

综上所述,建议地中海贫血产前诊断的诊断策略:首先应严格按照地中海贫血筛查到诊断的步骤对可疑的夫妇进行检查,胎儿的地中海贫血基因检查结果应结合其父母的基因结果综合分析。特别是存在父母一方存在检测结果与临床表型不吻合的情况或胎儿结果不符合遗传学规律时,需应用基因测序等方法进一步检测,联合应用多种方法进行确诊,避免漏诊、误诊,从而避免重型地中海贫血患儿的出生。这对减缓社会压力和实现优生优育具有重要的意义。

参考文献

[1] 李继慧,覃运荣,梁毅.地中海贫血的实验室分子诊断技术研究进展[J].分子诊断与治疗杂志,2018,10(3):202-205.  
 [2] 梁一丹,龙桂芳.对导致地中海贫血基因诊断误诊罕见基因型的探讨[J].中国优生与遗传杂志,2014,22(10):4-6.  
 [3] MARTIN A, THOMPSON A A. Thalassemias[J]. Pediatr Clin North Am, 2013, 60(6):1383-1391.  
 [4] 靳旺杰,李莉艳,钟梅,等. 102 例罕见珠蛋白生成障碍性贫血基因突变测序分析[J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(15):2019-2021.  
 [5] 秦丹卿,王继成,余丽华. 罕见  $\alpha$  地中海贫血 IVS1-116(A

>G)突变一例报告及文献复习[J]. 中华血液学杂志, 2015, 36(9):791-792.  
 [6] 杨金玲,郑敏.  $\beta$  地中海贫血实验室诊断的研究进展[J]. 中国优生与遗传杂志, 2016, 24(4):7-8.  
 [7] 宋春林,刘正平,陈淑芬,等. 二代高通量测序仪在大规模地中海贫血基因检测的应用价值[J]. 中国医疗设备, 2016, 31(S1):15.  
 [8] HOYER J D, KAUR P, KOZAK E A, et al. Five variants of the  $\beta$ -globin gene without clinical or hematological effects: Hb maryland [ $\beta$  47(CD6) Asp $\rightarrow$  His], Hb kent [ $\beta$  37(C3) Trp $\rightarrow$  Cys], Hb Visayan [ $\beta$  136(H14) Gly $\rightarrow$  Cys], Hb cutlerville [ $\beta$  138(H16) Ala $\rightarrow$  Val] and Hb hornchurch [ $\beta$  43(CD2) Glu $\rightarrow$  Lys][J]. Hemoglobin, 2008, 32(5):471-477.  
 [9] 莫桂玲,胡朝晖,张玲,等. 我国罕见异常血红蛋白突变型 [ $\beta$ 43(CD2)Glu $\rightarrow$ Lys]分析[J]. 国际检验医学杂志, 2010, 31(9):918-919.  
 [10] ZHAO Y, HUANG L Y, JIANG F, et al. Hb hornchurch [ $\beta$ 43(CD2)Glu $\rightarrow$  Lys; HBB; c. 130G>A] compromises the molecular diagnosis of beta-thalassemia in a Chinese family[J]. Hemoglobin, 2017, 41(4/6):274-277.

(收稿日期:2019-03-20 修回日期:2019-06-02)

## 深圳松岗地区儿童下呼吸道流感嗜血杆菌感染特点分析

金 璜<sup>1</sup>, 陆 灿<sup>1</sup>, 杨元好<sup>1</sup>, 叶永灿<sup>2</sup>

(深圳市宝安区松岗人民医院:1. 检验科;2. 儿内科,广东深圳 518105)

**摘要:**目的 了解松岗地区儿童下呼吸道流感嗜血杆菌感染的特点。方法 对 2015—2017 年就诊儿童合格痰培养流感嗜血杆菌阳性数据进行统计分析。结果 3 年来儿童下呼吸道感染流感嗜血杆菌检出率最高为 3、4 或 5 月,随后检出率减低;流行菌株以 II 型生物型为主(49.6%),其次为 III 型(30.8%),无 VIII 型菌株,其他型比较少。该菌种单独感染率为 58.3%,合并卡他莫拉菌感染占 17.8%,合并肺炎链球菌感染占 13.9%,合并肺炎克雷伯菌 4.5%,合并铜绿假单胞菌 2.0%,合并金黄色葡萄球菌 2.5%。细菌  $\beta$ -内酰胺酶产酶率为 44.7%,氨苄西林的耐药率为 45.8%,头孢唑啉与头孢克洛的耐药率分别为 35.5%和 36.4%,头孢噻肟、氧氟沙星未见耐药株。结论 深圳松岗地区儿童下呼吸道流感嗜血杆菌感染常见,且呈明显的季节性分布,一般从 2 月开始上升,到 3、4 或 5 月达到峰值,随后开始下降维持低检出率。流行株主要为 II 型,其次为 III 型,无 VIII 型菌株。菌株单独感染为主,合并卡他莫拉菌,肺炎链球菌感染比较常见。 $\beta$ -内酰胺酶产酶率、氨苄西林及头孢二代药物耐药率都较高,头孢三代及氟喹诺酮类未见耐药株。

**关键词:**儿童下呼吸道感染; 流感嗜血杆菌;  $\beta$ -内酰胺酶

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2019.21.030

**中图法分类号:**R378.2+3

**文章编号:**1673-4130(2019)21-2679-04

**文献标识码:**B

流感嗜血杆菌是一类革兰阴性短小杆菌,多形态性,无鞭毛无芽孢,可有荚膜,在呼吸道定植可达 50%,可引起全身多部位的感染。局部可致中耳炎、鼻窦炎、乳突炎、会厌炎、泌尿生殖道和皮肤软组织感染等。全身可致急性肺炎、脑膜炎、关节炎、骨髓炎、

心内膜炎及败血症等,甚至婴幼儿泪囊炎等也可分离到此菌<sup>[1]</sup>。儿童因其特别的生理免疫机能为该菌的普遍易感人群<sup>[2]</sup>。为了解其流行特点,本文对深圳松岗地区 2015—2017 年儿童痰培养结果进行回顾性总结分析。

## 1 资料和方法

**1.1 研究对象** 收集 2015—2017 年因发烧、呼吸道感染、肺炎等症状前来本院就诊的年龄为 2 月至 10 岁儿童病人(多为住院病人)的痰标本,进行一般细菌培养、鉴定和药物敏感性试验。

**1.2 标本采集** 首先清洁患儿口腔,然后采取拍背刺激咳嗽后,经口腔深插一次性无菌吸痰管(接低压吸引器)负压吸取痰标本,密封保存于该无菌吸痰管中,并于 2 h 内送微生物室。

**1.3 试剂与仪器** 哥伦比亚血琼脂平板、嗜血巧克力琼脂平板、麦康凯琼脂平板、MH 琼脂平板均购自中国广州迪景微生物试剂有限公司;API NH 鉴定条与 ATB HAEMO 手工药敏条均购自法国梅里埃生物公司。质控菌株流感嗜血杆菌 ATCC 49247,药敏结果判读以美国临床和实验室标准协会 2014 年标准及每年更新内容进行判读。

### 1.4 方法

**1.4.1 痰液涂片筛查** 先将痰液涂片进行细胞学镜检筛查,合格的痰标本需符合以下 3 种情况之一:(1)白细胞计数(WBC) $>25/LP$ ,上皮细胞计数(SEC) $<10/LP$ ;(2)WBC $>25/LP$ ,SEC  $10\sim25/LP$ ;(3)WBC $>25/LP$ ,SEC $>10/LP$ 且两者比例 $>2.5:1$ 。

**1.4.2 实验方法** 将痰标本分别接种于哥伦比亚血琼脂平板、嗜血巧克力琼脂平板(富含 X 及 V 因子),麦康凯琼脂平板;然后将平板置于 5%CO<sub>2</sub> 孵育箱内(35℃)18~48 h。待平板菌落长出后观察,将疑似菌落涂片革兰染色油镜下镜检初步判断,用 API NH 卡进行手工鉴定,同时补充以血平板和 MH 平板卫星试

验,并通过吡哌(IND)、尿素酶(URE)、鸟氨酸脱羧酶(ODC)生化反应按照试剂盒说明书判断其型别。用 ATB HAEMO 手工药敏条进行药物敏感性试验。

**1.4.3 菌株  $\beta$ -内酰胺酶的判定** API NH 卡第 1 个微孔为青霉素酶反应孔,变黄为阳性,不变色为阴性,并以头孢硝噻吩纸片法进行确认。

**1.4.4 统计学处理** 利用 Excel 统计软件分析 2015—2017 年痰培养流感嗜血杆菌阳性的数据,剔除同一病人重复分离株。

## 2 结果

**2.1 流感嗜血杆菌检出情况** 2015—2017 年儿童痰培养共分离出 3 679 株流感嗜血杆菌(剔除同一病人重复分离株),全年阳性率分别为 11.4%,16.9%,16.2%;检出高峰期为 3、4 或 5 月。见图 1、表 1。

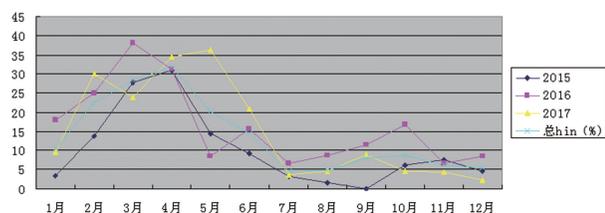


图 1 流感嗜血杆菌随月份分布曲线图

**2.2 流感嗜血杆菌流行型别** 以 II、III 型为流行株,其他型别较少,未检出 VIII 型。见表 2。

**2.3 流感嗜血杆菌感染类型** 以单独感染为主,可合并其他细菌致混合感染。合并细菌常见有肺炎链球菌、卡他莫拉菌等。见表 3。

表 1 2015—2017 年 3 679 例儿童痰培养流感嗜血杆菌阳性检出率情况

月份	2015 年			2016 年			2017 年			总阳性率 (%)
	痰标本 (n)	Hin 阳性 (n)	阳性率 (%)	痰标本 (n)	Hin 阳性 (n)	阳性率 (%)	痰标本 (n)	Hin 阳性 (n)	阳性率 (%)	
1	114	4	3.5	111	20	18.0	62	6	9.7	10.5
2	95	13	13.7	92	23	25.0	80	24	30.0	22.5
3	121	28	27.7	126	48	38.1	147	35	23.8	28.2
4	119	35	31.1	131	41	31.3	157	54	34.4	31.9
5	132	19	14.4	117	10	8.5	130	47	36.2	20.1
6	109	10	9.2	96	15	15.6	77	16	20.8	14.5
7	90	3	3.3	104	7	6.7	109	4	3.7	4.6
8	64	1	1.6	69	6	8.7	151	7	4.6	4.9
9	45	0	0.0	79	9	11.4	123	11	8.9	8.1
10	66	4	6.1	84	14	16.7	112	5	4.5	8.8
11	66	5	7.6	122	8	6.6	90	4	4.4	6.1
12	87	4	4.6	116	10	8.6	86	2	2.3	5.5
合计	1 108	126	11.4	1 247	211	16.9	1 324	215	16.2	15.0

注:Hin 表示流感嗜血杆菌

表 2 2015—2017 年 3 679 例儿童痰培养流感嗜血杆菌生物型别分布[n(%)]

年份	I 型	II 型	III 型	IV 型	V 型	VI 型	VII 型	VIII 型
2015 年	8(6.3)	61(50.0)	45(35.7)	2(1.6)	3(2.4)	2(1.6)	5(4.0)	0(0.0)
2016 年	27(12.8)	101(47.9)	66(31.3)	4(1.9)	4(1.9)	3(1.4)	6(2.8)	0(0.0)
2017 年	15(7.0)	112(52.1)	59(27.4)	5(2.3)	8(3.7)	4(1.9)	12(5.6)	0(0.0)
总计	50(9.0)	274(49.6)	170(30.8)	11(2.0)	15(2.7)	9(1.6)	23(4.2)	0(0.0)

表 3 2015—2017 年 552 株流感嗜血杆菌感染类型

项目	单独感染	合并肺炎链球菌	合并卡他莫拉菌	合并肺炎链球菌与卡他莫拉菌	合并肺炎克雷伯菌	合并铜绿假单胞菌	合并金黄色葡萄球菌
株数(n)	322	77	98	5	25	11	14
比率(%)	58.3	13.9	17.8	0.9	4.5	2.0	2.5

2.4 流感嗜血杆菌耐药谱 氨苄西林 45.8%，复方磺胺 70.6% (最高耐药)，二代头孢类药物头孢呋辛和头孢克洛分别为 35.5%，36.4%。氯霉素、头孢噻肟与氟奎诺酮类药物未见耐药株。见表 4。

表 4 2015—2017 年流感嗜血杆菌的耐药性

抗菌药物名称	耐药株(n)	耐药率(%)
氨苄西林	253	45.8
复方磺胺	390	70.6
阿莫西林/克拉维酸	44	8.0
头孢呋辛	196	35.5
头孢克洛	201	36.4
四环素	11	2.0
氯霉素	0	0.0
头孢噻肟	0	0.0
利福平	0	0.0
氧氟沙星	0	0.0

### 3 讨 论

流感嗜血杆菌致病因子主要为荚膜、菌毛与内毒素等。细菌菌毛黏附人细胞，特异性荚膜多糖抗原能中和机体在感染过程中形成的抗体，并抵抗白细胞吞噬。内毒素是致热源，强致病的菌株还可产生免疫球蛋白 A 蛋白酶，能分解破坏分泌型免疫球蛋白 A。儿童尤其是年龄越小的婴幼儿，各细胞及体液免疫功能发育不完善、呼吸系统鼻毛缺少、鼻黏膜弱、分泌黏液少、纤毛运动排菌力不强、肺弹力组织发育不全等因素，遇气候突变气温变低或空气污染增加，定植的流感嗜血杆菌易发生急性感染，甚至该菌因不易清除而致迁延性不愈或继发性感染。深圳松岗地区流感嗜血杆菌的检出率比较高，年平均水平可达 11%~16%，稍高于相关南方地区儿童流感嗜血杆菌检出率<sup>[3]</sup>，且呈明显的季节性特点：大致从 2 月开始上升，至 3、4 或 4、5 月到达高峰，5 月下旬随着气温的回升开始下降，到暑期气温最高的 7、8、9 月降到最低，

10~12 月维持 1 个较低检出率。这一点与袁翊等<sup>[4]</sup>、杨晓华等<sup>[5]</sup>的研究结果类似。

流感嗜血杆菌流行株本地区主要流行 II 型生物型，其次为 III 型，除 VIII 型未检出之外，其他各型均有不同数量存在，这与北方某些地区流行生物型呈明显的地域性差异<sup>[6]</sup>。WHO 数据表明，全球每年约 330 万 5 岁以下儿童受到 B 型流感嗜血杆菌感染，可致 38~50 万儿童死亡，存活儿童部分可出现严重并发症与残疾<sup>[7]</sup>。实行儿童免疫接种有望降低流感嗜血杆菌的感染率和病死率。

本地区流感嗜血杆菌常见单独感染，合并肺炎链球菌和卡他莫拉菌感染也不少见，同时检出 5 例同时感染社区感染“三联体”细菌，患儿往往病情较严重。该菌还可与肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌、金黄色葡萄球菌等其他细菌致混合感染现象。研究表明儿童大叶性肺炎细菌感染应注意铜绿假单胞菌、肺炎链球菌和流感嗜血杆菌感染的可能<sup>[8]</sup>。细菌结合病毒、支原体、衣原体等病原体感染均不容忽视，否则可能会导致感染迁延不愈。

流感嗜血杆菌 β-内酰胺酶阳性率为 44.7%，这不同于国内南方某些地区<sup>[9]</sup>。检出 6 株 β-内酰胺酶阴性而氨苄西林耐药的菌株。据国内研究人员发现，该机制是因为细菌 ftsI 基因氨基酸位点突变引起青霉素结合蛋白空间构象发生改变，使其对氨苄西林亲和力下降而导致<sup>[10]</sup>。氨苄西林已不能成为该菌的经验性用药，头孢二代药物如头孢呋辛、头孢克洛，磺胺类药物复方磺胺甲噁唑的耐药率分别为 35.5%、36.4%、70.6%，也与有些报道不同<sup>[11]</sup>；头孢呋辛、头孢克洛体外试验的耐药率远高于某些报道<sup>[12]</sup>，可能由于地域不同抗菌药物选择性压力所致，也可能因为某些流感嗜血杆菌虽然没有产生 β-内酰胺酶，但对 β-内酰胺类抗菌药物的敏感性已下降，这些菌株的耐药机理在药敏检测中表现为头孢呋辛、头孢克洛的结果为耐药或者中介而非敏感，其具体原因需进一步探究。所以临床医生还是应参考本地区实验室药敏结果而

谨选此类抗菌药物。头孢噻肟无耐药株,可报告头孢他定、头孢曲松敏感。因氟奎诺酮类抗菌药物影响儿童软骨发育不良且易诱导耐药性,故尽管该类药物无耐药株儿科医生仍一般不考虑选用。所以头孢三代药物可以考虑为首选药物。

总而言之,随着儿童感染性疾病抗感染治疗的发展,长期监测本地区感染病原菌的流行特点及耐药特征,对指导临床合理用药和有效控制抗菌药物耐药性增加意义重大。

参考文献

[1] 杨晓华,谭南,林爱心,等. 婴幼儿泪囊炎病原菌分布及耐药性分析[J]. 国外医药(抗生素分册),2017,38(1):19-22.

[2] 陶琪,李永祥. 学龄前儿童流感嗜血杆菌感染的流行病学特征与耐药性研究[J]. 中国卫生检验杂志,2016,26(14):2114-2117.

[3] 申美静. 儿童呼吸道感染流感嗜血杆菌耐药分析[J]. 吉林医学,2014,35(7):1369-1370.

[4] 袁翔,陈文碧,刘靳波,等. 儿童下呼吸道临床分离菌的分布及耐药性[J]. 中国感染与化疗杂志,2017,17(5):552-557.

[5] 杨晓华,谭南,林爱心,等. 儿童下呼吸道感染病原菌检测结果影响因素的探讨[J]. 国际检验医学杂志,2017,38(10):1327-1328.

[6] 乔海霞,张彦霞,常月立,等. 儿童呼吸道感染嗜血杆菌感染 128 例流行特征分析[J]. 中国实用儿科杂志,2013,28(11):845-847.

[7] 郑东涛. B 型流感嗜血杆菌及其疫苗的研究进展[J]. 临床儿科杂志,2010,28(6):591-593.

[8] 张小宁. 儿童大叶性肺炎病原分析[J]. 内蒙古医学杂志,2017,49(7):786-787.

[9] 李明,周湧,郭文婷,等. 东莞市某医院细菌耐药性监测[J]. 实用预防医学,2017,24(4):497-501.

[10] 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.

[11] 袁飞,王晓青,秦进. 2015 年四川省儿童患者病原菌分布与耐药性监测[J]. 实用医院临床杂志,2017,14(2):44-48.

[12] 杨燕,刘冬梅. 苛养菌在下呼吸道感染患者中的分布与耐药性分析[J]. 国际检验医学杂志,2017,38(13):1861-1863.

(收稿日期:2019-03-06 修回日期:2019-05-18)

• 短篇论著 •

# 苏州西部地区女性人乳头瘤病毒感染情况调查分析\*

温江涛,王芙蓉,朱红楠,严茹红<sup>△</sup>

(南京医科大学附属苏州科技城医院检验科,江苏苏州 215153)

**摘要:**目的 调查苏州西部地区女性感染人乳头瘤病毒的特点及基因型分布状况。方法 运用多重荧光定量 PCR 技术,分析 2 195 例女性患者宫颈脱落细胞携带的 HPV 病毒基因分型和病毒载量分布。结果 2 195 名妇女 HPV 的总感染率为 19.13%(420/2 195),高危型感染率为 14.90%(327/2 195),高危型中单一感染率为 11.07%(243/2 195),多重感染率为 3.83%(84/2 195);进一步分析发现总 HPV 阳性检出率和高危型 HPV 感染阳性检出率均与年龄正相关( $P < 0.05$ )。结论 苏州西部地区女性感染人乳头瘤病毒最常见基因型为 HPV52、HPV16、HPV58 和 HPV39,且其感染率与年龄相关。HPV52、HPV16、HPV58 和 HPV39 型感染者以中、低病毒载量为主,而 HPV51 型感染者以低病毒载量为主。

**关键词:**人乳头瘤病毒; 高危型; 宫颈癌

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2019.21.031

**文章编号:**1673-4130(2019)21-2682-03

**中图法分类号:**R737.33

**文献标识码:**B

宫颈癌是一种常见女性恶性肿瘤。2018 年世界卫生组织国际癌症研究机构数据显示,全球宫颈癌每年新发病例约 57.0 万,死亡病例 31.1 万,其中 90% 病例发生在发展中国家<sup>[1]</sup>。人乳头瘤病毒(HPV)是乳头病毒科病毒,包括 200 多个亚型,其主要侵犯皮

肤及黏膜上皮。根据致癌性的高低,HPV 分为高危型、中危型和低危型<sup>[2-3]</sup>。高危型 HPV 感染易诱发多种恶性肿瘤,如宫颈癌、膀胱癌肉瘤、喉癌等<sup>[4]</sup>。低危型 HPV 感染常常引起湿疣等病变<sup>[5]</sup>。本研究主要分析江苏省苏州西部地区女性 HPV 感染与基因型分布

\* 基金项目:苏州高新区医疗卫生科技计划项目(2016Q001);苏州民生科技关键技术应用研究项目(SS201749)。

<sup>△</sup> 通信作者,E-mail:yrhzh@hotmail.com。

本文引用格式:温江涛,王芙蓉,朱红楠,等. 苏州西部地区女性人乳头瘤病毒感染情况调查分析[J]. 国际检验医学杂志,2019,40(21):