

儿童上呼吸道感染耐药病原菌流行现状及应对机制

王念 杜培艳 刘骏* 王忠*

中国中医科学院中医临床基础医学研究所

DOI:10.12238/bmtr.v3i1.3950

[摘要] 上呼吸道感染是导致儿童发病和住院的主要原因,近年来由于抗生素的广泛应用,耐药菌引起了人们的重视。儿童上呼吸道感染常见病原菌有肺炎链球菌、溶血性链球菌、流感嗜血杆菌、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)、肺炎克雷伯菌等。本文从流行现状、耐药机制、应对措施三个方面对以上五种儿童上呼吸道感染检出率较高的病原菌进行介绍。

[关键词] 耐药菌; 上呼吸道感染; 儿童

中图分类号: R817.1 **文献标识码:** A

The prevalence of drug-resistant pathogens in children's upper respiratory tract infections and the response mechanism

Nian Wang, Peiyan Du, Jun Liu*, Zhong Wang*

Institute of Basic Research in Institute of Clinical Basic Medicine of Traditional Chinese Medicine

[Abstract] Upper respiratory tract infection is the main cause of children's morbidity and hospitalization. In recent years, drug-resistant bacteria have attracted people's attention due to the widespread use of antibiotics. Common pathogens of upper respiratory tract infections in children include *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus hemolyticus*, *Haemophilus influenzae*, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), and *Klebsiella pneumoniae*. This article introduces the above five pathogens with high detection rates of upper respiratory tract infections in children from three aspects: epidemic status, drug resistance mechanisms, and countermeasures.

[Key words] Drug Resistant Bacteria; Upper respiratory tract infection; Children

上呼吸道感染是儿童常见病、多发病^[1],多因细菌、病毒、支原体等单因素或多因素混合感染致病^[2]。有研究表明,2岁以内儿童每年发生2至8次呼吸道感染,3-7岁儿童每年多达14次呼吸道感染,7岁以上的儿童每年出现3到6次呼吸道感染^[3],临床医生给大量的急性呼吸道感染患儿开出的抗生素处方增加了细菌定植的几率。根据全国细菌耐药监测网2014至2017年中国儿童及新生儿患者监测研究结果显示,儿童及新生儿患者肺炎克雷伯菌及甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌等上呼吸道感染致病菌的检出率呈缓慢上升趋势^[4],肺炎链球菌、溶血性链球菌和流感嗜血杆菌作为急性呼吸道感染的重要病原菌,已经对多种抗菌药物表现出明显的耐药性,产ESBLs肺炎克

雷伯菌株检出率上升,我国儿童上呼吸道感染细菌耐药问题形势严峻。

1 流行现状

1.1 肺炎链球菌 (*Streptococcus pneumoniae*)

武汉地区肺炎链球菌检出率自2011年5.7%上升至2015年8.6%,且对红霉素和克林霉素的耐药率高于97%,对复方磺胺甲唑的耐药率高于50%,对青霉素的耐药率从7.7%上升到93.7%,最近的一次研究中耐药率高达100%^[5-6],对奎奴普汀/达福普汀、四环素的耐药率总体呈现上升的趋势,对头孢曲松、左氧氟沙星、美罗培南和莫西沙星耐药率较低^[7]。儿童患者广泛使用大环内酯类抗菌药物(主要是阿奇霉素)与肺炎链球菌的红霉素耐药率及多药耐药率的上升有必然联

系。目前,肺炎链球菌对喹诺酮类药物保持高度的敏感性,尚未发现对万古霉素和利奈唑胺耐药的分离株^[5]。

1.2 溶血性链球菌 (*Hemolytic streptococcus*)

A族β溶血性链球菌(Group A β-hemolytic streptococcus, GAS)致病性强,不同年龄人群咽后壁的气管检出率均较高,幼儿组所占比重最大^[8-9]。冯利娟等通过分析对五所不同地区的儿童医院GAS发现其对大环内酯类药物耐药率高达94%以上,对克林霉素、四环素的耐药率也在90%以上,此外还观察到6种耐药谱,其中以对大环内酯类抗生素、克林霉素、四环素联合耐药为主^[10]。温州地区GAS感染患者多见于5岁左右儿童,尤其以男孩多发,3岁以下患儿并不多见,

对于常用的抗菌药物如青霉素、头孢类抗菌药物仍然敏感,可作为首选药物^[11]。但近年来也有报道显示发现了青霉素不敏感菌株,GAS对青霉素的耐药率有上升的趋势^[12]。

1.3 流感嗜血杆菌 (*Haemophilus influenzae*)

儿童感染流感嗜血杆菌耐药的现象普遍,城市儿童检出率高于农村儿童,冬季感染率较高^[13],对氨苄西林、头孢唑啉的耐药率呈逐年上升趋势^[5]。湖南地区流感嗜血杆菌检出率为8.2%,其中同时合并肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌感染例数较多,分离出的流感嗜血杆菌对氨苄西林、复方新诺明、氨苄西林/舒巴坦的耐药率较高,对第三代头孢菌素、氟喹诺酮类和哌拉西林/他唑巴坦敏感率高^[14]。流感嗜血杆菌对复方磺胺甲唑的耐药率在2015年已超过70%,已经不适用于临床经验治疗。目前尚未发现流感嗜血杆菌对阿奇霉素、环丙沙星、头孢噻肟和美罗培南耐药的菌株,因此可以用于临床经验治疗^[6]。流感嗜血杆菌对左氧氟沙星的敏感率最高,为98.9%~99.3%^[4]。

1.4 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (*Methicillin-resistant Staphylococcus aureus*, MRSA)

有研究表明18岁以下的儿童MRSA感染率自2005年至2017年由18%上升到29.8%,感染率增加可能与儿童医院重症监护室增多有关^[7]。2014年-2017年中国儿童及新生儿患者细菌耐药监测研究表明MRSA检出率从27.5%上升至29.5%,目前尚未发现万古霉素、替考拉宁和利奈唑胺耐药的耐甲氧西林金黄色葡萄球菌,MRSA对利福平、左氧氟沙星、庆大霉素、克林霉素的敏感率上升^[4]。MRSA对 β -内酰胺类抗生素和其他测试药的耐药性均显著高于甲氧西林敏感株(MRSA)^[15]。尽管上呼吸道感染儿童金黄色葡萄球菌的感染率较低,但耐药谱很广,有10种抗菌剂的耐药率超过30%,应加强临床抗菌药的合理使用^[16]。

1.5 肺炎克雷伯菌 (*Klebsiella pneumoniae*)

肺炎克雷伯菌具有多种耐药基因,且分布广泛^[17]。2014年至2017年中国儿童及新生儿患者细菌耐药监测研究表明,肺炎克雷伯菌检出率从51.2%降至45%,亚胺培南耐药的肺炎克雷伯菌检出率从5.6%上升到8.8%,肺炎克雷伯菌对亚胺培南、阿米卡星、左氧氟沙星的敏感率逐年下降^[4]。海南地区近年来检出的肺炎克雷伯菌对头孢三代类抗菌药物均耐药,对哌拉西林/他唑巴坦、环丙沙星、头孢哌酮/舒巴坦较敏感,并未检出亚胺培南、美罗培南耐药的菌株^[18],但郑州地区对亚胺培南、美罗培南耐药率有增长趋势,且多重耐药肺炎克雷伯菌株检出率高^[19]。产ESBLs(超广谱 β -内酰胺酶)株的肺炎克雷伯菌耐药率比非产ESBLs株高。对亚胺培南和美罗培南的耐药率分别从2005年的3.0%和2.9%上升到了2017年的20.9%和24.0%,耐药率上升8倍^[15]。

2 耐药机制

肺炎链球菌对青霉素产生耐药是通过改变青霉素结合蛋白防止抗生素与细菌细胞壁结合,对大环内酯类药物有两种耐药机制,一种是细菌获得了大环内酯外排基因,通过外排大环内酯达到抗生素亚抑制浓度;另一种机制的细菌获得红霉素核糖体甲基化基因,阻断核糖体上的大型脂质体脱落位点。

GAS对大环内酯类的耐药机制主要有erm基因介导靶位点修饰,且以cMLS表型为主,对大环内酯类抗生素、克林霉素、四环素同时耐药是由emrB和tetM介导,为高水平耐药,通过提高浓度无法达到治疗效果。此外链球菌也可由于主动外排机制增强,把抗生素泵出细胞外从而产生耐药,但此种机制只作用于14、15元环大环内酯类抗生素,对16元环大环内酯类抗生素、林可霉素仍敏感^[10-21]。

产 β -内酰胺酶是流感嗜血杆菌主要的耐药机制,而产 β -内酰胺酶的主要原因是TEM和ROB基因,TEM型为主^[22-23]。但近年来仍有研究显示部分流感嗜血杆菌 β -内酰胺酶阳性,但未检测到TEM或ROB基因;此外,尚有一些流感嗜血杆菌株不产 β -内酰胺酶,但对氨苄西林耐药,

可能与青霉素结合蛋白(PBP)基因突变及外膜蛋白的改变有关^[22-23]。因此临床应用时应加强对其的耐药性监测及耐药机制研究。

MRSA具有不均一耐药性、广谱耐药性及生长特殊性等特性^[24],且能够产生多种毒素和酶,致病力和耐药性强,感染后除了引起炎症渗出外,酶的释放还会导致肺组织的坏死和脓肿。临床有多种分型方法,质粒图谱分型是最可靠的分型方法,多位点序列分析分型适用于大规模的流行病学调查^[24-25]。在低浓度抗菌药物尤其是 β -内酰胺酶稳定的抗菌药物中,金黄色葡萄球菌由染色体介导合成大量青霉素结合蛋白2(PBP2a),降低与 β -内酰胺酶的结合能力,从而产生耐药性^[26-27]。MRSA的耐药性是由mecA基因编码PBP2a产生,还与该蛋白改变抗菌药物作用靶位ie、产生修饰酶、膜通透性降低以及主动外排泵等机制有关^[28]。

肺炎克雷伯菌能够产生 β -内酰胺酶、氨基糖苷类钝化酶等抗菌药物灭活酶,从而使其具有耐药性。肺炎克雷伯菌对喹诺酮类耐药主要是靶位的改变,DNA旋转酶和拓扑异构酶A是喹诺酮类抗生素的作用靶位,通过参与DNA的复制过程,使其无法正常运行从而对细菌产生抑制作用^[29]。同时,AcrAB-TolC是肺炎克雷伯菌最重要的外排系统,使得细菌对喹诺酮类产生耐药性,同时对氯霉素、头孢噻肟的耐药性升高^[30-31]。肺炎克雷伯菌是易形成细菌生物膜的代表性细菌之一,其荚膜、菌毛以及环境的改变等都是影响生物膜形成的重要因素,与此同时,外膜蛋白与多药耐药密切相关^[29]。

3 应对措施

3.1 新型抗菌药物

目前对新型抗菌药物进行了深入而细致的研究。肉桂醛作为一种安全的食物和调味添加剂,能有效抑制多种微生物(例如细菌、霉菌和酵母)的生长,也能抑制微生物产生毒素^[32],亦有研究发现短小芽孢杆菌发酵液的乙酸乙酯层中首次分离得到3个具有抗菌活性的化合物,具有良好的抗菌活性,有望作为抗菌剂进一步开发^[33]。喹啉林-4(3h)酮衍生物

在治疗耐多药金黄色葡萄球菌和分枝杆菌具有潜在的应用前景^[34]。主要由蛋白质和核酸组成的噬菌体具有特异性和生物安全性,因此也成为了一种抗菌治疗的选择^[35]。1,4-萘醌类化合物具有较强的抑菌活性,是一类治疗细菌性感染的新化合物^[36]。

3.2 中医药应对措施

中药以其来源广泛、毒副作用小,具有多组分,多靶点的特点^[37]在治疗常见耐药菌方面具有巨大潜力。单味中药如麦冬、射干、艾叶、桔梗等能够抗革兰阳性菌,白头翁、秦皮、马齿苋、桑叶则以抗革兰阴性菌为主,黄连、连翘对金黄色葡萄球菌有较强的抗菌作用^[38]。中药复方如黄连液联合麝香对ESBL和MRSA具有明显的抑菌作用^[39],涤痰汤对肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌等具有明显的抑制作用,可有效抑制超级耐药菌形成酶的活性^[40]。中药联合抗生素亦有重要作用,如在抗菌药物治疗基础上联合桂龙咳喘宁片能有效改善患者的咳嗽、气促、发热等症状^[41]。目前中药抗耐药菌的机制主要是通过抑制 β -内酰胺酶的活性以及改变细胞膜的通透性,还能够消除耐药质粒^[42],在抗耐药菌方面具有重要作用。

4 结束语

上呼吸道感染是儿童的常见病、多发病,儿童的神经系统、肝肾功能发育不完善,临床抗生素使用不规范会对儿童的身体造成损伤,因此在治疗普通细菌导致的上呼吸道感染患儿时,对抗生素的选择,应根据感染状况考虑细菌的发病率和敏感性,感染严重度和独立危险因素,通过研发新型抗生素、使用现有药物的新型组合、合理运用中医药等措施改善耐药问题。

[基金项目]

中国中医科学院基本科研业务费自主选题项目:清肺颗粒治疗耐药性社区获得性肺炎疗效的探索研究(Z0567)。

[参考文献]

[1]朱莉,张鹏远,刘冬,等.小儿豉翘清热颗粒联合阿奇霉素治疗儿童上呼吸道感染临床研究[J].现代药物与临

床,2019,34(10):3003-3007.

[2]罗春绸,蔡惠贞,张月葵,等.健康学龄前儿童入幼儿园前后鼻咽部病原学变化的队列研究[J].中国循证儿科杂志,2019,14(3):201-204.

[3]Weintraub B.Upper Respiratory Tract Infections. *Pediatr Rev.* 2015,36(12):554-556.

[4]全国细菌耐药监测网.2014至2017年中国儿童及新生儿患者细菌耐药监测研究[J].中华医学杂志,2018,98(40):3279-3287.

[5]李娟,李艳,李丛荣,等.儿童呼吸道感染肺炎链球菌、流感嗜血杆菌检出情况及耐药性变迁[J].儿科学杂志,2016,22(12):34-37.

[6]兰朝阳,赖基栋,林新祝.新生儿社区获得性肺炎病原学特点耐药性及危险因素分析[J].中国妇幼保健,2020,35(23):4502-4505.

[7]Hu F,Zhu D,Wang F, et al. Current Status and Trends of Antibacterial Resistance in China[J]. *Clin Infect Dis.*2018,67(supp_2):S128-S134.

[8]郑佳昞,李娟,冯立.3种方案治疗A族 β 溶血性链球菌致急性上呼吸道感染的最小成本分析[J].中国药房,2017,28(17):2322-2325.

[9]Versalovic J,Carroll C,Funke G, et al. *Manual of clinical microbiology*[M]. 10th edition. Herndon: ASM Press, 2011: 2630-2632.

[10]冯利娟,杨永弘,俞桑洁,等.纤维结合蛋白基因在儿科A族 β 溶血性链球菌的分布及与大环内酯类抗生素耐药的关系[J].中国感染与化疗杂志,2010,10(1):26-30.

[11]陈阳,朱紫瑶,章婉,等.A组乙型溶血性链球菌感染90例临床分析[J].中国抗生素杂志,2019,44(5):591-594.

[12]Ambile-Cuevas C F, Hermid-Esobedo C, Vivar R. Comparative in vitro activity of moxifloxacin by E-test against *Strep-tococcus pyogenes* E3[J]. *Clin Infect Dis.*2001,32(Suppl 1): IS30-S32.

[13]皮红泉,吴乐天,杨培文.儿童呼吸道感染流感嗜血杆菌的临床特征与耐药性研究[J].中国卫生检验杂志,2018,28(08):929-933.

[14]胡琼,莫丽亚,李先斌,等.儿童呼吸道感染流感嗜血杆菌的耐药性分析及复合感染特点[J].实用检验医师杂志,2019,11(04):196-199.

[15]胡付品,郭燕,朱德妹,等.2017年CHINET中国细菌耐药性监测[J].中国感染与化疗杂志,2018,18(03):241-251.

[16]王恒秋,张广清.上呼吸道感染儿童金黄色葡萄球菌感染率和药物敏感试验结果分析[J].国际检验医学杂志,2011,32(12):118-119.

[17]Wyres L, Holt K E. *Klebsiella pneumoniae* as a key trafficker of drug resistance genes from environmental to clinically important bacteria[J]. *Curr Opin Microbiol.*2018,45:131-139.

[18]王兰英,张华,陈海丹,等.儿科呼吸道感染产ESBLs肺炎克雷伯菌的耐药性分析[J].中华医院感染学杂志,2018,28(17):2680-2682+2692.

[19]方盼盼,王颖源,杨俊文,等.1627例儿童肺炎克雷伯菌临床分离株分布及耐药分析[J].中国校医,2019,33(2):123-125.

[20]余宽丽.上呼吸道反复感染患儿产ESBLs大肠埃希菌及肺炎克雷伯菌的耐药性分析[J].国际检验医学杂志,2014,35(23):3205-3206+3209.

[21]刘小荣.儿童A族 β 溶血性链球菌耐药及其原因分析[J].中国实用儿科杂志,2010,25(01):19-22.

[22]钱夏婧,华春珍,景伟兴,等.流感嗜血杆菌耐药模式监测及耐药机制研究[J].中华检验医学杂志,2011,034(003):262-264.

[23]钟天鹰,王惠云,谈华,等.流感嗜血杆菌耐药基因及耐药机制分析[J].实用儿科临床杂志,2006,21(10):589-591.

[24]王爽,刘昂,赵龙玉,等.耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的分型及治疗药物研究进展[J].国际医药卫生导报,2019,25(1):6-9.

[25]马慧轩,徐保平,申阿东.儿童社

区获得性肺炎流行病学和病原学研究进展[J].标记免疫分析与临床,2015,22(9):936-939.

[26]朱吉超,魏莲花,杨永清,等.耐甲氧西林金黄色葡萄球菌临床分布及耐药性分析[J].中华医院感染学杂志,2017,27(07):1462-1465.

[27]温晓星,李华茵,周晴,等.医院获得性革兰阳性球菌血流感染的危险因素及预后分析[J].中华医院感染学杂志,2014,(021):5301-5303.

[28]尚杰,梁德玲,严籽敦,等.耐甲氧西林金黄色葡萄球菌肺炎患者危险因素与耐药性分析[J].中华医院感染学杂志,2015,25(5):972-974.

[29]孙铭艳,吴倩倩,陶元勇.肺炎克雷伯菌主要耐药机制的研究进展[J].医学检验与临床,2019,30(2):37-41.

[30]刘军,赵祖国,曾涛,等.主动外排系统AcrAB-ToIC与肺炎克雷伯菌耐药性关系研究[J].中国病原生物学杂志,2013,8(01):35-38+70.

[31]郑红波,黄东标,王祥德.耐碳青霉烯类与喹诺酮类肺炎克雷伯菌的耐药机制研究[J].中华医院感染学杂志,2014,24(19):4687-4689.

[32] Doyle A A, Stephens J C. A review of cinnamaldehyde and its derivatives as antibacterial agents.Fitoter

apia.2019,139:104405.

[33]Chu J, Wang Y, Zhao B, et al. Isolation and identification of new antibacterial compounds from *Bacillus pumilus*[J].Appl Microbiol Biotechnol. 2019;103(20):8375 - 8381.

[34] Gatadi S, Gour J, Shukla M, et al. Synthesis and evaluation of new quinazolin-4(3H)-one derivatives as potent antibacterial agents against multidrug resistant *Staphylococcus aureus* and *Mycobacterium tuberculosis* [J].Eur J Med Chem.2019;175:287 - 308.

[35] Kim B O, Kim E S, Yoo Y J, et al. Phage-Derived Antibacterials: Harnessing the Simplicity, Plasticity, and Diversity of Phages.Viruses.2019;11(3):268.

[36]Ravichandiran P,Sheet S,Premnath D, et al. 1,4-Naphthoquinone Analogues: Potent Antibacterial Agents and Mode of Action Evaluation. Molecules. 2019;24(7):1437.

[37]程成,张薇,朱波,等.中药抗常见耐药菌的作用及其机制研究进展[J].南京中医药大学学报,2019,035(2):229-233.

[38]陈仁德,李勇军.10种中草药对临床常见致病菌体外抗菌作用的实验[J].抗感染药学,2018,015(2):196-198.

[39]梁晓谊,朱海英,刘笑梅,等.两组中药方剂对糖尿病足产ESBLs大肠埃希菌和MRSA体外药物敏感性试验结果分析[J].检验医学,2015,30(3):261-264.

[40]黄富贵,张件云,谭敏.涤痰汤对超级耐药菌的临床疗效研究[J].中外医学研究,2015,3(13):145-146.

[41]张军,张凡,徐立栋,等.中药联合抗菌药物治疗肺癌化疗患者肺部感染的临床疗效观察[J].中华中医药学刊,2016,34(6):1456-1459.

[42]韩飞,幸仁汇,陈琳琦,等.中药抗细菌耐药性的研究进展[J].中国中药杂志,2016,41(5):813-817.

通讯作者:

刘骏(1981-),女,汉族,四川泸州人,研究员,博士,现任中国中医科学院中医临床基础医学研究所中药临床药理研究室副主任,世界中医药学会临床研究数据监查工作委员会常务理事。研究方向:方剂组学指导下的复方药理机制研究、中医药临床试验设计方法学研究。

王忠(1967-),男,汉族,重庆奉节人,研究员,博士,中国中医科学院临床中药药理学学科带头人。研究方向:中药复方配伍原理及疗效评价研究。主要研究领域:临床药理,分子药理,疗效评价。