

度表达、药物作用靶位的改变,主要是青霉素结合蛋白的改变,耐药性的产生通常是由其中一种或几种机制共同作用导致^[10]。如果细菌对碳青霉烯类抗菌药物耐药,则其他抗菌药物也基本耐药。抗菌药物预防性应用、无指征联用导致细菌对多种抗菌药物耐药^[11]。人工气道的建立使吸入的空气没有经过上呼吸道的湿化和过滤,并影响气道的纤毛运动功能和分泌物的排出,降低了自身对细菌的清除能力,呼吸机的使用增加了交叉感染的机会,使患者发生肺部感染的概率增加^[12]。年龄大的患者多合并基础性疾病,特别是糖尿病、COPD、神经系统疾病、恶性肿瘤、心血管病等,身体机能下降,抵抗力低下,疾病反复发作、反复使用抗菌药物,容易导致 MDRB 感染^[13]。长期卧床的患者营养不良,机体抵抗力低下,导致分泌物不能及时排出,沉积于肺内,细菌大量繁殖形成坠积性肺炎^[14-16];这类患者常常需要吸痰、机械通气等各种侵入性医疗手段操作,这些行为增加了下呼吸道 MDRB 感染的可能^[17]。

综上所述,患者自身机体功能、侵袭性治疗措施和医院环境等多种因素综合作用于下呼吸道 MDRB 感染。低蛋白血症(血浆清蛋白小于 30 g/L)、呼吸机使用、留置胃管、COPD、脑血管疾病、抗菌药物使用种类(≥ 3 种)、抗菌药物使用天数(≥ 7 d)、住院天数、碳青霉烯类抗菌药物是 MDRB 感染的相关危险因素。

参考文献

- [1] Magiorakos AP, Srinivasan A, Garey RB, et al. Multidrug-resistant extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria, an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance[J]. Clin Microbiol Infect, 2012, 18(3): 268-281.
- [2] 冯照雷,张庆殿.痰中抗体包裹细菌对下呼吸道感染的诊断价值[J].中华多重耐药菌感染学杂志,2000,10(2):81-83.
- [3] Durante ME, Signoriello G, Andini R, et al. Colistin and rifampicin compared with colistin alone for the treatment of serious infections due to extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii*: a multicentre, randomised, clinical trial[J]. Clin Infect Dis, 2013, 57(3):349-358.
- [4] Vincent. Microbial resistance: lessons from the EPIC study[J]. Infect Care Med, 2000, 26(1): 1301-1308.
- [5] 中华人民共和国卫生部.多重耐药菌医院感染预防与控制技术指南(试行)[J].中国危重病急救医学,2011,23(2):65.
- [6] 洪秀华.临床微生物学和微生物检验试验指导[M].2 版.北京:人民卫生出版社,2003:146
- [7] 汪复,朱德妹,胡付品,等.2008 年中国 CHINET 细菌耐药性监测[J].中国感染与化疗杂志,2009,9(5):321-329.
- [8] 熊燕.多重耐药菌感染的临床分析和耐药性监测[J].中国基层医药,2013,20(1):26-28.
- [9] Vargas M, Horcajada JP. Clinical consequences of infection in patients with acute stroke: is it prime time for further antibiotic trials[J]. Stroke, 2006, 37(2): 461-465.
- [10] Hu WS, Yao SM, Fung CP, et al. An OXA-66/OXA-51-Like carbapenemase and possibly an efflux pump are associated with resistance to imipenem in *Acinetobacter baumannii*[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2007, 51(11): 3844-3852.
- [11] 赵红英.2011 年我院应用抗菌药物的回顾性分析[J].中国药学杂志,2012,47(8):646-647.
- [12] 米玉红,刘双,陆艳辉,等.急诊监护病房呼吸机相关性肺炎影响因素及其病原菌特点分析[J].国际呼吸杂志,2009,29(16):966-969.
- [13] 于子旭,王书会,邓钰,等.综合性 ICU 医院感染的危险因素分析[J].中华医院感染学杂志,2009,19(21):2846-2848.
- [14] 高鸿敏,田桂珍,李薇,等.下呼吸道多重耐药菌感染 84 例危险因素分析[J].人民军医,2014,57(11):1191-1192.
- [15] 李惠,孙昀,曹利军,等. ICU 下呼吸道多重耐药菌感染的病原菌及易感因素分析[J].安徽医学,2012,33(12):1677-1679.
- [16] 王靖,赵应兰,杨爱芝.人工气道导致下呼吸道多重耐药菌感染的护理[J].护理实践与研究,2009,6(19):33-34.
- [17] 方根,国钰梅. ICU 患者下呼吸道感染铜绿假单胞菌耐药分析及临床对策[J].中国社区医师:医学专业,2013,15(6):26-27.

(收稿日期:2016-01-02)

• 临床研究 •

118 株肺炎链球菌的耐药性分析

曾金红,曾小青,李培敏

(东莞市石排医院检验科,广东东莞 523330)

摘要:目的 监测该院肺炎链球菌的耐药性,为临床合理应用抗菌药物提供依据。方法 采集该院 2010 年 1 月至 2014 年 12 月门诊与住院感染患者痰液及咽拭子标本,培养、分离和鉴定肺炎链球菌。用法国生物梅里埃公司的 ATB 细菌鉴定及药敏仪进行菌种鉴定和药敏试验。结果 共分离出 118 株肺炎链球菌,来自儿童患者肺炎链球菌 70 株,占 59.3%,来自成人患者肺炎链球菌 48 株,占 40.7%。分离自儿童的肺炎链球菌对青霉素不敏感率 80.3%[耐青霉素肺炎链球菌(PRSP)占 28.6%;低耐青霉素肺炎链球菌(PISP)占 57.1%],高于分离自成人的肺炎链球菌 70.8% 的不敏感率(PRSP 占 41.6%,PISP 占 29.2%),青霉素不敏感的菌株与青霉素敏感的菌株相比,容易表现出更多的耐药性。分离自儿童的肺炎链球菌对四环素、红霉素、克林霉素、复方磺胺甲噁唑的耐药率分别为 100.0%、100.0%、87.1%、75.7%,而分离自成人的肺炎链球菌对以上 4 种抗菌药物的耐药率均达到 100.0%。结论 该院分离的肺炎链球菌对青霉素的耐药性呈上升趋势,四环素、红霉素、克林霉素和复方磺胺甲噁唑已不是治疗肺炎链球菌的有效药物。

关键词:肺炎链球菌; 耐药性; 青霉素不敏感菌

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2016.06.049

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2016)06-0824-03

肺炎链球菌存在于人的喉部和鼻腔后部,大约 40.0% 的

人携带此菌,能引发肺炎、菌血症和脑膜炎,对人类健康构成了

一定威胁。近年来肺炎链球菌对抗菌药物耐药性呈上升趋势，并已出现多重耐药菌株，是临床感染控制中棘手的难题。为进一步做好本院感染管理及预防工作，了解本院肺炎链球菌感染及耐药状况，本研究分析了本院 2010 年 1 月至 2014 年 12 月临床分离的 118 株肺炎链球菌的耐药情况，为临床用药提供依据，现将结果报道如下。

1 材料与方法

1.1 菌株来源 本院 2010 年 1 月至 2014 年 12 月分离出的 118 株肺炎链球菌，均来自痰液及咽拭子标本，其中 70 株来自成人患者，48 株来自儿童患者（14 岁以下）。

1.2 质控菌株 采用的质控菌株肺炎链球菌 ATCC49619 由原国家卫生部临检中心提供。

1.3 仪器与试剂 法国梅里埃生物分析仪 ATB 及配套试剂 RapidID32STREP 链球菌快速鉴定试剂条、ATBSTRP5 药敏板。哥伦比亚血琼脂由广州迪景公司提供。

1.4 肺炎链球菌的鉴定与药敏试验 将标本种植于哥伦比亚血琼脂，置于 35 °C 5%CO₂ 培养和孵育 18~24 h，挑选草绿色溶血、脐窝状的可疑菌落进行革兰染色、奥普托欣（Optochin）试验作初步鉴定，Optochin 试验阳性者采用链球菌快速鉴定试剂条进行鉴定。药敏试验按相关操作规程进行^[1]，采用琼脂稀释，使用链球菌药敏板，按其操作指南进行，分别检测青霉素、阿莫西林、头孢噻肟、左氧氟沙星、四环素、红霉素、氯霉素、万古霉素等 11 种药物最低抑菌浓度（MIC）。肺炎链球菌 ATCC49619 标准菌进行质控。按照 2010 年美国临床和实验室标准协会（CLSI）M100-S20 文件进行结果判断^[2]：肺炎链球菌非脑膜炎，青霉素（胃肠道外）MIC≥8.00 g/L，为耐药（R），称耐青霉素肺炎链球菌（PRSP）；MIC=4.00 mg/L，为中介（I），称低耐青霉素肺炎链球菌（PISP）；MIC≤2.00 mg/L，为敏感（S），称青霉素敏感肺球菌（PSSP）。肺炎链球菌性脑膜炎，青霉素（胃肠道外）MIC>2.00 mg/L 为 R；MIC≤0.06 mg/L 为 S。PRSP 和 PISP 为青霉素不敏感菌株。

1.5 统计学处理 采用梅里埃生物 ATB NEW1.1 软件进行数据处理及统计分析。

2 结 果

2.1 呼吸道标本中肺炎链球菌分离率 118 株肺炎链球菌均分离自 4 380 份痰液及咽拭子标本，检出率为 2.69%。

表 1 儿童患者肺炎链球菌对 11 种抗菌药物的耐药率（n=70, %）

抗菌药物	S	I	R
青霉素	14.3	57.1	28.6
阿莫西林	71.4	0.0	28.6
头孢噻肟	57.1	35.7	7.2
四环素	0.0	0.0	100.0
红霉素	0.0	0.0	100.0
克林霉素	12.8	0.0	87.1
复方磺胺甲噁唑	14.3	20.0	75.7
喹奴普汀/达福普汀	78.6	0.0	21.4
氯霉素	82.9	0.0	17.1
万古霉素	100.0	0.0	0.0
左氧氟沙星	100.0	0.0	0.0

2.2 成人与儿童患者肺炎链球菌耐药性差异 70 株肺炎链球菌来自儿童患者，占 59.3%，青霉素不敏感菌株检出率为 80.3%（PRSP 占 28.6%，PISP 占 57.1%），儿童患者肺炎链球菌对 11 种抗菌药物耐药率见表 1。48 株肺炎链球菌来自成人患者，占 40.7%，青霉素不敏感菌株检出率为 70.8%（PRSP 占 41.6%，PISP 占 29.2%），成人患者肺炎链球菌对 11 种抗菌药物的耐药率见表 2。

表 2 成人患者肺炎链球菌对 11 种抗菌药物的耐药率（n=48, %）

抗菌药物	S	I	R
青霉素	29.2	29.2	41.6
阿莫西林	52.1	0.0	47.9
头孢噻肟	56.2	12.5	31.3
四环素	0.0	0.0	100.0
红霉素	0.0	0.0	100.0
克林霉素	0.0	0.0	100.0
复方磺胺甲噁唑	0.0	0.0	100.0
喹奴普汀/达福普汀	70.8	0.0	29.2
氯霉素	83.3	0.0	16.7
万古霉素	100.0	0.0	0.0
左氧氟沙星	89.6	0.0	10.4

3 讨 论

长期以来青霉素都是治疗肺炎链球菌感染的首选药物，而近年来，由于抗菌药物在临床治疗上的大量使用及不当使用，导致肺炎链球菌对青霉素的耐药率不断增长，给临床治疗带来了一定的困难。

本研究结果显示儿童感染肺炎链球菌比率（59.3%）高于成人感染肺炎链球菌比率（40.7%）。儿童与成人感染肺炎链球菌对青霉素耐药率分别为 28.6%、41.6%，对青霉素不敏感率分别为 80.3%、70.8%，肺炎链球菌对青霉素不敏感率高于肖素坤等^[3]和杨启文等^[4]的报道；成人肺炎链球菌对青霉素、阿莫西林、头孢噻肟的耐药率高于儿童肺炎链球菌，与相关文献报道有差异^[5-6]，可能是地区差异所导致。

本研究结果显示，儿童患者肺炎链球菌对万古霉素、左氧氟沙星、阿莫西林、头孢噻肟耐药率分别为 100.0%、100.0%、28.6%、7.2%。万古霉素的不良反应较多，限制了其在临床上的应用，而左氧氟沙星可对儿童软骨发育造成损伤，因此，阿莫西林和头孢噻肟是治疗儿童肺炎链球菌的首选药物。分离自成人患者的肺炎链球菌对阿莫西林、头孢噻肟的耐药率分别为 47.9%、31.3%，高于儿童患者肺炎链球菌，左氧氟沙星可作为治疗成人肺炎链球菌的首选药物^[7]。儿童患者肺炎链球菌与成人患者肺炎链球菌对四环素、红霉素、克林霉素和复方磺胺甲噁唑的耐药率都非常高，表明这 4 种抗菌药物已不适合用于治疗肺炎链球菌感染。

肺炎链球菌对 β-内酰胺类药物的耐药性主要由青霉素结合蛋白变异所致，非 pbp 基因突变也会导致对 β-内酰胺类药物的耐药。肺炎链球菌耐大环内酯类抗菌药物的主要原因是 ermB 编码的 23SrRNA 甲基化酶致靶位改变。tetM 基因编码蛋白的核糖体保护作用，是肺炎链球菌四环素耐药的重要机制。DNA 促旋酶和拓扑异构酶 IV 基因突变引起的靶位改变导

致肺炎链球菌对氟喹诺酮类药物耐药。肺炎链球菌也存在氟喹诺酮耐药性主动外排系统, pmrA 基因编码了外排 PmrA。接合性转座子 Tn1545 的存在与菌株的红霉素和四环素耐药关系密切, 可能是肺炎链球菌多重耐药的重要机制之一。

了解肺炎链球菌对抗菌药物的耐药状况及耐药机制, 微生物室应当及时准确地对肺炎链球菌做出检测, 并报告药敏结果, 为临床合理使用抗菌药物提供依据。

参考文献

- [1] 叶应妩, 王毓三, 申子瑜. 全国临床检验操作规程[M]. 3 版. 南京: 东南大学出版社, 2006: 767-768.
- [2] Clinical and Laboratory Standards Institute. M100-S20 Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Twentieth informational[S]. Wayne, PA, USA: CLSI, 2010.
- [3] 肖素坤, 赵春江, 刘春林, 等. 我国成人和儿童中分离的肺炎链球菌耐药性分析[J]. 中华检验医学杂志, 2011, 34(6): 511-516.
- [4] 朱旭慧, 孙自镛, 李丽, 等. 肺炎链球菌的分布及耐药性分析[J]. 现代检验医学杂志, 2010, 25(2): 100-102.
- [5] 张勇昌, 张九进, 陈月新, 等. 成人及儿童社区与医院获得肺炎链球菌的耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(15): 3661-3662.
- [6] 张敏, 朱小燕, 王四利, 等. 肺炎链球菌感染的分布及耐药性分析[J]. 检验医学, 2013, 28(12): 1147-1149.

(收稿日期: 2015-12-20)

· 临床研究 ·

降钙素原与白细胞介素-6 在新生儿早期感染中的诊断价值

陈晓萌

(首都医科大学附属北京友谊医院, 北京 100050)

摘要: 目的 探讨降钙素原(PCT)与白细胞介素-6(IL-6)对新生儿早期感染性疾病的诊断价值。方法 收集近 3 年北京友谊医院新生儿病房诊断为早期感染的新生儿作为研究对象(研究组, $n=40$), 早期感染的疾病类型为化脓性关节炎、肺炎、肠炎等。健康对照组($n=40$)为同期来北京友谊医院进行健康体检的健康新生儿。对比研究组和健康对照组研究对象入院时的超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)、红细胞沉降率(ESR)、PCT 及 IL-6 水平。结果 研究组和健康对照组研究对象入院时 IL-6、PCT 水平差异有统计学意义($P<0.05$), 研究组和健康对照组入院时 ESR 及 CRP 水平差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 研究认为 PCT 与 IL-6 在新生儿早期感染时明显升高, 对指导临床治疗有重要价值。

关键词: 降钙素原; 白细胞介素-6; 新生儿; 早期感染

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2016.06.050

文献标识码:A

文章编号: 1673-4130(2016)06-0826-02

目前小儿感染性疾病的诊断主要根据患者临床表现、影像学检查、实验室检查和微生物学分析^[1]。但新生儿不同于年长儿, 免疫功能不成熟, 抗感染能力弱, 局部及全身炎性反应也较年长儿弱, 造成局部体征轻微。因此选择特异性高、敏感度强的指标对指导治疗有积极意义。目前研究发现降钙素原(PCT)及白细胞介素-6(IL-6)对评价早期感染性疾病有积极作用。因此, 本次研究拟对比 PCT、IL-6 与传统超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、红细胞沉降率(ESR)诊断新生儿早期感染的价值。

1 资料与方法

1.1 病例选择 收集近 3 年北京友谊医院新生儿病房诊断为早期感染的新生儿作为研究对象(研究组), 早期感染的疾病类型为化脓性关节炎、肺炎、肠炎等。健康对照组为同期来北京友谊医院进行健康体检的新生儿。研究组 40 例, 其中男 26 例, 女 14 例, 平均年龄(12.6 ± 3.7)d, 发病时间 12~36 h。健康对照组 40 例, 其中男 25 例, 女 15 例, 平均年龄(11.1 ± 4.3)d。两组人员性别、年龄差异无统计学意义($P>0.05$)。每个研究对象的父母均能配合医务人员, 自愿参与本次研究。

1.2 评价指标 详细记录所有研究对象的临床资料、生命体征、实验室及影像学数据, 包括:(1)一般情况;(2)临床表现和体征;(3)实验室检查, hs-CRP、ESR、PCT 及 IL-6 水平。

1.3 方法 患者入院后立即采集所有研究对象 5 mL 静脉血。血样抗凝, 放入离心机内, 3 000 r/min, 离心 10 min, 去除上清液, 取下层血浆, 置-15 ℃冷冻冰箱保存。hs-CRP 采用免疫比浊法测定, 采用 Beckman Coulter 公司生产的 IMMAGE

型蛋白分析仪, hs-CRP >2 mg/L 为异常。PCT 采用酶联荧光法, 采用法国梅里埃公司生产的 VIDAS 型号仪器及配套试剂盒检测, PCT >0.50 ng/mL 为异常。ESR 采用上海信裕生物科技有限公司 ESR 测试液检测试剂盒, 采用间接竞争 ELISA, >10 mm/h 为异常。用 ELISA 测定 IL-6 水平, 检测仪器为美国 Thermo 公司全自动酶标仪, 试剂由上海圆创生物技术有限公司提供, >108.85 pg/mL 为异常。对比研究组和健康对照组研究对象入院时的 hs-CRP、ESR、PCT 及 IL-6 水平。

1.4 统计学处理 将资料录入 SPSS18.0 统计软件进行分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 描述, 组间比较采用 *t* 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

研究组和健康对照组研究对象入院时 IL-6、PCT 差异有统计学意义($P<0.05$), ESR 及 CRP 水平差异无统计学意义($P>0.05$), 见表 1。

表 1 研究组和健康对照组入院时 hs-CRP、ESR、PCT 及 IL-6 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	PCT (ng/mL)	IL-6 (pg/mL)	hs-CRP (pg/mL)	ESR (mm/h)
研究组	40	6.69 ± 1.39	285.5 ± 68.9	12.8 ± 3.7	16.5 ± 3.4
健康对照组	40	1.45 ± 0.01	164.1 ± 70.8	11.3 ± 2.6	17.6 ± 5.8
<i>t</i>		6.28	6.39	0.36	0.28
P		<0.05	<0.05	>0.05	>0.05