

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.09.010

· 论 著 ·

儿童侵袭性流感嗜血杆菌感染临床特征及预后研究

丁淑贤, 艾奎, 边俊梅 (武汉市第三医院, 武汉 430074)

[摘要]目的:探讨儿童侵袭性流感嗜血杆菌感染临床特征及预后。方法:回顾性分析我院 2010 年 1 月至 2020 年 1 月收治的 168 例儿童侵袭性流感嗜血杆菌感染患儿临床资料,包括一般资料、临床表现、实验室检查指标、药敏试验结果及治疗转归情况,比较有无发生化脓性脑膜炎患儿相关临床指标水平。结果:168 例患儿中,男 100 例,女 68 例,年龄 1.50(0.50, 3.50)岁。合并发热症状 164 例,其中高热 78 例。168 例患儿同时进行血和脑脊液培养 80 例,其中血和脑脊液培养阳性率分别为 27.50%(22/80)和 52.50%(42/80)。168 例患儿中,培养 164 株菌株完成药敏试验,其中产生 β -内酰胺酶 44 株,氨苄西林耐药 74 例;全部菌株均对美罗培南、左氧氟沙星及头孢曲松敏感。单一抗菌药物治疗 74 例,两种抗菌药物治疗 46 例,三种及以上抗菌药物治疗 48 例。所有化脓性脑膜炎患儿中,流感嗜血杆菌培养阳性亚组脑脊液白细胞(WBC)水平高于阴性亚组($P<0.05$)。化脓性脑膜炎患儿病程、入院时/峰值 C 反应蛋白(CRP)及降钙素原(PCT)水平均高于非化脓性脑膜炎患儿($P<0.05$)。同时,合并化脓性脑膜炎患儿病情好转比例低于未合并患儿($P<0.05$)。Logistic 回归分析结果显示,入院时/峰值 CRP 及 PCT 水平均为化脓性脑膜炎的独立影响因素($P<0.05$)。结论:儿童侵袭性流感嗜血杆菌感染易引起脑膜炎和肺炎,其中脑膜炎患儿死亡风险更高,预后更差。同时,可将第三代头孢菌素作为治疗推荐药物。

[关键词]儿童;流感嗜血杆菌感染;特征;治疗;预后

[中图分类号]R446.5

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2023)09-0038-04

Clinical Characteristics and Prognosis of Invasive *Haemophilus Influenzae* Infection in Children

Ding Shuxian, Ai Kui, Bian Junmei (Wuhan Third Hospital, Wuhan 430074, China)

[Abstract] **Objective:** To probe into the clinical characteristics and prognosis of invasive *Haemophilus influenzae* infection in children. **Methods:** Retrospective analysis was performed on clinical data of 168 children with invasive *H. influenzae* infection admitted into our hospital from Jan. 2010 to Jan. 2020, including general information, clinical manifestations, laboratory examination parameters, drug sensitivity test results and treatment outcomes. Subsequently, clinical indicators were compared between children with and without purulent meningitis. **Results:** Among the 168 cases, there were 100 males and 68 females, with the age of 1.50 (0.50, 3.50) years. Fever symptoms were present in 164 cases, with 78 cases of high fever. Blood and cerebrospinal fluid cultures were performed simultaneously in 80 cases, with positive rates of 27.50% (22/80) and 52.50% (42/80), respectively. Out of the 168 cases, drug sensitivity test was completed for 164 strains, and 44 strains produced β -lactamase, and 74 cases were resistant to ampicillin. All strains were sensitive to meropenem, levofloxacin and ceftriaxone. Single antimicrobial therapy was given to 74 cases, dual antimicrobial therapy to 46 cases, and three or more antimicrobial therapy to 48 cases. In all children with purulent meningitis, the level of cerebrospinal fluid white blood cell count (WBC) in *H. influenzae* culture positive subgroup was higher than that in negative subgroup ($P<0.05$). The admission/peak levels of C-reactive protein (CRP) and procalcitonin (PCT) in children with purulent meningitis were higher than those in children without purulent meningitis ($P<0.05$). Meanwhile, the proportion of improvement in children with purulent meningitis was lower than that without purulent meningitis ($P<0.05$). Logistic regression analysis showed that admission/peak levels of CRP and PCT were independent influencing factors for purulent meningitis ($P<0.05$). **Conclusion:** Meningitis and pneumonia are more likely to occur in children with invasive *H. influenzae* infection, and these children with meningitis possess higher risk of death and worse prognosis. Additionally, the third generation cephalosporin can be used as the recommended drug for treatment.

[Keywords] children; *Haemophilus influenzae* infection; characteristics; treatment; prognosis

流感嗜血杆菌是儿童社区获得性肺炎、急性中耳炎及细菌性阴道炎主要病原菌之一,可侵袭入血诱发脓毒症、化脓性脑膜炎等多种严重感染性疾病^[1-2]。侵袭性流感嗜血杆菌感染是由无菌区域分离到流感嗜血杆菌,临床症状较严重,且多合并颅内感染,该类患儿具有病死率和后遗症发生率较高的特点^[3-4]。目前,国内针对侵袭性流感嗜血杆菌感染的报道较少。本研究回顾性

分析我院 2010 年 1 月至 2020 年 1 月收治的 168 例流感病毒继发社区获得性肺炎患儿临床资料,旨在探讨儿童侵袭性流感嗜血杆菌感染临床特征及治疗转归情况。

1 资料和方法

1.1 一般资料

回顾性分析我院 2010 年 1 月至 2020 年 1 月收治的

作者简介:丁淑贤(1968.10-),女,大学本科,副主任医师,主要从事儿科临床工作,E-mail: dsxwh1968@tom.com。

通信作者:边俊梅(1967.11-),女,大学本科,主任医师,主要从事儿科临床工作,E-mail: 1012449894@qq.com。

168 例侵袭性流感嗜血杆菌感染患儿临床资料,均经无菌来源标本培养证实感染侵袭性流感嗜血杆菌,同时临床检查、治疗及随访资料完整。本研究设计方案符合《赫尔辛基宣言》要求,且患儿家长均已签署知情同意书。

1.2 方法

查阅电子病历记录患儿一般资料、临床表现、实验室检查结果、药敏试验结果、治疗及预后情况。侵袭性流感嗜血杆菌鉴定标准:呈透明或半透明、扁平、湿润的露滴状形态,革兰染色属于阴性小杆菌,并通过 Vitek 系统 NH 卡进行最终鉴定。药敏试验均根据美国临床实验室标准化协会(CLSI)制定 M100S23 版标准进行评价,采用纸片扩散法,质控菌株为 ATCC 49247^[5]。

1.3 统计学方法

应用 SPSS 18.0 统计学软件,正态性评估采用 Kolmogorov-Smirnov 检验,其中符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用独立样本 *t* 检验;非正态分布计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,采用 Mann-Whitney *U* 检验;计数资料以百分率表示,采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法,多因素分析采用 Logistic 回归模型。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

168 例患儿中,男 100 例,女 68 例,年龄 1.50(0.50, 3.50)岁,包括新生儿 4 例。根据发病季节划分,冬季 52 例,春季 42 例,夏季 34 例,秋季 40 例。合并基础疾病 40 例,其中急性淋巴细胞白血病(ALL)16 例,急性早幼粒细胞白血病(APL)2 例,颅骨骨折 8 例,先天性心脏病 6 例,空肠破裂 4 例,重症手足口病 4 例,EB 病毒感染 4 例。出现感染症状至住院或标本送检时间 3.0(1.0, 8.0)d。根据感染类型划分,社区获得性感染 164 例,院内获得性感染 4 例,其中院内获得性感染均为化疗导致。

2.2 临床症状

168 例患儿中,发热 164 例,体温 $(39.27 \pm 1.40)^\circ\text{C}$,其中高热 78 例;体温正常 4 例,均为新生儿血流感染。存在明确感染灶 150 例,其中单个和多个感染灶分别为 138 例和 12 例。单个感染灶包括脑膜 65 例,肺部 54 例,皮肤软组织 8 例,支气管炎 3 例,化脓性扁桃体炎 3 例,急性喉炎 3 例,关节腔感染 2 例。

2.3 实验室检查指标

168 例患儿的血 WBC 基线水平为 $(15.82 \pm 7.96) \times 10^9/\text{L}$,治疗过程中 WBC 最大值 $(20.51 \pm 9.32) \times 10^9/\text{L}$;中性粒细胞基线水平为 $(11.32 \pm 6.84) \times 10^9/\text{L}$,治疗过程中中性粒细胞计数最大值 $(14.17 \pm 7.70) \times 10^9/\text{L}$ 。146 例患儿检测 C 反应蛋白(CRP)水平,基线水平为 69.0(27.3, 184.9)mg/L,其中高于正常值上限共 128 例;148 例患儿检测降钙素原

(PCT)水平,基线水平为 1.6(0.3, 13.1)μg/L,其中高于正常值上限共 106 例。168 例患儿中,同时进行血和脑脊液培养 80 例,其中血和脑脊液培养阳性率分别为 27.50%(22/80)和 52.50%(42/80)。血培养阳性患儿进展形成颅内感染比例为 35.62%(52/146),其中脑脊液培养阳性和阴性分别为 22 例、30 例,血和痰培养均为阳性 18 例,胸水培养阳性 2 例。脑脊液培养阳性的 42 例患儿中,脑脊液 WBC 水平正常 6 例,见表 1。

表 1 血和脑脊液培养结果 例

血培养	脑脊液培养		未行腰穿	合计
	阳性	阴性		
阳性	22	38	86	146
阴性	20	0	2	22
合计	42	38	88	168

2.4 药敏试验结果

96 例患儿在标本送检前 7 d 均未接受抗菌药物治疗,72 例患儿接受抗菌药物治疗,包括头孢菌素 30 例,青霉素类 12 例,头孢菌素+青霉素类 6 例,大环内酯类 4 例,头孢菌素+大环内酯类 6 例,碳青霉烯类 8 例,克林霉素 6 例。168 例患儿中,培养 164 株菌株完成药敏试验,其中产生 β -内酰胺酶 44 株,氨苄西林耐药 74 例;全部菌株均对美罗培南、左氧氟沙星及头孢曲松敏感。药敏试验结果见表 2。4 例院内感染患儿菌株 β -内酰胺酶均为阴性,并对氨苄西林敏感。168 例患儿中,无菌标本均未检测其他病原体,痰培养中 6 例检测到其他条件致病菌生长,其中肺炎链球菌和金黄色葡萄球菌各 3 例。

表 2 药敏试验结果 株

抗菌药物	菌株数	敏感	正常	耐药
氨苄西林	154	70	10	74
氨苄西林/舒巴坦	90	72	0	18
头孢呋辛	160	114	6	40
头孢噻肟	134	126	4	4
头孢曲松	130	124	6	0
阿奇霉素	116	94	0	22
复方磺胺甲噁唑	124	36	0	88
美罗培南	104	104	0	0
左氧氟沙星	120	120	0	0

2.5 治疗及转归情况

168 例患儿入院后均接受抗菌药物治疗。接受单一抗菌药物治疗 74 例,包括头孢菌素、阿莫西林/克拉维酸钾、哌拉西林/他唑巴坦、美罗培南及亚胺培南。接受两种抗菌药物治疗 46 例,包括美罗培南+万古霉素或利奈唑胺 10 例,青霉素类+头孢菌素 8 例,两种头孢菌素序贯使用 8 例,头孢菌素或青霉素类+碳青霉烯类 8 例,头孢菌素+大环内酯类 6 例,头孢菌素联+万古霉素 6 例。接受 3 种抗菌药物治疗 48 例,其中含 β -内酰胺类抗菌药物 36 例。168 例患儿中,接受抗菌药物治疗中包括头孢曲松/头孢噻肟仅 46 例。

168 例患儿抗菌药物治疗时间为 (17.42 ± 2.06) d,

其中进入重症监护病房 (ICU) 28 例。接受丙种球蛋白治疗 30 例,接受呼吸机辅助治疗 16 例。住院时间 17 (1~53) d。治愈出院 140 例,出现后遗症 30 例,其中癫痫、硬膜下积液、脑积水及面瘫分别为 10 例、14 例、4 例、2 例。

2.6 有无合并化脓性脑膜炎患儿临床指标比较

合并化脓性脑膜炎患儿中流感嗜血杆菌培养阳性亚组脑脊液 WBC 水平高于阴性亚组 ($P<0.05$), 阳性和

阴性亚组脑脊液葡萄糖和蛋白质水平比较差异无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 3。

合并化脓性脑膜炎患儿病程、入院时/峰值 CRP 及 PCT 水平均高于未合并化脓性脑膜炎患儿 ($P<0.05$)。同时,合并化脓性脑膜炎患儿病情好转比例低于未合并患儿 ($P<0.05$)。Logistic 回归分析结果显示,入院时/峰值 CRP 及 PCT 水平均为合并化脓性脑膜炎的独立影响因素 ($P<0.05$)。见表 4、表 5。

表 3 合并化脓性脑膜炎患儿流感嗜血杆菌培养阳性和阴性亚组临床指标比较

组别	例数	脑脊液 WBC ($\times 10^6/L$)	脑脊液葡萄糖/(g/L)	脑脊液蛋白质/(mg/L)
阳性	42	1 900(150,3 900)	0.4(0.1,2.5)	1 810(540,2 620)
阴性	30	106(7,1 100)	1.2(0.1,2.8)	240(270,1 810)
Z		2.23	0.37	1.05
P		<0.05	>0.05	>0.05

表 4 有无合并性脑炎患儿临床指标比较

组别	例数	年龄/岁	病程/d	体温/ $^{\circ}C$	入院前抗菌药物使用时间/d	基线 CRP/(mg/L)	峰值 CRP/(mg/L)	PCT/($\mu g/L$)	住院时间/d	好转/例(%)
合并	72	1.4(0.5,3.0)	2.0(1.0,5.0)	39.30 $\pm$ 0.87	0(0,1.0)	142.0(50.0,210.0)	170.0(70.0,220.0)	10.4(1.2,33.0)	22.01 $\pm$ 11.87	49(68.05)
未合并	96	1.9(0.7,3.5)	5.0(2.0,6.0)	39.16 $\pm$ 0.95	0(0,1.5)	27.0(8.0,9.0)	40.0(10.0,70.0)	0.5(0.2,1.4)	13.76 $\pm$ 8.95	93(96.88)
Z		1.33	2.27	0.35	0.67	4.17	4.89	5.03	1.47	8.34
P		>0.05	<0.05	>0.05	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05	>0.05	<0.05

表 5 Logistic 回归分析

指标	B	SE	Wald χ^2	HR	95%CI	P
基线 CRP 水平	1.21	0.65	6.83	2.23	1.09~5.75	<0.05
峰值 CRP 水平	1.43	0.79	5.80	2.75	1.11~4.38	<0.05
PCT	1.73	0.54	7.91	3.98	1.21~8.10	<0.05

3 讨论

本研究结果显示,侵袭性流感嗜血杆菌感染多见于婴幼儿,不同季节均有发病,且多存在基础疾病,与既往欧美学者报道结果一致^[6]。流感嗜血杆菌是一种条件致病菌,人是其唯一宿主,主要定植于鼻咽部,该类细菌无法在体外长期生存,故难以经环境引起感染^[7]。本研究患儿社区获得性感染共 164 例,而院内获得性感染仅 4 例,均因化疗导致。有研究^[8]显示,粒细胞缺乏是鼻咽部定植流感嗜血杆菌侵袭入血导致机体感染主要原因,提示各种原因引起的免疫功能低下状态较易发生侵袭性流感嗜血杆菌感染。EB 病毒感染、手足口病感染后发生侵袭性流感嗜血杆菌感染,可能与咽喉部病毒感染后黏膜完整性被破坏致流感嗜血杆菌侵入儿童血液有关。

本研究纳入的流感嗜血杆菌感染患儿中,大部分存在明确感染病灶,以化脓性脑膜炎和肺炎最常见,与既往研究^[9]结果相符。流感嗜血杆菌属于呼吸道来源病原菌,自呼吸道或相邻器官入侵的可能性较大。本研究中 8 例患儿可见皮肤软组织感染,在既往报道^[10]中较少见。病原菌感染导致侵袭性疾病中毒症状较明显,本研究纳入患儿主要临床表现为发热,其中高热比例较低;大部分患儿 WBC、CRP 显著升高,且在颅内感染患儿更

高。本研究中化脓性脑膜炎患儿入院时/峰值 CRP 和 PCT 水平均高于非化脓性脑膜炎患儿,化脓性脑膜炎患儿病情好转比例低于非化脓性脑膜炎患儿。Logistic 回归分析结果显示,入院时/峰值 CRP 及 PCT 水平均为化脓性脑膜炎的独立影响因素 ($P<0.05$),进一步证实颅内感染患儿存在更强烈的全身炎症反应且预后更差。此外,化脓性脑膜炎患儿中流感嗜血杆菌培养阳性亚组脑脊液 WBC 水平高于阴性亚组,但阳性和阴性亚组脑脊液葡萄糖和蛋白质水平比较差异无统计学意义,与国外相关研究^[11]结果一致。

既往对于侵袭性流感嗜血杆菌感染患儿多采用氨苄西林治疗,但近年来耐药率呈逐渐增高趋势,西方国家报道对氨苄西林耐药率可>20%,而在日本和韩国接近 70%,对氨苄西林/舒巴坦和阿莫西林/克拉维酸耐药率>30%,故推荐头孢曲松和头孢噻肟作为首选治疗药物^[12-13]。本研究药敏试验结果显示,侵袭性流感嗜血杆菌感染对氨苄西林和氨苄西林/舒巴坦耐药率分别达 48%和 20%,低于既往报道结果^[14],可能与本研究菌株来源时间跨度较长有关,近年来流感嗜血杆菌对这两种药物耐药率呈逐年上升趋势,但对于头孢曲松和头孢噻肟仍具有高度敏感性。

本研究纳入患儿大部分流感嗜血杆菌培养阳性,与多数个体在标本采集前未接受抗菌药物或高度敏感抗菌药物治疗有关,其中血培养和脑脊液培养阳性患儿颅内感染发生率与其他病原体引起颅内感染发生率接近。血培养流感嗜血杆菌感染阴性患儿中脑脊液培养阳性 22 例,主要与此类患儿标本采集前应用敏感抗菌药物有关。同时,部分患儿尽管行血培养前未使用抗菌药物,

但脑脊液样本采集较晚,腰穿前已接受多种抗菌药物治疗。流感嗜血杆菌感染性死亡在西方发达国家主要因脑膜炎导致,而在发展中国家则多见于肺炎,本研究死亡患儿多因化脓性脑膜炎导致,病死率仍低于相关文献报道^[15-16]。提示通过早期准确诊断及敏感抗菌药物治疗有助于改善患儿临床预后。

本研究的局限:(1)属于单中心回顾性报道,结论可能存在偏倚;(2)未能进行菌株血清分型,无法分析菌株型别与侵袭性流感嗜血杆菌感染临床症状的相关性。

综上所述,儿童侵袭性流感嗜血杆菌感染患儿易合并脑膜炎和肺炎,其中合并脑膜炎者死亡风险更高,预后更差。同时,可将第三代头孢菌素作为治疗推荐药物。

参考文献:

- [1] KAUR R, MORRIS M, PICHICHERO M E. Epidemiology of acute otitis media in the postpneumococcal conjugate vaccine era [J]. Pediatrics, 2017, 141(3): 807-814.
- [2] LI J P, HUA C Z, SUN L Y, et al. Epidemiological features and antibiotic resistance patterns of *Haemophilus influenzae* originating from respiratory tract and vaginal specimens in pediatric patients [J]. J Pediatr Adolesc Gynecol, 2017, 30(6): 626-631.
- [3] WAHL B, O' BRIEN K L, GREENBAUM A, et al. Burden of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type B disease in children in the era of conjugate vaccines: global, regional, and national estimates for 2000-2015 [J]. Lancet Glob Health, 2018, 6(7): e744-e757.
- [4] TASNG R S W, SHUEL M, WHYTE K, et al. Antibiotic susceptibility and molecular analysis of invasive *Haemophilus influenzae* in Canada, 2007 to 2014 [J]. J Antimicrob Chemother, 2017, 72(5): 1314-1319.
- [5] 中华医学会儿科学分会感染学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童肺炎链球菌性疾病诊治与防控建议[J]. 中华儿科杂志, 2018, 56(8): 564-570.
- [6] TAKESHITA K, ISHIWADA N, TAKEUCHI N, et al. *Haemophilus influenzae* type B capsular polysaccharide antibody levels in Japanese young patients with hematological malignancies and asplenia [J]. J Infect Chemother, 2020, 10(5): S1341.
- [7] LANGEREIS J D, DE JONGE M I. Unraveling *Haemophilus influenzae* virulence mechanisms enable discovery of new targets for antimicrobials and vaccines [J]. Curr Opin Infect Dis, 2020, 33(3): 231-237.
- [8] SOSA M D, ZABALA C, PARDO L, et al. *Haemophilus influenzae* type B invasive infections in children hospitalized between 2000 and 2017 in a pediatric reference hospital (PRH) [J]. Heliyon, 2020, 6(3): e03483.
- [9] LEON M E, KAWABATA A, NAGAI M, et al. Epidemiologic study of *Haemophilus influenzae* causing invasive and non-invasive disease in Paraguay (1999-2017) [J]. Enferm Infecc Microbiol Clin, 2020, 17(3): S213.
- [10] 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.
- [11] NING G, WANG X, WU D, et al. The etiology of community-acquired pneumonia among children under 5 years of age in mainland China, 2001-2015: a systematic review [J]. Hum Vaccin Immunother, 2017, 13(11): 2742-2750.
- [12] BUTLER D F, MYERS A L. Changing epidemiology of *Haemophilus influenzae* in children [J]. Infect Dis Clin North Am, 2018, 32(1): 119-128.
- [13] HELIODORO C I M, BETTENCOURT C R, BAJANCA-LAVADO M P, et al. Molecular epidemiology of invasive *Haemophilus influenzae* disease in Portugal: an update of the post-vaccine period, 2011-2018 [J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2020, 14(3): 711-716.
- [14] MAGUIRE J E, BEARD F, MEDER K, et al. Australian vaccine preventable disease epidemiological review series: invasive *Haemophilus influenzae* type B disease, 2000-2017 [J]. Commun Dis Intell, 2020, 17(2): 44-52.
- [15] ROY CHOWDHURY S, BHARADWAJ S, CHANDRAN S. Fatal, fulminant and invasive non-typeable *Haemophilus influenzae* infection in a preterm infant: a reemerging cause of neonatal sepsis [J]. Trop Med Infect Dis, 2020, 5(1): 30-38.
- [16] RICCI S, CANESSA C, LODI L, et al. Invasive *Haemophilus influenzae* type b disease in the post hexavalent era: ten years of molecular surveillance in tuscany [J]. Pediatr Infect Dis J, 2020, 39(4): 294-297.

(编辑:邓境)

(收稿日期:2021-12-13 修回日期:2022-02-23)

• 编者 • 作者 • 读者 •

本刊特别欢迎各类基金课题论文

为了鼓励作者将基金课题(包括国家自然科学基金、国家各部委及各省、市、自治区级的各种基金)产生的论文投到《儿科药理学杂志》发表,以进一步提高本刊的学术水平,由上述基金课题产生的论文将在本刊优先发表,同时对

该基金课题产生的研究性论文给予优厚稿酬。基金项目稿件需附基金课题文件复印件并在文中注明基金名称及编号,否则无效。热忱欢迎广大作者投稿。投稿网址: <http://www.ekyxxz.com.cn>。