

论著·临床研究

儿童侵袭性肺炎链球菌疾病的临床特征及 药物敏感性多中心研究

王彩云¹ 陈英虎¹ 陈学军² 许红梅³ 景春梅⁴ 邓继岩⁵ 赵瑞珍⁶
邓慧玲⁷ 曹三成⁸ 俞蕙⁹ 王传清¹⁰ 王爱敏¹⁰ 林爱伟¹¹ 王世富¹²
曹清¹³ 王星¹⁴ 张婷¹⁵ 张泓¹⁶ 郝建华¹⁷ 张聪慧¹⁸

(1. 浙江大学医学院附属儿童医院感染科, 浙江 杭州 310052; 2. 浙江大学医学院附属儿童医院实验检验中心, 浙江 杭州 310052; 3. 重庆医科大学附属重庆儿童医院感染科, 重庆 400014; 4. 重庆医科大学附属重庆儿童医院检验科, 重庆 400014; 5. 深圳市儿童医院感染科, 广东 深圳 518038; 6. 深圳市儿童医院检验科, 广东 深圳 518038; 7. 西安市儿童医院感染科, 陕西 西安 710003; 8. 西安市儿童医院检验科, 陕西 西安 710003; 9. 复旦大学附属儿科医院感染科, 上海 201102; 10. 复旦大学附属儿科医院临床检验中心细菌室, 上海 201102; 11. 山东大学齐鲁儿童医院感染科, 山东 济南 250022; 12. 山东大学齐鲁儿童医院检验科, 山东 济南 250022; 13. 上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心感染科, 上海 200127; 14. 上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心检验科, 上海 200127; 15. 上海交通大学医学院附属儿童医院感染科, 上海 200040; 16. 上海交通大学医学院附属儿童医院检验科, 上海 200040; 17. 开封市儿童医院感染科, 河南 开封 475000; 18. 开封市儿童医院检验科, 河南 开封 475000)

[摘要] **目的** 了解儿童侵袭性肺炎链球菌疾病(IPD)的临床特征、分离菌株的药物敏感性及耐药危险因素。**方法** 分析2016年1月至2018年6月共9家三级甲等儿童医院246例IPD住院患儿临床特征及分离菌株的药物敏感性。**结果** 246例IPD患儿中,男122例,女124例;年龄1d至14岁,其中<1岁68例(27.6%),1岁~54例(22.0%),2岁~97例(39.4%),5~14岁27例(11.0%)。脓毒血症性肺炎是最常见的感染类型(58.5%, 144/246),其次为无感染灶血流感染(19.9%, 49/246)、脑膜炎(15.0%, 37/246)。49例(19.9%)患儿有基础疾病,160例(65.0%)有耐药危险因素。患儿所分离的肺炎链球菌菌株对万古霉素、利奈唑胺、莫西沙星及左氧氟沙星敏感率达100%,对厄他培南、氧氟沙星和头孢曲松(非脑膜炎菌株)敏感率达90%;对红霉素(4.2%)、克林霉素(7.9%)和四环素(6.3%)敏感性低。**结论** IPD患儿多见于5岁以下,尤其是2岁以下儿童。部分IPD患儿存在基础疾病,IPD患儿多存在耐药危险因素。脓毒血症性肺炎是最常见的感染类型。IPD患儿所分离的肺炎链球菌菌株对万古霉素、利奈唑胺、莫西沙星、左氧氟沙星、厄他培南和头孢曲松敏感率高。

[中国当代儿科杂志, 2019, 21(7): 644-649]

[关键词] 侵袭性肺炎链球菌疾病; 临床特征; 药物敏感性; 儿童

Clinical characteristics and drug sensitivity in children with invasive pneumococcal disease: a multicenter study

WANG Cai-Yun, CHEN Ying-Hu, CHEN Xue-Jun, XU Hong-Mei, JING Chun-Mei, DENG Ji-Kui, ZHAO Rui-Zhen, DENG Hui-Ling, CAO San-Cheng, YU Hui, WANG Chuan-Qing, WANG Ai-Min, LIN Ai-Wei, WANG Shi-Fu, CAO Qing, WANG Xing, ZHANG Ting, ZHANG Hong, HAO Jian-Hua, ZHANG Cong-Hui. Department of Infectious Disease, Children's Hospital of Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310052, China (Chen Y-H, Email: cyh18@zju.edu.cn)

Abstract: Objective To study the clinical characteristics, drug sensitivity of isolated strains, and risk factors of drug resistance in children with invasive pneumococcal disease (IPD). **Methods** The clinical characteristics and drug sensitivity of the isolated strains of 246 hospitalized children with IPD in nine grade A tertiary children's hospitals from January 2016 to June 2018 were analyzed. **Results** Of the 246 children with IPD, there were 122 males and

[收稿日期] 2019-01-17; **[接受日期]** 2019-05-06

[通信作者] 陈英虎, 男, 博士, 主任医师。Email: cyh18@zju.edu.cn。各协作单位排名第一的作者为本文共同第一作者。

124 females. Their ages ranged from 1 day to 14 years, and among them, 68 (27.6%) patients were less than 1 year old, 54 (22.0%) patients were 1 to 2 years old, 97 (39.4%) patients were 2 to 5 years old, and 27 (11.0%) patients were 5 to 14 years old. Pneumonia with sepsis was the most common infection type (58.5%, 144/246), followed by bloodstream infection without focus (19.9%, 49/246) and meningitis (15.0%, 37/246). Forty-nine (19.9%) patients had underlying diseases, and 160 (65.0%) had various risk factors for drug resistance. The isolated *Streptococcus pneumoniae* strains were 100% sensitive to vancomycin, linezolid, moxifloxacin, and levofloxacin, 90% sensitive to ertapenem, ofloxacin, and ceftriaxone, but had a low sensitivity to erythromycin (4.2%), clindamycin (7.9%), and tetracycline (6.3%).

Conclusions IPD is more common in children under 5 years old, especially in those under 2 years old. Some children with IPD have underlying diseases, and most of the patients have various risk factors for drug resistance. Pneumonia with sepsis is the most common infection type. The isolated *Streptococcus pneumoniae* strains are highly sensitive to vancomycin, linezolid, moxifloxacin, levofloxacin, ertapenem, and ceftriaxone in children with IPD.

[Chin J Contemp Pediatr, 2019, 21(7): 644-649]

Key words: Invasive pneumococcal disease; Clinical characteristics; Drug sensitivity; Child

肺炎链球菌 (*Streptococcus pneumoniae*, Spn) 是引起儿童社区获得性肺炎、新生儿期外脑膜炎及血流感染的主要病原。侵袭性肺炎链球菌疾病 (invasive pneumococcal disease, IPD) 是指从正常无菌部位 (血液、脑脊液、骨髓、胸腹水、外科引流液和 / 或关节腔积液等) 分离到 Spn 的感染性疾病, 常见的有脓毒血症性肺炎、脑膜炎、骨髓炎、胸膜炎、脓毒血症及关节炎等^[1]。5 岁以下儿童, 尤其 2 岁以下婴幼儿 IPD 的发病率、病死率高。脓毒血症性肺炎和脑膜炎是造成重症 IPD 发生和死亡的主要原因^[2]。1999 年、2009 年和 2013 年美国 5 岁以下儿童 IPD 发病率分别是 77/10 万、22/10 万和 10/10 万^[3]。国内 2010 年 <1 岁和 1~4 岁 Spn 所致脑膜炎发病率为 9.21/10 万、5.56/10 万, 死亡率是 0.57/10 万、0.24/10 万^[4]。在抗菌药物广泛使用的背景下, 我国儿科 Spn 耐药问题严峻, 加强对儿童 Spn 的耐药监测尤为重要。本研究收集 2016 年 1 月到 2018 年 6 月全国儿童感染性疾病病原学及细菌耐药监测协作组内 9 家三级甲等儿童医院 IPD 患儿的临床资料, 分析患儿的临床特征、药物敏感性、耐药危险因素及预后等, 旨在为我国儿童 IPD 防治诊疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

全国儿童感染性疾病病原学及细菌耐药监测协作组共 9 家三级甲等儿童医院, 包括重庆医科大学附属重庆儿童医院、深圳市儿童医院、西安市儿童医院、浙江大学医学院附属儿童医院、复旦大学附属儿科医院、山东大学齐鲁儿童医院、

上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心、上海交通大学医学院附属儿童医院及开封市儿童医院。纳入 2016 年 1 月到 2018 年 6 月在这 9 家医院住院的且在正常无菌部位如血液、脑脊液、骨髓、外科引流液、胸腹水、关节腔积液中培养出 Spn 菌株的住院患儿作为研究对象, 患儿均有完整住院病历记录。

1.2 资料收集

由浙江大学医学院附属儿童医院根据目前国内 IPD 情况, 制定统一规范的病例报告表。通过检索各医院实验室信息管理系统, 记录无菌部位培养出 Spn 的患儿病案号, 检索医院电子病历管理系统, 纳入明确诊断为 IPD 的患儿^[1]。通过查阅患儿住院病历档案, 收集下列信息: 发病年龄、性别、发病季节、感染类型、基础疾病、耐药危险因素及预后等。不良结局包括死亡、未愈、自动出院。本研究为多中心回顾性研究。研究方案由浙江大学医学院附属儿童医院制定并经医院伦理委员会批准 (2018-IRB-008)。

1.3 质量控制

各中心填报人员均为参加统一培训的感染专业临床医师。录入资料统一传送至浙江大学附属儿童医院感染科, 由专人负责录入数据库。对存有疑问病例数据, 经与各单位沟通, 核对正确后修订和补充, 最后汇总进行统计分析。

1.4 Spn 菌株的分离鉴定及药物敏感性试验

入院后 48 h 内严格无菌操作采集血液、脑脊液、骨髓、胸腹水、关节腔积液 1~2 mL 注入法国 BioMérieux 公司儿童专用血培养瓶, 置 BACTEC FX 全自动血培养系统增菌培养。取出阳性标本分区划种于含 5% 羊血的哥伦比亚基础琼脂平皿 (法

国 BioMérieux 公司), 于 35℃ 培养箱 5% CO₂ 环境过夜培养。复旦大学附属儿科医院、上海交通大学医学院附属儿童医学中心、上海交通大学附属儿童医院、山东大学附属齐鲁儿童医院的药物敏感性试验采用纸片扩散法(Optochin, OXOID 公司), 而浙江大学医学院附属儿童医院、西安市儿童医院、重庆医科大学附属重庆儿童医院、深圳儿童医院、开封市儿童医院的药物敏感性试验采用自动化仪器法(Vitek Compact, 法国)。药物敏感性试验结果判读参照美国临床和实验室标准化协会(2015)标准进行。肺炎链球菌美国菌种保藏中心(ATCC)49619 为质控菌株。

1.5 统计学分析

采用 WHONET 5.6 软件进行数据录入、整理和统计, 采用 SPSS 19.0 统计软件进行比较分析。计数资料的描述用频数和百分率(%)表示, 率的组间比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 IPD 分布特征及临床特征

共分离 414 株 Spn 菌株, 各医院检出数量如下: 重庆医科大学附属重庆儿童医院 102 株(24.6%), 深圳市儿童医院 68 株(16.4%), 西安市儿童医院 64 株(15.5%), 浙江大学医学院附属儿童医院 55 株(13.3%), 复旦大学附属儿科医院 42 株(10.1%), 山东大学齐鲁儿童医院 32 株(7.7%), 上海交通大学医学院附属儿童医学中心 22 株(5.3%), 上海交通大学医学院附属儿童医院 17 株(4.1%), 开封市儿童医院 12 株(2.9%)。

共纳入病例资料完整的 246 例 IPD 患儿进行分析。其中男 122 例(49.6%), 女 124 例(50.4%), 男女比例为 0.98:1; 起病中位年龄 24 个月(范围 1 d~14 岁), 其中 <1 岁 68 例(27.6%), 1 岁~54 例(22.0%), 2 岁~97 例(39.4%), 5~14 岁 27 例(11.0%)。49 例(19.9%)患儿有基础疾病(慢性肺部疾病、先天性心脏病、糖尿病、接受免疫抑制剂治疗、肾病、肾功能不全或先天性胆道闭锁)。160 例(65.0%)患儿存在耐药危险因素, 其中近 3 个月内使用抗菌药物者 141 例(57.3%)。冬春季 IPD 发病 160 例(65.0%)。见表 1。

患儿主要感染类型为脓毒血症性肺炎(144 例, 58.5%)、无感染灶血流感染(49 例, 19.9%)及脑膜炎(37 例, 15.0%), 见表 1。

2.2 Spn 菌株药物敏感性分析

Spn 菌株对左氧氟沙星、利奈唑胺、万古霉素、莫西沙星敏感率达 100%; 对氧氟沙星、厄他培南的敏感率达 90% 以上; 对红霉素、四环素和克林霉素的敏感率低。Spn 脑膜炎菌株对青霉素敏感率低, 对头孢曲松、头孢噻肟和头孢吡肟敏感率维持在 50% 以上; Spn 非脑膜炎菌株对青霉素、头孢曲松、头孢噻肟和头孢吡肟敏感率维持在 70% 以上。具体药敏试验结果见表 2。

脑脊液来源、血液来源和其他标本来源 Spn 菌株在抗菌药物敏感率上差异无统计学意义(均 $P > 0.05$), 见表 3。

2.3 IPD 转归

本研究所纳入的 246 例 IPD 患儿中, 治愈 154 例(62.6%), 好转 68 例(27.6%), 自动出院 13 例(5.3%), 未愈 8 例(3.3%), 死亡 3 例(1.2%)。

表1 246例IPD患儿临床特征及预后等

项目	例数	构成比 (%)
性别		
男性	122	49.6
女性	124	50.4
年龄		
<1岁	68	27.6
1岁~	54	22.0
2岁~	97	39.4
5~14岁	27	11.0
发病季节		
11月至次年3月	160	65.0
4~10月	86	35.0
感染类型		
脓毒血症性肺炎	144	58.5
无感染灶血流感染	49	19.9
脑膜炎	37	15.0
骨髓炎	2	0.8
关节炎	2	0.8
感染性心内膜炎	1	0.4
其他	11	4.5
疫苗接种	16	6.5
基础疾病		
慢性肺部疾病 ^a	18	7.3
先天性心脏病	8	3.3
糖尿病	7	2.8
接受免疫抑制剂或放疗	6	2.4
肾病、肾功能不全	4	1.6
白血病	3	1.2
先天性胆道闭锁	1	0.4
脑积水	1	0.4
氨基酸代谢异常	1	0.4
耐药危险因素 ^b		
近3个月内使用头孢类抗生素	111	45.1
近3个月内使用青霉素	29	11.8
近3个月内使用大环类脂类抗生素	22	8.9
近3个月内使用碳氢霉烯类抗生素	10	4.1
近3个月内住院史	26	10.6
近3个月内入住重症监护室	19	7.7
预后		
治愈	154	62.6
好转	68	27.6
未愈	8	3.3
死亡	3	1.2
自动出院	13	5.3

注：a示慢性肺部疾病包括支气管肺发育不良、闭塞性细支气管炎、特发性肺纤维化、支气管扩张等；b示多数病例存在一种以上耐药危险因素。

表2 Spn 对各抗菌药物的敏感性分析

抗菌药物	菌株数 (株)	敏感率 (%)	中介率 (%)	耐药率 (%)
红霉素	288	4.2	0.7	95.1
四环素	256	6.3	1.9	91.8
克林霉素	229	7.9	0.4	91.7
复方新诺明	344	23.0	16.0	61.0
青霉素 ^a				
脑膜炎	36	19.4	—	80.6
非脑膜炎胃肠外	253	86.6	12.6	0.8
头孢曲松 ^a				
脑膜炎	24	62.5	29.2	8.3
非脑膜炎胃肠外	206	92.2	6.8	1.0
头孢噻肟 ^a				
脑膜炎	6	83.3	0	16.7
非脑膜炎胃肠外	104	79.8	12.5	7.7
头孢吡肟 ^a				
脑膜炎	12	58.3	33.4	8.3
非脑膜炎胃肠外	75	73.3	20.0	6.7
氧氟沙星	94	98.9	1.1	0
美罗培南	192	43.2	42.2	14.6
厄他培南	202	98.0	1.0	1.0
左氧氟沙星	257	100	0	0
利奈唑胺	358	100	0	0
万古霉素	410	100	0	0
莫西沙星	181	100	0	0

注：a表示分不同给药折点。—表示无相关信息。

表3 Spn 对抗菌药物敏感率在不同来源标本间的比较
[% (阳性株数 / 检测总株数)]

抗菌药物	血液	脑脊液	其他 ^b	χ^2 值	P值
红霉素	3.9(10/255)	4.0(1/25)	12.5(1/8)	1.443	0.837
四环素	5.7(13/227)	10.0(2/20)	11.1(1/9)	3.635	0.458
克林霉素	8.2(16/195)	3.7(1/27)	14.3(1/7)	1.478	0.830
复方新诺明	23.0(67/291)	19.5(8/41)	33.3(4/12)	5.685	0.224
青霉素	86.8(211/243)	19.4(7/36) ^a	80.0(8/10)	0.595	0.743
头孢曲松	92.0(184/200)	62.5(15/24) ^a	100(6/6)	0.985	0.611
头孢噻肟	78.9(75/95)	83.3(5/6) ^a	100(3/3)	2.435	0.656
头孢吡肟	73.3(55/75)	58.3(7/12) ^a	未监测	1.128	0.569
氧氟沙星	98.8(83/84)	100(6/6)	100(4/4)	0.226	0.893
美罗培南	43.0(74/172)	46.2(6/13)	42.9(3/7)	0.081	0.999
厄他培南	97.8(174/178)	100(17/17)	100(7/7)	1.023	0.906
左氧氟沙星	100(227/227)	100(21/21)	100(9/9)	—	—
利奈唑胺	100(308/308)	100(39/39)	100(11/11)	—	—
万古霉素	100(351/351)	100(45/45)	100(14/14)	—	—
莫西沙星	100(155/155)	100(21/21)	100(5/5)	—	—

注：a表示按脑膜炎给药折点。b示其他标本，包括骨髓、外科引流液、胸腹水、关节腔积液等。

3 讨论

儿童IPD病死率约为5.3%~27.5%，与IPD感染的临床类型相关^[5-8]。全球每年死于Spn感染的儿童人数在70万~100万之间，其中大多数是5岁以下的IPD^[9-10]，多见于发展中国家^[9,11]。Spn耐药是全球性的问题，在亚洲尤为突出。抗菌药物的广泛使用、耐药克隆的传播以及疫苗接种率低可能是高耐药率的主要原因。对我国儿童IPD药物敏感性、耐药危险因素进行监测分析，可为临床合理使用抗菌药物提供理论依据。

本研究中IPD患儿中位年龄为24个月，多为5岁以下，尤其是2岁以下儿童，这可能与低龄儿童免疫系统不成熟有关^[12]。既往研究报道，2岁以下和免疫功能低下是最常见的IPD受累人群^[13-14]。

纳入的246例IPD患儿中，显示脓毒血症性肺炎（58.5%）、无感染灶血流感染（19.9%）、脑膜炎（15.0%）是主要临床感染类型，这与2016年美国主动细菌核心监测项目（ABCs）对全年龄段监测数据^[15]及我国近期一项2012~2017年儿童IPD回顾性研究结果一致^[16]。化脓性骨髓炎、化脓性关节炎、感染性心内膜炎是比较少见的临床感染类型。本组病例中化脓性关节炎患儿2例（0.8%），髋关节和肩关节受累各1例；化脓性骨髓炎2例（0.8%）；感染性心内膜炎1例（0.4%）。

既往研究显示，IPD基础疾病包括解剖结构异常、慢性肺部疾病、先天性心脏病、糖尿病、功能性无脾或外科切除、有症状的人类免疫缺陷病毒感染、免疫抑制状态、先天性免疫功能缺陷等。北美、欧洲国家中，血液肿瘤和存在免疫抑制的患儿发生IPD风险最高^[17]。我国儿童IPD临床回顾性研究中，有基础疾病者占21.3%~23.6%，白血病及近期有外伤或手术病史是最常见的基础疾病^[16,18-19]。本研究中49例（19.9%）患儿有基础疾病，以慢性肺部疾病、先天性心脏病、糖尿病为主，提示应加强具有此类基础病患儿的临床管理，做好疾病预防。有研究显示，先天性心脏病、肾病及肾功能不全、外科手术（先天性心脏病手术、头部外伤手术、内耳植入及脑积水置管引流术）、溺水和严重的头部外伤是IPD的高危因素^[19]。

Spn的耐药问题令人堪忧，分离菌株常对大环

内酯类和 β 内酰胺类抗生素耐药^[16,20]。本研究中对Spn的药物敏感性分析中，未发现万古霉素、利奈唑胺、莫西沙星及左氧氟沙星耐药菌株，对红霉素、克林霉素和四环素的敏感性极低。美国临床和实验室标准协会标准中，青霉素、头孢曲松、头孢噻肟和头孢吡肟均具有脑膜炎和非脑膜炎胃肠外给药折点。本研究中，对脑脊液及其他无菌部位培养出Spn且临床诊断脑膜炎的病例，按照脑膜炎标准判读药物敏感性结果^[1]。青霉素、头孢曲松、头孢噻肟和头孢吡肟对于非脑膜炎病例致病菌株敏感率均高于70%，因此对于大部分Spn引起的非脑膜炎病例的治疗仍具有良好效果；头孢噻肟及头孢曲松的脑膜炎菌株敏感率均高于60%，对于Spn引起的脑膜炎的治疗具有良好效果。

本研究将分离于血液、脑脊液和其他标本（胸腹水、骨髓等）的Spn菌株进行了比较分析，显示分离于血液、脑脊液和其他标本（胸腹水、骨髓等）的Spn菌株对常用抗菌药物的敏感性基本一致。

儿童IPD是病死率较高的疾病，主要发生在2岁以内，近1/3死亡病例有高危因素，近半数死亡病例并发脑膜炎^[21]。北京儿童医院血流感染IPD病死率高达26.3%，并发脑膜炎22.8%^[22]。重庆儿童医院IPD不良预后大于20%（病死率3.70%和自动出院16.67%）^[23]。本研究IPD不良预后占比6.5%（病死率为1.2%，自动出院5.3%），不良预后率低于国内既往报道^[22-23]。近期研究显示Spn血流感染的严重程度和病死率与疾病早期休克、需机械通气的呼吸衰竭、昏迷、白细胞计数减少、丙氨酸转氨酶 >100 IU/L、年龄、免疫状态、基础疾病相关^[8,21]。

本组IPD病例住院期间病死率为1.2%，低于国内其他文献报道的儿童IPD病死率（5.0%~8.9%）^[19,22,24]，可能与以下因素有关：（1）本研究在调查期间9家医院共检出Spn菌株414株，但仅收集到246份IPD患儿的临床资料，文中IPD转归情况不能完全代表总体状况；（2）本研究未对IPD患儿进行出院后随访，出院后死亡病例未列入计算。

本研究是依托全国儿童感染性疾病病原学及细菌耐药监测协作组平台进行的多中心回顾性研究，存在一些不足：（1）各成员单位采用的自动化仪器及药敏纸片来源于不同厂家，导致药敏试

验结果可能存在一定程度的差异；（2）对于从IPD患者分离的Spn菌株，没有进行后续血清型分析，因此药物耐药情况及血清型之间的相关性无从考证；（3）对于IPD患儿没有详细记录Spn疫苗接种情况。这些不足有待在日后的连续监测过程中加以改善，以期获得更加完整、准确的监测结果。

综上，本研究显示，IPD患儿多见于5岁以下，尤其是2岁以下儿童。部分IPD患儿存在基础疾病，IPD患儿多存在耐药危险因素。脓毒血症性肺炎是最常见的感染类型。IPD患儿所分离的Spn菌株对万古霉素、利奈唑胺、莫西沙星、左氧氟沙星、厄他培南和头孢曲松敏感率高。

【参 考 文 献】

- [1] 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.
- [2] 罗圆, 怀扬, 余宏杰. 发展中国家侵袭性肺炎链球菌病监测研究进展[J]. 中华流行病学杂志, 2010, 31(7): 816-819.
- [3] Kim L, McGee L, Tomczyk S, et al. Biological and epidemiological features of antibiotic-resistant streptococcus pneumoniae in pre- and post-conjugate vaccine eras: a United States perspective[J]. Clin Microbiol Rev, 2016, 29(3): 525-552.
- [4] 孙瑾芳, 么鸿雁, 于石成, 等. 1990年和2010年中国3种细菌性脑膜炎疾病负担情况[J]. 疾病监测, 2015, 30(12): 1008-1013.
- [5] Berjohn CM, Fishman NO, Joffe MM, et al. Treatment and outcomes for patients with bacteremic pneumococcal pneumonia[J]. Medicine (Baltimore), 2008, 87(3): 160-166.
- [6] Chen CJ, Lin CL, Chen YC, et al. Host and microbiologic factors associated with mortality in Taiwanese children with invasive pneumococcal diseases, 2001 to 2006[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2009, 63(2): 194-200.
- [7] Gómez-Barreto D, Espinosa-Monteros LE, López-Enríquez C, et al. Invasive pneumococcal disease in a third level pediatric hospital in Mexico City: epidemiology and mortality risk factors[J]. Salud Publica Mex, 2010, 52(5): 391-397.
- [8] Alanee SR, McGee L, Jackson D, et al. Association of serotypes of Streptococcus pneumoniae with disease severity and outcome in adults: an international study[J]. Clin Infect Dis, 2007, 45(1): 46-51.
- [9] Black RE, Cousens S, Johnson HL, et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2008: a systematic analysis[J]. Lancet, 2010, 375(9730): 1969-1987.
- [10] Rajaratnam JK, Marcus JR, Flaxman AD, et al. Neonatal, postneonatal, childhood, and under-5 mortality for 187 countries, 1970-2010: a systematic analysis of progress towards Millennium Development Goal 4[J]. Lancet, 2010, 375(9730): 1988-2008.
- [11] O'Brien KL, Wolfson LJ, Watt JP, et al. Burden of disease caused by Streptococcus pneumoniae in children younger than 5 years: global estimates[J]. Lancet, 2009, 374(9693): 893-902.
- [12] van den Heuvel D, Jansen MAE, Nasserinejad K, et al. Effects of nongenetic factors on immune cell dynamics in early childhood: The Generation R Study[J]. J Allergy Clin Immunol, 2017, 139(6): 1923-1934.e17.
- [13] Hausdorff WP, Bryant J, Paradiso PR, et al. Which pneumococcal serogroups cause the most invasive disease: implications for conjugate vaccine formulation and use, part I[J]. Clin Infect Dis, 2000, 30(1): 100-121.
- [14] Mulholland K, Temple B. Causes of death in children younger than 5 years in China in 2008[J]. Lancet, 2010, 376(9735): 89.
- [15] Centers for Disease Control and Prevention. Active Bacterial Core Surveillance (ABCs) Report: Emerging Infection Program Network, Streptococcus pneumoniae[EB/OL]. (2016) [2019-01-08]. <http://www.cdc.gov/abcs/reports-findings/survreports/spneu16.pdf>.
- [16] 朱亮, 李文辉, 王新红, 等. 2012至2017年1138例儿童侵袭性肺炎链球菌病多中心临床研究[J]. 中华儿科杂志, 2018, 56(12): 915-922.
- [17] Rose MA, Christopoulou D, Myint TT, et al. The burden of invasive pneumococcal disease in children with underlying risk factors in North America and Europe[J]. Int J Clin Pract, 2014, 68(1): 8-19.
- [18] 王荃, 武洁, 刘珺, 等. 儿童重症监护病房中侵袭性肺炎链球菌病的临床特点和预后分析[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2016, 31(18): 1400-1404.
- [19] 刘素云, 董琳, 杨锦红. 儿童侵袭性肺炎链球菌病的临床特征及耐药性分析[J]. 中华儿科杂志, 2010, 48(2): 95-99.
- [20] Kim SH, Song JH, Chung DR, et al. Changing trends in antimicrobial resistance and serotypes of Streptococcus pneumoniae isolates in Asian countries: an Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens (ANSORP) study[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2012, 56(3): 1418-1426.
- [21] Oligbu G, Collins S, Sheppard CL, et al. Childhood deaths attributable to invasive pneumococcal disease in England and Wales, 2006-2014[J]. Clin Infect Dis, 2017, 65(2): 308-314.
- [22] 朱亮, 张烨, 董方, 等. 儿童肺炎链球菌血流感染的临床特征及死亡危险因素分析[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2017, 32(24): 1892-1895.
- [23] 张小龙, 罗征秀, 符州, 等. 儿童侵袭性肺炎链球菌病54例临床特点及耐药性分析[J]. 临床儿科杂志, 2014, 14(6): 555-558.
- [24] 熊小雨, 刘春峰, 孙继梅, 等. 5岁以下儿童侵袭性肺炎链球菌病的临床特点与耐药性分析[J]. 中国小儿急救医学, 2012, 19(6): 599-602.

(本文编辑: 邓芳明)