

2008—2010 年湖北省流感嗜血杆菌标本分布及耐药性分析

田磊, 陈中举, 李丽, 张蓓, 朱旭慧, 王斌, 孙自镛

(华中科技大学同济医学院附属同济医院, 湖北 武汉 430030)

[摘要] **目的** 了解湖北省不同地区分离的流感嗜血杆菌的分布及其耐药性。**方法** 收集 2008—2010 年湖北省 15 所三级甲等医院临床分离的流感嗜血杆菌, 采用纸片扩散法进行药敏试验, 按照美国临床实验室标准化研究所(CLSI) 2009 年版标准判断结果; 采用头孢噻吩纸片法检测产 β -内酰胺酶情况。**结果** 共分离流感嗜血杆菌 855 株, 主要分离自住院患者(673 株, 78.71%); 以呼吸道标本多见, 占 87.37%(747 株); 成人分离 575 株(67.25%), 儿童分离 280 株(32.75%), 其中 157 株(56.07%)分离自 2 岁以下儿童。流感嗜血杆菌对复方磺胺甲噁唑的耐药率最高, 为 58.0%, 其他依次为氨苄西林 42.9%、氯霉素 16.9%、氨苄西林/舒巴坦 16.2%, 头孢唑啉、头孢噻肟、环丙沙星、左氧氟沙星和阿奇霉素的耐药率均 $<10\%$ 。232 株产 β -内酰胺酶, 产酶率为 27.13%; 产 β -内酰胺酶率, 成人分离株为 22.26%, 儿童分离株为 37.14%。共分离 32 株 β -内酰胺酶阴性氨苄西林耐药株(BLNAR)。**结论** 湖北省分离的流感嗜血杆菌主要分离自住院患者、呼吸道标本; 对复方磺胺甲噁唑和氨苄西林耐药率较高; 儿童组 β -内酰胺酶检出率高于成人组。产 β -内酰胺酶是流感嗜血杆菌对氨苄西林耐药的主要机制。

[关键词] 流感嗜血杆菌; β -内酰胺酶; 抗药性; 微生物; 氨苄西林; 抗菌药物

[中图分类号] R378.4⁺1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2012)02-0125-03

Distribution and antimicrobial resistance of clinical isolates of *Haemophilus influenzae* from Hubei province from 2008 to 2010

TIAN Lei, CHEN Zhong-ju, LI Li, ZHANG Bei, ZHU Xu-hui, WANG Bin, SUN Zi-yong
(Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the distribution and antimicrobial resistance of clinical isolates of *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*) from Hubei province. **Methods** Clinical isolates of *H. influenzae* were collected from 15 tertiary hospitals in Hubei province from 2008 to 2010. Antimicrobial susceptibility testing was performed by Kirby-Bauer disc diffusion method and results were analyzed according to CLSI 2009 guideline; β -lactamase was detected with nitrocefin disk testing. **Results** A total of 855 *H. influenzae* isolates were collected, 673(78.71%) of which were from inpatients; 87.37%(747 isolates) were from respiratory samples; 575 isolates(67.25%) were from adults, and 280(32.75%) from children, 56.07%(157 isolates) of which were from children under 2 years old. The resistant rate to trimethoprim-sulfamethoxazole, ampicillin, chloramphenicol and ampicillin/sulbactam was 58.0%, 42.9%, 16.9% and 16.2%, respectively, the resistant rate to cefuroxime, cefotaxime, ciprofloxacin, levofloxacin and azithromycin were all $<10\%$. 232 isolates(27.13%) produced beta-lactamase; 22.26% of adult isolates and 37.14% of child isolates were beta-lactamase positive. A total of 32 isolates were beta-lactamase negative ampicillin-resistant (BLNAR) *H. influenzae*. **Conclusion** Most isolated *H. influenzae* from Hubei province were from respiratory samples of inpatients, the resistance to trimethoprim/sulfamethoxazole and ampicillin are high, the prevalence of beta-lactamase isolates from children is higher than that from adults. The primary mechanism of ampicillin resistance in *H. influenzae* is production of beta-lactamase.

[Key words] *Haemophilus influenzae*; beta-lactamase; drug resistance; microbial; ampicillin; antimicrobial agent

[Chin Infect Control, 2012, 11(2): 125-127]

[收稿日期] 2011-08-22

[作者简介] 田磊(1980-), 男(汉族), 河北省晋州市人, 主管技师, 主要从事临床微生物学及细菌耐药性研究。

[通讯作者] 孙自镛 E-mail: zysun@tjh.tjmu.edu.cn

流感嗜血杆菌是常见的社区获得性感染致病菌,可引起呼吸道感染、中耳炎、鼻窦炎、败血症和脑膜炎等严重疾病。近年来,随着 β -内酰胺类抗生素的广泛使用,流感嗜血杆菌的耐药现象逐日增加。为此,我们回顾性分析 2008—2010 年湖北省分离的流感嗜血杆菌耐药情况,以帮助临床医生更好地选用抗菌药物经验治疗。

1 材料与方法

1.1 菌株来源 收集 2008—2010 年湖北省 15 所三级甲等医院临床分离的流感嗜血杆菌,剔除同一患者相同部位的重复分离菌株。按照统一方案进行药敏试验,结果按美国临床实验室标准化研究所(CLSI)2009 年标准判断。

1.2 抗菌药物纸片 氨苄西林、复方磺胺甲噁唑、氯霉素等抗菌药物和头孢硝噻吩纸片,均为英国 OXOID 公司产品。

1.3 培养基 流感嗜血杆菌药敏培养基(HTM)和营养添加剂 SR158,为英国 OXOID 公司产品。

1.4 药敏试验 采用纸片扩散法进行药敏试验,质控菌株为 ATCC 49247,每周做 1 次室内质控。

1.5 β -内酰胺酶检测 采用头孢硝噻吩纸片法检测 β -内酰胺酶。

1.6 统计分析 应用 WHONET 5.6 软件对数据进行统计分析。

2 结果

2.1 流感嗜血杆菌的分布 2008—2010 年共分离流感嗜血杆菌 855 株,其中 673 株(78.71%)分离自住院患者,182 株(21.29%)分离自门诊患者。分离自呼吸道标本 747 株(87.37%),其中 665 株分离自痰标本,49 株分离自咽拭子,33 株分离自纤维支气管冲洗液;另 71 株分离自分泌物,13 株分离自脓液,9 株分离自血液,6 株分离自排泄物,5 株分离自胸腔积液,4 株分离自腹腔积液,呼吸道以外的标本共占 12.63%。成人组 575 株(67.25%);儿童组 280 株(32.75%),其中 157 株(56.07%)分离自 2 岁以下儿童,91 株(32.50%)分离自 2~6 岁儿童,32 株(11.43%)分离自 7~15 岁儿童。

2.2 流感嗜血杆菌耐药性分析 流感嗜血杆菌对复方磺胺甲噁唑的耐药率最高,为 58.0%,其他依次为氨苄西林 42.9%、氯霉素 16.9%、氨苄西林/舒

巴坦 16.2%,头孢呋辛、头孢噻肟、环丙沙星、左氧氟沙星和阿奇霉素的耐药率均 <10%。儿童组和成人组分离株对上述抗菌药物的耐药率差异均无统计学意义。详见表 1。

2.3 β -内酰胺酶检测结果 855 株流感嗜血杆菌中,232 株产 β -内酰胺酶,产酶率为 27.13%。成人组分离株产 β -内酰胺酶率为 22.26%(128/575),儿童组分离株产 β -内酰胺酶率为 37.14%(104/280)。

2.4 β -内酰胺酶阴性氨苄西林耐药株(BLNAR)分布 共检出 32 株 BLNAR 菌株,其中 21 株分离自成人,11 株分离自儿童。药敏结果见表 2。

表 1 流感嗜血杆菌对常用抗菌药物的药敏结果(%)
Table 1 Antimicrobial susceptibility testing result of *H. influenzae* to commonly used antimicrobial agents (%)

抗菌药物	儿童组 (n=280)		成人组 (n=575)	
	耐药率	敏感率	耐药率	敏感率
氨苄西林	48.5	44.8	40.3	51.2
氨苄西林/舒巴坦	20.4	79.6	12.6	87.4
头孢呋辛	6.8	84.0	5.4	88.8
头孢噻肟	0.0	87.8	0.0	86.0
阿奇霉素	0.0	97.5	0.0	87.1
氯霉素	16.1	78.3	17.4	73.2
复方磺胺甲噁唑	65.6	29.5	54.3	38.6
环丙沙星	0.0	93.9	0.0	73.1
左氧氟沙星	0.0	99.1	0.0	76.2

未列中介率

表 2 32 株 BLNAR 菌株的药敏结果(%)

Table 2 Antimicrobial susceptibility testing result of 32 BLNAR isolates (%)

抗菌药物	耐药率	敏感率
氨苄西林	100.0	0.0
氨苄西林/舒巴坦	100.0	0.0
头孢呋辛	100.0	0.0
头孢噻肟	0.0	78.1
阿奇霉素	0.0	87.5
氯霉素	18.8	56.2
复方磺胺甲噁唑	65.6	34.4
环丙沙星	0.0	75.0
左氧氟沙星	0.0	79.3

未列中介率

3 讨论

湖北地区耐药性监测网自 1996 年成立以来,长期进行细菌耐药性的监测工作。我们回顾性分析 2008—2010 年数据,3 年流感嗜血杆菌的分离菌株

数分别为 307、279 和 269 株,分离率分别为 1.30%、1.00% 和 0.94%。回顾分析 3 年的数据发现 855 株流感嗜血杆菌主要分离自成人,儿童分离相对较少。在儿童组中,流感嗜血杆菌主要分离自 2 岁以下患儿,可能是因为该年龄段的婴幼儿免疫系统发育尚未健全,缺乏对流感嗜血杆菌的抑菌活力。流感嗜血杆菌是儿童化脓性脑炎、中耳炎、呼吸道感染和败血症的重要致病菌,其中 b 型流感嗜血杆菌(Hib)可引起脑膜炎、肺炎和败血症等严重的感染性疾病。截止目前,全球已有 100 个国家将 Hib 疫苗纳入国家免疫规划中,我国尚不在其中。本组分离的流感嗜血杆菌,血清学分型有待进一步检测。本组流感嗜血杆菌主要分离自呼吸道标本,而且主要来自住院患者。提示流感嗜血杆菌虽然为社区获得性感染的主要致病菌,但是对于住院患者的筛查仍不容忽视。

长期以来,氨苄西林一直都是治疗流感嗜血杆菌感染的首选药物。1972 年,流感嗜血杆菌对氨苄西林耐药株在欧洲首次被报道,随后日益增多。文献^[1]报道流感嗜血杆菌对氨苄西林的耐药率,在美国为 42%,欧洲为 20%~40%,韩国为 58%,台湾地区为 56%。2007 年中国 CHINET 耐药性监测显示^[2],流感嗜血杆菌对氨苄西林的耐药率为 30.10%。本组监测数据显示,2008—2010 年湖北省流感嗜血杆菌对氨苄西林的耐药率为 42.9%,可见流感嗜血杆菌对氨苄西林的耐药现象逐日增加,我们今后仍然需要不断地监测追踪。本组流感嗜血杆菌对复方磺胺甲噁唑的耐药率高达 58.0%,提示此药已经不太适合用于流感嗜血杆菌感染的经验治疗,但是其他常用抗菌药物对流感嗜血杆菌依然保持良好的抗菌活性。另外,儿童组和成人组分离菌株的耐药性差异并无统计学意义($P < 0.1$)。

流感嗜血杆菌对氨苄西林的主要耐药机制是产生 β -内酰胺酶。本组资料显示,2008—2010 年湖北省流感嗜血杆菌产 β -内酰胺酶率为 27.13%,与 2007 年 CHINET 报道的 27.40%^[2] 接近,低于

2009 年广州报道的 36.48%^[3]。儿童组分离株产 β -内酰胺酶率(37.14%)高于成人组(22.26%)。目前的研究认为,流感嗜血杆菌中 β -内酰胺酶包括 TEM-1 型和 ROB-1 型,以质粒介导的 TEM-1 型为主。本组流感嗜血杆菌产 β -内酰胺酶的机制有待进一步研究。BLNAR 的耐药机制是青霉素结合蛋白的改变和外膜蛋白的通透性下降。国外报道的 BLNAR 菌株检出率均较低,但是西班牙达 5.50%,日本为 3.30%^[4-5]。我们此次发现 BLNAR 32 株,检出率为 3.74%。对 BLNAR 耐药表型和耐药基因型的检测有待进一步研究。

(参加单位:华中科技大学同济医学院附属同济医院、华中科技大学同济医学院附属协和医院、武汉大学人民医院、武汉大学中南医院、湖北中医学院附属医院、武汉市第三医院、武汉市第四医院、武钢第一医院、黄石市中心医院、荆州市中心医院、宜昌市中心医院、襄樊市中心医院、十堰市太和医院、东风公司总医院、襄樊市一医院)

[参考文献]

- [1] Harrison C J, Woods C, Stout G, *et al.* Susceptibilities of *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, including serotype 19A, and *Moraxella catarrhalis* paediatric isolates from 2005 to 2007 to commonly used antibiotics[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2009, 63(3): 511-519.
- [2] 张泓, 李万华, 王传清, 等. 2007 中国 CHINET 流感嗜血杆菌耐药性监测[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2009, 9(3): 207-209.
- [3] 邓秋连, 邓力, 谢永强, 等. 广州地区儿童急性呼吸道感染流感嗜血杆菌耐药性和血清分型研究[J]. *中国实用儿科杂志*, 2009, 24(5): 362-365.
- [4] Marco F, Garcia-de-lomas J, Garcia-Rey C, *et al.* Antimicrobial susceptibilities of 1 730 *Haemophilus influenzae* respiratory tract isolates in Spain in 1998—1999[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2001, 45(11): 3226-3228.
- [5] Ohkusu K, Nakamura A, Sawada K. Antibiotic resistance among recent clinical isolates of *Haemophilus influenzae* in Japanese children [J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2000, 36(4): 249-254.