

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.07.033

儿童细菌性腹泻病的病原菌分布及耐药性分析*

许晓红 范慧子 张志程 张佳慧 刘丽晓[△]

(哈尔滨医科大学附属第四医院儿科 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要 目的:调查本地区导致儿童细菌性腹泻病的病原菌分布及耐药趋势,为临床合理选用抗生素提供依据。**方法:**调阅 2009 年 01 月至 2012 年 02 月在我院诊断并治愈的细菌性腹泻病的患儿病历,统计分析患儿粪便中致病菌的鉴定、药物敏感性及超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)检测结果。**结果:**期间共收治 226 例细菌性腹泻患儿,均获得痊愈,除经过经验性药物治疗治愈而未进行粪便培养的病例外,209 例患儿进行便培养,192 例培养出致病菌,培养阳性率 91.9%,获取菌株 337 株,其中 65 例培养出超过两种以上细菌。培养出的细菌中:埃希菌属、志贺菌属、肠杆菌属及变形杆菌属 4 种致病菌占总分离菌株的 78.6%;肠球菌属、克雷伯菌属、非发酵菌属、枸橼酸杆菌属及酵母样真菌等致病菌占总菌数的 21.4%。常见的三种致病菌中,埃希菌属、志贺菌属、肠杆菌属三种细菌的耐药性均比较严重,对常见抗生素的耐药均处在较高比率。**结论:**儿童腹泻病致病菌谱的分布具有显著的地域性差异;部分致病菌具有较高的耐药性应引起临床重视;临床应用抗生素治疗儿童感染性腹泻病时应在确定致病菌及其耐药情况后有针对性地治疗。

关键词:儿童细菌性腹泻病;病原菌;耐药性

中图分类号:R725.7 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)07-1331-05

Children with Bacterial Diarrhea Pathogen Distribution and Resistance Analysis*

XU Xiao-hong, FAN Hui-zi, ZHANG Zhi-cheng, ZHANG Jia-hui, LIU Li-xiao[△]

(Department of Pediatrics, Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China)

ABSTRACT Objective: In order to provide reasonable proposal for treating with paediatric bacterial diarrhea (PBA) clinically by investigating the pathogenic bacteria distribution and antibiotic resistance trend of children bacterial diarrhea in our locality. **Methods:** Medical files of PBA who had been diagnosed with PBA, accepted treatment and got cure from January 2009 to February in our hospital were reviewed. The pathogenic bacterium isolated from feces of PBA were identified, antibiotic susceptibility and extended spectrum β -lactamases were also detected, all the data were bring into statistical analysis. **Results:** There were 226 children altogether that were diagnosed with PBA, all of them get recovery after they were given experienced antibiotic treatment except for those who had not accepted stool culture. In all, 209 PBA children proceed stool culture and 192 of them were positive in stool culture and the positive of stool culture was 91.9%. 337 strains were cultured altogether and there were 65 stool specimen from which two or more stains were cultured. Escherichia, Shigella spp, Enterobacter and Proteus were the four leading pathogenic bacterium and they all made up 78.6%. The rest were Enterococcus, Klebsiella, Zymobacterium, CitricAcid Acidobacterium and Yeasts-like fungus, they accounted for the left 21.4%. The antibiotic resistance situation of three most frequent pathogenic bacterium such as Escherichia, Shigella and Enterobacter was rather serious, and their rate of antibiotic resistance to the most common antibiotics used at clinic were rather high. **Conclusion:** There was distinguished regional diversity in the pathogenic bacterium spectrum of paediatric bacterial diarrhea; Some of the pathogenic bacterium had higher rates of antibiotic resistance and this situation should be given much attention at clinic; Pathogenic bacterium and their antibiotic resistance should be confirmed firstly before the treatments were given directly.

Key words: Paediatric Bacterial Diarrhea; Pathogenic Bacterium; Drug Resistance

Chinese Library Classification(CLC): R725.7 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)07-1331-05

前言

腹泻病是儿童消化系统最为常见的疾病,是导致婴幼儿营

养不良的主要原因,持续性的腹泻可导致生长发育障碍,治疗不当致病情严重者可致患儿死亡。儿童腹泻病(Childhood diarrhea disease)的主要致病因素有两大类:非感染因素(饮食、

* 基金项目:黑龙江省教育厅科研项目(11511239)

作者简介:许晓红(1984-),医师,研究方向:消化系统疾病的发病机制诊断和临床治疗,

E-mail:suijing126@163.com

[△] 通讯作者:刘丽晓(1964-),E-mail:lixiaoliu816@sina.com

(收稿日期:2013-08-16 接受日期:2013-09-17)

母乳喂养等)和感染性因素(如肠道炎症)^[1]。临床上最常见且多需要诊疗处置的多为感染性腹泻,其发病率较高,影响面较广,危害较为严重,是众多学者、临床医生重点关注的热点。

抗生素是感染性腹泻最常用的治疗措施,严谨、合理、科学的使用抗生素是成功控制和治疗感染性腹泻的保证。但随着抗生素使用范围的愈加宽泛及抗生素的不合理使用乃至滥用,导致病原菌的耐药性问题愈发突出,这给临床治疗感染性腹泻造成很大困难。同时,抗生素的耐药性常存在显著的地域差异,因此,明确本地区儿童感染性腹泻的常见致病菌种类及各自耐药性情况实为必要。笔者对 2009 年 01 月至 2012 年 02 月在我院诊断并治愈的细菌性腹泻病的患儿病历 226 例进行回顾性分析,以了解并研究本地区儿童腹泻病的主要致病菌的种类、分布及其对常用抗生素的耐药性情况,为儿童腹泻病的诊治、合理应用抗生素治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

研究采用的数据均来自我院 2009 年 01 月至 2012 年 02 月间诊断并治愈的细菌性腹泻病的患儿病历,共计 226 份。

1.2 纳入标准

纳入研究的需要符合以下标准:①患儿在我院首诊,完全配合治疗,治愈后出院,病历完整 ②确诊者均有大便性状改变,频次较平时显著增加等临床较为典型的症状,入院诊断高度倾向或确诊为感染性腹泻病,符合感染性腹泻的诊断标准 ③便培养发现致病菌并进行药物敏感性实验 ④出院诊断明确标明为感染性腹泻病 ⑤除外病毒性、不良饮食、物理因素等所致的腹泻。

1.3 方法

1.3.1 回顾性研究 病案室查找研究期间 (2009 年 01 月 -2012

年 02 月),我院诊断并治愈的细菌性腹泻病的患儿病历,列表回顾分析入院患儿住院期间的血、尿、便常规检查及血液生化检查报告。

1.3.2 住院期间的粪便培养及耐药性检测 粪便培养发现致病细菌后,则对该致病菌分离、培养并行抗生素敏感试验;具体步骤:采集患儿新鲜粪便标本,接种麦康凯和 SS 琼脂平皿进行肠道病原菌常规分离培养,按《全国临床检验操作规程》^[2]进行。培养检测为病毒感染则剔除。药敏试验采用 Kirby-Bauer 纸片扩散法。

1.3.3 超广谱 B- 内酰胺酶(ESBLs)检测 采用复合纸片表型确证法,凡经 3 代头孢纸片头孢他啶(CAZ)、头孢噻肟(CTX)等初筛疑为产 BSBLs 的菌株,后续则采用 CAZ(30Lg/片)、CAZ-Cla(30Lg/10Lg/片)及 CTX(30Lg/片)、CTX-Cla(30Lg/10Lg)双纸片法再次测定验证,其药敏纸片操作方法与判定标准均严格依照 2010 版美国临床实验标准化委员会(CLSI/NCCLS)标准进行^[3]。

1.2.4 统计分析 数据统计学处理采用 SPSS13.0 统计软件包,行 χ^2 检验或 Kruskal-wallis H 检验。

2 结果

2.1 致病菌分布

(1) 209 例患儿粪便标本进行便培养,192 例培养出细菌,培养阳性率 91.9%,共获取菌株 337 株,具体菌种分布详见表 1。埃希菌属 119 株,占阳性菌株的 35.3%;志贺菌属 73 株,占 21.7%;肠杆菌属 51 株,占 15.1%;变形杆菌属 22 株,占 6.5%;肠球菌属 20 株,占 5.9%;酵母样真菌 17 株,占 5.0%;克雷伯菌属 13 株,占 3.9%;非发酵菌属 10 株,占 3.0%;枸橼酸杆菌属 7 株,占 2.1%;其他本地区比较少见的致病菌,如绿脓杆菌等共 5 株,占 1.5%。

表 1 337 株致病菌分布一览表
Table 1 337 List of pathogen distribution

Pathogenic Bacterium Sorting	Bacterial Species	Strains (337)	Proportion (%)
1	Escherichia	119	35.3
2	Shigella	73	21.7
3	Enterobacter	51	15.1
4	Proteus	22	6.5
5	Enterococcus	20	5.9
6	Yeast-like fungus	17	5.0
7	Klebsiella	13	3.9
8	Non-fermented genus	10	3.0
9	Citrobacter spp	7	2.1
10	Others	5	1.5

(2) 统计结果显示:本地区儿童腹泻病最为主要的致病菌为埃希菌属、志贺菌属及肠杆菌属,此 3 种致病菌占阳性菌株的 72.1%,而变形杆菌属、肠球菌属、酵母样真菌、克雷伯菌属、非发酵菌属及枸橼酸杆菌属等致病菌仅占阳性培养率的四分之一强(26.4%)。

(3) 本地区腹泻病的致病菌各时间均以埃希氏菌最多,但夏秋两季志贺氏菌的培养率显著提高,近年检出有增多趋势。全年以 6~10 月份培养阳性率为最高,印证了北方地区儿童细菌性腹泻病的发生有明显的季节性,且以夏秋季两季为主。

表 2 儿童细菌性腹泻病的季节性 & 病原菌分布情况一览表

Table 2 Children with bacterial diarrhea seasonal and pathogen distribution list

月份 Month	患病儿童(209) Sick Children(209)	标本检测(192) Specimens(192)	阳性菌株数(337) Positive Strains(337)	所占比率(%) Proportion
1	9	9	16	4.7
2	10	9	17	5.1
3	10	10	18	5.3
4	12	11	20	5.9
5	17	16	28	8.3
6	25	23	40	11.9
7	30	28	48	14.2
8	35	30	50	14.8
9	23	21	37	11.0
10	19	18	33	9.8
11	10	9	15	4.5
12	9	8	15	4.5

2.2 病原菌耐药性分析

为求临床上科学、合理、有针对性的指导抗生素治疗儿童腹泻。本课题针对所有培养出的细菌进行药敏检测,并对报告统一进行分析。针对耐药性分析的数据统计结果表明:埃希菌属、肠杆菌属及变形杆菌属对氨苄西林耐药率均较高(志贺菌除外)。

(1) 埃希菌属致病菌对氨苄西林的耐药率可达 85.7%,但对常见的抗生素的耐药率如氨苄西林-舒巴坦、哌拉西林、头孢唑啉、氟哌酸、氧氟沙星、环丙沙星、复方新诺明以及呋喃妥因的耐药率均在 50%以上,呈现出较高的耐药率和较广的耐药普遍性。

(2) 志贺菌属的耐药性在此次研究中呈现出新的特点,即对常见抗生素,尤其是口服抗生素的耐药有了显著提高,其对氟哌酸、复方新诺明的耐药率在 50%以上。这与患者比较容易购得并自行服用此两种抗生素的口服片剂有关。

(3) 肠杆菌属也呈现出了较高的耐药率,对氨苄西林、氨苄西林-舒巴坦、头孢唑啉、头孢呋辛、阿米卡星、氟哌酸、氧氟沙星、环丙沙星及复方新诺明的耐药率均等于或高于 50%。提示肠杆菌属致病菌的较高和较为普遍的耐药性。

(4) 变形杆菌属是机会性致病菌,其对头孢唑啉、头孢哌酮和头孢呋辛的耐药率均高于 80%,对氟哌酸、环丙沙星和氨苄西林的耐药率也均高于 70%。此外,变形杆菌属的耐药率在头孢噻肟、哌拉西林、庆大霉素、阿米卡星、奈替米星、氧氟沙星、呋喃妥因也呈现出较高的耐药比率。

本研究列举的儿童腹泻病常见的四种致病菌均在不同程度上,针对不同的抗生素,呈现出显著或相对显著的耐药比率,这对临床医师在治疗儿童腹泻病时抗生素的选择方面提供了珍贵的资料参考,值得临床医生重视。

(5) ESBLs 主要见于大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌等。本研究发现:患儿粪便标本中分离、培养出的治病菌的 ESBLs 阳性率并不一致,主要集中在埃希菌属、肠杆菌属、肠球菌属、克雷伯菌属、变形杆菌属等。以埃希菌属的阳性率为最高,达

35.5%。ESBLs 由菌体内的质粒介导,多在同种属的致病菌间相互传播,易造成医院内感染的暴发流行,但研究发现 ESBLs 阳性率存在显著的地区性差异^[4]。目前的结果表明,产 ESBLs 的细菌绝大多数对第三代头孢耐药,部分菌种对第四代头孢菌素耐药。但总体上对碳青霉烯类、头霉素类及酶抑制剂复合物类抗生素较为敏感,建议临床应用时注意这点。值得提出的是,本地区的肺炎克雷伯菌 ESBLs 阳性检出率并不低,达 15.4%,这在临床抗生素的应用方面值得参考并警惕。前文述及,不同地域、不同菌属的 ESBLs 阳性检出率差别较大,但仍主要集中在肠道常见的菌群、属范围之内。临床细菌性腹泻最常见的致病菌属—志贺菌属中并未发现 ESBLs 的检出。

3 讨论

腹泻病是儿童尤其是婴幼儿消化系统最为常见的疾病,夏秋季多发,是造成儿童营养不良、影响儿童生长发育最为常见的原因,也是婴幼儿及儿童常见的致死原因之一。临床上许多重症的营养不良或发育障碍儿童多有长期的腹泻疾病史,腹泻病对全世界的儿童构成了严重威胁^[5]。腹泻的常见的致病因素可分感染及非感染两类,以感染性腹泻病发病率最高,影响面最广,危害也最突出。腹泻病是全球范围内仅次于呼吸道疾病及结核病的高发疾病,感染性腹泻是导致儿童死亡的主要因素之一^[6]。

感染性腹泻的致病病原体多为细菌、病毒、寄生虫、真菌等,由这些病原体引发的腹泻统归于感染性腹泻。截至目前,引起儿童腹泻病的病原体有数十种之多,但最为常见的致病原仍是细菌和病毒。临床常见的致病菌多为志贺菌属、沙门菌及条件致病菌;病毒性腹泻以轮状病毒为常见病原,其次为肠道病毒(柯萨奇病毒、埃可病毒),此外,人杯状病毒、肠道腺病毒、星状病毒亦并不罕见。近年来,特殊原因导致的儿童腹泻亦并不罕见,如先天性氯化物性腹泻^[7],凝聚性大肠杆菌(EAEC)所致的特殊类型的儿童急性感染性腹泻^[8]。临床也时有发现。提示儿童感染性腹泻并非单一的疾病,而是具有复杂的病原学、病理生

表 3 细菌种属、耐药菌株及百分率列表

Table 3 The List of Bacterial Species, Drug-resistant Strains and Percentage

抗生素种类 Antibiotics	Escherichia (119 Strains) (Drug resistant strains/Percentage)	Shigella spp (73 Strains) (Drug resistant strains/Percentage)	Enterobacter (50 Strains) (Drug resistant strains/Percentage)	Proteus (22 Strains) (Drug resistant strains/Percentage)
Ampicillin	102 (85.7)	29(39.7)	40(80.0)	17(77.3)
Ampicillin-sulbactam	63(52.9)	15(20.5)	27(54.0)	10(45.5)
Piperacillin	72(60.5)	30(41.1)	23(46.0)	13(59.1)
Cefazolin	66(55.5)	15(20.5)	29(58.0)	18(81.8)
Cefotaxime	38(31.9)	19(26.0)	16(32.0)	15(68.2)
Ceftazidime	20(16.8)	3(4.1)	12(24.0)	9(40.9)
Ceftriaxone	39(32.8)	2(2.7)	12(24.0)	11(50.0)
Cefoperazone	45(37.8)	4(5.5)	17(34.0)	19(86.4)
Cefuroxime	53(44.5)	21(28.8)	25(50.0)	20(90.9)
Gentamycin	43(36.1)	6(8.2)	21(42.0)	14(63.6)
Chloramphenicol	46(38.7)	24(32.9)	24(48.0)	7(31.8)
Amikacin	60(50.4)	26(35.6)	26(52.0)	13(59.1)
Netilmicin	25(21.0)	7(9.6)	5(10.0)	15(68.2)
Norfloxacin	71(59.7)	39(53.4)	29(58.0)	16(72.7)
Tobramycin	53(44.5)	19(26.0)	23(46.0)	11(50.0)
Ofloxacin	61(51.3)	43(58.9)	27(54.0)	13(59.1)
Ciprofloxacin	70(58.8)	17(23.3)	31(62.0)	16(72.7)
Aztreonam	24(20.4)	6(8.2)	11(22.0)	12(54.5)
Nitrofurantoin	67(56.3)	25(34.2)	19(38.0)	14(63.6)
Compound Sulfamethoxazole	65(54.6)	39(53.4)	31(62.0)	13(59.1)
Tetracycline	57(47.9)	13(17.8)	30(60.0)	9(40.9)

表 4 ESBLs 检出情况

Table 4 The Situation of ESBLs Detection

致病菌种属 Pathogenic Bacterium	菌株数(337) Strains(337)	ESBLs 阳性菌株 ESBLs Positive Strains	ESBLs 检出率(%) ESBLs Detection Rate (%)
Escherichia	119	25	35.3
Enterobacter spp	51	6	11.8
Enterococcus	20	2	10.0
Klebsiella	13	2	15.4
Proteus	22	2	9.1
Citrobacter spp	7	1	2.1
Shigella spp	73	0	0
Yeast-like fungi	17	0	0
Others	5	1	-

理学背景,值得学者们深入研究。目前,病毒性腹泻的预防可用相关的疫苗进行,而细菌性腹泻仍无可靠、有效的疫苗可借以预防,治疗方面仍以运用抗生素及强化公共卫生设施,改善患儿卫生条件阻止致病菌的传播扩散为主。随着不规则、不合理、

长时间的使用抗生素治疗感染性腹泻,导致出现更多的耐药细菌、新的肠道致病菌。近些年来,儿童腹泻病新的致病菌及新的耐药细菌的不断涌现给实验室诊断及临床治疗带来诸多问题和挑战^[9]。鉴于腹泻致病菌谱和细菌耐药性分布的地区性差异,

检测并明确本地区肠道致病菌的组成及其相应的耐药性情况是指导临床治疗儿童腹泻病的根本前提和抗生素使用依据。

(1) 致病菌的分布: 我院研究证实, 本地区儿童腹泻病最常见的致病菌以埃希菌属、志贺菌属、肠杆菌属和机会致病的变形杆菌属为主, 此四种菌属的累计临床分离率可达临床总分离比率的 78.6%。这提示: 临床上对怀疑感染性腹泻的儿童在使用抗生素进行治疗时要参考选用具有针对这四种细菌的抗生素。国内诸多研究均提示儿童腹泻病的致病菌分布具有显著的区域特点: 侯凤琴等^[10]研究提示北京地区感染性腹泻的首要致病菌是志贺菌属, 大肠埃希菌属列第二位。而广州地区儿童细菌性感染性腹泻的主要致病菌是则为志贺菌属、埃希菌属及沙门氏菌^[11]。太原地区则与上述不同, 埃希菌属居首位^[12]。相关文献报道及本回顾性研究充分证实儿童腹泻病致病菌具有显著的地域性分布差异。国外研究报道^[13-15]发展中国家儿童感染性腹泻病的主要致病菌仍是志贺菌属, 这与本研究的结论并不完全相符。事实上, 国内外亦有研究发现志贺菌属在儿童感染性腹泻中所占的比例在逐年下降, 并提示产毒性大肠杆菌也是儿童腹泻病临床常见的致病原之一。分析其原因: 社会进步、生活水平提高、卫生条件好转致外源性(志贺菌属、致泻性埃希菌属等)在感染性腹泻中的比重逐渐下降^[16,17], 而机体内源性毒力较弱的条件致病菌(肠杆菌属、非发酵菌属、酵母样真菌、肠球菌属、变形杆菌属、克雷伯菌属等)引起的儿童感染性腹泻所占比率增加。

(2) 儿童腹泻病的发生具有显著的季节性: 本回顾性的研究发现, 儿童细菌性腹泻病具有显著的季节性, 主要集中在夏秋两季, 分析与本地区的气候有密切关系, 夏秋季节温度普遍较高, 致病菌增殖容易, 传播速度快; 儿童户外活动较多, 容易接触到粘附致病菌的玩具, 花草, 土壤等物品; 饮食方面, 儿童健康、卫生的饮食习惯尚未建立, 缺乏卫生意识, 很容易接触到致病菌污染的食物和饮用水。所有这些均为儿童腹泻病夏秋季节高发的主要因素。

(3) 细菌种属、耐药菌组的分布具有显著的区域性特点: 埃希菌属对氨苄西林、派拉西林、头孢唑啉、环丙沙星、呋喃妥因以及肠道疾病常用的口服抗生素如氟哌酸、复方新诺明均存在超过 50% 的耐药率。特别地, 埃希菌属对氨苄西林的耐药率高达 85.7%, 建议临床不再考虑选用做临床经验性治疗用药。志贺菌属是夏秋两季儿童感染性腹泻的最常见致病菌, 其耐药性相对偏低, 但对于肠道疾病常用的口服抗生素如氟哌酸、环丙沙星、复方新诺明的耐药率也在 50% 以上。肠杆菌对于耐药性检测的抗生素的耐药率表现出与埃希菌属大体一致的规律特征。此回顾性调查中发现, 变形杆菌所占培养致病菌的比例达到 6.5%, 提示临床医生注意此机会性致病菌在儿童腹泻病中的致病可能性在升高, 耐药性也相应发生了变化。

(4) ESBLs 菌株是抗生素的高压力及强选择性所筛选出的肠道优势耐药菌株, 是长期、不规则、甚至滥用抗生素导致的常见现象。肠道是产 ESBLs 菌株的主要栖息地, 粪口途径是 ESBLs 菌的主要传播途径。数量巨大的共生菌维持着肠道的微生态动态平衡, 这种动态的微生态平衡在长期不规则使用抗生素的情况下极易被破坏, 从而造成肠道的菌群失调, 进而引起肠道自然免疫力的下降, 致使肠道正常抑菌力下降, 导致正常

菌株被大量抑制或杀灭, 引起 ESBLs 菌株迅速增殖。本研究针对分离培养细菌的 ESBLs 检测提示: 埃希菌属、肠杆菌属、肠球菌属以及克雷伯菌属的 ESBLs 检测阳性率较高, 其中, 埃希菌属最高, 达到 35.3%。另外, 此回顾性研究发现克雷伯菌属的 ESBLs 检测阳性率已超过 15%(15.4%), 值得临床医生在选用抗生素时注意。

总之, 儿童感染性腹泻是儿科最为常见的儿童消化性系疾病, 具有显著的临床特点, 其致病菌谱具有显著的区域性差异, 耐药性也因地区不同而有显著差异, 本课题依托大宗病历, 系统地回顾性研究了近年哈尔滨地区儿童感染性腹泻病常见的致病菌及其相应的耐药性特征, 鉴于目前并未见关于哈尔滨地区儿童感染性腹泻病的相关研究及报道, 因此, 本文的统计分析结果对研究、总结本地区儿童感染性腹泻病的发病及病原菌分布情况、临床抗生素的合理应用及感染性腹泻病的门诊经验性诊治与预防提供了详实、客观的理论依据。

参考文献(References)

- [1] Marc P, Girard, Duncan Steele, et al. A review of vaccine research and development on human enteric infections[J]. Vaccine, 2006, 24: 2732-2750
- [2] 叶应妩, 王毓三. 全国临床检验操作规程[M]. 第 2 版. 南京: 东南大学出版社, 1997: 437-570
Ye Ying-fu, Wang Liu-san. National Clinical Laboratory Procedures [M]. Second edition. Nanjing: Southeast University Press, 1997: 437-570
- [3] 陈民钧. 美国临床实验室标准化委员会 2004 年版有关药敏试验标准化更新要点[J]. 中华检验医学杂志, 2004, 27(9): 608-610
Chen Min-jun. American Society for Clinical Laboratory Standards Committee 2004 on the standardization of susceptibility testing update points[J]. Journal of Laboratory Medicine, 2004, 27(9): 608-610
- [4] Zhu H L, Wang Y L, Zhou Y N, et al. Clinical analysis of ESBLs producing *K. pneumoniae* and *E. coli* in patients with respiratory tract infection[J]. Chin J Antibiot, 2001, 26(3): 190
- [5] Marc P, Girard, Duncan Steele, et al. A review of vaccine research and development[J]. Human enteric infections, 2006, 24: 2732-2750
- [6] WHO. The world health report: 2003: shaping the future [R]. Geneva, 2003: 11-12
- [7] Jeana Hong, Jeong Kee Seo, Jae Sung Ko, et al. Congenital chloride diarrhea in Korean children: novel mutations and genetic characteristics[J]. Eur J Pediatr, 2013, 172(4): 545-550
- [8] N. Pabalan, E. Singian, H. Jarjanazi, T. S. Steiner. Enteraggregative *Escherichia coli* and acute diarrhea in children: a meta-analysis of South Asian populations[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2013, 32(5): 597-607
- [9] Steiner TS, Samie A, Guerrant RL. Infectious diarrhea: new pathogens and new challenges in developed and developing areas [J]. Clin Infect Dis, 2006, 43(4): 408-410
- [10] 侯凤琴, 王勇, 孙新婷, 等. 北京地区感染性腹泻病原菌监测及耐药情况[J]. 中国临床病理学杂志, 2008, 24(4): 303-306
Hou Feng-qin, Wang Yong, Sun Xin-ting, et al. Beijing area of infectious diarrhea pathogen monitoring and drug resistance [J]. Chinese Journal of Clinical Pathology miscellaneous drug, 2008, 24(4): 303-306

- 18 cases [J]. Chinese Journal of Practical Internal Medicine, 2006, 26(11): 837-838
- [5] 陈慧敏, 柴华旗. ANCA 相关性血管炎合并脑血管病变一例 [J]. 江苏医药, 2012, 38(7): 862-863
- Chen Hui-min, Chai Hua-qi. ANCA-associated vasculitis complicated cerebral vascular disease and one case report [J]. Jiangsu Med J, 2012, 38(7): 862-863
- [6] Kamali S, Erer B, Artim-Esen B, et al. Predictors of damage and survival in patients with Wegener's granulomatosis: analysis of 50 patients [J]. J Rheumatol, 2010, 37(2): 374-378
- [7] Sinico RA, Di Toma L, Maggiore U, et al. Renal involvement in Churg-Strauss syndrome [J]. Am J Kidney Dis, 2006, 47(5): 770-779
- [8] Seck SM, Dussol B, Brunet P, et al. Clinical features and outcomes of ANCA-associated renal vasculitis [J]. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2012, 23(2): 301-305
- [9] 赵明辉, 王海燕. 五例原发性小血管炎引起肾损害的临床病理分析 [J]. 中华内科杂志, 1993, 32(1): 40-43
- Zhao Ming-hui, Wang Hai-yan. Five cases of primary vasculitis cause kidney damage clinic pathological analysis [J]. Chinese Journal of Internal Medicine, 1993, 32(1): 40-43
- [10] 于峰, 赵明辉. 抗中性粒细胞浆抗体的检测对肺血管炎的诊断意义 [J]. 中国实用内科杂志 2008, 28(8): 624-625
- Yu Feng, Zhao Ming-hui. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies for the diagnosis of pulmonary vasculitis [J]. Chinese Journal of Practical Internal Medicine, 2008, 28(8): 624-625
- [11] Martí nez-Gabarrón M, Enrí quez R, Sirvent AE, et al. Chronic pulmonary bleeding as the first sign of microscopic polyangiitis associated with autoimmune thyroiditis [J]. Nefrologia, 2011, 31(4): 494-495
- [12] Mandal SK, Sagar G, Sahoo M, et al. Recombinant activated factor VII for diffuse alveolar hemorrhage in microscopic polyangiitis [J]. Indian J Nephrol, 2012, 22(2): 130-132
- [13] 李海潮. 肺血管炎诊治概述 [J]. 中国实用内科杂志, 2008, 28(8): 622-624
- Li Hai-chao. Diagnosis and treatment of pulmonary vasculitis Overview [J]. Chinese Journal of Practical Internal Medicine, 2008, 28(8): 622-624
- [14] 林志谦, 许建荣, 程杰军, 等. ANCA 阳性小血管炎的胸部高分辨率 CT 表现 [J]. 医学影像杂志, 2010, 20(6): 816-819
- Lin Zhi-qian, Xu Jian-rong, Cheng Jie-jun, et al. ANCA positive vasculitis chest high-resolution CT findings [J]. J Med Imaging, 2010, 20(6): 816-819
- [15] Ku BD, Shin HY. Multiple bilateral non-hemorrhagic cerebral infarctions associated with microscopic polyangiitis [J]. Clinical Neurology and Neurosurgery, 2009, 111(10): 904-906
- [16] Sasaki J, Hirato J, Nakazato Y, et al. An autopsy case of P-ANCA positive microscopic polyangiitis with multiple cerebral hemorrhagic infarctions [J]. No To Shinkei, 1998, 50(1): 56-60
- [17] 赵瑛, 黄宵群. 四例中枢神经系统血管炎的诊断经验 [J]. 第二军医大学学报, 2006, 27(7): 801-803
- Zhao Ying, Huang Xiao-qun. Four cases the diagnosis of central nervous system vasculitis experience [J]. Acad. J Sec Milit. Med Univ. 2006, 27(7): 801-803
- [18] Cameron JS. Renal disease and vasculitis [J]. Pediatric Nephrol, 1998, 2(4): 490
- [19] Horai Y, Miyamura T, Takahama S, et al. Microscopic polyangiitis in a patient on hemodialysis: a case report [J]. Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi, 2009, 32(6): 506-510
- [20] Rollino C, Roccatello D, et al. Classic and perinuclear antineutrophil cytoplasm antibodies and antimyeloperoxidase antibodies in rapidly-progressive glomerulonephritis [J]. Am J Nephrol, 1991, 11(4): 318

(上接第 1335 页)

- [11] 谢永强, 邓秋连. 广州地区儿童感染性腹泻的病原学研究 [J]. 中国当代儿科杂志, 2009, 11(2): 107-109
- Xie Yong-qiang, Deng Qiu-lian. Guangzhou area children etiological study of infectious diarrhea [J]. Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2009, 11(2): 107-109
- [12] 原慧云, 张镁砾, 马荣伟. 2002 年至 2007 年太原地区儿童细菌性腹泻病原菌分布及耐药分析 [J]. 中国微生态学杂志, 2008, 20(6): 589-593
- Yuan Hui-yun, Zhang Mei-xi, Ma Rong-wei. Taiyuan area children with bacterial diarrhea pathogens distribution and drug resistance, 2002-2007 [J]. Chinese Journal of Microecology, 2008, 20(6): 589-593
- [13] F Hassan-Hanga, K. Osinusi, M. Ibrahim. Infectious Diseases in Under-five Children in Kano, Northwestern Nigeria [J]. International Journal of Infectious Diseases, 2008, 12: 63-487
- [14] MoezArdalan K, Zali MR, Dallal MM, et al. Prevalence and pattern of antimicrobial resistance of Shigella species among patients with acute diarrhoea in Karaj, Tehran, Iran [J]. J Health Popul Nutr, 2003, 21(2): 96-102
- [15] F. Jafari, L.J. Garcia-Gil, S. Salmanzadeh-Ahrabi, et al. Diagnosis and prevalence of enteropathogenic bacteria in children less than 5 years of age with acute diarrhea in Tehran children's hospitals [J]. Journal of Infection, 2009, 58: 21-27
- [16] 曲芬, 王红旗, 崔恩博. 北京地区肠道致病菌的分布及耐药状况 [J]. 中华传染病杂志, 2002, 20(6): 346-348
- Qu Fen, Wang Hong-qi, Cui En-bo. Beijing area of intestinal bacteria distribution and drug resistance [J]. Chinese Journal of Infectious Diseases, 2002, 20(6): 346-348
- [17] FirdausiQadri, Ann-Mari Svennerholm, A.S.G. Faruque, et al. Enterotoxigenic Escherichia coli in Developing Countries: Epidemiology, Microbiology, Clinical Features, Treatment, and Prevention [J]. Clinical Microbiology Reviews, 2005: 465-483