论著

文章编号:1000-5404(2007)18-1818-03

小儿下呼吸道感染中卡他莫拉菌的分离特点与耐药性分析

罗 蓉[1],黄 英[1],刘 岚[1],陈 沅[1],杨永弘[2] ([1]重庆医科大学附属儿童医院呼吸科,重庆 400014;[2]首都医科大学附属北京儿童医院,北京 100045)

提 要:目的 了解小儿卡他莫拉菌感染的临床特点、耐药性及预后,指导合理用药。**方法** 对重庆市儿童医院10 442例下呼吸道感染(lower respiratory infection, LRI)患儿进行痰培养;对分离出的卡他莫拉菌行药敏试验及β-内酰胺酶检测,并分析其临床特点与预后;同时检测其他呼吸道病原。**结果** 卡他莫拉菌感染多见于婴幼儿,常见合并其他病原感染;该菌冬季分离率最高;β-内酰胺酶阳性率为63.4%,其中对氨苄西林及复方新诺明的耐药率分别为46.2%和43.4%,对头孢类及含酶抑制剂的抗生素耐药率不超过5.0%;临床治疗较顺利。**结论** 小儿LRI中卡他莫拉菌的感染与年龄、季节有关,产β-内酰胺酶率较低,对氨苄西林的耐药率居第一,应对其耐药性及产酶率进行连续监测,提供合理用药依据。

关键词:卡他莫拉菌;临床特点;耐药性

中图法分类号:R378;R725.6;R915 **文献标识码**:A

Clinical features and drug resistance of Moraxella Catarrhalis in children with lower respiratory infections in Chongqing

LUO Rong[1], HUANG Ying[1], LIU Lan[1], CHEN Yuan[1], YANG Yong-hong[2] ([1]Department of Respiratory Diseases, Children's hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014; [2]Beijing Children's Hospital, Capital University of Medical Sciences, Beijing 100045, China)

Abstract: Objective To explore the clinical features, drug resistance and prognosis of moraxella catarrhalis infection in order to guide the rational administration. Methods Sputum from 10 442 children with lower respiratory infection in our hospital were cultured. Susceptibility test and beta-lactamase were carried out to isolated moraxella catarrhalis. Then clinical features and prognosis of the infection were analyzed. Other respiratory pathogens were detected. Results Moraxella catarrhalis infection were popular in infants, frequently accompanied with other pathogens, and the germ was commonly isolated in winter. Its beta-lactamase positive rate was 63.4%. And its drug resistance rate to ampicillin and sulfamethoxazole, were 46.2% and 43.4% respectively, and to oxef and enzyme inhibitor containing antibiotics were less than 5.0%. Conclusion The infection of moraxella catarrhalis in children with respiratory infection is closely related with season and age. Its beta-lactamase positive rate is low. The rate of drug resistance to ampicillin is high. It is necessary for us to monitoring drug resistance and beta-lactamase positive rate of moraxella catarrhalis to guide the rational administration.

Key words: Moraxella catarrhalis; clinical feature; drug resistance

过去一百多年里,卡他莫拉菌一直被认为是健康人呼吸道正常寄居菌,一般不致病。近20多年来,才被证实是呼吸道感染(respiratory infection, RI)的致病菌。国外研究表明,该菌是儿童社区获得性肺炎、上额窦炎、中耳炎以及成人慢性下呼吸道感染的第3位最常见致病菌,仅次于流感嗜血杆菌和肺炎链球菌[1]。自1976年首次报道分离出该菌β-内酰胺酶阳性菌株后,监测显示目前该菌β-内酰胺酶阳性率急剧升高,在多个国家和地区都高达90%以上,因而对β-内酰胺类抗生素的耐药率不断增加[2],引起中外学者的关注。国内相关报道不多。为此,特对我院2004-2005年下呼吸道感染(lower respiratory infection, LRI)患儿中卡他莫拉菌的临床分离特点、耐药性、产酶率及治疗

基金项目:国家科技部"十五"攻关项目(2004BA720A09-01)
Supported by the "Tenth Five-year Plan" for Sci & Tech Research of China (2004BA720A09-01)

作者简介:罗 蓉(1974-),女,四川省泸定县人,硕士,主治医师,主要从事呼吸系统病原学方面的研究,发表论文6篇。电话:(023)63624074,E-mail: luo_rong_512@yahoo.com.cn

通讯作者:黄 英,电话:(023)63624074

收稿日期:2006-11-19;修回日期:2007-02-09

进行详细分析。

1　材料与方法

1.1　对象

2004 年 1 月至 2005 年 12 月收住我院的 10 442 例 LRI（包括支气管炎、毛细支气管炎和肺炎）患儿，其中男性 5 815 例，女性 4 627 例，年龄 1 个月至 14 岁。

1.2　方法

1.2.1　标本采集　　10 442 例 LRI 患儿，入院当时即无菌操作负压下吸取深部痰进行培养。同时抽血行呼吸道非细菌病原的抗体检测。

1.2.2　细菌培养、鉴定与药敏试验　　将痰标本接种于血平板及巧克力平板，CO_2 孵箱培养过夜；卡他莫拉菌鉴定根据血平板及巧克力平板典型形态特征、DNA 酶试验、硝酸盐及亚硝酸盐还原试验与克氏双糖利用试验；采用 K-B 纸片法行药敏试验；β-内酰胺酶检测采用头孢硝噻酚（OXOID 公司产品）试验。

1.2.3　非细菌病原抗体检测　　用 ELISA 法对呼吸道病毒、肺炎支原体及肺炎衣原体 IgM 抗体检测。

1.2.4　临床分析　　详细分析卡他莫拉菌阳性患儿发病年龄、季节是否合并其他呼吸道病原感染，该菌的耐药性与产酶率及临床抗生素选用和预后。

1.3　统计学分析

采用 SPSS 10.0 统计软件，组间率比较行 χ^2 检验。

2　结果

2.1　卡他莫拉菌分离情况

我院 10 442 例 LRI 患儿中共分离到 666 株卡他莫拉菌，总的分离率为 6.4%，不同季节的分离率见表 1。2004 年与 2005 年比较无显著性差异（$\chi^2=0.16$，$P>0.05$）。2004 年第 4 与第 2 季度比较（$\chi^2=20.11$，$P<0.05$）、第 4 与第 3 季度比较均有显著性差异（$\chi^2=45.5$，$P<0.05$）；而 2005 年第 4 与第 2 季度比较（$\chi^2=40.4$，$P<0.05$）、第 4 与第 3 季度比较均有显著性差异（$\chi^2=45.0$，$P<0.05$）。说明该菌的分离第 4 季度明显高于第 2、3 季度。该菌阳性患儿中男性 376 例，女性 290 例，男女的分离率无统计学差异（$P>0.05$）；其年龄分布如下：≤1 岁为 308 例（46.2%），~3 岁（含 3 岁）148 例（22.2%），~5 岁（含 5 岁）119 例（17.9%），~14 岁（含 14 岁）91 例（13.7%）。

表 1　2004－2005 年不同季节卡他莫拉菌的分离率

［%（阳性例数/总例数）］

年份	1 季度	2 季度	3 季度	4 季度	χ^2
2004	8.3[a]（80/963）	4.8[a]（49/1 022）	2.3[a]（24/1 050）	8.8（129/1 465）	6.3（282/4 500）
2005	6.6（92/1 394）	4.4[a]（64/1 471）	3.8[a]（53/1 384）	10.3（175/1 693）	6.5（384/5 942）

a：$P<0.01$，与同年第 4 季度比较

2.2　卡他莫拉菌与其他呼吸道病原混合感染的情况

2.2.1　与细菌混合感染　　666 例中，280 例（42.0%）混合有细菌感染，其中 80 例（12.0%）同时培养出肺炎链球菌，76 例（11.4%）同时培养出副流感嗜血杆菌，22 例（3.3%）同时培养出肺炎链球菌和副流感嗜血杆菌，另有 102 例同时培养出其他细菌（15.3%）。

2.2.2　与非细菌病原混合感染　　检测出肺炎支原体 44 例（6.6%），呼吸道合胞病毒阳性 37 例（5.6%），肺炎衣原体 17 例（2.6%），其他病毒阳性 11 例（1.6%）。

2.3　卡他莫拉菌耐药性分析

本组卡他莫拉菌 β-内酰胺酶阳性率为 63.4%（422 例）。666 例中发现 69 株 β-内酰胺酶阳性菌对氨苄西林敏感；而有 21 株 β-内酰胺酶阴性菌，但对氨苄西林耐药，说明产酶与耐药并不完全一致。该菌对抗生素的耐药性见表 2。

表 2　卡他莫拉菌对 14 种抗生素的药敏结果

药名	耐药株数（%）	中介株数（%）	判定终点（抑菌圈直径，mm）	
			耐药	中介
氨苄西林	308（46.2）	57（8.6）	≤18	19~21
氨苄西林/舒巴坦	27（4.1）	2（0.3）	≤19	20
头孢呋辛	14（2.1）	8（1.2）	≤16	17~19
亚胺培南/西司他丁	2（0.3）	0	≤15	-
头孢噻肟	24（3.6）	0	≤25	-
头孢克洛	9（1.4）	12（1.8）	≤16	17~19
头孢曲松	33（5.0）	0	≤25	-
阿奇霉素	49（7.4）	1（0.2）	≤10	11~12
环丙沙星	39（5.9）	0	≤20	-
四环素	199（29.9）	41（6.2）	≤25	26~28
氯霉素	33（5.0）	24（3.6）	≤25	26~28
阿莫西林/棒酸	13（2.0）	1（0.2）	≤19	20
利福平	14（2.1）	14（2.4）	≤16	17~19
复方新诺明	289（43.4）	46（6.9）	≤10	11~15

2.4　卡他莫拉菌感染的病程、治疗与预后

该菌感染患儿的病程见图 1。在治疗中 287 例（43.1%）使用了含酶抑制剂的抗生素。抗生素的联用情况为：36.2%（241 例）单一应用；63.8%（425 例）二联应用，二联使用中最多的是阿奇霉素＋头孢类，其次为青霉素类＋三代头孢；无三联使用者。平均住院日为 6.8 d，详见图 2。临床治愈 579 例（86.9%），87 例（13.1%）好转出院，无 1 例死亡。

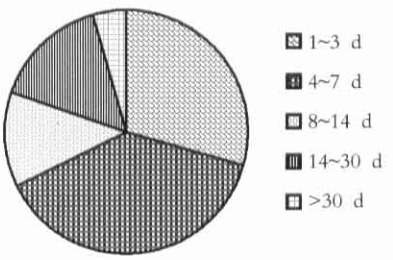


图 1　卡他莫拉菌阳性患儿的院外病程构成比

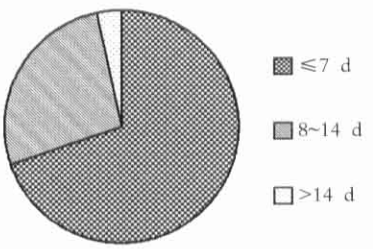


图 2　卡他莫拉菌阳性患儿的住院日构成比

3 讨论

卡他莫拉菌过去一直被认为是健康人呼吸道正常寄居菌。近年来,国内外学者均认识到该菌在RI中占重要地位。国外报道,77.5%的儿童2岁以前曾感染过该菌[2];我国上海地区报道该菌为儿童社区获得性肺炎的前3位病原[3],我院也曾报道小儿肺炎的细菌病原中该菌仅次于肺炎链球菌和副流感嗜血杆菌,居第3位[4]。本研究中卡他莫拉菌总分离率为6.4%,虽较潘韶霞等[5]报道的17.9%低,但在呼吸道细菌病原中仍居前几位。文献[2]报道秋冬季儿童卡他莫拉菌的分离率高于春夏季,也有报道季节对分离率无明显影响[6]。我们发现2004年与2005年LRI患儿卡他莫拉菌的分离率无显著性差异;而同一年的4季相比,却有季节差异,两年均表现为第4季度的分离率明显高于第2、3季度,可能与儿童冬季易发生呼吸道病毒感染,而呼吸道病毒可损伤呼吸道上皮,使卡他莫拉菌易于黏附有关。同时,从卡他莫拉菌阳性患儿的年龄构成中,我们发现该菌的感染多见于婴幼儿,3岁以内占68.4%,随年龄增长其感染逐渐减少,说明该菌感染可能与机体的免疫功能低下有关。早在1907年,人们就注意到卡他莫拉菌的携带与年龄呈明显负相关关系,其原因却始终未明;最近国外研究表明可能是随年龄的增长局部分泌型IgA逐渐增加,使呼吸道黏膜的局部防御能力增高,而与体内IgG水平高低无关[7]。

卡他莫拉菌阳性患儿同时培养出其他呼吸道病原的情况并不少见。666例中,42.0%的患儿同时培养出其他细菌;其中最常见的是肺炎链球菌,其次为副流感嗜血杆菌。有研究表明卡他莫拉菌产酶株与其他致病菌感染共存时,不仅可保护自身不被杀灭,其β-内酰胺酶还可使对其他药物敏感的细菌得以生存,进而间接发挥致病作用。因此,卡他莫拉菌无论是混合培养阳性,还是纯培养阳性均有临床意义[2]。此外,本研究结果还表明16.5%的病例同时检测出非细菌病原,以肺炎支原体最多见,其次为呼吸道合胞病毒。

研究表明,卡他莫拉菌对氨苄西林的耐药机制为其产生β-内酰胺酶水解此类抗生素。在欧美国家,该菌β-内酰胺酶阳性率多在90%以上[2],而我院产酶率为63.4%,较欧美国家报道低,与山东地区报道的67.8%相近[5]。此外,我们发现产酶与对氨苄西林耐药并不完全一致,该菌对氨苄西林的耐药可能还存在其他机制,这有待进一步研究。本组中卡他莫拉菌对氨苄西林的耐药率最高,为46.2%,中介率为8.6%,此数据虽较国内外的多数报道低,但仍不容乐观。该菌对四环素的耐药率为29.9%,较Bell等[8]报道的高。值得注意的是,我们发现该菌对复方新诺明的耐药率达43.4%,较国内的许多报道高,可能与我院LRI患儿中磺棕合剂的广泛应用有关。卡他莫拉菌对头孢类及含β-内酰胺酶抑制剂的青霉素类也存在耐药,但耐药率不足5.0%,说明该菌对这两类抗生素仍较敏感。虽然卡他莫拉菌的产酶率较低、耐药情况不太严重,但由于该菌的产酶率有不断升高趋势,其耐药性监测仍不可忽视。

本组患儿的院外病程≤7 d占69.0%,这符合儿童LRI以急性为主的特点。国外学者认为,目前尽管有用阿莫西林成功治疗该菌产酶株感染的报道,但因分离株中产酶比例较高,青霉素类抗生素已不能作为治疗卡他莫拉菌感染的一线药物,对于β-内酰胺酶阳性菌株,不管药敏结果如何,均应视为对青霉素、阿莫西林及氨苄西林耐药[2]。从本组患儿的治疗情况看,287例(43.1%)使用了含酶抑制的抗生素;抗生素的使用以二联为主,占63.9%。本组患儿的平均住院日为6.8 d,其中住院7 d以内者70.0%,而且临床治愈率达86.9%,提示临床治疗较顺利,治疗效果较好。总之,监测卡他莫拉菌的感染及耐药情况,有利于临床正确选择抗生素,减少不合理用药;同时,可防止滥用抗生素而诱导细菌的耐药性变迁。

参考文献:

[1] Wright P W, Wallance R J Jr., Shepherd J R. A descriptive study 42 cases of Branhamella catarrhalis pneumonia[J]. Am J Med, 1990, 88(5A): 2S-8S.

[2] Verduin C M, Hol C, Fleer A, *et al*. Moraxella Catarrhalis: from emerging to established pathogen[J]. Clin Mirobiol Rev, 2002, 15(1): 125-144.

[3] 王传清, 王岱明, 王爱敏, 等. 2000~2002年患儿呼吸道致病菌的耐药性研究[J]. 中华检验医学杂志, 2004, 27(2): 114-116.

[4] 罗 蓉, 黄 英. 重庆地区小儿肺炎下呼吸道分泌物病原耐药性分析[J]. 实用儿科临床杂志, 2006, 21(4): 224-225.

[5] 潘韶霞, 潘韶华, 刘茂林, 等. 儿童呼吸道感染156例中卡他莫拉菌感染分析[J]. 中华全科医师杂志, 2005, 4(2): 104-105.

[6] Marchisio P, Gironi S, Esposito S, *et al*. Seasonal variations in nasopharyngeal carriage of respiratory pathogens in healthy Italian children attending day-care centres or schools[J]. J Med Microbiol, 2001, 50(12): 1095-1099.

[7] Rosseau S, Wiechmann K, Moderer S, *et al*. Moraxella catarrhalis--infected alveolar epithelium induced monocyte recruitment and oxidative burst[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2005, 32(2): 157-166.

[8] Bell J M, Turnidge J D, Jones R N. Antimicrobial resistance trends in community-acquired respiratory tract pathogens in the Western Pacific Region and South Africa: report from the SENTRY antimicrobial surveillance program, (1998-1999) including an *in vitro* evaluation of BMS284756[J]. Int J Antimicrob Agents, 2002, 19(2): 125-132.

(编辑 龙 亮)