

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.21.009

2018—2021 年某院流感嗜血杆菌感染分布及耐药性*

叶蕊¹,周玉红^{2#},赵雪¹,刘瑞广¹,宋丹¹,余红岚¹,王宇^{1△}

1. 贵阳市第一人民医院检验科,贵州贵阳 550004;2. 贵州医科大学公共卫生与健康学院,贵州贵阳 550025

摘要:目的 探讨某院住院患者流感嗜血杆菌(Hi)分布特点,分析 Hi 对临床常用抗菌药物耐药情况及其基因型,为临床抗感染治疗提供合理依据。**方法** 统计分析贵阳市第一人民医院 2018 年 1 月至 2021 年 12 月共计 1 170 例 Hi 感染病例。采用纸片扩散法做抗菌药物敏感性分析;硝酸噻吩试纸片法测定 β-内酰胺酶;聚合酶链式反应(PCR)进行菌种鉴定及耐药基因分析。**结果** 1 170 株 Hi 分型均为不可分型 Hi(NTHi)菌株。2018 年成人组与儿童组对阿奇霉素、左氧氟沙星的耐药率及 2020 年成人组与儿童组对氨苄西林、头孢呋辛、左氧氟沙星的耐药率比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。1 170 株 Hi 经硝酸噻吩试纸片法及 PCR 检测后,检出 426 株 β-内酰胺酶阳性菌株,耐药基因型均为 TEM-1 型,未检出 ROB-1 基因型。**结论** 该院患者 Hi 感染主要发生于儿童,血清分型以 NTHi 为主,耐药基因均为 TEM-1 型。

关键词:流感嗜血杆菌; 耐药性; β-内酰胺酶

中图法分类号:R446.5 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2022)21-2916-06

Infection distribution and drug resistance of Haemophilus influenzae
in a hospital from 2018 to 2020*

YE Rui¹,ZHOU Yuhong^{2#},ZHAO Xue¹,LIU Ruiguang¹,SONG Dan¹,YU Honglan¹,WANG Yu^{1△}

1. Department of Clinical Laboratory,Guiyang First People's Hospital,Guiyang,Guizhou 550004,China;2. School of Public Health and Wellness,Guizhou Medical University,Guiyang,Guizhou 550025,China

Abstract: Objective To explore the distribution characteristics of Haemophilus influenzae(Hi) in patients in a hospital, and to analyze its resistance to common clinical antibiotics and its genotype, so as to provide reasonable basis for clinical anti-infective treatment. **Methods** A total of 1 170 cases of Haemophilus influenzae infection in Guiyang First People's Hospital from January 2018 to December 2021 were statistically analyzed. Antimicrobial susceptibility analysis was performed by disk diffusion method, determination of β-lactamases by thiophene nitrate test paper method, strain identification and drug resistance gene analysis by polymerase chain reaction(PCR). **Results** 1 170 strains of Hi typing were all non-typeable Haemophilus influenzae(NT-Hi). There were statistically significant differences in the drug resistance rates to azithromycin and levofloxacin between the adult group and the children group in 2018 and the drug resistance rates to ampicillin, cefuroxime and levofloxacin between the adult group and the children group in 2020 ($P<0.05$). 1 170 strains of Hi were detected by thiophene nitrate test and PCR, and 426 β-lactamase positive strains were detected. All the resistant genotypes were TEM-1, but no ROB-1 genotypes were detected. **Conclusion** The Hi of the patients in this hospital mainly occurs in children, the main serotypes are NTHi, and the drug resistance genes are TEM-1.

Key words: Haemophilus influenzae; drug resistance; β-lactamase

流感嗜血杆菌(Hi)为革兰阴性杆菌,无芽孢、无鞭毛,呈长杆状、球杆状、丝状等多形性,定植于人的鼻咽部,是引起社区获得性感染的重要病原体,也是重要的条件致病菌。根据有无荚膜,可将 Hi 分为有

* 基金项目:贵阳市卫生健康局科学技术计划项目([2019]筑卫健科技合同字第 001 号);贵阳市科技计划项目(筑科合同[2020]-10-6 号)。
作者简介:叶蕊,女,技师,主要从事细菌耐药机制研究。 # 共同第一作者:周玉红,女,硕士研究生在读,主要从事细菌耐药机制研究。
△ 通信作者, E-mail: wangzhongyuwy@163.com。

荚膜(可分型)和无荚膜(不可分型)两类。可分型包括 a~f 等 6 种血清型;不可分型无荚膜,不与任何一种分型血清凝集,即不可分型 Hi(NTHi)菌株。随着 b 型 Hi(Hib)疫苗在全球范围内的推广应用,国内外相关流行病学监测数据均表明 Hib 感染下降明显,但非荚膜型 Hi,尤其是 NTHi 正在悄然取代 Hib 逐渐成为重要的儿童下呼吸道感染的优势病原菌,并呈快速上升趋势^[1-3]。研究显示婴幼儿、老年人是最高危人群,其中免疫力低下及有基础合并症的个体是最易感人群并与高病死率相关。因此,如何控制 NTHi 及其他血清型 Hi 的感染是重要的公共卫生问题。此外,随着各类抗菌药物的广泛使用,Hi 对各类抗菌药物耐药率及产 β-内酰胺酶率不断增加,Hi 感染分布特点及耐药性因呈地域性的差异而备受关注。本研究对贵阳市第一人民医院(以下简称本院)Hi 感染病例进行分析,以了解本院 Hi 的分型与分布、产 β-内酰胺酶及耐药基因的关系,有助于正确分析 Hi 的耐药机制,合理选择抗菌药物治疗,提高临床治疗效果。

1 材料与方法

1.1 菌株来源 1 170 株 Hi 菌株(剔除来自同一患者相同部位的分离菌株)分离自本院 2018 年 1 月至 2021 年 12 月儿童及成人住院患者的呼吸道标本,其

中 922 株分离自痰液标本,229 株分离自咽拭子标本,7 株分离自肺泡灌洗液标本 2 株分离自血液。

1.2 试验材料 血平板、巧克力平板、MH 平板、HTM 平板购于广州市迪景微生物科技有限公司;药敏纸片购于赛默飞世尔科技有限公司;β-内酰胺酶测试条购于重庆庞通医疗器械有限公司。V 因子、X 因子、V + X 因子纸片购于温州市康泰生物科技有限公司。采用 Hi 标准株(ATCC 49247)、金黄色葡萄球菌标准株(ATCC 29213)、粪肠球菌(ATCC 29212)监测质控。

1.3 仪器与试剂 恒温水浴锅、高速离心机、瞬时离心机、生物安全柜、PCR 扩增仪(杭州晶格公司)、电泳仪(北京君意公司)和凝胶成像系统(VILBER BIO IMAGING 公司)、BD 全自动细菌鉴定仪。细菌基因组 DNA 提取试剂盒(北京百泰克生物技术有限公司)、TaKaRa ExTaq 试剂盒(日本 TaKaRa 公司)、DL1000 标志物。

1.4 引物合成 依据参考文献[4]和 GenBank 数据库中相关基因序列设计引物。包括 Hi 特异性外膜蛋白引物 omp6、Fuck 基因、荚膜 bexA 基因、β-内酰胺酶 TEM-1、ROB-1 基因等,用于 Hi 的鉴定、荚膜分型及氨苄西林耐药 Hi 基因分型。见表 1。

表 1 PCR 引物序列

基因名称	引物序列(5′-3′)	产物大小(bp)	退火温度(℃)
P6-F	TTGGCGGTTACTCTGTTGCT	300	50
P6-R	TGCAGGTTTTTCTTCACCGT		
Fuck-F	ACCACTTTCGGCGTGGATGG	550	55
Fuck-R	AAGATTTCCCCAGGTGCCAGA		
bexA-F	CGTTTGTATGATGTTGATCCAGAC	343	50
bexA-R	TGTCCATGTCTTCAAAATGATG		
TEM-1-F	ATCAGTTGGGTGCACGAGTG	400	56
TEM-1-R	CGCTCGTCGTTTGGTATGG		
ROB-1-F	ACCCATACCAATCGGCTAGA	338	52
ROB-1-R	TGGCGTCTTCGGTAAATTGC		

1.5 方法

1.5.1 标本分离及培养 标本接种严格遵循《临床检验操作规程》(第 4 版)进行操作。将合格送检标本分别接种于血平板及含有万古霉素的巧克力平板上,孵育条件:5%~10% CO₂,35~37 ℃培养 18~24 h,挑取巧克力平板上呈优势生长的透明或半透明、湿润、光滑、易乳化的疑似菌落,革兰染色,镜检为革兰阴性短小杆菌。

1.5.2 菌株鉴定 用接种环挑取经 18~24 h 培养的新鲜菌落于 5 mL 无菌水内,调制成 0.5 麦氏度菌悬

液,用无菌棉拭子浸湿 0.5 麦氏菌液均匀涂布于 MH 平板表面,粘贴 V 因子、X 因子、V + X 因子纸片后置 于 5%~10%CO₂、35~37 ℃培养 18~24 h 后观察结果。若 V 因子、X 因子边缘无细菌生长,V + X 因子纸片边缘可见细菌明显生长则初步鉴定为 Hi。

1.5.3 药敏试验 采用世界卫生组织推荐的纸片扩散法(K-B 法),挑取单个菌落配置成 0.5 麦氏度的菌悬液,用无菌棉拭子浸湿 0.5 麦氏菌液均匀涂布于 Hi 药敏试验平板(HTM 药敏平板)上,粘贴药敏纸片后置 于 5%~10%CO₂、35~37 ℃环境培养 18~24 h,

测量抑菌圈直径,遵循美国临床实验室标准化协会(CLSI)2021 版标准进行判读。并采用卫生部临检中心的 Hi(ATCC 49247)作为质控菌株。

1.5.4 β-内酰胺酶测定 采用头孢硝噻吩纸片法进行测定。纸片用无菌水润湿后,蘸取 Hi 菌落,10 min 内纸片由黄色变红色即为产 β-内酰胺酶,为阳性,不变色为阴性。用金黄色葡萄球菌(ATCC 29213)、粪肠球菌(ATCC 29212)作为质控菌株。

1.5.5 菌株 DNA 模板制备 采用 DNA 提取试剂盒(购自北京百泰克生物技术有限公司)提取 DNA 模板。保存于-20 ℃冰箱备用。

1.5.6 PCR 检测 采用 TaKaRa ExTaq 试剂盒(日本 TaKaRa 公司),反应体系参照说明书。扩增条件:94 ℃预变性 5 min;94 ℃ 30 s、50 ℃ 30 s、72 ℃ 30 s,30 个循环;72 ℃延伸 10 min(以 Omp6 为例,其余基因引物退火温度见表 1)。用无菌去离子水作阴性对照。

1.5.7 琼脂糖凝胶电泳 取 5 μL 扩增产物,上样于 1.5%琼脂糖凝胶加样槽中,同时留 1 个空孔加入 5 μL 1 000 bp 相对分子质量标准,恒压 100 V 25 min,于凝胶成像系统下观察扩增条带,根据凝胶电泳结果判断:P6 基因和 Fuck 基因均阳性则为 Hi;P6 基因阳性,Fuck 基因阳性,bexA 基因阴性则为 NTHi;P6 基因阳性,Fuck 基因阳性,bexA 基因阳性则为荚膜型 Hi。

1.5.8 产物测序 将条带明亮的 PCR 产物送至昆明擎科生物公司测序,测序结果在 GenBank 数据库中网上查询比较,进行 Blast 比对分析。

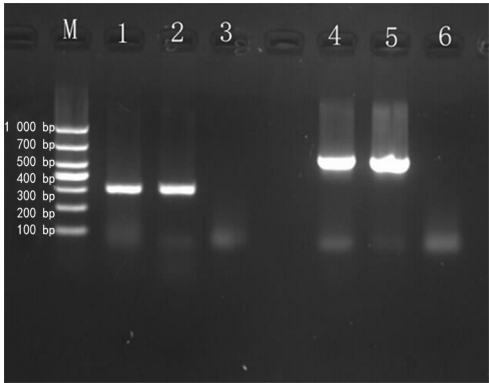
1.6 统计学处理 采用 WHONET5.6 对所分离菌进行药敏分析,统计各抗菌药物敏感率、耐药率的情况,应用 SPSS22.0 统计软件及 Excel 软件对数据进行统计和分析,计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 Hi 的 PCR 鉴定与分型 本研究收集的 Hi 菌株经 PCR 鉴定分型检测后均为 NTHi。P6、Fuck 基因,PCR 产物凝胶电泳图见图 1,均未检出 bexA 基因。

2.2 Hi 分布及抗菌药物耐药性分析 收集的 1 170 株 Hi 菌株共来自 19 个科室,主要来自儿科及呼吸内科,各占 67.44%(789/1 170)、9.6%(101/1 170),其余来自其他各个科室(耳鼻喉科、全科、肾内科等)。2018—2021 年 2 岁以下儿童 Hi 分离率为 54.44%(637/1 170),≥60 岁以上老年人 Hi 分离率为 17.18%(201/1 170)。将所有病例分为儿童组(≤14 岁)及成人组(>14 岁),并进行各年度及 2018—2021 年耐药率的分析。2018 年成人组与儿童组阿奇霉素、

左氧氟沙星耐药率比较差异有统计学意义($P<0.05$),2020 年成人组与儿童组氨苄西林、头孢呋辛、左氧氟沙星耐药率比较差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2~6。



注:M 为标志物,1 000 bp 相对分子质量标准;3、6 分别为 P6 基因、Fuck 基因阴性对照;1、2 为 P6 基因阳性标本;4、5 为 Fuck 基因阳性标本。

图 1 Hi P6 基因、Fuck 基因扩增产物电泳图

表 2 2018 年 Hi 对抗菌药物的耐药率(%)

抗菌药物	儿童组		成人组		χ^2	P
	(n=145)		(n=58)			
	敏感率	耐药率	敏感率	耐药率		
氨苄西林	28.57	42.36	12.32	16.26	0.136	0.712
阿莫西林/克拉维酸	67.98	3.45	25.12	3.45	2.350	0.125
氨苄西林/舒巴坦	56.65	11.82	23.15	4.93	0.002	0.963
头孢呋辛	56.65	11.82	23.15	2.96	1.029	0.310
头孢他啶	70.94	0.49	27.59	0.99	0.685	0.408
阿奇霉素	23.65	47.78	15.76	12.81	8.450	0.004
左氧氟沙星	69.95	1.48	24.63	3.45	7.027	0.008
复方磺胺甲噁唑	26.11	45.32	9.85	18.72	0.077	0.781
美罗培南	71.43	0.00	28.57	0.00	—	—

注:—表示无数据。

表 3 2019 年 Hi 对抗菌药物的耐药率(%)

抗菌药物	儿童组		成人组		χ^2	P
	(n=313)		(n=85)			
	敏感率	耐药率	敏感率	耐药率		
氨苄西林	27.14	48.74	7.79	13.07	0.071	0.790
阿莫西林/克拉维酸	68.34	10.30	18.59	2.76	0.001	0.969
氨苄西林/舒巴坦	62.81	15.83	16.83	4.52	0.045	0.831
头孢呋辛	50.50	22.86	15.58	4.52	2.276	0.131
头孢他啶	76.88	1.76	21.11	0.25	0.033	0.856
阿奇霉素	47.49	30.90	13.82	7.54	0.481	0.488
左氧氟沙星	74.62	3.52	20.85	0.50	0.337	0.561
复方磺胺甲噁唑	23.62	54.52	7.79	13.57	1.205	0.272
美罗培南	78.64	0.00	20.60	0.00	—	—

注:—表示无数据。

表 4 2020 年 Hi 对抗菌药物的耐药率(%)						
抗菌药物	儿童组 (n=227)		成人组 (n=78)		χ^2	P
	敏感率	耐药率	敏感率	耐药率		
氨苄西林	25.50	41.06	12.58	11.26	4.552	0.033
阿莫西林/克拉维酸	63.25	11.26	22.85	2.65	1.068	0.301
氨苄西林/舒巴坦	57.95	16.56	20.86	4.64	0.561	0.454
头孢呋辛	47.68	19.87	19.54	2.980	7.049	0.008
头孢他啶	74.17	1.32	24.50	0.99	0.416	0.519
阿奇霉素	58.28	16.23	18.87	6.62	0.573	0.449
左氧氟沙星	74.17	0.33	20.53	4.30	32.368	<0.001
复方磺胺甲噁唑	18.54	54.30	8.61	16.56	2.162	0.141
美罗培南	74.50	0.00	25.50	0.00	—	—

注：—表示无数据。

表 5 2021 年 Hi 对抗菌药物的耐药率(%)						
抗菌药物	儿童组 (n=199)		成人组 (n=68)		χ^2	P
	敏感率	耐药率	敏感率	耐药率		
氨苄西林	14.23	53.56	7.12	16.85	2.001	0.157
阿莫西林/克拉维酸	61.42	13.11	19.48	5.99	1.158	0.282
氨苄西林/舒巴坦	50.94	23.60	16.85	8.61	0.109	0.741
头孢呋辛	40.07	28.84	12.73	11.24	0.489	0.484
头孢他啶	73.03	1.50	24.72	0.75	0.000	1.000
阿奇霉素	52.81	21.72	16.85	8.61	0.525	0.469
左氧氟沙星	73.03	1.50	23.22	0.75	0.001	0.969
复方磺胺甲噁唑	10.49	62.17	5.24	19.48	1.671	0.196
美罗培南	74.53	0.00	25.47	0.00	—	—

注：—表示无数据。

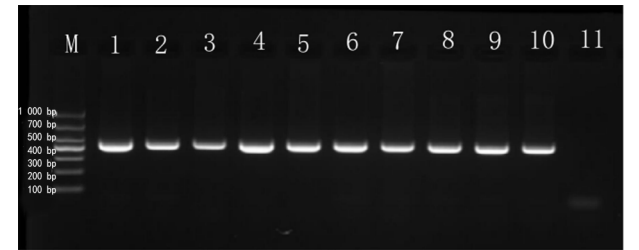
表 6 2018—2021 年 Hi 对抗菌药物的耐药率(%)						
抗菌药物	儿童组 (n=882)		成人组 (n=288)		χ^2	P
	敏感率	耐药率	敏感率	耐药率		
氨苄西林	24.02	46.75	9.66	14.02	4.254	0.039
阿莫西林/克拉维酸	65.38	10.00	21.03	3.59	0.321	0.571
氨苄西林/舒巴坦	57.78	17.09	18.97	5.56	0.004	0.949
头孢呋辛	48.46	21.54	17.26	5.38	4.753	0.029
头孢他啶	74.27	1.37	23.93	0.68	1.020	0.313
阿奇霉素	47.35	27.95	16.15	8.46	0.705	0.401
左氧氟沙星	73.33	1.88	21.97	2.05	20.427	<0.001
复方磺胺甲噁唑	19.74	54.62	7.78	16.58	3.088	0.079
美罗培南	75.38	0.00	24.62	0.00	—	—

注：—表示无数据。

2.3 菌株 β -内酰胺酶及其耐药基因检测 2018—2021 年 547 株氨苄西林耐药菌株经头孢硝噻吩纸片

法检出 426 株 β -内酰胺酶阳性菌株,经 PCR 及琼脂凝胶电泳检测耐药基因型均为 TEM-1 型,未检出 ROB-1 基因型。见表 7。PCR 产物凝胶电泳图见图 2。

表 7 2018—2021 年 Hi β -内酰胺酶的检出率对比			
年份	氨苄西林耐药菌株(n)	β -内酰胺酶阳性占比[n(%)]	β -内酰胺酶阴性占比[n(%)]
2018 年	86	62(72.09)	24(27.91)
2019 年	194	153(78.87)	41(21.13)
2020 年	124	97(78.23)	27(21.77)
2021 年	143	114(79.72)	29(20.28)



注:M 为标志物,1 000 bp 相对分子质量标准;1~10 为阳性结果;11 为阴性对照。

图 2 Hi β -内酰胺酶耐药基因 TEM-1 阳性扩增产物电泳图

3 讨 论

Hi 常引起社区获得性呼吸道感染、肺炎、支气管炎、急性中耳炎、细菌性脑膜炎等疾病;严重者可引起化脓性脑膜炎和败血症等全身感染^[5];主要感染免疫力相对低下的人群,如围产儿、婴幼儿、老年人等^[2];感染以冬春季高发^[6-7];Hib 是引起儿童 Hi 疾病的主要原因^[8],但随着 Hib 疫苗的推广应用,Hib 的感染极大减少,而其他血清型及 NTHi 的感染呈逐年上升趋势^[9]。

本次研究的 1 170 株 Hi,主要分布于儿科,以患肺炎为主。检出 Hi 的标本包括痰、咽拭子、分泌物、肺泡灌洗液、血液等,其中以痰标本常见,占 78.80%(922/1 170)。这与 TORUMKUNEY 等^[10]检出标本类型研究一致,这可能与呼吸道感染常见咳痰症状,痰液获得性高相关。2018—2021 年 2 岁以下儿童 Hi 分离率为 54.44%(637/1 170),≥60 岁以上老年人 Hi 分离率为 17.18%(201/1 170)。2 岁以下儿童占比超过 50%,可能与该年龄段儿童的免疫系统不健全,缺乏对 Hi 的抵抗力有关;老年人感染的原因是机体免疫力、生理功能等随着年龄的增长不断衰退,同时伴随各系统基础疾病的原因等导致感染率增加^[11]。

本研究收集的 Hi 菌株经 PCR 鉴定分型检测后均为 NTHi,均未检出 bexA 基因,这与 ELDERE 等^[2]、王姜琳等^[12]研究结果一致。通过 2018—2021

年儿童与成人药敏结果对比可见 2018 年儿童的阿奇霉素耐药率和 2018—2021 年儿童的左氧氟沙星耐药率和 2018 年、2020 年成人的左氧氟沙星耐药率与我国细菌耐药性监测数据比较,均高于全国水平,其余抗菌药物均低于其监测结果^[13-17]。针对 2018 年儿童组阿奇霉素较高耐药率的情况,临床依据耐药监测结果调整用药习惯,2019—2021 年儿童组阿奇霉素耐药率有了明显的降低。因为临床对于儿童及成人两个年龄群在入院肺炎诊治时用药习惯不同,呈现出对于氨苄西林、头孢呋辛、左氧氟沙星等抗菌药物耐药率比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。本研究 2018—2021 年氨苄西林及头孢呋辛儿童组与成人组的耐药率均为波动性变化,这与 2018—2021 年全国细菌耐药监测数据变化一致^[13-17]。2020 年氨苄西林及头孢呋辛儿童组与成人组的耐药率均呈现小幅度降低,但 2018 年与 2021 年比较两种抗菌药物的耐药率明显上升。本研究 2018—2021 年儿童组左氧氟沙星耐药率均高于每年度细菌耐药监测数据,耐药率增高幅度以 2019 年较为明显,考虑喹诺酮类抗菌药物的作用机制,需谨慎使用该药物。对于该药物的抑菌环边缘值结果需确保菌种纯度,必要时进行结果复核。本研究 2018 年与 2021 年耐药率比较可见儿童组及成人组的阿莫西林/克拉维酸、氨苄西林/舒巴坦、复方磺胺甲噁唑等抗菌药物的耐药率均呈上升趋势,儿童组及成人组均对三代头孢菌素、美罗培南等抗菌药物敏感性较高。可能是因为地区不同,耐药率有所差异,但耐药趋势一致。

氨苄西林作为 Hi 感染的首选用药,随着广泛的使用,耐药率也逐渐上升,根据细菌耐药监测数据显示 2018—2021 年其耐药率从 57.2% 上升至 72.9%, 上升幅度明显。氨苄西林的耐药通过两种作用机制,其中 β -内酰胺酶的产生是主要的机制,它通常由 TEM-1 基因和罕见的 ROB-1 基因编码^[18]。第 2 种机制是细菌细胞壁上青霉素结合蛋白 3(PBP3)的 ft-sI 基因氨基酸位点置换使空间构象发生改变,导致细菌与 β -内酰胺类抗菌药物亲和力下降,并影响氨基青霉素、 β -内酰胺酶抑制类抗菌药物和第一、二代头孢的抗菌药物活性^[19]。本研究 547 株氨苄西林耐药菌株经头孢硝噻吩纸片法,检出 426 株 β -内酰胺酶阳性菌株,阳性率 77.88% (426/547); 耐药基因型均为 TEM-1 型,未检出 ROB-1 基因型,这与王姜琳等^[12]、秦惠宏等^[20]报道一致。 β -内酰胺酶阴性氨苄西林耐药菌株(BLNAR)的检出,是否是导致本院 β -内酰胺酶阳性,以及第一、二代头孢菌素和氨苄西林耐药率高的原因还有待进一步研究,应引起重视。本次 β -内酰胺酶检出率较全国细菌耐药监测数据高,可能是由

于各地区用药习惯不同而导致,氨苄西林已不适用于 Hi 感染首选治疗。

研究发现,定植于下呼吸道的 NTHi 可释放高度炎症抗原,如脂寡糖等,长期不被消除会引起宿主的慢性复发性感染,反复抗菌药物治疗又增加耐药菌株^[21]。目前,一些国家都因 Hib 结合疫苗的接种降低了 Hib 感染率^[22-23],而我国一些地区 Hib 结合疫苗的联合接种率仅为 54.9%^[24],面对 NTHi 及其他血清型 Hi 感染的增加,有必要将 Hib 疫苗纳入国家免疫 I 类计划,并及时实施标准化的监测方案和分型方法来监测 NTHi 极为重要。本研究进一步提示本院针对 Hi 感染应进一步加强检测并进行分型研究,积极普及疫苗接种,以及结合药敏实验结果合理选用抗菌药物,减少耐药菌株的产生。

参考文献

- [1] GESSNER B D, ADEGBOLA R A. The impact of vaccines on pneumonia: key lessons from *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines[J]. *Vaccine*, 2008, 26(2): 3-8.
- [2] ELDERE J V, SLACK MPE, LADHANI S, et al. Non-typeable *Haemophilus influenzae*, an under-recognised pathogen[J]. *Lancet Infect Dis*, 2014, 14(12): 1281-1292.
- [3] SOETERS H M, 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.
- [4] LI X X, XIAO S Z, GU F F, et al. *Haemophilus influenzae* molecular epidemiology and antimicrobial resistance of in adult patients in Shanghai, China [J]. *Front Public Health*, 2020, 8(1): 95.
- [5] WEN S, FENG D, CHEN D, et al. Molecular epidemiology and evolution of *Haemophilus influenzae* [J]. *Infect Genet Evol*, 2020, 80(1): 104205.
- [6] 华春珍. 儿童流感嗜血杆菌感染诊断及治疗专家意见[J]. *中华儿科杂志*, 2019, 57(9): 663-668.
- [7] 刘华伟, 王晓蕾, 郭元彪, 等. 成都地区成人下呼吸道感染嗜血杆菌感染的研究[J]. *中华检验医学杂志*, 2017, 40(11): 865-870.
- [8] SLACK M P E. A review of the role of *Haemophilus influenzae* in community-acquired pneumonia [J]. *Pneumonia (Nathan)*, 2015, 6(1): 26-43.
- [9] DONG Q L, SHI W, CHENG X P, et al. Widespread of non-typeable *Haemophilus influenzae* with high genetic diversity after two decades use of Hib vaccine in China [J]. *J Clin Lab Anal*, 2020, 34(4): e23145.
- [10] TORUMKUNEY D, CHAIWARITH R, REEC HAIPI-CHITKUL W, et al. Results from the survey of antibiotic resistance (SOAR) 2012-14 in Thailand, India, South Ko-

- rea and Singapore[J]. Antimicrob Chemother, 2016, 71(12):3628.
 - [11] 刘东华,王少敏,胡艳华. 356 例儿童与老年患者呼吸道感染流感嗜血杆菌耐药性对比研究[J]. 临床血液学杂志, 2014, 27(8):679-681.
 - [12] 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.
 - [13] 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):15-31.
 - [14] 胡付品,郭燕,朱德妹,等. 2018 年 CHINET 中国细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2020, 20(1):1-10.
 - [15] 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.
 - [16] 胡付品,郭燕,朱德妹,等. 2020 年 CHINET 中国细菌耐药监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2021, 21(4):377-387.
 - [17] 胡付品. CHINET 中国细菌耐药监测结果(2021 年 1—12 月)[EB/OL]. (2022-02-11)[2022-02-18]. <http://www.chinets.com>.
 - [18] FARRELL D J, MORRISSEY I, BAKKER S, et al. Global distribution of TEM-1 and ROB-1 beta-lactamases in *Haemophilus influenzae* [J]. J Antimicrob Chemother, 2005, 56(4):773-776.
 - [19] STRAKER K, WOOTTON M, SIMM A M et al. Cefuroxime resistance in non-beta-lactamase *Haemophilus influenzae* is linked to mutations in *ftsI* [J]. J Antimicrob Chemother, 2003, 51(3):523-530.
 - [20] 秦惠宏,王春,潘芬,等. 儿童分离流感嗜血杆菌的耐药性及 β -内酰胺酶基因分型[J]. 临床检验杂志, 2019, 37(1):48-50.
 - [21] 马玉帅,陈蕊,赵颖,等. 不可分型流感嗜血杆菌致病机制及耐药[J]. 中国细胞生物学学报, 2020, 42(2):379-384.
 - [22] SAKATA H, ADACHI Y, MOROZUMI M, et al. Invasive *Haemophilus influenzae* infections in children in Kamikawa subprefecture, Hokkaido, Japan, 2006—2015: the effectiveness of *H. influenzae* type b vaccine [J]. J Infect Chemother, 2017, 23(7):459-462.
 - [23] WHITTAKER R, ECONOMOPOULOU A, DIAS J G, et al. Epidemiology of invasive *Haemophilus influenzae* disease, Europe, 2007—2014 [J]. Emerg Infect Dis, 2017, 23(3):396-404.
 - [24] YANG Y, YANG Y, SCHERPBIER R W, et al. Coverage of *haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine for children in mainland china: systematic review and meta-analysis [J]. Pediatr Infect Dis J, 2019, 38(3):248-252.
- (收稿日期:2022-03-30 修回日期:2022-09-30)
-
- (上接第 2915 页)
- 蛋白 C 末端片段水平在老年心力衰竭并发肾损伤患者中的临床意义[J]. 中国急救医学, 2019, 39(7):629-632.
- [10] 唐敏娜,胡嘉禄,颜彦. 去肾神经术(RD)对比药物治疗急性心梗(AMI)后心衰(HF)大鼠的疗效及机制[J]. 复旦学报(医学版), 2019, 46(5):584-591.
 - [11] MASCOLO A, DI MAURO G, CAPPETTA D, et al. Current and future therapeutic perspective in chronic heart failure[J]. Pharmacol Res, 2022, 175(1):106035.
 - [12] TEMPLETON E M, CAMERON V A, PICKERING J W, et al. Emerging microRNA biomarkers for acute kidney injury in acute decompensated heart failure[J]. Heart Fail Rev, 2021, 26(5):1203-1217.
 - [13] 黄信顺,卢建勇,林英忠,等. 心力衰竭新型生物学标志物的研究进展[J]. 山东医药, 2019, 59(4):102-105.
 - [14] 禹海文,董炎炎,党瑜华. T 细胞免疫球蛋白和黏蛋白结构域蛋白-3 对慢性心力衰竭患者 T 细胞功能的调控作用[J]. 中华医学杂志, 2020, 100(17):1315-1319.
 - [15] WEN Y, YAN H R, WANG B, et al. Macrophage heterogeneity in kidney injury and fibrosis[J]. Front Immunol, 2021, 20(12):681-748.
 - [16] DOMINIK E, ALBERTO P, AKIRA T, et al. CD73 contributes to anti-inflammatory properties of afferent lymphatic endothelial cells in humans and mice[J]. Eur J Immunol, 2021, 51(1):231-246.
 - [17] 吕彬,刘潇,谭旺晓,等. 炎性级联反应在心肌梗死发展过程中的作用及药物治疗研究[J]. 天津中医药大学学报, 2021, 40(4):424-430.
 - [18] 宋莹,姜琳,陈艳,等. 高密度脂蛋白胆固醇水平对冠状动脉病变严重程度及介入治疗预后的影响[J]. 中华心血管病杂志, 2020, 48(2):123-129.
 - [19] 王征宇,彭志清,相建峰,等. 血管介入诊疗中对对比剂使用后急性肾损伤的发生及预测[J]. 中华医学杂志, 2021, 101(19):1421-1426.
 - [20] YOSHITOMI R, NAKAYAMA M, SAKOH T, et al. High neutrophil/lymphocyte ratio is associated with poor renal outcomes in Japanese patients with chronic kidney disease [J]. Ren Fail, 2019, 41(1):238-243.
 - [21] KANBAY M, SOLAK Y, UNAL H U, et al. Monocyte count/HDL cholesterol ratio and cardiovascular events in patients with chronic kidney disease [J]. Int Urol Nephrol, 2014, 46(8):1619-1625.
 - [22] 何婧瑜,赵芯晨,翟文亮,等. 中性粒细胞与高密度脂蛋白胆固醇比值对老年高血压合并心力衰竭患者的预测价值[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2022, 24(1):4-7.
- (收稿日期:2022-05-09 修回日期:2022-09-30)