

江苏省 2010 年 O1 群霍乱疫情分离株病原学特征分析

董 晨¹,张雪峰¹,谈忠鸣¹,钱慧敏¹,顾 玲¹,刘文东¹,崔志刚²,汤奋扬¹,朱叶飞^{1*}

(¹江苏省疾病预防控制中心急性传染病防制所,卫生部肠道病原微生物重点实验室,江苏 南京 210009;²中国疾病预防控制中心传染病预防控制所,传染病预防控制国家重点实验室,北京 102206)

[摘 要] 目的:分析 2010 年江苏省 O1 群霍乱疫情分离株病原学特征,为霍乱疫情分析及临床治疗提供实验室依据。方法:对 2010 年江苏省 O1 群霍乱疫情分离株进行毒力基因检测、*ctxB* 基因序列分析、抗生素敏感性实验、脉冲场凝胶电泳分子分型分析。结果:2010 年江苏省 O1 群霍乱疫情分离株均携带毒力基因 *ctxA*、*ace*、*zot*、*toxR*、*tcpI*、*ompU*、*rtxC*、*tcpA^{EL}*、*hlyA^{EL}*,且 CTXB 氨基酸序列为古典型;对庆大霉素、诺氟沙星、环丙沙星 100%敏感,对复方新诺明、链霉素 100%耐药,且均为多重耐药株;除 VC201014 外,其余 14 株菌脉冲场凝胶电泳图谱相似度达 100%。结论:2010 年 9 月初至 10 月初,发生在江苏省徐州、淮安、宿迁、南京 4 个地市的 O1 群霍乱疫情可能是有关联的暴发流行,2010 年 8 月底发生在连云港的 O1 群霍乱疫情是一起散发疫情,与上述四地的霍乱疫情可能没有流行病学关联,所有疫情的病原均为非典型埃尔托型霍乱弧菌,庆大霉素、诺氟沙星、环丙沙星可作为临床治疗的首选药物。

[关键词] 非典型埃尔托霍乱弧菌;毒力基因;耐药性;*ctxB*;脉冲场凝胶电泳

[中图分类号] Q253

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2015)09-1317-07

doi:10.7655/NYDXBNS20150931

Molecular characterization and antibiotic resistances of *Vibrio cholera* O1 strains isolated from Jiangsu province

Dong chen¹,Zhang Xuefeng¹,Tan Zhongming¹,Qian Huimin¹,Gu Lin¹,Liu Wendong¹,Cui Zhigang²,Tang Fenyang¹,Zhu Yefei^{1*}

(¹Department of Acute Infectious Disease Control and Prevention,Key Laboratory of Enteric Pathogenic Microbiology of Ministry of Health,Jiangsu Provincial Center for Disease Control and Prevention,Nanjing 210009; ²National Institute for Communicable Disease Control and Prevention,State Key Laboratory for Infectious Disease Prevention and Control,Chinese Centre for Disease Control and Prevention,Beijing 102206,China)

[Abstract] **Objective:**To analyze the molecular characteristic and antibiotic resistances of *Vibrio cholerae* O1 stains in Jiangsu province in 2010,and provide laboratory evidence for the clinical analysis and treatment of cholera. **Methods:***V. cholerae* O1 strains in Jiangsu province in 2010 were analyzed by virulence genes,sequence analysis of *ctxB* gene,antibiotic resistances and PFGE. **Results:**All strains were positive for *ctxA*、*ace*、*zot*、*toxR*、*tcpI*、*ompU*、*rtxC*、*tcpA^{EL}*、*hlyA^{EL}*. They were also identified as harboring the classical *ctxB* genotype based on amino acid residue substitutions. They exhibited fully sensitivity to gentamicin,norfloxacin and ciprofloxacin,while they were all resistant to sulphamethoxazole/trimethoprim,streptomycin. The PFGE profiles of *NotI* showed a single banding pattern among 15 isolates,except VC201014. **Conclusion:**A single clone of a *V. cholerae* strain was responsible for the epidemic caused by *V. cholerae* O1 strains in Xuzhou,Huaian,Suqian,Nanjing during early September to late October in 2010,while there was another clone which was responsible for the epidemic in Lianyungang in late August in 2010. The bacterium type of *V. cholerae* causing the epidemics belonged to the atypical EL Tor variant. Gentamicin,norfloxacin and ciprofloxacin may be used for the treatment of this type of cholera.

[Key words] *Vibrio cholerae* atypical EL Tor variant; virulence gene; antibiotic resistance; *ctxB*; pulsed field gel electrophoresis

[Acta Univ Med Nanjing,2015,35(09):1317-1323]

[基金项目] 江苏省科教兴卫工程(ZX201109、RC2011085);江苏省临床医学科技专项(BL2014081)

*通信作者(Corresponding author),E-mail:jszyf@jscdc.cn

江苏省自 1997 年检出第 1 例 O139 群霍乱患者以来, O139 群霍乱弧菌逐渐取代 O1 群霍乱弧菌。特别是 2000 年以后, 江苏省境内鲜有 O1 群霍乱病例的发生, O139 群霍乱弧菌成为江苏省霍乱弧菌的优势菌群^[3]。但是 2010 年, O1 群霍乱疫情再次出现, 并且占当年霍乱疫情的大多数——全年共发生 15 起, 11 起为 O1 群霍乱疫情(包括 1 起暴发疫情)共报告 30 个病例, 集中出现在 8 月底至 10 月初, 分布于江苏省的 5 个地市(图 1)。这些在短时期内突然出现且分散存在的 O1 群霍乱疫情有无内在关联, 其流行特征有无改变, 是值得关注的流行病学问题。针对 2010 年的 O1 群霍乱疫情分离株, 笔者进行了毒力基因检测、*ctxB* 基因序列分析、抗生素敏感性实验、脉冲场凝胶电泳分子分型, 并将其分子流行病学特征与往年的 O1 群霍乱疫情代表株进行比较, 现将结果报告如下。



试验菌株为 2010 年江苏省 O1 群小川霍乱疫

针对 15 株 2010 年江苏省 O1 群小川霍乱疫情分离株, 采用改良 K-B 纸片法进行药物敏感实验。抗菌药物包括阿米卡星 (30 μg /片)、庆大霉素 (10 μg /片)、氯霉素 (30 μg /片)、复方新诺明 (含磺胺甲恶唑 23.75 μg /片、甲氧苄啶 1.25 μg /片)、氨苄青霉素 (10 μg /片)、诺氟沙星 (10 μg /片)、环丙沙星

表 1 研究中所用到的引物序列

Table 1 Primer sequences used in this study

基因片段	引物序列(5'→3')	扩增片段大小(bp)	退火温度(℃)	延伸时间(min)	参考文献
<i>ctxA</i>	F CGGGCAGATTCTAGACCTCCTG	564	60	1	[5]
	R CGATGATCTTGGAGCATTCCCAC				
<i>ompU</i>	F ACGCTGACGGAATCAACCAAAG	869	60	1	[5]
	R GCGGAAGTTTGGCTTGAAGTAG				
<i>zot</i>	F TCGCTTAACGATGGCGCGTTTT	947	60	1	[6]
	R AACCCCGTTTCACTTCTACCCA				
<i>ace</i>	F TAAGGATGTGCTTATGATGGACACCC	314	60	1	[6]
	R CGTGATGAATAAAGATACTCATAGG				
<i>toxR</i>	F CCTTCGATCCCCTAAGCAATAC	779	60	1	[6]
	R AGGGTTAGCAACGATGCGTAAG				
<i>tcpI</i>	F TAGCCTTAGTTCTCAGCAGGCA	862	60	3	[6]
	R GGCAATAGTGTGAGCTCGTTA				
<i>tcpA</i> (古典型和埃尔托型)	up CACGATAAGAAAACCGGTCAAGAG	451(埃尔托型)	60	1	[6]
	Cl TTACCAAATGCAACGCCGAATG	620(古典型)			
	El CGAAAGCACCTTCTTTCACACGTTG				
<i>hlyA</i> (古典型和埃尔托型)	El GGCAAACAGCGAAACAAATACC	481(埃尔托型)	60	1	[6]
	Cl GAGCCGGCATTCTCTGAAT				
	dn CTCAGCGGGCTAATACGGTTTA	727(古典型)			
<i>rtxC</i>	F CGACGAAGATCATTGACGAC	256	60	1	[7]
	R CATCGTCGTTATGTGTTGC				
<i>ctxB</i>	F GATACACATAATAGAATTAAGGATG	461	59	1	[8]
	R GGTTGCTTCTCATCATCGAACCCAC				

(5 μg/片)、多黏菌素 B(300 μg/片)、红霉素(15 μg/片)、链霉素(10 μg/片)、四环素(30 μg/片)、强力霉素(30 μg/片)。质控菌株为本室保存的大肠埃希菌(ATCC25922),按照美国临床和实验室标准化协会(CLSI)标准判断结果。

1.2.4 分子分型实验

按照 PulseNet China 监测网络中霍乱弧菌 PFGE 标准分型方法(其中霍乱弧菌经 *Not* I 酶切, H9812 经 *Xba* I 酶切)。PFGE 图像应用 BioNumerics 软件(Version 4.0, Applied Maths 公司, 美国)处理, 采用非加权组平均法(UPGMA)聚类分析。

2 结 果

2.1 毒力基因检测和 *ctxB* 基因序列分析

检测结果表明(表 2), 15 株 2010 年 O1 群霍乱疫情分离株对于所测的 9 种毒力基因均为阳性, 毒力基因谱为 *ctxA*⁺ *ace*⁺ *zot*⁺ *toxR*⁺ *tcpI*⁺ *ompU*⁺ *rtxC*⁺ *tcpA*^{EL+} *hlyA*^{EL+}, 外环境分离株为非产毒 O1 群霍乱弧菌, 即 *ctxA*⁻。11 株往年疫情代表株中, 有 10 株毒力基因谱为 *ctxA*⁺ *ace*⁺ *zot*⁺ *toxR*⁺ *tcpI*⁺ *ompU*⁺ *rtxC*⁺ *tcpA*^{EL+} *hlyA*^{EL+}, 与 2010 年疫情分离株完全一致; 有 1 株为 *ctxA*⁺ *ace*⁺ *zot*⁺ *toxR*⁻ *tcpI*⁺ *ompU*⁺ *rtxC*⁺ *tcpA*^{EL+}

hlyA^{EL+}。将 15 株菌和上述历史菌株的 *ctxB* 核酸序列经软件翻译成氨基酸序列后, 与古典型参考菌株 569B 和埃尔托型参考菌株 N16961 的 CTXB 氨基酸序列比对发现(图 2), 2010 年的疫情分离株的 CTXB 氨基酸序列均与古典型参考菌株 569B 的 CTXB 氨基酸序列完全相同, 11 株历史菌株中, 分离自 1996 年和 1999 年的 2 株菌的 CTXB 氨基酸序列也呈现古典型, 其余 9 株菌的 CTXB 氨基酸序列均呈现埃尔托型。

2.2 药敏实验

15 株 2010 年 O1 群霍乱疫情分离株对复方新诺明、链霉素 100%耐药; 对四环素、红霉素的耐药率较高, 分别为 86.67%、73.33%; 对庆大霉素、诺氟沙星、环丙沙星 100%敏感; 对阿米卡星、氯霉素敏感率较高, 均为 93.33%(表 3)。15 株菌均对 3~6 种抗生素耐药, 呈现 8 种耐药谱(表 4), SXT-AMP-E-STR-TE、SXT-E-STR-TE 为主要的耐药谱菌, 包含 4 株菌。

2.3 PFGE 实验

利用 Bionumerics 软件的 cluster analysis 模块进行聚类分析, 15 株菌和 11 株历史菌株经 *Not* I 酶切后的 PFGE 图谱相似度为 78.13%~100%, 可分为

Table 2 Detection of virulence genes in *Vibrio cholerae* O1 strains in Jiangsu

菌株编号	分离年份	地区	来源	O1 群血清型	<i>ctxA</i>	<i>ompU</i>	<i>zot</i>	<i>ace</i>	<i>toxR</i>	<i>tcpI</i>	<i>rtxC</i>	<i>tcpA</i> (EL/CL)	<i>hlyA</i> (EL/CL)
O1 群霍乱疫情分离株(15 株)	2010	如图1 所示	患者	小川	+	+	+	+	+	+	+	EL	EL
外环境分离株	2010	淮安市	水产品	稻叶	-	-	-	-	+	+	+	-	EL
99007	1999	南京市	患者	小川	+	+	+	+	+	+	+	EL	EL
96013	1996	苏州市	患者	小川	+	+	+	+	-	+	+	EL	EL
860118	1986	盐城市	患者	稻叶	+	+	+	+	+	+	+	EL	EL
860220	1986	南通市	患者	小川	+	+	+	+	+	+	+	EL	EL
83079	1983	南通市	患者	小川	+	+	+	+	+	+	+	EL	EL
81643	1981	徐州市	患者	小川	+	+	+	+	+	+	+	EL	EL
79488	1979	泰州市	患者	稻叶	+	+	+	+	+	+	+	EL	EL
65048	1965	连云港市	患者	稻叶	+	+	+	+	+	+	+	EL	EL
642375	1964	镇江市	患者	小川	+	+	+	+	+	+	+	EL	EL
64033	1964	徐州市	患者	稻叶	+	+	+	+	+	+	+	EL	EL
63056	1964	盐城市	患者	稻叶	+	+	+	+	+	+	+	EL	EL
Majority													
MIKLFKGUFFTULLSSAYAHGTPQNI					DLCAEYHNTQIYTLNDKIFSYTESLAGKREMAIITFKNGAIFQUEUPGSQHID								
-----+													

相同的氨基酸残基用“.”表示。

图 2 江苏省 O1 群霍乱弧菌 CTXB 氨基酸序列比对

Figure 2 Amino acid sequence alignment of cholera toxin B subunit of *Vibrio cholerae* O1 strains in Jiangsu

自 1961 年起, O1 群埃尔托型霍乱弧菌引起 7 次世界大流行, 至今仍未停息。自 2002 年开始 O1 群埃尔托型霍乱在中国连续处于低流行状态^[9]。江苏省自 2000 年以来, 霍乱疫情整体呈散发状态, 以 O139 群霍乱为主, 鲜有 O1 群霍乱病例的出现。但是 2010 年的 8 月底至 10 月初, O1 群霍乱疫情再次

表 3 15 株 O1 群霍乱弧菌药敏结果
Table 3 Antimicrobial susceptibility profile of 15 *Vibrio cholerae* O1 strains

抗生素种类	抗生素	敏感率(%)	中介率(%)	耐药率(%)
氨基糖苷类	阿米卡星(AN)	93.33	6.67	0.00
	庆大霉素(GM)	100.00	0.00	0.00
	链霉素(STR)	0.00	0.00	100.00
氯霉素	氯霉素(C)	93.33	6.67	0.00
磺胺类	复方新诺明(SXT)	0.00	0.00	100.00
β-内酰胺类	氨苄青霉素(AMP)	33.33	20.00	46.67
喹诺酮类	诺氟沙星(NOR)	100.00	0.00	0.00
	环丙沙星(CIP)	100.00	0.00	0.00
大环内酯类	红霉素(E)	6.67	20.00	73.33
四环素	四环素(TE)	0.00	13.33	86.67
	强力霉素(DOX)	46.67	40.00	13.33

表 4 15 株 O1 群霍乱弧菌耐药谱
Table 4 Profile of antimicrobial resistance of 15 *Vibrio cholerae* O1 strains

耐药谱	菌株编号
SXT-AMP-E-STR-TE	VC201014、VC201023、 VC201030、VC201039
SXT-AMP-E-STR	VC201037
SXT-AMP-E-STR-TE-DOX	VC201032
SXT-AMP-STR-TE	VC201036
SXT-E-STR	VC201017
SXT-E-STR-TE	VC201016、VC201018、 VC201019、VC201034
SXT-E-STR-TE-DOX	VC201031
SXT-STR-TE	VC201033、VC201038

SXT:复方新诺明;AMP:氨苄青霉素;E:红霉素;STR:链霉素;TE:四环素;DOX:强力霉素。

出现,分布于徐州、淮安、连云港、宿迁、南京 5 个地市,并在淮安市楚州区一所中学引起了暴发。全年共分离 15 株患者来源的 O1 群小川型霍乱弧菌。同时,江苏省加强了疫区外环境监测(包括水体、水产品以及熟食的监测),只在 1 份水产品的涂抹样中分离到了 1 株 O1 群稻叶型霍乱弧菌,其余样品均未发现霍乱弧菌。毒力基因检测结果可知,15 株霍乱疫情分离的 O1 群小川型霍乱弧菌为产毒株,外环境来源的 O1 群稻叶型霍乱弧菌为非产毒株,毒力基因分布差异大。本研究根据文献[9]选择了 *tcpA*、*hlyA*、*rtxC* 和 *ctxB* 4 个基因来检测菌株的生物型。结果表明 2010 年 15 株 O1 群霍乱疫情分离株

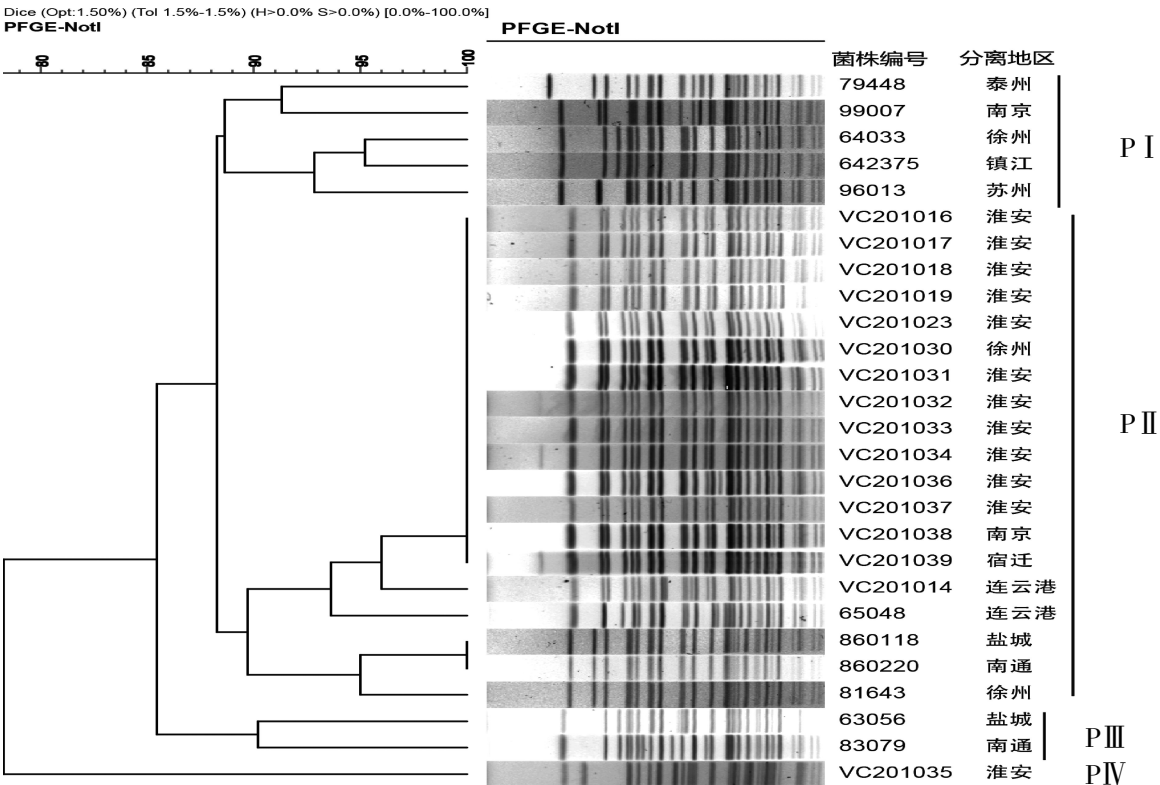


图 3 江苏省 O1 群霍乱弧菌 PFGE 聚类图
Figure 3 PFGE profile of *Vibrio cholerae* O1 in Jiangsu province

均携带埃尔托型 *tcpA*、*hlyA* 基因以及埃尔托型霍乱弧菌特有基因 *rtxC*。在对 *ctxB* 测序结果的分析中,发现所有菌株的 CTXB 氨基酸序列与古典型参考菌株 569B 的 CTXB 氨基酸序列完全相同。Safa 等^[11]在报道中将这类菌株称为非典型埃尔托霍乱弧菌。该类菌株于 2002 年首次在孟加拉国报道^[12],随后越来越多的报道证明这种菌株广泛存在于亚洲、非洲、拉丁美洲并常引起局部流行^[9]。赵璇等^[9]通过回顾性研究发现,中国早在 1964 年该类菌株已经出现。本研究随机选取了 11 株来自不同年份(1964—1999 年)的历史霍乱疫情代表株菌株,发现在 1996 年和 1999 年江苏省分离的菌株中也有非典型埃尔托型霍乱弧菌的存在。在更早的年份,江苏省是否存在非典型埃尔托型霍乱弧菌需要进一步选取更多的历史菌株进行分析研究。目前没有确切的证据表明非典型埃尔托型霍乱弧菌对人群具有更强的致病性。但是有文献报道,在兔肠祥试验中,相比典型埃尔托型菌株(携带埃尔托型 *ctxB*),此类菌株能引起肠腔中积液量增多,提示其具有更强的毒力^[13-14]。

抗生素敏感实验表明,江苏省的 O1 群霍乱弧菌对庆大霉素、诺氟沙星、环丙沙星完全敏感,这些抗生素可做为临床治疗的首选药物;对复方新诺明、链霉素完全耐药,临床上应避免使用此类抗生素。从耐药谱的分析可见,所有的菌株均为多重耐药株,其耐药谱包含 3~6 种抗生素,耐药状况严重。故霍乱的治疗在以治疗脱水为主的同时,应合理使用抗生素。

本研究中 PFGE 分子分型结果显示 2010 年的 15 株疫情分离株有 14 株相似度为 100%,有 1 株菌 VC201014 与上述 14 株菌株仅存在 2 个条带的差异,相似度为 96.15%。该结果表明,2010 年 9 月初至 10 月初,散在于江苏省徐州、淮安、宿迁、南京 4 个地市的 O1 群霍乱疫情(包括 1 起霍乱暴发)可能是有关联的暴发流行,属于非典型埃尔托型霍乱弧菌的优势克隆簇(PFGE 带型为 KZGN1101.CN0769)在人群中引起的广泛流行。通过查询全国霍乱弧菌 PFGE 数据库(<https://219.141.175.205>),发现江苏省暴发疫情图谱与同年安徽蒙城霍乱暴发疫情图谱相同,提示两地的疫情有着共同的传染源。研究还发现,发生在连云港的 O1 群霍乱疫情(VC201014)与上述疫情没有明确的相关性,是一起独立散发疫情。1996 年和 1999 年霍乱疫情的病原同为非典型埃尔托型霍乱弧菌,但是 PFGE 分子分型

结果显示其与 2010 年的霍乱疫情分离株相似度不高,不属于同一克隆簇,说明虽然江苏省的 O1 群霍乱疫情自 2000 年以来处于低发状态,但在此期间,O1 群埃尔托型菌株积累了许多基因水平的改变。

目前,霍乱等多种传统传染病的发病率较上世纪七八十年代明显下降,从传统的流行病学数据如发病率、三间分布数据等很难再侦测到暴发和流行。PFGE 作为细菌分子分型技术的“金标准”,具有很高的特异性和分辨力^[15],可以发现某些菌型引起的跨地区流行和暴发。所以应加强分子水平的监测并且及时进行实验室数据的交流、整合和比较分析,及时发现潜在的流行菌型以及疾病暴发和流行趋势,进一步提升传染病预防控制的能力^[16]。

[参考文献]

- [1] 李凤娟, 阚 飙, 王多春. 非 O1/O139 群霍乱弧菌: 流行、致病因子和耐药[J]. 疾病监测, 2014, 29(3): 239-242
- [2] 袁玉起, 吕 慧, 周海健, 等. 山东省 O139 群霍乱弧菌的分子特征及耐药性研究[J]. 中华预防医学杂志, 2014, 48(6): 456-460
- [3] 朱叶飞, 顾 玲, 张雪峰, 等. 江苏省 1999—2005 年分离的霍乱弧菌耐药谱和毒力基因研究[J]. 江苏预防医学, 2013, 24(1): 7-10
- [4] 卫生部疾病控制司. 霍乱防治手册[M]. 6 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 75-95
- [5] Chow KH, Ng TK, Yuen KY, et al. Detection of RTX toxin gene in *Vibrio cholerae* by PCR[J]. J Clin Microbiol, 2001, 39(7): 2594-2597
- [6] Fields PI, Popovic T, Wachsmuth K, et al. Use of polymerase chain reaction for detection of toxigenic *Vibrio cholerae* O1 strains from the Latin American cholera epidemic[J]. J Clin Microbiol, 1992, 30(8): 2118-2121
- [7] Goel AK, Jain M, Kumar P, et al. Molecular characterization of *Vibrio cholerae* outbreak strains with altered El Tor biotype from southern India[J]. World J Microbiol Biotechnol, 2010, 26(2): 281-287
- [8] Rivera IN, Chun J, Huq A, et al. Genotypes associated with virulence in environmental isolates of *Vibrio cholerae*[J]. J Appl Environ Microbiol, 2001, 67(6): 2421-2429
- [9] 赵 璇, 张 力, 李 杰, 等. 中国 O1 群 El Tor 霍乱弧菌产毒株表型多态性研究[J]. 中华流行病学杂志, 2014, 35(5): 573-575
- [10] Ang GY, Yu CY, Balqis K, et al. Molecular evidence of cholera outbreak caused by a toxigenic *Vibrio cholerae* O1 El tor variant strain in Kelantan, Malaysia[J]. J Clin Microbiol, 2010, 48(11): 3963-3969

- [11] Safa A, Nair GB, Kong RY. Evolution of new variants of *Vibrio cholerae* O1[J]. Trends Microbiol, 2010, 18 (1): 46–54
- [12] Tran HD, Alam M, Trung NV, et al. Multi-drug resistant *Vibrio cholerae* O1 variant El Tor isolated in northern Vietnam between 2007 and 2010[J]. J Med Microbiol, 2012, 61(3): 431–437
- [13] Ghosh-banerjee J, Senoh M, Takahashi T, et al. Cholera toxin production by the El Tor variant of *Vibrio cholerae* O1 compared to prototype El Tor and classical biotypes [J]. J Clin Microbiol, 2010, 48(11): 4283–4286
- [14] 梁未丽, 赵 璇, 张 力, 等. 1961-2010 年中国 O1 群 El Tor 型霍乱弧菌产毒株 ctxB 和 rstR 基因变迁[J]. 中华预防医学杂志, 2014, 48(6): 461–465
- [15] 王 敏, 曹 加, 梅亚宁, 等. 多重耐药鲍曼不动杆菌的聚类分析与病例调查[J]. 南京医科大学学报: 自然科学版, 2014, 34(6): 820–825
- [16] 李 伟, 崔志刚, 阚 飙, 等. 转化预防医学的实践: PulseNetChina[J]. 疾病监测, 2012, 27(2): 88–92
- [收稿日期] 2015-03-24

(上接第 1312 页)

- 及催眠的增强作用[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2011, 25(6): 547–550
- [3] Gupta K, Gupta A, Gupta PK, et al. Dexmedetomidine pre-medication in relevance to ketamine anesthesia: A prospective study[J]. Anesth Essays Res, 2011, 5(1): 87
- [4] Xu GH, Liu XS, Yu FQ, et al. Dreaming during sevoflurane or propofol short-term sedation: a randomised controlled trial[J]. Anaesth Intensive Care, 2012, 40 (3): 505–510
- [5] Deakin JFW, Lees J, McKie S, et al. Glutamate and the neural basis of the subjective effects of ketamine: a pharmacological-magnetic resonance imaging study[J]. Arch Gen Psychiatry, 2008, 65(2): 154–164
- [6] Chiu KM, Lin TY, Lu CW, et al. Inhibitory effect of glutamate release from rat cerebrocortical nerve terminals by α_2 adrenoceptor agonist dexmedetomidine[J]. Euro J Pharma, 2011, 670(1): 137–147
- [7] Do SH, Park SJ, Shin HJ, et al. Dexmedetomidine increases the activity of excitatory amino acid transporter type 3 expressed in *Xenopus* oocytes: The involvement of protein kinase C and phosphatidylinositol 3-kinase[J]. Euro J Pharma, 2014, 738(5): 8–13
- [8] McVey JD, Tobias JD. Dexmedetomidine and ketamine for sedation during spinal anesthesia in children[J]. J Clin Anesth, 2010, 22(7): 538–545
- [收稿日期] 2015-01-14