

文章编号:1673-5501(2007)03-0197-08

## 2000至2006年复旦大学附属儿科医院呼吸道感染患儿4种常见细菌分离率及耐药趋势

王传清<sup>1</sup> 王 艺<sup>1</sup> 王晓红<sup>1</sup> 王爱敏<sup>1</sup> 何磊燕<sup>1</sup> 宋建明<sup>1</sup> 薛建昌<sup>1</sup> 沈叙庄<sup>2</sup> 杨永弘<sup>2</sup>

**摘要 目的** 了解复旦大学附属儿科医院2000至2006年呼吸道感染患儿流感嗜血杆菌、肺炎链球菌、化脓性链球菌和卡他莫拉菌的分离率及耐药趋势。**方法** 对29416例呼吸道感染患儿进行4种致病菌分离率及耐药趋势回顾,细菌分离培养采用常规方法,药敏试验采用KB琼脂扩散法。**结果** 化脓性链球菌年分离率为10.7%~25.4%,占咽拭子致病菌首位,呈逐年上升趋势( $P=0.01$ )。流感嗜血杆菌、肺炎链球菌及卡他莫拉菌在下呼吸道感染患儿痰液中年分离率分别为1.7%~8.9%、1.1%~5.9%和0.7%~4.7%,3种致病菌分离率变化不明显( $P>0.05$ ),其中流感嗜血杆菌年分离率明显高于卡他莫拉菌( $P=0.026$ )。痰液标本中未分离到化脓性链球菌。流感嗜血杆菌对氨苄西林耐药率为15.0%~30.0%,上升趋势不显著( $P=0.4$ ),对头孢克罗耐药率为2.5%~11.2%,增加趋势明显( $P=0.005$ )。青霉素高度耐药肺炎链球菌为4.2%~27.3%,低度耐药株为35.0%~61.2%,两者增加趋势显著( $P<0.05$ )。化脓性链球菌对青霉素仍高度敏感,红霉素耐药率高达85%以上。卡他莫菌 $\beta$ -内酰胺类阳性率在95%左右。**结论** 化脓性链球菌是上呼吸道感染的首要致病菌,分离率呈上升趋势,绝大多数已对红霉素耐药。流感嗜血杆菌、肺炎链球菌和卡他莫拉菌在下呼吸道感染患儿痰液标本中分离率变化不明显,其中流感嗜血杆菌对头孢克罗及肺炎链球菌对青霉素的耐药率呈明显增加趋势。

**关键词** 呼吸道感染; 流感嗜血杆菌; 肺炎链球菌; 化脓性链球菌; 卡他莫拉菌; 耐药; 分离率

### Recovery rates and antimicrobial susceptibility of *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenens* and *Moraxella catarrhalis* collected from children with respiratory tract infection in Children's Hospital of Fudan University from 2000 to 2006

WANG Chuan-qing<sup>1</sup>, WANG Yi<sup>1</sup>, WANG Xiao-hong<sup>1</sup>, WANG Ai-min<sup>1</sup>, HE Lei-yan<sup>1</sup>, SONG Jian-ming<sup>1</sup>, XUE Jian-chang<sup>1</sup>, SHEN Xu-zhuang<sup>2</sup>, YANG Yong-hong<sup>2</sup> (1 Children's Hospital of Fudan University, Shanghai 200032; 2 Children's Hospital of Capital University of Medical Sciences, Beijing 100045)

**Corresponding Author:** WANG Yi, E-mail: yiwang@shmu.edu.cn

**Abstract Objective** To investigate the trend of rates of recovery and drug resistance of *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenens* and *M. catarrhalis* collected from children with respiratory tract infection in Children's Hospital of Fudan University from 2000 to 2006. **Methods** A total of 29416 patients were submitted to the trial. According to the routine technique of culture and test, four pathogens were collected from the sections of nasopharynx and sputum samples. Susceptibility test was performed by KB method and E-test. **Results** *S. pyogenens* were isolated by the rates of 10.7% to 25.4% from the nasopharynx, and the recovery rates were kept increasing ( $P=0.01$ ) from 2000 to 2006. The frequent isolates were 1.7%–8.9% for *H. influenzae*, 1.1%–5.9% for *S. pneumoniae* and 0.7%–4.7% for *M. catarrhalis* from sputum samples, however, all of their changes were not statistically significant ( $P>0.05$ ). The recovery rates of *H. influenzae* collected from sputum samples were higher than that of *M. catarrhalis* ( $P=0.026$ ). There were no *S. pyogenens* isolates collected from sputum samples. The resistant rates of *H. influenzae* isolates to Ampicillin were ranged from 15.0% to 30% and no significant trend was found ( $P=0.4$ ). However, the resistant rates of *H. influenzae* isolates to Cefaclor, ranging from 2.5% to 11.2%, showed a significant increase ( $P=0.005$ ). About 4.2%–27.3% of *S. pneumoniae* were resistant to penicillin (PRSP), and 35.0%–61.2% were intermediate. Both of them showed

**基金项目** 国家十五攻关课题(2004BA720A09-01)分课题

**作者单位** 1 复旦大学附属儿科医院 上海,200032; 2 首都医科大学附属北京儿童医院 北京,100045

**通讯作者** 王艺, E-mail: yiwang@shmu.edu.cn

significant increase statistically ( $P < 0.05$ ). All of *S. pyogenes* isolates were highly susceptible to penicillin. But over 85% of *S. pyogenes* isolates were resistant to Erythromycin. Our data also indicated that about 95% of *M. catarrhalis* were  $\beta$ -lactamase positive. **Conclusions** The most frequent isolate was *S. pyogenes* collected from nasopharynx, and its recovery rate was kept increasing. Most of *S. pyogenes* isolates were resistant to Erythromycin. The changes of recovery rates of *H. influenzae*, *S. pneumoniae* and *M. catarrhalis* from sputum samples were not statistically significant. The resistant rates of *H. influenzae* isolates to Cefaclor and *S. pneumoniae* isolates to Penicillin showed a significant increase statistically.

**Key words** Respiratory tract infection ; *H. influenzae*; *S. pneumoniae*; *S. pyogenens*; *M. catarrhalis*; Resistance; Recovery rate

流感嗜血杆菌、肺炎链球菌、化脓性链球菌和卡他莫拉菌是儿童4种主要社区获得性呼吸道感染致病菌。文献报道,北美和欧洲使用非侵入性的痰、咽分泌物培养方法对儿童社区获得性肺炎进行病原学调查,结果显示肺炎链球菌分离率为22%,流感嗜血杆菌分离率为7%<sup>[1]</sup>。南非一项研究使用肺穿刺法结合培养调查儿童社区获得性肺炎病原菌,显示肺炎链球菌分离率为33%,流感嗜血杆菌分离率为21%<sup>[1]</sup>。美国华盛顿市郊患急性咽炎、扁桃体炎患儿化脓性链球菌分离率为20.4%,流感嗜血杆菌分离率为20.8%,卡他莫拉菌分离率为12.6%,肺炎链球菌分离率为16.0%,后3种致病菌均有18%~29%并发化脓性链球菌感染<sup>[2]</sup>。我国北京地区上呼吸道感染患儿流感嗜血杆菌、肺炎链球菌和卡他莫分离率分别为28.3%、28.6%和15.8%<sup>[3]</sup>。浙江温州地区下呼吸道感染患儿肺炎链球菌分离率为2.9%,流感嗜血杆菌和卡他莫拉菌分离率均低于0.3%<sup>[4]</sup>。

细菌耐药是全球面临的医学难题,不同国家和地区常见4种细菌的耐药率有很大差异。2004年ALEXANDER和PROTEKT研究报道显示,肺炎链球菌对青霉素和阿莫西林耐药率全球差异较大,南非青霉素不敏感肺炎链球菌(PNSP)超过50%,24%对阿莫西林耐药<sup>[5]</sup>。远东地区耐药率更高,中国台湾PNSP为58.4%,中国香港地区PNSP为60.8%,韩国PNSP为61%,以上3个地区或国家肺炎链球菌对阿莫西林耐药率分别为9.5%、12.2%和30.1%<sup>[5]</sup>。我国2000至2004年上海、重庆、北京和广州5家儿童医院调查资料中PNSP为63.4%<sup>[6]</sup>。PNSP在欧洲国家比例较其他地区低,其中北欧低于中欧及东欧,法国和西班牙PNSP较高,分别为10.2%和17.2%,波兰为1.9%,葡萄牙为4.7%,所有欧洲国家肺炎链球菌对阿莫西林耐药率均较低<sup>[5]</sup>。美国PNSP约为30%,对阿莫西林耐药率为15%,而其邻国加拿大PNSP仅为9.7%,对阿莫西林耐药率为1%<sup>[5]</sup>。

最新2006至2007年报道资料显示部分地区PNSP已明显上升,西班牙PNSP上升至47.2%<sup>[7]</sup>,葡萄牙上升至18.4%<sup>[8]</sup>,波兰PNSP上升至16.8%<sup>[9]</sup>。中国台湾地区PNSP上升至72%<sup>[10]</sup>,肺炎链球菌对大环内酯类抗生素(阿奇霉素)耐药率为96%<sup>[10]</sup>。

流感嗜血杆菌 $\beta$ -内酰胺酶阳性率南非为9.9%,中国香港地区为23.0%,中国台湾地区为65.1%,韩国为58.1%,日本为9.1%,美国为26.1%,加拿大为17.8%,墨西哥为21.7%,巴西为10.1%,以色列为20.0%,俄罗斯为4.2%<sup>[5]</sup>。

1999至2000年对全球儿童社区获得性 $\beta$ -溶血性链球菌感染的PROTEKT研究资料中,红霉素耐药率北美、中美、南美和澳大利亚均低于10%<sup>[11]</sup>,欧洲、韩国、日本和中国台湾地区为15%左右<sup>[5]</sup>。我国2000至2004年对红霉素总耐药率高达68.4%<sup>[6]</sup>。

为了解上海地区2000至2006年呼吸道感染患儿流感嗜血杆菌、肺炎链球菌、卡他莫拉菌、化脓性链球菌的分离率和耐药趋势,本研究对29416例患儿进行抗菌药物耐药率回顾性调查分析。

### 1 材料与方法

1.1 研究对象 2000年1月至2006年12月,在复旦大学附属儿科医院就诊的呼吸道感染患儿29416例。临床诊断急性咽炎患儿进行咽拭子细菌培养4726例(16.1%,4726/29416),临床诊断急性支气管炎、支气管肺炎患儿进行痰细菌培养24690例(83.9%,24690/29416)。患儿年龄1个月至13岁,其中~1岁18956例(64.4%,18956/29416),~2岁2496例(8.5%,2496/29416),~3岁1733例(5.9%,1733/29416),>3岁6231例(21.2%,6231/29416)。诊断标准依据薛辛东主编《儿科学》第1版<sup>[12]</sup>;咽炎诊断主要依据临床表现:如咽痛、咽痒,体检可见咽部充血或化脓,严重可伴发热,可单独起病,也可继发上呼吸道感染病毒感染后。急性支气管炎可表现先有上呼吸道感染症状,3~4d后出现咳嗽,X线胸片显示肺部正常。支气管肺炎一般有发热、咳嗽、气促或呼吸困难,肺部有较固定细湿啰音,X线胸片见片状阴影。

1.2 细菌采集方法 采用气管插管结合负压吸引方法采集痰液标本,即将无菌吸痰管从鼻腔进入下呼吸道(插入8~10cm),打开负压吸引器开关收集支气管分泌物。合格痰液标本低倍镜下上皮细胞数 $\leq 25$ 个<sup>[13]</sup>。咽部感染患儿采集咽部充血部位或化脓灶。所有痰液及咽拭子标本接种于哥伦比亚血平板及巧克力平板(上海祥和科学技术有限

公司),35°C,5% CO<sub>2</sub> 孵箱培养 24~48 h。

1.3 细菌鉴定方法 致病菌鉴定参照微生物学检验诊断常规进行<sup>[13]</sup>。①肺炎链球菌:呈典型脐凹状菌落,α-溶血小菌落,Optochin 实验阳性(直径≥15 mm),触酶试验阴性。革兰染色阳性,菌体呈矛头状,成对或链状排列。APISTREP 生化反应系统(法国梅里埃公司)提示肺炎链球菌。②化脓性链球菌:血琼脂平板上为β-溶血菌落,触酶试验阴性,0.04 U 杆菌肽试验阳性(OXOID 公司),CAMP 和触酶试验阴性。革兰染色阳性,成链状排列。APISTREP 生化反应系统提示肺炎链球菌,β-溶血链球菌血清分型试验诊断为 A 群(OXOID 公司)。③流感嗜血杆菌:巧克力平板上为小半透明菌落,革兰染色阴性,菌体可呈多样性,生长需要 X 和 Y 因子(OXOID 公司)。APINH 生化反应系统提示流感嗜血杆菌。④卡他莫拉菌:血平板呈灰黄色或灰粉色圆形突起腊质样菌落,革兰染色阴性,菌体成球状。氧化酶阳性,APINH 生化反应系统提示卡他莫拉菌。

1.4 药物敏感试验 抗菌药物敏感度试验采用琼脂扩散法,肺炎链球菌青霉素药物敏感度试验采用 E-test 法。卡他莫拉菌药物敏感试验培养基采用 MH 培养基。肺炎链球菌和化脓性链球菌药物敏感试验培养基采用 MH 培养基添加 5% 脱纤维羊血。流感嗜血杆菌药物敏感试验培养基为 HTM 培养基。上述培养基均由 OXOID 公司提供。培养环境为 35°C 培养 24 h。所有药敏纸片及 E-test 试剂均为 OXOID 公司产品。结果判断按 NCCLS/CLSI 2000 至 2006 年版标准,卡他莫拉菌结果判断参照 BSAC 标准,部分抗菌药物借用流感嗜血杆菌判断标准。结果分析采用 WHONET 5 分析系统。

1.5 药物敏感试验质量控制 药物敏感试验质量控制菌:大肠埃希菌 ATCC25922、流感嗜血杆菌 ATCC49766 和肺炎链球菌 ATCC49619 由上海市疾病预防控制中心提供。试剂及培养基见前述,判断标准参考 NCCLS/CLSI 2000 至 2006 年版质量控制的部分判断标准。药物敏感试验质量控制每周进行 1 次。

1.6 β-内酰胺酶(OXID)检测 OXID 溶液 40 μL 与被测菌混匀,室温下变成红色为阳性,不变色(黄色)为阴性。

1.7 统计学方法及趋势检验 计数资料以百分比表示,率的显著性检验采用卡方检验或 Fisher 精确检验。耐药率或分离率的变化趋势采用曲线回归分析,两个独立样本率比较采用 Mann-Whitney U 检验,采用 SPSS 13.0 软件进行分析。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 4 种致病细菌在咽炎患儿咽部分泌物中的分离率 4 726 例咽炎患儿中化脓性链球菌年分离率为 10.7%~25.4%,总分离率 19.9%,连续 7 年处于咽炎致病菌首位,呈逐年上升趋势( $F = 15.59, P = 0.01$ )。其次为流感嗜血

杆菌,年分离率为 0.6%~4.9%,总分离率 1.5%,明显低于化脓性链球菌分离率( $u = -3.13, P = 0.001$ ),且分离率逐年下降( $F = 46.42, P = 0.001$ )。肺炎链球菌总分离率为 0.1%,卡他莫拉菌总分离率为 0.4%,两者明显低于化脓性链球菌及流感嗜血杆菌分离率( $P < 0.01$ ),见表 1。

表 1 2000 至 2006 年 4 726 例因炎患儿流感嗜血杆菌、肺炎链球菌、化脓性链球菌及卡他莫拉菌年分离率[n(%)]

Tab 1 *Hin, spn, spy, bca* in the secretion of upper respiratory tract during 2000-2006 [n(%)]

Year	n	Recovery Rates			
		<i>hin</i> <sup>1,2,3</sup>	<i>spn</i> <sup>1,2,3</sup>	<i>spy</i> <sup>4</sup>	<i>bca</i>
2000	263	13(4.9)	1(0.4)	30(11.4)	0(0)
2001	298	12(4.1)	0(0)	32(10.7)	4(1.3)
2002	361	10(2.8)	0(0)	49(13.6)	2(0.6)
2003	339	10(2.9)	0(0)	63(18.6)	2(0.6)
2004	704	4(0.6)	0(0)	179(25.4)	0(0)
2005	1 463	13(0.9)	2(0.1)	297(20.3)	6(0.4)
2006	1 298	8(0.6)	2(0.2)	292(22.5)	7(0.5)
Total	4 726	70(1.5)	5(0.1)	942(19.9)	21(0.4)

notes: *hin*: *Haemophilus influenzae*; *spn*: *Streptococcus pneumoniae*; *spy*: *Streptococcus pyogenes*; *bca*: *Moraxella catarrhalis*. The comparison of recovery rates were done by Pearson Chi-Square or Fisher's Exact Test and Contingency Coefficient. The analysis of tendency was performed by curve estimation of regression analysis. The frequency recoveries were compared with Mann-Whitney U-test. 1) *Hin*:  $\chi^2 = 48.54, r = 0.11, P < 0.0001$ . Regression analysis showed  $F = 46.42, P = 0.001$ ; 2) Mann-Whitney U-test between the *Hin* and *Spy* showed  $u = -3.13, P = 0.001$ ; 3) Mann-Whitney U-test between the *Hin* and *bca* showed  $u = -2.52, P = 0.011$ ; 4) *Spy*:  $\chi^2 = 55.55, r = 0.108, P < 0.0001$ . Regression analysis indicated  $F = 15.59, P = 0.011$

2.2 4 种致病细菌在下呼吸道感染患儿痰液标本中的分离率 24 690 例急性支气管炎、喘息性支气管炎和支气管肺炎患儿的痰液标本中,流感嗜血杆菌总分离率为 4.5%,2000 至 2003 年总分离率为 5.3%,连续 4 年占首位,2004 年以后分离率有所下降,但总的降低趋势不明显( $F = 2.88, P = 0.20$ ),与其在咽拭子中分离率差异无统计学意义( $P = 0.17$ )。肺炎链球菌总分离率为 3.0%,年分离率为 1.1%~5.9%,上升趋势不明显( $F = 3.56, P = 0.16$ ),与流感嗜血杆菌分离率差异无统计学意义( $u = -1.09, P = 0.32$ )。连续 7 年未分离到化脓性链球菌。卡他莫拉菌总分离率为 2.0%,年分离率为 0.7%~4.7%,低于流感嗜血



杆菌分离率 ( $u = -2.24, P = 0.026$ ), 与肺炎链球菌分离率差异无统计学意义 ( $u = -1.41, P = 0.17$ ), 分离率变化趋势不显著 ( $F = 1.54, P = 0.37$ ), 见表 2。

表 2 2000 至 2006 年 24 690 例下呼吸道感染患儿流感嗜血杆菌、肺炎链球菌、化脓性链球菌及卡他莫拉菌年分离率[  $n$  (%) ]

Tab 2 Hin, spn, spy, bca in sputum during 2000 - 2006 [  $n$  (%) ]

Year	Number of sputum	Recovery Rates			
		hin <sup>(1,2,3)</sup>	spn <sup>(4,5)</sup>	spy	bca <sup>(6)</sup>
2000	3 860	107( 2.8 )	42( 1.1 )	0( 0 )	26( 0.7 )
2001	4 518	400( 8.9 )	218( 4.8 )	0( 0 )	212( 4.7 )
2002	4 221	268( 6.3 )	128( 3.0 )	0( 0 )	102( 2.4 )
2003	4 263	131( 3.1 )	76( 1.8 )	0( 0 )	45( 1.1 )
2004	3 054	53( 1.7 )	91( 2.9 )	0( 0 )	37( 1.2 )
2005	2 519	78( 3.1 )	53( 2.1 )	0( 0 )	32( 1.3 )
2006	2 255	78( 3.5 )	135( 5.9 )	0( 0 )	53( 2.3 )
Total	24 690	1 115( 4.5 )	743( 3.0 )	0( 0 )	506( 2.0 )

notes: hin: the recovery rates of *Haemophilus influenzae*, spn: *Streptococcus pneumoniae*, spy: *Streptococcus pyogenes*; bca: *Moraxella catarrhalis*. The statistical analysis were performed by the methods described in the table 1. 1 ) The recovery rates of hin:  $\chi^2 = 323.06, r = 0.11, P < 0.000 1$ . Regression analysis showed  $F = 2.88, P = 0.20$ ; 2 ) Mann-Whitney  $U$ -test between the Hin and spn showed  $u = -1.09, P = 0.32$ ; 3 ) Mann - Whitney  $U$  - test between the Hin and bca showed  $u = -2.24, P = 0.03$ ; 4 ) The recovery rates of spn:  $\chi^2 = 197.40, r = 0.09, P < 0.000 1$ . Regression analysis showed  $F = 3.56, P = 0.16$ ; 5 ) Mann-Whitney  $U$ -test between the spn and bca showed  $u = -1.41, P = 0.17$ ; 6 ) The recovery rates of bca:  $\chi^2 = 237.01, r = 0.09, P < 0.000 1$ . Regression analysis showed  $F = 1.54, P = 0.37$

2.3 流感嗜血杆菌耐药率变化 流感嗜血杆菌对  $\beta$ -内酰胺类抗菌药物耐药率差异较大; 对氨苄西林耐药率为 15.0% ~ 30.0%, 上升趋势不显著 ( $F = 1.16, P = 0.40$ ); 对头孢克洛耐药率呈明显上升趋势 ( $F = 48.15, P = 0.001$ ), 耐药率从 2000 年的 2.5% 上升至 2006 年的 11.2%; 对头孢噻肟耐药率 2000 年为 18.5%, 随后逐年下降, 至 2004 年仅为 3.5%, 2005 至 2006 年有所上升, 但总体呈下降趋势 ( $F = 10.15, P = 0.04$ ), 氨苄西林/舒巴坦耐药率在 2.3% ~ 10.7%, 下降趋势不显著 ( $F = 4.98, P = 0.08$ )。流感嗜血杆菌对氯霉素耐药率由 2002 年的 25.9% 降至 2006 年的 10.0%, 下降趋势明显 ( $F = 8.15, P = 0.04$ )。环丙沙星和阿奇霉素对流感嗜血杆菌仍表现为高度抗菌活性, 2006 年

未检测到对环丙沙星和阿奇霉素耐药的流感嗜血杆菌, 见表 3 和图 1。

表 3 2000 至 2006 年流感嗜血杆菌耐药率

Tab 3 The resistant rates of *Haemophilus influenzae* isolates to antimicrobial agents during 2000 - 2006

Antimicrobial	The resistant rates in different years/%						
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
Ampicillin <sup>1)</sup>	16.7	15.0	24.5	15.2	23.3	16.7	30.0
Ampicillin/ Sulbactam <sup>2)</sup>	7.9	7.6	10.7	4.3	2.3	4.5	3.8
Cefaclor <sup>3)</sup>	2.5	3.6	6.0	5.0	7.0	8.0	11.2
Cefotaxime <sup>4)</sup>	18.5	16.0	17.6	8.6	3.5	5.7	10.0
Ciprofloxacin	ND	3.4	6.5	5.7	3.6	2.3	0
Chloramphenicol <sup>5)</sup>	13.6	15.7	25.9	21.1	18.6	14.8	10.0
Azithromycin	ND	0.8	3.0	2.1	1.8	0	0

notes: ND: not done. The statistical analysis were performed by the methods described in the table 1. 1 )  $\chi^2 = 19.51, r = 0.13, P = 0.003$ , the regression analysis showed  $F = 1.16, P = 0.40$ ; 2 )  $\chi^2 = 70.06, r = 0.26, P < 0.000 1$ , the regression analysis showed  $F = 4.98, P = 0.08$ ; 3 )  $\chi^2 = 12.11, r = 0.1, P = 0.05$ , the regression analysis showed  $F = 48.15, P = 0.001$ ; 4 )  $\chi^2 = 49.93, r = 0.20, P < 0.000 1$ , the regression analysis showed  $F = 10.15, P = 0.04$ ; 5 )  $\chi^2 = 21.12, r = 0.13, P = 0.002$ , the regression analysis showed  $F = 8.15, P = 0.04$

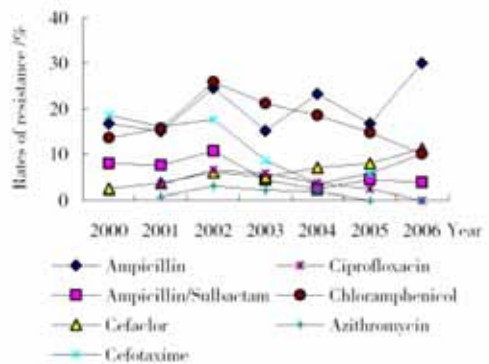


图 1 2000 至 2006 年流感嗜血杆菌耐药趋势

Fig 1 The resistant rates of *Haemophilus influenzae* isolates to antimicrobial agents during 2000 - 2006

2.4 肺炎链球菌耐药率变化 青霉素高度耐药肺炎链球菌 (PRSP) 和青霉素低度耐药肺炎链球菌 (PISP) 比例从 2000 年的 4.2% 和 35.0% 分别上升至 2006 年的 27.3% 和 61.2%, 上升趋势明显 ( $P$  分别为 0.003 和 0.026)。PRSP 和 PISP 对克林霉素耐药率亦呈上升趋势 ( $P = 0.038$ ), 2006 年

肺炎链球菌对克林霉素耐药率已高达 90.4%。2003 年开始对红霉素耐药率进行监测后,耐药率已超过 80%,由于资料偏少未对红霉素进行耐药趋势统计。未见对万古霉素耐药肺炎链球菌,见表 4 和图 2。

表 4 2000 至 2006 年肺炎链球菌耐药率

Tab 4 The resistant rates of *Streptococcus pneumoniae* isolates to antimicrobial agents during 2000 -2006

Antimicrobial	The resistant rates in different years /%						
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
PRSP <sup>1)</sup>	4.2	4.5	4.8	15.0	28.0	28.0	27.3
PISP <sup>2)</sup>	35.0	37.0	36.0	48.0	42.0	43.0	61.2
Clindamycin <sup>3)</sup>	65.9	73.7	77.0	63.6	85.2	83.6	90.4
Erythromycin	ND	ND	ND	81.8	86.7	90.7	93.4
Vancomycin	0	0	0	0	0	0	0

notes:ND: not done. The statistical analysis were performed by the methods described in the table 1. 1)  $\chi^2 = 69.90, r = 0.30, P < 0.0001$ , the regression analysis showed  $F = 29.29, P = 0.003$ ; 2)  $\chi^2 = 24.97, r = 0.30, P < 0.001$  the regression analysis showed  $F = 9.69, P = 0.03$ ; 3)  $\chi^2 = 24.46, r = 0.184, P < 0.001$ , the regression analysis showed  $F = 7.79, P = 0.04$

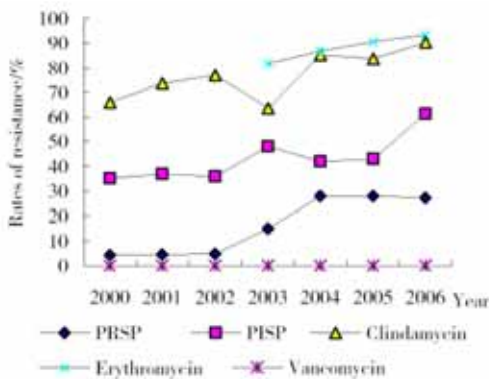


图 2 2000 至 2006 年肺炎链球菌耐药趋势

Fig 2 The resistant rates of *Streptococcus pneumoniae* isolates to antimicrobial agents during 2000 -2006

2.5 化脓性链球菌耐药率变化 化脓性链球菌对青霉素高度敏感,2000 至 2006 年未发现对青霉素、万古霉素、复方磺胺甲噁唑和左氧氟沙星耐药菌株。化脓性链球菌对克林霉素耐药率逐年显著上升( $P = 0.001$ ),红霉素耐药率连续 3 年  $> 80%$ ,结果见表 5。

2.6 卡他莫拉菌的耐药率变化 卡他莫拉菌 OXID 阳性率连续 7 年为 95% 左右,对氨苄西林耐药率在 78.3% ~

100%,趋势变化不明显( $P = 0.45$ )。红霉素耐药率 2006 年  $> 50%$ ,存在耐药率上升可能性( $P = 0.057$ )。复方磺胺甲噁唑耐药率为 42.0% ~ 60.4%,变化趋势不明显( $P = 0.22$ )。环丙沙星及阿莫西林/舒巴坦对卡他莫拉菌有较强抗菌活性,见表 6 和图 3。

表 5 2000 至 2006 年化脓性链球菌耐药率

Tab 5 The resistant rates of *Streptococcus pyogenes* isolates to antimicrobial agents during 2000 -2006

Antimicrobial	The resistant rates in different years /%						
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
Penicillin G	0	0	0	0	0	0	0
Vancomycin	0	0	0	0	0	0	0
Clindamycin <sup>1)</sup>	25.0	14.3	44.4	50.0	60.0	72.8	85.6
Erythromycin	ND	ND	ND	40.0	80.0	84.9	88.6
Sulfamethoxazole / Trimethoprim	0	0	0	0	0	0	0
Levofloxacin	0	0	0	0	0	0	0

notes:ND: not done. The statistical analysis were performed by the methods described in the table 1. 1)  $\chi^2 = 74.25, r = 0.33, P < 0.0001$ , the regression analysis showed  $F = 62.53, P = 0.001$

表 6 2000 至 2006 年卡他莫拉菌耐药率

Tab 6 The resistant rates of *Moraxella catarrhalis* isolates to antimicrobial agents during 2000 -2006

Antimicrobial	The resistant rates in different years /%						
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
Ampicillin <sup>1)</sup>	100	78.3	98.1	80.9	85.0	84.2	86.4
Ampicillin / Sulbactam <sup>2)</sup>	3.8	3.7	0	2.1	0	0	0
Ciprofloxacin	ND	0	1.9	0	0	0	0
Erythromycin <sup>3)</sup>	ND	23.1	15.2	14.9	20.0	45.7	51.7
Sulfamethoxazole / Trimethoprim <sup>4)</sup>	54.2	63.9	60.4	42.9	42.0	43.2	48.2
$\beta$ -lactamase rates	95.1	95.0	95.2	96.1	94.2	95.6	97.0

notes:ND: not done. The statistical analysis were performed by the methods described in the table 1. 1)  $\chi^2 = 30.68, r = 0.28, P < 0.0001$ , the regression analysis showed  $F = 0.95, P = 0.46$ ; 2)  $\chi^2 = 7.10, r = 0.13, P = 0.27$ ; 3)  $\chi^2 = 32.67, r = 0.33, P < 0.0001$ , the regression analysis showed  $F = 7.03, P = 0.057$ ; 4)  $\chi^2 = 15.55, r = 0.18, P = 0.01$ , the regression analysis showed  $F = 1.96, P = 0.22$

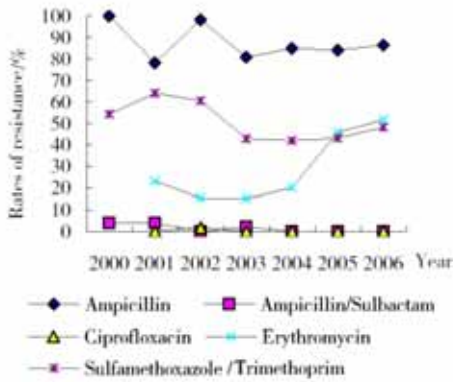


图3 2000至2006年卡他莫拉菌耐药趋势

Fig 3 The resistant rates of *Moraxella catarrhalis* isolates to antimicrobial agents during 2000–2006

### 3 讨论

本次调查结果显示上海地区上呼吸道感染患儿致病菌绝大多数是化脓性链球菌,其分离率明显高于肺炎链球菌、流感嗜血杆菌及卡他莫拉菌,年分离率在 10.7% ~ 25.4%,上升趋势明显,流感嗜血杆菌在上呼吸道的分离率呈明显下降趋势。支气管炎及支气管肺炎患儿中未分离到化脓性链球菌。流感嗜血杆菌、肺炎链球菌和卡他莫拉菌在痰液标本中分离率明显高于咽拭子分离率( $P < 0.05$ ),其中流感嗜血杆菌与肺炎链球菌分离率差异无统计学意义,但明显高于卡他莫拉菌,3种致病菌的分离率变化趋势不显著。

肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、卡他莫拉菌和化脓性链球菌引起的呼吸道感染有两种方式,一种是内源性感染,病原体通过血液循环播散到全身,因此呼吸道致病菌携带率高的地区其感染机会的可能就多;另一种是人与人之间的直接传播感染<sup>[13]</sup>。有文献报道<sup>[14]</sup>不同国家和地区儿童鼻咽部病原菌的携带率差异很大,葡萄牙和法国等国家儿童肺炎链球菌的携带率接近 50%,意大利和新加坡等国家仅为 10%左右<sup>[15,16]</sup>。美国急性咽炎-扁桃体炎患儿与健康儿童的咽拭子中化脓性链球菌、流感嗜血杆菌、肺炎链球菌和卡他莫拉菌均具有较高的分离率<sup>[21]</sup>。致病菌携带率的高低可能与该地区的抗生素使用习惯有关。研究资料表明采集标本前 30 d 使用过抗菌药物可暂时降低病原菌的分离率<sup>[17]</sup>。另外,疫苗使用亦可降低病原菌的分离率。美国研究资料表明,使用 7 价肺炎球菌疫苗后 5 年,肺炎链球菌在咽炎患儿中的分离率较使用疫苗前 5 年的分离率下降了 18%,而流感嗜血杆菌比例相应增加 8%<sup>[18]</sup>。B 型流感嗜血杆菌疫苗在上海地区使用较普遍,该疫苗的使用是否与本次调查发现的该菌在上呼吸道分离率下降趋势有关,有

待进一步研究。

影响致病菌的分离率除了客观因素(地区携带率,抗菌药物和疫苗的使用等)外,呼吸道标本的质量也是影响呼吸道致病菌分离率的一个不可忽视因素。目前下呼吸道标本主要采用痰液标本,由于正常人上呼吸道可携带流感嗜血杆菌、肺炎链球菌、卡他莫拉菌和化脓性链球菌,自然咳出的痰液标本很难避免不被上呼吸道菌群污染。另外,痰液标本致病菌的检出率明显低于目前公认的肺穿刺法采集标本<sup>[11]</sup>。但肺穿刺法很难被患儿的家长接受,另外年幼患儿存在自主咳痰困难的客观因素,因此本研究采用气管插管结合负压吸引法收集标本。本方法虽可收集到下呼吸道标本,但在操作过程中同样存在被上呼吸道菌群污染的可能性,因此结果判断时要筛选优势生长或纯培养病例作为培养阳性病例。

细菌耐药结果表明,上海地区流感嗜血杆菌对氨苄西林耐药率无明显上升趋势,为 15.0% ~ 30.0%;对头孢克洛耐药率上升趋势明显( $P = 0.005$ ),耐药率从 2000 年的 2.5% 上升至 2006 年的 11.2%。北京地区 2000 至 2004 年调查结果显示,流感嗜血杆菌对氨苄西林耐药率在 5.0% ~ 14.3%,耐药率上升趋势明显<sup>[19]</sup>;对头孢克洛耐药率 < 5%<sup>[19]</sup>。说明上海地区流感嗜血杆菌对氨苄西林耐药率高于北京地区,但仍低于中国台湾地区和韩国<sup>[5]</sup>,与中国香港地区、美国、加拿大、墨西哥和以色列等国家和地区接近<sup>[5]</sup>。

上海地区儿童 PNSP 与北京、重庆、广州同期水平接近<sup>[6]</sup>,且上升趋势明显,PRSP 由 2000 年 4.2% 上升至 2006 年的 27.3% ( $P = 0.003$ ),PISP 由 35.0% 上升至 61.2% ( $P = 0.026$ )。对红霉素耐药率超过 80%,同样情况见于北京、重庆和广州地区<sup>[6]</sup>。提示我国儿童 PNSP 比例及红霉素耐药率与中国台湾、香港地区和韩国、日本等亚洲远东地区构成了全球高度耐药区<sup>[5,6,10]</sup>。

化脓性链球菌对大环内酯类抗菌药物的耐药率上海和北京地区均超过 80%<sup>[6]</sup>,明显高于周边及欧美国家<sup>[5]</sup>,这一耐药现状可能与我国普遍使用大环内酯类抗菌药物有关。减少该类药物的使用有望降低其耐药率。化脓性链球菌对  $\beta$ -内酰胺类抗菌药物仍高度敏感<sup>[5]</sup>,卡他莫拉菌 OXID 阳性率北京和上海地区均超过 90%<sup>[3]</sup>。1999 至 2000 年 PROTEKT 研究报道,拉丁美洲国家卡他莫拉菌 OXID 阳性率为 98.6%<sup>[20]</sup>,1998 至 2000 年 ALEXANDER 项目报道美国及英国超过 92.1%<sup>[21]</sup>,卡他莫拉菌 OXID 高阳性率也见于葡萄牙、日本<sup>[22,23]</sup>和西班牙等国家<sup>[22]</sup>。提示卡他莫拉菌的高 OXID 阳性率已成全球普遍现象。上海地区卡他莫拉菌对红霉素和复方磺胺甲噁唑耐药率高于北京地区,另外红霉素耐药趋势可能存在上升的危险( $P = 0.057$ )。

本次研究首次纵向调查了上海地区连续 7 年呼吸道感

染患儿流感嗜血杆菌、肺炎链球菌、化脓性链球菌和卡他莫拉菌的分离率及耐药趋势。明确呼吸道感染致病菌谱、细菌耐药现状及增长耐药趋势,为临床经验性治疗提供科学依据。本研究还提示上海地区呼吸道感染患儿流感嗜血杆菌、肺炎链球菌、化脓性链球菌及卡他莫拉菌对常用抗菌药物耐药率明显高于国外大部分地区,部分抗菌药物耐药率高于国内其他地区,因此耐药现状不容乐观。因此,临床医生在治疗社区获得性呼吸道感染患儿时,要根据当地致病菌谱合理选用抗菌药物,同时要考虑其耐药现状及耐药趋势。

本研究不足之处,因是回顾性研究,缺少患儿就诊前是否已进行抗菌药物治疗及疫苗使用情况的相关资料,缺少上海地区健康儿童流感嗜血杆菌、肺炎链球菌、化脓性链球菌及卡他莫拉菌携带率等流行病学资料。另外在耐药研究中,本文未就耐药基因进行深入研究,下一步将对4种致病菌部分耐药基因进行研究。

### 参考文献

- [ 1 ] Nascimento-Carvalho CM. Etiology of children community-acquired pneumoniae and its implications for vaccination. *Braz J Infect Dis*, 2001, 5( 2 ):87-97
- [ 2 ] Brook I, Gober AE. Increased recovery of *Moraxella catarrhalis* and *Haemophilus influenzae* in association with group A beta-haemolytic streptococci in healthy children and those with pharyngo-tonsillitis. *J Med Microbiol*, 2006, 55( Pt 8 ):989-992
- [ 3 ] Li SY( 李绍英 ), Shen XZ, Wang Y, et al. Epidemiologic survey of pathogen carriage and antimicrobial resistance among children aged under 5 years with acute respiratory tract infections. *Chinese Journal of Practical Pediatrics( 中国实用儿科杂志 )*, 2004, 19( 4 ):212-216
- [ 4 ] Yang JH( 杨锦红 ), Li XY, Wang FP. Pathogens causing lower respiratory infection of children and their antibiotic resistance in Pediatric Hospital of Wenzhou Medical College. *Chinese Journal of Practical Pediatrics( 中国实用儿科杂志 )*, 2006, 21( 8 ):593-595
- [ 5 ] Felmingham D. Comparative antimicrobial susceptibility of respiratory tract pathogens. *Chemotherapy*, 2004, 50( S1 ):3-10
- [ 6 ] Wang L( 汪玲 ), Lu CQ, Wang CQ, et al. Susceptibility of Gram-positive bacteria to antimicrobial drugs among pediatric patients in China: an analysis of hospital data from Beijing, Shanghai, Guangzhou and Chongqing 2000-2004. *Chin J Evid Based Pediatr( 中国循证儿科杂志 )*, 2006, 1( 2 ):113-121
- [ 7 ] Querol-Ribelles JM, Molina J, Naberan K, et al. Discrepancy between antibiotics administered in acute exacerbations of chronic bronchitis and susceptibility of isolated pathogens in respiratory samples: multicentre study in the primary care setting. *Int J Antimicrob Agents*, 2006, 28( 5 ):472-476
- [ 8 ] Melo-Cristino J, Santos L, Ramirez M, et al. The viriato study: update of antimicrobial susceptibility data of bacterial pathogens from community-acquired respiratory tract infections in Portugal in 2003 and 2004. *Rev Port Pneumol*, 2006, 12( 1 ):9-30
- [ 9 ] Skoczyska A, Kadulowski M, Wasko I, et al. Resistance patterns of selected respiratory tract pathogens in Poland. *Clin Microbiol Infect*, 2007, 13( 4 ):377-383
- [ 10 ] Lau YJ, Hsueh PR, Liu YC, et al. Comparison of in vitro activities of tigecycline with other antimicrobial agents against *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis* in Taiwan. *Microb Drug Resist*, 2006, 12( 2 ):130-135
- [ 11 ] Felmingham D, Ferrell DJ, Reinert RR, et al. Antibacterial resistance among children with community-acquired respiratory tract infections( PROTEKT 1999-2000 ). *J Infect*, 2004, 48( 1 ):39-55
- [ 12 ] 薛辛东, 主编. 儿科学, 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 2005. 278-289
- [ 13 ] Forbes Bettya, Salm DF, Weissfeld AS. *Diagnostic Microbiology*. 11<sup>th</sup> edition, Mosby, 2002. 298, 462, 502
- [ 14 ] Vanron E, Levy C, Rocque F, et al. Impact of antimicrobial therapy on nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Branhamella catarrhalis* in children with respiratory tract infections. *Clin Infect Dis*, 2003, 31( 2 ):477-481
- [ 15 ] Petrusillo N, Pantosti A, Barli E, et al. Prevalence, determinants, and molecular epidemiology of streptococcus pneumoniae isolates colonizing the nasopharynx of healthy children in Rome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2002, 21( 3 ):181-188
- [ 16 ] Lee NY, Song JH, Kim S, et al. Carriage of antibiotic-resistant pneumococci among Asia children: a multinational surveillance by the Asia Network for Surveillance of Resistant Pathogens ( ANSORP ). *Clin Infect Dis*, 2001, 32( 10 ):1463-1469
- [ 17 ] Syngiannopoulos GA, Katopodis GD, Grivea IN, et al. Antimicrobial use and serotype distribution of nasopharyngeal streptococcus pneumoniae isolates recovered from Greek children younger than 2 years old. *Clin Infect Dis*, 2002, 35( 15 ):1174-1182
- [ 18 ] Brook I, Gober AE. Frequency of recovery of pathogens from the nasopharynx of children with acute maxillary sinusitis before and after the introduction of vaccination with the 7-valent pneumococcal vaccine. *Int J pediatr Otorhinolaryngol*, 2007, 71( 4 ):575-579
- [ 19 ] Yu SJ( 俞桑洁 ), Shen XZ, Yuan L, et al. Surveillance of antimicrobial resistance in isolates of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* from children with community-acquired respiratory tract infection. *Chin J Infect Chemother( 中国抗感染治疗杂志 )*, 2005, 5( 5 ):297-300

[ 20 ]Mendes C, Marin ME, Quiñones F, et al. Antibacterial resistance of community-acquired respiratory tract pathogens recovered from patients in Latin America: results from the PROTEKT surveillance study ( 1999-2000 ). Braz J Infect Dis, 2003,7( 1 ):44-61

[ 21 ]Jacobs MR, Felmingham D, Appelbaum PC, et al. The Alexander project 1998-2000: susceptibility of pathogens isolated from community-acquired respiratory tract infection to commonly used antimicrobial agents. J Antimicrob Chemother, 2003, 52( 2 ):229-246

[ 22 ]Beekmann SE, Heilmann KP, Richter SS, et al. Antimicrobial resistance in Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis and group A  $\beta$ -haemolytic streptococci in 2002-2003 results of the multinational GRASP surveillance program. Int J Antimicrob Agents, 2005, 25( 2 ): 148-156

[ 23 ]Inoue M, Kaneko K, Akizawa K, et al. Antimicrobial susceptibility of respiratory tract pathogens in Japan during PROTEKT years 1-3( 1999-2002 ). J Infect Chemother, 2006, 12( 1 ):9-21

( 收稿日期: 2007-03-20 修回日期: 2007-04-05 )  
( 本文编辑: 丁俊杰 )

### 2007 年全国小儿血液与肿瘤学术会议通知

《中国小儿血液与肿瘤杂志》与中华医学会北京儿科学分会拟定于 2007 年 8 月 2~5 日在福建省厦门市举办“2007 年全国小儿血液与肿瘤学术会议”。除大会论文交流外,会议还邀请我国著名的儿科血液、肿瘤、免疫及相关专业的专家进行专题演讲。欢迎从事儿科血液、肿瘤、免疫及相关专业的各级临床医生及护理人员,预防医学工作者,实验室研究及相关人员踊跃参加,同时也欢迎在读研究生和不曾向大会投稿的医生及相关人员参加。

征文范围:儿科血液、肿瘤、免疫及相关专业的各种形式的论文。主要内容包括:①营养性贫血;②再生障碍性贫血;③溶血性贫血及血红蛋白病;④出血性疾病;⑤白血病、淋巴瘤及其他实体瘤;⑥血液、肿瘤相关的免疫学、分子生物学和遗传学等;⑦造血干细胞移植(骨髓、脐带造血干细胞、自体造血干细胞移植)在小儿血液、肿瘤及其他疾病中的基础研究与临床应用;⑧儿童肿瘤的外科诊治;⑨具有血液学改变的非血液系统疾病。

征文要求:①论文未在国内、外杂志上公开发表,全文 4500 字以内及摘要 800 字以内的打印稿各一份,需同时附电子版或软盘( word 格式),写明作者姓名、单位、邮编、联系电话,加盖单位公章。②来稿请寄:北京市中日友好医院《中国小儿血液与肿瘤杂志》编辑部,邮编:100029,信封上注明“会议征文”字样。联系电话:010-84205165,传真:010-64284347;联系人:夏光明,王淑琴;电子版请寄:zgexy@periodicals.net.cn 或 zgxy@chinajournal.net.cn。③请自留底稿,不予退稿。④参加会议的优秀论文将在《中国小儿血液与肿瘤杂志》上优先发表。⑤截稿日期:2007 年 6 月 30 日(以当地邮戳为准)。

参加学术会议的将授予国家级继续医学教育项目 I 类学分。

会议第二轮通知将在 7 月初以信函的方式邮寄各位参会代表。

2007 年全国小儿血液与肿瘤学术会议筹委会  
《中国小儿血液与肿瘤杂志》编辑部

### 沉痛悼念王宏伟教授

华中科技大学同济医学院附属同济医院儿科学教授,儿科学系副主任,儿科党支部书记,博士生导师王宏伟教授不幸于 2007 年 3 月 28 日逝世,享年 51 岁。

王宏伟教授是中华医学会儿科分会免疫学组副组长,湖北省武汉市儿科学会主任委员,《中国循证儿科杂志》等多种儿科学术期刊的编委,他以诚待人,以信处事,在《中国循证儿科杂志》的创刊过程中给予了热情的支持和无私的帮助,他的不幸逝世是我国儿科界的重大损失,也使《中国循证儿科杂志》失去了一位好编委、好朋友,我们要化悲痛为力量,继续王宏伟教授未竟的事业,为我国的儿科学术繁荣和发展努力奋斗。

王宏伟教授安息吧!

《中国循证儿科杂志》编委会、编辑部