

2019至2020年西安儿童医院儿童细菌感染分布和耐药监测分析

王军¹ 孙芳² 蔡慧君³ 刘瑞清¹ 袁娟¹ 徐鹏飞¹ 张玉凤¹ 孙欣荣¹

【摘要】目的 了解西安儿童医院儿童细菌感染的病原分布特点和耐药现状,以指导抗菌药物的应用并预防多重耐药菌(MDROs)的产生。**方法** 收集2019年1月至2020年12月西安市儿童医院住院患儿临床分离的菌株,对菌株临床分布特点及耐药性进行分析,并与全国监测数据进行比较。**结果** 共分离出菌株9 044株,检出数居前5位依次为凝固酶阴性葡萄球菌(CNS)、大肠埃希菌(Eco)、化脓性链球菌(Spy)、金黄色葡萄球菌(Sau)和嗜麦芽窄食单胞菌(Sma),分别占14.3%(1 291/9 044)、10.3%(920/9 044)、9.6%(870/9 044)、9.0%(822/9 044)和5.6%(507/9 044)。重点耐药菌中耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)、红霉素耐药肺炎链球菌(ERSP)、碳青霉烯耐药铜绿假单胞菌(CR-Pae)检出率分别为30.1%、92.1%和14.2%,低于全国水平(35.0%、98.8%和23.2%),差异均有统计学意义($\chi^2 = 7.89$ 、 $P = 0.01$, $\chi^2 = 75.98$ 、 $P < 0.001$, $\chi^2 = 10.12$ 、 $P < 0.001$),而耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌(MRCNS)和碳青霉烯耐药鲍曼不动杆菌(CR-Aba)检出率分别为81.8%和68.9%,均高于全国水平(76.4%和54.0%),差异均有统计学意义($\chi^2 = 4.78$ 、 $P = 0.03$, $\chi^2 = 11.53$ 、 $P < 0.001$)。共检出MDROs 920株,检出率为10.2%(920/9 044),最常见的依次为Eco[47.4%(436/920)]、Sau[23.7%(218/920)]和Kpn[13.2%(121/920)];主要分离自脓液[46.1%(424/920)]、呼吸道[28.9%(266/920)]和血液[11.1%(102/920)]。分离细菌对多种抗菌药物呈现不同程度的耐药性,部分菌株耐药率与全国监测数据差异较大,其中Sau和CNS对克林霉素耐药率分别为67.8%(564/832)和65.0%(724/1 114),显著高于全国监测数据[30.9%(2 645/8 561)和25.5%(1 409/5 524)]($\chi^2 = 458.8$ 、662.7, P 均 < 0.001);Eco对头孢吡肟、亚胺培南和美罗培南耐药率分别为14.4%(135/935),1.7%(16/935)和1.2%(11/935),显著低于全国水平[22.8%(2 181/9 567),3.2%(306/9 567)和4.2%(402/9 567)]($\chi^2 = 34.62$ 、 $P < 0.001$, $\chi^2 = 6.34$ 、 $P = 0.01$, $\chi^2 = 20.64$ 、 $P < 0.001$);Aba对头孢他啶、亚胺培南耐药率分别为65.2%(88/135)和62.5%(84/135),显著高于全国水平[53.4%(1 621/3 036)和51.9%(1 576/3 036)]($\chi^2 = 7.23$ 、 $P = 0.01$, $\chi^2 = 5.51$ 、 $P = 0.02$);Pae对哌拉西林、头孢他啶、头孢吡肟、美罗培南耐药率分别为8.6%(20/233),7.7%(18/233),2.7%(6/233)和8.7%(20/233),显著低于监测数据[15.2%(508/3 344),14.0%(468/3 344),10.2%(341/3 344)和20.0%(669/3 344)],差异有统计学意义($\chi^2 = 7.56$ 、 $P = 0.01$, $\chi^2 = 7.29$ 、 $P = 0.01$, $\chi^2 = 14.45$ 、 $P < 0.001$, $\chi^2 = 18.27$ 、 $P < 0.001$)。**结论** 本院儿童感染性疾病常见细菌分布及对多种抗菌药物的耐药率如Sau和CNS对克林霉素,Eco对头孢吡肟、碳青霉烯类抗菌药物,Aba对头孢他啶、亚胺培南以及Pae对 β -内酰胺类和碳青霉烯类抗菌药物的耐药性与全国监测水平差异较大,需进一步加强对重点耐药菌如MRCNS、CR-Aba的感染防控,针对本地区细菌感染特点合理应用抗菌药物,对于降低感染率和院内感染播散有重要意义。

【关键词】 细菌感染;分布;多重耐药;儿童

Analysis of bacterial infection and antimicrobial resistance profile of clinical isolates of children in Xi'an Children's Hospital from 2019 to 2020 Wang Jun¹, Sun Fang², Cai Huijun³, Liu Ruiqing¹, Yuan Juan¹,

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2022.02.003

基金项目: 陕西省重点研发计划项目(No. 2020SF-183)

作者单位: 710004 西安市, 西安市儿童医院感染二科¹、呼吸一科²、检验科³

通信作者: 孙欣荣, Email: 13720533916@163.com

Xu Pengfei¹, Zhang Yufeng¹, Sun Xinrong¹. ¹The 2nd Department of Infectious Diseases, ²The 1st Department of Respiratory, ³Department of Medical Laboratory, Xi'an Children's Hospital, Xi'an 710003, China

Corresponding author: Sun Xinrong, Email: 13720533916@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the distribution and antimicrobial resistance profiles of bacterial infections among children in Xi'an Children's Hospital, and to guide the reasonable use of antibiotics and precaution of multi-drug-resistant organisms (MDROs). **Methods** The clinical culture specimens of hospitalized children in Xi'an Children's Hospital from January 2019 to December 2020 were isolated, and the distribution and drug resistance were analyzed, retrospectively, which were compared with the national surveillance data. **Results** Total of 9 044 isolates were collected. The top-five pathogens were coagulase negative *Staphylococci* (CNS), *Escherichia coli* (Eco), *Streptococcus pyogenes* (Spy), *Staphylococcus aureus* (Sau) and *Stenotrophomonas maltophilia* (Sma), the proportions were 14.3%, 10.3%, 9.6%, 9.0% and 5.6%, respectively. The detection rates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), erythromycin-resistant *Streptococcus pneumoniae* (ERSP) and Carbapenem-resistance *Pseudomonas aeruginosa* (CR-Pae) were 30.1%, 92.1%, and 14.2%, which were significantly lower than the national rates of 35.0%, 98.8% and 23.2% ($\chi^2 = 7.89$, $P = 0.01$; $\chi^2 = 75.98$, $P < 0.001$; $\chi^2 = 10.12$, $P < 0.001$); while the rates of methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci (MRCNS) and carbapenem-resistance *Acinetobacter baumannii* (CR-Aba) were 81.8% and 68.9%, which were higher than the national rates of 76.4% and 54.0% ($\chi^2 = 4.78$, $P = 0.03$; $\chi^2 = 11.53$, $P < 0.001$). The average detection rate of MDROs was 10.2% (920/9 044), and the most common strains of MDROs were Eco [47.4% (436/920)], Sau [23.7% (218/920)] and Kpn [13.2% (121/920)]. The main sources of MODRs were pus [46.1% (424/920)], respiratory tract [28.9% (266/920)] and blood [11.1% (102/920)]. The strains were highly resistant to many kinds of antibiotics, some drug resistance rates were significantly different from the national surveillance levels. The prevalence of resistance of Sau and CNS against clindamycin were 67.8% (564/832) and 65.0% (724/1 114), respectively, which were significantly higher than those of the national rates [30.9% (2 645/8 561) and 25.5% (1 409/5 524)], with significant differences ($\chi^2 = 458.8$, 662.7, both $P < 0.001$); the resistance rates of Eco were as the following: 14.4% (135/935) to cefepime, 1.7% (16/935) to imipenem, 1.2% (11/935) to meropenem, which were significantly lower than those of the national levels [22.8% (2 181/9 567), 3.2% (306/9 567) and 4.2% (402/9 567)], respectively, with significant differences ($\chi^2 = 34.62$, $P < 0.001$; $\chi^2 = 6.34$, $P = 0.01$; $\chi^2 = 20.64$, $P < 0.001$); resistance rates of Aba to ceftazidime and imipenem were 65.2% (88/135) and 62.5% (84/135), significantly higher than those of national surveillance levels [53.4% (1 621/3 036) and 51.9% (1 576/3 036)] ($\chi^2 = 7.23$, $P = 0.01$; $\chi^2 = 5.51$, $P = 0.02$); the resistance rates of Pae to piperacillin, ceftazidime, cefepime and meropenem were 8.6% (20/233), 7.7% (18/233), 2.7% (6/233) and 8.7% (20/233), respectively, significantly lower than those of the national surveillance rates [15.2% (508/3 344), 14.0% (468/3 344), 10.2% (341/3 344) and 20.0% (669/3 344)], with significant differences ($\chi^2 = 7.56$, $P = 0.01$; $\chi^2 = 7.29$, $P = 0.01$; $\chi^2 = 14.45$, $P < 0.001$; $\chi^2 = 18.27$, $P < 0.001$). **Conclusions** The distribution and rates of antimicrobial resistance profiles of bacterial in our hospital were different from the national level, especially the resistance rates of Sau and CNS to clindamycin, Eco to cefepime and carbapenem antibiotics, Aba to ceftazidime and imipenem, Pae to β -lactam and carbapenem antibiotics differed significantly from the national surveillance levels. Therefore, the prevention and control of MRCNS and CR-ABA should be strengthened, and antibiotics should be used rationally according to the characteristics of our region to reduce the infection rate and nosocomial infection.

【Key words】 Bacteria infection; Distribution; Multidrug resistance; Children

感染性疾病是儿童最为常见的疾病之一，抗感染药物的广泛应用所导致细菌耐药问题日益严峻，尤其多重耐药菌（multi-drug resistant organisms, MDROs）感染对儿童生命健康造成严

重威胁^[1]。虽然中国儿童细菌感染病原学及耐药监测协作组（Chinese Inspect Survey of Pediatric Consortium, ISPED）定期发布儿童感染细菌及耐药性的全国综合监测数据用以指导儿科临床诊

治,但各地常见疾病谱、病原菌以及耐药性等亦存在差异,故全国性数据可能并不能全面真实地反映本地区情况。近年来,我国先后制定多个MDROs医院感染与预防专家共识^[2-5],2021年国家卫生健康委员会关于进一步加强抗微生物药物管理遏制耐药工作的通知中要求根据本机构耐药微生物流行病学特征,实施耐药微生物感染的个性化循证防控措施。因此,本研究对中国儿童细菌耐药监测组西安地区唯一成员单位——西安市儿童医院(全国儿童细菌耐药监测组11所三甲儿童医院中唯一一家西北地区儿童医院,基本可代表西安市儿童细菌耐药情况)2019年1月至2020年12月所监测的重点细菌感染分布特点及耐药性进行回顾性分析,并与全国监测数据进行比较,旨在了解本地区住院患儿细菌感染特点;同时根据本地区耐药微生物流行病学特征,实施符合本地区的循证防治措施,为本地区儿童抗菌药物的合理使用和耐药菌防控提供有益参考,现报道如下。

资料和方法

一、菌株来源

收集西安市儿童医院2019年1月1日至2020年12月31日住院患儿的临床培养标本,来源主要为血液、上下呼吸道分泌物、伤口分泌物/脓液、粪便、尿液和胸腹腔穿刺液、关节积液等无菌体液,排除污染菌和同一患者检出的重复菌株。

二、细菌鉴定及药物敏感试验

1. 细菌的分离和培养:细菌分离按照《全国临床检验操作规程》第3版,参照微生物检验诊断的常规方法进行,采用德国布鲁克微生物质谱仪进行细菌鉴定。质控标准菌株采用金黄色葡萄球菌(ATCC29213)、粪肠球菌(ATCC29212)、大肠埃希菌(ATCC25922)和铜绿假单胞菌(ATCC27853)。

2. 抗菌药物敏感试验:具有K-B折点和(或)最低抑菌浓度MIC-折点的细菌均采用纸片扩散法(温州康泰生物科技有限公司)和(或)微量肉汤稀释法(法国VITEK自动细菌药敏分析仪)进行药物敏感性分析,采用E-test(温州康泰生物科技有限公司)检测肺炎链球菌对青霉素的敏感性作为补充,药物敏感试验结果参照2018年美国临床实验室标准化委员会CLSI M100-S28推荐的

折点标准进行判读。质控菌株采用金黄色葡萄球菌(ATCC29213)、大肠埃希菌(ATCC25922)和铜绿假单胞菌(ATCC27853)。

3. 全国数据来源于我国儿童细菌耐药监测组(inspect survey of pediatric consortium, ISPED)发布的2019年儿童细菌耐药监测数据^[6]。

三、统计学处理

采用Whonet 5.6软件对数据进行统计;采用SPSS 18.0软件对耐药率进行统计分析,计数资料用[例(%)]表示,与全国主要耐药菌检出率以及细菌对抗菌药物耐药率的比较采用Pearson卡方检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、检出细菌分布

剔除重复菌株后,2019年和2020年本院送检培养标本总数为126 085份,共检出细菌9 044株,培养阳性率为7.17%。检出细菌中主要病原为凝固酶阴性葡萄球菌(*Coagulase negative Staphylococci*, CNS)1291株(14.3%),大肠埃希菌(*Escherichia coli*, Eco)935株(10.3%),化脓性链球菌(*Streptococcus pyogenes*, Spy)870株(9.6%),金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*, Sau)811株(9.0%),嗜麦芽窄食单胞菌(*Stenotrophomonas maltophilia*, Sam)507株(5.6%),屎肠球菌(*Enterococcus faecium*, Efa)383株(4.2%),流感嗜血杆菌317株(3.5%),沙门菌292株(3.2%),肺炎克雷伯杆菌259株(2.9%),肺炎链球菌253株(2.8%),铜绿假单胞菌233株(2.6%),鲍曼不动杆菌135株(1.5%)。

ISPED监测数据显示^[6],居前10位的分离菌株依次为大肠埃希菌(12.5%)、肺炎链球菌(11.5%)、流感嗜血杆菌(11.5%)、金黄色葡萄球菌(11.2%)、肺炎克雷伯杆菌(6.9%)、卡他莫拉菌(5.0%)、化脓性链球菌(4.5%)、铜绿假单胞菌(4.4%)、表皮葡萄球菌(4.0%)和鲍曼不动杆菌(4.0%)。

本院所检出的耐药菌中耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)、红霉素耐药肺炎链球菌(erythromycin-resistant *Streptococcus pneumoniae*, ERSP)和碳青霉烯耐药铜绿假单胞菌(carbapenem-resistance

Pseudomonas aeruginosa, CR-Pae) 低于全国儿童耐药菌监测水平 ($\chi^2 = 7.89$ 、 $P = 0.01$, $\chi^2 = 75.98$ 、 $P < 0.001$, $\chi^2 = 10.12$ 、 $P < 0.001$) ; 而甲氧西林耐药凝固酶阴性葡萄球菌 (methicillin-resistant coagulase-negative *Staphylococci*, MRCNS) 和碳青霉烯耐药鲍曼不动杆菌 (carbapenem-resistance *Acinetobacter baumannii*, CR-Aba) 高于全国监测数据平均水平 ($\chi^2 = 4.78$ 、 $P = 0.03$, $\chi^2 = 11.53$ 、 $P < 0.001$) , 见表1。

二、多重耐药菌分布

多重耐药菌 (MDROs) 共检出920株, 检出率为10.2% (920/9 044) , 最常见的为Eco (47.4%)、Sau (23.7%) 和Kpn (13.2%) 。其中脓液标本占46.1% (424/920) , 呼吸道标本占28.9% (266/920) , 血液标本占11.1% (102/920) , 尿液标本占10.4% (96/920) , 脑脊液标本占0.4% (4/920) , 其他无菌体液占3.0% (28/920) , 不同标本来源居前5位的多重耐药菌分布见表2。除上呼吸道以MRSA分离率最高, 下呼吸道以多重耐药Kpn为主外, 脓液、血液、尿液、脑脊液和其他无菌体液均以多重耐药Eco为主, 占比分别为63.9%、42.2%、74.0%、60.0%和32.1%。

检出率最高的前3个科室分别为普外科[31.6% (290/920)] , 新生儿外科[11.5% (106/920)] 和PICU[11.4% (105/920)] 。

三、主要检出细菌的耐药率

1. Sau和CNS耐药监测数据: 葡萄球菌对大环内酯类抗菌药物显著耐药, 其中阿奇霉素耐药率达100.0%, 红霉素耐药率为68.8%~88.4%, 对青霉素G的耐药率高达93.6%~95.5%, 其中Sau对喹诺酮类抗菌药物耐药率 $< 2.0\%$ 。二者对利奈唑胺、万古霉素、替加环素均无耐药性。二者对克林霉素耐药率分别为67.8%和65.0%, 显著高于全国监测数据耐药率[30.9% (2 645/8 561) 和25.5% (1 409/5 524)] , 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 458.8$ 、662.7, P 均 < 0.05) , 见表3。

2. Spn和Efm耐药监测数据: Spn和Efm对红霉素耐药率高, 分别为99.8% (252/253) 和82.6% (316/383) 。肺炎链球菌脑脊液株5株, 非脑脊液株对青霉素、头孢曲松耐药率分别为0.0% (0/248) 和25.8% (64/248) ; 而全国数据显示青霉素不敏感菌株比例为17.1%, 包括1.2% (105/8 717) 耐药和15.9% (1 386/8 717) 中度敏感; 对美罗培南耐药率为23.2% (59/253) ; 未发现对泰利霉素、利奈唑胺、万古霉素、厄他培南、左氧氟沙星耐药。Efm对氨苄西林、环丙沙星、红霉素和四环素耐药率分别为97.3% (372/383) 、83.0% (318/383) 、82.6% (316/383) 和73.5% (281/383) , 对高浓度链霉素、万古霉素、替加环素和利奈唑胺无耐药性。

表1 2019-2020年本院住院患儿主要耐药菌

菌株	株数	耐药菌株 [株 (%)]	全国检出率 (%) ^a	χ^2 值	P 值
凝固酶阴性葡萄球菌	1 291	1 023 (81.80)	76.40 (4 420/5 524)	4.78 ^b	0.03
大肠埃希菌	935	436 (46.60)	—	—	—
		30 (4.10) [*]	3.20 (309/9 567)	0.00 ^b	0.97
金黄色葡萄球菌	811	244 (30.10)	35.00 (2 996/8 561)	7.89 ^b	0.01
肺炎克雷伯杆菌	259	78 (30.10) [*]	—	—	—
		52 (20.10) [#]	18.30 (964/5 255)	0.49 ^b	0.48
肺炎链球菌	253	233 (92.10) [△]	98.80 (8 650/8 755)	75.98 ^c	< 0.001
		0 (0.00) ^{**}	1.20 (105/8 755)	2.12 ^c	0.15
铜绿假单胞菌	233	33 (14.20)	23.20 (775/3 344)	10.12 ^b	< 0.001
鲍曼不动杆菌	135	93 (68.90)	54.00 (1 640/3 036)	11.53 ^b	< 0.001
尿肠球菌	50	0 (0.00)	0.00 (0/1 958)	—	—

注: ^{*}: 碳青霉烯耐药的大肠埃希菌, ^{*}: 产超广谱 β -内酰胺酶肺炎克雷伯杆菌, [#]: CR-Kpn, 碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯杆菌, [△]: 红霉素耐药肺炎链球菌, ^{**}: PRSP (nm), 青霉素耐药肺炎链球菌 (非脑脊液) , 铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌耐药株为碳青霉烯耐药株。^a: 全国检出率数据来源于 ISPED 发布的 2019 年中国儿童细菌耐药监测数据。^b采用 Pearson 卡方检验; ^c采用 Yates 卡方检验。“—”表示无相关数据

表2 本院 920 株多重耐药菌标本来源及病原检出率 [株 (%)]

MODRs	脓液 (424株)		上呼吸道 (33株)		下呼吸道 (233株)		血液 (102株)	
	细菌	株 (%)	细菌	株 (%)	细菌	株 (%)	细菌	株 (%)
第1位	Eco	271 (63.9)	Sau	32 (97.0)	Kpn	64 (27.5)	Eco	43 (42.2)
第2位	Sau	107 (25.2)	Eco	1 (3.0)	Aba	62 (26.6)	Sau	24 (23.5)
第3位	Kpn	15 (3.5)	—	—	Sau	51 (21.9)	Kpn	19 (18.6)
第4位	Aba	11 (2.6)	—	—	Eco	38 (16.3)	Ecl	6 (5.9)
第5位	Ecl	7 (1.7)	—	—	Ecl	9 (3.9)	Kox	5 (4.9)
MODRs	尿液 (96株)		其他无菌体液 ^a (57株)		脑脊液 (5株)			
	细菌	株 (%)	细菌	株 (%)	细菌	株 (%)		
第1位	Eco	71 (74.0)	Eco	18 (32.1)	Eco	3 (60.0)		
第2位	Kpn	17 (17.7)	Kpn	12 (21.4)	Aba	1 (20.0)		
第3位	Ecl	3 (3.1)	Sau	8 (14.2)	Sau	1 (20.0)		
第4位	Efm	2 (2.1)	Ecl	8 (14.2)	—	—		
第5位	Aba	1 (1.0)	Pac	4 (7.1)	—	—		

注: Ecl: 阴沟肠杆菌, Kox: 产酸克雷伯杆菌; ^a: 血液、脑脊液以外的胸水、腹水、心包积液、关节液、骨髓、鞘膜积液、胆汁等; “—”: 无相关数据

表3 Sau 和 CNS 对常见抗菌药物的耐药率 [株 (%)]

抗菌药物	Sau耐药率				CNS耐药率			
	本院	全国	χ^2 值	P值	本院	全国	χ^2 值	P值
	(832株)	(8 561株)			(1 114株)	(5 524株)		
阿奇霉素	832 (100.0)	—	—	—	1 114 (100.0)	—	—	—
青霉素G	795 (95.5)	7 962 (93.0)	7.81	0.01	1 043 (93.6)	5 099 (92.3)	2.34	0.13
红霉素	572 (68.8)	5 368 (62.7)	11.92	< 0.001	985 (88.4)	4 458 (80.7)	37.41	< 0.001
克林霉素	564 (67.8)	2 645 (30.9)	458.87	< 0.001	724 (64.5)	1 409 (25.5)	662.73	< 0.001
苯唑西林	290 (34.9)	2 996 (35.0)	0.01	0.94	926 (83.1)	4 220 (76.4)	24.10	< 0.001
四环素	123 (14.8)	—	—	—	316 (28.4)	—	—	—
复方新诺明	99 (11.9)	788 (9.2)	6.44	0.01	516 (46.3)	2 237 (40.5)	12.95	< 0.001
庆大霉素	37 (4.5)	505 (5.9)	2.94	0.09	84 (7.5)	718 (13.0)	25.99	< 0.001
左旋氧氟沙星	18 (2.2)	419 (4.9)	12.75	< 0.001	303 (27.2)	1 685 (30.5)	4.82	0.03
环丙沙星	16 (1.9)	471 (5.5)	19.75	< 0.001	272 (24.4)	1 530 (27.7)	5.05	0.02
莫西沙星	12 (1.5)	—	—	—	138 (12.4)	—	—	—
利福平	1 (0.1)	86 (1.0)	6.46	0.01	62 (5.6)	436 (7.9)	7.24	0.01
利奈唑胺	0 (0.0)	0 (0.0)	—	—	0 (0.0)	0 (0.0)	—	—
万古霉素	0 (0.0)	0 (0.0)	—	—	1 (0.1)	0 (0.0)	—	0.17 ^a
替加环素	0 (0.0)	0 (0.0)	—	—	0 (0.0)	0 (0.0)	—	—

注: “—”: 无相关数据; ^a: Fisher's 确切概率法, 其余均采用 Pearson 卡方检验

3. 肠杆菌科耐药监测数据: 肠杆菌科中Eco和Kpn对 I ~ III代头孢和加酶抑制剂的耐药率 > 50.0%, 对庆大霉素、环丙沙星和氨曲南的耐药性 > 30.0%。Eco对碳青霉烯类抗菌药物耐药率为0.6%~1.7%, 对替加环素、米诺环素无耐药性; Kpn对碳青霉烯类耐药率高达22.0%, 但对替加环素无耐药性; 对喹诺酮类环丙沙星和左旋氧氟沙星耐药率较低, 分别为11.0%和10.2%。Eco对 I ~ III代头孢和部分加酶抑制剂的耐药率略高于全国水平, 而对头孢吡肟、亚胺培南和美罗培南耐药率分别为14.4% (135/935), 1.7% (16/935) 和1.2% (11/935), 显著低于全国的22.8% (2 181/9 567), 3.2% (306/9 567) 和4.2% (402/9 567) ($\chi^2 = 34.62$ 、 $P < 0.001$, $\chi^2 = 6.34$ 、 $P = 0.01$, $\chi^2 = 20.64$ 、 $P < 0.001$), 见表4~5。

4. Aba和Pae耐药监测数据: Aba对 β -内酰胺类抗菌药物及加酶抑制剂的复合制剂、碳青霉烯类美罗培南和亚胺培南、环丙沙星、阿米卡星及复方新诺明的耐药率 > 50%, 对米诺环素、替加环素耐药率

低, 为9.6% (13/135) 和0.7% (1/135), 其中Aba对头孢他啶、亚胺培南耐药率分别为65.2% (88/135) 和62.5% (84/135), 显著高于全国监测数据[53.4% (1 621/3 036) 和51.9% (1 576/3 036)], 差异均有统计学意义 ($\chi^2 = 7.23$ 、 $P = 0.01$, $\chi^2 = 5.51$ 、 $P = 0.02$); Pae总体耐药性稍好, 对加酶抑制剂的复合制剂替卡西林克拉维酸钾、头孢哌酮舒巴坦、哌拉西林他唑巴坦耐药率为3.7%~14.5%, 对亚胺培南、美罗培南、头孢他啶耐药率为7.7%~12.1%, 对环丙沙星、左旋氧氟沙星、头孢吡肟、阿米卡星、庆大霉素等耐药率均 < 5.0%, 其中Pae对哌拉西林、头孢他啶、头孢吡肟、美罗培南耐药率分别为8.6% (20/233), 7.7% (18/233), 2.7% (6/233) 和8.7% (20/233), 显著低于全国监测数据[15.2% (508/3 344), 14.0% (468/3 344), 10.2% (341/3 344) 和20.0% (669/3 344)], 差异均有统计学意义 ($\chi^2 = 7.56$ 、 $P = 0.01$, $\chi^2 = 7.29$ 、 $P = 0.01$, $\chi^2 = 14.45$ 、 $P < 0.001$, $\chi^2 = 18.27$ 、 $P < 0.001$), 见表6~7。

表4 Eco 对常见抗菌药物的耐药率 [株 (%)]

抗菌药物	本院 (935株)	全国 (9 567株)	χ^2 值	P值
氨苄西林	808 (86.4)	8 094 (84.6)	2.17	0.15
头孢唑啉	656 (70.2)	6 247 (65.3)	8.94	0.00
复方新诺明	565 (60.4)	5 377 (56.2)	6.19	0.01
头孢呋辛	547 (58.5)	5 109 (53.4)	8.92	< 0.001
头孢曲松	537 (57.4)	5 004 (52.3)	8.99	< 0.001
氨苄西林舒巴坦	488 (52.2)	4 286 (44.8)	18.77	< 0.001
庆大霉素	404 (43.2)	3 339 (34.9)	25.63	< 0.001
环丙沙星	346 (37.0)	3 329 (34.8)	1.83	0.18
左旋氧氟沙星	327 (35.0)	2 985 (31.2)	5.61	0.02
氨曲南	319 (34.1)	3 482 (36.4)	1.91	0.17
头孢他啶	221 (23.6)	2 267 (23.7)	0.00	0.97
头孢吡肟	135 (14.4)	2 181 (22.8)	34.62	< 0.001
头孢哌酮舒巴坦	41 (4.4)	708 (7.4)	11.69	< 0.001
阿米卡星	20 (2.1)	124 (1.3)	4.48	0.03
亚胺培南	16 (1.7)	306 (3.2)	6.34	0.01
哌拉西林他唑巴坦	14 (1.5)	373 (3.9)	13.84	< 0.001
美罗培南	11 (1.2)	402 (4.2)	20.64	< 0.001
米诺环素	0 (0.0)	—	—	—
替加环素	0 (0.0)	—	—	—

注: “—”: 无相关数据; 统计学分析均采用 Pearson 卡方检验

表 5 Kpn 对常见抗菌药物的耐药率 [株 (%)]

抗菌药物	本院 (259株)	全国 (5 255株)	χ^2 值	P值
头孢唑啉	172 (66.5)	3 347 (63.7)	0.79	0.37
氨苄西林/舒巴坦	153 (58.9)	3 106 (59.1)	0.00	0.99
头孢呋辛酯	147 (56.7)	—	—	—
头孢呋辛	146 (56.5)	3 164 (60.2)	1.52	0.22
头孢曲松	145 (55.9)	2 948 (56.1)	0.00	0.97
复方新诺明	109 (42.2)	1 960 (37.3)	2.41	0.12
氨曲南	100 (38.6)	2 186 (41.6)	0.91	0.34
头孢他啶	96 (37.1)	2 091 (39.8)	0.77	0.38
头孢吡肟	91 (35.1)	2 007 (38.2)	0.98	0.32
头孢哌酮/舒巴坦	75 (28.8)	1 634 (31.1)	0.53	0.47
庆大霉素	69 (26.6)	1 287 (24.5)	0.62	0.43
亚胺培南	57 (22.0)	941 (17.9)	2.80	0.09
哌拉西林/他唑巴坦	53 (20.6)	1 167 (22.2)	0.44	0.51
美罗培南	49 (19.1)	1 083 (20.6)	0.43	0.51
米诺环素	43 (16.6)	—	—	—
环丙沙星	28 (11.0)	783 (14.9)	3.29	0.07
左旋氧氟沙星	26 (10.2)	541 (10.3)	0.02	0.89
阿米卡星	12 (4.8)	310 (5.9)	0.72	0.40
替加环素	0 (0.0)	—	—	—

注：“—”：无相关数据；统计学分析均采用 Pearson 卡方检验

表 6 Aba 对常见抗菌药物的耐药率 [株 (%)]

抗菌药物	本院	全国	χ^2 值	P值
	(135株)	(3 036株)		
哌拉西林/他唑巴坦	91 (67.5)	1 667 (54.9)	8.17	< 0.001
头孢他啶	88 (65.2)	1 621 (53.4)	7.23	0.01
美罗培南	84 (62.5)	1 639 (54.0)	3.53	0.06
亚胺培南	84 (62.5)	1 576 (51.9)	5.51	0.02
氨苄西林/舒巴坦	84 (62.5)	1 712 (56.4)	1.79	0.18
头孢吡肟	78 (57.8)	1 606 (52.9)	1.24	0.27
环丙沙星	78 (57.8)	1 460 (48.1)	4.86	0.03
阿米卡星	71 (52.4)	1 424 (46.9)	1.68	0.20
复方新诺明	68 (50.3)	1 451 (47.8)	0.34	0.56
头孢哌酮/舒巴坦	64 (47.1)	1 394 (45.9)	0.12	0.73
左氧氟沙星	42 (31.2)	1 163 (38.3)	2.84	0.09
米诺环素	13 (9.6)	—	—	—
替加环素	1 (0.7)	—	—	—

注：“—”：无相关数据；统计学分析均采用 Pearson 卡方检验

表 7 Pae 对常见抗菌药物的耐药率 [株 (%)]

抗菌药物	本院 (233株)	全国 (3 344株)	χ^2 值	P值
替卡西林克拉维酸钾	34 (14.5)	—	—	—
亚胺培南	28 (12.1)	772 (23.1)	15.37	< 0.001
美罗培南	20 (8.6)	669 (20.0)	18.27	< 0.001
哌拉西林	20 (8.6)	508 (15.2)	7.56	0.01
头孢他啶	18 (7.7)	468 (14.0)	7.29	0.01
头孢哌酮/舒巴坦	11 (4.7)	421 (12.64)	12.70	< 0.001
氨曲南	11 (4.7)	729 (21.8)	38.72	< 0.001
哌拉西林/他唑巴坦	9 (3.7)	361 (10.8)	11.29	< 0.001
环丙沙星	8 (3.4)	234 (7.0)	4.39	0.04
左旋氧氟沙星	8 (3.4)	161 (4.8)	0.92	0.34
头孢吡肟	6 (2.7)	341 (10.2)	14.45	< 0.001
阿米卡星	3 (1.3)	197 (5.9)	8.75	< 0.001
庆大霉素	0 (0.0)	194 (5.8)	14.29	< 0.001

注：“—”：无相关数据；统计学分析均采用 Pearson 卡方检验

讨 论

与ISPED监测的2019年儿童细菌感染分离株前10位细菌相比^[6]，本院Spy和Sam分离株较多，分别居第3位和第5位。Spy为 β 溶血性链球菌，主要引起扁桃体炎、猩红热、脓疱疮、菌血症等，偶可引起肛周蜂窝织炎、心内膜炎、骨髓炎、肾小球肾炎、风湿热及中毒性休克综合征等，提示儿童为该病原易感人群^[7-8]。本院Sam主要分离自血液和呼吸道标本，该菌广泛存在于自然界和医院环境，常寄生于人的呼吸道和肠道，可导致免疫力低下患者肺部、皮肤软组织、腹腔、尿路、神经系统和血流感染，也是院内感染常见的条件致病菌，位居临床分离非发酵菌第3位，其对大多数临床抗菌药物如 β -内酰胺类和氨基糖苷类等耐药^[9-10]，儿童一旦感染治疗则很困难。

此外，本地区重点耐药菌监测发现，MRCNS、CR-Aba检出率显著高于全国监测水平，其原因可能因MRCNS为皮肤正常菌群，为条件致病菌，主要分离自血液标本，因儿童免疫力低下和有创操作增多，感染机会不断增加，故MRCNS检出率高^[11]；除上述易感因素外，临床应严格无菌操作规范。Aba是引起院内感染的重要条件致病菌，位居院内获得性感染病原菌首位，以重症监护病房、呼吸科、新生儿科多见，本院检出菌主要来源

于儿童重症监护室（pediatric intensive care unit, PICU）所收治患儿的下呼吸道痰液分泌物，可能与重症患儿耐药菌感染以及相关操作等因素有关，警示PICU应加强Aba感染的防控措施，有效降低感染率。本院MDROs主要来源于普外科、新生儿外科和PICU，约占全院检出率的54.5%，提示上述科室为多重耐药菌感染的主要科室，尤其是化脓性疾病和下呼吸道感染更需加强防控管理。

本研究细菌耐药监测数据也与全国有所不同。本院Sau和CNS对克林霉素的耐药率分别为67.8%和65.0%，显著高于全国水平（30.9%和25.5%）；对其他种类抗菌药物耐药性也略有差异。Sau对大环内酯类抗菌药物和青霉素G耐药性明显，虽然对喹诺酮类、四环素类、氨基糖苷类耐药率较低，但因其药物毒副作用在儿童应用受限；其对利奈唑胺、万古霉素、替加环素则无耐药性。其耐药机制主要通过青霉素结合蛋白结构修饰、MecA基因编码青霉素结合蛋白2a、主动外排等机制产生^[12]。Spn为3月龄以上儿童肺炎、脑膜炎、血流感染、急性中耳炎、鼻窦炎等的常见病原菌，也会引起蜂窝织炎、化脓性关节炎、心内膜炎等，至今仍是导致5岁以下儿童死亡的重要感染病原^[6, 13-14]，其脑膜株对青霉素G耐药率高达90.5%，对红霉素、克林霉素、磺胺及四环素类的耐药率均较高，经验性治疗时应注意抗感染药物的选择。Efm为人体肠道和泌

尿生殖道的正常菌群,作为机会性致病菌能引起泌尿道、腹腔、盆腔等感染,其对多种抗菌药物具有天然耐药和获得性耐药特点,已成为院内尿路感染、伤口感染和菌血症的重要致病菌^[15],药物敏感试验结果显示其对青霉素G、红霉素、环丙沙星和四环素的耐药率很高,临床中不宜选择上述药物,目前未发现其对利奈唑胺、万古霉素耐药。

本院所分离Eco对碳青霉烯类药物美罗培南、亚胺培南的耐药率为1.2%、1.7%,均低于全国水平(4.2%和3.2%)。Eco和Kpn对二代头孢呋辛、三代头孢曲松的耐药率>50.0%,Eco对头孢他啶、头孢吡肟和头孢哌酮舒巴坦及美罗培南的耐药率(1.2%~23.6%)较Kpn低(19.1~37.1%)。虽然碳青霉烯类和含酶抑制剂仍是治疗产ESBLs肠杆菌的有效选择,但随着碳青霉烯类抗菌药物耐药率的不断升高,目前耐药问题越来越严峻。本院多重耐药肠杆菌主要为产ESBLs中Eco和Kpn,CRE检出率(4.1%)低于全国(8.7%)检出率^[6]。因ESBL不仅介导三代头孢耐药,还介导多重耐药,携带ESBLs的质粒往往携带其他耐药基因。因此,严格把握三代头孢药物在儿科的适应证,是减少ESBLs产生以及碳青霉烯类抗菌药物应用的重要措施。

本院多重耐药Aba分离率为59.3%,与我国东部地区近似^[16-17],但对多种抗菌药物的耐药率则普遍高于全国水平。药物敏感试验示Aba呈广泛耐药,对三、四代头孢、碳青霉烯类、喹诺酮类、氨基糖苷类等的耐药率约为50.0%;仅对替加环素、多黏菌素和米诺环素敏感^[18-20],但此类药物具有较多不良反应,如替加环素对骨和牙齿的影响,多黏菌素的肾毒性,因此,儿童患者应慎重选择。此外,本院药物敏感试验结果显示Pae总体耐药性较Aba稍好,对多种抗菌药物耐药率亦低于全国平均水平^[6],尤其对亚胺培南、美罗培南、头孢哌酮舒巴坦的耐药率分别12.1%、8.7%和4.8%,显著低于全国耐药水平(23.1%、20.0%和12.6%)。因Aba和Pae均为医院获得性感染的重要条件致病菌^[21-22],尤其是CR-Aba和CR-Pae引起的下呼吸道感染,在重症监护病房、呼吸科、新生儿科室更为多见,且治疗较为困难,病死率高,应加强对此类感染的防治和管理水平^[23-26]。

综上,本文总结本院儿童细菌分布和耐药菌感染的特点,分析常见病原菌的耐药率,而不同

年龄段分布特点及差异尚有待于进一步分析。研究数据显示本院儿童细菌感染的分布特点和耐药性与全国监测数据间具有一定差异,需重视Spy和Sam感染,且Sau、CNS、Eco、Aba和Pae对部分抗菌药物的耐药率与全国水平差异较大,重点耐药菌中则需进一步加强对MRCNS、CR-Aba的感染防控。以上对减少抗菌药物的不合理应用,遏制多重耐药菌的产生以及预防院内感染播散将具有重要意义。

参 考 文 献

- [1] 付盼,王传清,俞蕙,等. 中国儿童细菌耐药监测组2018年儿童细菌感染及耐药监测[J]. 中国循证儿科杂志,2019,14(5):321-326.
- [2] 黄勋,邓子德,倪语星,等. 多重耐药菌医院感染预防与控制中国专家共识[J]. 中国感染控制杂志,2015,14(1):1-9.
- [3] 产超广谱β内酰胺酶肠杆菌感染急诊诊疗中国专家共识组. 产超广谱β内酰胺酶肠杆菌感染急诊诊疗中国专家共识[J]. 中华急诊医学杂志,2020,29(12):1520-1526.
- [4] 杨启文,吴安华,胡必杰,等. 临床重要耐药菌感染传播防控策略专家共识[J]. 中国感染控制杂志,2021,20(1):1-14.
- [5] 王明贵译. 广泛耐药革兰阴性菌感染的实验诊断,抗菌治疗及医院感染控制:中国专家共识[J]. 中国感染与化疗杂志,2017,17(1):82-92.
- [6] 付盼,何磊燕,王传清,等. 中国儿童细菌耐药监测组2019年儿童细菌耐药监测[J]. 中国循证儿科杂志,2021,16(1):43-49.
- [7] Stephan B, Barnett Timothy C, Tania R, et al. *Streptococcus pyogenes* adhesion and colonization[J]. FEBS Lett,2016,590(21):3739-3757.
- [8] 张颖华,俞蕙,王小光,等. 引起儿童猩红热和咽峡炎的化脓性链球菌的分子流行病学特征[J]. 中华微生物学和免疫学杂志,2019(11):821-826.
- [9] 周华,李光辉,卓超,等. 中国嗜麦芽窄食单胞菌感染诊治和防控专家共识[J]. 中华医学杂志,2013(16):1203-1213.
- [10] 熊丽蓉,冯伟,向荣凤,等. 我院2005-2017年嗜麦芽窄食单胞菌的临床分布及耐药性分析[J]. 中国药房,2018,29(16):2248-2251.
- [11] 周娟娟,杨俊梅,杨俊文,等. 2016-2018年河南省儿童医院细菌分布及耐药性分析[J]. 中国抗生素杂志,2020,45(12):1253-1261.
- [12] Pan F, Yu T, Gang L, et al. Pandemic spread of blaKPC-2 among *Klebsiella pneumoniae* ST11 in China is associated with horizontal transfer mediated by IncF II-like plasmids[J]. Int J Antimicrob Ag,2019,54(2):117-124.
- [13] 国家呼吸系统疾病临床医学研究中心,国家儿童医学中心,中华医学会儿科分会呼吸学组,等. 中国儿童肺炎链球菌性疾病诊断,治疗和预防专家共识[J]. 中华实用儿科临床杂志,2020,35(7):485-505.
- [14] 韩菲,戴锦程,孙杭,等. 224例肺炎链球菌感染患儿临床特征及耐药分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2019,13(5):357-361.
- [15] Kateete DP, Edolu M, Kigozi E, et al. Species, antibiotic susceptibility profiles and van gene frequencies among *enterococci* isolated from patients at Mulago National Referral Hospital in Kampala, Uganda[J]. BioMed Central,2019,19(1):486.
- [16] Chao F, Xuejun C, Mingming Z. Epidemiology and cytokine levels

- among children with nosocomial multidrug-resistant *acinetobacter baumannii* complex in a tertiary hospital of Eastern China[J]. PLoS One,2016,11(8):e0161690.
- [17] 刘成军, 龙江海, 李静, 等. 儿科重症监护室27例广泛耐药鲍曼不动杆菌医院获得性肺炎的危险因素分析[J]. 华中科技大学学报(医学版),2013,42(2):219-222.
- [18] Lin M, Lan C. Antimicrobial resistance in *Acinetobacter baumannii*: From bench to bedside[J]. World J Clin Cases,2014,2(12):787-814.
- [19] Doi Y, Murray G, Peleg A. *Acinetobacter baumannii*: evolution of antimicrobial resistance--treatment options[J]. Semin Respir Crit Care Med,2015,36(1):85-98.
- [20] 徐益, 高辉, 王佳, 等. 重症监护病房耐碳青霉烯鲍曼不动杆菌6种耐药基因检测[J]. 中国抗生素杂志,2021,46(1):72-75.
- [21] Vijay G, Mandal A, Sankar J, et al. Ventilator associated pneumonia in pediatric intensive care unit: incidence, risk factors and etiological agents[J]. Indian J Pediatr,2018,85(10):861-866.
- [22] 高庆林, 李家斌, 应伟国, 等. 重症监护室患者医院感染病原菌及其影响因素[J]. 中华医院感染学杂志,2021,31(3):472-476.
- [23] 姚丹玲, 朱卫民. 耐碳青霉烯鲍曼不动杆菌血流感染危险因素分析及其治疗[J]. 中国抗生素杂志,2021,46(1):76-80.
- [24] 王偲, 朱军, 景春梅, 等. 重庆地区2010-2012年儿童鲍曼不动杆菌临床分布及耐药性分析[J]. 现代医药卫生,2013,29(13):1974-1976.
- [25] 刘珊, 王晨, 傅跃先. 交通伤患儿创面鲍氏不动杆菌耐药性及其与抗生素使用的相关性分析[J]. 中华烧伤杂志,2017,33(7):404-409.
- [26] 徐晓, 许巍. 鲍曼不动杆菌和铁离子及铁离子转运系统[J]. 中国感染与化疗杂志,2021,21(1):101-104.

(收稿日期: 2021-06-25)

(本文编辑: 孙荣华)

王军, 孙芳, 蔡慧君, 等. 2019至2020年西安儿童医院儿童细菌感染分布和耐药监测分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志 (电子版), 2022,16(2):90-99.