

## 2014—2019年我院儿童患者临床分离病原菌分布及耐药性分析<sup>△</sup>

温晓峥<sup>1\*</sup>, 苏惠婷<sup>1</sup>, 崔亚利<sup>2#</sup>(1.四川大学华西广安医院检验科, 四川 广安 638000; 2.四川大学华西第二医院临床检验科/出生缺陷与相关妇科疾病教育部重点实验室, 成都 610041)

中图分类号 R372;R446.5;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)06-0724-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.06.17

**摘要** 目的:为儿科临床合理应用抗菌药物提供参考。方法:收集四川大学华西广安医院(以下简称“我院”)2014年1月—2019年6月门诊及住院儿童患者的临床分离菌株,回顾性分析病原菌分布及耐药情况。结果:2014—2019年,我院儿童患者共检出病原菌4 692株,占临床分离病原菌总数的29.56%;主要来源于痰液(3 749株,占79.90%)、血液(203株,占4.33%)、分泌物(137株,占2.92%)等标本。其中,革兰氏阳性菌1 488株(占31.71%),以肺炎链球菌(711株,占15.15%)和金黄色葡萄球菌(574株,占12.23%)为主;革兰氏阴性菌3 204株(占68.29%),以流感嗜血杆菌(2 466株,占52.56%)为主。共检出耐甲氧西林金黄色葡萄球菌172株,产 $\beta$ -内酰胺酶流感嗜血杆菌1 517株,检出率分别为29.97%、61.52%。流感嗜血杆菌对氨苄西林、头孢克洛、头孢唑肟的耐药率均高于50%,且总体呈上升趋势;对头孢噻肟、利福平、氧氟沙星的耐药率均小于6%。肺炎链球菌对红霉素和四环素的耐药率均超过70%,且对红霉素的耐药率呈逐年上升趋势;对 $\beta$ -内酰胺类和喹诺酮类抗菌药物的耐药率普遍低于20%;未见利奈唑胺、万古霉素耐药菌株。金黄色葡萄球菌对青霉素G的耐药率超过90%,对氨基糖苷类、大环内酯类、四环素类相对敏感,未见呋喃妥因、利奈唑胺、万古霉素耐药菌株。结论:我院儿童患者临床分离病原菌以革兰氏阴性菌为主,且以流感嗜血杆菌、肺炎链球菌等苛氧菌居多;耐药、产酶菌株的检出率较高,部分病原菌对常用抗菌药物的耐药率有逐年上升的趋势,耐药形式严峻。临床应实时监测病原菌的耐药情况,并进一步规范儿科抗菌药物的应用,以延缓耐药菌的出现和传播。

**关键词** 儿童患者;细菌耐药监测;流感嗜血杆菌;肺炎链球菌;金黄色葡萄球菌

### Analysis of Distribution and Drug Resistance of Clinical Bacterial Strains Isolated from Children Patients in Our Hospital during 2014-2019

WEN Xiaozheng<sup>1</sup>, SU Huiting<sup>1</sup>, CUI Yali<sup>2</sup> (1. Dept. of Clinical Laboratory, West China Guang'an Hospital, Sichuan University, Sichuan Guang'an 638000, China; 2. Dept. of Clinical Laboratory, West China Second University Hospital, Sichuan University/Key Laboratory of Obstetric & Gynecologic and Pediatric Diseases and Birth Defects, Ministry of Education, Chengdu 610041, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To provide reference for rational use of antibiotics in pediatric department. METHODS: Clinical bacterial strains isolated from children outpatients and inpatients were collected from West China Guang'an Hospital of Sichuan University (called "our hospital" for short) during Jan. 2014 to Jun. 2019. Distribution and drug resistance of bacteria were analyzed retrospectively. RESULTS: During 2014-2019, total of 4 692 strains were detected, accounting for 29.56% of total; those were mainly from sputum (3 749 strains, 79.90%), blood (203 strains, 4.33%) and secretion (137 strains, 2.92%) specimen. Among them, 1 488 strains of Gram-positive bacteria (31.71%) were mainly *Streptococcus pneumoniae* (711 strains, 15.15%) and *Staphylococcus aureus* (574 strains, 12.23%); 3 204 strains of Gram-negative bacteria (68.29%) were mainly 2 466 strains of *Haemophilus influenzae* (52.56%). Totally 172 strains of methicillin-resistant *S. aureus* and 1 517 strains of  $\beta$ -lactamase producing *H. influenzae* were detected; the detection rates were 29.97% and 61.52%, respectively. Resistance rates of *H. influenzae* to ampicillin, cefaclor and cefuroxime were higher than 50%, and the overall trend was on the rise, resistance rates of cefotaxime, rifampin and ofloxacin were all lower than 6%. Resistance rates of *S. pneumoniae* to erythromycin and tetracycline were more than 70%, and the resistance rate to erythromycin was increasing year by year. Resistance rates of *S. pneumoniae* to  $\beta$ -lactams and quinolones were generally lower than 20%. No resistant strains of linezolid and vancomycin were found. Resistance rate of *S. aureus* to penicillin G was more than 90%. *S. aureus* was relatively sensitive to aminoglycosides, macrolides and tetracyclines; no furantoin, linezolid and vancomycin-resistant strains were found. CONCLUSIONS: Gram-negative bacteria are the main pathogens isolated from children in our hospital, and most of them are *H. influenzae*, *S. pneumoniae* and other caustic bacteria. The detection

rate of drug-resistant and enzyme producing strains is high, and the resistance rate of several pathogens to commonly used antibiotics is increasing year by year. Drug resistance is severe. In order to delay the emergence and spread of drug-resistant bacteria, it is necessary to monitor the drug resistance of

<sup>△</sup> 基金项目:四川省科技厅重点研发项目(No.2017SZ0122)

\* 副主任检验技师。研究方向:细菌感染与耐药。电话:0826-2600251。E-mail:wenzhaizheng269@sina.com

# 通信作者:副主任检验技师。研究方向:感染与免疫。电话:028-85503942。E-mail:593874512@qq.com

pathogens in real time and further standardize the use of pediatric antibiotics.

**KEYWORDS** Children patients; Antibiotics resistance monitoring; *Haemophilus influenzae*; *Streptococcus pneumoniae*; *Staphylococcus aureus*

细菌是导致儿童感染疾病发生以及死亡的主要原因之一<sup>[1]</sup>。本世纪初,我国儿童患者感染的主要病原菌包括金黄色葡萄球菌、肺炎链球菌以及大肠埃希菌等<sup>[1-2]</sup>。然而,随着产妇产前抗菌药物预防性使用的普及、儿童常见感染细菌疫苗接种覆盖率的增加,使得儿童患者细菌感染流行病学特征也随之发生变化<sup>[3]</sup>。因此,了解医院儿童患者临床分离病原菌的分布及其耐药情况就显得至关重要,对经验性抗菌药物的应用以及相关疫苗政策的制订与实施也具有重要意义<sup>[4]</sup>。为此,本研究回顾性分析了四川大学华西广安医院(以下简称“我院”)儿童患者感染主要病原菌的分布情况及其对常用抗菌药物的耐药特征,旨在为儿科临床合理应用抗菌药物提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 菌株来源

收集我院2014年1月—2019年6月门诊及住院儿童患者(≤12岁)临床分离的菌株,剔除同一患儿相同部位检出的重复菌株,纳入其首次分离菌株进行统计分析。

### 1.2 菌株的分离、培养与鉴定

菌株的分离、培养按照《全国临床检验操作规程》(第4版)<sup>[5]</sup>实施,菌株鉴定采用Vitek-2 Compact Systems全自动微生物分析系统、API鉴定系统(法国BioMérieux公司),严格按照仪器说明书操作。

### 1.3 药敏试验

采用最低抑菌浓度(MIC)法、纸片扩散(K-B)法、头孢硝噻吩法进行药敏试验。流感嗜血杆菌(ATCC 9007)、肺炎链球菌(ATCC 49619)、金黄色葡萄球菌(ATCC 29213)、粪肠球菌(ATCC 29212)、大肠埃希菌(ATCC 25922)、肺炎克雷伯菌(ATCC 700324)、铜绿假单胞菌(ATCC 27853)由国家卫生健康委员会临床检验中心或美国菌种ATCC保藏中心提供。

1.3.1 MIC法 配制0.5麦氏浊度单位的菌悬液,采用Vitek-2 Compact Systems全自动微生物分析系统、API鉴定系统以及配套药敏卡测定。

1.3.2 K-B法(肺炎链球菌) 配制0.5麦氏浊度单位的菌悬液,均匀涂抹于M-H血琼脂培养基(重庆庞通医疗器械有限公司)中,贴苯唑西林(1 μg)药敏纸片(英国Oxoid公司),于35℃下孵育18~24 h后读取结果,并按美国临床和实验室标准协会(CLSI)每年的最新标准进行结果判定。

1.3.3 头孢硝噻吩法(产β-内酰胺酶流感嗜血杆菌)

用无菌蒸馏水浸湿头孢硝噻吩药敏纸片(法国Bi-

oMérieux公司),并蘸取少量待测菌菌落至纸片表面,于1 h内观察,若纸片变为红色即判定为产β-内酰胺酶流感嗜血杆菌,若未见颜色改变则为阴性<sup>[6]</sup>。

1.3.4 微量肉汤稀释法[耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)] 配制0.5麦氏浊度单位的菌悬液,按每孔 $5 \times 10^4$  CFU接种至微量抗菌药敏试验孔中,参照CLSI推荐方法<sup>[6]</sup>操作,以头孢西丁作为替代药物,若头孢西丁筛选试验为阳性则报告为MRSA。

## 1.4 数据处理

采用WHONET 5.6软件处理药敏试验数据。

## 2 结果

### 2.1 我院儿童患者临床分离病原菌的检出情况

2014—2019年,我院儿童患者共检出病原菌4 692株,占临床分离病原菌总数的29.56%;近6年间,该占比总体呈上升趋势,由2014年的25.39%升至2019年的37.27%,详见表1。

表1 2014—2019年我院儿童患者临床分离病原菌的检出情况

Tab 1 Detection of clinical bacterial strains isolated from children patients in our hospital during 2014-2019

时间	儿童患者检出菌株数,株	临床检出菌株总数,株	占比,%
2014年	648	2 552	25.39
2015年	616	2 404	25.62
2016年	849	2 759	30.77
2017年	874	2 937	29.76
2018年	1 004	3 341	30.05
2019年1-6月	701	1 881	37.27
合计	4 692	15 874	29.56

### 2.2 我院儿童患者临床分离病原菌的标本来源

我院儿童患者临床分离的病原菌主要来源于痰液标本(3 749株,79.90%)、血液标本(203株,4.33%)和分泌物标本(137株,2.92%),详见表2。

表2 2014—2019年我院儿童患者临床分离病原菌的标本构成情况

Tab 2 Specimen constituent of clinical bacterial strains isolated from children patients in our hospital during 2014-2019

标本来源	菌株数,株	构成比,%	标本来源	菌株数,株	构成比,%
痰液	3 749	79.90	尿液	107	2.28
血液	203	4.33	无菌体液	31	0.66
分泌物	137	2.92	咽拭子	26	0.55
脓液	129	2.75	其他	195	4.16
大便	115	2.45			

### 2.3 我院儿童患者临床分离病原菌的种类及分布

4 692株临床分离菌株中,革兰氏阳性菌1 488株(占31.71%),主要包括肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌和凝固酶阴性葡萄球菌等;革兰氏阴性菌3 204株(占68.29%),主要包括流感嗜血杆菌、大肠埃希菌和卡他莫拉菌等;近6年间,我院儿童患者临床分离病原菌的种类及其分布总体变化不大,详见表3。此外,非发酵菌在我院儿童患者的分离率较低,主要为铜绿假单胞菌。

表3 2014—2019年我院儿童患者临床分离病原菌的种类及分布[株(%)]

Tab 3 Types and distribution of clinical bacterial strains isolated from children patients in our hospital during 2014-2019 [strain (%)]

病原菌	2014年	2015年	2016年	2017年	2018年	2019年1-6月	合计
革兰氏阳性菌	222(34.26)	186(30.19)	234(27.56)	267(30.55)	356(35.46)	223(31.81)	1 488(31.71)
肺炎链球菌	118(18.21)	136(22.08)	99(11.66)	110(12.59)	154(15.34)	94(13.41)	711(15.15)
金黄色葡萄球菌	67(10.34)	44(7.14)	90(10.60)	116(13.27)	157(15.64)	100(14.27)	574(12.23)
凝固酶阴性葡萄球菌	33(5.09)	3(0.49)	39(4.59)	32(3.66)	40(3.98)	27(3.85)	174(3.71)
屎肠球菌	1(0.15)	1(0.16)	3(0.35)	6(0.69)	1(0.10)	2(0.29)	14(0.30)
粪肠球菌	3(0.46)	0(0)	1(0.12)	2(0.23)	2(0.20)	0(0)	8(0.17)
其他	0(0)	2(0.32)	2(0.24)	1(0.11)	2(0.20)	0(0)	7(0.15)
革兰氏阴性菌	426(65.74)	430(69.81)	615(72.44)	607(69.45)	648(64.54)	478(68.19)	3 204(68.29)
流感嗜血杆菌	229(35.34)	313(50.81)	470(55.36)	493(56.41)	546(54.38)	415(59.20)	2 466(52.56)
大肠埃希菌	59(9.10)	24(3.90)	45(5.30)	29(3.32)	22(2.19)	18(2.57)	197(4.20)
卡他莫拉菌	37(5.71)	35(5.68)	26(3.06)	32(3.66)	26(2.59)	9(1.28)	165(3.52)
肺炎克雷伯菌	46(7.10)	26(4.22)	37(4.36)	18(2.06)	19(1.89)	5(0.71)	151(3.22)
沙门菌属	5(0.77)	14(2.27)	19(2.24)	19(2.17)	13(1.29)	10(1.43)	80(1.71)
阴沟肠杆菌	18(2.78)	7(1.14)	4(0.47)	1(0.11)	11(1.10)	2(0.29)	43(0.92)
产气肠杆菌	6(0.93)	3(0.49)	1(0.12)	4(0.46)	1(0.10)	1(0.14)	16(0.34)
植生拉瓦尔菌	6(0.93)	2(0.32)	1(0.12)	2(0.23)	2(0.20)	1(0.14)	14(0.30)
铜绿假单胞菌	9(1.39)	1(0.16)	0(0)	2(0.23)	1(0.10)	0(0)	13(0.28)
黏质沙雷菌	3(0.46)	3(0.49)	5(0.59)	0(0)	1(0.10)	0(0)	12(0.26)
其他	8(1.23)	2(0.32)	7(0.82)	7(0.80)	6(0.60)	17(2.43)	47(1.00)

表5 2014—2019年我院儿童患者临床分离流感嗜血杆菌对常用抗菌药物的耐药情况[株(%)]

Tab 5 Resistance of *Haemophilus influenzae* isolated from children patients in our hospital to commonly used antibiotics during 2014-2019 [strain (%)]

抗菌药物	2014年(n=229)		2015年(n=313)		2016年(n=470)		2017年(n=493)		2018年(n=546)		2019年1-6月(n=415)	
	耐药	敏感	耐药	敏感								
氨苄西林	175(76.42)	54(23.58)	207(66.13)	106(33.87)	347(73.83)	123(26.17)	375(76.06)	118(23.94)	446(81.68)	100(18.32)	380(91.57)	35(8.43)
阿莫西林/克拉维酸	53(23.14)	176(76.86)	84(26.84)	229(73.16)	188(40.00)	282(60.00)	182(36.92)	311(63.08)	212(38.83)	334(61.17)	206(49.64)	209(50.36)
头孢呋辛	152(66.38)	77(33.62)	171(54.63)	142(45.37)	290(61.70)	180(38.30)	323(65.52)	170(34.48)	360(65.93)	155(28.39)	301(72.53)	99(23.86)
头孢噻肟	5(2.18)	224(97.82)	7(2.24)	306(97.76)	24(5.11)	446(94.89)	19(3.85)	474(96.15)	13(2.38)	533(97.62)	18(4.34)	397(95.66)
头孢克洛	154(67.25)	75(32.75)	203(64.86)	110(35.14)	332(70.64)	138(29.36)	395(80.12)	98(19.88)	400(73.26)	113(20.70)	331(79.76)	50(12.05)
利福平	1(0.44)	228(99.56)	2(0.64)	311(99.36)	22(4.68)	448(95.32)	7(1.42)	486(98.58)	3(0.55)	543(99.45)	3(0.72)	412(99.28)
氧氟沙星	1(0.44)	228(99.56)	1(0.32)	312(99.68)	3(0.64)	467(99.36)	1(0.20)	492(99.80)	2(0.37)	544(99.63)	2(0.48)	413(99.52)
复方磺胺甲噁唑	191(83.41)	38(16.59)	245(78.27)	68(21.73)	361(76.81)	109(23.19)	362(73.43)	131(26.57)	413(75.64)	133(24.36)	276(66.51)	139(33.49)
氯霉素	17(7.42)	212(92.58)	46(14.70)	267(85.30)	42(8.94)	428(91.06)	34(6.90)	459(93.10)	24(4.40)	522(95.60)	23(5.54)	392(94.46)
四环素	23(10.04)	206(89.96)	51(16.29)	262(83.71)	48(10.21)	422(89.79)	32(6.49)	461(93.51)	26(4.76)	520(95.24)	25(6.02)	390(93.98)

2.5.2 肺炎链球菌 2014—2019年,我院儿童患者共检出肺炎链球菌711株,占儿童患者分离菌株的15.15%。该菌对红霉素、四环素的耐药率超过了70%,且对红霉素的耐药率呈逐年上升的趋势;该菌对β-内酰胺类和喹诺酮类抗菌药物的耐药率较低(普遍低于20%),未见利

### 2.4 我院儿童患者临床分离耐药菌的检出情况

我院检出的特殊耐药菌包括MRSA和产β-内酰胺酶流感嗜血杆菌。其中,检出MRSA 172株,各年检出率依次为26.87%、25.00%、36.67%、31.03%、26.11%、33.00%,呈小幅波动;共检出产β-内酰胺酶流感嗜血杆菌1 517株,各年检出率依次为55.46%、57.51%、54.47%、63.49%、65.38%、68.43%,总体呈逐年上升的趋势,详见表4。

表4 2014—2019年我院儿童患者临床分离耐药菌的检出情况[株(%)]

Tab 4 Detection of the clinical drug-resistant strains isolated from children patients in our hospital during 2014-2019 [strain (%)]

时间	MRSA	产β-内酰胺酶流感嗜血杆菌
2014年	18(26.87)	127(55.46)
2015年	11(25.00)	180(57.51)
2016年	33(36.67)	256(54.47)
2017年	36(31.03)	313(63.49)
2018年	41(26.11)	357(65.38)
2019年1-6月	33(33.00)	284(68.43)
合计	172(29.97)	1 517(61.52)

### 2.5 我院主要病原菌对抗菌药物的耐药情况

2.5.1 流感嗜血杆菌 2014—2019年,我院儿童患者共检出流感嗜血杆菌2 466株,占儿童患者临床分离菌株的52.56%。该菌对氨苄西林、头孢呋辛、头孢克洛的耐药率均高于50%,且总体呈现上升的趋势,其中对氨苄西林的耐药率于2019年达到91.57%;该菌对头孢噻肟、利福平、氧氟沙星等的耐药率均小于6%,详见表5(由于存在中介菌株,故部分菌种的耐药率和敏感率合计≠100%,后表同)。

奈唑胺、万古霉素耐药菌株,详见表6。

2.5.3 金黄色葡萄球菌 2014—2019年,我院儿童患者共检出金黄色葡萄球菌574株,占儿童患者分离菌株的12.23%。该菌对青霉素G的耐药率较高(>90%),对氨基糖苷类、大环内酯类、四环素类相对较为敏感,未见味

喃妥因、利奈唑胺、万古霉素耐药菌株,详见表7。

### 3 讨论

儿童患者细菌感染的菌种分布和流行病学特征可

随季节、地域的差异而有所不同,因此监测各地区儿童

表6 2014—2019年我院儿童患者临床分离肺炎链球菌对常用抗菌药物的耐药情况[株(%)]

Tab 6 Resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolated from children patients in our hospital to commonly used antibiotics during 2014-2019[strain(%)]

抗菌药物	2014年(n=118)		2015年(n=136)		2016年(n=99)		2017年(n=110)		2018年(n=154)		2019年1-6月(n=94)	
	耐药	敏感	耐药	敏感	耐药	敏感	耐药	敏感	耐药	敏感	耐药	敏感
青霉素G	4(3.39)	107(90.68)	2(1.47)	131(96.32)	2(2.02)	92(92.93)	3(2.73)	103(93.64)	2(1.30)	147(95.45)	2(2.13)	88(93.62)
阿莫西林	3(2.54)	86(72.88)	31(22.79)	78(57.35)	37(37.37)	44(44.44)	43(39.09)	58(52.73)	40(25.97)	97(62.99)	27(28.72)	60(63.83)
头孢曲松	21(17.80)	93(78.81)	29(21.32)	97(71.32)	22(22.22)	72(72.73)	21(19.09)	85(77.27)	14(9.09)	132(85.71)	10(10.64)	80(85.11)
头孢噻肟	27(22.88)	85(72.03)	19(13.97)	104(76.47)	16(16.16)	80(80.81)	23(20.91)	77(70.00)	12(7.79)	129(83.77)	9(9.57)	73(77.66)
厄他培南	0(0)	117(99.15)	0(0)	130(95.59)	1(1.01)	97(97.98)	0(0)	109(99.09)	2(1.30)	150(97.40)	1(1.06)	92(97.87)
美洛培南	7(5.93)	42(35.59)	21(15.44)	50(36.76)	7(7.07)	46(46.46)	19(17.27)	30(27.27)	12(7.79)	66(42.86)	15(15.96)	40(42.55)
左旋氧氟沙星	0(0)	117(99.15)	1(0.74)	132(97.06)	5(5.05)	92(92.93)	2(1.82)	107(97.27)	3(1.95)	150(97.40)	0(0)	94(100)
莫西沙星	0(0)	118(100)	1(0.74)	134(98.53)	5(5.05)	94(94.95)	1(0.91)	109(99.09)	1(0.65)	153(99.35)	1(1.06)	93(98.94)
氧氟沙星	0(0)	117(99.15)	1(0.74)	130(95.59)	9(9.09)	90(90.91)	2(1.82)	106(96.36)	2(1.30)	149(96.75)	1(1.06)	90(95.74)
复方磺胺甲噁唑	89(75.42)	28(23.73)	96(70.59)	18(13.24)	61(61.62)	26(26.26)	88(80.0)	18(16.36)	93(60.39)	25(16.23)	58(61.70)	18(19.15)
红霉素	85(72.03)	2(1.69)	116(85.29)	4(2.94)	87(87.88)	4(4.04)	108(98.18)	1(0.91)	152(98.70)	2(1.30)	93(98.94)	1(1.06)
利奈唑胺	0(0)	118(100)	0(0)	136(100)	0(0)	99(100)	0(0)	110(100)	0(0)	154(100)	0(0)	94(100)
万古霉素	0(0)	118(100)	0(0)	136(100)	0(0)	99(100)	0(0)	110(100)	0(0)	154(100)	0(0)	94(100)
氯霉素	4(3.39)	113(95.76)	12(8.82)	123(90.44)	11(11.11)	88(88.89)	12(10.91)	98(89.09)	9(5.84)	145(94.16)	7(7.45)	87(92.55)
四环素	83(70.34)	3(2.54)	113(83.09)	6(4.41)	83(83.84)	4(4.04)	106(96.36)	1(0.91)	140(90.91)	10(6.49)	84(89.36)	7(7.45)

表7 2014—2019年我院儿童患者临床分离金黄色葡萄球菌对常用抗菌药物的耐药情况[株(%)]

Tab 7 Resistance of *Staphylococcus aureus* isolated from children patients in our hospital to commonly used antibiotics during 2014-2019 [strain(%)]

抗菌药物	2014年(n=67)		2015年(n=44)		2016年(n=90)		2017年(n=116)		2018年(n=157)		2019年1-6月(n=100)	
	耐药	敏感	耐药	敏感	耐药	敏感	耐药	敏感	耐药	敏感	耐药	敏感
青霉素G	66(98.51)	1(1.49)	41(93.18)	3(6.82)	86(95.56)	4(4.44)	108(93.10)	8(6.90)	143(91.08)	14(8.92)	96(96.00)	4(4.00)
苯唑西林	18(26.87)	49(73.13)	11(25.00)	33(75.00)	33(36.67)	57(63.33)	34(29.31)	82(70.69)	41(26.11)	116(73.89)	33(33.00)	67(67.00)
庆大霉素	9(13.43)	56(83.58)	2(4.55)	42(95.45)	5(5.56)	84(93.33)	6(5.17)	106(91.38)	6(3.82)	147(93.63)	6(6.00)	91(91.00)
利福平	0(0)	66(98.51)	0(0)	44(100)	0(0)	89(98.89)	0(0)	115(99.14)	0(0)	157(100)	0(0)	99(99.00)
环丙沙星	2(2.99)	64(95.52)	1(2.27)	42(95.45)	1(1.11)	87(96.67)	5(4.31)	110(94.83)	4(2.55)	151(96.18)	2(2.00)	98(98.00)
左旋氧氟沙星	2(2.99)	65(97.01)	1(2.27)	43(97.73)	2(2.22)	88(97.78)	4(3.45)	111(95.69)	3(1.91)	153(97.45)	2(2.00)	98(98.00)
莫西沙星	1(1.49)	65(97.01)	1(2.27)	43(97.73)	2(2.22)	88(97.78)	2(1.72)	111(95.69)	3(1.91)	153(97.45)	1(1.00)	98(98.00)
复方磺胺甲噁唑	12(17.91)	55(82.09)	2(4.55)	41(93.18)	9(10.00)	79(87.78)	13(11.21)	103(88.79)	15(9.55)	142(90.45)	13(13.00)	87(87.0)
克林霉素	25(37.31)	41(61.19)	16(36.36)	28(63.64)	34(37.78)	56(62.22)	32(27.59)	84(72.41)	54(34.39)	103(65.61)	32(32.00)	68(68.00)
红霉素	43(64.18)	24(35.82)	27(61.36)	17(38.64)	54(60.00)	36(40.00)	66(56.90)	49(42.24)	88(56.05)	69(43.95)	56(56.00)	44(44.00)
呋喃妥因	0(0)	67(100)	0(0)	44(100)	0(0)	90(100)	0(0)	116(100)	0(0)	157(100)	0(0)	100(100)
利奈唑胺	0(0)	67(100)	0(0)	44(100)	0(0)	90(100)	0(0)	116(100)	0(0)	157(100)	0(0)	100(100)
万古霉素	0(0)	67(100)	0(0)	44(100)	0(0)	90(100)	0(0)	116(100)	0(0)	157(100)	0(0)	100(100)
四环素	18(26.87)	49(73.13)	12(27.27)	32(72.73)	20(22.22)	70(77.78)	29(25.00)	87(75.00)	31(19.75)	126(80.25)	22(22.00)	78(78.00)

患者病原菌菌种分布及耐药性变迁对临床抗菌药物的合理应用意义重大<sup>[7]</sup>。我院细菌耐药性监测数据显示,2014年儿童患者临床分离菌株占有所有临床分离菌株总数的25.39%;截至2019年6月,该占比上升至37.27%,总体呈缓慢上升趋势。

2014—2019年,我院儿童患者临床检出病原菌主要来源于痰液、血液和分泌物标本,且革兰氏阴性菌(3 204株,68.29%)明显多于革兰氏阳性菌(1 488株,31.71%),与国内相关报道数据基本相符<sup>[1-2]</sup>。革兰氏阴性菌中,流感嗜血杆菌在近6年间的分离率依次为35.34%、50.81%、55.36%、56.41%、54.38%、59.20%,均位列该类菌株的第1位。革兰氏阳性菌中,2014—2016年肺炎链球菌的检出率位列该类菌株的第1位,依次为

18.21%、22.08%、11.66%;从2017年开始,金黄色葡萄球菌的检出率攀升至第1位,2017—2019年的检出率依次为13.27%、15.64%、14.27%。可见,流感嗜血杆菌、肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌是我院儿童患者感染的主要菌种。

本研究对我院儿童患者临床分离的上述病原菌的耐药情况进行了回顾性分析。其中,共检出流感嗜血杆菌2 466株,其对氨苄西林的耐药率总体呈逐年升高的趋势,且2019年已高达91.57%,耐药形势严峻。氨苄西林耐药流感嗜血杆菌于1972年首次从脑膜炎患儿体内被检出,随后越来越多的临床耐药菌株被发现,耐药形势不容乐观<sup>[8]</sup>。2017年,该菌被世界卫生组织(WHO)列入抗菌药物耐药的“重点病原体清单”,其不仅可引起儿

童肺炎及其他上呼吸道感染,还可引发侵袭性疾病(如中耳炎、脑膜炎等)<sup>[9]</sup>。随着该菌耐药性的不断发展,使得临床治疗面临两难的境地,因此迫切需要研发新的抗菌药物<sup>[9]</sup>。有研究指出,由于耐药基因的修饰,流感嗜血杆菌对其最后一道防线头孢菌素类抗菌药物也开始出现耐药<sup>[10-11]</sup>。本研究结果显示,该菌对头孢呋辛、头孢克洛的耐药率较高(>50%),对头孢噻肟的耐药率<6%,临床应予以密切关注,尽量减少前两种头孢类药物的使用。近6年来,我院儿童患者流感嗜血杆菌的检出率均位居首位,与董方等<sup>[12]</sup>的报告有所差异,可能与儿童患者疾病类型、地域差异等因素有关。此外,产 $\beta$ -内酰胺酶流感嗜血杆菌的检出率由2014年的55.46%上升至2019年的68.43%,产酶菌株检出率及该菌对氨苄西林耐药率的升高可能与 $\beta$ -内酰胺酶基因 *TEM-1* 的表达有关<sup>[13]</sup>,但有待相关研究予以验证。

本研究结果还显示,2014—2019年我院儿童患者共检出肺炎链球菌711株,为检出的主要革兰氏阳性菌之一。该菌对青霉素G的耐药率均低于5%,且相对稳定,与现有研究结果<sup>[12,14]</sup>基本一致。该菌对左氧氟沙星、莫西沙星等喹诺酮类抗菌药物的耐药率较低(<6%),可能与该类药物为儿童限制使用类抗菌药物、临床应用有限等因素有关。但该菌对红霉素、四环素的耐药率超过了70%,且对红霉素的耐药率有逐年上升的趋势,与Cai K等<sup>[15]</sup>的研究结果基本一致。大环内酯类、四环素类药物耐药率的上升可能与该类药物在儿科的广泛应用或滥用相关,其耐药机制主要为 *ermB* 基因的异常表达<sup>[16]</sup>。

金黄色葡萄球菌一直被认为是导致儿童患者感染和住院的主要病原菌<sup>[2]</sup>。该菌可导致儿童菌血症、感染性心内膜炎、皮肤软组织感染以及肺炎等症的发生<sup>[17]</sup>。本研究共检出金黄色葡萄球菌574株,为我院儿童患者较为常见的临床分离病原菌之一,与董方等<sup>[8]</sup>的报告基本一致。全国细菌耐药监测网发布的《2017年全国细菌耐药监测报告》<sup>[19]</sup>显示,我国MRSA检出率近5年呈缓慢下降趋势,从2013年的35.70%逐步下降至2017年的32.20%;而我院儿童患者MRSA的检出率呈小幅波动,并于2019年上升至33.00%,临床应密切关注。药敏试验结果显示,该菌对氨基糖苷类、大环内酯类、四环素类药物的耐药率较低,可能与国家相关部门对上述抗菌药物应用的宏观调控有关。此外,除未发现万古霉素、利奈唑胺耐药的菌株外,本研究也并未发现耐呋喃妥因的菌株。呋喃妥因在尿液中的药物浓度较高,故可考虑将其用于治疗泌尿系统感染。

综上所述,我院儿童患者临床分离病原菌中,革兰氏阴性菌多于阳性菌,且以流感嗜血杆菌、肺炎链球菌等苛氧菌居多。MRSA、耐红霉素肺炎链球菌、产 $\beta$ -内酰

胺酶流感嗜血杆菌的检出率均有逐年上升的趋势,耐药形式严峻。临床应实时监测病原菌的耐药情况,并进一步规范儿科抗菌药物的应用,以延缓耐药菌株的出现和传播。由于样本量偏小且来源单一,本研究只分析了流感嗜血杆菌、肺炎链球菌以及金黄色葡萄球菌的耐药情况,且抗菌药物与菌种的匹配度亦有待完善,故上述结论尚有待大样本、多中心的前瞻性研究来予以验证。

## 参考文献

- [1] 景春梅,王恩. 2015年重庆医科大学附属儿童医院细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2017, 17(4): 413-420.
- [2] 陈莉农,许健,赵崇晖,等. 2013年四川省儿童患者细菌耐药监测分析[J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36(19): 2857-2860.
- [3] SCHUCHAT A, HILGER T, ZELL E, et al. Active bacterial core surveillance of the emerging infections program network[J]. *Emerg Infect Dis*, 2001, 7(1): 92-99.
- [4] O'BRIEN TF, STELLING J. Integrated multilevel surveillance of the world's infecting microbes and their resistance to antimicrobial agents[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2011, 24(2): 281-295.
- [5] 尚红,王毓三,申子瑜. 全国临床检验操作规程[M]. 4版. 北京:人民卫生出版社, 2014: 648-734.
- [6] Clinical and Laboratory Standards Institute. *Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: M100-S24*[S]. 2014-01.
- [7] LEE JH, CHO HK, KIM KH, et al. Etiology of invasive bacterial infections in immunocompetent children in Korea: 1996-2005: a retrospective multicenter study[J]. *J Korean Med Sci*, 2011, 26(2): 174-183.
- [8] HEINZ E. The return of Pfeiffer's bacillus: rising incidence of ampicillin resistance in *Haemophilus influenzae* [J]. *Microb Genom*, 2018. DOI: 10.1099/mgen.0.000214.
- [9] GOVINDARAJ VAITHINATHAN A, VANITHA A. WHO global priority pathogens list on antibiotic resistance: an urgent need for action to integrate one health data[J]. *Perspect Public Health*, 2018, 138(2): 87-88.
- [10] GARCÍA-COBOS S, CAMPOS J, LÁZARO E, et al. Ampicillin-resistant non-beta-lactamase-producing *Haemophilus influenzae* in Spain: recent emergence of clonal isolates with increased resistance to cefotaxime and cefixime[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2007, 51(7): 2564-2573.
- [11] KITAOKA K, KIMURA K, KITANAKA H, et al. Carbapenem-nonsusceptible *Haemophilus influenzae* with penicillin-binding protein 3 containing an amino acid insertion[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2018. DOI: 10.1128/AAC.00671-18.
- [12] 董方,王艳,刘锡青,等. 2009—2015年北京儿童医院临

# Xa 因子抑制剂预防和治疗癌症患者静脉血栓栓塞有效性和安全性的 Meta 分析<sup>Δ</sup>

张嘉俊\*, 杨琰茗, 杨雅清, 李珊珊, 翁稚颖<sup>#</sup>(昆明医科大学药学院暨云南省天然药物药理重点实验室, 昆明 650500)

中图分类号 R973<sup>·</sup>2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)06-0729-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.06.18

**摘要** 目的:系统评价 Xa 因子抑制剂(阿哌沙班、利伐沙班、依度沙班)预防和治疗癌症患者静脉血栓栓塞的有效性和安全性,为临床合理用药提供循证参考。方法:计算机检索 Cochrane 图书馆、PubMed、Embase、中国生物医学文献数据库、中国知网、维普数据库和万方数据库,收集 Xa 因子抑制剂(试验组)对比常规治疗或安慰剂(对照组)预防和治疗癌症患者静脉血栓栓塞的随机对照试验(RCT)。筛选文献、提取资料并按 Cochrane 系统评价员手册 5.1.0 推荐的偏倚风险评估工具评价文献质量后,采用 Rev Man 5.3 软件进行 Meta 分析。结果:共纳入 7 项 RCT,共计 5 666 例患者。Meta 分析结果显示,试验组患者静脉血栓栓塞复发率显著低于对照组[RR=0.58,95%CI(0.47,0.71), $P<0.000\ 01$ ],两组患者大出血发生率[RR=1.12,95%CI(0.67,1.85), $P=0.67$ ]、临床相关的非主要出血发生率[RR=1.06,95%CI(0.72,1.55), $P=0.77$ ]比较,差异均无统计学意义。结论:Xa 因子抑制剂能有效降低癌症患者静脉血栓栓塞的复发风险,其安全性与常规治疗(安慰剂)相当。

**关键词** Xa 因子抑制剂;癌症;静脉血栓栓塞;Meta 分析;有效性;安全性

## Meta-analysis of the Efficacy and Safety of Xa Factor Inhibitors in the Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism in Cancer Patients

ZHANG Jiajun, YANG Yanming, YANG Yaqing, LI Shanshan, WENG Zhiying (School of Pharmaceutical Science & Yunnan Key Laboratory of Pharmacology for Natural Products, Kunming Medical University, Kunming 650500, China)

- 床分离细菌的分布及耐药性监测[J].中国感染与化疗杂志,2017,17(1):61-70.
- [13] 秦惠宏,王春,潘芬,等.儿童分离流感嗜血杆菌的耐药性及β-内酰胺酶基因分型[J].临床检验杂志,2019,37(1):48-50.
- [14] European Centre for Disease Prevention and Control. *Antimicrobial resistance surveillance in Europe: 2014*[EB/OL]. (2015-11-16) [2019-07-05]. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2014>.
- [15] CAI K, WANG Y, GUO Z, et al. Clinical characteristics and antimicrobial resistance of pneumococcal isolates of pediatric invasive pneumococcal disease in China[J]. *Infect Drug Resist*, 2018. DOI:10.2147/IDR.S183916.
- [16] ZHOU L, MA X, GAO W, et al. Molecular characteristics of erythromycin-resistant *Streptococcus pneumoniae* from pediatric patients younger than five years in Beijing, 2010[J]. *BMC Microbiol*, 2012. DOI: 10.1186/1471-2180-12-228.
- [17] TONG SY, DAVIS JS, EICHENBERGER E, et al. Staphylococcus aureus infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2015, 28(3):603-661.
- [18] 董方,徐樾巍,宋文琪,等.儿科临床分离细菌的分布变迁及耐药性监测[C]//全球华人临床微生物及感染学会(GCAMID)第五届学术论坛暨中华微生物学和免疫学分会第八次全国临床微生物学术年会论文集.西安:全球华人临床微生物及感染学会,2009:82-87.
- [19] 全国细菌耐药监测网. 2017 年全国细菌耐药监测报告 [EB/OL]. (2018-11-30) [2019-07-05]. <http://www.carss.cn/Report/Details?aId=552>.

Δ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81860012);云南省八大重点产业引领品牌专业建设项目;昆明医科大学本科教学质量与教学改革工程项目

\* 硕士研究生。研究方向:临床药学。E-mail:1327289556@qq.com

# 通信作者:副教授,硕士生导师,博士。研究方向:临床药学。E-mail:weng\_zy@sina.com

(收稿日期:2019-08-06 修回日期:2019-12-31)

(编辑:张元媛)