

DOI:10.13350/j.cjpb.240616

• 临床研究 •

60例化脓性脑膜炎病原菌及药敏性分析

韩玉华*, 周俐红, 路燕, 张伟

(河南省新乡市中心医院, 河南新乡 453002)

【摘要】 目的 分析化脓性脑膜炎病原菌分布和耐药特点,为临床诊治提供依据。方法 选取于本院就诊化脓性脑膜炎患者60例。患者入院24h内收集脑脊液标本。将样本进行鉴定,并对临床常用的抗生素进行药敏试验。采用PCR技术对肺炎链球菌耐药基因进行检测。采用荚膜肿胀试验确定血清分型。结果 共计检出60株病原菌,其中革兰阳性菌占65%(39/60),革兰阴性菌占35%(21/60)。肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌和大肠埃希菌是主要致病菌。肺炎链球菌对青霉素、红霉素、阿奇霉素、阿莫西林、阿莫西林/克拉维酸、头孢曲松、头孢噻肟、头孢吡肟和左氧氟沙星耐药率分别为47.06%、88.24%、88.24%、35.29%、0.00%、17.65%、29.41%、23.53%和5.88%,未对阿米卡星、利奈唑胺、万古霉素产生耐药性。大肠埃希菌对哌拉西林、四环素、阿莫西林/克拉维酸、头孢曲松、头孢噻肟、头孢吡肟和左氧氟沙星耐药率分别为66.67%、44.44%、22.22%、55.56%、66.67%、33.33%和11.11%,对哌拉西林/他唑巴坦、阿米卡星、亚胺培南、美罗培南和替加环素未产生耐药性。17株肺炎链球菌中14株携带*ermB*基因,2株携带*ermC*基因,4株携带*mefA*基因,4株携带*msrD*基因和7株携带*tetM*基因。共计检出5个血清分型,分别为6B型5株(29.41%,5/17),19F型4株(23.53%,4/17),23F型2株(11.76%,2/17),19A型和14型各检出1株(5.88%,1/17)。结论 本次研究中化脓性脑膜炎致病菌以肺炎链球菌为主,革兰阳性菌对红霉素和阿奇霉素耐药程度较高,其中*ermB*基因检出率较高与对大环内酯类抗生素耐药有关,本次区肺炎链球菌血清型以6B型和19F型为主。

【关键词】 化脓性脑膜炎;肺炎链球菌;耐药;血清型

【文献标识码】 A

【文章编号】 1673-5234(2024)06-0699-04

[Journal of Pathogen Biology. 2024 Jun.;19(6):699-702.]

Analysis of pathogenic bacteria and drug sensitivity in 60 cases of purulent meningitis

HAN Yuhua, ZHOU Lihong, LU Yan, ZHANG Wei (Xinxiang Central Hospital, Xinxiang 453002, Henan, China)*

【Abstract】 **Objective** The distribution and drug resistance characteristics of pathogenic bacteria in purulent meningitis were analyzed, to provide a basis for clinical diagnosis and treatment. **Methods** 60 patients with purulent meningitis were selected, who admitted in our hospital. The cerebrospinal fluid samples were collected from patients within 24 hours of admission. The samples were identified, and drug sensitivity were test on commonly used antibiotics in clinical practice. PCR technology was used to detect the resistance genes of *S. pneumoniae*. The serum was typed by capsule swelling test. **Results** A total of 60 pathogenic bacteria were detected, of which Gram positive bacteria accounted for 65% (39/60) and Gram negative bacteria accounted for 35% (21/60). The resistance rates of *S. pneumoniae* to penicillin, erythromycin, azithromycin, amoxicillin, amoxicillin/clavulanic acid, ceftriaxone, cefotaxime, cefepime, and levofloxacin were 47.06%, 88.24%, 88.24%, 35.29%, 0.00%, 17.65%, 29.41%, 23.53%, and 5.88%, respectively. There was no resistance to amikacin, linezolid, or vancomycin. The resistance rates of *E. coli* to piperacillin, tetracycline, amoxicillin/clavulanic acid, ceftriaxone, cefotaxime, cefepime, and levofloxacin were 66.67%, 44.44%, 22.22%, 55.56%, 66.67%, 33.33%, and 11.11%, respectively. There was no resistance to piperacillin/tazobactam, amikacin, imipenem, meropenem, and tigecycline. Among the 17 strains of *S. pneumoniae*, 14 strains carried the *ermB* gene, 2 strains carried the *ermC* gene, 4 strains carried the *mefA* gene, 4 strains carried the *msrD* gene, and 7 strains carried the *tetM* gene. A total of 5 serotypes were detected, including 5 strains of 6B type (29.41%, 5/17), 4 strains of 19F type (23.53%, 4/17), 2 strains of 23F type (11.76%, 2/17), 1 strain of 19A type and 1 strain of 14 type each (5.88%, 1/17). **Conclusion** In this study, *S. pneumoniae* was the main pathogen causing purulent meningitis. Gram positive bacteria had a high degree of resistance to erythromycin and azithromycin. The high detection rate of *ermB* gene was related to resistance to macrolide antibiotics. The serotypes of *S. pneumoniae* in this area were mainly 6B and 19F.

【Keywords】 purulent meningitis; *Streptococcus pneumoniae*; drug resistance; serotype

* **【通讯作者(简介)】** 韩玉华(1982-),女,河南周口人,医学硕士,副主任医师,主要从事神经内科常见疾病诊疗工作。
E-mail:353624439@qq.com

化脓性脑膜炎是由于病原菌侵入颅内后产生毒素引起的中枢神经感染的一类疾病。它包括蛛网膜下腔、脑膜和脑血管急性炎症,又可称为脑脊膜炎。化脓性脑膜炎起病急,病情发展迅速,具有高致残率和死亡率。其急性期临床表现为发热、畏寒、头痛、呕吐、意识障碍和颈部僵硬等。有研究显示在世界范围内,每年化脓性脑膜炎新发人数超过100万,在肺炎链球菌和脑炎奈瑟球菌是引起该病的常见病原菌,在发达国家的致死率分别为30%和7%^[1]。因而,对化脓性脑膜炎的早期治疗对于预后恢复有着重要意义。以往研究显示,引起化脓性脑膜炎病原菌以革兰阳性菌为主,其中由无乳链球菌、肺炎链球菌、表皮葡萄球菌、金黄色葡萄球菌和脑炎奈瑟球菌等构成。而引起化脓性脑膜炎的革兰阴性菌则以大肠埃希菌和流感嗜血杆菌为主^[2]。由于抗生素广泛的应用,病原菌对临床常用抗生素产生了一定耐受性,从而使用抗生素的难度增加,尤其是治疗多耐药菌变得更为棘手^[3]。因而,对本地区化脓性脑膜炎病原菌的分布和耐药特点进行研究有利于化脓性脑膜炎早期治疗。

材料与方法

1 材料

1.1 研究对象 选取于2017年3月至2022年8月于新乡市中心医院就诊的病例60例作为研究对象。病例纳入标准:(1)患者符合化脓性脑膜炎诊断标准,所有患者均为首次发病;(2)入院前2周末使用抗生素、激素类药物进行治疗;(3)档案资料齐全。排除标准:(1)患者患有肿瘤、免疫类疾病;(2)患者有颅内缺血或其他感染类疾病。(3)心、肝、肾功能不齐全。
1.2 仪器与试剂 MicroScan WalkAway-40全自动微生物鉴定仪,德国西门子公司;CO₂恒温培养箱,美国Invitrogen公司;微量高速离心机,德国Eppendorf公司;比浊仪,法国梅里埃;PCR仪及凝胶成像系统,美国Bio-Rad公司;低温冰箱,日本三洋。哥伦比亚血平板,英国OXOID公司;肺炎链球菌血清分型试剂盒,丹麦国家血清研究所(SSI)。96孔药敏检测板,美国CORNING公司;DNA模板提取试剂盒,赛默飞世尔科技(中国)有限公司;其他PCR反应试剂,宝日生物技术(北京)有限公司。

2 方法

2.1 标本采集 所有患者入院24h内行腰椎穿刺术,并依据《全国临床检验操作规程》进行脑脊液标本收集。所有标本采集后及时送检。

2.2 病原菌培养与鉴定 标本采用镜检进行初步检测,然后采用全自动微生物鉴定系统进行菌种确定。菌株培养将标本分别接种于5%脱纤维羊血琼脂平板

上、巧克力平板、沙氏葡萄糖蛋白胨琼脂斜面培养基,并置入CO₂恒温培养箱35+2℃培养18~24h后观察结果。

2.3 病原菌药敏试验 采用微量肉汤稀释法测定病原菌对不同抗生素的最小抑菌浓度(MIC)。从培养皿上选取3~5个新鲜饱满菌落,置入盛有稀释液的EP管中,并将菌液稀释并采用比浊仪测试比浊度,最终至浓度为0.5麦氏单位。将倍比稀释后的抗生素溶液分别加入无菌96孔药敏检测板,分别设置阳性对照和阴性对照。

2.4 DNA提取 将菌株在低温冰箱中取出复苏,并接种于哥伦比亚血琼脂培养基,并于5%CO₂恒温培养箱中35+2℃培养18~24h,传代一次。选取饱满菌落并放入盛有300μL的1.5mL无菌EP管中,混合液于65℃中孵育30min,10000r/min(离心半径10.5cm)离心3min弃上清。加入100μL TE缓冲液,加入10μL透明脂酸酶溶液,混合液于37℃中孵育30min,10000r/min离心3min弃上清。加入100μL TE缓冲液,加入15μL变溶菌素溶液,振荡混匀,混合液于37℃中孵育75min,100℃灭活10min,10000r/min离心3min取上清并测定DNA纯度。

2.5 肺炎链球菌耐药基因扩增 扩增引物参考GenBank和文献^[4]进行设计参见表1,并委托上海生工合成。PCR反应体系:Taq DNA聚合酶12.5μL,10×PCR buffer 4μL,dNTPs 4μL,DNA模板4μL,上下游引物各2μL,ddH₂O 1.5μL。反应条件:94℃ 8min;95℃ 30s,55℃ 40s,72℃ 60s,循环35次;72℃ 10min,4℃ ∞。

2.6 链球菌菌株分型 将菌株在低温冰箱中取出解冻,接种于哥伦比亚血琼脂培养基并复苏。采用乳胶凝集试剂盒初筛确定血清群。采用荚膜肿胀试验确定血清分型,阳性判断标准:显微镜下荚膜显出肿大,菌体四周出现无色较宽的环状物。

结果

1 病原菌分布

60例化脓性脑膜炎的标本共检出60株病原菌,其中革兰阳性菌39株,占65%(39/60),分别为肺炎链球菌17株(28.33%)、金黄色葡萄球菌8株(13.33%)、无乳链球菌7株(11.67%)、脑炎奈瑟球菌5株(8.33%)、表皮葡萄球菌2株(3.33%)。革兰阴性菌21株,占35%(21/60),分别为大肠埃希菌9株(15.00%)、肺炎克雷伯菌6株(10.00%)、流感嗜血杆菌3株(5.00%)、铜绿假单胞菌2株(3.33%)、鲍曼不动杆菌1株(1.67%)。肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌和大肠埃希菌是主要致病菌。

表1 肺炎链球菌常见耐药基因扩增引物序列
Table 1 Common antibiotic resistance gene amplification primer sequences of *S. pneumoniae*

基因 Gene	引物序列 Primer sequence	产物长度(bp) Product length
<i>ermA</i>	F: CCCGAAAAATACGCAAAATTTTCAT	590
	R: CCCTGTTTACCCATTTATAAACG	
<i>ermB</i>	F: TGGTATTCCAAATGCGTAATG	745
	R: CTGTGGTATGGCGGGTAAGT	
<i>ermC</i>	F: ACTTGTGATCAGGATAATTTCCA	300
	R: TCTACTTAATCTGATAAGTGAGC-TATTCAC	
<i>mefA</i>	F: CAATATGGGCAGGGCAAG	320
	R: AAGCTGTTCCAATGCTACGG	
<i>msrD</i>	F: AGTATCATTAATCACTAGTGC	500
	R: GCCTCCGGAGCTCCTACTT	
<i>tetM</i>	F: GTGGACAAAGGTACAACGAG	406
	R: CGGTAAAGTTCGTACACAC	
<i>tetO</i>	F: AACTTAGGCATTCTGGCTCAC	515
	R: TCCACTGTTCATATCGTCA	

2 革兰阳性菌耐药情况

革兰阳性菌中肺炎链球菌对红霉素和阿奇霉素耐药率较高,未对阿莫西林/克拉维酸、阿米卡星、利奈唑胺和万古霉素产生耐药性;金黄色葡萄球菌对青霉素、红霉素、阿奇霉素和左氧氟沙星耐药率较高,未对阿米卡星、利奈唑胺和万古霉素产生耐药性;无乳链球菌仅对阿奇霉素、阿莫西林和左氧氟沙星产生耐药性,耐药率分别为85.71%和85.71%。革兰阳性菌中,青霉素、头孢类抗生素对无乳链球菌具有良好的抑菌效果(表2)。

表2 革兰阳性菌对临床常用抗生素耐药情况
Table 2 Resistance of Gram positive bacteria to commonly used clinical antibiotics

抗生素 Antibiotic	肺炎链球菌(n=17) <i>S. pneumoniae</i>		金黄色葡萄球菌(n=8) <i>S. aureus</i>		无乳链球菌(n=7) <i>S. agalactiae</i>	
	耐药株数 No. of drug-resistant plants	率 (%) Rate	耐药株数 No. of drug-resistant plants	率 (%) Rate	耐药株数 No. of drug-resistant plants	率 (%) Rate
青霉素	8	47.06	7	87.50	0	0.00
红霉素	15	88.24	7	87.50	6	85.71
阿奇霉素	15	88.24	7	87.50	6	85.71
阿莫西林	6	35.29	4	50.00	-	-
阿莫西林/克拉维酸	0	0.00	1	12.50	-	-
头孢曲松	3	17.65	4	50.00	0	0.00
头孢噻肟	5	29.41	4	50.00	0	0.00
头孢吡肟	4	23.53	3	37.50	0	0.00
左氧氟沙星	1	5.88	5	62.50	2	28.57

3 革兰阴性菌耐药情况

革兰阴性菌中9株大肠埃希菌对哌拉西林、四环素、阿莫西林/克拉维酸、头孢曲松、头孢噻肟、头孢吡肟和左氧氟沙星耐药株数分别为6、4、2、5、6、3和1株,耐药率分别为66.67%、44.44%、22.22%、55.56%、66.67%、33.33%和11.11%,对哌拉西林/

他唑巴坦、阿米卡星、亚胺培南、美罗培南和替加环素未产生耐药性;6株肺炎克雷伯菌对哌拉西林、哌拉西林/他唑巴坦、四环素、阿莫西林/克拉维酸、头孢曲松、头孢噻肟、头孢吡肟、左氧氟沙星、阿米卡星、亚胺培南和美罗培南耐药株数分别为4、2、3、3、2、4、2、3、1、1和1株,耐药率分别为66.67%、33.33%、50.00%、50.00%、33.33%、66.67%、33.33%、50.00%、16.67%、16.67%和16.67%,未对替加环素产生耐药性。

4 耐药基因检出情况

17株肺炎链球菌中14株携带*ermB*基因,2株携带*ermC*基因,4株携带*mefA*基因,4株携带*msrD*基因和7株携带*tetM*基因,携带率分别为82.35%、11.76%、23.53%、23.53%和41.18%,未检出*ermA*和*tetO*基因。

5 血清分型

17株肺炎链球菌中共计检出5个血清型和4株未分型。血清型6B型5株(29.41%,5/17),19F型4株(23.53%,4/17),23F型2株(11.76%,2/17),19A型和14型各检出1株(5.88%,1/17)。其中6B型检出最多。

讨论

化脓性脑膜炎是一种严重的颅内感染性疾病,治疗不及时易引起脑积水、脑梗死等多种并发症,甚至危及生命。病原菌通过产生大量内毒素引起颅脑等发生脓肿感染,不同病原菌的致病力存在一定差异,部分病原菌还可通过与炎性细胞的转录表达加重病情。王欣等^[5]对石家庄地区化脓性脑膜炎患儿研究中,革兰阳性菌是主要致病菌,以肺炎链球菌为主,革兰阴性菌以流感嗜血杆菌为主。李承等^[6]对2017年至2021年间华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院就诊化脓性脑膜炎患儿研究发现革兰阳性菌是主要致病菌,以金黄色葡萄球菌为主,革兰阴性菌较少以大肠埃希菌为主。本次研究中以肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌和大肠埃希菌为主。化脓性脑膜炎病情进展快,治疗上以抗生素为主要手段。但是不同病原菌对临床常用抗生素敏感程度有着差异,若使用不当,治疗效果不佳。

本次研究显示革兰阴性菌中大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌对哌拉西林和头孢噻肟耐药率较高,未产生对替加环素还俗耐药性。革兰阳性菌中肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌和无乳链球菌均对红霉素和阿奇霉素有较高的耐药性。而肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌对青霉素耐药率较高,而无乳链球菌未对青霉素产生耐药性。肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌和无乳链球菌均未对阿米卡星、利奈唑胺和万古霉素产生耐药性。青霉

素和头孢类药物曾是治疗肺炎链球菌首选药物,但肺炎链球菌对青霉素和头孢类药物耐药日趋严重。

肺炎链球菌的耐药性主要与基因突变有关,其中 *erm* 基因编码核糖体甲基化酶,它可以减弱大环内酯类抗生素与 50S 亚基 23S rRNA 的特殊靶位相结合,从而降低大环内酯类抗生素灭菌效果。本次研究中 14 株携带 *ermB* 基因, 2 株携带 *ermC* 基因,未检出 *ermA* 基因。有研究显示 *ermB* 基因是肺炎链球菌对大环内酯类抗生素产生耐药的最主要基因^[7]。*mef* 基因负责编码一种疏水蛋白 Mef,能够将大环内酯类抗生素从核糖体中置换出来。*mefA* 基因位于结合型转座子 Tn1207.1 和 Tn1207.3 上,*msrD* 基因主要介导肺炎链球菌对大环内酯类抗生素的耐药^[8-9]。

本次研究中分别有 4 株肺炎链球菌携带 *mefA* 基因和 *msrD* 基因。*tet* 基因编码蛋白质可利用 GTP 供能释放四环素,从而使菌株对四环素产生耐药。不同国家和地区肺炎链球菌流行株存在较大差异,这可能与 7 价和 13 价肺炎链球菌疫苗的使用有关。欧洲最常见的血清型为 14、6B、19F 和 23F 型,但近年来血清型 1、19A、3、6A/C 和 7F 正逐渐增多^[10]。而蒙古和巴拉圭等国最常见的血清型为 14 型,印度以 1、6B 和 14 型为主^[11-12]。我国学者研究显示 19F、23F、6B、19A、6A 和 14 型较为常见^[13-15]。本次研究中共检出 5 个血清型,分别为 6B、19F、23F、19A 和 14 型,其中 6B 型最多。

【参考文献】

[1] Zainel A, Mitchell H, Sadarangani M. Bacterial meningitis in children; neurological complications, associated risk factors, and prevention[J]. *Microorganisms*, 2021, 9(3): 535.

[2] 冯星星, 奎莉越, 张霞. 我国儿童化脓性脑膜炎病原菌分布特点及耐药性分析[J]. *现代临床医学*, 2023, 49(4): 307-309.

[9] 宁建峰, 辛丽娟, 郗国花, 等. 2014-2018 年张家口市某三甲医院呼吸科患者病原菌分布及耐药监测分析[J]. *华南预防医学*, 2021, 47(9): 1188-1191.

[10] 文方, 冯缘, 赵文君. 老年食管癌术后肺部感染病原菌分布、耐药性分析及危险因素探讨[J]. *实用医院临床杂志*, 2021, 18(5): 100-103.

[11] Hollwedel FD, Maus R, Stolper J, et al. Neutrophilic pleuritis is a severe complication of *Klebsiella pneumoniae* pneumonia in old mice[J]. *J Immunol*, 2022, 209(11): 2172-2180.

[12] 宗玉刚, 刘艳秋, 范海迪, 等. 慢性阻塞性肺疾病并发呼吸相关性肺炎患者铜绿假单胞菌对抗生素的耐药性及其预后影响因素分析[J]. *中国医药导报*, 2023, 20(22): 150-153.

[13] 刘毅, 覃玲, 陈麟. 老年外伤性感染性眼内炎患者病原菌和耐药性及炎症因子水平变化和意义[J]. *老年医学与保健*, 2022, 28(3): 642-646, 650.

[14] Lodise TP, Mistry R, Young K, et al. Correction to: Decision analysis: Omadacycline relative to moxifloxacin among hospitalized

[3] Suaya JA, Fletcher MA, Georgalis L, et al. Identification of *Streptococcus pneumoniae* in hospital-acquired pneumonia in adults[J]. *J Hospital Infect*, 2021, 108: 146-157.

[4] 王颖童, 曹玉雯, 贾肇一, 等. 儿童感染侵袭性肺炎链球菌耐药基因和毒力基因携带分析[J]. *中国热带医学*, 2022, 22(6): 570-574.

[5] 王欣, 杨花芳, 王媛媛, 等. 儿童化脓性脑膜炎 312 例临床分析[J]. *脑与神经疾病杂志*, 2019, 27(2): 80-84.

[6] 李承, 孙丹, 王晶, 等. 90 例儿童化脓性脑膜炎病原学及临床表现和预后[J]. *中华医院感染学杂志*, 2022, 32(18): 2856-2859.

[7] Kim SH, Song JH, Chung DR, et al. Changing trends in antimicrobial resistance and serotypes of *Streptococcus pneumoniae* isolates in Asian countries: an Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens (ANSORP) study[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2012, 56(3): 1418-1426.

[8] 刘民星. 猪链球菌大环内酯类耐药基因 *mefA/msrD* 的传播机制与基因环境分析[D]. 南京农业大学, 2012.

[9] Hansen CB, Fuursted K, Valentiner-Branth P, et al. Molecular characterization and epidemiology of *Streptococcus pneumoniae* serotype 8 in Denmark[J]. *BMC Infect Dis*, 2021, 21(1): 421.

[10] Linares J, Ardanuy C, Pallares R, et al. Changes in antimicrobial resistance, serotypes and genotypes in *Streptococcus pneumoniae* over a 30-year period[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2010, 16(5): 402-410.

[11] Suaya JA, Fletcher MA, Georgalis L, et al. Identification of *Streptococcus pneumoniae* in hospital-acquired pneumonia in adults[J]. *J Hospital Infect*, 2021, 108: 146-157.

[12] Skrautvol K. Serotype distribution and antimicrobial resistance of invasive *Streptococcus pneumoniae* among Indian children before the introduction of pneumococcal conjugate vaccine[J]. *J Pediatr Infect Dis*, 2016, 11(4): 118-125.

[13] 叶丽, 叶义花. 肺炎链球菌致学龄前儿童社区获得性肺炎的临床特征、血清分型与药物敏感性研究[J]. *中国卫生检验杂志*, 2023, 33(20): 2480-2483, 2488.

[14] 沈嘉铭, 陶云珍, 刘长鹏, 等. 2010-2020 年苏州某医院儿童侵袭性肺炎链球菌血清分型及耐药特征研究[J]. *复旦学报(医学版)*, 2023, 50(6): 829-835.

[15] 于华星, 孙洁, 谢壮壮. 340 例儿童侵袭性肺炎链球菌的临床特点及分离株耐药性和血清型分析[J]. *哈尔滨医药*, 2023, 43(5): 32-35.

【收稿日期】 2024-01-09 【修回日期】 2024-03-28

(上接 698 页)

community-acquired bacterial pneumonia patients at risk of *clostridioides difficile* infection[J]. *Clin Drug Investig*, 2021, 41(6): 593.

[15] 任娟, 康建邦, 马艳萍, 等. 恶性血液病患者合并下呼吸道感染的病原菌分布及耐药性单中心分析[J]. *中华内科杂志*, 2021, 60(10): 875-879.

[16] 卜春红, 段立娟, 付强, 等. ICU 老年脑卒中相关性肺炎患者感染病原菌分布及多重耐药菌感染危险因素[J]. *中国老年学杂志*, 2022, 42(14): 3484-3486.

[17] Gou S, Li B, Ouyang X, et al. Novel broad-spectrum antimicrobial peptide derived from anoplins and its activity on bacterial pneumonia in mice[J]. *J Med Chem*, 2021, 64(15): 11247-11266.

[18] 贺扬, 高荣荣, 宋世卿, 等. 反复下呼吸道感染患儿罹患细菌性下呼吸道感染的病原菌分布及耐药性分析[J]. *中国医院药学杂志*, 2022, 42(7): 744-747.

【收稿日期】 2024-01-20 【修回日期】 2024-04-10