

DOI:10.7499/j.issn.1008-8830.2013.11.017

论著·临床研究

## 儿童肺炎链球菌败血症的临床特点及药敏分析

苏小燕 温顺航 林立 李昌崇

(温州医科大学附属育英儿童医院小儿呼吸科, 浙江温州 325027)

**[摘要]** **目的** 探讨儿童肺炎链球菌(*Streptococcus pneumoniae*, SP)败血症的临床特点及SP菌株药敏情况,为临床更好地诊治该病提供依据。**方法** 回顾性分析2009年1月至2012年12月收治的25例SP败血症患儿的临床资料。**结果** 25例患儿中,小于2岁者16例(64%),2~5岁5例(20%),5岁以上4例(16%)。14例(56%)合并其他器官感染,5例(20%)伴有慢性基础疾病。临床表现以发热为主,多为弛张热;8例合并肺炎或脓胸者有肺部症状;5例合并脑膜炎患儿有神经系统症状;5例患儿出现肝脾肿大;2例患儿出现感染性休克。19例(76%,19/25)血白细胞明显升高,21例(84%,21/25)血C-反应蛋白(CRP)升高,8例(50%,8/16)血清降钙素原(PCT)升高。药敏分析结果表明,侵袭性SP对青霉素(96%)、氯林克霉素(88%)和红霉素(84%)的耐药率高,对亚胺培南、万古霉素、左氧氟沙星和利奈唑胺完全敏感,SP多重耐药率高达88%。经积极治疗后治愈或好转23例(92%)。**结论** SP败血症多见于2岁以下的婴幼儿;发热是其主要临床表现,伴有血象、CRP及PCT升高,易合并肺部或脑部感染。SP存在严重多重抗生素耐药,要根据药敏试验结果合理、规范使用抗生素。接受积极、合理治疗者预后良好。

[中国当代儿科杂志, 2013, 15(11): 995-999]

**[关键词]** 肺炎链球菌;败血症;药敏分析;儿童

### Clinical characteristics of children with *Streptococcus pneumoniae* septicemia and drug sensitivity of *Streptococcus pneumoniae*

SU Xiao-Yan, WEN Shun-Hang, LIN Li, LI Chang-Chong. Department of Respiratory Medicine, Yuying Children's Hospital Affiliated to Wenzhou Medical University, Wenzhou, Zhejiang 325027, China (Li C-C, Email: wzlichch@21cn.com)

**Abstract: Objective** To study the clinical characteristics of children who suffered from *Streptococcus pneumoniae* (SP) septicemia and the drug sensitivity of SP strains. **Methods** A retrospective analysis was performed on the clinical data of 25 children with SP septicemia between January 2009 and December 2012. **Results** Of the 25 cases, 16 (64%) were aged under 2 years, 5 (20%) were aged 2-5 years, and 4 (16%) were aged over 5 years. Fourteen cases (56%) were complicated by infection of other organs, and 5 cases (20%) had underlying chronic diseases. Fever was the most common clinical manifestation, and the majority presented with remittent fever. Eight patients with pneumonia or pyothorax had pulmonary symptoms. Five patients with purulent meningitis had neurological symptoms, five cases had hepatosplenomegaly and two cases had septic shock. Nineteen cases (76%, 19/25) had significantly elevated white blood cell (WBC) counts, twenty-one cases (84%, 21/25) had significantly elevated serum C-reactive protein (CRP) levels, and eight cases (50%, 8/16) had significantly elevated serum procalcitonin (PCT) levels. The drug sensitivity analysis showed that invasive SP had high resistance rates to penicillin (96%), clindamycin hydrochloride (88%) and erythromycin (84%), and it was completely sensitive to imipenem, vancomycin, levofloxacin and linezolid. The multi-drug resistance rate of invasive SP was up to 88%. Twenty-three cases (92%) were cured or improved after active treatment. **Conclusions** SP septicemia is commonly seen in children aged under 2 years. The most common clinical manifestation is fever, accompanied by elevated WBC count, CRP level and PCT level, and it is usually complicated by pulmonary or brain infection. Resistance to multiple antibiotics is very common in SP strains, so it is important to properly use antibiotics according to drug sensitivity test results. Patients who receive active treatment have a good clinical outcome.

[Chin J Contemp Pediatr, 2013, 15(11): 995-999]

**Key words:** *Streptococcus pneumoniae*; Septicemia; Drug sensitivity analysis; Child

[收稿日期] 2013-07-04; [修回日期] 2013-09-11

[作者简介] 苏小燕,女,硕士研究生,住院医师。

[通信作者] 李昌崇,教授。

肺炎链球菌 (*Streptococcus pneumoniae*, SP) 属人体上呼吸道正常菌群, 它经鼻咽部侵入中耳、鼻窦、气管支气管、肺部等诱发黏膜感染性疾病, 也可通过血行播散导致败血症、菌血症、脓毒症等<sup>[1]</sup>。SP在血液中的广泛繁殖、播散、产生毒素并感染其他脏器即可导致SP败血症的发生。近年来, 由于耐青霉素SP及多重耐药菌株的增加, 使得临床治疗困难重重<sup>[2]</sup>。根据2005年WHO的统计数据, 全球每年约有160万人死于SP感染, 其中70~100万人为5岁以下儿童, 且多为2岁以下的发展中国家儿童<sup>[3]</sup>。SP感染已成为世界范围内严重的公共卫生问题, 应引起儿科医生高度重视。本研究回顾性分析我院2009年1月至2012年12月收治的SP败血症患儿的临床特征及药敏试验结果, 以期临床更好地诊治该病提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

2009年1月至2012年12月我院共收治25例确诊为SP败血症的患儿, 其中男15例, 女10例; 年龄0~6岁, 平均 $3.2 \pm 2.1$ 岁, 其中小于2岁患儿16例(64%, 包括新生儿8例), 2~5岁5例(20%), 5岁以上4例(16%)。所有患儿血培养均为SP单一菌株, SP败血症依据《诸福棠实用儿科学》第7版为诊断标准<sup>[4]</sup>。

### 1.2 研究方法

回顾性分析患儿临床资料, 包括发病年龄、性别、出生史、家族史、既往疾病史、临床表现、辅助检查结果、临床诊断、治疗经过及预后。

### 1.3 细菌检测及药敏试验

1.3.1 分离培养 16例患儿在入院尚未使用抗生素时采集5 mL静脉血各2份; 另外9例患儿于住院期间出现发热、寒战、抽搐等感染中毒症状时采集5 mL静脉血进行培养。

1.3.2 菌种鉴定 将所有血液标本接种于5%绵羊血琼脂平板, 置35℃、7% CO<sub>2</sub>的孵箱中培养18~24 h。挑选血平板上的可疑菌落进一步分离分纯, 采用革兰染色、奥普托欣(Optochin)及胆盐溶菌试验鉴定SP, 然后再用美国BD PHOENIX 100型全自动微生物分析仪进行菌种鉴定。药敏纸片购自英国Oxoid公司。

1.3.3 药敏试验 采用肉汤稀释法, 应用WalkAway-96全自动细菌鉴定及药敏分析系统检测青霉素、氯林克霉素、红霉素、阿奇霉素、头孢噻肟、四环素、复方新诺明、氯霉素、四环素、利福平、

左氧氟沙星、万古霉素、亚胺培南、利奈唑胺的药敏性; 结果判断参照美国国家临床实验室标准委员会(NCCLS)推荐的判断标准; 质控菌株为肺炎链球菌ATCC-49619(由卫生部临床检验中心提供)。

## 2 结果

### 2.1 合并症及基础疾病

25例SP败血症患儿中, 14例(56%)合并其他器官感染, 其中合并肺炎、脓胸8例, 化脓性脑膜炎5例, 臀部脓肿1例; 5例患儿(20%)伴有慢性基础疾病, 其中低蛋白血症2例, 支气管肺发育不良1例, 先天性心脏病1例, 白血病1例; 3例患儿既往有外科手术史, 其中2例脑积水置管引流术, 1例胸腔闭式引流术。16例2岁以下SP败血症患儿中, 4例合并脓胸, 1例合并肺炎, 3例合并脑膜炎, 占所有合并感染性疾病患儿的57%(8/14)。

### 2.2 临床表现

25例SP败血症患儿的临床症状主要表现为发热, 其中21例(84%)体温超过38.8℃, 多为弛张热, 伴有畏寒及寒战; 合并肺炎、脓胸者有咳嗽、胸痛、气促、呼吸困难及肺部细湿罗音, 严重患儿出现肺实变体征; 合并脑膜炎患儿有呕吐、头痛、惊厥、易激惹或肌张力下降等神经系统症状和体征; 此外, 5例患儿出现肝脾肿大, 并有2例患儿出现感染性休克。8例新生儿患儿中, 气促、紫绀6例, 反应差6例, 皮肤黄染5例, 发热4例, 体温不升4例, 呕吐、腹胀2例。

### 2.3 辅助检查

2.3.1 血生化指标检测 所有患儿均行血常规检查, 19例(76%)出现白细胞明显升高, 外周血白细胞 $> 18 \times 10^9/L$ , 最高达 $39.6 \times 10^9/L$ , 其中4例出现中性粒细胞核左移并找到中毒颗粒; 8例出现血小板升高; 5例患儿出现中度贫血。10例患儿进行凝血功能检查, 急性期均提示高凝状态, 纤维蛋白原4.22~9.35 g/L。21例(84%)C-反应蛋白(CRP)升高, 其中18例CRP $> 50$  mg/L, 最大值220 mg/L, 与外周血白细胞的升高一致。16例患儿行前降钙素检查, 8例伴有降钙素原(procalcitonin, PCT)升高, 均 $> 2$  μg/L, 并与病情严重程度有一定的相关性。13例患儿出现低血钾、低血钠、低血氯; 2例患儿出现IgA、IgG和IgM明显下降。

2.3.2 脑脊液检查 5例脑膜炎患儿脑脊液检查

提示白细胞增高(最高值为  $1280 \times 10^6/L$ , 多核细胞 0.91) 并伴有蛋白升高, 其中 2 例脑脊液涂片见革兰阳性菌, 培养后确认为 SP 生长。3 例患儿头颅 CT 或 MRI 检查有异常, 主要表现为脑内低密度灶或蛛网膜下腔增宽。

2.3.3 胸腔积液检查 4 例脓胸患儿行胸腔穿刺检查, 其中 1 例外观为血性, 其余均为黄色浑浊液; 胸腔积液常规、生化检查结果提示渗出液中白细胞最高达  $7500 \times 10^6/L$ , 多核细胞 0.92, 蛋白 60 g/L, 2 例胸腔积液培养均为 SP 生长。

2.3.4 胸部 CT 8 例合并肺炎或脓胸患儿均呈现典型胸部 CT 征象(图 1), 即病初肺部影像呈大叶高密度均匀病灶, 之后逐渐出现低密度病灶、囊泡影及多发空腔, 后期出现肺大泡、包裹性液气胸, 提示坏死性肺炎(necrotizing pneumonia, NP)。

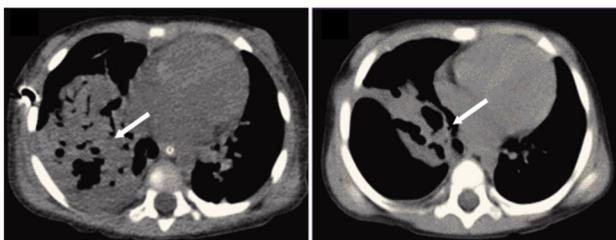


图 1 SP 败血症患儿合并肺炎或脓胸的典型胸部 CT 征象(女, 1 岁) A: 入院时患儿两肺多发感染, 右肺下叶多发肺气肿(箭头所示), 提示化脓性感染。B: 患儿经 35 d 治疗后, 右下肺多发肺气肿伴萎缩(箭头所示)。

### 2.4 药敏试验分析

25 例患儿标本中共培养出侵袭性 SP 共 25 株。根据 2007 年美国临床实验室标准化协会(CLSI)判断药敏试验结果<sup>[5]</sup>, 对脑脊液及非脑脊液标本分离株青霉素的最小抑菌浓度(MIC)  $\leq 0.06 \text{ mg/L}$  为敏感,  $0.125 \sim 1 \text{ mg/L}$  为中介,  $>12 \text{ mg/L}$  为耐药。侵袭性 SP 对青霉素(96%)、氯林克霉素(88%)和红霉素(84%)的耐药率较高, 对氯霉素(56%)和利福平(60%)较敏感, 对亚胺培南、万古霉素、左氧氟沙星和利奈唑胺完全敏感, SP 多重耐药率高达 88%。侵袭性 SP 药敏试验分析结果见表 1。

### 2.5 治疗及预后

所有患儿入院后即刻给予经验性抗菌素治疗, 其中 16 例为青霉素联合头孢曲松治疗, 9 例为红霉素联合头孢噻肟或头孢哌酮舒巴坦钠治疗, 效果欠佳者根据药敏试验结果改为万古霉素、亚胺培南或利奈唑胺等。病情严重者予以甲基强的松

龙大剂量抗炎, 丙种球蛋白或冰冻血浆、深静脉营养等支持治疗; 同时适度补液, 调节水、酸碱度、电解质平衡; 有呼吸、循环系统症状者予吸氧、机械通气、雾化吸入、闭式引流灌洗、抗心衰治疗; 有神经系统症状者予以镇静、止痉、甘露醇降颅内压等对症处理; 伴臀部脓肿者予局部切开排脓。经积极治疗后治愈或好转 23 例(92%); 死亡 1 例(4%), 为伴有白血病的新生儿患者; 另有 1 例(4%)因合并噬血细胞综合征、多器官功能衰竭放弃治疗。

表 1 25 株侵袭性 SP 菌株抗菌药物的耐药性 [例(%)]

抗菌药物	耐药	敏感	中介
青霉素	23(92)	1(4)	1(4)
氯林克霉素	22(88)	0(0)	3(6)
红霉素	21(84)	3(12)	1(4)
阿奇霉素	18(72)	4(16)	3(12)
头孢噻肟	12(48)	8(32)	5(20)
复方新诺明	11(44)	8(32)	6(24)
氯霉素	6(24)	14(56)	5(20)
四环素	6(24)	12(48)	7(28)
利福平	5(20)	15(60)	5(20)
亚胺培南	0(0)	25(100)	0(0)
万古霉素	0(0)	25(100)	0(0)
左氧氟沙星	0(0)	25(100)	0(0)
利奈唑胺	0(0)	25(100)	0(0)

## 3 讨论

SP 是一种常见的革兰阳性双球菌, 兼厌氧性, 共有 46 群, 92 个血清型, 荚膜多糖是该菌毒力的必需条件, 也是构成分群和分型的基础<sup>[6]</sup>。SP 可存在于正常人的口腔及鼻咽部, 一般不致病, 只形成带菌状态; 只有在免疫力下降时才致病, 尤其是婴幼儿、年老体弱者, 可继发胸膜炎、脓胸、中耳炎、脑膜炎和败血症等。SP 败血症是临床最常见的败血症类型<sup>[7]</sup>, 发热是 SP 败血症患儿最常见的症状, 故早期行血培养检查明确诊断及病原菌对治疗及改善预后至关重要。本研究 25 例 SP 败血症患儿中, 年龄小于 2 岁的患儿占 64%, 提示 2 岁以下的婴幼儿是 SP 败血症的高发人群, 这可能与 SP 是人类鼻咽部常驻菌, 而婴幼儿的细胞免疫功能尚不完善有关。人体免疫球蛋白的合成取决于抗原的性质, 从抗体产生是否需要 T 细胞参与, 可分为 T 细胞依赖性抗原(T cell dependent antigen, TD-Ag)和 T 细胞非依赖性抗原(T cell independent antigen, TI-Ag)两类。婴幼儿抗 TI-Ag 的抗体 IgG 合成能力极差, 故此年龄段容易发生多糖细菌感染<sup>[4]</sup>。

SP是儿童社区获得性感染的主要病原菌,当机体免疫力低下时,有致病力的SP乘机侵入,可引起肺炎、中耳炎、脑膜炎、败血症等疾病,其中败血症是儿童最为常见和严重的SP感染性疾病,具有发病急、病死率高的特点<sup>[8]</sup>。儿童SP败血症的发病率以低体重儿和早产儿较高,临床主要表现为发热、寒战、咳嗽、咳痰、黄疸、拒乳、精神状态差等<sup>[9]</sup>。本研究中,25例SP败血症患儿主要症状为发热,其中21例体温超过38.8℃,多为弛张热,伴有畏寒及寒战,部分患儿合并有呼吸或神经系统感染症状和体征。

由细菌性感染引起的疾病,常伴有中性粒细胞核左移和中毒改变,核左移程度对评估病情严重程度和机体反应能力具有一定的价值。中性粒细胞核左移是由于造血物质缺乏、脱氧核糖核酸减低或骨髓造血功能减退所致,在一定程度上提示骨髓造血功能减低,粒细胞成熟受阻,机体抵抗力低下,多常见于伤寒、败血症等严重感染的疾病,它可提示预后不良<sup>[10]</sup>。本研究中,25例SP败血症患儿中19例出现白细胞明显升高,并有4例出现中性粒细胞核左移并找到中毒颗粒,提示细菌感染严重,治疗效果及预后不佳。败血症是引起血小板异常明确的危险因素,约有35%~59%的败血症患者会出现血小板下降或升高<sup>[11]</sup>。本研究中有8例患儿出现血小板升高,并有10例患儿出现纤维蛋白原升高导致高凝状态,提示败血症可导致SP败血症患儿血小板及凝血功能异常。

PCT作为一种糖蛋白,被认为是有全身炎症反应的严重感染的重要观察指标。PCT水平随着细菌感染的炎症反应严重性的增加而增高。败血症患儿多出现PCT明显升高,在感染控制12h后呈下降趋势<sup>[12]</sup>。CRP是一种由肝脏产生的非特异性急性蛋白,其迅速升高与参与炎症反应和组织损伤修复过程有关。正常人血中CRP值非常低,而细菌感染或机体受创伤后6~10h,其浓度就成倍增加<sup>[13]</sup>。本研究中,21例患儿出现CRP升高,其中8例伴有PCT升高,并与病情严重程度有一定的相关性,提示CRP和PCT是判定SP败血症患儿病情严重程度的良好指标,对于指导临床治疗和判定预后具有重要价值。此外,本研究还发现,13例患儿出现低血钾、低血钠、低血氯,2例患儿出现IgA、IgG和IgM均明显下降,提示SP感染严重时可出现电解质代谢紊乱及免疫功能下降。

脑膜炎和败血症是常见的侵袭性肺炎链球菌疾病(invasive pneumococcal disease, IPD)。SP败血症是IPD的主要病种之一,且常合并脑膜炎、

肺炎和脓胸。刘素云等<sup>[14]</sup>研究表明肺炎患儿因高热不退,多继发侵袭性SP感染。李娜等<sup>[15]</sup>研究也指出IPD患儿以败血症最多见,其次为化脓性脑膜炎。本研究中,SP败血症合并化脓性脑膜炎5例(20%),合并肺炎或脓胸8例(32%),也与国内外报道基本一致<sup>[16]</sup>。近年儿童SP坏死性肺炎病例报道有增多趋势<sup>[17]</sup>。Tan等<sup>[18]</sup>指出复杂性SP肺炎(并发坏死、脓胸、胸腔积液或肺脓肿)的病例分布呈进行性增加,从1994年的22.6%增加至1999年的53.0%。本研究中8例SP败血症合并肺炎或脓胸患儿的胸部CT检查,表现为肺部囊泡影及多发空腔,后期出现肺大泡、包裹性液气胸,提示坏死性肺炎。儿科医生在考虑脓胸或空洞性肺疾病的病原菌时,应考虑到SP。

Haddad等<sup>[19]</sup>报道的IPD患儿中27%存在基础疾病,包括恶性肿瘤、肝病、肾衰竭、先天性心脏病、中枢神经系统疾病等。本研究中5例患儿(20%)有基础疾病,包括低白蛋白血症、白血病、先天性心脏病和支气管肺发育不良,提示慢性基础疾病是SP败血症发生的危险因素。

抗生素的选择是影响儿童败血症预后的重要因素之一,在SP败血症患儿中尤为重要。青霉素曾经作为治疗SP感染的标准药物,但自从1967年澳大利亚的Hansman和Bullen首次从低丙种球蛋白血症患者痰液中分离出一株耐青霉素的SP以来,世界各地不断发现对青霉素、红霉素、复方新诺明和头孢类等抗菌药物耐药的菌株,且形势日益严峻。例如,亚洲地区耐药性病原监测网的监测结果表明青霉素不敏感率为52.4%,青霉素耐药率为29.4%,53.1%的菌株对红霉素耐药<sup>[20]</sup>。2005~2007年间斯里兰卡开展的哨点医院监测发现,肺炎链球菌青霉素耐药率已达到90.0%<sup>[21]</sup>。石燕华等<sup>[22]</sup>研究指出温州地区SP对青霉素、红霉素不敏感率分别达93.2%、99.3%。由此可见多重耐药现象日趋严重,已引起广泛关注。本研究中SP对青霉素、氯林克霉素、红霉素的耐药率分别为92%、88%、84%,多重耐药率达88%,与国内研究报道(90%)基本一致<sup>[23]</sup>。25株SP对左氧氟沙星、氯霉素、利福平的敏感率都较高,可能与这几种药物在儿科临床应用较少有关。本研究中SP对万古霉素、亚胺培南、利奈唑胺均完全敏感,因此治疗效果很好。本研究25例SP败血症患儿经积极有效的抗生素治疗后治愈或好转23例,1例死亡患儿为伴有白血病的新生儿,另有1例因合并噬血细胞综合征、多器官功能衰竭放弃治疗后死亡,提示儿童SP败血症经过系统地积极

治疗之后临床预后良好,但对于合并严重并发症患儿预后不佳。

随着抗生素的大量使用,SP的耐药性呈增长趋势。在全球范围内,绝大多数的侵袭性感染由16种左右SP血清型引起<sup>[24]</sup>,常见的血清型有19F、23F、19A、6B、14A、6A等。2000年上市的7价SP蛋白结合疫苗(PCV7),诱发T细胞依赖性免疫应答反应,使婴幼儿产生相应保护性抗体,且可以激发记忆反应<sup>[25]</sup>。根据欧洲与北美的研究报道,使用SP多价疫苗可显著降低SP引起的疾病发病率,同时伴随耐青霉素SP的产生减少。总之合理和规范使用抗生素、加强SP耐药监测和开发符合各国国情的疫苗及对易感人群进行接种势在必行。本次研究的局限在于标本数目较少,要获得更全面的临床特征及耐药学分析资料需要进一步扩大样本例数,进行多中心、前瞻性的研究。

#### [参 考 文 献]

- [1] Lynch JP, Zhanell GG. Streptococcus pneumoniae: epidemiology, risk factors, and strategies for prevention[J]. Semin Respir Crit Care Med, 2009, 30(2): 189-209.
- [2] 杨永弘,姚开虎. 重视儿童肺炎链球菌疾病[J]. 中国当代儿科杂志, 2008, 10(3): 273-274.
- [3] WHO. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization—WHO position paper[J]. Wkly Epidemiol Rec, 2007, 82(12): 93-104.
- [4] 胡亚美,江载芳. 诸福棠实用儿科学[M]. 第7版. 北京:人民卫生出版社, 2002.
- [5] Tenover FC, Moellering RC Jr. The rationale for revising the Clinical and Laboratory Standards Institute vancomycin minimal inhibitory concentration interpretive criteria for Staphylococcus aureus[J]. Clin Infect Dis, 2007, 44(9): 1208-1215.
- [6] 陆权,秦炯. 重视儿童肺炎链球菌性疾病[J]. 中华儿科杂志, 2010, 48(2): 85-86.
- [7] 张洲慧,彭珉娟,陈娟. 34例儿童败血症病原菌及耐药性分析[J]. 四川医药, 2011, 32(6): 838-841.
- [8] 李迟佳,王亚亭. 侵袭性肺炎链球菌疾病的研究进展[J]. 实用儿科临床杂志, 2010, 25(10): 776-778.
- [9] 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.
- [10] 肖甜甜,王欣宁,余加林. 新生儿败血症非特异性指标的诊断价值评价[J]. 儿科药学杂志, 2010, 16(3): 9-12.
- [11] 滕国杰,聂秀红. 败血症患者血小板计数与预后关系[J]. 首都医科大学学报, 2006, 27(1): 84-86.
- [12] 秦丽,黄琦薇. 前降钙素检测在新生儿败血症中的临床应用[J]. 实用儿科临床杂志, 2004, 19(6): 470-471.
- [13] 邱玉芳,沙莉. C-反应蛋白、白细胞介素-6、肿瘤坏死因子- $\alpha$ 在新生儿败血症早期诊断中的价值[J]. 实用儿科临床杂志, 2005, 20(5): 455-456.
- [14] 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.
- [15] 李娜,符州,罗秀珍,刘恩梅,罗健,刘岚,等. 重庆地区儿童侵袭性肺炎链球菌疾病临床特点及耐药性分析[J]. 儿科药学杂志, 2009, 15(5): 38-40.
- [16] Klemets P, Lytikainen O, Ruutu P, Kaijalainen T, Leinonen M, Ollgren J, et al. Trends and geographical variation in invasive pneumococcal infections in Finland[J]. Scand J Infect Dis, 2008, 40: 621-628.
- [17] Hsieh YC, Hsueh PR, Lu CY, Lee PI, Lee CY, Huang LM, et al. Clinical manifestations and molecular epidemiology of necrotizing pneumonia and empyem card by Streptococcus pneumoniae in children in Taiwan[J]. Clin Infect Dis, 2004, 38(6): 830-835.
- [18] Tan TQ, Mason EO, Wald ER, Barson WJ, Schutze GE, Bradley JS, et al. Clinical characteristics of children with complicated pneumonia caused by Streptococcus pneumoniae[J]. Pediatrics, 2002, 110(1 Pt 1): 1-6.
- [19] Haddad MB, Porucznik CA, Joyce KE, De AK, Pavia AT, Rolfs RT, et al. Risk factors for pediatric invasive pneumococcal disease in the Intermountain West, 1996-2002[J]. Ann Epidemiol, 2008, 18(2): 139-146.
- [20] Song JH, Jung SI, Ko KS, Kim NY, Son JS, Chang HH, et al. High prevalence of antimicrobial resistance among clinical Streptococcus pneumoniae isolates in Asia (an ANSORP study)[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2004, 48(6): 2101-2107.
- [21] Batuwanthudawe R, Kamnarathne K, Dassanayake M, de Silva S, Lalitha MK, Thomas K, et al. Surveillance of invasive pneumococcal disease in Colombo, Sri Lanka[J]. Clin Infect Dis, 2009, 48(Suppl 2): S136-S140.
- [22] 石燕华,李昌崇,张海邻,林立,胡晓光,张维溪. 2005-2009年温州育英儿童医院下呼吸道感染患儿肺炎链球菌耐药性分析[J]. 中国实用儿科杂志, 2011, 26(8): 582-586.
- [23] Liu Y, Wang H, Chen M, Sun Z, Zhao R, Zhang L, et al. Serotype distribution and antimicrobial resistance patterns of Streptococcus pneumoniae isolated from children in China younger than 5 years[J]. J Clin Microbiol Infect Dis, 2008, 61(3): 256-263.
- [24] Denham BC, Clarke SC. Serotype incidence and antibiotic susceptibility of Streptococcus pneumoniae causing invasive disease in Scotland, 1999-2002[J]. J Med Microbiol, 2005, 54(4): 327-331.
- [25] O'Brien KL, Hochman M, Goldblatt D. Combined schedules of pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccines: is hyporesponsiveness an issue?[J]. Lancet Infect Dis, 2007, 7(9): 597-606.

(本文编辑: 邓芳明)