

# 广东省和广西壮族自治区部分地区2014—2016年宋内志贺菌病原学特征分析

李柏生 陈柳军 柯碧霞 林洁敏 徐励琴 谭海玲 何冬梅 梁宇恒  
柯昌文 张永慧

511430 广州,广东省疾病预防控制中心病原微生物检验所(李柏生、柯碧霞、谭海玲、何冬梅、梁宇恒、柯昌文、张永慧); 545007 广西壮族自治区柳州市疾病预防控制中心微生物检验科(陈柳军); 515041 广东省汕头市疾病预防控制中心微生物检验科(林洁敏); 516001 广东省惠州市疾病预防控制中心微生物检验科(徐励琴)

通信作者:张永慧, Email:zyh@cdcp.org.cn

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2017.11.021

**【摘要】 目的** 了解2014—2016年广东省和广西壮族自治区部分地区宋内志贺菌暴发分离株及散发分离株的病原学特征。**方法** 对2014—2016年广东省和广西壮族自治区柳州市分离的14株宋内志贺菌暴发菌株和6株散发菌株进行抗生素敏感性试验和PFGE分析,并选择其中6株代表菌株进行全基因组测序,与NCBI上获取的51株国内外宋内志贺菌的基因组进行遗传进化分析。**结果** 抗生素敏感性检测结果显示,试验菌株对氨苄西林、四环素、庆大霉素、复方新诺明和萘啶酸有较高的耐药性,对阿奇霉素、氯霉素和亚胺培南完全敏感。PFGE分子分型显示,不同地区不同来源的分离株之间PFGE指纹图谱有很高的相似性(93.2%),基于全基因组的遗传进化分析显示,广东省和广西壮族自治区柳州市的宋内志贺菌分离株同处在一个进化分支上,与来自韩国的菌株亲缘关系最为接近。**结论** 广东省和广西壮族自治区部分地区分离的宋内志贺菌对常用抗生素具有较高的耐药性,对阿奇霉素、氯霉素和亚胺培南有较高的敏感性。试验菌株之间具有相似的PFGE指纹图谱,遗传进化关系相近。

**【关键词】** 宋内志贺菌;病原学特征;脉冲场凝胶电泳;全基因组测序

**基金项目:**广东省科技计划项目(2014A020219004)

**Etiologic characteristics of *Shigella sonnei* strains isolated from some areas of Guangdong province and Guangxi Zhuang Autonomous Region of China, 2014–2016** Li Baisheng, Chen Liujun, Ke Bixia, Lin Jiemin, Xu Liqin, Tan Hailing, He Dongmei, Liang Yuheng, Ke Changwen, Zhang Yonghui  
Microbiology Department, Guangdong Provincial Center for Disease Control and Prevention, Guangzhou 511430, China (Li BS, Ke BX, Tan HL, He DM, Liang YH, Ke CW, Zhang YH); Microbiology Department, Liuzhou Prefecture Center for Disease Control and Prevention, Liuzhou 545007, China (Chen LJ); Microbiology Department, Shantou Prefecture Center for Disease Control and Prevention, Shantou 515041, China (Lin JM); Microbiology Department, Huizhou Prefecture Center for Disease Control and Prevention, Huizhou 516001, China (Xu LQ)

Corresponding author: Zhang Yonghui, Email: zyh@cdcp.org.cn

**【Abstract】 Objective** To investigate the etiologic characteristics of *Shigella (S.) sonnei* strains causing outbreaks and sporadic cases in some areas of Guangdong province and Guangxi Zhuang Autonomous Region during 2014–2016. **Methods** Fourteen *S. sonnei* strains isolated from outbreaks and 6 *S. sonnei* strains from sporadic cases from Guangdong and Liuzhou of Guangxi Zhuang Autonomous Region were tested for antimicrobial resistance and analyzed by pulsed-field gel electrophoresis (PFGE). Six typical strains were selected for whole genome sequencing typing and compared with 51 strains isolated both at home and abroad from NCBI genome database. **Results** The antibiotic resistance test indicated the isolates had high resistance rate to ampicillin, tetracycline, gentamicin, trimethoprim/sulfamethoxazole and nalidixic acid, while sensitive to azithromycin, chloramphenicol and imipenem. PFGE showed high similarity (93.2%) among the strains isolated from different areas. The whole genome sequencing analysis also revealed that all the typical strains were

clustered into a same evolution branch, close to some strains from Korea. **Conclusions** The *S. sonnei* strains isolated from some areas of Guangdong and Guangxi Zhuang Autonomous Region showed high resistance to commonly used antibiotics, but they were sensitive to azithromycin, chloramphenicol and imipenem. The isolates in this study also showed similar PFGE patterns and close phylogenetic evolution.

**[Key words]** *Shigella sonnei*; Etiology characteristic; Pulsed-field gel electrophoresis; Whole genome sequencing

**Fund program:** Guangdong Province Science and Technology Plan Projects (2014A020219004)

近年来宋内志贺菌的流行比例在逐年上升<sup>[1]</sup>。2014—2016年广东省在惠州、清远和汕头市分别发生3起宋内志贺菌暴发事件。与此同时,邻近的广西壮族自治区柳州市也在2015年和2016年发生2起宋内志贺菌感染暴发,为了进一步了解这几起宋内志贺菌暴发分离株的耐药特征、分子遗传特征及亲缘关系,本研究将暴发事件中分离到的14株宋内志贺菌与常规监测分离到的6株宋内志贺菌进行了抗生素敏感性试验、PFGE聚类分析,并选择6株代表性菌株进行全基因组测序分析。

## 材料与方法

1. 菌株及试剂来源:2014—2016年广东省和广西壮族自治区柳州市宋内志贺菌暴发分离株14株和散发分离株6株。选择性分离培养基选用SS培养基(北京陆桥技术股份有限公司),志贺菌分型血清购自日本Denka Seiken公司,所有试剂均在有效期内使用。

2. 抗生素敏感性试验:采用最低抑菌浓度法(MIC法),选择12种抗生素(氨苄西林、氨苄西林/舒巴坦、头孢唑啉、头孢噻肟、亚胺培南、庆大霉素、阿奇霉素、四环素、氯霉素、萘啶酸、环丙沙星和复方新诺明)。药敏试验采用ATCC25922大肠埃希菌做质控菌株,结果采用WHONET 5.4软件进行录入和分析。

3. 细菌DNA提取:细菌基因组DNA提取采用DNA min Kit(德国Qiagen公司),按试剂盒操作手册进行提取,核酸的浓度用Qubit DNA-HS进行定量,经测定所有样品的A260/A280比值均在1.8~2.0之间,基因组DNA的浓度>100 ng/μl,每个样品的最终体积是50 μl。

4. PFGE分型:参照美国PulseNet宋内志贺菌PFGE标准操作方法,用Xba I内切酶消化基因组DNA后进行PFGE,并通过BioNumerics v6.6软件分析图谱,方法采用非加权组平均法(unweighted pair group method using arithmetic averages),聚类相似性系数采用距离法计算,得到菌株带型相似性的聚类分析树。

5. 基因组测序和序列拼接:全基因组测序在Iontorrent PGM平台上完成,测序文库为200 bp,测序深度为100~200 X。本研究将获得的菌株全基因组测序reads在CLC Genomics Workbench v9.5.3平台上进行de novo方式拼接和组装。组装产生的contigs进一步进行耐药基因和毒力基因的鉴定和分析,应用在线分析工具ResFinder,采用Blast方法,将contigs上传比对分析,选择核苷酸相似度匹配参数为80%~100%,输出匹配度最高的基因<sup>[2]</sup>。

6. 基于WGS-SNPs进化分析:将6株代表性菌株的基因组与NCBI上获得的其他51株全基因组序列(表1)使用kSNP3进行全基因组的单核苷酸多态性(SNPs)(wg-SNPs)鉴定和构建最大似然树进化分析<sup>[3]</sup>。首先应用kSNP3的Kchooser工具对输入的57个全基因组进行计算,参数设置为默认,筛选出最合适的k-mer值为k19,并以k-mer 19为计算参数,鉴定出核心SNPs,并以核心SNPs组成的序列构建最大似然树。

## 结果

1. 菌型复核鉴定和抗生素敏感性分析:20株志贺菌经传统生化反应和血清学凝集试验鉴定均为D群宋内志贺菌。抗生素敏感性分析显示,20株菌对氨苄西林、四环素、庆大霉素的耐药率均为100.0%、对复方新诺明和萘啶酸的耐药率为94.7%、对氨苄西林/舒巴坦和头孢唑啉的耐药率为58.0%、对头孢噻肟的耐药率为42.1%、对阿奇霉素、氯霉素和亚胺培南敏感(表2)。多重耐药分析显示,全部菌株均对β-内酰胺类、氨基糖苷类和四环素类抗生素同时耐药。其中有7株对5类8种抗生素同时耐药,耐药谱为β-内酰胺类(氨苄西林+氨苄西林/舒巴坦+头孢唑啉+头孢噻肟)+氨基糖苷类(庆大霉素)+四环素类(四环素)+喹诺酮类(萘啶酸)+磺胺类(复方新诺明)。

2. PFGE聚类分析:广东省的3起暴发菌株带型均不一致(分别属于Cluster A、Cluster C、Cluster D);广西壮族自治区柳州市的2起暴发菌株带型不一致(分别属于Cluster A、Cluster B);其中2016年汕头市

表1 51株来自NCBI的宋内志贺菌菌株

菌株编号	血清型别	分离国家/地区	分离年份	GenBank 编号
Sonnei_Belgium_2008	宋内志贺菌	比利时	2008	GCA_001251735.1
Sonnei_Brazil_1997	宋内志贺菌	巴西	1997	GCA_001248175.1
Sonnei_Brazil_2000	宋内志贺菌	巴西	2000	GCA_001248785.1
Sonnei_BurkinaFaso_2006	宋内志贺菌	布基纳法索	2006	GCA_001251395.1
Sonnei_Cameroon_1973	宋内志贺菌	喀麦隆	1973	GCA_001250495.1
Sonnei_China_2005	宋内志贺菌	中国	2015	GCA_000092525.1
Sonnei_Cuba_2003	宋内志贺菌	古巴	2003	GCA_001249065.1
Sonnei_Denmark_1945	宋内志贺菌	丹麦	1945	GCA_001253215.1
Sonnei_Dominican Republic_2006	宋内志贺菌	多米尼加	2006	GCA_001258175.1
Sonnei_Egypt_2005	宋内志贺菌	埃及	2005	GCA_001246015.1
Sonnei_Egypt_2006	宋内志贺菌	埃及	2006	GCA_001253675.1
Sonnei_France_1996	宋内志贺菌	法国	1996	GCA_001247155.1
Sonnei_France_2011	宋内志贺菌	法国	2011	GCA_001246585.1
Sonnei_French Guiana_1998	宋内志贺菌	法属圭亚那	1998	GCA_001247735.1
Sonnei_French Guiana_2006	宋内志贺菌	法属圭亚那	2006	GCA_001254615.1
Sonnei_South Korea_1979	宋内志贺菌	韩国	1979	GCA_001254295.1
Sonnei_South Korea_1991	宋内志贺菌	韩国	1991	GCA_001255435.1
Sonnei_South Korea_1994	宋内志贺菌	韩国	1994	GCA_001250655.1
Sonnei_South Korea_1998	宋内志贺菌	韩国	1998	GCA_001259175.1
Sonnei_South Korea_1999	宋内志贺菌	韩国	1999	GCA_001518855.1
Sonnei_South Korea_2003	宋内志贺菌	韩国	2003	GCA_001260315.1
Sonnei_SriLanka_2004	宋内志贺菌	斯里兰卡	2004	GCA_001248485.1
Sonnei_Sweden_1945	宋内志贺菌	瑞典	1945	GCA_001249045.1
Sonnei_Sweden_1947	宋内志贺菌	瑞典	1947	GCA_001251255.1
Sonnei_Tanzania_2004	宋内志贺菌	坦桑尼亚	2004	GCA_001261375.1
Sonnei_United Kingdom_2009	宋内志贺菌	英国	2009	GCA_001245685.1
Sonnei_United Kingdom_2014	宋内志贺菌	英国	2014	GCA_001247645.1
Sonnei_USA_1994	宋内志贺菌	美国	1994	GCA_001252515.1
Sonnei_USA_1995	宋内志贺菌	美国	1995	GCA_001254135.1
Sonnei_USA_2013	宋内志贺菌	美国	2013	GCA_001558295.1
Sonnei_USA_2014	宋内志贺菌	美国	2014	GCA_001471365.1
Sonnei_USA_2015	宋内志贺菌	美国	2015	GCA_001688975.1
Sonnei_Uzbekistan_2005	宋内志贺菌	乌兹别克斯坦	2005	GCA_001258415.1
Sonnei_Haiti_2006	宋内志贺菌	海地	2006	GCA_001260795.1
Sonnei_Haiti_2015	宋内志贺菌	海地	2015	GCA_001184135.1
Sonnei_Iran_2003	宋内志贺菌	伊朗	2003	GCA_001257815.1
Sonnei_Israel_2003	宋内志贺菌	以色列	2003	GCA_001245775.1
Sonnei_Israel_2008	宋内志贺菌	以色列	2008	GCA_001245885.1
Sonnei_Japan_1964	宋内志贺菌	日本	1964	GCA_000188795.2
Sonnei_Kenya_2004	宋内志贺菌	肯尼亚	2004	GCA_001246385.1
Sonnei_Kenya_2015	宋内志贺菌	肯尼亚	2015	GCA_000815505.1
Sonnei_Lebanon_2010	宋内志贺菌	黎巴嫩	2010	GCA_001443165.1
Sonnei_Madagascar_1998	宋内志贺菌	马达加斯加	1998	GCA_001248255.1
Sonnei_Madagascar_2000	宋内志贺菌	马达加斯加	2000	GCA_001259615.1
Sonnei_Mexico_1998	宋内志贺菌	墨西哥	1998	GCA_001252535.1
Sonnei_Morocco_2005	宋内志贺菌	摩洛哥	2005	GCA_001253635.1
Sonnei_Morocco_2006	宋内志贺菌	摩洛哥	2006	GCA_001254155.1
Sonnei_Nepal_2006	宋内志贺菌	尼泊尔	2006	GCA_001260755.1
Sonnei_Peru_2005	宋内志贺菌	秘鲁	2005	GCA_001258815.1
Sonnei_Senegal_2003	宋内志贺菌	塞内加尔	2003	GCA_001252295.1
Sonnei_Senegal_2006	宋内志贺菌	塞内加尔	2006	GCA_001255175.1

暴发菌株和2015年柳州市暴发菌株带型一致(Cluster A),而且与2株广东省散发菌株带型一致;4株柳州市的散发菌株带型一致(Cluster E),与暴发菌株带型不同(93.2%相似度,仅存在2条带的差

的小分支。

异);5起暴发的菌株带型之间的条带差异数在1~2条之间(图1)。

3. 全基因组测序分析:选择其中6株代表性分离株(5起暴发菌株各挑选1株,散发菌株随机挑选1株)进行全基因组测序,按 *de novo* 进行组装,将组装好的 contigs 上传至国际基因组流行病学中心进行耐药基因和毒力基因的鉴定和分析。经 *in silico* MLST 分析,这6株代表性分离株具有相同的 MLST 序列型,为 ST-152(*purA-7, mdh-14, recA-7, gyrB-7, adk-11, icl-1, fumC-63*)。耐药基因鉴定显示均携带四环素、氨基糖苷类、磺胺类和β-内酰胺类耐药基因,与表型耐药检测的结果一致,同时也均携带了常见的志贺菌毒力基因(表3)。

进一步将这6株宋内志贺菌的基因组序列与NCBI上已公布的其他国家和地区51个全基因组代表序列采用 kSNP3 软件基于 wg-SNPs 构建系统发育树结果显示,6株分析菌株通过 wg-SNPs 分析进一步区分开。与其他国家和地区宋内志贺菌株相比,中国广东省和广西壮族自治区柳州市的全部的6株宋内志贺菌代表株均处于同一个分支上,与2005年分离自中国的1株菌株和1998年和1999年韩国分离的菌株聚集成簇。广东省和广西壮族自治区柳州市的宋内志贺菌株又可进一步分为多个不同

讨 论

广东省和广西壮族自治区部分地区分离的宋内

表 2 2014—2016 年 20 株宋内志贺菌分离株  
抗生素敏感性分析

抗生素	耐药率(%)	中介率(%)	敏感率(%)
AMP	100.0	0.0	0.0
AMS	58.0	42.0	0.0
CFZ	58.0	10.5	31.5
CTX	42.1	15.8	42.1
IPM	0.0	0.0	100.0
GEN	100.0	0.0	0.0
TET	100.0	0.0	0.0
SXT	94.7	0.0	5.3
NAL	94.7	0.0	5.3
CIP	0.0	73.7	26.3
AZM	0.0	0.0	100.0
CHL	0.0	0.0	100.0

注:AMP:氨苄西林;AMS:氨苄西林/舒巴坦;CFZ:头孢唑啉;  
CTX:头孢噻肟;IPM:亚胺培南;GEN:庆大霉素;TET:四环素;  
SXT:复方新诺明;NAL:萘啶酸;CIP:环丙沙星;AZM:阿奇霉素;  
CHL:氯霉素

志贺菌分离株的耐药问题十分严重,对 5 类 8 种抗生素存在不同程度的耐药。有研究表明,我国志贺菌在 1991—2000 年间对氨苄西林、庆大霉素、复方新诺明和氯霉素的耐药率分别为 53.0%、13.0%、62.0% 和 18.0%<sup>[4]</sup>。最近有研究显示,宋内志贺菌对这 4 种抗生素的耐药率有所增加<sup>[5-6]</sup>。从美国耐药监测网公布的 2003—2012 年志贺菌耐药情况看,其对庆大霉

素和头孢曲松的耐药率均未超过 1.1%,并且氨苄西林、四环素和复方新诺明的耐药性呈缓慢下降趋势<sup>[7-8]</sup>。本研究中,不同地区分离的暴发菌株对氨苄西林、庆大霉素、复方新诺明和氯霉素的耐药率分别为 100.0%、100.0%、94.7% 和 0。因此需加强抗生素的规范使用和监测。

PFGE 聚类分析显示,2014—2016 年广东省的 3 起暴发分离株与广西壮族自治区柳州市 2 起暴发分离株的 PFGE 指纹图谱具有很高的相似度,提示暴发分离株之间的亲缘关系很近。广西壮族自治区柳州市散发分离株则比暴发分离株明显多出 1 个条带,并且散发分离株具有高度一致的 PFGE 指纹图谱,且散发菌株在分离时间和地点都比较分散,并无紧密关联性。总体来看,暴发分离株与散发分离株的 PFGE 指纹图谱的相似度高达 93.2%,提示暴发菌株和散发菌株之间具有相近的亲缘关系。每起菌痢暴发事件分离株之间具有完全一致的 PFGE 指纹图谱,而不同暴发事件分离株之间则又存在细微的差别,与流行病学调查结果相互印证,提示同一起暴发事件分离株具有同源性。此外,柳州市的 1 起宋内志贺菌暴发分离株与广东省汕头地区的宋内志贺菌暴发分离株以及广东省常规监测中分离到的散发分

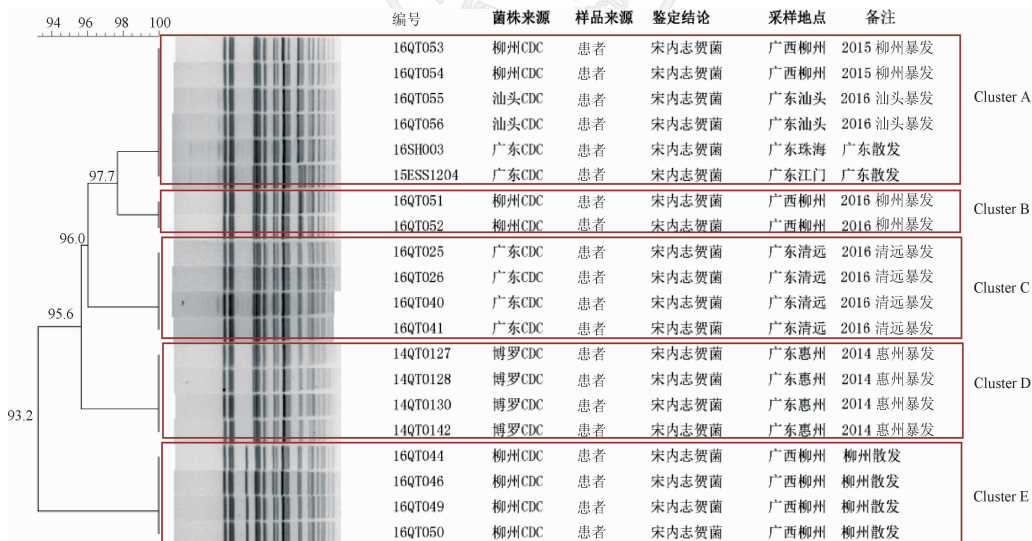


图 1 2014—2016 年 20 株宋内志贺菌暴发分离株 PFGE 聚类分析

表 3 6 株代表性分离株经国际基因组流行病学中心鉴定的耐药基因和毒力基因

菌株编号	抗生素耐药基因				毒力基因
	四环素	氨基糖苷类	磺胺类	β-内酰胺类	
16QT025	<i>tet(A)</i>	<i>aac(3)-IId, aadA1, strA, strB</i>	<i>dfpA1, dfpA12, sul2</i>	<i>blaTEM-1B</i>	<i>virF, gad, capU, sigA, senB, lpfA, ipaD</i>
16SH003	<i>tet(A)</i>	<i>aac(3)-IId, aadA5, aadA1, strA, strB</i>	<i>dfpA1, frA17, sul1, sul2</i>	<i>blaCTX-M-14</i>	<i>virF, gad, capU, sigA, senB, lpfA, ipaD, celB</i>
16QT055	<i>tet(A)</i>	<i>aac(3)-IId, aadA5, aadA1, strA, strB</i>	<i>dfpA1, frA17, sul1, sul2</i>	<i>blaCTX-M-14</i>	<i>gad, sigA, senB, lpfA, celB</i>
16QT051	<i>tet(A)</i>	<i>aac(3)-IId, aadA1, strA, strB</i>	<i>dfpA1, sul2</i>	<i>blaCTX-M-14</i>	<i>gad, capU, sigA, senB, lpfA, ipaD</i>
16QT044	<i>tet(A)</i>	<i>aac(3)-IId, aadA1, strA, strB</i>	<i>dfpA1, dfpA12, sul2</i>	<i>blaTEM-1B</i>	<i>gad, sigA, senB, lpfA</i>
15ESS1204	<i>tet(A)</i>	<i>aadA1, strA, strB</i>	<i>dfpA1, sul2</i>	<i>blaCTX-M-55</i>	<i>gad, sigA, senB, lpfA</i>

离株的 PFGE 指纹图谱完全一致,但没有流行病学调查提示这 2 起暴发之间有任何的关联,以及散发分离株与暴发分离株之间的联系。因此,PFGE 仅反映了病原菌基因组的局部遗传信息,在识别遗传特征相近的菌株时分辨率有限,要精确区分这类菌株之间的遗传关系,需要借助更高分辨率的分型方法。

与其他国家和地区的宋内志贺菌株相比,中国广东省和广西壮族自治区柳州市的 6 株宋内志贺菌代表株均处于同一个分支上,与来自韩国 1998 年和 1999 年分离的菌株亲缘关系最为接近。同时,本次分析的菌株又可进一步分为多个不同的小分支,提示 2014—2016 年广东省和广西壮族自治区柳州市发生的 5 起宋内志贺菌暴发是由不同的克隆株引起的。从本研究也可以看出,通过全基因组测序分析,不仅可以准确地鉴定出菌株携带的全部耐药基因和毒力基因,还可将具有一致或高度相似的 PFGE 指纹图谱的分离株通过 wg-SNPs 分析进一步区分开,提示基于基因组的 wg-SNPs 分析具有很高的分辨率,可用于菌株的精确溯源和暴发识别。

利益冲突 无

#### 参 考 文 献

- [1] Chang ZL, Lu ST, Chen LH, et al. Causative species and serotypes of shigellosis in mainland China: systematic review and Meta-analysis [J]. PLoS One, 2012, 7 (12) : e52515. DOI: 10.1371/journal.pone.0052515.
- [2] Zankari E, Hasman H, Cosentino S, et al. Identification of acquired antimicrobial resistance genes [J]. J Antimicrob Chemother, 2012, 67(11) : 2640–2644. DOI: 10.1093/jac/dks261.
- [3] Gardner SN, Slezak T, Hall BG. kSNP 3.0: SNP detection and phylogenetic analysis of genomes without genome alignment or reference genomes [J]. Bioinformatics, 2015, 31 (17) : 2877–2878. DOI: 10.1093/bioinformatics/btv271.
- [4] Wang XY, Tao FB, Xiao DL, et al. Trend and disease burden of bacillary dysentery in China (1991–2000) [J]. Bull World Health Organ, 2006, 84(7) : 561–568. DOI: 10.2471/BLT.05.023853.
- [5] 赵嘉咏, 张白帆, 穆玉姣, 等. 河南省 2011—2014 年 D 群宋内志贺菌病原学监测与分子流行病学研究 [J]. 中华流行病学杂志, 2016, 37(4) : 558–562. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254–6450. 2016.04.024.  
Zhao JY, Zhang BF, Mu YJ, et al. Surveillance on the etiology and molecular epidemiology of *Shigella sonnei* isolated in Henan province from 2011 to 2014 [J]. Chin J Epidemiol, 2016, 37(4) : 558–562. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254–6450.2016.04.024.
- [6] 黄一灵, 黄珮珺, 张洁心, 等. 2007 至 2011 年江苏地区宋内志贺菌整合子流行及耐药机制的研究 [J]. 中华检验医学杂志, 2015, 38(8) : 570–572. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009–9158.2015.08.016.  
Huang YL, Huang PJ, Zhang JX, et al. Study on the integron and antibiotic resistance of *Shigella sonnei* isolated in Jiangsu province from 2007 to 2011 [J]. Chin J Lab Med, 2015, 38(8) : 570–572. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009–9158.2015.08.016.
- [7] Shiferaw B, Solghan S, Palmer A, et al. Antimicrobial susceptibility patterns of *Shigella* isolates in Foodborne Diseases Active Surveillance Network (FoodNet) sites, 2000–2010 [J]. Clin Infect Dis, 2012, 54 Suppl 5 : S458–463. DOI: 10.1093/cid/cis230.
- [8] NARMS. Human isolates final report, 2012 [R]. Atlanta, Georgia: US Department of Health and Human Services, 2014.

(收稿日期: 2017-05-02)

(本文编辑: 万玉立)

## · 征 订 启 事 ·

### 本刊 2018 年征订启事

《中华流行病学杂志》是由中华医学会主办的流行病学及其相关学科的高级专业学术期刊。以从事预防医学、基础医学、临床医学及流行病学科研与教学的工作者为读者对象。按照理论与实际应用相结合的原则,报道国内流行病学领域内重要的科研成果,重视现场流行病学调查和监测,展示与流行病学相关的实验室研究,报道临床流行病学研究,综合反映疾病预防控制工作中的热点和重点问题。主要栏目:述评、专家论坛、现场流行病学、监测、实验室研究、临床流行病学、基础理论与方法、综述等。《中华流行病学杂志》被 Medline/PubMed、中文核心期刊要目总览、中国科学引文数据库(CSCD)等国内外重要生物医学数据库、检索系统收录,是中国科技核心期刊。荣获百种中国杰出学术期刊(2012—2015 年),中国最具国际影响力学术期刊(2014—2016 年),中国精品科技期刊(2014—2017 年)等。

全年出版 12 期,每期定价 20 元,全年 240 元,由全国各地邮局统一订阅,邮发代号:2-73;还可登录中华医学网(<http://medline.org.cn/>)“商城”(<http://medline.org.cn/mall/index.do>)和微信公众号“中华医学会杂志社会俱乐部(微信号:cmclub)”的“商城”进行订阅。中华流行病学杂志编辑部地址:北京昌平区昌百路 155 号传染病所 B115,邮编:102206,电话(传真):010-58900730, Email:zhlx1981@sina.com。欢迎广大读者踊跃投稿(<http://chinaepi.icdc.cn>),积极订阅。