

• 论 著 •

2013 年四川省儿童患者细菌耐药监测分析

陈莉农, 许 健, 赵崇晖, 张 俊, 刘成桂[△]

(成都市妇女儿童中心医院检验科, 四川成都 610091)

摘要:目的 分析总结 2013 年四川省儿童细菌感染的主要病原菌及其耐药性的变化趋势, 为临床抗菌药物的合理利用提供一定的参考依据。方法 收集了 2013 年全国耐药监测网中四川省的成员单位报告的儿童病原菌的感染数据并进行分析总结。结果 在所有监测医院中全年共分离出 22 470 株病原菌, 引起儿童感染的常见病原微生物依次为: 葡萄球菌属、大肠埃希菌、肺炎链球菌属、肺炎克雷伯菌、流感嗜血杆菌和卡它莫拉菌。其中耐苯唑西林的金黄色葡萄球菌和耐苯唑西林凝固酶阴性葡萄球菌分别占 17.7% 和 71.1%, 4 株金黄色葡萄球菌和 20 株凝固酶阴性葡萄球菌对替考拉宁不敏感; 大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌对除头孢他啶以外的第三代头孢菌素以及氨苄西林和氨苄西林/舒巴坦的耐药率较高, 而对碳青霉烯类抗菌药物都保持了很高的敏感性; 青霉素耐药的肺炎链球菌占 3.9%; 流感嗜血杆菌对除复方磺胺甲噁唑以外的抗菌药物都保持了较高的敏感性, 卡它莫拉菌对除大环内酯类抗菌药物以外的抗菌药物都有较高的敏感性。结论 在 2013 年四川省儿童细菌感染的主要病原菌中, 对青霉素不敏感的肺炎链球菌, 对大环内酯类抗菌药物耐药的革兰阳性菌, 对头孢菌素耐药的肠杆菌科细菌和苯唑西林耐药的凝固酶阴性葡萄球菌值得特别关注。

关键词: 细菌; 耐药性; 药敏试验; 儿童

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2015.19.036

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2015)19-2857-04

Bacterial resistance surveillance for children in Sichuan in 2013

Cheng Linong, Xu Jian, Zhao Chonghui, Zhang Jun, Liu Chenggui[△]

(Department of Clinical Laboratory, Chengdu Women's and Children's Central Hospital, Chengdu, Sichuan 610091, China)

Abstract: Objective Through analyzing and summarizing the main pathogens of bacterial infections of children in Sichuan Province and trends of drug resistance in 2013 to provide a reference for the clinical use of antibiotics. **Methods** The pediatric pathogen were collected by member of Sichuan province in china antimicrobial resistance surveillance system. **Results** A total of 22 470 clinical bacterial were isolated from the members, in which Staphylococci, Escherichia coli, Streptococcus pneumoniae, Klebsiella pneumoniae, Hemophilus influenza, Moraxella catarrhalis were the most common Bacteria. The resistance rates of Staphylococcus aureus and Coagulase-negative staphylococci to oxacillin were 17.7% and 71.1%. 4 strains of Staphylococcus aureus and 20 strains of coagulase-negative staphylococci were teicoplanin resistance. Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae were clearly resistant to the third generation cephalosporins, ampicillin and ampicillin / sulbactam, with the exception of ceftazidime. Carbapenems remained highly active against all the target bacteria. The resistance rate of Streptococcus pneumoniae to Penicillin was 3.9%. All antibiotics excepted cotrimoxazole remained highly active against the haemophilus influenzae. All antibiotics except macrolide antibiotics remained highly active against the moraxella catarrhalis. **Conclusion** Penicillin-insensitive Streptococcus pneumoniae, macrolides-resistant gram-positive cocci, cephalosporin-resistant Enterobacteriaceae, Oxacillin-resistance coagulase-negative staphylococci were revealed to be the most serious problems in terms of bacteria resistance for children in Sichuan province.

Key words: bacterial; drug resistance; drug sensitivity test; children

抗菌药物在中国作为最普遍使用的药物之一, 占据了药物总用量的 30%~50%。细菌感染性疾病是儿童最常见的疾病, 相关文献报道部分医院儿科门诊发热患儿使用抗菌药物比例更是达到了 69.7%^[1]。抗菌药物的滥用, 特别是无临床微生物实验室支持的抗菌药物处方, 使我国细菌耐药发展趋势不容乐观。同时儿童抗菌药物用药有其特殊性, 因此细菌耐药性的发展使临床儿童抗感染治疗面临严峻挑战。加强细菌耐药监测, 对促进合理用药, 提高抗菌药物临床应用水平有重要意义。本研究就全国细菌耐药监测网四川地区 2013 年 0~14 岁儿童细菌耐药监测结果进行了总结分析, 为指导临床合理使用抗菌药物提供一定的理论依据。

1 资料与方法

1.1 菌株来源 69 家四川省细菌耐药监测网成员单位医院按照监测方案规定收集 2013 年 1~12 月 0~14 岁儿童临床分

离病原菌, 剔除同一患儿相同部位的重复菌株。

1.2 药敏试验 用纸片扩散(K-B)法或自动化细菌鉴定系统测定抗菌药物的最小抑菌浓度(MIC), 同时以大肠埃希菌(ATCC 25922)、铜绿假单胞菌(ATCC 27853)、粪肠球菌(ATCC 29212)、流感嗜血杆菌(ATCC 49247)、金黄色葡萄球菌(ATCC 29213)、铜绿假单胞菌(ATCC 27853)和肺炎链球菌(ATCC 49619)作为质控对照菌株。药敏试验结果参照美国临床和实验室标准协会(CLSI)2013 年版标准判定。

1.3 统计学处理 采用 Whonet5.6 进行数据处理及统计学分析。

2 结 果

2.1 菌株的分布 在所有监测医院中全年共分离出 22 470 株病原菌, 其中革兰阴性菌 13 644 株(占 60.7%), 革兰阳性菌 8 826 株(占 39.3%)。最常见菌种依次为葡萄球菌属、大肠埃

杆菌、肺炎链球菌属、肺炎克雷伯菌、流感嗜血杆菌和卡他布兰汉菌,分别占 21.6%、18.4%、15.4%、10.1%、8.9%、4.1%。

2.2 细菌耐药情况

2.2.1 葡萄球菌属 分离出的金黄色葡萄球菌对苯唑西林耐

药率为 17.7%,凝固酶阴性葡萄球菌对苯唑西林耐药率为 71.1%。葡萄球菌属中未检测出万古霉素耐药株,对青霉素 G、氨苄西林、大环内酯类抗菌药物耐药率较高。分离出 20 株对替考拉宁不敏感的凝固酶阴性葡萄球菌。见表 1。

表 1 葡萄球菌属对抗菌药物的敏感性

抗菌药物	金黄色葡萄球菌(n=3 329 株)				凝固酶阴性葡萄球菌(n=1 504 株)			
	株数(n)	R(%)	I(%)	S(%)	株数(n)	R(%)	I(%)	S(%)
青霉素 G	2 988	94.4	—	5.6	1 341	94.1	—	5.9
苯唑西林	3 017	17.7	—	82.3	1 416	71.1	—	28.9
氨苄西林	1 151	87.0	0.0	13.0	482	92.5	0.0	7.5
阿莫西林/克拉维酸	1 237	11.6	0.0	88.4	539	36.0	0.0	64.0
氨苄西林/舒巴坦	778	6.6	7.9	85.5	377	22.0	8.0	70.0
四环素	2 992	25.6	2.0	72.4	1 400	30.6	3.0	66.4
米诺环素	378	0.5	0.5	99.0	187	0.5	2.7	96.8
氯霉素	579	10.1	15.1	74.8	239	17.2	3.3	79.5
庆大霉素	3 174	19.6	3.8	76.6	1 471	32.4	6.0	61.6
红霉素	3 198	65.5	3.9	30.6	1 480	81.1	5.0	13.9
阿奇霉素	284	65.1	0.4	34.5	107	81.3	4.7	14.0
克林霉素	2 933	46.5	4.4	49.1	1 393	39.1	6.3	54.6
环丙沙星	2 855	7.8	4.1	88.1	1 279	37.1	5.6	57.3
莫西沙星	2 082	6.0	1.9	92.1	966	17.5	22.8	59.7
左旋氧氟沙星	2 996	8.3	4.7	87.0	1 425	39.3	5.3	55.4
呋喃妥因	2 635	0.9	1.0	98.1	1 187	0.8	1.2	98.0
复方磺胺甲噁唑	2 389	26.1	—	73.9	1 146	50.3	0.0	49.7
奎奴普汀/达福普汀	2 678	0.7	0.2	99.1	1 234	1.4	0.9	97.7
利奈唑胺	2 786	0.0	0.0	100.0	1 278	0.0	0.0	100.0
替考拉宁	780	0.5	0.1	99.4	319	2.8	3.5	93.7
万古霉素	3 066	0.0	0.0	100.0	1 421	0.0	0.0	100.0
利福平	3 058	2.6	1.1	96.3	1 414	10.7	0.9	88.4

R:耐药;I:中介;S:敏感;—:无数据。

2.2.2 链球菌属 分离出的肺炎链球菌对四环素的耐药率较高,而且对其抗菌药物有较高的敏感性,未检测出万古霉素耐药株。见表 2。

2.2.3 肠杆菌科 分离出的大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌对头孢曲松、头孢噻肟的敏感率较低,同时对氨苄西林和氨苄西林/舒巴坦的耐药率较高,而对碳青霉烯类抗菌药物都保持了很高的敏感率。见表 3。

2.2.4 流感嗜血杆菌和卡它莫拉菌 流感嗜血杆菌对除复方磺胺甲噁唑以外的抗菌药物都保持了较高的敏感性,卡它莫拉菌对除大环内酯类抗菌药物以外的抗菌药物都有较高的敏感性。见表 4。

表 2 肺炎链球菌对抗菌药物的敏感性

抗菌药物	株数(n)	R(%)	I(%)	S(%)
青霉素 G*	1 528	3.9	5.6	90.5
头孢曲松*	1 062	9.8	8.1	82.1
头孢噻肟*	1 259	12.8	9.7	77.5

续表 2 肺炎链球菌对抗菌药物的敏感性

抗菌药物	株数(n)	R(%)	I(%)	S(%)
头孢吡肟*	603	4.0	18.1	77.9
阿莫西林*	779	10.5	9.1	80.4
阿莫西林/克拉维酸*	594	5.5	8.4	86.1
红霉素	2 599	91.9	0.8	7.3
克林霉素	1 821	86.3	1.3	12.4
阿奇霉素	1 193	97.1	0.6	2.3
莫西沙星	791	0.5	0.4	99.1
左旋氧氟沙星	2 514	1.0	0.4	98.6
复方磺胺甲噁唑	1 934	66.3	19.0	14.7
四环素	1 844	78.8	6.5	14.7
利奈唑胺	1 378	—	—	100.0
万古霉素	1 808	—	—	100.0

*:根据非颅内感染折点判断;—:无数据。

表 3 肠杆菌科细菌对抗菌药物的敏感性

抗菌药物	大肠埃希菌(<i>n</i> =4 138 株)				肺炎克雷伯菌(<i>n</i> =2 270 株)			
	株数(<i>n</i>)	R(%)	I(%)	S(%)	株数(<i>n</i>)	R(%)	I(%)	S(%)
阿米卡星	3 435	1.4	0.9	97.3	2 000	1.4	0.2	98.4
庆大霉素	3 876	39.1	1.1	59.8	2 164	21.9	1.3	76.8
妥布霉素	3 566	22.7	17	60.3	1 964	9.2	13.9	76.9
氨苄西林	3 510	81.5	1.8	16.7	1 989	83.1	14.5	2.4
哌拉西林	2 429	74.1	5.2	20.7	1 182	57.1	12.7	30.2
阿莫西林/克拉维酸	2 354	11.9	17.9	70.2	1 108	21.3	13.1	65.6
氨苄西林/舒巴坦	2 135	42.2	25.0	32.8	1 346	46.1	7.8	46.1
哌拉西林/他唑巴坦	3 745	2.5	2.7	94.8	2 058	5.8	4.0	90.2
替卡西林/克拉维酸	2 038	10.6	15.0	74.4	975	19.2	11.9	68.9
头孢哌酮/舒巴坦	268	4.1	11.2	84.7	116	6.0	5.2	88.8
头孢替坦	1 389	2.7	0.3	97.0	956	14.3	0.7	85.0
头孢西丁	2 310	9.3	4.3	86.4	1 096	17.4	3.7	78.9
氨曲南	3 446	36.6	1.3	62.1	1 967	32.7	1.3	66.0
头孢曲松	3 443	58.4	5.1	36.5	1 953	51.5	4.3	44.2
头孢噻肟	2 330	54.0	7.8	38.2	1 106	44.3	7.6	48.1
头孢他啶	3 747	24.4	4.5	71.1	2 062	29.0	4.6	66.4
头孢吡肟	3 887	28.5	1.9	69.6	2 152	21.4	3.8	74.8
环丙沙星	3 843	30.8	2.7	66.5	263	10.3	1.5	88.2
左旋氧氟沙星	3 558	27.8	3.5	68.7	2 004	5.1	2.1	92.8
厄他培南	2 200	1.9	15.6	82.5	1 323	5.1	9.9	85.0
美洛培南	506	0.4	0.4	99.2	350	0.7	0.3	99.0
亚胺培南	2 426	0.1	0.7	99.2	1 627	0.8	1.9	97.3
呋喃妥因	1 624	2.6	7.6	89.8	1 089	17.2	53.9	28.9
复方磺胺甲噁唑	2 897	55.0	0.0	45.0	1 664	32.5	0.0	67.5
米诺环素	180	10.0	5.6	84.4	116	13.8	7.8	78.4
四环素	1 314	62.7	1.8	35.5	716	35.5	3.3	61.2

表 4 流感嗜血杆菌和卡它莫拉菌对抗菌药物的敏感性

抗菌药物	流感嗜血杆菌(<i>n</i> =2012 株)				卡它莫拉菌(<i>n</i> =934 株)			
	株数(<i>n</i>)	R(%)	I(%)	S(%)	株数(<i>n</i>)	R(%)	I(%)	S(%)
阿莫西林/克拉维酸	680	20.3	0.0	79.7	447	5.6	0.0	94.4
头孢曲松	449	5.6*	—	94.4	249	1.2*	—	98.8
头孢噻肟	1 233	1.3*	—	98.7	645	0.5*	—	99.5
阿奇霉素	1 023	8.3	0.0	91.7	627	48.3*	—	51.7
四环素	811	16.4	7.4	76.2	337	6.2	1.8	92.0
氯霉素	780	12.7	2.5	84.8	323	0.9	1.2	97.9
环丙沙星	280	6.8*	—	93.2	99	—	—	100.0
左旋氧氟沙星	869	0.3*	—	99.7	468	—	—	100.0
复方磺胺甲噁唑	1 443	70.5	5.2	24.3	564	15.1	8.0	76.9
利福平	1 134	11.7	10.9	77.4	649	0.8	4.6	94.6
红霉素	—	—	—	—	418	43.8*	0.0	56.2
头孢他啶	—	—	—	—	47	4.3*	—	95.7

续表 4 流感嗜血杆菌和卡它莫拉菌对抗菌药物的敏感性 (%)

抗菌药物	流感嗜血杆菌(n=2012 株)				卡它莫拉菌(n=934 株)			
	株数(n)	R(%)	I(%)	S(%)	株数(n)	R(%)	I(%)	S(%)
莫西沙星	82	6.1*	—	93.9	—	—	—	—
氨曲南	223	10.3*	—	89.7	—	—	—	—
头孢呋辛	1 534	24.0	3.9	72.1	—	—	—	—
头孢克洛	1 245	26.1	4.4	69.5	—	—	—	—
氨苄西林/舒巴坦	881	16.3	0.0	83.7	—	—	—	—

*: 头孢噻肟、头孢曲松、头孢他啶、阿奇霉素、红霉素环丙沙星、左氧氟沙星、莫西沙星、氨曲南只有敏感判定标准, 此处为不敏感率; —: 无数据。

3 讨 论

抗菌药物耐药性的产生和传播是儿童感染性疾病治疗的一个重大难题。细菌耐药性的监测能提供大量科学的信息, 有助于国家制定临床用药指南和新的抗菌药物的研发, 而对于弱势群体的儿童更为重要。本研究基于全国细菌耐药网四川地区不同城市的 69 家监测医院的儿童耐药数据进行分析, 对四川地区儿童感染性疾病的细菌用药提供了重要参考。

2013 年全国细菌耐药网四川地区在儿童患者中共分离出 2 2470 株细菌, 检出率居前六位依次为葡萄球菌属、大肠埃希菌、肺炎链球菌属、肺炎克雷伯菌、流感嗜血杆菌和卡他布兰汉菌, 占总分离菌的 78.5%。病原菌分离率有明显的季节性, 在冬季达到高峰。标本主要来源为痰液标本, 血液标本依然很少。可见临床医生对于感染性疾病中常规微生物学检查的重要意义仍然认识不足。

在对肠杆菌科细菌的耐药监测中, 发现哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦、阿米卡星也有较好的抗菌活性。相反肠杆菌科细菌对氨苄西林产生了较强的耐药性, 对氨苄西林/舒巴坦的敏感性也只有 50% 左右。以上肠杆菌科细菌的耐药表现与 2012 年监测结果趋势基本一致^[2]。碳青霉烯类抗菌药物都保持着很高的抗菌活性, 但值得注意的是监测到 2 株美罗培南耐药大肠埃希菌和 2 株美罗培南耐药大肠埃希菌。大肠埃希菌对喹诺酮类抗菌药物的耐药性已接近 30%, 虽然仍低于成人和 Mohnarin 监测数据, 但较 2012 年已有较大增幅^[2,3]。肠杆菌科细菌对不同种类的喹诺酮类抗菌药物耐药性差别也很大, 这可能是由于 aac(6′)-Ib-cr 基因表达的氨基糖苷乙酰转移酶通过质粒介导方式对环丙沙星等乙酰化, 使其抗菌生物活性降低, 并与其他耐药因素产生协同作用, 导致 MIC 值大幅升高^[4]。该基因分布范围广, 检出率高, 有研究显示在中国 51% 的大肠埃希菌是 aac(6′)-Ib-cr 基因阳性菌, 使得微生物对喹诺酮类抗菌药物耐药更加复杂^[5-6]。

流感嗜血杆菌对多数的抗菌药物都有较高的敏感率, 对复方磺胺甲噁唑的耐药率达到了 70%, 卡它莫拉菌对大环内酯类抗菌药物的耐药率达到了 40% 以上。流感嗜血杆菌和卡它莫拉菌对喹诺酮类抗菌药物几乎不耐药, 而成人的不敏感率达到了 10%, 这可能与儿童较少使用喹诺酮类抗菌药物有关。

在革兰阳性菌中葡萄球菌属对利奈唑胺和万古霉素都还未发现耐药株, 相较于 2012 年葡萄球菌对奎奴普汀/达福普汀的敏感率有所上升, 对苯唑西林的敏感性基本持平^[2]。但对替考拉宁有 8 株的凝固酶阴性葡萄球菌和 4 株金黄色葡萄球菌耐药, 可见对糖肽类大分子抗菌药物的耐药性不断产生, 其机

制值得基础科研工作者研究。肺炎链球菌的耐药性与去年基本一致^[2], 其中青霉素耐药的肺炎链球菌占 3.9%, 青霉素中介的肺炎链球菌占 5.6%, 可见青霉素依然治疗儿童链球菌感染性肺炎的最佳选择。屎肠球菌对抗菌药物的耐药性明显高于粪肠球菌。应当注意的是监测到了 1 株耐万古霉素粪肠球菌和 6 株耐万古霉素屎肠球菌, 较去年有明显的增长^[2]。革兰阳性菌整体耐药性的分析, 发现其对大环内酯类的耐药性普遍很高。肺炎链球菌对红霉素和阿奇霉素的耐药率都已经超过了 90%, 远远高于西方国家的 30%, 也高于 2012 年的报告肺炎链球菌对红霉素耐药率 79.6%^[2]。有研究显示耐药基因 ermB 导致的 cMLS_B 耐药是大环内酯类耐药的主要原因^[7]。作为青霉素不适宜患者的替代药和儿童适用的抗菌药物, 其耐药性的不断上升值得警醒。目前, 四川地区的儿童革兰阳性菌感染已不应再使用大环内酯类药物。

儿童耐药菌引起的感染呈现复杂性、难治性等特点。近年来, 多重耐药菌已经成为医院感染重要的病原菌。应加强多重耐药菌监测工作, 降低发生医院感染的风险, 保障医疗质量和医疗安全。

参考文献

- [1] 李丽萍, 李强, 务永琴. 儿科门诊发热患儿就诊前用药情况调查[J]. 中国妇幼保健, 2005, 20(9): 1145-1146.
- [2] 周伟, 旷凌寒, 苏敏, 等. 四川省细菌耐药监测网 2012 年 0~14 岁儿童细菌耐药监测数据分析[J]. 实用医院临床杂志, 2013, 10(6): 66-71.
- [3] Xiao YH, Wang J, Li Y, et al. Bacterial resistance surveillance in China: a report from Mohnarin 2004-2005[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2008, 27(8): 697-708.
- [4] 谭蓉, 郑志昌, 杨继红, 等. aac(6′)-Ib-cr 基因是微生物对喹诺酮类抗菌药的又一耐药途径[J]. 药品评价, 2013, 10(16): 15-16.
- [5] Robicsek A, Jacoby GA, Hooper DC. The worldwide emergence of plasmid-mediated quinolone resistance[J]. Lancet Infect Dis, 2006, 6(10): 629-640.
- [6] Jacoby GA. Mechanisms of resistance to quinolones[J]. Clin Infect Dis, 2005, 41(Suppl 2): 120-126.
- [7] 李少君, 吴金英, 徐新波, 等. 肺炎链球菌大环内酯类耐药表型与相关基因的关系[J]. 国际检验医学杂志, 2010, 31(10): 1067-1068.

(收稿日期: 2015-05-28)