

· 临床经验 ·

上海地区儿童呼吸道感染致病菌耐药性研究

车大钊, 陆敏, 张泓, 李万华, 陆权

(上海交通大学附属上海市儿童医院, 上海 200040)

[中图分类号] R725.6; R37 [文献标识码] D [文章编号] 1008-8830(2006)04-0338-03

为了解上海地区儿童呼吸道感染常见致病菌的分布及其对抗生素耐药情况, 我们于2001年1月至2003年12月间对本院就诊的急性呼吸道感染患儿咽分泌物中分离出的金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*, SA), 肺炎链球菌(*Streptococcus pneumoniae*, Sp), 流感嗜血杆菌(*Haemophilus influenzae*, HI), 大肠杆菌(*Escherichia coli*, E. coli)和肺炎克雷伯菌(*Klebsiella pneumoniae*, K. pn), 进行常用抗生素耐药性检测, 现将结果报道如下。

1 对象与方法

1.1 对象

2001年1月至2003年12月我院呼吸科病房收治的急性呼吸道感染患儿, 年龄1月至14岁共7 184例, 其中男性3 520例(49%), 女性3 664例(51%)。男:女=1:1.04。

1.2 标本的收集分离及鉴定

无菌生理盐水清洁患儿口腔, 用一次性吸痰管负压吸取下呼吸道分泌物标本, 苏木素-伊红染色细胞学涂片, 参考Bartlett标准, 鳞状上皮细胞<10个/低倍视野, 中性白细胞>10~25个/低倍视野被视为合格的下呼吸道标本, 将标本即刻分别接种于血琼脂培养皿及巧克力培养皿, 置5% CO₂培养箱35℃培养18~24 h, 观察有无致病菌生长。

1.3 抗生素的敏感性试验

采用K-B方法进行敏感性检测。选择监测的抗菌药物有:青霉素, 苯唑西林, 氨苄西林, 哌拉西林, 头孢唑啉, 头孢克罗, 头孢呋新, 头孢他定, 头孢噻肟, 红霉素, 阿齐霉素, 氯霉素, 复方新诺明, 克林霉素, 四环素, 阿米卡星, 庆大霉素, 阿莫西林+克拉维酸, 氨苄西林+舒巴坦, 万古霉素, 利福平, 替考拉宁, 左氧氟沙星, 环丙沙星, 亚胺培南和美罗培南等。

K-B试纸片均采用英国Oxoid产品。质控菌:金黄色葡萄球菌 ATCC 25922;肺炎链球菌 ATCC 49619;大肠杆菌 ATCC 25922;流感嗜血杆菌 ATCC 49247。敏感性判断标准依据 NCCLS 2002年 M2A7 文件。

1.4 统计学处理

用卡方检验对各组耐药率进行显著性分析, $P < 0.05$ 为有显著性意义。

2 结果

2.1 常见致病菌的分离情况

3年共分离到细菌5 322株, 最常见的细菌为肺炎链球菌、肺炎克雷伯菌、金黄色葡萄球菌、流感嗜血杆菌和大肠杆菌, 其中肺炎链球菌433株, 流感嗜血杆菌737株, 金黄色葡萄球菌647株, 肺炎克雷伯菌629株和大肠杆菌769株, 这5种致病菌占总株数的72.4%。

2.2 常见致病菌耐药情况

见表1, 2。769株E. coli中, 产超广谱β内酰胺酶(ESBLs)株的检出率为28.6%(220/769)。产ESBLs株与不产ESBLs E. coli对亚胺培南均高度敏感, 产ESBLs株对其余9种抗菌药物(头孢他定, 头孢噻肟等)耐药率均显著高于不产ESBLs株($P < 0.05$)。E. coli不产ESBLs株对氨苄西林耐药率50.6%~68.8%, 对第三代头孢(头孢他定, 头孢噻肟等)耐药率为0%~0.4%。

HI对氨苄西林耐药率14.5%~31.3%, 对复方新诺明高度耐药, 耐药率54.7%~64.7%。

629株K. pn中, ESBLs株的检出率为33.7%(212/629)。产ESBLs株与不产ESBLs K. pn对亚胺培南均高度敏感, 产ESBLs株对其余9种抗生素耐药率均显著高于不产ESBLs株($P < 0.05$)。不产ESBLs K. pn对第三代头孢及氟喹诺酮类的耐药率

[收稿日期]2005-12-30; [修回日期]2006-05-15

[作者简介]车大钊, 女, 硕士在读, 主治医师。主攻方向:小儿呼吸系统疾病。

表1 E. coli, K. pn 对常用抗菌药物的耐药率

(%)

抗生素	E. coli(ESBL)			E. coli(非ESBL)			K. pn(ESBL)			K. pn(非ESBL)		
	2001	2002	2003	2001	2002	2003	2001	2002	2003	2001	2002	2003
阿米卡星	24.1	6.3	7.3	0.6	0	1.2	53.1	36.2	42.7	0	0	2.1
庆大霉素	64.6	32.3	38.3	23.6	20.4	27.7	43.1	32.1	34.8	2.8	2.6	3.1
氨苄西林	100	100	100	68.8	66.2	50.6	91.7	100	100	93	97.6	98
哌拉西林	100	98.4	100	49.7	36.4	39.5	98.5	98.3	100	25.4	25.5	72.9
头孢唑啉	97.5	96.8	98.7	11.7	11.1	4.8	96.8	96.6	98.9	3.3	6	6.2
头孢噻肟	100	100	100	0.3	1.1	0	100	100	100	1.8	8	1.1
头孢他定	57.1	31.7	53.8	0.4	0	0	72.3	67.2	80.9	0	0	1
亚胺培南	0	1.6	0	0	0	0	0	1.7	0	0	0	0
环丙沙星	41.8	19.4	34.6	17.5	16.6	16.8	4.6	3.6	2.2	0.9	0.7	2.1
阿莫西林 + 克拉维酸	68.4	39.7	53.8	4.4	4.5	7.2	76.9	72.4	74.2	2.87	3.5	1

表2 SP, SA, HI 对常用抗菌药物的耐药率

(%)

抗生素	肺炎链球菌			金黄色葡萄球菌			流感嗜血杆菌		
	2001	2002	2003	2001	2002	2003	2001	2002	2003
苯唑西林	66.2	62.6	82.5	14.3	15.7	9.2	—	—	—
头孢唑啉	13	7	8.9	9.9	8.6	5.6	—	—	—
头孢克罗	15	24.7	8.9	13.1	10	7.2	18.1	11.9	10.9
头孢唑新	19.9	4.7	14.2	9.2	10.8	6	7.3	5.2	4.3
万古霉素	0	0	0	0	0	0	—	—	—
阿齐霉素	—	—	—	—	—	—	0	0	0
氯霉素	20	24.3	24.2	30	28.6	27.2	32.1	39.9	29.9
复方磺胺	92	97.8	89.9	35.8	12.1	4.4	54.7	64.7	59.8
阿莫西林 + 克拉维酸	2.4	3	3	45.3	19.6	32.3	0	0	0
红霉素	81.2	88.2	80.4	—	—	—	—	—	—
亚胺培南	0	2.1	0	—	—	—	—	—	—
利福平	3.4	3.7	4.1	1	0.8	0.4	—	—	—
替考拉宁	0	0.8	0	1.1	0.6	1.7	—	—	—
四环素	82	100	83.3	—	—	—	—	—	—
左氧氟沙星	2.6	1.5	4.1	—	—	—	—	—	—
青霉素 G	—	—	—	97.3	98.7	96.4	—	—	—
阿米卡星	—	—	—	20.8	3.9	6	—	—	—
环丙沙星	—	—	—	8	10.9	5.7	0	1.8	1.3
氨苄西林	—	—	—	—	—	—	20.4	31.3	14.5

在 0 ~ 8% 之间。

SA 对青霉素的耐药率为 96.4% ~ 98.7%, MR-SA 的检出率为 9.2% ~ 14.3%, 未发现对万古霉素耐药的金黄色葡萄球菌。

Sp 对苯唑西林的不敏感率为 66.2% ~ 82.5%, 对头孢唑啉耐药率为 4.3% ~ 19.9%, 仅 3% 的 Sp 对阿莫西林 + 克拉维酸耐药, 非内酰胺类抗生素中, Sp 对红霉素耐药率高达 80.4% ~ 88.2%, 对氯霉素耐药率 75.7% ~ 80%。

3 讨论

由于抗生素的不合理使用, 作为抗生素使用频率最高的儿童, 儿科呼吸道感染致病菌的耐药也不断增多, 使较多常用的抗生素药物敏感性下降甚至

疗效尽失。因此, 全面及时掌握本地区小儿呼吸道病原菌种类及其耐药动态, 有利于医生合理选择抗生素, 延缓细菌耐药株的产生并可以提高疗效。

本组结果显示致病菌主要为革兰阴性杆菌, 以大肠杆菌最多见, 其次为流感嗜血杆菌、肺炎克雷伯菌; 球菌中以金黄色葡萄球菌和肺炎链球菌多见。本组病例药敏分析显示对革兰阴性杆菌中不产 ESBLs 大肠杆菌和肺炎克雷伯菌的耐药率较低的药物有亚胺培南、阿莫西林 + 克拉维酸、环丙沙星、头孢他定、头孢噻肟、头孢唑新、阿米卡星、庆大霉素等, 而对氨苄西林耐药率较高; 本资料显示上海地区儿童 E. coli 和 K. pn 的产 ESBLs 株检出率较高, 应引起高度重视。产 ESBLs 是革兰阴性杆菌对第 3 代头孢菌素耐药最重要和常见的机制, 其携带编码 ESBL 耐药基因的质粒往往还同时带有其他抗生素

的耐药基因而形成多重耐药菌^[1]。因此,产ESBLs株治疗较困难。本资料显示E. coli产ESBLs株除对亚胺培南、阿米卡星敏感外,对氨苄西林、头孢唑新、头孢噻肟均高度耐药,对头孢他定亦有不低的耐药率。K. pn产ESBLs株仅对亚胺培南、环丙沙星高度敏感。亚胺培南是目前临床针对产ESBLs细菌严重感染最有价值的抗生素,但从维持其敏感性出发,轻症E. coli和K. pn感染尤其是不产ESBLs细菌感染不应作为首选药物使用,代之可选择第2、3代头孢菌素类及广谱青霉素/酶抑制剂复合制剂,氨基糖苷类及氟喹诺酮类抗生素必须尽量避免使用,若病情危重,且又无其他可替代抗生素选择时方可谨慎使用,但宜监测药物血浓度,有条件者应作听力测定。

HI是儿童呼吸道感染的又一主要病原菌,地区不同,HI耐药率有较大差异;欧洲一些国家耐氨苄西林的HI<5%,而在北美及东南亚>30%,耐复方新诺明的HI在北美及欧洲国家<5%,但在中东和印度>25%^[2]。2000~2001年HI敏感性监测上海地区耐复方新诺明为44.9%,耐氨苄西林18%,耐氯霉素20%^[3,8,9],本资料显示HI耐复方新诺明的有54.7%~64.7%,比2000~2001年有上升趋势,远高于文献报道;对氨苄西林的耐药率为14.5%~20.4%,与2000~2001年资料相仿;而对第2代以上头孢菌素类及广谱青霉素/酶抑制剂,环丙沙星和阿齐霉素则敏感。提示本地区复方新诺明、氨苄西林已不适宜用于HI感染,而应该首选抗生素/酶抑制剂的复合制剂或对β内酰胺酶稳定的第2代以上头孢菌素。

上世纪90年代以来,由于第3代头孢菌素等广谱抗生素的广泛使用,一方面使阴性杆菌生长抑制,下呼吸道感染的革兰阳性球菌检出率不断升高,另一方面诱导球菌产生耐药性,耐药率呈上升趋势。本资料显示,SA已成为小儿呼吸道感染分离菌的第4位,其对青霉素普遍耐药,对氯霉素亦有27.2%~30%耐药率;对万古霉素、利福平、替考拉宁、氨基糖苷类敏感。十分有意义的是SA对第1代头孢菌素耐药率随着其使用频率和数量的减少有所下降,第1代头孢菌素对SA的敏感性现状与对SP相似,证明第1代头孢菌素在革兰阳性菌感染中依然有其治疗地位。从我们资料分析,第2代头孢菌素如头孢克洛,头孢唑新在治疗SA感染上并未显示比头孢唑啉优越。本研究MRSA有9.2%~14.3%的检出率,与Almer等^[4]报告在美国MRSA有9.29%的检出率相仿。MRSA对万古霉素、利福平、替考拉宁

均高度敏感,这些药物也成为治疗MRSA感染的最佳选择。

现已明确Sp是社区获得性肺炎的常见致病菌。其耐药率正逐年增长,我国周边国家和地区Sp对青霉素,红霉素不敏感率都较高。在亚洲,青霉素不敏感Sp高发生率的前4位依次为越南(71.4%),韩国(54.8%),中国香港(43.2%)和中国台湾(38.6%)^[5,6]。本资料显示,2001~2003年连续3年动态监测社区获得性肺炎患儿Sp耐药情况,提示Sp对苯唑西林青霉素的不敏感率在上升(62.6%~82.5%)。Sp对红霉素始终呈高耐药现象。红霉素耐药Sp韩国80.8%,日本75.6%,我国香港地区77.8%^[5,6],2000~2001年Sp敏感性监测上海为84%^[7~9],本资料显示Sp对红霉素为耐药率80.8%。此外,Sp对苯唑西林,磺胺及四环素也均高度耐药,但对阿莫西林/克拉维酸、亚胺培南、替考拉宁、万古霉素和左氧氟沙星均十分敏感,且连续3年资料未显示Sp对这些抗生素的耐药性在升高。临床普遍使用的头孢克洛,头孢唑新已有一定耐药性,K-B法显示,2003年分别为8.9%和14.2%,值得注意的是第1代头孢菌素-头孢唑啉耐药率3年监测无上升趋势,仅7%~13%,因此对Sp感染依然有其治疗地位。

[参 考 文 献]

- [1] 汪复. 革兰阴性杆菌对β内酰胺类的耐药性及其防治[J]. 中华传染病杂志, 2000, 18(3): 207-210.
- [2] Blondeau JM, Tillotson GS. Antimicrobial susceptibility patterns of respiratory pathogens-a global perspective[J]. Semin Respir Infect, 2000, 15(3): 195-207.
- [3] 朱德妹, 汪复, 张婴元. 2003年上海地区细菌耐药性监测[J]. 中国抗感染化疗杂志, 2005, 5(1): 4-12.
- [4] Almer LS, Shortridge VD, Nilus AM, Beyer JM, Soni NB, Bui MH, et al. Antimicrobial susceptibility and molecular characterization of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* [J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2002, 43(3): 225-232.
- [5] Felmingham D, Gruneberg RN. The Alexander Project 1996-1997: latest susceptibility data from this international study of bacterial pathogens from community-acquired lower respiratory tract infections [J]. J Antimicrob Chemother, 2000, 45(2): 191-203.
- [6] Song JH, Jung SI, Ko KS, Kim NY, Son JS, Chang HH, et al. High prevalence of antimicrobial resistance among clinical *Streptococcus pneumoniae* isolates in Asia (an ANSORP study) [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2004, 48(6): 2101-2107.
- [7] 杨永弘, 陆权, 邓力, 沈叙庄, 张泓, 周宏, 等. 四地儿童肺炎链球菌, 流感嗜血杆菌抗生素敏感性监测(2000-2001年)[J]. 中华儿科杂志, 2002, 40(8): 461-466.
- [8] 车大钊, 陆权, 陆敏, 李芳, 童海燕. 2000年上海地区儿童急性下呼吸道感染的病原学研究[J]. 中国当代儿科杂志, 2004, 6(2): 136-137.
- [9] 杨静薇, 陆权, 张慧燕. 小儿急性下呼吸道感染的病原学研究[J]. 中国当代儿科杂志, 2001, 3(5): 512-514.

(本文编辑: 吉耕中)