·综 述·

儿童下呼吸道感染相关病原体的耐药机制研究进展

颜斯蕾，董晓艳*
（上海市儿童医院，上海交通大学医学院附属儿童医院呼吸科，上海 200062）

摘要：下呼吸道感染是儿童群体中最常见的感染性疾病，其感染病原体主要包括细菌、病毒、支原体、衣原体以及结核分枝杆菌等。近年来，抗菌药物的广泛使用，使耐药菌不断出现，给临床的抗感染治疗带来极大挑战。该文综述了引起儿童下呼吸道感染的病原体耐药情况，以期为临床医生治疗儿童下呼吸道感染提供参考或启发。

关键词：下呼吸道感染；抗生素；耐药性；儿童
中图分类号：R725.6　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188(2022)10-1241-08
DOI：10.13683/j.wph.2022.10.003

Research progress on drug resistance mechanisms of pathogens associated with lower respiratory tract infections in children

YAN Silei, DONG Xiaoyan*
(*Department of Respiratory, Shanghai Children's Hospital, Affiliated Children's Hospital of Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200062, China*)

Abstract: Lower respiratory tract infection is the most common infectious disease in children, its pathogenic microorganisms mainly include bacteria, viruses, mycoplasma, chlamydia, *Mycobacterium tuberculosis* and so on. In recent years, the widespread use of antibiotics, made the drug-resistant bacteria constantly emerging, which brings great challenges to clinical anti-infection treatment. This present article reviewed the drug resistance of pathogens in children with lower respiratory tract infection, in order to provide reference or inspiration for clinicians to treat children lower respiratory tract infection.

Key word: lower respiratory tract infection; antibiotic; resistance; children

急性呼吸道感染是儿童常见的感染性疾病，亦是全球范围内发病率和死亡率最高的疾病[1]，其中，下呼吸道感染（lower respiratory tract infection，LRTI）最致命，是第四大死亡病因[2]。急性 LRTI 是指喉部以下呼吸道的急性感染，最常见的是社区获得性肺炎（community acquired pneumonia，CAP）、支气管炎以及毛细支气管炎等[3]，现已成为幼儿住院和院内死亡的主要原因[4]。其常见的感染病原体为病毒、细菌、支原体、衣原体和结核分枝杆菌等，长期抗微生物药物的不合理使用，增加和加速病原体的耐药性[5]。因此，提高对相关病原体的耐药性及耐药机制的认识，进而合理、规范地使用抗微生物药物，有助于降低耐药率发生的同时，对挽救患者生命、阻止感染蔓延也具有重要意义。本文综述了常见下呼吸道病原体的分布及耐药机制，以期为临床医生合理诊治微生物感染提供参考或启发。

1　LRTI 病原体分布

病毒是婴幼儿和学龄前儿童 CAP 的常见病原

收稿日期：2022-09-19
作者简介：颜斯蕾，主治医师，研究方向：儿童呼吸道感染及变态反应性疾病。
通信作者：董晓艳，主任医师，研究方向：儿童呼吸道感染及变态反应性疾病。

体，包括呼吸道合胞病毒、流感病毒、腺病毒、副流感病毒和鼻病毒等[6]。国内研究报道，在儿童肺炎中，病原体检出率排名前5位的分别为肺炎链球菌[(*Streptococcus pneumoniae*)，38.5%]、流感嗜血杆菌[(*Haemophilus influenzae*)，20.3%]、肺炎支原体[(*Mycoplasma pneumoniae*，MP)，18.8%]、金黄色葡萄球菌[(*Staphylococcus aureus*)，9.7%]和肺炎克雷伯杆菌[(*Klebsiella pneumoniae*)，7.4%][1]。我国CAP指南显示，CAP常见的细菌除上述5种外，还包括：卡他莫拉菌(*Moraxella catarrhalis*)、大肠埃希菌(*Escherichia coli*)以及铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*)等，其中肺炎链球菌是婴儿出生后20 d至儿童期各年龄段CAP最常见的病原体，也是重症肺炎和坏死性肺炎的最常见病原体。非典型微生物中，肺炎支原体则是学龄前和学龄期儿童CAP的常见病原体[6]。

报道显示，2016年50%以上的慢性呼吸道感染者死亡病因为细菌感染[7]。抗菌药物是主要的治疗药物，而抗菌药物耐药性逐渐成为全球健康的主要威胁。世界卫生组织的监测报告显示，由耐药菌引起的LRTI患者数量呈持续上升趋势。目前多重耐药致病菌检出率逐步上升，给抗感染治疗带来严峻挑战[8-10]。

2 LRTI病原体耐药现状

2.1 流感病毒

根据世界卫生组织的报告[11]，每年流感病毒影响全球3～500万人，造成25万至50万人死亡。目前，有5种美国食品药品监督管理局批准的用于治疗流感病毒感染的抗病毒药物，分为两类，M2离子通道蛋白抑制剂（金刚烷胺类药物）和神经氨酸酶(neuraminidase，NA)抑制剂(neuraminidase inhibitors，NAIs)。由于甲型流感病毒(influenza A virus，IAV)对金刚烷胺广泛耐药，且金刚烷胺对乙型流感病毒(influenza B virus，IBV)的M2离子通道蛋白无效，现已不建议使用。目前美国疾病预防控制中心推荐3种NAIs作为抗流感病毒药物[12]，包括扎那米韦(zanamivir)、奥司他韦(oseltamivir)和帕拉米韦(peramivir)。其功能是阻止IAV和IBV释放新生病毒粒子，但近年也有耐药报道，造成流感病毒感染流行。

2.2 细菌

根据耐药监测网数据显示，近5年我国呼吸道标本检出的耐药菌株基本相同，主要为：肺炎克雷伯杆菌、鲍曼不动杆菌(*Acinetobacter baumannii*)、铜绿假单胞菌、金黄色葡萄球菌、流感嗜血杆菌、肺炎链球菌及大肠埃希菌[13-14]。结合我国儿童LRTI病原菌分布特点，在革兰阳性菌中，各病原菌对常用抗菌药物的耐药情况详见表1[R：耐药(resistant)，I：中介(intermediate)，S：敏感(sensitive)]。在革兰阴性菌中，流感嗜血杆菌对阿莫西林-克拉维酸(amoxicillin-clavulanic acid)、头孢曲松、左氧氟沙星、美罗培南(meropenem)、氯霉素均敏感。肺炎克雷伯杆菌对常用抗菌药物均呈现耐药性，其中对亚胺培南(imipenem)和美罗培南的耐药率在23%～25%之间，阿米卡星(amikacin)、黏菌素(colistin)、替加环素以及头孢他啶-阿维巴坦(ceftazidime-avebatam)均是有效的治疗药物。鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌对多黏菌素B(polymyxin B)、黏菌素和替加环素的耐药率均较低(1.0%～2.9%)，详见表2[13-15]。

2.3 MP

MP肺炎(*Mycoplasmal pneumoniae* pneumonia，MPP)是儿童和青少年CAP最常见的形式之一，占儿童CAP病例的20%～40%[16]。近年来，大环内酯类耐药的MPP患病率迅速增加，特别在亚洲国家，已达到80%～90%[17]。我国儿童在2010年MP的耐药率高于80%，成人耐药率为69%[18-19]。2018至2019年日本MP耐药率仅11.3%[20]，而相比同期我国MP的耐药率仍保持在较高水平[21-22]。儿科传染病学会和美国传染病学会推荐阿奇霉素作为一线药物，克拉霉素、红霉素、左氧氟沙星或莫西沙星（青少年使用）作为二线抗生素[23]。由于可用于儿童MPP治疗的药物有限，而大环内酯类耐药MP的出现使儿童患者的治疗更加复杂。

表 1 儿童下呼吸道常见革兰阳性菌耐药情况

Table 1 Common gram-positive bacteria resistance in children's lower respiratory tract

	MRSA*	MRSE[#]	粪肠球菌	屎肠球菌	PSSP[&]	PISP[▲]	PRSP[△]	溶血链球菌
苯唑西林(oxacillin)	R	R						
青霉素(penicillin)	R	R			S	S	R	S
红霉素(Erythrornycin)	R	R	R	R	R	R	R	R
克林霉素(clindamycin)	R	I			R	R	R	R
左氧氟沙星(levofloxacin)	I	I	I	R	S	S	S	S
环丙沙星(ciprofloxacin)	I	I	I	R				
庆大霉素(gentamicin)	I	I	I	I				
磺胺甲噁唑-甲氧苄啶(sulfamethoxazole-trimethoprim)	I	I			I	R	R	
利福平(rifampicin)	I	S	R	R				
替加环素(tigecycline)	S	S	S	S				
替考拉宁(teicoplanin)	S	S	S	S				
利奈唑胺(linezolid)	S	S	S	S	S	S	S	S
去甲万古霉素(norvancomycin)	S	S						
万古霉素(vancomycin)	S	S	S	S	S	S	S	S
氨苄西林(ampicillin)			S	R				
呋喃妥因(nitrofurantoin)			S	R				
磷霉素(fosfomycin)			S	I				
氯霉素(chloramphenicol)			I	S	S	S	S	
莫西沙星(moxifloxacin)					S	S	S	
头孢噻肟(cefotaxime)								S
头孢曲松(ceftriaxone)								S

注：*MRSA：耐甲氧西林金黄色葡萄球菌；[#]MRSE：耐甲氧西林的表皮葡萄球菌；[&]PSSP：青霉素敏感肺炎链球菌；[▲]PISP：青霉素中度敏感肺炎链球菌；[△]PRSP：青霉素耐药肺炎链球菌

Note: *MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; [#]MRSE: methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis*; [&]PSSP: penicillin susceptible *Streptococcus Pneumoniae*; [▲]PISP: penicillin international susceptible *Streptococcus Pneumoniae*; [△]PRSP：penicillin resistant *Streptococcus pneumoniae*

3 病原体耐药机制

3.1 病毒

流感病毒是全球分布的重要呼吸道病原体，可通过 NAIs 有效防治，但目前对 NAIs 具有耐药性的病毒株近年也逐渐增多。在一项奥司他韦的临床研究中显示，成人耐药率为 0.4%，儿童耐药率为 5.4%[24]。而日本一项研究显示，住院和门诊使用奥司他韦的儿童对奥司他韦的耐药率可高达 18%，可能与日本当时使用的 2 mg/kg 的给药剂量不足有关[25]。

NAIs 对 IAV 和 IBV 的各个 NA 亚型均具有良好的体外活性。除具有 *H275Y* 突变的 H1N1 病毒，大多数 IAV 和 IBV 对 NAIs 天然敏感。H3N2 病毒对奥司他韦敏感性高，而 IBV 对扎那米韦更敏感，帕拉米韦对 IAV 和 IBV 均能有效抑制。目前认为，流感病毒对 NAIs 耐药主要是由于编码 NA 的病毒 RNA 片段发生基因突变，使组成 NA 的一个或多个氨基酸残基发生改变（氨基酸残基替换和缺失）[26-27]。NA 蛋白酶活性位点或附近的氨基酸残基替换或缺失引起 NA 酶活性位点空间构象改变和酶功能受损，导致 NA 与 NAIs 亲和力下降，从而引发耐药性。IAV 和 IBV 的 NA 上均具有 8 个保守功能性残基和 11 个框架残基群，这些氨基酸位点的改变均会降低药物与 NA 的亲和力，导致病毒耐药[28]。

3.2 细菌及非典型微生物

耐药基因的突变及调控引发病原微生物的耐药性，也是耐药性在微生物间横向与纵向传递的重要

表 2 儿童下呼吸道常见革兰阴性菌耐药情况

Table 2 Common gram-negative bacteria resistance in children's lower respiratory tract

	大肠埃希菌	肺炎克雷伯杆菌	铜绿假单胞菌	鲍曼不动杆菌	流感嗜血杆菌
氨苄西林	R	R			R
哌拉西林(piperacillin)	R	R	S	R	
环丙沙星(ciprofloxacin)	R	I	S	R	
头孢呋辛(cefuroxime)	R	R			I
左氧氟沙星	R	I	S	R	S
头孢曲松	R	I			S
磺胺甲噁唑-甲氧苄啶	R	I		I	R
氨苄西林-舒巴坦(ampicillin-salbactam)	R	R		R	I
庆大霉素	R	I	S	R	
头孢吡肟(cefepime)	R	I	S	R	
头孢他啶	R	I	S	R	
头孢西丁(cefoxitin)	R	I			
头孢哌酮舒巴坦(cefoperazone sulbactam)	R	I	S	I	
磷霉素	R				
哌拉西林-他唑巴坦(piperacillin-tazobactam)	R	I	S	R	
呋喃妥因	R				
阿米卡星	R	S	S	I	
美罗培南	R	I	I	R	S
厄他培南(ertapenem)	R	I	I		
亚胺培南	R	I	I	R	
黏菌素	R	S	S	S	
多黏菌素B	R	S	S	S	
替加环素	R	S		S	
头孢他啶阿维巴坦		S			
氯霉素					S
阿奇霉素(azithromycin)					I
替卡西林-克拉维酸(ticarcillin-clavulnic acid)			R		
阿莫西林-克拉维酸(amoxicillin-clavulanic acid)					R

分子基础，分为固有耐药和获得性耐药。内在固有耐药取决于微生物本身的生物学特性。获得性耐药则需通过以下 3 个途径：自发基因突变；基因的水平及纵向转移；两者相结合[29]。细菌染色体的自发突变是相当罕见的，发生率约 $1/10^6 \sim 1/10^8$，通常由于 DNA 复制错误或损坏 DNA 的错误修复导致药物结构改变而形成耐药[30]。染色体的突变也会造成抗生素摄取或排出系统的改变导致耐药[31]。此外，病原微生物还会发生“适应性突变”，即发生在非致死选择过程中的突变。耐药基因从一个细菌转移到另一个细菌被称为基因的水平转移[32]。耐药基因转移的机制有质粒转移、病毒传递转移和游离 DNA 转移。在耐药机制中，耐药基因的转移比染色体的自发突变更有效[33]。

细菌耐药的生化机制主要包括：酶的水解和修饰；药物作用靶位改变；降低细菌外膜的通透性而减少药物摄取；外排系统的过度表达；持久性细菌的存活等。下面将从这 5 个方面分别概述该耐药机制。

3.2.1 酶的水解和修饰

细菌产生 β- 内酰胺酶引起药物失活是一种重要的耐药机制，β- 内酰胺酶与催化细菌细胞壁肽聚糖合成的青霉素结合蛋白（penicillin binding proteins，

PBPs）空间结构相似，可竞争性水解药物的 β- 内酰胺环，使酰胺键断裂而失去抗菌活性，其水解效率是细菌耐药性的主要决定因子。根据 Ambler 分类法，将 β- 内酰胺酶分成 A、B、C、D 四类 [34]。A 类 β- 内酰胺酶包括碳青霉烯酶和超广谱 β- 内酰胺酶（extended-spectrum beta-lactamase，ESBL），其易受克拉维酸抑制 [35]。碳青霉烯酶可水解所有的 β- 内酰胺类抗生素，包括碳青霉烯类、头孢菌素以及单环菌素，且对喹诺酮类以及氨基糖苷类耐药性较高 [36]。ESBL 对青霉素、第三代头孢菌素（如头孢他啶、头孢噻肟、头孢曲松）、氨曲南（aztreonam）、头孢孟多（cefamandole）以及头孢哌酮耐药，但对甲氧基 - 头孢菌素（如头霉素和碳青霉烯类）敏感，可被 β- 内酰胺酶抑制剂（如克拉维酸、舒巴坦或他唑巴坦）抑制 [37]。B 类 β- 内酰胺酶又称金属 β- 内酰胺酶（metallo-β-lactamase，MBL），其活性位点为锌离子，易受金属螯合剂（如二胺四乙酸）抑制。C 类 β- 内酰胺酶称为 AmpC 酶，当细菌接触到青霉素、头孢菌素以及克拉维酸时会诱导产生耐药性。D 类 β- 内酰胺酶也被称为 OXA β- 内酰胺酶，通过氨基甲酸酯化的赖氨酸激活和锚定丝氨酸活性位点，在去酰化水分子途径中消除空间位阻，导致酶与底物的结合更紧密，使 β- 内酰胺类抗生素被更高效地水解，从而产生耐药性。

除 β- 内酰胺酶外，氨基糖苷类钝化酶可通过将腺苷基、磷酸化基或乙酰基结合到抗生素分子的外围，使氨基糖苷、氯霉素、链霉素（streptomycin）、大环内酯类或利福平失去活性。该酶通过降低修饰分子的亲和力，阻碍 30S 核糖体亚基的结合，对氨基糖苷和氟喹诺酮类药物产生广谱耐药性。

3.2.2 药物作用靶位改变

病原微生物通过内部靶位的改变使抗感染药物不易结合是耐药发生的重要机制。β- 内酰胺类抗菌药物通过与病原体内 PBPs 结合，消耗 β- 内酰胺类抗菌药物或通过结构改变降低其与药物的亲和力 [38]，因此，PBPs 结构与数量的改变是产生细菌耐药的重要机制之一 [39]。核糖体是细胞内抗菌药物的主要靶点之一，核糖体 RNA 核苷酸的突变可直接或间接影响药物结合位点的构象，导致高水平耐药性的产生。此外，核糖体蛋白的突变或缺失也赋予其耐药性。氨基糖苷类、四环素类、大环内酯类、氯霉素、夫西地酸（fusidic acid）、莫匹罗星（mupirocin）、链霉素以及噁唑烷酮类抗生素可在不同阶段干扰蛋白质合成导致耐药性产生 [40]。

3.2.3 降低细菌外膜的通透性减少药物摄取

细菌生物膜由细菌及自身分泌的多种物质组成，其表面附着大量蛋白质和各种代谢产物 [41]。生物膜阻碍抗菌药物与细菌的接触，导致抗菌药物只能杀灭生物被膜表层的细菌，并不能渗透菌体内杀伤体内细菌。其次，生物膜基质为细菌交换代谢产物、信号分子、遗传物质和防御性化合物提供场所，有利于细菌逃避机体的免疫监视，提高对抗菌药物的抵抗能力 [42]。此外，基质形成的浓度梯度致使外层营养充足，富氧环境利于细菌生长，而内层营养少，迫使细菌进入休眠状态 [43]，导致细菌对抗菌药物的敏感性降低使持久性细菌生成。

3.2.4 外排系统的过度表达

从细胞中输出抗菌药物并保持其低细胞内浓度的细胞膜蛋白被称为外排泵 [44]。外膜渗透力降低导致抗菌药物摄取减少，在革兰阴性细菌中发现的多组分外排泵，与细胞周质膜合成蛋白（periplasmic membrane synthesis protein，MFP）和膜蛋白一起，将底物通过细胞膜转移。除多黏菌素外，所有类别的抗生素均易激活外排系统 [45]，且其中大多数为多药转运体，能泵送各种抗菌药物，包括大环内酯类、四环素类以及氟喹诺酮类，从而显著促进耐多药性的产生。

3.2.5 持久性细菌的存活

持久性细菌是指那些通过进入生理性休眠状态而逃避了抗菌药物的杀灭作用，在终止治疗后，持久性细菌在营养充足的情况下快速繁殖生长，补充种群造成反复和持续感染 [46]。毒素 - 病原体的抗毒

素系统可解释持久性细菌产生的分子机制，通过编码毒素和抑制毒素的2种基因间的动态平衡及相互转化形成相对稳态[47-48]。肺炎克雷伯杆菌即是通过毒素-病原体的抗毒素系统实现在抗生素环境下细胞死亡和持久性之间的平衡[49]。

4 应对策略

微生物耐药性是过去十年对人类健康的最大威胁之一[50-52]。世界卫生组织估计，抗感染药物使全球预期寿命增加约20年，但由于抗菌药物耐药性，这一优势正在减少[53]。2019年，全球估计有495万人死于抗菌药物耐药性[50]。因此，减少呼吸道病原体的耐药性是全球急需解决的重要问题，减少微生物耐药性的应对策略主要有以下5点：①采取核酸及全基因组测序[54]的检测手段，早期识别耐药菌，明确不同药物的敏感性，避免抗菌药物滥用，减少耐药菌的产生。②严格掌握预防用药适应证，准确选择抗菌药物及其合适剂量及疗程，根据药物的药效动力学和药代动力学指标选用最佳药物。③加强合理应用抗菌药物的健康宣教及药物滥用管制。提高大众对抗感染药物的认识，增强持续医学教育，保持医务人员知识更新等均是必要的干预措施。④隔离多重耐药菌的病人，遵循消毒及严格无菌操作，加强手卫生。⑤开发新药、对现有药物再利用、更换给药方式及途径。

5 结语

正确认识LRTI病原体耐药的严峻形势，了解病原体分布、耐药情况及耐药机制是合理用药的基础，优化现有抗感染药物的使用、开发老药新用，同时积极研发新药均是减少病原体耐药性的良好选择。

参考文献：

[1] Li ZJ, Zhang HY, Ren LL, *et al*. Etiological and epidemiological features of acute respiratory infections in China[J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 5026.

[2] WHO: The top 10 causes of death[EB/OL]. (2020-12-09)[2021-01-01]. https://wwwwhoint/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death_2019.

[3] Esposito S, Bianchini S, Argentiero A, *et al*. How does one choose the appropriate pharmacotherapy for children with lower respiratory tract infections?[J]. Expert Opin Pharmacother, 2020, 21(14): 1739-1747.

[4] Zhou M, Wang H, Zeng X, *et al.* Mortality, morbidity, and risk factors in China and its provinces, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J]. Lancet, 2019, 394(10204): 1145-1158.

[5] Wencewicz TA. Crossroads of antibiotic resistance and biosynthesis[J]. J Mol Biol, 2019, 431(18): 3370-3399.

[6] 中华人民共和国国家健康委员会，国家中医药局. 儿童社区获得性肺炎诊疗规范(2019年版)[J]. 中华临床感染病杂志, 2019, 12(11): 16-13.

[7] Collaborators GBDLRI: estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory infections in 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016[J]. Lancet Infect Dis, 2018, 18(11): 1191-1210.

[8] Gu D, Dong N, Zheng Z, *et al*. A fatal outbreak of ST11 carbapenem-resistant hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* in a Chinese hospital: a molecular epidemiological study[J]. Lancet Infect Dis, 2018, 18(1): 37-46.

[9] Tseng WP, Chen YC, Chen SY, *et al*. Risk for subsequent infection and mortality after hospitalization among patients with multidrug-resistant gram-negative bacteria colonization or infection[J]. Antimicrob Resist Infect Control, 2018, 7: 93.

[10] Siwakoti S, Subedi A, Sharma A, *et al*. Incidence and outcomes of multidrug-resistant gram-negative bacteria infections in intensive care unit from Nepal-a prospective cohort study[J]. Antimicrob Resist Infect Control, 2018, 7: 114.

[11] WHO. Influenza (seasonal)[EB/OL]. (2017-01-01)[2022-01-01]. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/in fluenza-(seasonal).

[12] CDC. Influenza antiviral medications: summary for clinicians[EB/OL]. (2017-05-03)[2017-05-05]. http://wwwcdcgovezurosarioeduco/flu/professionals/antivirals/summary-clinicianshtm.

[13] 中国细菌耐药监测网. CHINET数据云[EB/OL]. (2022-09-13)[2022-09-15]. http://www.chinets.com/Content/File/CHINET 2022年上半年细菌耐药检测结果.

[14] 全国细菌耐药监测网. 2020年全国细菌耐药检测报告[EB/OL]. (2021-11-17)[2021-12-20]. http://www.carss.cn/Report/Details?aId=808.2021-11-17.

[15] 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 2020年CHINET三级医院细菌耐药监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2020, 21(4): 377-387.

[16] Gao LW, Yin J, Hu YH, *et al.* The epidemiology of paediatric *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in north China: 2006 to 2016[J]. Epidemiol Infect, 2019, 147: e192.

[17] Yang HJ, Song DJ, Shim JY. Mechanism of resistance acquisition and treatment of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children[J]. Korean J Pediatr, 2017, 60(6): 167-174.

[18] Cao B, Zhao CJ, Yin YD, *et al.* High prevalence of macrolide resistance in *Mycoplasma pneumoniae* isolates from adult and adolescent patients with respiratory tract infection in China[J]. Clin Infect Dis, 2010, 51(2): 189-194.

[19] Dumke R, von Baum H, Luck PC, *et al.* Occurrence of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* strains in Germany[J]. Clin Microbiol Infect, 2010, 16(6): 613-616.

[20] Morozumi M, Tajima T, Sakuma M, *et al* : Sequence type changes associated with decreasing macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae*, Japan[J]. Emerg Infect Dis, 2020, 26(9): 2210-2213.

[21] Xue G, Li M, Wang N, *et al.* Comparison of the molecular characteristics of *Mycoplasma pneumoniae* from children across different regions of China[J]. PLoS One, 2018, 13(8): e0198557.

[22] Zhao F, Li J, Liu J, *et al.* Antimicrobial susceptibility and molecular characteristics of *Mycoplasma pneumoniae* isolates across different regions of China[J]. Antimicrob Resist Infect Control, 2019, 8: 143.

[23] Bradley JS, Byington CL, Shah SS, *et al.* The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America[J]. Clin Infect Dis, 2011, 53(7): e25-e76.

[24] Mungall BA, Xu X, Klimov A. Surveillance of influenza isolates for susceptibility to neuraminidase inhibitors during the 2000–2002 influenza seasons[J]. Virus Res, 2004, 103(1): 195-197.

[25] Kiso M, Mitamura K, Sakai-Tagawa Y, *et al.* Resistant influenza A viruses in children treated with oseltamivir: descriptive study[J]. Lancet, 2004, 364(9436): 759-765.

[26] Takashita E, Fujisaki S, Shirakura M, *et al.* Influenza A(H1N1)pdm09 virus exhibiting enhanced cross-resistance to oseltamivir and peramivir due to a dual H275Y/G147R substitution, Japan, March 2016[J]. Euro Surveill, 2016, 21(24): 30258.

[27] Tamura D, Okomo-Adhiambo M, Mishin VP, *et al.* Application of a seven-target pyrosequencing assay to improve the detection of neuraminidase inhibitor-resistant influenza A(H3N2) viruses[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2015, 59(4): 2374-2379.

[28] Choi WS, Jeong JH, Kwon JJ, *et al.* Screening for neuraminidase inhibitor resistance markers among avian influenza viruses of the N4, N5, N6, and N8 neuraminidase subtypes[J]. J Virol, 2017, 92(1): e01580-e01617.

[29] Sultan I, Rahman S, Jan AT, *et al.* Antibiotics, resistome and resistance mechanisms: a bacterial perspective[J]. Front Microbiol, 2018, 9: 2066.

[30] Rice LB SD, Binomo RA. Mechanisms of resistanceto antibacterial agents[M]. Washington: ASM Press, 2003: 1074-1101.

[31] Courvalin P, Trieu-Cuot P. Minimizing potential resistance: the molecular view[J]. Clin Infect Dis, 2001, 33(S3): S138-S146.

[32] Foster TJ. Antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus*. Current status and future prospects[J]. FEMS Microbiol Rev, 2017, 41(3): 430-449.

[33] Alekshun MN, Levy SB. Molecular mechanisms of antibacterial multidrug resistance[J]. Cell, 2007, 128(6): 1037-1050.

[34] Perez-Vazquez M, Oteo J, Garcia-Cobos S, *et al.* Phylogeny, resistome and mobile genetic elements of emergent OXA-48 and OXA-245 *Klebsiella pneumoniae* clones circulating in Spain[J]. J Antimicrob Chemother, 2016, 71(4): 887-896.

[35] Hirsch EB, Tam VH. Detection and treatment options for *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases (KPCs): an emerging cause of multidrug-resistant infection[J]. J Antimicrob Chemother, 2010, 65(6): 1119-1125.

[36] Chen L, Mathema B, Chavda KD, *et al.* Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: molecular and genetic decoding[J]. Trends Microbiol, 2014, 22(12): 686-696.

[37] Jacoby GA, Munoz-Price LS. The new beta-lactamases[J]. N Engl J Med, 2005, 352(4): 380-391.

[38] Hakenbeck R, Bruckner R, Denapaite D, *et al.* Molecular mechanisms of beta-lactam resistance in *Streptococcus pneumoniae*[J]. Future Microbiol 2012, 7(3): 395-410.

[39] 胡庆花, 朱德全, 刘卫东. 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的耐

药机制[J]. 国际流行病学传染病学杂志, 2018, 45(5): 349-352.

[40] Tenover FC. Mechanisms of antimicrobial resistance in bacteria[J]. Am J Med, 2006, 119(6 S1): S3-S10.

[41] Hughes G, Webber MA. Novel approaches to the treatment of bacterial biofilm infections[J]. Br J Pharmacol, 2017, 174(14): 2237-2246.

[42] Khameneh B, Diab R, Ghazvini K, *et al.* Breakthroughs in bacterial resistance mechanisms and the potential ways to combat them[J]. Microb Pathog, 2016, 95: 32-42.

[43] Flemming HC, Wingender J, Szewzyk U, *et al.* Biofilms: an emergent form of bacterial life[J]. Nat Rev Microbiol, 2016, 14(9): 563-575.

[44] Turkel I, Yildirim T, Yazgan B, *et al.* Relationship between antibiotic resistance, efflux pumps, and biofilm formation in extended-spectrum beta-lactamase producing *Klebsiella pneumoniae*[J]. J Chemother, 2018, 30(6): 354-363.

[45] Lambert PA. Mechanisms of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*[J]. J R Soc Med, 2002, 95(S41): 22-26.

[46] Kim JS, Wood TK. Tolerant, growing cells from nutrient shifts are not persister cells[J]. mBio, 2017, 8(2): e00354-e00417.

[47] Harms A, Maisonneuve E, Gerdes K. Mechanisms of bacterial persistence during stress and antibiotic exposure[J]. Science, 2016, 354(6318): aaf4268.

[48] Fernandez-Garcia L, Blasco L, Lopez M, *et al.* Toxin-antitoxin systems in clinical pathogens[J]. Toxins (Basel), 2016, 8(7): 227.

[49] Duprilot M, Decre D, Genel N, *et al.* Diversity and functionality of plasmid-borne VagCD toxin-antitoxin systems of *Klebsiella pneumoniae*[J]. J Antimicrob Chemother, 2017, 72(5): 1320-1326.

[50] Antimicrobial Resistance C. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis[J]. Lancet, 2022, 399(10325): 629-655.

[51] Ahmed R, Bashir A, Brown JEP, *et al.* The drugs don't work: evaluation of educational theatre to gauge and influence public opinion on antimicrobial resistance[J]. J Hosp Infect, 2020, 104(2): 193-197.

[52] McNulty CAM, Syeda RB, Brown CL, *et al.* Peer-education as a tool to educate on antibiotics, resistance and use in 16-18-year-olds: a feasibility study[J]. Antibiotics (Basel), 2020, 9(4): 146.

[53] Excellence NIfHaC. NICE guideline: antimicrobial stewardship: changing risk-related behaviours in the general population[EB/OL]. (2016-01-29) [2022-02-23]. https://wwwniceorguk/guidance/ng63/resources/antimicrobialstewardship-changing-riskrelated-behaviours-in-the-generalpopulation-pdf-1837572082117.

[54] Vanhems P, Barrat A, Cattuto C, *et al.* Estimating potential infection transmission routes in hospital wards using wearable proximity sensors[J]. PLoS One, 2013, 8(9): e73970.

(编辑：史琦琪)