

## 反复呼吸道感染患儿病原菌分布与耐药性分析

陈伟,段俊林,卢景宜

东莞市中医院检验科,广东 东莞 523000

**【摘要】** 目的 探讨反复呼吸道感染患儿的病原菌分布情况与耐药性。方法 对东莞市中医院2017年2月至2019年7月收治的60例反复呼吸道感染患儿的呼吸道分泌物进行病原菌培养鉴定以及药敏试验,统计分析其病原菌分布及细菌耐药情况。结果 60例患儿共检出病原菌388株,其中革兰阳性菌153株(39.43%):金黄色葡萄球菌79株(20.36%)、肺炎链球菌24株(6.19%)、表皮葡萄球菌19株(4.90%);革兰阴性菌235株(60.56%):流感嗜血杆菌99株(25.52%)、大肠埃希菌55株(14.18%)、铜绿假单胞菌31株(7.99%);革兰阳性菌中,金黄色葡萄球菌耐药性最高者依次为青霉素G(100.00%)、氨苄西林(79.95%)、红霉素(73.41%),肺炎链球菌耐药率最高者依次为青霉素G(91.67%)、红霉素(79.17%)、克林霉素(75.00%)、氨苄西林(70.83%),金黄色葡萄球菌与肺炎链球菌均未对呋喃妥因及万古霉素耐药;革兰阴性菌中,流感嗜血杆菌耐药性最高者依次为头孢他啶(79.80%)、左氧氟沙星(70.70%)、氨苄西林(69.70%)、头孢克洛(68.69%);大肠埃希菌耐药率最高者依次为氨苄西林(90.90%)、头孢呋辛(89.09%)、头孢他啶(83.63%)、头孢唑林(81.82%);铜绿假单胞菌耐药率最高者依次为氨苄西林(61.29%)、头孢他啶(61.29%);革兰阴性菌对头孢哌酮舒巴坦钠、亚胺培南、阿米卡星均较敏感,耐药率均小于25.00%。结论 反复呼吸道感染患儿主要感染病原菌为革兰阴性菌,临床用药应根据病原菌分布情况及耐药性合理选择抗菌药物,减少抗菌药物滥用情况。

**【关键词】** 反复呼吸道感染;病原菌;耐药性;抗菌药物;细菌培养

**【中图分类号】** R725.6 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2020)13-1730-04

**Distribution and drug resistance of pathogens in children with recurrent respiratory tract infection.** CHEN Wei, DUAN Jun-lin, LU Jing-yi. Department of Clinical Laboratory, Dongguan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Dongguan 523000, Guangdong, CHINA

**【Abstract】** **Objective** To analyze the distribution and drug resistance of pathogens in children with recurrence respiratory tract infection (RRI). **Methods** Bacterial culture and drug sensitivity test were carried out in 60 patients with recurrent respiratory tract infection, who admitted to Dongguan Hospital of Traditional Chinese Medicine during February 2017 and July 2019, and the distribution and drug resistance of pathogens were analyzed. **Results** A total of 388 strains of pathogenic bacteria were detected in 60 children, including 153 strains of Gram-positive bacteria (39.43%): 79 strains of *Staphylococcus aureus* (20.36%), 24 strains of *Streptococcus pneumoniae* (6.19%), 19 strains of *Staphylococcus epidermidis* (4.90%); 235 strains of Gram-negative bacteria (60.56%): 99 strains of *Haemophilus influenzae* (25.52%), 55 strains of *Escherichia coli* (14.18%), 31 strains of *Pseudomonas aeruginosa* (7.99%). Among Gram-positive bacteria, *Staphylococcus aureus* were the most resistant to penicillin G (100.00%), ampicillin (79.95%), erythromycin (73.41%), *Streptococcus pneumoniae* were the most resistant to penicillin G (91.67%), erythromycin (79.17%), clindamycin (75.00%), ampicillin (70.83%), while *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pneumoniae* were not resistant to furantoin or vancomycin; Among Gram-negative bacteria, *Haemophilus influenzae* were the most resistant to ceftazidime (79.80%), levofloxacin (70.70%), ampicillin (69.70%), cefaclor (68.69%); *Escherichia coli* were the most resistant to ampicillin (90.90%), cefuroxime (89.09%), ceftazidime (83.63%), cefazolin (81.82%); *Pseudomonas aeruginosa* were most resistant to ampicillin (61.29%) and ceftazidime (61.29%). Gram-negative bacteria were sensitive to cefoperazone sodium, sulbactam sodium, imipenem and amikacin, and the drug resistance rate was less than 25.00%. **Conclusion** The main pathogens of RRI children are Gram-negative bacteria. Antibiotics should be selected reasonably according to the distribution of pathogens and drug resistance characteristics to reduce the abuse of antibiotics. Attention should be paid to improve the rational use of antibiotics in the treatment of RRI children.

**【Key words】** Recurrence respiratory tract infection (RRI); Pathogens; Drug resistance; Antimicrobial agents; Bacterial culture

反复呼吸道感染(recurrent respiratory tract infection, RRI)是儿科常见病。小儿机体免疫功能不完善,同时因遗传、维生素供给不足、居住环境等多因素的

综合作用,导致其反复呼吸道感染的发病率居高不下。该病如得不到恰当的治疗,可进一步导致心肌炎、肾炎、支气管哮喘等多种并发症,严重危害儿童的

生长发育、智力成长及身心健康<sup>[1]</sup>。目前来讲,临床治疗主要依靠抗菌药物抗感染治疗。发生RRI时,临床医师常根据患儿的临床表现以及相关影像学检查、实验室检查等,经验性选择抗菌药物进行治疗,虽然能够获得一定的疗效,但却忽视了患儿病原微生物培养、药敏分析的临床重要性<sup>[2-3]</sup>。据世界卫生组织(WHO)统计,抗菌药物中约有三分之二用于治疗呼吸道感染,其中常用的抗菌药物有喹诺酮类、大环内酯类等。抗菌药物的广泛应用和不合理应用,导致病原菌菌种变迁及耐药菌株的产生,为临床治疗带来不同程度的困难<sup>[4]</sup>。因此,本研究回顾性分析RRI患儿病原菌分布与药物耐药性的临床资料,并进行汇总分析,从而为临床治疗提供客观、科学的依据,现将结果报道如下:

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2017年2月至2019年7月期间在东莞市中医院就诊的60例RRI患儿作为研究对象,其中男性28例,女性32例,年龄0~12岁,平均(5.9岁±1.8)岁。60例患儿均符合RRI的诊断标准<sup>[5]</sup>:①<3岁:上呼吸道感染次数≥7次/年,或下呼吸道感染次数≥3次/年;②3~5岁:上呼吸道感染次数≥6次/年,或下呼吸道感染次数≥2次/年;③5~12岁:上呼吸道感染次数≥5次/年,或下呼吸道感染次数≥2次/年;④两次呼吸道感染间隔≥7d。

### 1.2 方法

1.2.1 标本留取方法 患儿入院当天,于抗菌药物治疗前,采用一次性负压吸痰管,吸取下呼吸道分泌物,年龄≥6岁的患儿,可用生理盐水漱口后,用力将深部痰液咳出。分泌物置于无菌封闭容器中立即送检。涂片镜检鳞状上皮细胞>10个/LP、白细胞超过25个/LP即为合格标本。

1.2.2 检测方法 分泌物接种于含有X因子、Y因子哥伦比亚巧克力琼脂培养基、绵羊血哥伦比亚琼脂培养基,置于5%CO<sub>2</sub>培养箱内,在35℃条件下培养24h,法国生物梅里埃公司生产VITEK32自动生物分析仪及配套分离、鉴定病原菌。采用K-B纸片扩散法对分离出的病原菌进行药敏实验分析,双纸片法检测ESBLs。药敏纸片及H-M培养基均采用英国Oxoid公司生产的产品,结果按照美国临床实验室标准化研究所标准进行判断。质控标准株为金黄色葡萄球菌(ATCC 700603)、大肠埃希菌(ATCC 25922)、铜绿假单胞菌(ATCC 27853)、肺炎克雷伯菌(ATCC 700603),均购买于卫生部临床检验中心。

1.3 统计学方法 应用SPSS19.0统计软件进行数据分析,计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )描述,计数资料以构成比或率表示。

## 2 结果

2.1 病原菌分布情况 60例患儿共检出388株

病原菌,其中革兰阳性菌153株,主要包括金黄色葡萄球菌79株、肺炎链球菌24株,表皮葡萄球菌19株;革兰阴性菌235株,主要包括流感嗜血杆菌99株、大肠埃希菌55株、铜绿假单胞菌31株,见表1。

表1 病原菌分布及构成比(%)

病原菌	株数	构成比(%)
革兰阳性菌	153	39.43
金黄色葡萄球菌	79	20.36
肺炎链球菌	24	6.19
表皮葡萄球菌	19	4.90
化脓性链球菌	14	3.61
粪肠球菌	10	2.58
其他	7	1.80
革兰阴性菌	235	60.56
流感嗜血杆菌	99	25.52
大肠埃希菌	55	14.18
铜绿假单胞菌	31	7.99
肺炎克雷伯菌	19	4.99
鲍曼不动杆菌	15	3.87
阴沟肠杆菌	10	2.58
其他	6	1.55
合计	388	100.00

2.2 主要革兰阳性菌耐药性 在分离得出的主要革兰阳性菌中,金黄色葡萄球菌耐药性最高者依次为青霉素G、氨苄西林、红霉素;肺炎链球菌耐药率最高者依次为青霉素G、红霉素、克林霉素、氨苄西林。金黄色葡萄球菌与肺炎链球菌均未对呋喃妥因及万古霉素耐药,见表2。

表2 主要革兰阳性菌的耐药性

抗菌药物	金黄色葡萄球菌(n=79)		肺炎链球菌(n=24)	
	菌株	耐药率(%)	菌株	耐药率(%)
氨苄西林	60	79.95	17	70.83
左氧氟沙星	25	31.65	3	12.50
红霉素	58	73.41	19	79.17
阿奇霉素	22	27.85	6	25.00
青霉素G	79	100.00	22	91.67
呋喃妥因	0	0.00	0	0.00
阿莫西林	32	40.51	9	37.50
万古霉素	0	0.00	0	0.00
克林霉素	22	27.85	18	75.00
莫西沙星	22	27.85	0	0.00
庆大霉素	12	15.19	4	16.67

2.3 主要革兰阴性菌的耐药性 在分离得出的主要革兰阴性菌中,流感嗜血杆菌耐药性最高者依次为头孢他啶、左氧氟沙星、氨苄西林、头孢克洛;大肠埃希菌耐药率最高者依次为氨苄西林、头孢呋辛、头孢他啶、头孢唑林;铜绿假单胞菌耐药率最高者依次为氨苄西林、头孢他啶。三种革兰阴性菌对头孢哌酮钠舒巴坦钠、亚胺培南、阿米卡星均较敏感,耐药率均<25.00%,见表3。

表3 主要革兰阴性菌的耐药性

抗菌药物	金黄色葡萄球菌(n=79)		大肠埃希菌(n=55)		铜绿假单胞菌(n=31)	
	菌株	耐药率(%)	菌株	耐药率(%)	菌株	耐药率(%)
头孢他啶	79	79.80	46	83.63	19	61.29
头孢呋辛	43	43.43	49	89.09		
氨苄西林	69	69.70	50	90.90	19	61.29
头孢克洛	68	68.69	20	36.36	12	38.71
头孢哌酮钠舒巴坦钠	10	10.10	6	10.90	7	22.58
头孢唑林	39	39.39	45	81.82	12	38.71
左氧氟沙星	70	70.70			10	32.26
亚胺培南	24	24.24	9	16.36	4	12.90
阿米卡星	22	22.22	6	10.90	4	12.90
氨基南	40	40.40	20	36.36	14	45.16

### 3 讨论

儿科是呼吸道感染的高发科室,儿童期反复呼吸道感染极易导致肺炎等下呼吸道感染,对儿童的健康安全造成严重威胁,这也逐渐成为目前婴幼儿死亡的主要原因之一,在婴幼儿死亡原因中,呼吸道感染仅次于先天性心脏病以及恶性肿瘤,而在感染性疾病中更是高居首位。由于小儿的部分重要的器官尚未发育成熟,在针对呼吸道感染的治疗中,对抗菌药物的选择尤其要考虑到药物对肝肾等重要脏器的损害。患儿重要脏器功能发育不成熟、肝酶分泌不足、肾脏清除能力较差,如果选用毒性较大的抗菌药物,那么可能对患儿造成严重的不良后果<sup>[6]</sup>。RRI是儿科的常见疾病,如果不能得到及时正确的治疗,则可引发哮喘、心肌炎等严重问题,对患儿机体的生长发育将造成不可逆的损伤。2岁以下小儿发生RRI概率最高<sup>[7-9]</sup>,随着年龄的增长,儿童机体免疫功能渐趋成熟,发病率逐渐呈现出下降趋势。有关统计表明,较易发生呼吸道感染的患儿,每年发生呼吸道感染的次数是健康儿童的4倍甚至更多,患儿常伴有体重下降、食欲不振、盗汗等表现。

临床治疗RRI仍以药物治疗为主。临床所用治疗药物较多,青霉素、头孢呋辛、头孢他啶、氨苄西林等均均为临床常用抗菌药物。由于反复感染,则需要反复使用抗菌药物,这就必然导致部分病原菌耐药性的增高,临床治疗效果也必将随着耐药性的增高而降低,不良反应发生率也将随之增高。因此,合理使用抗生素,减少抗菌药物不合理应用是目前临床治疗的关键。临床分析RRI患儿病原菌分布与耐药情况对提高临床合理用药的有效性具有重要的意义<sup>[10]</sup>。本研究通过对60例RRI患儿临床资料的分析,总结其耐药性,以期对临床合理用药提供客观的依据。研究显示,导致RRI的病原菌主要有金黄色葡萄球菌、肺炎链球菌、表皮葡萄球菌等革兰阳性菌;另外还包括流感嗜血杆菌、大肠埃希菌、铜绿假单胞菌等革兰阴性菌。在分离得出的革兰阳性菌中,金黄色葡萄球菌耐药性从高到低依次为青霉素G、氨苄西林、红霉素;肺炎链球菌耐药率从高到低依次为青霉素G、红霉素、克林霉素、氨苄西林。在分离得出的革兰阴性菌中,流感嗜血杆菌耐药性从高到低依次

为头孢他啶、左氧氟沙星、氨苄西林、头孢克洛;大肠埃希菌耐药率从高到低依次为氨苄西林、头孢呋辛、头孢他啶、头孢唑林;铜绿假单胞菌耐药率从高到低依次为氨苄西林、头孢他啶。本研究中所讨论的抗菌药物中,呋喃妥因、万古霉素、头孢哌酮钠舒巴坦钠、亚胺培南、阿米卡星仍为敏感抗菌药物。抗菌药物的不合理应用,促使新的耐药菌株产生,革兰阴性菌外膜含有的脂类A是内毒素产生毒性的主要成分,外膜破坏可加重内毒素的释放,从而加重病情<sup>[11-13]</sup>。RRI患儿的呼吸道感染病原菌谱较广,多数患儿曾使用过大量广谱抗菌药物治疗。近年来由于广谱抗菌药物的不合理应用,导致儿童的正常菌群生态平衡被打破,菌群失调现象层出不穷。同时由此导致的病原菌耐药情况较为复杂,根据临床经验选择抗菌药物不仅造成浪费,还延误治疗时机,导致菌群失调、细菌耐药、药物不良反应等不良后果,为治疗带来更大的困难。因此,在为RRI患儿使用抗菌药物之前进行病原微生物培养,参照病原微生物检测情况及药敏实验结果合理选择抗菌药物,同时结合患儿的身体状况、免疫情况等针对性的选择对病原菌敏感及抗菌谱较窄的抗菌药物<sup>[14]</sup>,并尽可能的减少第3、4代头孢菌素的使用,将有效推迟和延缓耐药性的发生<sup>[15]</sup>。RRI患儿多免疫功能低下,因此其治疗应给予合理的护理保健,均衡应用,适当进行身体锻炼,提高患儿适应能力及机体抵抗能力,提高临床治疗效果。

综上所述,RRI患儿主要感染病原菌为革兰阴性菌,临床用药应根据病原菌分布情况及耐药特性合理选择抗菌药物,减少抗菌药物滥用情况,临床治疗中注意提高抗菌药物在RRI患儿治疗中的合理应用情况。

#### 参考文献

- [1] 黎明,江泓,谢雄,等.反复呼吸道感染患儿病原菌分布与耐药性分析[J].中华医院感染学杂志,2016,26(13):3092-3094.
- [2] 马新燕,田居灵,施兴海.乌鲁木齐儿童医院常见病原菌分布及耐药性分析[J].中华医院感染学杂志,2013,23(17):4312-4314.
- [3] 陈华,赵华,袁拥华,等.患儿下呼吸道感染病原菌分布与药敏分析[J].中华医院感染学杂志,2015,25(15):3570-3571,3591.
- [4] 杨晓华,谭南,林爱心,等.儿童下呼吸道感染病原菌检测结果影响因素的探讨[J].国际检验医学杂志,2017,38(10):1327-1328,1332.
- [5] 史梦,保勇,尹亚非,等.儿科患者呼吸道感染常见病原菌及耐药性

# PML 在慢性髓系白血病中的表达及临床意义

冯嘉昆<sup>1</sup>综述 李正发<sup>2</sup>审校

1.昆明理工大学医学院,云南 昆明 650504;

2.昆明理工大学附属医院/云南省第一人民医院,云南 昆明 650032

**【摘要】** 早幼粒细胞白血病主要是由 PML/RAR $\alpha$  始动突变所致的急性白血病, PML 位于 15 号染色体上, C 末端外显子形成多种核型结构和一种细胞质结构。其中一种 PML 核体, 具有抗肿瘤生长和抗病毒活性。它是一种广谱肿瘤生长抑制因子。近年研究发现 PML 在对酪氨酸激酶抑制剂治疗和化疗耐药的慢性髓系白血病患者中高表达, 提示其可能与慢性髓系白血病耐药和急变有关。一些下调 PML 基因的中药成分可能逆转耐药性, 从而提高白血病细胞药物治疗的有效性。可为治疗慢性髓系白血病提供新的思路。

**【关键词】** PML 基因; 多药耐药; 造血干细胞; 慢性髓系细胞白血病; 临床治疗; 中药制剂

**【中图分类号】** R733.72 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003—6350(2020)13—1733—04

**Expression of PML in chronic myeloid leukemia and its clinical significance.** FENG Jia-kun<sup>1</sup>, LI Zheng-fa<sup>2</sup>. 1. Medical College of Kunming University of Science and Technology, Kunming 650504, Yunnan, CHINA; 2. The Affiliated Hospital of Kunming University of Science and Technology / The First People's Hospital of Yunnan Province, Kunming 650032, Yunnan, CHINA

**【Abstract】** Promyelocytic leukemia is an acute leukemia mainly caused by initial mutation of promyelocytic leukemia retinoic acid receptor- $\alpha$  (PML-RAR $\alpha$ ). PML is located on chromosome 15, and C-terminal exons form multiple karyotypes and a cytoplasmic structure. One of the PML nucleosomes has anti-tumor growth and antiviral activity. It is a broad-spectrum tumor growth suppressor. Recent studies have found that PML is highly expressed in patients with chronic myeloid leukemia (CML) who are resistant to tyrosine kinase inhibitors and chemotherapy, suggesting that it may be related to drug resistance and rapid change of chronic myeloid leukemia. Some traditional Chinese medicine components that down-regulate PML genes may reverse drug resistance, thereby improving the effectiveness of drug therapy for leukemia cells, so it can provide a new promise for the treatment of chronic myeloid leukemia.

**【Key words】** Promyelocytic leukemia gene (PML); Multidrug resistance; Hematopoietic stem cells; Chronic myeloid leukemia (CML); Clinical therapeutics; Traditional Chinese medicine preparation

慢性髓系白血病(chronic myelogenous leukemia, CML)是骨髓造血干细胞恶性克隆性增生形成的血液系统肿瘤, 90%以上 CML 患者 t(9; 22)(q34; q11)易位形成 BCR-ABL 融合基因为主要发病特征。其 BCR-ABL 融合基因表达的致癌性蛋白(p210)具有酪氨酸激酶活性, 该激酶活性改变了细胞内正常的信号

通路传导, 并抑制了细胞凋亡的发生。一代酪氨酸激酶抑制剂伊马替尼(imatinib, mesylate, IM)能靶向抑制 p210 酪氨酸激酶活性, 是治疗 CML 的首选药物<sup>[1]</sup>。然而随着酪氨酸激酶抑制剂问世, 其尽管疗效令人满意但仍有 20% 的患者用药后出现不敏感及耐药情况, 分别称为原发性耐药或获得性耐药。此外, 少数患者对

基金项目: 云南省应用基础研究[编号: 2017FE468(-242)]

通讯作者: 李正发, E-mail: Lizf2002@sina.com

\*\*\*\*\*

分析[J]. 中国医学创新, 2014, 11(23): 112-115.

[6] 王向文. 小儿下呼吸道感染的病原菌谱及耐药性分析[J]. 河北医学, 2015, 21(3): 457-461.

[7] 熊菀. 小儿咽部常见病原菌携带状况分析[J]. 检验医学与临床, 2014, 11(4): 477-479.

[8] 张金锋. 2005—2010 年小儿下呼吸道感染病原菌分布及耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2012, 22(8): 1745-1747.

[9] 袁翔, 付魏萍, 刘靳波. 5 岁以下儿童下呼吸道感染链球菌感染特点及耐药性分析[J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(17): 2360-2361, 2364.

[10] VOLKOV IK, KATOSOVA LK, SHCHERBAKOVA NIU, et al. Moraxella catarrhalis in chronic and relapsing respiratory tract infections in children [J]. Antibiot Khimioter, 2004, 49(8-9): 43-47.

[11] 赵建丽, 刘宗春, 赵新英, 等. 呼吸道感染病原菌的分布及耐药监测分析[J]. 中国伤残医学, 2015, 23(7): 19-21.

[12] BAER G, BAUMANN P, BUETTCHER M, et al. Procalcitonin guidance to reduce antibiotic treatment of lower respiratory tract infection in children and adolescents (ProPAED): a randomized controlled trial [J]. PLoS One, 2013, 8(8): e68419

[13] 徐建梅, 白园园, 马金海, 等. 儿童下呼吸道感染病原菌分布及耐药性分析[J]. 中国医药, 2016, 11(12): 1844-1847.

[14] Clinical and Laboratory Standards Institute (2014). Performance standards for antimicrobials susceptibility testing [S]. M100-S20, Wayne.

[15] Clinical and Laboratory Standard s In stitute/ NCCLS. Performan ce standards for antimicrobial sub cep tibility testing fifteenth informational s upplemen t C LSI/ NCCLS d ocument M 100 S 15 [S]. Clinical and Laboratory S tandards Insitu te Wayne pensy lvania , 2005, 25 (1): 1-167.

(收稿日期: 2019-11-25)