

DOI:10.3969/j.issn.1673-5501.2010.05.009

2006 至 2009 年复旦大学附属儿科医院呼吸道感染患儿 5 种常见细菌构成比和耐药性分析

付 盼¹ 何磊燕¹ 王爱敏 薛建昌 宋建明 王传清

摘要 目的 了解复旦大学附属儿科医院 4 年中呼吸道感染患儿呼吸道标本中化脓性链球菌、肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌、流感嗜血杆菌和卡他莫拉菌耐药率变化。**方法** 以 2006 至 2009 年在复旦大学附属儿科医院诊断为呼吸道感染的患儿为研究对象,采集咽拭子或痰标本行细菌培养。细菌鉴定采用 NCCLS/CLSI 2006 至 2009 年标准及英国 BSAC 标准。采用琼脂扩散法(KB)对 5 种常见细菌进行药物敏感实验,结果参照 CLSI 2006 至 2009 年标准,肺炎链球菌青霉素药物敏感实验采用 E-test 检测。**结果** 2006 至 2009 年呼吸道标本中共分离到细菌 3 169 株,其中化脓性链球菌 1 225 株、肺炎链球菌 341 株、金黄色葡萄球菌 297 株、流感嗜血杆菌 248 株、卡他莫拉菌 237 株。①化脓性链球菌在上呼吸道细菌中构成比为 74.5% ~ 78.8%,流感嗜血杆菌和卡他莫拉菌在上下呼吸道细菌中的构成比有逐年上升趋势($P < 0.05$)。②2006 至 2009 年,化脓性链球菌对红霉素耐药率为 86.8% ~ 94.7%,未发现青霉素耐药株;青霉素不敏感肺炎链球菌比例为 1.4% ~ 20.8%,4 年间差异有统计学意义($P = 0.007$),肺炎链球菌对红霉素耐药率为 91.1% ~ 97.9%;金黄色葡萄球菌对红霉素耐药率为 50.0% ~ 54.9%,耐甲氧西林金黄色葡萄球菌比例为 7.7% ~ 11.4%;上述 3 种细菌对万古霉素均敏感。流感嗜血杆菌和卡他莫拉菌 β -内酰胺酶阳性率分别为 17.0% ~ 31.3% 和 83.1% ~ 100%,流感嗜血杆菌对头孢呋辛耐药率较低,卡他莫拉菌对环丙沙星和阿莫西林/克拉维酸高度敏感。**结论** 化脓性链球菌和肺炎链球菌对青霉素高度敏感。化脓性链球菌、肺炎链球菌及金黄色葡萄球菌对红霉素高度耐药。产酶的流感嗜血杆菌对第 2 代头孢菌素高度敏感,卡他莫拉菌对喹诺酮类和酶抑制剂复合制剂高度敏感。

关键词 化脓性链球菌; 肺炎链球菌; 金黄色葡萄球菌; 流感嗜血杆菌; 卡他莫拉菌; 构成比; 耐药性; 呼吸道感染; 儿童

Drug resistance and proportion of five common pathogens isolated from children's respiratory tract in Children's Hospital of Fudan University from 2006 to 2009

FU Pan¹, HE Lei-yan¹, WANG Ai-min, XUE Jian-chang, SONG Jian-ming, WANG Chuan-qing (Children's Hospital of Fudan University, Shanghai 201102, China; 1 Equal to contribution)

Corresponding Author: WANG chuan-qing, E-mail: chuanqing12@yahoo.com.cn

Abstract Objective To determine the changes in antimicrobial resistance and proportion of *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* isolated from the children with respiratory tract infections from 2006 to 2009. **Methods** Patients diagnosed as respiratory tract infection in Children's Hospital of Fudan University from 2006 to 2009 were enrolled into the study and throat swabs or sputum specimens were collected to make bacteria culture. The susceptibility test was performed with KB method according to the criteria of Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI 2006-2009). The resistance of *Streptococcus pneumoniae* to penicillin was assayed with E-test according to the criteria of CLSI 2009. **Results** From 2006 to 2009, a total of 1 225 *Streptococcus pyogenes*, 341 *Streptococcus pneumoniae*, 297 *Staphylococcus aureus*, 248 *Haemophilus influenzae* and 237 *Moraxella catarrhalis* isolates were collected from respiratory tract samples of out-patients and in-patients of Children's Hospital of Fudan University. *Streptococcus pyogenes* was still the prime pathogen in the upper respiratory tract, and its proportion was ranged from 74.5% to 78.8% from 2006 to 2009. The proportion of *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* increased annually both in upper and lower respiratory tract. The drug resistant monitoring showed that erythromycin resistance rates of *Streptococcus pyogenes* varied from 86.8% - 94.7%, and *Streptococcus*

作者单位 复旦大学附属儿科医院 上海,201102;1 并列第一作者

通讯作者 王传清, E-mail: chuanqing12@yahoo.com.cn

pyogenes isolates resistant to penicillin were not found. About 1.4% – 20.8% of *Streptococcus pneumoniae* were resistant (PRSP) or intermediate (PISP) to penicillin, and the resistant rates kept increasing ($P=0.007$) from 2006 to 2009. 91.1% – 97.9% of *Streptococcus pneumoniae* isolates were resistant to erythromycin. *Staphylococcus aureus* resistant to erythromycin was ranged from 50.0% to 54.9%, and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) was ranged from 7.7% to 11.4%. *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* and *Staphylococcus aureus* were all sensitive to vancomycin. The β -lactamase positivities of *Haemophilus influenza* and *Moraxella catarrhalis* isolates were 17.0% – 31.3% and 83.1% – 100% respectively, both *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* were highly susceptible to the second and third generation cephalosporins, the enzyme inhibitor complex and the quinolones. **Conclusions** Penicillin was still the first choice to treat the infection caused by *Streptococcus pyogenes* and *Streptococcus pneumoniae* in children. *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* and *Staphylococcus aureus* were still highly resistant to erythromycin. Both second and third generation cephalosporins showed good therapeutic effects against β -lactamase positive *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis*.

Key words *Streptococcus pyogenes*; *Streptococcus pneumoniae*; *Staphylococcus aureus*; *Haemophilus influenzae*; *Moraxella catarrhalis*; Constituent ratio; Drug resistance; Respiratory tract infection; Children

化脓性链球菌、肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌、流感嗜血杆菌和卡他莫拉菌是儿童呼吸道感染常见的细菌。目前细菌抗生素耐药情况日益严重,耐药菌的出现给临床治疗带来严重挑战。上述5种常见细菌的耐药率呈现地域和人群差异,不同国家或地区的耐药率也有较大差别;不同年代耐药率亦有所不同。本研究收集4年呼吸道标本上述5种细菌连续不间断的药敏实验结果,分析耐药率的变化趋势,为临床合理选择抗生素提供依据。

1 方法

1.1 研究对象 2006年1月至2009年12月在复旦大学附属儿科医院诊断为呼吸道感染的门诊及住院患儿为研究对象,其中上呼吸道取咽部分泌物、下呼吸道取痰标本进行细菌学培养。诊断标准依据参考文献[1]:咽炎诊断主要依据临床表现,如咽痛、咽痒,体检可见咽部充血或白色分泌物,严重可伴发热,可单独起病,也可继发于上呼吸道感染病毒感染。急性支气管炎可先表现为上呼吸道感染症状,3~4 d后出现咳嗽,X线胸片显示肺部正常。支气管肺炎一般有发热、咳嗽、气促或呼吸困难,肺部可闻及较固定细湿啰音,X线胸片可见片状阴影。需要说明的是,2006年上述5种常见细菌中除金黄色葡萄球菌外的4种细菌分离率和耐药率已经发表^[2],本研究再次收录2006年的数据时,对细菌耐药的判别部分有别于文献[2]的标准,即更新了耐药判别标准。

1.2 呼吸道标本采集方法 采用气管插管结合负压吸引方法采集痰液标本,即将无菌吸痰管从鼻腔进入下呼吸道,打开负压吸引器开关收集支气管分泌物。合格痰液标本低倍镜下上皮细胞应 ≤ 25 个。咽部感染患儿用咽拭子采集咽部充血部位或化脓灶。所有痰液及咽拭子标本接种于哥伦比亚血平板及巧克力平板(上海祥和科学技术有限公司),35℃、5% CO₂孵箱培养24~48 h。

1.3 细菌鉴定方法 采用API鉴定系统及VIETEK60自

动分析仪(microsan)鉴定细菌种类。细菌鉴定参照微生物学检验诊断常规进行。结果判断依据NCCLS/CLSI 2006至2009年版标准,卡他莫拉菌结果判断参照英国BSAC标准。结果分析采用WHONET 5分析系统。

1.4 药物敏感实验 抗菌药物敏感实验采用琼脂扩散法,肺炎链球菌青霉素药物敏感实验采用E-test法。卡他莫拉菌和金黄色葡萄球菌的药物敏感实验采用MH培养基,肺炎链球菌和化脓性链球菌采用MH培养基添加5%脱纤维羊血,流感嗜血杆菌采用HTM培养基。上述培养基均由OXOID公司提供。培养环境均为35℃培养24 h。所有药敏纸片及E-test试剂均为OXOID公司产品。结果判断按NCCLS/CLSI 2006至2009年版标准;卡他莫拉菌结果判断参照英国BSAC标准,氨苄西林:抑菌圈 ≥ 33 mm为敏感, < 33 mm为耐药;氨苄西林/舒巴坦:抑菌圈 ≥ 24 mm为敏感, < 24 mm为耐药;环丙沙星:抑菌圈 ≥ 21 mm为敏感;红霉素:抑菌圈 ≥ 21 mm为敏感。肺炎链球菌青霉素敏感实验判定结果以最小抑菌浓度(MICs)为参考,统一采用2008年CLIS标准:MICs ≤ 2 mg \cdot L⁻¹为敏感,2~4 mg \cdot L⁻¹为中介, ≥ 8 mg \cdot L⁻¹为耐药。

1.5 药物敏感实验质量控制 质量控制菌株采用金黄色葡萄球菌ATCC25923、流感嗜血杆菌ATCC49766和肺炎链球菌ATCC49619,均由上海市CDC提供。判断标准参考NCCLS/CLSI 2006至2009年版质量控制的部分判断标准。药物敏感实验质量控制每周进行1次。

1.6 β -内酰胺酶(OXD)检测 OXD溶液40 μ L与被测菌混匀,室温下变成红色为阳性,不变色(黄色)为阴性。

1.7 统计学方法 计数资料以百分比表示,率的显著性采用 χ^2 检验,采用SPSS 13.0软件进行统计分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况 2006至2009年共分离到细菌3 169株,

其中化脓性链球菌、肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌、流感嗜血杆菌和卡他莫拉菌分别为 1 225 株 (38.7%)、341 株 (10.8%)、297 株 (9.4%)、248 株 (7.8%) 和 224 株 (7.1%)。上呼吸道细菌中,流感嗜血杆菌($\chi^2 = 9.06, P = 0.029$)和卡他莫拉菌($\chi^2 = 8.24, P = 0.041$)构成比有小幅上升趋势(表 1)。下呼吸道细菌中,肺炎链球菌($\chi^2 = 39.07, P < 0.001$)、流感嗜血杆菌($\chi^2 = 16.80, P = 0.001$)和卡他莫拉菌($\chi^2 = 37.99, P < 0.001$)构成比有明显上升趋势(表 2)。其他细菌在上下呼吸道细菌中构成比变化不显著(均 $P > 0.05$)(表 1、2)。

表 1 2006 至 2009 年上呼吸道 5 种细菌构成比[n(%)]

Tab 1 Proportion of 5 pathogens isolated from the upper respiratory tract from 2006 to 2009[n(%)]

| Year | Spy | Spn | Sau | Hin | Bca |
|----------------------|-----------------|-------------|--------------|-------------|-------------|
| 2006 (n = 298) | 222 (74.5) | 2 (0.7) | 23 (7.7) | 8 (2.7) | 5 (1.7) |
| 2007 (n = 548) | 432 (78.8) | 2 (0.4) | 51 (9.3) | 8 (1.5) | 3 (0.5) |
| 2008 (n = 476) | 358 (75.2) | 5 (1.1) | 39 (8.2) | 22 (4.6) | 12 (2.5) |
| 2009 (n = 239) | 184 (77.0) | 3 (1.3) | 18 (7.5) | 8 (3.3) | 5 (2.1) |
| Total (n = 1 561) | 1 196 (76.6) | 12 (0.8) | 131 (8.4) | 46 (2.9) | 25 (1.6) |
| χ^2 | 3.20 | 2.43 | 1.07 | 9.06 | 8.24 |
| P | 0.361 | 0.488 | 0.785 | 0.029 | 0.041 |

Notes Spy: *S. pyogenens*; Spn: *S. pneumoniae*; Sau: *S. aureus*; Hin: *H. influenzae*; Bca: *M. catarrhalis*

表 2 2006 至 2009 年下呼吸道 5 种细菌构成比[n(%)]

Tab 2 Proportion of 5 pathogens isolated from the lower respiratory tract from 2006 to 2009[n(%)]

| Year | Spy | Spn | Sau | Hin | Bca |
|----------------------|-------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| 2006 (n = 375) | 3 (0.8) | 71 (18.9) | 39 (10.4) | 39 (10.4) | 32 (8.5) |
| 2007 (n = 400) | 3 (0.8) | 43 (10.8) | 37 (9.3) | 40 (10.0) | 24 (6.0) |
| 2008 (n = 179) | 10 (5.6) | 43 (24.0) | 26 (14.5) | 21 (11.7) | 30 (16.8) |
| 2009 (n = 654) | 13 (2.0) | 172 (26.3) | 64 (9.8) | 102 (15.6) | 113 (17.3) |
| Total (n = 1 608) | 29 (1.8) | 329 (20.5) | 166 (10.3) | 202 (12.6) | 199 (12.4) |
| χ^2 | 4.04 | 39.07 | 4.14 | 16.80 | 37.99 |
| P | 0.257 | 0.000 | 0.246 | 0.001 | 0.000 |

Notes Spy: *S. pyogenens*; Spn: *S. pneumoniae*; Sau: *S. aureus*; Hin: *H. influenzae*; Bca: *M. catarrhalis*

2.2 化脓性链球菌耐药率的变化 2006 至 2009 年化脓性链球菌对克林霉素耐药率分别为 85.8% (193/225 株)、75.4% (328/435 株)、71.5% (263/368 株) 和 68.5% (135/

197 株), 4 年间差异有统计学意义($\chi^2 = 20.838, P < 0.000 1$)。对红霉素耐药率分别为 88.4% (199/225 株)、94.7% (412/435 株)、89.7% (330/368 株) 和 86.8% (171/197 株), 4 年间差异有统计学意义($\chi^2 = 13.761, P = 0.003$)。对左氧氟沙星耐药率分别为 0.4% (1/225 株)、0.2% (1/435 株)、0.1.0% (2/197 株), 4 年间差异无统计学意义($\chi^2 = 4.297, P = 0.231$)。未发现青霉素、头孢克洛和万古霉素耐药菌株(图 1)。

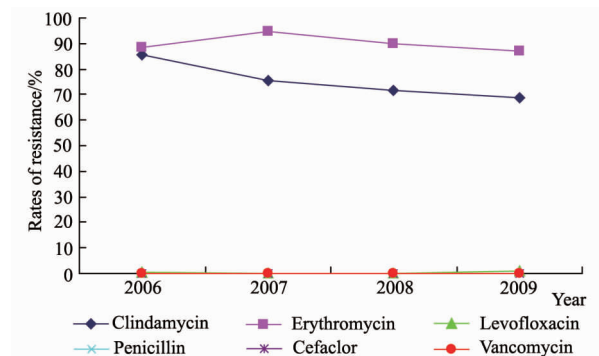


图 1 2006 至 2009 年化脓性链球菌耐药监测结果

Fig 1 The drug resistant rates of *S. pyogenens* isolates to antimicrobial agents from 2006 to 2009

2.3 肺炎链球菌耐药率的变化 2006 至 2009 年肺炎链球菌对红霉素耐药率分别为 94.5% (69/73 株)、91.1% (41/45 株)、97.9% (47/48 株) 和 93.7% (164/175 株), 4 年间差异无统计学意义($\chi^2 = 2.064, P = 0.593$)。对克林霉素的耐药率依次为 94.5% (69/73 株)、95.6% (43/45 株)、97.9% (47/48 株) 和 94.3% (165/175 株), 4 年间差异无统计学意义($\chi^2 = 1.115, P = 0.821$)。按 2008 年以后 CLSI 标准, 青霉素不敏感肺炎链球菌 (PNSP) 所占比例分别为 1.4% (1/73 株)、8.9% (4/45 株)、20.8% (10/48 株) 和 12.0% (21/175 株), 4 年间差异有统计学意义($\chi^2 = 12.412, P = 0.007$), 其中耐青霉素肺炎链球菌 (PRSP) 在 2008 和 2009 年出现, 其比例分别为 8.3% (4/48 株) 和 4.6% (8/175 株)。2006 至 2009 年青霉素 MIC₅₀ 及 MIC₉₀ 分别为 0.5 和 2 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 1 和 2 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 1 和 4 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 1 和 3 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。肺炎链球菌对万古霉素 100% 敏感。对左氧氟沙星少量耐药, 耐药率分别为 0、2.2% (1/45 株)、0 和 0.6% (1/178 株), 4 年间差异无统计学意义($\chi^2 = 2.779, P = 0.373$)(图 2)。

2.4 金黄色葡萄球菌耐药率的变化 2006 至 2009 年金黄色葡萄球菌对青霉素耐药率分别为 98.4% (61/62 株)、93.2% (82/88 株)、93.8% (61/65 株) 和 91.5% (75/82 株), 4 年间差异无统计学意义($\chi^2 = 3.127, P = 0.372$)。

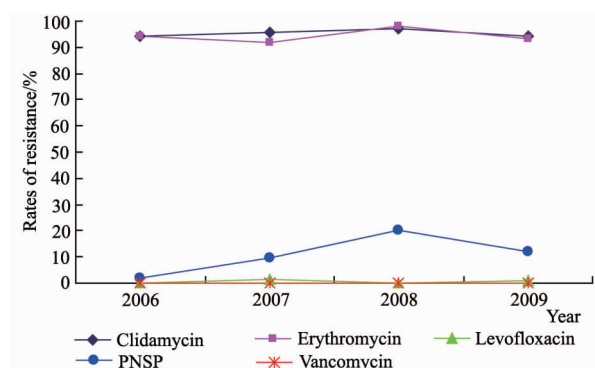


图2 2006至2009年肺炎链球菌耐药监测结果

Fig 2 The drug resistant rates of *S. pneumoniae* isolates to antimicrobial agents from 2006 to 2009

对红霉素耐药率分别为 54.8% (34/62 株)、50.0% (44/88 株)、53.8% (35/65 株) 和 54.9% (45/82 株), 4 年间差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.532, P = 0.909$)。耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (MRSA) 比例分别为 9.7% (6/62 株)、11.4% (10/88 株)、7.7% (5/65 株) 和 8.5% (7/82 株), 4 年间差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.879, P = 0.696$)。对克林霉素耐药率分别为 29.0% (18/62 株)、30.7% (27/88 株)、30.8% (20/65 株) 和 25.0% (22/88 株), 4 年间差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.393, P = 0.942$)。对左氧氟沙星耐药率分别为 6.5% (4/62 株)、9.1% (8/88 株)、9.2% (6/65 株) 和 9.8% (8/82 株), 4 年间差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.546, P = 0.909$)。未出现对万古霉素和利奈唑胺耐药的菌株 (图 3)。

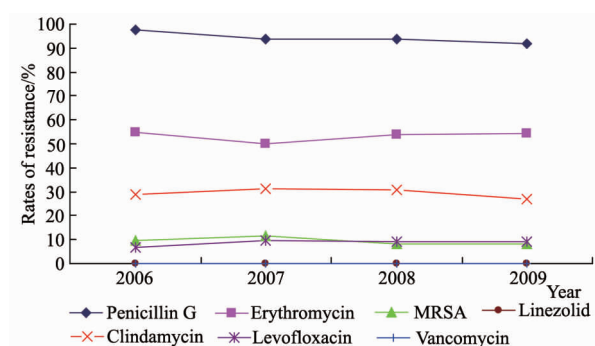


图3 2006至2009年金黄色葡萄球菌耐药率监测结果

Fig 3 The drug resistant rates of *S. aureus* isolates to antimicrobial agents from 2006 to 2009

2.5 流感嗜血杆菌耐药率的变化 2006 至 2009 年流感嗜血杆菌 OXD 阳性率分别为 17.0% (8/47 株)、31.3% (15/48 株)、20.9% (9/43 株) 和 17.3% (19/110 株), 4 年间差异无统计学意义 ($\chi^2 = 4.449, P = 0.231$)。对氨苄西林耐药率分别为 17.0% (8/47 株)、33.3% (16/48 株)、20.9% (9/43 株) 和 13.6% (15/110 株), 4 年间差异有统

计学意义 ($\chi^2 = 8.546, P = 0.038$)。对氯霉素耐药率依次为 17.0% (8/47 株)、10.4% (5/48 株)、11.6% (5/43 株) 和 5.5% (6/110 株), 4 年间差异无统计学意义 ($\chi^2 = 5.321, P = 0.147$)。对头孢呋辛耐药率较低, 仅在 2008 和 2009 年检测到耐药菌株, 耐药率分别为 2.3% (1/43 株) 和 2.7% (3/110)。未发现对阿奇霉素耐药的菌株 (图 4)。

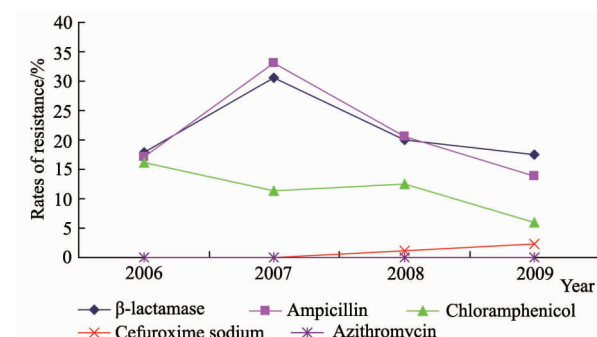


图4 2006至2009年流感嗜血杆菌耐药率监测结果

Fig 4 The drug resistant rates of *H. influenzae* isolates to antimicrobial agents from 2006 to 2009

2.6 卡他莫拉菌耐药率的变化 2006 至 2009 年卡他莫拉菌耐药率监测结果见图 5。

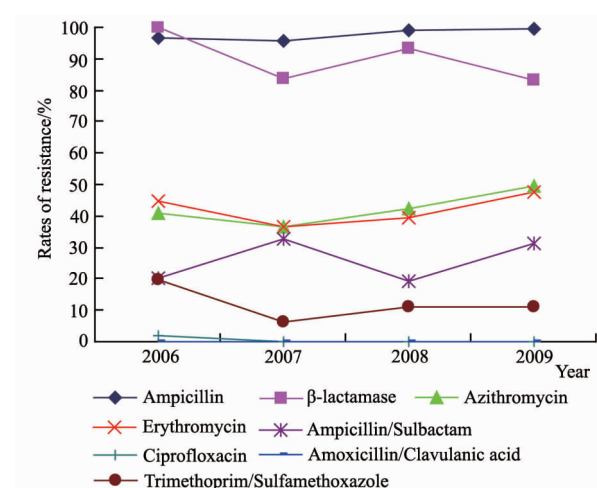


图5 2006至2009年卡他莫拉菌耐药率监测结果

Fig 5 The drug resistant rates of *M. catarrhalis* isolates to antimicrobial agents from 2006 to 2009

2006 至 2009 年卡他莫拉菌对氨苄西林耐药率分别为 97.3% (36/37 株)、96.3% (26/27 株)、97.6% (41/42 株) 和 99.2% (117/118 株), 4 年间差异无统计学意义 ($\chi^2 = 2.449, P = 0.485$)。OXD 阳性率较高, 分别为 100% (37/37 株)、85.2% (23/27 株)、92.9% (39/42 株) 和 83.1% (98/118 株), 4 年间差异有统计学意义 ($\chi^2 = 8.889, P = 0.03$)。对阿奇霉素耐药率分别为 40.5% (15/37 株)、37.0% (10/27 株)、42.9% (18/42 株) 和 49.2% (58/118 株), 4 年间差

异无统计学意义($\chi^2 = 1.888, P = 0.661$)。对红霉素耐药率分别为 45.9% (17/37 株)、37.0% (10/27 株)、40.5% (17/42 株) 和 47.5% (56/118 株), 4 年间差异无统计学意义($\chi^2 = 1.331, P = 0.725$)。对氨苄西林/舒巴坦耐药率分别为 21.6% (8/37 株)、33.3% (9/27 株)、19.0% (8/42 株) 和 33.6% (37/110 株), 4 年间差异无统计学意义($\chi^2 = 3.470, P = 0.321$)。对复方磺胺甲噁唑耐药率分别为 18.9% (7/37 株)、7.4% (2/27 株)、11.9% (5/42 株) 和 11.8% (13/110 株), 4 年间差异无统计学意义($\chi^2 = 2.315, P = 0.510$)。耐环丙沙星的菌株仅在 2006 年少量出现, 耐药率为 2.7% (1/37 株)。对阿莫西林/克拉维酸 100% 敏感。

3 讨论

本研究 2006 至 2009 年 5 种呼吸道常见细菌监测结果表明, 化脓性链球菌主要是上呼吸道的细菌, 在上呼吸道分离菌的构成比为 74.5% ~ 77.0%, 构成比变化不显著。而肺炎链球菌、流感嗜血杆菌和卡他莫拉菌是下呼吸道的主要细菌, 构成比分别为 10.8% ~ 26.3%、10.0% ~ 15.6% 和 6.0% ~ 24.0%。流感嗜血杆菌和卡他莫拉菌在上下呼吸道细菌中的构成比均呈上升趋势, 肺炎链球菌在下呼吸道细菌中的构成比呈上升趋势。金黄色葡萄球菌在上下呼吸道细菌中构成比变化趋势不明显。

对青霉素不过敏者首选青霉素治疗化脓性链球菌感染, 目前, 国内外均未检测出耐青霉素的临床菌株^[3], 而作为同一链球菌属的肺炎链球菌, 对青霉素的耐药性备受关注。 β -内酰胺类抗菌药物, 特别是青霉素是治疗肺炎链球菌感染的主要药物, 然而随着 PNSP 的出现和快速传播, 给肺炎链球菌感染的治疗带来困难^[4]。本研究显示, 2006 至 2009 年 PNSP 占 1.4% ~ 20.8%, 呈现明显上升趋势($P = 0.007$), 并在 2008 和 2009 年出现 PRSP 菌株, 我院之前曾报道 2000 至 2006 年 PNSP 比例呈现明显上升趋势^[2], 可见 10 年来 PNSP 的比例不断上升, 肺炎链球菌对青霉素耐药日益严重。2007 年, 中国 14 家医院链球菌属耐药监测结果表明^[5], PNSP 总体比例为 11.8%, 均明显高于德国、捷克及大部分北欧国家的水平(耐药率 < 1%)。可见中国 PRSP 的比例依然处于较高水平。

链球菌对大环内酯类抗生素的耐药性世界范围内差异较大。Hoenigl 等^[6]研究表明, 肺炎链球菌对红霉素耐药率从 1997 年 3.5% 升至 2008 年的 14.7%, 本研究分离到的肺炎链球菌和化脓性链球菌对红霉素耐药率分别为 91.1% ~ 97.9% 和 86.8% ~ 94.7%。2007 年, 中国 14 家医院链球菌耐药监测结果表明, 该 2 种细菌耐药率高达 81.5% ~ 100% 和 92.7%^[7], 均明显高于韩国(51%)、日本(70%)、美国(9.6%)、加拿大(14.1%)和意大利(35.8%)等国的监测结果^[8-13], 提示中国分离的化脓性链球菌对红

霉素耐药现状已比较严峻, 该现象可能与中国红霉素等大环内酯类抗生素的广泛使用有关。

近年来, 肺炎链球菌对红霉素等其他非 β -内酰胺类抗生素产生耐药性, 甚至对万古霉素耐药也有报道^[14], 而且对喹诺酮类耐药的肺炎链球菌中国香港监测结果为 14.3%, 韩国为 2.9%, 美国为 1.8%^[15,16]。本研究结果表明, 肺炎链球菌及化脓性链球菌对左氧氟沙星的耐药率分别为 0 ~ 2.2% 和 0 ~ 1.0%, 对万古霉素均 100% 敏感, 提示喹诺酮类抗生素和万古霉素可用于治疗链球菌引起的感染。

中国分离到的金黄色葡萄球菌产青霉素酶的比例接近 100%, 苏州地区 2006 至 2008 年 1 项耐药监测结果表明, 金黄色葡萄球菌对青霉素耐药率已达 86.4% ~ 97.7%^[17], 宁波地区产 OXD 的金黄色葡萄球菌株数占 94.3%^[7], 上海地区 2001 年报道 OXD 阳性率为 95.5%^[18]。2007 年, 中国 14 家医院葡萄球菌属耐药监测结果显示^[19], 金黄色葡萄球菌对青霉素耐药率已达 90.9% ~ 100%。本研究金黄色葡萄球菌对青霉素耐药率为 91.5% ~ 98.4%, 变化趋势不显著($P = 0.156$), 与 2001 年上海地区报告(95.5%)^[18]相比无明显变化, 提示中国目前金黄色葡萄球菌对青霉素已高度耐药, 青霉素已失去对其治疗作用。

本研究从呼吸道标本中分离到的 MRSA 比例为 7.7% ~ 11.4%, 明显低于中国文献报道的儿童和成人总比例(58.3%)^[19]。MRSA 对红霉素和克林霉素的耐药率分别为 50.0% ~ 54.9% 和 25.0% ~ 36.8%, 对喹诺酮类抗菌药物仍保持较高的敏感性, 其对左氧氟沙星的耐药率为 6.5% ~ 9.8%。万古霉素和利奈唑胺依然是治疗 MRSA 的首选药物, 本研究未检测出对两者耐药的菌株。自 1997 年日本报道了首例对万古霉素中度敏感的金黄色葡萄球菌(VISA)后, 美国、法国、英国和德国等也陆续发现 VISA; 对万古霉素耐药的金黄色葡萄球菌(VRSA)于 2002 年首次在美国分离到, 但中国大陆尚未发现 VISA 和 VRSA^[20]。国外有学者认为利奈唑胺可以取代万古霉素治疗儿童金黄色葡萄球菌感染, 尤其是对万古霉素不敏感的金黄色葡萄球菌治疗^[21,22], 然而最近国外已有报道出现利奈唑胺耐药的金色葡萄球菌^[23], 这无疑为治疗带来极大挑战。

1979 年报道首例产 OXD 的卡他莫拉菌, 产酶率为 3.8%, 以后产酶率不断上升^[24]。流感嗜血杆菌产 OXD 率有地区差异, 欧洲国家中产 OXD 率较高的国家有法国(29.1%)和葡萄牙(38.2%), 较低的国家有德国(2.0%), 意大利(3.3%), 荷兰(5.9%), 波兰(5.7%), 土耳其(5.0%)和西班牙(13.9%)^[25]。本研究 2006 至 2009 年流感嗜血杆菌和卡他莫拉菌 OXD 阳性率分别为 17.0% ~ 31.3% 和 83.1% ~ 100%, 对氨苄西林耐药率分别为 13.6% ~ 33.3% 和 96.3% ~ 99.2%, 与我院之前报道相比变化不大^[2], 其中流感嗜血杆菌对氨苄西林耐药率有下降

趋势($P=0.038$)。2007年,中国14家医院资料显示,流感嗜血杆菌 OXD 阳性率为 27.4%,对氨苄西林耐药率为 30.1%^[26],与本研究流感嗜血杆菌对氨苄西林耐药率处于同一水平。同期印度、埃及、日本和英国的资料显示耐药率在 15.4%~45%^[27-30],与本研究监测结果也较为一致。而卡他莫拉菌的 OXD 阳性率国内外均超过 90%^[2,30]。

本研究的不足之处和局限性:①未统计 4 年间呼吸道感染患儿行细菌培养的例数,无法计算分离率;②因是回顾性研究,缺少患儿就诊前是否进行抗菌药物治疗的资料。

参考文献

- [1] 薛辛东,主编. 儿科学. 北京:人民卫生出版社. 2005
- [2] Wang CQ(王传清), Wang Y, Wang XH, et al. Recovery rates and antimicrobial susceptibility of *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* and *Moraxella catarrhalis* collected from children with respiratory tract infection in Children's Hospital of Fudan University from 2000 to 2006. *Chin J Evid Based Pediatr* (中国循证儿科杂志), 2007, 2(3):197-204
- [3] Rowe RA, Stephenson RM, East DL, et al. Mechanisms of resistance for *Streptococcus pyogenes* in northern Utah. *Clin Lab Sci*, 2009, 22(1):39-44
- [4] Chawla K, Gurung B, Mukhopadhyay C, et al. Reporting Emerging Resistance of *Streptococcus pneumoniae* from India. *J Glob Infect Dis*, 2010, 2(1):10-14
- [5] Wang CQ(王传清), Xue JC, Zhang H, et al. Distribution and antibiotic resistance of *Streptococcus* spp.: Results of National CHINET Program 2007. *Chin J Infect Chemother* (中国感染与化疗杂志), 2009, 9(3):180-184
- [6] Hoenigl M, Fussi P, Feierl G, et al. Antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* in Southeast Austria, 1997-2008. *Int J Antimicrob Agents*, 2010, 36(1):24-27
- [7] Huang MH(黄明海), Chen QY. Oxacillin resistance in 175 clinical staphylococcus aureus strains. *Chinese Journal of Nosocomiology* (中华医院感染学杂志), 2009, 19(8):982-983
- [8] Kim SJ, Lee NY. Epidemiology and antibiotic resistance of group A streptococci isolated from healthy schoolchildren in Korea. *J Antimicrob Chemother*, 2004, 54(2):447-450
- [9] Maruyama S, Yoshioka H, Fujita K, et al. Sensitivity of group A streptococci to antibiotics: prevalence of resistance to erythromycin in Japan. *Am J Dis Child*, 1979, 133(11):1143-1145
- [10] Ho PL, Johnson DR, Yue AW, et al. Epidemiologic analysis of invasive and noninvasive group A streptococcal isolates in Hong Kong. *J Clin Microbiol*, 2003, 41(3):937-942
- [11] Green M, Martin JM, Barbadora KA, et al. Reemergence of macrolide resistance in pharyngeal isolates of group A streptococci in southwestern Pennsylvania. *Antimicrob Agents Chemother*, 2004, 48(2):473-476
- [12] Katz KC, McGeer AJ, Duncan CL, et al. Emergence of macrolide resistance in throat culture isolates of group A streptococci in Ontario, Canada, in 2001. *Antimicrob Agents Chemother*, 2003, 47(7):2370-2372
- [13] Dicuonzo G, Fiscarelli E, Gherardi G, et al. Erythromycin resistant pharyngeal isolates of *Streptococcus pyogenes* recovered in Italy. *Antimicrob Agents Chemother*, 2002, 46(12):3987-3990
- [14] Jacobs MR, Felmingham D, Appelbaum PC, et al. The Alexander Project 1998-2000: susceptibility of pathogens isolated from community-acquired respiratory tract infection to commonly used antimicrobial agents. *J Antimicrob Chemother*, 2003, 52(2):229-246
- [15] Canton R, Morosini M, Enright MC, et al. Worldwide incidence, molecular epidemiology and mutations implicated in fluoroquinolone-resistant *Streptococcus pneumoniae*: data from the global PROTEKT surveillance programme. *J Antimicrob Chemother*, 2003, 52(6):944-952
- [16] Garcia-Rey C, Louie A, Deziel M, et al. Antibiotic consumption and generation of resistance in *Streptococcus pneumoniae*: the paradoxical impact of quinolones in a complex selective landscape. *Clin Microbiol Infect*, 2006, 12:55-66
- [17] 吴军华, 季伟, 吕勤. 连续三年金黄色葡萄球菌急性呼吸道感染儿童的分布及耐药. 第六届江浙沪儿科学术会议暨儿科学基础与临床研究进展学术班论文汇编
- [18] Lai AD(赖爱娣), Cheng YZ. 新生儿败血症 132 例葡萄球菌 β -内酰胺酶检测与耐药分析. *Shanghai Journal of Medical Laboratory Sciences* (上海医学检验杂志), 2001, 16(5):313
- [19] Zhu DM(朱德妹), Hu FP, Wang F, et al. CHINET 2007 surveillance of antibiotic resistance in *Staphylococcus* isolates in China. *Chin J Infect Chemother* (中国感染与化疗杂志), 2009, 9(3):168-174
- [20] De Azavedo JCS, Yeung RH, Bast DJ, Duncan CL, Norgia SB, Low DE. Prevalence and mechanisms of macrolide resistance in clinical isolates of group A streptococci from Ontario, Canada. *Antimicrob Agents Chemother*, 1999, 43(9):2144-2147
- [21] Kaplan SL, Patterson L, Edwards KM, et al. Linezolid for the treatment of community-acquired pneumonia in hospitalized children. *Pediatr Infect Dis J*, 2001, 20(5):488-494
- [22] Munoz P, Rodríguez-Creixéms M, Moreno M, et al. Linezolid therapy for infective endocarditis. *Clin Microbiol Infect*, 2007, 13(2):211-215
- [23] Sánchez García M, De la Torre MA, Morales G, et al. Clinical outbreak of linezolid-resistant *Staphylococcus aureus* in an intensive care unit. *JAMA*, 2010, 303(22):2260-2264
- [24] Malmvall BE, Brorsson JE, Johnsson J. In vitro sensitivity to penicillin V and beta-lactamase production of *Branhamella catarrhalis*. *J Antimicrob Chemother*, 1977, 3(4):374-375
- [25] Fluit AC, Florijn A, Verhoef J, et al. Susceptibility of European beta-lactamase-positive and -negative *Haemophilus influenzae* isolates from the periods 1997/1998 and 2002/3. *J Antimicrob Chemother*, 2000, 45(2):191-203
- [26] Zhang H(张泓), Li WH, Wang CQ, et al. 2007 中国国内 14 家医院流感嗜血杆菌耐药性监测. *Chin J Infect Chemother* (中国感染与化疗杂志), 2009, 9(3):207-209
- [27] Jain A, Kumar P, Agarwal SK, et al. High nasopharyngeal carriage of β -lactamase-negative ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* in north Indian school-going children. *J infect Chemother*, 2008, 14(1):72-74
- [28] Afifi S, Wasfy MO, Azab MA, et al. Labory-based surveillance of patients with bacterial meningitis in Egypt (1998-2004). *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2007, 26(5):331-340
- [29] Hasegawa K, Kobayashi R, Takada E, et al. High prevalence of type β -lactamase non-producing ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* in meningitis; the situation in Japan where Hib vaccine has not been introduced. *J Antimicrob Chemother*, 2006, 57(6):1077-1082
- [30] Morrissey I, Maher K, Williams L, et al. Non-susceptibility trends among *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* from community-acquired respiratory tract infections in the UK and Ireland, 1999-2007. *J Antimicrob Chemother*, 2008, 62(S2):97-103

(收稿日期: 2010-07-16 修回日期: 2010-08-23)

(本文编辑: 丁俊杰)