

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2015.04.002

论著·临床研究

儿童侵袭性与非侵袭性肺炎链球菌 耐药性的对照研究

歹丽红 董琳 李海燕 苏苗赏

(温州医科大学附属育英儿童医院呼吸科, 浙江 温州 325027)

[摘要] **目的** 检测儿童侵袭性与非侵袭性肺炎链球菌(SP)的耐药性,为合理使用抗菌药物治疗不同部位SP感染提供依据。**方法** 选取2009年1月至2013年12月诊断为侵袭性肺炎链球菌疾病(IPD)的70例患儿为研究对象,同期随机选取因SP所致下呼吸道感染住院的164例患儿为对照组。采集IPD患儿无菌部位(血液、脑脊液等)标本和对照组患儿痰液标本行细菌培养,并对分离的SP行药敏分析。**结果** 70例IPD患儿无菌部位中共分离到82株侵袭性SP,其中分离自血液49株(60%),脑脊液19株(23%)。5年间侵袭性SP菌株的检出率呈下降趋势($P<0.01$);侵袭性与非侵袭性菌株中青霉素不敏感SP(PNSP)的总检出率(27% vs 17%)及各年度检出率差异均无统计学意义($P>0.05$)。侵袭性PNSP对头孢噻肟、头孢曲松、头孢吡肟的不敏感率明显高于青霉素敏感SP(PSSP)($P<0.01$)。侵袭性和非侵袭性SP对头孢噻肟、头孢曲松、美罗培南的不敏感率差异有统计学意义($P<0.05$)。侵袭性和非侵袭性SP的多重耐药率分别为89%和93%,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 侵袭性SP易侵入患儿血液,总检出率呈逐年下降趋势;药敏分析结果对于不同类型SP感染的抗菌药物合理应用具有指导意义。 [中国当代儿科杂志, 2015, 17(4): 303-307]

[关键词] 肺炎链球菌感染; 药物耐药; 细菌; 儿童

Control study on antimicrobial resistance of invasive and non-invasive *Streptococcus pneumoniae* in children

DAI Li-Hong, DONG Lin, LI Hai-Yan, SU Miao-Shang. Department of Respiratory Medicine, Yuying Children's Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou, Zhejiang 325027, China (Dong L, Email: donglin@wzhealth.com)

Abstract: Objective To investigate the antimicrobial resistance of invasive and non-invasive *Streptococcus pneumoniae* (SP) strains in children and to provide a basis for proper use of antimicrobial drugs in the treatment of SP infection. **Methods** Seventy children who were diagnosed with invasive pneumococcal diseases (IPD) between January 2009 and December 2013 were enrolled, and 164 children with lower respiratory tract infection caused by SP were randomly selected as the control group. The samples from sterile sites (blood, cerebrospinal fluid, etc) of children with IPD, as well as the sputum samples of children in the control group, were collected for bacterial culture, and the drug susceptibility tests for isolated SP strains were conducted. **Results** A total of 82 invasive strains of SP were isolated from sterile sites of 70 children with IPD; 49 strains (60%) were isolated from blood, and 19 strains (23%) from cerebrospinal fluid. The detection rate of invasive SP strains decreased from 2009 to 2013 ($P<0.01$). The total detection rates of penicillin-nonsusceptible SP from the invasive and non-invasive strains were 27% and 17% respectively ($P>0.05$). Among invasive strains, the penicillin-nonsusceptible SP strains had significantly higher rates of insusceptibility to cefotaxime, ceftriaxone, and cefepime than the penicillin-susceptible SP ($P<0.01$). There were significant differences in the rates of insusceptibility to cefotaxime, ceftriaxone, and meropenem between the sensitive and non-sensitive SP strains ($P<0.05$). The multidrug resistance rates of the invasive and non-invasive SP strains were 89% and 93% respectively ($P>0.05$). **Conclusions** Invasive SP can easily invade the blood in children, but the total detection rate has decreased year by year. The results of drug sensitivity tests have guiding significance for proper use of antimicrobial drugs for different SP infections. [Chin J Contemp Pediatr, 2015, 17(4): 303-307]

Key words: *Streptococcus pneumoniae* infection; Drug resistance; Bacterium; Child

[收稿日期] 2014-08-29; [接受日期] 2014-11-10

[作者简介] 歹丽红,女,硕士研究生。

[通信作者] 董琳,女,主任医师。

肺炎链球菌 (*Streptococcus pneumoniae*, SP) 是导致婴幼儿严重疾病的首要因素,也是引起肺炎、鼻窦炎和急性中耳炎的最常见病原^[1]。机体抵抗力低下时,SP侵入正常无菌部位引起败血症、脑膜炎、腹膜炎、关节炎等侵袭性感染,称为侵袭性肺炎链球菌疾病 (invasive pneumococcal disease, IPD)。IPD作为疫苗可预防性疾病,在儿童中发病率较高,造成的经济负担较为严重。1999年到2010年亚太地区每年每100000例小于2岁儿童中约有100~200例确诊为IPD^[2]。基于医院的回顾性分析显示南亚住院患儿IPD的发病率为3.57%^[3]。奥地利报道小于5岁的IPD患儿17%在出院时并没有完全康复,大部分遗留有耳聋或运动功能缺陷;超过6个月仍有13%的病人存在后遗症^[4]。我国因SP感染导致的5岁以下死亡儿童约占该年龄段所有死亡人数的16.5%^[5]。IPD已成为世界范围内严重的公共卫生问题,许多国家建立了SP或IPD监测系统,但我国的监测系统不完善,对侵袭性与非侵袭性SP菌株的耐药性差异研究较少。本研究对温州医科大学附属育英儿童医院SP感染病例进行5年的监测,通过对照分析侵袭性与非侵袭性SP菌株的药敏资料,了解两类菌株的耐药性差异,为合理使用抗菌药物治疗不同类型SP感染提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2009年1月1日至2013年12月31日于温州医科大学附属育英儿童医院就诊的70例IPD患儿为研究对象,其中男40例,女30例,年龄范围0~14岁,<2岁32例,2~5岁25例,>5岁13例。IPD诊断标准参照文献^[6]。同时按1:2对照研究方法,随机选取同期(1年内)因SP所致下呼吸道感染住院的164例患儿为对照组,其中男92例,女72例,年龄范围0~14岁,<2岁80例,2~5岁71例,>5岁13例。

1.2 细菌检测及药敏试验

(1) 分离培养:采集IPD患儿血液、脑脊液、胸腹腔积液、纵隔及软组织引流液、中段尿标本送检;采集对照组患儿痰液标本送检。将标本接种于5%绵羊血琼脂平板,置35℃、7%CO₂培养

箱中培养18~24h。

(2) 菌种鉴定:挑选血平板上的可疑菌落进一步分离纯化,同时做奥普托欣(Optochin)试验,然后再用VITEK32全自动微生物分析仪(法国梅里埃公司)和GPI卡鉴定到种。

(3) 药敏试验:应用MSTRP+I板条在MicroScan Walk Away 96 SI检测;判断标准参照美国临床和实验室标准委员会(CLSI)2008年版标准^[7]。SP质控菌株ATCC 49619购自卫生部临检中心。多重耐药为同时对三类或者三类以上的抗菌药物耐药。

1.3 统计学分析

采用SPSS 19.0统计软件对数据进行统计学分析,计数资料采用百分率(%)表示,组间比较采用卡方检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 侵袭性SP的分离情况

从70例IPD患儿的无菌部位共分离到82株侵袭性SP,其中分离自血液49株(60%),脑脊液19株(23%),臀部等软组织8株(10%),胸腹水4株(5%),中段尿2株(2%)。其中6例同时检出血液、脑脊液培养阳性,2例同时检出血液、胸水培养阳性,1例1次血培养和2次脑脊液培养阳性,1例2次脑脊液培养阳性,1例2次血培养阳性。

2.2 侵袭性SP检出率的年度变化

2009~2013年间SP检出菌株数呈明显增加趋势,而侵袭性SP的检出率呈下降趋势($\chi^2=14.994$, $P<0.01$),其中2011年、2013年的侵袭性SP检出率较2009年明显下降(分别 $\chi^2=13.252$ 、 8.446 , $P<0.01$)。见表1。

表1 2009~2013年侵袭性SP检出情况比较

年度	SP总株数	侵袭性SP株数	侵袭性SP检出率(%)
2009	363	16	4.4
2010	683	17	2.5
2011	823	13	1.6
2012	718	18	2.5
2013	1316	18	1.4
合计	3903	82	2.1

2.3 侵袭性与非侵袭性 SP 对青霉素的不敏感率比较

从对照组患儿标本中共分离到非侵袭性 SP 164 株,按照 2008 年 CLSI 的药敏新折点^[7],侵袭性与非侵袭性菌株中青霉素不敏感 SP (PNSP) 的检出比例均较低,分别为 27% 和 17% ($\chi^2=3.682$, $P>0.05$),但脑脊液标本中侵袭性 PNSP 检出率 (89%, 17/19) 明显高于其他标本中侵袭性 PNSP 检出率 (8%, 5/63) ($\chi^2=54.284$, $P<0.01$); 侵袭性菌株中青霉素耐药 SP (PRSP) 共 17 株,全

部分离自脑脊液;而 5 株青霉素中介 SP (PISP) 全部分离自血液。同一年度中侵袭性与非侵袭性菌株中 PNSP 检出率的差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。各年度侵袭性 SP 中,PNSP 检出率差异无统计学意义 ($\chi^2=2.255$, $P>0.05$)。见表 2。

2.4 青霉素敏感性不同时侵袭性 SP 对其他抗菌药物的不敏感率比较

82 株侵袭性 SP 中,PNSP 对头孢噻肟、头孢曲松、头孢吡肟的不敏感率均明显高于青霉素敏感 SP (PSSP),差异有统计学意义 ($P<0.01$)。见表 3。

表 2 各年度侵袭性与非侵袭性 SP 对青霉素的不敏感率比较 [株数 (%)]

年度	株数	侵袭性 SP			株数	非侵袭性 SP			χ^2 值*	P 值*
		I	R	I+R		I	R	I+R		
2009	16	1(6)	4(25)	5(31)	32	7(22)	0(0)	7(22)	0.125	0.724
2010	17	3(18)	2(11)	5(29)	34	5(15)	1(3)	6(18)	0.362	0.547
2011	13	1(8)	4(30)	5(38)	26	2(7)	2(8)	4(15)	1.463	0.227
2012	18	0(0)	4(22)	4(22)	36	3(8)	2(6)	5(14)	0.150	0.699
2013	18	0(0)	3(17)	3(17)	36	2(6)	3(8)	5(14)	0.001	1.000
合计	82	5(6)	17(21)	22(27)	164	19(12)	8(5)	27(17)	3.682	0.055

注: I: 中介; R: 耐药; I+R: 不敏感。* 示同一年度中侵袭性与非侵袭性菌株中青霉素不敏感 SP 的检出率比较。

表 3 侵袭性 SP 中 PNSP 与 PSSP 对其他抗菌药物的不敏感率比较 [株数 (%)]

抗菌药物	株数	PNSP			株数	PSSP			χ^2 值*	P 值*
		I	R	I+R		I	R	I+R		
红霉素	22	0(0)	22(100)	22(100)	60	0(0)	58(97)	58(97)	0.743	0.389
阿奇霉素	19	0(0)	19(100)	19(100)	40	0(0)	40(100)	40(100)	-	-
头孢呋辛	19	0(0)	17(89)	17(89)	40	5(13)	28(70)	33(83)	0.095	0.758
头孢噻肟	22	9(41)	8(36)	17(77)	60	6(10)	2(3)	8(13)	31.053	<0.001
头孢曲松	20	9(45)	8(40)	17(85)	46	1(2)	1(2)	2(4)	44.230	<0.001
头孢吡肟	19	8(42)	4(21)	12(63)	40	9(22)	1(3)	10(25)	8.021	0.005
美罗培南	20	8(40)	5(25)	13(65)	48	17(36)	3(6)	20(42)	3.077	0.079
阿莫西林 / 克拉维酸	20	4(20)	3(15)	7(35)	40	5(13)	0(0)	5(13)	2.930	0.087
氯霉素	22	0(0)	4(18)	4(18)	58	0(0)	9(15)	9(15)	0.001	0.093
复方新诺明	22	5(23)	11(50)	16(73)	58	12(21)	35(60)	47(81)	0.255	0.614

注: PNSP: 青霉素不敏感 SP; PSSP: 青霉素敏感 SP; I: 中介; R: 耐药; I+R: 不敏感。* 示 PNSP 与 PSSP 菌株对同一抗菌药物不敏感率的比较。

2.5 侵袭性与非侵袭性 SP 对其他抗菌药物的不敏感率比较

侵袭性与非侵袭性 SP 对大环内酯类抗生素的耐药率均超过 97%; 对复方新诺明、头孢克洛、头孢呋辛的不敏感率超过 79%, 对氯霉素、头孢吡肟、阿莫西林 / 克拉维酸的不敏感率低于 40%, 未发现

对万古霉素和左氧氟沙星耐药的 SP。其中侵袭性 SP 对头孢噻肟、头孢曲松的不敏感率显著高于非侵袭性 SP, 对美罗培南的不敏感率显著低于非侵袭性 SP ($P<0.05$) (表 4)。进一步分析发现, 脑脊液与非脑脊液侵袭性 SP 对头孢噻肟的不敏感率 (63% vs 21%) 和头孢曲松的不敏感 (76% vs 12%) 比较

差异均有统计学意义(分别 $\chi^2=12.455$ 、 22.359 , $P<0.05$)。侵袭性与非侵袭性 SP 的多重耐药率分别

为 89% 和 93% ($\chi^2=1.333$, $P>0.05$) , 主要对大环内酯类、二代头孢类、四环素类及复方新诺明耐药。

表 4 侵袭性与非侵袭性 SP 对其他抗菌药物的不敏感率比较 [株数(%)]

抗菌药物	株数	侵袭性 SP			株数	非侵袭性 SP			χ^2 值*	P 值*
		I	R	I+R		I	R	I+R		
红霉素	82	0(0)	80(98)	80(98)	164	0(0)	161(98)	161(98)	0.102	0.750
阿奇霉素	59	0(0)	59(100)	59(100)	118	0(0)	114(97)	114(97)	2.035	0.154
头孢克洛	59	1(2)	49(83)	50(85)	118	4(3)	96(81)	100(84)	0.001	1.000
头孢呋辛	59	5(9)	45(76)	50(85)	118	3(3)	98(91)	101(85)	0.023	0.881
头孢噻肟	82	10(12)	15(18)	25(30)	164	11(7)	19(11)	30(18)	4.922	0.027
头孢曲松	66	10(15)	9(14)	19(29)	137	9(7)	13(9)	22(16)	4.478	0.034
头孢吡肟	59	17(29)	5(8)	22(37)	118	31(26)	3(3)	34(29)	1.306	0.253
阿莫西林 / 克拉维酸	60	9(15)	3(5)	12(20)	118	15(13)	9(8)	24(17)	0.003	0.958
美罗培南	68	0(0)	8(12)	33(49)	152	83(55)	14(9)	97(64)	4.541	0.033
氯霉素	80	5(23)	8(12)	13(16)	162	0(0)	19(12)	19(12)	0.594	0.329
四环素	82	4(5)	58(71)	62(76)	164	14(9)	123(75)	137(84)	2.222	0.136
复方新诺明	80	17(21)	46(58)	63(79)	151	37(25)	91(60)	128(85)	1.323	0.250
万古霉素	82	0(0)	0(0)	0(0)	164	0(0)	0(0)	0(0)	-	-
左氧氟沙星	82	0(0)	0(0)	0(0)	164	0(0)	0(0)	0(0)	-	-

注: I: 中介; R: 耐药; I+R: 不敏感。* 示侵袭性与非侵袭性菌株对同一抗菌药物不敏感率的比较。

3 讨论

美国学者报道小于 5 岁儿童侵袭性 SP 的检出率由 1999~2000 年的 29% 下降为 2010~2011 年的 20%~21%, 其中血液中 SP 检出率由 31% 下降为 23%~25%^[8]; 另有学者报道 2004~2005 年 <2 岁儿童 SP 脑膜炎的发病率比 1998~1999 年下降了 64%^[9]; 加拿大 <5 岁 IPD 患儿发病率也有所下降^[10]。IPD 发病率下降考虑与 SP 疫苗使用有关。本研究显示, 我院 2009~2013 年侵袭性 SP 的检出率呈下降趋势, 本组患儿无 1 例接种 SP 疫苗, 出现下降的原因可能与 SP 总检出数增多有关, 其中 2013 年 SP 检出数为 2009 年的 3.6 倍。

自 1967 年澳大利亚首次报道 PRSP 以来, SP 耐药形势日趋严峻。采用旧的 CLSI 青霉素耐药折点, 美国报道 PNSP 检出率由 1999~2000 年的 33% 增加到 2010~2011 年的 39%^[8]。本院 2009~2012 年分离自血液的菌株中 PNSP 高达 96%^[11]。然而采用 2008 年新的 CLSI 青霉素耐药折点后, 非脑脊液标本中 SP 对青霉素的耐药率明显下降^[12-14]。姚开虎等^[15]报道 2006~2007 年北京、上海、广州、深圳

4 个地区儿童 SP 中 PNSP 为 86%, 中国 CHINET 细菌耐药监测显示 2007 年北京、上海、广州等地区儿童痰液中 PNSP 为 88.5% (PISP 69.2%, PRSP19.3%), 2012 年则降至 22.9% (PISP12.7%, PRSP10.2%)^[16-17]。我院儿童侵袭性 SP 中 PNSP 由 2004~2009 年的 71%^[18] 下降为 2009~2013 年的 27% (PRSP 21%, PISP 6%); 同时痰液中 PNSP 的检出率由 2004~2007 年的 83%^[19] 下降为本研究的 17% (PRSP 5%, PISP 12%)。考虑主要与青霉素折点改变有关, 另外还可能与较少使用青霉素治疗 SP 感染, 以致仍保持较高敏感性有关。脑脊液中 PRSP 检出率明显高于非脑脊液中检出率, 可能与不同部位青霉素折点判断标准不同有关。

本研究进一步发现, 侵袭性菌株中 PNSP 对头孢噻肟、头孢曲松、头孢吡肟的不敏感率均高于 PSSP 菌株, 与 Choi 等^[20] 的报道一致。其原因可能与头孢菌素的不敏感率多发生于青霉素不敏感之后, 青霉素结合位点的多次突变导致 SP 对第三、四代头孢菌素的不敏感有关^[20]。

本组侵袭性与非侵袭性 SP 对头孢克洛、头孢呋辛的不敏感率均超过 80%, 考虑与广泛使用

二代头孢菌素有关。侵袭性 SP 对头孢噻肟、头孢曲松的不敏感率明显高于非侵袭性 SP，主要原因是脑脊液中对头孢噻肟、头孢曲松不敏感的 SP 所占比例较高（分别为 48% 与 63%）。本组资料中侵袭性和非侵袭性 SP 对红霉素、阿奇霉素的不敏感率均超过 97%，因此，当临床怀疑或者明确为 SP 感染时，不应选择大环内酯类抗生素治疗。侵袭性与非侵袭性 SP 对阿莫西林 / 克拉维酸的不敏感率均较低，可以选择阿莫西林 / 克拉维酸治疗除脑膜炎外的 SP 感染。侵袭性 SP 的多重耐药率为 89%，与本院 2009 年前的报道相近^[18]，稍低于 Liu 等^[21]报道的 95.6%。痰液中 SP 的多重耐药率为 93%，主要对大环内酯类、二代头孢菌素、四环素类及复方新诺明耐药。显示 SP 的多重耐药形势严峻，应合理使用抗菌药物，加强医院感染防控，以延缓耐药。

总之，本院 2009~2013 年侵袭性 SP 菌株的检出率呈下降趋势。虽然侵袭性与非侵袭性 SP 对青霉素的不敏感率低于 30%，但脑脊液中 PNSP 检出率接近 90%，因此青霉素不应用于 SP 脑膜炎的治疗。对大环内酯类、二代头孢菌素的不敏感率高于 80%，不建议使用大环内酯类及二代头孢菌素治疗 SP 感染。侵袭性菌株中 PNSP 对头孢噻肟、头孢曲松、头孢吡肟的不敏感率明显高于 PSSP，且均超过 60%，因此，当侵袭性 SP 菌株对青霉素不敏感时，不应选择上述三、四代头孢菌素治疗 IPD。

[参 考 文 献]

- [1] 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.
- [2] Lin TY, Shah NK, Brooks D, et al. Summary of invasive pneumococcal disease burden among children in the Asia-Pacific region[J]. Vaccine, 2010, 28(48): 7589-7605.
- [3] Jaiswal N, Singh M, Thumburu KK, et al. Burden of invasive pneumococcal disease in children aged 1 month to 12 years living in South Asia: a systematic review[J]. PLoS One, 2014, 9(5): e96282.
- [4] Paulke-Korinek M, Kollaritsch H, Kundi M. Characteristics of invasive pneumococcal disease in hospitalized children in Austria[J]. Eur J Pediatr, 2014, 173(4): 469-476.
- [5] Rudan L, Chan KY, Zhang JS, et al. Causes of deaths in children younger than 5 years in China in 2008[J]. Lancet, 2010, 375(9720): 1083-1089.
- [6] Gaschignard J, Levy C, Chrabieh M, et al. Invasive pneumococcal disease in children can reveal a primary immunodeficiency[J]. Clin Infect Dis, 2014, 59(2): 244-251.
- [7] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, Eighteenth informational supplement. CLSI document M100-S18[S]. Wayne, Pennsylvania: 2008: 1-181.
- [8] Richter SS, Heilmann KP, Dohrn CL, et al. Pneumococcal serotypes before and after introduction of conjugate vaccines, United States, 1999-2011[J]. Emerg Infect Dis, 2013, 19(7): 1074-1083.
- [9] Hsu HE, Shutt KA, Moore MR, et al. Effect of pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal meningitis[J]. N Engl J Med, 2009, 360(3): 244-256.
- [10] Kuster SP, Rudnick W, Shigayeva A, et al. Previous antibiotic exposure and antimicrobial resistance in invasive pneumococcal disease: results from prospective surveillance[J]. Clin Infect Dis, 2014, 59(7): 944-952.
- [11] 苏小燕, 温顺航, 林立, 等. 儿童肺炎链球菌败血症的临床特点及药敏分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2013, 15(11): 995-999.
- [12] Su LH, Wu TL, Kuo AJ, et al. Antimicrobial susceptibility of Streptococcus pneumoniae at a university hospital in Taiwan, 2000-07: impact of modified non-meningeal penicillin breakpoints in CLSI M100-S18[J]. J Antimicrob Chemother, 2009, 64(2): 336-342.
- [13] Imohl M, Reinert RR, der Linden M. New penicillin susceptibility breakpoints for Streptococcus pneumoniae and their effects on susceptibility categorisation in Germany (1992-2008) [J]. Int J Antimicrob Agents, 2009, 34(3): 271-273.
- [14] Dogan O, Gulmez D, Hascelik G. Effect of new breakpoints proposed by Clinical and Laboratory Standards Institute in 2008 for evaluating penicillin resistance of Streptococcus pneumoniae in a Turkish University Hospital[J]. Microb Drug Resist, 2010, 16(1): 39-41.
- [15] 姚开虎, 王立波, 赵根明, 等. 四家儿童医院住院肺炎病例肺炎链球菌分离株的耐药性监测[J]. 中国当代儿科杂志, 2008, 10(3): 275-279.
- [16] 王传清, 薛建昌, 张泓, 等. 2007 年全国 CHINET 链球菌属分布及耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2009, 9(3): 180-184.
- [17] 汪复, 朱德妹, 胡付品, 等. 2012 年中国 CHINET 细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2013, 13(6): 321-330.
- [18] 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.
- [19] 张丽亚, 董琳. 2004-2007 年温州地区下呼吸道感染患儿肺炎链球菌耐药性分析[J]. 实用儿科临床杂志, 2009, 24(10): 765-767.
- [20] Choi SH, Chung JW, Sung H, et al. Impact of penicillin nonsusceptibility on clinical outcomes of patients with nonmeningeal Streptococcus pneumoniae bacteremia in the era of the 2008 clinical and laboratory standards institute penicillin breakpoints[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2012, 56(9): 4650-4655.
- [21] Liu C, Xiong X, Xu W, et al. Serotypes and patterns of antibiotic resistance in strains causing invasive pneumococcal disease in children less than 5 years of age[J]. PLoS ONE, 2013, 8(1): e54254.

(本文编辑: 万静)