

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2020.01.015

· 论 著 ·

儿童感染性肺炎痰培养病原菌分布特点及耐药性分析

李冉, 苏博, 赵元昊, 燕民 (济南市人民医院, 山东第一医科大学附属济南人民医院, 山东济南 271100)

[摘要] 目的:了解本地区儿童感染性肺炎病原菌的分布及其耐药情况,为临床治疗提供参考。**方法:**收集 2017 年 3 月至 2018 年 2 月在我院儿科住院的肺炎患儿病例资料进行回顾性分析。**结果:**517 例患儿痰液细菌培养阳性 213 例,阳性率 41.20%。共分离出致病菌 239 株,依次为肺炎链球菌(34.73%)、流感嗜血杆菌(33.05%)、卡他莫拉菌(19.25%)及金黄色葡萄球菌(6.69%)。肺炎链球菌对红霉素、克林霉素耐药率高(>95%),对青霉素、万古霉素、利奈唑胺敏感性高。金黄色葡萄球菌对氨苄西林、青霉素的耐药率达 100%,对红霉素、克林霉素耐药率 93.75%,对利奈唑胺、万古霉素、替考拉宁均敏感。流感嗜血杆菌及卡他莫拉菌对阿奇霉素均有较高的耐药性,流感嗜血杆菌对氨苄西林、头孢克洛及头孢呋辛有较高的耐药性,均>60%,对头孢噻肟、阿莫西林/克拉维酸等耐药性较低。卡他莫拉菌对红霉素耐药率达 78.57%,对阿莫西林/克拉维酸高度敏感。**结论:**肺炎链球菌、流感嗜血杆菌是本地区儿童肺炎的主要病原菌,在不同季节检出率有所不同。治疗时应根据病原菌种类及药敏结果合理选择抗菌药物,减少耐药菌株的产生。

[关键词] 儿童;肺炎;痰培养;病原菌;耐药性

[中图分类号] R725.6

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2020)01-0046-04

Distribution Characteristics and Drug-Resistance of Pathogens Isolated from Sputum Culture of Children with Infectious Pneumonia

Li Ran, Su Bo, Zhao Yuanhao, Yan Min (Jinan People's Hospital, Jinan People's Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Shandong Jinan 271100, China)

[Abstract] Objective: To investigate the distribution characteristics and drug-resistance of pathogens isolated from sputum culture of children with infectious pneumonia in this region, so as to provide reference for clinical treatment. **Methods:** Data of children with pneumonia hospitalized in pediatrics of our hospital from Mar. 2017 to Feb. 2018 were collected for retrospective analysis. **Results:** Of the 517 children, 213 cases of bacterial culture were positive in children's sputum, with positive rate of 41.20%. Totally 239 strains of pathogens were isolated, respectively *Streptococcus pneumoniae* (34.73%), *Haemophilus influenzae* (33.05%), *Moraxella catarrhalis* (19.25%) and *Staphylococcus aureus* (6.69%). *S. pneumoniae* was highly resistant to erythromycin and clindamycin (>95%) and highly sensitive to penicillin, vancomycin and linezolid. The resistance rate of *S. aureus* to ampicillin and penicillin reached 100%, and the resistance rate to erythromycin and clindamycin reached 93.75%, and *S. aureus* were sensitive to linezolid, vancomycin and teicoplanin. *H. influenzae* and *M. catarrhalis* were highly resistant to azithromycin. *H. influenzae* had high resistance to ampicillin, cefaclor and cefuroxime (>60%), and low resistance to cefotaxime, amoxicillin/clavulanic acid. The resistance rate of *M. catarrhalis* to erythromycin was 78.57%, and *M. catarrhalis* was highly sensitive to amoxicillin/clavulanic acid. **Conclusion:** *S. pneumoniae* and *H. influenzae* are main pathogens of pneumonia in children in this region, and the detection rate varies in different seasons. Antibiotics should be reasonably selected according to the type of pathogens and drug sensitivity during treatment, so as to reduce the generation of drug-resistance strains.

[Keywords] children; pneumonia; sputum culture; pathogens; drug-resistance

肺炎是小儿的常见疾病,也是发展中国家 5 岁以下儿童死亡的主要原因^[1]。本病病原种类较多,细菌是其常见病原。随着抗菌药物在临床的广泛应用,细菌性肺炎致病细菌的种类及耐药性都在不断变迁,不同地区儿童肺炎常见的致病细菌组成亦有差别。因此,了解本地区肺炎患儿致病菌的种类并分析其药敏情况具有重要的临床意义。本研究回顾性分析了本院 2017 年 3 月至 2018 年 2 月收治的肺炎患儿的痰培养结果。

1 资料和方法

1.1 一般资料

2017 年 3 月至 2018 年 2 月山东省济南市人民医院儿科住院治疗的肺炎患儿 517 例,其中男 311 例,女 206 例,男女比例 1.51:1,>1 个月~1 岁 283 例,>1~3 岁 125 例,>3~6 岁 70 例,>6 岁 39 例;按季节分组,春季(3、4、5 月份)172 例,夏季(6、7、8 月份)117 例,秋季(9、10、11 月份)94 例,冬季(12、1、2 月份)134 例。肺炎诊断标准参照《诸福棠实用儿科学》第 8 版^[1],收集患儿痰液样本进行病原学培养并统计其结果。

1.2 标本采集

所有患儿入院后立即行痰液细菌培养检查。一次性无菌吸痰管经鼻腔插入,负压吸取下呼吸道痰液 1~

作者简介:李冉(1982.11-),男,大学本科,主治医师,主要从事小儿呼吸及神经系统疾病临床工作,E-mail: sdlwyl1102@163.com。

通讯作者:燕民(1976.03-),男,硕士,副主任医师,主要从事小儿呼吸内科疾病研究,E-mail: yanjingye01@163.com。

2 mL,注入无菌杯,立即送检。合格痰标本的标准:痰涂片镜检,白细胞>25 个/低倍视野,鳞状上皮细胞<10 个/低倍视野。

1.3 细菌鉴定及药敏试验

采用美国 BD Phoenix-100 全自动细菌鉴定/药敏检测系统对送检标本进行细菌培养、筛选、鉴定,并完成药敏试验。按照美国临床与实验室标准化协会(CLSI)标准 2015 年版进行细菌药敏试验结果判定。剔除同一患儿的重复培养菌株。

1.4 统计学方法

应用 SPSS 23.0 软件进行数据分析。计量资料符合正态分布用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 *t* 检验,计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病原菌种类分布情况

517 例患儿痰培养阳性 213 例,阳性率 41.20%。分离出病原菌 239 株,以革兰阴性菌为主,共分离 137 株,占 57.32%;革兰阳性菌 101 株,占 42.26%;真菌 1 株,占 0.42%。

2.2 病原菌株构成

239 株病原菌中,以肺炎链球菌(*Streptococcus pneumoniae*, SP)分离最多,为 83 株,占 34.73%,检出率 16.05%(83/517);其次为流感嗜血杆菌(*Haemophilus influenzae*, HI)79 株,占 33.05%,检出率 15.28%(79/517);卡他莫拉菌(*Moraxella catarrhalis*, MC)46 株,占 19.25%,检出率 8.90%(46/517);金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*, SA)16 株,占 6.69%,检出率 3.09%(16/517),其中耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)3 株;其他菌株 15 株,占 6.28%。见表 1。

表 1 病原菌分布情况

病原菌	菌株数	构成比/%
革兰阴性杆菌	137	57.32
流感嗜血杆菌	79	33.05
卡他莫拉菌	46	19.25
大肠埃希菌	3	1.26
粘质沙雷菌	2	0.84
副流感嗜血杆菌	2	0.84
肺炎克雷伯菌	2	0.84
产酸克雷伯菌	1	0.42
铜绿假单胞菌	1	0.42
洛菲不动杆菌	1	0.42
革兰阳性球菌	101	42.26
肺炎链球菌	83	34.73
金黄色葡萄球菌	16	6.69
无乳链球菌	2	0.84
真菌	1	0.42
白色念珠菌	1	0.42
总计	239	100.00

2.3 病原菌株季节分布情况

春、夏、秋、冬四季病原菌检出率分别为 50.58%(87/172)、35.90%(42/117)、36.17%(34/94)、37.31%(50/134)。细菌检出率以春季最高,夏季最低,差异有统计学意义($\chi^2 = 6.076, P = 0.014$)。

各季节主要致病菌的检出率差异有统计学意义(P 均 < 0.01)。春季、夏季以 HI 检出率最高,而秋冬季以 SP 检出率最高。就单一菌种而言,SP 秋季检出率最高,而夏季最低,差异有统计学意义($\chi^2 = 4.117, P < 0.05$);HI 春季检出率最高,秋季最低,差异有统计学意义($\chi^2 = 6.056, P = 0.014$);而 MC、SA 的检出率在四个季节中的差异无统计学意义(χ^2 分别为 1.112、0.901, $P > 0.05$)。见表 2。

表 2 主要致病菌在各季节检出情况 株(%)

病原菌	春季	夏季	秋季	冬季
SP	32(18.60)	11(9.40)	18(19.15)	22(16.42)
HI	37(21.51)	18(15.38)	9(9.57)	15(11.19)
MC	16(9.30)	11(9.40)	10(10.64)	9(6.72)
SA	5(2.91)	3(2.56)	2(2.13)	6(4.48)
χ^2	33.19	11.55	14.73	12.78
P	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

2.4 主要革兰阳性菌对常用抗菌药物的耐药性

分离革兰阳性菌共 101 株,以肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌为主,占 98.02%。肺炎链球菌对红霉素耐药最高,达 100.00%,对克林霉素耐药率也达到 98.80%,对四环素、复方磺胺甲噁唑、美罗培南的耐药率分别达到 97.56%、74.39%、40.28%,而对青霉素、万古霉素、利奈唑胺、莫西沙星、左氧氟沙星等药物均保持较低的耐药性。见表 3。金黄色葡萄球菌对氨苄西林、青霉素的耐药率达 100.00%,对红霉素、克林霉素耐药率也较高,达 93.75%,对利奈唑胺、万古霉素、阿米卡星、替考拉宁均敏感。表 4。

表 3 肺炎链球菌对常用抗菌药物的耐药性

抗菌药物	检测株数	耐药株数	耐药率/%
青霉素	82	8	9.76
复方磺胺甲噁唑	82	61	74.39
万古霉素	80	0	0.00
克林霉素	83	82	98.80
红霉素	83	83	100.00
利奈唑胺	72	0	0.00
左氧氟沙星	82	1	1.22
莫西沙星	70	0	0.00
头孢曲松	65	7	10.77
美罗培南	72	29	40.28
氯霉素	41	5	12.20
四环素	41	40	97.56
头孢噻肟	40	8	20.00
头孢吡肟	40	11	27.50

表 4 金黄色葡萄球菌对常用抗菌药物的耐药性

抗菌药物	检测株数	耐药株数	耐药率/%
阿米卡星	15	0	0.00
庆大霉素	16	3	18.75
妥布霉素	16	4	25.00
头孢西丁	14	5	35.71
氨苄西林	16	16	100.00
青霉素	16	16	100.00
苯唑西林	16	4	25.00
阿莫西林/克拉维酸	16	4	25.00
复方磺胺甲噁唑	16	5	31.25
替考拉宁	16	0	0.00
万古霉素	16	0	0.00
克林霉素	16	15	93.75
红霉素	16	15	93.75
奎奴普汀/达福普汀	16	0	0.00
利奈唑胺	16	0	0.00
呋喃妥因	16	0	0.00
环丙沙星	16	0	0.00
利福平	16	0	0.00
四环素	16	5	31.25

2.5 主要革兰阴性菌对常用抗菌药物的耐药性

137 株革兰阴性菌以流感嗜血杆菌、卡他莫拉菌为主,占 91.24%。流感嗜血杆菌及卡他莫拉菌对阿奇霉素均有较高的耐药性,分别为 63.29% 和 82.61%。流感嗜血杆菌对氨苄西林、头孢克洛及头孢呋辛均有较高的耐药性,分别为 84.81%、72.15% 和 64.56%,对左氧氟沙星、头孢噻肟、阿莫西林/克拉维酸等耐药性较低。79 株流感嗜血杆菌中,产 β-内酰胺酶的菌株 52 株,产酶率 65.82%,且发现 15 株不产酶氨苄西林耐药株(β-lactamase-negative ampicillin-resistan, BLNAR)。卡他莫拉菌对红霉素耐药率较高,达 78.57%,对阿莫西林/克拉维酸高度敏感。见表 5。

表 5 主要革兰阴性菌对常用抗菌药物的耐药性

抗菌药物	流感嗜血杆菌			卡他莫拉菌		
	检测株数	耐药株数	耐药率/%	检测株数	耐药株数	耐药率/%
氨苄西林	79	67	84.81	-	-	-
阿奇霉素	79	50	63.29	46	38	82.61
头孢克洛	79	57	72.15	-	-	-
头孢呋辛	79	51	64.56	42	7	16.67
头孢噻肟	48	1	2.08	18	0	0.00
复方磺胺甲噁唑	79	61	77.22	45	1	2.22
阿莫西林/克拉维酸	79	19	24.05	46	0	0.00
左氧氟沙星	79	0	0.00	-	-	-
氨苄西林/舒巴坦	79	27	34.18	-	-	-
红霉素	-	-	-	42	33	78.57
头孢曲松	30	0	0.00	22	0	0.00
四环素	-	-	-	46	2	4.35

3 讨论

本研究结果显示,我院儿科住院肺炎患儿病原菌以革兰阴性菌为主,占 57.32%,革兰阳性菌占比 42.26%,

排名前三位的致病菌分别为肺炎链球菌(34.73%)、流感嗜血杆菌(33.05%)、卡他莫拉菌(19.25%)。以上结果与陈晓英等^[2]的报道不同,而与李英等^[3]的研究相一致,考虑原因与山东、河南两地气候条件更为相似有关,同时提示呼吸道感染患儿致病菌的组成有显著的地区差异。

肺炎链球菌和流感嗜血杆菌是本地区儿童肺炎的常见致病菌。肺炎链球菌对红霉素、克林霉素、四环素、复方磺胺甲噁唑耐药率均>70%,尤其是前三者均在 95% 以上,其对美罗培南的耐药率也达到了 40.28%,与国内多项研究^[4,6]报道一致,提示红霉素、克林霉素已不能作为肺炎链球菌感染的经验性用药。肺炎链球菌对红霉素、克林霉素耐药现状严重,对红霉素的耐药机制可能与基因 *ermB* 介导核糖体 23SrRNA 甲基化有关,而对克林霉素的耐药主要由基因 *mefA* 引导,加速了对抗菌药物的外排作用^[7]。本研究还发现,肺炎链球菌对青霉素耐药率较低,仅为 9.76%,与文献^[4,8]一致,而与文献^[2-3]有显著不同,提示肺炎链球菌对青霉素的耐药情况也有明显的地区差异,而目前青霉素仍为莱芜地区肺炎链球菌的敏感药物,可做经验性治疗首选。另外,该菌对头孢曲松、头孢噻肟的耐药率也较低,也可作为经验性抗感染治疗的选择。本研究未发现对万古霉素、利奈唑胺耐药的肺炎链球菌菌株。

以往氨苄西林是治疗流感嗜血杆菌感染的首选药物,但本研究显示流感嗜血杆菌对氨苄西林耐药率高达 84.81%,对氨苄西林/舒巴坦的耐药率也达 34.18%。流感嗜血杆菌对氨苄西林的耐药多由 β-内酰胺酶产生^[9],主要是以质粒介导的 TEM-1 型酶引起^[10],本地区所检出的流感嗜血杆菌中产 β-内酰胺酶菌株占比达到了 65.82%,与胡俊等^[11]的报道一致。另外,本研究还发现了 15 株 BLNAR,占检出流感嗜血杆菌的 18.99%,较以往报道明显升高^[11],其出现的机制可能与青霉素结合蛋白的变异^[10]及外膜蛋白通透性改变致抗菌药物进入菌体内减少有关^[11]。流感嗜血杆菌对头孢曲松、头孢噻肟等第三代头孢菌素保持较高的敏感性,考虑原因与该类药物对 β-内酰胺酶高度稳定有关,提示第三代头孢菌素可以作为治疗流感嗜血杆菌感染的首选用药。

本研究中卡他莫拉菌的检出率为 8.90%,与程小平等^[12]的报道接近。作为一种条件致病菌,其显著特点是产 β-内酰胺酶率高,本研究中所有 46 株卡他莫拉菌均为产 β-内酰胺酶的菌株,产酶率高达 100.00%,与既往报道^[13]一致。虽然卡他莫拉菌产酶率高,但其对阿莫西林克拉维酸、头孢曲松、头孢噻肟全部敏感,抗感染治疗时应注意根据有无其他病原菌合并感染来选择抗菌药物。

我国幅员辽阔,儿童肺炎致病菌群分布存在地区差异。抗菌药物使用泛滥,导致细菌的耐药性不断发生变化。因此,应当长期监测本地区儿童肺炎致病菌的分布及其耐药性的变化,对指导临床合理选择抗菌药物、确定治疗方案意义重大。本研究仅分析了近 1 年本

地区儿童肺炎致病菌群分布及其耐药性,且样本量较小,存在较大的局限性,下一步计划持续进行相关监测,加大样本量,以更好地指导临床应用,提高疗效,减少细菌耐药性的产生。

参考文献:

[1] 江载芳,申昆玲,沈颖. 诸福棠实用儿科学[M]. 第8版. 北京:人民卫生出版社,2015:1253-1262.
 [2] 陈晓英,张艳,唐小飞,等. 基层医院儿科病区病原菌分布及耐药性分析[J]. 儿科药理学杂志,2016,22(3):42-44.
 [3] 李英,高杰,商亚敏. 2013-2015年儿童下呼吸道感染分离菌类型及耐药性变迁[J]. 中国病原微生物学杂志,2017,12(2):160-164.
 [4] 彭懿,舒畅,符州. 1613例儿童社区获得性肺炎的病原菌变迁及耐药特点[J]. 儿科药理学杂志,2016,22(10):32-38.
 [5] 董方,甄景慧,王艳,等. 住院患儿细菌培养标本分离肺炎链球菌特征分析[J]. 中国实用儿科杂志,2016,31(3):201-205.
 [6] 陈炯,陈亚萍. 宁波市儿童肺炎链球菌感染流行情况及其耐药性分析[J]. 儿科药理学杂志,2016,22(8):43-45.

[7] 杨东,肖创清. 肺炎链球菌耐药机制与治疗研究的新进展[J]. 中华医院感染学杂志,2013,23(1):237-238.
 [8] 袁翔,陈文碧,刘靳波,等. 儿童下呼吸道临床分离菌的分布及耐药性[J]. 中国感染与化疗杂志,2017,17(5):552-557.
 [9] 丁正祥,王义长,徐小红. 2013-2014年三门县儿童呼吸道感染嗜血杆菌生物分型及耐药性分析[J]. 儿科药理学杂志,2016,22(4):40-43.
 [10] 田辉莲,史伟,周慧芳,等. 维吾尔族儿童鼻咽部肺炎链球菌和流感嗜血杆菌及卡他莫拉菌的血清型分布与耐药性[J]. 中华儿科杂志,2018,56(4):279-283.
 [11] 胡俊,王晓蕾,艾涛,等. 下呼吸道感染住院患儿流感嗜血杆菌感染前瞻性多中心流行病学研究[J]. 中华儿科杂志,2016,54(2):119-125.
 [12] 程小平,史伟,熊维,等. 呼吸道感染患儿卡他莫拉菌携带情况及耐药性分析[J]. 中华实用儿科临床杂志,2016,31(21):1634-1637.
 [13] 唐萍,史伟,曾海玲,等. 1082例呼吸道感染住院患儿鼻咽部携带卡他莫拉菌状况及其耐药性分析[J]. 中国当代儿科杂志,2016,18(8):707-712.

(编辑:曾敏莉)

(收稿日期:2018-06-21 修回日期 2018-09-23)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2020.01.016

· 综述 ·

苯二氮草类药物治疗癫痫应用进展

李思佳 综述,黄志 审校 (重庆医科大学附属儿童医院,重庆 400014)

[中图分类号]R971

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2020)01-0049-05

Progress of Benzodiazepines in the Treatment of Epilepsy

Li Sijia, Huang Zhi (Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China)

苯二氮草类药物(benzodiazepines, BZDs)是γ-氨基丁酸A(GABA_A)受体的正变构调节剂,通过提高抑制性神经递质GABA与受体的亲和力,达到抑制中枢神经系统的效应,是最常见的精神类药物,临床常用于治疗焦虑、失眠、癫痫、酒精依赖等。癫痫(epilepsy)是一种由多种病因引起的慢性脑部疾病,以脑神经元过度放电导致反复性、发作性和短暂性的中枢神经系统功能失常为特征。BZDs因其脂溶性高、起效快、疗效肯定、短期使用相对安全等特点,可用于治疗不同形式的癫痫发作。但由于BZDs的过度镇静作用,长期使用存在耐受性甚至依赖性不良反应,其临床使用受到一定的限制。本文就BZDs在癫痫及相关疾病治疗中的作用及机制最新进展进行综述,为临床医师选择该类药物提供一定的帮助和参考。

1 BZDs的药理学机制研究进展

1.1 BZDs的作用机制

BZDs是一类广谱抗癫痫药,目前广泛用于小儿多种癫痫发作的辅助治疗及癫痫持续状态治疗^[1]。BZDs能与中枢神经系统的苯二氮草(BZD)受体相结合,BZD受体位于γ-氨基丁酸A(GABA_A)受体的α与γ两个亚单位之间。BZDs是GABA_A受体的正变构调节剂,通过提高GABA与GABA_A受体的亲和力,增加氯离子通道的开放频率,使大量氯离子流入神经元,细胞膜超极化,进而使兴奋时去极化更加困难,从而达到提高GABA对中枢神经系统抑制效应的目标。

1.2 BZD受体分型及研究进展

BZDs药理学特性主要由GABA_A受体中的亚单位α决定,GABA_A受体由3种亚单位(α1-α6、β1-β3、γ1-γ3)以2:2:1的比例组成,5个亚单位围成1个环,中间是氯离子通道^[2]。不同的亚单位和亚型的组合提供了具有不同特性的受体,目前发现的BZD受体可分为BZD1、BZD2和

作者简介:李思佳(1993.02-),女,硕士,住院医师,主要从事小儿神经内科疾病研究,E-mail:972735216@qq.com。