

文章编号: 1672-3384(2010)-03-0020-05

## 儿童耐青霉素肺炎链球菌感染的治疗

【作者】 陆权

上海交通大学附属儿童医院呼吸内科 (上海 200040)

【摘要】 肺炎链球菌性疾病是导致5岁以下儿童死亡的首位原因,已经成为世界性的重要的公共卫生问题。近年研究发现,青霉素不敏感的肺炎链球菌的检出率呈上升趋势。本文综述肺炎链球菌性疾病的临床表现、诊断以及其抗菌药物的选择。

【关键词】 耐青霉素肺炎链球菌; 耐药性; 感染; 儿童

【中图分类号】 R378.12; R978

【文献标识码】 A

肺炎链球菌性疾病(pneumococcal diseases, PDs)已成为全球范围内一个重要的公共卫生问题。肺炎链球菌可引起非侵袭性疾病,主要包括扁桃体咽炎、中耳炎、鼻窦炎和非菌血症性肺炎等,也可以引起严重的侵袭性疾病。所谓侵袭性疾病是指肺炎链球菌侵入与外部环境无直接相通的、原本无菌的部位和组织引发感染,包括脑膜炎、菌血症、脓毒症、菌血症性肺炎以及脓胸、心包炎、心内膜炎、腹膜炎和化脓性关节炎等<sup>[1]</sup>。

### 1 PDs 的流行情况

世界卫生组织(WHO)2005年估计,全球每年约有160万人死于链球菌感染性疾病,其中70~100万是5岁以下的儿童,这些儿童大多数生活在发展中国家<sup>[2]</sup>。PDs是导致全球5岁以下儿童死亡的首位病因,占疫苗可预防疾病致死数的28%<sup>[3]</sup>。最近全球疫苗和免疫联盟(GAVI)研究估算了全球<5岁儿童PDs的疾病负担,指出中国每年有174万人患PDs,死亡人数为3万<sup>[4]</sup>。侵袭性肺炎链球菌性疾病(invasive pneumococcal diseases, IPDs)主要集中在<2岁婴儿,美国1998年的数据显示<sup>[5]</sup>:<12月龄和12~23月龄的婴儿发病率分别为每10万165和203人次,而整体人群的发病率仅为每10万24人次。WHO认为发展中国家<5岁儿童IPDs的发病率远比工业化国家高<sup>[4]</sup>。IPDs中肺炎链球菌脑膜炎,20世纪90年代初我国研究表明<5岁儿童的发生率为每10万1.5人次。

一些研究还显示我国儿童细菌性脑膜炎的10%~30%是由肺炎链球菌引起。由于普遍的早期抗生素治疗使脑脊液肺炎链球菌培养的阳性率降低,我国肺炎链球菌性脑膜炎发病率可能被低估了。肺炎链球菌性脑膜炎的死亡率为15.3%,远远超过双球菌性脑膜炎的死亡率(7.5%)和流感嗜血杆菌性脑膜炎的死亡率(3.8%)<sup>[6]</sup>。肺炎链球菌菌血症性肺炎也归属IPDs,约50%的儿童重症肺炎是由肺炎链球菌引起的,而在致死性肺炎中肺炎链球菌的比例可能更高<sup>[7]</sup>。肺炎是我国<5岁儿童死亡的首位原因(每10万773人次),占全部死亡的19%<sup>[8]</sup>。肺炎链球菌是出生20d后各年龄阶段儿童社区获得性肺炎的首位病原菌。2009年O'Brien指出<sup>[4]</sup>:全球10个国家占了PDs病例的66%,其中印度27%,中国12%。PDs中95.6%是肺炎,0.7%是脑膜炎,3.7%是非肺炎、非脑膜炎的IPDs。PDs沉重的疾病负担使得WHO将其列为最高优先使用疫苗预防的感染性疾病。

### 2 青霉素耐药肺炎链球菌的流行概况

1967年Hansman和Bullen<sup>[9]</sup>在澳洲从1例25岁患低丙种球蛋白血症和支气管扩张病的女性患者痰液中分离到首株青霉素不敏感肺炎链球菌(PNSP),MIC为 $0.6\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ,血清型23。1992年英国等欧洲5国和美国启动了以监测社区获得性感染病原菌为主的亚历山大项目(Alexander Project)<sup>[10]</sup>,1992-2001年法国青霉素耐药肺炎链球

菌(PRSP)从7.7%增加至35.8%,美国则从5.6%上升至20.4%,据估测10年内欧洲PRSP总体增加了8.1%。目前全世界几乎所有国家均存在肺炎链球菌耐药现象,东亚和东南亚邻国是耐药最严重的国家和地区。亚洲耐药病原菌监测网(Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens, AN-SORP)2004年报告亚洲11个国家14个医学中心685株肺炎链球菌临床分离株:PNSP达52.4%,其中青霉素中介肺炎链球菌(PISP)为23%、PRSP为29.4%<sup>[11]</sup>。20世纪末国内成人资料PNSP仅13.4%,似乎并不严重,但这些资料均未充分涵盖儿童。上海儿童医院监测资料<sup>[12]</sup>表明:鼻咽分泌物中PNSP呈逐年上升趋势,从2000年35.7%(其中PISP为34.7%)升至2001年55.0%(其中PISP为49.0%)、2002年为61.0%(其中PISP为50%)。2007年全国CHINET链球菌属耐药监测资料显示<sup>[13]</sup>:成人PNSP为26.4%(PISP为13.8%,PRSP为12.6%),而儿童PNSP高达88.5%(PISP为69.2%,PRSP为19.3%),儿童鼻咽部成为PRSP的主要储存库。这些现象提示我们要了解我国PNSP现况,其对象必须包涵儿童。PNSP交叉耐药和多重耐药现象明显,PNSP对头孢菌素耐药性也在升高,而对非 $\beta$ -内酰胺类抗生素的高耐药率尤其对红霉素等大环内酯类抗生素的高耐药现象是中国乃至亚洲许多国家有别于西方国家的一个特征。2007年全国CHINET资料提示PNSP对红霉素耐药率为91.3%~100%,几乎都是高水平耐药, $MIC \geq 256 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ,这种耐药对临床治疗结局会产生不利影响。

PNSP对临床治疗结局的影响,近年大量实践和双盲对照研究证实<sup>[14-15]</sup>:只要青霉素对SP的最低抑菌浓度( $MIC$ ) $\leq 4 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ,对治疗结局无不良影响。2008年美国临床和实验室标准委员会(Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI)修订了肺炎链球菌青霉素折点判定标准<sup>[16]</sup>,口服青霉素沿用原先标准,即 $S \leq 0.06 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ , $I 0.12 \sim 1 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ , $R \geq 2 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ;而对胃肠道外使用青霉素

的折点标准是:脑膜炎者 $S \leq 0.06 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ , $R \geq 0.12 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ,非脑膜炎者 $S \leq 2 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ , $I 4 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ , $R \geq 8 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。不难发现:与原标准对照,新标准对脑膜炎患者是更严格;而对非脑膜炎患者,新折点标准有大幅提高,也必然导致青霉素对肺炎链球菌敏感率大幅度提高。2005-2008年我院临床分离肺炎链球菌412株, $MIC_{90}$ 值 $4 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ,如用原先标准判定PNSP高达93.1%,但若用新标准则PNSP仅11.4%。CLSI本意是希望临床医生不应忽视病人实际情况、过分注意MIC值而在初始治疗就选用广谱抗菌药物。

### 3 PDs的临床表现

#### 3.1 侵袭性肺炎链球菌性疾病

限于篇幅,本文重点突出脑膜炎和菌血症性肺炎。

3.1.1 脑膜炎 多见于婴幼儿和老年人。原发病灶多是肺炎链球菌非侵袭性疾病如肺炎等,病原菌通过血液循环到达脑膜;也可因中耳炎,病原菌通过炎症破坏的骨板岩鳞缝以及及脑膜血管相通的小血管、淋巴管侵入,也可通过神经鞘侵入。有先天性脑脊膜膨出、脑膜皮样窦道、椎管畸形、脑脊液鼻漏者,肺炎链球菌可直接侵入脑膜。肺炎链球菌脑膜炎,纤维蛋白炎性渗出明显,尤其在大脑顶部及颅底,引起粘连、硬膜下积液或积脓,甚发生脑室炎、脑室积脓等。

临床表现可以归纳为急性感染中毒症状、脑膜刺激症状、颅高压症状和脑神经损害症状。典型者起病多急,有高热、头痛、呕吐、食欲不振、嗜睡、谵妄,严重者则惊厥、昏迷。婴幼儿症状可以不典型,尤前囟未闭者、骨缝可以裂开而减压。脑神经损害主要累及动眼神经、面神经、滑车神经和展神经,引起相应眼肌、面肌瘫痪和眼球运动障碍、瞳孔改变等。肺炎链球菌脑膜炎的一大特点是复发或再发,引起复发或再发原因是:①治疗不彻底,未达细菌学的清除;②先天性解剖缺陷,如脑脊液鼻漏、先天性筛板裂、先天性皮样窦道、脑脊膜膨出等;③脑膜旁肺炎链球菌慢性感染灶的存在,如乳突炎、鼻窦

炎等;④免疫功能缺陷。注意复发者病原菌的变迁,包括肺炎链球菌血清型的变化以及其他病原微生物的混合感染。

**3.1.2 菌血症性肺炎** 血培养肺炎链球菌阳性并具有肺炎的临床和胸部X线片特征。儿童尤其婴幼儿、心力衰竭者等,肺炎链球菌性肺炎多表现为支气管性肺炎。菌血症性肺炎全身中毒症状明显,多有高热、可有畏寒、咳嗽、喘憋、呼吸增快、呼吸困难、胸壁吸气性凹陷、屏气、胸痛、头痛或腹痛等症状。对于儿童,高热伴胸壁吸气性凹陷和呼吸增快(除外因哭吵、发热等所致者)应视为病情严重。要警惕超抗原反应所致的肺炎链球菌性休克。

### 3.2 非侵袭性肺炎链球菌性疾病

**3.2.1 非菌血症性肺炎** 非菌血症性肺炎是临床最常见的PDs,上呼吸道寄生的肺炎链球菌在呼吸道防御功能受损、黏膜完整性被破坏时(例如呼吸道感染),可趁机进入肺组织,在局部繁殖、逃避宿主吞噬细胞的杀灭,并产生较强烈炎症反应。全身中毒症状较菌血症性肺炎轻,呼吸道症状则类似。

**3.2.2 中耳炎、鼻窦炎** 肺炎链球菌是化脓性中耳炎、鼻窦炎的首位病原菌。临床区分急性中耳炎(acute otitis media, AOM)和渗出性中耳炎(otitis media effusion, OME), OME是指仅中耳内有渗液、持续>6周,但无急性感染的局部和(或)全身征象。AOM者中耳渗出伴有急性全身或局部症状,如发热、头痛、耳痛、呕吐、腹泻等,体检发现耳郭牵拉痛、传导性听力减退、鼓膜充血膨出或紧张呈暗红或可视标志区消失、鼓膜运动减弱、鼓膜后有黄色脓液或鼓膜穿孔。

肺炎链球菌鼻窦炎患者非特异性上呼吸道感染症状和体征(即流涕、鼻塞伴咳嗽)持续 $\geq 10 \sim 14$ d而无改善,或出现较严重的上呼吸道感染症状和体征,即发热 $\geq 39^{\circ}\text{C}$ 、鼻分泌物持续呈黏液脓性、面部肿胀、鼻窦部压痛、头痛和上颌磨牙区叩痛等。外周血象示白细胞增多。

## 4 PDs 诊断

### 4.1 临床诊断

依据各部位肺炎链球菌感染的症状和体征,结合实验室检查包括外周血白细胞计数、中性粒细胞比值、C反应蛋白、脑脊液检查、腹水检查、关节穿刺液检查等,以及胸部、骨关节、鼻窦部等影像学检查,可以作出相应的临床诊断。但确诊为肺炎链球菌性疾病必须有病原学诊断的证据。

### 4.2 肺炎链球菌分离、培养和鉴定

采集感染部位标本进行包括细菌涂片和培养在内的病原学诊断。标本采集最好在患者使用抗菌药物前进行,根据感染部位不同采取不同标本,如血液、脑脊液、关节液、脓液、痰液等。作脑脊液培养时建议同时进行血培养。脑脊液标本常温下应在15min内送达实验室。血培养成人采血量为8~10mL,儿童采血量为1~5mL,采集后应立即运送到实验室。肺炎链球菌兼性厌氧,用含5%脱纤维羊血的哥伦比亚琼脂、5%~10%的 $\text{CO}_2$ 有利于其生长。

## 5 PDs 抗菌药物的选择

### 5.1 侵袭性肺炎链球菌性疾病<sup>[17-19]</sup>

对肺炎链球菌引起IPDs患者,疑似肺炎链球菌脑膜炎或其他细菌性脑膜炎的所有儿童(包括新生儿),初始经验治疗应使用万古霉素联合头孢噻肟或头孢曲松。如对 $\beta$ -内酰胺类(青霉素和头孢菌素)过敏者,可考虑万古霉素和利福平联合给药。可选择治疗肺炎链球菌脑膜炎的其他抗菌药物包括美洛培南和氯霉素(谨慎使用!)。一旦获取脑脊液培养和药敏结果,则应据此调整抗菌药物。如果对青霉素、头孢噻肟或头孢曲松敏感,则应停止使用万古霉素;只有当肺炎链球菌对青霉素和头孢噻肟或头孢曲松不敏感时,才应该继续使用万古霉素。婴儿和儿童IPDs静脉抗菌药物的推荐剂量和用法见表1。需要指出的是:①本表适用于>28d婴幼儿和儿童;②利福平不宜单独使用,适用于对 $\beta$ -内酰胺类抗生素严重过敏的PSSP脑膜炎者。对PNSP脑膜炎者,有报道与头孢曲松、头孢噻肟和(或)联合万古霉素治疗成功的病例;③氯霉素注射剂,美国儿科学会(AAP)批准可用于>3月龄婴

幼儿和儿童 PSSP 脑膜炎;④美洛培南推荐用于≥3 个月龄婴儿,单独或联合治疗 PNSP 脑膜炎、万古霉素不能耐受者;⑤亚胺培南仅限用于肺炎链球菌多重耐药、非脑膜炎 IPDs 患儿注意该药有致癫痫的风险,肺炎链球菌脑膜炎无使用指征;⑥对危重的免疫功能受损的非脑膜炎 IPDs 患者,初始治疗就可参照肺炎链球菌脑膜炎方案,即万古霉素或利奈唑胺联合头孢噻肟或头孢曲松治疗。对于既往健康、非危重病例、非脑膜炎的 IPDs 患儿,选择青霉素或头孢噻肟或头孢曲松,而后再根据治疗反应和细菌培养与药敏结果调整药物,如果对青霉素、头孢噻肟或头孢曲松不敏感,则可选择万古霉素、利奈唑胺等。

表 1 婴儿和儿童 IPDs 静脉抗菌药物的推荐剂量和用法

抗菌药物	肺炎链球菌脑膜炎		非脑膜炎 IPDs	
	剂量(kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup> )	间隔时间(h)	剂量(kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup> )	间隔时间(h)
青霉素	25 万~40 万 U	4~6	25 万~40 万 U	4~6
头孢噻肟	225~300mg	8	75~100mg	8
头孢曲松	100mg	12~24	50~75mg	12~24
万古霉素	60mg	6	40~45mg	6~8
利福平	20mg	12	无使用指征	无使用指征
氯霉素	75~100mg	6	75~100mg	6
氯林可霉素	无使用指征	无使用指征	25~40mg	6~8
美洛培南	120mg	8	60mg	8
亚胺培南	无使用指征	无使用指征	60mg	6
利奈唑胺	无使用指征	无使用指征	30mg	8

5.2 非侵袭性肺炎链球菌性疾病

5.2.1 非菌血症性肺炎<sup>[20]</sup> 轻度肺炎可在门诊口服抗菌药物治疗,首选口服阿莫西林,剂量加大至 80~90mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>,也可选择阿莫西林/克拉维酸(7:1 剂型)、头孢羟氨苄、头孢克洛、头孢丙烯、头孢地尼等。我国肺炎链球菌对大环内酯类抗菌药物高度耐药,克拉霉素、阿奇霉素只作为替代选择。重度肺炎应住院治疗,初始经验治疗选择静脉途径给药。要考虑肺炎链球菌耐药,但以 PISP 为主,因此可以首选阿莫西林/克拉维酸(5:1)或氨

苄西林/舒巴坦(2:1),或头孢呋辛、头孢曲松或头孢噻肟。对危重患者宜使用头孢曲松或头孢噻肟联合大环内酯类,特别在治疗初始 48~72h。万古霉素和利奈唑胺不宜作为首选。

5.2.2 中耳炎<sup>[21]</sup> 直至近年,美国儿科学会、美国家庭医生协会(AAFP)依然认为:对疑似 AOM、早期轻症 AOM、无免疫缺陷的患儿可以临床严密观察、随访等待而暂不使用抗菌药物<sup>[32-33]</sup>。有指征使用者首选青霉素或阿莫西林(80~90mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>)口服,对初始治疗 3d、临床确认治疗失败者,替代抗菌药物有口服阿莫西林/克拉维酸(7:1 剂型)、头孢呋辛、头孢泊肟酯、头孢地尼等。青霉素过敏者选用大环内酯类,常用的有红霉素、阿奇霉素、克拉霉素、罗红霉素。考虑 PNSP 性中耳炎,或呕吐难以口服抗菌药物者、持续性中耳炎者宜选择头孢曲松肌肉注射。无并发症的 AOM 患者抗菌药物疗程为 7~10d (头孢曲松肌肉注射仅需 1~3d),对鼓膜穿孔者和 <2 岁婴幼儿疗程常需适当延长。

5.2.3 鼻窦炎 保证鼻窦分泌物引流通畅是治疗关键。肺炎链球菌致细菌性鼻窦炎,抗菌药物选择类同肺炎链球菌急性中耳炎,首选青霉素、阿莫西林等。复发性细菌性鼻窦炎的急性发作期或治疗 3d 临床无好转者,应选用对 β-内酰胺酶稳定的青霉素类或头孢菌素类抗生素,疗程可以延长至 3~4 周。

6 PDs 特异性疫苗预防<sup>[19]</sup>

接种肺炎链球菌疫苗是特异性的预防措施,我国目前已经上市的有 2 种,7 价肺炎链球菌结合疫苗(PCV7,包括 4、6B、9V、14、18C、19F 和 23F 型)和 23 价肺炎链球菌多糖疫苗(PPV23,包括 1、2、3、4、5、6B、7F、8、9N、9V、10A、11A、12F、14、15B、17F、18C、19A、19F、20、22F、23F 和 33F 型)。PPV23 只含荚膜多糖抗原,不含载体蛋白,由于多糖为 T 细胞非依赖性抗原,因此, <2 岁儿童对此疫苗缺乏有效的免疫应答,其适用人群为 >2 岁的高危人群和 >65 岁的老人。PCV7 由 7 种常见致病血清型的多糖抗原与白喉类毒素载体蛋白 CRM197 结合构成,为 T 细胞依赖性抗原,能够有效刺激小儿免

疫系统,产生足够的保护性抗体,并具有免疫记忆。其适用人群为<5岁的儿童,尤其是<2岁的儿童只能使用PCV7进行保护。

### 【参考文献】

- [1] CDC. Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)[J]. MMWR Recomm Rep,1997,46: 1-24.
- [2] WHO. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization - WHO position paper[J]. Weekly Epidemiol Rec,2007,82: 93-104.
- [3] CDC. Vaccine preventable deaths and the global immunization vision and strategy,2006 - 2015[J]. MMWR,2006,55: 511-515.
- [4] O'Brien KL,Wolfson LJ,Watt JP,et al. Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years: global estimates[J]. Lancet,2009,374: 893-902.
- [5] CDC. Preventing pneumococcal disease among infants and young children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) [J]. MMWR Recomm Rep, 2000,49: 1-35.
- [6] Baraff LJ,Lee SI,Schrager DL. Outcomes of bacterial meningitis in children: a meta - analysis[J]. Pediatr Infect Dis J,1993,12: 389-394.
- [7] UNICEF/WHO. Pneumonia: AThe forgotten killer of children[J]. Weekly Epidemiol Rec,2008,83: 1-16.
- [8] 王艳萍,缪蕾,钱幼琼,等. 1996至2000年全国5岁以下儿童死亡监测主要结果分析[J]. 中华预防医学杂志,2005,39: 260-264.
- [9] Hansman D,Bullen MM. A resistant pneumococcus[J]. Lancet, 1967,2:264.
- [10] Felmingham D,White AR,Jacobs MR,et al. The Alexander Project: the benefits from a decade of surveillance[J]. J Antimicrob Chemother,2005,56: ii3-ii21.
- [11] Song JH,Jung SI,Ko KS,et al. High prevalence of antimicrobial resistance among clinical streptococcus pneumoniae isolates in Asia (an ANSORP Study) [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2004, 48: 2101-2107.
- [12] 陆权,张泓,陆敏,等. 2000年-2002年上海地区儿童肺炎链球菌耐药性研究[J]. 中华医学杂志,2006,86(9):636-638.
- [13] 王传清,薛建昌,张泓,等. 2007年全国CHINET链球菌属分布及耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志,2009,9(3):180-184.
- [14] Metlay JP. Antibacterial drug resistance: implications for the treatment of patients with community - acquired pneumonia[J]. Infect Dis Clin North Am,2004,18:777-790.
- [15] File TM,Jr.,Tan JS,Boex JR. The clinical relevance of penicillin - resistant *Streptococcus pneumoniae*: A new perspective[J]. Clinical Infectious Diseases,2006,42:798-800.
- [16] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. Eighteenth informational supplement. M100 - S18. CLSI, Wayne, PA, USA2008.
- [17] American Academy of Pediatrics,Committee on Infectious Diseases. Therapy for Children With Invasive Pneumococcal Infections [J]. Pediatrics,1997,99:289-299.
- [18] Ribes S,Taberner F,Domenech A,et al. Evaluation of ceftriaxone, vancomycin and rifampicin alone and combined in an experimental model of meningitis caused by highly cephalosporin - resistant *Streptococcus pneumoniae* ATCC 51916 [J]. J Antimicrob Chemother,2005,56: 979-982.
- [19] 中华医学会儿科学分会,中华预防医学会. 儿童肺炎链球菌性疾病防治技术指南(2009版)[J]. 中华儿科杂志,2010,48: 104-111.
- [20] 中华医学会儿科学分会呼吸学组,中华医学会中华儿科杂志编辑委员会. 儿童社区获得性肺炎管理指南(试行)(上)[J]. 中华儿科杂志,2007,45: 83-90.
- [21] Ramakrishnan K,Sparks RA,Berryhill WE. Diagnosis and treatment of otitis media [J]. Am Fam Physician,2007,76: 1650-1658.
- [16] Cao B,Liu YM,Song SF,et al. First report of clinical and epidemiological characterisation of vancomycin - resistant enterococci from mainland China[J]. Int J Antimicrob Agents, 2000,32:279-281.
- [17] X. Zhu ,B. Zheng ,S. Wang ,et al. Molecular characterisation of outbreak - related strains of vancomycin - resistant *Enterococcus faecium* from an intensive care unit in Beijing,China[J]. Journal of Hospital Infection ,2009,72:147-154.
- [18] P. Mun? oz. Multiply Resistant Gram - Positive Bacteria: Vancomycin - Resistant *Enterococcus* in Solid Organ Transplant Recipients[J]. American Journal of Transplantation,2009,9 (Suppl 4): S50- S56.
- [19] Arnold FW,McDonald LC,Smith RS,et al. Improving antimicrobial use in the hospital setting by providing usage feedback to prescribing physicians[J]. Infect Control Hosp Epidemiol,2006,27: 378-382.

(上接第15页)