

• 临床研究 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.08.009
网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240122.1042.002\(2024-01-23\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240122.1042.002(2024-01-23))

儿童侵袭性肺炎链球菌病临床特征及重症早期预警指标分析*

陈旭辉¹, 谢红波¹, 罗育琼¹, 王飞玲², 刘小月², 吴丽娟², 金 萍^{1△}
(暨南大学附属深圳市宝安区妇幼保健院:1. PICU; 2. 检验科, 广东深圳 518106)

[摘要] **目的** 探讨儿童侵袭性肺炎链球菌病(IPD)临床特征及重症早期预警指标。**方法** 回顾性收集 2007 年 1 月至 2021 年 12 月该院至少 1 次血培养分离出肺炎链球菌(Sp)的 101 例 IPD 住院患儿病例资料, 根据患儿住院期间是否入住儿童重症监护病房(PICU), 将其分为 PICU 组(35 例)和普通病房组(66 例), 对比分析两组一般临床资料、感染类型、药敏试验、菌株血清型鉴定结果。**结果** 与普通病房组比较, PICU 组男性、合并神经系统疾病和缺铁性贫血占比、冬季发病率, 意识障碍、惊厥、呼吸困难、心率增快、呕吐和腹泻发生率, 外周血中性粒细胞百分比、C 反应蛋白(CRP)、乳酸脱氢酶(LDH)水平, Hb<90 g/L、LDH>700 U/L、肌酸激酶同工酶-MB(CK-MB)异常、细菌性脑膜炎、脓毒症及重症肺炎占比更高, 体重第 3~97 百分位、支气管肺炎、无病灶血流感染占比及 WBC、Hb、白蛋白水平更低, 差异有统计学意义($P<0.05$)。该研究鉴定出 11 种 IPD 血清型, 排名前 5 依次为 6B、14、19F、23F 和 19A。十三价肺炎链球菌结合疫苗(PCV13)可覆盖 96.9% IPD 血清型。多因素 logistic 回归分析显示, 入院时患儿出现意识障碍、惊厥、中性粒细胞百分比增高、Hb<90 g/L、LDH>700 U/L 及 CK-MB 异常提示 IPD 患儿病情危重, 为入住 PICU 的预警指标($P<0.05$)。**结论** IPD 重症患儿早期缺乏特异性预警指标, PCV13 覆盖率高。

[关键词] 侵袭性肺炎链球菌病; 耐药性; 血清型; 肺炎链球菌结合疫苗; 儿童; 重症监护病房
[中图法分类号] R725.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2024)08-1167-06

Clinical features of invasive Streptococcus pneumoniae disease in children and early warning indicators of severe case*

CHEN Xuhui¹, XIE Hongbo¹, LUO Yuqiong¹, WANG Feiling², LIU Xiaoyue², WU Lijuan², JIN Ping^{1△}
(1. Pediatric Intensive Care Unit; 2. Department of Clinical Laboratory, Affiliated Bao'an District Maternal and Child Health Care Hospital, Jinan University, Shenzhen, Guangdong 518106, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the clinical features in children with invasive pneumococcal disease (IPD) and early warning indicators of severe case. **Methods** The case data of 101 children inpatients with IPD isolated Streptococcus pneumoniae (Sp) at least once blood culture in this hospital from January 2007 to December 2021 were collected retrospectively. The children patients were divided into the pediatric intensive care unit (PICU) group (35 cases) and general ward group (66 cases) according to whether or not entering PICU during hospitalization. The general clinical data, infection types and results of drug sensitivity test and bacterial strain serotype identification were compared between the two groups and analyzed. **Results** Compared with the general ward group, the male proportion, proportions of complicating nervous system disease and iron-deficiency anemia, winter incidence rate, disturbance of consciousness, convulsion, dyspnea, heart rate increase, occurrence rate of vomiting and diarrhea, proportion of peripheral blood neutrophilic granulocytes, C reactive protein (CRP), lactic dehydrogenase (LDH) level, Hb<90 g/L, LDH>700 U/L, creatine kinase isoenzyme-MB (CK-MB) abnormality, proportions of bacterial meningitis, sepsis and severe pneumonia in the PICU group were higher, the proportion of 3—97 percentile of body weight, bronchopneumonia and no-focus blood stream infection were lower, WBC, Hb and albumin level were lower, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). Eleven kinds of serotypes were identified in this study, ranking the top five in order were 6B, 14, 19F, 23F and 19A. Pneumococcal 13-valent conjugate vaccine (PCV13) could cover 96.9% of the IPD serotypes. The multivariate logistic regression analysis showed that consciousness disturbance, convulsion, per-

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(81902121); 国家科技基础研究计划专项基金项目(2019FY101200)。△ 通信作者, E-mail: yan-yanab2004@aliyun.com。

centage of neutrophils increase, Hb<90 g/L, LDH>700 U/L and CK-MB abnormality indicated the condition of IPD children patients was critical, which was the early-warning indicator of entering PICU ($P<0.05$). **Conclusion** Severe IPD lacks the early specific early-warning indicator, and the cover rate of PCV13 is high.

[Key words] invasive pneumococcal disease; drug resistance; serotype; pneumococcal conjugate vaccine; children; intensive care unit

婴幼儿鼻咽部肺炎链球菌(*Streptococcus pneumoniae*, Sp)携带率为 27%~85%^[1]。机体抵抗力降低时, Sp 可经鼻咽部或血流播散侵入机体, 引起细菌性肺炎、菌血症、细菌性脑膜炎及脓毒症等。世界卫生组织将肺炎链球菌性疾病(pneumococcal disease, PD)列为“极高度优先”使用疫苗预防的疾病^[1], 但 PD 依然是全球儿童感染和死亡的常见原因。2018 年全球 5 岁以下儿童死于 Sp 感染者约 29.4 万, 主要在非洲和亚洲^[2]。

PD 临床诊断主要是从感染部位分离培养出 Sp, 但抗生素广泛使用导致病原学依据获取较困难, 加之血液分离率低(0.3%), 故血培养阳性侵袭性肺炎链球菌病(invasive pneumococcal disease, IPD)的研究报道较少。经典血清型鉴定方法操作较复杂, 全套试剂昂贵, 对操作人员技术要求较高, 日常检测中尚未广泛应用, 国内对 IPD 菌株的血清型分布研究报道有限。因此, 本研究旨在回顾性分析 IPD 患儿临床资料, 探讨与病情严重程度相关的早期预警指标, 结合血清型和耐药性, 为临床诊治和防控 IPD 提供参考, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2007 年 1 月至 2021 年 12 月本院至少 1 次血培养分离出 Sp 的 101 例 IPD 住院患儿病例资料。纳入标准: 符合 IPD 诊断标准^[3]。排除标准: 住院病例资料不完整。根据患儿住院期间是否入住儿童重症监护病房(pediatric intensive care unit, PICU), 将其分为 PICU 组($n=35$)和普通病房组($n=66$)。本研究经医院医学伦理委员会批准(LLSC-2023-01-02-01-KS)。

1.2 方法

1.2.1 资料收集

收集患儿病例资料, 包括性别、年龄、基础疾病、发病季节、临床表现、实验室检查、预后等。

1.2.2 Sp 的分离鉴定

根据 Sp 菌落特点将哥伦比亚血琼脂平板(BAP, 广州迪景生物科技有限公司)上可疑菌落使用奥普托

欣试验(Optochin, 温州康泰生物科技有限公司)和 MALDI-TOF Biotype 质谱仪(德国 Bruker 公司)进行菌种鉴定。

1.2.3 Sp 的药物敏感性试验

采用 E 试验法(法国梅里埃公司)在血 MH 药敏培养基(温州康泰生物科技有限公司)上检测 11 种抗菌药物最低抑菌浓度(minimum inhibitory concentration, MIC), 并根据 2021 年美国临床实验室标准化委员会(clinical and laboratory standards institute, CLSI)^[4]推荐药物敏感性折点进行敏感性判断。本实验采用美国模式培养物研究所(American Type Culture Collection, ATCC)49619 标准菌株作为 Sp 质控菌株。

1.2.4 Sp 的血清型鉴定

采用丹麦简易棋盘式 Sp 血清分型系统荚膜肿胀试验对复苏成功的 64 株冻存菌株进行血清分型鉴定^[5]。本院 Sp 血液分离率为 0.3%^[6]。

1.3 统计学处理

采用 SPSS27.0 及 R4.2.3 软件进行数据分析, 符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 比较采用 t 检验; 不符合正态分布的计量资料以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示, 比较采用 Wilcoxon 秩和检验; 计数资料以例数或百分比表示, 比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法; 多因素 logistic 回归分析危险因素, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组一般资料比较

与普通病房组比较, PICU 组男性、合并神经系统疾病和缺铁性贫血占比、冬季发病率, 意识障碍、惊厥、呼吸困难、心率增快、呕吐和腹泻发生率, 外周血中性粒细胞百分比、C 反应蛋白(C reaction protein, CRP)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)水平, Hb<90 g/L、LDH>700 U/L、肌酸激酶同工酶-MB(creatine kinase isoenzyme-MB, CK-MB)异常及细菌性脑膜炎、脓毒症、重症肺炎占比更高, 体重第 3~97 百分位、支气管肺炎、无病灶血流感染占比及 WBC、Hb、白蛋白水平更低, 差异有统计学意义($P<0.05$), 见表 1。

表 1 两组一般资料比较

项目	PICU 组($n=35$)	普通病区组($n=66$)	χ^2/Z	P
性别[$n(\%)$]			2.829	0.093
男	21(60.0)	28(42.4)		
女	14(40.0)	38(57.6)		

续表 1 两组一般资料比较

项目	PICU 组(<i>n</i> =35)	普通病区组(<i>n</i> =66)	χ^2/Z	<i>P</i>
年龄[<i>n</i> (%)]				
<2 岁	22(62.9)	37(56.1)	0.435	0.510
2~<5 岁	12(34.3)	28(42.4)	0.633	0.426
≥5 岁	1(2.9)	1(1.5)		0.575
体重[<i>n</i> (%)]				
<第 3 百分位	6(17.1)	3(4.6)	3.054	0.081
第 3~97 百分位	24(68.6)	57(86.4)	4.559	0.033
>第 97 百分位	5(14.3)	6(9.1)	0.213	0.644
基础疾病[<i>n</i> (%)]				
神经系统疾病	9(25.7)	3(4.6)	7.872	0.005
先心病	1(2.9)	3(4.6)	<0.001	>0.999
缺铁性贫血	21(60.0)	20(30.3)	8.346	0.004
发病季节[<i>n</i> (%)]				
春	5(14.3)	17(25.8)	1.767	0.184
夏	2(5.7)	7(10.6)	0.206	0.650
秋	7(20.0)	21(31.8)	1.594	0.207
冬	21(60.0)	21(31.8)	7.478	0.006
症状和体征[<i>n</i> (%)]				
意识障碍	9(25.7)	0	15.600	<0.001
惊厥	7(20.0)	3(4.6)	4.510	0.034
呼吸困难	15(42.9)	4(6.1)	20.280	<0.001
心率增快	16(45.7)	16(24.2)	4.870	0.027
发热	31(88.6)	64(97.0)	1.580	0.209
呕吐和腹泻	15(42.9)	12(18.2)	7.110	0.008
实验室检查[<i>M</i> (<i>Q</i> ₁ , <i>Q</i> ₃)]				
WBC(×10 ⁹ /L)	15.3(5.5,29.2)	23.9(15.7,32.8)	−2.583	0.010
中性粒细胞百分比(%)	82.1(74.3,85.7)	67.9(57.1,80.3)	−3.283	0.001
Hb(g/L)	103.0(87.0,114.0)	113.0(105.0,122.0)	−3.217	<0.001
CRP(mg/L)	63.0(29.6,253.4)	36.6(15.4,76.6)	−2.341	0.019
白蛋白(g/L)	38.8(33.1,42.9)	41.7(39.0,44.8)	−2.599	0.009
LDH(U/L)	403.0(298.0,733.0)	321.0(255.8,374.0)	−2.864	0.004
实验室检查异常[<i>n</i> (%)]				
Hb<90 g/L	9(25.7)	3(4.6)	7.870	0.005
LDH>700 U/L	10(30.3)	2(3.7)	10.050	0.002
CK-MB 异常	26(74.3)	24(36.4)	13.160	<0.001
临床感染类型[<i>n</i> (%)]				
支气管炎	10(28.6)	42(63.6)	11.258	0.001
无病灶血流感染	4(11.4)	23(34.9)	6.405	0.011
细菌性脑膜炎	12(34.3)	0	22.509	<0.001
脓毒症	26(74.3)	0	66.025	<0.001
重症肺炎	13(37.1)	0	24.921	<0.001
预后[<i>n</i> (%)]				
死亡	4(11.4)	0	5.137	0.023
好转	31(88.6)	66(100.0)		

2.2 菌株情况

101 例 IPD 血液来源菌株复苏成功 64 株菌,若同 1 例患者的不同来源标本(如脑脊液、胸腔积液等)分

离出相同菌株时,仅计算为 1 个分离菌株。

2.3 血清型分布

共检测出 11 种 IPD 血清型,排名前 5 依次为 6B、

14、19F、23F 和 19A,共占 87.5%(56/64)。PICU 组常见血清型依次为 23F、19、6B、14,普通病房组为 6B、14、19,检测出的两株非疫苗血清型分别为 6C、15C,见表 2。

2.4 药敏情况

万古霉素及左氧氟沙星敏感率均为 100.0%,阿莫西林敏感率 84.4%,美罗培南和复方新诺明敏感率分别为 34.4%和 15.6%。非脑膜炎菌株对胃肠外青霉素及头孢曲松的敏感率分别为 92.2%和 87.5%,未发现对青霉素耐药的 Sp 菌株。脑膜炎菌株对胃肠外青霉素及头孢曲松的敏感率分别为 23.4%和 54.7%;口服青霉素敏感率仅为 23.4%。本研究中多

重耐药率为 90.6%。最常见的耐药模式为红霉素、克林霉素和四环素。

2.5 死亡病例临床特征

死亡 4 例,其中细菌性脑膜炎 3 例,严重脓毒症合并脓毒性休克 1 例;中位年龄 6.7 个月,均在冬季;2 例早产儿,1 例营养不良。入院时小儿危重病例评分 66~72 分,病程 3~10 d。多因素 logistic 回归分析显示,入院时患儿出现意识障碍、惊厥、中性粒细胞百分比增高、Hb<90 g/L、LDH>700 U/L 及 CK-MB 异常提示 IPD 患儿病情危重,为住 PICU 的预警指标,见表 3。

表 2 64 株 Sp 分离株血清型分布及 PCV13 覆盖率									
血清型	n	临床感染类型					年龄		
		支气管肺炎	脓毒症	无病灶血流感染	重症肺炎	脑膜炎	<2 岁	2~5 岁	>5 岁
		(n=32)	(n=19)	(n=15)	(n=12)	(n=10)	(n=35)	(n=27)	(n=2)
PCV7(n)									
6B	16	8	2	6	3	1	10	5	1
14 ^a	12	6	3	3	2	3	9	3	
19F	12	5	3	4	1	0	4	7	1
23F	10	4	6	1	4	3	4	6	
9V	2		2		1		1	1	
4	2	2	2			1	2		
PCV13(n)									
19A	6	4		1		1	4	2	
6A	1	1	1			1	1		
3	1	1						1	
NVT ^b (n)									
6C	1				1			1	
15C	1	1						1	
PCV13 覆盖率 ^c (%)	96.9	96.9	100.0	100.0	91.7	100.0	100.0	92.6	100.0

PCV7:七价肺炎链球菌结合疫苗;PCV13:十三价肺炎链球菌结合疫苗;^a:2 例死亡病例血清型均为 14;^b:非疫苗血清型;^c:PCV7 和 PCV13 共同覆盖率。

表 3 IPD 患儿危重症早期预警因素分析					
项目	β	SE	P	OR	95%CI
意识障碍	4.451	1.548	<0.001	85.69	6.41~13 829.24
惊厥	2.543	0.928	0.005	12.72	2.10~110.72
中性粒细胞百分比	0.096	0.032	<0.001	1.10	1.04~1.20
Hb<90 g/L	4.947	1.559	<0.001	140.68	6.73~7 075.97
LDH>700 U/L	3.524	0.920	<0.001	33.90	6.09~286.57
CK-MB 异常	2.018	0.719	0.003	7.53	1.88~45.22

3 讨 论

2 岁以下为 IPD 高发人群^[7],婴幼儿血脑屏障功能不完善,更易发生中枢神经系统感染。本研究 IPD 患儿以冬季发病为主,有研究发现 Sp 菌株夏季检出率最低,考虑与寒冷季节呼吸道感染性疾病高发、呼吸系统防御能力差有关^[7]。新型冠状病毒感染期间,儿童 IPD 发病率有所下降,针对呼吸道病毒的

干预措施可能有助于预防 IPD^[8-9]。

有基础疾病者可能增加 IPD 感染风险,郑州儿童医院研究发现,IPD 患儿基础疾病以免疫缺陷、血液系统肿瘤、先天性心脏病等为主^[10]。本研究中主要为缺铁性贫血、神经系统疾病和先天性心脏病。此外,早产、肾病综合征、脑脊液漏、人工耳蜗等也可导致 IPD 发病率增高^[11-12]。哥伦比亚的一项研究发现,

IPD 患儿贫血与死亡率和并发症有关^[13]。本研究 PICU 组缺铁性贫血者达 60.0%，与普通病房组(30.3%)比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。婴幼儿生长发育迅速,铁需求剧增,如果喂养不合理易发生贫血,贫血者免疫力降低,易发生急慢性感染。此因素在既往的危险因素研究中较少提及,应予以重视。

IPD 患儿需警惕免疫缺陷,对无易感因素的 IPD 患儿应免疫评估^[14]。国外多中心研究指出,普遍接种肺炎链球菌结合疫苗(pneumococcal valent conjugate vaccine,PCV)前提下,IPD 可能是潜在先天性免疫缺陷的标志,对于首诊 IPD 患儿建议常规免疫筛查^[14]。

本研究两组 IPD 患儿感染类型不同。李志等^[10]报道显示,IPD 前 3 位感染类型为细菌性脑膜炎、菌血症性肺炎和无病灶血流感染。VAN 等^[12]报道显示,IPD 最常见临床感染类型是菌血症,其次是肺炎、脑膜炎。临床感染类型决定初始治疗的抗生素选择。本研究未发现非脑膜炎青霉素耐药株,且非脑膜炎肠道外青霉素和头孢曲松敏感率高(92.2%和 87.5%),与相关报道^[6]一致,提示普通病房 IPD 患儿可凭经验选择静脉用青霉素类或三代头孢菌素(头孢曲松)。但脑膜炎株肠道外青霉素和头孢曲松敏感率较低(23.4%和 54.7%),故 PICU 的 IPD 患儿临床考虑脑膜炎或脓毒症时,可选用三代头孢菌素联合利奈唑胺或万古霉素^[15]。北京和徐州的研究显示,Sp 菌株对美罗培南耐药率为 74.8%、84.8%^[16-17]。加拿大的研究显示,19A 对美罗培南耐药率为 67.0%^[12]。本研究美罗培南敏感率为 34.4%,对疑诊或确诊入住 PICU 的 IPD 患儿美罗培南不作为首选经验性用药。

SP 血清型可能与年龄、感染严重程度等存在相关性。加拿大常见血清型依次为 15B、22F、19A、23A/B 和 9N^[12],北京常见血清型为 19F、19A、14 和 23F^[18],深圳优势血清型为 19F、14、4 和 23F^[19]。本研究共检出 11 种血清型,构成比前 5 与国内报道^[18-19]基本一致。但 PICU 组与普通病房组血清型排序有所不同,考虑与疾病感染类型不同有关,因侵袭性血清型中可能存在侵袭性和非侵袭性克隆。阿根廷的一项研究发现,<2 岁 IPD 患儿的常见血清型为 14、19A、23F、12F 和 24 型^[20]。本研究中<2 岁的常见血清型为 6B 和 14 型,≥2 岁则 23F 和 19F 型占优势。瑞士的一项研究发现,儿童血清型 15B/C 常与细菌性脑膜炎相关,血清型 10A 和 15B/C 常与严重 IPD 相关^[21-22]。本研究中,以上两种疾病血清型构成比、排序与国外略有不同,考虑血清型与国家、区域、疫苗接种情况及种族差异有关。

有研究报道,儿童 IPD 病死率为 3.7%~4.0%,PICU 28 d 病死率达 26.3%~36.7%^[23-24]。本研究中,PICU 28 d 病死率为 11.4%。北京住院 IPD 患儿死亡的危险因素为<2 岁、精神状态改变和脓毒性休克^[5]。本研究死亡病例均<1 岁,但由于病例数少,无

法评估年龄与死亡的关系。PICU 组患儿入院时心率和呼吸增快、循环不良及意识改变,提示生命体征不稳定,病情可能急骤变化进入失代偿期,接诊医生需高度警惕。部分 PICU 的 IPD 患儿以消化道症状起病,可能因血流动力学不稳定,胃肠道血液灌注率减少,胃肠黏膜受损从而出现消化道症状,早期识别出此类患儿危重状态对临床医生具有一定挑战性。虽然本研究发现的 IPD 重症早期预警指标在儿童危重症中缺乏临床特异性,但本地区 PCV13 可覆盖 96.9%的 IPD 血清型,脑膜炎菌株的 PCV13 覆盖率为 100.0%,故再次证实疫苗接种是预防 IPD 的关键环节。

重症细菌感染时外周血 WBC 不升反降,可能与重症感染导致骨髓抑制有关,是病情重的预警信号。有研究提示,IPD 患儿外周血 WBC<4×10⁹/L 提示病情危重,死亡风险高,建议收入 PICU,临床医生也应注意避免误判为病毒感染而延误抗生素使用^[25]。

综上所述,IPD 多发生于 5 岁以下,尤其是 2 岁以下婴幼儿,以有基础疾病者和冬季发病为主。就诊时出现意识障碍、惊厥、呼吸困难、心率增快、呕吐和腹泻表现的患儿,应及时收住 PICU,并合理选择抗生素以改善预后。死亡病例中多为细菌性脑膜炎,脑膜炎最常见血清型为 19F,被 PCV13 覆盖,因此接种疫苗是预防 IPD 重症的关键环节。本研究存在的不足之处:(1)单中心回顾性临床研究,样本量较少;(2)部分 IPD 患儿入院前已应用抗生素导致血培养结果出现假阴性,加之血培养阳性率低(0.3%),难免漏诊;(3)死亡病例数少,不足以进行死亡危险因素 logistic 回归分析。

参考文献

[1] 姚开虎. 中国肺炎链球菌性疾病负担概况[J]. 中华医学杂志,2020,100(42):3363-3366.

[2] 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):e744-757.

[3] 国家呼吸系统疾病临床医学研究中心,国家儿童医学中心,中华医学会儿科学分会呼吸学组,等. 中国儿童肺炎链球菌性疾病诊断、治疗和预防专家共识[J]. 中华实用儿科临床杂志,2020,35(7):485-485.

[4] U. S. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; approved standard-31th [EB/OL]. (2021-03-29)[2023-08-11]. <http://clsi.org/standards/products/microbiology.pdf>.

- [5] XU Y, WANG Q, YAO K, et al. Clinical characteristics and serotype distribution of invasive Pneumococcal disease in pediatric patients from Beijing, China[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2021, 40(9):1833-1842.
- [6] 王飞玲, 刘小月, 董瑞, 等. 2012—2018 年深圳宝安区住院儿童肺炎链球菌分离特征及耐药性分析[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2020, 35(8):600-604.
- [7] 王志琦, 刘春峰. 儿童肺炎链球菌感染临床特征及危险因素分析[J]. *中国小儿急救医学*, 2022, 29(8):616-621.
- [8] DANINO D, BEN-SHIMOL S, VAN DER BEEK B A, et al. Decline in Pneumococcal disease in young children during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic in israel associated with suppression of seasonal respiratory viruses, despite persistent Pneumococcal carriage; a prospective cohort study[J]. *Clin Infect Dis*, 2022, 75(1):e1154-1164.
- [9] RYBAK A, LEVY C, ANGOULVANT F, et al. Association of nonpharmaceutical interventions during the COVID-19 pandemic with invasive Pneumococcal disease, Pneumococcal carriage, and respiratory viral infections among children in France[J]. *JAMA Netw Open*, 2022, 5(6):e2218959.
- [10] 李志, 刘钢, 赵保玲, 等. 儿童侵袭性肺炎链球菌病的临床特点与分离株耐药性分析[J]. *中国合理用药探索*, 2022, 19(5):17-22.
- [11] 鲍燕敏, 郑跃杰, 杨永弘. 《中国儿童肺炎链球菌性疾病诊断、治疗和预防专家共识》解读[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2021, 36(21):1601-1604.
- [12] VAN W J, CAMPIGOTTO A, BITNUN A, et al. Invasive Pneumococcal disease in high-risk children: a 10-year retrospective study[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2023, 42(1):74-81.
- [13] FARFÁN-ALBARRACÍN J D, CAMACHOMORENO G, LEAL A L, et al. Changes in the incidence of acute bacterial meningitis caused by *Streptococcus pneumoniae* and the implications of serotype replacement in children in Colombia after mass vaccination with PCV10[J]. *Front Pediatr*, 2022, 10:1006887.
- [14] PHUONG L K, CHEUNG A, AGRAWAL R, et al. Inborn errors of immunity in children with invasive Pneumococcal disease: a multi-center prospective study[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2023, 42(10):908-913.
- [15] 张羽, 武胜涛, 朱金玉. 化脓性脑膜炎致病菌分布及耐药性分析[J]. *中国实用医刊*, 2022, 49(7):40-43.
- [16] 李沁原, 李媛媛, 易茜, 等. 儿童侵袭性肺炎链球菌疾病临床特点及耐药性分析[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2020, 35(8):586-589.
- [17] 蒋亚洲, 闫京京, 沈男, 等. 宿迁地区 562 株住院儿童肺炎链球菌的感染分布特点及耐药性研究[J]. *徐州医科大学学报*, 2021, 41(4):284-288.
- [18] 吕志勇, 姚开虎, 宋文琪, 等. 儿童侵袭性肺炎链球菌感染的血清型和耐药性[J]. *中国感染控制杂志*, 2021, 20(7):636-642.
- [19] 李晓楠, 刘梓豪, 郑跃杰, 等. 儿童重症肺炎支气管灌洗液肺炎链球菌血清分型研究[J]. *中国小儿急救医学*, 2022, 29(5):398-400.
- [20] ZINTGRAFF J, GAGETTI P, NAPOLI D, et al. Invasive *Streptococcus pneumoniae* isolates from pediatric population in Argentina for the period 2006—2019. Temporal progression of serotypes distribution and antibiotic resistance[J]. *Vaccine*, 2022, 40(3):459-470.
- [21] GARCIA QUESADA M, YANG Y, BENNETT J C, et al. Serotype distribution of remaining *Pneumococcal meningitis* in the mature PCV10/13 period: findings from the PSERENADE project[J]. *Microorganisms*, 2021, 9(4):738.
- [22] MÉROC E, FLETCHER M A, HANQUET G, et al. Systematic literature review of the epidemiological characteristics of *Pneumococcal disease* caused by the additional Serotypes covered by the 20-valent *Pneumococcal conjugate vaccine*[J]. *Microorganisms*, 2023, 11(7):1816.
- [23] 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.
- [24] 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.
- [25] JIANG M, WANG X, ZHU L, et al. Clinical characteristics, antimicrobial resistance, and risk factors for mortality in paediatric invasive *Pneumococcal disease* in Beijing, 2012—2017[J]. *BMC Infect Dis*, 2022, 22(1):338.

(收稿日期:2023-08-26 修回日期:2023-12-28)

(编辑:袁皓伟)