

· 综述 ·

抗生素药物抗体与易感基因研究进展

叶水文, 饶美英, 余玲*

南昌大学第二附属医院输血科, 江西 南昌 330006

[摘要] 近年来, 抗生素不合理使用造成的包括过敏、耐药抗药、溶血等不良反应已成为威胁人类健康的全球性问题, 诸多国家均严格控制抗生素用量, 避免不必要的抗生素使用, 以减轻在全球范围内传播的耐药抗药问题。同时, 对抗生素药物抗体易感基因的筛查与鉴定成为克服抗生素不良反应的关键。文章对近年来国内外抗生素使用情况、不良反应、抗生素药物抗体易感性与易感基因的关系、药物抗体易感基因筛查鉴定等方面的研究进展进行综述, 对于今后我国抗生素类药物临床使用和用药预警、抗生素抗体易感基因研究等具有重要意义。

[关键词] 抗生素; 药物抗体; 易感基因; 疾病防治

[中图分类号] R978.1

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2021)01-135-06

doi:10.7655/NYDXBNS20210126

Research progress of antibiotic drug antibodies and susceptibility genes

YE Shuiwen, RAO Meiyang, YU Ling*

Department of Blood Transfusion, the Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, China

[Abstract] In recent years, the adverse reactions caused by irrational use of antibiotics, including allergy, drug resistance and hemolysis, have become a global problem threatening human health. Many countries strictly control the use of antibiotics to avoid unnecessary use of antibiotics, so as to reduce the spread of drug-resistant and drug-resistant problems in the world. At the same time, screening and identification of antibiotic susceptibility genes is the key to overcome the adverse reactions of antibiotics. This paper reviews the research progress of antibiotic use, adverse reactions (ADR), the relationship between antibiotic susceptibility and susceptibility genes, screening and identification of drug antibody susceptibility genes in recent years, which is of great significance for the clinical use and early warning of antibiotics, and the research of antibiotic antibody susceptibility genes in China.

[Key words] antibiotic; drug antibody; susceptibility gene; disease prevention and treatment

[J Nanjing Med Univ, 2021, 41(01): 135-140]

1 国内外抗生素使用现状

随着科技进步和医学发展, 市场上各种药物层出不穷。其中, 抗生素应对各种感染功不可没。抗生素是由微生物(包括细菌、真菌、放线菌属)或高等动植物在生活过程中所产生的具有抗病原体或其他活性的一类次级代谢产物, 分为天然品和人工合成品, 天然品由微生物直接产生, 人工合成品是在天然抗生素的基础上进行化学结构改造获得的

产品, 往往具有更好的治疗效果。抗生素的用药范围很广, 对许多细菌、衣原体、支原体、螺旋体以及恶性肿瘤细胞都有抑杀作用, 对人类战胜疾病起着举足轻重的作用^[1]。目前上市的抗生素已有14大类、上千个品种。按照其用途不同可分为: ①抗细菌抗生素: 对革兰阴性或阳性细菌有抗菌活性的药物, 临床使用的大部分抗生素均为此类; ②抗真菌抗生素: 包括灰黄霉素、两性霉素B、制霉菌素, 咪唑类; ③抗肿瘤抗生素: 更生霉素、博来霉素、阿霉素及米托蒽醌等; ④抗病毒抗生素: 阿糖腺苷; ⑤抗结核抗生素: 链霉素; ⑥畜用农用抗生素; ⑦其他微生物药物。常用的抗细菌抗生素包括: β -内酰胺类、大

[基金项目] 江西省卫生健康委科技计划(20204233)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: 317877422@qq.com

环内酯类、喹诺酮类、氨基糖苷类、糖肽类等。其中使用频率最高的 β -内酰胺类抗生素主要有:①青霉素类:青霉素、阿莫西林、氨苄西林;②头孢菌素类:头孢拉定、头孢呋辛、头孢他啶、头孢噻肟、头孢哌酮等。

虽然抗生素在应用初期挽救了许多生命,但随着越来越多的抗生素类药物上市,这把“双刃剑”正在显示出它令人担忧的一面。自上世纪起,世界各地出现不同程度的抗生素不合理使用现象^[2-3],如在食物和水中长期添加抗生素,在动物饲料中添加抗生素作为家禽的生长促进剂^[4-5],根据美国疾病控制与预防中心(CDC)报道,每5人中就有4人在1年之内使用过抗生素^[6]。经过严格管控,2011—2014年,全美门诊部、医生办公室和急诊室等门诊机构的抗生素处方减少了5%,但处方仍然存在改进空间,并且CDC估计门诊处方中有30%的抗生素是不必要的。即使在需要抗生素的情况下,医生并未开具国家指南推荐的更具针对性的一线药物,这种情况在美国南部更为多见^[7]。此外,根据2018年欧盟公共医疗数据报告显示,经过用量调控后,欧盟/欧洲经济区系统使用抗菌药物的平均总量(社区和医院部门总和)为每1 000名居民每天20.1 DDD(限定日剂量, defined daily dose),处于正常范围。2009—2018年期间,多数欧洲国家对抗生素使用情况进行了严格控制,使得抗生素使用量出现显著下降^[8]。

在我国,抗生素药物的人均消耗量巨大:平均每人每年约140 g,抗生素类药物在医院的应用率达到80%以上;在禽类饲养和水产养殖方面,抗生素滥用的问题则更为严重。1996年,欧盟由于在我国出口的鸡肉中检测出抗生素药物残留,从而发布禁令禁止从中国进口禽类肉,此禁令长达5年,我国由此损失了4万吨/年出口量的巨大市场,造成近7 000万美元的外汇损失^[9]。近年来,在我国多个区域,如天津的海河流域、长江三角洲、珠江三角洲等地区都检测到了抗生素环境残留。除此之外,国产奶粉和牛奶检出阳性率分别为57%和31%,但是作为对照的进口产品阳性率均为0^[10]。由此可见,我国抗生素使用情况不容乐观,盲目使用抗生素的现象频发,各行各业为了保证产品质量均使用了超剂量抗生素,对人民生命健康、自然环境平衡乃至物种进化都产生了深远的影响。

因此,我国已出台多项“限抗”政策^[11],国家卫健委联合国家发改委、农业部、教育部等14部门联合制定了《遏制细菌耐药国家行动计划(2016—

2020年)》^[12],对医疗和养殖业的抗生素使用实行严格监督监管。据国家卫健委官方信息显示,我国各地区抗生素使用量逐年减少,2018年监测网中心成员单位的住院患者抗菌药物使用率降低了7.84个百分点;门诊处方抗菌药物使用率降低了6.2个百分点;住院患者平均抗菌药物使用强度下降了17.8个百分点。2012—2016年我国综合性医院门诊患者抗生素使用率整体呈下降趋势,二级医院的抗生素使用率普遍高于三级医院。截至目前, β -内酰胺类抗菌药的使用量最高^[13],我国13种主要耐药菌有8种检出率下降,3种相对稳定,2种略有上升。

抗生素作为常用药,其产生的不良反应已成为全球公共健康领域面临的一项重大挑战。世界卫生组织、世界动物卫生组织,以及美国、欧盟、英国、中国等国际组织、国家和地区纷纷采取了积极措施加以应对。动物体内的一些抗药菌可以通过肉类和其他动物来源的食物传播给人类,或通过直接接触动物传播造成耐药抗药^[14-15]。第一批耐药菌株从医院迅速蔓延到社区,并且在世界各地毫无边际地传播^[16],加速了抗生素抗性基因在环境以及生物体内的传播和扩散,造成群体耐药,当药物研发速度追赶不上耐药菌株的生长速度时,最终可能导致无药可用。

2 抗生素不良反应与药物抗体

抗生素不良反应主要包括:过敏反应(血管神经性水肿、皮肤过敏^[17]、休克^[18]等)、耐药抗药、产生药物抗体^[19]、肝肾毒性、耳毒性(耳蜗及前庭损伤)、胃肠道反应(食欲低下、恶心、呕吐、腹泻、伪膜性肠炎等)、骨骼肌反应(关节痛、肌肉痛等)、中枢神经系统反应(头晕、嗜睡、肢体麻木等)、血管反应(血栓性静脉炎)、血液系统反应(粒细胞缺乏、白细胞减少、骨髓抑制、溶血以及免疫性溶血性贫血^[20]等)、一过性视物模糊、灰婴综合征等,另外抗生素对血糖也有一定影响。一些抗生素需要严格控制使用天数,一旦使用时间过长,会造成二重感染。其中抗生素的耐药抗药是最为棘手的问题之一,可分为获得性耐药和基因突变造成的耐药^[21]。获得性耐药涉及到入侵人体的病原体种群等外部影响因素^[22],而后者往往是以渐进、逐步的方式发展的,通常是由基因突变的积累而产生^[23],这些突变以适度的增量降低了易感性^[24],所以,抗生素耐药与其易感基因的突变密不可分。其中涉及许多生物学、社会学和心理学因素,对人类健康具有深远影响^[25]。

抗生素临床应用广泛、品种最多、进展最快,其产生的药物-药物、药物-机体的相互作用十分复杂。因此,医疗机构建立了严格的抗生素分级使用原则,严格控制抗生素使用,开展抗生素使用情况调查和报告,并进行相关药物抗体的检测。药物抗体是指患者在服用药物之后,导致机体产生的抗药物的抗体并引起发热、疼痛、血压降低、呼吸困难、药物诱导的免疫性溶血性贫血(DIHA)等症状。抗生素类药物(青霉素及其衍生物和头孢菌素类)是导致机体产生抗体的常用药物之一。在一项针对哌拉西林药物抗体的检测中发现,病例组产生药物抗体的阳性率远远高于对照组,入院后接受哌拉西林治疗的病例组患者新增抗体阳性率也远远高于对照组,且用药后出现血红蛋白明显下降,说明使用哌拉西林易产生药物抗体。因此,有必要对抗生素药物抗体进行实时检测,监督临床合理用药^[26]。除此之外,哌拉西林可诱导产生免疫性溶血性贫血,早在1994年就报告第1例哌拉西林致敏溶血性贫血,此后哌拉西林的不良反应有许多研究报道^[27-28],包括全身性系统反应(含过敏性休克)、皮肤黏膜过敏^[29]、神经系统反应、消化系统反应^[30]、红细胞破坏、粒细胞减少、关节酸痛等不良反应^[31]。另外,据文献报道,在181例样本中检测到抗青霉素类抗体8例,其中4例有明显溶血反应^[32]。针对使用过抗生素药物的327例样本检测数据显示,13例检出存在抗药物抗体,占4.0%,有4例出现明显溶血反应^[33]。

药物抗体的产生有多种机制,药物在初次进入机体时,即可与血清蛋白结合成为完全抗原,刺激机体产生抗体(多为IgG或IgM)。再次使用该药物时,药物就会与药物抗体形成免疫复合物,然后被非特异地吸附到红细胞,并激活补体,破坏红细胞,产生血管内溶血^[34];或者通过半抗原机制,药物进入机体后, β -内酰胺环打开,然后与血浆和组织蛋白结构中的氨基以共价结合,由半抗原变成全抗原,诱导机体产生IgG抗体,随后与表面吸附有青霉素的红细胞相互作用,造成红细胞破坏溶解而导致贫血。因此,药物诱导的DIHA与药物抗体的产生存在密切关系,作为抗生素类药物引起的不良反应之一,应引起高度重视。

3 产生药物抗体的影响因素

我国是世界上最大的抗生素生产国和消费国之一,其在医药、畜牧和水产养殖业的盲目随意用药、交叉用药、长期过量使用和违法使用未经批准

的抗生素等现象,造成了环境中抗生素污染日益增多,药物导致的不良反应也日益增多并广泛蔓延,对疾病治疗造成极大障碍,加上使用抗生素时患者教育不足、缺乏治疗和控制感染指南、医生在合理使用抗生素方面缺乏科学的信息、政府缺乏关于合理使用抗生素的官方政策等都成为影响药物合理使用和产生药物抗体的重要因素^[35]。在抗生素使用过程中,有些患者用药后产生的药物抗体可在一段时间后消除,而另一些患者则会一直携带该药物抗体,这两种患者再次用药时都会出现不同程度的不良反应,造成这种现象的机制有待进一步研究。

在肿瘤及炎症性疾病中的研究发现,药物抗体的存在大大减弱了药物的治疗作用,且这种药物抗体的产生与相关基因的缺失或变异有关^[36],这一思路同时也对研究抗生素耐药抗药和药物抗体的产生指明了方向。因此,抗生素不良反应的出现以及药物抗体的产生均与基因突变有关,三者之间存在一定调控关系。我们认为某些基因具有调控药物抗体产生和诱导不良反应的作用,找到调控药物抗体易感性的开关——易感基因,阻断药物抗体产生,就有望遏制抗生素不良反应,对疾病的治疗起到积极作用。

4 抗生素抗体易感性与易感基因

现代医学研究表明,大多数疾病是多种环境因素和遗传体质共同作用的结果,对健康不利的遗传体质所对应的一些与疾病发生相关的基因型称为疾病易感基因,这些基因也可能调控机体对药物的敏感性,从而影响药物疗效。

前期研究发现,抗生素药物抗体检出率主要集中在 β -内酰胺类药物中,且多数患者可在用药后产生并携带药物抗体^[37],患者再次用药时会导致DIHA等不良反应,因此需要避免再次使用该种抗生素^[38]。目前,国内外对抗生素使用的监管力度逐渐加大,避免预防性用药等不必要的抗生素使用^[39],有效遏制了抗生素引起的药物不良反应,但无法从根本上杜绝药物不良反应。

我国对于药物不良反应的研究,也仅仅停留在观察药品与其不良反应的因果关系上,而研究疾病表型与基因型之间的关系,可以揭示药物不良反应的发生机制,调整临床治疗方案。因此,抗生素药物抗体的产生与其内在基因型的关系成为解决这一问题的关键,鉴定易感基因可以揭示抗生素抗体产生、抗生素耐药和引起DIHA机制的内在联系,

对于指导抗生素类药物合理使用具有重要意义。但目前国内外对抗生素药物抗体相关易感基因鉴定鲜有研究,故开展此研究可以进一步揭示抗生素药物抗体相关易感基因,明确抗生素药物抗体产生机制。

5 抗生素药物抗体易感基因的筛查鉴定

一般认为基因不稳定的串联扩增会导致抗性的发生。由于其不稳定性、低频率和短暂性,给检测和研究造成了巨大挑战。传统的研究方法往往通过复杂的体外实验、数学模型、动物感染模型和临床研究来揭示抗生素暴露产生的影响。这种方法无法应对复杂的环境污染和抗生素滥用导致的严重交叉耐药和异质耐药。近年来,出现了许多鉴定基因功能的新兴技术手段,如全基因组关联分析(GWAS)、宏基因组学(metagenomics)、高通量测序(HTS)等,样本经处理后进行测序、表型与基因型的分析与研究。不少国内外学者已确定了诸多炎症性疾病^[40]、肿瘤^[41]和感染性疾病^[42]的易感基因,这为抗生素药物抗体易感基因的筛查鉴定,以及研究药物不良反应与易感基因的调控关系提供了有效的技术方法^[43-44]。有报道称,研究人员应用宏基因组学^[45]、GWAS^[46-47]等实现了多种抗生素抗性基因的鉴定,其中包括 β -内酰胺类抗生素^[48]。研究表明,CYP3A4 rs2242480/CT、IFNGR1、IL-4R α rs1801275、rs20541、rs1881457和rs1800925(单倍型CCT和CAC)与 β -内酰胺类抗生素过敏有关^[49]。因此,抗生素药物抗体易感基因筛查可以将以上基因作为候选靶标,一方面鉴定已有的抗生素易感基因与抗生素抗体易感性之间的关联,另外一方面也便于定位和鉴定新发现的抗生素抗体易感基因,在此基础上,结合全转录组学(RNA-seq)、全基因组学(WES)和单细胞测序(scRNA-seq)等分析方法,进一步研究导致药物易感性下降的突变位点、突变方式、突变结果、疾病显著性关联位点与诱导因素之间的关系,通过对突变基因单核苷酸多态性进行连锁不平衡(LD)分析,构建单倍型(haplotype),将耐药抗药表型与基因型联系起来,筛查鉴定出导致抗生素药物抗体的新的易感基因,明确药物抗体的易感基因与年龄、性别、遗传易感性以及调控异质不良反应之间的关系,从基因水平阐明抗生素药物抗体产生的机制及药物抗体与易感基因多态性的关联。

6 小结与展望

抗生素类药物作为目前占据市场份额较大的

常用药之一,未来在各行各业的使用可能取决于其耐药抗药和使用模式的变化^[50],其使用情况仍然是临床合理用药和处方审核的重点。患者对抗生素的误解、医生诊疗习惯、医疗机构缺少用药前的体外诊断方法、抗生素导致药物抗体机制不明确等都对抗生素的合理使用产生了很大影响。虽然国内已研发出药物致敏红细胞技术与微柱凝胶检测体系相结合的检测方法,可有效检测人体部分药物抗体,但针对已上市的多种抗生素而言还远远不够,无法为临床用药预警和抗生素不良反应的应对提供满意的解决方案。在以往研究中,多数都集中于对细菌耐药基因的研究,而甚少对人体与细菌之间发生反应的机制进行深入探讨,这种异质性恰恰是主导人体在使用抗生素类药物后是否发生不良反应的关键。因此,我们认为解决抗生素不良反应问题应从两方面着手:一是加强患者用药宣传与指导,避免不必要的抗生素使用,利用现有的实验室检测方法指导临床用药,通过药师干预,加强临床医师抗生素类药物使用的宣教和管理,不能仅通过皮试以及药物过敏史判断是否用药;二是鉴定抗生素药物抗体易感基因,明确调控抗生素耐药抗药、溶血、产生药物抗体以及调节药物易感性的易感基因,提供有效的干预方式,这对于深入探讨抗生素不良反应的机制、指导抗生素合理使用和抗生素药物研发等具有重要意义。未来,患者通过血液检测易感基因来获知适合自身的用药信息将成为可能,不仅能够一定程度上推动新一代基于基因检测的体外诊断方法的建立和完善,还能为用药预警、精准医疗和疾病预防提供多方位的帮助。

[参考文献]

- [1] 刘颖,王晓燕,檀晓燕,等. 浅析我国抗生素滥用的原因及防范措施[J]. 求医问药(学术版), 2012, 10(5): 231-232
- [2] WIRTZ V J, CORBETT K K. Uso de antibióticos en México: revisión de problemas y políticas [J]. Salud Pública Méx, 2008, 50(4): 480-487
- [3] VAN DRIEL M L, DE SUTTER A, DEVEUGELE M, et al. Are sore throat patients who hope for antibiotics actually asking for pain relief? [J]. Ann Fam Med, 2006, 4(6): 494-499
- [4] WEGENER H C, AARESTRUP F M, JENSEN L B, et al. Use of antimicrobial growth promoters in food animals and *Enterococcus faecium* resistance to therapeutic antimicrobial drugs in Europe [J]. Emerg Infect Dis, 1999, 5(3): 329-335

- [5] ANGULO F J, NUNNERY J A, BAIR H D. Antimicrobial resistance in zoonotic enteric pathogens [J]. *Rev Sci Tech*, 2004, 23(2): 485-496
- [6] CDC: 4 out of 5 Americans prescribed antibiotics each year, 2013 [EB/OL]. (2013-04-11) [2020-08-18]. <https://www.cbsnews.com/news/cdc-4-out-of-5-americans-prescribed-antibiotics-each-year/>
- [7] Antibiotic use in outpatient settings. 2017 [EB/OL]. (2019-12-05) [2020-08-18]. <https://www.cdc.gov/antibiotic-use/stewardship-report/outpatient.html>
- [8] Antimicrobial consumption in the EU/EEA [EB/OL]. (2018-12-08) [2020-08-18]. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Antimicrobial-consumption-EU-EEA.pdf>
- [9] 朱其太, 于维军, 颜景堂. 密切关注欧盟禁用抗生素规定确保动物源性食品出口安全 [J]. *山东家禽*, 2003 (4): 43-45
- [10] 陈超琼. 抗生素在中国东南沿海沉积物中的分布初探 [D]. 上海: 华东师范大学, 2017
- [11] 国家卫生健康委办公厅关于持续做好抗菌药物临床应用管理工作的通知 [EB/OL]. (2019-03-29) [2020-08-18]. http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-07/24/content_5529693.htm
- [12] 关于印发遏制细菌耐药国家行动计划(2016-2020年)的通知 [EB/OL]. (2016-08-25) [2020-08-18]. http://www.gov.cn/xinwen/2016-08/25/content_5102348.htm
- [13] 李丹丹. 2012-2016年我国综合性医院抗生素使用趋势分析 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2019
- [14] ANDERSSON D I. Persistence of antibiotic resistant bacteria [J]. *Curr Opin Microbiol*, 2003, 6(1): 452-456
- [15] ANDERSON A D, NELSON J M, ROSSITER S, et al. Public health consequences of use of antimicrobial agents in food animals in the United States [J]. *Microb Drug Resist*, 2003, 9(4): 373-379
- [16] KUNIN C M. Resistance to antimicrobial drugs-a worldwide calamity [J]. *Ann Intern Med*, 1993, 118(7): 557-561
- [17] 于丽, 李艳瑛, 李晋宝, 等. 348例β-内酰胺类抗菌药物不良反应报告分析 [J]. *中国医院用药评价与分析*, 2008, 8(10): 790-792
- [18] 秦松, 于浩, 孙晓阳. β-内酰胺类抗菌药物不良反应619例报告分析 [J]. *药学与临床研究*, 2009, 17(6): 505-508
- [19] 董林, 包进, 徐菲, 等. 血浆及红细胞中三种常用β-内酰胺类抗生素的药物性抗体检测 [J]. *山东医药*, 2020, 60(20): 29-32
- [20] 郝宝岚, 王艳. β-内酰胺类抗生素诱导免疫性溶血性贫血的发病机制 [J]. *河南医学研究*, 2019, 28(8): 1529-1530
- [21] DRLICA K. The mutant selection window and antimicrobial resistance [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2003, 52(1): 11-17
- [22] ZHAO X, DRLICA K. Restricting the selection of antibiotic-resistant mutant bacteria: measurement and potential use of the mutant selection window [J]. *J Infect Dis*, 2002, 185(4): 561-565
- [23] DRLICA K. Antibiotic resistance: can we beat the bugs [J]. *Drug Discov Today*, 2001, 6(14): 714-715
- [24] DRLICA K, ZHAO X. Mutant selection window hypothesis updated [J]. *Clin Infect Dis*, 2007, 44(5): 681-688
- [25] FRANCO B E, ALTAGRACIA M M, SÁNCHEZ RODRÍGUEZ M A, et al. The determinants of the antibiotic resistance process [J]. *Infect Drug Resist*, 2009, 2: 1-11
- [26] 贾中华, 吴芳, 席玲霞, 等. 住院患者人群哌拉西林抗体检测 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2018, 38(12): 1762-1763
- [27] 樊王冬, 陈丹镛, 周家青, 等. 头孢唑肟致溶血性贫血的文献分析 [J]. *中国药房*, 2016, 27(25): 3595-3597
- [28] 朱雪, 刘蕾, 焦晋山. 头孢类抗生素致敏红细胞的检测 [J]. *临床血液学杂志(输血与检验)*, 2016, 29(3): 453-455
- [29] JOHNSON S T, WEITEKAMP L A, SAUER D E, et al. Piperacillin-dependent antibody with relative specificity reacting with drug treated red cells and untreated red cells in the presence of drug [J]. *Transfusion*, 1994, 34(Suppl): 70
- [30] 黄建伟. 哌拉西林钠舒巴坦钠不良反应45例 [J]. *临床合理用药杂志*, 2016, 9(2): 74-75
- [31] 杨媛, 张威, 毛璐, 等. 哌拉西林钠他唑巴坦钠致白细胞减少的临床特征分析 [J]. *中国医院药学杂志*, 2014, 34(7): 550-552
- [32] 杨启修, 朱自严. 药物包被的红细胞检测血液中抗抗生素抗体 [J]. *现代免疫学*, 2010, 30(3): 243-247
- [33] 曹盛. 微柱凝胶免疫实验检测患者血液中抗抗生素抗体 [J]. *中国社区医师(医学专业)*, 2012, 14(25): 256-257
- [34] 林果为. *实用内科学* [M]. 13版. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 2467-2470
- [35] AIDARA-KANE A, ANGULO F J, CONLY J M, et al. World Health Organization (WHO) guidelines on use of medically important antimicrobials in food-producing animals [J]. *Antimicrob Resist Infect Control*, 2018, 7(1): 7
- [36] HORN S, LEONARDELLI S, SUCKER A, et al. Tumor CDKN2A-associated JAK2 loss and susceptibility to immunotherapy resistance [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2018, 110(6): 677-681
- [37] 焦伟, 莫柱宁, 蒋文胜, 等. 临床常用β内酰胺类抗菌药物抗体的检测 [J]. *中国输血杂志*, 2018, 31(1): 44-47

- [38] 王维忠,马莹,褚文静. 306例 β -内酰胺类抗菌药物不良反应报告分析[J]. 实用药物与临床,2012,15(5):290-293
- [39] BALLOW M,PARIS K,DE LA MORENA M. Should antibiotic prophylaxis be routinely used in patients with antibody-mediated primary immunodeficiency?[J]. J Allergy Clin Immunol Pract,2018,6(2):421-426
- [40] GUZMÁN-GUZMÁN I P,REYES-CASTILLO Z,MUÑOZ-BARRIOS S, et al. Polymorphisms and functional haplotype in PADI4; further evidence for contribution on rheumatoid arthritis susceptibility and anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in a western Mexican population [J]. Immunol Lett,2015,163(2):214-220
- [41] RANTAPÄÄ DAHLQVIST S, ANDRADE F. Individuals at risk of seropositive rheumatoid arthritis: the evolving story[J]. J Intern Med,2019,286(6):627-643
- [42] ASHRAF S Q, NICHOLLS A M, WILDING J L, et al. Direct and immune mediated antibody targeting of ERBB receptors in a colorectal cancer cell-line panel [J]. Proc Natl Acad Sci U S A,2012,109(51):21046-21051
- [43] MENNA R. IgG and Fc γ receptors in intestinal immunity and inflammation[J]. Front Immunol,2019,10:805-809
- [44] DU Y,CUI Y,LIU X, et al. Contribution of functional LILRA3, but not nonfunctional LILRA3, to sex bias in susceptibility and severity of anti-citrullinated protein antibody-positive rheumatoid arthritis [J]. Arthritis Rheumatol,2014,66(4):822-830
- [45] ALLEN H K,MOE L A,RODBUMRER J, et al. Functional metagenomics reveals diverse beta-lactamases in a remote Alaskan soil[J]. ISME J,2009,3(2):243-251
- [46] FARHAT M R,FRESCHI L,CALDERON R, et al. GWAS for quantitative resistance phenotypes in *Mycobacterium tuberculosis* reveals resistance genes and regulatory regions[J]. Nat Commun,2019,10(1):2128-2193
- [47] LAI Y P,IOERGER T R. Exploiting homoplasmy in genome-wide association studies to enhance identification of antibiotic-resistance mutations in bacterial genomes [J]. Evol Bioinform Online,2020,16:1176934320944932
- [48] DONATO J J,MOE L A,CONVERSE B J, et al. Metagenomic analysis of apple orchard soil reveals antibiotic resistance genes encoding predicted bifunctional proteins [J]. Appl Environ Microbiol,2010,76(13):4396-4401
- [49] LI J,LIU X Y,LI L J, et al. Correlation analysis of gene polymorphisms and β -lactam allergy [J]. J Zhejiang Univ Sci B,2015,16(7):632-639
- [50] WALSH C. Antibiotics: actions, origins, resistance [M]. Washington DC: ASM Press,2003:285-295

[收稿日期] 2020-11-06



欢迎关注本刊微博、微信公众号!