

• 综 述 •

PAX1 甲基化联合 HPV 病毒检测应用于宫颈癌筛查研究进展

邵腾蛟 综述, 唐均英[△] 审校

(重庆医科大学附属第一医院妇科, 重庆 400046)

[关键词] 宫颈肿瘤; 甲基化; 乳头状瘤病毒科; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2019.15.023 中图分类号:R737.33

文章编号:1009-5519(2019)15-2332-04

文献标识码:A

在全球范围内,宫颈癌病死率位居恶性肿瘤的第 4 位,其发病率仅次于肺癌和乳腺癌。目前,细胞学和阴道镜大大提高了高危型人乳头瘤病毒(HPV)筛查的效率,然而其特异性易受影响。随着基因相关技术的发展及愈发成熟的应用,特异性基因标志物检测具有早期发现疾病的优势。配对盒家族基因 1(PAX1)作为生物生长发育时期的重要调节基因,其异常表达的高甲基化作用与宫颈癌有密切关系,在多个临床实验对照研究中已经证实了其筛查价值^[1-3]。新的研究发现,HPV 病毒联合 PAX1 甲基化检测对宫颈癌病变过程有更好的辨别能力^[4]。

1 宫颈癌常规筛查概述

2012 年全球癌症统计数据显示,宫颈癌新发病例 527 600 例,年死亡数为 265 700 例。在发展中国家女性人口中,宫颈癌是第二大常见癌症,并位列致死性癌症第 3 位,全球接近 90% 的宫颈癌死亡病例集中于发展中国家^[5]。据《世界癌症报告 2014 年》(日内瓦)的预测,到 2020 年,宫颈癌发病率将增长至 42%,并将主要集中于发展中国家^[6]。宫颈癌筛查对于预防疾病的发生具有重要意义。

目前,宫颈癌筛查主要方式分为细胞学检查(巴氏细胞学和液基细胞学)、阴道镜检查(醋酸实验和碘液实验)。筛选出的患者最后通过病理学确诊。这种阶梯式的筛查方式在国内外宫颈癌的早期防治中取得了有效成绩。然而通过显微镜下细胞改变,虽可以鉴别出疾病的级别,却可因不同的医疗基础体系而产生差异。持续性 HPV 感染对于宫颈癌致病作用的发现^[7-8],使高灵敏度的 HPV 检测受到广泛应用,但仅有 1% HPV 阳性者最终发展为宫颈癌^[9]。因此,有效的宫颈癌相关生物学标志物对其诊治具有一定的临床价值。

2 PAX1 与肿瘤的关系

PAX1 属于 PAX 家族成员,其作用机制被认为是一种高度保守的调控基因族^[10]。在早期实验对象为小鼠的研究中发现,PAX 家族共表达出 PAX1~PAX9 亚型,对胚胎时期的多个组织器官的早期构建、发育及成熟具有重要的调控作用^[10-11]。随之众多基础研究发现,PAX 家族存在于自然界其他生物中,包

括海葵、蓝氏贾第鞭毛虫、非洲爪蟾等^[12]。基础科学研究也探明,PAX1 在人体中与胸腺、甲状旁腺、骨骼、脊柱等器官和组织有联系^[13-14],且发现其与一些疾病相关,如女性特发性脊柱侧凸、遗传性耳颈面综合征和遗传性肾脏疾病等^[15-16]。有学者根据早期小鼠 PAX 家族基因的观察研究及其与人体部分器官的联系,进一步提出了 PAX1 对人体肿瘤产生作用的假设。近年来,国内外多个中心已进行了各自的临床对照实验,并初步证实 PAX1 甲基化与宫颈癌之间的密切关系。

3 PAX1 甲基化与宫颈癌的关系

NIKOLAIDIS 等^[4]关于 PAX1 甲基化在宫颈癌中应用效果的 meta 分析显示,宫颈上皮内瘤变(CIN)2 级以上相对于正常组织的筛检灵敏度为 36%~94%,特异度为 89%~100%;CIN3 级以上病变筛检灵敏度为 52%~95%,特异度为 89%~100%。应用综合受试者工作特征曲线分析方法后,CIN2 级以上诊断灵敏度为 0.66,特异性为 0.92;CIN3 级以上的诊断灵敏度为 0.77,特异性为 0.92。进行诊断优势的比较中,CIN2 级以上相较于正常组织的诊断正似然比为 8.35,负似然比为 0.38,同样的,CIN3 级以上的正似然比为 9.34,负似然比为 0.27。通过检测组织中的 PAX1 甲基化,最终可以获得一个明显的诊断差异,能有效地选择出病变组织,同时能区分出不同的病变组织,即对于 CIN2、CIN3 及 CIN3 级以上的组织有更好的诊断获益,一定程度上可减少阴道镜检查次数,并且对于高级别的病变检出不存在影响。

XU 等^[17]分析 126 例组织中的 PAX1 甲基化程度,其中正常组织 28 例,低度鳞状上皮内病变(LSIL)组织 32 例(包含 CIN1 级组织),高度鳞状上皮内病变(HSIL)组织 34 例(包含 CIN2~3 级组织),宫颈癌组织 32 例。其结果显示,在癌组织中,PAX1 甲基化程度为 100%;在 CIN2~3 级组织中,PAX1 甲基化程度降至 44%;在 CIN1 级组织和正常组织中,PAX1 甲基化程度分别为 9% 和 0。这表明随着疾病的进展,在高风险病变(如 HSIL)和相对安全的病变(如 LSIL)级别中,存在显著性的 PAX1 甲基化差异,因此对病变组织中 PAX1 甲基化程度进行特异性分析,有助于

对宫颈癌病变进行清晰认识。

FENG 等^[18]对宫颈癌的基因研究进行荟萃分析发现,在关于宫颈癌病变的高甲基化基因中,高甲基化的 PAX1 与 CIN 和宫颈癌有密切联系,其变化程度与宫颈癌的病变过程相关;CIN1~3 级和癌组织中存在一致性。提示在早期进行特异性检测对预防和诊断宫颈癌有一定作用。

PAX1 高甲基化与宫颈癌之间存在密切的联系,且其甲基化程度在宫颈癌不同病变时期中存在差异,尤其是 LSIL 和 HSIL、癌变之间,这在早期对指导宫颈癌患者进行特异性治疗有一定临床作用。

4 HPV 在宫颈癌筛查中的作用

HPV 是宫颈癌的重要致病因素,尤其是 16/18 高危型病毒的发现对宫颈癌的发病机制和治疗具有里程碑的意义。英国等部分欧盟国家在 2004 年将 HPV 检测列为宫颈癌筛查的首选方法;2006 年,美国阴道镜宫颈病理学会也认可了 HPV-DNA 筛查的地位,将 HPV-DNA 检测作为细胞学检测的辅助方式;目前,我国也将 HPV-DNA 检测纳入基层宫颈癌筛查、治疗的指导性标准中。虽然 HPV 检测具有较高的灵敏度,但 HPV 短暂感染的高发病率限制了其特异性^[19-20]。因此,有学者提出将基因检测与 HPV 检测联合用于宫颈癌筛查。

5 PAX1 与 HPV 的联合应用

LIOU 等^[21]于 2011—2013 年进行了样本容量为 449 例的分析实验,以此来对比 PAX1 和锌指蛋白 582(ZNF582)及各自与 HPV16/18 合并筛查的差异性。PAX1 检测宫颈癌的 ROC 曲线下面积为 75.5%,HPV16/18 和 ZNF582 分别为 76.4%和 81.8%;在检出 CIN3 级以上病变中,PAX1 甲基化检测的灵敏度和特异度分别为 69.6%和 81.8%,HPV16/18 检测的灵敏度和特异度为 65.2%和 87.6%,ZNF582 检测的灵敏度和特异度为 76.6%和 86.9%。3 种筛查方式在灵敏度、特异度方面没有显著差异,但 PAX1 和 ZNF582 分别联合 HPV16/18 检测时,PAX1/HPV 检测的灵敏度和特异度分别为 76.0%和 89.2%,ZNF582/HPV 检测的灵敏度和特异度分别为 81.1%和 85.4%。结果提示,在甄别 CIN3 级以上病变时,PAX1 联合 HPV 的筛查能力更强,相较于其他基因标志物具备更好的特异性。

KAN 等^[22]研究结果显示,在不同程度的病变中,PAX1、性别决定区 Y 框蛋白 1(SOX1)和 NKX6 同源框蛋白 1(NKX6-1)检测的灵敏度分别为 86%、89%和 58%,特异度分别为 85%、39%和 79%;在 CIN3 级以上组织中,PAX1、SOX1 和 NKX6-1 检测的灵敏度分别为 92%、92%和 54%,特异性分别为 83%、30%和 82%;PAX1、SOX1 和 NKX6-1 检测的总体准确率分别为 84%、41%和 78%。但是在 CIN2 级及以上病变中,PAX1、SOX1 和 NKX6-1 检测的灵敏度分别为 77.4%、86.0%和 48.8%,特异度分别降至 84.6%、

39.6%和 79.0%。虽然 PAX1 在检测 CIN2 级及以上病变时,其灵敏度降至 77.4%,但结合 HPV16/18 筛查后,PAX1 检测灵敏度和特异性分别提升至 90%和 83%。结果提示,PAX1 联合 HPV 提升了对于病变的辨别能力,且检测灵敏度和特异度都有极大提高。

PAX1 与 HPV 联合检测的灵敏度和特异度明显高于 2 项指标单独检测,甚至可以区分出患者疾病的不同危险程度。

6 甲基化与表观遗传学

表观遗传学这一概念于 1942 年由 CONRAD 提出,以描述没有基因序列、结构改变的表型变化,这一类变化有组蛋白修饰、甲基化、乙酰基作用、磷酸化等。表观遗传学涉及多种生物过程,如细胞的生长、分化和机体免疫。1970 年,DNA 甲基化受到人们重视,国外开始进行大量研究,且相关基础研究证明其与癌症存在关联;2000 年,DNA 的异常甲基化被证明是致癌的主要因素^[23]。这些研究为人类更好地认识和治疗肿瘤开辟了一个新方向。

表观遗传学中,胞嘧啶甲基化为主要机制。胞嘧啶甲基化是指构建完成的 DNA 在 DNA 甲基转移酶作用下,将 S-腺苷甲硫氨酸上的一个甲基基团转移到胞嘧啶环上第 5 个位置,以此来形成 5-甲基胞嘧啶。5-甲基胞嘧啶主要集中于 5-胞嘧啶-磷酸-鸟嘌呤-3 二核苷酸(CpG)基因组中。CpG 位点在正常细胞的整个基因组中是罕见的,这个位点中包含了 70%~80%的甲基化,并且仅大约 10%的 CpG 位点会聚集形成 CpG 岛^[24]。在人类 60%的基因中,50%的 CpG 岛位于转录起始位点的启动子区域。CpG 岛的位点在正常细胞中是处于低甲基化状态,正常状态下的低甲基化作用在于通过减少或“沉默”基因转录来调节基因表达^[25]。

甲基化与宫颈癌有文献报道,整体基因组中 m5C 的低甲基化和部分(基因如原癌、抑癌基因)的高甲基化在很多包括宫颈癌的癌症中具有促进致癌作用^[26]。在宫颈癌变过程中,基因的启动子和上游的 CpG 岛的非正常 DNA 甲基化对细胞周期、细胞凋亡、DNA 修复、细胞分化、转录和信号通路的抑癌基因存在作用^[27-28]。PAX1 在正常表达状态下是作为一种发育调控基因发挥作用,在骨骼、甲状腺等多个器官、系统中产生影响。1994 年,有研究通过观察小鼠中的 PAX 家族发现,其对于神经系统在内的多个组织存在调控作用,研究同时观察到,PAX1、PAX3 和 PAX6 与小鼠突变和人类 Waardenburg 综合征存在关系,并进一步提出 PAX 家族的不稳定表达对于人类肿瘤的发生存在影响的设想。

在宫颈癌的癌前病变中,约 1/3 的 CIN3 级老年患者最终进展为侵袭性癌症,而年轻女性存在自然消退的可能性,这使得 CIN2 级从单纯 HPV 病毒感染到转变为 CIN3 级的诊断的可重复性较差^[29-30]。因

此,美国阴道镜检查 and 宫颈病理协会指出,年轻的 CIN2 级女性患者优先采用观察治疗,对于 CIN2/3 级的女性患者也是可以接受的,但对于明确诊断为 CIN3 级的年轻女性患者是不推荐采用观察方式^[31-32]。有生育意愿的女性群体更愿意接受以细胞学检查和阴道镜密切监测的方式,而不是立即进行锥切治疗^[31]。

因此,对于宫颈癌患者,无论采用何种治疗方式,最重要的环节之一就是准确的确定患者的分级。虽然 PAX1 检测与 HPV-DNA 检测在总体上并未有明显的差异性,但其对于不典型鳞状上皮细胞这一类型,有文献报道 PAX1 检测具有更高的筛查价值,并且可在一定程度上降低阴道镜转诊率^[33]。临床上,部分患者的病理样本会因为局部的严重感染、分泌物、细胞退行性改变而影响病理结果,对诊断造成影响。与宫颈癌疾病过程密切相关的 PAX1 联合 HPV 病毒检测,明显提高了特异度和灵敏度,能有效区别低危型和高危型宫颈癌患者,可作为一种有效的客观辅助方式用于特殊情况患者的诊治,更好地帮助临床医生制订患者的个性化治疗方案。

7 小结与展望

PAX1 这一原本高度保守的调控基因因其异常的高甲基化作用,与宫颈癌有着密切联系,其可以作为早期生物标记,如与常规 HPV 检测方式联合应用于高危人群的筛查,可做到更早的预防。对于宫颈癌的诊治,基因检测技术可以作为一个更为客观的方式参与进来。然而,PAX1 的异常高甲基化在宫颈癌发病机制中的作用仍未明确,其在宫颈癌中是否表达出新的相关蛋白质,抑或是通过 P53 基因、Rb 通路进行调控,还需要更多的基础研究进行探索。

参考文献

- [1] WALLIN J, WILTING J, KOSEKI H, et al. The role of Pax-1 in axial skeleton development[J]. *Development*, 1994, 120(5): 1109-1121.
- [2] SCHNITTGER S, RAO VV, DEUTSCH U, et al. Pax1, a member of the paired box-containing class of developmental control genes, is mapped to human chromosome 20p11.2 by in situ hybridization (ISH and FISH)[J]. *Genomics*, 1992, 14(3): 740-744.
- [3] SHARMA S, LONDONO D, ECKALBAR WL, et al. A PAX1 enhancer locus is associated with susceptibility to idiopathic scoliosis in females[J]. *Nat Commun*, 2015, 18(6): 6452.
- [4] NIKOLAIDIS C, NENA E, PANAGOPOULOU M, et al. PAX1 methylation as an auxiliary biomarker for cervical cancer screening: a meta-analysis[J]. *Cancer Epidemiol*, 2015, 39(5): 682-686.
- [5] TORRE LA, ISLAMI F, SIEGEL RL. Global cancer in women: burden and trends[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2017, 26(4): 444-457.
- [6] MCGUIRE S. World Cancer Report 2014 [M]. Geneva: WHO Press, 2015: 418-419.
- [7] PRIEBE AM. 2012 cervical cancer screening guidelines and the future role of HPV testing[J]. *Clin Obstet Gynecol*, 2013, 56(1): 44-50.
- [8] CHELIMO C, WOULDDES TA, CAMERON LD, et al. Risk factors for and prevention of human papillomaviruses (HPV), genital warts and cervical cancer[J]. *J Infect*, 2013, 66(3): 207-217.
- [9] EIDE ML, DEBAQUE H. HPV detection methods and genotyping techniques in screening for cervical cancer[J]. *Ann Pathol*, 2012, 32(6): e15-e23.
- [10] NOLL M. Evolution and role of Pax genes[J]. *Curr Opin Genet Dev*, 1993(3): 595-605.
- [11] WALTHER C, GUENET JL, SIMON D, et al. Pax: a murine multigene family of paired box-containing genes[J]. *Genomics*, 1991(11): 424-434.
- [12] CHUANG SF, SU LH, CHO CC, et al. Functional redundancy of two Pax-like proteins in transcriptional activation of cyst wall protein genes in *giardia lamblia*[J]. *PLoS One*, 2012, 7(2): e30614.
- [13] WALLIN J, EIBEL H, NEUBUSER A, et al. Pax1 is expressed during development of the thymus epithelium and is required for normal T-cell maturation[J]. *Development*, 1996, 122(1): 23-30.
- [14] SÁNCHEZ RS, SÁNCHEZ SS. Characterization of pax1, pax9, and unxc sclerotomal genes during *xenopus laevis* embryogenesis[J]. *Dev Dyn*, 2013, 242(5): 572-579.
- [15] POHL E, AYKUT A, FILIPPO B. Emin karaca a hypofunctional PAX1 mutation causes autosomal recessively inherited otofacio-cervical syndrome[J]. *Hum Genet*, 2013, 132(11): 1321.
- [16] GRIMLEY E, DRESSLER GR. Are Pax proteins potential therapeutic targets in kidney disease and cancer? [J]. *Kidney Int*, 2018, 94(2): 259-267.
- [17] XU L, XU J, HU Z, et al. Quantitative DNA methylation analysis of paired box gene 1 and LIM homeobox transcription factor 1 α genes in cervical cancer[J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(4): 4477-4484.
- [18] FENG CY, DONG JX, CHANG WQ, et al. The progress of methylation regulation in gene expression of cervical cancer[J]. *Int J Genomics*, 2018, 2018: 8260652.
- [19] DEHN D, TORKKO KG, SHROYER KR. Human papillomavirus testing and molecular markers of cervical dysplasia and carcinoma[J]. *Cancer Cytopathol*, 2007, 111(1): 1-14.
- [20] WOODMAN CB, COLLINS SI, YOUNG LS. The natural history of cervical HPV infection: unresolved issues[J]. *Nat Rev Cancer*, 2007, 7(1): 11-22.
- [21] LIOU YL, ZHANG TL, YAN T, et al. Combined clinical and genetic testing algorithm for cervical cancer diagnosis clinical epigenetics[J]. *Clin Epigenetics*, 2016(8): 66.
- [22] KAN YY, LIOU YL, WANG HJ, et al. PAX1 Methylation as a potential biomarker for cervical cancer screening[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2014, 24(5): 928-934.
- [23] BAYLIN SB, HERMAN JG. DNA hypermethylation in tumorigenesis: epigenetics joins genetics [J]. *Trends Genet*, 2000, 16(4): 168-174.
- [24] EHRLICH M, GAMA-SOSA MA, HUANG LH, et al. Amount and distribution of 5-methylcytosine in human DNA from different types of tissues or cells[J]. *Nucleic Acids Res*, 1982(10): 2709-2721.
- [25] PISANIC TR, ATHAMANOLAP P, WANG TH. Defining, distinguishing and detecting the contribution of heterogeneous methylation to cancer heterogeneity[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2017(64): 5-17.
- [26] EHRLICH M. DNA hypomethylation in cancer cells[J]. *Epigenomics*, 2009, 1(2): 239-259.
- [27] JONES PA, BAYLIN SB. The fundamental role of epigenetic events in cancer[J]. *Nat Rev Genet*, 2002, 3(6): 415-428.
- [28] KABEKKODU SP, BHAT S, RADHAKRISHNAN R, et al. DNA promoter methylation-dependent transcription of the double C2-like domain beta (DOC2B) gene regulates tumor

- growth in human cervical cancer[J]. J Biol Chem, 2014(289): 10637-10649.
- [29] SHIFFMAN M, RODRIGUEZ AC. Heterogeneity in CIN3 diagnosis[J]. Lancet Oncol, 2008, 9(5): 404-406.
- [30] MCCREDIE MR, SHARPLES KJ, PAUL C, et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study[J]. Lancet Oncol, 2008, 9(5): 425-434.
- [31] SILVER MI, GAGE JC, SCHIFFMAN M, et al. Clinical outcomes after conservative management of cervical intraepithelial neoplasia grade 2(CIN2) in women ages 21~39 years[J]. Cancer Prev Res (Phila), 2018, 11(3): 165-170.
- [32] MASSAD LS, EINSTEIN M, HUH WK, et al. 2012 Updating guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors[J]. J Low Genit Tract Dis, 2013, 17(5 Suppl 1): S1-S27.
- [33] LI SR, WANG ZM, WANG YH, et al. Value of PAX1 methylation analysis by MS-HRM in the triage of atypical squamous cells of undetermined significance[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 16(14): 5843-5846.
- (收稿日期: 2018-11-19 修回日期: 2019-04-18)

• 综 述 •

脑膜败血伊丽莎白金菌感染引起的新生儿脑膜炎研究进展

周康华 综述, 邓 春[△]审校

(重庆医科大学附属儿童医院新生儿科, 重庆 400014)

[关键词] 脑膜; 婴儿, 新生, 疾病; 脑膜炎; 综述

DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2019.15.024 中图法分类号: R722.19

文章编号: 1009-5519(2019)15-2335-03 文献标识码: A

脑膜败血伊丽莎白金菌(EM)是一种普遍存在的革兰阴性杆菌,对多种抗菌药物耐药,易导致新生儿重症监护室院内感染暴发,其感染引起的脑膜炎并不常见,但会引起严重后遗症。因此,本文对 EM 感染和治疗、预后情况进行了综述。

1 EM 概述

EM 又称为脑膜脓毒性黄杆菌,属黄杆菌科,生活在植物、土壤和水源等自然环境和医院环境中^[1]。EM 的定义最初由 KING 在 1959 年提出,其定义经过了一系列的分类学演变^[1-2]。KING 还使用血清学方法对流行病学研究中分离的 EM 菌株进行了分型,并描述了 6 种血清型(A~F 型),其中 C 型导致脑膜炎的可能性最大^[2]。EM 是一种不发酵、不活动、氧化酶阳性的革兰阴性好氧杆菌^[1-2],其可能与氧化酶阳性的多抗性非发酵剂如假单胞菌、伯克霍尔德菌、鞘氨醇单胞菌和鞘氨醇杆菌等混为一谈,这些非发酵菌具体的属或种可能无法被鉴定^[3]。

有研究显示,EM 可以在经氯化物处理的城市供水系统中存活,通常定植在水池和水龙头中,成了医院环境中的一个潜在传染源^[4-5]。已经报道过的 EM 感染源包括含有液体的受污染医疗设备(呼吸器、插管、雾气帐篷、加湿器、新生儿孵化器、冰箱、注射器等)及受污染的手术植入装置(血管内导管和人工瓣膜)^[6]。在临床上,EM 可引起脑膜炎、脓毒症、菌血症、肺炎、心内膜炎、皮肤和软组织感染、伤口感染、腹部感染、鼻脓肿、眼部感染、鼻窦炎、支气管炎、附睾炎、透析相关腹膜炎、假体相关脓毒性关节炎^[4,7-8],该菌是一种主要感染新生儿和所有年龄段的免疫缺陷宿主的机会致病菌^[4]。

在新生儿中,脑膜炎是 EM 引起的最常见疾病之一,该病有时甚至是暴发性发生^[9-11]。EM 感染引起的新生儿脑膜炎的主要危险因素是早产,50%被感染新生儿体重不足 2 500 g^[10],其发病率逐年升高,病死率高达 57%,并会导致患儿产生严重脑部后遗症,包括脑脓肿、脑积水、耳聋和发育迟缓^[12-15]。

2 EM 感染引起的新生儿脑膜炎的暴发和控制

2.1 EM 感染引起的新生儿脑膜炎的暴发 大多数 EM 感染都发生在新生儿重症监护室,许多干预措施(气管内插管、中心和外周血管内插管等)也是在新生儿重症监护病室进行的,这些新生儿的感染往往被认为是医院内的^[9]。既往有研究报道,EM 感染引起的新生儿脑膜炎的聚集出现与许多来源有关,包括盐水、脂质和葡萄糖酸氯己定溶液、水槽、冰箱中受污染的注射器、小瓶、水龙头、喂食管、气管导管、动脉导管冲洗液、压力传感器和消毒液^[9,15-16]。

TAI 等^[17]研究显示,台湾母婴中心 3 例足月新生儿相继感染 EM,该中心在感染发生后对用于喂养准备的水进行反复测试,但均未发现该菌,再次从病房、托儿所和产房里各个地方(水槽、水龙头和冰箱把手)尤其是潮湿地区(奶瓶、奶嘴和储藏室)中收集标本进行检测。同时,加强了对新生儿母亲和工作人员的卫生教育和环境清洁,最后发现污染源是装塑料奶嘴的瓶子,将其更换为不锈钢并定期消毒后未出现 EM 感染病例。和既往报道不同,该研究所报道的暴发感染均不是由侵入性设备引发的。

2.2 EM 感染引起的新生儿脑膜炎的控制 当 EM 感染一旦出现,可立即采取以下措施预防暴发性感染出现:制订控制感染的标准措施,实施 EM 定植者的