

DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2018.06.011

· 论 著 ·

返乡农民工子女肺部流感嗜血杆菌感染流行病学特征

谢朝云¹, 熊 芸¹, 孙 静¹, 胡 阳¹, 杨忠玲¹, 杨 怀²

(1 贵州医科大学第三附属医院, 贵州 都匀 558000; 2 贵州省人民医院, 贵州 贵阳 550002)

[摘要] **目的** 比较分析返乡农民工子女与本地常住农民子女肺部感染流感嗜血杆菌的耐药性差异, 为临床感染防治提供依据。**方法** 调查 2012 年 1 月—2015 年 6 月于某院诊断为肺部感染并进行痰细菌培养的本地区农民子女, 将痰标本中分离出流感嗜血杆菌的患者按照是否随父母外出务工生活和学习分为返乡农民工子女组和本地常住农民子女组, 分析两组患者感染特点并比较两组患者检出流感嗜血杆菌的耐药率。**结果** 共调查患者 6 989 例, 痰标本中共检出流感嗜血杆菌 635 株, 检出率 9.09%; 返乡农民工子女组流感嗜血杆菌肺部感染发病率高于本地常住农民子女组(12.11% vs 8.47%, $P < 0.01$)。流动区域分布中跨 4 个省市流动的有 12 例(占 8.39%), 跨 3 个省市流动的有 24 例(占 16.78%); 地域分布以广东省为主(92 例, 占 31.40%), 其次为浙江省(87 例, 占 29.69%)、江苏省(66 例, 22.53%)。返乡农民工子女组与本地区农民子女组均以 3 周岁以内患者为主, 感染时间均以 1~3 月为主。返乡农民工子女组痰标本检出的流感嗜血杆菌对头孢噻肟、头孢吡肟、头孢克洛、四环素、氯霉素、克拉霉素、左氧氟沙星、氧氟沙星、环丙沙星的耐药率均较本地常住农民子女组高(均 $P < 0.05$), 产 β -内酰胺酶率较本地常住农民子女组高($\chi^2 = 24.35, P < 0.01$)。**结论** 返乡农民工子女组肺部感染患者检出的流感嗜血杆菌的耐药率高于本地常住农民子女组, 其原因与其流动地区广, 往返地域多, 患者可通过呼吸道传播获得耐药性和往返地区的抗菌药物的使用习惯等因素有关。

[关键词] 返乡农民工子女; 肺部感染; 流感嗜血杆菌; 抗菌药物; 耐药性; 抗药性, 微生物

[中图分类号] R181.3⁺2 R378.4⁺1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2018)06-0517-05

Epidemiological characteristics of *Haemophilus influenzae* pulmonary infection in returned migrant workers' children

XIE Zhao-yun¹, XIONG Yun¹, SUN Jing¹, HU Yang¹, YANG Zhong-ling¹, YANG Huai²

(1 Third Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Duyun 558000, China; 2 Guizhou Provincial People's Hospital, Guiyang 550002, China)

[Abstract] **Objective** To compare difference in antimicrobial resistance of *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*) causing pulmonary infection between returned migrant workers' children (RMWC) and local resident farmers' children (LRFC). **Methods** Children from a local area who diagnosed with pulmonary infection and performed sputum bacterial culture in a hospital from January 2012 to June 2015 were investigated, those who isolated *H. influenzae* were divided into RMWC group and LRFC group according to whether they had ever followed their parents to work or study outside the local area or only stayed in the local area. Infection characteristics of two groups of children were analyzed, resistance rate of *H. influenzae* between two groups was compared. **Results** A total of 6 989 patients were investigated, 635 strains of *H. influenzae* were isolated from sputum specimens, isolation rate was 9.09%; incidence of *H. influenzae* pulmonary infection in RMWC group was higher than that of LRFC group (12.11% vs 8.47%, $P < 0.01$). 12 children (8.39%) had ever migrated across 4 provinces and municipalities, 24 children (16.78%) had ever migrated across 3 provinces and municipalities; regional distribution was mainly in

[收稿日期] 2017-11-02

[基金项目] 贵州省黔南州社会发展科技项目(黔南科合社字[2013]20号)

[作者简介] 谢朝云(1968-), 男(水族), 贵州省三都县人, 主任医师, 主要从事病原微生物及其耐药性监测、感染性疾病防治研究。

[通信作者] 谢朝云 E-mail: xcu2009@163.com

Guangdong Province ($n = 92, 31.40\%$), followed by Zhejiang Province ($n = 87, 29.69\%$) and Jiangsu Province ($n = 66, 22.53\%$). The age of both RMWC group and LRFC group were mainly less than three years old, infection time was mainly 1–3 month. Resistance rates of *H. influenzae* from sputum specimens of RMWC group to cefotaxime, cefepime, cefaclor, tetracycline, chloramphenicol, clarithromycin, levofloxacin, ofloxacin, and ciprofloxacin were all higher than those of LRFC group (all $P < 0.05$), β -lactamase-producing rate was also higher ($\chi^2 = 24.35, P < 0.01$). **Conclusion** Resistance rate of *H. influenzae* isolated from RMWC group is higher than that of LRFC group with pulmonary infection, which may be related to extensive migration, patients get drug resistance through respiratory tract transmission, and antimicrobial use rule in different migrated regions.

[Key words] returned migrant workers' children; pulmonary infection; *Haemophilus influenzae*; antimicrobial agent; drug resistance, microbial

[Chin J Infect Control, 2018, 17(6): 517–521]

流感嗜血杆菌是引起儿童发生社区获得性肺炎的主要致病菌之一^[1], 可通过呼吸道在人与人之间传播^[2-4]。不同人群由于地域环境和抗菌药物使用习惯等差异, 流感嗜血杆菌对抗菌药物的耐药性差异较大。伴随着我国改革开放和现代化建设的不断推进, 农民外出务工不断增加, 农民工子女随父母外出生活与学习也不断增多, 他们跟随父母往返于务工地与家乡之间, 是一类近年来形成的特殊儿童群体。监测和分析返乡农民工子女与本地常住农民子女肺部感染流感嗜血杆菌的耐药性差异, 可为临床合理用药和感染防控提供参考依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 2012 年 1 月—2015 年 6 月于贵州医科大学第三附属医院就诊诊断为肺部感染并进行痰细菌培养的本地区农民子女, 包括门诊及住院患者, 将痰标本中分离出流感嗜血杆菌的患者按照是否随父母外出务工生活和学习分为返乡农民工子女组和本地常住农民子女组。纳入标准: 农民子女, 年龄 2 d~14 岁, 临床诊断为肺部感染, 痰标本中检出流感嗜血杆菌。排除标准: (1) 父母为其他职业的患者; (2) 检出为污染菌或定植菌; (3) 年龄 > 14 岁的患者; (4) 随父母外出在省内外务工生活和学习的农民子女。剔除同一患者检出的重复菌株。

1.2 材料 药敏试验纸片及 V 因子、X 因子、V + X 因子纸片和头孢硝噻吩纸片由赛默飞世尔生物化学制品(北京)公司提供; 血琼脂平板、巧克力平皿等均由英国 Oxoid 公司提供, 脑心培养基、流感嗜血杆菌药敏培养基(HTM)由该院细菌室与微生物学实验室配制。质控菌株由卫生部临床检验中心提供。

1.3 标本采集方法 患者在使用抗菌药物之前, 于清晨用冷开水漱口后用力咳出呼吸道深部的痰, 直

接吐入无菌痰杯中, 标本量应 ≥ 1 mL, 立即送检。合格痰标本为低倍镜下上皮细胞 ≤ 10 个, 白细胞 ≥ 25 个^[5]。不合格的痰标本退回重新采集送检。

1.4 细菌鉴定与药敏试验 菌株分离培养操作程序按照《全国临床检验操作规程》第 3 版进行, 采用法国生物梅里埃公司生产的 VITEK 2 型全自动微生物鉴定仪鉴定, 抗菌药物敏感试验采用美国临床实验室标准化协会(CLSI)2012 年推荐的 K-B(Kirby-Bauer)纸片扩散法, 参照 CLSI 的判断标准判读结果。标准质控菌株为金黄色葡萄球菌 ATCC 25923、流感嗜血杆菌 ATCC 49247。

1.5 β -内酰胺酶检测 采用头孢硝噻吩纸片显色法, 将被检菌用接种环置于湿润的头孢硝噻吩滤纸片上, 10 min 内纸片颜色由黄色变为红色判为阳性, 提示该菌株产 β -内酰胺酶, 10 min 内不变色为阴性。在每批试验中, 均用已知 β -内酰胺酶阳性菌株作阳性对照。

1.6 统计分析 计数资料以率及百分数表示, 应用 WHONET 5.6 软件进行数据处理, 应用 SPSS 19.0 统计软件进行统计分析, 采用 χ^2 检验进行比较, 以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 感染情况 2012 年 1 月—2015 年 6 月共调查患者 6 989 例, 其中男性 4 815 例, 女性 2 174 例, 年龄 2 d~14 岁。痰标本中共检出流感嗜血杆菌 635 株, 均来自不同患者, 检出率 9.09%; 其中返乡农民工子女 1 181 例, 流感嗜血杆菌感染 143 例, 发病率 12.11%; 本地常住农民子女 5 808 例, 流感嗜血杆菌感染 492 例, 发病率 8.47%, 返乡农民工子女患者肺部感染流感嗜血杆菌发病率高于本地常住农民子女, 差异具有统计学意义($\chi^2 = 15.72, P < 0.01$)。

2.2 流动地域分布 635 例肺部感染流感嗜血杆菌患者中,本地常住农民子女组(492 例)均常住于本地未随父母外出,而返乡农民工子女组(143 例)均随父母外出生活及学习,流动区域分布:跨 4 个省市流动的有 12 例(占 8.39%),跨 3 个省市流动的有 24 例(占 16.78%),跨 2 个省市流动的有 66 例(占 46.16%),在 1 个省市流动的有 41 例(占 28.67%);地域分布以广东省为主(92 例,占 31.40%),其次为浙江省(87 例,占 29.69%)、江苏省(66 例,22.53%)、广西省(32 例,占 10.92%)、上海市(13 例,占 4.44%)、山东省(2 例,占 0.68%)、海南省(1 例,占 0.34%)。

2.3 年龄分布 635 例肺部感染流感嗜血杆菌患者中,年龄≤6 个月 239 例(占 37.64%)、>6 个月且≤1 岁者 230 例(占 36.22%)、>1 岁且≤3 岁者 83 例(占 13.07%);返乡农民工子女组与本地常住农民子女组均以 3 岁以内患者为主,见表 1。

表 1 返乡农民工子女组与本地常住农民子女组患者年龄分布[例(%)]

Table 1 Age distribution of RMWC group and LRFC group (No. of cases[%])

年龄段	返乡农民工子女组	本地常住农民子女组	合计
≤6 个月	58(40.56)	181(36.79)	239(37.64)
~1 岁	56(39.16)	174(35.37)	230(36.22)
~3 岁	14(9.79)	69(14.02)	83(13.07)
~6 岁	7(4.90)	30(6.10)	37(5.83)
~8 岁	2(1.40)	7(1.42)	9(1.41)
~14 岁	6(4.20)	31(6.30)	37(5.83)
合计	143(100.00)	492(100.00)	635(100.00)

2.4 感染时间分布 635 例肺部感染流感嗜血杆菌患者感染时间主要为 2 月(148 例,占 23.31%),其次为 1 月(99 例,占 15.59%)、3 月(86 例,占 13.54%);返乡农民工子女组与本地常住农民子女组感染时间均以 1~3 月为主,见表 2。

2.5 药敏试验结果 635 株痰标本分离的流感嗜血杆菌对常用抗菌药物的耐药率比较,返乡农民工子女组痰标本检出的流感嗜血杆菌对头孢噻肟、头孢吡肟、头孢克洛、四环素、氯霉素、克拉霉素、左氧氟沙星、氧氟沙星、环丙沙星的耐药率均较本地常住农民子女组高(均 $P < 0.05$),见表 3。

表 2 返乡农民工子女组与本地常住农民子女组感染时间分布[例(%)]

Table 2 Distribution of infection time of RMWC group and LRFC group (No. of cases[%])

月份	返乡农民工子女组	本地常住农民子女组	合计
1	31(21.68)	68(13.82)	99(15.59)
2	42(29.37)	106(21.54)	148(23.31)
3	20(13.99)	66(13.41)	86(13.54)
4	11(7.69)	53(10.77)	64(10.08)
5	9(6.29)	31(6.30)	40(6.30)
6	7(4.89)	33(6.71)	40(6.30)
7	5(3.50)	30(6.10)	35(5.51)
8	4(2.80)	25(5.08)	29(4.57)
9	1(0.70)	8(1.63)	9(1.42)
10	2(1.40)	5(1.02)	7(1.10)
11	2(1.40)	8(1.63)	10(1.59)
12	9(6.29)	59(11.99)	68(10.71)
合计	143(22.52)	492(75.34)	635(100.00)

2.6 β-内酰胺酶检测结果 635 株流感嗜血杆菌中,检测出产 β-内酰胺酶菌株 235 株,产酶率为 37.01%;其中返乡农民工子女 143 株中检测出产 β-内酰胺酶菌株 78 株,产酶率为 54.55%;本地常住农民子女 492 株,检测出产 β-内酰胺酶菌株 157 株,产酶率为 31.91%。返乡农民工子女组痰标本分离的流感嗜血杆菌产 β-内酰胺酶率较本地常住农民子女组高($\chi^2 = 24.35, P < 0.01$)。

3 讨论

流感嗜血杆菌属条件致病菌,可长期定植在人体呼吸道黏膜上,免疫系统不健全或当机体抵抗力低下时,可侵入人体引起感染^[6]。2012 年 1 月—2015 年 6 月在该院就诊诊断为肺部感染并进行痰培养的门诊及住院本地区农民子女患者 6 989 例,从痰标本中检出流感嗜血杆菌 635 株,均来自不同患者,检出率 9.09%,其中返乡农民工子女 1 181 例,肺部感染流感嗜血杆菌 143 例,感染发病率 12.11%,本地常住农民子女 5 808 例,肺部感染流感嗜血杆菌 492 例,感染发病率 8.47%,返乡农民工子女患者肺部感染流感嗜血杆菌发病率高于本地常住农民子女,可能与返乡农民工子女流动生活,特别是冬春季节往返流动易于受凉发生上呼吸道感染,定植于呼吸道黏膜上的流感嗜血杆菌侵入有关。

表 3 返乡农民工子女组与本地常住农民子女组肺部感染流感嗜血杆菌对常用抗菌药物的耐药情况及比较

Table 3 Comparison in antimicrobial resistance of *H. influenzae* causing pulmonary infection in RMWC group and LRFC group

抗菌药物	返乡农民工子女组 (n = 143)		本地常住农民子女组 (n = 492)		χ^2	P
	耐药株数	耐药率 (%)	耐药株数	耐药率 (%)		
氨苄西林	59	41.26	217	44.11	0.365	0.545
氨苄西林/舒巴坦	13	9.09	34	6.91	0.769	0.381
哌拉西林/他唑巴坦	13	9.09	34	6.91	0.769	0.381
阿莫西林/克拉维酸	8	5.59	33	6.71	0.227	0.634
头孢他啶	10	6.99	30	6.10	0.151	0.698
头孢曲松	7	4.90	27	5.49	0.077	0.782
头孢噻肟	7	4.90	5	1.02	8.991	0.003
头孢吡肟	7	4.90	5	1.02	8.991	0.003
头孢克洛	36	25.17	76	15.45	7.217	0.007
氨曲南	8	5.59	34	6.91	0.311	0.577
亚胺培南	6	4.20	31	6.30	0.895	0.344
美罗培南	6	4.20	16	3.25	0.295	0.587
四环素	22	15.38	46	9.35	4.220	0.040
氯霉素	14	9.79	0	0.00	44.818	<0.001
阿奇霉素	21	14.69	53	10.77	1.648	0.199
克拉霉素	48	33.57	98	19.92	11.656	0.001
左氧氟沙星	17	11.89	6	1.22	36.125	<0.001
氧氟沙星	16	11.19	9	1.83	25.663	<0.001
环丙沙星	20	13.99	4	0.81	49.708	<0.001
利福平	0	0.00	0	0.00	0.000	1.000

由于儿童尤其是婴幼儿鼻腔中鼻毛少,鼻黏膜柔弱且血管多,气管及支气管管腔较窄,肺弹力组织发育差、黏液分泌较少、纤毛运动差,加之免疫系统尚未发育健全等因素,流感嗜血杆菌易于感染和扩散。本研究显示,635 例肺部感染流感嗜血杆菌患者中,年龄≤6 个月 239 例(占 37.64%)、>6 个月且≤1 岁者 230 例(占 36.22%)、>1 岁且≤3 岁者 83 例(占 13.07%)等;以 3 岁以内患者为主,与张泓等^[7]报道相似。

从发病季节看,本研究显示,2012 年 1 月—2015 年 6 月于该院就诊的 635 例本地区农民子女肺部感染流感嗜血杆菌患者中,感染时间为 2 月的 148 例(占 23.31%),其次为 1 月(99 例,占 15.59%)、3 月(86 例,占 13.54%),感染时间以 1~3 月为主,与杨晓华等^[8]报道以 4 月为高峰不一致,可能与农民工返乡以农历春节为高峰有关。

近年来,由于抗菌药物的滥用,流感嗜血杆菌对大部分抗菌药物的耐药率呈上升趋势,给临床抗感染治疗带来许多困难。本研究检出的流感嗜血杆菌对氨苄西林耐药率为 43.46%,耐药率较高;提示氨苄西林虽曾作为治疗流感嗜血杆菌感染的首选药物,但随着广泛应用其耐药性也不断上升,原因主要为流感嗜血杆菌产生 TEM-1 和 ROB-1 型 β-内酰胺

酶,该酶基因主要存在于质粒 DNA 上,少数位于染色体 DNA 上^[9]。本研究显示,635 株流感嗜血杆菌中,检测出 β-内酰胺酶 235 株,产酶率为 37.01%,此外部分 β-内酰胺酶阴性的流感嗜血杆菌也对氨苄西林有较高的耐药性,与青霉素结合蛋白(PBPs)突变导致与氨苄西林的亲和力下降有关;对头孢克洛、克拉霉素等的耐药率也较高,分别为 17.64%、22.99%,与流感嗜血杆菌 *tet*(B) 基因编码的外排泵系统, *Erm* 基因介导靶位点修饰,编码核糖体甲基化酶,可使细菌 23S rRNA A2058 位点的腺嘌呤碱基 N-6 位甲基化,获得性或内在性排除泵,通过核糖体甲基化酶和核糖体蛋白或 RNA 的改变,改变编码 DNA 解螺旋酶和拓扑异构酶 IV 的基因等因素有关^[10-12];因此,现在上述抗菌药物已不建议再作为流感嗜血杆菌感染的经验用药。

环丙沙星、氧氟沙星、利福平、左氧氟沙星、氯霉素等由于毒性较大而禁用于儿童,因此,只有头孢菌素类、酶抑制剂复方制剂以及碳青霉烯类等抗菌药物中对流感嗜血杆菌有较高敏感性者可用于儿童流感嗜血杆菌感染,可作为治疗农民子女肺部感染流感嗜血杆菌的首选药物。同时对返乡农民工子女组与本地常住农民子女组痰标本检出的流感嗜血杆菌的耐药率进行比较,返乡农民工子女检出的流感嗜

血杆菌对头孢噻肟、头孢吡肟、头孢克洛、四环素、氯霉素、克拉霉素、左氧氟沙星、氧氟沙星、环丙沙星的耐药率均较本地常住农民子女高(均 $P < 0.05$)；此外返乡农民工子女痰标本中分离的流感嗜血杆菌产 β -内酰胺酶率较本地常住农民子女痰标本中分离的流感嗜血杆菌的产 β -内酰胺酶率高($P < 0.05$)，提示流感嗜血杆菌的耐药性与人群的生活地区差异、抗菌药物使用习惯等有关。返乡农民工子女是我国社会发展进程中的特殊弱势群体，由于流动地区广，主要流动在广东、浙江、江苏等东部地区，这些发达地区细菌耐药性较西部地区严重，患者在这些地区往返流动可通过呼吸道在人与人之间传播；此外东部地区对抗菌药物的使用习惯不同以及患者经常流动没有稳定的医疗保险和健康档案也是重要原因。

总之，返乡农民工子女组肺部感染患者检出的流感嗜血杆菌对大部分常用抗菌药物的耐药率高于本地常住农民子女组，可能与返乡农民工子女流动地区广，往返地域多，患者可通过呼吸道传播获得耐药性和往返地区的抗菌药物的使用习惯等因素有关^[13]。因此，临床上选用抗菌药物治疗肺部感染流感嗜血杆菌时，应以细菌耐药监测结果为基础结合患者流动区域特点选用有效抗菌药物，加强返乡农民工子女健康档案的建立和管理，此外在感染高发季节对返乡农民工子女接种流感嗜血杆菌疫苗，也是降低流感嗜血杆菌感染的有效方法^[14]。

[参考文献]

[1] 牛翠, 张辉, 杨启文, 等. 2008—2011 年北京协和医院流感嗜血杆菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2013, 13(6): 476—480.

[2] Van EJ, Slack MP, Ladhani S, et al. Non-typeable *Haemophilus influenzae*, an under-recognised pathogen[J]. Lancet Infect Dis, 2014, 14(12): 1281—1292.

[3] Jalalvand F, Riesbeck K. *Haemophilus influenzae*: recent ad-

vances in the understanding of molecular pathogenesis and polymicrobial infections[J]. Curr Opin Infect Dis, 2014, 27(3): 268—274.

- [4] Chen YJ, Hsieh YC, Huang YC, et al. Clinical manifestations and microbiology of acute otitis media with spontaneous otorrhea in children[J]. J Microbiol Immunol Infect, 2013, 46(5): 382—388.
- [5] Murdoch DR, O'Brien KL, Driscoll AJ, et al. Laboratory methods for determining pneumonia etiology in children[J]. Clin Infect Dis, 2012, 54(Suppl 2): S146—S152.
- [6] Clancy RL, Dunkley M. Acute exacerbations in COPD and their control with oral immunization with non-typeable *Haemophilus influenzae*[J]. Front Immunol, 2011, 2: 7.
- [7] 张泓, 孔菁, 王传清, 等. 2010 中国 CHINET 流感嗜血杆菌和卡他莫拉菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2012, 12(3): 180—184.
- [8] 杨晓华, 谭南, 林爱心, 等. 儿童呼吸道流感嗜血杆菌的耐药性分析[J]. 中国感染与化疗杂志, 2014, 14(5): 436—439.
- [9] 田磊, 张真, 陈中举, 等. 某院流感嗜血杆菌耐药性及其对氨苄西林耐药机制[J]. 中国感染控制杂志, 2015, 14(2): 73—76.
- [10] Roberts MC, Soge OO, No DB. Characterization of macrolide resistance genes in *Haemophilus influenzae* isolated from children with cystic fibrosis[J]. J Antimicrob Chemother, 2011, 66(1): 100—104.
- [11] 胡俊, 王晓蕾, 许峰, 等. 流感嗜血杆菌阳性住院患儿回顾性流行病学调查[J]. 中国当代儿科杂志, 2015, 17(6): 596—601.
- [12] 谢朝云, 熊芸, 胡阳, 等. 儿童与老年人患者痰标本中流感嗜血杆菌感染的分布及耐药性对比分析[J]. 中国卫生产业, 2013, 10(31): 17—18, 20.
- [13] Bakaletz LO. Bacterial biofilms in the upper airway—evidence for role in pathology and implications for treatment of otitis media[J]. Paediatr Respir Rev, 2012, 13(3): 154—159.
- [14] Nair M. Protein conjugate polysaccharide vaccines: challenges in development and global implementation[J]. Indian J Community Med, 2012, 37(2): 79—82.

(本文编辑:陈玉华)