

• 论 著 •

0~5 岁儿童下呼吸道感染卡他莫拉菌特点及耐药性研究^{*}付魏萍¹, 袁 翊², 袁平宗¹, 汪永强¹, 刘新波³, 张淑霞¹(1. 四川省内江市第二人民医院检验科 641000; 2. 四川省内江市第一人民医院检验科 641000;
3. 西南医科大学附属医院检验科, 四川泸州 646000)

摘要:目的 研究 0~5 岁儿童下呼吸道感染卡他莫拉菌的病原学特点及耐药性, 为临床治疗及流行病学研究提供合理依据。**方法** 收集 2014 年 9 月至 2016 年 9 月 4 815 例 0~5 岁下呼吸道感染患儿病历资料进行回顾性分析。**结果** 4 815 例下呼吸道感染患儿痰标本卡他莫拉菌培养阳性 248 例, 检出率为 5.15%, 其中肺炎、支气管炎、毛细支气管炎、支气管哮喘分别占 70.56%、14.52%、9.27% 和 5.65%; 感染卡他莫拉菌患儿性别比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 不同年龄段、不同季节检出率差异有统计学意义 ($P<0.05$); 卡他莫拉菌对阿莫西林/克拉维酸和头孢噻肟敏感率大于 95.0%。**结论** 3 岁以下儿童是感染卡他莫拉菌的高危人群, 且冬季检出率最高。诊治时应重视年龄和季节因素, 及时行鉴定药敏试验, 合理选择抗菌药物控制病情。

关键词: 儿童; 下呼吸道感染; 卡他莫拉菌; 耐药性

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.18.006 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2017)18-2670-03

The characteristics of lower respiratory tract infection by *Moraxella catarrhalis* in children aged from 0 to 5 years and drug resistance study^{*}FU Weiping¹, YUAN Yi², YUAN Pingzong¹, WANG Yongqiang¹, LIU Jinbo³, ZHANG Shuxia¹

(1. Department of Laboratory the Second People's Hospital of Neijiang, Neijiang, Sichuan 641000, China;

2. Department of Laboratory, the First People's Hospital of Neijiang, Neijiang, Sichuan 641000, China;

3. Department of Laboratory, Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan 646000, China)

Abstract: **Objective** To study the characteristics of lower respiratory tract infection by *Moraxella catarrhalis* in children aged from 0 to 5 years and drug resistance, so as to provide the rational basis for clinical treatment and epidemiology. **Methods** The medical data from 4 815 children aged 0 to 5 years with lower respiratory tract infection between September 2014 and September 2016 were retrospectively reviewed. **Results** Totally 248 strains of *Moraxella catarrhalis* were isolated from 4 815 sputum samples, with the isolation rate of 5.15%. Of the isolated *Moraxella catarrhalis* strains, 70.56% were isolated from the children with pneumonia, 14.52% were isolated from the children with bronchitis, 9.27% were isolated from the children with capillary bronchitis, 5.65% were isolated from the children with bronchial asthma. There was no significant difference in the incidence of *Moraxella catarrhalis* infections between the genders of the children ($P>0.05$), but the incidence of *Moraxella catarrhalis* detection rates differed significantly in different seasons and children of different ages ($P<0.05$). The drug susceptibility rates of *Moraxella catarrhalis* to Cefotaxime and Amoxicillin-clavulanic acid were more than 95.0%. **Conclusion** The children aged less than 3 years old are at the high risk of *Moraxella catarrhalis* infection and highest detection rates in winter. The age and season are important factors to make a diagnosis and give treatment, and it is necessary to perform the drug susceptibility testing in a timely manner so as to choose reasonable antimicrobial agents to control the condition.

Key words: children; lower respiratory tract infection; *Moraxella catarrhalis*; drug resistance

由于儿童呼吸系统的特殊性和自身免疫力的低下, 因此常引起呼吸道系统疾病。据 WHO 统计, 呼吸道感染已成为全球范围内最常见的儿科疾病, 是仅次于早产引起 5 岁以下儿童死亡排名第二的病因, 在发达国家病原体主要是病毒, 但在发展中国家病原体主要是细菌^[1]。而卡他莫拉菌是儿童呼吸道感染、中耳炎、上颌窦炎的常见病原菌, 分离率仅次于流感嗜血杆菌和肺炎链球菌^[2]。随着近年来抗菌药物的大量使用, 已有多重耐药莫拉菌报道出现^[3]。为给临床合理用药提供参考依据, 本研究对内江市连续 2 年主要三甲综合医院儿科 4 815 例 0~5 岁下呼吸道感染患儿分离的卡他莫拉菌流行特征及其耐药性进行分析, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2014 年 9 月至 2016 年 9 月在内江市第一人民医院和内江市第二人民医院儿科被诊断为下呼吸道感染而住院的 4 815 例 0~5 岁患儿作为研究对象, 其中男 2 534 例, 女 2 281 例。患儿入院时主要临床表现为发热、咳嗽、咳痰、肺部啰音、胸片示两肺纹理增粗, 血液白细胞大于 $10 \times 10^9/L$, 符合《诸福棠实用儿科学》(第 8 版)的下呼吸道感染的诊断标准, 排除肺结核、肺不张、肺水肿及肺感染性肺间质疾病的患儿。年龄分组: ≤ 1 个月 305 例, 1~6 个月 1 165 例, 6 个月至 1 岁 1 670 例, 1~3 岁 1 131 例, 3~5 岁 544 例。季节分组: 春季 (2~4 月) 1 252 例, 夏季 (5~7 月) 1 156 例, 秋季 (8~10 月)

^{*} 基金项目: 2012 年国际医学研究基金 (亚洲区) 临床微生物专项基金 (CNSC-J2011-A330-2B016); 四川省学术和技术带头人培养基金 (15031)。

作者简介: 付魏萍, 女, 主管技师, 主要从事临床免疫与微生物方面的研究。

1 107 例,冬季(11~次年 1 月)1 300 例。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 采用一次性吸痰器从鼻腔达到咽部抽吸痰液置于痰液收集器,并于 2 h 内送检。痰标本必须先涂片镜检,以鳞状上皮细胞小于 10 个/低倍视野,白细胞大于 25 个/低倍视野,或两者比例小于 1.0 : 2.5 视为合格,不合格标本联系临床重新送检。

1.2.2 细菌鉴定与药敏试验 遵照《全国临床检验操作规程(第 4 版)》进行细菌的分离培养。对麦康凯平板不生长,菌落不透明、光滑、白色且易被接种环推动,氧化酶和触酶均阳性的细菌鉴定使用法国生物梅里埃公司的 VITEK 2 Compact 全自动细菌鉴定仪鉴定,药敏试验使用法国生物梅里埃公司的 ATB Expression。按照 CLSI M45-A 标准判断药敏结果。剔除同一患者重复分离株的药敏结果。

1.2.3 质控菌株 卡他莫拉菌 ATCC25238、流感嗜血杆菌 ATCC49247。

1.2.4 β-内酰胺酶测定 采用头孢硝噻吩纸片法。用湿润纸片贴在待检菌落上,纸片变红为阳性,不变为阴性。

1.3 统计学处理 采用 WHONET 5.6 软件和 SPSS20.0 统计软件进行数据分析,计数资料以百分数表示,比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 卡他莫拉菌检出率及感染类型 4 815 例标本中,卡他莫拉菌检出阳性 248 株,检出率 5.15%。感染卡他莫拉菌的类型分别是肺炎 70.56%(175/248)、支气管炎 14.52%(36/248)、毛细支气管炎 9.27%(23/248)、支气管哮喘 5.65%(14/248),见表 1。

表 1 卡他莫拉菌感染类型及构成比

感染类型	检出株数(<i>n</i>)	构成比(%)
肺炎	175	70.56
支气管炎	36	14.52
毛细支气管炎	23	9.27
支气管哮喘	14	5.65
合计	248	100.00

2.2 卡他莫拉菌检出的相关因素及检出率 卡他莫拉菌感染患儿男性 138 例,女性 110 例,感染患儿性别比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。而不同的年龄组或季节,卡他莫拉菌检出率差异有统计学意义($P<0.05$),在 1~6 月组检出率最高,3~5 岁组最低;冬季检出率最高,秋季最低,见表 2。

表 2 卡他莫拉菌检出相关因素及检出率

相关因素	<i>n</i>	检出数(<i>n</i>)	检出率(%)
性别			
男	2 534	138	5.45
女	2 281	110	4.82
年龄			
≤1 个月	305	13	3.61
1~6 个月	1 165	66	5.67
6 个月至 1 岁	1 670	94	5.63
1~3 岁	1 131	62	5.48
3~5 岁	544	13	2.39

续表 2 卡他莫拉菌检出相关因素及检出率

相关因素	<i>n</i>	检出数(<i>n</i>)	检出率(%)
季节			
春季	1 252	49	3.91
夏季	1 156	48	4.15
秋季	1 107	35	3.16
冬季	1 300	116	8.92

2.3 卡他莫拉菌产 β-内酰胺酶率 248 株卡他莫拉菌中 β-内酰胺酶测定阳性 217 株,产酶率为 87.5%。

2.4 卡他莫拉菌药敏试验结果 卡他莫拉菌对阿莫西林/克拉维酸、头孢噻肟、四环素、环丙沙星、氯霉素、利福平敏感率大于 90.0%;对头孢呋辛、头孢克洛敏感率大于 50.0%,见表 3。

表 3 248 株卡他莫拉菌对抗菌药物的药敏结果[*n*(%)]

抗菌药物	耐药	中介	敏感
氨苄西林	217(87.5)	0(0.0)	31(12.5)
阿莫西林/克拉维酸	0(0.0)	0(0.0)	248(100.0)
头孢呋辛	40(16.1)	82(33.1)	126(50.8)
头孢克洛	57(23.0)	66(26.6)	125(50.4)
头孢噻肟	11(4.4)	0(0.0)	237(95.6)
四环素	15(6.0)	2(0.8)	231(93.1)
环丙沙星	12(4.8)	0(0.0)	236(95.2)
氯霉素	4(1.6)	5(2.0)	239(96.4)
复方新诺明	117(47.2)	58(23.4)	73(29.4)
利福平	3(1.2)	0(0.0)	245(98.8)

3 讨 论

卡他莫拉菌最初被称为卡他微球菌,在 20 世纪 60 年代被改为卡他奈瑟菌,又在 70 年代根据 DNA 同源性被改为卡他布兰汉菌,最后被建议划归于莫拉菌属,称为卡他莫拉菌。它最初被认为是人体呼吸道的正常菌群,无致病性。后研究发现,卡他莫拉菌的整个细胞和外膜都可以刺激呼吸道上皮细胞分泌前炎症细胞因子白细胞介素-8 和单核细胞分泌白细胞介素-1β、白细胞介素-6、α 肿瘤坏死因子,表明卡他莫拉菌的存在可以诱导呼吸道炎症产生,进而出现呼吸道症状^[4]。本研究结果显示,4 815 例标本卡他莫拉菌检出率 5.15%,该检出率与四川中江(7.12%)^[5]较一致,但低于湖北(11.13%)、河北(11.0%)、宁夏银川(11.6%)^[6-8],提示卡他莫拉菌检出率存在地域性差异。而 248 例卡他莫拉菌感染患儿中,肺炎、支气管炎、毛细支气管炎、支气管哮喘分别占 70.56%、14.52%、9.27%和 5.65%,以肺炎检出率最高,与李振国等^[6]报道一致。

进一步分析卡他莫拉菌的感染情况显示,感染患儿性别比较差异无统计学意义($P>0.05$)。而年龄分组中,1~6 月组检出率最高,3~5 岁组最低,差异有统计学意义($P=0.031$),提示小于 3 岁儿童是卡他莫拉菌感染的高危人群,推测可能该年龄段儿童呼吸系统免疫功能发育不全或卡他莫拉菌的定植量较大,在黏膜屏障受损时易作为诱发感染的主要因素。随着儿童逐渐成长,气道局部分泌性 IgA 增加,呼吸道局部黏膜防御力提高,卡他莫拉菌的感染率逐渐降低^[9]。

从季节因素来看,本研究分析了春、夏、秋、冬 4 个季节卡

他莫拉菌的总检出率, 冬季检出率最高, 秋季最低 ($P < 0.001$), 与王淑会等^[10]报道一致, 提示季节是影响其检出率的因素, 原因可能是寒冷刺激卡他莫拉菌, 通过延长信使 RNA 半衰期使其主要黏附分子普遍存在的表面蛋白 1 表达增加, 进而使其黏附呼吸道上皮细胞能力增加, 毒力增强^[11]。

由于儿童是个特殊群体, 部分抗菌药物的不良反应如氯霉素会导致儿童灰婴综合症、四环素引起四环素牙、磺胺类的肝肾毒性、氨基糖苷类的肝肾耳毒性、喹诺酮类造成关节软骨组织损伤, 所以即便这些药物敏感性高, 也使得这些药物用于治疗儿童受限。儿科用药多使用青霉素类、头孢菌素类、大环内酯类抗菌药物^[12]。 β -内酰胺酶可水解青霉素类抗菌药物, 它主要可分为 BRO-1、BRO-2 及 BRO-3, 为染色体基因编码的脂蛋白, 且耐药基因易于通过接合在细菌间转移^[13]。本研究卡他莫拉菌产酶率为 87.5% 与袁少伟等^[8]报道 85.71% 较一致, 其高产酶率提示青霉素类药物不能作为治疗其感染的首选。而卡他莫拉菌对阿莫西林/克拉维酸和头孢噻肟敏感率大于 95%, 对头孢克洛和头孢呋辛敏感率大于 50%, 因此治疗卡他莫拉菌感染, 阿莫西林/克拉维酸和头孢噻肟等第三代头孢类抗菌药物可作为在药敏结果未报告之前的经验首选, 在药敏结果报告后根据实际菌株的耐药情况调整用药。

综上所述, 儿童是感染卡他莫拉菌的高危人群, 特别是冬季和小于 3 岁的儿童下呼吸道感染, 应及时行培养、鉴定、药敏试验, 合理选择抗菌药物控制病情。

参考文献

[1] World Health Organization (WHO). Indonesia: Health Profile[R]. WHO Media Centre, Geneva, Switzerland: 2014.

[2] Murphy TF, Brauer AL, Kirkham CA, et al. Role of the Zinc uptake ABC transporter of moraxella catarrhalis in persistence in the respiratory tract [J]. Infect Immun, 2013, 81(9):3406-3413.

[3] Zomer A, De Vries SP, Riesbeck KA, et al. Genome sequence of moraxella catarrhalis RH4, an isolate of serore-

sistant lineage[J]. J Bacteriol, 2012, 194(24):6969.

[4] 孙慧明, 周卫芳, 季伟, 等. 苏州地区下呼吸道感染住院患儿卡他莫拉菌感染与气候因素相关性研究[J]. 临床儿科杂志, 2014, 32(6):524-527.

[5] 唐萍, 史伟, 曾海玲, 等. 1 082 例呼吸道感染住院患儿鼻咽部携带卡他莫拉菌状况及其耐药性分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2016, 18(8):707-712.

[6] 李振国, 贵琳, 黄洋, 等. 儿童卡他莫拉菌呼吸道感染的耐药性研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(1):185-187.

[7] 杨海娟, 陈霞, 吴佳辉, 等. 患儿呼吸道感染 91 例卡他莫拉菌及耐药性分析[J]. 陕西医学杂志, 2015, 44(5):527-529.

[8] 袁少伟, 李慧. 儿童呼吸道卡他莫拉菌感染分布及耐药分析[J]. 宁夏医学杂志, 2014, 36(5):451-453.

[9] Hsu SF, Lin YT, Chen TL, et al. Antimicrobial resistance of Moraxella catarrhalis isolates in Taiwan[J]. J Microbiol Immunol Infec, 2012, 45(2):134-140.

[10] 王淑会, 季伟, 张新星, 等. 苏州地区 14994 例儿童呼吸道感染细菌病原学特点[J]. 中国当代儿科杂志, 2016, 18(1):44-50.

[11] Spaniol V, Troller R, Aebi C. Physiologic cold shock increases adherence of moraxella catarrhalis to and secretion of interleukin 8 in human upper respiratory tract epithelial cells[J]. J Infect Dis, 2009, 200(10):1593-1601.

[12] 孙秋凤, 陈正荣, 黄莉, 等. 2008 至 2012 年苏州地区住院患儿下呼吸道感染细菌病原学分布及耐药性分析[J]. 中华临床感染病杂志, 2014, 7(1):39-44.

[13] 王频佳, 谢成彬, 吴雨露. 儿童呼吸道卡他莫拉菌分离株耐药性与 BRO 基因分型研究[J]. 临床儿科杂志, 2013, 31(8):719-722.

(收稿日期:2017-03-17 修回日期:2017-05-25)

(上接第 2669 页)

al. Role of NKG2D signaling in the cytotoxicity of activated and expanded CD8⁺ T cells[J]. Blood, 2004, 103(8):3065-3072.

[11] Sun S, Li XM, Li XD, et al. Studies on inducing apoptosis effects and mechanism of CIK cells for MGC2803 gastric cancer cell lines[J]. Cancer Biother Radiopharm, 2005, 20(2):173-180.

[12] Linn YC, Hui KM. Cytokine-induced killer cells: NK-like T cells with cytolytic specificity against leukemia[J]. Leuk Lymphoma, 2003, 44(9):1457-1462.

[13] 江浩, 刘开彦, 童春荣, 等. 化疗联合自体细胞因子诱导杀伤细胞治疗急性白血病的临床观察[J]. 中华内科杂志, 2005, 44(3):198.

[14] 罗云, 张萍, 张颖, 等. 异基因造血干细胞移植后序贯输注供者 CIK 细胞治疗 9 例复发/难治性血液肿瘤疗效的初步探讨[J]. 肿瘤, 2012(7):546-550.

[15] Nagaraj S, Ziske C, Schmidt-Wolf IG. Human cytokine-induced killer cells have enhanced in vitro cytolytic activity via non-viral interleukin-2 gene transfer[J]. Genet Vaccines Ther, 2004, 2(1):12-16.

[16] Finke S, Trojaneck B, Lefterova P. Increase of proliferation rate and enhancement of antitumor cytotoxicity of expanded human CD3⁺ CD56⁺ immunologic effector cells by receptor-mediated transfection with the interleukin-7 gene[J]. Gene Ther, 1998, 5(1):31-39.

[17] 夏卫, 郁心, 王浦南, 等. IL-24 基因修饰增强 CIK 细胞对 HL-60 细胞的细胞毒作用[J]. 中国免疫学杂志, 2009(12):1080-1084.

[18] Frankel A E, Ramage J, Kiser M, et al. Characterization of diphtheria fusion proteins targeted to the human interleukin-3 receptor[J]. Protein Engineering, 2000, 13(8):575.

(收稿日期:2017-03-25 修回日期:2017-06-02)