

广州地区儿童患者脑脊液分离病原菌构成及耐药特征*

黄莲芬^{1,2}, 周珍文¹, 钟华敏¹, 谢永强¹, 关小珊¹, 陈晓光², 李 华³

(1. 广州医科大学附属广州市妇女儿童医疗中心, 广州市儿童医院检验科, 广州 510120;

2. 南方医科大学公共卫生学院病原生物学系, 广东普通高校新发传染病防治重点实验室, 广州 510515;

3. 南方医科大学公共卫生学院病原生物学系暨预防医学实验教学中心, 广州 510515)

摘要:目的 了解广州地区儿童脑脊液培养分离病原菌构成及药敏特征, 为儿童脑膜炎经验治疗提供帮助。方法 2011年1月1日~2015年12月31日5年间, 对疑似脑膜炎患儿取脑脊液, 按《全国临床检验操作规程》进行病原菌培养、鉴定和药敏, 分析病原菌构成和药敏特征。结果 共分离132株病原菌, G⁺菌占57.58%(76/132), G⁻菌占39.40%(52/132), 真菌占3.03%(4/132), 主要病原菌为大肠埃希菌(23.48%, 31/132), 肺炎链球菌(22.73%, 30/132), 金黄色葡萄球菌(12.12%, 16/132)和无乳链球菌(9.85%, 13/132)。大肠埃希菌对哌拉西林/他唑巴坦、庆大霉素、头孢吡肟、丁胺卡那霉素、妥布霉素、亚胺培南、厄他培南和美洛培南无耐药, 头孢替坦耐药率3.22%, 头孢他啶9.38%, 氨曲南12.90%, 氨苄西林/舒巴坦、氧氟沙星、环丙沙星、头孢曲松、庆大霉素和头孢唑林约为30%, 复方新诺明和氨苄西林60%以上, ESBL阳性率为31.25%。肺炎链球菌对厄他培南无耐药, 泰利霉素耐药率5.88%, 氯霉素14.71%, 头孢曲松17.76%, 阿莫西林23.53%, 美洛培南32.30%, 头孢噻肟35.29%, 而对四环素、红霉素、青霉素和复方新诺明都高于70%。金黄色葡萄球菌对利福平、替加环素、喹奴普汀/达福普汀、利奈唑胺和万古霉素无耐药, 环丙沙星和庆大霉素耐药率6.25%, 复方新诺明12.50%, 克林霉素耐药率18.75%, 四环素31.25%, 红霉素62.50%, 对头孢类高于90%, 对青霉素近100%, MRSA比率为56.25%。无乳链球菌对青霉素无耐药, 环丙沙星耐药率7.69%, 氧氟沙星23.08%, 对四环素、红霉素、克林霉素耐药率均高于60%。结论 广州地区儿童脑脊液培养病原菌主要为大肠埃希菌、肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌、无乳链球菌, 不同病原菌药敏特征不同, 为儿童细菌真菌性脑膜炎的预防、病原学快速诊断和治疗提供指导。

关键词: 儿童; 细菌; 真菌; 脑膜炎; 耐药性

中图分类号: R446.14 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414(2018)01-081-05

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2018.01.020

Composition and Drug Resistance of Pathogenic Isolates from CSF Culture of Pediatric Patients in Guangzhou

HUANG Lian-fen^{1,2}, ZHOU Zhen-wen¹, ZHONG Hua-min¹, XIE Yong-qiang¹, GUAN Xiao-shan¹, CHEN Xiao-guang², LI Hua² (1. Department of Laboratory Medicine,

Guangzhou Women and Children Medical Center Affiliated to Guangzhou Medical University, Guangzhou 510120, China; 2. Department of Pathogen Biology,

Southern Medical University, School of Public Health, Guangdong Provincial Key Laboratory of Tropical Disease, School of Public Health, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China;

3. Department of Pathogenic Biology and Experimental Teaching Center of Preventive Medicine, School of Public Health, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China)

Abstract: **Objective** To explore the composition and drug resistance characteristics of pathogenic isolates from cerebrospinal fluid (CSF) cultures to facilitate empirical therapy of pediatric patients with meningitis in Guangzhou district. **Methods** During 2011 Jan 1st to 2015 Dec 31st, cerebrospinal fluids were collected from pediatric patients with suspected meningitis for regular culture, identification and drug susceptibility test of pathogenic isolates according to the national clinical laboratory standard operation procedure, followed by analysis of their composition and drug resistance characteristics. **Results** There were 132 pathogenic isolates from CSF cultures, including Gram-positive strains (39.40%, 52/132), Gram-negative strains (57.58%, 76/132), fungi (3.03%, 4/132), respectively. The main isolates were *Escherichia coli* (*E. coli*) (23.48%, 31/132), *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) (22.73%, 30/132), *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) (12.12%, 16/132) and *Streptococcus agalactiae* (*S. agalactiae*) (9.85%, 13/132), respectively. *E. coli* had no resistance to piperacillin/tazobactam, furantoin, cefepime, amikacin, tobramycin, imipenem, ertapenem and meropenem, 3.22% resistance rate to cefotetan, 9.38% to ceftazidime, 12.90% to aztreonam, approximately 30% to ampicillin/sulbactam, ofloxacin, ciprofloxacin,

* 基金项目: 广州市卫生局课题(2013A011040022)。

作者简介: 黄莲芬(1982-), 女, 硕士, 副主任技师, 主要从事临床微生物检验与研究。

通讯作者: 周珍文: zzw6248@126.com。

ceftriaxone, gentamycin, cefazolin, over 60% to both sulfamethoxazole and ampicillin, 31.25% strains were ESBL positive. *S. pneumonia* had no resistance to ertapenem, 5.88% resistance rate to telithromycin, 14.71% to chloramycetin, 17.76% to ceftriaxone, 23.53% to amoxicillin, 32.30% to meropenem, 35.29% to cefotaxime, over 70% to tetracycline, erythromycin, penicillin, and sulfamethoxazole. *S. aureus* had no resistance to rifampicin, tigecycline, quinuprin/dupletin, linezolid and vancomycin, 6.25% resistance to ciprofloxacin, 6.25% to gentamicin, 12.50% to sulfamethoxazole, 18.75% resistance to clindamycin, 31.25% to tetracycline, 62.50% to erythromycin, over 90% to cephalosporins and nearly 100% to penicillin, the rate of MRSA strain was 56.25%. *S. agalactiae* had no resistance to penicillin, 23.08% resistance rate to ofloxacin, 7.69% to ciprofloxacin, over 60% to tetracycline, erythromycin and clindamycin. **Conclusion** The main pathogenic isolates from CSF cultures were *E. coli*, *S. pneumonia*, *S. aureus*, *S. agalactiae*, different species of isolates have different drug resistance characteristics. This will provide instructions for the prevention, pathogenic diagnosis and treatment of meningitis in pediatric patients.

Keywords: pediatric; bacterial; fungi; meningitis; drug resistance

细菌真菌性脑膜炎 (bacterial/fungi meningitis, BM/FM) 是一种常见的急性中枢神经系统感染性疾病,病情严重,进展迅速,常有不同程度的神经系统后遗症,甚至可在数小时内导致患儿死亡。小儿尤其新生儿细菌性脑膜炎临床症状、体征多不典型,脑膜刺激征很少。脑脊液培养分离病原菌是诊断细菌真菌性脑膜炎的金标准。目前,由于血脑屏障对抗生素入脑的影响,不同类型病原体耐药性不同,导致细菌真菌性脑膜炎临床治疗针对性较差,治疗效果往往不理想。为明确广州地区儿童脑脊液培养分离病原菌组成、药敏特征及年龄分布,本研究回顾性分析了本院 2011 年~2015 年 5 年间患儿脑脊液培养分离病原菌组成、药敏特征及患儿年龄分布,以帮助临床医生合理选择抗生素,对患儿进行及时合理有效地治疗。

1 材料与方法

1.1 研究对象 2011 年 1 月 1 日~2015 年 12 月 31 日 5 年间,选取临床可疑有感染性脑膜炎,收治入院并进行脑脊液细菌真菌培养阳性的患儿为研究对象,男性 87 例,女性 45 例,2 天~7 岁,患儿伴或不伴发热、抽搐、头痛、呕吐、癫痫、前囟门隆起、四肢乏力、脑内出血、窒息、右侧额颞顶部占位脓肿等颅内感染体征或病灶,部分伴脑积水、败血症,或腹泻、肠功能紊乱、急性胃炎、腹胀等消化道症状,

或急性上呼吸道感染、支气管炎、支气管肺炎等呼吸道感染症状,偶伴有头部外伤、囊肿、脓毒性休克、呼吸衰竭、黄疸等。本研究获得医院医学伦理委员会批准,患儿家长均知情同意。

1.2 仪器和试剂 仪器为美国 BD 公司血培养仪,法国梅里埃公司 VITEC-2 compact 鉴定和药敏仪,细菌鉴定用微量生化卡 GP 卡,GN 卡,NH 卡,药敏用微量生化卡 GP67 卡,GN13 卡,GP68 卡,GN09 卡,药敏用生理盐水、比浊仪均为法国梅里埃公司产品,儿童树脂需氧和厌氧血培养瓶为 BD 公司产品,血琼脂平板和含万古霉素的巧克力琼脂平板、沙保氏平板为英国 Oxoid 公司产品。

1.3 方法 2011 年 1 月 1 日~2015 年 12 月 31 日间,我院收治的疑似中枢神经系统感染的患儿,行腰椎穿刺术后留取脑脊液样本,立即接种于儿童需氧树脂培养瓶并置入血培养仪 37℃ 培养增菌,仪器报阳后,细菌转种血平板和巧克力平板,真菌转种血平板和沙保氏平板,按《全国临床检验操作规程》进行常规细菌分离培养、鉴定和药敏^[1],分析分离病原菌构成及药敏特征。

2 结果

2.1 132 例婴幼儿脑脊液培养分离病原菌构成及患儿年龄分布特征 见表 1。2011 年 1 月 1 日~2015 年 12 月 31 日 5 年间,儿童脑脊液培养分离

表 1 广州地区 2011~2015 年间不同年龄段儿童脑脊液培养分离病原菌构成比[n(%)]

病原菌	年龄段(岁)				构成比
	0~6	7~90	91~180	>180	
无乳链球菌	2(1.52)	11(8.33)	-	-	13(9.85)
大肠埃希菌	-	26(19.70)	5(3.79)	-	31(23.48)
肺炎链球菌	-	6(4.55)	3(2.27)	21(15.91)	30(22.73)
金黄色葡萄球菌	-	5(3.79)	4(3.03)	7(5.30)	16(12.12)
其他 G ⁻ 杆菌	-	9(6.82)	-	11(8.33)	20(15.15)
其他 G ⁺ 球菌	-	8(6.06)	1(0.76)	8(6.06)	17(12.88)
真菌	-	1(0.76)	2(1.52)	1(0.76)	4(3.03)
脑膜炎奈瑟菌	-	-	1(0.76)	-	1(0.76)
合计	2(1.52)	66(50)	16(12.12)	48(36.36)	132(100)

病原菌共132株, G^+ 菌占57.58%(76/132), G^- 菌占39.40%(52/132), 真菌占3.03%(4/132); 主要的病原菌有4种, 依次为大肠埃希菌、肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌、无乳链球菌; 亦检出部分肠球菌(6.82%, 9/132), 不动杆菌(8.33%, 11/132), 克雷伯菌(3.03%, 4/132)及4株真菌, 其中白色念珠菌2株, 霉菌和新型隐球菌各1株。90%以上菌株分离自5岁以内患儿, 4例克雷伯菌感染患儿的年龄均小于3个月。

2.2 儿童脑脊液培养主要病原菌药敏分析 儿童脑脊液培养的4种主要病原菌耐药率见表2。大

表2 儿童脑脊液培养主要病原菌耐药率(%)

抗生素	大肠埃希菌($n=31$)	肺炎链球菌($n=30$)	金黄色葡萄球菌($n=16$)	无乳链球菌($n=13$)
四环素	-	82.35	31.25	83.33
红霉素	-	91.10	62.50	69.23
青霉素	-	91.18	93.75	0.00
氧氟沙星	29.03	-	0.00	23.08
环丙沙星	34.38	-	6.25	7.69
复方新诺明	64.52	73.53	12.50	-
头孢曲松	34.38	17.76	-	-
美洛培南	0.00	32.30	-	-
庆大霉素	34.38	-	6.25	-
头孢他啶	9.38	-	56.25	-
头孢唑林	35.8	-	56.25	-
克林霉素	-	-	18.75	61.54

注: 耐药率=(耐药菌株数/检测菌株数)×100%。

3 讨论 细菌真菌性脑膜炎是由各种细菌或真菌感染引起的脑膜、蛛网膜下腔和脑血管急性炎症^[2], 与其他非细菌真菌感染的脑膜炎在临床表现上有很多相似之处, 并且病情严重、进展快, 常有不同程度的神经系统后遗症, 是小儿常见病, 75%以上发生在5岁以内儿童, 全球每年约有17万儿童因此死亡^[3], 早期诊断和治疗是改善预后的关键。新生儿期的感染常常分为早发型感染(出生5~7天, 提示垂直传播), 常见病原菌有无乳链球菌、大肠埃希菌和单核李斯特菌, 晚发型常见的有革兰阴性菌、葡萄球菌和无乳链球菌。新生儿未成熟的免疫系统处于一定抑制状态, 体液免疫和细胞免疫反应中的吞噬和补体功能存在缺陷, 对细菌高度易感, 易扩散为败血症, 且新生儿血脑屏障功能不全, 细菌容易通过血脑屏障而发生脑膜炎, 其发生率约占活产儿的0.02%~0.10%, 早产儿可高达0.3%, 其中40%可留下失聪、失明、癫痫、脑积水、智力(和)运动障碍等后遗症。新生儿细菌性脑膜炎脑电图总异常率为61.4%, 大肠埃希菌组异常率要高于其他组, 同时以中重度损伤为主, 大肠埃希菌所致脑电损伤要较其他细菌感染严重^[4]。目前, 抗菌治疗和多种疫苗都已有较广泛使用, 但

肠埃希菌超广谱 β -内酰胺酶(ESBL)阳性率为31.25%, 对哌拉西林/他唑巴坦、呋喃妥因、头孢吡肟、丁胺卡那霉素、妥布霉素、亚胺培南和厄他培南尚无耐药, 对氨曲南、氨苄西林、头孢替坦、氨苄西林/舒巴坦耐药率分别为12.90%, 65.63%, 3.22%和29.03%。肺炎链球菌对厄他培南无耐药, 对阿莫西林、头孢噻肟、氯霉素和泰利霉素耐药率依次为23.53%, 35.29%, 14.71%和5.88%。耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)比率为56.25%(9/16), 对利福平、替加环素、喹奴普汀/达福普汀、利奈唑胺和万古霉素未见耐药。

是, 多数抗菌药物在脑脊液中的浓度明显低于血液, 且部分血脑屏障通透率高的物质耐药性较强或有神经系统副作用, 极少在儿童使用, 使得细菌真菌性脑膜炎仍然呈现较高的发病率和致死率, 威胁着儿童健康。

在大多数的发达国家, 新生儿脑脊液中分离的主要病原菌为无乳链球菌、大肠埃希菌、单核李斯特菌、其他革兰阴性肠杆菌和肺炎链球菌^[5]。发展中国家新生儿脑膜炎主要由大肠埃希菌(近70%为K1菌株)和其他肠道菌引起, 且比发达国家更常见^[6]。已有多项研究提示, 我国不同地区儿童脑脊液主要分离菌种类类似。本研究中广州地区近5年的儿童脑脊液分离病原菌中 G^+ 菌比率为57.58%(76/132), 稍低于温州地区近10年的60.8%(62/102)^[7], 低于彭琼玲等^[8]的72.6%(69/95), 稍高于新生儿化脓性脑膜炎的55.4%(62/112)。本研究中儿童脑脊液主要分离病原菌依次为大肠埃希菌、肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌、无乳链球菌, 约占所有分离病原菌的三分之二, 亦检出部分肠球菌、不动杆菌、克雷伯菌及少量真菌, 与温州地区儿童类似^[7], 主要病原菌种类亦与多项已有报道相一致, 如彭琼玲等^[8]的研究发现, 脑膜

炎患儿分离 G^+ 菌以肺炎链球菌最常见, G^- 菌以大肠埃希菌最常见。昆明地区儿童脑膜炎前三位病原菌为大肠埃希菌(31.1%, 23/76)、肺炎链球菌(20.3%, 15/76)和无乳链球菌(9.5%, 7/76)^[9]。朱敏丽等^[10]发现新生儿脑膜炎主要分离菌为大肠埃希菌(28.6%, 32/112)、凝固酶阴性葡萄球菌(CNS)(17.9%, 20/112)、无乳链球菌(13.39%, 15/112)、肠球菌(11.6%, 13/112)、金黄色葡萄球菌(8.0%, 9/112)。2014 杜丽君等^[11]分析发现, 1994 年 1 月~2005 年 12 月 11 年间, 太原地区儿童细菌性脑膜炎致病菌前三位是肺炎链球菌、脑膜败血黄杆菌、肺炎双球菌, 2005 年 1 月~2014 年 2 月 10 年间, 前三位致病菌是凝固酶阴性葡萄球菌、肺炎链球菌、肠球菌, 提示在过去的二十多年中, 肺炎链球菌脑膜炎感染居高不下。在本研究中, 肺炎链球菌占脑脊液分离病原菌总数的 17.36%, 且感染患儿多数为幼儿和学龄儿童, 年龄相对较大, 说明近 5 年来, 广州地区儿童肺炎链球菌性脑膜炎感染率高。已有研究表明, 肺炎链球菌细胞壁可模拟血小板活化因子, 造成血脑屏障通透性增加及较重的脑水肿, 肺炎链球菌性脑膜炎严重急性期脑水肿的发生率与该患儿神经系统患病率高相一致^[11]。另外, 本研究 5 年间儿童脑脊液培养仅检出 1 株脑膜炎双球菌, 提示随着脑膜炎双球菌疫苗计划内普遍免费接种, 近年来脑脊液培养该菌的检出率极低^[7, 11], 现已非国内细菌性脑膜炎主要致病菌, 而大肠埃希菌、无乳链球菌、肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌疫苗尚未普及, 是目前国内多个地区小儿细菌性脑膜炎的主要病原菌。

本研究发现, 不同年龄段儿童脑膜炎患儿脑脊液主要分离菌种类不同。7 天以内的早发型感染患儿的 2 株分离菌均为无乳链球菌, 无乳链球菌晚发型感染占儿童细菌性脑膜炎总数的 8.33% (11/132), 与已有报道的新生儿早发型感染中最常见病原菌为链球菌, 主要为无乳链球菌(35.0%, 7/20), 且高于晚发型感染中其所占比例(12.0%, 11/92)^[10]相一致。3 月龄以内患儿主要分离菌依次为大肠埃希菌、无乳链球菌、肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌, 3 月~6 月患儿为大肠埃希菌、肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌, 6 月龄以上患儿主要分离病原菌为肺炎链球菌和金黄色葡萄球菌。与本研究结果类似, 2014 年杜丽君等^[11]研究显示, 太原地区细菌性脑膜炎病原菌在不同年龄组患儿也存在差异, 低于 3 月龄的小婴儿病原菌主要是凝固酶阴性葡萄球菌及大肠埃希菌。本研究提示, 儿童细菌性脑膜炎病原菌构成随年龄增大而变化, 6 个月以内婴儿病原菌构成较为复杂, 大肠埃希菌、无乳链球菌、肺

炎链球菌是此阶段儿童细菌性脑膜炎的首要病原菌, 而到了 6 个月以后, 肺炎链球菌则成为了细菌性脑膜炎的主要病原菌, 这可能也是本研究儿童脑膜炎分离菌中 G^+ 菌比例高于朱敏丽等^[10]报道的新生儿脑膜炎分离菌的主要原因。另外, 该研究细菌性脑膜炎患儿中克雷伯杆菌检出 4 株, 3 株为肺炎克雷伯菌, 患儿发病年龄均在 3 月龄以内, 朱敏丽等^[9]亦报道新生儿细菌性脑膜炎分离的肺炎克雷伯菌在早产儿中较足月儿常见, 值得临床特别关注。低龄婴儿是细菌性脑膜炎的高危人群, 该研究为儿童尤其是低龄婴儿脑膜炎病原学快速诊断和疫苗研制提供依据。

本研究发现, 广州地区 2011 年~2015 年这 5 年来, 儿童脑脊液培养的病原菌多药耐药形势严峻。目前, 无乳链球菌分离株对青霉素尚无耐药, 对唑诺酮类耐药率较低, 对四环素、红霉素、克林霉素耐药率高, 提示青霉素仍然是临床无乳链球菌脑膜炎感染的首选药物, 必要时可选用联合用药方案。肺炎链球菌分离株对厄他培南尚无耐药, 对泰利霉素、氯霉素和头孢曲松耐药率低于 20%, 对阿莫西林、美洛培南和头孢噻肟为 30% 左右, 但对四环素、红霉素、青霉素和复方新诺明耐药率都高于 70%, 对青霉素和氯霉素的耐药率高于已有报道^[10, 11], 值得临床关注。目前肺炎链球菌脑膜炎首选抗生素是大剂量青霉素钠盐, 儿童剂量视病情程度、患者具体情况而定, 次选氨苄西林、头孢类抗生素等, 若对青霉素过敏, 可选用红霉素或氯霉素, 无青霉素过敏性休克史者, 亦可选用头孢菌素。耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)比率达 56.25%, 高于已有报道^[11], 对利福平、替加环素、喹奴普汀/达福普汀、利奈唑胺、万古霉素无耐药, 对环丙沙星、庆大霉素和复方新诺明耐药率较低, 而三分之一菌株对四环素耐药, 临床使用需谨慎, 对头孢类、红霉素和青霉素耐药率极高, 临床应根据药敏实验结果合理用药, 万古霉素宜用于青霉素过敏患者或耐甲氧西林金黄色葡萄球菌菌株感染者。大肠埃希菌 ESBL 阳性率为 31.25%, 对哌拉西林/他唑巴坦、呋喃妥因、头孢吡肟、丁胺卡那霉素、妥布霉素、碳氢酶烯类抗生素未见耐药, 对头孢替坦, 头孢他啶和氨曲南耐药率较低, 三分之一菌株对氨苄西林/舒巴坦、氧氟沙星、环丙沙星、头孢曲松、庆大霉素、头孢唑林耐药, 临床使用需谨慎, 而过半菌株对氨苄西林和复方新诺明耐药, 提示药敏结果确定为耐 β -内酰胺类抗生素大肠埃希菌感染, 或经验性治疗无效时, G^- 杆菌脑膜炎患儿抗菌药物治疗可选用加酶抑制剂或对 ESBL 稳定的美洛培南等。本研究为不同类型病原菌脑膜炎感染

患儿经验治疗和预防提供参考。

参考文献:

- [1] 叶应妩,王毓三,申子瑜. 全国临床检验操作规程[S]. 3版. 南京:东南大学出版社,2006:780.
Ye YW, Wang YS, Shen ZY. National guide to clinical laboratory procedure[S]. 3th Edition. Nanjing: Southeast University Press, 2006:780.
- [2] Barichello T, Fagundes GD, Generoso JS, et al. Pathophysiology of neonatal acute bacterial meningitis[J]. J Med Microbiol, 2013, 62(Pt 12):1781-1789.
- [3] Agrawal S, Nadel S. Acute bacterial meningitis in infants and children: epidemiology and management[J]. Paediatr Drugs, 2011, 13(6):385-400.
- [4] 陈敏霞,周伟,唐娟,等. 不同病原所致新生儿细菌性脑膜炎急性期脑功能评估[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2016, 31(12):915-918.
Chen MX, Zhou W, Tang J, et al. Cerebral function assessment in the acute phase of neonatal bacterial meningitis caused by different pathogens[J]. Chinese Journal of Applied Clinical Pediatrics, 2016, 31(12):915-918.
- [5] Brouwer MC, Tunkel AR, van de Beek D, et al. Epidemiology, diagnosis, and antimicrobial treatment of acute bacterial meningitis [J]. Clin Microbiol Rev, 2010, 23(3):467-492.
- [6] Furyk JS, Swann O, Molyneux E. Systematic review: neonatal meningitis in the developing world[J]. Trop Med Int Health, 2011, 16(6):672-679.
- [7] 林罗娜,林立,温顺航,等. 儿童细菌性脑膜炎 100 例病原分布及耐药分析[J]. 临床儿科杂志, 2016, 34(2):105-110.
Lin LN, Lin L, Wen SH, et al. Pathogenic bacteria distribution and drug resistance in one hundred children of bacterial meningitis[J]. The Journal of Clinical Pediatrics, 2016, 34(2):105-110.
- [8] 彭琼玲,吴渚,刘朵朵,等. 儿童细菌性脑膜炎 95 例病原菌分布和预后分析[J]. 临床儿科杂志, 2016, 34(6):425-429.
Peng QL, Wu Z, Liu DD, et al. The distribution of pathogens and prognosis in ninety-five children with etiology confirmed bacterial meningitis[J]. The Journal of Clinical Pediatrics, 2016, 34(6):425-429.
- [9] 黄海林,王海平,张倩,等. 昆明地区儿童脑脊液细菌培养阳性结果分析[J]. 现代检验医学杂志, 2016, 31(4):151-152.
Huang HL, Wang HP, Zhang Q, et al. Analysis of positive cultures of cerebrospinal fluid in children of Kunming area[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2016, 31(4):151-152.
- [10] 朱敏丽,胡钱红,麦菁芸,等. 新生儿化脓性脑膜炎病原菌分布特点及耐药性分析[J]. 中华儿科杂志, 2015, 53(1):51-56.
Zhu ML, Hu QH, Mai JY, et al. Analysis of pathogenic bacteria drug resistance in neonatal purulent meningitis[J]. Chinese Journal of Pediatrics, 2015, 53(1):51-56.
- [11] 杜丽君,韩红,石凯丽,等. 太原地区儿童细菌性脑膜炎致病菌分布及耐药性变迁[J]. 临床医药文献杂志(电子版), 2014, 1(11):2068-2070.
Du LJ, Han H, Shi KL, et al. The distribution of pathogens and their drug resistance variation in pediatric bacterial meningitis in Taiyuan area[J]. Journal of Clinical Medical Literature (Electronic Edition), 2014, 1(11):2068-2070.
- 收稿日期:2017-05-15
修回日期:2017-12-28
- (上接 80 页)
- Gao LM, Zhang Y, Wang D, et al. Changes of serum nesfatin-1 levels in type 2 diabetic patients by short-term intensive insulin treatment[J]. Journal of Medical Research, 2015, 44(5):114-117.
- [9] 宋燕,邵冬华,何美琳,等. PNPLA3 基因多态性与非酒精性脂肪性肝病关系的初步探讨[J]. 现代检验医学杂志, 2016, 31(4):5-9.
Song Y, Shao DH, He ML, et al. Preliminary discussion of the relationship between PNPLA3 polymorphism and NAFLD[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2016, 31(4):5-9.
- [10] 于正清,李礼,胡娟玉,等. 2 型糖尿病患者血清 CA199 与 HbA1c 的相关性研究[J]. 现代检验医学杂志, 2013, 28(3):114-116.
Yu ZQ, Li L, Hu JY, et al. Correlation between CA 199 and HbA1c in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2013, 28(3):114-116.
- [11] 顾光大. 血清 nesfatin-1 在 2 型糖尿病合并冠心病中的诊断意义[J]. 心脑血管病防治, 2014, 14(2):132-134.
Gu GD. Significance of serum nesfatin-1 in the diagnosis of type 2 diabetes complicated with coronary heart disease[J]. Prevention and Treatment of Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases, 2014, 14(2):132-134.
- [12] 郭伟,高明松,彭聪,等. 血清 nesfatin-1 与非酒精性脂肪性肝病的相关性研究[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2015, 24(4):444-446.
Guo W, Gao MS, Peng C, et al. The association between serum nesfatin-1 and nonalcoholic fatty liver disease[J]. Chinese Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2015, 24(4):444-446.
- [13] Varricchio E, Russolillo MG, Russo F, et al. Expression and immuno histochemical detection of Nesfatin-1 in the gastrointestinal tract of Casertana pig [J]. Acta Histochemica, 2014, 116(4):583-587.
- [14] Olal S, Shimizu H, Staoh T, et al. Identification of nesfatin-1 as a satiety molecule in the hypothalamus [J]. Nature, 2006, 443(7112):709-712.
- [15] Basar O, Akbal E, Koklu S, et al. A novel appetite, nesfatin-1 in patients with non-alcoholic fatty liver disease[J]. Scand J Clin Lab Invest, 2012, 72(6):479-483.
- 收稿日期:2016-10-10
修回日期:2017-11-10