嘉兴地区2015~2019年儿童下呼吸道感染 流感嗜血杆菌分布特征及药敏分析

田俊华 李丽娜 陈蕾 陆斌斌

[摘要] 目的 探讨流感嗜血杆菌引起的儿童下呼吸道感染的分布特点及抗菌药物的耐药情况。方法 回顾性收集发生下呼吸道感染的29 495例患儿,进行咽拭子或痰培养检出的流感嗜血杆菌,分析检出的年龄分布、时间分布以及药敏情况。结果 29 495例下呼吸道感染患儿送检标本26 584例,检出流感嗜血杆菌912株,流感嗜血杆菌的检出率为3.43%。流感嗜血杆菌的检出年龄主要集中在4岁以下。且各年龄组流感嗜血杆菌的检出率比较,差异有统计学意义($\chi^2=40.09, P<0.05$)。流感嗜血杆菌在春季的检出率最高为4.84%,各季节之间的检出率比较,差异有统计学意义($\chi^2=85.80, P<0.05$)。流感嗜血杆菌对氨苄西林、复方新诺明的耐药率较高,且呈逐年升高趋势;对头孢噻肟、氧氟沙星、氟喹诺酮以及四环素较为敏感。结论 流感嗜血杆菌导致的儿童下呼吸道感染以婴幼儿为主,高发季节主要在春季。流感嗜血杆菌对喹诺酮类抗菌药物敏感性高,但发现耐药菌株,这需要引起高度重视。**[关键词]** 儿童; 流感嗜血杆菌; 耐药性; 下呼吸道感染

Distribution characteristics and drug sensitivity analysis of haemophilus influenzae in children with lower respiratory tract infection in Jiaying area from 2015 to 2019 TIAN Junhua, LI Lina, CHEN Lei, et al. Department of Clinical Laboratory, The First Hospital of Jiaying, Jiaying 314001, China

[Abstract] **Objective** To investigate the distribution and antibiotic resistance of haemophilus influenzae in children with lower respiratory tract infection. **Methods** Totally 29495 children with lower respiratory tract infection were collected retrospectively. Haemophilus influenzae were detected by throat swab or sputum culture. Age distribution, time distribution and drug sensitivity were analyzed. **Results** Among 29495 children with lower respiratory infection, 26584 samples were collected, 912 strains of haemophilus influenzae were detected, and the detection rate of haemophilus influenzae was 3.43%. The age distribution of haemophilus influenzae is mainly concentrated under 4 years old. And the detection rate of haemophilus influenzae among each age group was statistically different ($\chi^2=40.09, P<0.05$). In spring, the detection rate of haemophilus influenzae is the highest, accounting for 4.84%, and the detection difference among different seasons is statistically significant ($\chi^2=85.80, P<0.05$). The drug resistance rate of haemophilus influenzae to ampicillin and sulfamethoxazole is higher, and it was more sensitive to cefotaxime, ofloxacin, chloramphenicol and tetracycline. **Conclusion** Children with lower respiratory tract infection caused by haemophilus influenzae are mainly infants, and the high incidence season is mainly in spring. Haemophilus influenzae is highly sensitive to quinolones, but the discovery of drug-resistant strains requires great attention.

[Key words] children; haemophilus influenzae; drug resistance; lower respiratory tract infection

2016年一项全球性的调查研究性显示,下呼吸道感染导致652 572名5岁以下儿童死亡,其中由流感嗜血杆菌导致的下呼吸道感染导致5岁以下

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2020.005.013

基金项目:嘉兴市科技计划公益项目(2018AD32071)

作者单位:314001 浙江嘉兴,嘉兴市第一医院检验科

儿童死亡48 011人^[1]。我国的一项2014~2017年儿童及新生儿患者细菌耐药监测研究发现,流感嗜血杆菌在革兰阴性菌中占第三位,并且呈逐年升高趋势^[2]。本次研究回顾性分析嘉兴2015~2019年儿科病区检出的流感嗜血杆菌分布情况以及药敏情况,旨在为医生治疗流感嗜血杆菌感染提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性搜集2015年1月至2019年12月嘉兴市第一医院儿科病区收治的下呼吸道感染患儿29 495例,其中男性15 987例、女性13 508例;年龄1个月~14岁,平均年龄(3.48±2.51)岁;所有患儿均符合下呼吸道感染的诊断标准^[1]。

1.2 方法 对发生下呼吸道感染的患儿,按照实验室送检要求,在使用抗菌药物前及时进行采样,留取痰标本或咽拭子标本,使用专用的采样拭子进行采样,采样完成后2 h内专人运送至微生物实验室进行细菌培养,同一患者剔除重复的标本。按照实验室操作规程进行细菌培养、菌种鉴定及细菌的药敏试验,细菌鉴定使用法国梅里埃VITEK2-Compact全自动微生物分析仪,药敏测试条为法国生物梅里埃公司产品,耐药结果的判读标准参照美国临床和实验标准协会进行。质控菌株采用国家卫健委生物制品鉴定所生产的大肠埃希ATCC25922、粪肠球菌ATCC29212、铜绿假单胞菌ATCC27853、金黄色葡萄球菌ATCC29213、流感嗜血杆菌ATCC49247,按照《全国临床检验操作规程》要求进行质量控制。

1.3 统计学方法 采用SPSS 19.0统计学软件进行数据分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示。计量资料比较采用 t 检验;计数资料比较采用 χ^2 检验。设 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 29 495例下呼吸道感染患儿送检标本26 584例,共检出流感嗜血杆菌912株,流感嗜血杆菌的检出率为3.43%,其中男性患儿486例、女性患儿426例;男女患儿流感嗜血杆菌检出率比较,差异无统计学意义($\chi^2=3.58, P>0.05$)。2015~2019年期间,不同年龄和季节患儿的流感嗜血杆菌检出率比较结果见表1。

表1 不同年龄和季节患儿的流感嗜血杆菌检出率比较

指标	送检标本数	检出率/株(%)
年龄	<1岁	225(3.95)
	1~3岁	286(4.06)
	4~6岁	269(3.41)
	7~14岁	132(2.21)
季节	春季	330(4.84)
	夏季	190(3.07)
	秋季	142(2.05)
	冬季	250(3.77)

由表1可见,不同年龄和季节,患儿的流感嗜血杆菌检出率比较,差异均有统计学意义(χ^2 分别=40.09、85.80, P 均 <0.05),其中检出率以1~3岁年龄组最高,以春季最高。

2.2 2015~2019年儿童流感嗜血杆菌耐药情况见表2

表2 2015~2019年儿童流感嗜血杆菌耐药情况

抗菌药物	2015(n=129)		2016(n=148)		2017(n=183)		2018(n=263)		2019(n=189)	
	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S
β -内酰胺酶	40.31	59.69	42.57	57.43	52.46	47.54	57.03	42.97	53.97	46.03
氨苄西林	51.94	48.06	54.73	45.27	58.47	41.53	69.58	30.42	61.38	38.62
阿莫西林/克拉维酸	27.91	72.09	27.70	72.30	24.59	75.41	24.33	75.67	26.46	73.44
头孢呋辛	49.61	50.49	48.00	52.00	39.89	60.11	44.11	55.89	41.80	58.20
头孢噻肟	0	100	0	100	0.55	99.45	0	100	0	100
头孢克洛	58.91	41.09	57.43	42.57	45.36	54.64	58.56	41.44	35.57	64.43
利福平	0	100	0	100	1.09	98.91	0.38	99.62	0.53	99.47
氧氟沙星	0	100	0	100	0.49	99.51	0.76	99.24	1.06	98.94
复方新诺明	47.29	52.71	60.81	39.19	65.57	34.43	70.72	29.28	70.90	29.10
氯霉素	3.87	96.13	4.73	95.27	2.19	97.81	1.14	98.86	1.06	98.94
四环素	3.87	96.13	2.03	97.98	8.19	91.81	4.18	95.82	6.88	93.12

注:R:耐药;S:敏感。

由表2可见,在2015~2019年间,流感嗜血杆菌

对 β -内酰胺酶的耐药率从2015年的40.31%,上升

到2019年的53.97%。对复方新诺明的耐药率逐年上升,从2015年的47.29%,到2019年的70.90%。对氨苄西林的耐药率也在升高,最高为2018年的69.58%。流感嗜血杆菌对头孢噻肟和氧氟沙星敏感性高。流感嗜血杆菌对其他抗菌药物的耐药率在2015~2019年间有所波动,变化不大。

3 讨论

流感嗜血杆菌是革兰阴性菌,能引起成人和儿童严重的感染性疾病,例如细菌性肺炎、会厌炎、鼻窦炎以及脑膜炎等,特别是在5岁以下的儿童较为常见^[4],本次研究发现,流感嗜血杆菌检出率在下呼吸道感染患儿中,性别差异并无统计学意义($P>0.05$),而各年龄组间差异有统计学意义($P<0.05$)。以1~3岁儿童感染最为常见,检出率也最高。这可能的原因是幼儿鼻腔中无鼻毛,鼻黏膜柔弱,血管易受感染,气管、支气管管腔狭窄,黏液分泌少、纤毛运动差、肺弹力组织发育差等因素,容易导致病原菌扩散,加之免疫系统发育尚未健全,导致婴幼儿流感嗜血杆菌感染率高^[5]。由于流感嗜血杆菌是一种苛养细菌,因此常规细菌培养的流感嗜血杆菌的检出率很低^[6]。流感嗜血杆菌是一种常见病原体,会引起儿童急性呼吸道感染和脑膜炎,严重者会导致患儿死亡^[7]。

本次研究发现,在2015~2019年间,嘉兴地区流感嗜血杆菌的检出率最高在春季(4.84%),而秋季的检出率最低。在我国闽南地区的一项研究结果也发现流感嗜血杆菌的检出率在春季最高^[8]。这可能的原因是随着季节的变化,空气的湿度、温度也在变化,春季有利于流感嗜血杆菌的传播^[9]。这也提示在每年的春季尤其重视因流感嗜血杆菌感染对儿童带来的威胁,加强对婴幼儿家长的教育,注意个人卫生,及时洗手等。

近年来,流感嗜血杆菌对抗菌药物的耐药性持续性升高,对公共卫生造成严重威胁。对流感嗜血杆菌耐药性变化趋势的监测是非常必要的,可帮助指导临床医生选择适当的抗菌药物治疗流感嗜血杆菌引起的感染^[10]。本次研究发现,在2015~2019年,嘉兴地区流感嗜血杆菌产 β -内酰胺酶的阳性率从2015年的40.31%上升到2019年的53.97%,最高为2018年的57.03%。产 β -内酰胺酶的流感嗜血杆菌的流行程度在世界范围内广泛存在。 β -内酰胺酶阴性氨苄西林耐药菌株在世界许多地区的出现和传播引起了人们的极大关注,这可能需要改变社区

获得性上呼吸道和下呼吸道感染的抗生素治疗指南^[11]。本次研究流感嗜血杆菌的 β -内酰胺酶的阳性率要高于在我国广州的一项研究的41.0%^[12]。这提醒药事管理部门对抗菌药物的合理使用要加强管理,指导临床医生合理用药。

流感嗜血杆菌对 β -内酰胺类抗生素的耐药机制主要有2种,一种是产 β -内酰胺酶(TEM-1型或ROB-1型)水解氨苄西林使其失活,这种耐药机制导致氨苄西林耐药称 β -内酰胺酶阳性氨苄西林耐药流感嗜血杆菌;另一种是*ftsI*基因氨基酸位点突变引起青霉素结合蛋白空间构象的改变,使其对氨苄西林亲和力下降,这种耐药机制导致氨苄西林耐药称 β -内酰胺酶阴性氨苄西林耐药流感嗜血杆菌。两种机制同时出现导致阿莫西林-克拉维酸耐药的菌株称 β -内酰胺酶阳性阿莫西林-克拉维酸耐药流感嗜血杆菌。

氨苄西林是流感嗜血杆菌治疗的经验选择用药,本次研究发现嘉兴地区流感嗜血杆菌对氨苄西林的耐药率逐年上升,从2015年的51.94%,上升到2019年的61.38%。这与日本Nagai等^[10]的研究结果为61.9%较为接近。这提示临床医生在经验性使用氨苄西林治疗儿童下呼吸道感染时要慎重,应当参照细菌药敏试验结果选用。本次研究结果显示,对于二代头孢菌素头孢呋辛和头孢克洛,其耐药率接近50%也须慎重经验用药。流感嗜血杆菌对头孢噻肟的敏感性很高,对阿莫西林/克拉维酸的耐药率很低,可考虑作为选择用药。本次研究中流感嗜血杆菌对氧氟沙星、氯霉素、四环素的敏感性高,这可能是由于氧氟沙星、氯霉素、四环素等由于毒性较大而禁用于儿童^[2]。在1993年,氟喹诺酮类耐药的流感嗜血杆菌的首次报告后,这种病原体在全球范围内传播并迅速增加^[13]。研究发现,通过靶标,DNA促旋酶和拓扑异构酶IV的突变,导致流感嗜血杆菌对氟喹诺酮抗菌药物耐药,因此通过质粒非依赖性机制再次赋予抗性,使得通过点突变和/或通过重组扩散来容易地产生耐药性^[14]。本次研究中氧氟沙星耐药率非常低。

综上所述,嘉兴地区流感嗜血杆菌导致的儿童下呼吸道感染以婴幼儿为主,高发季节主要在春季。产 β -内酰胺酶流感嗜血杆菌的检出率及流感嗜血杆菌对氨苄西林的耐药率总体呈逐年升高的趋势。临床医生在治疗儿童下呼吸道感染时,在经验性使用抗菌药物前,应及时采集患儿咽拭子或痰

液,并及时送检,根据检验结果及时调整抗菌药物,使下呼吸道感染的儿童及时得到合理精准的治疗。本次研究的不足之处在于流感嗜血杆菌检出的总株数不够多,样本量不够大,但本次研究收集了5年的数据,对指导临床医生治疗流感嗜血杆菌感染具有一定的参考价值。

参考文献

- 1 GBD 2016 Lower Respiratory Infections Collaborators. 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.
- 2 全国细菌耐药监测网. 2014至2017年中国儿童及新生儿患者细菌耐药监测研究[J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(40): 3279–3276.
- 3 王卫平. 儿科学[M]. 第8版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 266–285.
- 4 Jalalvand F, Riesbeck K. Haemophilus influenzae: recent advances in the understanding of molecular pathogenesis and polymicrobial infections[J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2014, 27(3): 268–274.
- 5 胡亚美, 江载芳, 诸福棠. 实用儿科学[M]. 第7版. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 1143–1175.
- 6 Casey RM, Dumolard L, Danovaro-Holliday MC, et al. Global routine vaccination coverage, 2015[J]. *Morb Mortal Wkly Rep*, 2016, 65(45): 1270–1273.
- 7 Brian W, Katherine LO, Adena G, et al. Burden of Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae type B disease in children in the era of conjugate vaccines: global, regional, and national estimates for 2000–15[J]. *Lancet Glob Health*, 2018, 7(6): e744–e757.
- 8 林建敏, 陈玲, 连清荣, 等. 闽南地区 5869 例儿童社区获得性肺炎患者病原学特点分析[J]. *中国微生态杂志*, 2018, 30(10): 1160–1163.
- 9 Whittaker R, Economopoulou A, Dias JG, et al. Epidemiology of invasive haemophilus influenzae disease, europe, 2007–2014[J]. *Emerg Infect Dis*, 2017, 23(3): 396–404.
- 10 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*, 2019, 25(3): 229–232.
- 11 Kakuta R, Yano H, Hidaka H, et al. Molecular epidemiology of ampicillin-resistant Haemophilus influenzae causing acute otitis media in Japanese infants and young children[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2016, 35(5): 501–506.
- 12 Chen D, Wen S, Feng D, et al. Microbial virulence, molecular epidemiology and pathogenic factors of fluoroquinolone-resistant Haemophilus influenzae infections in Guangzhou, China[J]. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*, 2018, 17(1): 41.
- 13 Kuo S, Chen P, Shiau YR, et al. Levofloxacin-resistant Haemophilus influenzae, Taiwan, 2004–2010[J]. *Emerg Infect Dis*, 2014, 20(8): 1386–1390.
- 14 Kondo H, Ito S, Hatazaki K, et al. GyrA and/or ParC alterations of haemophilus influenzae strains isolated from the urethra of men with acute urethritis[J]. *J Infect Chemother*, 2018, 24(3): 232–235.

(收稿日期 2020-02-12)

(本文编辑 蔡华波)