

## • 综述 •

## 乳腺癌中微钙化的形成与肿瘤特征及预后之间相关性

吴翊楠, 刘胜春

(重庆医科大学附属第一医院, 重庆 400000)

**摘要:** 乳腺 X 线摄片检查为现阶段常见乳腺恶性肿瘤筛查手段之一, 微钙化为其上常见的影像学特征, 近年来也有越来越多的研究发现, 钙化与乳腺恶性肿瘤的预后因素相关, 目前广为承认的预后判断因素如肿瘤尺寸、免疫组织化学中性激素受体状态 (HR)、腋窝淋巴结受累情况等, 均与乳腺恶性肿瘤中的钙化有着统计学相关性<sup>[1]</sup>。本文将回顾、总结、概括既往关于乳腺癌中恶性钙化的形成、与病理学特征、腋窝淋巴结状态、预后生存之关联的研究成果, 为之后的临床研究提供思路及方向。

**关键词:** 乳腺癌; 微钙化; 乳腺钼靶; 雌激素受体; 孕激素受体; Her-2 过表达; 乳腺癌预后

**中图分类号:** R73

**文献标识码:** A

**DOI:** 10.3969/j.issn.1671-3141.2021.62.024

**本文引用格式:** 吴翊楠, 刘胜春. 乳腺癌中微钙化的形成与肿瘤特征及预后之间相关性 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2021, 21(62): 80-82.

## 0 引言

作为全球女性发病率最高的恶性肿瘤之一, 乳腺癌近年的发病率正逐渐升高<sup>[2-3]</sup>。然而伴随乳腺癌筛查、诊疗方式的逐年进步与更新, 与发病率升高相对的正是乳腺癌患者的生存率也逐年升高<sup>[4]</sup>。既往已有相当数量的研究与指南证实, 较之晚期乳腺癌, 早期乳腺癌的临床治疗收益更大<sup>[2]</sup>。

钙化灶往往于尚无临床症状的乳腺癌中, 作为最早出现的特征之一, 此时乳腺癌大多属原位癌, 且在其进展为浸润性癌前, 为开展手术的良好时机。近年来, 越来越多的研究发现, 钙化与乳腺恶性肿瘤的预后相关。目前广为承认的预后因素如肿瘤尺寸大小、免疫组织化学标志、腋窝淋巴结受累状态、组织学分级等, 均与乳腺癌患者的钼靶摄片中表现的钙化有统计学相关性。目前, 乳腺钼靶摄片作为目前广泛开展的乳腺癌筛查手段, 加强对钼靶摄片上所呈现的钙化灶的监测, 有助于早期乳腺癌的临床诊断、术式选择, 以改善患者临床预后。但同时, 也有一些研究提出乳腺癌中的钙化灶与其预后及复发不存在相关性, 因此对于乳腺癌钙化灶的诊断价值及其研究成果依然存在分歧<sup>[5]</sup>。

## 1 微钙化在乳腺钼靶上的表现及发生率

美国放射学会 (ACR) 将可疑, 即恶性可能性高的微钙化在乳腺钼靶片上的表现分类为: 非定型, 粗糙异质性, 细小簇状、细小线性钙化等。这些钙化被 BI-RADS 分为 4-5 类 (6 类为可确诊恶性)<sup>[6,7]</sup>。细线样或节段样的微钙化多由钙离子沿乳管沉积分布形成, 因此被认为具有高度的恶性风险, 同时簇状分布或散在于整个乳腺的钙化也被认为中度恶性<sup>[8]</sup>。而正如前文所言, 约 90% 的原位癌都合并微钙化, 而其中约 40% 将会进展为浸润癌<sup>[9]</sup>。这一比例并不低, 因此已经有研究提出, 钼靶微钙化作为浸润性导管癌的较差预后因素, 它的预测价值甚至仅次于腋窝淋巴结受累<sup>[10]</sup>。

而对于乳腺癌中钙化的发生率, 目前各研究说法也不尽一致。其数据范围相差很大, 已报道的钙化发生率从 15% 至 90% 不等, 当然, 这也与各研究的主体对象特征不同相关。早期对钙化进行相关研究的 Tabar 及其团队于 2004 年发表的结论中, 包含铸型、粉末状、碎石状钙化在内所有合并钙化的乳腺癌患者占总体的 17%<sup>[11]</sup>, 其研究对象为肿瘤尺寸集中于 1-14mm 的早期乳腺癌, 而在后续的研究报道中, 钙化在所有钼靶所见病变中的发生率可达到 60%-90%, 在纯 DCIS 的研究对象群体中, 这一比例甚至高达 90%<sup>[11]</sup>。我们查阅了近年关于乳腺癌中钙化的其他一些报道, 其所观察到的钙化发生率也并不一致。无法触及、无临床体征的乳腺癌中, 钙化发生率为 30%-50%<sup>[5]</sup>, 早期甚至更高, 有报道发生率达到 69.6%<sup>[12]</sup>。然而, 在可触及、合并肿块的乳腺癌患者群体中, 钙化的发生率相对而言则是下降的, 普遍介于 10%-40% 之间。对此, 我们认为这也与目前钙化在乳腺恶性肿瘤中的发生的

关联因素尚不明确有关, 研究对象群体中潜在关联因素的具备有否, 自然将对所呈现的钙化及其发生率造成影响。

## 2 乳腺癌中微钙化的成分及作用机理

长期以来, 众多研究已证实微钙化为导管内癌 (DCIS) 的常见成分, 乳腺癌中钙化的形成被认为发生在坏死区域。它由快速增殖的肿瘤细胞耗尽血液供应引起的, 导致肿瘤细胞死亡, 随后微环境中的酸中毒增加, 最终导致导管中钙的积累。如前文所言, 约 90% 的原位癌都合并微钙化, 而其中约 40% 会进展为浸润癌<sup>[9]</sup>。大样本研究和更先进的技术<sup>[6,7]</sup>已将微钙化基于化学成分为了两个类别。I 型钙化由草酸钙 [ $\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ] 组成, 仅于良性肿瘤中发现, II 型钙化由羟基磷灰石 [ $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ] 组成, 于良性或恶性肿瘤中均有发现<sup>[13,14]</sup>。

其中, 在恶性乳腺肿瘤中发现的羟基磷灰石组分钙化, 其晶体可以通过直接的细胞-晶体相互作用刺激钙离子从细胞外介质进入细胞内, 引起细胞内钙离子迅速达到瞬时的峰值。HA 晶体也可被细胞吸收从而进入溶酶体途径。总而言之, 这两种机制均可导致细胞内双相钙离子的增加, 从而激活增殖和迁移信号传导途径, 以及炎症介质的上调<sup>[5]</sup>。

HA 促使炎症介质的上调, 这种增加可能是由 COX-2 (环氧合酶-2) 的表达增加所致。McCarthy 的研究团队已在 2001 年报道了 HA 晶体上调 COX-2 表达<sup>[15]</sup>, 该团队在使用阿司匹林阻断 COX-2 活性的实验中发现, 该阻断效应可导致 HA 刺激细胞中 PGE2 的减少, 而 COX-2 是广泛共识的乳腺肿瘤进展的重要启动子。因此, 微钙化与 COX-2 表达上调之间的联系, 这可能与一些既往报道的微钙化相关原位乳腺癌 (DCIS) 表现出侵袭性较强有关<sup>[15,16]</sup>。

## 3 微钙化与免疫组织化学

乳腺癌在钼靶片上所表现的可疑钙化与肿瘤组织的免疫组化标记同样密切相关。根据 ACR BIRADS 标准, 此处可疑钙化指碎石型、铸型、节段型、沿导管形成钙化。尤其铸型钙化, 已有多项研究证实了乳腺钼靶中发现的可疑钙化与 ER、PR 表达及 Her-2 过表达相关<sup>[17,21]</sup>。

## 3.1 微钙化与 HER2 过表达

微钙化与 Her-2 过表达之间也存在研究证实的关系。复旦大学 2013 年 (10) 进行的一项临床研究表明, 伴微钙化的乳腺癌类型多为 Her-2 过表达型。该团队的研究发现, 同为肿瘤组织学 2 级, 雌、孕激素受体阳性而 Her-2 低表达的乳腺癌患者较之雌、孕激素阴性而 Her-2 过表达的患者具有更好的生存。而 Her-2 作为国际公认的评估预后指标, 转移复发、RFS 及 OS 等预后评估标准均与 Her-2 过表达相关呈正相关<sup>[21]</sup>。由此结果可推断, 钙化或与 Her-2 的过表达相关, 从而间接影响乳腺癌患者的预后。尤其在 20 岁-45 岁的患者群体中, 既往已有研究<sup>[22]</sup>得出对比, Her-2 过表达乳腺癌中

钙化出现概率为 65%，Her-2 阴性乳腺癌中为 21%，这进一步从临床证据说明了在较年轻的患者群体中，钙化往往与预后不良因素相关，从而间接影响患者的预后，这一结果是得到随访证据证实的<sup>[16,23]</sup>。

尽管这一观点已被多项临床研究所重复证实，然而 Her-2 过表达如何影响钙化形成的生物学基础尚在进一步探讨之中，已有 META、微生物芯片的阵列分析证实高度可疑钙化与不合并高度钙化患者之间，ERBB2 基因的表达存在差异，在这项研究中，将细线性或细分支钙化认为是高度恶性，在高度恶性钙化的分组中，ERBB2 基因上调(2.474 倍， $P < 0.001$ )。同时基因本体分析显示，具备高度可疑钙化的乳腺癌病灶中，免疫、防御和炎症反应也降低，对比不合并高度可疑钙化的乳腺癌病灶。同时高度可疑钙化与 DCIS、粉刺性坏死显著相关(与我们的结果一致)，而与 HR、淋巴结状态、病理组织学类别无关<sup>[21,24]</sup>。

### 3.2 微钙化与雌、孕激素受体表达

钙化与雌激素、孕激素受体表达亦存在已被部分研究证实的关系。2017 年针对西部地区患者群体的一项回顾性研究<sup>[2]</sup>提出，较之不伴随微钙化的乳癌患者，伴随钙化的患者其肿瘤中雌激素、孕激素表达呈低表达状态，当然，对此也有不同的结论。截至目前，对于钙化与 HR 表达状态的相关性仍然存在争议。既往已有研究表明，伴有钙化比不伴钙化的乳腺癌患者更倾向于表现为不良的病理特征，免疫组织化学结果也多以 HR 阴性或 Her-2 过表达为主<sup>[20,25]</sup>，而 KARAMOUZIS<sup>[12]</sup>的研究结果显示，触诊阴性(non-palpable)且伴随钙化的患者中，HR 多呈现出阳性表达，亦有其余学者提出乳腺癌患者中钙化的表达与激素受体的表达存在一种正相关的关系<sup>[25]</sup>。但因免疫组织化学检测这一技术，在世界各地的开展程度与准确性存在时间差异，故而目前尚无统一论，亟需样本数量更多的前瞻性实验证实。

## 4 微钙化与临床特征及预后

钙化也与肿瘤更高的组织学分级呈正相关。NYANTE<sup>[25]</sup>分析了 8000 例浸润性乳腺癌，提出了钙化与乳腺癌组织学分级呈正相关的观点。相比低组织学分级或原位恶性肿瘤，高组织学分级肿瘤与合并钙化呈正相关。并且，相比于导管癌，微钙化与激素受体阴性、大小  $> 35\text{mm}$  及小叶肿瘤呈负相关。同时，微钙化和原位癌组分之间的关联限于 BI-RADS 4 类和 5 类钙化，而在 BI-RADS 2 类或 3 类钙化之间(钼靶上的 2 类和 3 类钙化普遍认为其为良性)则不存在<sup>[25]</sup>，只于 BI-RADS 3 类和 4 类的肿瘤中尺寸与钙化的关联中呈现显著关联<sup>[26]</sup>，但并未指出 3 类钙化的检出结果的良恶性，但随着影像学标准的逐年变化，2003 年或之后与 1998 年或更早时期相比，诊断的 BI-RADS 3 类较少，可能是由于评价标准不一致所导致<sup>[26]</sup>。

腋窝淋巴结受累与否同样是临床上常见判断患者预后及转移情况的重要指标，因此在既往针对钙化的研究中，腋窝淋巴结的受累情况往往与患者预后情况一起作为研究对象。乳腺钼靶上的微钙化与腋窝淋巴结受累情况、肿瘤的组织学分级亦有关联。

可以确定的是，微钙化与患者更差的预后具有显著的统计学关联。Ling 的研究也发现，与不合并钙化的女性相比，合并钙化的女性复发风险增加 2 倍，死于乳腺癌的风险增加 2.4 倍<sup>[10]</sup>。微钙化也与无进展生存期(PFS)相关，尽管与总体生存(OS)无关<sup>[27]</sup>。最新研究发现，合并钙化患者的局部复发风险比为 2.46，转移风险比为 2.24<sup>[19-28]</sup>，这无疑严重影响着患者治疗后的生存质量。甚至已有学者通过对钙化特征更为细致的分类进一步证实，铸型钙化与死亡风险直接相关：在一项对 498 名被诊断为浸润性乳腺癌的患者的研究中，Tsau 等发现，与其他乳腺癌相比，铸型钙化的存在使死亡风险增加了

3.47 倍<sup>[23]</sup>。

这一结论是得到已有研究支持的。Tabar(1)的研究发现，合并铸型钙化的 1-14mm 乳腺恶性肿瘤，其患者 20 年生存率为 55%。在均进行足够范围手术切除的前提下，具有铸型钙化的 T1a、T1b 期及 10-14mm 恶性肿瘤在预后与死亡方面与更晚期肿瘤类似：这种高死亡率与淋巴结阳性、肿瘤尺寸 20-29mm、组织学分级 2 级，或淋巴结阴性、肿瘤尺寸 30-49 mm 且组织学分级 2 级的浸润性导管癌相似。该研究认为，在 1-14mm 乳腺恶性肿瘤中唯一可靠的预后因素是乳腺钼靶中检测到的铸型微钙化，而非传统公认的预后因素，如组织学分级、肿瘤大小、腋窝淋巴结受累情况等，同时 Hong 的研究也证实这一点<sup>[10]</sup>。

另有研究提出，合并微钙化的患者，8 年无复发生存率显著低于未合并钙化患者(77.5% vs 89.2%， $P < 0.01$ )。对比总生存率(OS)，微钙化合并患者的 8 年总生存率为 82.2%，依然低于不合并微钙化患者(91.9%， $P < 0.01$ )<sup>[10]</sup>。总而言之，腋窝淋巴结受累联合高级别的分级，是应用较多的评估乳腺恶性肿瘤预后的危险因素。伴随有微钙化的乳癌患者较之不伴钙化的，腋窝淋巴结转移率更高，侵袭性更强<sup>[28]</sup>。亦有余多个研究报道了伴随微钙化患者其腋窝淋巴结受累率增加<sup>[5,9]</sup>，这显然是与微钙化为 DCIS 常见成分<sup>[26-29]</sup>的结论相悖的。但也有研究并未得出微钙化的存在增加淋巴结受累风险的显著结果<sup>[21,30]</sup>。因而，微钙化与腋窝淋巴结受累的关联目前尚无统一论。

## 5 小结

综前文所述，已有大量证据证明了乳腺恶性肿瘤中的钙化影响着乳腺癌的预后，不光是从其形成机制出发，或是其与临床病理特征的关系，亦或既往的回顾性研究所得的钙化与患者预后、生存之间的关系，这些都说明了钙化并不单纯作为原位癌成分存在于乳腺恶性肿瘤之中。然而，何种特征钙化可作为乳腺癌预后的独立预测因素，目前尚无研究提出可信且确凿的证据，对于乳腺钼靶中所示的微钙化，现阶段并没有统一论。其或与钙化的不同形态特征差别过多有关系。对钙化作为预测因素的可行性有赖更多的临床前瞻性实验进一步的研究、证实，以为临床决策提供可靠依据及指南，帮助临床医生在诊疗过程中为不同患者选择更精准的治疗方案。

## 参考文献

- Tabar L, Chen H, Yen M, et al. Mammographic tumor features can predict long-term outcomes reliably in women with 1-14-mm invasive breast carcinoma[J]. *Cancer*, 2004, 101(8): 1745-1759.
- Zheng K, Tan JX, Li F, et al. Relationship between mammographic calcifications and the clinicopathologic characteristics of breast cancer in Western China: a retrospective multi-center study of 7317 female patients[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2017, 166(2): 569-582.
- Desantis C, Siegel R, Bandi P, et al. Jemal, Breast cancer statistics, 2013[J]. *CA: a cancer journal for clinicians*, 2014, 64(1): 52-62.
- Siegel R, Desantis C, Virgo K, et al. Cancer treatment and survivorship statistics[J]. *CA: a cancer journal for clinicians*, 2016, 69(5): 271-289.
- O'Grady S, Morgan MP. Microcalcifications in breast cancer: From pathophysiology to diagnosis and prognosis[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2018, 1869(2): 310-320.
- Rominger M, Wisgickl C, Timmesfeld N. Timmesfeld, Breast microcalcifications as type descriptors to stratify risk of malignancy: a systematic review and meta-analysis of 10665 cases with special focus on round/punctate microcalcifications[J]. *Rofo*, 2012, 184(12): 1144-1152.
- Rao AA, Feneis J, Lalonde C, et al. Ojeda-Fournier, A Pictorial Review of Changes in the BI-RADS Fifth Edition. *Radiographics: a review publication of the Radiological Society of North America*[J]. *Inc*, 2016, 36(3): 623-639.
- Bent CK, Bassett LW, D'Orsi CJ, et al. The positive predictive value of BI-RADS microcalcification descriptors and final

- assessment categories[J].AJR.American journal of roentgenology,2010,194(5):1378-1383.
- [9] Maxwell AJ,Clements K,Hilton B,et al.Risk factors for the development of invasive cancer in unresected ductal carcinoma in situ[J].Eur J Surg Oncol,2018,44(4):429-435.
- [10] Hong,Ling,Zhe-Bin,et al.Malignant calcification is an important unfavorable prognostic factor in primary invasive breast cancer[J].Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology,2013,9(2): 139-145.
- [11] Rauch GM,Hobbs BP,Kuerer HM, et al.Microcalcifications in 1657 Patients with Pure Ductal Carcinoma in Situ of the Breast: Correlation with Clinical,Histopathologic,Biologic Features,and Local Recurrence[J].Ann Surg Oncol,2016,23:482-489.
- [12] Karamouzis M V,Likaki-Karatzia E,Ravazoula P,et al. Non-palpable breast carcinomas: correlation of mammographically detected malignant-appearing microcalcifications and molecular prognostic factors[J].Int J Cancer,2002,102(1):86-90.
- [13] Tornos C,Silva E,el-Naggari A,et al.Calcium oxalate crystals in breast biopsies.The missing microcalcifications[J].The American journal of surgical pathology,1990,14(10):961-968.
- [14] Scimeca M,Giannini E,Antonacci C,et al.Microcalcifications in breast cancer: an active phenomenon mediated by epithelial cells with mesenchymal characteristics[J].BMC cancer,2014,23(14):286.
- [15] Morgan MP,Cooke MM,Christopherson PA,et al.Calcium hydroxyapatite promotes mitogenesis and matrix metalloproteinase expression in human breast cancer cell lines[J].Molecular carcinogenesis,2001,32(3):111-117.
- [16] Tabár L,Chen HH,Duffy SW, et al.A novel method for prediction of long-term outcome of women with T1a,T1b,and 10-14 mm invasive breast cancers: a prospective study[J].Lancet (London,England),2000,355(9220):429-433.
- [17] Milgvy IM,Toss MS,Gorringe KL,et al.The clinical and biological significance of HER2 over-expression in breast ductal carcinoma in situ: a large study from a single institution[J].British Journal of Cancer,2019,120(11):1075-1082.
- [18] Holmberg L,Wong YN,Tabár L, et al.Mammography casting-type calcification and risk of local recurrence in DCIS: analyses from a randomised study[J].Br J Cancer,2013,108(4): 812-819.
- [19] Qi X,Chen A,Zhang P,et al.Mammographic calcification can predict outcome in women with breast cancer treated with breast-conserving surgery[J].Oncol Lett,2017,14(1):79-88.
- [20] Pálka I,Ormándi K,Gaál S,et al.Casting-type calcifications on the mammogram suggest a higher probability of early relapse and death among high-risk breast cancer patients[J].Acta Oncol,2007,46(8):1178-1183.
- [21] Shin SU,Lee J,Kim JH,et al.Gene expression profiling of calcifications in breast cancer[J].Scientific Reports,2017,7(1):11427.
- [22] Wang Y,Ikeda DM,Narasimhan B,et al.Estrogen receptor-negative invasive breast cancer: imaging features of tumors with and without human epidermal growth factor receptor type 2 overexpression[J].Radiology,2008,246(2): 367-375.
- [23] Tsau HS,Yen AM,Fann JC,et al.Mammographic tumour appearance and triple-negative breast cancer associated with long-term prognosis of breast cancer death: A Swedish Cohort Study[J].Cancer Epidemiology,2015,39(2):200-208.
- [24] Elias SG,Adams A,Wisner DJ,et al.Imaging features of HER2 overexpression in breast cancer: a systematic review and meta-analysis[J].Cancer Epidemiol Biomarkers Prev,2014,23(8):1464-1483.
- [25] Nyante SJ,Lee SS,Benefield TS,et al.The association between mammographic calcifications and breast cancer prognostic factors in a population-based registry cohort[J].Cancer,2017,123(2):219-227.
- [26] Hrkac Pustahija A,Ivanac G,et al.US and MRI in the evaluation of mammographic BI-RADS 4 and 5 microcalcifications[J].Diagn Interv Radiol,2018,24(4):187-194.
- [27] Zhang L,Liu Y,Song F, et al.Functional SNP in the microRNA-367 binding site in the 3'UTR of the calcium channel ryanodine receptor gene 3 (RYR3) affects breast cancer risk and calcification[J].Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America,2011,108(33) : 13653-13658.
- [28] Månsson E, Bergkvist L, Christenson G, et al.Warnberg,Mammographic casting-type calcifications is not a prognostic factor in unifocal small invasive breast cancer: a population-based retrospective cohort study[J].J Surg Oncol,2009,22(100):670-674.
- [29] Hofvind S,Iversen BF,Eriksen L, et al.Mammographic morphology and distribution of calcifications in ductal carcinoma in situ diagnosed in organized screening[J].Acta Radiol,2011,52(5):481-7.
- [30] Naseem M,Murray J,Hilton JF,et al.Mammographic microcalcifications and breast cancer tumorigenesis: a radiologic-pathologic analysis[J].BMC Cancer,2015,22(15):307.

(上接第 79 页)

## 参考文献

- [1] 周华,周建英,俞云松.中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识解读[J].中国循证医学杂志,2016,16(01):26-29.
- [2] Gurung J, Khyriem AB, Banik A, Lyngdoh WV, et al. Association of biofilm production with multidrug resistance among clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* from intensive care unit[J]. Indian J Crit Care Med,2013,17(4):214-218.
- [3] 医院感染诊断标准(试行)[J].中华医学杂志,2001,(05):61-67.
- [4] 陈佰义,何礼贤,胡必杰,等.中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识[J].中华医学杂志,2012(02):76-85.
- [5] Chinese XDR Consensus Working Group, Guan X, He L, et al. Laboratory diagnosis, clinical management and infection control of the infections caused by extensively drug-resistant Gram-negative bacilli: a Chinese consensus statement[J]. Clin Microbiol Infect,2016,22(Suppl 1):S15-S25.
- [6] Garnacho-Montero J, Dimopoulos G, Poulakou G, et al. Task force on management and prevention of *Acinetobacter baumannii* infections in the ICU[J]. Intensive Care Med,2015,41(12):2057-2075.
- [7] Antunes LC, Visca P, Towner KJ. *Acinetobacter baumannii* : evolution of a global pathogen[J]. Pathog Dis, 2014,71(3):292-301.
- [8] 胡付品,郭燕,朱德妹,等.2018年CHINET中国细菌耐药性监测[J].中国感染与化疗杂志,2020,20(01):1-10.
- [9] 谢和宾,曾鸿,姚小红.我国住院患者鲍氏不动杆菌血流感染死亡率的Meta分析[J].中华医院感染学杂志,2018,28(11):1601-1606.
- [10] Gu Y, Jiang Y, Zhang W,et al. Risk factors and outcomes of bloodstream infections caused by *Acinetobacter baumannii*: a case-control study[J]. Diagn Microbiol Infect Dis,2020,99(2):115229.
- [11] Chen CT, Wang YC, Kuo SC, et al. Community-acquired bloodstream infections caused by *Acinetobacter baumannii*: A matched case-control study[J]. J Microbiol Immunol Infect,2018,51(5):629-635.
- [12] Marchaim D, Levit D, Zigron R, et al. Clinical and molecular epidemiology of *Acinetobacter baumannii* bloodstream infections in an endemic setting[J]. Future Microbiol, 2017,12:271-283.
- [13] Sieniawski K, Kaczka K, Rucińska M, et al. *Acinetobacter baumannii* nosocomial infections[J]. Pol Przegl Chir, 2013,85(9):483-490.
- [14] 卵建,单斌,宋贵波,等.多重耐药鲍曼不动杆菌血流感染的危险因素和预后分析[J].中国感染与化疗杂志,2020,20(01):11-17.
- [15] 温妙云,曾红科,黄伟平,等.重症监护病房血流感染患者细菌分布及耐药性分析[J].中华危重病急救医学,2013(04):215-218.
- [16] Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance[J]. Clin Microbiol Infect, 2012,18(3):268-281.
- [17] Lin MF, Lan CY. Antimicrobial resistance in *Acinetobacter baumannii* : From bench to bedside[J]. World J Clin Cases, 2014,2(12):787-814.
- [18] 张银维,周华,蔡洪流,等.鲍曼不动杆菌血流感染临床特征和死亡危险因素分析[J].中华内科杂志,2016,55(02):121-126.
- [19] 刘晓霞,李辉.APACHE II评分和SOFA评分对鲍曼不动杆菌感染患者预后的预测价值比较[J].中国医院药学杂志,2019,39(16):1675-1677+1681.
- [20] 乔莉,张劲松,梅亚宁,等.鲍曼不动杆菌血流感染预后的危险因素分析[J].中华危重病急救医学,2013,25(08):471-474.
- [21] Ramirez M. Multiple organ dysfunction syndrome[J]. Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care, 2013,43(10):273-277.