

某院肺炎链球菌感染的临床分布及耐药性分析

王哲^a, 刘丹^a, 于波心^a, 李强^b, 王佳贺^a

作者单位: 中国医科大学附属盛京医院, ^a 老年病科, ^b 检验科, 辽宁 沈阳 110004

通信作者: 王佳贺, 女, 主任医师, 博士生导师, 研究方向为老年感染常见细菌及耐药机制研究, E-mail: wangjhemusj@163.com

摘要: **目的** 了解该院肺炎链球菌的临床分布及耐药性, 为临床医师选择合理的抗感染治疗方案提供参考依据。 **方法** 收集 2012 年 1 月至 2015 年 12 月中国医科大学附属盛京医院住院的病人为研究对象, 按照美国临床实验室标准化委员会推荐的方法进行肺炎链球菌的初步筛选, 用 VITEK 2 Compact 和 VITEK MS 进行细菌鉴定和药敏实验, 用 Excel 进行数据统计分析。 **结果** 2012—2015 年共分离出 292 株肺炎链球菌, 主要分布于儿科, 共 211 株; 主要来源于痰液标本, 共 115 株。感染人群主要为 5 岁以下及 50 岁以上的病人。药敏结果显示肺炎链球菌对红霉素、四环素、青霉素 G(脑膜炎) 具有较高的耐药性, 耐药率依次为 96.77%、90.46%、80.85%; 万古霉素、利奈唑胺和莫西沙星对肺炎链球菌具有良好的抗菌活性, 耐药率依次为 0.00%、0.34%、0.37%。 **结论** 临床上肺炎链球菌感染的高发人群为 5 岁以下及 50 岁以上的病人, 并且对多种抗菌药物都有很强的耐药性, 应加强病原菌培养及耐药性监测, 指导临床医师合理使用抗菌药物。

关键词: 肺炎链球菌; 临床分布; 耐药性

Analysis of clinical distribution and drug resistance of *Streptococcus pneumoniae* in a hospital

WANG Zhe^a, LIU Dan^a, YU Boxin^a, LI Qiang^b, WANG Jiahe^a

Author Affiliation: ^aDepartment of Geriatrics, ^bDepartment of Laboratory Medicine, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang, Liaoning 110004, China

Abstract: **Objective** To explore the clinical distribution and drug resistance of *Streptococcus pneumoniae* (SP), so as to provide references for rational use of antibiotics. **Methods** The patients hospitalized in the Shengjing Hospital of China Medical University from January 2012 to December 2015 were enrolled in the study. The preliminary screening of *Streptococcus pneumoniae* was conducted according to the guideline of Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). VITEK 2 Compact and VITEK MS were used to analyze the bacteria identification and drug sensitivity test, and Excel was used for statistical analysis. **Results** Totally 292 strains of *Streptococcus pneumoniae* were isolated from 2012 to 2015, mainly found from the Department of Pediatrics with a total of 211 strains, and mainly from sputum specimens with a total of 115 strains. Infected people were mainly under 5 years old and over the age of 50. The susceptibility tests showed that SP has higher resistance to Erythromycin, Tetracycline and Penicillin G (Meningitis) with rates of 96.77%, 90.46% and 80.85% respectively. Vancomycin, Linezolid and Moxifloxacin showed excellent antibacterial activity against SP with the drug resistance rates of 0.00%, 0.34% and 0.37% respectively. **Conclusion** The *Streptococcus pneumoniae* strains were mainly isolated from patients under 5 years old and over the age of 50, and they were highly resistant against various antibiotics. More attention should be paid to the bacterial culture and the monitoring of the drug resistance to direct clinical rational use of antibiotics for patients.

Key words: *Streptococcus pneumoniae*; Clinical distribution; Drug resistance

肺炎链球菌是链球菌属中的一种具有 α 溶血性的革兰阳性球菌。19 世纪 80 年代, 肺炎链球菌已被发现能引起肺炎, 同时也是体液免疫的重点研究对象。肺炎链球菌可导致多种疾病, 包括脓毒性关节炎、心内膜炎、急性鼻窦炎、中耳炎、脑膜炎、蜂窝组织炎及脑脓肿, 已经成为公共卫生领域研究的重要问题。全世界每年有超过一百万的儿童死于

肺炎链球菌感染引起的肺炎, 其中发展中国家的发病率常年居高不下^[1]。发达国家病人呼吸道感染主要发生在老年人, 相比而言, 发展中国家死于肺炎的病人多为 5 岁以下的儿童, 其中 2 岁以下的儿童受影响最为严重^[2]。研究显示^[3-5], 肺炎链球菌不仅对青霉素耐药, 对 β 内酰胺类和大环内酯类抗菌药物亦产生广泛的耐药性。由于国内各地区的

地域差异以及各医院临床医生用药习惯的不同,肺炎链球菌的耐药率和检出率也存在部分差异。及时掌握本地区医院肺炎链球菌的耐药情况,对于临床医师选择合理的治疗方案具有十分重要的意义。现对临床分离的 292 株肺炎链球菌进行耐药性分析,结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 菌株来源 收集中国医科大学附属盛京医院 2012 年 1 月至 2015 年 12 月临床标本中分离出来的肺炎链球菌共 292 株。分别取自痰液、肺灌洗液、全血、脑脊液、脓汁、胸水、分泌物等。剔除同一病人同一部位重复分离菌株。质控菌株为肺炎链球菌 ATCC49619,购自卫生部临床检验中心。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

1.2 仪器与试剂 血培养仪为 BACTEC 9120 和 BACT/ALETR3D,分别购自美国 BD 公司和法国生物梅里埃公司;细菌鉴定仪为法国梅里埃公司的 VITEK2 Compact 和 VITEK MS。药敏纸片均由英国 Oxoid 公司生产;药敏用培养基为法国生物梅里埃公司生产的 M-H 培养基。

1.3 检测方法 根据《全国临床检验操作规程》(第 3 版)的要求,对来自临床送检的痰液、脑脊液、腹腔穿刺液、全血、分泌物等标本中的肺炎链球菌进行分离,培养。采用法国梅里埃 VITEK2 Compact 和 VITEK MS 全自动细菌分析仪对培养出的细菌进行进一步鉴定,采用 K-B 试纸和 E-Test 条进行药敏试验。实验结果的判定根据美国临床实验室标准化委员会(CLSI)2015 年的标准执行。

1.4 统计学方法 采用 Excel 软件对数据进行统计分析处理。

2 结果

2.1 肺炎链球菌标本的分布情况 292 株肺炎链球菌临床标本,主要分离自痰液 115 株,占 39.38%。标本分布情况见表 1。

2.2 肺炎链球菌标本的临床科室分布情况 292 株肺炎链球菌临床标本,主要分离自儿科,共 211 株,占 72.26%;耳鼻喉病房 12 株,占 4.11%。标本科室分布情况见表 2。

2.3 肺炎链球菌标本的年龄及性别分布 292 株肺炎链球菌临床标本中,≤5 岁的病人共 201 例,占 68.84%;>5~≤18 岁的病人有 24 例,占 8.22%;>18~≤50 岁的病人有 16 例,占 5.48%;>50 岁的病人共有 51 例,占 17.47%。其中男性病人 184 例,占 66.43%;女性病人 93 例,占 33.57%。

表 1 肺炎链球菌标本来源及构成比

标本	株数	构成比/%
痰液	115	39.38
肺灌洗液	65	22.26
全血	58	19.86
脑脊液	16	5.48
脓汁	12	4.11
胸水	10	3.42
分泌物	7	2.40
导管	3	1.02
引流液	2	0.69
胆管胆汁	1	0.34
腹水	1	0.34
其他	2	0.68
合计	292	100.00

表 2 肺炎链球菌的科室分布构成比

科室	株数	构成比/%
儿科	211	72.26
耳鼻喉病房	12	4.11
呼吸内科	10	3.42
重症监护病房	10	3.42
神经外科	8	2.74
风湿免疫科病房	7	2.40
血液内科	4	1.37
肿瘤内科	4	1.37
感染肝病病房	3	1.03
普外科	3	1.03
胸外科	3	1.03
宁养病房	3	1.03
眼科	2	0.68
肾脏内科	2	0.68
内分泌科	2	0.68
消化科	2	0.68
其他科室	6	2.05
合计	292	100.00

2.4 肺炎链球菌的药敏试验结果 肺炎链球菌对红霉素耐药率最高,其次为四环素和青霉素 G(脑膜炎)。肺炎链球菌对万古霉素敏感性最高,耐药率为 0,其次为利奈唑胺和莫西沙星。标本的药敏试验结果见表 3。

3 讨论

肺炎链球菌是引起社区获得性肺炎的主要致病菌,常定植在人体上呼吸道,通常情况下不致病。当人体抵抗力下降时,肺炎链球菌可在局部引起感

表3 292株肺炎链球菌对常用抗菌药物的耐药率

抗菌药物	耐药		中介		敏感	
	株数	耐药率/%	株数	中介率/%	株数	敏感率/%
阿莫西林	5	3.36	2	1.34	142	95.30
万古霉素	0	0.00	0	0.00	291	100.00
头孢曲松(非脑膜炎)	60	21.58	28	10.07	190	68.35
头孢噻肟(脑膜炎)	99	34.38	106	36.81	83	28.82
头孢噻肟(非脑膜炎)	54	18.75	48	16.67	186	64.58
厄他培南	0	0.00	1	0.75	133	99.25
利奈唑胺	1	0.34	0	0.00	289	99.66
左氧氟沙星	3	1.04	0	0.00	286	98.96
莫西沙星	1	0.37	0	0.00	272	99.63
青霉素 G(脑膜炎)	228	80.85	2	0.71	52	18.44
青霉素 G(非脑膜炎)	0	0.00	4	3.33	116	96.67
复方磺胺甲噁唑片	218	76.49	23	8.07	44	15.44
四环素	256	90.46	9	3.18	18	6.36
泰利霉素	0	0.00	1	0.37	268	99.63
头孢曲松(脑膜炎)	88	31.65	104	37.41	86	30.94
红霉素	270	96.77	0	0.00	9	3.23
美洛培南	61	22.10	132	47.83	83	30.07
氧氟沙星	4	1.45	6	2.17	266	96.38
氯霉素	27	9.61	0	0.00	254	90.39

染,也可入侵至黏膜经血液到达原本无菌的部位造成感染。英国爱丁堡大学和北京大学医学院的研究小组对1990—2008年中国5岁以下儿童的死亡原因进行系统分析调查后发现^[6],肺炎链球菌已经超过腹泻,成为儿童致病率最高的病原菌。肺炎链球菌一旦潜入人体,将会引发多样性的疾病。它不仅可经由鼻咽部直接入侵中耳、鼻窦、气管支气管、肺部等器官,引起急性鼻窦炎、中耳炎、肺炎等疾病;还可能经循环系统入侵原本与外界没有直接相通的器官组织,引起脓毒性关节炎、心内膜炎、腹膜炎、骨髓炎以及脑脓肿等侵袭性疾病。

3.1 肺炎链球菌的分布特点 本研究分析了我院2012—2015年肺炎链球菌感染病例共292例,其中≤5岁的病人有201例,≥50岁的病人有51例,共占总数的86.31%,这与陈文标等^[7]的研究结果一致。≤5岁的病人发病率高是因为婴儿刚出生时会从母体获得一部分免疫力,而3个月后,免疫力逐渐丧失,且3个月~2岁的儿童免疫系统发育不完善,容易受到病原菌感染。50岁以上病人由于机体功能逐渐退化,运动减少,多伴有基础疾病,所以抵抗力也较弱,相对于年轻人更易感染。应加强对这部分病人病情的监测,避免感染。标本主要来自病人

的痰液及肺灌洗液,说明肺炎链球菌常通过上呼吸道感染。来自全血的标本占19.86%,并且脑脊液、尿液、腹水、胆汁中也发现部分肺炎链球菌,说明当机体抵抗力下降时,肺炎链球菌可通过循环系统入侵其他器官组织。检出科室主要为儿科,耳鼻喉科,重症监护病房及呼吸内科。这与梁培松等^[8]的研究结果基本一致。重症监护病房检出率高可能是因为该病房的病人多患有多种疾病,且病情较重,体质弱,常大量使用抗菌药物、化疗药物及免疫抑制剂,并且常有侵入性操作,故普遍易感;耳鼻喉病房及呼吸内科检出率高是因为肺炎链球菌是条件致病菌,常定植在鼻咽部,当机体的抵抗力低下时,便易沿着呼吸道侵入肺和中耳,引起肺炎和中耳炎等疾病^[9]。

3.2 肺炎链球菌的耐药特点 十几年来,由于抗菌药物在全球范围内的广泛应用,肺炎链球菌对β内酰胺类、大环内酯类等大量抗菌药物都呈现明显的耐药性^[10]。20世纪90年代以来,由于肺炎链球菌对β内酰胺类抗菌药物的耐药性逐年增加,大环内酯类抗菌药物逐渐被广泛应用^[11]。研究显示,1992年与1993年,美国及西欧14个医疗中心分离出来的肺炎链球菌对红霉素的耐药率分别为8.3%和12.2%,1996年与1997年耐药率上升至16.5%和21.9%^[12],近些年,欧美各国的肺炎链球菌对红霉素耐药率均达50%以上^[13]。而亚洲地区的耐药率比欧美各国更加严重,卫生部全国细菌耐药监测网2011年对我国临床14岁以下肺炎链球菌病人的红霉素耐药率调查显示,耐药率高达94.2%^[14]。胡付品等^[15]通过对全国主要地区20所医院的病人在2015年1—12月期间所感染的1575株肺炎链球菌耐药情况进行分析指出:儿童株和成人株的肺炎链球菌病人对红霉素、克林霉素和甲氧苄啶-磺胺甲噁唑的耐药率均较高,对红霉素的耐药率达到95.9%。其耐药机制主要与ermB基因介导的抗菌药物靶位点修饰与mefA基因介导的主动外排泵有关^[8]。本研究显示肺炎链球菌对红霉素耐药率最高,达96.77%,说明红霉素已经不再适合作为肺炎链球菌的常规用药。目前青霉素G仍然是治疗肺炎链球菌感染的优先选择^[16],本研究结果显示肺炎链球菌对阿莫西林和青霉素G(非脑膜炎)的耐药率分别为1.34%和3.33%。在治疗肺炎链球菌感染的脑膜炎时,青霉素G的耐药率高达80.85%,说明青霉素G不适合单独应用于肺炎链球菌感染引起的脑膜炎病人。其他研究结果显示肺炎链球菌对青霉素G的耐药率在不同国家甚至同一国家不

同地区存在一定的差异^[17-18],临床医师应根据耐药情况合理调整抗菌药物的使用,避免青霉素的耐药率进一步扩大。莫西沙星具有与其他氟喹诺酮类药物明显不同的化学结构,在其DNA结构的第8位引入碳甲氧基,使其抗菌谱扩大,在保留了前代氟喹诺酮类药物对G⁻菌抗菌活性的同时,增强了对G⁺、非典型病原体的抗菌活性,使其抗菌活性相对于第三代氟喹诺酮类药物有了明显的提高^[19]。本研究结果显示,肺炎链球菌对左氧氟沙星、氧氟沙星、莫西沙星的敏感率均大于95%,表明这三种喹诺酮类药物对肺炎链球菌的抗菌活性较好。由于喹诺酮类药物可影响软骨发育,因此不适用于儿童肺炎链球菌的治疗。所以,临床医师应合理使用喹诺酮类药物,防止耐药菌株的增长。肺炎链球菌对头孢曲松(非脑膜炎)和头孢噻肟(非脑膜炎)的耐药率为21.58%和18.75%,中介率为10.07%和16.67%,敏感率为68.35%和64.58%,与张艳等^[20]的研究结果相似,提示三代头孢对肺炎链球菌感染有一定的疗效。但向赞等^[21]通过研究6358株肺炎链球菌对头孢噻肟在2008—2012年间的耐药结果显示,头孢噻肟的耐药率从2008年的2.3%增加到2012年的30.3%,提示临床医师在使用三代头孢类抗菌药物时应密切监测其耐药性的变化。本研究尚未发现对万古霉素耐药的菌株,提示该类药物可作为治疗肺炎链球菌感染的最后一道防线。但由于其不良反应较多,临床医师应该谨慎使用,防止耐药菌株的产生。

综上所述,肺炎链球菌型社区获得性肺炎主要发生于儿童以及老年人群中。在临床工作中,医师应加强细菌培养及耐药性检测,根据药敏结果选择合适的抗菌药物,防止耐药菌株的增多。

参考文献

- [1] WHO Publication. Pneumococcal vaccines WHO position paper-2012-recommendations[J]. Vaccine,2012,30(32):4717-4718.
- [2] LE CF, PALANISAMY NK, MOHD YUSOF MY, et al. Capsular serotype and antibiotic resistance of Streptococcus pneumoniae isolates in Malaysia[J]. PLoS One,2011,6(5):e19547. DOI:10.1371/journal.pone.0019547.
- [3] 谢朝云,熊芸,孙静,等. 医院感染与社区感染肺炎链球菌分布与耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志,2015,25(23):5341-5343.
- [4] 谢兴凤,张旭,蒋久怡. 某地区肺炎链球菌感染分布及耐药性分析[J]. 国际检验医学杂志,2016,37(20):2864-2866.
- [5] 张峰,周智墨,袁雪,等. 2008—2016年陕西省杨凌示范区医院小儿下呼吸道感染肺炎链球菌耐药性分析[J]. 现代药物与临床,2016,31(8):1292-1295.
- [6] RUDAN I, CHAN KY, ZHANG JS, et al. Causes of deaths in children younger than 5 years in China in 2008[J]. Lancet,2010,375(9720):1083-1089.
- [7] 陈文标,朱焱,黄东红,等. 2013-2014年泉州地区肺炎链球菌感染的分布及耐药性分析[J]. 海南医学,2015,26(24):3655-3658.
- [8] 梁培松,孙各琴,张秀明,等. 肺炎链球菌的临床分布及耐药性监测[J]. 国际检验医学杂志,2015,36(8):1045-1046.
- [9] 董爱英,尚秀娟. 2009-2011年肺炎链球菌感染患者回顾性调查[J]. 中华医院感染学杂志,2013,23(18):4557-4559.
- [10] LEE MR, CHEN CM, CHUANG TY, et al. Capsular serotypes and antimicrobial susceptibilities of Streptococcus pneumoniae causing invasive pneumococcal disease from 2009-2012 with an emphasis on serotype 19A in bacteraemic pneumonia and empyema and β -lactam resistance[J]. Int J Antimicrob Agents,2013,42(5):395-402.
- [11] ELBERSE KE, NUNES S, SÁ-LEÃO R, et al. Multiple-locus variable number tandem repeat analysis for Streptococcus pneumoniae: comparison with PFGE and MLST[J]. PLoS One,2011,6(5):e19668. DOI:10.1371/journal.pone.0019668.
- [12] FELMINGHAM D, FELDMAN C, HRYNIEWICZ W, et al. Surveillance of resistance in bacteria causing community-acquired respiratory tract infections[J]. Clin Microbiol Infect,2002,8(Suppl 2):12-42.
- [13] YAHIAOUI RY, DEN HEIJER CDJ, VAN BIJNEN EM, et al. Prevalence and antibiotic resistance of commensal Streptococcus pneumoniae in nine European countries[J]. Future Microbiol,2016,11:737-744.
- [14] 肖永红,沈萍,魏泽庆,等. Mohnarin 2011年度全国细菌耐药监测[J]. 中华医院感染学杂志,2012,22(22):4946-4952.
- [15] 胡付品,朱德妹,汪复,等. 2015年CHINET细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志,2016,16(6):685-694.
- [16] 胡付品,朱德妹,汪复,等. 2014年CHINET中国细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志,2015,15(5):401-410.
- [17] 金亮,李达,王勇雁,等. 234株肺炎链球菌的耐药性分析[J]. 检验医学,2016,31(7):627-629.
- [18] 王红梅,赵瑞珍,陈虹宇,等. 深圳地区儿童临床分离的711株肺炎链球菌分布及耐药性分析[J]. 中国感染控制杂志,2010,9(5):351-353.
- [19] 梁霞. 金葡球菌和肺炎链球菌在体内对莫西沙星耐药性分析[J]. 北方药学,2016,13(6):168-169.
- [20] 张艳,王红梅,马东礼. 儿童感染肺炎链球菌的临床分布及耐药性分析[J]. 现代预防医学,2015,42(21):3899-3901,3912.
- [21] 向赞,王瑞耕,张振,等. 致儿童下呼吸道感染肺炎链球菌分离株的临床特征及药敏分析[J]. 临床儿科杂志,2013,31(8):715-718.

(收稿日期:2017-06-27,修回日期:2017-08-14)