

# 瑞安市非 EV71 和 CA16 手足口病并发感染患者病原菌分布及耐药性分析

陈志雄<sup>1</sup>, 林峰<sup>1</sup>, 洪万胜<sup>1</sup>, 林宗泽<sup>2</sup>

1. 瑞安市疾病预防控制中心检验科, 浙江 瑞安 325200; 2. 瑞安市人民医院

**摘要:** **目的** 本研究旨在分析瑞安市非 EV71 和 CA16 手足口病患者并发病原菌感染分布及耐药性, 为临床治疗提供参考。**方法** 回顾性分析本地区 2009 年 1 月-2016 年 12 月期间诊治非 EV71 和 CA16 手足口病感染患者临床资料, 分析患者并发病原菌感染病的种类, 并分析相关病原菌的耐药性。**结果** 瑞安市非 EV71 和 CA16 手足口病患者并发病原菌感染以革兰阳性菌为主, 共分离 107 株, 占 61.1%, 革兰阴性菌 68 株, 占 38.9%; 分离的革兰阳性菌和革兰阴性菌具有较强耐药性, 但革兰阴性菌对万古霉素和林可霉素较敏感, 革兰阳性菌对哌拉西林和亚胺培南较敏感。**结论** 瑞安市非 EV71 和 CA16 手足口病患者并发以革兰阳性菌为主的病原菌感染, 且病原菌具有较强的耐药性。

**关键词:** 手足口病; 耐药性; 亚胺培南; 敏感

**中图分类号:** R378 **文献标识码:** B **文章编号:** 1006-3110(2018)01-0110-03 **DOI:** 10.3969/j.issn.1006-3110.2018.01.033

手足口病是小儿的常见传染病, 其多由肠道病毒 EV71 和 CA16 等引起<sup>[1]</sup>。但近年来的研究发现非 EV71 和 CA16 手足口病的发病率有逐年升高的趋势<sup>[2-3]</sup>。手足口病多发生于学龄前儿童, 临床上表现为起病急、发展快、病死率高, 部分患者也表现为肺水肿及出血、心肺功能衰竭等<sup>[4]</sup>。同时, 手足口病患者

通常存在免疫功能降低、容易并发其他病原菌感染的状况<sup>[5]</sup>。因此, 分析手足口病患者并发感染病原菌种类及耐药性对临床治疗具有重要的价值。本研究旨在分析瑞安市非 EV71 和 CA16 手足口病患者并发感染病原菌的分布及耐药性, 为临床治疗提供参考。

## 1 对象与方法

1.1 研究对象 回顾性分析本地区 2009 年 1 月-2016 年 12 月期间诊治的非 EV71 和 CA16 感染手足

**基金项目:** 瑞安市科技创新项目 (MS2016003)

**作者简介:** 陈志雄 (1982-), 男, 浙江瑞安人, 本科学历, 主管技师, 研究方向: 流行病预防和检测。

signaling pathways[J]. Int J Oncol, 2016, 48(6): 2608-2618.

[5] Tang X, Lan Z, Chen Y, et al. The 7th AJCC/UICC TNM staging system may be not suitable in predicting prognosis of synchronous multiple gastric carcinoma patients with D2 gastrectomy[J]. Tumour Biol, 2015, 36(5): 3653-3659.

[6] 姚志彬, 达明绪, 郭天康, 等. 胃癌组织 MACC1 表达及其临床意义分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2013, 20(6): 444-452.

[7] Huh CW, Jung DH, Kim H, et al. Clinicopathologic features of gastric carcinoma with lymphoid stroma in early gastric cancer[J]. J Surg Oncol, 2016, 114(6): 769-772.

[8] Tang J, Chen JX, Chen L, et al. Metastasis associated in colon cancer 1 (MACC1) promotes growth and metastasis processes of colon cancer cells[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2016, 20(13): 2825-2834.

[9] Sueta A, Yamamoto Y, Yamamoto-ibusuki M, et al. Differential role of MACC1 expression and its regulation of the HGF/cMet pathway between breast and colorectal cancer[J]. Int J Oncol, 2015, 46(5): 2143-2153.

[10] Ren B, Zakharov V, Yang Q, et al. MACC1 is related to colorectal cancer initiation and early-stage invasive growth[J]. Am J Clin Pathol, 2013, 140(5): 701-707.

[11] Zhen T, Dai S, Li H, et al. MACC1 promotes carcinogenesis of colorectal

cancer via  $\beta$ -catenin signaling pathway[J]. Oncotarget, 2014, 5(11): 3756-3769.

[12] Guo L, Lu W, Zhang X, et al. Metastasis-associated colon-1 is a novel prognostic marker for cervical cancer[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2014, 7(7): 4150-4155.

[13] Liu CY, Hu MH, Hsu CJ, et al. Lapatinib inhibits CIP2A/PP2A/p-Akt signaling and induces apoptosis in triple negative breast cancer cells[J]. Oncotarget, 2016, 7(8): 9135-9149.

[14] Junttila MR, Puustinen P, Niemela M, et al. CIP2A inhibits PP2A in human malignancies[J]. Cell, 2007, 130(1): 51-62.

[15] Lucas CM, Harris RJ, Giannoudis A, et al. c-Myc inhibition decreases CIP2A and reduces BCR-ABL1 tyrosine kinase activity in chronic myeloid leukemia[J]. Haematologica, 2015, 100(5): e179-e182.

[16] Bockelman C, Koskensalo S, Hagstrom J, et al. CIP2A overexpression is associated with c-Myc expression in colorectal cancer[J]. Cancer Biol Ther, 2012, 13(5): 289-295.

[17] 黎敏. MACC1 和 CIP2A 蛋白表达的相关性及其与胃癌预后的关系[J]. 中国现代医学杂志, 2016, 26(1): 25-29.

[18] Guo Z, Liu D, Su Z. CIP2A mediates prostate cancer progression via the c-Myc signaling pathway[J]. Tumour Biol, 2015, 36(6): 4777-4783.

收稿日期: 2017-02-15

口病并发病原菌感染临床病例样本资料。纳入标准:年龄 1 月~14 岁,且符合卫生部制定的 HFMD 诊疗指南中关于 HFMD 的诊断标准及卫生部《手足口病预防控制指南(2009 版)》和《手足口病诊疗指南(2010 版)》,患者病史资料完整。排除标准:入院前接受过免疫抑制剂或免疫增强剂治疗、先天性心脏病、脑发育不全及免疫缺陷疾病患者。所有患者或监护人均知情并签署知情同意书,并经医院伦理委员会批准。

1.2 病原菌的分离与鉴定 采用病原菌离体培养法分析并鉴定各病原菌,具体操作为:用灭菌的棉拭子采集感染组织的脓状物样本,接种于血琼脂平板,置培养箱中于适宜的温度条件下培养,获得培养物。细菌培养按照《全国临床检验操作规定》<sup>[6]</sup>进行操作。分离获得的病原菌鉴定采用法国生物梅里埃公司生产的全自动微生物鉴定系统 VITEK2 Compact 进行鉴定。

1.3 药敏试验方法 采用美国 MicroScan AutoScan 4 药敏测试系统进行,所有操作均严格按照系统说明书

进行。质控菌株等均购自美国模式培养物集存库(ATCC)中心。药敏结果判定依据美国临床实验室标准化研究所制定的标准进行判定。

1.4 统计分析 采用 SPSS 20.0 软件对数据进行统计分析。计数资料采用例和百分比表示,耐药性分析采用世界卫生组织细菌耐药性监测网提供的 WHONE 5.5 软件进行,计数资料采用 $\chi^2$ 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 瑞安市非 EV71 和 CA16 手足口病患者并发病原菌感染分析 研究发现瑞安市非 EV71 和 CA16 手足口病患者并发病原菌感染以革兰阳性菌为主,共分离 107 株占 61.1%,其中金黄色葡萄球菌 22 株占 12.6%,腐生葡萄球菌 21 株占 12.0%;革兰阴性菌 68 株占 38.9%,以产气肠杆菌 22 株占 12.6%和大肠埃希菌 15 株占 8.6%为主,见表 1。

表 1 瑞安市非 EV71 和 CA16 手足口病患者并发病原菌感染分析

| 病原菌       | 株数  | 构成比(%) | 病原菌    | 株数  | 构成比(%) |
|-----------|-----|--------|--------|-----|--------|
| 革兰阳性菌     | 107 | 61.1   | 革兰阴性菌  | 68  | 38.9   |
| 金黄色葡萄球菌   | 22  | 12.6   | 产气肠杆菌  | 22  | 12.6   |
| 腐生葡萄球菌    | 21  | 12.0   | 大肠埃希菌  | 15  | 8.6    |
| 表皮葡萄球菌    | 14  | 8.0    | 鲍氏不动杆菌 | 7   | 4.0    |
| 化脓性链球菌    | 10  | 5.7    | 肺炎克雷伯菌 | 7   | 4.0    |
| F 型溶血性链球菌 | 10  | 5.7    | 铜绿假单胞菌 | 4   | 2.3    |
| G 型溶血性链球菌 | 9   | 5.1    | 淋病奈瑟菌  | 4   | 2.3    |
| 粪肠球菌      | 8   | 4.6    | 脑膜炎奈瑟菌 | 4   | 2.3    |
| 菌肺炎链球菌    | 6   | 3.4    | 褪色沙雷菌  | 3   | 1.7    |
| D 型溶血性链球菌 | 5   | 2.9    | 其他     | 2   | 1.1    |
| 其他        | 2   | 1.1    | 合计     | 175 | 100.0  |

2.2 瑞安市非 EV71 和 CA16 手足口病患者并发感染革兰阴性菌耐药性分析 研究发现瑞安市非 EV71 和 CA16 手足口病患者并发感染革兰阴性菌具有较强耐

药性,对红霉素、青霉素等均不敏感,但对万古霉素和林可霉素相对敏感,见表 2。

表 2 瑞安市非 EV71 和 CA16 手足口病患者并发感染革兰阴性菌耐药性分析

| 抗菌药物       | 金黄色葡萄球菌( $n=22$ ) |        | 腐生葡萄球菌( $n=21$ ) |        | 表皮葡萄球菌( $n=14$ ) |        | 化脓性链球菌( $n=10$ ) |        | F 型溶血性链球菌( $n=10$ ) |        |
|------------|-------------------|--------|------------------|--------|------------------|--------|------------------|--------|---------------------|--------|
|            | 耐药株数              | 耐药率(%) | 耐药株数             | 耐药率(%) | 耐药株数             | 耐药率(%) | 耐药株数             | 耐药率(%) | 耐药株数                | 耐药率(%) |
| 红霉素        | 18                | 81.8   | 18               | 85.7   | 13               | 92.9   | 9                | 90.0   | 9                   | 90.0   |
| 青霉素        | 20                | 90.9   | 19               | 90.5   | 12               | 85.7   | 8                | 80.0   | 8                   | 80.0   |
| 头孢西丁钠      | 19                | 86.4   | 19               | 90.5   | 10               | 71.4   | 6                | 60.0   | 6                   | 60.0   |
| 阿莫西林       | 21                | 95.5   | 17               | 81.0   | 9                | 64.3   | 7                | 70.0   | 7                   | 70.0   |
| 头孢唑林       | 18                | 81.8   | 18               | 85.7   | 9                | 64.3   | 6                | 60.0   | 8                   | 80.0   |
| 四环素        | 19                | 86.4   | 16               | 76.2   | 14               | 100.0  | 8                | 80.0   | 8                   | 80.0   |
| 林可霉素       | 10                | 45.5   | 6                | 28.6   | 2                | 14.3   | 3                | 30.0   | 2                   | 20.0   |
| 磺胺甲恶唑/甲氧苄啶 | 16                | 72.7   | 19               | 90.5   | 6                | 42.9   | 9                | 90.0   | 5                   | 50.0   |
| 万古霉素       | 3                 | 13.6   | 6                | 28.6   | 1                | 7.1    | 1                | 10.0   | 0                   | 0.0    |
| 环丙沙星       | 15                | 68.2   | 17               | 81.0   | 10               | 71.4   | 9                | 90.0   | 9                   | 90.0   |

2.3 瑞安市非 EV71 和 CA16 手足口病患者并发感染

革兰阳性菌耐药性分析 瑞安市非 EV71 和 CA16 手

足口病患者并发感染革兰阳性菌具有较强耐药性,对西林和亚胺培南相对敏感,见表 3。氨苄西林、头孢他啶、头孢唑林等均不敏感,但对哌拉

表 3 瑞安市非 EV71 和 CA16 手足口病患者并发感染革兰阳性菌耐药性分析

| 抗菌药物 | 产气肠杆菌 (n=22) |         | 大肠埃希菌 (n=15) |         | 鲍氏不动杆菌 (n=7) |         | 肺炎克雷伯菌 (n=7) |         |
|------|--------------|---------|--------------|---------|--------------|---------|--------------|---------|
|      | 株数           | 耐药率 (%) | 株数           | 耐药率 (%) | 株数           | 耐药率 (%) | 株数           | 耐药率 (%) |
| 氨苄西林 | 20           | 90.9    | 14           | 93.3    | 7            | 100.0   | 5            | 71.4    |
| 头孢他啶 | 19           | 86.4    | 10           | 66.7    | 5            | 71.4    | 5            | 71.4    |
| 头孢唑林 | 18           | 81.8    | 11           | 73.3    | 6            | 85.7    | 6            | 85.7    |
| 头孢西林 | 18           | 81.8    | 12           | 80.0    | 6            | 85.7    | 5            | 71.4    |
| 庆大霉素 | 11           | 50.0    | 10           | 66.7    | 5            | 71.4    | 6            | 85.7    |
| 环丙沙星 | 16           | 72.7    | 12           | 80.0    | 4            | 57.1    | 7            | 100.0   |
| 头孢呋辛 | 17           | 77.3    | 13           | 86.7    | 7            | 100.0   | 5            | 71.4    |
| 哌拉西林 | 3            | 13.6    | 2            | 13.3    | 1            | 14.3    | 2            | 28.6    |
| 亚胺培南 | 1            | 4.5     | 3            | 20.0    | 0            | 0.0     | 1            | 14.3    |

3 讨 论

手足口病尤其是危重型手足口病患者病情进展迅速、预后较差、死亡率高,是临床上救治的难点和重点。同时,手足口病患者通常免疫力下降,容易受到其他病原菌的感染。因此,分析探索手足口病并发其他病原菌的分布及耐药性、具有重要的临床价值。本研究在分析瑞安市非 EV71 和 CA16 手足口病患者并发病原菌感染的分布及耐药性时发现瑞安市非 EV71 和 CA16 手足口病患者并发病原菌感染以革兰阳性菌为主,共分离 107 株占 61.1%,革兰阴性菌 68 株占 38.9%;分离的革兰阳性菌和革兰阴性菌具有较强耐药性,但革兰阴性菌对万古霉素和林可霉素较敏感,革兰阳性菌对哌拉西林和亚胺培南较敏感。

手足口病患者由于机体免疫功能的降低容易并发其他病原菌的感染,因此,分析重症手足口病患者常见感染菌的种类、并分析其耐药性对指导临床合理用药具有重要的价值。在对重症手足口病患儿咽拭子病原菌培养结果及药敏分析时发现肺炎克雷伯菌仍是重症手足口病 VAP 的主要致病菌,而多重耐药的非发酵菌逐年增加,且 VAP 耐药形势不容乐观,碳青霉烯类、头霉素类、氧哌嗪青霉素/他唑巴坦以及头孢哌酮/舒巴坦钠可作为重症手足口病 VAP 的经验用药<sup>[7]</sup>。以往的研究也发现不同时期病原菌分布及耐药性存在一定程度差异性,临床抗感染治疗应依据药敏结果选用抗菌药物<sup>[2]</sup>,且重症手足口病患儿咽部病原菌以嗜血菌属为主,其次为肺炎链球菌和白色假丝酵母菌,临床治疗重症手足口病过程中,应注意患儿呼吸道合并感

染病原菌培养,在抗病毒治疗同时进行抗菌治疗<sup>[8]</sup>。与以往的研究一致,本研究也证实瑞安市非 EV71 和 CA16 手足口病患者并发病原菌感染以革兰阳性菌为主,共分离 107 株占 61.1%,革兰阴性菌 68 株占 38.9%;分离的革兰阳性菌和革兰阴性菌具有较强耐药性,但革兰阴性菌对万古霉素和林可霉素较敏感,革兰阳性菌对哌拉西林和亚胺培南较敏感。

参考文献

[1] 姚学君,金鹏飞,嵇红,等. 肠道病毒 71 型和柯萨奇病毒 A 组 16 型所致手足口病相关特征分析[J]. 中华疾病控制杂志,2015,19(4): 385-388.

[2] 陈慧,袁芳,马江涛,等. 2010-2015 年宁夏手足口病非 EV71/CVA16 肠道病毒病原谱分析[J]. 现代预防医学,2017,44(4):729-733.

[3] 杨兴林,梁跃东,洪章萍,等. 贵阳地区 2013 年手足口病非 EV71、非 CVA16 型肠道病毒的检测分析[J]. 重庆医学,2016,45(17):2343-2345.

[4] 单宝英. 不同病原所致手足口病临床特征分析[J]. 中国现代医学杂志,2016,26(1):119-122.

[5] 吴开进,林世恒,许斌,等. 318 例重症手足口病患儿咽拭子病原菌培养结果及药敏分析[J]. 中华医院感染学杂志,2013,17(1):228-230.

[6] 尚红,王毓三,申子瑜. 全国临床检验操作规定[M]. 第 4 版.北京:人民卫生出版社,2015:629-647.

[7] 耿蓉娜,温婵. 2010-2012 年重症手足口病并发呼吸机相关性肺炎病原菌的耐药性研究[J]. 现代预防医学,2014,41(9):1689-1690.

[8] 黄先红,胡冰,王贵莲. 62 例重症手足口病呼吸机相关性肺炎病原菌及其耐药性分析[J]. 江西医药,2014,49(7):632-634.