以及多尼培南、碳青霉烯类药物主要是经共价键参与细胞壁的合成的PBP结合,进而对细菌细胞壁合成产生抑制,进而产生抗菌作用。但因为MDRAB增多,该类的耐药率呈增加趋势,因此药物的应用导致鲍曼不动杆菌耐药危险,但因药敏学测试,可考虑应用^[35]。但是有些体外抗菌活性实验结果和抗菌效果并不一致,所以在无其他药物的选择状况下,可考虑碳青霉烯类进行治疗,需增加剂量。

2.3 多黏菌素类 主要包括有黏菌素、多黏菌素E^[36]、多黏菌素B,因为该类药物含有正电荷游离氨基,和革兰阴性菌细胞膜带有的负电荷进行结合,让细菌细胞膜表面积出现扩大,增加通透性,造成细胞内成分外漏,造成细菌死亡。但是因为该类药物会增加肾毒性和神经毒性,在临床之中已经长期不应用,并且缺乏药代动力学数据^[37]。在MDRAB之中,该类药物极有可能是最为有效的药物。在药物敏感度的测试之中,多黏菌素B最低。但在体外活性实验之中,单一应用多黏菌素B进行碳青霉烯类鲍曼不动杆菌不适合,但是可采用联合治疗已达到药物协同作用。

2.4 替加环素 替加环素属于四环素衍生物,也是新型甘氨酸环素中最先被应用于临床的抗生素^[38],在鲍曼不动杆菌广泛耐碳青霉烯类药物后,被认为是抗多重耐药鲍曼不动杆菌的最后药物^[26]。替加环素通过与核糖体结合、阻止氨酰化tRNA分子进入核糖体而抑制细菌蛋白质合成。但目前研究表明RND家族外排泵能广泛介导对替加环素的耐药^[39],目前主要还是结合病人的实际情况,采用药物联合治疗^[40-41]。

3 总结与展望

就近年来看,我国各院鲍曼不动杆菌的耐药现状日趋稳定,但形势依旧不容乐观。各机构已对其耐药机制依旧引起足够重视,对于外排泵和灭活酶的研究都已深入到分子机制,但是在最新药物的开发方面仍然缺少一定的临床测试,目前广泛运用于临床的依旧是旧药物的联合治疗。可以考虑从新的纳米胶束、脂

质体等方面切入,开发新药物,规避药物外排,提高药物敏感性,防止被药物水解酶水解。目前对传统中药提升人体免疫抵制细菌的研究正逐渐深入进行,我们可以发挥其增加机体免疫和抗炎症等作用,将其与各种药物结合,运用于临床,作为治疗耐药菌感染的替代方案^[42]。

参考文献

- [1] 赵智慧,王晓莉,马志强. 使用替加环素联合头孢哌酮舒巴坦治疗多重耐药鲍曼不动杆菌肺炎的临床研究[J]. 中国药房,2017,28(2):201-204.
- [2] Harding CM, Hennon SW, Feldman MF. Uncovering the mechanisms of *Acinetobacter baumannii* virulence[J]. Nat Rev Microbiol, 2018,16(2):91-102.
- [3] 黄洪琳,易斌. 长期住院老年患者下呼吸道感染病原菌分布及耐药性分析[J]. 实用预防医学,2017,24(4):454-457.
- [4] Wood CR, Mack LE, Actis LA. An update on the *Acinetobacter baumannii* regulatory circuitry[J]. Trends Microbiol, 2018,26(7):560-562.
- [5] 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.
- [6] 张静,赵水娣,张之烽. 南京市部分地区医院感染鲍曼不动杆菌的耐药基因和分子流行病学研究[J]. 国际检验医学杂志,2017,38(1):74-76,79.
- [7] Cecchini T, Yoon EJ, Charretier Y, et al. Deciphering multifactorial resistance phenotypes in *Acinetobacter baumannii* by genomics and targeted label-free proteomics[J]. Mol Cell Proteomics, 2017,17(3):442-456.
- [8] Thomson GK, Ayaz M, Lutes K, et al. An improved extended-spectrum- β -lactamase detection test utilizing aztreonam plus clavulanate[J]. J Clin Microbiol, 2018,56(1):1-6.
- [9] Tohamy ST, Aboshanab KM, El-Mahallawy HA, et al. Prevalence of multidrug-resistant Gram-negative pathogens isolated from febrile neutropenic cancer patients with bloodstream infections in Egypt and new synergistic antibiotic combinations[J]. Infect Drug Resist, 2018,11:791-803.
- [10] 涂盛,邵安文,朱曼华,等. 鲍曼不动杆菌的临床分布、耐药情况及其感染危险因素分析[J]. 中国微生态学杂志,2016,28(12):1416-1419,1428.
- [11] Domingues S, Rosário N, Ben CH, et al. ISAbal1 and Tn6168 acquisition by natural transformation leads to third-generation cephalosporins resistance in *Acinetobacter baumannii*[J]. Infect Genet Evol, 2018,63:13-16.
- [12] 方乐,胡江,陈敬银,等. 2013-2015年887株鲍曼不动杆菌的临床感染分布及耐药分析[J]. 现代预防医学,2016,43(12):2275-2279.
- [13] Han L, Lei J, Xu J, et al. blaOXA-23-like and blaTEM rather than blaOXA-51-like contributed to a high level of carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii* strains from a teaching hospital in Xi'an, China[J]. Medicine (Baltimore), 2017,96(48):e8965.
- [14] Royer S, de Campos PA, Araújo BF, et al. Molecular characterization and clonal dynamics of nosocomial blaOXA-23 producing XDR *Acinetobacter baumannii*[J]. PLoS One, 2018,13(6):e0198643.
- [15] Pagdepanichkit S, Tribuddharat C, Chuanchuen R. Distribution and expression of the Ade multidrug efflux systems in *Acinetobacter baumannii* clinical isolates[J]. Can J Microbiol, 2016,62(9):794-801.
- [16] 王珏鑫,余广超,温旺荣. 鲍曼不动杆菌对碳青霉烯类抗菌药物耐药机制研究进展[J]. 中国抗生素杂志,2016,41(11):824-828.
- [17] Vila J, Martí S, Sánchez-Céspedes J. Porins, efflux pumps and multidrug resistance in *Acinetobacter baumannii*[J]. J Antimicrob Chemother, 2007,59(6):1210-1215.
- [18] 王鹏,奚敏,余永胜,等. 鲍曼不动杆菌中外排泵介导耐药机制的研究进展[J]. 微生物与感染,2016,11(5):297-301.

- [19] Okada U, Yamashita E, Neuberger A, et al. Crystal structure of tripartite-type ABC transporter MacB from *Acinetobacter baumannii*[J]. Nat Commun, 2017,8(1):1336.
- [20] Lin MF, Lin YY, Lan CY. The role of the two-component system BaeSR in disposing chemicals through regulating transporter systems in *Acinetobacter baumannii*[J]. PLoS One, 2015,10(7):e0132843.
- [21] Yoon EJ, Courvalin P, Grillot-Courvalin C. RND-type efflux pumps in multidrug-resistant clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*: major role for AdeABC overexpression and AdeRS mutations[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2013,57(7):2989-2995.
- [22] Lin F, Xu Y, Chang Y, et al. Molecular characterization of reduced susceptibility to biocides in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*[J]. Front Microbiol, 2017,8:1836.
- [23] 邓清娅, 邹明祥, 李军, 等. AdeABC 外排泵系统与鲍曼不动杆菌对碳青霉烯类药物耐药的关系[J]. 中南大学学报(医学版), 2017,42(4):426-433.
- [24] Sun JR, Chiang YS, Shang HS, et al. Phenotype microarray analysis of the AdeRS two-component system in *Acinetobacter baumannii*[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2017,36(12):2343-2353.
- [25] Rumbo C, Gato E, López M, et al. Contribution of efflux pumps, porins, and β -lactamases to multidrug resistance in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2013,57(11):5247-5257.
- [26] Pournaras S, Koumaki V, Gennimata V, et al. *In vitro* activity of tigecycline against *Acinetobacter baumannii*: global epidemiology and resistance mechanisms[J]. Adv Exp Med Biol, 2016,897:1-14.
- [27] Pérez-Varela M, Corral J, Aranda J, et al. Functional characterization of AbaQ, a novel efflux pump mediating quinolone resistance in *Acinetobacter baumannii*[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2018,62(9):e00906-00918.
- [28] Sharma A, Sharma R, Bhattacharyya T, et al. Fosfomycin resistance in *Acinetobacter baumannii* is mediated by efflux through a major facilitator superfamily (MFS) transporter-AbaF[J]. J Antimicrob Chemother, 2017,72(1):68-74.
- [29] Coyne S, Courvalin P, Périhon B. Efflux-mediated antibiotic resistance in *Acinetobacter* spp.[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2011,55(3):947-953.
- [30] Srinivasan VB, Vaidyanathan V, Rajamohan G. AbuO, a TolC-like outer membrane protein of *Acinetobacter baumannii*, is involved in antimicrobial and oxidative stress resistance[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2015,59(2):1236-1245.
- [31] 袁星, 沈继录, 徐元宏. 鲍曼不动杆菌对喹诺酮类药物耐药机制的研究进展[J]. 现代检验医学杂志, 2010,25(3):157-159.
- [32] 杨苗, 刘凌华, 张利侠, 等. 耐氟喹诺酮类鲍曼不动杆菌 *ParC* 的变异研究[J]. 现代检验医学杂志, 2015,30(1):25-26,31.
- [33] 王蕾, 郭存九. 鲍曼不动杆菌碳青霉烯酶及其耐药机制的研究进展[J]. 中国药物与临床, 2016,16(6):839-843.
- [34] Papp-Wallace KM, Nguyen NQ, Jacobs MR, et al. Strategic approaches to overcome resistance against Gram negative pathogens using β -lactamase inhibitors and β -lactam enhancers: activity of three novel diazabicyclooctanes, WCK 5153, zidebactam (WCK 5107), and WCK 4234[J]. J Med Chem, 2018,61(9):4067-4086.
- [35] 温海初, 牛雨佳, 陈丽华. 鲍曼不动杆菌耐药性相关基因及其调控机制研究进展[J]. 临床检验杂志, 2016,34(2):137-139.
- [36] Park YJ, Hong DJ, Yoon EJ, et al. Differences in colistin-resistant *Acinetobacter baumannii* clinical isolates between patients with and without prior colistin treatment[J]. Ann Lab Med, 2018,38(6):545-554.
- [37] 韩洁, 刘宝, 万珊, 等. 2008-2014 年某医院鲍曼不动杆菌的临床分布与耐药性变迁[J]. 贵阳医学院学报, 2016,41(2):197-201.
- [38] 陈浩俊, 李从荣. 鲍曼不动杆菌对替加环素耐药机制的研究进展[J]. 中国感染与化疗杂志, 2017,17(3):336-340.
- [39] 张驰, 杨羚, 凌保东. 鲍曼不动杆菌 8 种 RND 外排泵介导替加环素耐药表型的研究[J]. 中国抗生素杂志, 2018,43(2):115-120.
- [40] 罗梦林, 刘芳, 枉前. 替加环素联合治疗鲍曼不动杆菌感染疗效的 Meta 分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2017,33(8):734-737.
- [41] Ramadan RA, Gebriel MG, Kadry HM, et al. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*: characterization of carbapenemase genes and E-test evaluation of colistin-based combinations[J]. Infect Drug Resist, 2018,11:1261-1269.
- [42] 赵娜, 农凤鸣, 汤丽霞, 等. 黄连等 6 味中草药对耐药性鲍曼不动杆菌的抑菌作用研究[J]. 中国中医药科技, 2018,25(5):670-671,674.

收稿日期:2018-10-22

(上接第 765 页)

- [8] Singer S, Dasmunshi J, Brahler E. Prevalence of mental health conditions in cancer patients in acute care—a meta-analysis[J]. Ann Oncol, 2010,21(5):925-930.
- [9] 颜虹, 徐勇勇. 医学统计学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2015:236-237.
- [10] 马斌荣. SPSS(PASW) 17.0 在医学统计中的应用[M]. 北京:科学出版社, 2014:207-208.
- [11] Zabora J, Brintzenhofesoc K, Curbow B, et al. The prevalence of psychological distress by cancer site[J]. Psychooncology, 2001,10(1):19-28.
- [12] Goebel S, Stark AM, Kaup L, et al. Distress in patients with newly diagnosed brain tumours[J]. Psychooncology, 2011,20(6):623-630.
- [13] 于洋, 刘勇, 李擎, 等. 伴有抑郁障碍的晚期癌症住院患者的症状频率及强度调查[J]. 临床肿瘤学杂志, 2015,20(2):145-149.
- [14] Gree J, Trager L, Bemis H, et al. A pilot randomized controlled trial of brief cognitive-behavioral therapy for anxiety in patients with terminal cancer[J]. Oncologist, 2012,17(10):1337-1345.
- [15] Karakurt P, Kasikci M. Validity and reliability of the Turkish version of the Diabetes Self-Care Scale[J]. Int J Diabetes Dev Ctries, 2015,35(2):148-156.
- [16] 栾贝贝, 王婷, 洪静芳, 等. 癌症患者心理困扰温度计临界值的研究进展[J]. 护理学报, 2015,22(1):31-34.
- [17] Martínez P, Galdón MJ, Andreu Y, et al. The distress thermometer in Spanish cancer patients: convergent validity and diagnostic accuracy[J]. Support Care Cancer, 2013,21(11):3095-3102.
- [18] Tuinman MA, Gazendam - Donofrio SM, Hoekstra - Weebers JE. Screening and referral for psychosocial distress in oncologic practice[J]. Cancer, 2008,113(4):870-878.
- [19] Iskandarsyah A, Klerk CD, Suardi DR, et al. The distress thermometer and its validity: a first psychometric study in Indonesian women with breast cancer[J]. PLoS One, 2013,8(2):e56353.
- [20] Ozalp E, Cankurtaran ES, Soyğür H, et al. Screening for psychological distress in Turkish cancer patients[J]. Psychooncology, 2007,16(4):304-311.
- [21] Shim EJ, Shin YW, Hong JJ, et al. Distress and its correlates in Korean cancer patients: pilot use of the distress thermometer and the problem list[J]. Psychooncology, 2008,17(6):548-555.
- [22] Gebel S, Medorn H, Gobel S, et al. Measurement of psychological distress in patients with intracranial tumours; the NCCN distress thermometer[J]. J Neurooncology, 2010,104(1):357-364.

收稿日期:2018-04-03