

参考文献:

- [1] 胡红兵, 王维鹏, 夏维, 等. 湖北地区三级医院儿童感染克雷伯菌属的耐药性监测[J]. 中华医院感染学杂志, 2010, 20(2): 262-264.
- [2] 杨玲蓉, 彭珉娟, 李桦, 等. 新生儿重症监护室患儿院内感染病原菌分布及院内感染的危险因素分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2013, 15(2): 112-116.
- [3] 贺引, 王兴勇. 新生儿呼吸机相关性肺炎危险因素及病原菌状况分析[J]. 重庆医科大学学报, 2010, 36(9): 1107-1110.
- [4] 汤卫红, 管敏昌, 江雪娟, 等. 粪钙卫蛋白检测在早产儿坏死性小肠结肠炎中的临床意义[J]. 中国卫生检验杂志, 2014, 23(4): 889-895.
- [5] BERMAN L, MOSS R L. Necrotizing enterocolitis: an update [J]. Semin Fetal Neonatal Med, 2011, 16(3): 145-150.
- [6] 樊卫红, 刘杰, 李珊珊. 北京军区总医院儿科肺炎克雷伯菌败血症耐药性分析[J]. 现代中西医结合杂志, 2013, 22(2): 160-161.
- [7] 张卫星. 肺炎克雷伯菌感染的临床分布及耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2012, 22(23): 5391-5392.
- [8] 张永, 杨杰, 王艳丽, 等. 新生儿重症监护室细菌感染及耐药性的监测[J]. 中国当代儿科杂志, 2010, 12(10): 834-836.
- [9] 陈耶, 谢永强, 邓慧, 等. 儿童泌尿系统感染的病原菌分布及耐药性分析[J]. 儿科药理学杂志, 2015, 21(7): 36-38.
- [10] 徐艳玲, 顾兵, 黄茂, 等. 2009-2011 年耐碳青霉烯肺炎克雷伯杆菌的流行及整合子分析[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2013, 33(4): 506-510.
- [11] NORDMANN P, DORTET L, POIREL L. Carbapenem resistance in Enterobacteriaceae: here is the storm! [J]. Trends Mol Med, 2012, 18(5): 263-272.

(编辑:曾敏莉)

(收稿日期:2015-05-31 修回日期:2015-09-13)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2016.02.017

· 论著 ·

我院住院患儿肺炎克雷伯菌的耐药性分析

王英英 (浙江省绍兴市中心医院, 浙江绍兴 312030)

[摘要] 目的: 回顾性分析呼吸道肺炎克雷伯菌感染的耐药特点, 为抗生素的合理使用提供参考。方法: 我院儿科病房呼吸道感染住院患儿 68 例, 经咽拭子、血液、尿液、气管插管末端样本分离肺炎克雷伯菌 88 株, 采用纸片琼脂扩散法(K-B 法)分析肺炎克雷伯菌耐药性和敏感性, 参照 NCCLS 标准筛选产超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)肺炎克雷伯菌。结果: 分离的 88 株肺炎克雷伯菌中产 ESBLs 肺炎克雷伯菌 76 株, 产 ESBLs 肺炎克雷伯菌对头孢噻肟的耐药率最高, 达 88.6%, 其次是头孢唑肟、头孢他啶、头孢曲松和氨苄西林/舒巴坦。对美罗培南、亚胺培南、环丙沙星、头孢哌酮/舒巴坦、头孢他啶/克拉维酸、头孢噻肟/克拉维酸的敏感率为 100%。结论: 浙江绍兴地区小儿呼吸道感染致病菌肺炎克雷伯菌对头孢菌素类抗生素耐药率较高, 主要与产 ESBLs 菌种形成有关, 而对美罗培南、亚胺培南、环丙沙星等的敏感性较高, 临床应合理用药, 预防产 ESBLs 革兰阴性菌的流行。

[关键词] 儿童; 呼吸道疾病; 超广谱 β -内酰胺酶; 肺炎克雷伯菌; 耐药性

[中图分类号] R725.6

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2016)02-0046-03

Drug Resistance of *Klebsiella Pneumonia* in Inpatient Children of Our Hospital

Wang Yingying (Shaoxing Central Hospital of Zhejiang Province, Zhejiang Shaoxing 312030, China)

[Abstract] **Objective:** To retrospectively analyze drug resistance of *Klebsiella pneumonia*, provide guidance for rational use of antibiotics. **Methods:** Sixty eight cases of children with respiratory tract infection hospitalized pediatric ward, eighty-eight plants of *Klebsiella pneumonia* were isolated from sputum swabs, blood, urine, tracheal catheter tip, their drug resistance and sensibility were analyzed by K-B method. Extended-spectrum β -lactamases (ESBLs) producing *Klebsiella pneumonia* was screened referring to NCCLS standard. **Results:** There were 76 strains of ESBLs-producing *Klebsiella pneumonia*, the resistance rates to cefotaxime were high, amounting to 88.6%, followed by cefuroxime, ceftazidime, ceftriaxone and ampicillin/sulbactam. The sensitive rates to meropenem, imipenem, ciprofloxacin, cefoperazone/sulbactam, cefotaxime/clavulanic acid were 100%. **Conclusion:** *Klebsiella pneumonia* of pediatric respiratory pathogen infection have high resistance rate to cephalosporin antibiotic, primarily related to the formation of ESBLs-producing bacteria, and sensitivity to meropenem, imipenem, ciprofloxacin. Clinical medicine should reasonable, prevent ESBLs-producing gram-negative bacteria prevalenting.

[Keywords] children; respiratory disease; extended-spectrum β -lactamase; *Klebsiella pneumonia*; drug resistance

儿童由于呼吸道屏障功能薄弱,抵抗力不足,呼吸道疾病时有发生。肺炎克雷伯菌为小儿呼吸系统疾病常见致病菌,有统计显示,肺炎克雷伯菌在肺部感染致病的革兰阴性菌中位居第二^[1]。随着细菌对广谱抗生素耐药问题的加重,肺炎克雷伯菌的耐药性越来越受到重视^[2]。近年来国内对产超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)肺炎克雷伯菌的研究逐渐增多,有报道指出产 ESBLs 大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌是患儿对众多抗生素多重耐药现象发生的重要因素,给治疗带来困难的同时,携带 ESBLs 质粒基因的病原菌易横向广泛传播,造成感染的流行性暴发^[3]。本文对我院儿科呼吸道肺炎克雷伯菌感染病例进行回顾性分析,总结绍兴市肺炎克雷伯菌的耐药特点,为抗生素的合理使用提供参考。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取 2014 年 1 月至 12 月我院儿科病房呼吸道感染分离出肺炎克雷伯菌的住院患儿 68 例,其中男 36 例,女 32 例,年龄 6 个月~8 岁,平均(3.2±1.1)岁;感染性肺炎 32 例,吸入性肺炎 25 例,呼吸机相关性肺炎 11 例。小儿肺炎诊断标准参照《诸福棠实用儿科学》^[4]。

1.2 菌株来源

患儿均于入院当日采集咽拭子、血液、中段尿液、气管插管末端样本标本,直接划种血平板、巧克力平板,于 35℃ 培养 18~24 h,分离单个菌落,并将纯培养后的菌株经 VITEK-2 全自动细菌鉴定仪进行鉴定。细菌分离鉴定标准严格参照全国临床检验操作规程,检测鉴定仪器为法国生物梅里埃公司提供的全自动细菌鉴定仪,型号 VITEK-2。68 例患儿共分离肺炎克雷伯菌 88 株,菌株来源和构成比为咽拭子(62 株,70.5%)、血液(12 株,13.6%)、尿液(6 株,6.8%)、气管插管末端(8 株,9.1%)。同一患儿同类样本中获得的多个同种菌株不进行重复计数,同一患儿不同类样本中获得的同种菌株进行计数处理。

1.3 药敏试验

试验中采用的抗生素药敏纸片和 MH 培养基均为英国 Oxoid 公司产品。菌株对抗生素抑菌环直径的测定采用纸片琼脂扩散法(K-B 法),结果读取及产 ESBLs 菌筛选方法均参照美国临床实验室标准化委员会(NCCLS)制订的相关标准^[5-6]。

1.4 质控菌株

标准菌株选用肺炎克雷伯菌 ATCC70063,并与大肠埃希菌 ATCC25922 共同作为纸片法筛选与确证试验阳性、阴性质控菌。按照 CLSI 规定使用头孢噻肟(30 μ g)、头孢噻肟/克拉维酸(30 μ g/10 μ g)进行测定,当两种药物中任意 1 种加入克拉维酸和不加克拉维酸抑菌环直径差 ≥ 5 mm,则认定为产 ESBLs 菌株。

2 结果

2.1 产 ESBLs 菌株情况

分离的 88 株肺炎克雷伯菌中,产 ESBLs 肺炎克雷伯菌 76 株(86.4%),由于非产酶株数量较少,本研究不单独统计和分析非产酶株耐药性,将其与产酶株合并研究。

2.2 肺炎克雷伯菌耐药性

对 15 类儿科常见广谱抗生素进行肺炎克雷伯菌耐药性研究,结果显示,肺炎克雷伯菌对头孢噻肟的耐药率最高,达 88.6%,其次是头孢唑辛钠、头孢他啶、头孢曲松和氨苄西林/舒巴坦,可见肺炎克雷伯菌对第二代、第三代头孢菌素的耐药性较高,对第二代、第三代头孢菌素的敏感率仅为 30.2%~36.4%;肺炎克雷伯菌对美罗培南、亚胺培南、环丙沙星、头孢哌酮/舒巴坦、头孢他啶/克拉维酸、头孢噻肟/克拉维酸的敏感率均为 100%。见表 1。

表 1 88 株肺炎克雷伯菌对常见广谱抗生素的耐药性 株(%)

抗生素	耐药	敏感
头孢噻肟	78(88.6)	10(11.4)
头孢唑辛钠	70(79.5)	18(20.5)
头孢他啶	68(77.3)	20(22.7)
头孢曲松	66(75.0)	22(25.0)
氨苄西林/舒巴坦	56(63.6)	32(36.4)
头孢吡肟	26(29.5)	62(70.5)
哌拉西林/他唑巴坦	21(23.9)	67(76.1)
阿米卡星	9(10.2)	79(89.8)
头孢西丁	2(2.3)	86(97.7)
美罗培南	0(0)	88(100)
亚胺培南	0(0)	88(100)
环丙沙星	0(0)	88(100)
头孢哌酮/舒巴坦	0(0)	88(100)
头孢他啶/克拉维酸	0(0)	88(100)
头孢噻肟/克拉维酸	0(0)	88(100)

2.3 治疗与转归

本组 68 例患儿中,20 例单用美罗培南、亚胺培南、环丙沙星或联合应用头孢哌酮/舒巴坦,对于合并肠杆菌和铜绿假单胞菌感染者给予美罗培南,对于合并革兰阳性、阴性需氧菌、厌氧菌、多重耐药菌感染者给予亚胺培南,对于合并革兰阴性杆菌、葡萄球菌感染者给予环丙沙星,其中单独用药 13 例,联合用药 7 例,均治愈出院。48 例单用头孢他啶、头孢曲松、氨苄西林/舒巴坦、头孢吡肟或联合应用氨苄西林/舒巴坦,单独用药 33 例,联合用药 15 例,其中 22 例治愈,14 例好转出院,另 12 例出现耐药,经换药或联合用药均好转出院(10 例替换为美罗培南与亚胺培南,2 例联合使用哌拉西林/他唑巴坦)。所有患儿住院时间 5~16 d,平均(8.2±2.1)d。

3 讨论

随着细菌变异的增多,小儿呼吸道感染的耐药问题

已经受到广泛关注。肺炎克雷伯菌属于革兰阴性杆菌,广泛出现于呼吸系统感染、消化系统感染等疾病中,是诱发小儿肺炎的重要条件致病菌。近年来,肺炎克雷伯菌在革兰阴性杆菌引发的呼吸道感染的发生率逐渐上升。杨军兰等^[7]报道在新生儿病房中肺炎克雷伯菌的检出率高达 56.2%。肺炎克雷伯菌的耐药性与产 ESBLs 密切相关。侯利剑等^[8]指出,多重耐药的肺炎克雷伯菌耐药性的产生与产或非产 ESBLs 有很大关联性,产或非产 ESBLs 又与其质粒存在的耐药基因关系密切。有报道对产 ESBLs 大肠埃希菌与肺炎克雷伯菌进行耐药性研究,证实产 ESBLs 肺炎克雷伯菌是诱发呼吸道感染的主要致病菌,而产 ESBLs 大肠埃希菌引起泌尿系统感染的比例较高^[9]。本组研究的 88 株肺炎克雷伯菌菌株中有 76 株(86.4%)检出产 ESBLs,是其主要的耐药原因,可见我国儿科临床呼吸道疾病的致病菌肺炎克雷伯菌具有高耐药性,在治疗用药方面应受到重视。

产 ESBLs 肺炎克雷伯菌对 β -内酰胺类抗生素具有极高耐药性,有报道称其耐药范围几乎涵盖全部 β -内酰胺类药物^[10]。ESBLs 由质粒介导,一般是经 β -内酰胺基因突变产生^[11]。ESBLs 对头孢菌素类、青霉素类、单环类抗生素具有水解作用,影响抗生素的抑菌效果,甚至通过对抗生素结构的破坏导致药物失效,影响抗菌效果^[12-13]。本组资料中对儿科临床常见抗生素头孢噻肟、头孢呋辛钠等 15 种药物进行了肺炎克雷伯菌的耐药性检测,结果发现肺炎克雷伯菌对第二代头孢菌素类抗生素(头孢呋辛钠)、第三代头孢菌素类抗生素(头孢噻肟、头孢他啶、头孢曲松)以及青霉素类抗生素(氨苄西林)的耐药率最高,为 63.6%~88.6%。肺炎克雷伯菌对这两类抗生素的高耐性产生可能与临床广泛和大量应用头孢菌素类、青霉素类广谱抗生素造成 β -内酰胺基因突变产生 ESBLs 有关。

细菌的耐药机制较为复杂,很多耐药基因都存在于致病菌质粒上,因此菌株间的横向传播比较广泛^[14]。除因抗生素滥用诱导基因突变产生产 ESBLs 肺炎克雷伯菌外,即使未使用抗生素治疗,仍可因横向传播增加产 ESBLs 肺炎克雷伯菌感染的发病率,形成流行性暴发,给医疗工作带来更大的难度。因此,必须重视肺炎克雷伯菌耐药性及合理用药的问题。本组研究发现,目前肺炎克雷伯菌对于美罗培南、亚胺培南、环丙沙星等敏感,这为临床用药提供了新的思路,汤卫红等^[15]认为这类抗生素有较为特殊的空间构象,是其对大多数革兰阴性菌具有较高抗菌活性的重要原因。

综上所述,浙江省绍兴市小儿呼吸道感染致病菌肺炎克雷伯菌对头孢菌素类抗生素耐药率较高,主要与产 ESBLs 菌株形成有关,而对美罗培南、亚胺培南、环丙沙

星等的敏感性较高,临床应合理用药,预防产 ESBLs 革兰阴性菌的流行。

参考文献:

- [1] 黄彬,陈茶,汤晓丽,等.肺炎克雷伯菌对喹诺酮类及氨基糖苷类耐药基因检测及耐药机制分析[J].中华医院感染学杂志,2011,21(1):5-8.
- [2] 钟皎,胡锡池,严子禾,等.产 ESBLs 的大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌的耐药性分析[J].中国现代应用药学,2011,28(4):372-374.
- [3] 蒋冬香,陈刚,王玉春,等.产 ESBLs 大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌的临床分布与耐药性[J].中华医院感染学杂志,2011,21(2):371-373.
- [4] 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,2003:1194-1196.
- [5] 谢朝云,熊芸,白瑶,等.ICU 与非 ICU 肺炎克雷伯菌感染的耐药性分析[J].中华医院感染学杂志,2013,23(23):5815-5817.
- [6] DASS R, DEKA N M, BARMAN H, et al. Duwara Empyema thoracis: analysis of 150 cases from a tertiary care centre in North East India [J]. Indian J Pediatr, 2011, 78(11): 1371-1377.
- [7] 杨军兰,杨军岭,曹颖妮,等.新生儿病房感染肺炎克雷伯菌的耐药性分析[J].中国儿童保健杂志,2010,18(8):721-723.
- [8] 侯利剑,梁毅.不同标本中大肠埃希菌与肺炎克雷伯菌的耐药分析[J].检验医学与临床,2013,10(7):784-786.
- [9] 包健.院内大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌的耐药性分析及分布[J].中华实验和临床感染病杂志,2014,8(2):77-79.
- [10] KEITH P K. Clinical impact of antibiotic resistance in respiratory tract infections [J]. Int J Antimicrob Agents, 2009, 27(1): 6-10.
- [11] 李万华,秦惠宏,张泓,等.产 ESBLs 大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌儿童分离株的耐药性和基因型检测[J].中国感染与化疗杂志,2009,9(5):355-357.
- [12] CATTOIR V, NORDMANN P. Plasmid-mediated quinolone resistance in gram-negative bacterial species: an update [J]. Curr Med Chem, 2009, 16(8): 1028-1046.
- [13] KUMARASAMY K K, TOLEMAN M A, WALSH T R, et al. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study [J]. Lancet Infect Dis, 2010, 10(9): 597-602.
- [14] 周庆,吕火祥,许玲英.同产 ESBLs 及 AmpC 酶肺炎克雷伯菌的耐药性分析[J].中华医院感染学杂志,2011,21(1):11-13.
- [15] 汤卫红,江雪娟,姚泽忠,等.105 例小儿肺炎克雷伯菌性肺炎临床分析[J].中华医院感染学杂志,2013,23(2):458-460.

(编辑:王乐乐)

(收稿日期:2015-05-11 修回日期:2015-08-31)

《儿科药理学杂志》投稿网址: <http://ekyx.jourserv.com>