

# 广东省 138 株不可分型流感嗜血杆菌的病原学特征分析

彭淑萍<sup>1</sup>, 李柏生<sup>2</sup>, 刘美真<sup>2</sup>, 李振翠<sup>2</sup>, 何冬梅<sup>2</sup>, 廖国东<sup>1</sup>

1. 茂名市疾病预防控制中心, 广东 茂名 525000; 2. 广东省疾病预防控制中心, 广东 广州 510300

**摘要:** **目的** 了解广东省 138 株不可分型流感嗜血杆菌临床分离株的分子血清分型、多位点序列分型 (multilocus sequence typing, MLST)、耐药表型和耐药基因等病原学特征。 **方法** 通过国家致病菌识别网监测收集广东省 2018—2019 年的 138 株来自不同医院门诊和住院患者的流感嗜血杆菌分离株为研究对象, 采用 PCR 技术对荚膜基因和耐药基因进行检测, 同时应用 MLST 分析菌株之间的群落分布关系并使用描述性流行病学对病例资料进行回顾性分析。 **结果** 138 株流感嗜血杆菌临床株男女检出比为 1.68 : 1, 检出人群以儿童 (52.90%) 和老年人 (30.43%) 为主, 发病季节集中在 2—6 月份; 血清分型结果均为不可分型菌株, 其中 35.51% (49/138) 菌株携带 *TEM* 耐药基因, 耐药基因亚型可分为 3 个等位基因亚型 (HAEM0118 : 8, HAEM0118 : 6, HAEM0118 : 10), *ROB* 基因未检出。MLST 分型一共分成 54 个 ST 型, 其中 12 个 ST 型为新发现的 ST 型, ST103, ST422, ST836 和 ST57 为 4 个主要流行的 ST 型。 **结论** 广东省 138 株不可分型流感嗜血杆菌在该省部分地区已成为流行的主导血清型, 耐药基因携带率高。建议加强本市对不可分型流感嗜血杆菌临床感染株的病原学和耐药性监测, 合理使用抗生素, 重视并加快疫苗和药物的开发, 防止其形成优势克隆后导致社区感染的暴发流行。

**关键词:** 流感嗜血杆菌; 不可分型; 耐药携带基因; 多位点序列分型

中图分类号: R515 文献标识码: A 文章编号: 1006-3110(2022)05-0564-05 DOI: 10.3969/j.issn.1006-3110.2022.05.012

## Etiologic characteristics of 138 non-typeable *Haemophilus influenzae* isolates in Guangdong Province

PENG Shu-ping<sup>1</sup>, LI Bai-sheng<sup>2</sup>, LIU Mei-zhen<sup>2</sup>, LI Zhen-cui<sup>2</sup>, HE Dong-mei<sup>2</sup>, LIAO Guo-dong<sup>1</sup>

1. Maoming Municipal Center for Disease Control and Prevention, Maoming, Guangdong 525000, China;

2. Guangdong Provincial Center for Disease Control and Prevention, Guangzhou, Guangdong 510300, China

**Abstract:** **Objective** To understand the molecular serotyping, multilocus sequence typing (MLST), drug resistance phenotypes and drug resistance genes of 138 clinical isolates of non-typeable *Haemophilus influenzae* (NTHi) in Guangdong Province. **Methods** A total of 138 isolates of *Haemophilus influenzae* isolated from outpatients and inpatients of different hospitals in Guangdong Province from 2018 to 2019 were collected by the National Pathogenic Bacteria Identification Network Surveillance. The capsular genes and drug resistance genes were detected by PCR technique. At the same time, MLST was used to analyze the community distribution among the strains, and descriptive epidemiological method was employed to perform a retrospective analysis on the case data. **Results** The male-to-female detection ratio in the 138 clinical strains of *Haemophilus influenzae* was 1.68:1. Most of them were detected in children (52.90%) and the elderly (30.43%). The onset season was mainly in February-June. Serotyping showed that all the 138 strains were NTHi isolates, of which 35.51% (49/138) carried the *TEM* resistance gene, and the resistance gene subtypes could be divided into three alleles (including HAEM0118:8, HAEM0118:6 and HAEM0118:10). No *ROB* gene was detected. There were 54 ST types in MLST typing, 12 of which were newly discovered ST types. ST103, ST422, ST836 and ST57 were the main prevalent ST types. **Conclusion** The major serotype of the 138 clinical isolates of *Haemophilus influenzae* in some areas of Guangdong Province was NTHi, with *TEM* type carrying high  $\beta$ -lactam enzyme resistance. The results suggest that it is necessary to strengthen the monitoring of etiology and drug resistance of NTHi clinical infection strains, rationally use antibiotics, and emphasize and accelerate the development of NTHi vaccine and drug so as to prevent the outbreak of community infection after the formation of dominant clone of NTHi.

**Keywords:** *Haemophilus influenzae*; non-typeable; gene carrying drug resistance; multilocus sequence typing

流感嗜血杆菌(*Haemophilus influenzae*, Hi)是一种可引起儿童及成人呼吸道感染和侵袭性疾病的重要病原体。按其菌体是否携带荚膜可分为荚膜可分型菌株(typeable *Haemophilus influenzae*, THi)及荚膜不可分型菌株(non-typeable *Haemophilus influenzae*, NTHi);按荚膜抗原不同,Hi又可分成a、b、c、d、e、f等6个型别,其中b型是最常见的型别。在Hib疫苗未问世前,Hib曾是引起全球婴幼儿高病死率的主要病原体。随着Hib结合疫苗的推行,THi大幅降低的同时,使非疫苗可预防的NTHi逐渐代替THi成为儿童急性中耳炎、结膜炎、慢性支气管疾病以及成年人慢性阻塞性肺疾病等呼吸道感染的常见病因<sup>[1-2]</sup>。目前,现有疫苗对NTHi感染的预防效果有限<sup>[3]</sup>,而NTHi的耐药现象日益严重,氨苄西林耐药率高达60%以上,其中产β-内酰胺酶菌株超过90%<sup>[4-5]</sup>,使NTHi引起的社区获得性感染的预防和治疗面临越来越大的挑战。因此,有必要对广东省NTHi临床分离株的耐药特征、分子遗传特征展开全面系统的分析,以阐明该省NTHi临床分离株主要的流行病学和病原学特征以及该区域临床株对β-内酰胺类抗生素的主要耐药基因携带情况。

本研究针对广东省2018—2019年致病菌识别网收集的138株NTHi临床分离株进行β-内酰胺酶耐药基因携带情况和耐药基因型分析,并构建NTHi区域性的多位点序列分型(multilocus sequence typing, MLST)数据库,分析该省NTHi临床分离株的流行特征、种群结构和遗传进化关系。

1 材料与方法

1.1 菌株来源 本研究通过广东省致病菌识别网对全省21个地级市的定点医院进行Hi的采集,一共收集了来自珠海(中山大学第五医院和遵义第五医院)、江门(江门人民医院)、肇庆(肇庆第二人民医院)、阳江(阳江人民医院)、揭阳(揭阳市榕城区中心医院)共5个地市6家医院上送的138株Hi临床分离株。所有菌株经PCR鉴定为NTHi后保存于-80℃冰箱备用。质控菌株:流感嗜血杆菌ATCC49247。

1.2 流行病学资料分析 按照国家致病菌识别网要求,对2018—2019年广东省疾病预防控制中心收集的住院和门诊Hi病例资料进行流行病特征的回顾性分析。

1.3 试剂和仪器

1.3.1 仪器 GelDoc XR+凝胶成像系统(美国伯乐生命医学产品有限公司);T-100普通PCR仪(美国伯乐生命医学产品有限公司);CO<sub>2</sub>培养箱(德国美墨尔

特有限公司)。

1.3.2 试剂 Hi种和荚膜多价基因引物、耐药携带基因引物、测序管家基因引物(上海生工生物工程股份有限公司);2 000 bp DNA Marker Ladder(Dye plus)(日本宝生物股份有限公司);GelRed 核酸染料(美国赛国生物科技有限责任公司);所有试剂和培养基均在有效期内使用。

1.4 检测方法

1.4.1 种属和荚膜多价基因、耐药基因的PCR检测  
1.4.1.1 DNA模板制备 挑取巧克力琼脂平板的新鲜菌落于3 ml灭菌去离子水中,制成浓菌悬液。按核酸提取试剂盒说明书进行提取。Hi标准菌株(ATCC49247)提取的DNA模板作为阳性对照。  
1.4.1.2 引物设计 参考国家致病菌识别网技术规范中China-PIN-2017-018的核酸检测方法,针对Hi的种特异基因、荚膜多价a-f特异基因、耐药携带基因TEM和ROB、7个MLST管家基因的合成引物,引物序列见表1。

表1 Hi PCR引物序列和产物大小

Hi 目的基因	引物序列	循环数	退火温度(℃)	产物片段长度(bp)
Hi-F	5'-ACTTTTCGCCGTTACTCTCTGT-3'	30	55	273
Hi-R	5'-TCTGCCTAATTTACAGCAT-3'			
Hi-af-F	5'-CgTTTgTATgATgTTgATCCAgAC-3'	30	55	343
Hi-af-R	5'-TgTCCATgTCTTCAAAATgATg-3'			
TEM-F	5'-TGGCTGCACGAGTCGGCTTAC-3'	30	57	526
TEM-R	5'-TTATCCGCCCTCCATCCAGTC-3'			
ROB-F	5'-ATCAGCCACACAAGCCACCT-3'	30	62	692
ROB-R	5'-GTTTGCATTTCGTATGCCGA-3'			
adk-F	5'-GCTGCACCGCGTCGAGTAA-3'	30	57	600
adk-R	5'-CCTAAGATTTTATCTAACTC-3'			
atpG-F	5'-ATGGCAGCTGCAAAAGAGAT-3'	30	55	600
atpG-R	5'-TTGTACAACAGCGCTTTTTCGG-3'			
fndB-F	5'-CTTATCGTTGCTCTGCCGT-3'	30	55	600
fndB-R	5'-TTGGCACTTTCCACTTTTCC-3'			
fucK-F	5'-ACCACTTTTCGGCGTGGATGG-3'	30	57	600
fucK-R	5'-AAGATTTCCAGGTGCCAGA-3'			
mdh-F	5'-TCATTGTATGATATTGCCCC-3'	30	55	600
mdh-R	5'-ACTTCTGTACCTGCATTTTG-3'			
pgi-F	5'-GCTGAAAAATCAATCGTAC-3'	30	55	600
pgi-R	5'-ATTGAAAGACCAATAGCTGA-3'			
recA-F	5'-ATGGCAACTCAAGAAGAAAA-3'	30	55	600
recA-R	5'-TTACCAAAACATCAGCCTAT-3'			

1.4.1.3 PCR 扩增目标片段 Hi 种特异和荚膜多价基因的复合 PCR: 采用 25  $\mu\text{l}$  的反应体系, PCR 2X Master Mix 12.5  $\mu\text{l}$ , 引物各 1  $\mu\text{l}$  (浓度 10  $\mu\text{mol/L}$ ), DNA 模板 2  $\mu\text{l}$ , 无核去离子水 6.5  $\mu\text{l}$ 。PCR 扩增条件: 94  $^{\circ}\text{C}$  预变性 3 min; 94  $^{\circ}\text{C}$  变性 1 min, 55  $^{\circ}\text{C}$  退火 1 min, 72  $^{\circ}\text{C}$  延伸 1 min, 30 个循环; 72  $^{\circ}\text{C}$  延伸 10 min。取 5  $\mu\text{l}$  PCR 产物 100 V 电泳 40 min。凝胶成像系统成像并拍照。

TEM 和 ROB 耐药基因: 采用 25  $\mu\text{l}$  的反应体系, PCR 2X Master Mix 12.5  $\mu\text{l}$ , 引物各 1  $\mu\text{l}$  (浓度 10  $\mu\text{mol/L}$ ), DNA 模板 2  $\mu\text{l}$ , 无核去离子水 8.5  $\mu\text{l}$ 。TEM 扩增条件: 94  $^{\circ}\text{C}$  预变性 10 min; 94  $^{\circ}\text{C}$  变性 1 min, 57  $^{\circ}\text{C}$  退火 45 s, 72  $^{\circ}\text{C}$  延伸 1 min, 30 个循环; 72  $^{\circ}\text{C}$  延伸 10 min。ROB 扩增条件: 94  $^{\circ}\text{C}$  预变性 2 min; 94  $^{\circ}\text{C}$  变性 2 min, 62  $^{\circ}\text{C}$  退火 45 s, 72  $^{\circ}\text{C}$  延伸 2 min, 30 个循环; 72  $^{\circ}\text{C}$  延伸 10 min。电泳同上。

MLST 等位基因: 采用 25  $\mu\text{l}$  常规 PCR 反应体系, PCR 2X Master Mix 12.5  $\mu\text{l}$ , 引物各 1  $\mu\text{l}$  (浓度 10  $\mu\text{mol/L}$ ), DNA 模板 2  $\mu\text{l}$ , 无核去离子水 8.5  $\mu\text{l}$ 。扩增条件: 94  $^{\circ}\text{C}$  预变性 5 min; 94  $^{\circ}\text{C}$  变性 30 s, 55  $^{\circ}\text{C}$  ~ 57  $^{\circ}\text{C}$  退火 30 s, 72  $^{\circ}\text{C}$  延伸 40 s, 30 个循环; 72  $^{\circ}\text{C}$  延伸 5 min。PCR 产物交由吴天生物进行测序。

1.5 统计学分析 用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析。计量资料采用描述性统计分析, 计数资料构成比或率的比较采用  $\chi^2$  检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

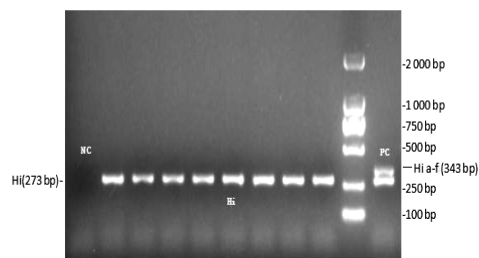
1.6 测序数据分析 对耐药基因序列, 首先用 MAFFT 进行多重序列比对, 比对后的序列通过 MEGA X 软件构建最大似然树。将 Hi 管家基因的 PCR 扩增产物送至上海生工生物有限公司进行 MLST 的序列测定, 测得的序列提交到 MLST 官网数据库 (<https://pubmlst.org/Hinfluenzae/>) 进行比对, 确定菌株的 ST 型, 并通过 BioNumerics V7.6 软件 (Applied Maths BVBA) 分析菌群结果和进化关系。

## 2 结果

### 2.1 流行病学特征

2.1.1 Hi 菌株检测情况 2018—2019 年从广东省致病菌识别网监测中收集到 138 株医院门诊和住院患者标本分离的 Hi 菌株, 其中, 127 株分离自痰液标本 (92.03%), 10 株分离自咽拭子标本 (7.25%), 1 株来源于血液标本 (0.72%)。138 株临床株经 PCR 检测 Hi 种属和荚膜多价特异基因发现均为 NTHi, 未检出荚膜可分型的临床株。其中 2018 年检出 78 株,

2019 年检出 60 株。男女性别比为 1.68 : 1, 见图 1。



注: 图中 PC 为 Hi 种属和荚膜多价特异基因的阳性对照, NC 为其阴性对照。

图 1 Hi 种和荚膜多价特异基因电泳图

2.1.2 年龄分布 138 例 NTHi 菌株患者的年龄分布主要集中在 <5 岁的儿童和 >60 岁的老年人群中, 其中, <5 岁儿童病例有 73 例, 占检出人数的 52.90%; >60 岁老年人病例 42 例, 占检出率的 30.43%, 见图 2。

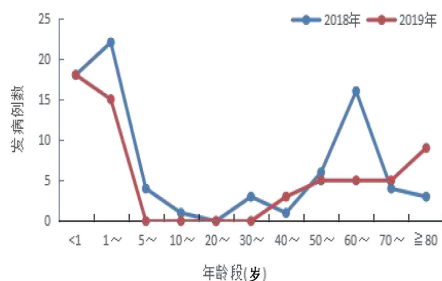


图 2 2018—2019 年广东省 NTHi 分离株的年龄分布情况

2.1.3 发病季节 2018—2019 年 138 株 Hi 菌株的病患发病季节集中在 2—6 月份, 2 月份开始上升, 高峰为 5—6 月, 7 月份后减少并趋于平稳。以冬春季节为主, 发病率占总人数的 72.46%, 见图 3。

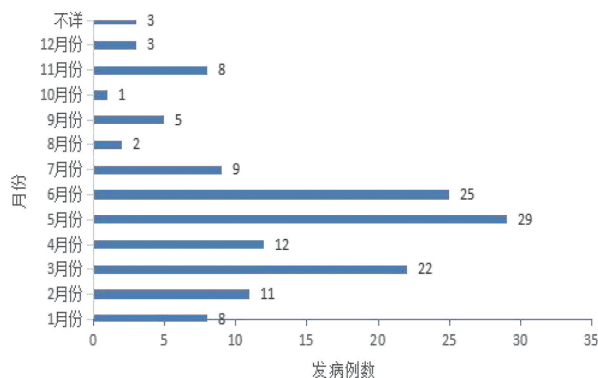
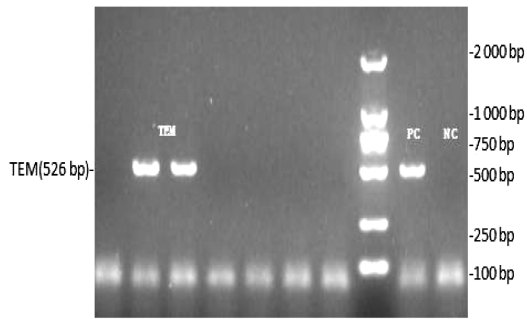


图 3 138 株 NTHi 的病例发病季节分布情况

2.2 耐药基因携带情况 耐药基因 PCR 结果显示, 47 株临床株携带 TEM 耐药基因, 未检出 ROB 耐药基因。其中, TEM 基因携带菌株的感染人群主要以低龄儿童和老年人为主。5 岁以下儿童占 63.83% (30/47)、60 岁以上老年人占 21.28% (10/47)。各年龄段 TEM 的检出率差异无统计学意义 ( $\chi^2 = 2.599$ ,  $P = 0.457$ ), 见图 4。



注:图中 PC 为 *TEM* 耐药基因的阳性对照,NC 为其阴性对照。

图 4 *TEM* 耐药基因电泳图

2.3 *TEM* 耐药基因分型 对 47 株带有 *TEM* 耐药基因的菌株进行 MLST 分子分型,结果显示,NTHi 的 *TEM* 耐药基因可分为 3 个等位基因亚型,分别为 HAEM0118:8 有 45 株(95.74%)、HAEM0118:6 和 HAEM0118:10 各 1 株(2.13%),见图 5。

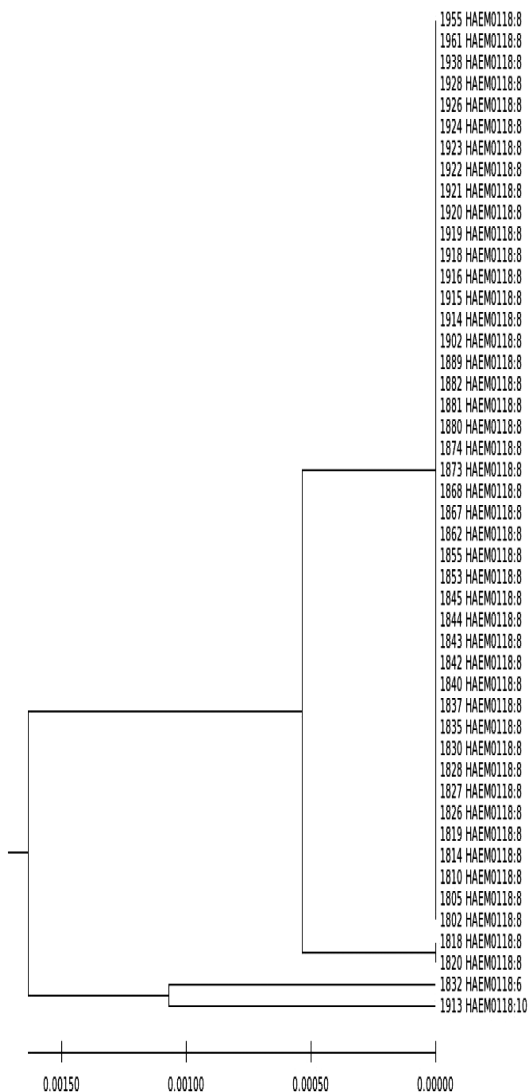


图 5 *TEM* 耐药基因最大似然树

2.4 NTHi 的 MLST 分析 MLST 结果显示,138 株菌株有 22 株不能分析,另外的 116 株 NTHi 临床分离株可分为 54 种 ST 型,其中有 12 株 NTHi 临床分离株为新的 ST 基因型,分别为 ST 2205-ST 2216。该省主要流行的 ST 型分别为 ST103 有 9 株(7.76%)、ST422 有 9 株(7.76%)、ST836 和 ST57 分别有 7 株(6.03%),NTHi 的 ST 型别并没有明显的地区分布,见图 6。

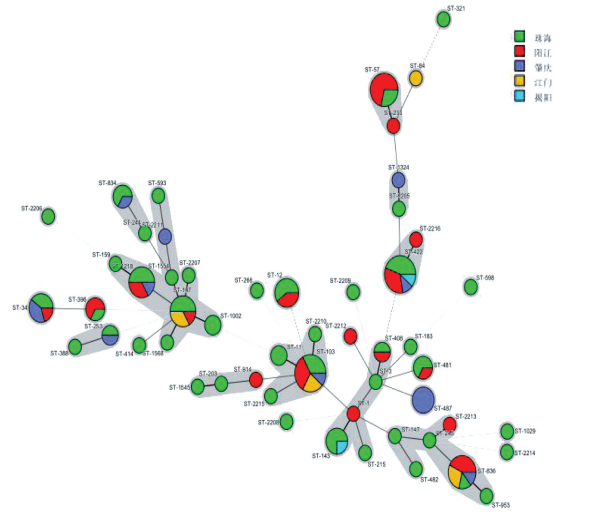


图 6 116 株 NTHi 临床分离株 MLST 分型最小生成树分析

### 3 讨论

本研究对 2018—2019 年广东省致病菌识别网收集的 138 株 Hi 菌株信息进行分析,结果显示这些地区流感嗜血杆菌临床株荚膜分型均为 NTHi 型别,而我国多地区研究也显示 NTHi 的临床分离率已达 93.57%以上<sup>[6-7]</sup>。近年来,随着 Hib 结合疫苗对人群的免疫选择作用,NTHi 已逐渐取代 THi 成为临床侵袭性 Hi 的主要致病分型<sup>[1,8-10]</sup>,表明 NTHi 感染的临床治疗形势越来越严峻。

NTHi 检出的临床标本以痰液为主,检出对象以儿童和老年人为主,与国内多地<sup>[5,11]</sup>报道的情况基本一致。其中<5 岁儿童占半数以上,>60 岁老年人占 30.43%,与中山市<sup>[12]</sup>报道的情况相反,提示该省内不同地区 NTHi 检出的年龄分布存在地域性的差异。目前,NTHi 在儿童慢性支气管感染(慢性化脓性肺疾病、迁延性细菌性支气管炎和支气管扩张)以及老年人慢性阻塞性肺疾病急性加重的诱因中逐渐被重视,同时 NTHi 也被报道在 Hi 感染者中引起的侵袭性感染不断地增加<sup>[13]</sup>。因此,有必要加强易感人群的 NTHi 的监测强度。检出率中男性高于女性,检出时间以每年 2—6 月为主,与金瑛等<sup>[14]</sup>报道的情况相似,季节性明显,符合 Hi 冬春多发的特点。另外,116 株 Hi 临床分

离株的 MLST 分型结果显示可分成 54 种 ST 型,其中 12 株为新发现的型别,ST 型较为分散,没有明显的地区性差异和标本来源差异,提示该省这些地区的 NTHi 临床分离株没有明显的优势菌群,分布也较为广泛,未形成主要流行优势克隆。

随着  $\beta$ -内酰胺类抗生素在临床的应用,Hi 对  $\beta$ -内酰胺类耐药率处于逐年上升趋势<sup>[15]</sup>,而携带质粒介导的 TEM 型和 ROB 型  $\beta$ -内酰胺酶是 Hi 的主要耐药机制<sup>[16]</sup>。经检测,138 株 NTHi 菌株的 TEM 耐药基因携带率为 35.51%,ROB 耐药基因未有检出,TEM 基因的携带率低于 Wang 等<sup>[17]</sup>报道四川省西部地区 NTHi 的 51.46%,同时, $\beta$ -内酰胺酶阴性氨苄西林耐药的 NTHi 株的发生率也在增加<sup>[18]</sup>,NTHi 快速的耐药增长率和特异性靶向疫苗的缺乏<sup>[19]</sup>,对婴幼儿和老年人 NTHi 感染的临床治疗构成了一定的疾病负担。因此,应加大对 NTHi 的临床株耐药性的监测力度,及时掌握其耐药机制和变迁,科学合理地运用抗生素以减缓耐药株的产生<sup>[20]</sup>。

综上所述,NHTi 在该省部分地区已成为 Hi 流行的主导血清型,尤其是在<5 岁的低龄婴幼儿和>60 岁的老年人等免疫功能低下群体中导致的社区获得性感染越来越常见,耐药基因携带率高,以携带产 TEM 型  $\beta$ -内酰胺酶的基因为主,基因型无明显的优势菌型。因此,需要进一步加强对 NTHi 临床感染株的病原学和耐药性监测,合理使用抗生素,重视并加快 NTHi 疫苗和药物的开发,防止 NTHi 形成优势克隆后导致社区感染的暴发流行。

## 参考文献

- [1] Langereis JD, de Jonge MI. Invasive disease caused by nontypeable *Haemophilus influenzae* [J]. Emerg Infect Dis, 2015, 21(10):1711-1718.
- [2] Van Eldere J, Slack MP, Ladhani S, et al. Non-typeable *Haemophilus influenzae*, an under-recognised pathogen [J]. Lancet Infect Dis, 2014, 14(12):1281-1292.
- [3] 蹇惠,代继宏. NTHi 在儿童慢性支气管内感染中的临床研究现状 [J]. 现代医药卫生, 2019, 35(18):2825-2828.
- [4] 刘梦思,王倩,景玳慧. 儿童医院呼吸道感染患儿流感嗜血杆菌感染情况与耐药性分析 [J]. 青岛医药卫生, 2019, 51(5):397-400.
- [5] 刘春国,邵嘉佳,王凌. 2015—2017 年某院流感嗜血杆菌的耐药性分析及耐药基因检测 [J]. 中国卫生检验杂志, 2019, 29(19):

2332-2334.

- [6] Fan X, Liu X, Ji L, et al. Epidemiological analysis and rapid detection by one-step multiplex PCR assay of *Haemophilus influenzae* in children with respiratory tract infections in Zhejiang province, China [J]. BMC Infect Dis, 2018, 18(1):414.
- [7] 胡俊,王晓蕾,艾涛,等. 下呼吸道感染住院患儿流感嗜血杆菌感染前瞻性多中心流行病学研究 [J]. 中华儿科杂志, 2016, 54(2):119-125.
- [8] Soeters HM, Blain A, Pondo T, et al. Current epidemiology and trends in invasive *Haemophilus influenzae* disease - United States, 2009-2015 [J]. Clin Infect Dis, 2018, 67(6):881-889.
- [9] Giufre M, Fabiani M, Cardines R, et al. Increasing trend in invasive non-typeable *Haemophilus influenzae* disease and molecular characterization of the isolates, Italy, 2012-2016 [J]. Vaccine, 2018, 36(45):6615-6622.
- [10] 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.
- [11] 马云华,张志军. 流感嗜血杆菌的耐药性分析及分布情况 [J]. 国际检验医学杂志, 2016, 20(5):2876-2878.
- [12] 房忠军,孔繁军,赵逸欧,等. 广东省中山市 406 株流感嗜血杆菌的耐药性及基因分型 [J]. 中国热带医学, 2019, 19(12):1178-1181.
- [13] Collins LF, Havers FP, Tunali A, et al. Invasive nontypeable *Haemophilus influenzae* infection among adults with HIV in metropolitan Atlanta, georgia, 2008-2018 [J]. JAMA, 2019, 322(24):2399-2410.
- [14] 金璇,陆灿,杨元好,等. 深圳松岗地区儿童下呼吸道感染嗜血杆菌感染特点分析 [J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(21):2679-2682.
- [15] 胡付品,郭燕,朱德妹,等. 2017 年 CHINET 中国细菌耐药性监测 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2018, 18(3):241-251.
- [16] 秦惠宏,王春,潘芬,等. 儿童分离流感嗜血杆菌的耐药性及  $\beta$ -内酰胺酶基因分型 [J]. 临床检验杂志, 2019, 37(1):48-50.
- [17] Wang XL, Xie J, Guo YB, et al. Lower respiratory tract isolates from the non-typeable *Haemophilus influenzae* in western Sichuan, China: antimicrobial susceptibility, mechanism of  $\beta$ -lactam resistance and decade changes [J]. J Glob Antimicrob Resist, 2020, 21:324-330.
- [18] 李金梅,王长印,李萍,等. 流感嗜血杆菌耐药性及分子流行病学调查 [J]. 新医学, 2019, 50(9):676-680.
- [19] 颜灵逸,石华,颜子乙,等. 不可分型流感嗜血杆菌疫苗研究进展 [J]. 现代预防医学, 2019, 46(21):3993-3996.
- [20] 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.

收稿日期:2021-07-06