

• 论著 •

2007年全国CHINET链球菌属分布及耐药性监测

王传清¹, 薛建昌¹, 张泓², 李万华², 徐英春³, 孙宏莉³, 胡云建⁴, 艾效曼⁴, 孙自镛⁵, 简翠⁵, 倪语星⁶, 孙景勇⁶, 汪复⁷, 胡付品⁷, 朱德妹⁷, 阮斐怡⁷, 俞云松⁸, 杨青⁸, 卓超⁹, 苏丹虹⁹, 魏莲花¹⁰, 吴玲¹⁰, 张朝霞¹¹, 季萍¹¹

摘要: 目的 了解全国不同地区12所医院2007年临床分离链球菌属的耐药性。方法 收集12所医院2007年度临床分离链球菌属1821株,采用纸片扩散法(K-B法)作药敏试验,并采用CLSI 2007年的判断标准。结果 1821株链球菌中肺炎链球菌占38.1%(694/1821),β溶血性链球菌占44.0%(802/1821),草绿色链球菌群17.8%(325/1821)。肺炎链球菌中儿童和成人患者青霉素敏感株(PSSP)的检出率分别为11.5%和73.7%,儿童分离株中青霉素不敏感株(PISP和PRSP)的检出率分别为69.2%和19.3%,成人分离株中PISP和PRSP的检出率分别为13.8%和12.6%。802株β溶血性链球菌中A群占61.2%(491/802),B群23.3%(187/802),C、G、F群共占11.2%(90/802)。A及B群对红霉素耐药率高,分别为93.6%和42.9%,其他菌群的耐药率为51.0%~64.7%,5种菌群对青霉素保持较高敏感性。无菌部位草绿色链球菌群对青霉素、红霉素耐药率分别为20.0%和63.3%。未发现对万古霉素、利奈唑胺、替考拉宁耐药的链球菌菌株。结论 肺炎链球菌及β溶血链球菌仍是我国常见病原菌,儿童患者肺炎链球菌对青霉素的耐药率高于成人。我国β溶血链球菌对红霉素的耐药率高且存在群间差异。

关键词: 链球菌; 耐药性; 抗菌药; 细菌药敏试验

中图分类号:R378.12 文献标志码:A 文章编号:1009-7708(2009)03-0180-05

Distribution and antibiotic resistance of *Streptococcus* spp.: Results of National CHINET Program 2007

WANG Chuan-qing, XUE Jian-chang, ZHANG Hong, LI Wan-hua, XU Ying-chun, SUN Hong-li, HU Yun-jian, AI Xiao-man, SUN Zi-yong, JIAN Cui, NI Yu-xing, SUN Jing-yong, WANG Fu, HU Fu-pin, ZHU De-mei, RUAN Fei-yi, YU Yun-song, YANG Qing, ZHUO Chao, SU Dan-hong, WEI Lian-hua, WU Ling, ZHANG Zhao-xia, JI Ping. (Children's Hospital of Fudan University, Shanghai 201102, China)

Abstract: Objective To investigate the antibiotic resistance of clinical isolates of *Streptococcus* collected in 2007 CHINET program. Methods A total of 1821 isolates of *Streptococcus* were collected from 12 hospitals nationwide in 2007. The susceptibility testing was carried out according to a unified protocol of Kirby-Bauer method (KB). Results were analyzed according to CLSI 2007 criteria. Results Among the 1821 strains of *Streptococcus*, *S. pneumoniae* accounted for 38.1% (694/1821). The β-hemolytic streptococcus isolates accounted for 44.0% (802/1821). The other *Streptococcus* included *S. viridans* group (17.8%). Among the *S. pneumoniae* isolates, the prevalence of penicillin susceptible strains (PSSP) from children and adults were 11.5% and 73.7%, respectively. The penicillin non-susceptible strain (PISP and PRSP) accounted for 69.2% and 19.3% in children. The rates of PISP and PRSP in adults were 13.8% and 12.6%. Among the β-hemolytic *Streptococcus* isolates, Group A type accounted for 61.2% (491/802), Group B 23.3% (187/802), and Group C, G, F accounted for 11.2% (90/802).

作者单位: 1. 复旦大学附属儿科医院 医院感染管理科, 上海 201102;

2. 上海交通大学附属儿童医院;
3. 中国医学科学院, 中国协和医科大学附属协和医院;
4. 卫生部北京医院;
5. 华中科技大学同济医学院附属同济医院;
6. 上海交通大学医学院附属瑞金医院;
7. 复旦大学附属华山医院抗生素研究所;
8. 浙江医科大学附属第一医院;
9. 广州医学院附属第一医院;
10. 甘肃省人民医院;
11. 新疆医科大学附属第一医院。

作者简介: 王传清(1967—),女,副教授,医学硕士,主要从事抗感染免疫研究、感染性疾病诊断、细菌耐药性研究。

通信作者: 朱德妹, E-mail: zhu_dm@fudan.edu.cn。

totally. The resistance rates of group A and B types to erythromycin were 93.6% and 42.9%. The resistant rates of other groups of *Streptococcus* to erythromycin ranged from 51.0% to 64.7%. All five groups were still highly sensitive to penicillin. The resistant rates of *S. viridans* isolated from sterile sites to penicillin and erythromycin were 20.0% and 63.3%. All isolates were susceptible to vancomycin, linezolid, and teicoplanin. **Conclusions** *S. pneumoniae* and β -hemolytic *Streptococcus* are still the common pathogens in children and adults in China. The prevalence of PNSP (PISP and PRSP) in children is higher than that in adults. The resistant rates of β -hemolytic *Streptococcus* to erythromycin vary greatly with *Streptococcus* types. All types of *Streptococcus* are highly resistant to erythromycin in our country.

Key words: *Streptococcus*; bacterial resistance; antimicrobial agent; bacterial susceptibility testing

肺炎链球菌、 β 溶血性链球菌群是链球菌属中2类常见病原菌,可引起呼吸道、血流、中枢神经系统、泌尿生殖系统等感染性疾病。草绿色链球菌群是呼吸道、皮肤等正常菌群,也是一种条件致病菌。长期以来,青霉素和红霉素一直作为治疗链球菌属感染的一线药物,但由于耐药菌株的产生,给临床抗链球菌的治疗带来困难,为了解我国链球菌属耐药现状,2007年CHINET细菌耐药监测组织对全国12所三级甲等医院临床分离到的链球菌属进行耐药性监测。

材料与方法

一、材料

(一) 细菌来源 2007年1月1日—2007年12月31日,全国12所医院中有11所医院微生物实验室分离获得链球菌属,共1821株。剔除相同部位的重复菌株,按统一方案作药敏试验。

(二) 抗菌药物纸片和E试验条 受试抗菌药物纸片品种参见结果。抗菌药物纸片为美国BBL公司或英国OXOID公司商品。用于鉴定肺炎链球菌耐药性的青霉素E试验条为瑞士ABBIOIDES公司商品。

(三) 培养基 药敏试验用MH琼脂培养基。肺炎链球菌及各组链球菌用5%脱纤维羊血MH琼脂

培养基。上述试剂均为英国OXOID公司的商品。

二、方法

(一) 药敏试验 采用CLSI 2007年版推荐的纸片扩散法(K-B)。药敏试验质控菌株为肺炎链球菌ATCC49619。

(二) β 溶血链球菌血清分型 采用OXOID链球菌血清型诊断试剂盒对临床分离的 β 溶血性链球菌进行分型,操作按说明书要求,每次实验设生理盐水对照,阴性大肠埃希菌(ATCC 25922)对照。

三、统计分析

应用WHONET 5.3软件进行数据处理和分析。

结 果

一、链球菌属菌株分布

1821株链球菌主要来源于呼吸道、血液、脑脊液、胸腹水等其他体液、尿液及生殖道分泌物等临床标本。 β 溶血链球菌802株,自儿童患者分离478株,占59.6%,标本来源主要有上呼吸道、生殖道、肺、胸腔、尿道等部位。肺炎链球菌694株,其中儿童分离株占74.1%。694株肺炎链球菌中自侵袭性感染患者分离者(血液、脑脊液、胸水)44株,自非侵袭性感染患者分离者650株。自血液、脑脊液及胸水等共分离到草绿色链球菌114株,结果见表1。

表1 链球菌属在不同标本中分布

Table 1. Distribution of *Streptococcus* spp

Specimen	<i>S. pneumoniae</i> %(number/total)	β hemolytic <i>Streptococcus</i> %(number/total)	<i>S. viridans</i> %(number/total)
Respiratory tract	91.8(637/694)	66.7(535/802)	9.8(32/325)
Urine	0.6(4/694)	11.0(88/802)	14.2(46/325)
Blood	4.5(31/694)	3.4(27/802)	31.7(103/325)
Wound	0.4(3/694)	3.2(26/802)	11.4(37/325)
Other body fluid	0.4(3/694)	1.2(10/802)	10.2(33/325)
Genital tract secretions	0.6(4/694)	10.7(86/802)	2.8(9/325)
Stool	0(0/694)	0(0/802)	0(0/325)
Others	0.3(2/694)	3.7(30/802)	16.6(54/325)
Cerebral spinal fluid	1.4(10/694)	0(0/802)	3.4(11/325)

二、 β 溶血链球菌

802株细菌中共分离到A、B、C、G及F等5组 β 溶血链球菌。各组的菌株数分别为491株(61.2%)、187株(23.3%)、22株(2.7%)、15株(1.9%)和53株(6.6%)。另有4.2%(34株)菌株未分群。

三、肺炎链球菌耐药性

分离自儿童及青少年患者的肺炎链球菌青霉素敏感(PSSP)、中介(PISP)和耐药(PRSP)菌株分别占11.5%、69.2%和19.3%;成人分离株上述3种细菌分别占73.1%、13.8%和12.6%。两组肺炎链球菌中的青霉素不敏感株(PNSP)的检出率有显著差异。上述儿童分离株中,5岁以内儿童分离株PSSP占9.8%,PISP和PRSP分别为70.5%及19.8%。儿童及青少年患者的肺炎链球菌分离株的青霉素MIC₅₀及MIC₉₀值分别为1 mg/L和

4 mg/L,成人患者肺炎链球菌分离株青霉素MIC₅₀及MIC₉₀值为0.5 mg/L和4 mg/L。两组菌株对红霉素和克林霉素的耐药率均超过70%。并出现了少数对喹诺酮类药物的耐药株,但均未发现对万古霉素的耐药菌株,见表2。

四、 β 溶血链球菌及无菌部位草绿色链球菌耐药性

各组 β 溶血链球菌对青霉素仍很敏感,但对红霉素、克林霉素的耐药率大多>50%。A组、C组和G组菌株对 β 内酰胺类抗生素的耐药率较B组和F组低;少数菌株对左氧氟沙星耐药。草绿色链球菌(血液、脑脊液标本)对测试的 β 内酰胺类抗生素的耐药率较 β 溶血链球菌高。上述两类链球菌中均未发现对万古霉素和利奈唑胺的耐药菌株,见表3。

表2 儿童、青少年及成人肺炎链球菌分离株对各种抗菌药物的敏感率和耐药率(%)

Table 2. Results of susceptibility testing for *S. pneumoniae* strains isolated from adults and children (%)

Antimicrobial agent	Adult strain						Children strain					
	PSSP(123)		PISP(23)		PRSP(21)		PSSP(55)		PISP(330)		PRSP(92)	
	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R
Penicillin	100	0	0	0	0	100	100	0	0	0	0	100
Erythromycin	7.9	85.0	4.3	91.3	0	100	13.2	81.5	1.2	98.5	0	100
Clindamycin	16.4	81.0	4.3	95.7	4.8	95.2	13.2	85.2	2.7	97.0	0	100
Moxifloxacin	97.3	2.7	90.5	4.8	100	0	100	0	100	0	100	0
Levofloxacin	90.9	3.7	81.8	18.2	100	0	96.1	1.9	99.7	0	98.9	1.1
Vancomycin	100	0	100	0	100	0	100	0	100	0	100	0

表3 各组链球菌对各种抗菌药物的敏感率和耐药率(%)

Table 3. Results of susceptibility testing for *Streptococcus* spp to antimicrobial agents (%)

Antimicrobial agent	A (491)		B (187)		C (22)		F (15)		G (53)		S. viridans* (114)	
	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R
Penicillin	96.7	0.2	78.4	3.8	76.2	0	86.7	0	88.2	0	65.3	20.0
Erythromycin	4.2	92.7	40.0	43.4	40.0	60.0	40.0	53.3	33.3	51.0	30.0	63.3
Clindamycin	24.2	72.3	50.3	42.4	36.4	63.6	42.9	50.0	66.7	29.4	39.0	55.2
Cefuroxime	100	0	96.0	3.0	100	0	100	0	100	0	83.1	13.5
Cefprozil	100	0	95.8	2.8	100	0	100	0	100	0	83.8	0
Cefotaxime	91.0	4.1	78.4	14.4	63.6	9.1	71.4	28.6	98.0	2.0	58.8	32.5
Ceftriaxone	88.1	2.9	87.7	7.0	61.9	4.8	66.7	13.3	90.2	2.0	65.2	25.8
Vancomycin	100	0	100	0	100	0	100	0	100	0	100	0
Linezolid	100	0	100	0	100	0					100	0
Levofloxacin	96.9	0.4	73.2	24.8	89.5	10.5	100	0	100	0	74.4	0

* Strains isolated from blood and cerebral spinal fluid.

讨 论

本组链球菌属细菌采集自6个省,3个直辖市,覆盖我国华北、华东、华南、中部及西部地区。资料显示,链球菌属细菌仍是我国常见病原菌之一,多数为儿童感染者。儿童和成人中分离的肺炎链球菌中PSSP分别为11.5%和73.7%,儿童分离株中PISP和PRSP分别为69.2%和19.3%;成人分离株中PISP和PRSP分别为13.8%和12.6%。A组 β 溶血链球菌对青霉素仍高度敏感,B组 β 溶血链球菌已出现3.8%青霉素耐药株,无菌部位分离到的草绿色链球菌群对测试的 β 内酰胺类抗生素的耐药率均较 β 溶血链球菌高。所有链球菌属细菌对红霉素和克林霉素均呈很高的耐药率,但对左氧氟沙星、头孢丙烯仍高度敏感,未发现对万古霉素及利奈唑胺耐药的菌株。

肺炎链球菌可引起细菌性肺炎、鼻窦炎、中耳炎、败血症及脑膜炎等疾病,本次肺炎链球菌菌株主要来源于痰、血液、鼻咽拭子标本及脑脊液,儿童分离株占多数,说明肺炎链球菌仍是我国呼吸系统、血流及中枢神经系统感染的重要病原菌。本资料显示我国儿童及青少年肺炎链球菌分离株对青霉素的耐药率显著高于成人分离株。调查资料与我国2005—2006年北京、上海、沈阳、南京、成都、深圳、武汉等监测资料比较,发现本次5岁以内儿童肺炎链球菌中PRSP检出率(19.8%)低于上述城市的总体检出率(64.3%),肺炎链球菌分离株的PISP检出率(70.5%)显著高于北京、上海、沈阳等城市(17.6%)^[1],两者的差别可能与地域差别有关^[2]。我国成人及儿童分离的肺炎链球菌对红霉素及克林霉素的耐药性均极高^[3],本组资料显示PSSP株对该2种药的耐药率均>80%,PNSP(PISP+PRSP)株对红霉素及克林霉素的耐药率在95.2%~100%。肺炎链球菌耐药性与国外监测资料比较,我国儿童PRSP检出率(19.3%)低于香港地区(38.8%)和法国(40.5%),但高于其他国家或地区^[4],PISP检出率(69.2%)高于其他国家及地区^[4]。我国儿童肺炎链球菌对红霉素的耐药率高于周边地区或国家(香港、日本、新加坡),肺炎链球菌对克林霉素耐药率全球均处于高水平^[4]。

由于在治疗非脑膜炎肺炎链球菌感染中,青霉素的疗效与药敏试验结果不符,2008年CLSI修改了肺炎链球菌青霉素的判断标准^[5],提出当静脉用青霉素治疗肺炎链球菌脑膜炎每天剂量240万u

时,该菌对青霉素敏感标准为MIC≤0.06 mg/L,MIC≥0.12 mg/L为耐药。按照新的判断标准,本次脑脊液分离株PSSP占10.0%,PRSP占90%,其中MIC₅₀为2 mg/L,MIC₉₀为4 mg/L(资料未显示)。对非脑膜炎肺炎链球菌青霉素判断标准,2008 CLSI认为,当青霉素治疗剂量为每天120万u时,青霉素敏感标准为MIC≤2 mg/L,MIC=4 mg/L为中介,MIC≥8 mg/L为耐药,按此判断标准,本次非脑脊液分离株中PSSP、PISP、PRSP分别为88.2%、6.4%及5.4%。Jacobs等^[4]将1998—2000年Alexander全球耐药监测资料按2008 CLSI标准重新进行统计,发现全球非脑膜炎肺炎链球菌分离株中PRSP占0.3%,PISP占7.1%,PSSP为92.6%,提示我国目前非脑膜炎肺炎链球菌分离株中PISP比率同全球1998—2000资料相仿,但PRSP则高出近20倍。

A组 β 溶血链球菌(化脓性链球菌)是儿童感染常见病原菌,可引起如猩红热、急性咽炎、急性风湿热、肾小球肾炎、坏死性筋膜炎、脑膜炎及链球菌中毒性休克综合征等多种疾病。长期以来,青霉素一直是治疗化脓性链球菌首选药物,近50年来未发现青霉素耐药株^[6]。自1972年首次发现A组 β 溶血链球菌对红霉素耐药株至今,我国A组 β 溶血链球菌对红霉素的耐药率已超过90%^[7],明显高于其他国家或地区^[8],本次收集到的A组 β 溶血链球菌对红霉素耐药率仍达90%以上。

B组 β 溶血链球菌(无乳链球菌)可引起泌尿生殖道、呼吸道、血流及软组织感染。本资料B组 β 溶血链球菌自尿液、生殖道、伤口等标本分离者占多数。与A组 β 溶血链球菌的耐药性比较,存在以下特点:对青霉素的敏感性明显低于A组 β 溶血链球菌,并出现耐药株;对红霉素的耐药率不超过45%,低于其他 β 溶血链球菌。与欧洲监测资料相比,欧洲国家B组 β 溶血链球菌青霉素敏感性明显高于国内菌株^[9],未发现青霉素耐药株,红霉素耐药率在3.8%~21.2%,明显低于国内水平^[9]。

C、G、F组 β 溶血链球菌主要分离自成人呼吸道标本,其中G组在痰标本中的比率明显高于C及F组。本次C、G、F组 β 溶血链球菌均未发现青霉素耐药株。C、G、F组 β 溶血链球菌对红霉素的耐药性高于B组链球菌(GBS),但低于A组链球菌(GAS)耐药率。 β 溶血性链球菌对克林霉素的耐药性存在明显群间差异,GGF对克林霉素的耐药率最低,为29.4%,GAS耐药率最高。与国外监测资料

相比,我国 β 溶血性链球菌对克林霉素的耐药性明显高于其他国家和地区。因此加强链球菌的耐药性监测,对合理指导临床用药及控制耐药性产生有着重要意义。

参考文献:

- [1] Liu Y, Wang H, Chen MJ, et al. Serotype distribution and antimicrobial resistance patterns of *Streptococcus pneumoniae* isolated from children in China younger than 5 years [J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2008, 61(3):256-263.
- [2] Yao KH, Yang YH. *Streptococcus pneumoniae* diseases in Chinese Children: past, present and future [J]. *Vaccine*, 2008, 26(35): 4425-4433.
- [3] 朱德妹, 张婴元, 汪复. 2006年上海地区细菌耐药性监测 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2007, 7(6): 393-399.
- [4] Jacobs MR, Felmingham D, Appelbaum PC, et al. The Alexander Project 1998-2000: susceptibility of pathogens isolated from community-acquired respiratory tract infection to commonly used antimicrobial agents [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2003, 52(2): 229-246.
- [5] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: eighteenth information supplement. M100-S18. Clinical and Laboratory Standards Institute [S]. Wayne, PA, USA 2008.
- [6] Kashiwagi Y. A 23-year longitudinal study on the antibiotic sensitivities of group A *streptococci* from the scarlet fever patients-1956-1978 [J]. *Kansenshogaku Zasshi*, 1991, 65(7): 820-832.
- [7] 汪玲, 陆权, 王传清, 等. 2000~2004年京沪穗渝5家儿童医院革兰阳性球菌耐药情况分析 [J]. 中国循证儿科杂志, 2006, 1(2): 113-121.
- [8] Felmingham D. Comparative antimicrobial susceptibility of respiratory tract pathogens [J]. *Cancer Chemotherapy*, 2004, 50(S1): 3-10.
- [9] Schoening TE, Wagner J, Arvand M. Prevalence of erythromycin and clindamycin resistance among *Streptococcus agalactiae* isolates in Germany [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2005, 11(7): 579-582.

收稿日期:2009-02-09

• 信息交流 •

左氧氟沙星与低血糖

Levofloxacin and hypoglycemia

Gibert等报道了1例86岁的老年女性在应用左氧氟沙星后出现低血糖。该患者长期在护理院生活,有难治性糖尿病史40余年,每天予34u中效胰岛素,偶尔加用短效胰岛素治疗。目前肾功能不全,内生肌酐清除率估算值为27.1mL/min,有慢性呼吸衰竭,需长期家庭氧疗。2007年4月6日,该患者发生呼吸道感染,表现为发热、咳嗽、呼吸困难加重,需增加吸氧量。予左氧氟沙星每天500mg治疗3d后,常规检查发现患者血糖水平低于平时;5d后,患者虽然已停止使用胰岛素,但血糖水平仍然较低,并发生严重低血糖反应。在这5d内共给予3剂胰高糖素(1mg)皮下注射。第6天停止左氧氟沙星治疗。此后,患者未再予胰岛素治疗,并继续接受10%葡萄糖加入生理盐水及33%高渗糖盐水治疗。第9天起,血糖水平渐恢复正常水平。停药4d后左氧氟沙星血药浓度为140mg/L(正常值 \leqslant 50mg/L)。

氟喹诺酮类抗菌药物应用与糖代谢改变之间存在联系。加替沙星是氟喹诺酮类抗菌药物中最常出现低血糖或高血糖反应的药物。有回顾性研究显示,左氧氟沙星较头孢曲松更易引发高血糖。加替沙星(OR4.3; 95% CI 2.9~6.3)和左氧氟沙星(OR1.5; 95% CI 1.2~2.0)较大环内酯类抗生素更易引发低血糖。

动物实验结果提示,氟喹诺酮类抗菌药物能刺激胰岛细胞膜上ATP依赖性K⁺通道,促进胰岛素释放,由此促发低血糖。长期使用加替沙星后,胰岛细胞内胰岛素水平降低,继而中断胰岛素的分泌。因此,长期使用更易引起高血糖。

加替沙星主要在肾脏消除,加替沙星清除率下降可能是血糖变化的先兆。上述患者为肾功能不全者,内生肌酐清除率27.1mL/min。虽然多数报道中左氧氟沙星引起低血糖的患者均同时服用口服降糖药,尤其是磺脲类,但使用胰岛素或仅进行饮食控制治疗的患者也会发生以上情况。

问卷调查显示,左氧氟沙星和加替沙星都是常用的抗菌药物,但临床医师对它们尤其是前者可引起低血糖不良反应的认知还很缺乏。因此有必要加强对左氧氟沙星引起低血糖的认识。

Gibert AE, Porta FS. Hypoglycemia and levofloxacin: a case report. *Clin Infect Dis*, 2008, 46(7): 1126-1127.

Singh N, Jacob JJ. Levofloxacin and hypoglycemia. *Clin Infect Dis*, 2008, 46(7): 1127.

袁瑾懿编译 汪复审校

收稿日期:2008-08-27