

· 临床研究 ·

四家儿童医院住院肺炎病例肺炎链球菌 分离株的耐药性监测

姚开虎¹, 王立波², 赵根明³, 郑跃杰⁴, 邓力⁵, 赵瑞珍⁴, 邓秋莲⁵, 胡英惠¹, 俞桑洁¹, 沈叙庄¹, 杨永弘¹

(1. 首都医科大学附属北京儿童医院, 北京 100045; 2. 复旦大学附属儿科医院, 上海 200032;
3. 复旦大学公共卫生学院, 上海 200032; 4. 深圳市儿童医院, 广东 深圳 518026;
5. 广州市儿童医院, 广东 广州 510120)

〔摘要〕 目的 了解从我国住院肺炎儿童分离的肺炎链球菌对抗菌药物的敏感性状况, 为临床用药提供依据。**方法** 肺炎链球菌分离自 2006 年 2 月~2007 年 2 月在北京、上海、广州和深圳 4 家儿童医院住院的肺炎患儿, 采用 E 试验法检测菌株对 8 种抗生素的敏感性。**结果** 279 株肺炎链球菌对青霉素的不敏感率为 86.0%, 耐药率达 23.3%。在检测的 β 内酰胺类抗菌药物中, 肺炎链球菌对阿莫西林还保持着很高的敏感率(92.1%), 对头孢呋辛和头孢曲松的敏感率分别为 19.0% 和 75.3%。几乎全部菌株(99.6%)对红霉素耐药。万古霉素和氧氟沙星的敏感率分别为 99.6% 和 97.8%。17.6% 的分离株对亚胺培南不敏感, 以中介株为主。不同地区分离的肺炎链球菌对红霉素、万古霉素和氧氟沙星的敏感状况没有明显不同, 但对其他几种抗菌药物的敏感性状况存在差异。**结论** 从肺炎住院儿童分离的肺炎链球菌对阿莫西林、万古霉素和氧氟沙星敏感率高, 对头孢曲松和亚胺培南比较敏感, 对青霉素、头孢呋辛和红霉素普遍不敏感或耐药。
〔关键词〕 肺炎链球菌; 抗菌药物; 抗药性; 儿童
〔中图分类号〕 R515 **〔文献标识码〕** A **〔文章编号〕** 1008-8830(2008)03-0275-05

Surveillance of antibiotic resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolated from hospitalized patients with pneumonia in four children's hospitals in China

YAO Kai-Hu, WANG Li-Bo, ZHAO Gen-Ming, ZHENG Yue-Jie, DENG Li, ZHAO Rui-Zhen, DENG Qiu-Lian, HU Ying-Hui, YU Sang-Jie, SHEN Xu-Zhuang, YANG Yong-Hong. Beijing Children's Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100045, China (Yang Y-H, Email: yyh66@vip.sina.com)

Abstract: Objective To investigate the antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) isolated from Chinese children with pneumonia. **Methods** Hypopharyngeal aspirate specimens were collected from hospitalized children with pneumonia who were admitted to the children's hospital located in Beijing, Shanghai, Guangzhou or Shanghai from February 16, 2006 to February 16, 2007. The minimum inhibitory concentration (MIC) of *S. pneumoniae* isolates against penicillin, amoxicillin, cefuroxime (sodium), ceftriaxone, erythromycin, vancomycin, ofloxacin and imipenem was determined by E-test method. **Results** A total of 279 *S. pneumoniae* isolates were obtained. Eighty-six percent of the isolates were not susceptible to penicillin, and 23.3% was resistant to penicillin. The rate of susceptibility of the isolates to amoxicillin was 92.1%, and to cefuroxime and ceftriaxone was 19.0% and 75.3%, respectively. The isolates also showed a high susceptibility to vancomycin (99.6%) and ofloxacin (97.8%). Seventeen point six percent of the isolates were not susceptible to imipenem, and most of those were intermediate. Almost of all isolates were resistant to erythromycin. There were some distinct regional differences in the susceptibility to antimicrobials tested except for erythromycin, vancomycin and ofloxacin. **Conclusions** The *S. pneumoniae* isolates from Chinese children with pneumonia were susceptible to amoxicillin, vancomycin and ofloxacin, but were not susceptible or resistant to penicillin, cefuroxime and erythromycin. The isolates kept susceptibility to ceftriaxone and imipenem to a certain extent.

〔Chin J Contemp Pediatr, 2008, 10 (3):275-279〕

Key words: *Streptococcus pneumoniae*; Antimicrobial; Drug resistance; Child

〔收稿日期〕2008-03-11;〔修回日期〕2008-04-01
〔作者简介〕姚开虎,男,博士,助理研究员。主攻方向:儿童呼吸道病原菌的流行病学监测。
〔通讯作者〕杨永弘,男,研究员,北京儿童医院,邮编:100045。

肺炎链球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) 是儿童社区获得性感染的重要病原菌,可致中耳炎、肺炎、菌血症和脑膜炎等。近二、三十年来,肺炎链球菌对多种抗菌药物的耐药率在不少地区呈现增长趋势。2000~2002 年对北京、上海和广州上呼吸道感染儿童鼻咽部分离的肺炎链球菌的抗菌药物敏感性监测结果表明,国内肺炎链球菌的耐药状况已很严峻^[1]。为了解肺炎链球菌耐药状况的变化,本研究对北京、上海、广州和深圳市的四家儿童医院从肺炎住院患儿分离的肺炎链球菌进行了抗菌药物敏感性研究。

1 对象和方法

1.1 菌株来源

入选病例为 2006 年 2 月 16 日至 2007 年 2 月 16 日在北京儿童医院、复旦大学附属儿科医院(上海)、广州市儿童医院和深圳市儿童医院呼吸科等住院治疗的肺炎儿童,入组标准为:①年龄 ≤ 60 个月;②临床诊断肺炎:发热($\geq 38^{\circ}\text{C}$);和年龄相关的呼吸急促(12个月以下 ≥ 50 次/min;12个月至60个月 ≥ 40 次/min);咳嗽;听诊有细湿啰音和/或支气管呼吸音;反常呼吸(如胸廓凹陷);③检查在入组前后的72h内完成;④获得法定监护人的知情同意。排除标准包括:①曾接种过肺炎链球菌疫苗;②存在可能会影响呼吸道吸引的情况(例如:出血体质、重度呼吸窘迫和其他临床医师认定的因素);③复发性肺炎患者只能参加一次本试验。采取一次性儿童吸痰管(中外合资南京逢源医疗用品有限公司)收集所有入选病例的呼吸道分泌物标本,插管长度约为头顶至甲状软骨或鼻尖至耳垂再至甲状软骨的距离(约至咽喉部),标本立即送至培养室,接种于普通羊血培养基,35℃ 5% CO₂ 孵箱 24 h 培养,转种形态可疑的菌落,并进行 Optochin 敏感性检测和胆汁溶菌试验,鉴定为肺炎链球菌者存于保存培养基,于-70℃保存。入选病例如果在临床检验过程中进行了脑脊液、血液和胸腔积液病原菌的分离培养,分离到肺炎链球菌,也将纳入本研究,但如果痰标本亦阳性,则只取其一。

1.2 抗菌药物敏感性检测

采用 E 试验法检测 8 种抗菌药物的最小抑菌浓度(MIC),包括青霉素、阿莫西林、头孢呋辛(钠)、头孢曲松、红霉素、万古霉素、氧氟沙星和亚胺培南。药敏培养基:Mueller-Hinton(英国 Oxoid 公司)加 5% 脱脂羊血,25 mL/90 mm 平皿。操作按照

美国临床及实验室标准协会(CLSI) M2-A6 及纸条生产厂家瑞典 AB Biodisk 公司说明进行。结果判定依据为 2006 年 CLSI 标准^[2]。根据青霉素敏感性分为青霉素敏感肺炎链球菌(PSSP, MIC < 0.06 mg/L)、青霉素中介肺炎链球菌(PISP)和青霉素耐药肺炎链球菌(PRSP, MIC > 2 mg/L),青霉素不敏感肺炎链球菌(PNSP)包括 PISP 和 PRSP。每批药敏检测均纳入质控菌株 ATCC49619,其 MIC 必需符合质控范围。抗菌药物敏感性检测在 3 个研究中心(北京儿童医院、复旦大学公共卫生学院和广州市儿童医院)完成。

1.3 数据处理

各研究中心的原始数据集中到精鼎医药研究开发(上海)有限公司,采用统计学软件 SAS 8.2 进行统计分析。有关率的比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法, $P < 0.05$ 提示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 菌株分离结果

在研究期间,共获得 279 株肺炎链球菌,278 株分离自呼吸道分泌物标本,1 株源于胸腔积液。地区分布为北京 63 株,上海 65 株,广州 61 株,深圳 90 株。

2.2 抗菌药物敏感性检测结果

279 株肺炎链球菌对 8 种抗菌药物的敏感性检测结果见表 1。总体来看,肺炎链球菌对青霉素的不敏感率为 86.0%,62.7% 处于中介水平,耐药 23.3%。在检测的 β 内酰胺类抗菌药物中,肺炎链球菌对阿莫西林还保持着很高的敏感性,敏感率为 92.1%。75.3% 的菌株对头孢曲松敏感,仅有 19.0% 的菌株对头孢呋辛敏感。几乎全部菌株(99.6%)对红霉素耐药。对万古霉素和氧氟沙星有很高的敏感率。值得注意的是在上海分离到 1 株万古霉素不敏感菌株, MIC 值为 1.5 mg/L,并经过重复验证;6 株菌(2.2%)对氧氟沙星不敏感,其中 1 株耐药。对亚胺培南的不敏感率为 17.6%,以中介株为主。

不同地区分离的肺炎链球菌对红霉素、万古霉素和氧氟沙星的敏感状况没有明显不同,但对其他几种抗菌药物的敏感性状况存在差异。北京分离株对青霉素的敏感率最高,但同时耐药率(47.6%)也明显高于其他三地(13.1%~23.1%) ($\chi^2 = 29.40$, $P < 0.01$;两两比较:北京与上海比较 $\chi^2 = 8.45$, $P < 0.01$;北京与广州比较 $\chi^2 = 17.36$, $P < 0.001$;北京与深圳比较 $\chi^2 = 21.87$, $P < 0.001$;上海与广州比较

$\chi^2=2.09, P>0.05$; 上海与深圳比较 $\chi^2=2.49, P>0.05$; 广州与深圳比较 $\chi^2=0.00, P>0.05$), 但 4 株具有超高青霉素耐药性的菌株 ($MIC\geq 8\text{ mg/L}$)^[3] 分离自其他三地。北京分离株对阿莫西林和头孢呋辛的敏感率最高, 对头孢曲松和亚胺培南的敏感率最低, 但无耐药菌株。上海分离株对青霉素和阿莫西林的敏感率最低, 对阿莫西林的耐药率最高; 对头孢曲松还保持相当高的敏感率, 但耐药率明显高于其

他三地($\chi^2=8.81, P<0.05$)。所检测的 4 种 β 内酰胺类抗菌药物的 MIC₉₀ 值均以上海分离株为最大。广州和深圳分离株的耐药状况基本相似, 广州分离株对头孢曲松的敏感率较低, 对头孢呋辛的耐药率较高。对所检测的 4 种 β 内酰胺类抗菌药物和亚胺培南具有最大 MIC 值的菌株在广州或深圳均有发现。

表 1 279 株肺炎链球菌对 8 种抗菌药物的敏感性检测结果株(%)

地区	抗菌药物	检测株数	敏感性分布			MIC (mg/L)		
			S (%)	I (%)	R (%)	50%	90%	范围
四地	青霉素	279	39(14.0)	175(62.7)	65(23.3)	0.5	2	0.006~256
	阿莫西林		257(92.1)	14(5.0)	8(2.9)	0.75	2	0.016~8
	头孢呋辛		53(19.0)	43(15.4)	183(65.6)	2	6	0.016~24
	头孢曲松		210(75.3)	56(20.1)	13(4.7)	0.75	2	0.008~6
	红霉素		1(0.4)	0	278(99.6)	256	512	0.094~512
	万古霉素		278(99.6)	—	—	0.38	0.5	0.094~1.5
	氧氟沙星		273(97.8)	5(1.8)	1(0.4)	1.5	2	0.125~64
	亚胺培南		230(82.4)	46(16.5)	3(1.1)	0.094	0.19	0.003~1
北京	青霉素	63	15(23.8)	18(28.6)	30(47.6)	1	2	0.016~3
	阿莫西林		61(96.8)	2(3.2)	0	0.75	2	0.016~4
	头孢呋辛		21(33.3)	3(4.8)	39(61.9)	2	4	0.016~6
	头孢曲松		43(68.3)	20(31.7)	0	1	1.5	0.016~2
	亚胺培南		42(66.7)	21(33.3)	0	0.125	0.19	0.064~0.25
上海	青霉素	65	4(6.2)	46(70.8)	15(23.1)	0.5	3	0.008~16
	阿莫西林		56(86.2)	4(6.2)	5(7.7)	0.5	4	0.016~8
	头孢呋辛		8(12.3)	20(30.8)	37(56.9)	1.5	12	0.016~24
	头孢曲松		53(81.5)	5(7.7)	7(10.8)	0.38	3	0.008~6
	亚胺培南		56(86.2)	8(12.3)	1(1.5)	0.094	0.19	0.004~0.75
广州	青霉素	61	6(9.8)	47(77.0)	8(13.1)	0.75	1.5	0.008~8
	阿莫西林		57(93.4)	3(4.9)	1(1.6)	1	1.5	0.016~8
	头孢呋辛		7(11.5)	5(8.2)	49(80.3)	2	4	0.016~16
	头孢曲松		42(68.9)	17(27.9)	2(3.3)	1	1.5	0.016~6
	亚胺培南		52(85.2)	7(11.5)	2(3.3)	0.094	0.19	0.006~1
深圳	青霉素	90	14(15.6)	64(71.1)	12(13.3)	0.5	1.5	0.006~256
	阿莫西林		83(92.2)	5(5.6)	2(2.2)	0.75	2	0.016~6
	头孢呋辛		17(18.9)	15(16.7)	58(64.4)	2	8	0.016~24
	头孢曲松		72(80.0)	14(15.6)	4(4.4)	0.75	2	0.012~4
	亚胺培南		80(88.9)	10(11.1)	0	0.094	0.19	0.003~0.25

“—” 无此判定标准。S(%) = 敏感(率); I(%) = 中介(率); R(%) = 耐药(率)。

2.3 肺炎链球菌耐药模式分析

279 株肺炎链球菌的耐药模式分析结果见表 2 (包括分离菌株 >2 株的所有耐药模式)。最多见的耐青霉素/头孢呋辛/红霉素模式, 占 48.0%。实际上, 本研究中的多重耐药菌株(对 3 种或 3 种以上抗菌药物同时耐药)均对这 3 种抗菌药物耐药(80.3%)。无对 8 种抗菌药物都耐药的菌株, 1 株万古霉素不敏感菌株对阿莫西林敏感。从各地耐药模式来看, 广州和深圳分离株的耐药模式分布相似, 上海分离株耐药模式与上述两地略有差异, 这三个

城市的分离株耐药模式相对集中, 约各有 50% 的菌株为耐青霉素/头孢呋辛/红霉素模式, 多重耐药率 78.9%~88.5%。北京分离株耐药模式分布较为分散, 耐青霉素/头孢呋辛/红霉素模式仅占 25.4%, 多重耐药 66.7%, 低于其他三市。本研究中 PSSP 没有多重耐药。多重耐药率在 PISP 和 PRSP 之间没有差别, 分别为 91.4% 和 98.5% (Fisher, $P=0.08$); 但 PRSP 菌株除了对青霉素/头孢呋辛/红霉素耐药以外, 常常合并其他抗菌药物耐药。

表 2 不同地区和青霉素敏感性肺炎链球菌的耐药模式及多重耐药状况株(%)

耐药模式	地 区					青霉素敏感性	
	四地(n = 279)	北京(n = 63)	上海(n = 65)	广州(n = 61)	深圳(n = 90)	PISP(n = 175)	PRSP(n = 65)
青/呋/红	134(48.0)	16(25.4)	42(64.6)	30(49.2)	46(51.1)	123(70.3)	11(16.9)
红	35(12.5)	14(22.2)	4(6.2)	6(9.8)	11(12.2)	0	0
青/呋/红/曲	30(10.8)	5(7.9)	2(3.1)	12(19.7)	11(12.2)	18(10.3)	12(18.5)
青/呋/红/曲/亚	19(6.8)	13(20.6)	1(1.5)	3(4.9)	2(2.2)	6(3.4)	13(20.0)
青/红	16(5.7)	6(9.5)	4(6.2)	1(1.6)	5(5.6)	15(8.6)	1(1.5)
青/呋/红/亚	15(5.4)	6(9.5)	1(1.5)	5(8.2)	3(3.3)	8(4.6)	7(10.8)
青/呋/红/曲/阿	9(3.2)	1(1.6)	3(4.6)	3(4.9)	2(2.2)	0	9(13.9)
青/呋/红/曲/阿/亚	8(2.9)	0	4(6.2)	1(1.6)	3(3.3)	0	8(12.3)
其他(8 种)	13(4.7)	2(3.2)	4(6.2)	0	7(7.8)	5(2.9)	4(6.2)
多重耐药 ^a	224(80.3)	42(66.7)	57(87.7)	54(88.5)	71(78.9)	160(91.4)	64(98.5)

抗菌药物简写:青 = 青霉素; 阿 = 阿莫西林; 呋 = 头孢呋辛; 曲 = 头孢曲松; 红 = 红霉素; 亚 = 亚胺培南。a:同时对 3 种或以上抗菌药物不敏感,抗菌药物包括:青霉素类(包括阿莫西林)、头孢菌素类、红霉素、万古霉素、氧氟沙星、亚胺培南。

2.4 与既往耐药性监测的比较

与 2000 ~ 2002 年北京、上海、广州三家儿童医院对儿童鼻咽部携带菌株的耐药性监测^[1]比较见表 3。

表 3 2000 - 2002 年研究和本研究部分抗菌药物不敏感和耐药状况的比较例(%)

抗菌药物	不敏感(中介 + 耐药)		耐药	
	2000 ~ 2002 (n = 887)	本研究 (n = 279)	2000 ~ 2002 (n = 887)	本研究 (n = 279)
青霉素	354(33.9)	240(86.0)	57(6.4)	65(23.3)
阿莫西林	-	22(7.9)	-	8(2.9)
阿莫西林/克拉维酸	13(1.5)	-	1(0.1)	-
头孢呋辛	235(26.5) ^a	226(81.0)	68(7.7) ^a	183(65.6)
头孢曲松	25(2.8)	69(24.7)	9(1.0)	13(4.7)
红霉素	759(85.5)	278(99.6)	748(84.3)	278(99.6)

“ - ”表示研究中没有相应数据。a:由于采用的是口服头孢呋辛酯的判定标准,文献[1]中不敏感和耐药的数据为 167(18.8%)和 64(7.3%),此处按本研究采用注射剂头孢呋辛钠的判定标准计算。

3 讨论

过去二十多年抗菌药物耐药肺炎链球菌迅速流行,已成为全球性问题。欧美开展的 Alexander 项目的研究结果^[4]显示从 1992 ~ 2001 年,在 6 个组建该项目的国家 PRSP 比例均增加,以法国和美国升高幅度最大,分别从 5.6% 和 7.7% 升高到 20.4% 和 35.8%;欧洲国家平均升高 8.1%;青霉素联合红霉素耐药率在法国、西班牙和美国也明显增加,分别从 1.7%、3.7% 和 3.2% 升高到 32.7%、17.0% 和 15.3%;头孢克洛、头孢呋辛和头孢克肟敏感率也多有下降;对阿莫西林和阿莫西林/克拉维酸还保持较高敏感率;1996 ~ 2001 年,7 个新加入该项目的国家和地区 PRSP 也有不同程度的增加。亚洲地区耐药

性病原监测网(ANSORP)的监测结果表明 PNSP 占 52.4%,PRSP 占 29.4%;对阿莫西林/克拉维酸、头孢曲松和头孢呋辛的不敏感率分别为 7.0%、37.2% 和 2.8%;54.9% 的菌株对红霉素不敏感,53.1% 为耐药^[5]。与上述研究结果比较,本研究中青霉素、头孢呋辛、头孢曲松耐药率、不敏感率处于较高水平,红霉素的耐药率明显超过上述报告。

与 2000 ~ 2002 年北京、上海和广州三家儿童医院的监测结果^[1]比较,上述几种抗菌药物不敏感率、耐药率均有大幅度提高。这样大的差异与本研究病例为住院治疗的肺炎病人、在采集标本前病例多已经使用抗菌药物(87.0%)和已使用抗菌药物时间可能更长等因素有关。耐药菌株的传播流行也是很重要的影响因素。本研究已证实,19 血清群菌株占有分离株的 70.3%,而 2000 ~ 2002 年监测中仅占 19.4%^[1]。国外监测报告显示,在使用肺炎链球菌结合疫苗地区,已出现了耐药性较强的 19A 型肺炎链球菌的流行^[6];Hwa Choi 等^[7]研究表明在使用疫苗前韩国就出现了多重耐药性的 19A 型肺炎链球菌 ST320 克隆的流行。因此,应对此次分离株进行血清型分析和基因分型研究,有助于更准确地认识研究地区耐药肺炎链球菌流行病学变化特点,提出针对性的控制措施。

肺炎链球菌通常 100% 对万古霉素敏感^[8,9],CLSI 也还没有制定其耐药的判定标准。本研究中,分离出一株万古霉素 MIC 值为 1.5 mg/L 的菌株(血清型为 14 型),并经过重复检测验证。当前肺炎链球菌对氧氟沙星具有较高的敏感率,与其在国内儿科临床中应用很少相符。但该药在成人已经广泛使用,本研究已分离到耐药株。同时,尽管多数地区报告肺炎链球菌对氧氟沙星的耐药率很低(≤ 1.2%),但我国香港可达 18.4%^[4]。随着日益广泛

人际交流,在持续的抗菌药物选择压力下,这些耐药因子和耐药菌株可能播散,造成流行。因此,在今后的临床工作和耐药性监测中,对这些目前还少见的耐药现象不能放松警惕,应重视对其进行连续性监测。对这些少见的耐药菌株也应进行深入研究,分析其耐药机制和来源。

亚胺培南在国内儿科应用时间不长,但本研究显示已有 17.6% 的菌株对亚胺培南不敏感,在北京达到 33.3%。已有监测结果提示肺炎链球菌对亚胺培南耐药可能与 PRSP 流行有一定联系。北美地区 2 935 株肺炎链球菌中,亚胺培南不敏感率和耐药率分别为 8.8% 和 1.1%,PISP 和 PRSP 分别占 30.8% 和 17.6%^[10]。韩国 Choi 等^[11] 分析了 264 株 PRSP 菌株的抗菌药物耐药性,全部对亚胺培南不敏感,但对美洛培南、艾他培南(ertapenem)的敏感率分别为 85.2% 和 99.6%。

耐药模式分析结果表明肺炎链球菌多重耐药状况在各地均常见,如果考虑到国内肺炎链球菌具有同时对红霉素、复方新诺明和四环素耐药的特点^[1,12,13],可推测本研究中分离的菌株几乎都是多重耐药株。对各地分离株耐药性和耐药模式分析结果显示,北京、上海与广州和深圳之间具有较为明显的差异,这可能与几个地区抗菌药物临床使用状况的不同有关。

综上所述,国内住院肺炎儿童肺炎链球菌分离株对阿莫西林、万古霉素和氧氟沙星敏感,对头孢曲松和亚胺培南还比较敏感,对青霉素、头孢呋辛和红霉素普遍不敏感或耐药。肺炎链球菌对抗菌药物的耐药状况已非常严峻,必须严格规范抗菌药物的使用和加强肺炎链球菌耐药性和抗菌药物使用情况的监测,提高监测范围广泛性和时间连续性,及时调整经验用药方案和公共卫生策略^[14],从而阻止细菌耐药状况的进一步恶化。

[参 考 文 献]

[1] Yao K, Shen X, Yu S, Lu Q, Deng L, Ye Q, et al. Antimicrobial resistance and serotypes of nasopharyngeal strains of *Streptococcus pneumoniae* in Chinese children with acute respiratory infections [J]. J Int Med Res, 2007,35(2):253-267.

[2] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards

for antimicrobial susceptibility testing; 16th informational supplement. M100-S16 [M]. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2006, 134-136.

[3] McEllistrem MC, Adams JM, Visweswaran S, Khan SA. Detection of very high-level penicillin-resistant variants of the Tennessee (23 F)-4 clone via single and serial transformations with four serotype 19A international pneumococcal clones [J]. Microb Drug Resist, 2005,11(3):271-278.

[4] Felmingham D, White AR, Jacobs MR, Appelbaum PC, Poupard J, Miller LA, et al. The Alexander Project: the benefits from a decade of surveillance [J]. J Antimicrob Chemother, 2005,56 (Suppl 2):ii3-ii21.

[5] 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.

[6] Klugman KP, McGee L. Resurgence of the multiresistant pneumococcus in the United States: a commentary [J]. Pediatr Infect Dis J, 2007,26(6):473-474.

[7] Hwa Choi E, Hee Kim S, Wook Eun B, Jung Kim S, Hee Kim N, Lee J, et al. *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A in children, South Korea [J]. Emerg Infect Dis, 2008,14(2):275-281.

[8] Noguchi N, Tano J, Nasu Y, Koyama M, Narui K, Kamishima H, et al. Antimicrobial susceptibilities and distribution of resistance genes for beta-lactams and macrolides in *Streptococcus pneumoniae* isolated between 2002 and 2004 in Tokyo [J]. Int J Antimicrob Agents, 2007,29(1):26-33.

[9] Doern GV, Richter SS, Miller A, Miller N, Rice C, Heilmann K, et al. Antimicrobial resistance among *Streptococcus pneumoniae* in the United States: have we begun to turn the corner on resistance to certain antimicrobial classes? [J]. Clin Infect Dis, 2005, 41(2):139-148.

[10] Fritsche TR, Sader HS, Jones RN. Comparative activity and spectrum of broad-spectrum beta-lactams (cefepime, ceftazidime, ceftriaxone, piperacillin/tazobactam) tested against 12,295 staphylococci and streptococci: report from the SENTRY antimicrobial surveillance program (North America; 2001-2002) [J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2003,47(2):435-440.

[11] Choi SH, Park SJ, Jun JB, Lee SR, Jeon MH, Kwon HH, et al. Comparative in vitro activities of carbapenem antimicrobial agents against 264 penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* isolates from Korea [J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2007,58(1):141-143.

[12] 张璟,孙自镛. 儿童鼻咽部肺炎链球菌携带株研究[J]. 中国感染与化疗杂志, 2007,7(2):96-100.

[13] 华春珍,尚世强,孙晓丰,李建平,陈志敏,俞锡林,等. 杭州地区肺炎链球菌耐药性及遗传背景研究[J]. 中华儿科杂志, 2004,42(1):16-19.

[14] 吴本权,唐英春,朱家馨,谈淑卿,张扣兴,毕小刚. 广州市区两幼儿园 2~6 岁健康儿童肺炎链球菌携带状况调查[J]. 中国当代儿科杂志,2001,3(5):529-531.

(本文编辑:吉耕中)