

儿童流感嗜血杆菌感染诊断及治疗专家建议

中华医学会儿科学分会感染学组

中国儿童感染性疾病病原学及细菌耐药监测协作组

中华儿科杂志编辑委员会

通信作者: 华春珍, 浙江大学医学院附属儿童医院感染病科, 杭州 310003, Email: huachunzhen@zju.edu.cn; 俞蕙, 复旦大学附属儿科医院感染科, 上海 201102, Email: yuhui4756@sina.com

Expert consensus on diagnosis and treatment of *Haemophilus influenzae* infection in children

The Subspecialty Group of Infectious Diseases, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association; the Group of Infectious Disease Surveillance of Pediatrics; the Editorial Board, Chinese Journal of Pediatrics

Corresponding author: Hua Chunzhen, Department of Infectious Diseases, the Children's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310003, China, Email: huachunzhen@zju.edu.cn; Yu Hui, Department of Infectious Diseases, Children's Hospital of Fudan University, Shanghai 201102, China, Email: yuhui4756@sina.com

【摘要】 流感嗜血杆菌(HI)感染是儿童常见的疾病,临床以菌血症、脑膜炎、肺炎、中耳炎、鼻窦炎和外阴阴道炎常见。目前引起感染的HI菌型以不定型菌株为主,侵袭性感染临床症状较严重。病原诊断包括各种标本的培养、核酸检测、抗原抗体检测。近年HI耐药日益严重,但对第三代头孢菌素敏感性较高。本建议在阐述HI病原学、疾病负担、细菌耐药性和临床表现的基础上,对本病的诊断、抗感染治疗策略提出建议,对疫苗预防提出新的思考。

DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2019.09.004

流感嗜血杆菌(*Haemophilus influenzae*, HI)是儿童呼吸道和生殖道标本经常分离到的条件致病菌之一^[1-3],是儿童社区获得性肺炎^[4]、细菌性中耳炎^[5-6]、急性鼻窦炎、结膜炎和青春前期女童细菌性阴道炎的常见病原菌^[2],也可侵入血流引起败血症、化脓性脑膜炎、肺炎和化脓性骨关节炎等侵袭性感染^[7-8],严重威胁儿童健康。侵袭性HI疾病的定义为从无菌部位分离到HI的感染。侵袭性HI疾病以5岁以下尤其是1岁以下儿童多见,可发生于无基础疾病的个体,临床症状往往较严重,病死率高,存活者常留有各种后遗症^[7-10]。非侵袭性HI疾病预后较好,但因在儿童中发病率高,疾病负担也很重。为帮助广大儿科医生更好地认识儿童HI疾病,达到熟悉HI疾病特征、提高病原学诊断和精准抗菌治疗的目的,中华医学会儿科学分会感染学组、中国儿童感染性疾病病原学及细菌耐药监测

(infectious diseases surveillance of pediatrics, ISPED)协作组和中华儿科杂志编辑委员会组织国内专家,在综合分析国内外有关儿童HI疾病的病原学特点、疾病负担、细菌耐药表型、临床表现、实验检测和疫苗研究等最新进展的基础上,经过1年的酝酿及多次专家集中讨论,制定本建议。

一、HI分类和流行株变化

HI分为有荚膜的可分型和无荚膜的不定型两类。可分型有a、b、c、d、e和f 6种荚膜型(血清型),常分别缩写为Hia、Hib等。不定型流感嗜血杆菌(non-typable *Haemophilus influenzae*, NTHi)无荚膜,不与任何一种分型血清凝集。少数情况下,有荚膜菌株为适应环境会停止生成荚膜,故单纯血清分型会被误判为NTHi,需进行荚膜基因检测。近年来,随着Hib疫苗的广泛接种,Hib感染已少见,Hia和Hif在某些地区感染人群中的构成比有所上

升^[3,6,9,11],而NTHi成为全球HI疾病最常见的病原。NTHi在鼻咽部定植过程中很容易在菌株间发生大片段DNA交换而获得新的毒力因子,菌株侵袭力增强,并能抵御人体中性粒细胞和补体介导的杀菌作用^[12-14],从而具备引起侵袭性感染的能力。当前,NTHi已是侵袭性HI疾病的最常见病原^[15],尤其是4岁以下儿童和健康状况有潜在严重问题(如免疫抑制)人群。

二、HI疾病负担

自1931年被发现以来,HI一直是儿童呼吸道感染的主要病原菌,绝大多数为社区获得性感染。由于1岁以下儿童体内HI抗体处于低水平^[16],鼻咽部抵御致病菌的正常菌群力量较为薄弱,集体生活促进个体间交互感染,导致5岁以下尤其1岁以下儿童成为HI感染的高危人群^[2,8,16-17]。HI疾病负担包括非侵袭性和侵袭性两个方面。

1. 非侵袭性HI疾病:最为常见。我国ISPED协作组监测数据显示,HI是儿童医院微生物室较常分离到的细菌之一^[1],绝大多数菌株来自下呼吸道感染患儿,是引起儿童肺部感染的病原菌^[3-4,18]。Wahl等^[19]研究发现,全球儿童2000至2015年Hib疾病平均发病率0.15%,最常引起的疾病是肺炎^[3,6-7,17]。HI也是化脓性中耳炎、急性鼻窦炎和结膜炎的主要病原菌,以NTHi引起者最为常见^[6],但我国缺乏这3种疾病较大样本的病原学研究。ISPED研究中有较大部分菌株来自女性生殖道分泌物,提示该菌也是青春前期女童外阴阴道感染的常见病原^[2]。

2. 侵袭性HI疾病:病情较重,病死率高,后遗症多。2000至2015年全球Hib脑膜炎平均发病率为5/10万,病死率达19%^[19]。我国2006至2013年4个城市Hib脑膜炎的估算发病率不到1/10万^[20],低于全球水平^[19]。但近年世界各地侵袭性HI疾病发生率均有明显上升趋势,NTHi是最常见菌型,引起的侵袭性感染病死率也最高,绝大多数为1岁以下婴儿^[7-8]。我国一项时间跨度5年的多中心研究也显示,HI侵袭性疾病患儿主要集中分布在最近2年^[21],与世界各地本病逐渐增多的流行趋势一致。

三、临床常见疾病类型

儿童HI感染以5岁以下尤其1岁以下婴儿多见,冬春季节高发。不同地区或同一地区的不同年份,因气候条件存在差异,HI感染的高峰季节可能会前移或后移。肺炎、急性中耳炎、急性鼻窦炎、结膜炎和青春前期女童外阴阴道感染是儿童较常见

的非侵袭性HI疾病^[2,19];侵袭性HI疾病以菌血症性肺炎、化脓性脑膜炎和无明确病灶的败血症较为常见^[15],感染中毒症状相对较重,严重者可发生感染性休克。

1. 肺炎:近年大多数HI肺炎由NTHi引起^[3,6,11,22],婴儿多见,可为原发感染,也常继发于流感病毒等感染之后,起病较缓,常有发热、咳嗽、气促表现,可能出现百日咳样痉挛性咳嗽,有时伴喘息,可有感染中毒症状。肺部听诊可闻及细湿性啰音。病灶融合则有实变体征。外周血白细胞计数可增高,以中性粒细胞增高多见,有时伴淋巴细胞相对或绝对增高,需与百日咳鉴别。胸X线片可呈线状渗出、过度通气及斑片状、粟粒状阴影。大多数肺炎为非侵袭性感染;少部分为菌血症性肺炎^[23],全身症状较重,可合并脓胸、肺脓肿、脑膜炎、化脓性关节炎等并发症。

2. 急性中耳炎:发病前常有上呼吸道感染病史,主要表现为短期内突然发生的耳痛伴急性充血、积液和听力减退,可见鼓室穿孔并流脓,穿孔后疼痛症状减轻,可合并乳突炎。常有发热、食欲减退等全身症状,严重者可并发颅内感染。

3. 急性鼻窦炎:多与鼻炎同时存在,主要症状有鼻塞、流涕、咳嗽、头痛,伴随症状以嗅觉障碍和听力下降常见,持续时间常在10d以上。体格检查可见下鼻甲充血肿大,中鼻道、咽后壁可见黏(脓)性分泌物。鼻窦CT扫描显示窦口鼻道复合体或鼻窦黏膜病变,密度增高。

4. 结膜炎:在日托中心多见,可导致暴发流行。临床表现为结膜充血及脓性分泌物。

5. 外阴阴道炎:好发年龄为学龄前儿童。HI菌株多为呼吸道来源^[24]。患儿往往局部充血、疼痛症状较为明显,分泌物较多,部分患儿可同时有泌尿道感染而出现尿路刺激症。对症状反复的HI阴道炎,应警惕患儿同时存在反复HI呼吸道感染可能。

6. 化脓性脑膜炎:绝大多数为1岁以下婴儿,多无基础疾病,常有咳嗽、流涕等前驱症状,经数日或1周以后出现颅内压增高和脑膜刺激征表现。患儿可同时有败血症、菌血症性肺炎等表现。脑脊液呈化脓性改变,涂片检查可见革兰阴性短小球杆菌。HI引起的化脓性脑膜炎病死率高,存活者常有听力受损、脑积水、癫痫、脑瘫等神经系统后遗症^[8]。

7. 败血症:常有发热,感染中毒症状重,可发生

感染性休克。血培养HI阳性或分子诊断检测到HI核酸可确诊。

8. 其他:HI引起的化脓性骨关节炎、心包炎等疾病相对少见。

四、病原诊断

1. 细菌培养:细菌培养是诊断HI感染的金标准,建议尽量在抗菌药物使用前采集标本并及时接种。标本采集和HI培养建议如下,(1)分泌物中痰液是肺炎患儿最常采用的标本,不能自主咳痰的婴幼儿可经负压吸引取痰;肺泡灌洗液定量接种与临床的相关性优于痰标本^[25],对有纤维支气管镜检查指征者优先考虑,但要注意使用的麻醉剂会抑制细菌生长;痰液接种前先进行质量评估,痰液涂片每低倍视野白细胞计数>25个,上皮细胞数<10个为合格痰液。鼻窦炎患儿取鼻或中鼻道脓性分泌物。外阴阴道炎患儿直接从阴道收集分泌物。上述标本采集后立即常温转运接种,采用分区划种半定量法接种,同时报告正常菌群的半定量结果。HI培养半定量结果“+++”以上生长者考虑其为病原菌可能性大。此外,若HI是标本培养唯一获得的细菌,无正常菌群生长,则“+”和“++”也应考虑感染可能。(2)脓液,包括黏膜、软组织和脏器来源者。化脓性中耳炎鼓膜穿孔时用软干的采样拭子收集中耳脓液,若鼓膜完整,清洁耳道后行鼓膜穿刺术抽出中耳内液体^[25]。(3)血液为采集静脉血培养,采集时应从2个不同静脉穿刺部位各采集1份血标本,每份血标本根据体重定最低需血量:<8 kg 1 ml, 8~14 kg 3 ml, 15~27 kg 5 ml, >27 kg 5~10 ml或以上^[25]。(4)化脓性脑膜炎采集脑脊液培养,标本采样量1 ml以上。胸水、心包积液、腹水等各种体腔积液、关节腔液、骨髓等也是HI培养的合适标本,建议注入血培养瓶增菌培养,以提高培养阳性率^[25]。送检细菌培养的所有标本都不可以冷藏。对于无菌来源的标本培养到HI者,应进行血清分型。有条件时可针对荚膜基因 *bexA* 或 *bexB* 进行PCR检测,提升荚膜分型的准确性^[15,26]。

2. 涂片和革兰染色:脑脊液、胸水、关节腔液、中耳渗液等标本可直接涂片及革兰染色,镜下见革兰阴性小球杆菌提示HI感染可能。

3. 抗体和抗原检测:HI感染性疾病,尤其是侵袭性感染后,血清抗体水平会明显增加,检测抗体水平有助于回顾性诊断。针对NTHi尚无抗体检测的方法。对有荚膜的6型HI的快速抗原诊断方法,包括酶联免疫吸附法和放射免疫法,灵敏度高,但

需一定的设备要求,目前临床并未开展。

4. 核酸检测:对无菌来源的标本均可通过检测HI核酸提高诊断率。基于细菌16S rDNA V3~V4区的高通量测序和宏基因组测序也有助于HI感染病原诊断^[27]。

五、HI对常用抗菌药物的体外耐药性

2016年中国ISPED和全国细菌耐药监测网的数据显示,HI对氨苄西林的耐药率已接近或超过60%^[18,28]。Tsang等^[29]研究不同型别HI对抗菌药物的耐药性,发现NTHi菌株β内酰胺酶阳性率是有荚膜菌株的2倍以上,提示HI对氨苄西林耐药率大幅度上升与NTHi流行之间有关联。近2年,韩国和我国均出现较多β内酰胺酶阳性氨苄西林-舒巴坦耐药的HI^[2,18,30],这些菌株可能同时存在PBP3基因致病性变异^[29]。我国2016至2017年HI对氨苄西林-舒巴坦的耐药率已超过30%^[28,31],对头孢唑啉、阿奇霉素的耐药率较高,绝大多数菌株对头孢噻肟、头孢曲松、美罗培南和左氧氟沙星敏感^[28]。HI体外耐药模式对临床抗菌药物选择的指导意义见表1^[22,29,32-35]。

六、抗菌治疗

不同地区可结合当地HI体外药敏特点选择敏感抗菌药物,对于已经在进行抗菌药物治疗者,可结合表1的规则确定是否更改抗菌药物。

1. 肺部感染:轻症肺炎推荐口服头孢地尼或头孢克肟等第三代头孢菌素。重症者应静脉用药,首选头孢曲松^[36],50~80 mg/(kg·次),1次/d,或选择头孢噻肟50 mg/(kg·次),每8小时1次,疗程5~7 d,有脓胸等肺部并发症者疗程酌情延长至2~4周甚至更长。对大环内酯类敏感的HI感染,若患儿对青霉素类、头孢菌素类过敏,阿奇霉素可作为次选用药。对阿奇霉素敏感的HI,可能对克拉霉素耐药,两者体外药敏结果不完全一致,在选择治疗用药时应予注意^[37]。

2. 中耳炎:局部治疗包括清洁耳道,引流脓液。HI对左氧氟沙星高度敏感,可局部应用左氧氟沙星滴耳液。较重患儿可酌情考虑全身治疗,如口服第三代头孢菌素;严重病例可酌情考虑静脉滴注头孢曲松、头孢噻肟等第三代头孢菌素类药物,治疗总疗程不少于7 d。明确HI感染且对阿奇霉素敏感者可优先予阿奇霉素口服。由NTHi引起者因细菌极易在儿童中耳形成生物膜而致治疗失败,可以考虑联合应用阿奇霉素等大环内酯类抗菌药物抑制细菌生物膜的形成^[38],增强抗菌效果。阿奇霉素

表1 流感嗜血杆菌体外耐药模式对抗菌药物选择的指导意义

β内酰胺酶	耐药模式	对抗菌药物选择的指导意义
阴性	氨苄西林敏感	阿莫西林敏感 ^[32] ,对第二代以上头孢菌素往往敏感 ^[22,33-35]
阴性	氨苄西林耐药	对阿莫西林、阿莫西林-克拉维酸、氨苄西林-舒巴坦、头孢克洛、头孢孟多、头孢呋辛、哌拉西林-他唑巴坦耐药 ^[32] ,对头孢曲松、头孢噻肟多数敏感 ^[29,32-35] ,首选头孢曲松或头孢噻肟,必要时联合美罗培南治疗
阳性	氨苄西林耐药,氨苄西林-舒巴坦敏感	对阿莫西林-克拉维酸、哌拉西林-他唑巴坦、头孢曲松、头孢噻肟敏感 ^[32-35]
阳性	氨苄西林耐药,氨苄西林-舒巴坦耐药	对头孢曲松、头孢噻肟多数敏感 ^[29,32-35] ,首选头孢曲松或头孢噻肟,必要时联合美罗培南治疗

剂量5~10 mg/(kg·次),1次/d,总量30 mg/kg,3~5 d为1个疗程。

3. 急性鼻窦炎:抗菌药物首选第三代头孢菌素口服;严重病例可酌情考虑静脉滴注头孢曲松、头孢噻肟。治疗疗程为临床症状明显控制后7 d。

4. 结膜炎:白天用左氧氟沙星滴眼液每次1~2滴,每4~6小时1次,晚上使用左氧氟沙星眼膏,直至病情痊愈。必要时先用无菌生理盐水冲洗。

5. 外阴阴道炎:局部清洁可用0.5%~1.0%的聚维酮碘溶液。抗菌药物包括局部应用左氧氟沙星凝胶,多数能治愈。生殖道菌株一般对β内酰胺类抗菌药物敏感率较高^[2],症状较重者也可口服阿莫西林-克拉维酸、头孢呋辛或第三代头孢菌素。重症感染者尤其同时合并呼吸道感染者可静脉应用前述抗菌药物,一般疗程7~10 d。

6. 无局部病灶的败血症:首选头孢曲松^[36,39],50~80 mg/(kg·次),1次/d,或选择头孢噻肟50 mg/(kg·次),每8小时1次;重症患者则可考虑碳青霉烯类抗菌药物,如美罗培南,20 mg/(kg·次),每8小时1次,疗程1周,伴随中性粒细胞减少者美罗培南20~40 mg/(kg·次),每8小时1次,疗程可适当延长。

7. 化脓性脑膜炎:HI化脓性脑膜炎首选头孢曲松^[36,39-40],50 mg/(kg·次),每12小时1次,或选择头孢噻肟50 mg/(kg·次),每6~8小时1次。对头孢菌素过敏患者可考虑碳青霉烯类抗菌药物美罗培南,40 mg/(kg·次),每8小时1次,无并发症和免疫缺陷患儿总疗程10~14 d,或用至脑脊液正常后5~7 d。有硬膜下积液或积脓等并发症应适当延长疗程。欧洲临床微生物和感染性疾病协会制定的急性细菌性脑膜炎诊断和治疗指南中^[40],建议对由β内酰胺酶阴性氨苄西林耐药HI引起者应选择头孢曲松或头孢噻肟联合美罗培南。

糖皮质激素的应用:推荐在抗菌药物第一次给药前或与之同时予地塞米松0.15 mg/kg 静脉注射,每8小时1次,连续3~5 d,有利于抑制炎症反应和

减轻HI脑膜炎引起的听力损害。

七、免疫预防

接种疫苗是预防儿童HI感染的有效手段。目前唯一可接种的HI疫苗是Hib疫苗,常用产品有Hib疫苗、Hib-百日咳、白喉、破伤风(简称百白破)四联疫苗、Hib-百日咳-脊髓灰质炎五联疫苗,于2、3、4月龄接种;也可选择Hib-脑膜炎球菌A型和C型三联疫苗,于3、4和5月龄接种,对预防Hib感染有免疫保护。目前尚无预防NTHi感染的疫苗产品。肺炎球菌10价多糖-蛋白结合疫苗以HI外膜蛋白D为载体蛋白,研究发现在肺炎球菌10价多糖-蛋白结合疫苗覆盖的地区,肺炎链球菌性疾病减少的同时,HI感染率也有显著下降^[41-42],接种肺炎球菌10价多糖-蛋白结合疫苗后儿童体内外膜蛋白D抗体水平处于较高水平,提示以高度保守的HI外膜蛋白为候选抗原研制不依赖荚膜型的HI疫苗是可行的^[43]。

(华春珍 俞蕙 执笔)

参与本建议制定的专家名单(以单位及姓名拼音为序):重庆医科大学附属重庆儿童医院(刘泉波、许红梅);复旦大学附属儿科医院(何磊燕、王传清、俞蕙、朱启镛);广西医科大学第一附属医院(单庆文);广州市妇女儿童医疗中心(徐翼);杭州市儿童医院(赵仕勇);河南省开封市儿童医院(郝建华);华中科技大学同济医学院附属同济医院(舒赛男);江西省儿童医院(朱庆雄);南京医科大学附属儿童医院(刘志峰);青岛大学医学院附属医院儿科(曲政海);山东大学齐鲁儿童医院(林爱伟、王世富);上海交通大学附属儿童医院(张泓、张婷);上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心(曹清、周云芳);深圳市儿童医院(邓继岗、张交生);首都医科大学附属北京儿童医院(胡冰、刘钢、姚开虎);温州医科大学附属第二医院 育英儿童医院(陈益平);武汉大学中南医院(赵东赤);西安儿童医院(邓慧玲);浙江大学医学院附属儿童医院(陈英虎、陈志敏、付勇、华春珍、孙莉颖)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 王传清,王爱敏,俞蕙,等. 2016年儿童细菌耐药监测[J]. 中华儿科杂志, 2018, 56(1): 29-33. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2018.01.008.

- [2] Li JP, Hua CZ, Sun LY, et al. Epidemiological features and antibiotic resistance patterns of *Haemophilus influenzae* originating from respiratory tract and vaginal specimens in pediatric patients[J]. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 2017,30(6): 626-631. DOI: 10.1016/j.jpagn.2017.06.002.
- [3] Escribano Montaner A, García de Lomas J, Villa Asensi JR, et al. Bacteria from bronchoalveolar lavage fluid from children with suspected chronic lower respiratory tract infection: results from a multi-center, cross-sectional study in Spain[J]. *Eur J Pediatr*, 2018,177(2):181-192. DOI: 10.1007/s00431-017-3044-3.
- [4] Ning G, Wang X, Wu D, et al. The etiology of community-acquired pneumonia among children under 5 years of age in mainland China, 2001-2015: a systematic review[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2017, 13(11): 2742-2750. DOI: 10.1080/21645515.2017.1371381.
- [5] Kaur R, Morris M, Pichichero ME. Epidemiology of acute otitis media in the postpneumococcal conjugate vaccine era[J/OL]. *Pediatrics*, 2017, 140(3). (2017-09-01) [2019-05-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC/28784702>. DOI: 10.1542/peds.2017-0181.
- [6] Ubukata K, Morozumi M, Sakuma M, et al. Etiology of acute otitis media and characterization of pneumococcal isolates after introduction of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in Japanese children[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2018,37(6):598-604. DOI: 10.1097/INF.0000000000001956.
- [7] Soeters HM, Blain A, Pondo T, et al. Current epidemiology and trends in invasive *Haemophilus influenzae* disease-United States, 2009-2015[J]. *Clin Infect Dis*, 2018, 67(6): 881-889. DOI: 10.1093/cid/ciy187.
- [8] Whittaker R, Economopoulou A, Dias JG, et al. Epidemiology of invasive *Haemophilus influenzae* disease, Europe, 2007-2014[J]. *Emerg Infect Dis*, 2017, 23(3): 396-404. DOI: 10.3201/eid2303.161552.
- [9] Eton V, Schroeter A, Kelly L, et al. Epidemiology of invasive pneumococcal and *Haemophilus influenzae* diseases in Northwestern Ontario, Canada, 2010-2015[J]. *Int J Infect Dis*, 2017,65:27-33. DOI: 10.1016/j.ijid.2017.09.016.
- [10] Butler DF, Myers AL. Changing epidemiology of *Haemophilus influenzae* in children[J]. *Infect Dis Clin North Am*, 2018,32(1):119-128. DOI: 10.1016/j.idc.2017.10.005.
- [11] Van Eldere J, Slack MP, Ladhani S, et al. Non-typeable *Haemophilus influenzae*, an under-recognized pathogen[J]. *Lancet Infect Dis*, 2014, 14(12): 1281-1292. DOI: 10.1016/S1473-3099(14)70734-0.
- [12] Mell JC, Lee JY, Firme M, et al. Extensive cotransformation of natural variation into chromosomes of naturally competent *Haemophilus influenzae*[J]. *G3 (Bethesda)*, 2014, 4(4): 717-731. DOI: 10.1534/g3.113.009597.
- [13] Bajanca-Lavado MP, Simões AS, Betencourt CR, et al. Characteristics of *Haemophilus influenzae* invasive isolates from Portugal following routine childhood vaccination against *H. influenzae* serotype b (2002-2010)[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2014,33(4):603-610. DOI: 10.1007/s10096-013-1994-6.
- [14] Langereis JD, Weiser JN. Shielding of a lipooligosaccharide IgM epitope allows evasion of neutrophil-mediated killing of an invasive strain of nontypeable *Haemophilus influenzae*[J]. *MBio*, 2014,5(4):e01478-01414. DOI: 10.1128/mBio.01478-14.
- [15] Langereis JD, de Jonge MI. Invasive disease caused by nontypeable *Haemophilus influenzae*[J]. *Emerg Infect Dis*, 2015,21(10):1711-1718. DOI: 10.3201/eid2110.150004.
- [16] Hua CZ, Hu WL, Shang SQ, et al. Serum concentrations of antibodies against outer membrane protein P6, protein D, and T-and B-Cell combined antigenic epitopes of nontypeable *Haemophilus influenzae* in children and adults of different ages [J]. *Clin Vaccine Immunol*, 2016, 23(2): 155-161. DOI: 10.1128/01.00506-15.
- [17] Cleland G, Leung C, Wan Sai Cheong J, et al. Paediatric invasive *Haemophilus influenzae* in Queensland, Australia, 2002-2011: young indigenous children remain at highest risk [J]. *J Paediatr Child Health*, 2018,54(1):36-41. DOI: 10.1111/jpc.13662.
- [18] Slack M. The evidence for non-typeable *Haemophilus influenzae* as a causative agent of childhood pneumonia[J]. *Pneumonia (Nathan)*, 2017,9:9. DOI: 10.1186/s41479-017-0033-2.
- [19] Wahl B, O'Brien KL, 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 2000-15[J]. *Lancet Glob Health*, 2018,6(7):e744-757. DOI: 10.1016/S2214-109X(18)30247-X.
- [20] 吴丹, 李艺星, 邵祝军, 等. 2006—2013 年中国 4 个城市急性脑膜炎脑炎流行病学疾病负担研究[J]. *中华预防医学杂志*, 2019,53(2):164-168. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2019.02.008.
- [21] 王高良, 华春珍, 杨林海, 等. 2014—2018 年儿童侵袭性流感嗜血杆菌感染 86 例分析[J]. *中华儿科杂志*, 2019,57(8): 592-596. DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2019.08.004.
- [22] 华春珍, 俞惠民, 尚世强, 等. 流感嗜血杆菌患儿分离株的血清分型和耐药模式研究[J]. *中华儿科杂志*, 2004,42(11): 854-858. DOI: 10.3760/j.issn:0578-1310.2004.11.015.
- [23] Collins S, Vickers A, Ladhani SN, et al. Clinical and molecular epidemiology of childhood invasive nontypeable *Haemophilus influenzae* disease in England and Wales[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2016, 35(3): e76-84. DOI: 10.1097/INF.0000000000000996.
- [24] Hansen MT, Sanchez VT, Eyster K, et al. *Streptococcus pyogenes* pharyngeal colonization resulting in recurrent, prepubertal vulvovaginitis[J]. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 2007, 20(5):315-317. DOI: 10.1016/j.jpagn.2006.12.001.
- [25] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. WS/T 640-2018, 2018.12.11 临床微生物学检验标本的采集和转运[S/OL]. (2019-01-04)[2019-05-01]. <http://www.nhc.gov.cn/ewebeditor/uploadfile/2019/01/20190109140038814.pdf>.
- [26] Fan X, Liu X, Ji L, et al. Epidemiological analysis and rapid detection by one-step multiplex PCR assay of *Haemophilus influenzae* in children with respiratory tract infections in Zhejiang Province, China[J]. *BMC Infect Dis*, 2018,18(1):414. DOI: 10.1186/s12879-018-3295-2
- [27] 郭凌云, 李勤静, 刘钢. 二代测序技术在临床微生物领域中的应用进展[J]. *中华儿科杂志*, 2018,56(5):396-399. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2018.05.022.
- [28] 全国细菌耐药监测网. 2014 至 2017 年中国儿童及新生儿患者细菌耐药监测研究[J]. *中华医学杂志*, 2018,98(40): 3279-3287. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.40.013.
- [29] Tsang RSW, Shuel M, Whyte K, et al. Antibiotic susceptibility and molecular analysis of invasive *Haemophilus influenzae* in Canada, 2007 to 2014 [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2017,72(5):1314-1319. DOI: 10.1093/jac/dkw565.
- [30] Shiro H, Sato Y, Toyonaga Y, et al. Nationwide survey of the development of drug resistance in the pediatric field in 2000-2001, 2004, 2007, 2010, and 2012: evaluation of the changes in drug sensitivity of *Haemophilus influenzae* and

- patients' background factors[J]. *J Infect Chemother*, 2015,21(4):247-256. DOI: 10.1016/j.jiac.2014.11.012.
- [31] 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 2016 年中国 CHINET 细菌耐药性监测[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2017,17(5):481-491. DOI: 10.16718/j.1009-7708.2017.05.001.
- [32] Clinical and Laboratory Standards Institute. M100S Performance standards antimicrobial susceptibility testing[S]. 26th ed. PA Clinical and Laboratory Standards Institute: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2016.
- [33] Torumkuney D, Chaiwarith R, Reechaipichitkul W, et al. Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2012-14 in Thailand, India, South Korea and Singapore[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2016,71 Suppl 1:i3-19. DOI: 10.1093/jac/dkw073.
- [34] Kiedrowska M, Kuch A, Żabińska D, et al. β -Lactam resistance among *Haemophilus influenzae* isolates in Poland [J]. *J Glob Antimicrob Resist*, 2017,11:161-166. DOI: 10.1016/j.jgar.2017.08.005
- [35] Søndergaard A, Nørskov-Lauritsen N. Contribution of PBP3 substitutions and TEM-1, TEM-15, and ROB-1 Beta-Lactamases to Cefotaxime Resistance in *Haemophilus influenzae* and *Haemophilus parainfluenzae*[J]. *Microb Drug Resist*, 2016,22(4):247-252. DOI: 10.1089/mdr.2015.0189.
- [36] Szabo BG, Lenart KS, Tirczka T, et al. Clinical and microbiological characteristics of adult invasive *Haemophilus influenzae* infections: results of a 14-year single-center experience from Hungary[J]. *Infection*, 2018, 46(6): 855-860. DOI: 10.1007/s15010-018-1213-6.
- [37] Seyama S, Wajima T, Nakaminami H, et al. Amino acid substitution in the major multidrug efflux transporter protein AcrB contributes to low susceptibility to azithromycin in *Haemophilus influenzae*[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017,61(11): e01337-17. DOI: 10.1128/AAC.01337-17.
- [38] Vermeë Q, Cohen R, Hays C, et al. Biofilm production by *Haemophilus influenzae* and *Streptococcus pneumoniae* isolated from the nasopharynx of children with acute otitis media[J]. *BMC Infect Dis*, 2019, 19(1): 44. DOI: 10.1186/s12879-018-3657-9.
- [39] 国家卫生计生委医政医管局, 国家卫生计生委合理用药专家委员会. 国家抗微生物治疗指南[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2017.
- [40] van de Beek D, Cabellos C, Džupova O, et al. ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2016,22 Suppl 3:S37-62. DOI: 10.1016/j.cmi.2016.01.007.
- [41] van den Bergh MR, Spijkerman J, Swinnen KM, et al. Effects of the 10-valent pneumococcal nontypeable *Haemophilus influenzae* protein D-conjugate vaccine on nasopharyngeal bacterial colonization in young children: a randomized controlled trial[J]. *Clin Infect Dis*, 2013, 56(3): e30-39. DOI: 10.1093/cid/cis922.
- [42] Almudevar A, Pichichero ME. *Haemophilus influenzae*-protein D specific antibody correlate with protection against acute otitis media in young children[J]. *Vaccine*, 2018,36(9):1133-1135. DOI: 10.1016/j.vaccine.2018.01.021.
- [43] Murphy TF. Vaccines for nontypeable *Haemophilus influenzae*: the future is now[J]. *Clin Vaccine Immunol*, 2015, 22(5):459-466. DOI: 10.1128/CVI.00089-15.

(收稿日期: 2019-05-03)

(本文编辑: 李伟)

·作者须知·

中华儿科杂志稿件撰写要求

一、论著、临床研究与实践

可按序言、资料(对象)和方法、结果、讨论四部分的结构进行撰写。

前言应简要阐明研究设计的背景、采用的研究方法及拟达到的目的,可引用文献,以 200~300 字为宜。研究方法中应明确提出研究类型,研究类型的关键信息也需在摘要和文题中体现。具体内容包括:(1)临床研究或实验研究;(2)前瞻性研究或回顾性研究;(3)病例系列研究、病例对照研究、队列研究、非随机对照研究或随机对照研究。结果需与方法一一对应,避免出现评论性语句。讨论中出现的结果必须在前文结果部分有所表述。

二、综述、Meta 分析、系统分析

综述是对某一领域内某一问题的研究现状,可结合作者的研究结果和观点进行客观归纳和陈述。应选择目前研究进展较快的主题,不宜选择发展平缓的主题。应尽量选择 5 年以内的文献进行综述。行文采用第三人称,应避免直接阐述作者的观点。

Meta 分析需严格选择符合要求的文献(临床随机对照

研究)进行分析,有严格的选择与剔除标准,主题选择得当,方法科学严谨。检索数据库遴选全面、具有代表性,文献来源期刊也要进行适当遴选。

三、病例报告、临床病例(理)讨论

病例报告应选择诊治过程有特殊之处,能够为临床诊治同类病例提供启示的病例;避免进行罕见病例的简单累积。病例资料应详尽,包括主诉、现病史、既往史、体检、实验室检查、影像学检查、诊断、治疗方式、病理学检查、预后等。尤其是对诊断、治疗有重要参考意义的检查结果,需重点描述。有创新的治疗手段也应详述。讨论部分应结合病例的诊治特点进行简要点评,避免进行文献综述。

四、共识与临床指南

有科学的前期研究铺垫,有循证医学证据支持,制定方为学科学术代表群体,内容经过充分的专家论证。

五、会议(座谈)纪要、消息、其他

会议纪要和消息应按照新闻稿的要求撰写,需具备时间、地点、人物、事件的起因、经过、结果六要素。