

· 论著 ·

2005—2014 年 CHINET 流感嗜血杆菌和卡他莫拉菌耐药性监测

孙燕¹, 孔菁¹, 张泓¹, 王传清², 王爱敏², 徐英春³, 张小江³, 卓超⁴, 苏丹虹⁴, 胡云建⁵, 艾效曼⁵, 孙自镛⁶, 陈中举⁶, 谢轶⁷, 康梅⁷, 魏莲花⁸, 吴玲⁸, 单斌⁹, 杜艳⁹, 俞云松¹⁰, 林洁¹⁰, 徐元宏¹¹, 沈继录¹¹, 韩艳秋¹², 郭素芳¹², 杨青¹³, 贾蓓¹⁴, 黄文祥¹⁴, 倪语星¹⁵, 孙景勇¹⁵, 张朝霞¹⁶, 季萍¹⁶, 褚云卓¹⁷, 田素飞¹⁷, 胡志东¹⁸, 李金¹⁸, 汪复¹⁹, 胡付品¹⁹, 朱德妹¹⁹

摘要：目的 了解 2005—2014 年国内不同地区临床分离流感嗜血杆菌和卡他莫拉菌的耐药性变迁。方法 收集 17 所综合性医院和 2 所儿童医院临床分离的 7 983 株流感嗜血杆菌和 1 713 株卡他莫拉菌，采用纸片扩散法或自动化仪器法按统一方案进行药敏试验，依照 CLSI 2014 版标准判断结果。头孢噻吩纸片法测定 β 内酰胺酶。结果 10 年间，流感嗜血杆菌的检出率呈上升趋势：2005 年为 0.69%，2014 年上升至 1.57%；10 年间，卡他莫拉菌的检出率呈上升趋势：2005 年为 0.03%，2014 年上升至 0.41%。7 983 株流感嗜血杆菌对甲氧苄啶-磺胺甲噁唑耐药率最高且上升趋势最明显，由 2005 年的 44.4% 上升至 2014 年的 64.6%；对氨苄西林、氨苄西林-舒巴坦和阿奇霉素耐药率呈上升趋势，分别由 2005 年的 20.6%、11.8% 和 2.2% 上升至 2014 年的 41.8%、24.8% 和 14.2%；对头孢噻肟、环丙沙星和氯霉素耐药率近年有下降趋势；对阿莫西林-克拉维酸和头孢呋辛耐药率虽略有上升趋势，但仍低于 25%。儿童分离株对氨苄西林的耐药率和产酶率（36.7%、33.8%）均高于成人分离株（25.7%、22.5%），对环丙沙星的耐药率（4.7%）低于成人分离株（15.8%），耐药率差异均有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。 β 内酰胺酶总检出率为 29.9%。383 株为 β 内酰胺酶阴性氨苄西林耐药株（BLNAR）。1 713 株卡他莫拉菌对第二和第三代

头孢菌素、阿莫西林-克拉维酸、左氧氟沙星和甲氧苄啶-磺胺甲噁唑均高度敏感（敏感率为 80%~100%），耐药率变化较小，但对阿奇霉素的耐药率较高且呈上升趋势，由 2006 年的 41.2% 增至 2013 年的 57.8%。该菌产 β 内酰胺酶的检出率为 93.3%。结论 流感嗜血杆菌对头孢菌素类、阿莫西林-克拉维酸、阿奇霉素、氯霉素及环丙沙星耐药率较低，可作为临床的首选用药，而对甲氧苄啶-磺胺甲噁唑耐药率已上升至 60% 左右，不适于临床用药。卡他莫拉菌对所测试药物耐药率变化较小。

关键词：流感嗜血杆菌；卡他莫拉菌； β 内酰胺酶；耐药性

中图分类号：R378.41 文献标识码：A 文章编号：1009-7708(2016)02-0153-07

DOI: 10.16718/j.1009-7708.2016.02.007

Antibiotic resistance profile of *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* in hospitals across China: data from CHINET Antimicrobial Resistance Surveillance Program from 2005 through 2014

作者单位：1. 上海市儿童医院，上海交通大学附属儿童医院，上海 200040；

2. 复旦大学附属儿科医院；

3. 北京协和医院；

4. 广州医科大学第一附属医院；

5. 北京医院；

6. 华中科技大学同济医学院附属同济医院；

7. 四川大学华西医院；

8. 甘肃省人民医院；

9. 昆明医科大学第一附属医院；

10. 浙江大学医学院附属邵逸夫医院；

11. 安徽医科大学第一附属医院；

12. 内蒙古医科大学附属医院；

13. 浙江大学附属第一医院；

14. 重庆医科大学附属第一医院；

15. 上海交通大学医学院附属瑞金医院；

16. 新疆医科大学第一附属医院；

17. 中国医科大学附属第一医院；

18. 天津医科大学总医院；

19. 复旦大学附属华山医院。

作者简介：孙燕（1981—），女，本科，技师，主要从事细菌耐药机制分子流行病学分析。

通信作者：张泓，E-mail: zhanghong3010@126.com。

SUN Yan, KONG Jing, ZHANG Hong, WANG Chuanqing, WANG Aimin, XU Yingchun, ZHANG Xiaojiang, ZHUO Chao, SU Danhong, HU Yunjian, AI Xiaoman, SUN Ziyong, CHEN Zhongju, XIE Yi, KANG Mei, WEI Lianhua, WU Ling, SHAN Bin, DU Yan, YU Yunsong, LIN Jie, XU Yuanhong, SHEN Jilu, HAN Yanqiu, GUO Sufang, YANG Qing, JIA Bei, HUANG Wenxiang, NI Yuxing, SUN Jingyong, ZHANG Zhaoxia, JI Ping, CHU Yunzhuo, TIAN Sufei, HU Zhidong, LI Jin, WANG Fu, HU Fupin, ZHU Demei. (Children's Hospital, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200040, China)

Abstract: **Objective** To investigate the changing antibiotic resistance profile of *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* strains collected from hospitals across China from 2005 through 2014. **Methods** A total of 7 983 strains of *H. influenzae* and 1 713 strains of *M. catarrhalis* were collected from 17 general hospitals and 2 children's hospitals. Antimicrobial susceptibility testing was carried out according to a unified protocol using Kirby-Bauer method or automated systems. Results were analyzed according to CLSI 2014 breakpoints. Beta-lactamases were detected by nitrocefin disk test. **Results** The prevalence of *H. influenzae* increased with time from 0.69% in 2005 to 1.57% in 2014. The prevalence of *M. catarrhalis* increased with time from 0.03% in 2005 to 0.41% in 2014. Among the 7 983 clinical strains of *H. influenzae*, the the highest resistance rate was to trimethoprim-sulfamethoxazole, which increased significantly from 44.4% in 2005 to 64.6% in 2014. The resistance rate to ampicillin, ampicillin-sulbactam and azithromycin also increased from 20.6%, 11.8% and 2.2% in 2005 to 41.8%, 24.8% and 14.2% in 2014, respectively. However, the resistance rate to cefotaxime, ciprofloxacin and chloramphenicol decreased in recent years. The resistance rate of *H. influenzae* strains to amoxicillin-clavulanic acid and cefuroxime increased slightly but still lower than 25%. The resistance rate to ampicillin and the prevalence of β -lactamases in the *H. influenzae* strains from children (36.7%, 33.8%) were higher than in the strains from adults (25.7%, 22.5%). The resistance rate to ciprofloxacin was 4.7% in the *H. influenzae* strains from children, significantly lower than that in the strains from adults (15.8%). The overall prevalence of β -lactamases was 29.9% in the *H. influenzae* strains. A total of 383 *H. influenzae* strains were found resistant to ampicillin but β -lactamase negative. The 1 713 clinical strains of *M. catarrhalis* remained highly susceptible to the second and third generation cephalosporins, amoxicillin-clavulanic acid, levofloxacin and trimethoprim-sulfamethoxazole (80%-100% susceptible). The resistance rate to azithromycin increased from 41.2% in 2006 to 57.8% in 2013. The prevalence of β -lactamases was 93.3% in these *M. catarrhalis*. **Conclusions** *H. influenzae* and *M. catarrhalis* are still susceptible to cephalosporins, amoxicillin-clavulanic acid, azithromycin, chloramphenicol and ciprofloxacin, which can be used as the first choice in clinical practice. Nearly 60% of these strains were resistant to trimethoprim-sulfamethoxazole, which is inappropriate for clinical therapy. The resistance profile of *M. catarrhalis* does not change much in the 10-year period.

Key words: *Haemophilus influenzae*; *Moraxella catarrhalis*; β -lactamase; antibiotic resistance

流感嗜血杆菌是寄居于人类上呼吸道的条件致病菌,可引起成人和儿童社区获得性肺炎、鼻窦炎和化脓性中耳炎等。卡他莫拉菌是仅次于肺炎链球菌和流感嗜血杆菌的第三位呼吸道感染病原体。这 2 种细菌对抗菌药物的耐药率及产 β 内酰胺酶率不断上升的趋势在临床上受到越来越多的重视。现将 2005—2014 年 CHINET 流感嗜血杆菌和卡他莫拉菌耐药性监测结果报道如下。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 细菌来源 收集 2005—2014 年国内主要地区 19 所教学医院临床分离的流感嗜血杆菌和卡他莫拉菌,剔除同一患者分离的重复菌株。

1.1.2 培养基和药敏试验用材料 培养基药敏试

验用 MH 琼脂,购于英国 OXOID 公司。流感嗜血杆菌药敏试验培养基和营养补充剂 SR158 购于英国 OXOID 公司。

1.1.3 抗菌药物纸片 抗菌药物纸片及测定 β 内酰胺酶的头孢硝噻吩试剂购于美国 BD 公司或英国 OXOID 公司。

1.2 方法

参照 CLSI 2014 年推荐的药敏试验方法进行。

1.2.1 药敏试验 采用纸片扩散法(K-B法)或自动化仪器法。质控菌株为流感嗜血杆菌 ATCC49247,药敏试验结果按 CLSI 2014 年版标准判断^[1]。

1.2.2 β 内酰胺酶检测 采用头孢硝噻吩试验定性检测流感嗜血杆菌的 β 内酰胺酶。

1.2.3 结果统计分析 试验结果数据用 WHONET

5.6 软件统计分析。

2 结果

2.1 细菌及其分布

参与本研究的 19 所医院 2005—2014 年共收

集到流感嗜血杆菌 7 983 株，卡他莫拉菌 1 713 株，在各医院的分布见表 1。10 年间，流感嗜血杆菌的检出率呈上升趋势：2005 年为 0.69%，2014 年上升至 1.57%；10 年间，卡他莫拉菌的检出率呈上升趋势：2005 年为 0.03%，2014 年上升至 0.41%，见表 2。

表 1 2005—2014 年流感嗜血杆菌和卡他莫拉菌在不同医院的分布
Table 1 Distribution of *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* by hospital from 2005 to 2014

Hospital	<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Moraxella catarrhalis</i>
Children's Hospital of Shanghai	2 267	17
Children's Hospital of Fudan University	1 745	840
Peking Union Medical College Hospital	778	74
The First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University	534	106
Beijing Hospital	431	83
Tongji Medical College of HUST	1 433	431
West China Hospital, Sichuan University	150	35
Gansu Provincial Hospital	145	26
First Affiliated Hospital of Kunming Medical University	121	4
Sir Run Run Shaw Hospital, Zhejiang University School of Medicine	67	5
The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University	66	1
Inner Mongolia Medical College Hospital	56	48
The First Affiliated Hospital, Zhejiang University	64	2
The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University	40	3
Rui Jin Hospital Shanghai Jiao Tong University School of Medicine	19	5
The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University	24	5
The First Affiliated Hospital of China Medical University	32	4
Huashan Hospital, Fudan University	6	19
Tianjin Medical University General Hospital	5	5
Total	7 983	1 713

表 2 流感嗜血杆菌和卡他莫拉菌在所有临床分离株中的检出率
Table 2 Prevalence of *H. influenzae* and *M. catarrhalis* among all clinical isolates

Year	<i>H.influenzae</i>			<i>M.catarrhalis</i>		
	Number	Total	%	Number	Total	%
2005	157	22 774	0.69	7	22 774	0.03
2006	585	33 945	1.72	98	33 945	0.29
2007	755	36 001	2.10	95	36 001	0.26
2008	850	36 216	2.35	145	36 216	0.40
2009	894	43 670	2.05	231	43 670	0.53
2010	734	47 850	1.53	214	47 850	0.45
2011	826	59 287	1.39	118	59 287	0.20
2012	960	72 397	1.33	214	72 397	0.30
2013	968	84 572	1.14	265	84 572	0.31
2014	1 241	78 955	1.57	326	78 955	0.41

7 983 株流感嗜血杆菌中，儿童（<18 岁）分离株 5 277 株，占 66.1%，成人（≥18 岁）分离株 2 706 株，占 33.9%。儿童分离株中，分离自 3 岁及以下儿童 3 750 株，占儿童分离株的 71.1%；4~10 岁 958 株，占 18.2%；11~18 岁 569 株，占 10.7%。分离自住院患者 6 575 株，占 82.4%，分离自门急诊患者 1 408 株，占 17.6%。流感嗜血杆菌主要分离自呼吸道标本，占 89.6%（7 153/7 983），其次为生殖道标本占 5.5%（438/7 983）、脓液标本占 0.7%（55/7 983）、血液标本占 0.5%（38/7 983），其他标本占 3.7%（299/7 983）。

1 713 株卡他莫拉菌中，儿童（<18 岁）分离株 1 173 株，占 68.5%，成人（≥18 岁）分离株 540 株，占 31.5%。儿童分离株中，分离自 3 岁及以下儿童 941 株，占儿童分离株的 80.2%；4~10 岁

180 株, 占 15.3%; 11~18 岁 52 株, 占 4.5%。分离自住院患者的菌株为 1 561 株, 占 91.1%, 分离自门诊急诊患者的菌株为 152 株, 占 8.9%。卡他莫拉菌主要分离自呼吸道标本, 占 93.8% (1 607/1 713), 其次为血液占 0.5% (9/1 713)、脓液占 0.5% (8/1 713) 和生殖道标本占 0.2% (3/1 713), 其他标本占 5.0% (86/1 713)。

2.2 流感嗜血杆菌和卡他莫拉菌 β 内酰胺酶检测结果

7 983 株流感嗜血杆菌中有 6 399 株做了 β 内酰胺酶的检测, 其中儿童株 4 218 株, 成人株 2 181 株; 儿童分离株和成人分离株 β 内酰胺酶检测率分别为 33.8% (1 425/4 218) 和 22.5% (490/2 181); 总检出率 29.9% (1 915/6 399)。对氨苄

西林耐药流感嗜血杆菌中, 儿童分离株产酶率为 83.4% (1 338/1 605), 成人分离株为 76.5% (378/494)。1 713 株卡他莫拉菌中有 1 289 株做了 β 内酰胺酶检测, β 内酰胺酶检出率为 93.2% (1 202/1 289); 其中儿童株检出率为 94.6% (850/898), 成人株为 90.0% (352/391)。

2.3 流感嗜血杆菌对各种抗菌药物的耐药性变迁

7 983 株流感嗜血杆菌对氨苄西林、氨苄西林-舒巴坦、甲氧苄啶-磺胺甲噁唑、阿莫西林-克拉维酸、头孢呋辛及阿奇霉素耐药率均呈上升趋势, 其中以氨苄西林和甲氧苄啶-磺胺甲噁唑上升最明显, 分别由 2005 年的 20.6% 和 44.4% 上升到 2014 年的 41.8% 和 64.6%。对头孢噻肟、环丙沙星和氯霉素耐药率呈下降趋势, 见表 3。

表 3 2005—2014 年流感嗜血杆菌对常用抗菌药物的耐药率和敏感率
Table 3 Susceptibility of *Haemophilus influenzae* to antimicrobial agents by year from 2005 to 2014

Antibiotic	(%)																			
	2005		2006		2007		2008		2009		2010		2011		2012		2013		2014	
	(n=157)		(n=590)		(n=755)		(n=851)		(n=894)		(n=734)		(n=827)		(n=960)		(n=968)		(n=1 247)	(n=7 983)
	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S
Ampicillin	20.6	67.7	26.0	67.6	30.1	62.1	32.9	59.5	26.8	63.9	31.7	59.0	29.9	59.6	35.9	54.7	39.3	49.5	41.8	50.7
Ampicillin-sulbactam	11.8	88.2	10.9	89.1	7.2	92.8	8.6	91.4	8.1	91.9	14.5	85.5	13.2	86.8	16.6	83.4	24.6	75.4	24.8	75.2
Cefuroxime	4.9	91.6	2.9	94.3	1.5	96.9	2.6	94.5	2.7	95.5	7.2	88.4	4.4	93.1	10.7	83.9	15.4	79.7	22.2	72.2
Cefotaxime	23.3	76.7	10.7	89.3	4.6	95.4	7.6	92.4	7.3	92.7	8.9	91.1	8.8	91.2	12.8	87.1	12.0	87.9	10.7	88.8
Ciprofloxacin	25.2	74.8	6.3	93.7	6.9	93.1	11.2	88.8	14.0	86.0	14.2	85.8	14.0	86.0	7.4	92.6	6.3	93.6	8.7	90.9
Azithromycin	2.2	97.8	1.6	98.4	2.8	97.2	1.5	98.5	3.3	96.7	4.2	95.8	2.7	97.3	4.9	95.1	7.2	92.8	14.2	85.8
Chloramphenicol	19.6	67.1	12.0	78.1	16.9	75.7	15.2	79.1	10.3	81.7	12.5	78.3	18.3	70.4	15.2	71.5	10.3	75.1	10.5	76.1
Trimethoprim-sulfamethoxazole	44.4	49.7	48.9	49.2	59.4	38.1	60.9	37.5	63.0	34.0	64.5	34.0	62.5	35.2	66.1	32.4	61.3	36.9	64.6	34.3
Ampicillin-clavulanic acid	0	100	6.7	93.3	4.2	95.8	2.6	97.4	2.4	97.6	5.6	94.4	2.1	97.9	8.3	91.7	17.1	82.9	19.4	80.6

分离于儿童患者的流感嗜血杆菌对氨苄西林、氨苄西林-舒巴坦、头孢呋辛和甲氧苄啶-磺胺甲噁唑耐药率上升的趋势比成人分离株明显, 尤以甲氧苄啶-磺胺甲噁唑最明显, 由 2005 年的 39.3% 增至 2014 年的 67.8%; 儿童分离株和成人分离株对头孢噻肟、阿奇霉素和氯霉素耐药率的变化较为平稳, 但儿童分离株对这 3 种药物的耐药率皆高于成人。成人分离株和儿童分离株对环丙沙星的耐药率都呈下降趋势, 分别由 2005 年的 30.9% 和 14.8% 下降至 2014 年的 15.3% 和 4.9%, 见表 4。

2.4 卡他莫拉菌对各种抗菌药物的耐药性和敏感性变迁

卡他莫拉菌除了对阿奇霉素耐药率在 30%~

60% 外, 对其他抗菌药物, 包括第二、第三代头孢菌素, 阿莫西林-克拉维酸, 左氧氟沙星和甲氧苄啶-磺胺甲噁唑耐药率均较低且变化不大, 见表 5。

3 讨论

本次监测结果显示, 7 983 株流感嗜血杆菌和 1 713 株卡他莫拉菌主要分离于呼吸道标本, 分别占 89.6% 和 93.8%; 主要分离于 ≤3 岁儿童群体, 分别占 71.1% 和 80.2%, 提示这 2 种细菌均为 3 岁及以下儿童患者呼吸道感染的主要病原体, 这与 2010 年 CHINET 细菌耐药监测结果相仿^[2]。流感嗜血杆菌对甲氧苄啶-磺胺甲噁唑耐药率由 2005 年的 44.4% 上升至 2014 年的 64.6%; 成人分离株

表 4 2005—2014 年分离自儿童和成人的流感嗜血杆菌对常用抗菌药物的敏感率和耐药率
Table 4 Susceptibility of *Haemophilus influenzae* isolates from children and adults by year from 2005 to 2014

(%)																				
Antibiotic	2005				2006				2007				2008				2009			
	Children		Adults		Children		Adults		Children		Adults		Children		Adults		Children		Adults	
	(n=56)		(n=101)		(n=426)		(n=164)		(n=596)		(n=159)		(n=635)		(n=216)		(n=644)		(n=250)	
	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R
Ampicillin	70.9	16.4	66.0	23.0	60.0	33.1	87.1	8.0	58.4	34.0	76.8	14.6	54.8	37.2	73.0	20.0	59.3	29.6	77.2	18.7
Ampicillin-sulbactam	92.9	7.1	85.4	14.6	85.9	14.1	96.2	3.8	92.3	7.7	94.7	5.3	91.3	8.7	92.0	8.0	91.9	8.1	92.2	7.8
cefuroxime	94.5	3.6	89.8	5.7	93.1	3.6	97.5	1.2	97.1	1.2	96.1	2.6	94.8	2.2	93.8	3.8	95.3	2.8	95.9	2.3
cefotaxime	82.6	17.4	74.0	26.0	88.2	11.8	92.0	8.0	96.4	3.6	91.2	8.8	92.9	7.1	92.0	8.0	90.2	9.8	94.0	6.0
Ciprofloxacin	85.2	14.8	69.1	30.9	96.4	3.6	87.1	12.9	96.6	3.4	79.1	20.9	98.3	1.7	81.1	18.9	95.1	4.9	81.7	18.3
azithromycin	100	0	96.3	3.7	98.1	1.9	99.4	0.6	97.4	2.6	95.9	4.1	98.7	1.3	97.6	2.4	97.2	2.8	94.6	5.4
Chloramphenicol	79.2	11.3	60.0	24.4	76.9	13.0	81.1	9.4	75.3	18.3	77.5	10.9	78.1	16.7	82.6	10.3	81.9	10.9	81.2	8.4
Trimethoprim-sulfamethoxazole	57.1	39.3	48.5	47.4	43.9	55.1	64.6	32.9	34.7	63.6	53.3	42.7	32.1	67.1	55.7	43.4	31.1	67.3	46.2	50.7
Amoxicillin-clavulanic acid	100	0	ND	ND	93.5	6.5	80.0	20.0	96.0	4.0	87.5	12.5	98.4	1.6	92.2	7.8	97.7	2.3	96.9	3.1
meropenem	ND	ND	ND	ND	93.1	6.9	ND	ND	100	0	100	0	100	0	100	0	97.2	2.8	100	0

Antibiotic	2010				2011				2012				2013				2014			
	Children		Adults		Children		Adults		Children		Adults		Children		Adults		Children		Adults	
	(n=454)		(n=280)		(n=539)		(n=288)		(n=613)		(n=347)		(n=569)		(n=399)		(n=745)		(n=502)	
	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R
Ampicillin	53.8	34.2	67.8	27.7	55.0	33.5	69.5	22.4	48.1	40.8	68.4	25.7	46.6	40.9	54.6	36.4	45.3	45.3	59.7	36.0
Ampicillin-sulbactam	84.4	15.6	87.4	12.6	86.1	13.9	88.5	11.5	80.5	19.5	90.3	9.7	72.2	27.8	82.4	17.6	72.2	27.8	81.5	18.5
Cefuroxime	86.9	8.4	91.1	5.1	92.7	4.8	93.9	3.5	80.1	13.2	92.5	4.9	77.5	17.4	84.3	11.2	68.3	25.7	80.2	15.2
Cefotaxime	92.7	7.3	90.5	9.5	89.3	10.7	92.2	7.8	84.2	15.6	92.7	7.3	85.8	14.2	91.9	7.7	87.6	12.3	90.8	8.1
Ciprofloxacin	97.0	3.0	81.5	18.5	88.7	11.3	84.6	15.4	94.9	5.1	88.3	11.7	94.8	5.2	91.6	8.1	95.1	4.9	83.4	15.3
Azithromycin	97.9	2.1	91.4	8.6	98.5	1.5	93.7	6.3	95.8	4.2	93.1	6.9	92.8	7.2	92.9	7.1	84.1	15.9	89.5	10.5
Chloramphenicol	77.1	12.5	80.5	12.7	65.0	22.1	83.9	9.0	65.6	17.1	79.2	12.8	74.1	7.5	76.7	14.5	70.7	9.6	83.6	11.7
Trimethoprim-sulfamethoxazole	28.5	71.0	43.2	53.4	29.4	69.1	48.9	48.1	26.8	72.3	46.6	51.4	33.7	65.2	45.4	52.9	31.3	67.8	41.0	57.8
Amoxicillin-clavulanic acid	93.3	6.7	97.0	3.0	98.7	1.3	96.2	3.8	90.6	9.4	94.0	6.0	81.3	18.7	84.9	15.1	79.8	20.2	81.5	18.5
Meropenem	96.6	3.4	100	0	96.6	3.4	100	0	93.9	6.1	97.2	2.8	98.8	0.8	94.5	3.3	96.6	3.4	98.8	1.2

ND, not determined.

和儿童分离株对氨苄西林耐药率分别由 2005 年的 23.0% 和 16.4% 上升至 2014 年 36.0% 和 45.3% ; 而对头孢菌素类、阿莫西林-克拉维酸、阿奇霉素、氯霉素及环丙沙星耐药率均低于 30%, 提示临床上治疗流感嗜血杆菌感染可以根据药敏结果选用上述药物, 但应控制甲氧苄啶-磺胺甲噁唑和氨苄西林的使用。

氨苄西林曾是治疗流感嗜血杆菌的首选药物, 随着它在临床上的广泛使用, 国内外各地区关

于其耐药率呈上升趋势的报道也不断增多。ZHU 等^[1]报道北京地区流感嗜血杆菌对氨苄西林敏感率由 2000 年的 96% 降至 2012 年的 61% 的同时, 产 β 内酰胺酶率由 4% 上升至 31%, 与本组结果相仿。流感嗜血杆菌对氨苄西林耐药的主要机制是产 β 内酰胺酶水解 β 内酰胺类抗生素, 常见的 β 内酰胺酶有 TEM-1 和 ROB-1 型 2 种, 其中 90% 以上为 TEM-1 型。而 β 内酰胺酶阴性氨苄西林耐药菌株 (β -lactamase negative ampicillin-

表 5 2005—2014 年卡他莫拉菌对常用抗菌药物的耐药率和敏感率
Table 5 Susceptibility of *Moraxella catarrhalis* to antimicrobial agents by year from 2005 to 2014

Antibiotic	(%)											
	2005(n=7)		2006(n=98)		2007(n=95)		2008(n=145)		2009(n=231)		2010(n=214)	
	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S
Ampicillin-clavulanic acid	ND	ND	0	100	0	100	1.9	98.1	0	100	0.7	99.3
Cefaclor	ND	ND	0	96.2	0	100	0	100	ND	ND	0	100
Cefuroxime	ND	ND	3.1	84.4	0	100	0	87.5	0	100	0	100
Ceftriaxone	ND	ND	0	100	0	100	0	86.4	0	75.0	0	85.7
Azithromycin	ND	ND	41.2	58.8	34.9	65.1	34.7	64.4	46.5	52.3	39.7	57.5
Levofloxacin	ND	ND	0	100	0	100	0	100	0	100	0	100
Trimethoprim-sulfamethoxazole	100	0	20.0	80.0	8.7	84.8	10.9	87.3	11.1	86.9	10.7	87.9

Antibiotic	2011(n=118)		2012(n=214)		2013(n=265)		2014(n=326)		Total(n=1 713)	
	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S
Ampicillin-clavulanic acid	0	100	0	100	0	100	0	100	0.3	99.7
Cefaclor	ND	ND	0	100	ND	ND	0	100	0	97.1
Cefuroxime	ND	ND	ND	ND	0	100	0	100	1.4	91.3
Ceftriaxone	0	100	0	100	0	100	25.0	75.0	1.7	88.1
Azithromycin	47.9	47.9	46.4	53.6	57.8	42.2	48.1	50.5	44.5	54.2
Levofloxacin	0	100	0	100	0	100	0	87.5	0	98.6
Trimethoprim-sulfamethoxazole	9.6	88.5	11.1	86.9	8.7	87.0	9.5	89.6	11.0	87.1

ND, not determined.

resistant, BLNAR) 的耐药机制主要是青霉素结合蛋白 (PBP) 的结构改变使与氨苄西林及其他 β 内酰胺类抗生素的亲合力降低, 不能被 β 内酰胺酶抑制剂所抑制。国外有报道显示, BLNAR+ β 内酰胺酶阴性氨苄西林中介菌株 (β -lactamase negative ampicillin-intermediate, BLNAI) 分离率由 2000 年的 28.8% 快速上升至 2012 年的 63.5%^[4]。本研究中, 2005—2014 年共 7 983 株流感嗜血杆菌中有 383 株为 BLNAR, 占 4.8%, 490 株为 BLNAI, 占 6.1%, BLNAR+BLNAI 共占 10.9%, 提示 BLNAR 和 BLNAI 分离率存在地区差异性。

卡他莫拉菌对阿奇霉素耐药率较高但变化较平稳, 在 34.7%~57.8%; 而对其他测试药物耐药率较低, 提示临床上治疗卡他莫拉菌感染可将第二、第三代头孢菌素, 阿莫西林-克拉维酸, 左氧氟沙星和甲氧苄啶-磺胺甲噁唑作为首选药物。PINGAULT 等^[5]及 SHEIKH 等^[6]研究显示, 卡他莫拉菌产 β 内酰胺酶率分别为 97.7% 和 84%, 本组资料产酶率为 93.3%, 提示卡他莫拉菌产 β 内酰胺酶存在明显的地区差异性。卡他莫拉菌产生的 β

内酰胺酶被称为 BRO 酶, 是由染色体基因编码合成的脂蛋白, 可快速水解氨苄西林, 导致氨苄西林耐药率增高。BRO 酶主要为 BRO-1 型和 BRO-2 型。BRO 基因阳性菌株不仅影响 β 内酰胺类还能影响大环内酯类抗生素的抗菌活性, 但不同的基因型对不同的抗生素抗菌活性的影响不同^[7-8]。此外, 最新研究发现卡他莫拉菌感染好发于冬春季, 且月感染率与月平均气温、月平均风速、日照时间均呈负相关^[9]。卡他莫拉菌引起儿童患者呼吸道疾病的特点及耐药率的变迁仍需进一步研究。

参考文献:

[1] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing [S]. Twentyfourth informational supplement, 2014, M100-S24.
[2] 张泓, 孔菁, 王传清, 等. 2010 中国 CHINET 流感嗜血杆菌和卡他莫拉菌耐药性监测 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2012, 12 (3): 180-184.
[3] ZHU H, WANG A, TONG J, et al. Nasopharyngeal carriage and antimicrobial susceptibility of *Haemophilus influenzae* among children younger than 5 years of age in Beijing, China [J].

- BMC Microbiol, 2015, 15 (1): 6.
- [4] SHIRO H, SATO Y, TOYONAGA Y, et al. Nationwide survey of the development of drug resistance in the pediatric field in 2000-2001, 2004, 2007, 2010, and 2012: Evaluation of the changes in drug sensitivity of *Haemophilus influenzae* and patients' background factors [J]. J Infect Chemother, 2015, 21 (4): 247-256.
- [5] PINGAULT NM, BOWMAN JM, LEHMANN D, et al. Antimicrobial susceptibility of *Moraxella catarrhalis* isolated from children in Kalgoorlie-Boulder, Western Australia [J]. Pathology, 2010, 42 (3): 273-279.
- [6] SHEIKH SO, FASIH N, IRFAN S, et al. β -Lactamase production and antimicrobial susceptibility pattern of *Moraxella catarrhalis* isolates: report from Pakistan [J]. Asian Pac J Trop Med, 2014, 7S1: s228-s231.
- [7] 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.
- [8] VERDUIN CM, HOL C, FLEER A, et al. *Moraxella catarrhalis*: from emerging to established pathogen [J]. Clin Microbiol Rev, 2002, 15 (1): 125-144.
- [9] 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.
- 收稿日期: 2015-04-15 修回日期: 2015-11-12

· 信息交流 ·

甲氧苄啶-磺胺甲噁唑与万古霉素治疗 MRSA 感染的疗效比较

Trimethoprim-sulfamethoxazole versus vancomycin for MRSA infections

PAUL 及其同事对重症甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌 (MRSA) 感染患者以及“很可能”MRSA 感染的患者进行平行、开放、随机、非劣效临床试验, 比较甲氧苄啶-磺胺甲噁唑 (TMP-SMX) 与万古霉素的疗效。排除伴有左侧心内膜炎、脑膜炎、长期血液透析以及长期中性粒细胞减少的患者, 以及对 TMP-SMX 和 (或) 万古霉素耐药菌株感染的患者。感染包括骨或关节感染、血管内感染、肺炎、原发性血流感染以及复杂性皮肤及软组织感染表现为系统性炎症反应综合征。后一组人数占总患者数的 35%。给药剂量为 TMP 320 mg, SMX 1 600 mg, 每日 2 次。万古霉素剂量调节至血药谷浓度 10~20 mg/L (65% 服用万古霉素者的谷浓度达到 15 mg/L 以上)。

本试验 252 例患者中, 97% 患者细菌学检测阳性, 91 例 (36%) 为血流感染。在符合方案人群中, 抗生素治疗的持续时间为: TMP-SMX 组 17 d, 万古霉素组 14 d; 两组患者可能同时接受其他抗生素 (大多是利福平) 的概率分别为 10% 和 7%。

两组间的失败率差异无显著性, 多变量分析显示, TMP-SMX 是治疗无效的一个独立危险因素

[校正比值比为 2.00 (95%CI, 1.09~3.65)], 也是机械通气、血流感染的一个独立危险因素。两组病死率差异无统计学意义。

对血流感染患者的分析显示持续治疗时间 >48 h 者在 TMP-SMX 组占 27%, 在万古霉素组占 30%, 而在治疗第 7 天, 两组血培养阳性比例分别为 15% 和 8%, 差异无统计学意义。两组中无效的风险比分别为 1.90 (95%CI, 0.92~3.93)、1.40 (95%CI, 0.91~2.16), 风险比数值上支持万古霉素治疗, 病死率分别为 TMP-SMX 34% (14/41) 和万古霉素组 18% (9/50)。

本研究中万古霉素组中 2/3 受试者的血药谷浓度 >15 mg/L, 说明万古霉素剂量是充分的。而 TMP-SMX 剂量对于一个 70 kg 的患者相当于 TMP 9.2 mg·kg⁻¹·d⁻¹。对于体型较大的患者, 剂量可能不足。目前的数据表明对于严重 MRSA 感染 (包括血流感染), TMP-SMX 的疗效不如万古霉素。

In the literature. Trimethoprim-sulfamethoxazole versus vancomycin for MRSA infections. Clin Infect Dis, 2015;61 (1 September).

王 娜摘译 刘 杨审核

收稿日期: 2015-12-02