

• 论 著 •

红细胞分布宽度及中性粒细胞/淋巴细胞比值在 IE 患者中的临床意义*

宋丽颖, 陈 思, 靳 杨, 袁 慧[△]

(首都医科大学附属北京安贞医院检验科, 北京 100029)

摘 要:目的 探究红细胞分布宽度(RDW)和中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)在感染性心内膜炎(IE)患者中的水平与临床意义。方法 选取 2014 年 12 月至 2018 年 3 月该院感染科收治, 诊断为“IE”的患者为 IE 组, 同期体检的健康人群为健康对照组, 同期住院的冠状动脉粥样硬化性心脏病(CHD)患者为 CHD 组, 收集统计患者的影像学检查资料、病历资料、化验检查资料进行统计学分析。结果 NLR 在 IE 组与健康对照组之间比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 红细胞分布宽度变异系数(RDW-CV)在 IE 组与健康对照组、IE 血培养阳性组与 IE 血培养阴性组之间比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 红细胞分布宽度标准差(RDW-SD)在 IE 组与健康对照组、IE 血培养阳性组与健康对照组之间比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。受试者工作特征曲线(ROC 曲线)下面积(AUC)0.926, 灵敏度 89.2%, 特异度 86.3%, 提示联合应用 NLR 和 RDW-CV 可以使诊断效能提高。结论 NLR、RDW 在感染相关疾病的预后方面有较广阔的应用前景, 但在 IE 患者的诊断作用有限, 在预后方面的作用, 需要更大样本量、多中心的临床队列研究证实。

关键词: 感染性心内膜炎; 红细胞分布宽度; 中性粒细胞淋巴细胞比值

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.03.003

中图法分类号:R542.4+1

文章编号:1673-4130(2020)03-0265-05

文献标识码:A

Clinical significance of red blood cell distribution width and neutrophil/lymphocyte ratio in patients with IE*

SONG Liying, CHEN Si, JIN Yang, YUAN Hui[△]

(Department of Clinical Laboratory, Beijing Anzhen Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100029, China)

Abstract:Objective To investigate the level and clinical significance of red blood cell distribution width (RDW) and neutrophil/lymphocyte ratio(NLR) in patients with infective endocarditis(IE). **Methods** From December 2014 to March 2018, the patients diagnosed as IE were selected from the hospital and selected as IE group. The healthy people who had physical examination at the same time were selected as healthy control group, and the patients who were hospitalized at the same time coronary atherosclerotic heart disease(CHD) were selected as CHD group. The imaging examination data, medical record data and laboratory examination data of the patients were collected for statistical analysis. **Results** NLR was significantly different between IE group and healthy control group ($P < 0.05$); RDW-CV was significantly different between IE group and healthy control group, IE blood culture positive group and IE blood culture negative group ($P < 0.05$); RDW-SD was significantly different between IE group and healthy control group, IE blood culture positive group and healthy control group ($P < 0.05$). Area under the receiver operating characteristic curve (ROC curve) was 0.926, sensitivity was 89.2%, specificity was 86.3%, indicating that the combination of NLR and RDW-CV could improve the diagnosis efficiency. **Conclusion** NLR and RDW have broad application prospects in the prognosis of infection-related diseases, but their diagnostic role in IE patients is limited, and their role in prognosis requires a larger sample size and multicenter clinical cohort studies to confirm.

Key words: infective endocarditis; red blood cell distribution width; neutrophil lymphocyte ratio

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(81770353)。

作者简介: 宋丽颖, 女, 研究生在读, 主要从事心肌梗死标志物方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail: 18911662931@189.cn。

本文引用格式: 宋丽颖, 陈思, 靳杨, 等. 红细胞分布宽度及中性粒细胞/淋巴细胞比值在 IE 患者中的临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(3): 265-269.

感染性心内膜炎(IE)是一种发生在天然瓣膜、人工瓣膜、心脏内膜和体内留置心脏装置上的感染性疾病^[1],在风湿性瓣膜病、先天性心脏病及冠状动脉粥样硬化性心脏病患者(CHD)的发病率是健康人的10~50倍,年发病率约3~10/10万人次^[2],发病率逐年上升^[3]。主要诊断方法是改良 Duke 诊断标准^[4],包括血培养、超声心动图、免疫学征象、易感因素、发热、血管征象、微生物证据。

红细胞分布宽度(RDW)是反映周围红细胞大小的异质性指标,近年研究表明 RDW 是脓毒血症、败血症、慢性心力衰竭、急性冠状动脉综合征不良预后的独立预测因素^[5-11]。

中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR),通常由血常规结果计算所得,近年来,多项研究表明 NLR 与肿瘤预后、系统性红斑狼疮、菌血症密切相关^[12-15]。本研究选取 IE 患者,探讨 RDW 及 NLR 在 IE 患者的水平和临床意义。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2014 年 12 月至 2018 年 3 月本院感染科收治,诊断为 IE 患者 80 例,排除不符合改良 Duke 诊断标准^[4]或临床资料不完整的病例 6 例。最终纳入 74 例,年龄为 14~79 岁,平均(45.26±17.24)岁。选取同期在本院体检中心检查,年龄、性别相匹配的表征健康者 80 例为健康对照组。同期选取在本院住院的 CHD 患者共 86 例为 CHD 组,纳入标准:入院行造影检查提示存在动脉粥样硬化;排除标准:(1)风湿性心脏病、瓣膜性疾病、先天性心脏病、心肌病;(2)其他一些影响炎症标志物水平的疾病状态,包括:自身免疫性疾病、恶性肿瘤。本研究经医院伦理委员会批准。

1.2 仪器与试剂 全自动化学发光仪购自美国贝克曼公司,型号 UniCel DxI 800;全自动血液分析仪购自日本东亚公司,型号 SysmexXE-2100;超声诊断仪购自美国 GE 公司,型号 Vivid E9。

1.3 方法 将患者按血培养结果分为血培养阳性组和血培养阴性组,比较两组之间 RDW、血红蛋白、超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)、降钙素原、NLR,红细胞分布宽度变异系数(RDW-CV)、红细胞分布宽度标准差(RDW-SD)、血小板、平均血小板体积(MPV)、血小板

分布宽度(PDW)。采用 Spearman's 相关性分析 RDW 与相应检测指标的相关性,使用多因素 Logistic 回归分析确定影响预后的独立危险因素,根据危险因素绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线),计算曲线下面积(AUC),获得 RDW 评估预后的灵敏度和特异度,比较文献因素对感染患者的死亡预测价值。

1.4 统计学处理 采用 SPSS25.0 软件进行统计学分析,GraphPad Prism 5.0 作图。正态及近似正态分布的数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间均数比较使用两独立样本 *t* 检验,多组间均数比较使用单因素方差分析;偏态分布的数据以中位数(四分位数)[*M*(*P*₂₅~*P*₇₅)]表示,两组间比较使用 Mann-Whitney *U* 检验,多组间均数比较使用 Kruskal-Wallis *H* 检验。率的比较使用 χ^2 检验。RDW、NLR 和其他指标之间相关性分析,正态分布数据使用 Pearson 相关分析,非正态分布数据使用 Sperman 相关分析。根据危险因素绘制 ROC 曲线并计算 AUC,获得 RDW、NLR 评估预后的灵敏度和特异度,比较危险因素对患者感染的预测价值。*P*<0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 IE 组、CAD 组、健康对照组临床指标比较 本研究 IE 组 74 例,CHD 组 86 例,健康对照组 80 例。通过 Kruskal-Wallis *H* 检验发现,3 组之间差异均有统计学意义。进一步两两比较发现,IE 组与 CHD 组相比,RDW-SD、RDW-CV、NLR 值明显增加。其他的血常规指标,如红细胞计数、血红蛋白水平、PDW、MPV 均可见明显差异,反映心脏功能的脑利钠肽在 IE 组也明显高于 CHD 组。见表 1。

2.2 IE 患者血培养阳性与血培养阴性组比较 本研究 IE 血培养阳性组 47 例,IE 血培养阴性组 27 例,通过比较发现,患者的血红蛋白、红细胞计数之间差异无统计学意义(*P*>0.05),而 RDW 比较差异有统计学意义(*P*=0.03)。另外,在瓣膜赘生物及瓣膜穿孔并发症方面,两组比较差异无统计学意义(*P*>0.05),在栓塞并发症(包括脾梗死、脑梗死、下肢深静脉血栓形成、手指、足趾小动脉阻塞、眼内分支动脉阻塞、玻璃体内动脉阻塞、肾动脉栓塞)发生率方面,血培养阳性组高于血培养阴性组(*P*=0.017)。见表 2。

表 1 3 组临床指标比较[*M*(*P*₂₅~*P*₇₅)]

指标	IE 组(<i>n</i> =74)	CHD 组(<i>n</i> =86)	健康对照组(<i>n</i> =80)	<i>P</i>
MPV(fL)	9.30(8.38~10.45)	10.50(10.00~11.10)	10.60(10.00~11.37)	<0.05
RDW-SD(fL)	45.40(41.50~49.20)	40.90(39.38~42.60)	41.10(39.9~42.47)	<0.05
RDW-CV(%)	14.40(1.60~6.50)	12.80(12.50~13.20)	12.85(12.52~13.30)	<0.05
NLR(%)	4.11(2.76~7.21)	2.12(1.59~2.83)	1.58(1.35~2.04)	<0.05
PDW(%)	15.90(15.00~16.40)	12.15(11.37~13.62)	12.35(11.40~3.87)	<0.05

续表 1 3 组临床指标比较[$M(P_{25} \sim P_{75})$]

指标	IE 组($n=74$)	CHD 组($n=86$)	健康对照组($n=80$)	P
血红蛋白(g/L)	115.00(100.75~128.00)	146.00(135.75~157.25)	146.50(131.00~156.00)	<0.05
血小板($\times 10^9/L$)	208.00(152.80~260.50)	229.00(180.00~271.75)	236.00(201.00~280.00)	<0.05
红细胞($\times 10^{12}/L$)	4.00(3.51~4.44)	4.70(4.51~5.13)	4.79(4.510~5.04)	<0.05
脑利钠肽(pg/mL)	246.00(98.00~731.00)	21.50(10.50~47.75)	—	<0.05

注:—表示此项无数据。

表 2 血培养阳性组与血培养阴性组比较

指标	血培养阴性组($n=27$)	血培养阳性组($n=47$)	统计值	P
MPV($\bar{x} \pm s, fL$)	9.34 $\pm$ 1.18	9.57 $\pm$ 1.46	−0.690	0.492
RDW-SD[$M(P_{25} \sim P_{75}), fL$]	42.4(40.2~46.4)	45.4(42.2~50.7)	−2.156	0.031
RDW-CV[$M(P_{25} \sim P_{75}), \%$]	13.9(13.2~14.6)	14.8(13.6~16.7)	−2.101	0.036
NLR[$M(P_{25} \sim P_{75}), \%$]	3.25(2.29~5.24)	4.31(3.29~7.62)	−1.802	0.072
PDW[$M(P_{25} \sim P_{75}), \%$]	15.6(11.8~16.3)	15.7(13.3~16.3)	−0.787	0.431
血红蛋白($\bar{x} \pm s, g/L$)	116.56 $\pm$ 17.58	113.04 $\pm$ 14.90	0.914	0.364
血小板($\bar{x} \pm s, \times 10^9/L$)	220.63 $\pm$ 86.80	212.39 $\pm$ 86.67	0.393	0.695
红细胞($\bar{x} \pm s, \times 10^{12}/L$)	4.04 $\pm$ 0.58	3.96 $\pm$ 0.59	0.603	0.549
瓣膜赘生物[$n(\%)$]	23(85.2%)	45(95.7%)	1.345	0.246
瓣膜穿孔[$n(\%)$]	6(22.2%)	14(29.8%)	0.498	0.481
栓塞并发症[$n(\%)$]	3(11.1%)	19(40.4%)	5.720	0.017
PCT[$M(P_{25} \sim P_{75}), \mu g/L$]	0.125(0.04~0.36)	0.09(0.05~0.23)	−0.311	0.756
红细胞沉降率[$M(P_{25} \sim P_{75}), mm/h$]	19.0(14.5~64.7)	32.0(16.0~53.0)	−1.693	0.091
超敏肌钙蛋白[$M(P_{25} \sim P_{75}), ng/mL$]	0.005(0.000~0.035)	0.04(0.01~0.20)	−1.021	0.307
hs-CRP[$M(P_{25} \sim P_{75}), mg/L$]	25.97(3.83~123.01)	34.15(18.27~58.00)	−1.171	0.242

2.3 IE 患者检验指标相关性分析 根据 Pearson 相关性分析,在 IE 患者中,RDW-SD 与血红蛋白呈负相关($r=-0.315, P=0.006$),与红细胞计数呈负相关($r=-0.229, P=0.049$),与 RDW-CV 呈正相关($r=0.877, P<0.05$),RDW-CV 与 RDW-SD 呈正相关,与血红蛋白呈负相关($r=-0.277, P=0.017$),与红细胞计数无关。二者均与年龄、MPV、NLR、PDW、血小板无关,RDW-SD 与脑利钠肽无关,而 RDW-CV 与脑利钠肽正相关($r=0.326, P=0.008$)。而 NLR 与年龄呈正相关($r=0.293, P=0.011$),与 MPV 呈负相关($r=-0.025, P=0.832$),与 PDW 呈正相关($r=0.326, P=0.005$),与血小板呈负相关($r=-0.297, P=0.01$),除此之外,NLR 与 MPV、RDW、血红蛋白、红细胞、脑利钠肽均无关。见表 3。

2.4 RDW-SD、RDW-CV、NLR 对 IE 的辅助诊断价值分析 NLR 诊断 IE 的 AUC 是 0.873,95%置信区间(CI):0.812~0.935, $P<0.05$,最佳临界值为 2.18,灵敏度为 86.5%,特异度为 83.8%;RDW-CV 诊断 IE 的 AUC 是 0.819,95%CI:0.749~0.889, $P<0.05$,最佳临界值为 13.25,灵敏度为 78.4%,特异度为 72.5%;RDW-SD 诊断 IE 的 AUC 是 0.707,

95%CI:0.621~0.794, $P<0.05$,最佳临界值为 42.85,灵敏度为 63.5%,特异度为 80%。见表 4、图 1。

表 3 IE 患者检验指标相关性分析

指标	RDW-SD		RDW-CV		NLR	
	r	P	r	P	r	P
年龄(岁)	0.149	0.206	0.094	0.427	0.293	0.011
MPV	0.480	0.683	−0.001	0.991	−0.025	0.832
RDW-SD	—	—	0.877	<0.010	0.160	0.174
RDW-CV	0.877	<0.010	—	—	0.149	0.204
NLR	0.160	0.174	0.149	0.204	—	—
PDW	0.098	0.407	0.103	0.382	0.326	0.005
血红蛋白	−0.315	0.006	−0.277	0.017	−0.197	0.092
血小板	0.047	0.694	0.098	0.404	−0.297	0.010
红细胞	−0.229	0.049	−0.055	0.644	−0.192	0.102
脑利钠肽	0.244	0.050	0.326	0.008	0.094	0.455

注:—表示此项无数据。

2.5 NLR、RDW-SD、RDW-CV 在 IE 血培养阳性组、IE 血培养阴性组、CHD 组和健康对照组的比较 将 IE 患者分为 IE 血培养阳性组和 IE 血培养阴性

组,与健康对照组进行比较发现 NLR、RDW-SD、RDW-CV 水平均存在差异,根据 Kruskal-Walli *H* 两两比较发现,NLR 在 CHD 组和健康对照组,IE 血培养阳性组和 IE 血培养阴性组之间比较差异无统计学意义,其他组之间比较差异均有统计学意义($P<0.05$),RDW-SD 在血培养阳性组与健康对照组、CHD 组之间比较差异有统计学意义(均 $P<0.05$),IE 血培养阴性组与健康对照组、CHD 组之间比较差异无统计学意义($P=0.533,0.229$),而 IE 血培养阴性组的 RDW-CV 与其余组之间比较差异有统计学意义($P<0.05$)。见图 2。

表 4 NLR、RDW 对 IE 诊断的灵敏度及特异度			
指标	AUC	灵敏度(%)	特异度(%)
NLR	0.873	86.5	83.8
RDW-CV	0.819	78.4	72.5
RDW-SD	0.707	63.5	80.0
NLR+RDW-CV	0.926	89.2	86.3

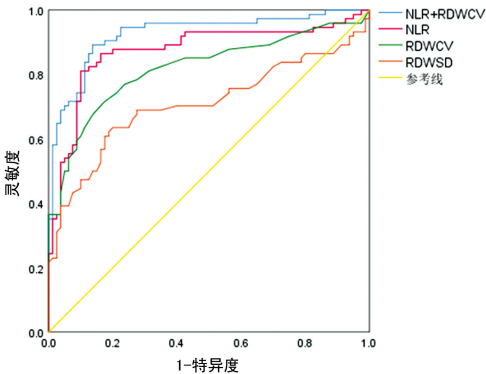


图 1 ROC 曲线分析

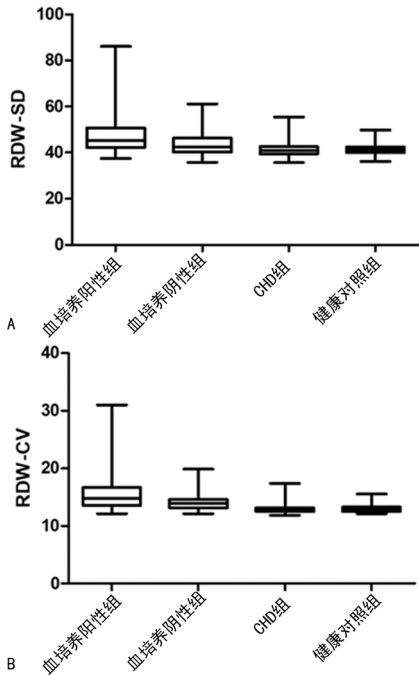


图 2 血培养阳性组、血培养阴性组、CHD 组与健康对照组之间 RDW、NLR 水平比较

3 讨论

IE 是发病率相对较低的瓣膜感染性疾病,由于其感染部位在心脏瓣膜,同时存在血流感染,因此依赖血培养和影像学证据支持。基础瓣膜病可能干扰超声判断,影响 IE 的诊断,此外血培养阴性 IE 也是危害患者健康的一大因素,血培养阴性 IE 占 IE 的 10%~20%^[16],大多由于血培养前应用抗菌药物、细胞内寄生细菌或真菌感染或者检测手段的局限性。及时、有效、正确剂量使用抗菌药物是治疗 IE 的重要原则,所以,更灵敏和快捷的诊断指标可以为临床提供更好辅助诊断。

RDW 是血常规检测的“衍生品”,是用于判断红细胞大小异质性的指标,近年来在感染、肿瘤、髋关节置换术后等方面对患者的生存、预后有一定的应用价值,NLR 反映中性粒细胞和淋巴细胞的比值,近年来在感染相关疾病的诊断和预后方面有良好的表现。

IE 的本质是细菌入血,菌血症的一种,因此,RDW、NLR 与 IE 密切相关。内皮细胞的慢性炎症反应是 CHD 的病因之一,在 CHD 组与 IE 组比较中,RDW 和 INR 差异均有统计学意义,说明相比内皮慢性炎症,细菌入血导致这些指标上升幅度更大。

血培养阴性 IE 是一种由于检测前使用了抗菌药物、特殊细菌或者检测手段局限性导致的一种特殊类型的 IE,由于缺乏细菌学证据,其诊断相对更加困难,血培养阴性组的 RDW-CV 与健康对照组、CHD 组之间差异有统计学意义,在应用 NLR 时,IE 组与健康对照组之间差异有统计学意义,联合应用 NLR 和 RDW-CV 可提高对血培养阴性的 IE 患者的诊断效能,提高灵敏度和特异度。此外,在 IE 的血培养阳性组和血培养阴性组比较中,两组之间出现梗死发生率不同,RDW 在两组之间比较差异有统计学意义,究其原因,在血培养阳性 IE 患者中,葡萄球菌感染占 23.4%,链球菌感染占 59.6%,这些细菌感染导致的赘生物容易脱落造成栓塞并发症,推测 RDW 升高可以预示 IE 患者发生梗死并发症风险增大。

4 结论

NLR、RDW 作为血常规指标容易得到,研究表明这两项指标在感染相关疾病的预后方面有较广阔的应用前景,但对 IE 的诊断作用有限,在预后方面的作用,需要更大样本量、多中心的临床队列研究证实。

参考文献

[1] CAHILL T J,PRENDERGAST B D. Haemodialysis is a major risk factor for infective endocarditis[J]. Lancet, 2016,388(10042):339-340.

[2] PANT S,PATEL N J,DESHMUKH A A,et al. Trends in infective endocarditis incidence,microbiology,and valve replacement in the United States from 2000 to 2011[J]. J Am Coll Cardiol,2015,65(19):2070-2076.

- [3] DAYER M J, JONES S, PRENDERGAST B, et al. Incidence of infective endocarditis in England, 2000-13: a secular trend, interrupted time-series analysis [J]. *Lancet*, 2015, 385(9974): 1219-1228.
- [4] CECCHI E, TRINCHERO R, IMAZIO M, et al. Are the duke criteria really useful for the early bedside diagnosis of infective endocarditis? Results of a prospective multicenter trial [J]. *Ital Heart J*, 2005, 6(1): 41-48.
- [5] ZHANG H B, CHEN J, LAN Q F, et al. Diagnostic values of red cell distribution width, platelet distribution width and neutrophil-lymphocyte count ratio for sepsis [J]. *Exp Ther Med*, 2016, 12(4): 2215-2219.
- [6] ELLAHONY D M, EL-MEKKAWY M S, FARAG M M. A study of red cell distribution width in neonatal sepsis [J]. *Pediatric Emerg Caere*, 2017; 1.
- [7] WOŁOWIEC Ł, ROGOWICZ D, BANACH J, et al. Prognostic significance of red cell distribution width and other red cell parameters in patients with chronic heart failure during two years of follow-up [J]. *Kardiologia Pol*, 2016, 74(7): 657-664.
- [8] OZSU S, ABUL Y, GUNAYDIN S, et al. Prognostic value of red cell distribution width in patients with pulmonary embolism [J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2014, 20(4): 365-370.
- [9] TSELIU E, TERROVITIS J V, KALDARA E E, et al. Red blood cell distribution width is a significant prognostic marker in advanced heart failure, Independent of hemoglobin levels [J]. *Hellenic J Cardiol*, 2014, 55(6): 457-461.
- [10] ISIK T, KURT M, TANBOGA I H, et al. The impact of admission red cell distribution width on long-term cardiovascular events after primary percutaneous intervention: a four-year prospective study [J]. *Cardiol J*, 2016, 23(3): 281-288.
- [11] SAHIN O, AKPEK M, SARLI B, et al. Association of red blood cell distribution width levels with severity of coronary artery disease in patients with non-ST elevation myocardial infarction [J]. *Med Princ Pract*, 2015, 24(2): 178-183.
- [12] KIM N Y, CHUN D H, KIM S Y, et al. Prognostic value of systemic inflammatory indices, NLR, PLR, and MPV, for predicting 1-Year survival of patients undergoing cytoreductive surgery with HIPEC [J]. *J Clin Med*, 2019, 8(5): 589.
- [13] SEONG Y W, HAN S J, JUNG W, et al. Perioperative change in neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) is a prognostic factor in patients with completely resected primary pulmonary sarcomatoid carcinoma [J]. *J Thorac Dis*, 2019, 11(3): 819-826.
- [14] BROCA-GARCIA B E, SAAVEDRA M A, MARTINEZ-BENCOMO M, et al. Utility of neutrophil-to-lymphocyte ratio plus C-reactive protein for infection in systemic lupus erythematosus [J]. *Lupus*, 2019, 28(2): 217-222.
- [15] DJORDJEVIC D, RONDOVIC G, SURBATOVIC M A, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, monocyte-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and mean platelet volume-to-platelet count ratio as biomarkers in critically ill and injured patients; which ratio to choose to predict outcome and nature of bacteremia? [J]. *Mediators Inflamm*, 2018: 3758068.
- [16] CAHILL T J, BADDOUR L M, HABIB G, et al. Challenges in infective endocarditis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 69(3): 325-344.

(收稿日期: 2019-07-11 修回日期: 2019-10-17)

(上接第 264 页)

- with A2142G and A2143G point mutations in clarithromycin resistance [J]. *Micro Pathog*, 2018, 123(3): 330-338.
- [7] XIE Y, WANG Y, LI Z, et al. A systematic review and meta-analysis of genotypic methods for detecting antibiotic resistance in *Helicobacter pylori* [J]. *Helicobacter*, 2018, 23(2): e12467.
- [8] 刘雪梅, 骆子义, 邱智辉, 等. 312 例胃底腺息肉临床及病理分析 [J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2016, 30(3): 270-272.
- [9] 向仍运, 李凯, 欧廷宏. 幽门螺杆菌感染的各种治疗方案对幽门螺杆菌根除率的对比分析 [J]. *实用医院临床杂志*, 2018, 15(3): 159-161.
- [10] 韩一凡, 于新娟, 王莉莉, 等. 中国幽门螺杆菌耐药情况研究 [J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2017, 26(6): 664-669.
- [11] 孙路, 何利华, 张艺瑶, 等. 幽门螺杆菌克拉霉素异质性耐药及其特征分析 [J]. *中国人兽共患病学报*, 2018, 34(5): 391-395.
- [12] 何利华, 周丽雅, 刘国栋, 等. 2008—2014 年间北京地区幽门螺杆菌耐药变迁分析 [J]. *疾病监测*, 2018, 33(4): 285-288.
- [13] 刘军. 699 株幽门螺杆菌对常用抗菌药物的耐药情况分析 [J]. *中国医院用药评价与分析*, 2018, 18(2): 274-279.
- [14] 荣倩玉, 陈醒醒, 刘艺凝, 等. 幽门螺杆菌 TaqMan MGB 探针双重荧光定量 PCR 检测方法的建立 [J]. *中国病原生物学杂志*, 2018, 31(6): 572-579.
- [15] 孙婷, 陈泽鑫, 李鹏, 等. 幽门螺杆菌耐药性及三种耐药检测方法的比较 [J]. *世界华人消化杂志*, 2018, 26(18): 1111-1118.

(收稿日期: 2018-12-31 修回日期: 2019-04-08)