

化学发光免疫法检测 B 型利钠肽的检测限值和功能灵敏度研究*

李 飞¹, 王伟佳², 温冬梅², 索明环², 欧阳能良², 严海忠², 阙丽娟², 张秀明^{2Δ} (1. 中山大学附属第一医院, 广州 510080; 2. 中山大学附属中山医院检验医学中心, 广东中山 528403)

【摘要】 目的 探讨西门子 ADVIA Centaur 240 化学发光免疫系统检测 B 型利钠肽(BNP)的检测限值和功能灵敏度。方法 参照美国临床实验室标准化协会(CLSI)EP-17A 文件和有关文献,选择 BNP 通用稀释液作为空白标本,批内重复测定 10 次,计算光量子值的均数、标准差和变异系数(CV),用以确定检测低限(LLD);同时,空白标本每天上、下午各检测 1 批,每批重复检测 3 次,连续检测 5 d,共获得 30 个空白结果,用非参数方法确定空白限(LoB)。制备接近 1~4 倍 LoB 浓度的系列实验标本,各浓度每天上、下午各检测 1 次,连续检测 5 d,计算每个浓度水平光量子值的均数、标准差和 CV,用以确定生物检测限(BLD)和 CV 值为 10% 条件下的功能灵敏度(FS);同时对所有 80 个测定结果,按 EP-17A 文件采用非参数方法确定检出限(LoD)。结果 ADVIA Centaur 240 检测系统 BNP 的 LLD 为 1.47 pg/mL,LoB 为 0.86 pg/mL,均低于厂家声明的灵敏度;BLD 为 3.27~3.71 pg/mL,LoD 为 3.54 pg/mL,10%CV 条件下的 FS 为 4.64 pg/mL。结论 厂商声明的 LLD 和 BLD 得到验证,同时建立了实验室 BNP 检测的 LoB、LoD 和 FS,为临床提供了准确、可靠的检验结果。建议临床实验室使用 EP-17A 文件确定 LoB 和 LoD,并确定在一定精密密度条件下的 FS。

【关键词】 利钠肽;脑; 化学发光测定法; 免疫测定; 敏感性与特异性

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2011.18.005 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2011)18-2185-04

Research on detection limits and functional sensitivity of chemiluminescence immunoassay in detection of BNP* LI Fei¹, WANG Wei-jia², WEN Dong-mei², SUO Ming-huan², OUYANG Neng-liang², YAN Hai-zhong², KAN Li-juan², ZHANG Xiu-ming^{2Δ} (1. First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou, Guangdong 510080, China; 2. Zhongshan Hospital, Sun Yat-sen University, Zhongshan, Guangdong 528403, China)

【Abstract】 **Objective** To evaluate the detection limits and functional sensitivity performance of Siemens ADVIA Centaur 240 automated B-type natriuretic peptide (BNP) assay. **Methods** We followed the document EP-17A published in 2004 by American Clinical and Laboratory Standards Institution (CLSI). Each blank sample was performed tests for repeat 10 times and the low limit of detection(LLD) was calculated. For the determination of LoB, 6 replicates of manufacturer's dilution (0 pg/mL) on 5 separate runs ($n=30$) were assayed. The RLUs of blank and a serial diluted samples detected by Bayer Centaur 240 chemiluminescence immunoassay system would be calculated for average value, standard deviations and coefficient of variance, which to establish the biologic limit of detection (BLD) and functional sensitivity of BNP. The limit of detection (LoD) was determined by assaying 2 replicates of 8 plasma pools (low levels of BNP) on 5 separate runs ($n=80$). **Results** The LLD was 1.47 pg/mL and LoB was 0.86 pg/mL. They were both lower than the declaration of the manufacturer. The BLD was between 3.27 pg/mL and 3.71 pg/mL and the LoD was 3.54 pg/mL. The functional sensitivity of the cardiac biochemical markers that can reflect some pathological changes of the functional sensitivity was 4.64 pg/mL (the value of 10% CV). **Conclusion** The LLD, BLD, limit of blank (LoB) and LoD of BNP could meet the clinical requirements, which also validate the manufacture's declare. At the same time, we set up the LoB and LoD of BNP in our laboratory, which can provide more accurate and trusty results for our hospital. The evaluation documents are simple and useful, so we suggest that the clinical laboratory use document EP17-A to set up LoB, LoD and FS which must accord with the precision.

【Key words】 natriuretic peptide, brain; chemiluminescent measurements; immunoassay; sensitivity and specificity

B 型利钠肽(BNP)是利钠肽家族中主要由心室分泌的一种神经激素,自 1988 年发现至今,在心血管病诊治方面的应用越来越广泛,多项临床应用准则及指南均将其作为心力衰竭诊断和分级的重要指标^[1-4]。目前普遍采用西门子 Advia Centaur 240、贝克曼、雅培等多个化学发光免疫检测系统对 BNP 进行定量检测,但国内外均少见对其检测限值和功能灵敏度(FS)等主要分析性能进行验证或评价的文献报道。作为检验

仪器的分析对象,其检测结果的准确性直接影响到临床医生对疾病的诊断与治疗。本研究主要参考美国临床实验室标准化协会(CLSI)发布的 EP17-A 文件《检出限和定量检出限确定方案批准指南》及有关文献^[5-6],对西门子 Advia Centaur 化学发光免疫系统检测 BNP 的检测低限(LLD)、空白限(LoB)、生物检测限(BLD)、检出限(LoD)和 10% 变异系数(CV)时的 FS 进行验证和评价,旨在为临床提供更可靠的诊断信息。对厂家声

* 基金项目:广东省医学科研基金资助项目(A2009763);广东省中山市科技局资助项目(20091A038)。

Δ 通讯作者, E-mail: zxm0760@163.com。

明的 LLD 进行验证并建立对定量报告具有重要意义的 BLD 及 FS,并确定和建立本实验室 LoB 及 LoD 的程序,对国内外研究 BNP 在心血管病诊治方面的应用是一个很好的补充。

1 材料与方 法

1.1 仪器与试剂 西门子 ADVIA Centaur 240 化学发光免疫分析仪,专用稀释液、校准液(批号 038148)、试剂(批号 038153)和耗材由西门子公司原装配套提供,质控物(批号 29742)由伯乐公司提供。

1.2 实验方法

1.2.1 标本制备 中山大学附属中山医院 2010 年招募的健康志愿者新鲜乙二胺四乙酸抗凝血清 15 mL,1 h 分离血浆,所有样本均无溶血、黄疸、脂浊。采用西门子 ADVIA Centaur 240 BNP 测定专用稀释液做系列稀释,制备浓度为 1.72、2.58、3.44、4.30、5.16、6.02、6.88、7.74 pg/mL 系列低浓度样本,共获得 8 个不同浓度的系列实验标本,低浓度样本置于 -70 °C 冰箱保存;稀释液作为空白标本。

1.2.2 实验前准备 按操作说明书对仪器进行维护、保养、校准和质量控制,在控后进行标本检测。所有标本分析前复溶,平衡至室温后上机检测。

1.2.3 LLD 的确定 LLD 为标本单次检测可以达到的检测相应量对应的分析物量。按照国际纯粹和应用化学联合会的规定,测量置信水平为 99.7% 时,方法的检测低限由下式算出:LLD=3s_{空白}/标准曲线斜率,式中 s_{空白} 为 10 次空白测定的标准差(s)。

1.2.4 BLD 实验 在测量置信水平为 99.7% 时,低浓度标本的检测相应量都比空白检测相应量大时,标本中所具有的分析物含量即为 BLD。在系列低浓度实验标本中,某浓度下的光强度值均值减去 3 倍该标本光强度值的 s,刚大于 LLD 光强度值时对应的分析物浓度即为 BLD。

1.2.5 LoB 实验 LoB 是指空白样本可能观察到的最高测量结果。按国际标准化组织的要求,在规定 I 类错误水平 α=

5% 的条件下,空白分布尾部去掉百分位数后的临界值即为 LoB,即 LoB=Pct_{100-α}。空白标本每天上、下午各测定一批,每批重复测定 3 次,连续 5 d,共获得 30 个测量结果。因仪器直接报告的是浓度值,在低浓度时往往不呈正态分布,故采用非参数方法估计第 95 百分位数,即将数据由小到大排列,第 95 百分位数所在位置为[空白标本总数×(95/100)+0.5]。

1.2.6 LoD 实验 LoD 是指样本中可能检测到的分析物最低量。按国际标准化组织的要求,在规定 II 类错误水平 b=5% 的条件下,确定 LoD。系列低浓度实验标本每天上、下午各检测 1 次,连续检测 5 d,共获得 80 个测量结果。因低浓度检测数值常呈非正态分布,故采用非参数方法确定 LoD。LoD=LoB+D_{s,β},D_{s,β} 是低浓度标本测定中位数和第 5 个百分位数的间距,中位数=检测样本总数×0.5+0.5,第 5 百分位数的值=检测样本总数×0.05+0.5。

1.2.7 FS 实验 标本制备和实验方法同 LoD。根据《临床生化科学院心脏标志物应用指南》对 BNP 测定不精密度 CV≤10% 的要求^[1-2],计算系列低浓度标本测量结果的均值(\bar{x})、s 和 CV,CV 最接近 10% 的实验标本所具有的分析物含量即为 FS。

1.3 统计学处理 采用 SPSS11.5 统计软件进行数据处理,LLD 及 BLD 分析采用 \bar{x} ,s 和 CV 表示,LoB 和 LoD 分析采用非参数方法;发光强度和浓度的关系曲线采用线性回归方法完成。

2 结 果

2.1 LLD 和 BLD 空白标本和系列低浓度标本的发光强度测定结果见表 1.2。以系列低浓度标本重复测定 10 次的平均浓度为横坐标,对应的发光强度为纵坐标作图,得出发光强度和浓度的关系曲线(图 1),回归方程 Y=148.41X+18.409,求得发光强度为 237 时其相应浓度为 1.47 pg/mL,即 LLD=1.47 pg/mL。由此可知,浓度为 3.27 pg/mL 的标本,其发光强度减 3 s 后的发光强度为 169.8,小于 237;浓度为 3.71 pg/mL 的标本,其发光强度减 3 s 后的发光强度为 346.5,大于 237,故 BLD 为 3.27~3.71 pg/mL。

表 1 空白标本和系列低浓度标本重复测定 10 次的发光强度结果

| BNP(pg/mL) | 第 1 次 | 第 2 次 | 第 3 次 | 第 4 次 | 第 5 次 | 第 6 次 | 第 7 次 | 第 8 次 | 第 9 次 | 第 10 次 |
|------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|
| 0.00 | 978 | 926 | 936 | 1 068 | 1 053 | 1 046 | 942 | 1 029 | 915 | 1 159 |
| 1.75 | 1 209 | 1 446 | 1 265 | 1 230 | 1 365 | 1 284 | 1 301 | 1 209 | 1 302 | 1 440 |
| 2.83 | 1 296 | 1 343 | 1 378 | 1 561 | 1 433 | 1 568 | 1 450 | 1 381 | 1 359 | 1 653 |
| 3.27 | 1 371 | 1 380 | 1 583 | 1 561 | 1 637 | 1 483 | 1 572 | 1 480 | 1 523 | 1 750 |
| 3.71 | 1 576 | 1 704 | 1 604 | 1 639 | 1 573 | 1 662 | 1 540 | 1 487 | 1 475 | 1 626 |
| 4.64 | 1 794 | 1 785 | 1 766 | 1 635 | 1 745 | 1 688 | 1 604 | 1 711 | 1 715 | 1 794 |
| 5.74 | 1 862 | 1 953 | 1 913 | 1 979 | 1 857 | 1 980 | 1 766 | 1 805 | 1 911 | 1 988 |
| 6.48 | 1 996 | 1 924 | 2 013 | 1 971 | 2 042 | 1 991 | 2 135 | 1 863 | 1 980 | 2 036 |
| 7.78 | 2 259 | 2 187 | 2 178 | 2 097 | 2 235 | 2 301 | 2 156 | 2 078 | 2 153 | 2 303 |

表 2 系列低浓度样本重复测定 10 次扣除空白后的发光强度计算结果

| BNP(pg/mL)* | 发光强度 | | CV(%)** |
|-------------|-----------------|----------------|---------|
| | $\bar{x} \pm s$ | $\bar{x} - 3s$ | |
| 1.75 | 284.1±86.8 | 23.7 | 30.6 |
| 2.85 | 437.4±112.1 | 101.1 | 25.6 |
| 3.27 | 502.9±112.6 | 165.0 | 22.4 |
| 3.71 | 567.6±73.7 | 346.5 | 13.0 |
| 4.64 | 702.7±66.3 | 503.7 | 9.4 |
| 5.74 | 880.4±77.3 | 648.6 | 8.8 |

续表 2 系列低浓度样本重复测定 10 次扣除空白后的发光强度计算结果

| BNP(pg/mL)* | 发光强度 | | CV(%)** |
|-------------|-----------------|----------------|---------|
| | $\bar{x} \pm s$ | $\bar{x} - 3s$ | |
| 6.48 | 974.1±72.3 | 757.1 | 7.4 |
| 7.78 | 1 173.7±78.5 | 938.1 | 6.7 |

注:* 系列低浓度标本 10 次重复测定值的均值;** 发光强度变化的日间不精密度。

2.2 LoB 和 LoD 采用非参数方法估计空白标本测量结果第 95 百分位数,即第 95 百分位数 = NB(95/100) + 0.5,将所有

30 个空白结果由小到大排序,第 1~21 号均为 0,第 22~30 号分别为 0.05、0.07、0.31、0.46、0.47、0.51、0.67、0.86、1.51 pg/mL,第 29 位数的结果为 0.86 pg/mL。

系列低浓度标本测定结果见表 3。低浓度检测结果呈非正态分布,采用非参数方法估计 LoD。将所有 80 个结果由小到大排序,第 5 百分位数 = 检测样本总数 × 0.05 + 0.5 = 4.5,

经计算得出第 5 百分位数的值为 1.54 pg/mL。低浓度样本检测值的中位数为:(第 40 秩号值 + 第 41 秩号值)/2 = (4.20 + 4.37)/2 = 4.28 pg/mL; $D_{s,\beta}$ = 中位数 - 第 5 百分位数 = 4.28 - 1.56 = 2.68 pg/mL; $LoD = LoB + D_{s,\beta} = 0.86 + 2.68 = 3.54$ pg/mL。

表 3 系列低浓度标本重复测定结果 (pg/mL)

| 标本号 | 第 1 次 | 第 2 次 | 第 3 次 | 第 4 次 | 第 5 次 | 第 6 次 | 第 7 次 | 第 8 次 | 第 9 次 | 第 10 次 | \bar{x} | s | % |
|-----|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|-----------|------|------|
| 1 | 1.05 | 2.75 | 1.47 | 1.21 | 2.19 | 1.61 | 1.73 | 1.05 | 1.74 | 2.72 | 1.75 | 0.62 | 35.6 |
| 2 | 1.70 | 2.03 | 2.27 | 3.53 | 2.66 | 3.58 | 2.78 | 2.33 | 3.38 | 4.02 | 2.83 | 0.77 | 27.1 |
| 3 | 2.23 | 2.29 | 3.18 | 3.34 | 4.03 | 3.00 | 3.60 | 2.98 | 3.27 | 4.77 | 3.27 | 0.76 | 23.1 |
| 4 | 3.63 | 4.47 | 3.81 | 4.05 | 3.61 | 4.20 | 3.39 | 3.03 | 2.95 | 3.96 | 3.71 | 0.49 | 13.2 |
| 5 | 5.42 | 5.02 | 4.88 | 4.02 | 4.74 | 4.37 | 3.81 | 4.52 | 4.54 | 5.06 | 4.64 | 0.49 | 10.6 |
| 6 | 5.49 | 6.07 | 5.82 | 6.24 | 5.46 | 6.24 | 4.88 | 5.13 | 5.80 | 6.29 | 5.74 | 0.49 | 8.6 |
| 7 | 6.46 | 5.97 | 6.60 | 6.29 | 6.77 | 6.42 | 7.39 | 5.55 | 6.35 | 6.73 | 6.45 | 0.49 | 7.6 |
| 8 | 8.21 | 7.73 | 7.67 | 7.13 | 8.10 | 8.48 | 7.53 | 7.01 | 7.51 | 8.50 | 7.79 | 0.52 | 6.7 |

2.3 FS 分别计算 8 个低浓度实验标本测定结果的 \bar{x} 、s 和 CV,结果见表 3。低浓度标本测量结果与 CV 的关系见图 2。按照 BNP 检测不精密度 $CV \leq 10\%$ 的质量要求,由表 3 和图 2 可以看出,在浓度为 4.64 pg/mL 时,日间 CV 为 10.6%,最接近 10%,故在 $CV = 10\%$ 时 FS 为 4.64 pg/mL。

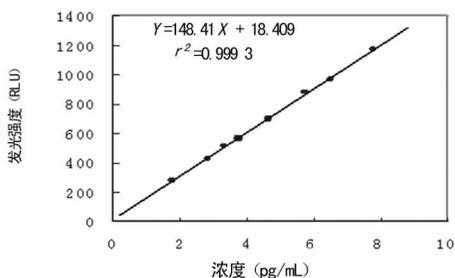


图 1 发光强度和浓度的关系曲线

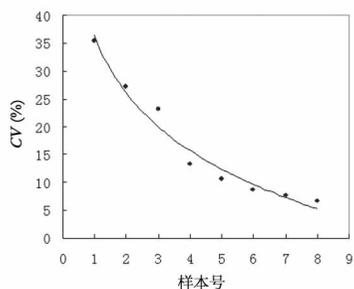


图 2 低浓度标本测量结果与 CV 的关系

3 讨论

心血管疾病严重威胁着人类的健康,是造成人类死亡的主要原因之一。特别是心力衰竭患者的血浆 BNP 浓度检测结果在诊断心力衰竭、估计预后、筛检无症状左室功能异常和指导临床治疗 4 个方面都作了许多探讨^[7-9]。2008 年欧洲心脏病协会《心力衰竭诊断治疗指南》明确指出:血浆 BNP < 100 pg/mL,可排除心力衰竭;血浆 BNP 为 100~400 pg/mL,

其诊断不明确;血浆 BNP > 400 pg/mL,可诊断为心力衰竭^[10]。因此,BNP 浓度变化对心力衰竭等疾病的诊断和治疗监测具有重要临床价值。

EP17-A 文件是 2004 年美国 CLSI 颁布的《确定检测低限和定量检测限的方案》,该方案就如何确定临床检验方法的检测低限,如何验证厂商声明的检测限值,如何正确使用和解释各种限制,以及如何基于实验室在低水平浓度处的性能目标确定定量检测限提出了建议,且适用于所有的定量检验项目。BNP 作为定量检测心力衰竭的标志物,医学实验室必须就自身检测仪器进行检测限值和功能灵敏度的比较和验证。Wians 等^[11]对 AXSYM 免疫发光分析仪进行了评价,在未对检测值进行正态分布验证的条件下,通过空白样本的检测均值与 3s 的和求得 LoD。由于低值标本,尤其是浓度过低的空白样本,仪器所报结果通常为 0,其数据群是呈非正态分布,因此上述方法统计结果不够严谨,所得结果缺乏科学性。Rawlins 等^[12]应用 EP Evaluator Release 5 software 工具软件分别评价了 Access 2、ADVIA Centaur、AXSYM 和 E170 检测仪器的 LLD,其评价 ADVIA Centaur 的 LLD 为 0.8 pg/mL,本文结果显示 ADVIA Centaur 240 BNP LoB 及 LLD 分别是 0.86 和 1.47 pg/mL,与国内外相关报道一致。通过与厂商声明值比较,本研究结果均低于厂商声明值,符合临床实验室的应用要求。

虽然在很多临床实验室及诊断应用中,LLD 和 LoB 及 BLD 和 LoD 常互换使用,但对它们之间的相互关联以及相互区别并未作出详细的介绍和研究。本实验对其各自的联系和区别作了进一步的探讨和研究,发现使用发光强度值和浓度计算所得的 LLD 和 LoB 虽然均低于厂家声明的 LLD,但其检测结果并不完全相同,本实验结果中的 LoB 稍低于 LLD;LoB 选择样本重复检测的次数越多,估计的 LoD 不确定度越小,检测的结果就更可靠。对于 BLD 和 LoD 而言,虽然其结果比较相近,但 BLD 却只能确定在某一范围之内,如需进一步确定其具体数值,其操作方法复杂繁琐,而 LoD 可以较简单、方便地计算出具体数值。EP-17A 方案中,采用非参数统计方法来确定检测结果,结果的统计学处理科学合理。目前国内分析报告结

果常采用浓度值而非原始的分析信号,EP-17A 方案采用的浓度计算适用于所有实验室进行仪器分析灵敏度评价实验。

如今,还有很多医学实验室应用不同方法对 BNP 的检测限值进行了评估和检测仪器间的比较,所得结果也证实了自身检测系统在 BNP 检测中的应用价值^[13],但这些分析方法的结果并不完全一致,存在很多概念和概念上的交叉,需要一个统一的标准来规范性能评价方法。美国 CLSI EP-17A 文件对如何确定和验证 LoB、LoD 提出了具体的要求并提供了具体的实验方法,有望成为灵敏度分析方法的标准。但是在实验过程中,发现该文件存在一些局限性,比如测试数据太多,成本较高,并且规定在确定 LoD 时,低浓度标本的浓度范围在 LoB 的 1~4 倍,没有规定具体的浓度间距,这就对实验结果造成了影响。因为不同的间距得到的 LoD 值存在差异,使各个实验室不能统一结果。因此 CLSI EP-17A 文件需要进一步的补充和完善。

参考文献

- [1] Morrow DA, Cannon CP, Jesse RL, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines; clinical characteristics and utilization of biochemical markers in acute coronary syndromes[J]. Clin Chem, 2007, 53(4): 552-574.
- [2] Apple FS, Jesse RL, Newby LK, et al. National Academy of Clinical Biochemistry and IFCC Committee for Standardization of Markers of Cardiac Damage Laboratory Medicine Practice Guidelines; analytical issues for biochemical markers of acute coronary syndromes[J]. Clin Chem, 2007, 53(4): 547-551.
- [3] Apple FS, Wu AH, Jaffe AS, et al. National Academy of Clinical Biochemistry and IFCC Committee for Standardization of Markers of Cardiac Damage Laboratory Medicine Practice Guidelines; analytical issues for biomarkers of heart failure[J]. Clin Biochem, 2008, 41(4-5): 222-226.

- [4] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 急性心力衰竭诊断和治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2010, 38(3): 195-208.
- [5] 杨有业, 张秀明. 临床检验方法学评价[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 142-162.
- [6] 张秀明, 庄俊华, 郑松柏, 等. 临床化学发光免疫法检测 AFP 的分析性能验证与实验方法[J]. 中华检验医学杂志, 2007, 30(11): 1293-1297.
- [7] Mark DB, Felker GM. B-type natriuretic peptide; a biomarker for all seasons? [J]. N Engl J Med, 2004, 350(7): 718-720.
- [8] 应晓. B 型钠尿肽在心力衰竭中的临床应用价值[J]. 检验医学, 2010, 25(4): 317-318.
- [9] 廖予婕. cTnI、hs-CRP 和 BNP 在心力衰竭患者治疗前后的变化及其对诊断和预后判断的价值[J]. 检验医学, 2010, 25(2): 92-95.
- [10] Pfister R, Schneider CA. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008; application of natriuretic peptides. [J]. Eur Heart J, 2009, 30(3): 382-383.
- [11] Wians FH, Wilson BA, Grant A, et al. Evaluation of the analytical performance characteristics of the Bayer ACS180R B-type natriuretic peptide (BNP) assay[J]. Clin Chim Acta, 2005, 353(1-2): 147-155.
- [12] Rawlins ML, Owen WE, Roberts WL, et al. Performance characteristics of four automated natriuretic peptide assays[J]. Am J Clin Pathol, 2005, 123(3): 439-445.
- [13] Mongia SK, La'ulu SL, Apple FS, et al. Performance characteristics of the Architect brain natriuretic peptide (BNP) assay; a two site study[J]. Clin Chim Acta, 2008, 391(1-2): 102-105.

(收稿日期: 2011-03-30)

(上接第 2184 页)

参考文献

- [1] 孙静, 王岩, 于洪涛, 等. 新生儿败血症的菌群分布及耐药性分析[J]. 国际检验医学杂志, 2008, 29(9): 838.
- [2] 刘锡光. 现代诊断微生物学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 48-50.
- [3] 廖宏, 刘双全. 2 308 份血培养的病原菌谱及耐药性分析[J]. 华南大学学报: 医学版, 2007, 35(2): 219-221.
- [4] 汪俭, 刘红娟. 儿童血培养病原菌分布与耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2010, 20(5): 741-742.
- [5] 黄永国, 虞涛, 鲍连生, 等. 武汉地区住院新生儿主要分离菌构成及耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2010, 20(1): 113-115.
- [6] Appelbaum PC. The emergence of vancomycin-intermediate

and vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*[J]. Clin Microbiol Infect, 2006, 12(1): 16-23.

- [7] 廖杨, 张晓兵, 龚雅利, 等. 血培养中病原菌的分布及耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2005, 15(4): 451-453.
- [8] 郝秀红, 马骢, 蒋学兵, 等. 肝移植患者细菌感染的初步观察[J]. 军医进修学院学报, 2006, 27(5): 379-380.
- [9] 朱永华, 史伟峰. 三种非发酵菌耐药性分析[J]. 国际检验医学杂志, 2006, 27(12): 1083-1084.
- [10] 付英梅, 张凤民, 张文莉. 产超广谱 β -内酰胺酶大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌 I 类整合子及其与 ESBLs 基因关系的研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2007, 17(3): 241-245.
- [11] 冯强. 产酶大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌的检测及耐药性分析[J]. 中国感染控制杂志, 2009, 8(1): 44-49.

(收稿日期: 2011-03-05)