

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671-9638. 20223105

论著·多重耐药菌专题

# 海口市儿童肺炎患者呼吸道标本流感嗜血杆菌的耐药性与分子流行病学特征

麦文慧<sup>1</sup>, 尹飞飞<sup>2</sup>, 卓珠琳<sup>1</sup>, 郑青<sup>1</sup>, 陈柳虹<sup>3</sup>

(1. 海口市妇幼保健院检验科, 海南 海口 570203; 2. 海南医学院-香港大学热带传染病联合实验室, 海南 海口 571199; 3. 海口市第三人民医院检验科, 海南 海口 571100)

**[摘要]** **目的** 调查海口市肺炎患儿分离的流感嗜血杆菌临床分布、耐药状况及克隆传播情况, 为预防和治疗儿童流感嗜血杆菌性肺炎提供理论依据。**方法** 收集 2021 年海口市妇幼保健院 5 342 例住院肺炎患儿临床资料, 分析患儿呼吸道标本流感嗜血杆菌阳性情况, 检测菌株耐药性, 并采用多位点序列分型(MLST)分析其同源性。**结果** 5 342 例肺炎患儿共分离 352 株流感嗜血杆菌, 检出率为 6.59%; 男患儿检出率为 7.10%, 女患儿检出率为 5.82%; 年龄<30 d 检出率为 0.30%, 30 d~为 8.45%, 2岁~为 11.62%, 4岁~为 12.88%, ≥6岁为 2.56%, 各年龄段检出率比较差异有统计学意义( $P<0.05$ ); 春季检出率为 14.04%, 夏季为 4.48%, 秋季为 4.62%, 冬季为 4.40%, 各季节检出率比较差异有统计学意义( $P<0.001$ )。流感嗜血杆菌 β-内酰胺酶阳性率为 42.60%(141/331), 对复方磺胺甲噁唑、氨苄西林、头孢呋辛的耐药率分别为 76.43%、69.19%、51.36%, 对阿奇霉素、阿莫西林/克拉维酸、头孢他啶和头孢曲松的耐药率<30%, 对美罗培南和左氧氟沙星的耐药率<1%。51 株流感嗜血杆菌经 MLST 测序分成 15 个 ST 型; 其中 ST107 包含 11 株(21.57%), 主要分布在 4 个月~1 岁患儿(9 株)和 3 岁患儿(2 株)。**结论** 海口市肺炎患儿分离的流感嗜血杆菌具有遗传多样性, 且发生社区克隆传播, 以 2~3 岁幼儿感染多见。春季是感染高发季节, ST107 是春季流行优势克隆型。经验治疗时须谨慎使用复方磺胺甲噁唑、氨苄西林和头孢呋辛, 阿莫西林/克拉维酸耐药率和 β-内酰胺酶阴性菌株对氨苄西林耐药率升高, 临床应引起重视。

**[关键词]** 流感嗜血杆菌; 多位点序列分型; 耐药性; 儿童; 肺炎

**[中图分类号]** R181.3<sup>+</sup>2

## Drug resistance and molecular epidemiology of *Haemophilus influenzae* isolated from respiratory tract specimens of children with pneumonia in Haikou City

MAI Wen-hui<sup>1</sup>, YIN Fei-fei<sup>2</sup>, ZHUO Zhu-lin<sup>1</sup>, ZHENG Qing<sup>1</sup>, CHEN Liu-hong<sup>3</sup> (1. Department of Laboratory Medicine, Haikou Hospital of the Maternal and Child Health, Haikou 570203, China; 2. Hainan Medical University-University of Hong Kong Joint Laboratory of Tropical Infectious Diseases, Haikou 571199, China; 3. Department of Laboratory Medicine, Haikou Third People's Hospital, Haikou 571100, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the clinical distribution, drug resistance and clonal transmission of *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*) isolated from children with pneumonia in Haikou City, and provide a theoretical basis for the prevention and treatment of *H. influenzae* pneumonia in children. **Methods** Clinical data of 5 342 hospitalized children with pneumonia in Haikou Hospital of the Maternal and Child Health in 2021 were collected. Positive rate of *H. influenzae* from children's respiratory tract specimens was calculated, and drug resistance

[收稿日期] 2022-07-05

[基金项目] 海南省自然科学基金资助项目(819MS142)

[作者简介] 麦文慧(1978-), 女(汉族), 海南省海口市人, 副主任检验师, 主要从事临床微生物检验研究。

[通信作者] 麦文慧 E-mail: mai\_wenhui@126.com

and homology of multilocus sequence typing (MLST) of strains were analyzed. **Results** 352 *H. influenzae* strains were isolated from 5 342 children with pneumonia, with an isolation rate of 6.59%. Isolation rates of *H. influenzae* of male and female children were 7.10% and 5.82% respectively; isolation rates of *H. influenzae* of children at the age of <30 days, 30 days-, 2 years-, 4 years-, and  $\geq 6$  years were 0.30%, 8.45%, 11.62%, 12.88% and 2.56% respectively, with a statistically significant difference among all age groups ( $P < 0.05$ ). Isolation rates in spring, summer, autumn, and winter were 14.04%, 4.48%, 4.62%, and 4.40% respectively, seasonal difference was statistically significant ( $P < 0.001$ ). Positive rate of *H. influenzae*  $\beta$ -lactamase was 42.60% (141/331). Resistance rates of *H. influenzae* to compound sulfamethoxazole, ampicillin, and cefuroxime were 76.43%, 69.19%, and 51.36% respectively, to azithromycin, amoxicillin/clavulanic acid, ceftazidime, and ceftriaxone were all <30%, to meropenem and levofloxacin were <1%. 51 *H. influenzae* strains were divided into 15 ST types by MLST sequencing, including 11 strains (21.57%) of ST107, which mainly distributed among children aged 4 months-1 year (9 strains) and 3 years (2 strains). **Conclusion** *H. influenzae* isolated from children with pneumonia in Haikou City is genetically diverse and transmitted through community cloning. Most children with pneumonia were aged 2-3 years old. Spring is the peak season of high infection incidence. ST107 is dominant in spring. Empiric treatment with compound sulfamethoxazole, ampicillin and cefuroxime should be cautious. Resistance to amoxicillin/clavulanic acid and resistance of  $\beta$ -lactamase negative strains to ampicillin increased, which should be paid attention in clinic.

**[Key words]** *Haemophilus influenzae*; multilocus sequence typing; drug resistance; children; pneumonia

流感嗜血杆菌(*Haemophilus influenzae*)主要定植在咽喉及口腔黏膜,当机体免疫功能低下时,可引起急性咽炎、喉炎、气管炎、肺炎、中耳炎、鼻窦炎、心内膜炎、败血症、脑膜炎等急性化脓感染及严重的继发感染<sup>[1]</sup>。流感嗜血杆菌是引起儿童呼吸道感染的主要病原菌,其感染人群、流行季节、耐药性等均呈现地域性差异<sup>[2-3]</sup>。流感嗜血杆菌是海口地区引起儿童呼吸道细菌感染的首位病原体<sup>[4]</sup>,严重危害该地区儿童健康。为进一步了解海口地区儿童肺炎来源的流感嗜血杆菌临床特征、耐药性,以及其群体结构、克隆在社区传播情况,对 2021 年海口市妇幼保健院住院肺炎患儿分离的流感嗜血杆菌进行研究,旨在为该地区预防和治疗儿童流感嗜血杆菌性肺炎提供理论依据。

## 1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2021 年因肺炎在海口市妇幼保健院住院治疗的患儿为研究对象,分析患儿痰、肺泡灌洗液标本细菌培养出流感嗜血杆菌情况,剔除同一患儿同次住院重复菌株。儿童社区获得性肺炎(CAP)诊断标准参照 2019 年版《儿童社区获得性肺炎诊疗规范》<sup>[5]</sup>。患儿入院后 24 h 内通过一次性无菌吸痰管负压吸取痰标本送检,痰合格标准为:白细胞  $> 25$  个/低倍视野,鳞状上皮细胞  $< 10$  个/低倍视野。对于肺部感染导致的肺实变、肺不张患儿,通常

进行支气管肺泡灌洗治疗,并取灌洗液送检。随机留取流感嗜血杆菌感染高发的春季中 1—2 月份分离的流感嗜血杆菌菌株,进行多位点序列分型(MLST)同源性检测分析。

1.2 仪器与试剂 哥伦比亚血平板、嗜血杆菌巧克力平板、MH 平板购自广州迪景微生物科技有限公司,HTM 平板购自郑州安图生物工程股份有限公司,细菌鉴定采用法国梅里埃 VITEK 2 全自动细菌鉴定分析仪及其配套的 NH 鉴定卡,头孢硝噻吩纸片、因子纸片购自温州康泰生物科技有限公司,药敏纸片购自英国 OXOID 公司和温州康泰生物科技有限公司,标准菌株流感嗜血杆菌 ATCC 49247、嗜蚀艾肯菌 ATCC BAA-1152、金黄色葡萄菌 ATCC 29213、金黄色葡萄菌 ATCC 25923、副流感嗜血杆菌等均购自温州康泰生物科技有限公司,PCR 扩增仪、PCR 反应试剂、电泳仪、凝胶程序成像系统、引物合成、测序等均由武汉天一华煜基因科技有限公司提供。

1.3 培养鉴定及药敏试验 标本接种于哥伦比亚血平板和嗜血杆菌巧克力平板,置 5% CO<sub>2</sub> 培养箱 35℃ 培养过夜,挑取巧克力平板上湿润、透明的露滴状疑似菌落采用 V、X、V + X 因子生长需求试验进行初筛,初筛阳性菌株用梅里埃 VITEK 2 Compact 细菌鉴定仪及其配套的 NH 卡鉴定确认。挑取流感嗜血杆菌调成 0.5 麦氏单位菌悬液均匀涂布于 HTM 平板上,采用 K-B 纸片扩散法进行药敏试验,

结果判读按照美国临床和实验室标准化协会 (CLSI) 2021 标准进行。采用嗜蚀艾肯菌 ATCC BAA-1152 对 NH 鉴定卡进行质量控制,采用流感嗜血杆菌 ATCC 49247、副流感嗜血杆菌对 V、X、V + X 因子纸片进行质量控制,采用流感嗜血杆菌 ATCC 49247 对 HTM 平板及 K-B 法药敏纸片进行质量控制。

1.4  $\beta$ -内酰胺酶检测 采用头孢硝噻吩纸片蘸取待测菌,10 min 后观察颜色变化,出现红色为阳性,即产  $\beta$ -内酰胺酶;1 h 后无颜色变化为阴性,即不产  $\beta$ -内酰胺酶。采用金黄色葡萄菌 ATCC 29213 进行阳性质控,金黄色葡萄菌 ATCC 25923 进行阴性质控。

1.5 MLST (1) 细菌 DNA 提取:采用煮沸法。吸取 100  $\mu$ L DNA 提取液于离心管中,直接挑取流感嗜血杆菌菌落于 DNA 提取液中制成悬液,将离心管置于金属加热器中 100 $^{\circ}$ C 10 min,再置于高速离心机 12 000  $\times$  g 离心 5 min,取上清液(即为 DNA

模板)4 $^{\circ}$ C 保存备用。(2) PCR 扩增:反应总体积 30  $\mu$ L,包括 MasterMix 15  $\mu$ L,无菌水 12  $\mu$ L,上游引物(浓度 10 mmolL)、下游引物(浓度 10 mmolL)各 1  $\mu$ L,DNA 模版 1  $\mu$ L。反应条件为 95 $^{\circ}$ C 预变性 5 min,95 $^{\circ}$ C 变性 30 s,退火 30 s,72 $^{\circ}$ C 延伸 1 min,35 个循环,72 $^{\circ}$ C 末端延伸 5 min。取 2  $\mu$ L PCR 产物加 2  $\mu$ L 6  $\times$  Loading Buffer 进行电泳前处理,再取适量样品至 1% 琼脂糖凝胶孔中,120 V 电泳 20 min,采用凝胶成像分析仪进行拍照检测。见表 1。(3) 测序分型:将 PCR 产物连同相应的测序引物送 Sanger 测序公司进行双向测序(每个样品配 5  $\mu$ L 上、下游测序引物,引物浓度 10  $\mu$ molL),测序平台为 ABI 公司的 3730xl DNA Analyzer 测序仪。测序结果提交 MLST 数据库(<http://enterobase.warwick.ac.uk/species/index/mcatarrhalis>),获得各等位基因序列号并确定菌株序列型(sequence type, ST)。

表 1 流感嗜血杆菌扩增/测序引物序列及产物大小

Table 1 Amplification/sequencing primer sequences and product sizes of *H. influenzae*

位点名称	引物名称	引物序列(5' - 3')	退火温度( $^{\circ}$ C)	片段长度(bp)
<i>Adk-2</i>	<i>adk-2F</i>	GGTGACCCGGGTGCAGGTAA	55	640
	<i>adk-2R</i>	CCTAAGATTTTATCTAACTC	55	640
<i>atpG</i>	<i>atpG-F</i>	ATGGCAGGTGCAAAAAGAGAT	60	660
	<i>atpG-R</i>	TTGTACAACAGGCTTTTGCG	60	660
<i>frdB</i>	<i>frdB-F</i>	CTTATCGTTGGTCTTGCCGT	60	650
	<i>frdB-R</i>	TTGGCACTTTCCACTTTTCC	60	650
<i>fucK</i>	<i>fucK-F</i>	ACCACTTTCGGCGTGGATGG	60	675
	<i>fucK-R</i>	AAGATTTCCAGGTGCCAGA	60	675
<i>mdh</i>	<i>mdh-F</i>	TCATTGTATGATATTGCCCC	55	670
	<i>mdh-R</i>	ACTTCTGTACCTGCATTTTG	55	670
<i>pgi</i>	<i>pgi-F</i>	GGTGAAAAAATCAATCGTAC	55	690
	<i>pgi-R</i>	ATTGAAAGACCAATAGCTGA	55	690
<i>recA</i>	<i>recA-F</i>	ATGGCAACTCAAGAAGAAAA	60	700
	<i>recA-R</i>	TTACCAAAACATCACGCCTAT	60	700

1.6 统计学方法 应用 WHONET 5.6 软件对药敏结果进行统计处理,应用 SPSS 22.0 统计软件进行统计学分析,计数资料比较采用  $\chi^2$  检验, $P \leq 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 一般情况 5 342 例患儿共检出流感嗜血杆

菌 352 株,检出率为 6.59%。其中男患儿检出率为 7.10%,女患儿检出率为 5.82%,见表 2。男女患儿流感嗜血杆菌检出率比较,差异无统计学意义( $P = 0.066$ )。送检标本中,痰标本 5 325 份,肺泡灌洗液标本 17 份,分别检出流感嗜血杆菌 349、3 株,检出率分别为 6.55%、17.65%。

2.2 不同年龄段检出情况 流感嗜血杆菌检出率以 4 岁~最高(12.88%),2 岁~次之(11.62%), $\geq$

6 岁为 2.56%, <30 d 最低(0.30%), 各年龄段比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 见表 2。

2.3 不同季节检出情况 流感嗜血杆菌全年均可流行, 春季(1~3 月)、夏季(4~6 月)、秋季(7~9 月)、冬季(10~12 月)流感嗜血杆菌检出率分别为 14.04%、4.48%、4.62%、4.40%, 以春季检出率最高, 见表 2。不同季节检出率比较, 差异有统计学意义( $P < 0.001$ )。

表 2 肺炎患儿流感嗜血杆菌临床分布

Table 2 Clinical distribution of *H. influenzae* in children with pneumonia

临床分布	例数 (n = 5 342)	阳性 例数 (n = 352)	构成比 (%)	检出率 (%)	$\chi^2$	P
性别					3.392	0.066
男	3 212	228	64.77	7.10		
女	2 130	124	35.23	5.82		
年龄					197.401	<0.001
<30 d	1 694	5	1.42	0.30		
30 d~	1 941	164	46.59	8.45		
2 岁~	1 007	117	33.24	11.62		
4 岁~	466	60	17.05	12.88		
≥6 岁	234	6	1.70	2.56		
季节					134.915	<0.001
春季	1 168	164	46.59	14.04		
夏季	1 340	60	17.05	4.48		
秋季	1 494	69	19.60	4.62		
冬季	1 340	59	16.76	4.40		

2.4 耐药情况 仅 331 株流感嗜血杆菌进行了药敏检测, 对氨苄西林的耐药率为 69.19%,  $\beta$ -内酰胺酶检测阳性率为 42.60%(141/331),  $\beta$ -内酰胺酶阳性菌株对氨苄西林的耐药率为 100%,  $\beta$ -内酰胺酶阴性菌株对氨苄西林的耐药率为 26.58%。流感嗜血

杆菌对复方磺胺甲噁唑的耐药率最高(76.43%), 其次是头孢呋辛(51.36%)、阿奇霉素(29.31%)、阿莫西林/克拉维酸(20.24%), 对头孢他啶和头孢曲松的耐药率均为 17.52%, 对美罗培南和左氧氟沙星的耐药率极低(均<1%)。见表 3。

表 3 331 株流感嗜血杆菌对抗菌药物的药敏结果

Table 3 Antimicrobial susceptibility testing results of 331 *H. influenzae* strains

抗菌药物	耐药株数	耐药率(%)	敏感株数	敏感率(%)
氨苄西林	229	69.19	100	30.21
阿莫西林/克拉维酸	67	20.24	264	79.76
头孢呋辛	170	51.36	132	39.88
头孢他啶	58	17.52	273	82.48
头孢曲松	58	17.52	273	82.48
美罗培南	2	0.60	329	99.40
阿奇霉素	97	29.31	234	70.69
左氧氟沙星	3	0.91	328	99.09
复方磺胺甲噁唑	253	76.43	74	22.36

注: 中介未列出。

2.5 MLST 结果 选取 51 株流感嗜血杆菌进行 MLST, 被分为 15 个 ST 型, 序列峰图见图 1。其中 ST107 最多(11 株, 21.57%), 其次为 ST422(6 株)、ST103(5 株)、ST57(5 株)、ST11(4 株)、ST12(4 株), 其余型别为 ST139、ST321、ST481 各 3 株, ST836 2 株, ST159、ST165、ST183、ST388、ST396 各 1 株。克隆型最多的 ST107 主要分布在 4 个月~1 岁患儿(9 株)和 3 岁患儿(2 株), 男患儿、女患儿分别检出 5、6 株; 其次克隆型较多的 ST422、ST103、ST57 有 80% 以上分布在 1 个月~3 岁, 男患儿检出多于女患儿(男 10 株, 女 6 株)。4 种优势克隆型对氨苄西林、阿奇霉素、头孢呋辛、复方磺胺甲噁唑的耐药率均较高, 见图 2。

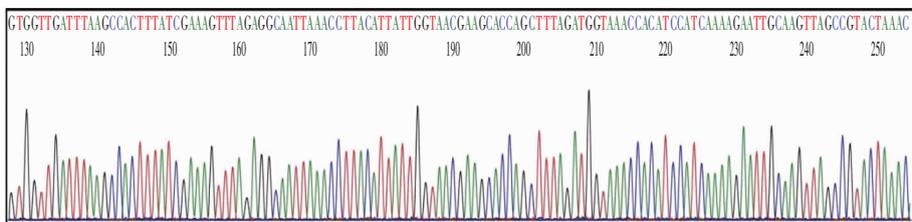


图 1 流感嗜血杆菌序列峰图

Figure 1 Sequence peak of *H. influenzae* sequences

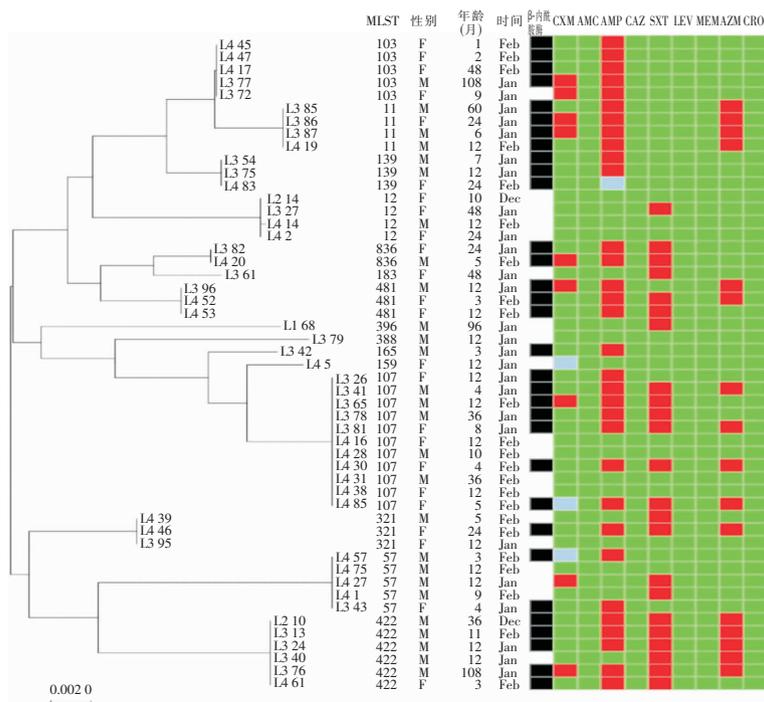


图 2 51 株流感嗜血杆菌 MLST 聚类树

Figure 2 MLST cluster tree of 51 *H. influenzae* strains

### 3 讨论

本研究从肺炎患儿收集 5 342 份标本,排除咽拭子,以痰标本为主,且痰为负压吸取,减少了口咽部菌群的污染,数据更能客观反映下呼吸道感染的情况。共检出 352 株流感嗜血杆菌,总检出率为 6.59%,肺泡灌洗液检出率为 17.65%,远高于痰的 6.55%,说明肺泡灌洗液对下呼吸道感染具有较高的敏感度和特异度。本研究流感嗜血杆菌总检出率比浙江嘉兴地区(3.34%)高<sup>[3]</sup>,但比浙江玉环市(11.86%)<sup>[6]</sup>、山东济南地区(12.58%)<sup>[7]</sup>、河南济源市(10.94%)均低<sup>[8]</sup>,可见不同地区的流感嗜血杆菌流行存在地域性差异。林翀等<sup>[9]</sup>报道 2012 年海口地区检出率为 18.6%,说明同一地区不同年度流感嗜血杆菌的感染流行也不同。流感嗜血杆菌的流行不仅呈季节性分布,各地区的流行季节也不尽相同。与文献<sup>[6,10]</sup>报道的冬季检出率最高不同,海口地区春季检出率最高,冬季检出率最低,与袁文清等<sup>[11]</sup>报道一致,多个研究报道春季有较高检出率<sup>[7-8,11-12]</sup>,可能是春季冷暖交替,容易诱发流感嗜血杆菌相关呼吸道疾病,加上春季正值春节期间,人员流动性大,增加了感染风险。临床应重视春季此类疾病的防控,积极开展社区宣传工作,指导家属做好儿童防护工作。

本研究发现,新生儿流感嗜血杆菌检出率仅 0.24%,检出率低的原因可能是新生儿与外界接触少,大多数新生儿肺炎都是吸入性肺炎,感染多由宫内感染或经产道感染,接触的细菌多为定植菌,与 2020 年该院统计的数据<sup>[4]</sup>一致。本研究发现流感嗜血杆菌感染患儿没有男女性别差异,年龄集中在 30 d~8 岁,并且各年龄段之间存在差异,90%的感染发生在 5 岁以下儿童。30 d~患儿的病例数和流感嗜血杆菌构成比最高,但是检出率不高,检出率最高的年龄段是 4 岁~,其次是 2 岁~,≥6 岁病例数明显降低,此现象可能与学龄前儿童免疫系统发育尚未健全,免疫功能低下有关,年龄、性别差异与全国多个地区报道<sup>[6-8,11,13]</sup>一致。1~5 岁儿童流感嗜血杆菌感染率高,估计与此年龄段儿童开始从家庭走进社区,与外界接触增多,感染风险也增加,也间接证明了流感嗜血杆菌克隆在社区传播。

本研究结果显示,流感嗜血杆菌对氨苄西林耐药率高达 69.19%,全国细菌耐药监测网(CHINET)监测数据显示 2014—2019 年其对氨苄西林的耐药率从 48.1%上升到 69.0%<sup>[14]</sup>,说明氨苄西林已不合作为治疗该菌的首选药物。本研究中流感嗜血杆菌 β-内酰胺酶阳性率为 42.60%,与秦惠宏等<sup>[15]</sup>报道的 40.4%相近,较 2019 年 CHINET 监测<sup>[16]</sup>数据略低,且 β-内酰胺酶阳性菌株对氨苄西林耐药率为

100%，提示本地区流感嗜血杆菌产  $\beta$ -内酰胺酶是对氨苄西林耐药的主要机制。另外，本研究还发现  $\beta$ -内酰胺酶阴性菌株对氨苄西林耐药率为 26.58%，说明除了产  $\beta$ -内酰胺酶，可能还存在别的耐药机制。文献<sup>[17]</sup>报道，细菌 *ftsI* 基因突变会导致  $\beta$ -内酰胺酶阴性菌株对氨苄西林耐药。值得注意的是，对头孢呋辛的耐药率从 2020 年的 16.85%<sup>[4]</sup> 升高到本研究的 51.36%，推测与头孢呋辛是儿科的一线治疗药物，抗菌药物对菌株选择性压力高导致，也有文献<sup>[15]</sup>报道是细菌 *ftsI* 基因突变引起。但本研究尚未对流感嗜血杆菌的耐药机制及耐药基因进行深入研究，不能深入阐述其耐药产生的机制，是否为细菌 *ftsI* 基因导致的耐药有待进一步研究。2014—2019 年全国细菌耐药监测网<sup>[18]</sup>数据显示，复方磺胺甲噁唑一直有较高的耐药率，本研究更是高达 76.43%，高于吕志勇等<sup>[19]</sup>报道的 66.1%，与本地区 2020 年数据相比变化不大<sup>[4]</sup>，说明复方磺胺甲噁唑已不适宜作为治疗流感嗜血杆菌的常规药物。而阿莫西林/克拉维酸、阿奇霉素、头孢他啶、头孢曲松、美罗培南及左氧氟沙星的耐药率则较低，与 2014—2019 年全国细菌耐药监测网<sup>[18]</sup>数据及林晓伟等<sup>[20]</sup>报道一致，可以作为治疗选择药物，但耐药率逐年上升仍需引起重视。

MLST 通常被用于细菌的基因分型，判定菌株亲缘关系，了解细菌的群体结构及分子流行病学特点。本研究中，51 株流感嗜血杆菌被分为 15 个 ST 型，10 个克隆群，其中 ST107 是海口地区春季优势克隆群，其次是 ST422、ST103 和 ST57，另外有 5 个独立 ST 型。由此可见，不同个体分离的流感嗜血杆菌 ST 型具有较大的差异，说明本地区流感嗜血杆菌的流行具有较多的遗传多样性，且具有克隆传播趋势。不足的是，本次用于 MLST 的菌株数少，没有覆盖全年各个时间点，无法进行季节性分子流行病学比较。另外，国内尚未见流感嗜血杆菌的分子流行病学的文献，暂时无法进行地域性分子流行病学比较。

综上所述，本研究分离的流感嗜血杆菌来源于社区和深部痰标本，并且为感染病原菌。具有遗传多样性，其克隆已经在社区传播。春季是感染高发季节，ST107 是海口地区春季优势流行克隆型，以 2~3 岁幼儿感染多见。流感嗜血杆菌对多种抗菌药物呈现高耐药率，复方磺胺甲噁唑、氨苄西林和头孢呋辛耐药率高须谨慎用于经验治疗，阿莫西林/克拉维酸耐药率和  $\beta$ -内酰胺酶阴性菌株氨苄西林耐药率

升高，临床应引起重视。

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突。

## [参 考 文 献]

- [1] 陈东科, 孙长贵. 实用临床微生物学检验与图谱[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 234-236.  
Chen DK, Sun CG. Practical clinical microbiology test and atlas[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2011: 234-236.
- [2] 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.  
Fang ZJ, Kong FJ, Zhao YO, et al. Drug resistance and genotyping of 406 strains of *Haemophilus influenzae* in Zhongshan, Guangdong[J]. China Tropical Medicine, 2019, 19(12): 1178-1181.
- [3] 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.  
Tian JH, Li LN, Chen L, et al. Distribution characteristics and drug sensitivity analysis of *Haemophilus influenzae* in children with lower respiratory tract infection in Jiading area from 2015 to 2019[J]. Clinical Education of General Practice, 2020, 18(5): 431-434.
- [4] 麦文慧, 卓珠琳, 郑青, 等. 海口市儿童急性下呼吸道感染细菌感染的病原学特征及耐药性分析[J]. 中国热带医学, 2021, 21(9): 833-838.  
Mai WH, Zhuo ZL, Zheng Q, et al. Etiological characteristics and drug resistance of acute lower respiratory tract bacterial infection in children in Haikou[J]. China Tropical Medicine, 2021, 21(9): 833-838.
- [5] 刘金荣, 赵成松, 赵顺英. 《儿童社区获得性肺炎诊疗规范(2019 年版)》解读[J]. 中国实用儿科杂志, 2020, 35(3): 185-187.  
Liu JR, Zhao CS, Zhao SY. Interpretation of the norms for the diagnosis and treatment of children's community-acquired pneumonia 2019[J]. Chinese Journal of Practical Pediatrics, 2020, 35(3): 185-187.
- [6] 王薇薇, 何亚玲. 流感嗜血杆菌致社区获得性肺炎的临床特征与耐药性研究[J]. 中国卫生检验杂志, 2021, 31(11): 1366-1369, 1374.  
Wang WW, He YL. Analysis of the clinical characteristics and drug resistance of community acquired pneumonia caused by *H. influenzae* [J]. Chinese Journal of Health Laboratory Technology, 2021, 31(11): 1366-1369, 1374.
- [7] 李冉, 刘敏, 潘静. 儿童呼吸道感染流感嗜血杆菌的分布及耐药性分析[J]. 儿科学杂志, 2021, 27(9): 41-44.  
Li R, Liu M, Pan J. Distribution and drug resistance of *Haemophilus influenzae* in children with respiratory tract infection

- [J]. *Journal of Pediatric Pharmacy*, 2021, 27(9): 41-44.
- [8] 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.
- Feng ZH, Dong HW, Cheng JX, et al. Investigation on the typing and drug resistance of *Haemophilus influenzae* in 896 children with respiratory tract infection[J]. *Practical Preventive Medicine*, 2021, 28(12): 1535-1538.
- [9] 林翀, 苏应仙, 吴多荣, 等. 海口市流感嗜血杆菌感染流行病学与病原学特征分析[J]. *重庆医学*, 2012, 41(29): 3038-3040.
- Lin C, Su YX, Wu DR, et al. Epidemiological and etiologic characteristics of *Haemophilus influenzae* infection in Haikou[J]. *Chongqing Medicine*, 2012, 41(29): 3038-3040.
- [10] 杨小兰, 刘伟阳, 孙增辉. 临床 197 株流感嗜血杆菌的分布及耐药性分析[J]. *中国实验诊断学*, 2018, 22(5): 774-776.
- Yang XL, Liu WY, Sun ZH. Distribution and drug resistance of 197 strains of *Haemophilus influenzae* in clinical practice[J]. *Chinese Journal of Laboratory Diagnosis*, 2018, 22(5): 774-776.
- [11] 袁文清, 赵亮, 查凌, 等. 3 381 株儿童流感嗜血杆菌感染的流行病学和血清型分布特征对临床抗菌药物治疗的影响[J]. *抗感染药学*, 2021, 18(9): 1362-1365.
- Yuan WQ, Zhao L, Cha L, et al. Epidemiology and serotype distribution characteristics of *Haemophilus influenzae* infection in 3 381 children and their influence on clinical antimicrobial medication[J]. *Anti-Infection Pharmacy*, 2021, 18(9): 1362-1365.
- [12] 陈珊珊, 朱镭, 郭超, 等. 2018 年山西省儿童医院流感嗜血杆菌的分布及耐药情况分析[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2020, 20(1): 76-80.
- Chen SS, Zhu L, Guo C, et al. Distribution and antibiotic resistance profile of *Haemophilus influenzae* strains isolated from children in Children's Hospital of Shanxi Province during 2018[J]. *Chinese Journal of Infection and Chemotherapy*, 2020, 20(1): 76-80.
- [13] 袁梅, 麻明彪, 戎俊陶, 等. 云南地区儿童分离流感嗜血杆菌荚膜分型及耐药模式分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2021, 31(18): 2826-2830.
- Yuan M, Ma MB, Shu JT, et al. Capsular typing and drug resistance patterns of *Haemophilus influenzae* strains isolated from children in Yunnan[J]. *Chinese Journal of Nosocomiology*, 2021, 31(18): 2826-2830.
- [14] 全国细菌耐药监测网. 全国细菌耐药监测网 2014—2019 年细菌耐药性监测报告[J]. *中国感染控制杂志*, 2021, 20(1): 15-30.
- China Antimicrobial Resistance Surveillance System. Antimicrobial resistance of bacteria; surveillance report from China Antimicrobial Resistance Surveillance System in 2014-2019[J]. *Chinese Journal of Infection Control*, 2021, 20(1): 15-30.
- [15] 秦惠宏, 王春, 潘芬, 等. 儿童呼吸道分离流感嗜血杆菌的耐药性和基因分型[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2017, 17(5): 532-537.
- Qin HH, Wang C, Pan F, et al. Antimicrobial resistance profile and genotypes of *Haemophilus influenzae* isolates from respiratory tract in children[J]. *Chinese Journal of Infection and Chemotherapy*, 2017, 17(5): 532-537.
- [16] 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 2019 年 CHINET 三级医院细菌耐药监测[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2020, 20(3): 233-243.
- Hu FP, Guo Y, Zhu DM, et al. CHINET surveillance of bacterial resistance across tertiary hospitals in 2019[J]. *Chinese Journal of Infection and Chemotherapy*, 2020, 20(3): 233-243.
- [17] 王姜琳, 孙杰, 杨慧健, 等. 儿童耐氨苄西林流感嗜血杆菌耐药机制及同源性研究[J]. *检验医学*, 2020, 35(6): 513-518.
- Wang JL, Sun J, Yang HJ, et al. Resistance mechanism and homology of ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* in children[J]. *Laboratory Medicine*, 2020, 35(6): 513-518.
- [18] 全国细菌耐药监测网. 全国细菌耐药监测网 2014—2019 年支气管肺泡灌洗液细菌耐药监测报告[J]. *中国感染控制杂志*, 2021, 20(1): 60-68.
- China Antimicrobial Resistance Surveillance System. Antimicrobial resistance of bacteria from bronchoalveolar lavage fluid; surveillance report from China Antimicrobial Resistance Surveillance System in 2014-2019[J]. *Chinese Journal of Infection Control*, 2021, 20(1): 60-68.
- [19] 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.
- Lv ZY, Dong F, Song WQ, et al. Distribution and antibiotic resistance profile of the *Haemophilus influenzae* strains isolated from children[J]. *Chinese Journal of Infection and Chemotherapy*, 2021, 21(4): 461-466.
- [20] 林晓伟, 周仁希, 厉小玉, 等. 儿童医院流感嗜血杆菌的分离情况及耐药性分析[J]. *中国卫生检验杂志*, 2020, 30(12): 1453-1454, 1457.
- Lin XW, Zhou RX, Li XY, et al. Clinical isolation and drug resistance analysis of *Haemophilus influenzae* in Children's hospital[J]. *Chinese Journal of Health Laboratory Technology*, 2020, 30(12): 1453-1454, 1457.

(本文编辑:文细毛)

本文引用格式: 麦文慧, 尹飞飞, 卓珠琳, 等. 海口市儿童肺炎患者呼吸道标本流感嗜血杆菌的耐药性与分子流行病学特征[J]. *中国感染控制杂志*, 2022, 21(12): 1193-1199. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20223105.

Cite this article as: MAI Wen-hui, YIN Fei-fei, ZHUO Zhu-lin, et al. Drug resistance and molecular epidemiology of *Haemophilus influenzae* isolated from respiratory tract specimens of children with pneumonia in Haikou City[J]. *Chin J Infect Control*, 2022, 21(12): 1193-1199. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20223105.