

儿科败血症分离菌 582 株细菌谱及耐药性分析

时 花^{1,2} 都鹏飞¹

[摘要]目的:探讨儿科败血症细菌谱的改变和耐药性的变迁,为临床合理选择抗生素提供依据。方法:对 2005~2010 年 582 例败血症患儿血培养阳性分离菌株的细菌谱及耐药性进行回顾性分析,将 2005~2007 年的 263 例患儿设为 A 组,2008~2010 年的 319 例患儿设为 B 组,比较 2 组细菌谱及耐药性的变化。结果:共分离菌株 582 株,其中革兰阳性菌 358 株(61.5%),革兰阴性菌 188 株(32.3%),念珠菌 8 株(1.4%),其他 28 株(4.8%);凝固酶阴性葡萄球菌 51.2%、大肠埃希菌 20.4%、金黄色葡萄球菌 6.4%、肺炎克雷伯杆菌 3.4%、肠杆菌 3.4%。B 组分离菌株对常用抗生素耐药率高于 A 组分离菌株,超广谱 β-内酰胺酶阳性株增加。结论:儿科败血症病原菌以革兰阳性菌为主,并有逐渐增长趋势;随着广谱抗生素的应用,细菌的耐药性增加明显。

[关键词] 败血症;细菌谱;耐药性;儿科学

[中国图书资料分类法分类号] R 515.3 [文献标识码] A

Analysis of bacterial spectrum isolated from the blood culture of 582 pediatric septicemias and its drug resistance

SHI Hua^{1,2}, DU Peng-fei¹

(1. Department of Pediatrics, The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei Anhui 230601;

2. Department of Pediatrics, The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu Anhui 233004, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the changes of bacterial spectrum and its resistance in pediatric sepsis so as to provide basis for correct use of antibiotics. **Methods:** The bacteria strains detected in the blood culture of children suffering from sepsis from 2005 to 2010 and the drug sensitivity were studied retrospectively. The patients admitted from 2005 to 2007 were included in Group A and patients admitted from 2008 to 2010 were in group B. The changes of bacterial spectrum and the drug resistance were compared between the two groups. **Results:** Five hundred and eighty-two strains were isolated, among which the Gram-positive bacteria accounted for 358 (61.5%), the Gram-negative bacteria 188 (32.3%), the *Candida* 8 (1.4%) and others 28 (4.8%). The major strains included coagulase-negative *Staphylococci* (51.2%), *Escherichia coli* (20.4%), *Staphylococcus aureus* (6.4%), *Klebsiella pneumoniae* (3.4%) and *Enterobacter* (3.4%). The drug resistance of group B to common antibiotics was higher than that of group A; meanwhile, the positive strains of extended-spectrum β-lactamases had a tendency to increase. **Conclusions:** The gram-positive bacterium is the main pathogen in pediatric septicemia and has a tendency to increase. With the application of broad-spectrum antibiotics, the drug resistance increases significantly.

[Key words] septicemia; bacterial spectrum; drug resistance; pediatrics

败血症是一种严重的血液感染性疾病,病情凶险,病死率高,如果治疗不及时可危及患儿生命,其治疗成功的关键在于尽早明确病原菌并合理地选择抗生素^[1-2]。败血症致病菌种类可因不同年龄、性别、感染灶、原发病、免疫功能、感染场所及不同地区有一定差别^[3]。由于广谱抗生素在临床上的广泛使用,细菌耐药性日趋严重,给败血症的治疗带来困

难。及时了解本地区败血症细菌谱的分布特点及耐药菌的变迁可为临床合理选用抗生素提供可靠的依据。现将蚌埠医学院第一附属医院儿科 2005~2010 年住院患儿 582 例血培养阳性分离菌株构成比及耐药性作一报道,旨在为临床医生合理选择抗生素提供依据,以减少和减缓细菌耐药的产生。

1 资料与方法

1.1 一般资料 血培养阳性败血症患儿 582 例,剔除同一患者相同部位的重复菌株者。其中男 363 例,女 219 例;新生儿 201 例(34.5%),1 个月至 3 岁 295 例(50.7%),>3~14 岁 86 例(14.8%)。将 2005~2007 年 263 例设为 A 组,2008~2010 年 319 例设为 B 组。

[收稿日期] 2011-09-20

[作者单位] 1. 安徽医科大学第二附属医院 儿科,安徽 合肥 230601; 2. 蚌埠医学院第一附属医院 儿科,安徽 蚌埠 233004

[作者简介] 时 花(1977-),女,硕士研究生,主治医师。

[通讯作者] 都鹏飞,硕士研究生导师,主任医师,教授。E-mail: dpf.ayfy@163.com

1.2 方法 582 例患儿血培养前均未使用抗生素。严格无菌操作采集患儿静脉血,应用法国 BACT/ALERT3D 型全自动细菌培养系统及法国 VITEK32 型全自动药物敏感鉴定系统进行菌株分离及药物敏感试验。

1.3 统计学方法 采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 细菌谱分布 共分离 582 株细菌,以革兰阳性菌为主(61.5%),其中凝固酶阴性葡萄球菌(CNS) 298 株(51.2%),以表皮葡萄球菌为主;其次为溶血葡萄球菌及人葡萄球菌。革兰阴性菌以大肠埃希菌为主。近 3 年革兰阳性菌及金黄色葡萄球菌感染比例逐渐增加,而大肠埃希菌感染有所下降,念珠菌感染菌株略有增加(见表 1)。

表 1 582 株分离菌株的构成比(%)

菌株	菌株数(n=582)	A 组(n=263)	B 组(n=319)
CNS	298(51.20)	132(50.19)	166(52.04)
金黄色葡萄球菌	37(6.36)	15(5.71)	22(6.89)
肠球菌	12(2.06)	5(1.91)	7(2.19)
链球菌	11(1.89)	6(2.28)	5(1.57)
大肠埃希菌	119(20.45)	57(21.67)	62(19.44)
克雷伯杆菌	20(3.44)	9(3.42)	11(3.45)
伤寒沙门菌	19(3.26)	8(3.04)	11(3.45)
铜绿假单胞菌	10(1.72)	4(1.52)	6(1.88)
肠杆菌	20(3.44)	8(3.04)	12(3.76)
念珠菌	8(1.37)	3(1.14)	5(1.57)
其他	28(4.81)	16(6.08)	12(3.76)
合计	582(100.00)	263(100.00)	319(100.00)

2.2 2 组主要分离菌株耐药比较 (1) B 组中 CNS 对头孢唑林、氨苄西林、青霉素、苯唑西林、头孢曲松耐药率较 A 组增加($P < 0.05$); 2 组对庆大霉素、复方磺胺甲噁唑、左氧氟沙星、红霉素、四环素、克林霉素耐药率差异无统计学意义($P > 0.05$) (见表 2)。CNS 中耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌(MRCNS) 耐药率 A 组为 81.1%, B 组为 89.2%。金黄色葡萄球菌中耐甲氧西林葡萄球菌(MRSA) 耐药率 A 组为 46.7%, B 组为 81.8%。(2) B 组中大肠埃希菌对头孢唑林、氨苄西林、头孢曲松、哌拉西林耐药较 A 组增加($P < 0.05$); 2 组对其他抗生素耐药率增加无统计学意义($P > 0.05$)。产超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs) 率 A 组为 52.6%, B 组为 71.0%。B 组中克雷伯杆菌对头孢唑林、氨苄西林及亚胺培南耐药

率较 A 组增加($P < 0.05$),产 ESBLs 率 A 组为 33.3%, B 组为 75.0%。革兰阴性菌对哌拉西林/他唑巴坦和亚胺培南耐药率较低(见表 3)。

表 2 2 组革兰阳性菌对常用抗生素耐药性的比较

抗生素	CNS(298)				金黄色葡萄球菌(37)			
	A 组(132)	B 组(166)	χ^2	P	A 组(15)	B 组(22)	χ^2	P
头孢唑林	50	83	4.37	<0.05	7	18	5.03	<0.05
氨苄西林	60	95	4.08	<0.05	6	16	3.96	<0.05
庆大霉素	34	44	0.02	>0.05	5	14	3.28	>0.05
复方磺胺甲噁唑	57	74	0.06	>0.05	8	14	0.39	>0.05
头孢曲松	42	71	3.75	<0.05	5	15	4.36	<0.05
左氧氟沙星	52	70	0.23	>0.05	8	12	0.01	>0.05
青霉素	111	152	3.96	<0.05	8	19	4.93	<0.05
苯唑西林	107	148	3.90	<0.05	7	18	5.03	<0.05
红霉素	54	72	0.18	>0.05	8	12	0.01	>0.05
四环素	50	66	0.11	>0.05	5	12	1.62	>0.05
克林霉素	51	67	0.09	>0.05	8	14	0.39	>0.05
利福平	31	42	0.13	>0.05	3	5	0.04	>0.05

表 3 2 组革兰阴性菌对常用抗生素耐药性的比较

抗生素	大肠埃希菌(119)				克雷伯杆菌(20)			
	A 组(57)	B 组(62)	χ^2	P	A 组(9)	B 组(11)	χ^2	P
头孢唑林	41	54	4.24	<0.05	2	8	5.05	<0.05
氨苄西林	45	57	4.09	<0.05	3	9	4.85	<0.05
庆大霉素	44	50	0.21	>0.05	6	7	0.02	>0.05
复方磺胺甲噁唑	45	52	0.48	>0.05	6	8	0.09	>0.05
头孢曲松	40	53	4.08	<0.05	4	6	0.20	>0.05
左氧氟沙星	39	45	0.25	>0.05	4	5	0.00	>0.05
头孢他啶	46	53	0.49	>0.05	4	6	0.20	>0.05
妥布霉素	36	40	0.02	>0.05	4	5	0.00	>0.05
阿米卡星	9	11	0.08	>0.05	1	2	0.19	>0.05
呋喃妥因	4	5	0.05	>0.05	1	2	0.19	>0.05
哌拉西林/他唑巴坦	3	11	4.45	<0.05	1	2	0.19	>0.05
亚胺培南	1	3	0.87	>0.05	0	1	0.86	>0.05
ESBLs	30	44	4.25	<0.05	3	9	4.85	<0.05

3 讨论

儿科败血症的致病菌种类在不同年代其构成比有所不同。本次调查败血症分离菌中以革兰阳性菌为主,占 61.5%,其中 CNS 占 51.2%,国内外资料^[4]均显示 CNS 已成为小儿血培养第一检出菌^[4]。CNS 中以表皮葡萄球菌为主,占 50% 以上,其次为溶血葡萄球菌及人葡萄球菌。近 3 年革兰阳性菌分离比例逐渐增加,而革兰阴性菌分离比例有所下降,金黄色葡萄球菌感染分离比例也有所增加,与卢建

明等^[5-6]报道一致。近 10 年来败血症的致病菌发生变化,特别是由条件致病菌引起的医院感染也逐年增加^[6]。条件致病菌是人体的正常菌群,当其集聚部位改变、机体抵抗力降低或菌群失调时则可致病。CNS 大多是条件致病菌,它具有产生黏液和表达黏液相关抗原的能力,黏液相关抗原的表达与 CNS 的产生具有致病作用的厚生物膜密切相关,是其毒力指标^[7],表皮葡萄球菌为其典型代表,它既是主要的致病菌,也是最常见的血培养污染菌,临床上要引起重视,注意鉴别^[8]。在儿科败血症病原菌中,革兰阳性菌比例逐年增加,其原因之一可能与针对革兰阴性菌的头孢二代和头孢三代抗生素的大量使用有关^[9],其次可能和小儿机体抵抗力较低,导致条件致病菌的增加有关。细菌耐药已成为一个全球性的问题,同时它还具有地区性。不合理使用抗生素包括随意延长抗生素的使用时间和合用多种抗生素,使耐药菌株的产生概率上升。本研究血培养分离菌株中对头孢唑林、氨苄西林、青霉素、苯唑西林等耐药率较高,并且逐渐增加,而对左氧氟沙星、庆大霉素、复方磺胺甲噁唑等耐药性增加不明显,可能和儿科此类药物应用较少有关。金黄色葡萄球菌中 MRSA 检出率前 3 年为 46.7%,后 3 年则为 81.8%; CNS 中 MRCNS 检出率前 3 年为 81.1%,后 3 年则为 89.2%,稍高于汪复等^[10]报道,可能和本地区的用药习惯有关。未见耐万古霉素菌株报告,由于万古霉素对细菌的细胞壁合成、细胞膜通透性及蛋白质合成均有抑制作用,故其抗菌活性较高^[11]。MRSA 和 MRCNS 也常同时对大环内酯类、氟喹诺酮类、氨基糖苷类等多种抗生素耐药,糖肽类抗生素(如万古霉素、去甲万古霉素等)已成为临床治疗 MRSA 所致严重感染的唯一选择。在大量应用万古霉素的选择压力下,已出现多例对万古霉素耐药的金黄色葡萄球菌^[12]。

本次调查的大肠埃希菌和克雷伯杆菌产 ESBLs 率前 3 年分别为 52.6%、33.3%,后 3 年分别为 71.0%、75.0%,对头孢唑林、氨苄西林等耐药率较高,而对哌拉西林/他唑巴坦及亚胺培南耐药率较低,但是近 3 年来耐药率也明显上升。大肠埃希菌和肺炎克雷伯杆菌是产 ESBLs 的代表菌株,产酶率各地报道差异较大,在 1.0%~88.0%^[13]。产 ESBLs 可水解青霉素、头孢菌素一至四代及单胺类抗生素,且产 ESBLs 菌株往往可以同时携带对氨基糖苷类、喹诺酮类多重耐药基因。可被酶抑制剂抑制,但不水解头霉烯类抗生素和碳青霉烯类抗生素。

因此,碳青霉烯类(亚胺培南、美罗培南)和头霉烯类(头孢西丁)是对产 ESBLs 细菌稳定的抗菌药物,加酶抑制剂类抗菌药物(哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦)对其效果也较好。

儿科败血症主要致病菌为革兰阳性菌,经验性选择抗生素时应尽量减少使用广谱抗生素及三代头孢菌素,侧重与对革兰阳性菌的治疗,待血培养结果再根据药敏试验结果更改抗生素。对于临床疑似败血症患儿应尽早做血培养检查。要避免把万古霉素作为一线药物使用,以减少和减缓万古霉素耐药株的出现。对明确是革兰阴性菌感染的败血症可选择一些加酶抑制剂类抗生素如哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦等。临床可以有规律地轮换使用抗生素,可以减少耐药菌的产生。

[参 考 文 献]

- [1] National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial testing [J]. Ninth informational supplement [S]. NCCLS 2005: 32-36.
- [2] 李宏伟,郑华,董淑萍. 血培养标本的细菌分布和耐药情况分析[J]. 中外医学研究 2010, 8(29): 85.
- [3] 刘亚琼,余静,陈佳,等. 小儿败血症 62 例细菌耐药性及临床特征分析[J]. 中国误诊学杂志 2009, 9(1): 161-162.
- [4] 许宏,董芳,徐樾魏,等. 患儿血培养检出病原菌的分布及耐药性分析[J]. 中国实验诊断学 2009, 13(6): 809-811.
- [5] 卢建明,余建申,夏海,等. 184 例小儿败血症细菌学分布及耐药性分析[J]. 中国实验诊断学 2010, 14(2): 279-281.
- [6] 张爱荣. 小儿败血症细菌耐药性分析[J]. 中原医刊 2007, 34(17): 86-87.
- [7] 蒋泓宇,杨美云,鄢硕平. 2 260 例败血症患儿血液细菌培养及耐药性分析[J]. 海峡预防医学杂志 2007, 13(3): 87-88.
- [8] 杨晓华,谭楠,林爱心,等. 中山地区小儿血培养病原菌分布及耐药性分析[J]. 中国微生态学杂志 2010, 22(8): 710-713.
- [9] Libebowitz LD, Slabbert M, Huisamen A. National surveillance program on susceptibility patterns of respiratory pathogens in South Africa: moxifloxacin compared with eight other antimicrobial agents [J]. J Clin Pathol 2003, 56(5): 345-347.
- [10] 汪复,朱德妹,胡付品,等. 2009 年中国 CHINET 细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志 2010, 10(5): 325-334.
- [11] 方红,李秀云,王宏伟,等. 湖北地区 1999~2004 年儿科败血症病原菌变迁及耐药性分析[J]. 医药导报 2006, 25(12): 1323-1325.
- [12] Appelbaum PC. The emergence of vancomycin-intermediate and vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* [J]. Clin Microbiol Infect 2006, 12(Suppl 1): 16-23.
- [13] Ko CS, Sung JY, Koo SH, et al. Prevalence of extended-spectrum β -lactamases in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* from Daejeon [J]. Korean J Lab Med 2007, 27(5): 344-350.

(本文编辑 章新生)