

论著·临床研究

1~3月龄婴儿下呼吸道感染痰检 病原菌分布及耐药分析

左满凤¹ 刘贺临¹ 朱木良² 舒琼璋¹ 江玲¹

(华中科技大学同济医学院附属孝感医院 1. 儿科; 2. 检验科, 湖北 孝感 432100)

【摘要】 **目的** 了解1~3月龄婴儿下呼吸道感染(LRTI)病原菌的分布及耐药情况,为临床合理选用抗生素提供依据。**方法** 选取2013年1~12月本院收治的患LRTI的1~3月龄婴儿622例,取痰标本送细菌培养。采用琼脂扩散敏感试验行药敏试验。**结果** 622份痰标本中共分离到菌株379株,检出率为60.9%,其中革兰阴性菌325株(85.8%),革兰阳性菌50株(13.2%),真菌4株(1.1%)。革兰阴性菌主要为大肠埃希菌(31.1%)和肺炎克雷伯菌(18.2%),产超广谱β内酰胺酶(ESBLs)菌的检出率分别为48.3%和52.2%,且上述两种产ESBLs菌的平均耐药率为53%,对氨苄西林、头孢噻肟耐药率达100%,对碳青霉烯类抗生素均敏感。革兰阳性菌主要为金黄色葡萄球菌(10.0%),其中耐甲氧西林金黄色葡萄球菌检出比例较低(1.8%),但对β内酰胺类抗生素100%耐药。**结论** 1~3月龄婴儿LRTI的病原菌以革兰阴性菌:大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌为主,产ESBLs菌检出率达48%以上,平均耐药率达53%以上,可指导临床首次经验性选药,以提高低龄婴儿的治疗有效率和生存率。

[中国当代儿科杂志, 2014, 16(12): 1226-1230]

【关键词】 下呼吸道感染;病原菌分布;耐药分析;婴儿

Pathologic bacterial distribution and antibiotic resistance in induced sputum of infants aged from 1 to 3 months with lower respiratory tract infection

ZUO Man-Feng, LIU He-Lin, ZHU Mu-Liang, SHU Qiong-Zhang, JIANG Ling. Department of Pediatrics, Xiaogan Central Hospital Affiliated to Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Xiaogan, Hubei 432100, China (Liu H-L, Email: LHLLL3@sina.com)

Abstract: Objective To investigate the pathologic bacterial distribution and their antibiotic resistance in infants aged from 1 to 3 months with lower respiratory tract infection, so as to provide instructions for clinical application of antibiotics. **Methods** Induced sputum was extracted from 622 cases of hospitalized infants aged from 1 to 3 months with lower respiratory tract infection between January 2013 and December 2013, and microbial sensitivity test was performed with agar diffusion sensitivity test. **Results** A total of 379 (60.9%) strains of bacteria were isolated from induced sputum in the 622 infants. The Gram-negative strains were detected in 325 strains (85.8%), and the Gram-positive strains were found in 50 strains (13.2%) in the 379 strains. The others were Fungal strains (4 strains, 1.1%). The Gram-negative bacteria included *Escherichia coli* (31.1%) and *Klebsiella pneumoniae* (18.2%), with extended-spectrum β-lactamases (ESBLs) production of 48.3% and 52.2% respectively. The average rate of antibiotic resistance for ESBLs-producing bacteria was 53%. ESBLs-producing bacteria were highly resistant (100%) to ampicillin and cefotaxime, but sensitive to carbapenems. *Staphylococcus aureus* (10.0%) was the dominant bacteria in Gram-positive bacteria. A lower proportion of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (1.8%) was observed, however the resistance rate of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* to β-lactam antibiotics were 100%. **Conclusions** *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* are the main pathogenic bacteria causing lower respiratory tract infection in infants aged from 1 to 3 months. ESBLs-producing bacteria accounted for over 48%, and the antibiotic resistance rate were more than 53% in these infants. These results provide a basis for the first empirical clinical use of antimicrobial in infants with lower respiratory tract infection.

[Chin J Contemp Pediatr, 2014, 16(12): 1226-1230]

Key words: Lower respiratory tract infection; Pathologic bacterial distribution; Drug resistance analysis; Infant

[收稿日期] 2014-05-19; [接受日期] 2014-07-12

[作者简介] 左满凤,女,本科,副主任医师。

[通信作者] 刘贺临,男,主任医师。

下呼吸道感染 (lower respiratory tract infection, LRTI) 是婴幼儿最常见的感染性疾病, 其病原体主要是细菌^[1]。近年来抗生素的广泛应用使许多细菌产生耐药, 最终直接导致临床治疗难度的加大和病死率的增加^[2]。尤其是 1~3 月龄的婴儿, 虽过了新生儿期, 但呼吸道抵抗力仍然较差, 免疫力低下, 正处于生理性贫血期, 特别是早产儿或伴有先天性心脏病等基础疾病者, 更易患 LRTI, 且患病后只能到普通儿科病房救治, 复杂的就医环境不利于患儿康复, 同时增加了院内感染的机会, 因此了解这一年龄段婴儿的痰检病原菌分布及耐药情况有重要临床指导意义。为此, 本研究分析了 1~3 月龄婴儿 LRTI 病原菌的分布及耐药情况, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2013 年 1~12 月本院收治的确诊为 LRTI 的婴儿 622 例为研究对象, 其中男 424 例, 女 198 例; 年龄 1~3 个月; 急性支气管炎 590 例, 毛细支气管炎 24 例, 急性肺炎 8 例。LRTI 诊断标准均依据《诸福棠实用儿科学》第 7 版^[3]。

1.2 痰标本的采集

全部患儿于入院后 2 h 内、抗感染药物治疗前空腹取痰, 由专科护士采用无菌医用棉签和无菌生理盐水清洗口腔, 用负压吸引器连接一次性封闭无菌吸痰管经口腔插入 6~8 cm 达到咽喉部以下,

吸取呼吸道深部的痰液 1~2 mL, 置入无菌的标本收集盒内, 旋紧收集盒盖并密封, 于 1 h 内送细菌培养。痰培养前通过肉眼筛查及湿片涂片革兰染色镜检判断标本质量, 剔除不合格标本 (无色透明, 含食物残渣, 白细胞 <25 个 / 低倍镜视野, 上皮细胞 >10 个 / 低倍镜视野)。

1.3 菌种鉴定

采用 vitek 2 compact 全自动微生物鉴定仪 (法国生物梅里埃公司) 进行细菌种类的鉴定。

1.4 药敏试验

采用琼脂扩散敏感试验 (K-B) 法行药敏试验, 琼脂培养基为哥伦比亚血平皿、巧克力平皿、麦康凯平皿 3 种, 均为法国梅里埃公司产品; 药敏试纸为英国 OXOID 公司产品, 药敏纸片操作方法与判断标准均严格按照 2012 版美国临床实验室标准化委员会 (CLSI/NCCLS) 标准执行。超广谱 β 内酰胺酶 (ESBLs) 确诊实验行双纸片协同法。

1.5 质控菌株

大肠埃希菌 ATCC25922、金黄色葡萄球菌 ATCC25923、铜绿假单胞菌 ATCC27853。

2 结果

2.1 痰检病原菌的分布和比例

共收集到合格痰标本 622 份, 从中分离到菌株 379 株, 检出率为 60.9%, 其中革兰阴性菌 325 株 (85.8%), 革兰阳性菌 50 株 (13.2%), 真菌 4 株 (1.1%), 见表 1。

表 1 临床分离病原菌的分布构成比 (n=379)

病原菌	株数	构成比 (%)	病原菌	株数	构成比 (%)
革兰阴性菌	325	85.8	革兰阳性菌	50	13.2
大肠埃希菌	118	31.1	金黄色葡萄球菌	38	10.0
肺炎克雷伯菌	69	18.2	MSSA	31	8.2
流感嗜血杆菌	42	11.1	MRSA	7	1.8
产气肠杆菌	27	7.1	肺炎链球菌	7	1.8
阴沟肠杆菌	24	6.3	表皮葡萄球菌	4	1.1
卡他莫拉菌	21	5.5	溶血葡萄球菌	1	0.3
铜绿假单胞菌	16	4.2	真菌	4	1.1
鲍曼不动杆菌	3	0.8	白色假丝酵母菌	3	0.8
奇异变形不动杆菌	3	0.8	平滑假丝酵母菌	1	0.3
抗坏血酸克吕沃菌	1	0.3			
霍乱弧菌	1	0.3			

注: MSSA 为甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌, MRSA 为耐甲氧西林金黄色葡萄球菌。

2.2 痰检革兰阴性菌产酶率

共检出产 ESBLs 大肠埃希菌 57 株，产酶率为 48.3% (57/118)；产 ESBLs 肺炎克雷伯菌 36 株，产酶率为 52.2% (36/69)；产 β 内酰胺酶流感嗜血杆菌 24 株，产酶率为 57.1% (24/42)；产 β 内酰胺酶卡他莫拉菌 21 株，产酶率为 100% (21/21)。

2.3 痰检病原菌的耐药情况

2.3.1 金黄色葡萄球菌和肺炎链球菌的耐药试验结果

甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌 (MSSA) 对青霉素的耐药率较高 (84%)，但对其他 β 内酰胺类抗生素及万古霉素敏感；耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (MRSA) 对 β 内酰胺类抗生素、红霉素、克林霉素的耐药率均高达 100%，对万古霉素敏感；肺炎链球菌对青霉素耐药率较低 (29%)，对红霉素和克林霉素的耐药率较高 (分别为 71% 和 86%)，对万古霉素敏感。见表 2。

表 2 金黄色葡萄球菌和肺炎链球菌的耐药试验结果

[例 (%)]

抗生素	金黄色葡萄球菌 (n=38)		肺炎链球菌 (n=7)
	MSSA (n=31)	MRSA (n=7)	
青霉素	26(84)	7(100)	2(29)
苯唑西林	0(0)	7(100)	-
氨苄西林 / 舒巴坦	0(0)	7(100)	-
头孢唑啉	0(0)	7(100)	-
头孢西丁	0(0)	7(100)	-
头孢呋辛	0(0)	7(100)	-
红霉素	14(45)	7(100)	5(71)
克林霉素	10(32)	7(100)	6(86)
万古霉素	0(0)	0(0)	0(0)

注：- 示未行药敏检测；MSSA 为甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌，MRSA 为耐甲氧西林金黄色葡萄球菌。

2.3.2 大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌的耐药试验结果

ESBLs 阳性菌株对氨苄西林、头孢噻肟 100% 耐药，对头孢吡肟的耐药率低于 27%，对碳青霉烯类抗生素 (亚胺培南、美洛培南) 均敏感。ESBLs 阳性菌株的平均耐药率为 53% (其中大肠埃希菌 46%，肺炎克雷伯菌 60%)。ESBLs 阳性大肠埃希菌对头孢他啶的耐药率为 32%，对头孢哌酮 / 舒巴坦和哌拉西林 / 他唑巴坦的耐药率均为 5%；ESBLs 阳性肺炎克雷伯菌对头孢他啶的耐药率为 81%，对头孢哌酮 / 舒巴坦和哌拉西林 / 他唑巴坦的耐药率分别为 22% 和 11%，见表 3。

表 3 大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌的耐药试验结果

[例 (%)]

抗生素	大肠埃希菌 (n=118)		肺炎克雷伯菌 (n=69)	
	ESBLs 阴性 (n=61)	ESBLs 阳性 (n=57)	ESBLs 阴性 (n=33)	ESBLs 阳性 (n=36)
氨苄西林	52(85)	57(100)	33(100)	36(100)
氨苄西林 / 舒巴坦	7(11)	19(33)	6(18)	24(67)
哌拉西林	25(41)	47(82)	13(39)	36(100)
哌拉西林 / 他唑巴坦	0(0)	3(5)	0(0)	4(11)
阿莫西林 / 克拉维酸	9(15)	9(16)	0(0)	23(64)
头孢哌酮 / 舒巴坦	0(0)	3(5)	0(0)	8(22)
头孢唑啉	29(48)	51(89)	6(18)	36(100)
头孢噻肟	16(26)	57(100)	6(18)	36(100)
头孢西丁	6(10)	10(18)	0(0)	20(56)
头孢呋辛	19(31)	50(88)	7(21)	33(92)
头孢他啶	0(0)	18(32)	0(0)	29(81)
头孢吡肟	0(0)	15(26)	0(0)	9(25)
氨基糖苷	0(0)	32(56)	0(0)	12(33)
亚胺培南	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
美洛培南	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)

2.3.3 流感嗜血杆菌的耐药试验结果

β 内酰胺酶阳性流感嗜血杆菌对氨苄西林、头孢呋辛的耐药率均为 100%，对头孢噻肟和阿奇霉素敏感，见表 4。

表 4 流感嗜血杆菌的耐药试验结果 [例 (%)]

抗生素	流感嗜血杆菌 (n=42)	
	β 内酰胺酶阴性 (n=18)	β 内酰胺酶阳性 (n=24)
氨苄西林	5(28)	24(100)
氨苄西林 / 舒巴坦	9(50)	20(83)
头孢呋辛	8(44)	24(100)
头孢噻肟	0(0)	0(0)
阿奇霉素	0(0)	0(0)

2.3.4 产气肠杆菌、阴沟肠杆菌和铜绿假单胞菌的耐药试验结果

产气肠杆菌、阴沟肠杆菌对氨苄西林的耐药率达 100%，对哌拉西林 / 他唑巴坦、头孢哌酮 / 舒巴坦、头孢吡肟和碳青霉烯类抗生素敏感；铜绿假单胞菌对头孢他啶、头孢吡肟、氨基糖苷的耐药率均低于 32%，对哌拉西林 / 他唑巴坦、头孢哌酮 / 舒巴坦及碳青霉烯类抗生素敏感。见表 5。

表 5 产气肠杆菌、阴沟肠杆菌和铜绿假单胞菌的耐药试验结果 [例(%)]

抗生素	产气肠杆菌 (n=27)	阴沟肠杆菌 (n=24)	铜绿假单胞菌 (n=16)
氨苄西林	27(100)	24(100)	-
氨苄西林 / 舒巴坦	9(33)	8(33)	-
哌拉西林	10(37)	14(58)	-
哌拉西林 / 他唑巴坦	0(0)	0(0)	0(0)
阿莫西林 / 克拉维酸	14(52)	9(38)	-
头孢哌酮 / 舒巴坦	0(0)	0(0)	0(0)
头孢唑啉	23(85)	24(100)	-
头孢噻肟	13(48)	13(54)	-
头孢西丁	19(70)	16(67)	-
头孢呋辛	8(30)	13(54)	-
头孢他啶	0(0)	4(17)	5(31)
头孢吡肟	0(0)	0(0)	5(31)
氨基曲南	0(0)	3(12)	4(25)
亚胺培南	0(0)	0(0)	0(0)
美洛培南	0(0)	0(0)	0(0)

注：- 示未行药敏检测。

3 讨论

1~3 月龄的小婴儿呼吸系统发育不成熟，免疫系统不完善，机体抵抗力差，易患 LRTI。目前双胞胎、试管婴儿、早产儿较多，新生儿成活率越来越高，有基础疾病的小婴儿越来越多，他们易反复患 LRTI，在儿科病房占的比例逐年增高。近年来确定病原体的检测能力日渐提高，但无论哪种检测手段都需要一定的时间，对于刚入院的患儿，抗病原微生物的治疗主要是根据经验治疗。因此，监测和了解所在地区的细菌谱及其耐药情况的变化，适时调整临床抗生素选择的思路和策略，对于首次早期、及时、合适地经验性选择抗生素，指导临床医师有效治疗 1~3 月龄的小婴儿 LRTI，有重要的临床指导意义。

文献报道，小儿 LRTI 常见病原菌包括肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、金黄色葡萄球菌、肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌等^[4]，病原分布各地区不尽相同，且与患儿年龄密切相关^[5-6]，而文献大多只报道儿童、婴幼儿或新生儿 LRTI 的致病菌分布及耐药情况，对 1~3 月龄婴儿这一特殊的小群体少有报道。本研究显示，622 例患儿痰培养共分离菌株 379 株（检出率 60.9%），其中革兰阴性菌 325 株（85.8%），革兰阳性菌 50 株（13.2%），真菌 4 株（1.1%）。以革兰阴性菌为主，主要是大肠埃希菌（31.1%）、肺炎克雷伯菌（18.2%）、

流感嗜血杆菌（11.1%）、产气肠杆菌（7.1%）、阴沟肠杆菌（6.3%）、卡他莫拉菌（5.5%）、铜绿假单胞菌（4.2%）；革兰阳性菌主要为金黄色葡萄球菌（10.0%），其次为肺炎链球菌（1.8%）。这与相同地区武汉市儿童医院报道的婴幼儿 LRTI 病原菌分布各有异同：相同点为都是以革兰阴性菌大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌为主；不同点为该研究检测革兰阳性菌以肺炎链球菌为主^[2]，本研究则以金黄色葡萄球菌为主，分析可能是年龄差异所致。同中山市博爱医院报道的“革兰阳性菌中 6 个月内患儿以金黄色葡萄球菌多见”相一致^[6]。所以对不同年龄段的患儿应区别对待。说明在 1~3 月龄小婴儿 LRTI 的细菌谱中，革兰阴性菌感染仍占绝对主导地位，且革兰阳性菌感染以金黄色葡萄球菌为主。

在革兰阴性菌中，大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、流感嗜血杆菌、卡他莫拉菌是产酶耐药的主要细菌。大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌主要产 ESBLs，产酶率分别为 48.3%、52.2%，与汪希珂等^[7]的报道（分别为 48.9%、45.2%）基本一致。ESBLs 阳性菌株对氨苄西林、头孢噻肟 100% 耐药，对头孢吡肟的耐药率低于 27%，对碳青霉烯类抗生素均敏感。其中 ESBLs 阳性大肠埃希菌对头孢哌酮 / 舒巴坦和哌拉西林 / 他唑巴坦的耐药率均为 5%，对头孢他啶的耐药率为 32%；ESBLs 阳性肺炎克雷伯菌对头孢哌酮 / 舒巴坦和哌拉西林 / 他唑巴坦的耐药率分别为 22%、11%，对头孢他啶的耐药率为 81%。由此可见，1~3 月龄小婴儿患 LRTI 时，肺炎克雷伯菌的产酶率和耐药率均高于大肠埃希菌，这与文献报道的“年龄越小肺炎克雷伯菌感染率越高，且常见于 3 个月内的婴儿”相一致^[8-9]。ESBLs 是近年出现的最重要的耐药酶，产 ESBLs 菌是造成医院感染的一类常见病原菌，孙利伟等^[10]报道住院新生儿容易出现 ESBLs 菌院内感染，考虑可能存在 ESBLs 菌垂直传播，那么 1~3 月龄小婴儿也有必要预防 ESBLs 菌院内感染。流感嗜血杆菌和卡他莫拉菌主要产 β 内酰胺酶，产酶率分别为 57.1%、100%。产酶阳性的流感嗜血杆菌，对氨苄西林和头孢呋辛的耐药率均为 100%，与同地区武汉市儿童医院报道的（对头孢呋辛的耐药率为 0）很不一致^[2]，分析可能是本研究调查的是 1~3 月龄小婴儿，也可能是本院近年来大量应用

头孢呋辛所致。而卡他莫拉菌的产酶率为100%，说明对青霉素类和第一、二代头孢类抗生素普遍耐药，对第三代头孢类抗生素、β内酰胺酶抑制剂普遍敏感。因此抗生素的选择还要充分考虑到这4种常见细菌的耐药性，疗效差或者重症患儿的抗生素的选择还应该覆盖到可能的耐药菌，治疗过程中必须随时不断评价临床疗效和相关感染炎症指标的改善情况，及时调整治疗方案，应尽早进行病原菌检测，依药敏结果合理使用抗生素。

本研究中检出革兰阳性菌以金黄色葡萄球菌为主（占革兰阳性菌的76%），远高于同地区武汉市儿童医院报道的45.3%（2008~2009年），其中MRSA的检出率（1.8%）也高于他们报道的1.1%^[2]，这可能是由于本研究调查的是小年龄段患儿，且时期不同（2013年），提示LRTI病原菌的分布与患儿年龄密切相关，MRSA的检出率呈逐年上升趋势。本研究显示，MSSA对青霉素的耐药率较高（84%），但对其他β内酰胺类抗生素敏感；MRSA对β内酰胺类抗生素、红霉素、克林霉素100%耐药，对万古霉素敏感；肺炎链球菌的检出率较低（1.8%），对青霉素耐药率较低（29%），对红霉素和克林霉素的耐药率较高（分别为71%、86%），对万古霉素敏感。故临床对有充分证据证明为金黄色葡萄球菌和肺炎链球菌所致的小婴儿LRTI的经验性治疗选药时应考虑耐药率。

本组痰检检出真菌4株，均为假丝酵母菌，占1.1%，明显低于张金锋^[11]报道的新生儿真菌分离率（21.01%）和儿童真菌分离率（11.47%）。因病程中未发现引起深部真菌感染的临床表现，而被评价为口腔定植菌，认为1~3月龄小婴儿痰培养检出真菌在临床上不足以作为评价小婴儿深部真菌感染的依据。

总之，1~3月龄小婴儿LRTI的病原菌以革兰

阴性菌：大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌为主，产酶率占48%以上，平均耐药率占53%以上，可指导临床首次经验性选药，特别是重症患儿抗生素的选用更应该有效覆盖到可能的耐药菌，以降低首次不适当用药的概率，提高重症、高危小婴儿的治疗有效率和生存率，但在抗生素使用前应尽早送痰培养，再根据药敏试验结果合理选用抗生素。

[参 考 文 献]

- [1] 杨永宏, 马香. 小儿呼吸道感染的细菌病原[J]. 实用儿科临床杂志, 2011, 26(4): 229-232.
- [2] 陈和斌, 陆小霞, 夏维, 等. 婴幼儿下呼吸道感染痰检细菌分布和耐药分析[J]. 实用儿科临床杂志, 2011, 26(22): 1723-1733.
- [3] 胡亚美, 江载芳. 诸福棠实用儿科学[M]. 第7版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 1167-1191.
- [4] 桂芹. 小儿下呼吸道感染病原学研究进展[J]. 实用儿科临床杂志, 2010, 25(22): 1689-1691.
- [5] 裴利宏, 郭蕴琦, 郭蕴岚. 儿童社区获得性肺炎病原微生物的分布[J]. 实用儿科临床杂志, 2011, 26(22): 1740-1741.
- [6] 刘翔腾, 王桂兰, 罗序锋, 等. 儿童社区获得性肺炎病原微生物分布特点分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2013, 15(1): 42-45.
- [7] 汪希珂, 崔玉霞, 罗湘蓉, 等. 贵阳市893例小儿下呼吸道感染的细菌及药敏分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2009, 11(12): 964-966.
- [8] 何丽芸, 王应建, 李季美. 婴幼儿社区获得性肺炎克雷伯菌肺炎的临床特点及耐药分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2012, 14(11): 827-829.
- [9] 张蕾, 艾涛, 杨亚静, 等. 儿童下呼吸道肺炎克雷伯杆菌感染临床及药敏分析[J]. 临床儿科杂志, 2013, 31(3): 297.
- [10] 孙利伟, 杜克凝, 田玉玲, 等. 新生儿产超广谱β-内酰胺酶菌感染临床及耐药性分析[J]. 临床儿科杂志, 2013, 31(3): 209-212.
- [11] 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.

(本文编辑: 万静)