

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.06.027

妇幼感染中肺炎克雷伯菌耐药率及其与抗菌药物用药频度的相关性*

袁 勇,付 燕,李心怡,王卫华,朱 燕

(云南省昆明市妇幼保健院,云南 昆明 650031)

摘要:目的 探讨妇幼感染中肺炎克雷伯菌耐药率及其与抗菌药物用药频度(DDDs)的相关性,为临床合理用药提供参考。方法 回顾性分析 2014 至 2018 年医院住院患者常用抗菌药物 DDDs 与肺炎克雷伯菌耐药率,并对其 Pearson 相关性进行分析。结果 妇幼感染中肺炎克雷伯菌检出率呈逐年上升趋势,肺炎克雷伯菌对头孢噻肟、头孢哌酮舒巴坦、左氧氟沙星的耐药率与头孢噻肟的 DDDs 呈正相关($P < 0.05$),对哌拉西林他唑巴坦的耐药率与头孢噻肟的 DDDs 呈负相关($P < 0.05$);对美罗培南、亚胺培南的耐药率与庆大霉素的 DDDs 呈负相关($P < 0.05$)。结论 抗菌药物 DDDs 与肺炎克雷伯菌耐药率存在一定相关性,特别是产超广谱 β -内酰胺酶肺炎克雷伯菌检出逐年增加,应加强合理使用的管理。

关键词:肺炎克雷伯菌;耐药率;抗菌药物;用药频度;相关性分析;合理用药

中图分类号:R969.3;R978.1

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)06-0093-04

Correlation Between Drug-Resistance and Antimicrobial Drugs of *Klebsiella Pneumoniae* in Woman and Child's Infection

YUAN Yong, FU Yan, LI Xinyi, WANG Weihua, ZHU Yan

(Kunming City Maternal and Child Health Hospital, Kunming, Yunnan, China 650031)

Abstract: Objective To investigate the correlation between the dosage of antibiotics and drug resistance rate of *Klebsiella pneumoniae* in woman and infants to provide references for clinical rational medication. **Methods** Retrospective analysis was conducted to study the application of antibiotics and drug resistance rates of *Klebsiella pneumoniae* on frequently-used antibiotics among inpatients in hospital from 2014 to 2018. Pearson correlation method was used to analyze the correlation between the drug resistance rates and DDDs. **Results** The detection rate of *Klebsiella pneumoniae* in woman and child increased year by year. The resistance rate of *Klebsiella pneumoniae* to cefotaxime, cefoperazone sulbactam and levofloxacin was positively correlated with cephalosporin DDDs ($P < 0.05$); the resistance rate to piperacillin and tazobactam was negatively correlated with the cephalosporin DDDs ($P < 0.05$). The resistance rates of meropenem and imipenem were significantly negatively correlated with gentamicin DDDs ($P < 0.05$). **Conclusion** The drug resistance rate of *Klebsiella pneumoniae* is correlated with the DDDs of antibiotics, especially the production of extended-spectrum β -lactamase (ESBLs). *Klebsiella pneumoniae* is increasing year by year. Management on clinical use of antibiotics remains to be strengthened.

Key words: *Klebsiella pneumoniae*; drug resistance; antimicrobial drugs; DDDs; correlation analysis; rational drug use

妇幼专科医院由于其患者的特殊性,抗菌药物遴选使用范围相对受限,病原分布及耐药性也有别于综合医院^[1-2]。肺炎克雷伯菌是引起妇幼专科医院患者感染的常见病原菌,由于氟喹诺酮类及第3代头孢菌素类使用频次增加^[3],产超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)和产肺炎克雷伯菌碳青霉烯酶(KPC酶)的肺炎克雷伯菌广泛出现,导致其对抗菌药物的敏感性降低,多重耐药肺炎克雷伯菌的出现可能导致婴幼儿及孕产妇等特殊人群无药可用。本研究中对妇幼保健院肺炎克雷伯菌分离及耐药性变迁进行回顾性分析,探讨抗菌药物使用频度(DDDs)与其耐药率的相关性,旨在为妇幼专科医院合理应用抗菌药物提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取医院 2014 年至 2018 年住院患者送检的所有

标本中分离得到的肺炎克雷伯菌药物敏感性试验数据及抗菌药物使用数据,药物敏感性试验数据取自医院检验科微生物室,同一患者重复送检以第1次阳性结果为准;抗菌药物使用数据取自医院信息系统。

1.2 方法

按《全国临床检验操作规程》进行,质控菌株为标准菌株 ATCC700603,采用 VITEK 型全自动微生物分析仪药敏卡结合纸片扩散法进行药物敏感性试验。采用世界卫生组织推荐的限定日剂量(DDD),通过 Excel 软件计算各抗菌药物 DDDs。DDD = 某药总消耗量(g 或 mg)/该药 DDD。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 24.0 统计学软件对细菌耐药率与抗菌药物 DDDs 的 Pearson 相关性进行分析;对相关系数 r 进行检验, $r > 0.8$ 显示耐药率与 DDDs 明显相关,

*基金项目:云南省昆明市卫生和计划生育委员会医药卫生科技计划项目[2017-13-01-004]。

第一作者:袁勇,男,硕士研究生,药师,研究方向为抗菌药物的合理使用,(电子信箱)drugssy2013@163.com。

r 介于 0.4~0.6 为中度相关, $r < 0.4$ 为弱相关或无相关。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 检出情况

2014 年至 2018 年, 住院患者送检标本中肺炎克雷伯菌检出量呈下降趋势, 但 ESBLs 阳性肺炎克雷伯菌检出率呈上升趋势。详见表 1。

2.2 临床标本和科室分布

2014 年至 2018 年, 肺炎克雷伯菌主要来自气管导管分泌物, 其次为痰液、宫颈分泌物及血液等, 检出标本主要来自新生儿科及产科。详见表 2 和表 3。

2.3 常用抗菌药物的 DDDs

2014 年至 2018 年, 头孢唑林的 DDDs 排第 1 位, 2017 年后呈逐年下降趋势, 2016 年阿米卡星进入医院, DDDs 保持平稳, 左氧氟沙星及哌拉西林他唑巴坦的

DDDs 呈下降趋势, 美罗培南的 DDDs 呈上升趋势。详见表 4。

2.4 对常见抗菌药物的耐药率

2014 年至 2018 年, 肺炎克雷伯菌对常用抗菌药物的耐药率逐年升高, 其中头孢菌素类耐药率上升幅度最大, 头孢唑林耐药率最高(2018 年达峰值 92.50%)。详见表 5。

2.5 耐药率与抗菌药物 DDDs 的相关性

2014 年至 2018 年, 肺炎克雷伯菌对头孢噻肟、头孢哌酮舒巴坦、左氧氟沙星的耐药率与头孢噻肟的 DDDs 呈正相关($P < 0.05$), 对哌拉西林他唑巴坦的耐

表 2 2014 年至 2018 年肺炎克雷伯菌标本来源[例(%)]

标本来源	2014 年	2015 年	2016 年	2017 年	2018 年	合计
痰液	15(21.13)	16(23.88)	14(25.45)	11(22.92)	5(14.29)	61(22.10)
宫颈分泌物	11(15.49)	9(13.43)	10(18.18)	8(16.67)	6(17.14)	44(15.94)
血液	10(14.08)	6(8.96)	5(9.09)	6(12.50)	5(14.29)	32(11.59)
咽拭子	9(12.68)	5(7.46)	3(5.45)	4(8.33)	3(8.57)	24(8.70)
粪便	10(14.08)	8(11.94)	5(9.09)	4(8.33)	3(8.57)	30(10.87)
尿液	3(4.23)	3(4.48)	2(3.64)	2(4.17)	2(5.71)	12(4.35)
切口分泌物	1(1.41)	2(2.99)	2(3.64)	1(2.08)	2(5.71)	8(2.90)
气管导管分泌物	12(16.90)	18(26.87)	14(25.45)	12(25.00)	9(25.71)	65(23.55)

表 1 2014 年至 2018 年肺炎克雷伯菌检出情况

年份	肺炎克雷伯菌(株)	ESBLs 阳性(株)	ESBLs(+) 检出率(%)	年份	肺炎克雷伯菌(株)	ESBLs 阳性(株)	ESBLs(+) 检出率(%)
2014 年	71	36	50.70	2017 年	48	30	62.50
2015 年	67	38	56.72	2018 年	35	27	77.14
2016 年	55	32	58.18	总计	276	163	59.06

表 3 2014 年至 2018 年肺炎克雷伯菌检出科室分布(株)

科室	2014 年		2015 年		2016 年		2017 年		2018 年	
	检出总数	ESBLs(+)	检出总数	ESBLs(+)	检出总数	ESBLs(+)	检出总数	ESBLs(+)	检出总数	ESBLs(+)
产科	19	6	16	5	12	4	12	2	5	3
妇科	5	2	5	3	5	2	4	2	4	1
新生儿科	37	23	30	25	27	22	24	24	22	22
儿科	10	5	16	5	11	4	8	2	4	1
合计	71	36	67	38	55	32	48	30	35	27

表 4 2014 年至 2018 年常用抗菌药物的 DDDs

抗菌药物	2014 年		2015 年		2016 年		2017 年		2018 年	
	DDD _s	构成比(%)	DDD _s	构成比(%)	DDD _s	构成比(%)	DDD _s	构成比(%)	DDD _s	构成比(%)
阿米卡星	0	0.00	0	0.00	155.40	0.44	184.60	0.54	189.40	0.57
左氧氟沙星	601.44	1.89	537.80	1.66	461.20	1.31	230.60	0.68	145.20	0.44
庆大霉素	146.78	0.46	154.54	0.48	206.78	0.59	157.67	0.47	0.33	0.00
哌拉西林他唑巴坦	492.58	1.55	357.33	1.10	434.36	1.23	406.54	1.20	344.49	1.03
头孢唑林	19 349.44	60.96	20 014.90	61.61	23 480.00	66.51	18 790.70	55.44	15 536.70	46.58
头孢呋辛	353.21	1.11	371.00	1.14	206.00	0.58	298.75	0.88	392.75	1.18
头孢西丁	296.46	0.93	214.38	0.66	121.26	0.34	51.00	0.15	301.51	0.90
头孢他啶	178.92	0.56	215.60	0.66	155.00	0.44	317.50	0.94	622.25	1.87
头孢噻肟	7 031.68	22.15	6 790.84	20.90	5 692.76	16.13	7 946.34	23.44	8 290.60	24.85
头孢曲松	2 370.50	7.47	2 565.95	7.90	2 737.50	7.75	2 793.75	8.24	4 011.25	12.03
头孢哌酮舒巴坦	783.33	2.47	764.17	2.35	876.15	2.48	1 836.13	5.42	2 637.13	7.91
美罗培南	105.30	0.33	451.45	1.39	709.50	2.01	835.25	2.46	847.65	2.54
亚胺培南	30.65	0.10	50.50	0.16	65.56	0.19	46.80	0.14	38.25	0.11
合计	31 740.29	100.00	32 488.46	100.00	35 301.47	100.00	33 895.63	100.00	33 357.51	100.00

表5 2014年至2018年肺炎克雷伯菌对常用抗菌药物的耐药率(%)

抗菌药物	2014年 (n=71)	2015年 (n=67)	2016年 (n=55)	2017年 (n=48)	2018年 (n=35)
阿米卡星	0	0	5.42	6.20	6.80
左氧氟沙星	22.35	26.60	25.59	29.71	24.88
庆大霉素	33.40	35.58	36.87	35.10	34.41
哌拉西林他唑巴坦	38.50	32.43	36.85	33.20	35.30
头孢唑林	79.55	84.60	88.21	90.40	92.50
头孢呋辛	60.10	69.40	75.85	78.50	85.20
头孢西丁	59.60	63.54	67.80	75.61	74.10
头孢他啶	46.30	48.65	55.54	53.13	51.54
头孢噻肟	54.42	60.88	66.81	71.28	74.46
头孢曲松	49.10	53.82	58.00	62.75	67.55
头孢哌酮舒巴坦	24.20	22.85	23.60	24.20	25.54
美罗培南	2.55	3.00	3.40	3.26	4.55
亚胺培南	0	0.30	0.60	0	0.40

药率与头孢噻肟的DDD_s呈负相关($P < 0.05$);对美罗培南、亚胺培南的耐药率与庆大霉素的DDD_s呈负相关($P < 0.05$);其余相关性不明显。详见表6。

3 讨论

3.1 检出情况分析

调查发现,2014年至2018年住院肺炎克雷伯菌检出率呈逐年下降趋势,可能与本研究为回顾性分析及部分实验室判定为污染标本存在未纳入统计有关。但ESBLs阳性检出率呈逐年上升趋势,2017年达62.50%,明显高于同期CHINET细菌耐药性监测检出率^[4]。其原因为我院住院患者以孕产妇及婴幼儿等特殊患者群体为主,肺炎克雷伯菌属定植于人体呼吸道及肠道的条件致病菌,该特殊群体由于免疫系统发育不完善或自身抗体产生不足,易诱发严重感染。住院患者肺炎克雷伯菌检出主要在呼吸机导管分泌物、痰液及宫颈分

泌物等标本中,标本分布最多见科室为新生儿科,其次为产科及儿科,与相关报道一致^[5]。其原因为我院新生儿重症监护室早产儿及极低出生体质量儿增多,呼吸机使用及气管插管、静脉置管侵入性治疗增加有关,产ESBLs肺炎克雷伯菌主要集中于新生儿科,这可能与部分早产儿过早长时间暴露于抗菌药物中有关,也可能与导管标本污染机会大或存在细菌定植有关。产ESBLs肺炎克雷伯菌是引发呼吸机相关性肺炎的重要病原菌^[6]。此外,随着“二孩”政策的开放及生殖技术的进步,高龄孕产妇急剧增加,早产、双胎、胎膜早破及妇科肿瘤手术增多,产科及妇科分离出的产ESBLs肺炎克雷伯菌菌株有上升趋势,需引起医护人员及医院感染科室重视。医务人员应规范气管插管技术,避免二次插管;妇产科、新生儿科及儿科应加强对产房、保温箱、空气细菌的培养及消毒,严格控制床位使用率。

3.2 耐药性分析

肺炎克雷伯菌对第3代头孢菌素类抗菌药物耐药率逐年升高,与官素琼等^[7]的报道相仿。可能与妇幼专科存在抗菌药物选用范围较窄及人群特殊性等客观因素有关,氨基苷类及喹诺酮类抗菌药物由于肝肾毒性及不良反应,限制了婴幼儿及孕产妇的使用,故造成了头孢菌素类抗菌药物的频繁使用,增加了抗菌药物的选择压力。医院产ESBLs肺炎克雷伯菌检出逐年增加,可能与门诊患者首诊直接选用第3代头孢菌素类抗菌药物有关。有研究显示,第3代头孢菌素类抗菌药物的大量使用是导致肺炎克雷伯菌产生ESBLs耐药的重要危险因素,肺炎克雷伯菌产生的ESBLs,其质粒介导的蛋白衍生物包含VEB,TEM,CTX-M等系列耐药基因,通过产生钝化酶或水解酶使青霉素及头孢菌素类药物敏感性降低而产生耐药^[8]。产ESBLs菌株质粒中产生的

表6 肺炎克雷伯菌耐药率与常用抗菌药物DDD_s的相关性

抗菌药物(DDD _s)	阿米卡星		左氧氟沙星		庆大霉素		哌拉西林他唑巴坦		头孢噻肟		头孢哌酮舒巴坦		美罗培南		亚胺培南	
	r	P	r	P	r	P	r	P	r	P	r	P	r	P	r	P
阿米卡星	0.176	0.736	0.348	0.498	0.162	0.759	-0.222	0.678	0.193	0.714	-0.048	0.828	0.331	0.524	-0.424	0.399
左氧氟沙星	0.192	0.716	0.578	0.232	-0.804	0.055	0.164	0.880	0.583	0.227	0.294	0.575	-0.334	0.522	-0.316	0.540
庆大霉素	0.166	0.756	-0.142	0.901	0.193	0.716	0.244	0.642	0.070	0.901	0.258	0.635	-0.916*	0.008	-0.912*	0.009
哌拉西林他唑巴坦	-0.214	0.696	0.652	0.162	-0.203	0.700	-0.785	0.053	0.458	0.366	-0.772	0.055	0.536	0.036	0.496	0.317
头孢唑林	-0.515	0.296	-0.616	0.195	-0.315	0.540	0.202	0.701	0.624	0.186	0.633	0.188	-0.213	0.682	0.165	0.754
头孢呋辛	-0.448	0.375	0.516	0.270	0.236	0.652	0.524	0.282	0.535	0.340	0.555	0.388	-0.206	0.697	0.189	0.724
头孢西丁	-0.411	0.413	0.412	0.414	0.274	0.599	0.411	0.414	0.452	0.369	0.461	0.357	-0.241	0.544	0.173	0.737
头孢他啶	0.171	0.739	0.644	0.145	0.361	0.480	0.651	0.149	0.667	0.158	0.671	0.155	0.553	0.255	0.285	0.566
头孢噻肟	0.223	0.678	0.880*	0.013	0.231	0.660	-0.892*	0.011	0.920*	0.007	0.916*	0.008	0.777	0.058	0.389	0.404
头孢曲松	0.466	0.350	0.646	0.145	0.566	0.246	0.648	0.144	0.686	0.148	0.909	0.009	0.577	0.231	0.333	0.548
头孢哌酮舒巴坦	0.189	0.744	0.423	0.398	0.554	0.255	0.476	0.341	0.496	0.318	0.788	0.052	0.787	0.052	-0.191	0.717
美罗培南	-0.536	0.036	0.212	0.691	0.275	0.598	0.350	0.499	0.369	0.484	0.331	0.524	0.589	0.222	-0.212	0.698
亚胺培南	-0.382	0.414	0.111	0.995	0.063	0.912	0.143	0.816	0.577	0.231	0.192	0.716	0.027	0.095	0.444	0.376

AmpC 酶同时携带有磺胺类和喹诺酮类药物的 QNR 耐药基因,最终导致肺炎克雷伯菌出现泛耐药及多重耐药^[9]。按 2015 年版抗菌药物临床应用指导原则,建议使用头霉素类抗菌药物预防妇科手术感染;妇产科及儿科门诊避免选用第 3 代头孢菌素类抗菌药物。而碳青霉烯类抗菌药物是治疗产 ESBLs 肺炎克雷伯菌引起严重感染时的首选药物,虽然肺炎克雷伯菌对美罗培南及亚胺培南耐药率低于 5%,且低于 CHINET 细菌耐药性监测数据,但美罗培南耐药有缓慢增加趋势,CHINET 细菌耐药性监测发现,近年来碳青霉烯酶耐药的肺炎克雷伯菌检出率呈上升趋势^[10],应加强碳青霉烯类抗菌药物的临床应用多学科管理。

3.3 抗菌药物对耐药性的影响

抗菌药物的 DDDs 与细菌耐药性相关性明显^[11]。由表 6 可见,医院相关科室及感染管理部门应对我院第 3 代头孢菌素类大量使用引起重视。CHINET 细菌耐药性监测网 2005 年至 2014 年的数据显示,肺炎克雷伯菌对青霉素类、头孢菌素类、氨基苷类等药物的耐药情况十分严重^[12]。上述药物已不再适用于产 ESBLs 肺炎克雷伯菌的经验性治疗,产 ESBLs 菌株分离率可能由于第 3 代头孢菌素类抗菌药物广泛应用的压力下产生的^[13],所以原则上不选用青霉素类或头孢菌素类治疗产 ESBLs 肺炎克雷伯菌。建议选用 β -内酰胺类含酶抑制剂抗菌药物,如头孢哌酮舒巴坦或哌拉西林他唑巴坦类药物联合治疗,也可选择阿米卡星等氨基苷类与头孢西丁等头霉素类抗菌药物联合治疗。建议对医院涉及全子宫切除或使用举宫器的腹腔镜子宫肌瘤剥除术时的预防用药可选用头孢西丁;门诊儿童呼吸道感染首诊选用青霉素及第 1 代、第 2 代头孢菌素类;对明确存在多重耐药的重症感染首选碳青霉烯类抗菌药物治疗。值得注意的是,医院碳青霉烯类抗菌药物耐药率有缓慢上升趋势,这可能与新生儿科、儿科检出产 ESBLs 肺炎克雷伯菌增多有关,新生儿科也检出少数耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌。儿童多重耐药肺炎克雷伯菌的感染形势日趋严峻,推测肺炎克雷伯菌在产 ESBLs 的同时,尚可合并产金属 β 内酰胺酶(MBL),导致碳青霉烯类抗菌药物耐药^[14]。新生儿科应引起重视,对多重耐药菌感染患儿尽早隔离,规范诊疗,规范侵入性操作,加强无菌操作及环境监测管理。

本研究中肺炎克雷伯菌耐药与抗菌药物 DDDs 变化的相关性进行了研究,发现一些抗菌药物 DDDs 的变化未对细菌耐药性产生影响,可能与收治患者群特殊性造成统计偏倚或细菌耐药性产生原因复杂有关,还需进一步研究。但抗菌药物的合理使用应形成由医务科、院感科、药剂科、检验科及护理部共同参与的多学科协

作管理模式,实践证明,经有效管控,可降低细菌耐药率。医院应按 2017 年国家卫计委办公厅《关于进一步加强抗菌药物临床应用管理遏制细菌耐药的通知》(国卫办医发[2017]10 号)的要求,加强对特殊使用级抗菌药物临床应用的管控,注重抗菌药物使用的安全性、合理性及规范性,遏制肺炎克雷伯菌感染的发生和耐药率的升高。

参考文献:

- [1] BROWN ED, WRIGHT GD. Antibacterial drug discovery in the resistance era[J]. *Nature*, 2016, 529(21): 336 - 343.
- [2] 杨明玉,方小龙,胡俊珍. 妇幼专科医院病原体菌群分布及耐药分析[J]. *中国妇幼保健研究*, 2014, 25(3): 495 - 503.
- [3] MUNOZ LS, POIREL L, BONOMO RA. Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases[J]. *Lancet Infect Dis*, 2013, 13(9): 785 - 796.
- [4] 胡付品,郭燕,朱德妹,等. 2017 年中国 CHINET 细菌耐药性监测[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2018, 18(3): 241 - 251.
- [5] 陶墨奎,刘云. 某妇幼专科医院肺炎克雷伯菌分布与耐药情况调查[J]. *中华消毒学杂志*, 2017, 34(12): 1155 - 1163.
- [6] ERFANI Y, RASTI A, JANANI L. Prevalence of Gram - negative bacteria in ventilator - associated pneumonia in neonatal intensive care units: a systematic review and meta - analysis protocol[J]. *BMJ Open*, 2016, 6(1): 1 - 5.
- [7] 官素琼,郑新,刘忠,等. 某妇幼保健院肺炎克雷伯菌分布及耐药性分析[J]. *中华消毒学杂志*, 2016, 33(10): 993 - 996.
- [8] PAU CK, MA FF, IP M, et al. Characteristics and outcomes of *Klebsiella pneumoniae* bacteremia in Hong Kong[J]. *Infect Dis (Long)*, 2015, 47(5): 283 - 288.
- [9] GELLER BL, LI LX, MARTINEZ F. et al. Morpholino oligomers tested in vitro, in biofilm and in vivo against multidrug - resistant *Klebsiella pneumoniae*[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2018, 73(1): 1611 - 1619.
- [10] 徐安,胡付品,徐英春,等. 2005 - 2014 年 CHINET 克雷伯菌属细菌耐药性监测[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2016, 16(3): 267 - 274.
- [11] 杭景仙,魏群,宋艳梅. 医院感染多重耐药菌变化趋势及耐药分析[J]. *中国药业*, 2018, 27(6): 93 - 95.
- [12] 胡付品. 2005 - 2014 年 CHINET 中国细菌耐药性监测网 5 种重要临床分离菌的耐药性变迁[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2017, 17(1): 93 - 99.
- [13] URBÁNEK K, KOLÁR M, LOVECKOVÁ Y, et al. Influence of third - generation cephalosporin utilization on the occurrence of ESBL - positive *klebsiella pneumoniae* strains[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2007, 32(4): 403 - 408.
- [14] 胡海贇,王春,姚剑杰,等. 儿童肺炎克雷伯菌感染临床分布及耐药性分析[J]. *中国实用儿科杂志*, 2018, 33(3): 202 - 208.

(收稿日期:2019 - 07 - 03)