

论著 · 临床研究

广州地区肺炎链球菌儿童分离株临床分布及药敏特征^{*}

黄连芬^{1,2}, 解锐历², 彭丽兰², 钟华敏¹, 谢永强¹, 关小珊¹, 李小聪², 陈晓光², 李 华², 周珍文^{1△}

(1. 广州医科大学附属广州市妇女儿童医疗中心检验科, 广州 510120; 2. 南方医科大学公共卫生学院病原生物学系, 广东普通高校新发传染病防治重点实验室, 广州 510515)

摘要:目的 分析儿童肺炎链球菌的临床分布和耐药性, 为临床合理用药提供依据。方法 按全国临床检验标准操作规程对 2013 年 1 月 1 日至 2015 年 12 月 31 日间采集的儿童细菌培养标本进行常规肺炎链球菌分离培养和鉴定, 结合检验历史系统分析阳性病例来源标本类型及患儿年龄分布, 并用 MIC 法分析肺炎链球菌的耐药性情况。结果 共分离 1 243 株肺炎链球菌, 1 岁以内婴儿分离率最高, 占 42.80%。标本来源有呼吸道标本(72.81%), 耳分泌物(15.37%), 血液(5.63%), 脑脊液(3.06%), 胸腔积液(2.01%)。所分离的肺炎链球菌株中, 对红霉素、四环素、复方磺胺甲噁唑的耐药率分别高达 94.93%、85.76% 和 73.53%, 对青霉素 G、阿莫西林、头孢曲松、美罗培南、头孢噻肟耐药率较高, 分别为 24.70%、39.59%、24.05%、22.85%、19.89%, 对喹诺酮类耐药率均低于 10.00%, 未发现万古霉素和利奈唑胺耐药株。结论 0~1 岁为广州地区儿童肺炎链球菌感染的主要年龄阶段, 该地区肺炎链球菌儿童分离株对红霉素、四环素、复方磺胺甲噁唑的耐药情况较严重, 青霉素 G、阿莫西林、头孢曲松的耐药性有显著提高, 在临床使用上应引起重视。临床医生应根据药敏试验结果合理选择抗菌药物, 以提高治愈率。

关键词: 儿童; 肺炎链球菌; 耐药性

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.09.006

中图法分类号: R446.5

文章编号: 1673-4130(2018)09-1044-04

文献标识码: A

Clinical distribution and antibiotic resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolated from pediatric patients in Guangzhou^{*}

HUANG Lianfen^{1,2}, XIE Ruili², PENG Lilan², ZHONG Huamin¹, XIE Yongqiang¹,

GUAN Xiaoshan¹, LI Xiacong², CHEN Xiaoguang², LI Hua², ZHOU Zhenwen^{1△}

(1. Department of Clinical Laboratory, Guangzhou Medical University Affiliated Guangzhou Women and Children Medical Center, Guangzhou, Guangdong 510120, China; 2. Key Laboratory of Prevention and Control for Emerging Infectious Diseases of Guangdong Higher Institutes, Department of Parasitology, College of Public Health, Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong 510515, China)

Abstract: **Objective** To explore the sample type and drug resistance characteristics of *Streptococcus pneumoniae* (Spn) isolated from pediatric patients in Guangzhou district, and their age distribution to offer instructions for prevention and clinical treatment. **Methods** Spn isolates were cultured and identified according to the national standard procedure for clinical laboratory operation, followed by analysis of sample type and age distribution of pediatric patients with positive isolates of Spn in Guangzhou Women and Children's Medical Center from 2013 Jan 1st to 2015 Dec 31st, drug resistance status was determined by MIC test. **Results** Totally, 1 243 strains of Spn were isolated, which were mainly from pediatric patients under 1 year old(42.80%). Spn isolates were mainly isolated from respiratory tract(72.81%), ear secretions (15.37%), blood(5.63%), cerebrospinal fluid(3.06%) and hydrothorax(2.01%). For all Spn isolates, the resistance rate to erythromycin, tetracycline and sulfamethoxazole was especially high as 94.93%, 85.76%, 73.53% respectively, with relative high resistance to penicillin G(24.70%), amoxicillin(39.59%), ceftriaxone(24.05%), meropenem(22.85%) and cefotaxime(19.89%), low resistance to quinolone antibiotics(<10.00%), and no resistance to vancomycin

^{*} 基金项目: 广州市卫生局课题(2013A011040022)。

作者简介: 黄连芬, 女, 副主任技师, 主要从事临床微生物检验方面的研究。 △ 通信作者, E-mail: zzw6248@126.com。

本文引用格式: 黄连芬, 解锐历, 彭丽兰, 等. 广州地区肺炎链球菌儿童分离株临床分布及药敏特征[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(9):

and linezolid. **Conclusion** The major age group of children with Spn infection is infants under one year old in Guangzhou, clinicians should be serious about the high resistant rate of Spn to erythromycin, tetracycline and sulfamethoxazole, the significantly increased resistant rate to penicillin, amoxicillin and ceftriaxone. Clinicians should choose antibiotics rationally according to the characteristics of drug sensitivity for better treatment.

Key words: pediatric; Streptococcus pneumonia; drug resistance

肺炎链球菌是儿童社区获得性感染的重要病原菌,是肺炎、中耳炎、败血症及脑膜炎的重要致病菌。近年来,肺炎链球菌对多种抗菌药物的耐药性已呈现出显著上升的趋势,其耐药形势已相当严峻^[1]。肺炎链球菌的高致病性与当前的高耐药性,极大地增加了临床治疗的难度^[2]。因此,掌握肺炎链球菌对各种抗菌药物的耐药情况及流行病学特征尤为重要。为了解广州地区儿童肺炎链球菌感染现状如易感人群、主要感染标本类型、耐药性特征,本研究收集了 2013 年 1 月 1 日至 2015 年 12 月 31 日,广州某医院从疑似肺炎链球菌感染患儿临床标本分离得到的 1 243 株肺炎链球菌,进行了药敏分析,对患儿年龄及标本类型分布进行了统计,旨在为儿童肺炎链球菌感染的预防和治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2013 年 1 月 1 日至 2015 年 12 月 31 日,可疑肺炎链球菌感染的患儿 1 243 例,年龄最小的 2 d,最大的 13 岁。

1.2 仪器与试剂 含 5% 去纤维羊血的哥伦比亚血琼脂平板和万古霉素巧克力琼脂平板,奥普托欣纸片均由英国 Oxoid 公司提供,细菌鉴定用微量生化卡 GP68 药敏卡,药敏用生理盐水、比浊仪均为法国梅里埃公司产品。血培养仪为美国 BD 公司产品, Vitec-2 Compact 鉴定仪为法国梅里埃公司产品。

1.3 肺炎链球菌标本采集、分离培养和鉴定 所有送检标本按《全国临床检验操作规程》进行常规肺炎链球菌的分离培养和鉴定^[3],用 GP 卡在法国生物梅里埃公司 Vitec-2 compact 鉴定仪上进行鉴定。

1.4 肺炎链球菌体外药敏试验 所有送检标本按《全国临床检验操作规程》进行药敏,以肺炎链球菌 ATCC 49619 为质控菌株,按 CLSI 文件要求进行质控,结果在控。肺炎链球菌对青霉素和头孢类抗菌药物的耐药性按 CLSI 2012 文件中脑膜炎和非脑膜炎分离株相应折点判断标准进行判读。

2 结果

2.1 肺炎链球菌儿童分离株患儿年龄分布情况 1 243 株临床分离株感染患儿年龄为 2 d 至 13 岁,年龄见表 1,主要为 1 岁以内婴幼儿(含 1 岁)占 42.80%,(532/1 243),其中,28 d 以内的新生儿感染占 1.37%(17/1 243),3 个月以内的早发型感染占 7.32%(91/1 243),6 d 以内的早发型感染 1 例,1~2 岁 203 例,占 16.33%,2~5 岁 406 例,32.66%,5 岁以上(不含 5 岁)患儿占 7.80%。

表 1 1 243 株肺炎链球菌儿童分离株患儿年龄分布		
年龄段	n	构成比(%)
0~<6 d	1	0.08
6~<28 d	16	1.29
28 d 至<3 个月	74	5.95
3~<6 个月	148	11.91
6 个月至<1 岁	293	23.57
1~2 岁	203	16.33
>2~5 岁	406	32.66
>5~10 岁	91	7.32
>10~15 岁	6	0.48
不详	5	0.40
合计	1 243	100.00

2.2 肺炎链球菌分离株标本类型来源分布 1 243 株肺炎链球菌儿童分离株,标本类型分布见表 2。儿童肺炎链球菌感染分离标本中,主要为呼吸道标本,占 72.81%,其中上呼吸道(扁桃腺组织、咽拭子、鼻腔分泌物、口腔分泌物、呼吸道脓液)感染标本占 33.23%,下呼吸道(痰、肺泡灌洗液、气管导管末端)感染标本占 39.57%,其次为耳分泌物,占 15.37%,其他重症感染患儿分离标本主要有血液 5.63%,脑脊液 3.06%,胸腔积液 2.01%。

表 2 1 243 株肺炎链球菌儿童分离株标本类型分布		
标本类型	n	构成比(%)
痰	416	33.47
扁桃腺组织	219	17.62
耳分泌物	191	15.37
咽拭子	158	12.71
血液	70	5.63
肺泡灌洗液	62	4.99
口腔分泌物	10	0.80
脑脊液	38	3.06
胸腔积液	25	2.01
鼻腔分泌物	16	1.29
气管导管末端	14	1.13
阴道分泌物	5	0.40
眼分泌物	1	0.08
不详	4	0.32
呼吸道脓液	10	0.80
其他脓液	4	0.32
合计	1 243	100.00

2.3 肺炎链球菌儿童分离株药敏分析 肺炎链球菌儿童分离株药敏结果见表 3、图 1。儿童肺炎链球菌分离株对红霉素、四环素、复方磺胺甲噁唑的耐药率最高,分别为 94.93%、85.76%、73.53%,对青霉素 G、阿莫西林、头孢曲松、美罗培南、头孢噻肟耐药率较高,分别为 24.70%、39.59%、24.05%、22.85%、19.89%,对左旋氧氟沙星、厄他培南、莫西沙星、氧氟沙星、泰利霉素、氯霉素的耐药率均较低,均低于 10.00%,未检出万古霉素和利奈唑胺耐药菌株。

表 3 2013—2015 年广州地区 1 243 株肺炎链球菌儿童分离株药敏分析 (%)		
抗菌药物	耐药率	中介率
头孢曲松	24.05	7.56
青霉素 G	24.70	11.58
头孢噻肟	19.89	14.47
万古霉素	0.00	0.00
红霉素	94.93	0.56
复方磺胺甲噁唑	73.53	1.45
泰利霉素	3.40	0.75
厄他培南	0.50	4.98
美罗培南	22.85	42.56
左旋氧氟沙星	0.49	0.74
氧氟沙星	0.72	1.9
阿莫西林	39.59	8.23
氯霉素	7.80	8.05
利奈唑胺	0.00	0.00
四环素	85.76	4.91
莫西沙星	0.66	0.16

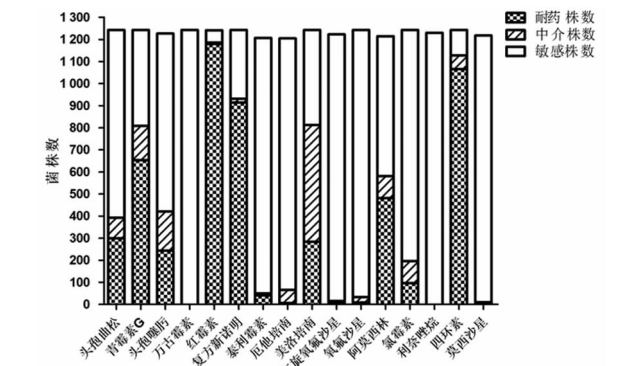


图 1 2013—2015 年广州地区 1 243 株肺炎链球菌儿童分离株药敏分析

3 讨 论

肺炎链球菌是儿童社区获得性肺炎的主要病原菌。李娜等^[4]研究指出侵袭性肺炎链球菌疾病(IPD)患儿以败血症最多见,其次为化脓性脑膜炎。据调查估计,每年全球约有 826 000 例 5 岁以下儿童死于肺炎链球菌感染^[5]。从该医院分离株的年龄分布来看,1 岁以内儿童感染率为 42.80%,占比最高,与以往流

行病学调查结果相符^[6]。从本次分离株标本分布类型来看,呼吸道(痰、扁桃腺组织、咽拭子、鼻腔分泌物、口腔分泌物、呼吸道脓液、肺泡灌洗液、气管导管末端)感染标本占 66.69%,为主要感染部位,其次为耳分泌物 15.37%。重症感染患儿分离标本中,主要包括血液 5.63%,脑脊液 3.06%,胸腔积液 2.01%,提示肺炎链球菌病原菌可进入胸腔、血液,或通过血脑屏障进入脑脊液,造成患儿胸膜炎、败血症和化脓性脑膜炎^[7]。

随着近 30 年在临床治疗中大环内酯类抗菌药物的广泛应用,肺炎链球菌对大环内酯类抗菌药物耐药性不断升高,其中以红霉素耐药性最为显著^[8]。陈燕辉等^[9]报道的 2014—2016 年中山地区的红霉素和复方磺胺甲噁唑的耐药率分别为 92.4%和 67.1%,李明等^[10]报道的 2014 年东莞地区的红霉素、复方磺胺甲噁唑和四环素的耐药率分别为 96.5%、82.5%和 85.3%。本次肺炎链球菌的药敏试验中,红霉素、四环素和复方磺胺甲噁唑的耐药率分别为 94.93%、85.76%和 73.53%,与上述报道基本一致。本文青霉素的耐药水平为 24.70%,高于姚开虎等^[11]、徐妍凌等^[12]报道的 13.1%、11.4%,低于陈燕辉等^[9]报道的 94.6%,提示近年来肺炎链球菌青霉素耐药性有所提升,但可能存在地域、抗菌药使用情况及标本来源等差异,本研究肺炎链球菌均分离自 18 岁以下儿童,1 岁以内低龄婴儿占比最高,以呼吸道标本来源为主。阿莫西林作为一种治疗肺炎链球菌肺炎的口服抗菌药物在临床治疗上有着广泛的应用^[13]。2006—2007 年的广州地区肺炎链球菌的耐药性监测中,阿莫西林耐药率为 1.6%^[11],陈文标等^[14]报道的 2013—2014 泉州地区的肺炎链球菌阿莫西林耐药率为 21.5%,本次检测肺炎链球菌阿莫西林的耐药率为 39.59%,与徐妍凌等^[12]报道的 2014—2015 年的 35.7%基本持平。本次监测发现肺炎链球菌对头孢曲松的耐药率为 24.05%,较之同地区报道的 2006—2007 年的 3.8%^[11]有显著上升,与中山地区报道的 2014—2016 年的 23%^[9]基本持平。由此可知近几年来青霉素、阿莫西林、头孢曲松作为最广泛的临床抗菌药物其耐药性已显示出快速上升的势头,临床使用应引起注意。万古霉素与利奈唑胺均未检测到耐药株。氧氟沙星、莫西沙星、厄他培南及左旋氧氟沙星均为低耐药率,以上抗菌药可作为临床肺炎链球菌治疗的有效药物参考。

综上所述,我国肺炎链球菌的耐药问题已日趋严重,本次分离株标本对万古霉素、利奈唑胺、氧氟沙星、莫西沙星、厄他培南及左旋氧氟沙星比较敏感,对于红霉素、复方磺胺甲噁唑、四环素普遍不敏感或耐药,其中青霉素、阿莫西林、头孢曲松作为肺炎链球菌有效抗菌药已表现出耐药率显著增长的趋势。因此,在临床治疗上必须严格规范抗菌药物的使用,加强对

抗菌药物耐药性及使用情况的监测管理, 及时根据实际情况调整用药方案和公共卫生防治策略, 对细菌的耐药性进行有效控制。

参考文献

- [1] SCHROEDER M R, STEPHENS D S. Macrolide resistance in strepto-coccus pneumoniae[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2016, 6(98): 12-31.
- [2] BLANQUART F, LEHTINEN S, FRASER C. An evolutionary model to predict the frequency of antibiotic resistance under seasonal antibiotic use, and an application to *Streptococcus pneumoniae* [J]. Proc Biol Sci, 2017, 284 (1855): 679.
- [3] HJULER T, WOHLFAHRT J, STAUM K M, et al. Risks of invasive pneumococcal disease in children with underlying chronic diseases[J]. Pediatrics, 2008, 122(1): 26-32.
- [4] 李娜, 符州, 罗秀珍, 等. 重庆地区小儿侵袭性肺炎链球菌疾病临床特点及耐药性分析[J]. 儿科药理学杂志, 2009, 15 (5): 38-40.
- [5] FITZWATER S P, CHANDRAN A, SANTOSHAM M, et al. The worldwide impact of the seven-valent pneumococcal conjugate vaccine[J]. Pediatr Infect Dis J, 2012, 31 (5): 501-508.
- [6] 鲁怀伟, 戴媛媛, 马筱玲. 96 株肺炎链球菌耐药性分析

- [J]. 临床输血与检验, 2012, 14(4): 319-321.
- [7] 陈樱, 徐冉行, 陈培娜. 肺炎链球菌引起的化脓性脑膜炎并发败血症 1 例[J]. 江西医学检验, 2007, 25(1): 95.
- [8] 余素飞, 厉世笑, 傅鹰, 等. 肺炎链球菌对大环内酯类的耐药机制研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2012, 22(6): 1118-1121.
- [9] 陈燕辉, 陈晓媚, 杨晓华, 等. 广东省中山地区儿童肺炎链球菌的抗生素耐药性分析[J]. 实用医技杂志, 2017, 24 (5): 469-471.
- [10] 李明, 谭丁丁, 张曲涛, 等. 广东省虎门地区儿童肺炎链球菌血清型分布及耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2015, 15(1): 43-46.
- [11] 姚开虎, 王立波, 赵根明, 等. 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[J]. 中国当代儿科杂志, 2008, 10(3): 275-279.
- [12] 徐妍竣, 高云龙, 曾兰兰, 等. 1 361 株儿童肺炎链球菌感染的临床分布及耐药性分析[J]. 热带医学杂志, 2017, 17 (1): 49-52.
- [13] 于新蕊. 肺炎链球菌感染的合理用药[J]. 国外医药(抗生素分册), 2000, 21(6): 258-259.
- [14] 陈文标, 朱焱, 黄东红, 等. 2013—2014 年泉州地区肺炎链球菌感染的分布及耐药性分析[J]. 海南医学, 2015, 26 (24): 3655-3658.

(收稿日期: 2017-11-18 修回日期: 2018-01-02)

(上接第 1043 页)

参考文献

- [1] FEMDNDEZ L, HANCOCK R E. Adaptive and mutation-al resistance: role of porins and efflux pumps in drug resistance[J]. Clin Microbiol Rev, 2012, 25(4): 661-681.
- [2] GALON J C, GONZDLEZ-CANDELAS F, ROLAIN J M, et al. Antibiotics as selectors and accelerators of diversity in the mechanisms of resistance: from the resistance to genetic plasticity in the β -lactamases world[J]. Front Microbiol, 2013, 4(1): 9.
- [3] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(2010 版)临床用药须知[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 256-284.
- [4] 陈新谦, 金有豫, 汤光. 新编药理学[M]. 17 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 459-478.
- [5] 吴雪梅, 黄显, 方令平, 等. 2000—2002 年我院抗微生物药物应用分析[J]. 中国医院用药评价与分析, 2003, 3(4): 224-226.
- [6] 李燕平, 胡新伟. 2009—2011 年中山市第三人民医院抗抑郁药应用分析[J]. 中国医院用药评价与分析, 2013, 13 (8): 311-313.
- [7] 张金荣, 许齐. 医院感染经验性抗菌药物选择评价[J]. 中国全科医学, 2014, 19: 2281-2283.
- [8] 陈红燕, 谢东, 邱洪, 等. 住院患者抗菌药物使用情况分析[J]. 中国药业, 2015, 19(1): 47-49.
- [9] 夏蕊蕊, 国宪虎, 张玉臻, 等. 喹诺酮类药物及细菌对其耐

- 药性机制研究进展[J]. 中国抗生素杂志, 2010, 35(4): 255-261.
- [10] 欧尾妹, 吕媛, 李耘, 等. β 内酰胺类/ β 内酰胺酶抑制剂的体外抗菌活性研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 31 (11): 916-920.
- [11] LI B, YI Y, WANG Q, et al. Analysis of drug resistance determinants in *Klebsiella pneumoniae* isolates from a tertiary-care hospital in Beijing, China[J]. PLoS One, 2012, 7 (7): e42280.
- [12] BATARD E, OLLIVIER F, BOUTOILLE D, et al. Relationship between hospital antibiotic use and quinolone resistance in *Escherichia coli* [J]. Int J Infect Dis, 2013, 17 (4): 254-258.
- [13] 王蓓, 艾芙琪, 邹雪, 等. 脑外科监护病房肺炎克雷伯菌的耐药情况分析[J]. 检验医学, 2015, 30(1): 10-12.
- [14] LEVY S B. Multidrug resistance—a sign of the times[J]. N Engl J Med, 1998, 338(19): 1376-1378.
- [15] 赵小妹. 抗菌素的发展及其细菌耐药性[J]. 中国现代药物应用, 2009, 3(9): 184-185.
- [16] 张生皆, 卜春莲. 抗菌药物的应用与细菌耐药性关系的探讨[J]. 中国药房, 2008, 19(20): 1557-1558.
- [17] 于永红. 国家政策在规范抗菌药物合理应用中的指导作用[J]. 中国医药指南, 2013, 11(21): 504-506.

(收稿日期: 2017-10-12 修回日期: 2018-01-12)