

- [5] 高建波. 乳酸测定对危重患者病情程度及 APACHEII 评分与预后的影响[J]. 中国现代医生, 2011, 49(12): 95.
- [6] 刘晓巍, 吴连方. 正常新生儿及宫内窘迫新生儿乳酸测定意义[J]. 中国误诊学杂志, 2011, 11(33): 8144-8145.
- [7] 郭晓辉, 张海鹰, 苏放明, 等. 活跃期羊水乳酸对单纯胎儿心基线变异性降低胎儿窘迫的预测价值[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2010, 26(2): 132-134.
- [8] 何忠发, 罗秀林, 俞广全. 血乳酸对普外科高危患者的评估价值分析[J]. 吉林医学, 2010, 31(27): 4690.
- [9] 黄海东, 吴晓宇, 朱杰. 血乳酸动态监测在危重病人诊治中的临床应用[J]. 中国实验诊断学, 2010, 14(8): 1288-1289.
- [10] 张铁营, 童风琴, 姜海峰, 等. 危重患者血乳酸测定的临床价值[J]. 临床和实验医学杂志, 2011, 49(7): 131-132.
- [11] 杨东升, 刘晓莉, 乔德才. 脑乳酸在运动性疲劳过程中作用机制动态研究[J]. 天津体育学院学报, 2011, 26(6): 46-47.
- [12] 嵇朝晖, 徐巍, 邵学平. 动脉血乳酸和乳酸清除率在感染性休克治疗中价值分析[J]. 中国现代医生, 2011, 49(18): 57-58.
- [13] 银羽. 乳酸监测对小儿手足口病病情和预后判断的价值分析[J]. 中国社区医师(医学专业), 2010, 12(9): 122.
- [14] 曾智伟, 周艳华. 高校短跑运动员速度训练最适距离的运动生理学研究[J]. 搏击(体育论坛), 2010, 2(3): 49-50.
- [15] 赵燕霞. 乳酸检测作为急诊检验项目的必要性分析[J]. 实用医技杂志, 2011, 18(11): 1171-1172.
- [16] 佐拉木. 买买提, 申良红. 感染性休克患者 50 例血乳酸测定及 APACHEII 评分在预后评估中的意义[J]. 中国社区医师(医学专业), 2011, 13(35): 249-250.
- [17] 杨美蓉, 张英, 尹翠兰, 等. 肝衰竭患者血乳酸测定的临床意义[J]. 实用肝脏病杂志, 2011, 14(6): 451-452.
- [18] 叶方, 潘卫东, 杨志军, 等. 血乳酸测定应用于预测创伤严重程度及预后[J]. 安徽医学, 2010, 31(9): 1042-1043.

(收稿日期: 2012-08-29)

流感嗜血杆菌的耐药性及耐药机制

杨帆 综述, 方长香 审校(南京市江北人民医院检验科 210048)

【关键词】 流感嗜血杆菌; 抗菌药物; 耐药机制

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2012. 24. 048 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2012)24-3129-04

流感嗜血杆菌是一种革兰阴性小杆菌, 常寄生于人体呼吸道, 可引起儿童严重细菌性感染如脑膜炎、肺炎、菌血症等。氨苄西林和阿莫西林是治疗流感嗜血杆菌常用的首选药物, 但在抗菌药物的广泛使用下产生耐药菌株。1972 年欧洲报道对氨苄西林耐药, 随后的 30 多年这种细菌对各种抗菌药物的耐药性不断上升, 如 β -内酰胺类抗菌药物、氯霉素、复方新诺明和大环内酯类等。

1 抗菌药物的耐药现状

β -内酰胺类抗菌药物发生耐药的主要机制是产生 β -内酰胺酶。1941 年发现质粒介导的 TEM-1 型酶, 此后, 产生耐药菌株的比例在所有血清型中都不断提高。流感嗜血杆菌产生 β -内酰胺酶耐药菌株在不同地区的差异很大。2002 年 Hoban 等^[1]报道产 β -内酰胺酶流感嗜血杆菌菌株流行情况, 美国是 25.7%, 法国是 31.1%, 英国是 14.6%, 德国是 3.2%, 日本是 8.5%。2004~2008 年在对 6 642 株流感嗜血杆菌的监测表明北美 β -内酰胺酶产生率是 25.8%, 在其他地区从 8.7%(南非)到 26.8%(亚太地区)^[2]。而在一些国家已经开始下降, 美国从 1994 年的 36%降到 2002 年的 26%, 日本从 1995 年的 25%降到 1999 年的 3%^[3]。

1.1 对氨苄西林的耐药性 自 1974 年报道流感嗜血杆菌对氨苄青霉素耐药以来, 其耐药性逐渐上升并出现明显的地区差异。古巴 1990~2002 年对 938 株流感嗜血杆菌的耐药性调查中, 氨苄西林的耐药从 1992 年的 40.7%上升至 2002 年的 54.8%^[4]。Sahm^[5]对 5 828 株流感嗜血杆菌监测中显示对氨苄西林的耐药率从 8.7%(南非)到 28.6%(亚洲)。2008 年 Morrissey 等^[6]报道英国 1999~2007 年总耐药率为 25.4%。我国 2009 年 14 家医院流感嗜血杆菌氨苄西林的耐药率为

26.8%^[7]。

1.2 对其他 β -内酰胺类抗菌药物的耐药性 流感嗜血杆菌对其他 β -内酰胺类抗菌药物的敏感性较高。英国 1999~2007 年跟踪监测显示除了头孢克洛耐药率为 11.7%外, 其他头孢类抗菌药物几乎 100%敏感^[6]。美国对 2001~2005 年流感嗜血杆菌的耐药分析表明头孢类抗菌药物持续敏感^[8]。故第 2、3 代头孢类抗菌药物可作为临床治疗流感嗜血杆菌感染的首选药物。

1.3 对非 β -内酰胺类抗菌药物的耐药性 目前对流感嗜血杆菌引起的感染性疾病治疗, 非 β -内酰胺类抗菌药物如四环素、氯霉素和复方新诺明已不作为一线用药, 但逐年上升的耐药率可作为耐药监测。古巴 1990~2002 年耐药呈上升趋势, 氯霉素耐药率为 40.1%~51.6%, 四环素为 23.0%~45.2%, 复方新诺明为 45.4%~58.1%^[4]。2003~2005 年对 15 个国家的 5 828 株流感嗜血杆菌菌株监测表明对复方新诺明的耐药率为 15.3%(美国)~40.3%(亚洲)^[5]。英国对 1999~2007 年 7 371 份菌株的监测中, 复方新诺明的耐药率从 9.7%上升至 17.4%^[6]。四环素和大环内酯类的耐药率也在上升。除了对环丙沙星有较低的耐药率外, 对氟喹诺酮类几乎 100%敏感^[9]。

2 流感嗜血杆菌对抗菌药物的耐药机制

2.1 对 β -内酰胺类抗菌药物的耐药机制 对 β -内酰胺类抗菌药物的耐药机制: (1) 流感嗜血杆菌对 β -内酰胺类抗菌药物的耐药机制主要是被细菌产生的 β -内酰胺酶分解而失活。常见的 β -内酰胺酶有 TEM-1 和 ROB-1 型, 其中最常见的是 TEM-1 型。(2) 结合靶位 PBP(青霉素结合蛋白)改变而引起亲和力和降低。(3) 细胞膜通透性改变而引起细菌对药物摄取量减

少。(4)外排泵机制。与流感嗜血杆菌耐药机制有关的基因和基因产物,见表 1。

2.1.1 对 β -内酰胺类抗菌药物产酶机制 β -内酰胺酶在 1975 年被确认为 TEM 型。1981 年 Rubin 等发现另外一种 β -内酰胺酶,后来被称为 ROB-1。Farrell 等^[11]对 2 000 多株 β -内酰胺酶阳性流感嗜血杆菌研究后发现,93.7%产 TEM-1 型酶,4.6%产 ROB-1 型酶,仅有 1 株同时产 TEM-1 型和 ROB-1 型酶。TEM 主要位于质粒 DNA 上,少数位于染色体 DNA 上。编码 TEM-1 型 β -内酰胺酶的耐药基因位于质粒 BR322 或转座子 A 上。流感嗜血杆菌中的 β -内酰胺酶为 TEM-1 型酶。编码基因 blaTEM 是从肠杆菌科 tn2 或 tn3 转座来的。现已阐明 blaTEM-1 基因导致流感嗜血杆菌延迟出现的 TEM 介导的氨苄西林耐药。对该启动子的进一步研究已经发现了 2 个变异启动子的存在,即 Pdel 和 Prpt。某些菌株在 G 23 bp 到 C 157 bp 之间有一段 135 bp 缺失而被 G162T 取代,这在理论上产生了一个由 Pa/Pb 和 P3 启动子组成的功能上更强的启动子(Pdel)。还有一些菌株在 145T bp 和 198A bp 之间有一段 54 bp 插入序列,在 198 bp 之后的插入在理论上产生一个额外的启动子(Prpt)。在研究中有 Pdel 启动子的基因被检测到^[11]。这种菌株对头孢克洛和氯碳头孢有更高的最小抑菌浓度(MIC)值,与基因表达增加是一致的^[12]。在对流感嗜血杆菌 blaTEM 启动子的调查中,60%大约是 Pa/Pb,20%是 Pdel,20%是 Prpt^[13]。基因启动子的不同可被看作为抗菌药物选择压力已经大大影响了流感嗜血杆菌基因的演变。

流感嗜血杆菌有两种不同的 TEM 质粒。小的非接合性质粒(<10 kb)携带 blaTEM 作为惟一的抗性决定簇,而大的接合性质粒(将近 40 kb)经常携带其他耐药基因如氯霉素、四环素或卡那霉素耐药基因。大质粒比小质粒更常见,在流感嗜血杆菌 blaTEM 基因的播散方面更重要。

表 1 与流感嗜血杆菌耐药机制有关的基因和基因产物^[10]

基因	基因产物	功能
blaTEM	TEM 型 β -内酰胺酶	水解 β -内酰胺环
blaROB	ROB-1 型 β -内酰胺酶	水解 β -内酰胺环
ftsI	PBP3	作用靶位、参与细胞壁合成
dacA	PBP5	作用靶位、参与细胞壁合成
dacB	PBP4	作用靶位、参与细胞壁合成
acrA/acrB	AcrAB 外排泵	泵出细胞内药物
acrR	AcrR 外排泵	泵出细胞内药物
tet(B)	Tet (B)	将四环素泵出胞外
tet(M),tet(K)	Tet (M),Tet (K)	阻碍四环素与核糖体结合
cat	氯霉素乙酰基转移酶	催化氯霉素乙酰化

TEM 型超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)至今还未被检测到。目前,TEM 型 ESBLs 或许已经存在于流感嗜血杆菌中,只是由于方法学和解释标准的原因还未被检测到。在一项研究中,克隆 ESBLs TEM-3、TEM-4 和 TEM-5 在流感嗜血杆菌重组体中表达^[14]。如果 ESBLs 出现 PBPs 在改变的菌株中,ESBLs 的耐药性将增加。2002 年 Pitout 等^[15]报道 2 株副流感嗜血杆菌产生 TEM-15 ESBL。由于流感嗜血杆菌和副流感嗜血杆菌相互交换含 β -内酰胺类酶的质粒,这个发现也有重大意义。

ROB-1 的 pH 值比 TEM-1 高,使得它能更快地水解氨苄

西林,而更慢地水解头孢菌素类抗菌药物。在对铜绿杆菌和巴斯德菌的研究中表明 ROB-1 质粒可能是一个转座因子^[15]。然而,尽管头孢菌素类抗菌药物如头孢克洛在日本也被广泛应用,但 ROB-1 检出率低^[3]。说明或许有其他因素导致产生 ROB-1 酶。在罕见菌株中同时携带 TEM-1 和 ROB-1 两种基因,但基因的本质还未阐明。

2.1.2 对 β -内酰胺类抗菌药物不产酶耐药机制 Blanar 的耐药机制主要是一种或多种 PBP 改变,导致 PBPs 与靶位亲和力降低,也有可能是外膜通透性的下降或主动外排机制的作用或两种机制的结合。1980 年报道 β -内酰胺酶阴性耐氨苄西林菌株,从那以后,Blanar 菌株不断被报道,日本和法国耐药率较高,发生率逐年上升。由于编码 PBPs 的基因位于细菌染色体上而不是位于质粒上,因此,PBP 不是引起耐药播散的主要原因。

2.1.2.1 PBPs 的改变 PBPs 是具有酶活性的参与细菌细胞壁合成的青霉素结合蛋白。高相对分子质量 PBP1A、PBP1B、PBP2、PBP3 为细菌生长所必需。PBP1A 和 PBP1B 为转肽酶和转糖苷酶,PBP2 和 PBP3 为转肽酶。高分子量 PBPs 常为多模块,具有氨基末端转移酶和羧基末端转肽酶,转肽酶区的活性位点丝氨酸与酶的天然底物能特异性结合,而 β -内酰胺酶与底物结构相仿,可与活性丝氨酸位点结合,使之不可逆酰化而失活。

PBP3 由 fts I 编码,PBP3A 和 PBP3B 的突变已被公认为 Blanar 的耐药机制。所有 Blanar 耐药菌株都有 PBP3 改变。fts I 基因中的两个密码子 Arg517his 和 Asn526lys 突变直接影响酶的空间结构,尤以 Arg517his 突变常见。流感嗜血杆菌中 PBPs 突变的数量和累积的 PBPs 种类越多,氨苄西林耐药性越严重。

在流感嗜血杆菌的 PBPs 中,3 个模体是 S327-T-V-K、S379-S-N 和 K513-T-G。不同的流感嗜血杆菌 PBPs 与 β -内酰胺类抗菌药物有不同的亲和力。头孢噻肟和其他头孢类抗菌药物对 PBP3A 和 PBP3B 有较高的亲和力,实际上,对 PBP3A 的亲和力更高。氨苄西林对 PBP1A 和 PBP4 有较高的亲和力。因 PBP3 在机体中活力最高,在抗菌药物选择压力下,fts I 突变株自然被选择。

到目前为止,还未得出 PBPs 特别置换与耐药的特定关系。但 N526K 和 R517H 对表型耐药至关重要。至今所发现的 Blnar 株都具有其中一种,还未发现具有两种置换的菌株。如果菌株仅有 N526K 或 R517H,表现为低 Blnar。如有 M377I、S385T、L389F 或 A502V 置换中的一种,表现为高 Blnar。韩国在 Blnar 株中发现 3 种氨基酸(Met377Ile, Ser385Thr 和 Leu389Phe)同时被置换^[16]。

鉴于在不同的研究中氨基酸置换都有所不同,可以推断流感嗜血杆菌有可能继续出现新的氨基酸置换方式或出现新的结合,届时将出现更高的耐药水平。

2.1.2.2 细胞膜通透性下降 完整的外膜蛋白(OMP)的渗透性通常依赖于孔蛋白的数量和特性,多数亲水性的小分子可利用非特异性的通道渗入胞质。OMP 由 5 个保守区夹着 4 个可变区组成。4 个可变区位于表面,具有亲水特性,另有 3 个环面向周浆间隙,而 2 个亲水性最强的抗原序列则位于 OMP 的保守区。OMP 的半胱氨酸残基多位于保守区,可形成分子内和分子间的二硫键,导致 OMP 二聚体、三聚体及多聚体的形成。

革兰阴性菌外膜孔蛋白通道非常狭窄,外膜蛋白改变细胞

膜通透性下降,产生耐药。流感嗜血杆菌的细胞膜蛋白主要有 OMPA、OMPF 和 OMPC,其中 OMPF 最重要。OMPF 的表达水平直接影响外膜对药物的通透性和耐药水平。研究表明,膜通透性下降与 β -内酰胺酶有协同作用,即通透性降低可使酶灭活系统加强。Arbing 等^[17]认为流感嗜血杆菌的耐药性与 OMPP2 有关,单离子通道传导性降低直接影响了流感嗜血杆菌对抗菌药物的敏感性。

2.1.2.3 外排泵介导的耐药 在 Blnar 菌株中,高水平氨苄西林与外排泵有关。Kaczmarek 等^[18]研究发现单独的基因突变并不能导致 Blnar 菌株高水平的氨苄西林耐药。已知 AcrAB 外排泵在流感嗜血杆菌对大环内酯类抗菌药物的耐药机制中起重要作用,在对 β -内酰胺类抗菌药物中的作用是微弱的。研究中发现它和 PBP5 改变一起导致氨苄西林耐药。在高的氨苄西林 MIC 的 Blnar 菌株中显示了 AcrAB 外排泵和 PBP5 相结合。另外,大量的研究表明,在 Blnar 菌株中,重组体的氨苄西林耐药水平低于在体水平。

2.2 对氯霉素的耐药机制 流感嗜血杆菌对氯霉素的耐药机制通常是由 cat 基因编码的质粒介导的氯霉素乙酰基转移酶引起。CAT 酶类似于大肠埃希菌的 II 型 CATt。少数菌株是由于细胞膜通透性下降引起。cat 基因由接合质粒(相对分子质量为 $34 \times 10^6 \sim 46 \times 10^6$)携带,并且这些基因常携带编码四环素和氨苄西林耐药基因,这些质粒可被整合进染色体。

2.3 对叶酸代谢抑制剂的耐药机制 甲氧苄啶或磺胺甲氧嘧啶(可单独或联合应用)通过干扰细胞代谢,从而抑制四氢叶酸的生成。四氢叶酸是细胞反应的一个重要的辅因子。甲氧苄啶通过改变与二氢叶酸还原酶的亲和力而产生。编码二氢叶酸还原酶的基因常由质粒或转座子携带,它的改变引起二氢叶酸还原酶产物增加,导致亲和力下降而产生耐药。Jones 等^[19]研究认为,染色体编码的 flo H 基因突变引起流感嗜血杆菌对甲氧苄啶的耐药性,而对磺胺的耐药性同样是由染色体编码在 SulA 类似物中的基因突变。流感嗜血杆菌对磺胺的耐药机制有别于以前,在英国和肯尼亚对磺胺的耐药主要是由于 SUI2 基因介导和变型的 folp 基因介导。folp 基因被发现是一个携带 15 bp 的插入体及其他错义突变基因。

2.4 对四环素的耐药机制 流感嗜血杆菌对四环素的耐药机制主要与 tet(B)基因编码的外排泵系统有关,其次为产生核糖体保护蛋白或染色体突变导致外膜通透性下降。四环素通过与细菌核糖体 30S 亚单位结合并阻 tRNA 结合到 A 位或 P 位而产生抗菌作用。编码核糖体保护蛋白 tet(M)和 tet(K)基因已分别在杜克雷和嗜沫流感嗜血杆菌中被发现^[20]。

2.5 对大环内酯类的耐药机制 耐药机制包括获得性或内在性排除泵,核糖体甲基化酶和核糖体蛋白或 RNA 的改变。Erm 基因介导靶位点修饰,编码核糖体甲基化酶,可使细菌 23S rRNA A2058 位点的腺嘌呤碱基 N-6 位甲基化。A2085 是红霉素结合与细菌核糖体的关键位点,此位点的修饰可显著降低红霉素与细菌的结合。Erm 基因位于 Tn1545、Tn917 或类似的接合型、非接合型转座子内或由质粒携带,能在细菌间广泛传播。现已检出 Erm 基因 20 余种,其中 erm(A)和 erm(B)基因比较重要。流感嗜血杆菌外排泵 acrAB 与大肠埃希菌的外排泵同源。

2.6 对喹诺酮类的耐药机制 喹诺酮类通过干扰 DNA 复制和细菌繁殖而产生抗菌作用。在细菌复制过程中,DNA 解螺旋酶和拓扑异构酶 IV 比较重要。耐药菌株通过改变编码 DNA 解螺旋酶和拓扑异构酶 IV 的基因而起作用。喹诺酮类药物效果

好,耐药率低,维持在 1%~2%左右^[21]。但在体外实验中,暴露于喹诺酮类可自发产生耐药突变株^[22]。喹诺酮类由于毒性大目前还未被批准为儿科用药。

3 结 论

流感嗜血杆菌引起的发病率和致残率仍较高。耐药菌株的出现和不断上升的耐药水平造成了临床治疗的失败,给患者和社会造成了严重的负担。对耐药状况的持续监测,深入了解各种药物的耐药机制十分必要。通过掌握流感嗜血杆菌耐药流行情况,指导临床医师合理用药;耐药机制的阐明,便于研制出新的抗菌药物,也有利于临床医生为合理地联合用药提供可靠依据。

参考文献

- [1] Hoban D, Felmingham D. The PROTEKT surveillance study: antimicrobial susceptibility of *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* from community-acquired respiratory tract infection[J]. J Antimicrob Chemother, 2002,50(Suppl S1):49-59.
- [2] Darabi A, Hovquet D, Dowzicky MJ. Antimicrobial activity against *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* collected globally between 2004 and 2008 as part of the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2010,67(1):78-86.
- [3] Hasegawa K, Yamamoto K, Chiba N, et al. Diversity of ampicillin-resistance genes in *Haemophilus influenzae* in Japan and the United States[J]. Microb Drug Resist, 2003,9(1):39-46.
- [4] Tamargo I, Fuentes K, Hlop A, et al. High levels of multiple antibiotic resistance among 938 *Haemophilus influenzae* type b meningitis isolates from Cuba(1990—2002)[J]. J Antimicrob Chemother, 2003,52(4):695-698.
- [5] Sahm DF, Brown NP, Thornsberry C, et al. antimicrobial susceptibility profiles among common respiratory tract pathogens; a GLOBALE perspective[J]. Postgrad Med, 2008,120(Suppl 1):16-24.
- [6] Morrissey I, Maher K, Williams K, et al. Non-susceptibility trend among *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* from community-acquired respiratory tract infection in the UK and Ireland[J]. J Antimicrob Chemother, 2008,62(Suppl 2):97-103.
- [7] 汪复,朱德妹,胡付品,等. 2009 年中国 CHINET 细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2010,10(5):325-334.
- [8] Sahm DF, Brown NP, Draghi DC, et al. Tracking resistance among bacterial respiratory tract pathogens; summary of findings of TRUST Surveillance Initiative, 2001-2005[J]. Postgrad Med, 2008,120(3 Suppl 1):8-15.
- [9] Jacobs E, Dalhoff A, Korfmann G. Susceptibility patterns of bacterial isolates from hospitalized patients with respiratory infections(MOXIAKTIV Study) [J]. Int J Antimicrob Agents, 2009,33(1):52-57.
- [10] Tristram S, Jacobs MR, Appelbaum PC. Antimicrobial resistance in *Haemophilus influenzae* [J]. Clin Microbiol Rev, 2007,20(2):368-389.

[11] Farrell DJ, Morrissey I, Bakker S, et al. Global distribution of TEM-1 and ROB-1 beta-lactamases in *Haemophilus influenzae*[J]. J Antimicrob Chemother, 2005, 56(4): 773-776.

[12] Tristram SG, Nichols S. A multiplex PCR for beta-lactamase genes of *Haemophilus influenzae* and description of a new blaTEM promoter variant[J]. J Antimicrob Chemother, 2006, 58(1): 183-185.

[13] Molina JM, Cordoba J, Monsolieu A, et al. *Haemophilus influenzae* and betalactam resistance: description of blaTEM gene deletion[J]. Rev Esp Quimioter, 2003, 16(2): 195-203.

[14] Tristram SG. Effect of extended-spectrum beta-lactamases on the susceptibility of *Haemophilus influenzae* to cephalosporins [J]. J Antimicrob Chemother, 2003, 51(1): 39-43.

[15] Pitout M, MacDonald K, Musgrave H, et al. Characterization of extended spectrum β -lactamase(ESBL) activity in *Haemophilus influenzae*[J]. American Society for Microbiology, 2002, 9(1): 27-30.

[16] Bae S, Lee J, et al. Antimicrobial resistance in *Haemophilus influenzae* respiratory tract isolates in Korea: results of a nationwide acute respiratory infections surveillance [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2010, 54(1): 65-71.

[17] Arbing MA, Hanrahan JW, Coulton JW. Altered channel properties of porins from *Haemophilus influenzae*: isolates

from cystic fibrosis patients[J]. J Membr Biol, 2002, 189(2): 131-141.

[18] Kaczmarek FS, Gootz TD, Dib-Hajj F, et al. Genetic and molecular characterization of beta-lactamase negative ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* with unusually high resistance to ampicillin [J]. J Antimicrob Agents Chemother, 2004, 48(5): 1630-1639.

[19] Jones ME, Karlowsky JA, Blosser-Middleton R, et al. Relationship between antibiotic resistance in streptococcus pneumoniae and that in *Haemophilus influenzae*: evidence for common selective pressure[J]. J Antimicrob Agents Chemother, 2002, 46(9): 3106-3107.

[20] Chopra I, Roberts M. Tetracycline antibiotics: mode of action, applications, molecular biology, and epidemiology of bacterial resistance[J]. Clin Microbiol Rev, 2001, 6(5): 232-260.

[21] Roberts MC. Plasmid mediated Tet M in *Haemophilus ducreyi*[J]. Antimicrob Agents Chem, 1989, 33(1): 1611-1613.

[22] Melo-Cristino J, Santos L, Silva-Costa C, et al. The Viriato study: update an antimicrobial resistance of microbial pathogens responsible for in Portugal[J]. Paediatr Drugs, 2010, 29(12): 11-17.

(收稿日期: 2012-08-10)

(上接第 3127 页)

2.4 再通组与非溶栓组比较, 治疗前 D-D 和 FIB 浓度差异无统计学意义($P>0.05$), 治疗后 4 h 差异有统计学意义($P<0.05$)。

3 讨论

冠心病是指因冠状动脉狭窄、供血不足而引起的心肌功能障碍和(或)器质性病变, 故又称缺血性心脏病, 凝血和纤溶系统异常对冠心病的发生、发展起着重要作用^[3]。D-D 是纤维蛋白单体活化交联后, 再经纤溶酶水解所产生的一种特异性降解产物, 其含量变化可用于推测继发性纤溶的情况, 故常被用于溶栓的效果评价^[4]。FIB 属于急性时相反应蛋白, 直接参与凝血过程, 是急性冠状动脉事件的独立预报因子^[5]。

本实验通过溶栓治疗后再通组、未通组 D-D 与 FIB 的变化, 以及与非溶栓组的比较研究发现: 两组患者在溶栓后 D-D 的值虽都有升高, 但差异有统计学意义($P<0.05$); 再通组升高快速且峰值要高, 峰值到来的时间也短。而未通组 D-D 的值升高慢而时间久。Lauler 等^[6]认为, 如果溶栓已达疗效, 则 D-二聚体在迅速升高后很快下降。可见, 血清 D-D 浓度在溶栓后迅速升高至峰值后, 短期内回落, 且伴临床间接再通指征, 可能为判断溶栓治疗再通的辅助指标。两组患者 FIB 较溶栓前降低, 并差异有统计学意义($P<0.05$), 溶栓治疗后, 再通组血浆 FIB 下降幅度明显而迅速, 而未通组血浆 FIB 水平下降幅度小而缓慢。

总之, 血浆中 D-D 二聚体和 FIB 的联合测定可以有效地反映心肌梗死患者溶栓治疗的情况, 不仅可以用于溶栓效果的评价, 也可以用于心血管栓塞事件的预测, 在心肌梗死的治疗

中具有重要意义。

参考文献

[1] 杨立森, 林媛豪, 陈树兰, 等. 急性心肌梗死血浆可溶性粘附分子水平改变的临床意义[J]. 宁夏医学杂志, 2003, 25(4): 195-197.

[2] 刘世明, 罗兴林. 内科学[M]. 7 版. 北京: 科学出版社, 2008: 84-86.

[3] 左岩霞, 李美, 赵令时, 等. 颈动脉粥样硬化斑块与血浆脂蛋白相关磷脂酶 A2 的关系[J]. 山东医药, 2008, 48(42): 67-68.

[4] Kabrhel C, Mark Counney D, Camargo CA Jr, et al. Factors associated with positive D-dimer results in patients evaluated for pulmonary embolism[J]. Acad Emerg Med, 2010, 17(4): 589-597.

[5] Toss H, Lindahl B, Siesbahn A, et al. Prognostic influence of increased fibrinogen and C-reactive protein level in unstable coronary artery disease[J]. Circulation, 1997, 96(12): 4204-4210.

[6] Lauler CM, Bovill EG, Stump DC, et al. Fibrin fragment D-dimer and fibrinogen B beta peptide in plasma as markers of clot lysis during thrombolytic therapy in AMI [J]. Blood, 1990, 76(7): 1341.

(收稿日期: 2012-08-30)