

DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2016.08.009

· 论 著 ·

儿童下呼吸道肺炎链球菌感染临床特征及耐药性

李立群, 胡 静, 周 凯, 谢国锦, 王晓卫

(南京医科大学附属南京儿童医院, 江苏 南京 210008)

[摘要] **目的** 分析南京地区下呼吸道肺炎链球菌(SP)感染患儿的临床特征及耐药性。**方法** 回顾性分析 2013 年 7 月—2014 年 6 月南京某儿童医院经痰培养确诊为下呼吸道 SP 感染的患儿临床资料,对菌株进行药物敏感试验和最低抑菌浓度(MIC)检测。**结果** 197 例 SP 感染患儿,<3 岁者占 72.59%,秋冬季发病者占 63.96%,外周血白细胞升高者占 57.87%,临床表现以咳嗽、发热多见,呼吸系统外并发症以消化系统和循环系统多见。SP 对阿奇霉素、青霉素及红霉素耐药率分别为 94.92%、92.89%、88.83%;对万古霉素、氯霉素、美罗培南、头孢曲松、氧氟沙星敏感率均>90%,其中对万古霉素敏感率高达 98.98%。**结论** 下呼吸道 SP 感染患儿以 3 岁内婴幼儿所占比例高,秋冬季节发病多见,对阿奇霉素、青霉素和红霉素耐药率高,临床上应根据药敏结果选择用药。

[关键词] 儿童;肺炎链球菌;下呼吸道;耐药性;抗药性;微生物;药敏试验;合理用药

[中图分类号] R378.1⁺2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2016)08-0576-04

Clinical features and antimicrobial resistance of lower respiratory tract infection with *Streptococcus pneumoniae* isolated from children

LI Li-qun, HU Jing, ZHOU Kai, XIE Guo-jin, WANG Xiao-wei (Nanjing Children's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing 210008, China)

[Abstract] **Objective** To explore clinical features and antimicrobial resistance of lower respiratory tract infection (LRTI) with *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) isolated from children in Nanjing. **Methods** Clinical data of children with confirmed *S. pneumoniae* LRTI through sputum culture at a children's hospital in Nanjing between July 2013 and June 2014 were analyzed retrospectively, *S. pneumoniae* strains were performed antimicrobial susceptibility testing through K-B method and minimum inhibitory concentration (MIC) testing. **Results** Among 197 children with *S. pneumoniae* infection, 72.59% were <3 years old, 63.96% occurred in autumn and winter, 57.87% had elevated leukocyte count, cough and fever were the most common clinical symptoms, complications of digestive and circulatory system were also common. The resistance rates of *S. pneumoniae* to azithromycin, penicillin, and erythromycin were 94.92%, 92.98%, and 88.83% respectively; the sensitivity rates to vancomycin, chloramphenicol, meropenem, ceftriaxone, and ofloxacin were all >90%, vancomycin was up to 98.98%. **Conclusion** The percentage of *S. pneumoniae* LRTI is high in children < 3 years old, most occur in autumn and winter, resistance rates to azithromycin, penicillin, and erythromycin are all high, antimicrobial agents should be selected for the treatment of infection according to antimicrobial susceptibility testing.

[Key words] child; *Streptococcus pneumoniae*; lower respiratory tract infection; drug resistance, microbial; antimicrobial susceptibility testing; rational drug use

[Chin J Infect Control, 2016, 15(8): 576-578, 582]

[收稿日期] 2015-10-25

[基金项目] 南京市医学科技发展项目(YKK13136)

[作者简介] 李立群(1966-),女(汉族),江苏省南京市人,副主任医师,主要从事小儿感染病原学研究。

[通信作者] 周凯 E-mail:zhoukailuck@163.com

肺炎链球菌(*Streptococcus pneumoniae*, SP)感染是 5 岁以下儿童因感染死亡的重要原因, 每年约 100 万儿童死于 SP 感染, 而其中 90% 发生在发展中国家^[1]。不同时期、不同地区和不同人群中, SP 感染状况有所差别。下呼吸道感染是儿科人群最常见的疾病也是最主要的住院病种, 现回顾性分析 197 例下呼吸道 SP 感染患儿临床资料和药敏数据, 为制订相应的防治策略提供依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选择 2013 年 7 月—2014 年 6 月南京医科大学附属南京儿童医院收治经痰培养确诊(连续 2 次或 2 次以上培养出 SP, 细菌数 $\geq 10^7$ CFU/mL)的 197 例 SP 感染患儿, 均符合《诸福棠实用儿科学》下呼吸道感染诊断标准^[2]。同一患者同一标本不重复计入。对患儿的临床特征、治疗和转归、药敏试验结果等情况进行分析。

1.2 细菌培养鉴定 痰标本严格按照《全国临床检验操作规程》第 3 版进行, 镜检以鳞状上皮细胞 $< 10/LP$ 、白细胞 $> 25/LP$ 为合格标本。送检标本及时接种于 5% 绵羊血平皿上, 置 35℃ 含 5% 二氧化碳(CO₂)的孵箱, 孵育 24~48 h 后检查细菌生长情况。SP 鉴定运用法国生物梅里埃公司 VITEK-60 型全自动微生物分析仪进行菌株鉴定。

1.3 药敏试验 采用 K-B 纸片扩散法测定常用抗菌药物敏感性, 用因连续浓度梯度而更准确的 E-test 法测试相应药物的最低抑菌浓度(minimum inhibitory concentration, MIC)。药敏结果参照美国临床实验室标准化协会(CLSI)2010 年标准。抑菌圈直径位于中间范围时, 则根据 MIC 结果判断耐药或敏感。质控菌株为 ATCC 49619。

2 结果

2.1 临床特征 197 例 SP 患儿中, 男女比例 1.07 : 1, 患儿年龄 3 h~12 岁 9 个月, 3 岁以内患儿多见(占 72.59%)。45 例(22.84%)患儿合并其他病原体感染, 以肺炎支原体(15 例)、呼吸道合胞病毒(14 例)、EB 病毒(9 例)和腺病毒(5 例)多见。临床表现均有咳嗽。外周血白细胞(WBC) $> 10 \times 10^9/L$ 者 114 例, 其中 19 例高达 $(20 \sim 40) \times 10^9/L$, 并以中性粒细胞增高为主。62 例(31.47%)患儿存在

一种或多种呼吸系统外并发症, 其中消化系统、循环系统、电解质紊乱及神经系统多见。见表 1。

表 1 197 例下呼吸道 SP 感染患儿临床特征

Table 1 Clinical features of children with *S. pneumoniae* LRTI

项目	例数	构成比(%)
性别		
男性	102	51.78
女性	95	48.22
城乡		
城市	101	51.27
农村	96	48.73
发病季节		
秋冬季	126	63.96
春夏季	71	36.04
年龄(岁)		
<3	143	72.59
3~5	31	15.74
>5	23	11.67
症状		
咳嗽	197	100.00
发热	63	31.98
喘息	34	17.26
外周 WBC($\times 10^9/L$)		
4~10	83	42.13
>10	114	57.87
呼吸系统外并发症		
消化系统	39	19.80
循环系统	28	14.21
电解质紊乱	9	4.57
神经系统	2	1.02

2.2 药敏试验结果 SP 对阿奇霉素、青霉素及红霉素耐药率分别为 94.92%、92.89%、88.83%; 对万古霉素、氯霉素、美罗培南、头孢曲松、氧氟沙星敏感率均 $> 90%$, 其中对万古霉素敏感率高达 98.98%。见表 2。

表 2 197 株 SP 对常用抗菌药物的耐药率及 MIC 分布

Table 2 Antimicrobial resistance rates and distribution of MICs of 197 *S. pneumoniae* isolates

抗菌药物	耐药株数	耐药率(%)	MIC50 ($\mu g/mL$)	MIC90 ($\mu g/mL$)	范围 ($\mu g/mL$)
青霉素	183	92.89	0.65	5.00	0.01~9.00
氨苄西林	50	25.38	0.35	34.00	0.02~98.00
头孢克洛	149	75.63	9.00	31.00	0.08~65.00
头孢曲松	14	7.11	0.04	4.00	0.01~7.00
美罗培南	11	5.58	0.13	0.30	0.04~7.00
万古霉素	2	1.02	0.35	0.60	0.02~2.50
氯霉素	8	4.06	0.04	1.50	0.02~16.00
阿奇霉素	187	94.92	18.00	70.00	0.25~135.00
红霉素	175	88.83	25.00	94.00	0.50~130.00
氧氟沙星	16	8.12	0.03	7.00	0.02~15.00
复方磺胺甲噁唑	133	67.51	10.00	25.00	0.12~34.00

2.3 治疗及转归 根据患儿的临床表现和本地区细菌的流行病学特点选择初始抗菌药物治疗,后根据药敏结果选择敏感抗菌药物进行治疗。以患者出院时病情为临床评估标准^[3],168 例(85.28%)治愈,27 例好转(13.71%),2 例(1.02%)未愈。未愈患儿均为多重耐药肺炎链球菌(multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae*, MDRSP)感染,其中 1 例为 7 个月月龄婴儿,住院治疗 36 d,诊断为迁延性支气管炎伴右侧叶间胸膜炎;另 1 例患儿有室间隔缺损基础病,入院 7 d 后诊断为感染性心内膜炎。

3 讨论

SP 为条件致病菌,主要定植部位为鼻咽部,尤其以 3 岁以内儿童的定植率高。正常情况下不同菌群之间互相制约、互相依存,保持动态平衡。发病条件下鼻咽部 SP 可以直接扩散,引起肺炎等下呼吸道的感染,除因机体抵抗力降低外,还与菌株之间致病力存在遗传差异或变异有关^[4]。本研究发现,秋冬季发病的 SP 患儿占 63.96%,22.84%的患儿合并有呼吸道病毒、肺炎支原体等混合感染,这与季节性呼吸道病毒感染相平行^[5]。同样, Muscedere 等^[6]也认为病毒感染患者多继发 SP 混合感染,这些混合感染病原体可以使下呼吸道占主导地位的 α -溶血性链球菌对 SP 等机会菌的抑制作用下降,从而导致条件致病菌的感染。本组病例发病年龄为 3 岁以内婴幼儿占 72.59%,这与 SP 在人群中携带情况一致^[5]。下呼吸道 SP 感染患儿临床表现以咳嗽、发热多见,外周 WBC 多升高,呼吸系统以外其他系统并发症以消化系统和循环系统多见,和大多数细菌下呼吸道感染临床特征无明显区别,缺乏一定特异性表现。Chidiac^[7]认为,感染 SP 患者的主要危险因素有缺血性心脏病、充血性心力衰竭、糖尿病,肥胖、慢性肺部疾病、免疫缺陷、脾功能障碍、镰状细胞性贫血。本组 2 例未愈患儿痰培养均为 MDRSP 感染,且 1 例存在室间隔缺损基础性疾病,提示 MDRSP 感染且有基础病的下呼吸道感染 SP 患儿治疗预后差。

经验治疗是 SP 感染后儿科临床医生选用的主要策略,而选用的抗菌药物大多数是非特异或不准确的。自 1967 年首次发现青霉素不敏感的 SP (pencillin-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae*, PNSP)以来,其对 β -内酰胺类、红霉素等抗生素的耐药性日益严重,且儿童的耐药状况比成人更严

重。不同地区的 SP 耐药情况主要取决于当地人口密度、抗菌药物的使用习惯和耐药株的流行状况。值得注意的是,SP 对某种抗菌药物耐药之后,对其他抗菌药物交叉耐药也会增多,如与多种非 β -内酰胺类抗生素的耐药同步,PNSP 中 MDRSP 很常见,且 PNSP 大多也对大环内酯类耐药^[8]。本组调查显示,SP 对青霉素的耐药率为 92.89%,MIC₅₀ 和 MIC₉₀ 分别为 0.65 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 和 5.00 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。SP 对阿奇霉素和红霉素的耐药率分别为 94.92% 和 88.83%,对其他常见抗菌药物的耐药率也基本符合本地区儿童 2007 年以后的研究报告^[9],且与南京周边地区研究报道^[10]基本一致,提示青霉素已不能作为治疗 SP 感染的经验用药,作为社区获得性肺炎及其他呼吸道感染经验治疗的一线药物大环内酯类抗生素也不适用于南京地区。近年随着 PNSP 及 MDRSP 的增加,尤其大环内酯类耐药性 SP 的增多,给临床治疗带来一定困难^[11]。药敏试验结果提示,万古霉素、氯霉素、头孢曲松和氧氟沙星对 SP 有较高的抗菌活性,但氯霉素和氧氟沙星在儿科仅可用于 PNSP 感染及青霉素过敏患儿的治疗。万古霉素的不良反应较多,只推荐作为较高水平耐药株感染的最后选择。对于 SP 感染治疗而言,可在药敏结果未报告前经验性选用第三代头孢类药物,在获得药敏结果后则应按实际分离菌株的耐药情况及时调整用药。

综上所述,南京地区小儿下呼吸道 SP 感染以 3 岁内婴幼儿所占比例高,秋冬季节发病多见,对阿奇霉素、青霉素和红霉素抗生素耐药性高,临床上药敏试验结果未报告前经验性选用第三代头孢类药物,后根据药敏结果选择用药。

[参 考 文 献]

- [1] Jaiswal N, Singh M, Das RR, et al. Distribution of serotypes, vaccine coverage, and antimicrobial susceptibility pattern of *Streptococcus pneumoniae* in children living in SAARC countries; a systematic review[J]. PLoS One, 2014, 9 (9): e108617.
- [2] 胡亚美,江载芳. 诸福棠实用儿科学[M]. 7 版. 北京:人民卫生出版社,2002:1171.
- [3] 刘爱良,黄英,杨洋,等. 儿童重症腺病毒肺炎 213 例临床特征分析[J]. 临床儿科杂志,2013,31(8):726-729.
- [4] 姚开虎. 重视肺炎链球菌种群构成研究[J]. 中国实用儿科杂志,2014,29(3):190-192.

- gery[J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2011, 32(6): 591 - 596.
- [7] Segers P, Speekenbrink RG, Ubbink DT, et al. Prevention of nosocomial infection in cardiac surgery by decontamination of the nasopharynx and oropharynx with chlorhexidine gluconate: a randomized controlled trial [J]. JAMA, 2006, 296(20): 2460 - 2466.
- [8] Chan EY, Ruest A, Meade MO, et al. Oral decontamination for prevention of pneumonia in mechanically ventilated adults: systematic review and meta-analysis [J]. BMJ, 2007, 334(7599): 889.
- [9] 牛瑞丽, 龚仁国, 朱祥萍. 洗必泰漱口液对全麻患者呼吸道感染的干预研究[J]. 中国感染控制杂志, 2015, 14(2): 105 - 107.
- [10] 蒋述科, 罗彪峰, 李荣明. 重症监护病房早发与晚发呼吸机相关性肺炎病原体耐药性差异[J]. 中国感染控制杂志, 2014, 13(4): 105 - 107.
- [11] 魏宗婷, 王传秀, 孙亮, 等. 2% 氯己定口腔护理液预防呼吸机相关肺炎的效果观察[J]. 护理研究, 2014, 288(3): 984 - 985.
- [12] DeKeyser GF, Fink NF, Raanan O, et al. ICU nurses' oral-care practices and the current best evidence[J]. J Nurs Schol, 2009, 41(2): 132 - 138.
- [13] 庞启英, 戈娜. 口腔冲洗预防呼吸机相关性肺炎的 Meta 分析[J]. 护理研究, 2011, 25(12): 3203 - 3205.

(本文编辑:陈玉华)

(上接第 578 页)

- [5] Feldman C, Anderson R. Recent advances in our understanding of *Streptococcus pneumoniae* infection [J]. F1000Prime Rep, 2014, 6: 82.
- [6] Muscedere J, Ofner M, Kumar A, et al. The occurrence and impact of bacterial organisms complicating critical care illness associated with 2009 influenza A(H1N1) infection[J]. Chest, 2013, 144(1): 39 - 47.
- [7] Chidiac C. Pneumococcal infections and adult with risk factors [J]. Med Mal Infect, 2012, 42(10): 517 - 524.
- [8] Tao LL, Hu BJ, He LX, et al. Etiology and antimicrobial resistance of community - acquired pneumonia in adult patients in China[J]. Chin Med J (Engl), 2012, 125(17): 2967 - 2972.
- [9] 钟天鹰, 迟富丽, 王惠云, 等. 324 株儿童感染肺炎链球菌耐药情况的分析[J]. 中国生化药物杂志, 2008, 29(6): 408 - 411.
- [10] Geng Q, Zhang T, Ding Y, et al. Molecular characterization and antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* isolated from children hospitalized with respiratory infections in Suzhou, China [J]. PLoS One, 2014, 9(4): e93752.
- [11] 陈伟, 刘文恩, 李艳明, 等. 一所大型教学医院临床分离肺炎链球菌耐药性分析[J]. 中国感染控制杂志, 2013, 12(5): 373 - 376.

(本文编辑:左双燕)