

· 论 著 ·

96 株儿童肺炎链球菌耐药情况分析

樊 有¹, 姜 静¹, 蒋德升¹, 尚 宁¹, 施 毅²

[摘要] 目的 了解南京地区儿童感染肺炎链球菌对常用抗菌药物的耐药性。方法 琼脂稀释法测定 96 株肺炎链球菌对 14 种抗菌药物最低抑菌浓度。结果 96 株肺炎链球菌中,耐青霉素肺炎链球菌(*penicillin resist streptococcus pneumoniae*, PRSP)最小抑菌浓度(minimal inhibitory concentration, MIC) ≥ 2 mg/L 的检出率为 65.6%;头孢呋辛、头孢噻肟、阿莫西林、头孢曲松的耐药率依次为 87.5%、29.2%、8.3% 和 4.2%;红霉素、四环素、阿奇霉素和克林霉素耐药率分别为 96.9%、95.8%、95.8%、94.8%;万古霉素、替加环素、利奈唑胺均敏感。结论 南京地区儿童肺炎链球菌对青霉素、红霉素、阿奇霉素、克林霉素和四环素、头孢呋辛等抗生素耐药性高,应注意合理选择用药。

[关键词] 肺炎链球菌;耐药率;儿童

[中图分类号] R378.14 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1672-271X(2011)04-0299-03

Resistance of 96 strains of streptococcus pneumoniae in children

FAN You¹, JIANG Jing¹, JIANG De-sheng¹, SHANG Ning¹, SHI Yi². 1. Department of Respiratory Disease, 454 Hospital of PLA, Nanjing, Jiangsu 210002, China; 2. Department of Respiratory Disease, Nanjing General Hospital of Nanjing Military Command, Nanjing, Jiangsu 210002, China

[Abstract] **Objective** To investigate antibiotic resistance of streptococcus pneumoniae to children in Nanjing. **Methods** Totally 96 strains of streptococcus pneumoniae were collected to test the MICs of various antibiotics by agar dilution method according to the approved standard of CLIS. **Results** Among 96 strains of streptococcus pneumoniae, 63 (65.6%) strains were resistant to penicillin (MIC ≥ 2 mg/L). 87.5%, 29.2%, 8.3% and 4.2% of streptococcus pneumoniae were resistant against the cefuroxime, cefotaxim, amoxicillin, and ceftriaxone, retrospectively. The resistance rates to other antibiotic agents, such as erythromycin, azithromycin, tetracycline, and Chloram-phenicol were 96.9%, 95.8%, 95.8%, 94.8%, respectively. All 96 strains of streptococcus pneumoniae were sensitive to vancomycin, tigecycline and linezolid. **Conclusion** The antibiotic resistance to streptococcus pneumoniae is serious in Nanjing. Most of them are multi-resistant strains. Except for vancomycin, tigecycline, linezolid, and ceftriaxone, most antibiotic agents have lost the reactivities against streptococcus pneumoniae.

[Key words] streptococcus pneumoniae; resistance; children

肺炎链球菌是儿童社区获得性感染的最主要致病原之一。自 1967 年澳大利亚 Hansman 和 Bullen^[1]首次分离出青霉素不敏感肺炎链球菌(PNSSP)以来,PNSSP 在世界范围内迅速传播,近 20 年来耐药率迅速升高,在亚洲尤为严重。亚洲与欧美耐药流行趋势不同,即使是同一国家的不同地区也有明显差异,这也是造成各地区临床经验性抗

感染治疗首选药物存在差异的原因。为了解南京地区肺炎链球菌耐药情况,收集了 2006 年至 2007 年南京地区 5 所教学医院分离出的 96 株肺炎链球菌,应用琼脂稀释法测定其对青霉素等 12 种抗生素的耐药情况,为临床用药提供参考依据。

1 对象与方法

1.1 对象 肺炎链球菌来自 2006 年 4 月至 2007 年 4 月南京市 5 所教学医院,共 96 株。标本来源(株数):痰(86)、耳分泌物(7)、眼分泌物(3);疾病种类:呼吸道感染(86)、中耳炎(7)、眼部感染(3),来自同一患者的分离株只取 1 株。

1.2 肺炎链球菌的鉴定 标本收集后立即接种于

基金项目: 江苏省社会发展基金(BS2005051);南京军区医药卫生科研基金(06MA109)

作者简介: 樊 有(1976-),男,黑龙江哈尔滨人,硕士,主治医师,从事肺部感染方面的研究

作者单位: 1. 210002 江苏南京,解放军 454 医院呼吸科;2.

210002 江苏南京,南京军区南京总医院呼吸科

通讯作者: 施 毅, E-mail: shiyi56@126.com

培养平皿上,置 35℃、5% CO₂ 孵育箱中培养 18 ~ 24 h,观察菌落,挑选 α 溶血、脐凹状、透明的疑似肺炎链球菌菌落作革兰染色并作 Optochin 纸片法(英国 OXOID 公司)试验,抑菌环≥14 mm 为阳性菌落,再用胆汁溶解试验明确鉴定为肺炎链球菌,剔除来自同一病例、同一部位的标本中分离的重复菌株,分离保存。

1.3 培养基 肺炎链球菌培养基:Columbia 基础培养基+5% 脱纤维羊血。药敏试验培养基:M-H 琼脂+5% 脱纤维羊血。菌种保存培养基:100 g/L 脱脂奶粉溶液,高压灭菌后 1 ml/安瓿分装,接种菌后于 -70℃ 保存,备用。

1.4 最小抑菌浓度(MIC)测定 采用琼脂稀释法

测定 130 例菌株对 12 种抗生素的 MIC。琼脂稀释法严格按照临床和实验室标准协会(Clinical and Laboratory Standards Instituet, CLSI)(2005 年版)操作,肺炎链球菌 ATCC49619 作为质控株。

1.5 数据分析 用 WHONET 5.3 软件进行分析,其中替加环素 MIC 分界值 CLSI 尚未批准,经参考相关文献后手动设置^[2]。SPSS 13.0 进行统计学分析。

2 结 果

2.1 药敏试验结果 96 株肺炎链球菌对 14 种常用抗菌药物的敏感率见表 1。

表 1 96 株肺炎链球菌对 14 种抗菌药物的敏感率及 MIC(mg/L)测定

药物名称	耐药(%)	中介(%)	敏感(%)	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC 范围
青霉素 G	63(65.6)	23(24.0)	10(10.4)	2	4	0.004~8
阿莫西林	8(8.3)	22(22.9)	66(68.8)	2	4	0.004~16
红霉素	93(96.9)	0	3(3.2)	256	256	0.060~256
阿奇霉素	92(95.8)	0	4(4.2)	256	256	0.250~256
克林霉素	91(94.8)	0	5(5.2)	256	256	0.250~256
四环素	92(95.8)	2(2.1)	2(2.1)	32	64	0.125~64
头孢呋辛	84(87.5)	0	12(12.5)	8	16	0.008~32
头孢噻肟	28(29.2)	20(20.8)	48(50.0)	1	4	0.004~8
头孢曲松	4(4.2)	20(20.8)	72(75.0)	0.500	2	0.008~4
万古霉素	0	0	96(100.0)	0.250	0.500	0.030~0.500
左氧氟沙星	0	0	130(100.0)	1	2	0.125~2
莫西沙星	0	0	130(100.0)	0.250	0.250	0.060~1
替加环素	0	0	96(100.0)	0.125	0.250	0.060~0.250
利奈唑胺	0	0	96(100.0)	1	1	1

2.2 青霉素敏感组与不敏感组肺炎链球菌对药物敏感性 两组肺炎链球菌间的耐药率比较见表 2。

表 2 两组肺炎链球菌的耐药率比较[n(%)]

抗生素	PSSP (n=10)	PISP+PRSP (n=86)	P
阿莫西林	0	8(9.3)	>0.05
红霉素	9(90)	84(97.7)	<0.01
阿奇霉素	8(80)	84(97.7)	<0.01
克林霉素	8(80)	83(96.5)	<0.01
四环素	8(80)	84(97.7)	<0.05
头孢呋辛	3(30)	81(94.2)	<0.01
头孢曲松	0	4(4.7)	>0.05
头孢噻肟	0	28(32.6)	<0.01
万古霉素	0	0	0
左氧氟沙星	0	0	0
莫西沙星	0	0	0
替加环素	0	0	0
利奈唑胺	0	0	0

注:PSSP 为青霉素敏感肺炎链球菌;PISP+PRSP 为青霉素中介+青霉素耐药肺炎链球菌

3 讨 论

亚洲耐药病原监测网(ANSORP)1999~2000 年的结果显示,PNSSP 韩国 79.9%^[3]。1998~2001 年越南(88.3%)、台湾地区(87.2%)、韩国(85.1%)、香港(76.5%)、中国内地(75.6%)肺炎链球菌对红霉素耐药率均在 75% 以上^[4]。某项研究对全球 39 个国家和地区的调查,东亚地区红霉素耐药率尤为突出,中国内地为 86.5%,香港地区为 82.9%,台湾地区更是高达 91.2%^[5]。儿童肺炎链球菌耐药情况尤为明显,意大利甚至出现对加替沙星、左氧氟沙星、环丙沙星的耐药菌株^[6]。

经分析南京地区肺炎链球菌的青霉素不敏感率为 89.6%。结合青霉素的 MIC 分布特点,其中中介比例明显高于其他地区,尤其是敏感菌株中,耐药临界值 2.0 μg/ml 附近菌株占较大比例,提示本地区肺炎链球菌对青霉素的敏感性普遍低下。头孢噻肟

与头孢曲松的耐药率也明显高于我国其他地区^[7]。已发现多数肺炎链球菌青霉素耐药是由于青霉素结合蛋白(PBP)中的 PBP2x、PBP2b 和 PBPla 的改变引起。其中 PBPla 的改变介导高水平青霉素耐药,PBP2x 和 PBP2b 的改变同细菌的低水平青霉素耐药有关,同时也是 PBPla 改变介导的高水平青霉素耐药的基础,PBP2b 还可能同青霉素溶菌活性有关。第三代头孢菌素类不与细菌的 PBP2b 互相作用,溶菌作用很小,因此肺炎链球菌对广谱头孢菌素类比对青霉素 G 更耐药。提示南京地区肺炎链球菌不敏感率较高,对 β 内酰胺类抗生素敏感性下降,可能与 PBP2x 和 PBP1 的改变有关。

南京地区大环内酯类抗生素红霉素、阿奇霉素及克林霉素、四环素耐药率均达到 90% 以上,与 PROTEKT 及国内基本接近^[8]。89.2% 的肺炎链球菌菌株同时对红霉素、阿奇霉素、克林霉素耐药,且主要为高耐药菌株,提示南京地区大环内酯类耐药肺炎链球菌以 MLSB 型为主,明显高于国内其他地区^[9]。因此本地区不适合选择大环内酯类抗生素作为治疗肺炎链球菌感染所致社区获得性感染的经验用药。

本实验中并未发现对替加环素、利奈唑胺、万古霉素耐药的肺炎链球菌菌株。替加环素是最新的甘氨酸环素类广谱抗生素,对肺炎链球菌等革兰阳性菌有良好的敏感性,对其他抗生素耐药的微生物亦有良好的敏感性,这也被多个临床分离菌株药敏试验所证实^[10-13]。本试验中替加环素 MIC 范围在 0.06 ~ 0.25 mg/L,与国外其他多项调查一致。利奈唑胺是目前为止首选的细菌乙酰辅酶 A 羧化酶抑制剂,本实验中利奈唑胺的 MIC 均为 1 mg/L,与香港地区做的调查结果一致^[14]。新喹诺酮类抗生素同时覆盖细菌和非典型肺炎病原体,可作为肺炎链球菌感染尤其社区获得性呼吸道感染患者的理想选择用药,儿童患者对于选用喹诺酮类抗生素则存在禁忌。

(参加本项目的单位:南京军区南京总医院、江苏省人民医院、南京市鼓楼医院、南京市儿童医院、南京医科大学附属第一医院、南京医科大学附属第二医院。)

【参考文献】

[1] Hansman D, Bullen MM. A resistant pneumococcus [J]. Lancet, 1967, 2(7295):264-265.

- [2] Steven DB, Maria MT. Comparative In Vitro antimicrobial activity of tigecycline, a new glycylcycline compound, in freshly prepared medium and quality control [J]. J Clin Microbiol, 2007, 45(7): 2173-2179.
- [3] Song JH, Lee NY, Ischiyama S, et al. Spread of drug-resistant streptococcus pneumoniae in Asian countries: Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens (ANSORP) Study [J]. Clin Infect Dis, 1999, 28(6): 1206-1211.
- [4] Song JH, Chang HH. Macrolide resistance and genotypic characterization of streptococcus pneumoniae in Asian countries: a study of the Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens (ANSORP) [J]. Antimicrob Chemother, 2004, 53(3): 457-463.
- [5] Schito GC, Felmingham D. Susceptibility of streptococcus pneumoniae to penicillin, azithromycin and telithromycin (PROTEKT 1999-2003) [J]. Int J Antimicrob Agents, 2005, 26(6): 479-485.
- [6] Fedler KA, Biedenbach DJ, Jones RN. Assessment of pathogen frequency and resistance patterns among pediatric patient isolates: report from the 2004 SENTRY Antimicrobial Surveillance Program on 3 continents [J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2006, 56(4): 427-436.
- [7] 林淑珍, 田德英, 孙自镛. 84 株肺炎链球菌的耐药性测定 [J]. 中华医院感染学杂志, 2004, 14(2): 226-228.
- [8] 付盼, 何磊燕, 王爱敏, 等. 2006 年至 2009 年复旦大学附属儿科医院呼吸道感染患儿中常见细菌构成比和耐药性分析 [J]. 中国循证儿科杂志, 2010, 5(5): 371-376.
- [9] 刘又宁, 陈民钧, 赵铁梅, 等. 中国城市成人社区获得性肺炎 665 例病原学多中心调查 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2006, 29(1): 3-8.
- [10] Petersen PJ, Jacobus NV, Weiss WJ, et al. In Vitro and In Vivo antibacterial activities of a novel glycylcycline, the 9-t-butylglycylamido derivative of Minocycline (GAR-936) [J]. Antimicrob Chemother, 1999, 43(4): 738-744.
- [11] Chopra I, Roberts M. Tetracycline antibiotics: Mode of Action, applications, molecular biology, and epidemiology of bacterial resistance [J]. Microbiol Molec Biol Reviews, 2001, 65(2): 232-260.
- [12] Fluit AC, Florijn A, Verhoef J. Presence of tetracycline resistance determinants and susceptibility to tigecycline and minocycline [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2005, 49(4): 1636-1638.
- [13] Milatovic D, Schmitz FJ, Verhoef J, et al. Activities of the glycylcycline tigecycline (GAR-936) against 1924 recent european clinical bacterial isolates [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2003, 47(1): 400-404.
- [14] Chiu SS, Ho PL, Chow FKH. Nasopharyngeal carriage of antimicrobial-resistant streptococcus pneumoniae among young children attending 79 kindergartens and day care centers in Hong Kong [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2001, 45(10): 2765-2770.

(收稿日期: 2011-02-22; 修回日期: 2011-05-09)

(本文编辑: 张仲书; 英文编辑: 王建东)