

住院患者感染病原菌和常用抗菌药物敏感性分析^{*}

李 平,金 炎,邵春红,张 森,范 会,郭凤琴(山东大学附属省立医院,济南 250021)

【摘要】 目的 了解某院 2013 年临床送检标本病原菌分布及其对常用抗菌药物敏感性,为医生提供疾病治疗的依据。**方法** 采用法国生物梅里埃 VITEK 2 compact 全自动细菌鉴定仪和 VITEK MS 全自动快速微生物质谱检测系统进行病原菌鉴定,并采用纸片扩散法(K-B 法)和最低抑菌浓度(MIC)法检测抗菌药物敏感性。**结果** 病原菌 4 482 株,主要为大肠埃希菌、铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌、金黄色葡萄球菌和鲍曼不动杆菌,分别占 28.16%、12.18%、11.80%、10.51%和 6.14%;耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)占 27.60%、产超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)大肠埃希菌占 59.27%、产 ESBLs 肺炎克雷伯菌占 34.03%;同时检出泛耐药鲍曼不动杆菌(PDR-ABA)、泛耐药铜绿假单胞菌(PDR-PA)和耐碳青霉烯类抗菌药物肠杆菌科细菌(CRE)。葡萄球菌和肠球菌对万古霉素、替考拉宁、利奈唑胺较敏感;肺炎链球菌对万古霉素、喹诺酮类和四环素较敏感;产 ESBLs 大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌引起的感染可选用碳青霉烯类、氨基糖苷类和哌拉西林/他唑巴坦等治疗;铜绿假单胞菌对亚胺培南、美罗培南、阿米卡星、氧哌嗪青霉素/他唑巴坦等的敏感率均不低于 83.52%;鲍曼不动杆菌耐药性重,应根据药敏结果选药;嗜麦芽窄食单胞菌对复方磺胺甲噁唑、米诺环素和左氧氟沙星敏感率均不低于 91.30%。**结论** 住院患者感染的病原菌多为条件致病菌,对常用抗菌药物敏感性不同,医生需尽早将经验治疗转为目标治疗,以减少耐药菌株,提高临床治疗效果。

【关键词】 病原菌; 抗菌药物; 敏感性; 多重耐药菌
DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2015.06.051 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2015)06-0838-04

抗菌药物的广泛应用使细菌耐药性增加,耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)、产超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)菌、耐万古霉素肠球菌(VRE)、泛耐药鲍曼不动杆菌(PDR-ABA)、泛耐药铜绿假单胞菌(PDR-PA)和耐碳青霉烯类抗菌药物肠杆菌科细菌(CRE)等耐药菌株的出现严重影响了感染性疾病的控制和治疗,已成为临床医生抗感染治疗的重要问题。为了给临床医生的抗感染治疗提供依据,使其尽快从经验治疗转变为目标治疗,减少抗菌药物的使用和耐药菌株的产生,提高患者的治愈率,本研究对某院 2013 年住院患者的主要感染病原菌和常用抗菌药物的敏感性进行了分析,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2013 年微生物室检测的临床非重复送检的各类细菌培养标本 15 857 份,其中住院患者送检 12 248 份,门诊送检 3 609 份;标本主要为痰液、血液、骨髓、尿液、脓液、咽拭子、腹水、引流液、脑脊液、胆汁、穿刺液、大便和胸腔积液等;主要来源于呼吸科、内科重症监护室(ICU)、外科 ICU、血液科、内分泌科、神经外科、手足外科、儿科病房、保健病房和烧伤病房等。

1.2 仪器与试剂 法国生物梅里埃公司的 VITEK 2 compact 全自动细菌鉴定仪和 VITEK MS 全自动快速微生物质谱检测系统;质控菌株 ATCC 25922、ATCC 25923、ATCC 27853、ATCC 29212、ATCC 700603、ATCC 700324、ATCC 49247、ATCC 49619 和 ATCC 35218 均购自卫生部临检中心;M-H 琼脂培养基、E-test 条和药敏纸片均购自英国 Oxoid 公司。

1.3 方法 参照文献[1]进行细菌鉴定,每周进行 1 次质控。采用纸片扩散法(K-B 法)和最低抑菌浓度(MIC)法进行药敏试验,按临床实验室标准化协会(CLSI)2012 年版标准进行药

敏结果判断。

1.4 统计学处理 采用细菌耐药监测网 WHONET5.6 软件进行耐药性分析,计数资料以百分率表示。

2 结 果

2.1 临床分离病原菌的构成 共分离病原菌 4 482 株,以大肠埃希菌为主,占 28.16%;其次为铜绿假单胞菌(12.18%)、肺炎克雷伯菌(11.80%)、金黄色葡萄球菌(10.51%)和鲍曼不动杆菌(6.14%)。主要感染病原菌菌株分布,见表 1。

表 1 2013 年患者感染病原菌菌株分布[n(%)]

细菌种类	菌株分离率	细菌种类	菌株分离率
大肠埃希菌	1 262(28.16)	嗜麦芽窄食单胞菌	138(3.08)
铜绿假单胞菌	546(12.18)	奇异变形杆菌	70(1.56)
肺炎克雷伯菌	529(11.80)	流感嗜血杆菌	69(1.54)
金黄色葡萄球菌	471(10.51)	白色假丝酵母菌	53(1.18)
鲍曼不动杆菌	275(6.14)	产气肠杆菌	50(1.12)
肺炎链球菌	241(5.38)	黏质沙雷菌	49(1.09)
粪肠球菌	186(4.15)	其他	196(4.37)
尿肠球菌	178(3.97)	合计	4 482(100.00)
阴沟肠杆菌	169(3.77)		

2.2 主要革兰阳性球菌耐药情况 共分离金黄色葡萄球菌 471 株,其中甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌(MSSA)341 株(72.40%),MRSA130 株(27.60%)。共分离肠球菌属细菌 364 株,其中尿肠球菌 178 株(48.90%),粪肠球菌 186 株(51.10%)。共分离肺炎链球菌 241 株。主要革兰阳性球菌对

^{*} 基金项目:山东省临床重点专科建设项目经费资助(鲁卫医字[2013]26 号)。

抗菌药物敏感性,见表 2。

2.3 主要肠杆菌科细菌耐药情况 共分离大肠埃希菌 1 262 株,其中产 ESBLs 大肠埃希菌 748 株(59. 27%),不产 ESBLs 大肠埃希菌 514 株(40. 73%);肺炎克雷伯菌 529 株,其中产

ESBLs 肺炎克雷伯菌 180 株(34. 03%),不产 ESBLs 肺炎克雷伯菌 349 株(65. 97%);其他肠杆菌科细菌 481 株。主要肠杆菌科细菌对抗菌药物的敏感性,见表 3。

表 2 2013 年主要革兰阳性球菌的抗菌药物敏感性(%)

抗菌药物	金黄色葡萄球菌 (471 株)	MSSA (341 株)	MRSA (130 株)	屎肠球菌 (178 株)	粪肠球菌 (186 株)	肺炎链球菌 (241 株)
青霉素 G	11. 04	11. 20	0. 00	5. 62	88. 71	70. 54
苯唑青霉素	71. 61	99. 12	0. 00	—	—	—
庆大霉素	64. 76	68. 90	48. 19	—	—	—
利福平	94. 27	97. 81	79. 94	—	—	—
环丙沙星	80. 89	89. 93	47. 50	—	—	—
左氧氟沙星	77. 49	88. 57	47. 78	—	—	96. 68
莫西沙星	84. 50	89. 15	69. 92	—	—	—
复方磺胺甲噁唑	74. 00	66. 47	70. 01	—	—	20. 33
克林霉素	31. 21	35. 80	27. 46	—	—	3. 73
红霉素	21. 65	26. 31	17. 64	—	—	1. 66
呋喃妥因	99. 58	0. 00	100. 00	47. 19	95. 16	—
利奈唑胺	100. 00	100. 00	100. 00	98. 88	100. 00	—
万古霉素	100. 00	100. 00	100. 00	100. 00	100. 00	100. 00
替考拉宁	100. 00	—	—	100. 00	100. 00	—
四环素	66. 03	78. 45	28. 01	19. 10	14. 52	92. 53
氨苄西林	—	—	—	5. 70	93. 55	—
庆大霉素	—	—	—	34. 27	57. 53	—
氧氟沙星	—	—	—	—	—	95. 44
头孢曲松(scf)	—	—	—	—	—	21. 16
头孢曲松	—	—	—	—	—	63. 90
青霉素 G(scf)	—	—	—	—	—	1. 24

注:—表示无数据。

表 3 2013 年主要肠杆菌科细菌的抗菌药物敏感性(%)

抗菌药物	大肠埃希菌 (1 262 株)	大肠埃希菌 ESBLs(+) (748 株)	大肠埃希菌 ESBLs(—) (514 株)	肺炎克雷伯菌 (529 株)	肺炎克雷伯菌 ESBLs(+) (180 株)	肺炎克雷伯菌 ESBLs(—) (349 株)	其他肠杆菌科 细菌(481 株)
氨苄西林	9. 83	0. 00	24. 32	—	—	—	14. 93
氧哌嗪青霉素	63. 87	4. 81	50. 97	49. 53	8. 33	76. 79	74. 38
阿莫西林/克拉维酸	54. 44	4. 01	78. 79	59. 36	23. 89	87. 39	27. 69
头孢哌酮/舒巴坦	80. 90	70. 99	98. 25	78. 64	65. 00	96. 56	86. 85
哌拉西林/他唑巴坦	85. 42	83. 82	91. 05	79. 02	75. 56	90. 83	86. 41
头孢唑林	35. 97	0. 00	90. 27	52. 36	3. 33	89. 68	18. 81
头孢呋辛	6. 29	0. 00	90. 66	55. 01	5. 56	87. 90	46. 91
头孢他啶	76. 23	63. 50	99. 22	78. 07	58. 89	97. 12	79. 94
头孢噻肟	38. 19	0. 94	95. 14	57. 47	5. 00	97. 13	68. 91
头孢吡肟	64. 42	42. 24	99. 03	75. 99	51. 67	99. 71	91. 19
头孢西丁	81. 38	75. 94	94. 36	77. 32	73. 70	91. 12	38. 22
厄他培南	97. 86	98. 26	99. 61	90. 17	94. 44	99. 14	95. 62
亚胺培南	99. 52	100. 00	100. 00	93. 01	97. 22	100. 00	100. 00
美罗培南	99. 76	100. 00	100. 00	90. 17	97. 78	100. 00	100. 00
阿米卡星	92. 71	89. 04	97. 83	93. 01	85. 00	97. 99	93. 46
庆大霉素	47. 39	39. 04	59. 34	71. 26	81. 72	96. 28	80. 66
妥布霉素	56. 97	45. 05	75. 88	72. 40	43. 10	95. 99	80. 10
环丙沙星	34. 23	20. 59	53. 69	69. 57	44. 98	88. 25	78. 99
左氧氟沙星	37. 88	21. 26	60. 31	82. 23	0. 65	88. 30	78. 88
氧氟沙星	30. 51	18. 98	46. 50	64. 46	0. 50	65. 33	79. 44
复方磺胺甲噁唑	31. 22	19. 79	45. 14	64. 08	23. 33	85. 96	70. 01
呋喃妥因	89. 30	83. 02	94. 36	45. 37	16. 44	40. 68	37. 89
米诺环素	46. 99	39. 17	58. 37	34. 78	30. 06	13. 96	23. 46

注:—表示无数据。

2.4 主要非发酵革兰阴性杆菌耐药情况 共分离铜绿假单胞菌 546 株、鲍曼不动杆菌 275 株和嗜麦芽窄食单胞菌 138 株。主要非发酵革兰阴性杆菌的抗菌药物敏感性,见表 4。

表 4 2013 年主要非发酵革兰阴性杆菌的
抗菌药物敏感性(%)

抗菌药物	铜绿假单胞菌 (546 株)	鲍曼不动杆菌 (275 株)	嗜麦芽窄食 单胞菌(138 株)
氧哌嗪青霉素	86.45	27.64	—
头孢他啶	74.36	44.73	—
头孢吡肟	88.28	45.46	—
氨曲南	71.25	—	—
亚胺培南	87.55	53.45	—
美罗培南	88.46	51.64	—
阿米卡星	91.76	55.28	—
庆大霉素	87.91	49.82	—
妥布霉素	88.64	53.45	—
环丙沙星	85.53	46.91	—
左氧氟沙星	78.57	48.36	91.30
头孢噻肟	—	6.91	—
阿莫西林/克拉维酸	—	47.27	—
氧哌嗪青霉素/他唑巴坦	89.74	44.00	—
头孢哌酮/舒巴坦	83.52	50.18	44.93
复方磺胺甲噁唑	—	45.09	93.48
米诺环素	—	56.73	96.83

注:—表示无数据。

2.5 多重耐药菌的分布情况及其变化趋势 分离菌中 PDR-ABA 共 123 株,占鲍曼不动杆菌的 44.73%(123/275);耐碳青霉烯类药物的铜绿假单胞菌(CR-Pae)21 株,占铜绿假单胞菌的 3.85%(21/546);MRSA 130 株,占金黄色葡萄球菌的 27.60%(130/471);CRE 69 株,占肠杆菌科细菌的 3.04%(69/2 272);未检出 VRE。2005~2013 年多重耐药菌的变化趋势,见图 1。

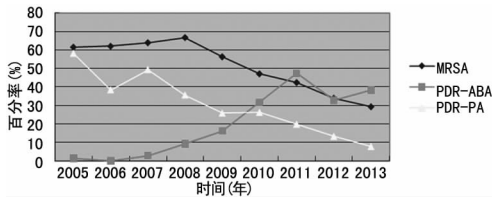


图 1 2005~2013 年多重耐药菌的变化趋势

3 讨 论

2013 年共检测住院患者送检标本 12 248 份,标本主要来源于呼吸科、内科与外科 ICU、血液科、内分泌科、神经外科、手足外科、儿科病房、保健病房和烧伤病房等,以痰液标本为主,血液及骨髓标本所占百分比由 2011 年的第 4 位和 2012 年的第 3 位上升至第 2 位^[2],表明临床医生增强了在患者发烧和使用抗菌药物前送检标本的意识。共分离病原菌 4 482 株,以大肠埃希菌为主(28.16%),其次为铜绿假单胞菌(12.18%)、肺炎克雷伯菌(11.80%)、金黄色葡萄球菌(10.51%)和鲍曼不动

杆菌(6.14%)。金黄色葡萄球菌感染中 MRSA 占 27.60%,较该院 2011 年(33.21%)和 2012 年(31.95%)有所下降^[2],且低于 2010 及 2011 年中国 CHINET 细菌耐药性监测数据(51.7%和 50.6%)^[3-4]。这可能与该院感染管理委员会实施的一系列感染控制措施有直接关系。研究表明,若体外药敏试验显示金黄色葡萄球菌对苯唑西林或头孢西丁其中一种耐药即为 MRSA,用青霉素类、头孢菌素类、β-内酰胺酶/β-内酰胺酶抑制剂类、碳青霉烯类药物均无效;若对苯唑西林或头孢西丁其中一种敏感即为 MSSA,不需要做其他 β-内酰胺类抗菌药物的敏感性试验,以上药物均可使用^[2]。本研究结果显示,MRSA 的敏感率明显低于 MSSA,经验性治疗 MRSA 感染可选用万古霉素或利奈唑胺。此外,MSSA 对苯唑青霉素、喹诺酮类药物较敏感,敏感率均在 80.00%以上,且未发现对万古霉素、利奈唑胺耐药的金黄色葡萄球菌。本研究结果还显示,屎肠球菌的耐药性明显高于粪肠球菌,但对利奈唑胺、万古霉素及替考拉宁敏感,敏感率为 98.88%及其以上;此外,粪肠球菌对青霉素 G、氨苄西林和呋喃妥因的敏感率为 88.71%及其以上,可作抗感染治疗的首选药物。然而肠球菌对磺胺类药物、克林霉素、头孢菌素类和低浓度的庆大霉素天然耐药,临床治疗无效。肺炎链球菌是儿科患者呼吸道感染的主要致病菌之一,本研究显示其对万古霉素、左氧氟沙星、氧氟沙星、头孢曲松和青霉素 G 均较敏感。但有研究表明,脑脊液分离的肺炎链球菌对头孢噻肟和青霉素的敏感率低,可作为经验性用药的参考。

该院分离病原菌中,革兰阴性杆菌主要为大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌,主要来源于 ICU、烧伤病房、神经外科病房、呼吸科病房、小儿重症和保健病房,其耐药性强。ESBLs(+)大肠埃希菌和 ESBLs(+)肺炎克雷伯菌感染可选用亚胺培南、美罗培南、厄他培南和哌拉西林/他唑巴坦治疗,ESBLs(-)大肠埃希菌和 ESBLs(-)肺炎克雷伯菌感染可选用 1~4 代头孢菌素、头孢西丁、头孢哌酮/舒巴坦和阿莫西林/克拉维酸。肺炎克雷伯菌是呼吸科和 ICU 患者的主要致病菌之一,对氨苄西林天然耐药,对碳青霉烯类和头霉素类抗菌药物也表现出耐药性^[5]。因此,不应选用此类药物。此外,大肠埃希菌对喹诺酮类药物的耐药率较高,主要原因为编码喹诺酮类药物作用靶位的 DNA 旋转酶基因突变导致酶结构的改变,使药物不能与之稳定结合^[3-4]。所以,临床经验性用药应慎重。

铜绿假单胞菌具有较强的抵抗力,广泛依附于人体皮肤和医疗器械,侵蚀性操作是铜绿假单胞菌感染的独立危险因素。而 ICU 和神经外科患者往往患有基础疾病,免疫力低下,并伴有严重的器官功能障碍,需长期吸氧、气管插管、气管切开、鼻饲、机械通气等,易造成细菌大量在患者体内定植,从而导致感染^[6]。铜绿假单胞菌的耐药率高,耐药机制复杂,主要包括产生抗菌活性酶、外膜通透性降低、细菌的主动外排泵、改变药物的作用靶位和生物被膜阻隔对抗菌药物的屏障作用等^[7]。该院铜绿假单胞菌对亚胺培南和美罗培南的敏感率呈逐年上升趋势,从 2011 年的 70.21%和 72.32%上升为 2012 年的 83.47%和 80.0%^[2],再上升为 2013 年的 87.55%和 88.46%;并对头孢吡肟、妥布霉素、庆大霉素、环丙沙星和头孢哌酮/舒巴坦的敏感率均在 83.52%及其以上,对头孢他啶、氨曲南和左氧氟沙星的敏感率均在 71.25%及其以上,对复方磺胺甲噁唑和米诺环素天然耐药,临床治疗无效,应根据药物敏感性合

理选药。鲍曼不动杆菌对氨基青霉素,1~2 代头孢菌素和 1 代喹诺酮抗菌药物天然耐药,对常用抗菌药物的耐药率均大于 50.00%,对替加环素较敏感,但儿童不宜使用^[8]。鲍曼不动杆菌的耐药机制与铜绿假单胞菌相似,且前者的耐药性更为严重,给临床医生用药带来了极大困难。本研究结果中,鲍曼不动杆菌对亚胺培南和美罗培南的敏感率与 2012 年的检测结果(55.19%和 53.44%)相近,比 2011 年(41.62%和 35.57%)明显提高^[3],这可能与切实有效的医院感染管理及抗菌药物临床应用专项整治等活动有关。由于嗜麦芽窄食单胞菌产生金属酶,对碳青霉烯类药物天然耐药,故治疗嗜麦芽窄食单胞菌引起的感染不可使用该类药物。而本研究结果显示,嗜麦芽窄食单胞菌对 CLSI 所推荐的左氧氟沙星、复方磺胺甲噁唑和米诺环素的敏感率均在 91.30%及其以上,较 2011 年明显提高,可以作为抗感染治疗的首选药物;而对头孢哌酮/他唑巴坦的敏感率较低(44.93%),应参考药敏结果选药。在实际工作中,采用 K-B 法检测肺炎链球菌时其对青霉素和苯唑青霉素的敏感性低,因此改用 CLSI 推荐的 MIC 法进行检测。同样,对青霉素敏感的金黄色葡萄球菌需要做青霉素抑菌圈边缘试验^[9],“沙滩样”、 β -内酰胺酶诱导试验阴性时表明该菌对青霉素敏感;“绝壁样”、 β -内酰胺酶诱导试验阳性表明该菌对青霉素耐药。

多重耐药菌的变化趋势图显示,MRSA 和 PDR-PA 从 2009 年起连续 5 年下降;PDR-ABA 对包括碳青霉烯类在内的几乎所有抗菌药物均存在耐药菌株,2005~2010 年呈逐年上升趋势,但从 2011 年起连续 3 年逐渐下降,由 67.65%下降为 50.22%和 44.73%^[2]。此外,产 ESBLs 的大肠杆菌和肺炎克雷伯菌由 2012 年的 62.99%和 48.56%降至 2013 年的 59.27%和 34.03%^[2]。这一方面可能是由于医院各项感染控制措施的落实使多重耐药菌感染减少;另一方面可能由于细菌培养送检率增高,使细菌检测总数增高,从而使多重耐药菌比例相对下降。因此尚需进一步探讨。ICU 病房、烧伤病房和神经外科病房是多重耐药及泛耐药鲍曼不动杆菌和铜绿假单胞菌分布最多的科室^[10];碳青霉烯类抗菌药物耐药的肠杆菌科细菌主要分布在儿科病房,应引起相关科室的注意。

综上所述,经过抗菌药物的专项整治等一系列活动,特别是对碳青霉烯类、四代头孢、糖肽类、利奈唑胺等抗菌药物的限

制使该院的细菌耐药情况逐渐得以改善。但是,多重耐药菌感染的防控形势依然严峻,应逐步提高临床医师的细菌培养送检意识,遵守卫生部《抗菌药物临床应用指导原则》。并在应用抗菌药物前,应正确留取合格的标本送检,尽早将经验治疗转为目标治疗,并根据病原菌药敏检测结果及时地修正用药种类和剂量。

参考文献

[1] 叶应妩,王毓三,申子瑜.全国临床检验操作规程[M].3 版.南京:东南大学出版社,2006:11.

[2] 李平,金炎,郭凤琴,等.致患者感染病原菌种类和常用抗菌药物敏感性分析[J].国际检验医学杂志,2013,34(7):894-895.

[3] 朱德妹,汪复,胡付品,等.2010 年中国 CHINET 细菌耐药性监测[J].中国感染与化疗杂志,2011,11(5):321-329.

[4] 胡付品,朱德妹,汪复,等.2011 年中国 CHINET 细菌耐药性监测[J].中国感染与化疗杂志,2012,12(5):321-329.

[5] 文细毛,任南,吴安华,等.全国医院感染监控网医院感染病原菌分布及变化趋势[J].中华医院感染学杂志,2011,21(2):350-355.

[6] 莫善颖,李梦薇,韦柳华,等.铜绿假单胞菌的临床分布及耐药性分析[J].中华医院感染学杂志,2013,23(22):5553-5555.

[7] 张家云.铜绿假单胞菌医院感染现状及耐药性探讨[J].中华医院感染学杂志,2011,21(6):1233.

[8] 姜兰斌,杨波,张巍.ICU 鲍氏不动杆菌流行株的耐药性变迁[J].中华医院感染学杂志,2013,23(17):4289-4291.

[9] Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. M100-S22[S]. Wayne, USA:CLSI,2012.

[10] 魏雪芳,邵宜波,张磊,等.烧伤病房病原菌分布及耐药性分析[J].中华医院感染学杂志,2011,21(15):3278-3280.

(收稿日期:2014-08-29 修回日期:2014-12-29)

(上接第 837 页)

[5] Zhang YB, Wang L, Jia S, et al. Local injection of substance P increases bony formation during mandibular distraction osteogenesis in rats[J]. Br J Oral Maxillofac Surg,2014,52(8):697-702.

[6] 吴璇,刘洪臣,鄂玲玲,等.糖尿病大鼠下颌骨成骨细胞葡萄糖转运蛋白-1 及胰岛素受体 $\alpha 1$ 的表达[J].华西口腔医学杂志,2011,29(4):348-350.

[7] Schleicher I, Parker A, Leavesley D, et al. Surface modification by complexes of vitronectin and growth factors for serum-free culture of human osteoblasts[J]. Tissue Eng, 2005,11(12):1688-1698.

[8] Fujii H, Hamada Y, Fukagawa M. Bone formation in spontaneously diabetic Torii-newly established model of non-obese type 2 diabetes rats[J]. Bone, 2008, 42(2):372-379.

[9] 万贤凤,兰泽栋,曾琳,等.人重组骨形成蛋白-4 与人重组胰岛素样生长因子-1 联合应用对鼠成骨细胞的影响[J].广东牙病防治,2013,21(3):127-130.

[10] 何玉玲,周后德,隋国良,等.胰岛素受体底物 1 在前成骨细胞分化过程中的表达[J].中国医科大学学报,2012,41(9):769-772.

(收稿日期:2014-08-22 修回日期:2014-12-29)