

2015-2019 年儿童呼吸道感染嗜血杆菌分离检出及耐药性变迁分析

赵智凝, 张 伟, 张小龙, 王小艳 (中国人民解放军空军第九八六医院, 西安 710054)

摘要: 目的 探讨儿童呼吸道感染嗜血杆菌的感染情况及耐药性变迁, 为临床合理用药提供参考。方法 对2015年1月~2019年12月儿科门诊就诊及住院患儿痰标本中分离的233株嗜血杆菌属细菌的临床感染特征及药敏试验结果进行回顾性分析。结果 嗜血杆菌的总检出率为5.1% (233/4575), 其中副流感嗜血杆菌51.1% (119/233), 流感嗜血杆菌36.9% (86/233), 溶血嗜血杆菌6.4% (15/233)、嗜性嗜血杆菌3.0% (7/233)和嗜沫嗜血杆菌2.6%; 流感嗜血杆菌和副流感嗜血杆菌对氨苄西林和复方新诺明耐药率均超过60%, 耐药率呈逐年上升趋势; 对头孢唑酮/舒巴坦及第三、四代头孢菌素、左氧氟沙星、亚胺培南和阿奇霉素敏感率均大于70%; 总 β -内酰胺酶阳性率为44.9%, 产酶株全部对氨苄西林耐药, 产酶阴性株中氨苄西林耐药率为22%。结论 嗜血杆菌在儿童呼吸道标本中的检出率较高, 对临床常用抗菌药物耐药率呈逐年上升趋势, 临床应根据药敏试验数据合理应用抗生素才能减缓耐药菌株产生。

关键词: 儿童; 嗜血杆菌; β -内酰胺酶; 氨苄西林耐药

中图分类号: R378.4; R446.5 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2020) 03-133-05

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2020.03.036

Detection and Drug Resistance of *Haemophilus* in Children's Respiratory Tract Infection

ZHAO Zhi-ning, ZHANG Wei, ZHANG Xiao-long, WANG Xiao-yan

(Air Force 986 Hospital, PLA, Xi'an 710054, China)

Abstract: Objective To explore the infection characteristics and drug resistance of *Haemophilus* in children's respiratory tract in their hospital from January 2015 to December 2019. **Methods** The infection characteristics of 233 *Haemophilus* isolated from sputum samples of outpatients and inpatients in pediatrics were summarized and the antimicrobial sensitivity test results were analyzed. **Results** The total detection rate of *Haemophilus* was 5.1%, including *Haemophilus parainfluenzae* 51.1% (119/233), *Haemophilus influenzae* 36.9% (86/233), *Haemophilus haemolyticus* 6.4% (15/233), *Haemophilus inert* 3.0% (7/233) and *Haemophilus foamus* 2.6% (6/233). The drug resistance rate of *Haemophilus influenzae* and *Haemophilus parainfluenzae* to ampicillin and compound sulfamethoxazole was more than 60%, and the drug resistance rate showed an increasing trend year by year. The sensitivity rate of *Haemophilus influenzae* to Cefoperazone / sulbactam, third and fourth generation cephalosporins, levofloxacin, imipenem and azithromycin was more than 70%. The positive rate of total β -lactamase was 44.9%, and all the positive strains were resistant to ampicillin. Among the negative strains of β -lactamase, the drug resistant rate to ampicillin was 22%. **Conclusion** The detection rate of *Haemophilus* in children's respiratory tract specimens was high, and the resistance rate to commonly used antibiotics was increasing year by year. The rational use of antibiotics should be based on the data of drug sensitivity test to slow down the production of bacterial resistance.

Keywords: children; β -lactamase; haemophilus; ampicillin resistance

嗜血杆菌 (*Haemophilus*) 是一群无动力、无芽孢的革兰阴性短杆菌或球杆菌, 常常引起人类急性咽炎、喉炎、气管炎和肺炎等化脓感染及严重的继发感染。儿童由于鼻和鼻腔相对短小、鼻泪管和咽鼓管短等生理特点, 且免疫功能尚未完善, 因此儿童更容易被该菌属病原菌所侵袭, 产生相应症状。多项研究显示嗜血杆菌感染是导致儿童社区获得性肺炎的常见原因^[1-3]。近年来, 随着临床上抗生素的大量使用, 导致该菌属细菌的耐药率不断升高^[4],

增加了治疗的难度, 且该菌属细菌的耐药机制复杂, 使得临床治疗更加棘手。因此, 嗜血杆菌的临床分布和耐药性的研究对临床治疗具有非常重要的意义。为了深入了解嗜血杆菌在呼吸道感染患儿中的检出情况及耐药现状, 本文就2015~2019年本院门诊及住院患儿临床标本中分离到的嗜血杆菌的临床分布特征及药敏试验数据进行分析, 以更好地指导临床合理用药。

1 材料和方法

1.1 研究对象 2015年1月~2019年12月期间到儿科门诊就医或住院患儿4 575例送检标本中共分离出嗜血杆菌233例,女性118例,男性115例。各年龄段分布特征为0~1岁5例,1~3岁72例,3~5岁61例,5~8岁48例,8~12岁42例, ≥ 12 岁5例,平均年龄 5.42 ± 2.93 岁。患儿生理盐水漱口后留取晨痰于无菌痰杯中或生理盐水清洁口腔后用无菌咽拭子采集咽喉部标本送检。同一患儿选取第一次送检标本排除其余重复标本。

1.2 仪器与试剂 哥伦比亚血琼脂平板和巧克力琼脂平板购于郑州安图生物工程有限公司。药敏纸片购于温州康泰生物有限公司。鉴定采用法国生物梅里埃公司VITEK-2 compact全自动微生物鉴定仪及配套的嗜血杆菌(NH)鉴定卡。

1.3 方法

1.3.1 培养及鉴定:取哥伦比亚血琼脂平皿和巧克力平皿接种患儿痰标本或咽拭子标本,同时涂片后行革兰染色镜检,选取高倍视野下见到白细胞吞噬革兰阴性短杆菌或球杆菌标本的病原菌进行进一步鉴定及药敏试验。

1.3.2 体外药敏试验:对临床标本中分离出来的嗜血杆菌在巧克力琼脂平板上进行传代培养,同时于哥伦比亚血琼脂平板做生长对照实验。选取青霉素类的氨苄西林, β -内酰胺类复合制剂的氨苄西林/舒巴坦、阿莫西林/克拉维酸、头孢哌酮/舒巴坦、头孢菌素类的头孢呋辛、头孢噻肟、头孢他啶、头孢曲松、头孢吡肟,单环 β -内酰胺类的氨曲南,碳青霉烯类的亚胺培南、美罗培南,大环内脂类的

克拉霉素、阿奇霉素,四环素类的四环素,氟喹诺酮类的左氧氟沙星、环丙沙星,磺胺类的复方新诺明、利福平及氯霉素20种抗生素,药敏试验采用纸片扩散法在巧克力平皿上进行。药敏实验结果根据美国临床实验室标准化委员会(CLSI)药物敏感性实验标准文件及每年更新内容中嗜血杆菌药物敏感性试验及折点判断标准执行。

1.3.3 β -内酰胺酶测定:采用头孢硝噻吩(Nitrocefin)纸片法进行测定。 β -内酰胺酶判定阳性为10 min内纸片变红,否则为阴性。阴性对照采用大肠埃希菌ATCC25922,阳性对照为大肠埃希菌ATCC35218。

1.3.4 质控菌株:质控菌株为流感嗜血杆菌ATCC49766和ATCC49247。

1.4 统计学分析 应用WHONET 5.6软件进行药敏试验结果的数据分析。

2 结果

2.1 嗜血杆菌检出率 2015~2019年233株嗜血杆菌属细菌培养阳性检出率分别为2.7%,4.3%,4.9%,5.8%和6.9%,总检出率为5.1%(233/4 575)。嗜血杆菌的检出率由2015年的23株(2.7%)到2019年的80株(6.9%),呈现逐年上升趋势。

2.2 嗜血杆菌的构成比 见表1。从2015~2019年,嗜血杆菌属细菌检出以副流感嗜血杆菌(51.1%)和流感嗜血杆菌(36.9%)为主,其他检出菌包括溶血嗜血杆菌(6.4%)、嗜性嗜血杆菌(3.0%)、嗜沫嗜血杆菌(2.6%),逐年比例虽有波动,但差异无统计学意义。

表1 儿童痰培养嗜血杆菌的检出率[n(%)]

菌株	2015 (n=23)	2016 (n=30)	2017 (n=41)	2018 (n=59)	2019 (n=80)	总计 (n=233)
流感嗜血杆菌	9(39.1)	11(36.7)	16(39.0)	22(37.2)	28(35.0)	86(36.9)
副流感嗜血杆菌	14(60.9)	14(46.7)	20(48.8)	29(49.2)	42(52.5)	119(51.1)
溶血嗜血杆菌	-	3(10.0)	3(7.3)	5(8.5)	4(5.0)	15(6.4)
嗜性嗜血杆菌	-	1(3.3)	-	2(3.4)	4(5.0)	7(3.0)
嗜沫嗜血杆菌	-	1(3.3)	2(4.9)	1(1.7)	2(2.5)	6(2.6)

2.3 流感嗜血和副流感嗜血杆菌的耐药情况 见表2。流感嗜血杆菌对氨苄西林耐药率最高达到75%、复方新诺明64.3%,接下来是四环素和阿莫西林/克拉维酸,耐药率为42.9%,以上抗生素已不适宜临床经验用药;而头孢哌酮/舒巴坦及第三、四代头孢菌素,左氧氟沙星,亚胺培南和阿奇霉素耐药率均低于18%,可以用于流感嗜血杆菌感染患儿的治疗。副流感嗜血杆菌对氨苄西林、复

方新诺明、环丙沙星和阿莫西林/克拉维酸的耐药率均超过50%,分别为76.2%,71.4%,54.8%和50%。此外,副流感嗜血杆菌对氨苄西林/舒巴坦、四环素、克拉霉素、氯霉素、头孢呋辛、氨曲南和美罗培南的耐药率超过30%;对头孢哌酮/舒巴坦、头孢吡肟、阿奇霉素、利福平敏感率均高于80%,可作为临床治疗药物。

表2 流感嗜血杆菌与副流感嗜血杆菌对常用抗生素耐药情况统计(%)

抗生素	流感嗜血杆菌					副流感嗜血杆菌				
	2015	2016	2017	2018	2019	2015	2016	2017	2018	2019
氨苄西林	55.6	63.6	68.8	72.7	75.0	42.9	57.1	60.0	65.5	76.2
氨苄西林/舒巴坦	11.1	27.3	25.0	31.8	35.7	14.3	21.4	30.0	34.5	42.9
阿莫西林/克拉维酸	22.2	27.3	31.3	36.4	42.9	21.4	35.7	40.0	44.8	50.0
头孢呋辛	22.2	18.2	25.0	27.3	35.7	7.1	14.3	20.0	24.1	33.3
头孢噻肟	0	9.1	6.3	9.1	10.7	7.1	14.3	20.0	20.7	26.2
头孢他啶	0	9.1	12.5	13.6	14.3	0	7.1	15.0	17.2	23.8
头孢曲松	0	0	12.5	18.2	17.9	7.1	14.3	15.0	24.1	28.6
头孢哌酮/舒巴坦	0	0	6.3	9.1	7.1	0	7.1	5.0	6.9	9.5
头孢吡肟	-	-	0	4.5	3.6	-	0	10.0	13.8	16.7
氨基糖苷	11.1	18.2	18.8	27.3	28.6	7.1	14.3	20.0	24.1	31.0
亚胺培南	0	9.1	12.5	13.6	14.3	0	14.3	15.0	20.7	23.8
美罗培南	0	9.1	12.5	13.6	17.9	7.1	14.3	25.0	27.6	31.0
克拉霉素	11.1	18.2	25.0	36.4	39.3	21.4	28.6	35.0	31.0	35.7
阿奇霉素	0	9.1	12.5	13.6	14.3	7.1	14.3	15.0	17.2	19.0
四环素	33.3	36.4	37.5	40.9	42.9	21.4	35.7	40.0	41.4	45.2
左氧氟沙星	0	0	6.3	9.1	10.7	14.3	14.3	20.0	24.1	28.6
环丙沙星	11.1	18.2	25.0	31.8	35.7	35.7	42.9	45.0	51.7	54.8
复方新诺明	44.4	54.5	56.3	59.1	64.3	35.7	42.9	50.0	62.1	71.4
利福平	0	9.1	12.5	13.6	21.4	0	7.1	10.0	13.8	19.0
氯霉素	22.2	27.3	31.3	36.4	42.9	0	14.3	15.0	17.2	33.3

注: - 表示无对应数据

2.4 嗜血杆菌耐药机制 见表3。86株流感嗜血杆菌β-内酰胺酶2015~2019年阳性率分别为33.3%, 36.4%, 43.8%, 45.5%, 50.0%, 总阳性率44.2%(38/86)。119株副流感嗜血杆菌β-内酰胺酶2015~2019年阳性率分别为28.6%, 35.7%, 40.0%, 48.3%和54.8%, 总阳性率45.4%(54/119)。β-内酰胺酶测定总阳性率为44.9%(92/205), 且阳性率呈现逐年上升趋势。β-内酰胺酶测定阳性株全部对氨苄西林耐药, β-内酰胺酶阴性株中氨苄西林耐药率为22.0%。

表3 嗜血杆菌β-内酰胺酶及氨苄西林的耐药情况[n(%)]

菌株	n	β(+)	AMP(+)	AMP(-)
副流感嗜血杆菌	119	54(45.4)	42(35.3)	23(19.3)
流感嗜血杆菌	86	38(44.2)	26(30.2)	22(25.6)
合计	205	92(44.9)	68(33.1)	45(22.0)

注: β(+)为β-内酰胺酶阳性, AMP(+)为氨苄西林敏感, AMP(-)为氨苄西林耐药。

3 讨论

嗜血杆菌属细菌寄生在人和多种动物的黏膜, 在人体内主要寄生在咽喉及口腔黏膜, 少见子消化道和生殖道, 属苛养性细菌, 对营养要求严格。从临床标本中分离出的新鲜菌株多呈球杆状、双球状或短链状, 陈旧培养物中的菌株呈长杆状或长丝状

等多形性。呼吸道标本中的嗜血杆菌在初代培养时, 受到革兰阳性细菌的抑制(营养竞争及菌素作用)菌落细小不易与其他细菌相互区别, 这是造成嗜血杆菌分离率低的直接原因。在巧克力培养基中加入万古霉素可抑制了革兰阳性细菌的生长, 增加对嗜血杆菌的选择性, 菌落较大易于识别, 从而大大提高了嗜血杆菌的分离率, 这对临床嗜血杆菌的分离非常重要。嗜血杆菌属细菌常常引发原发性和继发性感染, 包括肺炎、脑膜炎、中耳炎^[5]等。从2015年1月~2019年12月我院儿科门诊及住院患儿临床标本中共分离出嗜血杆菌属细菌233株, 由逐年检出率可见呈明显的上升趋势。从检出比例来看, 我院儿科患者感染以副流感嗜血杆菌为主, 其次是流感嗜血杆菌, 其后依次是溶血嗜血杆菌、嗜沫嗜血杆菌和嗜性嗜血杆菌。

本研究发现嗜血杆菌属细菌以流感嗜血杆菌和副流感嗜血杆菌为例, 对20种抗生素耐药率均有逐年增高的趋势, 其中流感嗜血杆菌对氨苄西林和复方新诺明、四环素及阿莫西林/克拉维酸耐药率较高, 这与李志浩等^[6]的研究结果一致; 对头孢哌酮/舒巴坦、亚胺培南、阿奇霉素和左氧氟沙星耐药率比较低, 可供临床用药参考。副流感嗜血杆菌对氨苄西林、复方新诺明、环丙沙星和阿莫西

林/克拉维酸的耐药率均超过50%，上述抗生素已不适宜经验用药。虽然第三、四代头孢菌素的敏感率都在80%以上，但从逐年耐药率数据可见，敏感率在逐年下降，因此该类药物在临床应用应该谨慎，以避免耐药率的进一步上升。近年来，嗜血杆菌的产酶率在不断上升，本研究中发现流感嗜血杆菌和副流感嗜血杆菌的 β -内酰胺酶产酶率随着细菌检出率的逐年增高也在不断增高，流感嗜血杆菌由2015年的33.3%到2019年的50%，副流感嗜血杆菌则由2015年的28.6%到2019年的54.8%，直接导致该菌属细菌对氨苄西林的耐药率不断上升，已达到或超过75%。对氨苄西林的耐药率上升与 β -内酰胺酶产酶率上升具有一致性，说明我院儿科检出的嗜血杆菌对氨苄西林的耐药机制主要是产生 β -内酰胺酶。近年来，在嗜血杆菌产酶率不断增高的同时， β -内酰胺酶阴性氨苄西林耐药流感嗜血杆菌(β -lactamase-negative ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae*, BLNAR)的检出率也在增高，给临床治疗带来困难。在本研究中BLNAR检出率为25.6%(22/86)， β -内酰胺酶阴性耐氨苄西林副流感嗜血杆菌检出率为19.3%(23/119)，这已经明显高于蔡淑梅等^[7]2015年报道的数据，可见嗜血杆菌属细菌的耐药形势越来越严峻。

流感嗜血杆菌对氨苄西林的耐药机制比较复杂，主要是被细菌产生 β -内酰胺酶分解而失活^[8]。其中由质粒介导的TEM-1型酶较多见，而ROB-1型酶较为少见^[9]。BLNAR的耐药机制主要是由于细菌细胞膜表面的青霉素结合蛋白(PBPs)发生点突变或基因重组^[10]，导致对 β -内酰胺类抗生素亲和力降低而引起耐药。另外，细菌外膜孔蛋白数量和特性的改变导致细胞膜通透性下降^[11]，药物无法进入细胞内发挥作用也会产生耐药，这种耐药可与 β -内酰胺酶协同作用，并具有多重耐药性。另有学者发现基因突变在嗜血杆菌对多种抗生素的耐药中起到重要作用，如基因 $acrR$ 编码的外排泵AcrAB对大环内酯类抗生素的耐药机制中具有重要作用^[12]； $floA$ 基因突变引起流感嗜血杆菌对甲氧苄氨嘧啶的耐药性^[13]，而对磺胺的耐药性是由染色体编码在SulA类似物中的基因突变引起^[14]； $tet(B)$ 基因编码的外排泵系统及产生核糖体保护蛋白或染色体突变导致外膜通透性下降与四环素的耐药机制密切相关^[15]； cat 基因编码的质粒介导的氯霉素乙酰基转移酶引起嗜血杆菌对氯霉素的耐药^[16]等等。

综上所述，流感嗜血杆菌仍是儿童呼吸道感染的主要致病菌，各个地区其检出率和耐药率均呈逐年升高趋势，因此必须在全国范围内提高对嗜血杆菌的分离培养、鉴定和药敏的重视，根据药敏试验

的数据有针对性地合理应用抗生素才是减缓细菌耐药性产生的关键。

参考文献:

- [1] 张琼芳, 王芳, 李睿, 等. 2013~2016年四川省儿童患者流感嗜血杆菌和卡他莫拉菌耐药性分析[J]. 现代检验医学杂志, 2018, 33(2): 38-41, 45.
ZHANG Qiongfang, WANG Fang, LI Rui, et al. Antibiotic resistance analysis of *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* strains isolated from children in Sichuan province from 2013 to 2016[J]. J Mod Lab Med, 2018, 33(2): 38-41, 45.
- [2] 雷旻, 周高枫, 王红梅, 等. 某儿童医院感染病房病原菌分布及耐药性分析[J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(19): 2702-2704, 2707.
LEI Min, ZHOU Gaofeng, WANG Hongmei, et al. The distribution and resistance of bacteria isolated from infection department of children's hospital[J]. International Journal of Laboratory Medicine, 2016, 37(19): 2702-2704, 2707.
- [3] ESCRIBANO MONTANER A, GARCIA DE LOMAS J, VILLA ASENSI J R, et al. Bacteria from bronchoalveolar lavage fluid from children with suspected chronic lower respiratory tract infection: results from a multi-center, cross-sectional study in Spain[J]. Eur J Pediatr, 2018, 177(2): 181-192.
- [4] 李娟, 李艳, 李丛荣, 等. 儿童呼吸道感染肺炎链球菌、流感嗜血杆菌检出情况及耐药性变迁[J]. 儿科药学杂志, 2016, 22(12): 34-37.
LI Juan, LI Yan, LI Congrong, et al. Detection and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* in Children's respiratory tract infection[J]. Journal of Pediatric Pharmacy, 2016, 22(12): 34-37.
- [5] UBUKATA K, MOROZUMI M, SAKUMA M, et al. Etiology of acute otitis media and characterization of *Pneumococcal* isolates after introduction of 13-valent *Pneumococcal* conjugate vaccine in Japanese children[J]. Pediatr Infect Dis J, 2018, 37(6): 598-604.
- [6] 李志浩, 李巍, 田冬冬. 2018年河南省儿童医院儿童流感嗜血杆菌耐药性研究[J]. 医学检验与临床, 2019, 30(9): 13-16.
LI Zhihao, LI Wei, TIAN Dongdong. Study on drug resistance of *Haemophilus influenzae* in children from Henan Children's Hospital in 2018[J]. Medical Laboratory Science and Clinics, 2019, 30(9): 13-16.
- [7] 蔡淑梅, 陈保锦, 朱海平, 等. 临床标本嗜血菌BLNAR菌株的分离及其耐药性[J]. 中国抗生素杂志, 2015, 40(2): 137-140.
CAI Shumei, CHEN Baojin, ZHU Haiping, et al. A surveillance report of detection rate and antimicrobial resistance to clinical isolates of BLNAR[J]. Chinese Journal of Antibiotics, 2015, 40(2): 137-140.
- [8] LI Jianping, HUA Chunzhen, SUN Liying, et al. Epidemiological features and antibiotic resistance patterns of *Haemophilus influenzae* originating from respiratory tract and vaginal specimens in pediatric patients[J]. J Pediatr Adolesc Gynecol,

- 2017,30(6):626-631.
- [9] 秦惠宏,王春,潘芬,等. 儿童分离流感嗜血杆菌的耐药性及 β -内酰胺酶基因分型[J]. 临床检验杂志, 2019, 37(1): 48-50.
QIN Huihong, WANG Chun, PAN Fen, et al. Drug resistance and β -lactamase genotyping of *Haemophilus influenzae* isolated from children[J]. Chin J Clin Lab Sci, 2019, 37(1): 48-50.
- [10] BOZDOGAN B, TRISTRAM S, APPELBAUM P C. Combination of altered PBPs and expression of cloned extended-spectrum beta-lactamases confers cefotaxime resistance in *Haemophilus influenzae*[J]. J Antimicrob Chemother, 2006, 57(4): 747-749.
- [11] 董叶青,董春富,俞增仙,等. 金华武义社区耐氨苄西林流感嗜血杆菌的流行现状及耐药性研究[J]. 实用预防医学, 2019, 26(8): 1012-1015.
DONG Yeqing, DONG Chunfu, YU Zengxian, et al. Prevalence and drug resistance of ampicillin resistant *Haemophilus influenzae* in Wuyi community Jinhua[J]. Pract Prev Med, 2019, 26(8): 1012-1015.
- [12] CHERKAoui A, GAIA N, BAUD D, et al. Molecular characterization of fluoroquinolones, macrolides, and imipenem resistance in *Haemophilus influenzae*: analysis of the mutations in QRDRs and assessment of the extent of the AcrAB-TolC-mediated resistance[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2018, 37(11): 2201-2210.
- [13] SIERRA Y, TUBAU F, GONZÁLEZ-DÍAZ A, et al. Assessment of trimethoprim-sulfamethoxazole susceptibility testing methods for fastidious *Haemophilus spp*[J]. Clin Microbiol Infect. 2019, 4(1): 423-428.
- [14] MOHD-ZAIN Z, KAMSANI N H, AHMAD, N. Molecular insights of co-trimoxazole resistance genes in *Haemophilus influenzae* isolated in Malaysia[J]. Trop Biomed. 2013, 30(4): 584-590.
- [15] HEGSTAD K, MYLVAGANAM H, JANICE J, et al. Role of horizontal gene transfer in the development of multidrug resistance in *Haemophilus influenzae*[J]. mSphere.2020, 5(1): e00969-19.
- [16] GONZÁLEZ-DÍAZ A, TUBAU F, PINTO M, et al. Identification of polysaccharide capsules among extensively drug-resistant genitourinary *Haemophilus parainfluenzae* isolates[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 4481-4482.

收稿日期: 2020-02-24

修回日期: 2020-03-12

(上接 125 页)

- [10] 张宝生, 平均红细胞体积和红细胞分布宽度对缺铁性贫血与巨幼红细胞性贫血的诊断价值[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(14): 1640-1641.
ZHANG Baosheng. Mean corpuscular volume and distribution width of erythrocytes and the diagnostic value of iron deficiency anemia and megaloblastic anemia.[J]. Int J Lab Med, 2011, 32(14): 1640-1641.
- [11] 王媛,田应选,杨春芳. 血清炎症标志物对老年慢性阻塞性肺疾病的临床诊断价值研究[J]. 现代检验医学杂志, 2015, 30(5): 121-122,126.
WANG Yuan,TIAN Yingxuan, YANG Chunfang. Study on the value of three serum biomarkers for diagnosis elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease[J].Journal of Modern Laboratory Medicine,2015, 30(5): 121-122,126.
- [12] 李军民,白晓,孟茜,等. COPD 患者血清降钙素原水平与肺功能的关系研究[J]. 现代检验医学杂志, 2018,33(1):148-150.
LI Junmin,BAI Xiao, MENG Qian, et al. Relationship study on serum levels of procalcitonin and pulmonary function in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J].Journal of Modern Laboratory Medicine, 2018,33(1):148-150.
- [13] KARAMPITSAKOS T, DIMAKOU K, PAPAIOANNOU O,et al. The role of increased red cell distribution width as a negative prognostic marker in patients with COPD[J]. Pulmonary Pharmacology & Therapeutics, 2020, 60:101877.
- [14] HU GP, ZHOU YM, WU IL, et al. Red blood cell distribution width is an independent predictor of mortality for an acute exacerbation of COPD[J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2019, 23(7):817-823.
- [15] MAO Song, ZANG Dou, WU Liangxia, et al. Diagnostic and prognostic value of red blood cell distribution width in children with respiratory tract infections[J]. Clin Lab, 2019, 65(5): 831-838.
- [16] EPSTEIN D, NASSER R, MASHIACH T, et al. Increased red cell distribution width: A novel predictor of adverse outcome in patients hospitalized due to acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Respir Med, 2018, 136: 1-7.
- [17] OZGUL G, SEYHAN E C, OIGUL M A, et al. Red blood cell distribution width in patients with chronic obstructive pulmonary disease and healthy subjects[J]. Arch Bronconeumol, 2017, 53(3):107-113.
- [18] 孙广浩, 张晓萍, 邵润霞. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期红细胞分布宽度水平变化[J]. 实用医学杂志, 2016, 32(11): 1797-1799.
SUN Guanghao,ZHANG Xiaoping,SHAO Runxia. Elevated RDW level and its meaning in patients with AECOPD.[J].The Journal of Practical Medicine,2016, 32(11): 1797-1799.

收稿日期: 2020-01-06

修回日期: 2020-02-04