

# 湖北某院流感嗜血杆菌的分布及耐药性分析

张欣<sup>1</sup>, 刘世国<sup>2</sup>, 李从荣<sup>1</sup>

1. 武汉大学人民医院, 湖北 武汉 430000; 2. 湖北省第三人民医院, 湖北 武汉 430000

**摘要:** **目的** 了解某医院流感嗜血杆菌的临床分布特征及对抗菌药物的耐药率, 为临床抗感染治疗提供合理用药依据。**方法** 收集该院 2017 年 3 月—2019 年 3 月临床送检标本中分离的流感嗜血杆菌, 采用基质辅助激光解析电离飞行时间质谱(matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry, MALDI-TOF MS) 进行鉴定, 采用纸片扩散法(Kirby-Bauer disc diffusion assay, K-B) 进行药敏试验。**结果** 共收集临床分离的流感嗜血杆菌 895 株, 其菌株来源标本中 <3 岁婴幼儿占比最高, 为 39.22%, 共 351 株; 科室分布以儿科最高, 共 495 株, 占 55.31%, ICU 188 株(21.01%), 呼吸内科 128 株(14.30%), 其他科室 84 株(9.39%); 来源疾病主要以肺部感染为主, 共 709 株(79.22%), 其次为外阴阴道炎 131 株(14.64%)、脑膜炎 55 株(6.15%); 感染季节主要分布在冬季(35.53%, 318 株)、春季(27.82%, 249 株);  $\beta$  内酰胺酶检出阳性的菌株为 541 株, 检出率为 60.45%。不同年龄段、不同科室、不同疾病、不同标本、不同季节流感嗜血杆菌  $\beta$  内酰胺酶阳性菌株检出率差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。流感嗜血杆菌具高耐药性和多重耐药性, 其中对磺胺甲恶唑耐药率最高, 为 65.14%, 其次依序为氨苄西林 55.75%、头孢呋辛 51.28%。**结论** 流感嗜血杆菌为呼吸道感染常见病原菌, 儿童是易感人群, 冬春季节易感。当前流感嗜血杆菌  $\beta$  内酰胺酶阳性的比例较高。流感嗜血杆菌对复方磺胺甲恶唑、氨苄西林和头孢呋辛有较强的耐药性。

**关键词:** 流感嗜血杆菌; 流行特征;  $\beta$  内酰胺酶; 耐药

**中图分类号:** R446.5 **文献标识码:** B **文章编号:** 1006-3110(2022)04-0497-03 **DOI:** 10.3969/j.issn.1006-3110.2022.04.030

流感嗜血杆菌为革兰阴性短小杆菌, 通常寄居于正常人的呼吸道, 当机体免疫力低下时, 可引起呼吸道感染, 也可随血液入侵组织内部, 引起脑膜炎、关节脓肿或其他部位的化脓性感染<sup>[1]</sup>。近年来, 随着抗菌药物的广泛使用, 流感嗜血杆菌的耐药率逐年上升, 临床抗感染治疗难度明显增加。本研究回顾了某医院 2017 年 3 月—2019 年 3 月临床分离的 895 株流感嗜血杆菌分布特点及药敏结果, 旨在为临床抗感染治疗提供合理用药依据。

## 1 材料与方法

**1.1 研究对象** 以 2017 年 3 月—2019 年 3 月武汉大学人民医院住院患者送检标本中分离的 895 株流感嗜血杆菌为研究对象, 剔除来自同一患者相同部位的分离菌。

**1.2 菌株鉴定** 菌株的分离按照《全国临床检验操作规程》(第 3 版)<sup>[2]</sup> 的要求进行, 采用含有万古霉素巧克力琼脂平板分离培养流感嗜血杆菌, 采用 MALDI-TOF MS 系统对菌株进行鉴定。质控菌株流

感嗜血杆菌(ATCC49247)、大肠埃希菌(ATCC25922)由卫生部临床检验中心提供。

**1.3 药物敏感试验** 药敏试验采用纸片扩散法(Kirby-Bauer disc diffusion assay, K-B), 纸片为英国 Oxoid 公司产品。结果采用美国临床和实验室标准协会 2020 标准进行判定。并采用卫生部临检中心的流感嗜血杆菌(ATCC49247)、金黄色葡萄球菌(ATCC25923)作为质控菌株。

**1.4 统计学分析** 采用 WHONET 5.6 软件分析流感嗜血杆菌抗生素耐药情况, SPSS 11.5 软件分析流感嗜血杆菌的分布特征, 计数资料采用例数(%)表示, 采用  $\chi^2$  检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 流感嗜血杆菌分布特征** 2017 年 3 月—2019 年 3 月共分离 895 株流感嗜血杆菌, 其菌株来源标本中 <3 岁婴幼儿占比最高, 为 39.22%, 共 351 株; 其次为 60 岁及以上的老年人 279 株, 占 31.17%。科室分布以儿科最高, 共 495 株, 占 55.31%, ICU 188 株(21.01%), 呼吸内科 128 株(14.30%), 其他科室 84 株(9.39%)。来源疾病主要以肺部感染为主, 共 709 株(79.22%), 其次为外阴阴道炎 131 株(14.64%)、脑膜炎 55 株(6.15%)。标本主要来自痰液 561 株(62.68%), 其次为外阴分泌物 131 株(14.64%)、支气管灌洗液 78 株

**基金项目:** 湖北省自然科学基金(2016CFB694); 武汉市卫计委科研基金项目(WX16Z07)

**作者简介:** 张欣(1986-), 女, 湖北随州人, 本科, 主治医师, 研究方向: 临床微生物病原诊断及耐药性分析。

**通信作者:** 李从荣, E-mail: llsgg518@163.com。

(8.72%)、肺泡灌洗液 70 株(7.82%)、脑脊液 55 株(6.15%)。季节分布以冬季最高,共 318 株(35.53%),其次依次为春季 249 株(27.82%)、夏季 166 株(18.55%)、秋季 162 株(18.10%),见表 1。

表 1 流感嗜血杆菌分布特征(例,%)

项目	株数	β-内酰胺酶阳性	β-内酰胺酶阴性	χ <sup>2</sup> 值	P 值
年龄(岁)				20.127	<0.001
<3	351 (39.22)	278 (79.20)	73 (20.80)		
3~	151 (16.87)	63 (41.72)	88 (58.28)		
14~	114 (12.74)	12 (10.53)	102 (89.47)		
60~	279 (31.17)	188 (67.38)	91 (32.62)		
科室				83.103	<0.001
儿科	495 (55.31)	308 (62.22)	187 (3.78)		
ICU	188 (21.01)	121 (64.36)	67 (35.64)		
呼吸内科	128 (14.30)	98 (76.56)	30 (23.44)		
其他科室	84 (9.39)	14 (16.67)	70 (83.33)		
疾病				14.564	0.001
肺部感染	709 (79.22)	451 (63.61)	258 (36.39)		
外阴阴道炎	131 (14.64)	65 (49.62)	66 (50.38)		
脑膜炎	55 (6.15)	25 (45.45)	30 (54.55)		
标本				32.725	<0.001
痰液	561 (62.68)	370 (65.95)	191 (34.05)		
支气管灌洗液	78 (8.72)	47 (60.26)	31 (39.74)		
肺泡灌洗液	70 (7.82)	45 (64.29)	25 (35.71)		
外阴分泌物	131 (14.64)	55 (41.98)	76 (58.02)		
脑脊液	55 (6.15)	24 (43.64)	31 (56.36)		
季节				28.659	<0.001
春季(3—5月)	249 (27.82)	158 (63.45)	91 (36.55)		
夏季(6—8月)	166 (18.55)	83 (50.00)	83 (50.00)		
秋季(9—11月)	162 (18.10)	79 (48.77)	83 (51.23)		
冬季(12—2月)	318 (35.53)	221 (69.50)	97 (30.50)		

2.2 β 内酰胺酶检测结果 895 株流感嗜血杆菌中,β 内酰胺酶阳性菌株为 541 株,检出率为 60.45%。不同年龄段中,<3 岁婴幼儿中 β 内酰胺酶阳性菌株检出率最高为 79.20%,其次为≥60 岁老年人 β 内酰胺酶阳性菌株检出率为 67.38%;不同科室 β 内酰胺酶阳

表 2 流感嗜血杆菌对抗菌药物的敏感率和耐药率分析(%)

抗菌药物	总体(n=895)			β-内酰胺酶阳性(n=541)			β-内酰胺酶阴性(n=354)		
	敏感率	中介率	耐药率	敏感率	中介率	耐药率	敏感率	中介率	耐药率
氨苄西林	354(39.55)	42(4.69)	499(55.75)	0(0.00)	42(7.76)	499(92.24)	354(100.00)	0(0.00)	0(0.00)
头孢呋辛	426(47.60)	10(1.12)	459(51.28)	153(28.28)	0(0.00)	388(71.72)	273(77.12)	10(2.82)	71(20.06)
头孢噻肟	839(93.74)	4(0.45)	52(5.81)	493(91.13)	0(0.00)	48(8.87)	346(97.74)	4(1.13)	4(1.13)
美罗培南	895(100.00)	0(0.00)	0(0.00)	541(100.00)	0(0.00)	0(0.00)	354(100.00)	0(0.00)	0(0.00)
阿奇霉素	560(62.57)	26(2.91)	309(34.53)	206(38.08)	26(4.81)	309(57.12)	354(100.00)	0(0.00)	0(0.00)
环丙沙星	878(98.10)	0(0.00)	17(1.90)	524(96.86)	0(0.00)	17(3.14)	354(100.00)	0(0.00)	0(0.00)
磺胺甲恶唑	269(30.06)	43(4.80)	583(65.14)	99(18.30)	29(5.36)	413(76.34)	170(48.02)	14(3.95)	170(48.02)
氯霉素	616(68.83)	0(0.00)	279(31.17)	262(48.43)	0(0.00)	279(51.57)	354(100.00)	0(0.00)	0(0.00)
阿莫西林/克拉维酸	485(54.19)	27(3.02)	383(42.79)	147(27.17)	27(4.99)	367(67.84)	338(95.48)	0(0.00)	16(4.52)

3 讨论

流感嗜血杆菌是临床上常见的条件致病菌之一,通常定植在人体呼吸道,通过黏附侵入呼吸道上皮细胞、外膜蛋白改变等机制逃脱机体免疫系统吞噬,最终

性菌株检出率依次为呼吸内科 76.56%、ICU 64.36%、儿科 62.22%、其他科室 16.67%;不同类型疾病 β 内酰胺酶阳性菌株检出率依次为肺部感染 63.61%、外阴阴道炎 49.62%、脑膜炎 45.45%;不同标本中 β 内酰胺酶阳性菌株检出率依次为痰液 65.95%、肺泡灌洗液 64.29%、支气管灌洗液 60.26%、外阴分泌物 41.98%、脑脊液 43.64%;不同季节 β 内酰胺酶阳性菌株检出率依次为冬季 69.50%、春季 63.45%、夏季 50.00%、秋季 48.77%。不同年龄段、不同科室、不同疾病、不同标本、不同季节流感嗜血杆菌 β 内酰胺酶阳性菌株检出率差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 1。

2.3 流感嗜血杆菌对抗菌药物的敏感率和耐药率分析 895 株流感嗜血杆菌对 9 种常用抗菌药物的敏感性分析结果显示:流感嗜血杆菌对美罗培南抗菌活性最好,敏感率为 100.00%,其次依序为环丙沙星 98.10%、头孢噻肟 93.74%、氯霉素 68.83%、阿奇霉素 62.57%,对其余药物的敏感率<60%;流感嗜血杆菌对磺胺甲恶唑耐药率最高,为 65.14%,其次依序为氨苄西林 55.75%、头孢呋辛 51.28%、阿莫西林/克拉维酸 42.79%、阿奇霉素 34.53%、氯霉素 31.17%,对其余药物的耐药率低于 30%。β-内酰胺酶阳性菌株对氨苄西林耐药率最高,为 92.24%,其余依次为磺胺甲恶唑 76.34%、头孢呋辛 71.72%、阿莫西林/克拉维酸 67.84%、阿奇霉素 57.12%,氯霉素 51.57%,其余低于 50.00%。而在 β-内酰胺酶阴性菌株对磺胺甲恶唑的耐药率最高为 48.02%,其次为头孢呋辛为 20.06%,其余低于 10%,见表 2。

导致感染发生<sup>[3]</sup>。本次研究结果显示,3 岁以下低龄儿童流感嗜血杆菌感染检出占比最高,这与相关的研究结果一致<sup>[4-6]</sup>。分析其原因有两个方面:一方面,幼儿鼻黏膜柔弱,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,导致病原菌易发生扩散;另一方面,低龄儿童免疫系统发育尚未健全,抵抗流感嗜血杆菌的能力较弱<sup>[7]</sup>。本研究结果还显示,流感嗜血杆菌的流行季节具有一定的规律性,以冬季和春季为主,与文献报道一致<sup>[8-9]</sup>。这可能是因为冬、春季气温较低,使得呼吸道黏膜局部免疫功能受到损伤,同时也可能是受气温影响,患者室外活动较少,加之室内通风不良,造成感染增多。研究提示,在冬春季节,应加强防控工作,适当增加患者室外活动时间和病房内通风时间。本研究中,79.22%的菌株来源于肺部感染患者,其中痰液标本最多。主要因为流感嗜血杆菌是引起呼吸道感染的主要病原菌之一,可长期定植于呼吸道<sup>[10]</sup>。其次,来源于外阴阴道炎症患者占 14.64%,标本为外阴分泌物。有研究表明,外阴阴道炎症在青春期前儿童的发病率高达 40%~81.4%,其中流感嗜血杆菌占阴道炎分离菌株的第二位<sup>[11]</sup>。

$\beta$  内酰胺酶是引起流感嗜血杆菌对  $\beta$  内酰胺类抗生素耐药的最常见机制。本研究结果显示,895 株流感嗜血杆菌中, $\beta$  内酰胺酶阳性菌株为 541 株,检出率为 60.45%,高于吕志勇等<sup>[8]</sup>、金瑛等<sup>[12]</sup>的研究结果,接近于 2019 年 CHINET 细菌耐药监测网二级医院监测结果<sup>[13]</sup>。体外药敏试验中,流感嗜血杆菌分离株除对美罗培南未产生耐药情况外,对其他抗菌药物均产生了耐药性。其中流感嗜血杆菌对磺胺甲恶唑的耐药率最高,为 65.14%,其次依次为氨苄西林 55.75%和头孢呋辛 51.28%,耐药顺序与国内其他研究一致<sup>[14-15]</sup>。此外,本研究显示  $\beta$  内酰胺酶阳性的流感嗜血杆菌对氨苄西林具有 92.24%的耐药率, $\beta$  内酰胺酶阴性的流感嗜血杆菌对氨苄西林的耐药率为 0,与国内其他研究结果一致<sup>[3,8,16]</sup>。该结果提示,流感嗜血杆菌分离株对氨苄西林耐药全部是因为耐药菌株产生  $\beta$ -内酰胺酶所致。而 48.02%和 20.06%的  $\beta$  内酰胺酶阴性流感嗜血杆菌对磺胺甲恶唑和头孢呋辛的具有耐药性。 $\beta$  内酰胺酶阴性流感嗜血杆菌耐药性产生的原因可能与细胞膜对抗菌剂通透性的改变所引起<sup>[17]</sup>。流感嗜血杆菌对磺胺甲恶唑、氨苄西林和头孢呋辛耐药率均高达 50%以上,存在联合耐药性的可能性。出现多重耐药性会给临床治疗带来极大困难,临床医生应根据药敏结果合理选用抗菌药物。在本院不宜用复方磺胺甲恶唑、氨苄西林和头孢呋辛作为流感嗜血杆菌感染的经验性用药。而美罗培南、头孢噻肟、环丙沙星、氯霉素、阿奇霉素对于流感嗜血杆菌的敏感性均在 60%以上,对流感嗜血杆菌感染有很好的抗菌活性,可根据患者年龄和疾病适当选择。

综上所述,流感嗜血杆菌为呼吸道感染常见病原菌,儿童是易感人群、冬春季节易感。当前流感嗜血杆菌  $\beta$  内酰胺酶阳性的比例较高,复方磺胺甲恶唑、氨苄西林和头孢呋辛已不宜作为流感嗜血杆菌感染的临床一线用药。建议临床和实验室应加强沟通,对细菌耐药变化情况进行跟踪监测,及时掌握细菌耐药机制与变迁,有助于指导临床医生合理用药。

## 参考文献

- [1] 刘宇智,金宁,张潭军.重症社区获得性肺炎病原微生物调查和预后因素分析[J].临床肺科杂志,2017,22(9):1574-1576.
- [2] 尚红,王毓三,申子瑜.全国临床检验操作规程[M].北京:人民卫生出版社,2015:569-571.
- [3] 高雪,吴玲玲,伦恒忠.泰安地区儿童流感嗜血杆菌感染耐药性分析[J].泰山医学院学报,2021,42(3):4.
- [4] 冯祖辉,董红卫,程军喜,等.896 例儿童呼吸道感染流感嗜血杆菌分型及耐药情况调查[J].实用预防医学,2021,28(12):1535-1538.
- [5] 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.
- [6] 田俊华,李丽娜,陈蕾,等.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[J].全科医学临床与教育,2020,18(5):431-434.
- [7] 陶琪,李永祥.学龄前儿童流感嗜血杆菌感染的流行病学特征与耐药性研究[J].中国卫生检验杂志,2016,26(14):2114-2117.
- [8] 吕志勇,董方,宋文琪,等.儿童患者中分离的流感嗜血杆菌的分布及耐药性分析[J].中国感染与化疗杂志,2021,21(4):461-466.
- [9] 龚松迪,华春珍,李建平,等.浙江大学医学院附属儿童医院 2007—2014 年 546 株流感嗜血杆菌耐药模式及流行特点研究[J].中国实用儿科杂志,2016,31(12):915-919.
- [10] 杨勇文,李从荣.某院 2012—2015 年流感嗜血杆菌分布特征及耐药性分析[J].检验医学与临床,2016,13(13):1745-1746,1749.
- [11] 钟华敏,谢永强,关小珊,等.珠三角地区儿童外阴阴道炎症病原菌分布及药物敏感性分析[J].中国实验诊断学,2016,20(1):107-110.
- [12] 金瑛,陆灿,杨元好,等.深圳松岗地区儿童下呼吸道感染流感嗜血杆菌感染特点分析[J].国际检验医学杂志,2019,40(21):125-128.
- [13] 郑永贵,胡付品,朱德妹,等.2019 年 CHINET 细菌耐药监测网二级医院监测结果[J].中国感染与化疗杂志,2020,20(6):585-593.
- [14] 宋亚萍,远孟梦,王海军.流感嗜血杆菌所致的儿童呼吸道感染流行病学特点及耐药性分析[J].中国卫生工程学,2021,20(1):164-165.
- [15] 许丽娜,白云.儿童流感嗜血杆菌感染分布及耐药性监测分析[J].临床研究,2021,29(8):135-136.
- [16] 李丽,田磊,陈中举,等.卫生部全国细菌耐药监测网 2010 年中南地区细菌耐药性监测[J].中国临床药理学杂志,2011,27(12):940-947.
- [17] 罗宇鹏.2014 成都某院流感嗜血杆菌的临床分布及耐药分析[J].国际检验医学杂志,2016,37(3):333-335.

收稿日期:2021-08-31