

·细菌耐药专题·

224例肺炎链球菌感染患儿临床特征及耐药分析

韩菲¹ 戴锦程² 孙杭² 谈华² 刘雪梅²

【摘要】目的 分析儿童感染肺炎链球菌的临床特征及其耐药特征。**方法** 随机选择2015年1月至2018年4月于南京医科大学附属儿童医院门诊确诊感染肺炎链球菌的224例患儿临床资料。分析患儿年龄分布,肺炎链球菌感染季节分布、血清分型以及对抗菌药物耐药性等。**结果** 1个月~1岁患儿肺炎链球菌感染发生率为56.25% (126/224),显著高于1~3岁 (23.21%, 52/224) 和3~7岁患儿 (20.54%, 46/224),差异均有统计学意义 ($\chi^2 = 51.045, 60.398, P$ 均 < 0.001);冬季患儿肺炎链球菌感染率 (52.67%, 118/224) 显著高于春季 (20.09%, 45/224)、夏季 (12.95%, 29/224) 和秋季 (14.28%, 32/224),差异有统计学意义 ($\chi^2 = 51.392, 80.200, 74.126, P$ 均 < 0.001)。2014年至2017年患儿肺炎链球菌感染率差异无统计学意义 ($\chi^2 = 5.191, P = 0.158$)。224株肺炎链球菌共涉及11个血清型/群,主要分布于19F、19A、14型、9V、23F、6B、8型、7F、7A和其他等,另有11株未能分型。不同血清型肺炎链球菌对青霉素的耐药性不同,青霉素(脑膜炎)的不敏感率高达75.00% (52/68),显著高于青霉素(非脑膜炎) [56.41% (88/156)],差异有统计学意义 ($\chi^2 = 69.142, P < 0.001$)。患儿所感染肺炎链球菌对红霉素、复方新诺明和克林霉素耐药率分别为84.82% (190/224)、78.13% (175/224) 和75.89% (170/224);而对万古霉素和氯霉素敏感率分别为100.00% (224/224)、96.44% (216/224)。**结论** 明确儿童感染肺炎链球菌好发年龄、季节、血清分布与耐药性差异,有利于指导临床合理应用抗菌药物。

【关键词】 儿童;肺炎链球菌;临床特征;耐药性;敏感性

Clinical characteristics and drug resistance analysis of 224 children with *Streptococcus pneumoniae* infection Han Fei¹, Dai Jincheng², Sun Hang², Tan Hua², Liu Xuemei². ¹Department of Pathology, ²Department of Clinical Laboratory, Children's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing 210008, China

Corresponding author: Dai Jincheng, Email: 365458591@qq.com

【Abstract】Objective To investigate the clinical characteristics and drug resistance of children infected with *Streptococcus pneumoniae*. **Methods** The clinical data of 224 cases with *Streptococcus pneumoniae* infection were selected by random sampling from January 2015 to April 2018 in the Outpatient Department of Children's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University. The age distribution of children with *Streptococcus pneumoniae* infection, the seasonal distribution, serum types and the drug resistance to antibiotics of *Streptococcus pneumoniae* were analyzed, respectively. **Results** The incidence of *Streptococcus pneumoniae* infection among children aged 1 month to 1 year old was 56.25% (126/224), which was significantly higher than that of cases aged 1-3 years old (23.21%, 52/224) and 3-7 years old (20.54%, 46/224), both with significant differences ($\chi^2 = 51.045, 60.398$; both $P < 0.001$). The rate of cases with *Streptococcus pneumoniae* infection in winter (52.67%, 118/224) was significantly higher than that in spring (20.09%, 45/224), summer (12.95%, 29/224) and autumn (14.28%, 32/224), with significant differences ($\chi^2 = 51.392, 80.200, 74.126$; all $P < 0.001$). There was no significant difference in the annual incidence of *Streptococcus pneumoniae* infection from 2014 to 2017 ($\chi^2 = 5.191, P = 0.158$). The 224 *Streptococcus*

pneumoniae strains involved 11 serotypes/groups, mainly distributed in 19F, 19A, 14, 9V, 23F, 6B, 8, 7F, 7A and others, while 11 strains could not be classified. Different serotypes were resistant to penicillin, and the insensitivity rate of penicillin (meningitis) was 75.00%. Different serotypes had different resistance to penicillin, and the insensitivity rate of penicillin (meningitis) was 75.00% (52/68), which was significantly higher than that of penicillin (non-meningitis)[56.41% (88/156)], with significant difference ($\chi^2 = 69.142$, $P < 0.001$). The resistance rates of *Streptococcus pneumoniae* to erythromycin, compound norepinephrine and clindamycin were 84.82% (190/224), 78.13% (175/224) and 75.89% (170/224), respectively. But the sensitivity rates to vancomycin and chloramphenicol were 100.00% (224/224) and 96.44% (216/224), respectively. **Conclusions** The clinical characteristics of age, season, serum distribution and drug resistance in children with *Streptococcus pneumoniae* infection were helpful to guide the clinical and rational application of the antibacterial drugs.

【Key words】 Children; *Streptococcus pneumoniae*; Serotype distribution; Drug resistance; Sensitivity

肺炎链球菌是儿童易感致病菌中最为常见的病原菌之一,常引起儿童肺炎和脑膜炎等疾病^[1-2]。肺炎链球菌不仅可经呼吸道进行自体转移,也可经飞沫、分泌物传播,主要危害儿童和老年人,在其机体免疫功能减弱时,易引起鼻窦炎、肺炎、脑膜炎和中耳炎等严重侵袭性疾病^[3-4]。在发展中国家,肺炎链球菌感染是<5岁儿童死亡的主要原因之一^[5]。虽然肺炎链球菌相关新的抗菌药物和疫苗在不断研发,但不同区域的肺炎链球菌具有耐药性差异^[6]。本研究分析南京医科大学附属儿童医院儿科2015年1月至2018年4月收治的感染肺炎链球菌患儿的病例资料,旨在探讨肺炎链球菌感染患儿的年龄、季节分布,感染肺炎链球菌的血清分型以及对抗菌药物耐药性等临床特征,为临床诊治和预防肺炎链球菌感染提供参考,现报道如下。

资料与方法

一、一般资料

筛选2015年1月至2018年4月南京医科大学附属儿童医院门诊收治的因急性疾病入院患儿共4 480例,其中男2 004例,女2 476例;年龄1个月~7岁;患儿均为急性入院,症状为发热(39℃~40℃)和咳嗽等。排除肺结核、肺水肿以及肺不张等患儿。

二、方法

1. 标本采集:患儿入院后均于未给予抗菌药物治疗前,使用无菌吸痰管吸取咽喉部痰液,送细菌室培养。

2. 细菌培养鉴定:采用Vitek-32型全自动微生物鉴定系统(生物梅里埃,法国)鉴定分析仪及药敏分析系统,将合格的镜检痰样本接种于血琼脂平

板(安途生物有限公司),在5% CO₂恒温35℃培养48 h。按照《全国临床检验操作规程》^[7]鉴定培养菌落。其中分离菌株全部为非重复菌株,每位患者仅进行1次分离株。

3. 细菌血清分型:肺炎链球菌感染样本符合《儿童肺炎链球菌性疾病防治技术指南》^[8],将待测肺炎链球菌按照肺炎链球菌简易棋盘分型实验与荚膜肿胀实验进行抗血清细分为不同的血清型。培养基购自青岛日水生物技术有限公司提供。

4. 药物敏感性试验:采用美国临床和实验室标准协会^[9]推荐的琼脂稀释法测定抗菌药物的敏感性(英国OXOID公司提供抗菌药敏试验纸和E-test试纸条)。其中报告结果分为耐药、中介和敏感^[9]。青霉素最低抑菌浓度值(minimum inhibition concentration, MIC)₅₀ > 4.0, MIC₉₀ > 4.0;红霉素MIC₅₀ > 32.0, MIC₉₀ > 32.0;复方新诺明MIC₅₀ > 0.5, MIC₉₀ > 4.0;克林霉素MIC₅₀ > 2.0, MIC₉₀ > 2.0;万古霉素MIC₅₀ = 0.5, MIC₉₀ = 0.5;氯霉素MIC₅₀ = 4.0, MIC₉₀ > 8.0。

敏感:敏感表明该菌株所致感染可以此种抗微生物药物常规剂量进行治疗,且治疗有效,常规剂量达到的平均血药浓度超过细菌的MIC 5倍以上,除非存在禁忌证。中介:中介类包括这些菌株,即其MIC接近于血液和组织中通常可达到的水平,而治疗反应率可能低于敏感株。耐药:用常规用量治疗不能抑制细菌的生长, MIC高于药物在血液、体液中可能达到的浓度。

三、统计学处理

采用SPSS 16.0软件进行数据分析,患者肺炎链球菌检出率、血清型以及对抗菌药物耐药性为计数资料,采用Pearson χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有

统计学意义。

结 果

一、224例肺炎链球菌感染患儿年龄、季节和年份分布

收集2015年1月至2018年4月于南京医科大学附属儿童医院门诊4 480例急性疾病入院患儿，最终确诊感染肺炎链球菌患儿224例（5.00%）。年龄分布：1个月~1岁患儿肺炎链球菌感染率为56.25%（126/224），显著高于1~3岁和3~7岁患儿，差异均有统计学意义（ $\chi^2 = 51.045$ 、60.398， P 均 < 0.001 ）；冬季患儿肺炎链球菌感染率显著高于春季、夏季和秋季（ $\chi^2 = 51.392$ 、80.200、74.126， P 均 < 0.001 ）；2014年、2015年、2016年、2017年患儿肺炎链球菌感染率差异无统计学意义（ $\chi^2 = 5.191$ 、 $P = 0.158$ ），见表1。

二、肺炎链球菌分离株血清型分布

所分离的224株肺炎链球菌共涉及11个血清型/群，主要分布为19F、19A、14型、9V、23F、6B、8型、7F、7A和其他型别等，另有11株未能

分型。7价肺炎球菌结合疫苗疫苗（pneumococcal 7-valent conjugate vaccine，PCV7）用于婴幼儿主动免疫，以预防此疫苗包括的7种血清型（9V、14型、19F、6B、23F）肺炎球菌感染所致侵袭性疾病。本研究所分离的224株肺炎链球菌PCV7所覆盖的血清分型占58.94%（132/224），见表2。提示7价肺炎链球菌结合疫苗对本研究入组患儿所分离肺炎链球菌血清型覆盖率较高。

三、患儿分离肺炎链球菌对常用抗菌药物的耐药性

患儿所分离肺炎链球菌对青霉素的耐药性不同，脑膜炎患儿对青霉素的耐药率高达75.00%（52/68），显著高于非脑膜炎患儿[56.41%（88/156）]，差异有统计学意义（ $\chi^2 = 69.142$ 、 $P < 0.001$ ）。所分离肺炎链球菌对红霉素、复方新诺明和克林霉素耐药率分别为84.82%（190/224）和78.13%（175/224）和75.89%（170/224）；而对万古霉素和氯霉素的敏感率分别为100.00%（224/224）、96.44%（216/224）。

表 1 224 例肺炎链球菌感染患儿年龄、季节和年份分布

指标	株数	感染率（%）
年龄		
1个月~1岁	126	56.25
1~3岁	52	23.21
3~7岁	46	20.54
χ^2 值		79.767
P 值		< 0.001
季节		
春季	45	20.09
夏季	29	12.95
秋季	32	14.28
冬季	118	52.67
χ^2 值		125.476
P 值		< 0.001
年度		
2014年	55	24.55
2015年	48	21.43
2016年	53	23.66
2017年	68	30.35
χ^2 值		5.191
P 值		0.158

表 2 肺炎链球菌临床分离株的血清型分布

血清型/群	株数	发生率（%）
19F	46	20.54
19A	38	16.96
14型	31	13.84
9V	25	11.16
23F	18	8.04
6B	12	5.36
8型	16	7.14
7F	9	4.02
7A	7	3.12
其他型别	11	4.91
未分型	11	4.91
合计	224	100.00

表 3 所分离 224 株肺炎链球菌对常用抗菌药物的耐药性

抗菌药物	株数	耐药（%）	中介（%）	敏感（%）
青霉素（脑膜炎）	68	75.00	10.29	14.71
青霉素（非脑膜炎）	156	56.41	6.42	37.17
红霉素	224	84.82	3.13	12.05
复方新诺明	224	78.13	6.70	15.17
克林霉素	224	75.89	3.13	20.98
万古霉素	224	0.00	0.00	100.00
氯霉素	224	2.23	1.33	96.44

讨 论

近年来,我国抗菌药物滥用日趋严重,随着临床上抗菌药物的大量应用,儿童感染肺炎链球菌多重耐药率逐渐升高,导致相关感染性疾病控制难度增大,现已成为全球性问题^[10-11]。青霉素等作为治疗肺炎链球菌感染长期有效的抗菌药物,因近年来大量不合理使用,耐青霉素菌株显著上升^[12-14]。有研究显示,亚洲11个国家所分离肺炎链球菌对青霉素的不敏感性>50%^[15-16],故筛查肺炎链球菌血清型分布对提高疫苗覆盖率,指导选择不同效价疫苗十分重要,但肺炎链球菌感染的临床特征存在显著的地域、年龄和时间(季节)差异^[17]。本研究显示,1个月~1岁患儿肺炎链球菌感染率显著高于1~3岁和3~7岁患儿,提示低龄儿童感染率较高,为易感人群;患儿冬季感染肺炎链球菌发生率显著高于春季、夏季和秋季,与徐妍凌等^[18]和邓素翰等^[19]研究一致。本研究显示,2014年至2017年患儿肺炎链球菌感染率差异无统计学意义,提示年份对儿童感染肺炎链球菌并无显著影响。

研究肺炎链球菌血清分型对于合理指导疫苗选择意义重大,目前全世界已发现肺炎链球菌可分46个血清群,90个血清型,而其中与侵袭性肺炎链球菌病相关的血清型仅有20余种。肺炎链球菌对青霉素的耐药机制可能与青霉素结合蛋白结构变异, β -内酰胺类抗菌药物亲和性降低有关,导致肺炎链球菌对抗菌药物耐药性存在显著统计学差异^[21]。葛玲丽等^[24]研究显示肺炎链球菌对红霉素和克林霉素耐药率均>90%,肺炎链球菌对头孢曲松的耐药率呈逐年上升趋势。本研究显示,不同血清型对青霉素的耐药性不同,青霉素(脑膜炎)的不敏感率显著高于青霉素(非脑膜炎),与葛玲丽等^[24]研究一致。青霉素等 β -内酰胺类抗菌药物是治疗肺炎链球菌感染的首选,但随着抗菌药物的大量使用和长期经验性用药,导致耐青霉素肺炎链球菌菌株和耐多药菌株持续增加。虽然肺炎链球菌血清型是制备疫苗的基础,但世界范围内青霉素耐药菌株和多重耐药菌株限于几个特定的血清型,大部分青霉素存在中度耐药菌株,同时致病性血清型分布存在时间、地区和人群差异^[22]。此外,肺炎链球菌耐青霉素的机制也可能因克隆传播或基因水平转移所致,个别地区耐药克隆的进化可以是独立的,即通过水平基因的转移从其他链球菌中获得耐药的基因片段^[23]。

目前肺炎链球菌对红霉素等大环内酯类抗菌药物的耐药性已相当严重,耐药机制主要为erm B基因和mef A基因介导所致。本研究发现所分离肺炎链球菌对红霉素、复方新诺明和克林霉素耐药率均高于75.00%;而万古霉素和氯霉素敏感率分别为100.00%和96.44%;故本地区治疗感染肺炎链球菌患儿不建议采用经验性应用大环内酯类抗菌药物。

多项流行病学研究表明,全世界约90%肺炎患者因主要的16种血清型肺炎链球菌感染所致,不同地区、不同年龄分布等因素均可能导致肺炎链球菌血清型分布存在差异^[19]。本研究显示,224株肺炎链球菌共涉及11个血清型/群,主要分布于19F、19A、14型、9V、23F、6B、8型、7F、7A和其他等,主要分离株血清分型与陈炯等^[25]研究一致,但对应的临床特征比例存在一定差异,这可能因地区分布不同所致,故相关部门应提前做好筛查人群中肺炎链球菌血清分型分布,计算肺炎疫苗所包含血清型比例,提高疫苗覆盖率,提高儿童的主动防御能力。

综上,儿童肺炎链球菌耐药性已十分严峻,尤其是多重耐药现象,故应综合考虑患儿病情及其本地区肺炎链球菌血清分布与耐药性,并尽量根据细菌培养与药敏试验来合理选用抗菌药物。

参 考 文 献

- [1] 丁燕玲,徐少林,侯云生,等.儿童感染肺炎链球菌的耐药性分析[J].中国妇幼保健,2017,32(2):295-297.
- [2] 金亮,李达,王勇雁,等.2012-2016金黄色葡萄球菌和肺炎链球菌分布及耐药趋势分析[J].临床输血与检验,2018,20(1):68-72.
- [3] 潘庭荣,黄梅,陈远平,等.肺炎链球菌血清学,PFGE型别与流行和耐药的关联性分析[J].检验医学与临床,2017,14(11):1547-1549.
- [4] 方潮,陈学军,周明明,等.2016年九家儿童医院肺炎链球菌感染的临床特征及分离株药物敏感性分析[J].中华儿科杂志,2018,56(8):582-586.
- [5] 张小倩,李辉,胡玥,等.2种形态肺炎链球菌感染特点和耐药性分析[J].现代预防医学,2016,43(2):325-326,332.
- [6] 中华医学会儿科学分会.儿童肺炎链球菌性疾病防治技术指南(2009年版)[J].中华儿科杂志,2010,48(2):104-111.
- [7] 卫生部医政司.全国临床检验操作规程[M].南京:东南大学出版社,1991:754-762.
- [8] 彭黎明,周林涛.美国临床实验室标准化委员会更名为临床和实验室标准协会[J].中华检验医学杂志,2005,28(8):875-876.
- [9] Fothergill AW. Antifungal susceptibility testing: Clinical Laboratory and Standards Institute (CLSI) Methods[M]//Interactions of Yeasts, Moulds, and Antifungal Agents. Humana Press:2012.
- [10] 李正秋,刘兰香,刘云花,等.小儿感染肺炎链球菌的分布特点及耐药性分析[J].中国医师杂志,2016,18(3):439-441.
- [11] 苏楠,韩星,杨悍墨,等.中国内地儿童侵袭性肺炎链球菌感染血清型的分布特征[J].中华医学杂志,2016,96(18):1465-1469.