

儿童支气管肺炎革兰阴性菌耐药监测分析

韦鸿雁¹ 谭波宇² 杨丽君¹ 邓楠¹

(1. 湖南省人民医院药学部临床药学办,湖南 长沙 410002;
2. 湖南师范大学医学院药理学系,湖南 长沙 410005)

[摘要] 目的 监测儿童支气管肺炎革兰阴性菌分布及耐药情况,为临床合理用药提供依据。方法 对2009年分离于支气管肺炎患儿痰液的272株革兰阴性致病菌分布及药敏试验数据进行统计、分析。结果 分离菌株中,以肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌为主,产超广谱β-内酰胺酶(ESBLs)菌占52.9%。除美罗培南及阿米卡星以外,产ESBLs菌株对其他抗菌药物的耐药率高于非产ESBLs的菌株,差异有统计学意义($P < 0.05$)。产ESBLs的革兰阴性菌株对美罗培南的耐药率最低,仅为0.7%,其次为亚胺培南、阿米卡星、头孢哌酮/舒巴坦。结论 应高度重视儿科较高的产ESBLs菌株的检出率及耐药率,根据耐药监测结果合理应用抗菌药物。

[中国当代儿科杂志,2011,13(1):20-22]

[关键词] 革兰阴性菌; 支气管肺炎; 耐药; 儿童
[中图分类号] R725.6 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2011)01-0020-03

Antibiotic resistance of gram-negative Bacillis isolated from children with broncho-pneumonia

WEI Hong-Yan, TAN Bo-Yu, YANG Li-Jun, DENG Nan. Department of Clinical Pharmacy, Hunan Provincial People's Hospital, Changsha 410002, China (Deng N, Email:hnsrydn@sina.com)

Abstract: Objective To study the distribution and antibiotic resistance of gram-negative pathogens isolated from children with bronchopneumonia. **Methods** The distribution and the results of susceptibility tests of 272 strains of gram-negative Bacillis isolated from children with bronchopneumonia during 2009 were analyzed. **Results** Among the isolates, the common pathogens were *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*. The extended-spectrum β-lactamase (ESBLs) production rate was 52.9%. Compared with the non-ESBLs producing strains, ESBLs-producing strains had a significantly higher drug resistance rate to many antibiotics except amikacin and meropenem ($P < 0.05$). The lowest resistance to ESBLs producing gram negative strains was found for meropenem (0.7%), followed by imipenem, amikacin and cefoperazone/sulbactam. **Conclusions** More attentions should be paid to the high rate of drug-resistance of ESBLs producing strains in children. Antimicrobial therapy should be based on the results of drug resistance surveillance.

[Chin J Contemp Pediatr, 2011, 13 (1):20-22]

Key words: Gram-negative bacilli; Bronchopneumonia; Drug resistance; Child

过去国内外的资料表明流感嗜血杆菌、肺炎链球菌是儿童支气管肺炎的主要病原菌^[1]。近年来研究显示,革兰阴性菌致支气管肺炎呈逐年上升趋势^[2]。随着广谱抗菌药物的应用,产超广谱β-内酰胺酶(ESBLs)的革兰阴性菌日趋增多,对抗菌药物的耐药率也呈逐年上升趋势。儿童免疫功能低下,器官发育不完全,易受这些耐药菌侵袭及定植,增加了患病率及死亡率。现就我院儿科支气管肺炎患儿痰标本分离出的革兰阴性菌进行菌群分布及耐药情况分析,以期临床合理用药提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2009年儿科确诊为支气管肺炎的272例住院患儿1380份痰液标本,从中分离获得革兰阴性致病菌272株。支气管肺炎诊断均符合《儿科学》第七版诊断标准^[3]。所有病历均详细记录患儿一般情况、临床表现、并发症、实验室检查、抗菌药物使用、治疗及转归等。

[收稿日期]2010-03-29;[修回日期]2010-06-02
[作者简介]韦鸿雁,女,硕士,主管药师。
[通信作者]邓楠,教授。

272 例患儿中,男 170 例(62.5%),女 102 例(37.5%),年龄 1 d 至 8 岁,平均年龄 9.2 ± 1.2 月。

1.2 标本采集

患儿入院后 4 h 内在抗菌药物使用前用一次性吸痰器,从鼻孔进入抽取鼻咽下部的痰液。新生儿的痰标本由专人采集其咽拭子送检。患儿痰标本连续 2 d 送检,送检标本按照《全国临床检验操作规程》(第三版)^[4]进行检验,不合格的标本要求重新送检。

1.3 药敏试验

细菌的分离培养参考《全国临床检验操作规程》(第三版)^[4]规定的要求分离致病菌。用惠州阳光生产的 SS-100010 型阳光微生物分析仪进行生化鉴定,并采用 ATCC25922、ATCC25923、ATCC27853 菌株进行质控监测。药敏试验采用纸片扩散法,ESBLs 的检测采用双纸片-增敏试验法,按美国临床实验室标准化协会(CLSI,以前称 NCCLS)2009 年标准进行操作^[5]。药敏纸片购自英国 OXOID 公司。药敏培养基 M-H 琼脂购自杭州天和微生物试剂有限公司。

1.4 统计学分析

所有数据用 SPSS 17.0 统计软件进行统计分析, χ^2 检验耐药率差异。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 致病菌分布及构成

在 272 株革兰阴性致病菌中,以肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌为主,各占 43.8%、42.7%,两者共占总数的 86.5%,其次依次为产气肠杆菌、鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌、阴沟肠杆菌和嗜麦芽假单胞菌等。见表 1。

表 1 272 株小儿支气管肺炎革兰阴性菌分布

细菌	株数	构成比(%)
肺炎克雷伯菌	119	43.8
大肠埃希菌	116	42.7
产气肠杆菌	10	3.7
鲍曼不动杆菌	8	2.9
铜绿假单胞菌	6	2.2
阴沟肠杆菌	2	0.7
嗜麦芽窄食单胞菌	2	0.7
其他	9	3.3

2.2 产 ESBLs 菌群分布及构成

272 株革兰阴性菌中产 ESBLs 菌 144 株,阳性率为 52.9%,产 ESBLs 菌以大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌为主,见表 2。

表 2 产 ESBLs 菌群分布及构成比 [n(%)]

细菌	非产 ESBLs 菌株 (n = 128)	产 ESBLs 菌株 (n = 144)
肺炎克雷伯菌	58(45.3)	61(42.4)
大肠埃希菌	42(32.8)	74(51.4)
产气肠杆菌	8(6.3)	2(1.4)
鲍曼不动杆菌	8(6.3)	0(0)
铜绿假单胞菌	3(2.3)	3(2.1)
阴沟肠杆菌	2(1.6)	0(0)
嗜麦芽窄食单胞菌	0(0)	2(1.4)
其他	7(5.5)	2(1.4)

2.3 产 ESBLs 菌株抗生素耐药率

在 18 种常用抗生素中,除美罗培南及阿米卡星以外,产 ESBLs 菌株对其他抗生素的耐药率均高于非产 ESBLs 的菌株,差异有统计学意义,见表 3。

表 3 产 ESBLs 与非产 ESBLs 菌株对 18 种常用抗生素耐药率比较 [n(%)]

抗菌药物	非产 ESBLs 菌株 (n = 128)	产 ESBLs 菌株 (n = 144)	χ^2 值	P 值
氨苄西林	98(76.6)	144(100)	37.934	<0.01
哌拉西林	45(35.2)	144(100)	134.381	<0.01
氨苄西林/舒巴坦	38(29.7)	144(100)	153.421	<0.01
头孢唑啉	53(41.4)	144(100)	116.497	<0.01
头孢呋辛	40(31.3)	144(100)	146.348	<0.01
头孢噻吩	51(39.8)	144(100)	120.831	<0.01
头孢哌酮	29(22.7)	144(100)	175.110	<0.01
头孢曲松	16(12.5)	144(100)	214.200	<0.01
头孢他啶	14(10.9)	143(99.3)	216.838	<0.01
头孢噻肟	18(14.1)	144(100)	207.778	<0.01
亚胺培南	0(0)	7(4.9)	6.378	0.011
氮曲南	22(17.2)	144(100)	195.398	<0.01
诺氟沙星	3(2.3)	16(11.1)	8.017	0.005
环丙沙星	1(0.8)	11(7.6)	7.628	0.006
庆大霉素	2(1.6)	16(11.1)	9.998	0.002
阿米卡星	0(0)	4(2.8)	3.609	0.057
美罗培南	0(0)	1(0.7)	0.892	0.345
头孢哌酮/舒巴坦	0(0)	9(6.3)	8.274	0.004

3 讨论

本研究结果显示,我院小儿支气管肺炎革兰阴性菌主要以肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌为主,占总分离菌株的 86.5%。革兰阴性菌产 ESBLs 比例高达 52.9%,以大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌为主,分离率与相关报道一致^[6-7]。ESBLs 主要由这两种细菌产生,可特异性水解 β -内酰胺类抗菌药物,导致产 ESBLs 菌株对青霉素类、头孢菌素类和单酰胺类药物治疗不佳^[8],是革兰阴性菌耐药的最主要机制之一。非产 ESBLs 革兰阴性菌株,对青霉素类抗菌药物具有非常高的耐药率,尤其是氨苄西林耐药率达 76.6%。对第一、二代头孢菌素类抗菌药物耐药率高于 31%,对第三代头孢菌素的耐药率也高于

10%,这种耐药率的“阶梯”现象可能与患儿入院前已使用青霉素类或第一、二代头孢菌素类抗菌药物治疗支气管肺炎,致使细菌对这些药物敏感性降低有关。非产 ESBLs 菌株对美罗培南、阿米卡星、亚胺培南、头孢哌酮/舒巴坦几乎无耐药,产 ESBLs 菌株也表现出较低的耐药率,分别为0.7%、2.8%、4.9%、6.3%。以上抗菌药物耐药率略高于华春珍等^[1]报道结果。这种耐药率的差异可能与不同医院、地区使用广谱抗菌药物的种类、数量及时间不同而造成对 ESBLs 的筛选及诱导不同有关。

资料表明含 β -内酰胺酶抑制剂的药物头孢哌酮/舒巴坦能不可逆地抑制 β -内酰胺酶,对非发酵菌具有特殊活性,对产 ESBLs 菌株仍然保持了极高的敏感性(耐药率仅为6.3%)。并且该药物毒副作用小,治疗革兰阴性菌致儿童支气管肺炎具有一定优势^[9]。但本研究结果显示氨苄西林/舒巴坦同样为含 β -内酰胺酶抑制剂的复方制剂,却对产 ESBLs 菌株100%耐药。其原因可能是抗菌药物的选择性压力诱导了耐药酶的产生,甚至导致耐药酶基因发生新的突变。如耐酶抑制剂 TEM 型 β -内酰胺酶主要为 TEM-1 或 TEM-2 基因突变发生突变而出现的新型 β -内酰胺酶水解酶。该酶能水解青霉素类及第一、二代头孢菌素,并且能水解酶抑制剂如舒巴坦等,但对第三代和第四代头孢菌素仍然保持了敏感性^[10]。我院产 ESBLs 菌株对这两种含 β -内酰胺酶抑制剂的复方制剂耐药率差异甚大,可能与上述因素有关。尚有待进一步调查研究,并可通过检测耐药菌株的基因型来证实。

本研究还可发现碳青霉烯类抗菌药物对儿童支气管肺炎的革兰阴性致病菌耐药率极低。相关文献报道碳青霉烯类抗菌药物如亚胺培南在体外对肠杆菌科细菌抗菌活性非常强,可避免被 β -内酰胺酶水解,该类药物可作为治疗产 ESBLs 菌株导致儿童重症感染的首选^[11]。但是碳青霉烯类抗菌药物对非发酵菌(铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌)中介或耐药率较高,对产金属 β -内酰胺酶的嗜麦芽窄食单胞菌天然耐药^[12-13]。本研究显示产 ESBLs 菌株对亚胺培南耐药率为4.9%,可能与上述耐药菌有关,但也不排除受取材和检测方法等因素的影响。而产 ESBLs 菌株对美罗培南的耐药率仅为0.7%,其原因可能是美罗培南可抑制细菌主动泵出系统降低了耐药率。

此外本研究还发现产 ESBLs 菌株对氨基糖苷类和喹诺酮类药物的敏感性较高。理论上,ESBLs 不能水解 β -内酰胺类以外的抗菌药物,非 β -内酰胺

类抗菌药物可用于产 ESBLs 的细菌感染。但因氨基糖苷类的耳肾毒性,我国卫生部医政司要求 <6 岁儿童禁用,>6 岁儿童慎用。而喹诺酮类药物对幼龄动物的长骨软骨损伤,临床上又缺乏对这一不良作用的远期随访资料,使这两类药物在儿科领域应用受限。因此,选择这两类抗菌药物治疗儿童产 ESBLs 细菌感染时,应权衡利弊,参照体外药敏试验结果选用,及时进行血药浓度监测。

综上所述,为防止产 ESBLs 耐药菌株产生及在院内传播引起爆发流行,应充分认识耐药菌的特点,加强对第三代头孢菌素和其他广谱抗菌药物的分线管理。临床医生应重视对耐药菌株的检测,根据细菌培养和药敏试验结果科学合理地选用抗菌药物,减少细菌对抗菌药物的暴露时间,从而降低抗菌药物的选择性压力,保持抗菌药物活性。

[参 考 文 献]

- [1] 华春珍,俞惠民,陈志敏,李建平,尚世强. 小儿下呼吸道感染的细菌病原学分析[J]. 中国当代儿科杂志,2006,8(5): 365-368.
- [2] 董方,徐樾巍,宋文琪,吕萍,冯东霞,刘锡青,等. 2003-2008 年儿科临床分离菌的分布变迁及耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志,2009,9(6): 440-445.
- [3] 沈晓明,王卫平. 儿科学[M]. 第七版. 北京:人民卫生出版社,2008:273-278.
- [4] 中华人民共和国卫生部医政司编. 全国临床检验操作规程[M]. 第3版. 南京:东南大学出版社,2006:331-332.
- [5] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: nineteenth information supplement M100-S20. CLSI [S]. Wayne, PA, USA, 2009: 120-121.
- [6] 郭军,崔振泽,黄燕,于爱民. 小儿急性呼吸道感染细菌分布及耐药状况[J]. 中国当代儿科杂志,2008,10(5): 579-582.
- [7] 卓超,苏丹虹,朱德妹,胡付品,汪复,阮斐怡,等. 2007 年 CHINET 大肠埃希菌和克雷伯菌属耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志,2009,9(3): 185-191.
- [8] 杨启文,徐英春,谢秀丽,王辉,胡云建,倪语星,等. 全国 10 所医院院内与社区感染常见病原菌耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志,2009,19(9): 1133-1138.
- [9] 陶兴和,朱以军. 下呼吸道感染中非发酵菌的分布及耐药分析[J]. 中华医院感染学杂志,2010,20(2): 275-277.
- [10] Cantón R, Morosini MI, de la Maza OM, de la Pedrosa EG. IRT and CMT beta-lactamases and inhibitor resistance[J]. Clin Microbiol Infect, 2008, 14 (Supl 1): 53-62.
- [11] 仲兆金. 碳青霉烯类抗生素在儿科的临床应用[J]. 国外医药抗生素分册,2009,30(2): 76-81.
- [12] 郭玲娇,李招云,张颖,陈贤君. 鲍氏不动杆菌感染及耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志,2007,17(2): 216-217.
- [13] 丁玎,吕火祥. 非发酵菌对亚胺培南的耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志,2004,14(8): 926-928.

(本文编辑:王霞)