

# 北京市儿童A组链球菌分离株耐药特征及相关因素研究

刘爽 李静 彭晓旻 杨鹏 张代涛 吴双胜 崔淑娟 刘医萌 王全意

**【摘要】** 目的 分析北京市儿童A组链球菌临床分离株对抗菌药物的耐药特点,为临床用药提供依据。方法 2011年5—7月从北京市36家医院收集儿童A组链球菌临床分离株。采用VITEK 2全自动生化分析仪测定上述菌株对10种抗菌药物的最低抑菌浓度(MIC),计算敏感率(S%)、中介率(I%)、耐药率(R%);用双纸片法(D实验)检测菌株对大环内酯类抗菌药物的耐药表型。结果 共采集咽拭子3315份,分离A组链球菌633株,咽拭子培养阳性率为19.1%。菌株对青霉素、氨苄西林、链阳霉素、利奈唑胺、替加环素和万古霉素的敏感率达100%,其次为左氧氟沙星(96.5%,611/633)。对红霉素、四环素和克林霉素有较高的耐药率,依次为96.1%(608/633)、93.7%(593/633)和79.3%(502/633)。共观察到9种耐药模式,以红霉素、克林霉素和四环素联合耐药为主(72.7%,460/633),其次为红霉素和四环素联合耐药(18.0%,114/633)。608株对大环内酯类耐药的菌株中,83.2%(506/608)表现为固有型耐药(cLMS),诱导型耐药(iLMS)占16.0%(97/608),5株表现为主动外排型耐药。学龄儿童和菌株为郊区来源是A组链球菌对四环素耐药率的相关因素,OR值及其95%CI分别为2.43(1.16~5.09)和2.35(1.47~3.73);菌株为郊区来源是A组链球菌对克林霉素的耐药率的相关因素,OR值及其95%CI为0.48(0.25~0.92)。结论 北京市儿童分离的A组链球菌对青霉素、氨苄西林全部敏感,对红霉素、四环素和克林霉素耐药水平较高,耐药表型以固有型耐药为主。研究对象职业和菌株为郊区来源是四环素耐药率相关因素,后者也是克林霉素耐药率相关因素。

**【关键词】** A组链球菌;耐药性;药敏实验;相关因素;儿童

**Characteristics and related factors related to the resistance on antibiotics among group A streptococcus strains isolated from children in Beijing, during May and July 2011** LIU Shuang<sup>1,2</sup>, LI Jing<sup>1,2</sup>, PENG Xiao-min<sup>2</sup>, YANG Peng<sup>2</sup>, ZHANG Dai-tao<sup>2</sup>, WU Shuang-sheng<sup>2</sup>, CUI Shu-juan<sup>2</sup>, LIU Yi-meng<sup>2</sup>, WANG Quan-yi<sup>2</sup>. 1 School of Public Health and Family Medicine, Capital Medical University, Beijing 100069, China; 2 Institute for Disease and Endemic Disease Control, Beijing Center for Disease Control and Prevention

Corresponding author: WANG Quan-yi, Email:bjcdcxm@126.com

This work was supported by grants from the Science and Technology New Star (No. 2011047) and the National Science and Technology Support Projects of the "Twelfth Five-Year Plan" of China (No. 2012ZX10004215-003-001).

**【Abstract】 Objective** To analyze the characteristics of antibiotic resistance on group A streptococcus isolated from pediatrics in Beijing in 2011, to provide reference for clinical drug administration. **Methods** Strains of group A streptococcus were collected from the Departments of Pediatrics in 36 hospitals at different Districts of Beijing, from May to July 2011. Minimal inhibitory concentrations (MIC) with ten antibiotics of these isolates were tested by VITEK 2 Compact method. All the Susceptibility rate (S%), Intermediate rate (I%) and Resistance rate (R%) were calculated according to their MIC values. The macrolides resistant phenotype of group A streptococcus was detected by D-test. **Results** A total of 633 (19.1%) group A streptococcus strains were cultured from 3315 throat swabs. All the isolates were susceptible to penicillin, ampicillin, streptogramin, linezolid, tigecycline, vancomycin, while 96.5% (611/633) of the isolates were susceptible to levofloxacin. A

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2012.11.008

基金项目:北京市科技新星计划(2011047);国家“十二五”科技重大专项(2012ZX10004215-003-001)

作者单位:100069 北京,首都医科大学公共卫生与家庭医学学院(刘爽、李静);北京市疾病预防控制中心传染病与地方病控制所(刘爽、李静、彭晓旻、杨鹏、张代涛、吴双胜、崔淑娟、刘医萌、王全意)

通信作者:王全意, Email:bjcdcxm@126.com

total of the 96.1% (608/633) isolates exhibited resistance to erythromycin. The resistance rates to clindamycin and tetracycline were 79.3% (502/633) and 93.7% (593/633), respectively. A total of 9 different resistant patterns were observed, with the dominant patterns as: concomitant resistance to erythromycin, clindamycin and tetracycline (72.7%, 460/633), followed by combined resistance to erythromycin and tetracycline (18.0%, 114/633). The most commonly seen macrolide resistant phenotype was cMLS type (83.2%). In total, 97 strains belonged to iMLS type and 5 strains to M type. Data through multivariate logistic regression analysis showed that factors as occupation and samples being collected from the sub-unban areas *etc.* were significantly associated with the resistance rates to tetracycline and the odds ratio (95% CI) as 2.43 (1.16–5.09) and 2.35 (1.47–3.73). Isolates collected from the sub-unban areas were significantly associated with resistance rates to clindamycin, with the odds ratio (95% CI) being 0.48 (0.25–0.92). **Conclusion** All the isolates acquired from the Pediatrics Departments in Beijing were susceptible to penicillin and ampicillin. The high resistance rates of erythromycin, clindamycin and tetracycline resistance to group A streptococcus were observed, with the major resistant phenotype as cMLS. Factors as occupation and the collection site of samples were significantly associated with the resistance rates to tetracycline while the sites of sample collection were significantly associated with the resistance rates to clindamycin.

**【Key words】** Group A streptococcus; Antibiotic resistance; Bacterial susceptibility testing; Related factor; Children

2011 年北京市猩红热发病水平较往年出现大幅升高。截至 2011 年 12 月 31 日,北京市全年共累计报告猩红热病例 6079 例,比 2010 年(1498 例)上升了 305.8%。同时香港地区也出现猩红热发病趋势较往年显著升高的现象<sup>[1]</sup>。A 组链球菌(GAS)是导致猩红热的病原体,而引起的咽炎、扁桃体炎约占儿童细菌性咽炎的 15%~30%<sup>[2]</sup>。多年来青霉素等  $\beta$ -内酰胺类抗生素对 GAS 保持良好的敏感性。但作为替代药物的大环内酯类抗生素,在我国 GAS 对其耐药问题严重,且耐药率有逐年上升趋势。为阐明目前北京市流行的 GAS 耐药现状,探索菌株耐药性变化趋势,开展了本次监测,并为北京市儿童 GAS 感染相关疾病的临床用药提供参考依据。

## 对象与方法

1. 研究对象:北京市各区县共选取 36 家医院(每个区县选择辖区内 2 家猩红热报告病例数较多的医院)作为监测医院。2011 年 5—7 月在上述医院儿科门、急诊每周选取报告的全部猩红热病例和 10 例诊断为咽部感染(包括链球菌感染/扁桃体炎/咽峡炎)病例;若医院每周诊断的咽部感染(包括链球菌感染/扁桃体炎/咽峡炎)病例不足 10 例,则全部入选。

2. 调查方法:在知情同意下进行问卷调查(包括姓名、性别、年龄、发病时间、抗生素使用和临床表现等),并按照操作规程采集咽拭子,24 h 内送至北京市疾病预防控制中心(CDC)实验室做 GAS 菌株培养、分离和鉴定。咽拭子标本立即划线接种于脱纤维羊血哥伦比亚血琼脂平板上,在 37 °C 含 5%CO<sub>2</sub> 的恒温箱中孵育 24 h。观察菌落形态、挑选  $\beta$ 溶血菌

株、灰白色、透明或不透明、表面光滑、圆形突起的小菌落,分纯后进一步涂片进行杆菌肽敏感实验和生化鉴定,对符合标准的菌株采用 Lancefield 特异性抗血清分群鉴定其为 GAS 菌株。通过 VITEK 2 全自动细菌鉴定及药敏分析仪对分离得到的 633 株 GAS 进行抗生素(青霉素、红霉素、克林霉素、左氧氟沙星、氨苄西林、链阳霉素、利奈唑胺、万古霉素、四环素、替加环素)耐药性检测,得到菌株对 10 种抗生素的最小抑菌浓度(MIC)值。采用双纸片法(D 实验)检测对大环内酯类抗生素耐药 GAS 的耐药表型。抗生素敏感性判定依据 CLSI 2011 年 M100-S21 标准判定。

3. 统计学分析:用 Excel 2003 软件建立数据库,利用 SPSS 16.0 软件对数据进行统计分析。研究对象构成比和菌株对抗菌药物的敏感率(S%)、中介率(I%)、耐药率(R%)用百分数表示,运用分层  $\chi^2$  比较采集自不同临床诊断患者的咽拭子细菌培养阳性率和细菌耐药率的差异。采用多因素非条件 logistic 回归分析对菌株耐药率的相关因素进行分析。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

1. 病例基本信息与咽拭培养阳性率相关因素分析:共采集 3315 名病例咽拭子。病例年龄 2~18 ( $M=5$ ) 岁,其中  $\leq 6$  岁儿童 2262 例(68.2%),男性 1965 例(59.3%),临床诊断猩红热 978 例(29.5%)。最终获得 GAS 临床分离株 633 株,菌株培养阳性率为 19.1%。咽拭 GAS 培养阳性的 633 例中男性 392 例,女性 241 例,年龄 2~16 ( $M=6$ ) 岁,2~6 岁儿童 368 例(58.1%),其中 459 例(72.5%)诊断为猩红热。

有410名病例(64.8%)为城区来源。204例在咽拭采集前曾服用抗菌药物。将临床诊断(猩红热和咽部感染)作为分层因素,分析病例性别、职业、抗生素服用情况和城郊地区分布与咽拭子菌株培养阳性率的关系。结果显示,猩红热病例中服用抗生素组咽拭子GAS培养阳性率为43.9%,低于未服用组( $\chi^2=29.63, P=0.000$ )。咽部感染病例中服用与未服用抗生素组咽拭子GAS培养阳性率分别为40.9%和59.1%,差异有统计学意义( $\chi^2=9.34, P=0.002$ )。咽部感染者中城区来源病例咽拭子培养阳性率高于郊区( $\chi^2=79.94, P=0.000$ ),学龄儿童(>6岁)培养阳性率高于学龄前儿童( $\chi^2=77.67, P=0.000$ ),见表1。

2. GAS耐药情况及耐药模式:GAS耐药率最高的药物为红霉素(耐药率为96.1%,608/633),其次为四环素(93.7%,593/633)、克林霉素(79.3%,502/633)。仅检测到3株耐左氧氟沙星的GAS,耐药率为0.3%(2/633)。全部菌株对 $\beta$ -内酰胺类抗菌药物青霉素和氨苄西林敏感,未发现对链阳霉素、利奈唑胺、替加环素和万古霉素耐药菌株(表2)。共检测到9种耐药模式,所占比例分别为:红霉素、克林霉素和四环素耐药占72.7%(460/633);红霉素和四环素耐药占18.0%(114/633);红霉素和克林霉素耐药占3.6%(23/633);克林霉素和四环素耐药占2.1%(13/633);仅红霉素耐药占1.4%(9/633);仅克林霉素耐药占0.8%(5/633);仅四环素耐药占0.6%(4/633);红霉素、左氧氟沙星和四环素耐药占0.2%(1/633);对4种抗菌药物均耐药的菌株占0.2%(1/633)。其中前两种模式占全部分离菌株的90.7%。

3. GAS耐药表型检测:采用D实验对608株红霉素耐药GAS进行菌株耐药表型检测。结果

506株(83.2%)表现为固有型耐药(cMLS),97株(16.0%)为诱导型耐药(iMLS),仅检测到5株(0.8%)主动外排型耐药(M)。不同耐药表型菌株对红霉素和克林霉素MIC值比较见表3。

4. GAS对3种抗菌药物耐药率比较:采集自城区病例的菌株对四环素耐药率为95.1%,高于郊区来源病例菌株( $\chi^2=4.08, P<0.05$ );但对克林霉素的耐药率为74.6%,低于郊区病例来源菌株( $\chi^2=$

表1 北京市36家医院咽部感染和猩红热病例咽拭子GAS分离阳性率分布

临床诊断	相关因素	例数(构成比,%)	咽拭阳性率(%)	$\chi^2$ 值	P值	OR值(95%CI)
咽部感染	性别					
	女	979(41.9)	9.7	0.11	0.737	0.95(0.72 ~ 1.26)
	男	1356(58.1)	9.3			
	职业					
	学龄儿童	689(29.5)	17.7	77.67	0.000	0.30(0.22 ~ 0.39)
	学龄前儿童	1648(70.5)	6.0			
猩红热	地区					
	城	1072(45.9)	15.3	78.94	0.000	0.26(0.19 ~ 0.36)
	郊	1265(54.1)	4.5			
	抗菌药物					
	未服用	1354(59.1)	11.1	9.34	0.002	0.63(0.47 ~ 0.85)
	曾服用	936(40.9)	7.3			
咽部感染	性别					
	女	368(37.9)	42.7	0.85	0.356	1.13(0.87 ~ 1.47)
	男	604(62.1)	45.7			
	职业					
	学龄儿童	363(37.3)	42.4	1.06	0.304	1.15(0.88 ~ 1.49)
	学龄前儿童	609(62.7)	45.8			
	地区					
	城	550(56.6)	46.9	2.86	0.091	0.80(0.62 ~ 1.04)
	郊	422(43.4)	41.5			
抗菌药物						
未服用	537(56.1)	52.1	29.63	0.000	0.48(0.37 ~ 0.63)	
曾服用	420(43.9)	34.5				

注:研究对象性别、抗菌药物使用情况和咽拭子阳性率数据有缺失

表2 GAS对10种抗菌药物的耐药性试验

抗菌药物	S%	I%	R%	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	MIC范围
青霉素	100.0(633/633)	0.0(0/633)	0.0(0/633)	≤0.12	≤0.12	≤0.12
红霉素	0.8(5/633)	3.2(20/633)	96.1(608/633)	≥8.00	≥8.00	≤0.025 ~ ≥8.00
克林霉素	15.8(100/633)	4.9(31/633)	79.3(502/633)	≥8.00	≥8.00	≤0.025 ~ ≥8.00
左氧氟沙星	96.5(611/633)	3.2(20/633)	0.3(2/633)	≤0.12	1.00	≤0.12 ~ ≥8.00
氨苄西林	100.0(633/633)	0.0(0/633)	0.0(0/633)	≤0.25	≤0.25	≤0.25
链阳霉素	100.0(633/633)	0.0(0/633)	0.0(0/633)	≤0.25	≤0.25	≤0.25
利奈唑胺	100.0(633/633)	0.0(0/633)	0.0(0/633)	1.00	1.00	≤0.50 ~ 2.00
万古霉素	100.0(633/633)	0.0(0/633)	0.0(0/633)	≤0.50	≤0.50	≤0.50~1.00
四环素	4.7(30/633)	1.6(10/633)	93.7(593/633)	≥16.00	≥16.00	≤0.25 ~ ≥16.00
替加环素	100.0(633/633)	0.0(0/633)	0.0(0/633)	≤0.12	≤0.12	≤0.12 ~ 0.50

注:括号外数据为率,括号内数据为耐药株数/全部菌株数;MIC值单位为mg/L, MIC<sub>50</sub>和MIC<sub>90</sub>分别为半数抑菌浓度和90%抑菌浓度

表3 不同耐药表型 GAS 菌株红霉素和克林霉素 MIC 值比较

抗菌药物	cMLS (n=506)		iMLS (n=97)		M (n=5)
	MIC 范围	MIC <sub>90</sub>	MIC 范围	MIC <sub>90</sub>	MIC 范围
红霉素	1 ~ ≥8	≥8	2 ~ ≥8	≥8	2 ~ ≥8
克林霉素	≤0.25 ~ ≥8	≥8	≤0.25 ~ ≥8	≥8	≤0.25

15.47,  $P < 0.05$ )。致猩红热菌株对克林霉素的耐药率为 81.5%, 高于致咽部感染菌株 ( $\chi^2 = 4.82, P < 0.05$ )。采自学龄前儿童的菌株对四环素耐药率为 91.8%, 低于学龄儿童 ( $\chi^2 = 5.00, P < 0.05$ )。菌株对四环素和克林霉素耐药率在其余特征间的差异无统计学意义。菌株对红霉素耐药率在女性、学龄儿童、城区和未服用抗生素的研究对象中分别为 96.7%、96.6%、96.3% 和 96.9%, 高于男性、学龄前儿童、郊区以及服用抗生素组, 但差异无统计学意义。致猩红热菌株中, 城区和郊区来源病例菌株对克林霉素耐药率分别为 76.7% 和 88.6% ( $\chi^2 = 10.28, P = 0.001$ ); 城区病例菌株对四环素耐药率为 96.4%, 高于郊区病例菌株 ( $\chi^2 = 5.281, P = 0.022$ ); 致猩红热菌株在性

别、职业、是否服用抗生素间差异无统计学意义。致咽部感染菌株对克林霉素和四环素的耐药率在性别、职业、是否服用抗生素和城郊间的差异均无统计学意义 (表 4)。

5. 耐药率相关因素分析: 多因素 logistic 回归分析显示, 病例职业和城郊地区分布是 GAS 对四环素耐药的相关因素, 同时城、郊地区分布是 GAS 克林霉素耐药的相关因素。与城区病例来源菌株相比, 郊区病例来源菌株更易对克林霉素耐药 ( $OR = 2.35, 95\%CI: 1.47 \sim 3.73$ ), 而城区病例来源菌株更易对四环素耐药 ( $OR = 0.48, 95\%CI: 0.25 \sim 0.92$ ), 采自学龄儿童的菌株相比学龄前儿童菌株更易对四环素耐药 ( $OR = 2.43, 95\%CI: 1.16 \sim 5.09$ ), 见表 5。

### 讨 论

长期以来青霉素一直是治疗 GAS 感染的首选药物。我国一项历时 7 年的研究显示, GAS 对青霉素保持 100% 的敏感率<sup>[3]</sup>。但也有研究发现耐青霉素的 GAS 菌株<sup>[4]</sup>。本研究显示, 2011 年北京市流行

表4 GAS对3种抗菌药物耐药性比较

分组	研究对象特征	样本量 <sup>a</sup>	红霉素			克林霉素			四环素			
			耐药 <sup>b</sup>	$\chi^2$ 值	P值	耐药 <sup>b</sup>	$\chi^2$ 值	P值	耐药 <sup>b</sup>	$\chi^2$ 值	P值	
咽部感染	性别	女	79(45.4)	76(96.2)	-	0.514 <sup>c</sup>	53(67.1)	3.119	0.077	73(92.4)	0.040	0.842
		男	95(54.6)	89(93.7)	-	-	75(78.9)			87(91.6)		
	职业	学龄前儿童	75(43.1)	70(93.3)	-	0.502 <sup>c</sup>	60(80.0)	2.808	0.094	66(88.0)	2.786	0.095
		学龄儿童	99(56.9)	95(96.0)	-	-	68(68.7)			94(94.9)		
	地区	城	135(77.6)	130(96.3)	-	0.115 <sup>c</sup>	95(70.4)	3.157	0.076	125(92.6)		0.519 <sup>c</sup>
		郊	39(22.4)	35(89.7)	-	-	33(84.6)			35(89.7)		
抗菌药物	未服用	125(72.7)	120(96.0)	-	0.259 <sup>c</sup>	92(73.6)	0.028	0.868	114(91.2)		0.761 <sup>c</sup>	
	曾服用	47(27.3)	43(91.5)	-	-	34(72.3)			44(93.6)			
猩红热	性别	女	162(35.3)	157(96.9)	0.119	0.730	134(82.7)	0.253	0.615	151(93.2)	0.594	0.441
		男	297(64.7)	286(96.3)	-	-	240(80.8)			282(94.9)		
	职业	学龄前儿童	293(63.8)	282(96.2)	0.174	0.677	237(80.9)	0.190	0.663	272(92.8)	3.424	0.064
		学龄儿童	166(36.2)	161(97.0)	-	-	137(82.5)			161(97.0)		
	地区	城	275(59.9)	265(96.4)	0.046	0.830	211(76.7)	10.276	0.001	265(96.4)	5.281	0.022
		郊	184(40.1)	178(96.7)	-	-	163(88.6)			168(91.3)		
抗菌药物	未服用	293(65.1)	285(97.3)	0.948	0.330	243(82.9)	0.755	0.385	274(93.5)	2.205	0.138	
	曾服用	157(34.9)	150(95.5)	-	-	125(79.6)			152(96.8)			
合计	性别	女	241(38.1)	233(96.7)	0.41	0.523	187(77.6)	0.70	0.405	224(92.9)	0.36	0.551
		男	392(61.9)	375(95.7)			315(80.4)			369(94.1)		
	职业	学龄前儿童	368(58.1)	352(95.7)	0.37	0.544	297(80.7)	1.05	0.305	338(91.8)	5.00	0.026
		学龄儿童	256(41.9)	256(96.6)			205(77.4)			255(96.2)		
	地区	城	410(64.8)	395(96.3)	0.26	0.610	306(74.6)	15.47	0.000	390(95.1)	4.08	0.043
		郊	223(35.2)	213(95.5)			196(87.9)			203(91.0)		
抗菌药物	未服用	418(67.2)	405(96.9)	1.92	0.165	335(80.1)	0.41	0.524	388(92.8)	2.53	0.111	
	曾服用	204(32.8)	193(94.6)			159(77.9)			196(96.1)			
临床诊断	咽部感染	174(27.5)	165(94.8)	0.95	0.331	128(73.6)	4.82	0.028	160(92.0)	1.21	0.272	
	猩红热	459(72.5)	443(96.5)			374(81.5)			433(94.3)			

注: <sup>a</sup> 构成比(%); <sup>b</sup> 菌株耐药率(%); <sup>c</sup> 采用 Fisher 确切概率法, 抗菌药物服用情况数据存在缺失

**表5** GAS对四环素和克林霉素耐药率相关因素非条件 logistic 回归分析

相关因素	四环素耐药率			克林霉素耐药率		
	Wald $\chi^2$ 值	OR值(95%CI)	P值	Wald $\chi^2$ 值	OR值(95%CI)	P值
职业						
学龄前儿童		参照				
学龄儿童	5.52	2.43(1.16 ~ 5.09)	0.019			
地区						
城		参照			参照	
郊	4.87	0.48(0.25 ~ 0.92)	0.027	12.92	2.35(1.47 ~ 3.73)	0.000
临床诊断						
咽部感染					参照	
猩红热				2.40	1.39(0.92 ~ 2.12)	0.122

的 GAS 菌株对青霉素和氨苄西林等 $\beta$ -内酰胺类抗生素全部敏感(MIC $\leq$ 0.12 mg/L)。对比既往研究,青霉素对 GAS 的 MIC 值未见升高趋势<sup>[5]</sup>。大环内酯类抗生素红霉素是治疗 GAS 感染相关疾病的替代药物,但随其在临床上广泛使用,近年来 GAS 对红霉素耐药率在多个国家呈显著上升趋势,不同国家和地区的耐药现状差异较大,且我国明显高于其他国家。1999—2000 年度 PROTEKT (Prospective Resistant Organism Tracking and Epidemiology for the Ketolide Telithromycin) 监测结果显示,在亚洲地区 GAS 对红霉素的平均耐药率为 18%,欧洲国家平均耐药率为 10%,澳大利亚仅为 4%<sup>[6]</sup>。我国 GAS 对红霉素耐药率长期保持较高水平<sup>[3,7-9]</sup>,耐药率可达 90%以上,明显高于其他国家和地区,且有不断增高的趋势<sup>[10-12]</sup>。本研究中,城郊地区来源病例 GAS 对红霉素耐药率分别为 96.3%和 95.5%,均保持较高水平,与既往研究一致<sup>[13-15]</sup>。值得关注的是,左氧氟沙星的 MIC 值为 $\leq$ 0.12 至 $\geq$ 8,高于既往研究<sup>[5]</sup>,且发现 2 株左氧氟沙星耐药菌株。本研究结果显示,北京市儿童病例来源 GAS 对克林霉素的耐药率为 79.3%,略低于既往研究<sup>[14]</sup>,对四环素依旧保持了较高的耐药率,与既往研究结果一致<sup>[16]</sup>。

耐大环内酯类的 GAS 可发生克林霉素和链阳霉素 B 耐药,即大环内酯类-林可霉素类-链阳霉素 B 类耐药表型 (MLSb)。此种耐药表型可是 cLMS 也可是 iLMS。如为后者,在应用红霉素治疗时可诱导菌株对克林霉素耐药。本研究显示,cLMS 是北京市 GAS 菌株主要 (83.2%) 耐药表型,与既往研究结果一致<sup>[17]</sup>;而 iLMS 为 97 株 (16.0%),仅检测到 5 株 M 型耐药。

本研究显示,菌株采自城区或郊区是克林霉素和四环素耐药率的相关因素。由于经济发展和人口流动等社会因素,近郊等城乡结合地区将成为猩红

热发病聚集区域,是疾病预防控制的重点地区<sup>[18]</sup>。耐药菌株的发生与多种因素有关,菌株携带耐药基因、基因突变和抗菌药物选择压力等均可能对其产生影响。有研究表明,由抗菌药物使用而诱导产生的耐药基因可以在不同介质中的菌群间进行垂直和水平方向的传播<sup>[19]</sup>。本研究中,菌株对抗菌药物耐药率存在城郊地区分布差异,可能与不同地区主要流行的菌株所携带的耐药基因不同有关。细菌耐药率与抗菌药物使用量间存在明显的线性关系<sup>[20]</sup>。除临床应用外,克林霉素和四环素亦广泛应用于畜牧业和养殖业等其他相关产业,可能存在不同的抗菌药物选择压力,导致耐药率存在城郊地区差异。

本研究结果表明,北京地区 GAS 多重耐药问题严重,有 73.0%的菌株对 2 种以上抗菌药物耐药。其中以对红霉素、克林霉素和四环素三种抗菌药物耐药的模式为主,与既往研究相似<sup>[5]</sup>。本研究采集的对红霉素耐药的 608 株菌株中,有 94.7%同时对四环素耐药。介导大环内酯类抗生素的耐药基因 ermB 与介导四环素耐药的基因 tetM 位于同一转座子上,且可同时传递<sup>[21]</sup>,可能是导致该现象的原因之一。

综上所述,北京市儿童 GAS 临床分离株对 $\beta$ -内酰胺类和喹诺酮类抗菌药物保持较好的敏感性,对大环内酯类抗生素和克林霉素的耐药率及耐药水平均较高,耐药表型以 cMLS 为主,最常见耐药模式为红霉素、克林霉素和四环素联合耐药。应加强 GAS 对青霉素、红霉素和左氧氟沙星等抗菌药物的耐药性监测。

**参 考 文 献**

- [1] Center for Health Prevention. Communicable diseases watch: increase in scarlet fever cases in 2011, Hong Kong, 2011.
- [2] Bisno AL. Acute pharyngitis. N Engl J Med, 2001, 344(3): 205-211.
- [3] Wang L, Shen XZ, Lu Q, et al. Susceptibility surveillance of gram-positive bacteria to antibiotics among children in China: a study in Beijing, Shanghai, Guangzhou and Chongqing during the period of 2000-2006. J Cap Univ, 2008, 29(5): 626-631. (in Chinese)  
汪玲,沈叙庄,陆权,等. 4 地儿科临床分离革兰阳性球菌 2000—2006 年耐药性监测. 首都医科大学学报, 2008, 29(5): 626-631.
- [4] Chen QY. Drug resistance analysis of 459 strain of group A streptococcal. Mod Pract Med, 2005, 17(1): 51, 53. (in Chinese)  
陈群英. A 群链球菌 459 株耐药性分析. 现代实用医学, 2005, 17

- (1):51,53.
- [5] Feng LJ, Yang YH, Yu SJ, et al. Antibiotic resistant pattern of group A beta-hemolytic *Streptococcus* isolated from children. *Chin J Infect Chemother*, 2010, 10(2): 127-130. (in Chinese)  
冯利娟, 杨永弘, 俞桑洁, 等. 儿童A族链球菌感染分离株抗生素耐药模式的研究. *中国感染与化疗杂志*, 2010, 10(2): 127-130.
- [6] Canton R, Loza E, Morosini MI, et al. Antimicrobial resistance amongst isolates of *Streptococcus pyogenes* and *Staphylococcus aureus* in the PROTEKT antimicrobial surveillance programme during 1999-2000. *J Antimicrob Chemother*, 2002, 50 Suppl 1: S9-24.
- [7] Zheng MH, Jiao ZQ, Zhang LJ, et al. Genetic analysis of group A *Streptococcus* isolates recovered during acute glomerulonephritis outbreaks in Guizhou province of China. *J Clin Microbiol*, 2009, 47(3): 715-720.
- [8] Dong TM, Su J, Huang ZD. An antibiotic resistance epidemiologic study of group A streptococci isolated from elementary school children in 4 provinces of China. *Chin J Pediatr*, 1999, 37(1): 35. (in Chinese)  
董大明, 苏健, 黄震东. 我国部分地区儿童A组链球菌耐药性的研究. *中华儿科杂志*, 1999, 37(1): 35.
- [9] Ye YZ, Yu H, Zeng M, et al. Erythromycin resistant genes in *Streptococcus pyogenes* of children in Shanghai. *Chin J Infect Dis*, 2008, 26(11): 671-674. (in Chinese)  
叶颖子, 俞慧, 曾玫, 等. 上海地区儿童化脓性链球菌的红霉素耐药基因研究. *中华传染病杂志*, 2008, 26(11): 671-674.
- [10] Wang L, Lu Q, Wang CQ, et al. Susceptibility of gram-positive bacteria to antimicrobial drugs among pediatric patients in China: an analysis of hospital data from Beijing, Shanghai, Guangzhou and Chongqing 2000-2004. *Chin J Evid Based Pediatr*, 2006, 1(2): 113-121. (in Chinese)  
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. *中国循证儿科杂志*, 2006, 1(2): 113-121.
- [11] Wang H, Sun HL, Chen MJ, et al. Resistance surveillance of common community respiratory pathogens isolated from 9 teaching hospitals in China, 2005-2006. *Chin J Lab Med*, 2007, 30(11): 1242-1247. (in Chinese)  
王辉, 孙宏莉, 陈民钧, 等. 2005-2006年我国九家教学医院分离的常见呼吸道病原菌的耐药监测研究. *中华检验医学杂志*, 2007, 30(11): 1242-1247.
- [12] Zhang J, Lv F, Hou AC. Antimicrobial resistance of gram-positive pathogenic bacteria isolated from children's respiratory tract infection. *Chin Pediatr Emerg Med*, 2008, 15(2): 116-118. (in Chinese)  
张姣, 吕芳, 侯安存. 儿童呼吸道感染常见革兰阳性致病菌耐药性研究. *中国小儿急救医学*, 2008, 15(2): 116-118.
- [13] Liang Y, Shen X, Huang G, et al. Characteristics of *Streptococcus pyogenes* strains isolated from Chinese children with scarlet fever. *Acta Paediatr*, 2008, 97(12): 1681-1685.
- [14] Ma YL, Yang YH, Liang YM, et al. The drug resistance analysis of group A beta-hemolytic streptococci and the detection of macrolide-resistant gene. *Chin J Infect Chemother*, 2008, 8(5): 338-342. (in Chinese)  
马耀玲, 杨永弘, 梁云梅, 等. A群β溶血性链球菌药敏试验及大环内酯抗生素耐药基因检测. *中国感染与化疗杂志*, 2008, 8(5): 338-342.
- [15] Chang H, Shen X, Fu Z, et al. Antibiotic resistance and molecular analysis of *Streptococcus pyogenes* isolated from healthy schoolchildren in China. *Scand J Infect Dis*, 2010, 42(2): 84-89.
- [16] Jing HB, Ning BA, Hao HJ, et al. Epidemiological analysis of group A streptococci recovered from patients in China. *J Med Microbiol*, 2006, 55(Pt 8): 1101-1107.
- [17] Xiao YH, Liu J, Wang Z, et al. Macrolides resistant phenotype and genotype of *Streptococcus pyogenes*. *Chin J Antimicrob*, 2007, 32(4): 232-235. (in Chinese)  
肖永红, 刘健, 王哲, 等. 酿脓链球菌对大环内酯类抗菌药物耐药表型与基因型研究. *中国抗生素杂志*, 2007, 32(4): 232-235.
- [18] Qian HK, Yang P, Zhang Y, et al. Spatial-temporal scan statistic on scarlet fever cases in Beijing, 2005-2010. *Dis Surveill*, 2011, 26(6): 435-438. (in Chinese)  
钱海坤, 杨鹏, 张奕, 等. 2005-2010年北京市猩红热发病时空扫描分析. *疾病监测*, 2011, 26(6): 435-438.
- [19] Aminov RI, Mackie RI. Evolution and ecology of antibiotic resistance genes. *FEMS Microbiol Lett*, 2007, 271(2): 147-161.
- [20] Hsueh PR, Shyr JM, Wu JJ. Decreased erythromycin use after antimicrobial reimbursement restriction for undocumented bacterial upper respiratory tract infections significantly reduced erythromycin resistance in *Streptococcus pyogenes* in Taiwan. *Clin Infect Dis*, 2005, 40(6): 903-905.
- [21] Brenciani A, Bacciaglia A, Vecchi M, et al. Genetic elements carrying erm (B) in *Streptococcus pyogenes* and association with tet (M) tetracycline resistance gene. *Antimicrob Agents Chemother*, 2007, 51(4): 1209-1216.

(收稿日期:2012-05-13)

(本文编辑:张林东)