

· 合理用药 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.20.024

某院儿童呼吸道感染病原菌分布情况及耐药性变迁*

蔡惠惠, 张莉, 王义俊[△], 赵水娣

(南京医科大学第二附属医院, 江苏 南京 210011)

摘要:目的 为临床合理应用儿童呼吸道感染抗菌药物提供依据。方法 对医院2014年至2017年儿科住院患儿痰标本中检出的常见病原菌分布和药物敏感性试验结果进行回顾性分析。结果 共检出1414株细菌,其中革兰阳性菌819株(57.93%),以金黄色葡萄球菌、肺炎链球菌为主;革兰阴性菌595株(42.08%),以大肠埃希菌、流感嗜血杆菌和肺炎克雷伯菌为主。金黄色葡萄球菌在呼吸道标本中检出率最高(25.2%),耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)平均检出率为19.7%,以2015年检出率最高(25.7%),未发现万古霉素及利奈唑胺耐药的金黄色葡萄球菌和肺炎链球菌。肺炎链球菌对红霉素和四环素高度耐药,2017年肺炎链球菌对青霉素耐药率为1.7%;超广谱 β 内酰胺酶(ESBL)平均检出率,大肠埃希菌为48.1%,肺炎克雷伯菌为31.4%,均呈逐年下降趋势;大肠埃希菌对亚胺培南的耐药率2016年上升到7%以上,肺炎克雷伯菌对亚胺培南的耐药率为7.7%~17.6%;流感嗜血杆菌 β 内酰胺酶检出率为53.6%。结论 该院儿童呼吸道感染常见病原菌的耐药现象较普遍,尤其是MRSA、碳青霉烯类耐药大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌的检出,对临床抗感染治疗构成严重威胁,需加强儿科临床耐药监测和及时采取有效措施控制感染。

关键词:儿童;呼吸道感染;病原菌;耐药性;抗菌药物;抗感染治疗;合理用药

中图分类号:R969.3;R978.1

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)20-0067-03

Distribution and Drug Resistance Profile of Pathogens in Children with Respiratory Tract Infection

CAI Huihui, ZHANG Li, WANG Yijun, ZHAO Shuidi

(The Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu, China 210011)

Abstract: Objective To provide evidence for the rational use of antibiotics in children with respiratory tract infections. Methods The distribution of common pathogenic bacteria isolated from sputum specimens of pediatric inpatients in our hospital from 2014 to 2017 and the results of drug sensitivity tests were retrospectively analyzed. Results A total of 1 414 strains of bacteria were detected, of which 819(57.93%) strains were gram-positive bacteria, mainly *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pneumoniae*, 595(42.08%) strains were gram-negative bacteria, mainly *Escherichia coli*, *Haemophilus influenza* and *Klebsiella pneumoniae*. *Staphylococcus aureus* had the highest detection rate(25.2%) in respiratory specimens. The average detection rate of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) was 19.7%, with the highest detection rate in 2015(25.7%). No vancomycin- and linezolid-resistant *Staphylococcus aureus* or *Streptococcus pneumoniae* were found. *Streptococcus pneumoniae* was highly resistant to erythromycin and tetracycline, and the resistance rate of *Streptococcus pneumoniae* to penicillin was 1.7% in 2017. The average detection rate of extended-spectrum β -lactamase (ESBL) was 48.1% in *Escherichia coli* and 31.4% in *Klebsiella pneumoniae*, which showed a decreasing trend year by year. The resistance rate of *Escherichia coli* to imipenem increased to more than 7% by 2016, and that of *Klebsiella pneumoniae* to imipenem was in the range of 7.7% - 17.6%. The detection rate of β -lactamase in *Haemophilus influenza* was 53.6%. Conclusion Drug resistance of common pathogens in children with respiratory tract infections is common in our hospital, especially the detection of MRSA, carbapenem-resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*, which poses a serious threat to clinical anti-infective therapy. It is necessary to strengthen clinical drug resistance monitoring in pediatrics and take effective measures to control infection in time.

Key words: children; respiratory tract infection; pathogens; drug resistance; antibiotics; anti-infective therapy; rational drug use

近年来,随着抗菌药物的大量使用,病原菌的耐药性也逐渐增强,且儿科抗菌药物使用的局限性,更增加了治疗难度^[1]。本研究中分析了医院2014年至2017年儿童呼吸道感染病原菌的分布情况及其对常用抗菌药物的耐药性,以促进临床合理用药。现报道如下。

1 材料与方法

1.1 菌株来源

菌株来源于医院儿童医学中心2014年至2017年

送检的合格痰液及咽拭子呼吸道标本中分离的细菌,共分离1414株,其中痰标本1251株,咽拭子标本163株,排除同一患者相同部位的重复菌株。

1.2 细菌鉴定与药物敏感性试验

按《全国临床检验操作规程》常规方法进行。经细菌鉴定仪鉴定,采用自动最低抑菌浓度(MIC)法测定及纸片琼脂扩散法(Kirby-Bauer法)进行药物敏感性试验(简称药敏试验)。按2014版美国临床实验室标准化研

*基金项目:江苏省药学会—奥赛康医院药学基金立项课题[A201603]。

第一作者:蔡惠惠,女,硕士研究生,副主任药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)vivian_njmu@sina.cn。

[△]通信作者:王义俊,男,主任药师,硕士研究生导师,研究方向为抗菌药物的合理应用,(电话)025-58509671。

究所(CLSI)标准判断,以金黄色葡萄球菌 ATCC25923、大肠埃希菌 ATCC25922、铜绿假单胞菌 ATCC27853、肺炎链球菌 ATCC49619 和流感嗜血杆菌 ATCC49247 为质控菌。经苯唑西林纸片测定抑菌圈直径 ≤ 19 mm 的肺炎链球菌菌株,用青霉素 E 试验条测定其 MIC 值,按非脑膜炎分离株静脉给药标准判断青霉素敏感性。采用头孢硝噻吩纸片检测流感嗜血杆菌 β 内酰胺酶,按 CLSI 推荐的纸片法筛选和酶抑制剂增强确证试验检测大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌中产超广谱 β 内酰胺酶(ESBL)菌株。

1.3 统计学处理

采用 WHONET 5.6 统计学软件分析。

2 结果与分析

结果见表 1 至表 4。

3 讨论

2014 年至 2017 年,我院儿童呼吸道标本的分离菌中革兰阴性菌多于革兰阳性菌。2014 年,大肠埃希菌检出率居首,但 2015 年至 2017 年金黄色葡萄球菌的检出率上升至第 1 位,革兰阴性菌中占前 3 位的有大肠埃希菌、流感嗜血杆菌、肺炎克雷伯菌;革兰阳性菌中主要有金黄色葡萄球菌和肺炎链球菌,与成人有所不同^[2]。

我院儿童呼吸道肺炎链球菌检出率自 2015 年开始不断上升,肺炎链球菌是引起儿童细菌性肺炎和脑膜炎的最常见病原菌^[3]。根据 CHINET 细菌耐药监测网数据^[4],2017 年非脑膜炎分离肺炎链球菌青霉素药敏试验中,儿童株青霉素敏感肺炎链球菌(PSSP)检出率较成人低,但青霉素不敏感肺炎链球菌(PNSP)[包括青霉素中介肺炎链球菌(PISP)和青霉素耐药肺炎链球菌(PRSP)]

表 1 我院 2014 年至 2017 年儿童病原菌分布及构成比

排序	2014 年(n=408)			2015 年(n=362)			2016 年(n=304)			2017 年(n=340)		
	细菌名称	菌株数	构成比(%)	细菌名称	菌株数	构成比(%)	细菌名称	菌株数	构成比(%)	细菌名称	菌株数	构成比(%)
1	大肠埃希菌	97	23.77	金黄色葡萄球菌	105	29.01	金黄色葡萄球菌	81	26.64	金黄色葡萄球菌	97	28.53
2	金黄色葡萄球菌	73	17.89	流感嗜血杆菌	63	17.40	肺炎链球菌	45	14.80	肺炎链球菌	58	17.06
3	肺炎克雷伯菌	56	13.73	大肠埃希菌	54	14.92	流感嗜血杆菌	45	14.80	大肠埃希菌	43	12.65
4	肺炎链球菌	50	12.25	肺炎链球菌	39	10.77	肺炎克雷伯菌	43	14.14	流感嗜血杆菌	31	9.12
5	流感嗜血杆菌	37	9.07	肺炎克雷伯菌	34	9.39	大肠埃希菌	39	12.83	肺炎克雷伯菌	26	7.65
6	鲍曼不动杆菌	21	5.15	铜绿假单胞菌	18	4.97	鲍曼不动杆菌	11	3.62	表皮葡萄球菌	17	5.00
7	铜绿假单胞菌	20	4.90	鲍曼不动杆菌	14	3.87	铜绿假单胞菌	9	2.96	铜绿假单胞菌	11	3.24
8	阴沟肠杆菌	19	4.66	产气肠杆菌	8	2.21	阴沟肠杆菌	6	1.97	鲍曼不动杆菌	9	2.65
9	产气肠杆菌	13	3.19	阴沟肠杆菌	7	1.93	嗜麦芽窄食单胞菌	5	1.64	阴沟肠杆菌	7	2.06
10	琼氏不动杆菌	6	1.47	粘质沙雷菌	3	0.83	产气肠杆菌	3	0.99	人葡萄球菌	6	1.76
	其他	16	3.92	其他	17	4.70	其他	17	5.59	其他	35	10.29

表 2 金黄色葡萄球菌及肺炎链球菌对常用抗菌药物的耐药率(%)

药品名称	金黄色葡萄球菌				药品名称	肺炎链球菌			
	2014 年	2015 年	2016 年	2017 年		2014 年	2015 年	2016 年	2017 年
苯唑西林	23.3	25.7	23.5	20.6	复方磺胺甲噁唑	0	17.9	6.7	72.4
复方磺胺甲噁唑	0	0	2.5	7.2	红霉素	100.0	100.0	97.8	98.3
红霉素	58.9	41.9	46.9	44.3	利奈唑胺	0	0	0	0
环丙沙星	8.2	6.7	11.1	3.1	美洛培南	16.0	13.5	40.0	36.2
克林霉素	17.8	9.5	14.8	13.4	青霉素 G	0	0	0	1.7
奎奴普汀/达福普汀	0	0	0	0	四环素	88.0	94.6	93.3	91.4
利福平	0	0	0	0	头孢噻肟	22.0	11.1	42.2	34.5
利奈唑胺	0	0	0	0	万古霉素	0	0	0	0
青霉素 G	97.2	93.3	91.4	97.9	头孢曲松	36.0	19.2	42.2	32.8
四环素	11.0	12.4	12.3	9.3	左氧氟沙星	0	0	0	0
万古霉素	0	0	0	0	阿莫西林	19.0	15.0	0	0
左氧氟沙星	8.2	6.7	11.1	3.1	厄他培南	0	0	0	0
莫西沙星	8.2	5.7	7.4	3.1	氯霉素	6.0	10.8	4.4	3.4
庆大霉素	5.5	1.0	4.9	6.2	莫西沙星	0	0	0	0
替加环素	0	0	0	0	泰利霉素	0	0	0	0

检出率则较成人高,其中儿童 PRSP 检出率为 2.2%。本监测结果显示,2017 年我院亦检出 PRSP,且与 CHINET 检出水平相差不大,未发现万古霉素、利奈唑胺耐药株。不同地区或医院儿童的相关报道存在差异,PNSP 对头孢噻肟、头孢吡肟和美罗培南,以及甲氧苄啶-磺胺甲噁唑的不敏感率高于 PSSP 菌株^[5],临床应根据检测结果合理选择抗菌药物进行抗感染治疗。4 年间,我院金黄色葡萄球菌中 MRSA 的检出率波动于 20.6%~25.7%,与以往儿童 MRSA 总检出率相当^[2]。但有儿童医院 MRSA 的检出率已高达 47.1%^[4],儿童分离金黄色葡萄球菌中 MRSA 的检出率呈上升趋势应引起重视,防止此类耐药菌株在患儿中的传播^[6]。

产 ESBL 是大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌对 β 内酰胺类抗菌药物耐药的主要机制。本调查中,我院儿童大肠埃希菌及肺炎克雷伯菌 ESBL 总检出率均低于国内以往报道^[7]。我院儿童大肠埃希菌对阿米卡星、厄他培南敏感,其次为哌拉西林他唑巴坦、亚胺培南及头孢替

表3 大肠埃希菌及肺炎克雷伯菌对常用抗菌药物的耐药率(%)

药品名称	大肠埃希菌				肺炎克雷伯菌			
	2014年	2015年	2016年	2017年	2014年	2015年	2016年	2017年
阿米卡星	0	2.7	0	0	0	0	0	0
氯苄西林	77.3	74.1	66.7	78.6	91.1	70.6	72.1	76.9
氯苄西林舒巴坦	47.9	44.4	42.1	35.7	55.6	44.1	20.0	28.0
氯曲南	20.6	27.8	25.6	16.3	46.4	23.5	6.0	11.5
复方磺胺甲噁唑	41.2	44.4	46.2	34.9	19.6	11.8	8.6	7.7
环丙沙星	24.2	27.8	15.4	11.6	1.8	0	0	0
哌拉西林他唑巴坦	1.0	3.7	2.6	0	3.6	2.9	0	0
头孢吡肟	6.2	9.3	15.4	7.0	30.4	5.9	0	7.7
头孢他啶	11.7	22.2	23.7	9.3	42.6	26.5	3.6	8.0
亚胺培南	1.0	1.9	7.7	4.4	14.3	17.6	8.6	7.7
左氧氟沙星	22.7	25.9	10.3	11.6	0	0	0	0
厄他培南	0	0	0	0	0	0	0	0
庆大霉素	26.8	27.8	25.6	25.6	21.4	8.8	4.8	0
头孢曲松	53.7	51.9	48.7	25.6	62.5	44.1	18.5	23.1
头孢替坦	1.1	3.9	2.6	0	22.2	18.2	0	8.0
妥布霉素	11.6	5.6	7.7	2.3	1.8	0	0	0
ESBL	63.3	46.7	38.5	26.2	54.2	19.2	15.6	15.4

表4 流感嗜血杆菌对常用药物的耐药率(%)

药品名称	2014年	2015年	2016年	2017年	药品名称	2014年	2015年	2016年	2017年
阿莫西林克拉维酸	56.8	47.1	52.5	25.0	头孢吡肟	0	0	0	0
氯苄西林	73.0	54.9	70.0	68.3	头孢呋辛	70.3	62.7	61.5	50.0
氯苄西林舒巴坦	64.9	43.1	38.5	25.0	头孢克洛	86.5	70.6	72.5	50.0
氯曲南	0	0	0	0	头孢噻肟	0	0	0	0
复方磺胺甲噁唑	77.1	72.5	82.1	50.0	左氧氟沙星	0	0	0	0
美罗培南	0	0	0	0					

坦。肺炎克雷伯菌亦对阿米卡星、厄他培南敏感,对环丙沙星、左氧氟沙星敏感率也很高,而对亚胺培南的平均耐药率较大肠埃希菌明显增高。碳青霉烯类抗菌药物对产ESBL菌株抗菌活性较强,是治疗产ESBL肠杆菌科细菌重症感染的首选药物^[8]。对碳青霉烯类耐药大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌的主要耐药机制为产生碳青霉烯酶^[9]。因此,重视对碳青霉烯类耐药大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌的监测,对控制其增多和传播至关重要。我院儿童大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌ESBL检出率均逐年下降,以往研究推测,这些产ESBL菌株可能产碳青霉烯酶,通过抑制ESBL表型确证试验中的头孢他啶-克拉维酸和头孢噻肟-克拉维酸的活性而使ESBL表型确证试验呈现假阴性,从而导致ESBL检出率下降^[8],但需进一步证实。

流感嗜血杆菌是引起儿童呼吸道感染的常见病原菌,其在我院儿童呼吸道标本中检出率为9.1%~17.4%。产 β 内酰胺酶是流感嗜血杆菌对氨苄西林耐药的主要

机制^[10]。CHINET2016年的监测结果^[11]显示,流感嗜血杆菌 β 内酰胺酶儿童株和成人株的产酶率分别为28.3%和29.9%,本监测中为53.6%,高于前述水平。CHINET2017年的监测结果^[5]显示,儿童分离株对氨苄西林、头孢呋辛和阿奇霉素的敏感率低于成人株,尤其是对阿奇霉素的耐药率有上升趋势,应引起儿科临床的重视,减少此类抗菌药物的使用。

综上所述,我院儿童患者呼吸道分离菌对抗菌药物产生了不同程度的耐药,同时也检出了多重耐药菌株MRSA、碳青霉烯类耐药的大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌,尤其耐碳青霉烯类肠杆菌(CRE)的出现,应引起高度重视。临床应根据药敏试验结果合理用药,加强手卫生和多重耐药菌患者的隔离,延缓多重耐药菌的产生和传播。

参考文献:

- [1] 倪卫荣,俞海燕. 喜炎平联合头孢呋辛治疗小儿支气管肺炎45例[J]. 中国药业,2014,23(24):105-106.
- [2] 杨青,俞云松,林洁,等. 2005—2014年CHINET呼吸道分离菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志,2016,16(5):541-550.
- [3] 张小龙,罗征秀,符州,等. 儿童侵袭性肺炎链球菌病54例临床特点及耐药性分析[J]. 临床儿科杂志,2014,32(6):6555-6558.
- [4] 胡付品,郭燕,朱德妹,等. 2017年CHINET中国细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志,2018,18(3):241-251.
- [5] 董方,甄景慧,王艳,等. 住院患儿细菌培养标本分离肺炎链球菌特征分析[J]. 中国实用儿科杂志,2016,31(3):201-205.
- [6] 袁莉莉,李光辉. 甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌感染临床治疗现状及进展[J]. 中华临床感染病杂志,2016,9(4):299-306.
- [7] 祝俊英,王春,张泓,等. 2005—2014年CHINET儿童患者分离革兰阴性菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志,2016,16(4):437-448.
- [8] VAN DUIND, KAYE KS, NEUNER EA, et al. Carbapenem resistant Enterobacteriaceae: a review of treatment and outcomes[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2013, 75(2):115-120.
- [9] 董方,宋文琪,徐桦巍,等. 对碳青霉烯类抗生素不敏感肠杆菌科细菌产碳青霉烯酶基因型研究[J]. 中国感染与化疗杂志,2013,13(4):270-274.
- [10] 秦惠宏,王春,潘芬. 儿童呼吸道分离流感嗜血杆菌的耐药性和基因分型[J]. 中国感染与化疗杂志,2017,17(5):532-537.
- [11] 胡付品,郭燕,朱德妹,等. 2016年中国CHINET细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志,2017,17(5):481-491.

(收稿日期:2018-12-21)