

· 循证医学 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.03.030

PTEN 蛋白表达与乳腺癌患者临床病理学特征相关性的 Meta 分析*

方 程,龙行华[△]

(武汉大学中南医院检验科,武汉 430071)

[摘要] 目的 评价 PTEN 蛋白表达与乳腺癌患者临床病理学特征的关联性。方法 通过 PubMed、Embase、Cochrane Library、中国知网(CNKI)及万方数据库检索所有已发表的关于乳腺癌患者组织中 PTEN 蛋白表达与临床病理学参数的相关性研究。应用 RevMan 5.2 软件进行分析,计算表达比值比(OR)和 95% 可信区间(CI),并对研究文献进行异质性检验和偏倚评估。结果 共 28 篇研究文献(3 172 例患者)纳入 Meta 分析。PTEN 在乳腺癌组织中的表达与患者的雌激素受体($OR=3.16, 95\% CI: 2.01\sim 4.97, P<0.01$)、孕激素受体($OR=2.27, 95\% CI: 1.70\sim 3.04, P<0.01$)、淋巴转移($OR=0.36, 95\% CI: 0.27\sim 0.49, P<0.01$)、临床分期($OR=2.59, 95\% CI: 2.04\sim 3.30, P<0.01$)和组织学分级($OR=2.19, 95\% CI: 1.74\sim 2.75, P<0.01$)均有显著相关性。结论 PTEN 异常表达可能在乳腺癌的发生、进展、浸润及预后中起重要作用,是乳腺癌早期诊断和内分泌治疗中较有价值的分子标志物。

[关键词] 乳腺肿瘤;肿瘤抑制蛋白质类;PTEN;雌激素受体;临床病理学特征;Meta 分析

[中图分类号] R737.9

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)03-0383-04

Clinicopathological significance of PTEN protein expression in breast cancer: a Meta-analysis*

Fang Cheng, Long Xinghua[△]

(Clinical Laboratory, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan, Hubei 430071, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the association between the expression of PTEN protein and the clinicopathological characteristics of breast cancer patients. **Methods** All eligible studies regarding the association of PTEN protein expression with clinicopathological features in patients with breast cancer were retrieved from PubMed, Embase, Cochrane Library, CNKI and Wanfang databases. Odds ratio(OR) with corresponding 95% confidence interval(95% CI) from eligible studies were pooled. Heterogeneity and publication bias were also evaluated. All analyses were operated using RevMan 5.2 software. **Results** A total of 28 articles containing 3 172 patients were ultimately included for this Meta-analysis. Our findings revealed that the expression level of PTEN was significantly correlated with estrogen receptor status($OR=3.16, 95\% CI: 2.01-4.97, P<0.01$), progesterone receptor status($OR=2.27, 95\% CI: 1.70-3.04, P<0.01$), lymph node metastasis($OR=0.36, 95\% CI: 0.27-0.49, P<0.01$), clinical stage($OR=2.59, 95\% CI: 2.04-3.30, P<0.01$) and histological grade($OR=2.19, 95\% CI: 1.74-2.75, P<0.01$). **Conclusion** Aberrant PTEN expression might have strong impacts on carcinogenesis, tumor progression, invasion and prognosis, which makes it a potential biomarker for early cancer screening and endocrine therapy in breast cancer.

[Key words] breast neoplasms; tumor suppressor proteins; PTEN; estrogen receptor; clinicopathological features; Meta-analysis

乳腺癌是发生在乳腺导管上皮的女性常见恶性肿瘤,全世界每年约有 120 万女性患乳腺癌,约 50 万女性死于乳腺癌。在我国,乳腺癌的发病率有增高的趋势,已成为威胁我国女性健康的主要恶性肿瘤之一^[1]。乳腺癌的治疗方式与其病理类型和雌激素受体(ER)的表达密切相关,而肿瘤的浸润和转移是影响治疗和预后的制约因素。因此,寻找有价值的临床诊断生物标志物对乳腺肿瘤的早期诊断和治疗有着重大意义。肿瘤抑制基因 PTEN,又称 MMAC1,是迄今为止发现的第 1 个具有双特异性磷酸酶活性的抑癌基因,其突变或缺失与乳腺癌、恶性胶质瘤、子宫内膜癌及前列腺癌等多种恶性肿瘤密切相关^[2-4]。近年来,抑癌基因 PTEN 在乳腺癌中的表达及其临床意义成为研究热点,但由于研究对象、技术方法、观察标准等因素的差异,研究结果很不一致。因此,本研究应用 Meta 分

析全面系统地评价了 PTEN 蛋白与乳腺癌患者临床病理学特征的关联性,为乳腺癌的早期诊断,病因研究及个体化治疗提供更准确可信的循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 文献检索 采用自由词与主题词检索相结合的方式,在线检索 PubMed、Embase、Cochrane Library、中国知网(CNKI)及万方中英文数据库。中文检索关键词:“PTEN”、“乳腺癌”、“乳腺肿瘤”和“临床病理特征”;英文检索关键词:“PTEN”、“breast cancer/breast neoplasm/breast carcinoma”、“clinicopathological features/clinical significance”。检索文献发表时间截至 2014 年 8 月。

1.2 文献特征 纳入标准:(1)研究对象为乳腺癌患者,且病理诊断明确;(2)可提取 PTEN 表达与乳腺癌临床病理特征关

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(30873044、81272372);教育部留学回国人员科研启动基金资助项目(教外司留[2011]1139 号)。

作者简介:方程(1989-),在读博士,主要从事乳腺癌相关机制研究。△ 通讯作者,E-mail:xleng888@yahoo.com。

联的相关数据;(3)PTEN 检测均采用免疫组织化学法,当乳腺上皮或癌细胞质中出现明显的棕黄色颗粒为阳性染色,阳性染色细胞百分数大于 50%或与正常对照组织表达一致则为阳性高表达。剔除标准:(1)综述或评论类文献;(2)重复发表的数据;(3)低质量研究文献;(4)文献报道信息量太少,缺乏相关计数资料。

1.3 数据提取 对符合纳入标准的研究文献进行相关信息的提取,主要包括:第一作者、发表时间、国家、样本容量、PTEN 蛋白的检测方法及其阳性判定标准;PTEN 表达与乳腺癌临床病理特征的关联,包括患者的 ER 状态、孕激素受体(PR)状态、有无淋巴转移、临床分期和组织学分级共 5 项参数。

1.4 统计学处理 应用 Cochrane Collaboration's RevMan 5.2 进行 Meta 分析。采用森林图描述 PTEN 蛋白表达与乳腺癌患者临床病理特征的相关性,计算表达比值比(odds ratio, OR)及 95%可信区间(confidence intervals, CI)。应用 χ^2 检验和 I^2 统计量分析纳入研究结果之间的异质性,若不存在显著异质性($P > 0.10$, $I^2 < 50\%$),则采用固定效应模型进行数据合并。否则,就采用随机效应模型进行数据合并,并分析可能的异质性来源。采用漏斗图评估纳入文献的发表偏倚。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果 初步检索到文献 1 417 篇,阅读文献标题和摘要后,排除无关文献 1 288 篇,综述文献 42 篇,重复发表文献 36 篇,低质量文献 23 篇。最终纳入 Meta 分析的研究文献共 28 篇,包括 9 篇英文文献和 19 篇中文文献,纳入文献的基本特征见表 1。

2.2 统计分析结果 Meta 分析结果发现,PTEN 在乳腺癌组织中的表达与患者的 ER 表达($OR = 3.16, 95\% CI: 2.01 \sim 4.97, P < 0.01$)及 PR 表达($OR = 2.27, 95\% CI: 1.70 \sim 3.04, P < 0.01$),呈显著正相关。同时,PTEN 表达随着乳腺癌患者的淋巴转移($OR = 0.36, 95\% CI: 0.27 \sim 0.49, P < 0.01$)、临床分期增高($OR = 2.59, 95\% CI: 2.04 \sim 3.30, P < 0.01$)及组织学分级增高($OR = 2.19, 95\% CI: 1.74 \sim 2.75, P < 0.01$)而表达降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。纳入文献的数据合并结果及异质性评估见表 2。

2.3 亚组分析 研究结果发现,PTEN 表达与乳腺癌患者的 ER 表达及淋巴转移的关联研究存在一定的异质性(表 2)。通过亚组分析进一步观察,结果显示中国乳腺癌患者的 PTEN 表达与 ER 表达呈正相关($OR = 4.29, 95\% CI: 2.85 \sim 6.45, P < 0.01$);而其他国家乳腺癌患者的 PTEN 表达与 ER 表达无显著相关性($OR = 1.08, 95\% CI: 0.68 \sim 1.70, P = 0.75$)。此外,中国乳腺癌患者的 PTEN 表达随患者发生淋巴转移而表

达降低($OR = 0.28, 95\% CI: 0.21 \sim 0.38, P < 0.01$);而其他国家乳腺癌患者的 PTEN 表达与患者是否发生淋巴转移无显著相关性($OR = 0.74, 95\% CI: 0.51 \sim 1.06, P = 0.10$)。

2.4 发表偏倚评估 以 PTEN 与 ER 表达相关性研究的 OR 值为横坐标,以其自然对数的标准误为纵坐标,绘制漏斗图。可见散点分布基本对称,无明显的发表偏倚,表明研究结果较可靠,见图 1。

表 1 纳入研究文献的基本特征

第一作者	发表年	国家	病例数(n)	方法	语言
Bose 等 ^[5]	2002	US	52	IHC	英文
Beelen 等 ^[5]	2014	Netherland	563	IHC	英文
Chung 等 ^[6]	2004	Korea	101	IHC	英文
Capodanno 等 ^[7]	2009	Italy	72	IHC	英文
Cuorvo 等 ^[8]	2014	Italy	246	IHC	英文
陈亮等 ^[9]	2013	China	130	IHC	中文
Engin 等 ^[10]	2006	Turkey	83	IHC	英文
方茅等 ^[11]	2013	China	68	IHC	中文
郭绍文等 ^[12]	2014	China	84	IHC	中文
黄玉钿等 ^[13]	2011	China	90	IHC	中文
韩建军等 ^[14]	2014	China	100	IHC	中文
纪术峰等 ^[15]	2009	China	44	IHC	中文
Jensen 等 ^[16]	2012	Denmark	240	IHC	英文
林勤等 ^[17]	2003	China	61	IHC	中文
Lee 等 ^[18]	2004	Korea	99	IHC	英文
刘剑等 ^[19]	2008	China	53	IHC	中文
Pérez-Tenorio 等 ^[20]	2007	Sweden	201	IHC	英文
师晓莉等 ^[21]	2008	China	56	IHC	中文
万榕等 ^[22]	2005	China	70	IHC	中文
翁海滨等 ^[23]	2008	China	83	IHC	中文
薛锋杰等 ^[24]	2004	China	92	IHC	中文
袁火忠等 ^[25]	2002	China	71	IHC	中文
姚维深等 ^[26]	2013	China	50	IHC	中文
周隽等 ^[27]	2007	China	165	IHC	中文
张莉萍等 ^[28]	2008	China	66	IHC	中文
张雨洁等 ^[29]	2009	China	80	IHC	中文
张建兵等 ^[30]	2010	China	112	IHC	中文
张清等 ^[31]	2012	China	40	IHC	中文

IHC:标准免疫组织化学。

表 2 PTEN 蛋白表达与乳腺癌患者临床病理指标关联的 Meta 分析

项目	研究者(n)	患者数(n)	模型	OR(95%CI)	P	异质性(I^2, P)
ER	16	1 353	Random	3.16(2.01, 4.97)	<0.01	69%, <0.01
PR	10	799	Fixed	2.27(1.70, 3.04)	<0.01	17%, 0.29
淋巴结状况	26	2 894	Random	0.36(0.27, 0.49)	<0.01	65%, <0.01
临床分期	19	1 901	Fixed	2.59(2.04, 3.30)	<0.01	30%, 0.11
组织学分级	19	1 819	Fixed	2.19(1.74, 2.75)	<0.01	15%, 0.27

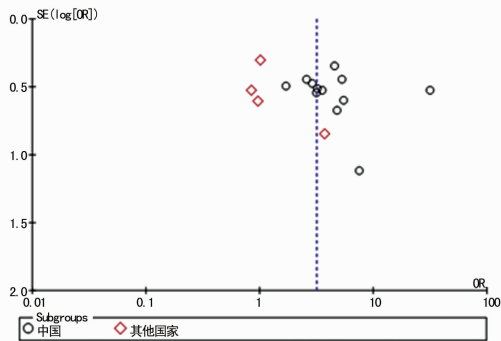


图 1 PTEN 蛋白表达与 ER 表达关联研究漏斗图

3 讨论

随着分子生物学和遗传学的不断进展,越来越多的研究表明,癌基因的异常激活和抑癌基因的失活与乳腺癌癌变发生密切相关。抑癌基因 PTEN,定位于染色体 10q23,可通过调节磷脂酰肌醇-3 激酶/丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶(PI3K/AKT)等多种信号转导途径,进而调控细胞周期,调节细胞迁移,并在乳腺癌的治疗耐药及复发转移中发挥重要作用^[10,16]。越来越多的研究表明,PTEN 在乳腺癌组织中的表达水平显著低于正常乳腺组织或乳腺良性病变组织^[3,28-30]。其表达下调可能与基因突变、基因纯合子丢失、基因甲基化、转录或翻译水平异常等相关。提示 PTEN 表达与乳腺肿瘤的发生关系密切,可作为乳腺癌检测的分子标记物。作为激素依赖性肿瘤,激素受体 ER、PR 在乳腺癌的分子分型及内分泌治疗中有着重要意义。Shoman 等^[32]研究表明,在 ER 阳性乳腺癌中,PTEN 表达下调与患者抗雌激素治疗失败相关联。Beelen 等^[5]报道称,PTEN 表达降低的患者,其 PR 表达水平也显著降低。结合本研究,提示 PTEN 表达降低与 ER、PR 表达下降密切相关,联合检测 PTEN 可有效预测雌激素的抵抗水平。同时,PTEN 蛋白随着患者的淋巴转移,临床分期和组织学分级增高而表达降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。这说明,PTEN 低表达患者,其肿瘤恶性程度较高,分化较差,更易出现淋巴转移,提示 PTEN 可作为乳腺癌恶性程度的标记物。肿瘤浸润转移的先决条件是细胞外基质降解,细胞外基质由胶原蛋白、层粘连蛋白、纤维粘连蛋白等组成。研究表明,PTEN 具有磷酸酶活性,能使局灶粘激酶(FAK)去磷酸化,从而减少 IV 型胶原酶基质金属蛋白酶(MMP-9)的分泌,抑制细胞外基质降解^[28]。PTEN 突变失活,对 FAK 的抑制作用解除,MMP-9 分泌增加,使局部粘连作用减低,细胞游走性增加。且 PTEN 编码的蛋白与细胞骨架蛋白 Tensin 具有同源性,参与细胞外基质的黏附,从而影响细胞迁移,是肿瘤浸润和转移的重要分子学基础^[29]。此外, Lee 等^[18]报道称,PTEN 可能通过抑制 PI3K 活性,调节血管内皮生长因子(VEGF)的信号途径,减弱 VEGF 对血管内皮细胞的作用。当 PTEN 表达下调时,容易促进肿瘤血管生成,为肿瘤生长、浸润和转移创造条件。

本研究在评估 PTEN 表达与乳腺癌患者的 ER 表达及淋巴转移的关联研究中显示入选文献存在一定的异质性。为了探讨异质性产生的原因,本研究对不同地区的研究结果进行了亚组分析,结果显示,中国与其他国家的乳腺癌患者 PTEN 表达与患者的 ER 状态及淋巴转移情况存在一定差异。分析异质性可能的来源及对研究结果可能的影响:(1)PTEN 在乳腺

癌中的表达存在一定的地域差异,本研究综合分析了中国与其他不同地域、不同种族人群合并后的结果,可能会干扰 Meta 分析的最终评价;(2)本研究纳入的外文文献较少,且不同地区的样本容量存在差异,可能会影响最终的结果;(3)乳腺癌病理组织学分型较复杂,不同的病理组织类型,免疫组织化学中采用不同的抗体及不同的衡量标准,都可能影响结果的稳定性;(4)尽管漏斗图结果未发现明显的发表偏倚,但阳性结果的研究比阴性结果的研究容易发表,且受研究条件的限制,本研究仅纳入了公开发表且仅限于中英文形式的相关文献,难免会产生此类偏倚。

总之,PTEN 在乳腺癌中的作用已受到日益关注,联合检测 PTEN 及其他预后指标,对乳腺癌的早期诊断、规范化治疗和预后判断有着重要临床意义。但今后应开展更多高质量、大样本的前瞻性随机对照试验予以进一步的验证。

参考文献

- [1] Bilynskyj BT. The breast cancer treatment as a marker of progress in oncology[J]. *Exp Oncol*, 2010, 32(3): 190-194.
- [2] Song MS, Salmena L, Pandolfi PP. The functions and regulation of the PTEN tumour suppressor[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2012, 13(5): 283-296.
- [3] Bose S, Crane A, Hibshoosh H, et al. Reduced expression of PTEN correlates with breast cancer progression[J]. *Hum Pathol*, 2002, 33(4): 405-409.
- [4] Lotan TL, Gumuskaya B, Rahimi H, et al. Cytoplasmic PTEN protein loss distinguishes intraductal carcinoma of the prostate from high-grade prostatic intraepithelial neoplasia[J]. *Mod Pathol*, 2013, 26(4): 587-603.
- [5] Beelen K, Opdam M, Severson TM, et al. PIK3CA mutations, phosphatase and tensin homolog, human epidermal growth factor receptor 2 and insulin-like growth factor 1 receptor and adjuvant tamoxifen resistance in postmenopausal breast cancer patients[J]. *Breast Cancer Res*, 2014, 16(1): R13.
- [6] Chung MJ, Jung SH, Lee BJ, et al. Inactivation of the PTEN gene protein product is associated with the invasiveness and metastasis, but not angiogenesis, of breast cancer[J]. *Pathol Int*, 2004, 54(1): 10-15.
- [7] Capodanno A, Camerini A, Orlandini C, et al. Dysregulated PI3K/Akt/PTEN pathway is a marker of a short disease-free survival in node-negative breast carcinoma[J]. *Hum Pathol*, 2009, 40(10): 1408-1417.
- [8] Cuorvo LV, Verderio P, Ciniselli CM, et al. PI3KCA mutation status is of limited prognostic relevance in ER-positive breast cancer patients treated with hormone therapy[J]. *Virchows Arch*, 2014, 464(1): 85-93.
- [9] 陈亮, 戴殿禄, 崔国忠, 等. 抑癌基因 PTEN 在三阴性乳腺癌中的表达及其判断预后的价值[J]. *中国老年学杂志*, 2014, 34(10): 2667-2670.
- [10] Engin H, Baltali E, Guler N, et al. Expression of PTEN, cyclin D1, P27/KIP1 in invasive ductal carcinomas of the

- breast and correlation with clinicopathological parameters [J]. *Bull Cancer*, 2006, 93(2): E21-26.
- [11] 方茅, 翁泽平, 关弘, 等. 三阴性乳腺癌组织 DJ-1 和 PTEN 及 AR 表达与预后相关性分析[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2013, 20(10): 761-764.
- [12] 郭绍文, 刘坤, 胡俊艳, 等. 乳腺癌组织中 PTEN、AKT 表达及与其临床病理及预后的相关性[J]. *实用癌症杂志*, 2014, 29(5): 495-497.
- [13] 黄玉钿, 张声, 郑曦, 等. 抑癌基因 PTEN 和血管内皮生长因子-C 表达与乳腺癌淋巴管密度的相关性及其临床意义[J]. *中国免疫学杂志*, 2011, 27(9): 783-786.
- [14] 韩建军, 郭梅艳, 李菊梅, 等. 乳腺癌中 c-erbB-2、PTEN 的表达与临床病理参数间的关系[J]. *贵阳中医学院学报*, 2012, 34(5): 49-52.
- [15] 纪术峰, 冯志毅, 焦得闯, 等. HIF1 α 、PTEN 与 VEGF 在乳腺癌组织中的表达及其临床意义[J]. *南方医科大学学报*, 2009, 29(8): 1680-1682.
- [16] Jensen JD, Knoop A, Laenkholm AV, et al. PIK3CA mutations, PTEN, and pHER2 expression and impact on outcome in HER2-positive early-stage breast cancer patients treated with adjuvant chemotherapy and trastuzumab[J]. *Ann Oncol*, 2012, 23(8): 2034-2042.
- [17] 林勤, 庄严阵, 许东坡, 等. 乳腺癌中 PTEN 蛋白表达及其与 p27Kip1 和 cyclin D1 表达的相关性[J]. *中华肿瘤杂志*, 2003, 25(3): 246-249.
- [18] Lee JS, Kim HS, Kim YB, et al. Reduced PTEN expression is associated with poor outcome and angiogenesis in invasive ductal carcinoma of the breast[J]. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2004, 12(3): 205-210.
- [19] 刘剑, 徐鹏远. 基因 PTEN 表达与乳腺癌肿瘤血管生成的关系[J]. *医学研究生学报*, 2008, 21(10): 1067-1073.
- [20] Pérez-Tenorio G, Alkhorri L, Olsson B, et al. PIK3CA mutations and PTEN loss correlate with similar prognostic factors and are not mutually exclusive in breast cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(12): 3577-3584.
- [21] 师晓莉, 王蕾, 刘存, 等. MMP-9、VEGF 和 PTEN 在乳腺癌中的表达及其临床意义[J]. *新疆医科大学学报*, 2008, 31(7): 809-811.
- [22] 万榕, 施东捷, 王海燕, 等. 乳腺癌组织抑癌基因 PTEN 的表达及其意义[J]. *中国组织化学与细胞化学杂志*, 2005, 14(4): 453-456.
- [23] 翁海滨, 李森, 任家胜. 肿瘤抑制基因 PTEN 在乳腺癌中的表达及其临床意义[J]. *临床和实验医学杂志*, 2008, 7(1): 6-7.
- [24] 薛锋杰, 代志军, 王西京, 等. 抑癌基因 PTEN 在乳腺癌中的表达及其临床意义[J]. *实用医技杂志*, 2004, 11(10): 2114-2116.
- [25] 袁火忠. 抑癌基因 PTEN 在乳腺癌组织中的表达[J]. *实用癌症杂志*, 2002, 17(1): 37-39.
- [26] 姚维深, 周国华, 张旭. Bcl-2 和 Beclin1 及 PTEN 在乳腺浸润性导管癌组织中的表达及相关性[J]. *广东医学*, 2013, 34(10): 1538-1540.
- [27] 周隽, 王军臣, 卢婉平, 等. PTEN 与预后相关因子在乳腺癌组织芯片中的相关性[J]. *肿瘤*, 2007, 27(9): 723-726.
- [28] 张莉萍, 王一, 黄国平, 等. 乳腺癌中 PTEN 蛋白表达及其与 VEGF、MMP-9 表达的相关性研究[J]. *诊断病理学杂志*, 2008, 15(5): 382-385.
- [29] 张雨洁, 包永星, 管宇, 等. 乳腺浸润性导管癌 PTEN 表达与临床病理因素的关系[J]. *新疆医科大学学报*, 2009, 32(3): 276-279.
- [30] 张建兵, 顾晓云, 朱兴华, 等. 乳腺癌组织 PTEN 和 Survivin 及 COX-2 基因蛋白表达的临床意义[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2010, 17(23): 1927-1930.
- [31] 张清, 马德奎, 谭敏华, 等. 抑癌基因 PTEN 在原发性乳腺浸润性导管癌中的表达及临床意义[J]. *中国现代医学杂志*, 2012, 22(35): 47-50.
- [32] Shoman N, Klassen S, Mcfadden A, et al. Reduced PTEN expression predicts relapse in patients with breast carcinoma treated by tamoxifen[J]. *Mod Pathol*, 2005, 18(2): 250-259.

(收稿日期: 2015-09-01 修回日期: 2015-10-27)

(上接第 382 页)

- 研究[D]. 贵州: 贵州大学, 2006.
- [7] 张国明, 张高明, 王小波, 等. 2012 年凝固酶阳性的葡萄球菌耐药监测[J]. *牡丹江医学院学报*, 2013, 34(3): 93-95.
- [8] 马秀华, 宋凤丽, 马丽丽, 等. 母婴同室新生儿皮肤感染调查分析[J]. *首都医科大学学报*, 2011, 32(4): 456-459.
- [9] 黄娅铃, 张帆, 谭斌, 等. 中国综合性医院院内感染病原菌分布的 Meta 分析[J]. *中华流行病学杂志*, 2013, 34(11): 1131-1135.
- [10] 杨锦红, 郑敏巧, 李向阳. 新生儿呼吸道感染的病原菌及耐药性调查[J]. *临床儿科杂志*, 2002, 20(7): 411-413.
- [11] 朱碧红. 新生儿下呼吸道感染病原菌分布及耐药性分析[J]. *中国现代药物应用*, 2012, 6(10): 83-85.
- [12] 周伟, 江咏梅, 朱凯, 等. 新生儿下呼吸道感染病原菌种类及药敏分析[J]. *中国感染控制杂志*, 2004, 3(3): 252-254.
- [13] 丁田, 王美华. 一起新生儿鼠伤寒沙门氏菌院内感染暴发流行[J]. *黔南民族医学学报*, 2002, 15(3): 159-160.
- [14] 吴安华, 文细毛, 任南, 等. 医院内菌血症发病率与病原体分析[J]. *中华医学杂志*, 2003, 83(5): 46-49.

(收稿日期: 2015-09-05 修回日期: 2015-10-29)