

儿童血培养分离肺炎链球菌的耐药性

Drug-resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolated from children

王红梅(WANG Hong-mei)¹, 马东礼(MA Dong-li)¹, 权家乐(QUAN Jia-le)², 黄宝兴(HUANG Bao-xing)¹, 赵瑞珍(ZHAO Rui-zhen)¹, 陈虹宇(CHEN Hong-yu)¹

(1 深圳市儿童医院, 广东 深圳 518026; 2 蚌埠医学院医学检验系, 安徽 蚌埠 233000)

(1 Shenzhen Children's Hospital, Shenzhen 518026, China; 2 Bangbu Medical University, Bangbu 233000, China)

[摘要] 目的 分析某儿童医院临床送检血标本分离的侵袭性肺炎链球菌耐药特点, 指导临床合理用药。方法 回顾性分析该院 2007 年 4 月—2011 年 6 月临床分离的 63 株侵袭性肺炎链球菌的药敏资料。结果 63 株肺炎链球菌对青霉素的敏感率为 22.22%, 对红霉素和复方磺胺甲噁唑的敏感率低, 分别为 8.93% 和 28.57%; 对阿莫西林、头孢曲松和头孢噻肟的敏感率较高, 分别为 85.71%、80.96%、85.71%; 未检出万古霉素或利奈唑胺不敏感菌株。结论 侵袭性肺炎链球菌耐药率高, 应做好对其的耐药性监测, 以指导临床合理用药, 积极有效地治疗侵袭性肺炎链球菌疾病。

[关键词] 肺炎链球菌; 儿童; 抗药性; 微生物; 血培养

[中图分类号] R378.1⁺4 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1671-9638(2012)03-0221-03

肺炎链球菌广泛存在, 人为唯一宿主。它可通过飞沫、分泌物传播, 也可以在呼吸道自体转移。在健康儿童, 肺炎链球菌处于一种带菌或定植状态, 在机体抵抗力降低时, 局部浸润引起感染, 也可以穿越黏膜屏障进入血流, 引起菌血症、脑膜炎和菌血症性肺炎等侵袭性肺炎链球菌疾病(invasive pneumococcal diseases, IPD)。世界范围内 IPD 带给人类尤其是儿童极大的危害, 而国内对 IPD 的临床特点及药敏分析资料甚少。因此, 我们回顾性分析了 2007 年 4 月—2011 年 6 月深圳地区儿童 IPD 的药敏资料, 为儿科临床合理使用抗菌药物治疗侵袭性肺炎链球菌感染提供参考。

1 材料与方 法

1.1 菌株来源 2007 年 4 月—2011 年 6 月本院临床送检静脉血标本分离的肺炎链球菌 63 株(同一患者同一标本不重复计入), 其中分离自男童 40 株, 女童 23 株, 患儿平均年龄 2.0 岁。严格按照《全国临床检验操作规程》(第 3 版)操作。

1.2 细菌鉴定与药敏试验 采用法国生物梅里埃公司 VITEK2 Compact 全自动细菌鉴定卡及 GP68

药敏分析系统对菌株进行鉴定和药物敏感性检测。按照美国临床实验室标准化研究所(CLSI)2008 年标准, 根据其微量稀释法所检测的最低抑菌浓度(MIC)值判定细菌的药敏结果。

1.3 质控菌株 肺炎链球菌 ATCC 49619, 购自卫生部临床检验中心。

1.4 统计分析 应用 WHONET 5.4 软件对资料进行统计分析。

2 结果

63 株肺炎链球菌中, 青霉素不敏感菌株 39 株(61.90%), 其中青霉素耐药株(PRSP)占 22.20%; 对红霉素、复方磺胺甲噁唑的耐药率较高。63 株肺炎链球菌对 13 种抗菌药物的药敏结果见表 1。

3 讨论

IPD 是严重威胁全球人类生命健康的疾病之一。在儿童、老人、免疫抑制的人群中, IPD 发生的风险更高。肺炎链球菌可黏附在鼻咽部的黏膜上皮细胞, 既可致鼻窦炎、中耳炎或肺炎等非侵袭性疾病,

[收稿日期] 2011-08-20

[作者简介] 王红梅(1979-), 女(汉族), 陕西省宝鸡市人, 主管技师, 主要从事儿童细菌耐药性研究。

[通讯作者] 王红梅 E-mail: niaomei@126.com

表 1 63 株侵袭性肺炎链球菌对 13 种抗菌药物的药敏结果(%,株数)

抗菌药物	株数	敏感	中介	耐药
青霉素	63	22.22(14)	23.81(15)	53.97(34)
阿莫西林	63	85.71(54)	0.00(0)	14.29(9)
头孢曲松(非脑膜炎)	63	80.96(51)	9.52(6)	9.52(6)
头孢噻肟(非脑膜炎)	63	85.71(54)	4.76(3)	9.52(6)
亚胺培南	26	80.77(21)	15.38(4)	3.85(1)
左氧氟沙星	63	100.00(63)	0.00(0)	0.00(0)
莫西沙星	63	100.00(63)	0.00(0)	0.00(0)
红霉素	56	8.93(5)	5.36(3)	85.71(48)
利福平	26	100.00(26)	0.00(0)	0.00(0)
氯霉素	63	85.71(54)	0.00(0)	14.29(9)
复方磺胺甲噁唑	63	28.57(18)	4.76(3)	66.67(42)
利奈唑胺	63	100.00(63)	0.00(0)	0.00(0)
万古霉素	63	100.00(63)	0.00(0)	0.00(0)

也可侵入无菌体液部位如血液、脑脊液、胸腹腔积液、关节腔等致 IPD。肺炎链球菌为苛氧菌,营养要求高,血培养检出肺炎链球菌对患儿感染的诊断和治疗有重要意义。发热前 1~2 h 采血。由于儿童单位体积血液内细菌浓度高,少量的血液(1~3 mL)即可达到较好的检测效果。本组病例主要为门诊患儿,多以高热为主诉就诊,且未用抗菌药物,血培养易于检出。

IPD 多发生于 5 岁以下儿童,以 2 岁以内儿童最为常见。Lin 等^[1]调查认为,2 岁以下儿童发病率约为 100/100 000~200/100 000,75% 以上的儿童 IPD 与 13 种血清型有关。7 价肺炎链球菌疫苗(7-valent pneumococcal conjugate vaccine, PCV7)的广泛使用可以明显降低 IPD 的发病率,但与其覆盖的血清型密切相关。在幼儿,导致 IPD 的血清型主要为 6 型、14 型、18 型、19 型和 23F 型。日本、中国台湾和泰国等地与其他地区相比,其流行的血清型可被 7 价肺炎链球菌疫苗较广泛地覆盖。值得注意的是,随着疫苗的广泛使用,非 7 价疫苗或 23 价疫苗覆盖的血清型肺炎链球菌疾病的发病率有上升趋势。但对于没有相应条件通过接种疫苗减少 IPD 发病率的地区,调查肺炎链球菌的耐药情况,提高诊治效果,缩短住院时间就显得更为重要。本组 63 株肺炎链球菌中,青霉素不敏感株 39 株(61.90%),其中 PRSP 占 22.22%;对红霉素、复方磺胺甲噁唑的耐药率较高,分别为 85.71%、66.67%;对阿莫西林、头孢曲松和头孢噻肟的敏感率较高,分别为 85.71%、80.96% 和 85.71%。2008 年 CLSI 修订了肺炎链球菌青霉素折点判定标准,口服青霉素沿用以往标准,即敏感(S)≤0.06 mg/L,中介(I)0.12~1 mg/L,耐药(R)≥2 mg/L;而对静脉给药途径,

青霉素的折点标准是:脑脊液来源菌株 S≤0.06 mg/L, R≥0.12 mg/L,非脑脊液(呼吸道、血液)来源菌株 S≤2 mg/L, I 为 4 mg/L, R≥8 mg/L。与 2006 版标准对照,对非脑膜炎标本来源的菌株,新折点标准有大幅提高,导致肺炎链球菌对青霉素的敏感率大幅增高。本研究所判定的青霉素敏感性标准为 CLSI 2008 口服青霉素标准,与现行青霉素敏感性标准有较大差异,原因在于其商品化试剂尚未更新,其 MIC 值最高只能做到 2 mg/L。若根据新的敏感性标准,则青霉素的敏感性将有极大提升,提示增加青霉素的剂量治疗 IPD 仍是一个有效的治疗手段;且研究^[2]表明,对于感染 PSSP 和 PRSP 的患儿,在临床上对于退热效果,住院时间长短以及患儿转归、预后均无明显差异。尚未检出对万古霉素或利奈唑胺不敏感菌株。阿莫西林、头孢曲松及头孢噻肟因具有很好的抗菌活性,可被临床广泛使用。对 IPD,当出现头孢菌素类药物耐药时,口服利奈唑胺可迅速控制重症患儿病情,提高生存率。

每年近 80 万儿童死于 IPD,而 90% 以上都发生在发展中国家。原因在于,仅有少数儿童能使用那些可以挽救生命的血清型疫苗。而了解和掌握侵袭性肺炎链球菌的流行性血清型可以有利于相关疫苗的开发和 IPD 的预防^[3]。同时应做好侵袭性肺炎链球菌的耐药监测,以较好地指导临床合理用药,积极有效地治疗 IPD。

[参考文献]

[1] Lin T Y, Shah N K, Brooks D, et al. Summary of invasive pneumococcal disease burden among children in the Asia-Pacific region[J]. Vaccine, 2010, 28(48):7589-7605.

邹明祥等^[4]统计的耐药情况,并高于国内其他相关报道^[5];铜绿假单胞菌对碳青霉烯类抗生素的耐药率也高于肖永红等^[6]的报道,考虑可能与本院大量使用碳青霉烯类药物有关。目前非发酵菌对碳青霉烯类抗生素可能的耐药机制主要包括以下几方面:(1)产生碳青霉烯酶,如 OXA 酶^[7]、IMP 酶^[8]、VIM 酶^[9]等;(2)与青霉素结合蛋白(PBPS)的亲合力降低;(3)高产 AmpC 酶和/或 ESBLs 酶合并外膜蛋白表达下调或缺如^[10]; (4)细胞膜上的主动外排泵将透入菌膜的药物泵出体外。

近年来,多药耐药肠杆菌科细菌逐渐增多。与此同时,质粒介导的 ESBLs、AmpC 酶、KPC 酶、qnr 酶及 16S rRNA 甲基化酶检出率也逐年增加。本研究显示,肠杆菌科细菌对头孢哌酮/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦及碳青霉烯类药物的敏感性较高,但对其他 β -内酰胺类、氟喹诺酮类、复方磺胺甲噁唑等药物敏感性较低。

本组检出的金黄色葡萄球菌中,MRSA 的检出率为 69.70%;凝固酶阴性葡萄球菌中,耐甲氧西林表皮葡萄球菌的检出率为 62.50%,耐甲氧西林溶血葡萄球菌的检出率为 59.09%,与 2009 年 CHINET 葡萄球菌属细菌耐药性监测结果^[11]相似。本研究未发现耐万古霉素和利奈唑胺的葡萄球菌属和肠球菌属细菌,仅发现 1 株对万古霉素中介的屎肠球菌,因此仍可选用万古霉素或利奈唑胺作为治疗葡萄球菌属和肠球菌属细菌感染的首选药物之一。

研究显示,本院神经外科病房检出的病原菌以 G⁻杆菌为主,主要分布于呼吸系统和中枢神经系统感染标本,耐药形势严峻,且存在多药耐药现象。临床医生应在经验性抗感染治疗的同时进行病原学检查,并及时进行流行病学监测,根据药敏试验结果适当调整抗菌药物。

[参 考 文 献]

- [1] 吴连根,张金秀,余成. 重型颅脑损伤患者呼吸机相关性肺炎的病原菌分布及耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志,2010,20(19):3056-3058.
- [2] 马卫星,王杰赞. 重型颅脑损伤患者继发医院感染的防治现状[J]. 中华危重症医学杂志(电子版),2010,(3):196-200.
- [3] 刘文恩,易春梅,邹明祥. 2006 年湘雅医院鲍曼不动杆菌临床感染分布和耐药性分析[J]. 实用预防医学,2007,14(6):1718-1719.
- [4] 邹明祥,梁伟,武文君. 长沙地区鲍曼不动杆菌临床分布特征及耐药性分析[J]. 中国现代医学杂志,2011,21(7):826-828.
- [5] 诸林俏,黄晨. 鲍氏不动杆菌感染的临床分布及耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志,2011,21(9):1900-1902.
- [6] Xiao Y H, Giske C G, Wei Z Q, et al. Epidemiology and characteristics of antimicrobial resistance in China[J]. Drug Resist Updat,2011,14(4-5):236-250.
- [7] D'Arezzo S, Principe L, Capone A, et al. Changing carbapenemase gene pattern in an epidemic multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* lineage causing multiple outbreaks in central Italy[J]. J Antimicrob Chemother,2011,66(1):54-61.
- [8] Borgianni L, Prandi S, Salden L, et al. Genetic context and biochemical characterization of the IMP-18 metallo-beta-lactamase identified in a *Pseudomonas aeruginosa* isolate from the United States[J]. Antimicrob Agents Chemother,2011,55(1):140-145.
- [9] Khosravi Y, Tee T S, Vadivelu J. Metallo-beta-lactamase-producing imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates in a university teaching hospital in Malaysia: detection of IMP-7 and first identification of IMP-4, VIM-2, and VIM-11[J]. Diagn Microbiol Infect Dis,2010,67(3):294-296.
- [10] Tomas M, Doumith M, Warner M, et al. Efflux pumps, OprD porin, AmpC beta-lactamase, and multi-resistance in *Pseudomonas aeruginosa* isolates from cystic fibrosis patients[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2010, 54(5): 2219-2224.
- [11] 朱德妹,胡付品,汪复,等. 2009 年中国 CHINET 葡萄球菌属细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志,2010,10(6):414-420.

(上接第 222 页)

- [2] Siripongpreeda N, Hattasingh W, Amornvipas P, et al. Frequency and clinical course of invasive pneumococcal disease caused by penicillin-resistant and penicillin-sensitive *Streptococcus pneumoniae* in Thai children[J]. J Med Assoc Thai, 2010,93(5): S1-5.

- [3] Hjuler T, Wohlfahrt J, Simonsen J, et al. Perinatal and crowding-related risk factors for invasive pneumococcal disease in infants and young children: A population-based case-control study[J]. Clin Infect Dis,2007, 44(8): 1051-1056.