

· 综述 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.22.029

## 卡他莫拉菌研究进展\*

史 简<sup>1</sup>, 项玉涵<sup>2</sup>, 王丽丽<sup>3</sup>, 杨霞霞<sup>2</sup>, 李 雪<sup>1</sup>, 李文静<sup>1</sup>综述, 陆书华<sup>2△</sup>审校

1. 济宁医学院临床医学院, 山东济宁 272013; 2. 济宁医学院附属医院检验科, 山东济宁 272000; 3. 栖霞市疾病预防控制中心, 山东烟台 265300

**摘要:**卡他莫拉菌(MC)已被证实为呼吸道感染的致病菌之一,且与中耳炎、呼吸道感染、感染性心内膜炎等严重感染性疾病有关,该菌不但可导致医院感染,而且可引起暴发流行。MC致病机制主要与外膜、黏蛋白、受体蛋白、补体耐受、生物膜等有关。目前,在广谱抗菌药物和免疫抑制剂普遍应用的环境下,该菌耐药性状况日益严重,给临床诊断治疗造成了较大阻碍,产 $\beta$ -内酰胺酶是MC耐药的主要原因之一。在MC感染者的抗菌药物治疗中,建议首选氨基糖苷类抗菌药物或第3代头孢类抗菌药物,同时应根据患者病情及药敏试验结果合理选用抗菌药物。

**关键词:**卡他莫拉菌; 中耳炎; 慢性阻塞性肺疾病; 致病机制; 耐药性

**中图法分类号:**R446.5

**文献标志码:**A

**文章编号:**1672-9455(2023)22-3386-04

### Research progress of *Moraxella catarrhalis*\*

SHI Jian<sup>1</sup>, XIANG Yuhan<sup>2</sup>, WANG Lili<sup>3</sup>, YANG Xiaxia<sup>2</sup>, LI Xue<sup>1</sup>, LI Wenjing<sup>1</sup>, LU Shuhua<sup>2△</sup>

1. School of Clinical Medicine, Jining Medical University, Jining, Shandong 272013, China;

2. Department of Clinical Laboratory, Affiliated Hospital of Jining Medical University,

Jining, Shandong 272000, China; 3. Qixia Center for Disease Control and

Prevention, Yantai, Shandong 265300, China

**Abstract:** *Moraxella catarrhalis* (MC) has been confirmed to be one of the pathogenic bacteria of respiratory tract infection, and relates to serious infectious diseases such as otitis media, respiratory tract infection, infective endocarditis. MC can not only cause nosocomial infection, but also cause outbreaks. Its pathogenic mechanism mainly relates to outer membrane, mucin, receptor protein, complement tolerance, biological film and so on. At present, in the environment of widespread use of broad-spectrum antibiotic and immunosuppressant, the drug resistance of MC has become increasingly serious, which has caused great obstacles to clinical diagnosis and treatment.  $\beta$ -lactamase production is one of the main reasons for drug resistance of MC. In the treatment of MC infection, aminoglycoside antibiotics or the third generation cephalosporin antibiotics are recommended as the first choice. At the same time, antibiotics should be selected reasonably according to the patient's condition and drug sensitivity test.

**Key words:** *Moraxella catarrhalis*; otitis media; chronic obstructive pulmonary disease; pathogenic mechanism; drug resistance

卡他莫拉菌(MC)于1896年被首次发现,曾用名卡他微球菌、卡他奈瑟菌和卡他布兰汉菌。现已划分到莫拉菌属,并定名为卡他莫拉菌<sup>[1]</sup>。MC在20世纪70年代之前一直被认为是非病原菌,但直至1972年,VERGER和RIOR在经过对痰液细菌定量研究后首次确认其为一种可致呼吸道感染的病原菌。近年来的研究已经证实,MC可引起以中耳炎(OM)、鼻窦炎及呼吸道、肺部邻近器官感染为主的多种急慢性感染性疾病<sup>[2]</sup>,除此之外该菌还可引起感染性心内膜

炎(IE)、败血症、脑膜炎、骨髓脊柱炎等,并成为仅次于肺炎链球菌和流感嗜血杆菌的第3位院外感染的条件致病菌<sup>[3-5]</sup>。本研究就MC近年来临床感染情况、致病机制、耐药性和治疗等方面最新研究进展综述如下。

### 1 MC与临床感染

**1.1 OM** OM是累及中耳(包括咽鼓管、鼓室、鼓窦及乳突气房)局部或全部组织结构的炎症性病变。OM病原体的重要来源部位是上呼吸道<sup>[6]</sup>。常见的

\* 基金项目:山东省济宁市重点研发计划项目(2021YXNS027, 2022YXNS023);山东省济宁医学院附属医院苗圃科研计划项目(MP-MS-2022-020)。

△ 通信作者, E-mail: lushuhua010515@126.com。

引起的 OM 病原菌,MC 仅次于肺炎链球菌和流感嗜血杆菌<sup>[7]</sup>。MC 导致 OM 发病的一个重要机制是在中耳形成细菌生物膜,细菌生物膜尤其是在复发性 OM 和积液性 OM 中更为常见。细菌生物膜本质上是三维细菌菌落,而且这种菌落群体构造也非常独特,菌体周围被多糖多聚物覆盖、包裹,菌体自身所产生的物质能够保护其免遭外部环境及其宿主生物体的攻击,故细菌生物膜的形成增加了细菌定植概率和感染风险。

**1.2 MC 与上呼吸道感染(URTI)** URTI 是发生于鼻腔、咽喉部的急性感染的总称。MC 是引起 URTI 的常见致病菌之一。

**1.3 MC 与下呼吸道感染(LRTI)** LRTI 泛指发生于咽喉部以下气道的炎症性疾病,包括急慢性气管炎、支气管炎、肺炎、支气管扩张等,主要由细菌感染引起。

**1.3.1 儿童 LRTI** MC 引起的儿童 LRTI 在临床中多见于婴幼儿,通常不引起严重的社区获得性肺炎,且易受季节影响,以秋末、冬季及初春较为多见。MC 是儿童呼吸道感染主要病原菌之一<sup>[8]</sup>,这可能与婴幼儿黏膜发育尚不完全,天气寒冷季节儿童易发生呼吸道感染,抵抗力较低,使 MC 易于定植、黏附等有关,为 MC 提供了致病机会。

**1.3.2 成人 LRTI** MC 是人体呼吸道的正常定植菌群,近年来不断在 LRTI 患者的痰液标本中分离出该菌,故逐渐引起临床重视<sup>[9]</sup>。在适当的条件下 MC 可以引起呼吸道感染,因为引起肺部感染的病原体与患者口咽部的正常定植菌群密切相关。近年来,MC 感染的发生率呈逐年升高趋势,尤其多见于慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者。在 COPD 急性加重过程中,MC 被证实发挥了重要作用<sup>[10]</sup>。MC 感染能够促进 COPD 发展进程;MC 为 COPD 患者在病情加速进展时痰培养中的革兰染色优势菌,有时甚至出现 MC 纯培养;MC 可在某些病情加剧的 COPD 患者中出现痰液(经气管穿刺吸出)纯培养;COPD 病情恶化的患者疑为 MC 感染导致时,应用针对性的抗菌药物后病情得到明显改善;痰液标本中存在 MC 的 COPD 病情恶化患者可检测出对 MC 的特异性免疫反应。

**1.4 MC 与 IE** IE 的发生、发展是一个复杂的过程,包括在受损的心瓣膜内膜上形成非细菌性血栓性心内膜炎;血小板聚集在瓣膜的内皮损伤处并形成赘生物;菌血症时细菌黏附于赘生物并在其中繁殖;致病菌与血小板及瓣膜基质分子蛋白相互作用等。目前,尽管对 IE 有一定的管理和预防措施,但其仍能引起严重并发症和高病死率。二尖瓣是 MC 引起 IE 最常见的感染部位,其次是主动脉瓣。然而也有研究表明,主动脉瓣是感染率最高的瓣膜,其次是二尖瓣<sup>[11]</sup>。有研究发现,MC 引起的败血症是继而引发 IE 的主要

病因,且症状持续时间存在明显差异<sup>[12]</sup>。MC 引起的 IE 大多为院内感染所致,虽然不常见,但仍可能出现诸多问题,由于病例少见,临床对 MC 导致的 IE 识别、诊断、治疗缺乏经验,易导致漏诊、误诊及治疗不当等问题。

**1.5 MC 与其他感染** 由 MC 引起的败血症在临床中较罕见,但可发生在从新生儿至老年人的所有年龄段人群中,从轻微症状到危及生命都可能出现,病情差异较大。近年来文献报道,与肺炎链球菌或流感嗜血杆菌引起的败血症患者相比,MC 引起的败血症患者更有可能患有基础疾病,或者有更高频率使用经鼻医疗器械史<sup>[13]</sup>。MC 引起的脑膜炎、骨髓脊柱炎等也有案例报道<sup>[4,14]</sup>。

## 2 MC 的致病机制

MC 曾一度被认为是非致病菌,但随着研究深入,发现 MC 可以刺激呼吸道上皮细胞和单核细胞分泌炎症因子,导致呼吸道炎症的发生,进而引发一系列呼吸道疾病。

**2.1 MC 外膜** MC 是一种革兰阴性菌,其外膜由磷脂、甘氨酸、整体外膜蛋白(OMP)和脂蛋白等组成,最主要的是 OMP,如黏附蛋白、丝状蛋白、免疫球蛋白 D、血凝素/结合蛋白和普遍存在的表面蛋白。这些大分子在细菌发病过程中充当关键毒力因子,介导 MC 与呼吸道上皮细胞表达的宿主表面受体相结合;MC 细胞包膜还会产生由表达在细菌外膜上的分子组成的外膜囊泡,充当“诱饵”,误导先天免疫细胞和其他宿主免疫成分。MC 外膜还包含类脂-低聚糖(LOS),由一个类脂 A 核与低聚糖偶合而成。3 种主要抗原 LOS 在 95% 的分离菌中均存在,根据 LOS 分子末端连接糖的种类可将 MC 分为不同的血清型,MC 致病的毒力成分也可能来自 LOS。

**2.2 黏蛋白** 黏蛋白 5AC(MUC5AC)是一种高糖基化的分泌型黏蛋白,由于其富含的半胱氨酸可形成复杂聚合物,使其能够黏附于上皮细胞表面,MUC5AC 具有多种生物学功能,如对上皮细胞起屏障作用、参与宿主与病原体的相互作用、募集免疫细胞及促进肿瘤发展等。在不同呼吸道感染疾病中,MUC5AC 过表达均可通过破坏支气管与肺部组织结构引发炎症反应<sup>[15]</sup>。研究表明,MUC5AC 常被作为呼吸道感染炎症损伤的重要标记物,MC 感染支气管上皮细胞后能够通过激活还原型辅酶 II 氧化酶/活性氧/转化生长因子信号通路促进 MUC5AC 过表达,诱导炎症反应和组织损伤<sup>[16]</sup>。

**2.3 受体蛋白** MC 的表面受体包括运铁蛋白结合蛋白(Tbp)A、TbpB、乳铁蛋白结合蛋白(Lbp)A、LbpB。这些蛋白可以结合宿主铁结合蛋白并提取其中的铁,使 MC 能够直接获取生长所需的铁,并独立于上呼吸道的其他菌群增殖。这几种蛋白作为细菌的

致病因子也存在于某些其他革兰阴性菌表面,如奈瑟菌和嗜血杆菌等。编码这些蛋白的基因具有部分同源性,其致病性及免疫原性也受编码基因变异或缺失的影响。

**2.4 补体耐受** 补体是先天免疫的重要组成部分,可参与检测、标记和消除潜在的微生物威胁。包括 MC 在内的许多病原体已经进化出补体逃逸机制,如与人补体抑制剂的结合等。当补体被抑制时,MC 在血液中的存活率明显增加,补体耐受菌株可与人玻璃体结合蛋白结合形成抑制补体最终通路的膜复合物,从而实现补体耐受<sup>[17]</sup>。补体耐受菌株常可在老年患者痰标本中被分离出。补体耐受可认为是 MC 的一种致病因素,89%的儿童下呼吸道分离的 MC 菌株对补体介导的杀灭作用具备耐受性。

**2.5 生物膜** MC 会在宿主体内形成生物膜,一旦附着在宿主黏膜表面,MC 就具有与共生菌群相互作用和(或)竞争的能力,并具有在挑战性的营养限制条件下生存和繁殖的能力。生物膜的形成是细菌生存的重要毒力因素,能够影响疾病的严重程度和病程。在生物膜内,保护性的基质把细菌包裹其中,使其对宿主的免疫防御产生抵抗。

### 3 MC 的耐药性及感染治疗

既往 β-内酰胺类、大环内酯类、四环素类和氟喹诺酮类抗菌药物对 MC 都表现出较高的敏感性,但随着 MC 检出率的不断提高及抗菌药物的广泛使用,其耐药率也在逐年上升。导致 MC 耐药性增加的最主要因素是产生 β-内酰胺酶,β-内酰胺酶能够使 MC 对 β-内酰胺类药物和氨苄青霉素的耐药率逐渐上升。MC 产生的 β-内酰胺酶可以保护细菌产生其他致病性的酶,而且能使其他严重呼吸道感染对青霉素治疗无效,尤其是合并肺炎链球菌、流感嗜血杆菌的感染。有研究表明 MC 具有间接致病性,MC 与革兰阳性菌存在偶有交叉耐药基因的现象,与耐药相关的基因传导可在细菌之间发生<sup>[18]</sup>。

MC 产生的 β-内酰胺酶称为 BRO 内酰胺酶,可分为 3 类,不同类型的 BRO 内酰胺酶对不同抗菌药物的耐药性存在差异。分子流行病学的发展使得人们可以建立全国乃至全球性的 MC 检测系统,对院内感染者和携带者进行动态监测。血清学指标检测 MC 感染的方法已经在海外建立,并已经发现分离的 90% 以上菌株能够产生 β-内酰胺酶。据报道,全球 MC 对青霉素的耐药率高达 95%,英国和爱尔兰检测 MC 对头孢克洛的耐药率已达 80%,对头孢呋辛也有 5% 的耐药率<sup>[19]</sup>,SAITO 等<sup>[20]</sup>报道日本 2014 年产 β-内酰胺酶 MC 检出率为 95.0%,YAMADA 等<sup>[21]</sup>报道 2017 年日本 MC 检出率为 99.6%。中国近期报道产 β-内酰胺酶 MC 的检出率为 96.5%~100.0%,如 SHI 等<sup>[22]</sup>的研究中,产 β-内酰胺酶 MC 的检出率为

99.4%;福建福州地区产 β-内酰胺酶 MC 的检出率为 91.09%,对氨苄西林的耐药率达 94.06%<sup>[9]</sup>;成都地区下呼吸道感染儿童产 β-内酰胺酶 MC 检出率达 98.47%<sup>[23]</sup>;聊城地区产 β-内酰胺酶 MC 检出率为 96.36%<sup>[24]</sup>。

MC 菌株能够产生 β-内酰胺酶是细菌耐药性出现的主要原因之一,1970 年以来 β-内酰胺酶 MC 菌株检出率在美国和欧洲迅速升高。氨苄西林可诱导 MC 产生 β-内酰胺酶,增加细菌耐药性和后续治疗难度,所以在治疗产 β-内酰胺酶 MC 感染时,即使药敏试验结果显示对氨苄西林敏感也应尽可能避免使用氨苄西林。对 MC 敏感性高的药物通常有阿莫西林-克拉维酸、第 3 代口服头孢菌素、大环内酯类抗菌药物、四环素、磺胺甲噁唑/复方磺胺甲噁唑、氟喹诺酮类抗菌药物、替卡西林、哌拉西林、注射用头孢菌素、氨基糖苷类抗菌药物等。MC 具有耐药性的药物通常有氨苄西林、青霉素、万古霉素、克林霉素和林可霉素等。因此,在 MC 感染者的抗菌药物治疗中,建议首选氨基糖苷类抗菌药物或第 3 代头孢类抗菌药物,同时应根据患者病情及药敏试验合理选用抗菌药物。此外,对于患者的营养支持、原发病治疗、增强抵抗力等治疗措施也非常重要。

### 4 小 结

随着 MC 已成为临床感染中的常见细菌,给临床诊疗带来了严峻的挑战,对其致病性、耐药性及感染治疗等方面的研究也逐渐深入。在临床诊疗中,应注意 MC 感染致病的可能性和风险,并长期密切监测 MC 的感染及耐药情况,为医院防控策略和临床医生的抗感染治疗提供精准可行的参考依据。未来需要进一步研究 MC 的毒力、耐药的决定因素、传播机制、有效的诊断方法、潜在的抗菌治疗靶点、预防措施,从而降低 MC 感染的发病率和病死率,节约医疗资源,减少医疗财政压力。

### 参考文献

- [1] 周庭银,章强强. 临床微生物学诊断与图解[M]. 4 版. 上海:上海科学技术出版社,2017:9.
- [2] JUN H, TAKESHI K, TOMOMI K, et al. Clinical characteristics of community-acquired pneumonia due to *Moraxella catarrhalis* in adults: a retrospective single-centre study[J]. BMC infectious diseases, 2020, 20(1): 821.
- [3] NAGAI K, KIMURA O, DOMON H, et al. Antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis* clinical isolates from children with acute otitis media in Japan from 2014 to 2017[J]. J Infect Chemother, 2018, 25(3): 229-232.
- [4] BRUNCKHORST T, TOOMBES S, BEALE M. *Moraxella catarrhalis* discitis: the first reported case[J]. Intern Med J, 2020, 50(3): 381-382.

- [5] HIROKI A, NOROHIKO T, TAKAHISA K, et al. Moraxella catarrhalis bacteremic pneumonia[J]. Elsevier Ltd, 2020, 19:e00712.
- [6] FOLINO F, RUGGIERO L, CAPACCIO P, et al. Upper respiratory tract microbiome and otitis media intertalk: lessons from the literature[J]. J Clin Med, 2020, 9(9): 2845.
- [7] SILVA M D, SILLANKORVA S. Otitis media pathogens-A life entrapped in biofilm communities[J]. Crit Rev Microbiol, 2019, 45(5/6):595-612.
- [8] CLAASSEN-WEITZ S, LIM K Y L, MULLALLY C, et al. The association between bacteria colonizing the upper respiratory tract and lower respiratory tract infection in young children: a systematic review and meta-analysis [J]. Clin Microbiol Infect, 2021, 27(9):1262-1270.
- [9] 卢丹凤. 福建省福州市卡他莫拉菌感染情况及耐药性分析[J]. 实用医技杂志, 2022, 29(6):573-575.
- [10] GEORGE L M, HAIGH R D, MISTRY V, et al. Sputum Moraxella catarrhalis strains exhibit diversity within and between COPD subjects[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2018, 13:3663-3667.
- [11] IOANNOU P, MAVRIKAKI V, KOFTERIDIS D P. Infective endocarditis by acinetobacter species: a systematic review[J]. J Chemother, 2021, 33(4):203-215.
- [12] IOANNOU P, ALEXAKIS K, BALIOU S, et al. Infective endocarditis by moraxella species: a systematic review [J]. J Clin Med, 2022, 11(7):1854.
- [13] FUNAKI T, INOUE E, MIYAIRI I. Clinical characteristics of the patients with bacteremia due to Moraxella catarrhalis in children: a case-control study[J]. BMC Infect Dis, 2016, 16:73.
- [14] SIWAKOTI S, BAJRACHARYA S, ADHIKAREE N, et al. Early-onset neonatal meningitis caused by an unusual pathogen-Moraxella catarrhalis [J]. Case Rep Pediatr, 2019, 2019:4740504.
- [15] 尹芳, 胡月圆, 易娟, 等. 李斯特菌溶血素通过激活 PI3K/Akt 信号通路促进呼吸道上皮细胞炎症反应 MUC5AC 表达[J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(3):282-286.
- [16] 申文娟, 张凯, 肖宏, 等. 卡他莫拉菌经 NADPH 氧化酶/ROS/TGF- $\alpha$  信号通路诱导支气管上皮细胞表达 MUC5AC[J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(10):1168-1172.
- [17] LAABEI M, COLINEAU L, BETTONI S, et al. Antibacterial fusion proteins enhance Moraxella catarrhalis killing [J]. Front Immunol, 2020, 11:2122.
- [18] AMATYA N, PAUDEL G, SAUD B, et al. Prevalence of Moraxella catarrhalis as a nasal flora among healthy kindergarten children in Bhaktapur, Nepal [J]. Interdiscip Perspect Infect Dis, 2022, 2022:3989781.
- [19] RAVEENDRAN S, KUMAR G, SIVANANDAN R N, et al. Moraxella catarrhalis: a cause of concern with emerging resistance and presence of BRO beta-lactamase gene-report from a tertiary care hospital in South India[J]. Int J Microbiol, 2020, 2020:7316257.
- [20] SAITO R, NONAKA S, FUJINAMI Y, et al. The frequency of BRO  $\beta$ -lactamase and its relationship to antimicrobial susceptibility and serum resistance in Moraxella catarrhalis[J]. J Infect Chemother, 2014, 20(1):68.
- [21] YAMADA K, ARAI K, SAITO R. Antimicrobial susceptibility to  $\beta$ -lactam antibiotics and production of BRO  $\beta$ -lactamase in clinical isolates of Moraxella catarrhalis from a Japanese hospital[J]. J Microbiol Immunol Infect, 2017, 50(3):386-389.
- [22] SHI W, WEN D, CHEN C, et al.  $\beta$ -Lactamase production and anti-biotic susceptibility pattern of Moraxella catarrhalis isolates collected from two county hospitals in China[J]. BMC Microbiol, 2018, 18(1):77.
- [23] 王秦, 黄玉霞, 朱义芳, 等. 成都地区儿童下呼吸道感染卡他莫拉菌的特点及耐药性分析[J]. 儿科药理学杂志, 2023, 29(2):43-46.
- [24] 杜银菊, 钱璐, 王飞, 等. 聊城地区卡他莫拉菌耐药分析[J]. 中国卫生检验杂志, 2021, 31(7):823-825.

(收稿日期:2023-04-10 修回日期:2023-10-08)

• 综述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.21.030

## 胆囊切除术后腹泻的研究进展

李 瑞<sup>1</sup>综述, 游海波<sup>2 $\Delta$</sup> 校审

1. 重庆医科大学附属第一医院肝胆外科, 重庆 400042; 2. 重庆医科大学附属第一医院长寿医院肝胆外科, 重庆 401220

**摘要:**胆囊切除术后腹泻临床发生率较高, 其病理机制尚未明确, 主要涉及肠道分泌和运动失调、肠黏膜屏障受损、肠道菌群失调等。临床目前对胆囊切除术后腹泻缺乏准确的诊断方法, 应结合胆汁酸吸收不良、手术和药物、饮食等危险因素, 优化手术方案, 尽可能降低胆囊切除术患者术后腹泻发生率。

**关键词:**胆囊切除术; 腹泻; 发病机制; 危险因素

中图分类号:R657.4;R473

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)22-3389-05

$\Delta$  通信作者, E-mail: youhaibo0427@sohu.com.