

- [5] 李晓勇, 李勇刚, 潘征夏, 等. 儿童胸腔积液 2 419 例病因与诊断线索分析[J]. 临床儿科杂志, 2014, 32(12): 1132-1134.
- [6] 姜艳群, 孔小行. 146 例儿童感染性胸腔积液病因分析[J]. 中国感染控制杂志, 2013, 11(12): 409-411.
- [7] 徐丽丹, 罗运春. 173 例小儿胸腔积液临床特点分析[J]. 医学研究杂志, 2011, 40(5): 102-105.
- [8] 葛均波, 徐永健. 内科学[M]. 第 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013.
- [9] HOOPER C, LEE Y C, MASKELL N. Investigation of a unilateral pleural effusion in adults; British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010 [J]. Thorax, 2010, 65 (Suppl 2): ii4-ii17.
- [10] CHANDORKAR G, HUNTINGTON J A, GOTTFRIED M H, et al. Intrapulmonary penetration of ceftolozane/tazobactam and piperacillin/tazobactam in healthy adult subjects [J]. J Antimicrob Chemother, 2012, 67(10): 2463-2469.
- [11] CIES J J, SHANKAR V, SCHLICHTING C, et al. Population pharmacokinetics of piperacillin/tazobactam in critically ill young children [J]. Pediatr Infect Dis J, 2014, 33(2): 168-173.
- [12] 王媛媛, 孙波, 陆铸今. 儿科脓毒症治疗进展[J]. 国际儿科学杂志, 2013, 40(1): 1-5.

(编辑:刘雄志)

(收稿日期:2015-12-23 修回日期:2016-04-15)

doi:10. 13407/j. cnki. jpp. 1672-108X. 2016. 08. 015

• 论 著 •

宁波市儿童肺炎链球菌感染流行情况及其耐药性分析

陈炯, 陈亚萍 (宁波市妇女儿童医院, 浙江宁波 315012)

[摘要] 目的:了解宁波市肺炎链球菌(SP)流行及其耐药情况,为临床合理用药提供依据。方法:采用回顾性分析方法,收集2012年1月至2015年12月宁波市妇女儿童医院住院患儿139份SP菌株,分析不同年龄、不同时间、不同季节的感染情况,采用纸片扩散法及E-test法进行抗菌药物敏感试验,按CLSI判断标准分析药敏结果。结果:在分离的139株SP中,2岁以下儿童最多,占66.2%,从季节来看冬季最多,占52.5%,从时间上比较,2015年分离SP菌株最多。SP对青霉素、克林霉素、红霉素、头孢曲松、头孢噻肟、万古霉素、左氧氟沙星的耐药率分别为30.9%、89.9%、92.1%、16.5%、15.1%、0.0%、5.0%。结论:宁波市儿童SP感染以2岁以下婴幼儿为主,冬季最多,SP感染有增多趋势;青霉素及第三代头孢菌素可作为治疗SP感染的首选药物;SP对红霉素、克林霉素的耐药率极高,不适合用于SP的治疗;未发现万古霉素耐药菌株。临床应依据药敏结果选择合适的抗菌药物。

[关键词] 儿童;肺炎链球菌;流行病学;抗生素;耐药性

[中图分类号] R725

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2016)08-0043-03

Clinical Epidemiology and Antibiotic Resistance Analysis of *Streptococcus Pneumoniae* Isolated from Infected Children in Ningbo

Chen Jiong, Chen Yaping (Ningbo Women and Children's Hospital, Zhejiang Ningbo 315012, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the clinical epidemiological trend and antibiotic resistance of *Streptococcus pneumoniae* (SP) isolated from infected children in Ningbo, and to provide evidence for clinical use of antibiotics. **Methods:** A total of 139 clinical SP isolates from infected children in Ningbo Women and Children's Hospital from January, 2012 to December, 2015 were collected and retrospectively analyzed. Epidemiological distributions of age, season and year were analyzed to achieve clinical epidemiology data of SP infected children. The antibiotic sensitivity was done by Kirby-Bauer method and E-test, and all results were in strict accordance with the rules of CLSI. **Results:** A total of 139 SP isolates were obtained, 66.2% of which were isolated from infected children under 2 years old, 52.5% infections occurred in winter. There were 52 infections occurred in 2015, more than other years. The resistance rates of 139 SP strains to penicillin, clindamycin, erythromycin, ceftriaxone, cefotaxime, vancomycin, levofloxacin were 30.9%, 89.9%, 92.1%, 16.5%, 15.1%, 0.0%, 5.0% respectively. **Conclusion:** The majority of infected children were under 2 years old, and infections occur mostly in winter. SP infection is increasing year by year. Penicillin and the third generation cephalosporins can be the preferred drug for the treatment of common SP infection. Erythromycin and clindamycin are not suitable for the treatment of SP infection because of high resistance rate. No vancomycin resistant strain was found. Appropriate antibiotics should be selected for the treatment of infection according to drug sensitivity.

[Keywords] children; *Streptococcus pneumoniae*; epidemiology; antibiotics; drug resistance

肺炎链球菌 (*Streptococcus pneumoniae*, SP) 是儿童社区获得感染性疾病的重要病原菌,可引起气管炎、肺炎、中耳炎、胸膜炎、心内膜炎、败血症、脑膜炎等严重疾病^[1],婴幼儿 SP 的感染率及病死率均较高^[2]。自 1967 年发现青霉素耐药 SP 菌株 (penicillium resistant *Streptococcus pneumoniae*, PRSP) 以来,其耐药克隆已经在世界范围广泛传播,SP 对大环内酯类、氟喹诺酮类和其他抗菌药物耐药性及多重耐药 SP 已逐渐被全世界认识^[3]。本研究收集 2012 年 1 月至 2015 年 12 月从该院住院患儿分离的 139 份 SP 菌株,对本地区儿童 SP 感染流行及耐药情况进行分析,为临床合理用药提供参考。

1 资料和方法

1.1 标本来源

选取宁波市妇女儿童医院 2012 年 1 月至 2015 年 12 月住院患儿 (0 ~ 14 岁) 送检标本,其中痰标本 132 份,血液标本 4 份,脑脊液标本 1 份,胸腔积液 2 份,经培养鉴定为 SP,共 139 株。

1.2 方法

采用 E-test 法检测 SP 对青霉素、头孢曲松及头孢噻肟的最低抑菌浓度,采用纸片扩散法检测 SP 对克林霉素、红霉素、左氧氟沙星、万古霉素的药物敏感性。抗菌药物敏感性判定依据美国临床和实验室标准协会 (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI) 的判定标准实施和执行。

1.3 统计学方法

应用 SPSS18.0 统计软件对不同组间计数资料进行 χ^2 检验,同种药物年度耐药率 (前 3 年均值与 2015 年耐药率) 差异比较采用单样本 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 流行病学分布特征

139 份临床分离的 SP 中,男性 79 例,女性 60 例,男女比例为 1.3 : 1。儿童 SP 感染以 2 岁以下婴幼儿感染最多,占 66.2%, >4 岁 ~ 14 岁儿童感染较少;儿童 SP 感染主要集中在冬季,占 52.5%,夏季较少,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。2015 年分离的 SP 菌株最多,比 2012 年增加了 1.36 倍,儿童 SP 感染有增加趋势。见表 2。

表 1 儿童感染肺炎链球菌年龄及季节分布 株 (%)

年龄	季节				菌株总数
	春季	夏季	秋季	冬季	
≤2 岁	28(20.1)	5(3.6)	15(10.8)	44(31.7)	92(66.2)
>2 ~ 4 岁	5(3.6)	2(1.5)	5(3.6)	21(15.1)	33(23.8)
>4 ~ 14 岁	2(1.5)	1(0.7)	3(2.1)	8(5.7)	14(10.0)
合计	35(25.2)	8(5.8)	23(16.5)	73(52.5)	139(100)

表 2 2012-2015 年儿童感染肺炎链球菌季节分布 株 (%)

年份	季节				菌株总数
	春季	夏季	秋季	冬季	
2012 年	5(3.6)	0(0.0)	8(5.8)	9(6.5)	22(15.9)
2013 年	11(7.9)	0(0.0)	0(0.0)	27(19.4)	38(27.3)
2014 年	4(2.9)	0(0.0)	7(4.9)	16(11.5)	27(19.3)
2015 年	15(10.8)	8(5.8)	8(5.8)	21(15.1)	52(37.5)
合计	35(25.2)	8(5.8)	23(16.5)	73(52.5)	139(100)

2.2 SP 对抗菌药物的耐药情况

结果见表 3。139 株 SP 对青霉素、克林霉素、红霉素、头孢曲松、头孢噻肟、万古霉素、左氧氟沙星的耐药率分别为 30.9%、89.9%、92.1%、16.5%、15.1%、0.0%、5.0%,以上各类药物年耐药率比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),对第三代头孢菌素耐药率比青霉素低。

2.3 侵袭性 SP 菌株对抗菌药物的耐药情况

139 株 SP 中有 7 株 SP 从患儿脑脊液、血液、胸水中培养获得,对青霉素耐药率为 57.1%,对红霉素及克林霉素耐药率均为 100%,对头孢曲松和头孢噻肟的耐药率为 28.6%,对左氧氟沙星耐药率为 14.3%。无对万古霉素耐药的菌株。

表 3 139 株 SP 对抗菌药物的耐药率 %

抗生素	2012 年 (22 株)	2013 年 (38 株)	2014 年 (27 株)	2015 年 (52 株)	χ^2	P
青霉素 G	31.8	26.3	29.6	34.6	3.358	>0.05
红霉素	86.4	89.4	92.6	96.2	3.761	>0.05
克林霉素	90.9	89.4	92.5	88.5	2.719	>0.05
头孢曲松	13.6	13.2	18.5	19.2	2.406	>0.05
头孢噻肟	13.6	15.7	14.8	15.4	1.151	>0.05
左氧氟沙星	4.5	5.2	3.7	5.7	2.846	>0.05
万古霉素	0.0	0.0	0.0	0.0	-	-

2.4 SP 多重耐药情况

139 株 SP 中,1 株为敏感株 (对所有检测抗生素均敏感),25 株为二重耐药 (对 2 种抗生素耐药),113 株为多重耐药 (对 3 种及以上抗生素耐药),最多见的二重耐药模式是对红霉素、克林霉素耐药,最多见的多重耐药模式为对青霉素、红霉素、克林霉素多重耐药。

3 讨论

SP 是儿童鼻咽部常见携带细菌,健康儿童鼻咽部 SP 携带率为 20% ~ 40%,婴幼儿携带率高达 60%^[3-5]。2012 年 WHO 文件指出,儿童感染 SP 主要为幼龄婴儿^[6]。2012 年至 2015 年该院住院患儿感染 SP 以 2 岁以下婴幼儿居多,占儿童感染 SP 的 66.2%,4 岁以上儿童较少感染。从每年的流行情况来看,SP 感染好发于冬季,夏季感染最少,与罗湘蓉等^[7]、张书婉等^[8]报道一致。2015 年分离的 SP 菌株最多,比 2012 年增加了 1.36 倍,提示在本地区儿童 SP 感染有增加趋势。

长久以来人们认为 SP 对青霉素具有高度的敏感性,并将其作为治疗 SP 的首选药物,但自 PRSP 首次出

现以来,陆续有 PRSP 的报道且其对青霉素的耐药率呈不断上升趋势。Greenberg D 等^[9]研究显示,SP 对青霉素的耐药率从 1998 年的 8% 升至 2005 年的 21%。本文中 SP 对青霉素耐药率为 30.9%,耐药率比 Otsuka T^[10]、姚开虎等^[11]报道的耐药率高,与张书婉等^[8]、刘芳等^[12]及杨宗军等^[13]报道的耐药率相近,说明 SP 对青霉素的耐药率在不断的增加,虽然目前青霉素仍可用于临床儿童 SP 感染,但必须对其耐药性进行监测。

SP 对红霉素耐药情况相比青霉素更严峻,Chen J 等^[14]对 2002 年至 2005 年重庆医科大学附属儿童医院 1 210 株临床分离的 SP 菌株进行耐药监测,发现 SP 对红霉素的耐药率从 2002 年的 88.0% 增至 2005 年的 96.0%。近年来国内多项研究结果显示,SP 对红霉素和克林霉素的耐药率高达 90% 以上^[9,15-16]。本研究显示,92.1% 及 89.9% 的菌株对红霉素和克林霉素耐药,说明这两类药物已不能用于临床 SP 感染的治疗。但也有学者建议将 β -内酰胺类和大环内酯类抗生素合用治疗严重肺炎链球菌感染^[17],但是否有效,有待进一步研究。

本研究中,SP 对头孢噻肟及头孢曲松的耐药率分别为 15.1% 及 16.5%,略高于国内其他地区的报道^[16]。SP 对左氧氟沙星的耐药率为 5.0%,敏感性较高,但因其有肾毒性、抑制软骨生长等不良反应,不推荐用于儿童。本研究未发现对万古霉素耐药的 SP。

通过对 2012 年至 2015 年各年内的青霉素、克林霉素、红霉素、头孢曲松、头孢噻肟、万古霉素、左氧氟沙星耐药率的比较后发现,SP 对上述各种药物的耐药率未呈现出增加或减少的趋势,提示目前耐药率变化不大,但是仍然需要进行监测。

本研究发现二重耐药菌株有 25 株(17.9%),多重耐药菌株有 113 株(81.3%),药物之间的耐药性可能存在一定的关联,这可能与临床多种药物共同作用有关。有研究发现耐药 SP 的产生与频繁和不合理抗菌药物使用有很大的关系^[18],临床上合理使用抗生素将有助于减少耐药 SP 的产生和传播。

本研究结果提示,对于怀疑 SP 感染的患者根据病情可优先选用青霉素或第三代头孢菌素中的头孢曲松或头孢噻肟,当出现严重多重耐药的 SP 感染可选用万古霉素治疗。虽然本文研究的是体外抗菌活性检测,可能会与临床药物治疗效果不完全一致,但对临床仍有一定的指导意义。

参考文献:

[1] YAO K H, YANG Y H. *Streptococcus pneumoniae* diseases in Chinese children: past, present and future [J]. Vaccine, 2008, 26(35): 4425-4433.

[2] PELLEGRINO P, CARNOVALE C, PERRONE V, et al. Epidemiological analysis on two decades of hospitalisations for meningitis in the United States [J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2014, 33(9): 1519-1524.

[3] VAN DER POLL T, OPAL S M. Pathogenesis, treatment, and prevention of pneumococcal pneumonia [J]. Lancet, 2009, 374(9700): 1543-1556.

[4] CARDOZO D M, NASCIMENTO-CARVALHO C M, ANDRADE A L, et al. Prevalence and risk factors for nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* among adolescents [J]. J Med Microbiol, 2008, 57(Pt2): 185-189.

[5] REGEV-YOCHAY G, RAZ M, DAGAN R, et al. Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* by adults and children in community and family settings [J]. Clin Infect Dis, 2004, 38(5): 632-639.

[6] WHO. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization- WHO position paper [J]. Wkly Epidemiol Rec, 2007, 82(12): 93-104.

[7] 罗湘蓉,袁平,李红凌,等.肺炎链球菌临床分布及其耐药性分析[J].检验医学与临床,2014,11(3):361-362,.

[8] 张书婉,王敏江,余建华,等.儿童肺炎链球菌感染流行病学及耐药分析[J].海南医学,2015,26(1):93-95.

[9] GREENBERG D, GIVON-LAVI N, SHARF A Z, et al. The association between antibiotic use in the community and nasopharyngeal carriage of antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Bedouin children [J]. Pediatr Infect Dis J, 2008, 27(9): 776-782.

[10] OTSUKA T, ONO T, OKAZAKI M. Resistance of nasopharyngeal pathogens and antimicrobial prescription rates for children in an area under controlled antimicrobial use [J]. Pediatr Infect Dis J, 2009, 28(2): 128-130.

[11] 姚开虎,立波,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] 刘芳,虞涛,鲍连生,等.2009年武汉地区住院患儿分离肺炎链球菌的耐药分析[J].中华医院感染学杂志,2011,21(5):1040-1042.

[13] 杨宗军,孙佰秀,代玉龙.2010年儿童痰培养肺炎链球菌的阳性率及药敏分析[J].中华医院感染学杂志,2013,23(1):225-227.

[14] CHEN J, LIU L, WANG G, et al. Correlation between usage of macrolide antibiotic and resistance of *Streptococcus pneumoniae* clinic isolates from Chongqing Children's Hospital [J]. Pediatr Pulmonol, 2009, 44(9): 917-921.

[15] ZHANG B. Characterization of highly antimicrobial-resistant clinical pneumococcal isolates recovered in a Chinese hospital during 2009-2010 [J]. J Med Microbiol, 2012, 61(Pt 1): 42-48.

[16] 向赞,王瑞耕,张振,等.致儿童下呼吸道感染肺炎链球菌分离株的临床特征及药敏分析[J].临床儿科杂志,2013,31(8):715-718.

[17] VAN BAMBEKE F, REINERT R R, APPELBAUM P C, et al. Multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* infections: current and future therapeutic options [J]. Drugs, 2007, 67(16): 2355-2382.

[18] JENKINS S G, FARRELL D J. Increase in pneumococcus macrolide resistance, United States [J]. Emerg Infect Dis, 2009, 15(8): 1260-1264.

(编辑:曾敏莉)

(收稿日期:2016-05-03 修回日期:2016-06-15)