

中国儿童肺炎链球菌性疾病诊断、治疗和预防专家共识



扫码阅读电子版

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

中国医师协会呼吸医师分会儿科呼吸工作委员会

中国医药教育协会儿科专业委员会

中国研究型医院学会儿科学专业委员会

中国非公立医疗机构协会儿科专业委员会

通信作者:杨永弘,Email:yuh628628@sina.com;申昆玲,Email:kunlingshen1717@163.com

【摘要】 肺炎链球菌感染至今仍是 5 岁以下儿童死亡的重要原因。我国肺炎链球菌性疾病 (PDs) 诊治水平及实验室检测水平在不同地区、医院、科室间差异较大,且临床医师对疫苗免疫关注不够。为了进一步规范 PDs 的防治,我们组织国内呼吸、感染、免疫和急救领域在 PDs 和肺炎链球菌临床与科研方面有经验的儿科专家,制定出一个能代表临床医师观点的共识,以提高我国儿童 PDs 诊治及防控水平,保障儿童健康。

【关键词】 肺炎链球菌性疾病;儿童;诊断;治疗;预防

DOI:10.3760/cma.j.cn101070-20200306-00329

Chinese experts' consensus statement on diagnosis, treatment, and prevention of pneumococcal diseases in children

China National Clinical Research Center for Respiratory Diseases

National Center for Children's Health

Group of Respiratory, Chinese Pediatric Society, Chinese Medical Association

Chinese Medical Doctor Association Committee on Respiratory Pediatrics

China Medicine Education Association Committee on Pediatrics

Chinese Research Hospital Association Committee on Pediatrics

Chinese Non-Government Medical Institutions Association Committee on Pediatrics

Corresponding author: Yang Yonghong, Email:yuh628628@sina.com; Shen Kunling, Email:kunlingshen1717@163.com

【Abstract】 The *Streptococcus pneumoniae* infection is still an important cause of death in children under 5 years old. The diagnosis and treatment levels and the test abilities of labs for pneumococcal diseases (PDs) vary significantly among different regions, hospitals and departments. The clinicians usually do not pay enough attention to vaccine immunization. In order to further standardize the prevention and treatment of PDs, many domestic experts experienced in clinical and scientific research of PDs and *Streptococcus pneumoniae* from the fields of pulmonary, infection, immunity and intensive care are organized to develop a consensus that can represent the views of clinicians, to improve the diagnosis, treatment, prevention and control of PDs in children in China, and contribute to the children health in future.

【Key words】 Pneumococcal diseases; Child; Diagnosis; Treatment; Prevention

DOI:10.3760/cma.j.cn101070-20200306-00329

肺炎链球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) 通常又称为肺炎球菌,是 3 月龄以上儿童化脓性脑膜炎最常见的病原菌,也是儿童血流感染、肺炎、脓胸、急性中耳炎、鼻窦炎的常见病原菌,偶尔也会引起蜂窝织炎、化脓性关节炎、骨髓炎、心内膜炎、心包炎、腹膜炎等,至今仍是 5 岁以下儿童死亡的重要感染病原^[1]。肺炎链球菌引起的临床感染统称为肺炎链球菌性疾病 (pneumococcal diseases, PDs)。PDs 类型多样,患者就诊于不同专科,从临床表现无法确定感染由肺炎链球菌所致,需要依赖实验室检测。PDs 诊治水平及实验室检测水平在不同地

区、医院及科室间差异较大。目前诊断明确的肺炎链球菌感染远远少于实际的病例。

与发达国家相比,我国在 PDs 和肺炎链球菌监测、疾病负担研究,尤其多中心大样本的前瞻性临床研究及疫苗接种等方面尚有较大差距,需要积极推广相关知识。2009 年,中华医学会儿科学分会呼吸学组首先发表了《预防儿童肺炎链球菌疾病专家共识》^[2];2010 年中华医学会儿科学分会、中华预防医学会联合发布了《儿童肺炎链球菌性疾病防治技术指南(2009 年版)》^[3];2012 年,中华预防医学会发布了《肺炎链球菌相关疫苗

应用技术指南》^[4]; 2012 年底,《中华检验医学杂志》刊发了《肺炎链球菌临床检验规程的共识》^[5]; 2018 年,中华预防医学会及其疫苗与免疫分会发布了《肺炎链球菌性疾病免疫预防专家共识(2017 年版)》^[6]。2018 年中华医学会儿科学分会感染学组和《中华儿科杂志》编辑委员会共同制定了《儿童肺炎链球菌性疾病的诊疗与防控建议》^[7]。上述文件对国内 PDs 的临床管理和防治起到了积极作用。2019 年,世界卫生组织(World Health Organization, WHO)根据最近研究进展,更新了肺炎链球菌结合疫苗(pneumococcal conjugate vaccine, PCV)立场文件^[1]。近年来,国内对儿童 PDs 及其分离株也开展了越来越多的研究。为了进一步规范 PDs 的防治,我们组织国内呼吸、感染、免疫和急救领域里在 PDs 和肺炎链球菌临床与科研方面有经验的儿科学专家,制定了一个能代表临床医师观点的专家共识,旨在提高我国儿童 PDs 诊治及防控水平,保障儿童健康。

1 概述

肺炎链球菌主要是通过飞沫传播,常在鼻咽部定植。有 20%~50% 的人可无症状携带。PDs 是一组由肺炎链球菌种引起的感染性疾病,包括从常见的病情较轻的鼻窦炎和中耳炎,到病情严重的肺炎、脓毒症(sepsis)和脑膜炎等一系列疾病。根据感染部位的不同,可将 PDs 分为非侵袭性肺炎链球菌性疾病(non-invasive pneumococcal disease, NIPD)和侵袭性肺炎链球菌性疾病(invasive pneumococcal disease, IPD)。

1.1 NIPD 当肺炎链球菌经鼻咽部直接侵入原本与外环境相通的呼吸道及周边组织,所引起感染性炎症,称之为 NIPD。由于呼吸道多覆以黏膜,因此也称为黏膜性 PDs。主要包括急性中耳炎、鼻窦炎和非菌血症性肺炎等。儿童 PDs 中 NIPD 占大多数。

1.2 IPD IPD 是指病菌侵入原本无菌的部位所引发的感染,在无菌部位和组织(如血液、脑脊液、胸水、关节积液或腹水)分离出肺炎链球菌而确诊的感染。肺炎链球菌性菌血症可由肺炎链球菌肺炎引起,当出现菌血症后,到达其他部位出现侵袭性感染。常见的 IPD 主要包括菌血症、脑膜炎和菌血症性肺炎等。其他少见 IPD 有骨髓炎、心包炎、心内膜炎、腹膜炎、化脓性关节炎、胰腺脓肿、肝脓肿、牙龈感染、腹股沟淋巴结炎、卵巢脓肿、睾丸脓肿、坏死性筋膜炎、溶血尿毒综合征等,另外还可引起华-佛综合征和儿童坏死性肺炎。IPD 的发病率受地区、时间、血清型流行率、季节、并发症和疫苗接种状况的影响。发生 IPD 的危险因素包括解剖结构异常、慢性疾病、功能性及先天性无脾或脾切除术后、获得性免疫缺陷综合征、免疫抑制状态、先天性免疫缺陷等。

1.3 PDs 的流行病学 PDs 依然是全球儿童感染和死亡的常见原因,发展中国家的发病率和死亡率高于发达

国家,多数死亡发生在非洲和亚洲。PDs 最易感于 2 岁以下的幼儿和 65 岁以上的老人。据估计,在发展中国家,每年有 100 多万 5 岁以下儿童死于肺炎链球菌性肺炎。虽然肺炎链球菌肺炎的发病率在 20 世纪没有明显的变化,但抗菌药物的发现和疫苗的使用显著降低了发病率和病死率。

尽管全球 PDs 的发病率很难估计,但据 WHO 估计,在欧洲和美国有 10/10 万~100/10 万的 PDs。2005 年 WHO 估计 PDs 每年导致全球 160 万人死亡。每年死于 PDs 5 岁以下儿童达 70 万~100 万,其中多数出现在发展中国家^[8], 2 岁以下儿童肺炎链球菌感染死亡数更高。2015 年,全球约有 583 万名 5 岁以下儿童死亡,估计其中 294 000 例(192 000~366 000 例)是由肺炎链球菌感染所致^[1]。中国儿童 PDs 的流行病学数据较为缺乏。随着抗菌药物的广泛使用,肺炎链球菌耐药迅速出现并持续增多,肺炎链球菌对多种抗菌药物的耐药已经成为 PDs 治疗中一个日益严峻的挑战。

在推广儿童接种 PCV 以前,美国每年 5 岁以下儿童大约发生 17 000 例 IPD,导致 700 例脑膜炎和 200 人死亡,在 6~11 月龄儿童 IPD 年发病率最高,达到 235/10 万^[9]。自 2000 年起,随着 7 价 PCV(PCV7)在儿童中的广泛使用,PDs 的总发病率明显下降,尤其是接种目标年龄组(5 岁以下)儿童。但疫苗未覆盖血清型的 PDs 出现增多现象。2010 年起 13 价 PCV(PCV13)逐渐替代了 PCV7 后,IPD 也有进一步减少。美国资料显示,推广应用疫苗以前,12 月龄以下和 12~23 月龄婴幼儿 IPD 发病率分别为 165/10 万和 203/10 万,整体人群发病率为 24/10 万;在应用 PCV7 后,2 岁以下儿童肺炎链球菌脑膜炎发病率下降最大,从 1998 年至 1999 年的 10.2/10 万人降至 2004 年至 2005 年的 3.7/10 万人,下降了 64%。因此疫苗已逐步成为预防 PDs 最为有效的措施^[10-11]。

2 病原学

肺炎链球菌属于 α -溶血性链球菌。由于致病力不同,临床实验室中对 α -溶血性链球菌实际分为肺炎链球菌和草绿色链球菌(*viridans group streptococci*, VGS)两大类。VGS 通常是人类呼吸道、胃肠道和泌尿生殖道正常菌群的重要组成部分。

2.1 肺炎链球菌的分型 肺炎链球菌的流行病学研究中,常使用不同分型方法对菌株进行分型。常用方法主要包括(1)血清学方法:根据肺炎链球菌表面荚膜多糖抗原的差异,可分为不同血清型。包括 Quellung 反应经典法、棋盘分型法、斑点印迹法、酶联免疫吸附测定(ELISA)、乳胶凝集试验、荚膜特异性单克隆抗体。(2)生化方法:傅立叶转换红外光谱识别特定荚膜多糖肺炎链球菌血清分型、质谱(MALDI-TOF)、核磁共振

(NMR)。(3) 基因分型方法: PCR、Genechip (mPCR/RLB, DNA 微阵列)、基因组测序、全基因组测序 (whole genome sequencing, WGS)^[12]。

血清型分布一直是最为重要的肺炎链球菌流行病学调查内容之一。迄今为止, 文献报道了 97 种血清型的肺炎链球菌^[12]。全世界约有 62% 的 IPD 是由 10 种最常见的血清型引起。PCV 中包含 7~13 种血清型, 接种后可预防全球所有儿童 PDs 的 50%~80%。PCV 的引入减少了疫苗血清型 PDs, 却导致出现了非疫苗血清型, 如 8、10A、12F、15A 和 24F 血清型引起的 PDs 增多。2006 年至 2008 年, 许多欧洲国家已将 PCV7 纳入国家免疫规划, 幼儿中 IPD 分离株中 PCV7 血清型几乎消失, 非 PCV7 血清型 1、3、6A、6C、7F 和 19A 增加^[13]。在美国, 2011 年至 2013 年引入 PCV13 后, <5 岁的儿童 IPD 的发病率下降了 64%, 成人 IPD 的发病率下降了 32%^[10]。我国学者 Zhao 等^[14] 研究我国 17 个城市肺炎链球菌分离株 (包括成人和儿童) 血清型为 19F、19A、15、6B、6A 和 17 型。Lyu 等^[15] 研究北京住院儿童分离的肺炎链球菌血清型为 19F、19A、23F、6A、14 和 15B 型。在这些侵袭性菌株中, 对青霉素及其他 β -内酰胺类和大环内酯类药物的抗药性日益增强, 也越来越引起关注, 这使得治疗困难且昂贵。在中国儿童和成年患者中, 大环内酯类和克林霉素、四环素的高耐药率 (超过 90%) 已有报道^[14-15]。

2.2 肺炎链球菌的耐药机制 青霉素和 β -内酰胺类抗菌药物通过与青霉素结合蛋白 (penicillin binding proteins, PBPs) 结合来抑制细菌细胞壁合成。耐药性与肺炎链球菌 5 个高分子质量 PBP (1A、1B、2B、2X 和 3) 中 3 或 4 个连续 (逐步) 突变有关, PBPs 变异导致其与 β -内酰胺类药物之间的亲和力降低^[16]。肺炎链球菌不产生 β -内酰胺酶。另外, 肺炎链球菌还可能从 VGS 获得 β -内酰胺耐药基因, 通过转座子转移到肺炎链球菌。

大环内酯类抗菌药物是抑菌性抗菌药物, 通过与 50S 核糖体亚基结合来抑制蛋白质合成。(1) 核糖体修饰: 红霉素核糖体甲基化酶 (*erm*) 家族基因编码腺嘌呤特异性 N-甲基转移酶, 使 23S rRNA 甲基化以防止抗菌药物结合。*erm*(B) 基因是肺炎链球菌中最常见的大环内酯类耐药决定簇, 导致对大环内酯类的高水平耐药性 [最低抑菌浓度 (MICs) $\geq 256 \mu\text{g}/\text{mL}$]。(2) 大环内酯外排: 肺炎链球菌 *mef*(E) 基因编码属于主要促进子超家族的 405 个氨基酸的蛋白质, 利用质子动力驱动的外排作用从细胞中排出分子。*mel* 基因可协同提供大环内酯耐药性并且在肺炎链球菌中作为双组分外排泵起作用, 对红霉素显示低水平耐药性 (MICs 为 1~8 $\mu\text{g}/\text{mL}$)。(3) 核糖体突变: 在大环内酯结合残基 A2058 处或附近的 23S rRNA 点突变导致高水平的大环内酯耐药性。

(4) 双大环内酯类耐药基因型: 肺炎链球菌同时含有 *erm*(B) 和 *mef*(E)/*mel* 基因^[17-18]。

肺炎链球菌对喹诺酮耐药性与决定区 (QRDR) 突变相关, 主要为基因 *parC*、*parE*、*gyrA* 和 *gyrB* 中 QRDR 点突变。主要耐药机制包括: (1) 靶位修改; (2) 增加主动外排; (3) 耐药水平传播^[19-21]。

肺炎链球菌对甲氧苄啶-磺胺甲噁唑 (TMP-SMX) 的耐药主要为靶结合位点的突变, TMP 不能抑制二氢叶酸还原酶和磺酰胺的二氢蝶呤合成酶。此外, 磺胺类抗菌药物可由对药物的渗透性改变或引起对氨基苯甲酸过量产生的染色体突变^[16]。

肺炎链球菌对四环素及多西环素和米诺环素产生耐药是通过改变 *tet* 基因。该基因通常是 *tet*(M), 偶尔为 *tet*(O)。这些基因编码蛋白质保护细菌核糖体免受四环素类药物的作用, 也对多西环素和米诺环素耐药。四环素耐药性常与大环内酯类耐药性相关, 因为 *tet*(M) 和 *erm*(B) 基因通常存在于相同染色体结合转座子^[16]。

2.3 肺炎链球菌的实验室检测方法 传统的病原学诊断包括涂片革兰染色和细菌培养。生化鉴定主要采用 Optochin 试验与胆汁溶菌试验^[22-23]。

2.3.1 抗原检测方法 (1) Binax NOW: 是一种即时检测, 可检测尿液和脑脊液样本中的肺炎链球菌细胞壁 C 多糖, 但尿抗原检测不适合儿童 PDs 的病原诊断^[24]。(2) 新型免疫荧光技术和自动分析是最近引入国内的免疫荧光试验, 可自动读取检测尿液中的肺炎链球菌抗原。

2.3.2 抗体检查方法 使用微生物特异性抗原和免疫复合物测定方法, 基于患者血清标本研究发现肺炎链球菌在呼吸道感染病原学中有一定地位。血清学方法对成人肺炎链球菌菌血症肺炎是敏感的。国内也有人用于儿童肺炎的回顾性诊断^[25], 但仍需进一步验证。

2.3.3 分子检测方法 (1) 序贯多重 PCR (sequential multiplex PCR, SMP-PCR): 基于荚膜合成基因 *cps* 是否存在, 将无荚膜肺炎链球菌 (non-encapsulated pneumococci, NESp) 进一步分为 I 组或 II 组。第 I 组 NESp 具有 *cps* 基因, 第 II 组 NESp 分离物具有新基因 *aliC*、*aliD* 和 *pspK*^[22]。(2) 多位点序列分型 (multilocus sequence typing, MLST): 除用于细菌种内水平上对分离物进行分型的流行病学特征外, MLST 还可用于准确鉴定肺炎链球菌。这是基于使用 MLST 的 7 个管家基因中的 6 个 (*ddl* 基因除外) 的连锁序列产生的系统发育树, 区分肺炎链球菌和 VGS^[26]。(3) WGS: 通过分析血清型、血清型变异、抗菌药物耐药谱、毒力决定因子等帮助准确鉴定生物体和候选疫苗。此外, 通过鉴定新基因可以研发新的抗菌药物^[22]。PCR 检测肺炎链球菌显示高特异性 (99%), 但与血培养相比, 敏感性较低 (47%), 对肺炎链球菌进

行血液 PCR 检测的作用有限。分析原因可能与肺炎链球菌的细胞壁难以溶解有关;此外,人类 DNA 在血液样本中可能具有抑制肺炎链球菌的作用^[27]。

3 发病机制

3.1 定植和感染 儿童鼻咽部菌群在出生最初几个月就已建立。一般来说,肺炎链球菌只是无症状的定植,在免疫力下降或其他因素影响下致病^[28-29]。局部宿主免疫反应在上呼吸道病原体的携带中具有重要的调节作用^[30]。

由无症状定植转变为侵袭性疾病需要局部产生炎症因子激活上皮细胞,如白细胞介素(IL)-1 和肿瘤坏死因子(TNF)。流感病毒和副流感病毒等病毒的神经氨酸酶活性也可能会增加肺炎链球菌对上皮细胞的黏附性^[31-32]。这种炎症级联反应改变了上皮细胞和内皮细胞上受体的类型和数量,肺炎链球菌细胞壁胆碱对其亲和力增加。与该受体结合可诱导肺炎链球菌内化,并促进细菌通过呼吸道上皮和血管内皮的跨细胞迁移,导致细菌入侵^[31,33]。

3.2 NIPD 的发病特点 肺炎链球菌引起黏膜疾病与侵袭性疾病的毒力因子有差异,如荚膜可能对引起急性中耳炎的重要性要小得多,因为无荚膜的肺炎链球菌分离株也可引起这种疾病,而无荚膜的菌株很少引起 IPD^[34]。研究发现,3 型是引起黏膜疾病重要的血清型^[34-36]。研究表明,3 型虽然是 PCV13 血清型之一,但疫苗使用后其仍可能引起 IPD,主要原因是 PCV13 中只有 3 型产生的抗体水平较低^[34]。此外,宿主免疫系统对细菌侵入和定植反应差异,鼻咽和内耳的解剖学邻近等因素也与 NIPD 有关。

3.3 细菌入侵血液和血液感染 肺炎链球菌引起侵袭性疾病的机制尚不完全清楚,但菌株特异性毒力性状、宿主慢性潜在疾病、免疫低下及病毒感染等因素均有利于 IPD 的发生^[37]。

目前认为的主要机制:神经氨酸酶(NanA)降低黏液的黏度并暴露上皮细胞上的 N-乙酰基-糖胺(GlcNAc)受体^[38],与肺炎链球菌表面相关蛋白,如与 PsaA 相互作用。当局部炎症反应增加,细胞因子刺激宿主上皮细胞后可上调血小板活化因子受体(PAFr),肺炎链球菌通过其细胞壁磷酸胆碱(ChoP)增加对 PAFr 的亲和力,与该受体结合诱导肺炎链球菌内化并促进其通过呼吸道上皮和血管内皮的跨细胞迁移,导致活细菌的侵入^[33,39]。此外,胆碱结合蛋白 CbpA 对固化的唾液酸等物质的亲和力增强,并且直接结合聚合 Ig 受体(pIgR)加快肺炎链球菌通过黏膜屏障迁移(转胞吞作用)^[40]。肺炎链球菌表面 IgA1 蛋白酶切割调理性 IgA 蛋白,其导致表面电荷的改变(中和)并增强 ChoP 与 PAFr 结合,增加细菌与上皮细胞的黏附性。

肺炎链球菌引起血液感染还与细菌产生的特定毒力因子有关^[41],最重要的是具有型特异性的荚膜多糖^[42]。已有研究报道,血清型 1、4、5 和 7F 型为引起儿童肺泡性肺炎最具侵袭性的血清型^[43]。侵入性较弱的血清型可能需通过呼吸道病毒的作用引起继发性细菌感染^[31]。

3.4 上皮细胞和吞噬细胞的保护作用

3.4.1 上皮细胞 上皮表面的纤毛、杯状细胞及黏膜下腺参与固有黏膜免疫。除了作为物理屏障外,上皮细胞还通过分泌黏液、抗菌分子和细胞因子形成强大的生化屏障。

3.4.2 中性粒细胞 中性粒细胞对于清除肺炎链球菌至关重要。中性粒细胞对抗肺炎链球菌的过程包括趋化、黏附、吞噬和微生物的杀灭。固有免疫应答可增加骨髓中性粒细胞产生的速度,缩短其成熟时间并刺激成熟和未成熟中性粒细胞释放到循环中。

3.4.3 巨噬细胞/树突状细胞 肺泡巨噬细胞和树突状细胞对于吞噬细菌和协调固有免疫反应是必不可少的。肺泡巨噬细胞有助于减轻炎症反应,但对清除细菌的作用较小,因为中性粒细胞为吞噬细菌的主要细胞。肺泡巨噬细胞是 PDs 后 TNF 的主要来源^[44],其凋亡有助于减少 TNF 表达、中性粒细胞募集和 IPD 肺部炎症的消退,因此,宿主介导的巨噬细胞凋亡是 PDs 后炎症反应消退的重要特征^[45]。

3.4.4 固有免疫与细胞因子 蛋白质家族模式识别受体(PRRS)可与病原体相关分子模式(PAMP)结合,如肺炎链球菌细胞壁脂肽和肽聚糖被细胞表面的 Toll 样受体(TLR)-2 和细胞溶质 NOD 样受体(NLR) NOD2 识别^[46-48]。此外,肺炎链球菌 DNA 可被 TLR9 识别,或者通过衔接分子干扰素基因刺激蛋白(stimulator of interferon genes, STING)途径被细胞溶质感受器识别^[49-50]。研究还发现,通过 NOD2 和 STING 途径识别肺炎链球菌肽聚糖和 DNA 的过程受毒力因子肺炎链球菌溶血素(PLY)表达的影响,因为在细菌吞噬作用和吞噬体降解后 PLY 介导 PAMP 渗漏到细胞质中^[47,50]。激活 TLR-2 或 NOD2 后,衔接蛋白 Mal/丝苏氨酸激酶-1(IRAK-1)和丝苏氨酸激酶-4(IRAK-4)等分子触发级联反应,最终通过核因子- κ B(NF- κ B)激活促炎基因,调节炎症介质包括 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、不同趋化因子和 I 型干扰素的产生,参与急性炎症反应^[50-51]。

3.5 体液免疫和细胞免疫

3.5.1 体液免疫 血清特异性保护是通过抗体介导的黏膜表面细菌凝集作用实现,从而促进黏膜纤毛清除细菌,防止细菌黏附于上皮细胞稳定生长,并且通过促进补体介导的效应细胞调理吞噬作用,清除细菌^[52]。目前认为,PCV 降低肺炎链球菌肺炎发病率机制之一是阻

断了肺炎链球菌在上呼吸道的定植,降低肺炎链球菌携带率^[53]。

3.5.2 细胞免疫 虽然肺炎链球菌在定植过程中产生了血清型特异性抗体,但自然定植的肺炎链球菌的清除并不完全依赖于抗体,而主要依赖于单核/巨噬细胞和 Th17 CD4⁺ T 淋巴细胞^[54]。有研究显示,肺炎链球菌可在局部黏膜诱导较强的初始和记忆性 Th17 细胞抗肺炎链球菌免疫反应。此外,记忆 CD4⁺ T 淋巴细胞通过产生 IL-17 进行抗肺炎链球菌,且记忆 CD4⁺ T 淋巴细胞能够对不同血清型的临床株提供广泛保护能力,使肺中的细菌负荷显著降低^[55]。这些研究结果显示,定植细菌可通过黏膜免疫诱导肺的局部 Th17 细胞反应,这对于抗肺炎链球菌交叉保护是至关重要的。

3.6 病毒感染促进肺炎链球菌入侵 病毒感染时,可增加致病性肺炎链球菌对鼻咽部病毒感染上皮细胞的附着,增加细菌数量,并侵入下呼吸道引起肺炎。

以呼吸道合胞病毒(RSV)感染为例,病毒感染对 PDs 的影响可能存在以下几种机制:(1) RSV 感染损伤呼吸道上皮细胞,降低纤毛活性,影响呼吸道上皮细胞的清除功能,从而促进细菌感染^[56-57]。(2) RSV 在感染的宿主细胞上表达的病毒糖蛋白 G 可作为肺炎链球菌的受体,促进肺炎链球菌与上皮细胞结合,增加肺炎链球菌对人上皮细胞的黏附性,增加肺炎链球菌对上皮细胞的侵袭性^[43,58]。(3) RSV 和肺炎链球菌共感染还可增强炎症反应^[56]。(4) RSV 感染可通过改变固有免疫反应促进肺炎链球菌的增殖^[58]。(5) RSV 感染促进肺炎链球菌的毒力基因表达。RSV 与 PDs 可增加炎症反应,从而上调肺炎链球菌毒力相关基因的表达^[56]。

其他病毒引起呼吸道感染时,均可作为细菌继发感染创造有利条件。儿童呼吸道常有肺炎链球菌定植,病毒感染时更易发生合并感染,导致病情加重。2019 年底出现的新型冠状病毒肺炎患儿中,并发肺炎链球菌感染的问题需要总结和研究。

4 中耳炎

4.1 流行病学 儿童中耳炎包括急性中耳炎(acute otitis media, AOM)、分泌性中耳炎(secretory otitis media, SOM)和慢性中耳炎(chronic otitis media, COM),以 AOM 和 SOM 发病率较高。

AOM 多由细菌感染引起,肺炎链球菌是主要感染细菌病原之一。细菌一般通过咽鼓管、外耳道鼓膜及血行感染 3 种途径进入中耳,以咽鼓管途径最为常见。AOM 的发病存在性别、种族、年龄等差异,发病儿童中,男童为 52.7%、女童为 46.8%;非西班牙裔白种人发生率高达 68.9%,其次为非裔美国人 12.0%、多种族人 9.0%^[59]。AOM 的肺炎链球菌检出率为 58.7%,其中 ≤ 1 岁组(50.8%)和 1~3 岁组(56.8%)明显高于 >3 岁

组(19.5%)^[60]。肺炎链球菌感染 AOM 发病率在低年龄组较高,<5 岁占 92.46%^[61]。2008 年以后,PCV7/PCV13 在中国已作为一种自费疫苗面世,但接种率不到 10%,肺炎链球菌仍然是引起儿童 AOM 最常见的病原体,其阳性分离率达 54.4%^[62],虽然较之前的 58.7%^[60]有所下降,但预防效果不尽如人意。

SOM 是以中耳积液及听力下降为主要特征的急性或慢性的中耳非化脓性炎症疾病,是儿童耳聋最常见的原因。80% 的儿童在 10 岁前有过 SOM^[63]。SOM 中耳积液肺炎链球菌检测阳性率为 77.93%,鼻咽分泌物肺炎链球菌检测阳性率为 77.78%^[64]。

大多数儿童 AOM 或 SOM 经过合理治疗后可以治愈,但反复发作很容易导致 COM 的发生,甚至鼓室硬化。有研究发现肺炎链球菌中耳炎常涉及流感嗜血杆菌多菌生物膜的形成,混合感染与肺炎链球菌中耳炎的复发、成为慢性等有关^[65]。慢性中耳炎中耳积液肺炎链球菌的检出率为 30.0%^[66]。

4.2 临床特征 AOM 一般起病急,表现为发热、耳痛、抓耳,多伴畏寒、倦怠、食欲减退等全身症状;<1 岁的婴儿则表现为易激惹、耳漏和/或发热。可有鼓膜穿孔并流脓,穿孔后症状减轻,可并发乳突炎。

SOM 可感到耳内闷胀、听力减退、自声过响。自诉吞咽时耳内作响,耳鸣如吹风样,擤鼻时耳内有气过水声,可有轻度耳痛。听力检查多呈传导性聋或混合性聋,鼓室负压,鼓室图呈 B 型或 C 型。

COM 可有持续的耳胀满感或堵塞感、慢性反复耳渗出流脓、持续深度耳痛、鼓膜穿孔、听小骨吸收或听力下降等表现。

4.3 诊断与鉴别诊断 儿童中耳炎多由细菌感染引起,需及时将中耳分泌物做细菌培养,以有助于诊断和指导治疗。

AOM 为急性起病;常有中耳渗液及中耳感染的症状和征象。临床上要对 AOM 是否是细菌感染或是早期非细菌感染做出鉴别,避免不必要的抗菌药物使用。

SOM 的诊断常需要结合一定的检查。(1) 鼓气耳镜: SOM 与 AOM 的鉴别诊断首选鼓气耳镜检查。(2) 听力学检查: 当有语言发育迟缓、学习能力变差或显著的听力减退时,均需行听力检查。包括纯音测听和鼓室压力图检测,鼓室压图或声反射应作为鼓气耳镜的联合诊断手段。(3) 语言测试: 当有耳聋时(综合听力评估认为纯音听阈 >20 dB)应进行语言测试。

COM 有反复或持续耳流脓的病史及典型查体表现,如鼓膜穿孔、鼓室内可见白色软组织状物,必要时可送病理活组织检查。COM 的分型:(1) 慢性单纯性中耳炎(非胆脂瘤型中耳炎): 最多见,病变主要局限于鼓室内;间歇或持续耳流脓,一般不臭;鼓膜穿孔多为紧张部

中央性;传导性听力损失;颞骨 CT 多无骨质破坏迹象。(2)胆脂瘤型中耳炎:耳内长期持续或间歇流脓,有特殊恶臭,鼓膜穿孔,从穿孔处可见鼓室内有灰白色鳞屑状或豆渣样物质;一般为传导性耳聋,如病变波及耳蜗,耳聋呈混合性;颞骨 CT 可见骨质破坏。

4.4 治疗要点

4.4.1 AOM 的治疗 局部清洁耳道,引流脓液,应用抗菌药物滴耳剂(如氧氟沙星滴耳剂),禁用耳毒性药物。若患儿 ≥ 2 岁、轻症、无耳漏、无免疫缺陷的患儿可暂不使用抗菌药物,随访观察。80%的无并发症患儿在48~72 h可自行痊愈,无需抗菌药物治疗^[67]。若48~72 h症状不改善,可选用抗菌药物治疗^[68]。通常初始抗菌药物选择一线抗菌药物,如阿莫西林,治疗5~7 d。治疗2~3 d反应不佳,并排除其他原因,则选择二线抗菌药物,如阿莫西林克拉维酸钾、头孢呋辛、阿奇霉素、头孢曲松静脉滴注。若患儿 < 2 岁或有中毒表现、持续耳痛超过48 h、高热或复诊困难的患儿,或近30 d内使用过抗菌药物,考虑到细菌耐药性,起始治疗可选二线抗菌药物,如阿莫西林克拉维酸钾。如青霉素过敏,可选择替代治疗的抗菌药物,如头孢地尼、头孢泊肟酯、阿奇霉素口服,或头孢曲松静脉滴注。 < 2 岁或重症患儿的疗程10 d。对二线抗菌药物疗效不佳时,可行鼓膜穿刺放液术或鼓膜切开术。对多重耐药的肺炎链球菌,可考虑使用万古霉素或替考拉宁或利奈唑胺等。

4.4.2 SOM 的治疗 局部抗炎镇痛类药物(如苯酚滴耳剂),鼻腔用减充血剂。清除病灶,防止继发感染。诊断明确、无并发症、可随诊的患儿可以观察,不用抗菌药物。当48~72 h的初期治疗效果不佳或无效时,可根据病情选用敏感抗菌药物。绝大多数可先保守治疗3个月,2~4周随诊1次,检查鼓气耳镜和鼓室压力图。外科手术指征:(1)病程持续 > 3 个月;(2)伴有高危因素(腭裂,永久性听力下降,言语发育迟缓或障碍,自闭症,与遗传有关的综合征,颅面发育异常等所引起的认知和言语表达障碍等)的患儿宜尽早手术;(3)观察期间较好耳的听力水平为40 dB(HL)或更差;(4)反复发作的分分泌性中耳炎伴腺样体肥大;(5)鼓膜或中耳的结构性损伤^[69]。手术方式包括:(1)鼓膜切开置管;(2)腺样体切除配合鼓膜切开或置管;(3)鼓膜激光打孔。

4.4.3 COM 的治疗 恢复中耳鼓室的通气,控制感染,清除病灶,重建听力。可用氧氟沙星滴耳剂,用药前先用3%的过氧化氢溶液和生理盐水冲洗外耳道及鼓室内脓液。当耳流脓消失后继续局部药液滴耳3~4 d。引流不畅或疑有并发症者,酌情行病灶清除。

5 鼻窦炎

鼻窦炎是鼻窦黏膜的炎症性疾病,多与鼻炎同时存在,也称为鼻-鼻窦炎,严重者可累及周围组织及邻近器

官,引起严重并发症,是耳鼻咽喉科及儿内科学常见疾病。按照病程分为急性鼻窦炎和慢性鼻窦炎。根据2012年欧洲鼻窦炎临床诊疗指南(EPOS2012)^[70]和2012年中国慢性鼻窦炎(CPOS2012)^[71]的分类方法,病程在12周以内为急性鼻-鼻窦炎,超过12周为慢性鼻-鼻窦炎。按照鼻窦炎发生范围分为单鼻窦炎、全鼻窦炎。

5.1 流行病学 急性鼻-鼻窦炎患病率为6%~15%^[72],慢性鼻窦炎患病率为6.9%~27.1%^[73],其中5%~13%患有急性病毒性鼻窦炎的儿童有可能继发细菌感染^[74],冬春节发病,多在上呼吸道感染基础上伴发。肺炎链球菌是常见的鼻窦炎致病菌,常合并流感嗜血杆菌、卡他莫拉菌、金黄色葡萄球菌及厌氧菌等。肺炎链球菌长期定植于人的鼻咽部,窦腔分泌物标本获取难度大,容易被污染,且分离条件要求高,故细菌培养送检率极低,目前缺少大样本的流行病学数据。肺炎链球菌所致鼻窦炎属于NIPD,很少发生并发症,冬春季易发病,儿童及老年人常见^[7]。

5.2 临床特征

5.2.1 全身症状 急性鼻窦炎常伴全身症状,如畏寒、发热、烦躁不安、精神萎靡等,儿童可有呕吐、腹泻、咳嗽等消化道或呼吸道伴随症状。

5.2.2 局部症状 急、慢性鼻窦炎以病程12周划分,均有如下症状,4种症状必须要有2种以上,其中主要症状必居其一。(1)鼻塞:最常见的症状之一,可以是单侧或双侧,呈持续性,主要因为鼻腔黏膜充血、肿胀、分泌物蓄积所致。(2)流涕:多呈脓性或黏液性,从中鼻道引流至前鼻孔或后鼻孔。当脓涕由后鼻孔流向咽喉部时,可出现咽痒、恶心、咳嗽、咯痰等症状。(3)嗅觉障碍:多为暂时性减退或丧失。(4)头痛或头面部闷胀感:多有时间性和固定部位。(5)其他症状:部分出现鼻出血、口臭、磨牙疼痛及单侧面颊肿胀疼痛。儿童鼻窦炎有约50%无主要症状,表现为睡眠打鼾、张口呼吸、注意力不集中、分泌性中耳炎、扁桃体炎等不典型症状^[71]。

5.3 诊断与鉴别诊断

5.3.1 诊断 根据畏寒、发热、烦躁不安等全身症状及鼻塞、流涕、嗅觉障碍、头痛等局部症状,鼻腔局部检查可见鼻道有脓性分泌物体征,结合鼻窦CT发现窦腔内有密度增高影可诊断鼻窦炎,可取上颌窦穿刺窦腔分泌物进行涂片镜检、肺炎链球菌培养等进行病原学诊断,要求在抗菌药物使用前采集。

5.3.2 鉴别诊断 (1)急性鼻炎:多为病毒感染,早期有喷嚏、清涕,病程短,一般7~10 d症状逐渐减轻,消失。鼻涕多为清涕或白色黏液涕,非脓涕。(2)变应性鼻炎:鼻痒、阵发性喷嚏、大量水样鼻涕和鼻塞为典型临床特征。病程反复。季节性变应性鼻炎持续数周,季节一过不治而愈。变应原皮肤测试呈阳性反应,血清特异

性 IgE 阳性。无全身伴随症状,使用抗组胺药及鼻喷糖皮质激素治疗有效。(3)真菌性鼻窦炎:真菌感染所致,近年来随着抗菌药物的广泛使用导致其发病率增高。侵袭性真菌性鼻窦炎有间歇性脓血涕、血涕,甚至头痛、眶周肿胀、视力下降等周围器官和组织受累表现。鼻窦 CT 能发现窦腔内密度不均一的团块影或点状、斑片状密度增高影和钙化斑点,晚期甚至有骨质破坏表现。治疗首选手术,确诊为组织病理学检查^[75]。

5.4 治疗要点

5.4.1 一般治疗 注意休息,增强体质,避免受凉感冒。

5.4.2 内科治疗

5.4.2.1 抗菌药物的使用 2 岁及以上症状轻者可以暂时不用抗菌药物。<2 岁,或感染严重持续时间长,尤其是存在严重的并发症如颅内或眶内感染时,使用抗菌药物治疗,首选阿莫西林,使用时间 10~14 d,近 30 d 内使用过抗菌药物,考虑细菌耐药性,可首选阿莫西林克拉维酸钾;如果青霉素过敏,可选择头孢地尼、头孢泊污、头孢呋辛、阿奇霉素。如果在 7 d 的抗菌药物治疗后症状无缓解或恶化,需要调整抗菌药物,阿莫西林克拉维酸钾、头孢呋辛、阿奇霉素可作为参考选择。

5.4.2.2 局部糖皮质激素 建议使用鼻喷糖皮质激素,治疗时间为症状完全控制后维持使用 2~4 周。

5.4.2.3 黏液促排剂 鼻腔分泌物较多或分泌物较黏稠时给予。

5.4.2.4 抗过敏药 对伴有变应性鼻炎和哮喘的患者可使用抗组胺药及白三烯受体拮抗剂,疗程一般不少于 2 周。

5.4.2.5 减充血剂 原则上不推荐使用,若严重鼻塞影响呼吸,使用不超过 1 周。

5.4.3 其他治疗 用生理盐水或高渗盐水(2%~3%)进行鼻腔冲洗,儿童可进行鼻负压治疗。

5.4.4 外科治疗 伴有鼻息肉或鼻腔解剖结构异常者首选,规范的保守治疗无效后选择鼻内镜鼻窦手术,围术期仍需药物治疗^[76]。儿童鼻窦炎在成年后有自然痊愈倾向,原则上不采用手术,当规范治疗不理想,同时伴有腺样体肥大的儿童鼻窦炎,可切除肥大的腺样体。

6 肺炎

6.1 流行病学 肺炎链球菌是儿童期社区获得性肺炎(community-acquired pneumonia, CAP)最常见的细菌病原,也可导致重症肺炎和坏死性肺炎^[77],肺炎链球菌肺炎是 5 岁以下儿童肺炎所致死亡的重要病因^[2]。据全球疾病负担研究组(Global Burden of Disease Study, GBD)估计,2016 年全球约有 65 万 5 岁以下儿童死于肺炎,其中肺炎链球菌肺炎占首位,约有 34 万例,死亡率为 54.0/10 万^[78]。我国尚缺少全国性和全人群的 PDs

监测数据,有系统评价显示,我国 5 岁以下儿童肺炎病例中肺炎链球菌检出率为 5.2%~11.0%^[79]。据 WHO 估计,2015 年我国 5 岁以下儿童严重肺炎链球菌肺炎病例近 20 万例,病死率为 1%,死亡率为 6.43/10 万^[6]。肺炎链球菌肺炎主要是非侵袭性。随着 PCVs 的应用,肺炎链球菌肺炎的发病率和病死率均有显著下降^[78,80]。由于部分国家和地区疫苗接种率较低,且不同地区肺炎链球菌血清型分布存在差异,肺炎链球菌肺炎发病率和病死率可能无明显变化。目前,肺炎链球菌肺炎仍是威胁儿童健康的重要疾病。

6.2 临床特征 不同年龄患儿临床表现不同,肺炎链球菌肺炎在年长儿多表现为典型的大叶性肺炎,年幼儿则多为支气管肺炎。

年长儿起病多急骤,少数有上呼吸道感染前驱症状。典型表现为突发高热、咳嗽和胸痛;高热可伴寒战,体温在数小时内可升至 39~41℃,也可呈稽留热;病初咳嗽轻,少痰,其后逐渐有痰,典型病例呈铁锈色;胸痛可于咳嗽或深呼吸时加剧,故患儿多卧于患侧。部分患儿可有呼吸急促,面色潮红或发绀,纳差、疲乏、精神不振,或全身肌肉酸痛。下叶肺炎常伴有腹痛,易误诊为急腹症。肺部体征与病程密切相关;早期可无明显异常,或仅有患侧听诊呼吸音减低或散在啰音;随着实变的出现,患侧触觉语颤增强、叩诊呈浊音、听诊可闻及支气管呼吸音或呼吸音消失;病程后期,实变消散时可闻及湿啰音。近年来由于抗菌药物的广泛应用,临床上以症状轻或不典型病例较为常见。

年幼儿临床表现则不典型,可有上呼吸道感染前驱症状和食欲欠佳,随后出现突发高热、烦躁及呼吸困难。呼吸困难可表现为呼吸增快、点头样呼吸、鼻翼扇动、三凹征、发绀等。部分患儿可有恶心、呕吐、腹泻或腹胀等消化系统症状。早期肺部体征不明显,仅有呼吸音粗或稍减低,与呼吸困难不平行;以后可听到中、粗湿啰音,数天后可闻及细湿啰音。

肺炎链球菌肺炎的常见肺部并发症包括脓胸、肺脓肿、坏死性肺炎、肺大疱或支气管胸膜瘘等^[81-83]。在治疗过程中发热、咳嗽、呼吸困难等症状持续加重,或一度好转后再次加重,则要考虑是否存在上述并发症。

肺炎链球菌肺炎主要为非侵袭性,但如果侵袭到了原来无菌状态的胸腔,引起脓胸或支气管胸膜瘘时,则为 IPD。急性脓胸者患侧胸部饱满、呼吸运动减弱、叩诊呈大片浊音,并发脓气胸时,上部叩诊出现鼓音、听诊呼吸音减弱或消失^[84]。肺脓肿者,可咳出脓痰或血痰,甚至大咯血,查体局部叩诊呈浊音,呼吸音减弱。单发及体积较小的肺大疱,可无任何症状,多自行缓解;多发或体积大者,可有胸闷、气短或呼吸困难。肺脓肿、坏死性肺炎或肺大疱引起支气管胸膜瘘时,则呼吸困难明

显,发热及住院时间长,病情相对严重。

6.3 诊断和鉴别诊断

6.3.1 诊断 (1)病史、症状及体征符合上述临床特征。(2)胸部 X 线:肺炎链球菌肺炎在影像学上无特异性。年长儿多表现为大叶性肺炎改变,婴幼儿则多为小叶性肺炎改变。早期可表现为肺纹理增粗、模糊,随着病情进展可出现肺段或肺叶的大片均匀致密影;消散期可见散在斑片影,多数患者发病 3~4 周才完全消散。部分患者可出现脓胸、脓气胸、肺脓肿或坏死性肺炎等改变。脓胸患者,可见患侧大片均匀密度增高影、肋膈角变钝,若有大量积液,纵隔向健侧移位^[85];脓气胸患者可见气液平面。肺脓肿患者可见单发或多发圆形阴影,如与支气管相通,则有液平面;空洞直径较大、壁厚,无周围组织结构破坏;增强 CT 上,边缘强化是其区别于坏死性肺炎的特征^[82]。坏死性肺炎患者,增强 CT 主要表现为在肺实变的基础上出现多发的薄壁空洞,以右肺多见^[82];肺大疱表现为肺透亮度增强,见有大小不等、数目不一的薄壁空腔。(3)实验室检查:外周血白细胞(WBC)增高,且以中性粒细胞为主;C 反应蛋白(CRP)和血清降钙素原(PCT)增高。需注意,少数肺炎链球菌肺炎患儿(如重症感染、营养不良、免疫缺陷等)外周血 WBC 也可不增高。(4)病原学检查:肺炎链球菌肺炎的确定诊断有赖于从血、胸腔积液或肺组织中分离培养出肺炎链球菌^[7]。虽然血培养的阳性率仅有 10% 左右,但对于初始治疗疗效不佳、病情恶化或有并发症的患儿,需要多次进行血培养,并且最好在抗菌药物应用前进行。合并胸腔积液者,可抽取胸腔积液进行细菌涂片检查与培养。经皮肺组织活检属于有创检查,临床上不常规开展。合格痰标本培养只有参考价值,但不能区分定植和感染。肺泡灌洗液(BALF)培养阳性意义大于痰液,属于有创检查,对于常规治疗无效的肺炎、少见的重症肺炎患儿可进行 BALF 细菌培养,但不推荐用于所有肺炎的病原检查。其他肺炎链球菌实验室检测方法亦有辅助诊断价值,详见本共识相关部分。

6.3.2 鉴别诊断 肺炎链球菌肺炎需要与金黄色葡萄球菌肺炎、肺炎支原体肺炎、病毒性肺炎、真菌性肺炎、肺结核等相鉴别。

6.3.2.1 金黄色葡萄球菌肺炎 婴儿多见,起病急,高热、中毒症状重,可有黄脓痰或脓血痰。肺部体征出现早,听诊可闻及湿啰音。病情进展迅速,可发生肺脓肿、脓胸或脓气胸,是本病的特点之一。

6.3.2.2 肺炎支原体肺炎^[86] 以学龄期儿童多见,多数咳嗽较重,早期肺部体征不明显。胸部 X 线表现具有多样性,症状及体征与胸片阴影不平行是本病特征之一。外周血 WBC 正常或轻度增高,CRP、红细胞沉降率可显著增高。

6.3.2.3 肺结核 典型者起病缓慢,有结核中毒症状,婴幼儿可急性起病,迅速出现高热、咳嗽、咯血或呼吸困难等。开放性结核病接触史,结核菌特殊病原学检查对诊断有重要意义。

6.3.2.4 腺病毒肺炎 冬春两季高发,多见于 6 个月~2 岁小儿,起病急,呈稽留高热,频咳或阵咳,重者出现喘憋、呼吸困难及发绀。肺部体征出现晚,后期出现湿啰音或有管状呼吸音。全身中毒症状重。

6.3.2.5 真菌性肺炎^[87] 多见于婴幼儿、营养不良、免疫缺陷、长期应用抗菌药物、糖皮质激素及其他免疫抑制剂者。发热、咳嗽和肺部体征经抗菌药物治疗无好转或好转后再次出现发热、咳嗽和肺部体征时,应考虑本病。

肺部影像学检查对不同病原体感染所致肺炎的鉴别诊断价值有限,病原学检查是鉴别诊断的确切依据,因此强调尽早获取病原学。

6.4 治疗要点

6.4.1 一般对症治疗 保持呼吸道通畅,有低氧血症者应给予氧疗,适时给予呼吸支持治疗。保证营养及水分摄入,维持水电解质和酸碱平衡。根据需要进行退热、祛痰、平喘等对症治疗。

6.4.2 抗菌药物治疗 当临床上疑似肺炎链球菌肺炎时,即应开始经验性抗菌药物治疗,切勿盲目等待病原学检测结果及药敏试验。一旦病原体明确,应根据药敏试验结果及时调整为目标治疗。

6.4.2.1 经验性治疗 在病原体未明确前,应根据患儿年龄、病情严重程度、有无并发症、有无基础疾病等选择合适的抗菌药物、给药方式和剂量。(1)轻症肺炎链球菌肺炎:可在门诊口服抗菌药物治疗,口服阿莫西林,也可选择阿莫西林克拉维酸(7:1 剂型)、头孢羟氨苄、头孢克洛、头孢丙烯、头孢地尼等^[77]。(2)重症肺炎链球菌肺炎:应住院治疗,初始经验治疗可选择静脉用头孢噻肟或头孢曲松。对于并脓胸、坏死性肺炎或严重呼吸窘迫等,特别在初始治疗 48~72 h,在经验治疗时(头孢曲松或头孢噻肟)可考虑联合万古霉素^[83]。一旦获得药敏试验结果,应及时根据药敏调整抗菌药物。

6.4.2.2 目标治疗 一旦病原体明确、获得药敏试验结果,应立即给予目标治疗^[77]。(1)青霉素敏感的肺炎链球菌肺炎:首选青霉素或阿莫西林。(2)青霉素中介的肺炎链球菌肺炎:仍可以选用青霉素,但剂量需要加大,或阿莫西林、第 1、2 代头孢菌素,备选头孢曲松、头孢噻肟。(3)青霉素耐药的肺炎链球菌肺炎:首选头孢曲松、头孢噻肟,备选万古霉素或利奈唑胺。

6.4.2.3 治疗疗程 抗菌药物一般用至热退且平稳、全身症状明显改善、呼吸道症状改善 3~5 d,一般肺炎链球菌肺炎疗程 7~10 d,有肺部并发症者的疗程则至

少 4~6 周。

6.4.3 并发症的治疗 早期、正规、有效和足疗程的抗菌药物治疗是控制脓胸、肺脓肿及坏死性肺炎等肺部并发症进展的关键。在充分有效的抗感染治疗基础上,脓胸患者需要引流脓液,促进脓液排出。对于病情反复、保守治疗无效者,可考虑外科手术治疗。

7 肺炎链球菌脑膜炎(pneumococcal meningitis, PM)

PM 是 IPD 中最严重的常见疾病,是与菌血症有关的最为常见和严重的化脓性并发症。即使采用适当的抗菌药物治疗,PM 的病死率仍达 20%~30%^[88]。据估计,30%~52% 的幸存者可能发生神经系统后遗症^[89],本病常因病情重,确诊较晚或治疗不当而发生并发症和后遗症,如硬脑膜下积液、积脓或脑积水等。如听力丧失、局灶性神经功能缺陷及认知障碍等,给家庭和社会造成严重的负担。

7.1 流行病学 肺炎链球菌是 1 月龄以上婴儿和儿童社区获得性化脓性脑膜炎中最常见且最严重的病原,国内文献报道肺炎链球菌引起的化脓性脑膜炎占有确诊化脓性脑膜炎患者的 10%~30%。在部分国家和地区,肺炎链球菌甚至占临床分离化脓性脑膜炎致病菌的 50% 以上。肺炎链球菌是否导致脑膜炎和严重后遗症,取决于病原的型别和毒力、细菌侵入方式和宿主的免疫反应。引起脑膜炎常见的肺炎链球菌血清型为血清型 6B、14、19F 和 23F 型等。血清型可能是 PM 严重程度的重要决定因素。

7.2 临床特征 PM 常继发于上呼吸道感染、肺炎、中耳炎及乳突炎之后。有些患儿原发病灶不易找出。小儿 4 岁前施行脾切除术后发生暴发型脓毒症时,也易见本症。少数患儿继发于颅底骨折、颅骨外伤或脑外科手术后。有先天畸形,如脑脊液耳漏、脑脊膜膨出等小儿,细菌常可由此侵入致病。PM 常急性起病,常以发热为首发症状,于发病后不久,即易出现昏迷和惊厥。年长儿则与成人相似,出现发热、头痛、喷射性呕吐、抽搐、精神状态改变和颈项强直等典型的体征和症状。婴幼儿常无典型表现,需重视急性发热、各类呼吸道感染、肺炎等患儿出现精神反应差、烦躁或嗜睡、呕吐等可疑中枢神经系统累及症状,对于中耳炎、乳突炎、颅脑外伤、颅底骨折、脾切除之后的患儿出现反复发热、脑膜刺激征时,均应考虑有本病的可能。

PM 容易多次复发或再发,引起复发或再发的主要因素包括初次发病时并未完全治愈,颅内留有若干小的化脓灶,当抵抗力低下时,可破溃引起脑膜炎;先天性免疫功能低下,存在先天性皮样窦道、脑膜或脊髓膜膨出、先天性持久性岩鳞裂、先天性筛板缺损等结构缺陷及各种后天性损伤:包括颅骨骨折、硬脑膜撕裂和脑脊液耳溢或鼻溢、鼻或耳部慢性炎症及细菌性心内膜炎等的致

病菌不断侵袭硬脑膜等。每次复发的病原菌仍为肺炎链球菌,是否有时型别不同未见文献报道,也有可能为其他细菌感染引起的脑膜炎。起病一般比较急骤。临床表现与初次发病相似,处理这类患儿的关键是认真查明复发原因并治疗彻底,予以根本解决,如尽可能清除一切先天和后天缺陷和损伤等,从而预防和制止 PM 再发。

有关先天免疫相关基因的单核苷酸多态性与 PM 易感性相关已日益受到重视,已有遗传关联性研究表明,与 PM 易感性相关的基因多态性,集中在几个主要的致病步骤:上皮定植与破坏、血流感染、穿过血脑屏障、感染中枢神经系统等方面。对 MyD88 敲除的小鼠研究证实,MyD88 对 PM 的免疫反应具有重要作用,敲除 MyD88 的小鼠其炎症应答减弱,主要表现在脑脊液细胞数增多水平的下降,细胞因子、趋化因子和补体表达的减少,还有似乎是由于严重的菌血症而导致的疾病恶化^[90]。对 MyD88 的人类研究显示,MyD88 缺陷的 9 例患儿有复发性化脓性感染,包括 IPD^[91]。IRAK4 是 TLR 介导的病原识别及其下游炎症反应信号激活过程的一种重要的酶。NEMO 是 TLR4 和 NOD 蛋白下游的一个调节蛋白。这 2 种基因单核苷酸多态性与病原识别受损及体外对脂多糖低反应性有关,与复发性 PDs 亦具有临床相关性^[92-94]。目前有关宿主因素虽然各个研究结果不尽一致,可能与实验样本过少造成结果偏差、多种实验方法不同、存在连锁不平衡或不同种族等因素有关。

7.3 诊断与鉴别诊断 PM 常急性起病,常以发热为首发症状,于发病后不久,即易出现昏迷和惊厥。年长儿则与成人相似,出现发热、头痛、抽搐、精神状态改变和颈项强直等经典的体征和症状。婴幼儿常无典型表现,需重视急性发热患儿、各类呼吸道感染、肺炎等患儿出现精神反应差、烦躁、呕吐等可疑中枢神经系统累及症状,重视在中耳炎、乳突炎、颅脑外伤、颅底骨折、脾切除之后的患儿反复发热、出现脑膜刺激征时,均应考虑本病的可能。

对可疑病例应及时行腰椎穿刺检查脑脊液以明确诊断。脑脊液可见典型化脓性改变,脑脊液细菌涂片、抗原检测及培养有助于病原诊断。细菌培养是诊断化脓性脑膜炎的金标准,但至少需要 48~72 h,耗时较长。Binax NOW 肺炎链球菌抗原检测试剂盒是采用免疫色谱层析法测定肺炎链球菌 C-多糖,C-多糖是一种可溶性抗原,见于所有血清型中,该检测方法具有简便、客观、快速(15 min)的优点,不受抗菌药物应用的影响,标本易储存,抗原性不易丢失,尤其适用于培养检测不出的微量抗原。已有评价结果表明,脑脊液 Binax NOW 检测肺炎链球菌方法对诊断 PM 的敏感性及其特异性均较高,

国内研究发现抗原测定阳性率明显高于脑脊液培养、脑脊液革兰涂片,在临床的常规诊断中,该方法为传统的脑脊液培养和涂片诊断方法提供了重要的补充^[95]。作为一种快速、准确的诊断方法可用于临床快速诊断化脓性脑膜炎,并提供病原学依据,适用于抗菌药物部分治疗致脑脊液涂片、培养阴性的病例。对于病史长、长期应用抗菌药物而常规方法病原学阴性病例,宏基因组测序有较好的敏感性和特异性,可以帮助临床进行 PM 诊断^[96-97]。

7.4 治疗要点 大量研究表明,早期进行准确的病原学诊断,尽早给予合理治疗后,其病死率和神经系统后遗症率显著降低。疑似细菌性脑膜炎患儿应尽快取血和脑脊液作细菌培养,并开始经验性抗菌药物治疗,开始给药时间不得超过 1 h。细菌性脑膜炎抗菌药物应用的原则为属于杀菌剂、可透过血脑屏障、足量、联合用药。近年来病原体的耐药问题日益严重,治疗方案的选择应基于致病原的药敏试验结果。而当药敏试验不能进行或结果待定时,应根据当地病原的耐药情况决定用药。近 20 多年,肺炎链球菌的耐药菌株在不断增加,中度耐药株已在全世界发现,而高度耐药株也在许多国家出现。北京地区耐青霉素的肺炎链球菌达 15% 以上。对青霉素敏感性降低的菌株,通常与其他抗菌药物有交叉耐药,最常见对所有 β 内酰胺类抗菌药物、氯霉素、利福平等耐药,但对万古霉素敏感、利奈唑胺敏感。

目前临床应用的经验性治疗方案主要依据 2016 年欧洲临床微生物与感染性疾病学会 (ESCMID) 指南^[98],疑似 PM 或其他细菌性脑膜炎的所有儿童(包括新生儿),初始经验治疗应使用万古霉素联合头孢噻肟或头孢曲松。如对 β 内酰胺类(青霉素和头孢菌素)过敏者,可考虑万古霉素和利福平联合给药。可供选择以治疗 PM 的其他抗菌药物,包括美洛培南或氯霉素(谨慎使用)。一旦报告脑脊液培养和药敏结果,则应据此调整抗菌药物。如果对青霉素、头孢噻肟或头孢曲松敏感,则应停止万古霉素的继续使用,只有当肺炎链球菌对青霉素和头孢噻肟或头孢曲松不敏感时,才应该继续使用万古霉素。

肺炎链球菌对青霉素敏感($MIC < 0.06 \mu\text{g/mL}$),首选青霉素或阿莫西林或氨苄西林,备选头孢曲松、头孢噻肟、氯霉素;肺炎链球菌对青霉素耐药($MIC \geq 0.06 \mu\text{g/mL}$),但对三代头孢菌素敏感($MIC < 2.0 \mu\text{g/mL}$)首选头孢曲松或头孢噻肟,备选头孢吡肟、美罗培南、莫西沙星,肺炎链球菌对头孢菌素耐药($MIC \geq 2.0 \mu\text{g/mL}$),首选万古霉素联合利福平,或万古霉素联合头孢曲松或头孢噻肟,或利福平联合头孢曲松或头孢噻肟,备选万古霉素联合莫西沙星、利奈唑胺。对于头孢菌素 MIC 特别高($\geq 4 \mu\text{g/mL}$)、接受万古霉素治疗似乎失败或反复

腰椎穿刺显示持续存在微生物的患者,可能需加用利福平^[99]。一项关于万古霉素中枢神经系统穿透性的系统综述中显示脑脊液中万古霉素药物浓度与血清中的比值为 0.00 ~ 0.81,其中脑膜炎患者的脑脊液穿透率为 0.06 ~ 0.81,脑室管膜炎的为 0.05 ~ 0.17,无感染的为 0 ~ 0.13^[99],肺炎链球菌对头孢菌素耐药($MIC \geq 2.0 \mu\text{g/mL}$),建议万古霉素 10 ~ 15 mg/kg, q6h,血清药物谷浓度达到 15 ~ 20 $\mu\text{g/mL}$;青霉素耐药或头孢菌素耐药的肺炎链球菌性脑膜炎患者可考虑加用利福平。

很多学者已经提出中枢神经系统感染的抗菌药物治疗与药物药代动力学/药效学(PK/PD)有关,治疗中需要对血液及脑脊液药物浓度进行监测,以协助临床诊疗决策的制定。耐药菌株及对于疗效不佳的患儿,需要根据 PK/PD 特点优化给药方案,进行个体化治疗。没有并发症及基础疾病患儿推荐治疗 10 ~ 14 d,PM 治疗过程中需监测各种并发症,注意听力评估,重视易患因素发现及早期处理,患儿的长期随访及必要的康复对最终的临床结局都很重要。

8 肺炎链球菌血流感染和菌血症

广义的肺炎链球菌血流感染包括血培养阳性且存在具体部位的化脓性感染、无病灶菌血症及婴幼儿隐性菌血症。无病灶血流感染为有菌血症而无具体感染病灶,婴幼儿隐性菌血症常仅表现为发热(通常 $\geq 39^\circ\text{C}$),而无感染中毒症状和局部感染的临床表现或实验室证据,血培养阳性的患者^[100-101]。肺炎链球菌是隐性菌血症最常见的病因之一。PM 是与菌血症有关的最为常见和严重的化脓性并发症,菌血症性肺炎及其他部位的局部化脓性感染可于肺炎链球菌菌血症发作后发生,也可与其同时发生。

8.1 流行病学 在相关疫苗问世之前,儿童肺炎链球菌菌血症的年发生率为 75/10 万^[102]。未免疫接种儿童发生隐匿性菌血症的风险升高,预测因素为年龄 3 ~ 36 月龄、发热 $\geq 39^\circ\text{C}$ 、WBC $\geq 15.0 \times 10^9/\text{L}$;同时存在这 3 种因素会使隐匿性菌血症的风险升高至 10% 以上。一些有菌血症的儿童会继续进展出现包括脑膜炎等严重的细菌感染,在获得血培养结果之前,对有菌血症风险的儿童经验性地给予恰当的抗菌药物治疗,可降低其发生此类并发症的可能性。

对于一般状况差、发热但无明显感染源的儿童,发生脓毒症的风险也较明显。在常规接种 b 型流感嗜血杆菌结合疫苗与 PCV7 或 PCV13 之前,一般状况良好的 3 ~ 36 月龄高热($> 39^\circ\text{C}$)儿童中,隐匿性菌血症的患病率为 5%^[103-104]。主要的病原体为肺炎链球菌(80%)和 b 型流感嗜血杆菌(20%)。

8.2 临床特征 IPD 的临床表现取决于感染的原发部位和是否存在菌血症。伴局灶感染(如脑膜炎、化脓性

关节炎或蜂窝织炎)的重症患者发生的菌血症通常较易确定。感染来源包括医疗相关感染、医院获得性感染及社区获得性感染,应重视医疗相关或医院获得性感染患儿易合并血流感染,外伤和手术因素致使屏障保护结构破坏而发生多部位累及的 IPD。提示应该加强对危险因素患儿的临床管理,对外伤、手术患儿及合并基础疾病的儿童,也应做好预防肺炎链球菌血流感染的措施。

研究发现肺炎链球菌血流感染病死率高,多发生于 5 岁以内、有基础疾病的患儿,常合并病毒感染,脑膜炎和脓毒性休克(septic shock)是肺炎链球菌血流感染患儿死亡的独立危险因素^[105]。肺炎链球菌菌血症的总体病死率为 17%。肺炎链球菌菌血症患者死亡风险最高是在确定菌血症 72 h 内。

8.3 诊断与鉴别诊断 确诊肺炎链球菌血流感染和菌血症,需要血培养获得肺炎链球菌。凡有以下任意 1 项全身或局部症状和体征即应在使用抗菌药物前进行血培养。全身症状及体征:发热($\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$)或低温($\leq 36\text{ }^{\circ}\text{C}$)、畏寒或寒战、呕吐/摄入不足、气促、心律异常、意识状态改变、毛细血管再充盈时间延长、淋巴结大、多器官衰竭;局部感染症状及体征:包括肺炎、脑膜炎,尿路感染、急腹症、化脓性关节炎等;WBC 增多($> 10.0 \times 10^9/\text{L}$,特别有“核左移”)或减少($< 4.0 \times 10^9/\text{L}$)。新生儿可疑菌血症应同时行尿液和脑脊液培养,对入院危重症感染患者应在未进行抗菌药物治疗前及时行血培养。儿童从 2 个部位采集标本,同时进行双份血培养,能有效降低污染率,提高真阳性率。对于未完全免疫接种的一般状况好的患儿,如果 WBC $\geq 15.0 \times 10^9/\text{L}$,则应进行血培养。

8.4 治疗要点 对于可疑血流感染和菌血症的患儿,等待血培养结果期间经验性给予肠外抗菌药物治疗^[106-107]。由于肺炎链球菌对青霉素耐药的情况越来越普遍,首选头孢曲松静脉用药。对于头孢菌素类过敏的患儿,可选用克林霉素。24 h 内应门诊随访。研究表明,未免疫接种的无局部病灶发热患儿接受肠外抗菌药物治疗能避免菌血症进展为局灶性感染,尤其是脑膜炎。

肺炎链球菌血培养阳性且复诊时存在发热的患儿,应当进行全面的脓毒症评估(包括腰椎穿刺)。还应根据分离株的药敏性给予患儿肠外抗菌药物治疗,如果尚未获得培养的药敏结果,则应根据社区肺炎链球菌的耐药性调查状况选择合适的肠外抗菌药物治疗。如脑脊液检查未发现脑膜炎的证据,尤其是存在经口摄食差或呕吐史时,这些儿童可接受肠外头孢曲松治疗,此后可在门诊继续接受 7~10 d 的抗菌药物治疗,并密切随访。抗菌药物治疗方案应该覆盖耐药性肺炎链球菌,可选择的用药方案包括口服大剂量阿莫西林或阿莫西林-克拉维酸,青霉素过敏的患者可选择克林霉素。在任何情况

下,获得药敏结果后均应重新评估经验性治疗,然后相应调整或简化。

对于一般状况良好、无发热、初次就诊时未使用抗菌药物且肺炎链球菌血培养阳性的患儿,发生持续性菌血症的风险约为 9%^[108]。这些患儿可在门诊接受抗菌药物治疗并密切随访。开始进一步的抗菌药物治疗之前,应该再次采样进行血培养。若给予适当治疗后血培养仍持续阳性,需采用超声心动图进一步评估心内膜炎的可能性。

在计划抗菌药物疗程时应考虑以下几项因素:原发感染部位、宿主免疫状态、是否存在化脓性并发症及治疗效果等。一般而言,对于无并发症的菌血症,如果患儿对适当抗菌药物治疗的反应良好,疗程为 10~14 d。

9 肺炎链球菌与脓毒症

脓毒症是指感染引起的生理、病理和代谢异常综合征,是儿童重要的致死原因,近年其发病率呈上升趋势。

9.1 流行病学 肺炎链球菌是脓毒症重要病原之一,但儿童脓毒症中只有部分能明确病原,其中肺炎链球菌占 0.4%~2.6%。1995 年、2000 年和 2005 年美国部分地区因严重脓毒症(severe sepsis)住院儿童占儿童总住院人数比例由 0.61% 上升至 0.77% 和 1.12%,仅有不足 40% 的严重脓毒症病例能明确病原,由肺炎链球菌导致的严重脓毒症分别为 0.9%、1.0% 和 0.4%^[109],说明 2000 年将 PCV7 纳入国家免疫规划后,2005 年肺炎链球菌占的比例较前 2 年显著降低。澳大利亚和新西兰研究发现在儿科重症监护病房(PICU)中脓毒症发生率为 2.9%,脓毒性休克发生率为 2.1%,在所有明确病原的患者中,2.6% 的患者病原为肺炎链球菌^[110]。一项国际多中心研究显示,PICU 中严重脓毒症发病率为 8.2%,病死率为 25.0%;1.8% 的病原为肺炎链球菌^[111]。瑞士调查显示血培养阳性的 17 岁以下儿童和新生儿脓毒症发病率分别为 25.1/10 万和 146.0/10 万,其中肺炎链球菌所致者占 10%,约占社区获得性脓毒症的 25%^[112]。近期我国一项回顾性研究发现,PICU 收治的 PDs 所致脓毒性休克多见于 2 岁以下儿童,病死率高达 61.9%,血流及颅内为主要感染部位,PM 并脓毒性休克者病死率更高。肺炎链球菌疫苗应用可大幅度降低 IPD 发病率,减少脓毒症发生和降低病死率^[113]。

9.2 临床特征

9.2.1 症状和体征 肺炎链球菌所致脓毒症临床症状和体征与细菌入侵途径及患儿免疫反应能力等有关。发热为常见症状,体温多 $> 38.5\text{ }^{\circ}\text{C}$;严重感染或小婴儿机体反应差时可出现低体温。常有呼吸增快和心动过速。肺炎链球菌脓毒症常合并其他部位感染,如中耳炎、鼻窦炎、肺炎和脑膜炎等。严重脓毒症时可出现组织灌注不足和器官功能障碍表现,包括意识状态改变、

心率加快、脉搏减弱、呼吸频率和节律改变、皮肤循环不良、毛细血管再充盈时间延长、尿量减少或无尿、肛指温差加大和低血压等。少数“暖休克”患儿因毛细血管扩张,面色暗红,四肢温暖,毛细血管再充盈时间正常。小婴儿可表现为反应差、嗜睡、进食差及皮肤颜色改变,体温不稳定和呼吸暂停等^[113]。心动过速是儿童脓毒性休克的早期非特异性敏感体征,而低血压是休克失代偿期体征。部分患儿病情进展迅速,出现昏迷、呼吸衰竭、肝酶升高和 WBC 降低提示预后不良。

9.2.2 实验室检查 PDs 除可引起血 WBC、中性粒细胞、CRP 和 PCT 水平增高外,出现组织灌注不良时血乳酸水平升高;脏器功能障碍时相关指标出现异常,如尿肌酐和胆红素升高,动脉血氧分压降低^[114]。

9.3 诊断 肺炎链球菌所致脓毒症与其他原因所致脓毒症诊断标准相同。主要依据《国际儿童脓毒症共识会议:儿童脓毒症和器官功能障碍定义》和我国《儿童脓毒性休克(感染性休克)诊治专家共识(2015 版)》^[115]相关诊断标准。

随着对感染导致病理生理改变认识逐渐深入,脓毒症相关概念和诊断标准也不断变迁^[116-118]。脓毒症最初定义(Sepsis-1)为感染引起的全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS);严重脓毒症为脓毒症伴有器官功能障碍;而脓毒性休克则是严重脓毒症特殊类型,即严重感染导致的循环衰竭,表现为经充分液体复苏仍不能纠正的组织低灌注和低血压。近期成人脓毒症被重新定义(Sepsis-3)为宿主对感染的反应失调而导致产生危及生命的器官功能损害;并提出新的脓毒症诊断标准,即全身性感染相关器官功能衰竭评分(sequential organ failure assessment, SOFA) >2 分。Sepsis-3 不再采用 SIRS 的概念。因为 Sepsis-3 定义中包含器官功能损害,所以 Sepsis-1 中的严重脓毒症定义和诊断被取消。儿童有其特殊性,目前儿童脓毒症相关定义尚未更新,仍沿用感染引起的 SIRS 的概念,并结合儿童各年龄组不同生理值所制定的相应诊断标准。

9.4 治疗要点 PDs 所致脓毒症应根据病情严重程度选择相应治疗。对单纯脓毒症患儿给予及时抗感染和退热等对症治疗即可。但对于严重脓毒症,尤其是出现脓毒性休克的患儿,应给予积极抗感染和容量复苏等综合治疗,同时密切监护各脏器功能。疗效与患儿年龄、自身免疫状况、原发感染部位和程度、感染菌种毒力和治疗是否及时等有关^[119]。

9.4.1 积极控制感染 一旦诊断脓毒症,尽早开始有效抗菌药物治疗。如诊断严重脓毒症,需在 1 h 内静脉用抗菌药物。用抗菌药物前尽可能留取血培养标本等。延迟使用抗菌药物显著增加病死率。在明确病原体及药敏之前需行经验治疗。还应注意是否合并其他部位

感染,如化脓性脑膜炎、肺炎和心内膜炎等。近年由于肺炎链球菌耐药菌株增加,给临床抗感染治疗带来很大困难。对可疑 PDs 所致严重脓毒症患儿可选用 3 代或 4 代头孢菌素连用万古霉素。病原明确后可根据药敏调整抗菌药物。多数脓毒症或脓毒性休克抗菌药物疗程为 7~10 d。对临床治疗反应慢、感染灶无法清除、免疫缺陷患儿适当延长治疗疗程。对脓肿、脓胸及腹腔化脓性感染应尽早切开引流或穿刺抽吸积液。如果怀疑各种导管感染,应立即拔除。

9.4.2 容量复苏 目的是恢复脓毒性休克患儿有效循环血量及心脏前负荷。首选晶体液 20 mg/kg 于 5~10 min 输入,必要时可重复。根据情况输入一定量的胶体液,如白蛋白、血浆或红细胞,同时监测患儿意识状态、呼吸、血压、脉率、皮肤温度、毛细血管再充盈时间及尿量等,以判断容量复苏是否有效。

9.4.3 脏器功能支持 根据病情需要选择合适的呼吸支持和氧疗方式、血管活性药物等,方法同严重脓毒症和脓毒性休克的治疗。

10 其他 PDs

10.1 PDs 相关溶血尿毒综合征(hemolytic uremic syndrome, HUS) HUS 根据发病机制的不同,分为典型和非典型两大类。典型 HUS 是由大肠埃希菌产生的志贺毒素引起。非典型 HUS 主要是由补体旁路调节蛋白的异常引起,PDs、遗传代谢性疾病、系统性红斑狼疮和移植等也可继发非典型 HUS^[120]。IPD 引起的非典型溶血尿毒综合征(*Streptococcus pneumoniae* associated with hemolytic uremic syndrome, SP-HUS)发生率估计为 0.4%~0.6%,多发生于肺炎后,尤其是伴脓胸或脑膜炎的 2 岁以下儿童^[121-122]。SP-HUS 发病可能与肺炎链球菌产生的神经氨酸酶有关。神经氨酸酶能够水解红细胞、血小板和肾小球内皮细胞表面的神经氨酸,使隐蔽的 Thomsen-Friedenreich (TF) 抗原暴露并与体内的 IgM 抗体结合,从而引发 HUS 系列症状。另一种可能的机制为细胞膜表面神经氨酸为 H 因子调控补体系统的重要组成部分,神经氨酸水平减低会导致补体系统的异常活化,产生 HUS^[123-124]。

SP-HUS 主要表现为血小板减少、微血管性溶血性贫血及急性肾损伤三联征。肾脏表现主要为少尿、血尿、蛋白尿和肾损害,伴有水肿。大部分患儿并严重 PDs 的表现,最常见为脓胸、积液,部分患儿可并脑膜炎、胰腺炎、肝脾大、胆囊炎、听力损害等^[125]。患儿末梢血涂片可见破碎红细胞,血常规可见血红蛋白下降及血小板下降,并伴有程度不等的网织红细胞升高。尿常规可表现为蛋白尿和血尿。血清中乳酸脱氢酶水平升高,Coombs 试验阳性,补体 C₃ 降低。血尿素氮和肌酐有不同程度升高。脑脊液、胸腔积液、血液中可检测出肺炎

链球菌培养阳性。血清肺炎链球菌 PCR、凝血功能、TF 抗原检测、胸片或 CT 等方法可用于辅助诊断。

SP-HUS 的诊断主要基于临床表现:PDs,并出现三联征或合并其他器官受累。美国的 Copelovitch 和 Kaplan 标准^[126],建议分为确定诊断、可能诊断及疑似诊断 3 级标准:具备(1)HUS 三联征;(2)PDs 依据;(3)除外弥散性血管内凝血(DIC),3 条即为确诊病例;具备(1)和(2),同时有 DIC 并存,如 Coombs 试验阳性或 TF 抗原激活证据,则为可能诊断病例;如 HUS 患儿缺乏(2),但有感染中毒症状,且 Coombs 试验阳性或 TF 抗原激活证据,则为疑似诊断病例。

支持性治疗措施包括维持液体和电解质平衡、保证充分的营养,并及时辅以呼吸支持,长时间无尿或电解质异常时常需采用透析或血液透析滤过来帮助患儿度过危险期。根据培养结果和药物敏感试验使用特定的抗菌药物。建议针对重症 PDs 患儿选用利奈唑胺抗感染,并混合感染患儿可加用其他的抗感染治疗。由于新鲜冷冻血浆中存在形成的抗 TF 抗体,因此,SP-HUS 患者应避免输注新鲜冷冻血浆,除非存在活动性出血。合理使用抗感染药物的同时,适当使用糖皮质激素可以降低宿主过度免疫应答,减缓肺部坏死程度和缩短病程,还可以稳定患儿的血流动力学^[115]。

10.2 心内膜炎 早在 1881 年,Osler 首次描述肺炎链球菌可导致感染性心内膜炎、脑膜炎及肺炎三联征(奥地利综合征)。自 20 世纪 40 年代发现青霉素以来,肺炎链球菌所致的感染性心内膜炎已经比较罕见,少于总病例的 3%,大部分合并有心脏基础病变^[127-129]。最近,de Egea 等^[130]报道了 2000 年以来 111 例肺炎链球菌所致的心内膜炎,中位年龄 51 岁,20.7% 的患者在 15 岁以下,最常见的基础疾病是肝病(27.9%),有心脏基础病变者仅占 16.2%,另有 10.8% 的患者免疫受损。临床上以发热为最常见症状,可急性起病且进展快,心脏主动脉瓣和二尖瓣感染最为常见;感染性心内膜炎容易并发充血性心力衰竭及其他部位的细菌感染或细菌性脑栓塞。治疗首选抗菌药物,必要时尽早行心脏瓣膜手术干预。预后较差,总体病死率在 20% 以上,奥地利综合征患者可高达 43.5%^[130]。

10.3 心包炎 在青霉素发现前,肺炎链球菌是细菌性心包炎最常见的病原,随着抗菌药物及疫苗的使用,该病发生率急剧下降^[131]。近年来文献报道的肺炎链球菌心包炎又有少许上升趋势^[132]。特别值得注意的是,在已接种 PCV7 或 PCV13 的人群中,也有肺炎链球菌心包炎的报道^[133-134]。典型临床表现为发热、呼吸困难、心动过速及肝大,还有头痛、胸痛、背痛等不典型表现,尽早行胸片及心脏彩超检查有利于诊断;心包炎患者容易发生心包压塞、心力衰竭、心律失常等并发症。虽然报道

不多,但由于该病死亡风险较高,需提高警惕尽早诊断,并给予合理抗菌药物治疗和积极的心包穿刺引流处理,有缩窄性心包炎者还需外科行心包切除术。

10.4 其他 除了上述之外,肺炎链球菌还可导致全身各个部位的化脓性感染,包括头颈部感染(腮腺炎、会厌炎、甲状腺脓肿、咽后壁脓肿等),眼部感染(眼内炎、眶周脓肿、角膜炎、泪囊脓肿等),泌尿生殖道感染(肾脓肿、肾小球肾炎、膀胱炎、输卵管炎、子宫内膜炎、睾丸脓肿等),消化系统感染(腹膜炎、阑尾炎、末端回肠炎、肝脾胰腺局部脓肿等),还有皮肤软组织、骨关节等感染等^[132],临床类型多种多样。不同的感染类型可以同时或先后发生,部分病例在之前或同时还有肺炎链球菌血症的证据。早期积极的细菌学检测对明确化脓性感染的病原意义重大,可以帮助认识 PDs 的不同临床类型。

11 预防

11.1 一般预防措施 重视通用的呼吸道感染预防措施,如积极预防和治疗营养缺乏性疾病;鼓励户外活动,提高身体对环境气候的适应能力;保持室内空气流通和新鲜;少去人群聚集的场所,尽量减少被感染等。有报道在人群长期聚集的场所,如托儿所、幼儿园、庇护所等,PDs 可以发生流行。此外肺炎链球菌是流感继发或共感染的最常见病原,是造成流感加重和死亡的重要原因之一^[135-136],积极接种流感疫苗有益于减少严重的 PDs。

对存在发生 PDs 的高危人群包括患慢性肺疾病、慢性肾脏疾病、慢性心血管疾病、先天性无脾或脾切除后、先天性或获得性免疫缺陷,如长期使用糖皮质激素及化疗药物的儿童,可结合临床需要使用抗菌药物(青霉素等)预防 PDs 等继发性细菌感染,但广泛使用抗菌药物可能导致耐药菌株的增加。

11.2 疫苗的发展历史 肺炎链球菌疫苗使用历史最早可追溯到 1911 年 Wright 发明的全菌体疫苗。1977 年美国上市了第 1 个 14 价肺炎链球菌多糖疫苗(pneumococcal polysaccharide vaccine,PPV),第 1 个 PCV 在 2000 年上市。现如今上市的肺炎链球菌疫苗所含抗原均基于肺炎链球菌的荚膜多糖,主要分为 PPV 和 PCV。基于荚膜多糖抗原生产的疫苗包含的荚膜血清型数目是有限的,在 PPV 或 PCV 之后以数字注明疫苗包含血清型数目,如 PPV23 代表包含 23 种血清型(1、2、3、4、5、6B、7F、8、9N、9V、10A、11A、12F、14、15B、17F、18C、19A、19F、20、22F、23F 和 33F 型)的肺炎链球菌荚膜多糖疫苗,称为 23 价肺炎链球菌多糖疫苗;PCV13(1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F 和 23F 型)则代表 13 价 PCV。肺炎链球菌疫苗的型别取决于全球肺炎链球菌(主要是 IPD)菌株的流行情况,就儿童而言,无论是 PPV,还

是 PCV, 都覆盖了绝大多数肺炎链球菌的流行菌株型别。

1983 年, 美国又研制出 PPV23 后, PPV14 已经退市。2000 年, PCV7 (4、6B、9V、14、18C、19F 和 23F 型) 由美国 Wyeth 公司研发成功并在美国批准上市, 也曾于 2018 年至 2014 年在中国上市使用。2010 年起 Pfizer (原 Wyeth 并入) 在美国上市 PCV13, 并在全球逐渐替代 PCV7, 该产品于 2016 年底进入我国市场。2006 年, 成都生物制品研究所研制的 PPV23 上市。2019 年 12 月, 我国玉溪沃森生物技术有限公司的 PCV13 获得了国家药品监督管理局批准, 在国内上市。另外, 2009 年由英国 GSK 公司研制成功 PCV10 (1、4、5、6B、7F、9V、14、18C、19F 和 23F 型), 并经欧盟批准上市, 在芬兰等国也有广泛应用。鉴于我国疫苗目前可获得状况, 本共识主要关注 PCV13 和 PPV23 的有关数据。

11.3 疫苗的免疫学原理 肺炎链球菌疫苗是预防肺炎链球菌感染的最有效手段。肺炎链球菌疫苗诱导机体产生的血清型特异性抗体能够与细菌表面多糖结合, 增强调理作用和吞噬作用, 从而杀灭肺炎链球菌。PPV 与 PCV 两种类型的疫苗有不同的免疫学特征和血清型数量。PPV 诱导 T 淋巴细胞非依赖性免疫反应, 可有血清型特异性抗体形成, 但没有免疫记忆^[137]。在 <2 岁婴幼儿体内难以产生有效的保护性抗体, 且不同个体对不同血清型应答高低不一。PCV 将肺炎链球菌多糖与载体蛋白偶联, 因此诱导 T 淋巴细胞依赖性免疫反应^[138], 可产生血清型特异性抗体和记忆 B 淋巴细胞 (MBCs) 的形成, 使婴幼儿在免疫后能产生良好的抗体应答, 且能产生记忆应答。

在用 PPV 进行初次接种后, 抗原特异性幼稚 B 淋巴细胞以及通过定植或疾病形成的预先存在的抗原特异性 MBCs 被激活并分化成短寿命浆细胞^[137]。用 PPV 进行加强免疫导致残余的抗原特异性 MBCs 终末分化成浆细胞, 从而导致抗原特异性 MBCs 库的进一步消耗。这种现象被称为免疫低反应性^[139]。而 PCV 初次接种后, 抗原特异性幼稚 B 淋巴细胞在与辅助 T 淋巴细胞相互作用后被激活。一些活化的幼稚细胞分化成浆细胞, 而其他细胞则在滤泡辅助 T 淋巴细胞的作用下进入生发中心, 以产生抗原特异性 IgM 和转换 MBCs。在抗原再激发后, 转换的 MBCs 进入快速浆细胞分化, IgM 的 MBCs 进入第二生发中心以形成新的 IgM 并转换更高亲和力的 MBCs^[138, 140]。用 1 剂 PCV 免疫导致抗原特异性 MBCs 和浆细胞的形成。相比之下, PPV 导致预先存在的抗原特异性 MBCs 群的消耗。

11.4 PCV

11.4.1 安全性和有效性 PCV7 和 PCV13 单独接种及其与季节性流感疫苗或其他常规接种疫苗同时接种的

安全性已经获得较为全面的研究。美国一项上市后监测研究发现, PCV13 和 PCV7 的疑似预防接种异常反应中最常见的局部反应均为接种部位红斑, 在局部反应中分别占 25.5% 和 15.2%, 其次为接种部位肿胀 (分别为 19.4% 和 5.5%) 和接种部位疼痛 (分别为 9.8% 和 5.5%)^[141]。我国 PCV7 和 PCV13 上市前后的研究也显示 PCV 安全性良好。800 名健康儿童 PCV7 基础免疫和加强免疫的安全性和有效性研究中, 不管是单独接种或与白喉-破伤风-无细胞百日咳联合疫苗 (diphtheria, tetanus, acellular pertussis combined vaccine, DTaP) 同时接种, PCV7 都有良好的安全性, 接种后注射部位出现红斑和硬结/肿胀的受试者分别 <12% 和 <8%。基础免疫最常见的全身反应为发热, <13% 的受试者发热 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ 。在加强免疫中, 接种后注射部位出现红斑和硬结/肿胀的受试者 <3%, 约 10% 的受试者出现发热 ($>37.5^{\circ}\text{C}$), 其他全身反应包括食欲降低、易激惹和睡眠中断等^[142]。

将 PCV13 纳入免疫规划的国家, 监测数据表明 PCV13 应用显著降低婴幼儿 (包括接种和未接种者) IPD 发生率, PCV13 降低 IPD 发生率的效果优于 PCV7。美国免疫规划 PCV13 使用 3+1 程序, 当 65% 的儿童 18 月龄完成免疫程序, 另有 63% 的 14~59 月龄全程接种 PCV7 儿童补种 1 剂 PCV13 后, 与继续使用 PCV7 相比, IPD 发生率下降 64%, 由未包含在 PCV7 的 6 种新血清型引起的 IPD 发生率下降 93%。成人 IPD 发生率下降 12%~32%, 由 6 种新增血清型引起的 IPD 发生率下降 58%~72%, 18~49 岁成人中效果最好。加拿大免疫规划也使用 3+1 程序, PCV13 引入 3 年后, <5 岁儿童 IPD 发生率由 18.0/10 万降至 14.2/10 万。广泛使用以后, PCV13 血清型构成比明显下降, 儿童中由 66% 降至 41%; 5 岁以上人群中由 54% 降至 43%^[143]。英国和威尔士使用 2(2/4 月龄)+1 程序, 疫苗接种率超过 90%, 2013 年至 2014 年度与使用 PCV13 前相比, 全年龄组的 IPD 发生率下降 32%, PCV7 血清型减少 86%, 6 种新增血清型减少 69%; 与 PCV7 前相比, IPD 发生率下降 56%^[144]。

PCV13 的应用也显著降低 2 岁以下接种儿童 CAP 发生率。美国报道 PCV13 引入后 CAP 住院率明显下降, <2 岁、2~4 岁儿童和 18~39 岁成人分别下降 21%、17% 和 12%^[145]。法国一项针对 1 月龄~15 岁人群的研究表明, PCV13 应用前后比较, CAP 数量下降 16%。婴儿病例下降 32%。CAP 严重程度也降低, 合并胸腔积液病例下降 53%。由 PCV13 血清型引起的病例下降 74%^[146]。有研究提示, PCV13 对预防中耳炎等其他 NIPD 也具有积极意义。39 例接种过 PCV13 的 AOM 患者中, 除 16 血清型 (不包含在 PCV13 中) 外, 未发现其他型别肺炎链球菌, 提示 PCV13 对 AOM 有保护作

用^[147]。一项研究对象为 91 例 < 18 岁慢性鼻窦炎患者(肺炎链球菌分离阳性),分析了 PCV13 引入后病原改变,结果显示 PCV13 血清型减少 31%^[148]。2010 年美国波士顿开展的一项 < 60 月龄儿童肺炎链球菌携带率监测研究发现,与未接种者相比,PCV13 接种者中疫苗血清型定植下降 74%。PCV13 血清型携带率下降 > 50%,表明疫苗会产生显著的间接效果,可有效预防未接种疫苗的人群发生 IPD,如因特殊情况不能接种疫苗的儿童和老年人^[149]。

婴幼儿接种 PCV13 后,体内能产生持久的保护性抗体。研究证明保护性抗体至少能持续 2 年。从 PCV 的使用经验及其免疫持久性资料来看,PCV13 保护期有望持续更长时间^[150]。

11.4.2 推荐接种对象及免疫程序 目前,PCV13 在我国属于非免疫规划疫苗,需要按照知情同意、自愿自费的原则进行接种。

推荐儿童免疫接种程序按 2、4、6 月龄或 3、4、5 月龄进行基础免疫,12 ~ 15 月龄加强免疫。基础免疫首剂最早可以在 6 周龄接种,之后各剂间隔 4 ~ 8 周。

未按常规免疫接种程序接种疫苗的大龄婴儿及儿童:(1)7 ~ 11 月龄婴儿接种 2 剂,每次接种至少间隔 1 个月。12 月龄后接种第 3 剂,与第 2 次接种至少间隔 2 个月。(2)12 ~ 23 月龄儿童接种 2 剂,每次接种至少间隔 2 个月。(3)24 月龄至 5 岁儿童:接种 1 剂。

推荐具有 PDs 风险因素的儿童和成人,首先完成 PCV13 免疫程序后,再考虑接种 PPV23,以扩大免疫保护菌型的范围。高风险人群包括:(1)患有慢性心血管疾病(包括充血性心力衰竭和心肌病)、慢性肺疾病(包括慢性阻塞性肺疾病和肺气肿)或糖尿病的个体;(2)功能性或解剖性无脾个体(包括镰刀状贫血和脾切除);(3)免疫功能受损人群(包括人类免疫缺陷病毒感染、白血病、淋巴瘤、霍奇金病、多发性骨髓瘤、一般恶性肿瘤、慢性肾衰竭或肾病综合征患者)、进行免疫抑制性化疗(包括皮质激素类)的患者及器官或骨髓移植患者;(4)患酒精中毒、慢性肝脏疾病(包括肝硬化)及脑脊液漏的个体;(5)老年人群。

从群体免疫效果来看,WHO 认为按照 3P + 0(3 剂次基础免疫,无加强免疫)或 2P + 1(2 剂次基础免疫,1 剂次加强免疫)程序进行免疫,可以获得相当的免疫效果^[1]。因此,考虑 PCV13 纳入国家免疫规划时,应结合本国国情评估和选择接种程序。

11.5 PPV

11.5.1 安全性和有效性 美国疫苗不良事件报告系统(vaccine adverse events reporting system, VAERS)中 1999 年至 2013 年监测数据对 PPV23 上市后安全性进行评估,非严重预防接种异常反应中 PPV23 接种后最常见

的局部反应为接种部位红斑(28%)和接种部位疼痛(25%),最常见的全身反应在儿童和成年人中均为发热^[151]。广西在成都生物制品研究所研制的 PPV23 II ~ III 期临床中,包括 6 ~ 55 岁人群的接种组总疼痛率为 30.8%,红肿反应率为 0.1%,全身轻中度发热反应率为 0.6%(24 ~ 48 h 后消失),未见其他全身性反应^[152]。2009 年至 2010 年我国 18 个省市大面积接种 PPV23 的临床安全性调查,样本量接近 15 万人,0 ~ 7 d 局部反应,包括接种部位发红、肿胀、硬结、疼痛、瘙痒和皮疹,发生率均 < 1%。0 ~ 7 d 全身反应中,发热发生率为 1.2%,头痛、乏力/嗜睡、烦躁、恶心/呕吐、腹泻、过敏反应的发生率均 < 0.3%^[153]。

PPV23 有效性研究主要在成人人群开展。PPV23 接种后预防 IPD 的效力随着接种年龄增加而下降,< 55 岁人群中效力最高,≥ 85 岁人群中效力最低;且随着时间的增长而下降,接种后 < 3 年效果最好,> 5 年效果最差^[154]。一项系统分析包括 6 个随机对照试验研究,PPV23 预防肺炎链球菌血症的效力约为 10%^[155]。瑞典一项同时接种肺炎和流感疫苗的研究表明:在 ≥ 65 岁成人中,与未接种疫苗的人群相比,接种流感和肺炎疫苗的人群 IPD 的住院率下降 68%,住院时间下降 40%,肺炎链球菌肺炎的住院率下降 13%,住院时间下降 38%。PPV23 接种后抗体随时间逐渐衰减,需要再次接种。

11.5.2 推荐接种对象及免疫程序 目前,PPV23 也属于国家非免疫规划疫苗,需按知情同意、自愿自费的原则进行接种。部分城市将老年人接种 PPV23 纳入地方免疫规划。不推荐 2 岁以下儿童接种 PPV23。不建议 2 岁及以上无 PDs 风险因素的儿童常规接种 PPV23。推荐 2 岁及以上具有 PDs 风险的儿童在完成 PCV 免疫后接种 PPV23,以扩大免疫保护菌型范围。

美国免疫实施咨询委员会(advisory committee on immunization practices, ACIP)建议 6 ~ 18 岁免疫功能不全儿童接种 1 剂 PCV13 后 8 周再接种 1 剂 PPV23。PPV23 一般在上臂外侧三角肌皮下或肌内注射。对需要复接种的,按照说明书要求进行接种。

11.6 血清型替代(serotype replacement)现象 PCV 在儿童的广泛使用,已经证实能够有效降低疫苗血清型(vaccine-serotypes, VT)引起的 IPD 和肺炎等,并且由于疫苗的群体免疫效应,使所有年龄的人群受益。目前设计的结合疫苗包含的血清型有限,大量研究显示,接种 PCV7 以后 VT 的定植明显减少了,但由于疫苗的选择性压力,其他非疫苗覆盖血清型(non-PCV-serotypes, NVTs)肺炎链球菌定植很快增加。这种随着疫苗推广使用后 VT 所致 PDs 的减少,而出现的 NVTs 肺炎链球菌定植和疾病的增加,称为血清型替代。如自 2000 年引入 PCV7 以后,NVTs 中如 3、19A、22F 和 33F 型等

的定植和致病增多,特别是 19A 具有较强的致病性和耐药性,其致病明显增多。为此 2010 年 WHO 组织专家全面评估了使用 PCV7 以来的血清型替代引起的 IPD 情况,决定使用 PCV13 替代 PCV7^[156]。但最近几年的监测同样证实,PCV13 包含血清型以外的 NVTs 引起的 IPD 发病明显增加,包括血清型 8、9N、12F、15A、15B、15C、22F、24F 和 33F 型等,不同地区增加的血清型有所不同,如血清型 8 在英国和威尔士占 IPD 的 20%,而在美国则不到 1%^[157-159]。针对疫苗血清型替代削弱 PCV13 效果的问题,需要持续监测和评估,且将来需要设计包含更多血清型疫苗或研制以蛋白质抗原为基础的新型疫苗。

此外由于上呼吸道存在肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌、流感嗜血杆菌等细菌的共同定植,也引发了人们对使用肺炎链球菌疫苗以后,其定植减少而造成其他细菌定植增加引起感染的担忧。如研究已证实,PCV7 使用后流感嗜血杆菌和金黄色葡萄球菌的定植明显增加^[160]。有研究显示在 PCV7 广泛接种后,AOM 患儿未分型流感嗜血杆菌、金黄色葡萄球菌的检出率增加^[161-162],其长期影响并不完全清楚,有待进一步研究。

11.7 新疫苗的研制方向和现状 尽管 PCV 有效安全,但仍然存在一些不足。一是 PCV 只能针对表达相应荚膜多糖的菌型产生保护作用,目前应用的疫苗仅能够覆盖儿童流行菌株的 75%~90%,在一些地区和大龄儿童,覆盖率可能更低;二是 NVTs 替代削弱了疫苗的益处;三是 PCV 制造生产过程复杂,成本高。此外,很多专家担心这类疫苗的蛋白载体使用太多,可能引起不良后果。因此,研发新的肺炎链球菌疫苗仍然在不断进行,包括扩大覆盖菌型到 15~20 种的更多价 PCV、灭活的全细胞肺炎链球菌、DNA 疫苗和蛋白质抗原疫苗。其中以蛋白质抗原疫苗最有前途,因为蛋白质疫苗有诸多优势,一是由于其 T 淋巴细胞依赖特性,能够对婴幼儿和老年人均产生免疫保护作用;二是如果蛋白质抗原在所有肺炎链球菌菌株中高度保守,理论上疫苗的覆盖率较多糖结合疫苗广泛;三是可能避免目前 PCV 的血清型替代;四是成分单一,生产成本低,便于在全世界推广应用^[163]。用于制作疫苗的候选蛋白有肺炎链球菌表面蛋白 A (PspA) 和 C (PspC)、肺炎链球菌胆碱结合蛋白 A (PcpA)、肺炎链球菌表面黏附素 A (PsaA) 等,部分疫苗正在进行动物及 II 期临床试验^[156]。

(王晓川 邓继岩 申昆玲 刘小荣 刘钢 陆敏 陈强 杨永弘 尚云晓 郑跃杰 俞桑洁 姚开虎 钱素云 符州 曾健生 执笔;姚开虎 统稿)(按姓名笔画排序)
执笔人单位:国家儿童医学中心,首都医科大学附属北京儿童医院(申昆玲、刘小荣、刘钢、杨永弘、俞桑洁、姚开虎、钱素云、曾健生);深圳市儿童医院(邓继岩、郑跃杰);上海交通大学附属儿童医院(陆敏);国家儿童医学中心,复旦大学附属儿科医院(王晓川);江西省儿童医院(陈强);国家儿童健康与疾病临床研究中心,重庆医科大学附属儿童医院(符州);中国

医科大学附属盛京医院(尚云晓)

参与本共识审定专家:曾光(中国疾病预防控制中心);陆权(上海交通大学附属上海市儿童医院);余文周(中国疾病预防控制中心);方峰(华中科技大学同济医学院附属同济医院);王华庆(中国疾病预防控制中心);邓力(广州市妇女儿童医疗中心);冯召录(中国疾病预防控制中心);俞蕙(国家儿童医学中心,复旦大学附属儿科医院)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] World Health Organization. Pneumococcal conjugate vaccines in infants and children under 5 years of age: WHO position paper-February 2019 [J]. Wkly Epidemiol Rec, 2019, 94 (8) : 85-104.
- [2] 中华医学会儿科学分会呼吸学组. 预防儿童肺炎链球菌疾病专家共识 [J]. 中国实用儿科杂志, 2009, 24 (8) : 602-605. The Subspecialty Group of Respiratory Diseases, The Society of Pediatrics, Chinese Medical Association. Expert consensus of prevention of *Streptococcus pneumoniae* in children [J]. Chin J Pract Pediatr, 2009, 24 (8) : 602-605.
- [3] 中华医学会儿科学分会, 中华预防医学会. 儿童肺炎链球菌性疾病防治技术指南(2009 年版) [J]. 中华儿科杂志, 2010, 48 (2) : 104-111. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0578-1310. 2010. 02. 007. Society of Pediatrics, Chinese Medical Association, Chinese Preventive Medicine Association. Technical guidelines for prevention and treatment of *Streptococcus pneumoniae* diseases in children (2009) [J]. Chin J Pediatr, 2010, 48 (2) : 104-111. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0578-1310. 2010. 02. 007.
- [4] 中华预防医学会. 肺炎链球菌相关疫苗应用技术指南 [J]. 中华流行病学杂志, 2012, 33 (11) : 1101-1110. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0254-6450. 2012. 11. 001. Chinese Prevention Medicine Association. Technical guideline on application of pneumococcal vaccine in China (2012) [J]. Chin J Epidemiol, 2012, 33 (11) : 1101-1110. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0254-6450. 2012. 11. 001.
- [5] 俞桑洁, 王辉, 沈叙庄, 等. 肺炎链球菌临床检验规程的共识 [J]. 中华检验医学杂志, 2012, 35 (12) : 1066-1072. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1009-9158. 2012. 12. 003. Yu SJ, Wang H, Shen XZ, et al. Consensus on clinical test procedures of *Streptococcus pneumoniae* [J]. Chin J Lab Med, 2012, 35 (12) : 1066-1072. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1009-9158. 2012. 12. 003.
- [6] 中华预防医学会, 中华预防医学会疫苗与免疫分会. 肺炎链球菌性疾病免疫预防专家共识(2017 版) [J]. 中华流行病学杂志, 2018, 39 (2) : 111-138. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0254-6450. 2018. 02. 001. Chinese Prevention Medicine Association; Society of Vaccines and Immunization, Chinese Prevention Medicine Association. Expert consensus on immunization for prevention of pneumococcal disease in China (2017) [J]. Chin J Epidemiol, 2018, 39 (2) : 111-138. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0254-6450. 2018. 02. 001.
- [7] 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. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0578-1310. 2018. 08. 002. The Subspecialty Group of Infectious Diseases, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association; The Editorial Board, Chinese Journal of Pediatrics. Diagnosis, treatment, prevention and control of *Streptococcus pneumoniae* diseases in children [J]. Chin J Pediatr, 2018, 56 (8) : 564-570. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0578-1310. 2018. 08. 002.
- [8] World Health Organization. International travel and health: pneumococcal disease [EB/OL]. <http://www.who.int/ith/diseases/pneumococcal/en/>.
- [9] Advisory Committee on Immunization Practices. Preventing pneumococcal disease among infants and young children; recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) [J]. MMWR Recomm Rep, 2000, 49 (RR-9) : 1-35.
- [10] Moore MR, Link-Gelles R, Schaffner W, et al. Effect of use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in children on invasive pneumococcal disease in children and adults in the USA: analysis of multisite, population-based surveillance [J]. Lancet Infect Dis, 2015, 15 (3) : 301-309. DOI: 10. 1016/S1473-3099 (14) 71081-3.
- [11] Kaplan SL, Barson WJ, Lin PL, et al. Early trends for invasive pneumococcal infections in children after the introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine [J]. Pediatr Infect Dis J, 2013, 32

- (3):203-207. DOI:10.1097/INF.0b013e318275614b.
- [12] Geno KA, Gilbert GL, Song JY, et al. Pneumococcal capsules and their types: past, present, and future [J]. Clin Microbiol Rev, 2015, 28 (3): 871-899. DOI:10.1128/CMR.00024-15.
- [13] Weil-Olivier C, van der Linden M, de Schutter I, et al. Prevention of pneumococcal diseases in the post-seven valent vaccine era; a European perspective [J]. BMC Infect Dis, 2012, 12:207. DOI:10.1186/1471-2334-12-207.
- [14] Zhao C, Li Z, Zhang F, et al. Serotype distribution and antibiotic resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolates from 17 Chinese cities from 2011 to 2016 [J]. BMC Infect Dis, 2017, 17 (1):804. DOI:10.1186/s12879-017-2880-0.
- [15] Lyu S, Yao KH, Dong F, et al. Vaccine serotypes of *Streptococcus pneumoniae* with high-level antibiotic resistance isolated more frequently seven years after the licensure of PCV7 in Beijing [J]. Pediatr Infect Dis J, 2016, 35 (3): 316-321. DOI:10.1097/INF.0000000000001000.
- [16] Appelbaum PC. Resistance among *Streptococcus pneumoniae*: implications for drug selection [J]. Clin Infect Dis, 2002, 34 (12): 1613-1620. DOI:10.1086/340400.
- [17] Schroeder MR, Stephens DS. Macrolide resistance in *Streptococcus pneumoniae* [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2016, 6:98. DOI:10.3389/fcimb.2016.00098.
- [18] Reinert RR. The antimicrobial resistance profile of *Streptococcus pneumoniae* [J]. Clin Microbiol Infect, 2009, 15 (Suppl 3): S7-11. DOI:10.1111/j.1469-0691.2009.02724.x.
- [19] Schmitz J, van der Linden M, Al-Lahham A, et al. Fluoroquinolone resistance in *Streptococcus pneumoniae* isolates in Germany from 2004-2005 to 2014-2015 [J]. Int J Med Microbiol, 2017, 307 (4-5): 216-222. DOI:10.1016/j.ijmm.2017.04.003.
- [20] Jumbe NL, Louie A, Miller MH, et al. Quinolone efflux pumps play a central role in emergence of fluoroquinolone resistance in *Streptococcus pneumoniae* [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2006, 50 (1): 310-317. DOI:10.1128/AAC.50.1.310-317.2006.
- [21] Varon E, Gutmann L. Mechanisms and spread of fluoroquinolone resistance in *Streptococcus pneumoniae* [J]. Res Microbiol, 2000, 151 (6): 471-473. DOI:10.1016/s0923-2508(00)00167-4.
- [22] Varghese R, Jayaraman R, Veeraghavan B. Current challenges in the accurate identification of *Streptococcus pneumoniae* and its serogroups/serotypes in the vaccine era [J]. J Microbiol Methods, 2017, 141:48-54. DOI:10.1016/j.mimet.2017.07.015.
- [23] Satzke C, Turner P, Virolainen-Julkunen A, et al. Standard method for detecting upper respiratory carriage of *Streptococcus pneumoniae*: updated recommendations from the World Health Organization Pneumococcal Carriage Working Group [J]. Vaccine, 2013, 32 (1): 165-179. DOI:10.1016/j.vaccine.2013.08.062.
- [24] Dowell SF, Garman RL, Liu G, et al. Evaluation of Binax NOW, an assay for the detection of pneumococcal antigen in urine samples, performed among pediatric patients [J]. Clin Infect Dis, 2001, 32 (5): 824-825. DOI:10.1086/319205.
- [25] Wang YJ, Vuori-Holopainen E, Yang Y, et al. Relative frequency of Haemophilus influenzae type b pneumonia in Chinese children as evidenced by serology [J]. Pediatr Infect Dis J, 2002, 21 (4): 271-277. DOI:10.1097/00006454-200204000-00002.
- [26] Ing J, Mason EO, Kaplan SL, et al. Characterization of nontypeable and atypical *Streptococcus pneumoniae* pediatric isolates from 1994 to 2010 [J]. J Clin Microbiol, 2012, 50 (4): 1326-1330. DOI:10.1128/JCM.05182-11.
- [27] Murphy J, O'Rourke S, Corcoran M, et al. Evaluation of the clinical utility of a real-time PCR assay for the diagnosis of *Streptococcus pneumoniae* bacteremia in children; a retrospective diagnostic accuracy study [J]. Pediatr Infect Dis J, 2018, 37 (2): 153-156. DOI:10.1097/INF.0000000000001772.
- [28] Bénéat T, Picot VS, Awasthi S, et al. Severity of pneumonia in under 5-year-old children from developing countries; a multicenter, prospective, observational study [J]. Am J Trop Med Hyg, 2017, 97 (1): 68-76. DOI:10.4269/ajtmh.16-0733.
- [29] Adler H, Ferreira DM, Gordon SB, et al. Pneumococcal capsular polysaccharide immunity in the elderly [J]. Clin Vaccine Immunol, 2017, 24 (6): e00004-17. DOI:10.1128/CVI.00004-17.
- [30] García-Rodríguez JA, Fresnadillo Martínez MJ. Dynamics of nasopharyngeal colonization by potential respiratory pathogens [J]. J Antimicrob Chemother, 2002, 50 (Suppl S2): S59-73. DOI:10.1093/jac/dk506.
- [31] Greenberg D, Givon-Lavi N, Faingelernt YA, et al. Nasopharyngeal pneumococcal carriage during childhood community-acquired alveolar pneumonia; relationship between specific serotypes and coinfecting viruses [J]. J Infect Dis, 2017, 215 (7): 1111-1116. DOI:10.1093/infdis/jiw613.
- [32] McCullers JA. Insights into the interaction between influenza virus and pneumococcus [J]. Clin Microbiol Rev, 2006, 19 (3): 571-582. DOI:10.1128/CMR.00058-05.
- [33] Cundell DR, Gerard NP, Gerard C, et al. *Streptococcus pneumoniae* anchor to activated human cells by the receptor for platelet-activating factor [J]. Nature, 1995, 377 (6548): 435-438. DOI:10.1038/377435a0.
- [34] Boonacker CW, Broos PH, Sanders EA, et al. Cost effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination against acute otitis media in children; a review [J]. Pharmacoeconomics, 2011, 29 (3): 199-211. DOI:10.2165/11584930-000000000-00000.
- [35] Porat N, Soley C, Marengolciene MM, et al. An international serotype 3 clone causing pediatric noninvasive infections in Israel, Costa Rica, and Lithuania [J]. Pediatr Infect Dis J, 2008, 27 (8): 709-712. DOI:10.1097/INF.0b013e31816fca86.
- [36] Levy C, Varon E, Ouldali N, et al. Bacterial causes of otitis media with spontaneous perforation of the tympanic membrane in the era of 13 valent pneumococcal conjugate vaccine [J]. PLoS One, 2019, 14 (2): e0211712. DOI:10.1371/journal.pone.0211712.
- [37] Henriques-Normark B, Tuomanen EI. The pneumococcus: epidemiology, microbiology, and pathogenesis [J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2013, 3 (7): a010215. DOI:10.1101/cshperspect.a010215.
- [38] Tong HH, Blue LE, James MA, et al. Evaluation of the virulence of a *Streptococcus pneumoniae* neuraminidase-deficient mutant in nasopharyngeal colonization and development of otitis media in the chinchilla model [J]. Infect Immun, 2000, 68 (2): 921-924. DOI:10.1128/iai.68.2.921-924.2000.
- [39] McCullers JA, Reh JE. Lethal synergism between influenza virus and *Streptococcus pneumoniae*: characterization of a mouse model and the role of platelet-activating factor receptor [J]. J Infect Dis, 2002, 186 (3): 341-350. DOI:10.1086/341462.
- [40] Balachandran P, Brooks-Walter A, Virolainen-Julkunen A, et al. Role of pneumococcal surface protein C in nasopharyngeal carriage and pneumonia and its ability to elicit protection against carriage of *Streptococcus pneumoniae* [J]. Infect Immun, 2002, 70 (5): 2526-2534. DOI:10.1128/iai.70.5.2526-2534.2002.
- [41] Orihuela CJ, Gao G, Francis KP, et al. Tissue-specific contributions of pneumococcal virulence factors to pathogenesis [J]. J Infect Dis, 2004, 190 (9): 1661-1669. DOI:10.1086/424596.
- [42] Weinberger DM, Trzcinski K, Lu YJ, et al. Pneumococcal capsular polysaccharide structure predicts serotype prevalence [J]. PLoS Pathog, 2009, 5 (6): e1000476. DOI:10.1371/journal.ppat.1000476.
- [43] Hament JM, Aerts PC, Fleer A, et al. Enhanced adherence of *Streptococcus pneumoniae* to human epithelial cells infected with respiratory syncytial virus [J]. Pediatr Res, 2004, 55 (6): 972-978. DOI:10.1203/01.PDR.0000127431.11750.D9.
- [44] Kirby AC, Raynes JG, Kaye PM. The role played by tumor necrosis factor during localized and systemic infection with *Streptococcus pneumoniae* [J]. J Infect Dis, 2005, 191 (9): 1538-1547. DOI:10.1086/429296.
- [45] Basha S, Pichichero ME. Decreased TNF family receptor expression on B-cells is associated with reduced humoral responses to *Streptococcus pneumoniae* infections in young children [J]. Cell Immunol, 2017, 320: 11-19. DOI:10.1016/j.cellimm.2017.07.004.
- [46] Opitz B, Van Laak V, Eitel J, et al. Innate immune recognition in infectious and noninfectious diseases of the lung [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2010, 181 (12): 1294-1309. DOI:10.1164/rccm.200909-1427SO.
- [47] Davis KM, Nakamura S, Weiser JN. Nod2 sensing of lysozyme-digested peptidoglycan promotes macrophage recruitment and clearance of *S. pneumoniae* colonization in mice [J]. J Clin Invest, 2011, 121 (9): 3666-3676. DOI:10.1172/JCI57761.
- [48] Knapp S, Wieland CW, Van 't Veer C, et al. Toll-like receptor 2 plays a role in the early inflammatory response to murine pneumococcal

- pneumonia but does not contribute to antibacterial defense [J]. J Immunol, 2004, 172 (5): 3132-3138. DOI: 10. 4049/jimmunol. 172. 5. 3132.
- [49] Albiger B, Dahlberg S, Sandgren A, et al. Toll-like receptor 9 acts at an early stage in host defence against pneumococcal infection [J]. Cell Microbiol, 2007, 9 (3): 633-644. DOI: 10. 1111/j. 1462-5822. 2006. 00814. x.
- [50] Koppe U, Högner K, Doehn JM, et al. *Streptococcus pneumoniae* stimulates a STING- and IFN regulatory factor 3-dependent type I IFN production in macrophages, which regulates RANTES production in macrophages, cocultured alveolar epithelial cells, and mouse lungs [J]. J Immunol, 2012, 188 (2): 811-817. DOI: 10. 4049/jimmunol. 1004143.
- [51] Coleman FT, Blahna MT, Kamata H, et al. Capacity of pneumococci to activate macrophage nuclear factor κ B: influence on necroptosis and pneumonia severity [J]. J Infect Dis, 2017, 216 (4): 425-435. DOI: 10. 1093/infdis/jix159.
- [52] Mitsi E, Roche AM, Reiné J, et al. Agglutination by anti-capsular polysaccharide antibody is associated with protection against experimental human pneumococcal carriage [J]. Mucosal Immunol, 2017, 10 (2): 385-394. DOI: 10. 1038/mi. 2016. 71.
- [53] Collins AM, Wright AD, Mitsi E, et al. First human challenge testing of a pneumococcal vaccine. Double-blind randomized controlled trial [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2015, 192 (7): 853-858. DOI: 10. 1164/rccm. 201503-0542OC.
- [54] Zhang Z, Clarke TB, Weiser JN. Cellular effectors mediating Th17-dependent clearance of pneumococcal colonization in mice [J]. J Clin Invest, 2009, 119 (7): 1899-1909. DOI: 10. 1172/JCI36731.
- [55] Wang Y, Jiang B, Guo Y, et al. Cross-protective mucosal immunity mediated by memory Th17 cells against *Streptococcus pneumoniae* lung infection [J]. Mucosal Immunol, 2017, 10 (1): 250-259. DOI: 10. 1038/mi. 2016. 41.
- [56] Smith CM, Sandrini S, Datta S, et al. Respiratory syncytial virus increases the virulence of *Streptococcus pneumoniae* by binding to penicillin binding protein 1a. A new paradigm in respiratory infection [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2014, 190 (2): 196-207. DOI: 10. 1164/rccm. 201311-2110OC.
- [57] Stannard WA, Chilvers MA, Rutman AR, et al. Diagnostic testing of patients suspected of primary ciliary dyskinesia [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2010, 181 (4): 307-314. DOI: 10. 1164/rccm. 200903-0459OC.
- [58] Levine S, Klaiber-Franco R, Paradiso PR. Demonstration that glycoprotein G is the attachment protein of respiratory syncytial virus [J]. J Gen Virol, 1987, 68 (Pt 9): 2521-2524. DOI: 10. 1099/0022-1317-68-9-2521.
- [59] Kaur R, Morris M, Pichichero ME. Epidemiology of acute otitis media in the postpneumococcal conjugate vaccine era [J]. Pediatrics, 2017, 140 (3): e20170181. DOI: 10. 1542/peds. 2017-0181.
- [60] 郝丽丽, 王智楠, 张振, 等. 儿童急性中耳炎肺炎链球菌分离株的临床分布特点和药物敏感性分析 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2016, 16 (5): 597-601. DOI: 10. 16718/j. 1009-7708. 2016. 05. 012.
- Hao LL, Wang ZN, Zhang Z, et al. Distribution and antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* in children with acute otitis media [J]. Chin J Infect Chemother, 2016, 16 (5): 597-601. DOI: 10. 16718/j. 1009-7708. 2016. 05. 012.
- [61] 李东明, 岑贞娇, 黄维真, 等. 1871 株儿童感染肺炎链球菌临床分布及耐药性监测 [J]. 中国实验诊断学, 2016, 20 (10): 1763-1764.
- Li DM, Cen ZJ, Huang WZ, et al. Clinical distribution and drug resistance monitoring of 1871 strains of *Streptococcus pneumoniae* infection in children [J]. Chin J Lab Diagn, 2016, 20 (10): 1763-1764.
- [62] Fu J, Li L, Liang Z, et al. Etiology of acute otitis media and phenotypic-molecular characterization of *Streptococcus pneumoniae* isolated from children in Liuzhou, China [J]. BMC Infect Dis, 2019, 19 (1): 168-177. DOI: 10. 1186/s12879-019-3795-8.
- [63] Zernotti ME, Pawankar R, Ansetogui I, et al. Otitis media with effusion and atopy: is there a causal relationship? [J]. World Allergy Organ J, 2017, 10 (1): 37. DOI: 10. 1186/s40413-017-0168-x.
- [64] 宋桂林, 李湘胜, 彭亚, 等. 分泌性中耳炎患儿童鼻咽部与中耳腔致病菌分布的相关性研究 [J]. 医学临床研究, 2017, 34 (11): 2081-2083, 2087. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-7171. 2017. 11. 001.
- Song GL, Li XS, Peng Y, et al. Study of the correlation between the distribution of pathogens in nasopharyngeal and middle ear cavities in children with chronic secretory otitis media [J]. J Clin Res, 2017, 34 (11): 2081-2083, 2087. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-7171. 2017. 11. 001.
- [65] Lewnard JA, Givon-Lavi N, Tähtinen PA, et al. Pneumococcal phenotype and interaction with nontypeable haemophilus influenzae as determinants of otitis media progression [J]. Infect Immun, 2018, 86 (6): e00727-17. DOI: 10. 1128/IAI. 00727-17.
- [66] Davcheva-Chakar M, Kaftandzhieva A, Zafirovska B. Adenoid vegetations-reservoir of bacteria for chronic otitis media with effusion and chronic rhinosinusitis [J]. Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki), 2015, 36 (3): 71-76. DOI: 10. 1515/prilozi-2015-0080.
- [67] Ramakrishnan K, Sparks RA, Berryhill WE. Diagnosis and treatment of otitis media [J]. Am Fam Physician, 2007, 76 (11): 1650-1658.
- [68] 黎全华, 杨永弘. 儿童肺炎链球菌感染的防治进展 [J]. 临床药物治疗杂志, 2013, 11 (1): 27-31. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-3384. 2013. 01. 008.
- Li QH, Yang YH. Prevention and therapy of pneumococcal disease in children [J]. Clin Med J, 2013, 11 (1): 27-31. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-3384. 2013. 01. 008.
- [69] 孙虹, 张罗. 耳鼻咽喉头颈外科学 [M]. 9 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 85-87.
- Sun H, Zhang L. Otolaryngology head and neck surgery [M]. 9th ed. Beijing: People's Health Press, 2008: 85-87.
- [70] Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012 [J]. Rhinol Suppl, 2012, 23: 1-298. DOI: 10. 4193/Rhino50E2
- [71] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会, 中华医学会耳鼻咽喉头颈外科分会小儿学组、鼻科学组. 儿童鼻-鼻窦炎诊断和治疗建议 (2012 年, 昆明) [J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2013, 48 (3): 177-179. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1673-0860. 2013. 03. 001.
- Editorial Board of Chinese Journal of Otolaryngology Head and Neck Surgery; Pediatric Division, Chinese Academy of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Chinese Medical Association. Diagnosis and treatment recommendations for children with rhinosinusitis (Kunming, 2012) [J]. Chin J Otorhinolaryngol Head Neck Surg, 2013, 48 (3): 177-179. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1673-0860. 2013. 03. 001.
- [72] 孔维佳, 周梁. 耳鼻咽喉头颈外科学 [M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 296.
- Kong WJ, Zhou L. Otolaryngology, head and neck surgery [M]. 3rd ed. Beijing: People's Health Press, 2015: 296.
- [73] Hastan D, Fokkens WJ, Bachert C, et al. Chronic rhinosinusitis in Europe--an underestimated disease. A GA2LEN study [J]. Allergy, 2011, 66 (9): 1216-1223. DOI: 10. 1111/j. 1398-9995. 2011. 02646. x.
- [74] Shekelle PG, Woolf SH, Eccles M, et al. Clinical guidelines: developing guidelines [J]. BMJ, 1999, 318 (7183): 593-596. DOI: 10. 1136/bmj. 318. 7183. 593.
- [75] 胡国华, 周善璧. 感官系统疾病 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2017: 679.
- Hu GH, Zhou SB. Diseases of the sensory system [M]. Beijing: People's Health Press, 2017: 679.
- [76] 田勇泉. 耳鼻咽喉头颈外科学 [M]. 6 版. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 81.
- Tian YQ. Otolaryngology, head and neck surgery [M]. 6th ed. Beijing: People's Health Press, 2004: 81.
- [77] 中华医学会儿科学分会呼吸学组, 《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童社区获得性肺炎管理指南 (2013 修订) (上) [J]. 中华儿科杂志, 2013, 51 (10): 745-752. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0578-1310. 2013. 10. 006.
- The Subspecialty Group of Respiratory Diseases, The Society of Pediatrics, Chinese Medical Association; The Editorial Board, Chinese Journal of Pediatrics. Guidelines for management of community acquired pneumonia in children (the revised edition of 2013) (I) [J]. Chin J Pediatr, 2013, 51 (10): 745-752. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0578-1310. 2013. 10. 006.
- [78] GBD 2016 Lower Respiratory Infections Collaborators. Estimates of the global, regional, and National morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory infections in 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 [J]. Lancet Infect Dis, 2018, 18 (11): 1191-1210. DOI: 10. 1016/S1473-3099 (18) 30310-4.

- [79] 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.
- [80] Theodoratou E, Johnson S, Jhass A, et al. The effect of Haemophilus influenzae type b and pneumococcal conjugate vaccines on childhood pneumonia incidence, severe morbidity and mortality [J]. *Int J Epidemiol*, 2010, 39(Suppl 1): i172-i185. DOI: 10.1093/ije/dyq033.
- [81] Zampoli M, Chaya S, Zar HJ. Empyema in children: update of aetiology, diagnosis and management approaches [J]. *Curr Pulmonol Rep*, 2017, 6(1): 16-25. DOI: 10.1007/s13665-017-0161-4.
- [82] 尚云晓, 冯雍. 儿童坏死性肺炎 [J]. *临床儿科杂志*, 2013, 31(8): 701-705. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3606.2013.08.001. Shang YX, Feng Y. Necrotizing pneumonia in children [J]. *J Clin Pediatr*, 2013, 31(8): 701-705. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3606.2013.08.001.
- [83] 刘金荣, 徐保平, 李惠民, 等. 肺炎链球菌坏死性肺炎 20 例诊治分析 [J]. *中华儿科杂志*, 2012, 50(6): 431-434. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2012.06.009. Liu JR, Xu BP, Li HM, et al. Clinical analysis of 20 cases with *Streptococcus pneumoniae* necrotizing pneumonia in China [J]. *Chin J Pediatr*, 2012, 50(6): 431-434. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2012.06.009.
- [84] 赵德育, 顾丽娜. 儿童脓胸识别与处理 [J]. *中国实用儿科杂志*, 2017, 32(3): 168-171. DOI: 10.19538/j.ek2017030603. Zhao DY, Gu LN. Recognition and treatment of empyema in children [J]. *Chin J Pract Pediatr*, 2017, 32(3): 168-171. DOI: 10.19538/j.ek2017030603.
- [85] Walker W, Wheeler R, Legg J. Update on the causes, investigation and management of empyema in childhood [J]. *Arch Dis Child*, 2011, 96(5): 482-488. DOI: 10.1136/adc.2009.165357.
- [86] 中华医学会儿科学分会呼吸学组, 《中华实用儿科临床杂志》编辑委员会. 儿童肺炎支原体肺炎诊治专家共识(2015年版) [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2015, 30(17): 1304-1308. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2015.17.006. Respiratory Branch of Chinese Pediatric Society of Chinese Medical Association; Editorial Board of Chinese Journal of Applied Clinical Pediatrics. Expert consensus on diagnosis and treatment of mycoplasma pneumoniae pneumonia in children (2015) [J]. *Chin J Appl Clin Pediatr*, 2015, 30(17): 1304-1308. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2015.17.006.
- [87] 中华医学会儿科学分会呼吸学组, 《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童侵袭性肺部真菌感染诊治指南(2009版) [J]. *中华儿科杂志*, 2009, 47(2): 96-98. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2009.02.005. The Subspecialty Group of Respiratory Diseases, The Society of Pediatrics, Chinese Medical Association; The Editorial Board, Chinese Journal of Pediatrics. Guideline for diagnosis and treatment of invasive pulmonary fungal infection in children [J]. *Chin J Pediatr*, 2009, 47(2): 96-98. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2009.02.005.
- [88] Li C, Feng WY, Lin AW, et al. Clinical characteristics and etiology of bacterial meningitis in Chinese children > 28 days of age, January 2014-December 2016: a multicenter retrospective study [J]. *Int J Infect Dis*, 2018, 74: 47-53. DOI: 10.1016/j.ijid.2018.06.023.
- [89] Hénaff F, Levy C, Cohen R, et al. Risk factors in children older than 5 years with pneumococcal meningitis: data from a National network [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2017, 36(5): 457-461. DOI: 10.1097/INF.0000000000001470.
- [90] Koedel U, Rupprecht T, Angele B, et al. MyD88 is required for mounting a robust host immune response to *Streptococcus pneumoniae* in the CNS [J]. *Brain*, 2004, 127(Pt 6): 1437-1445. DOI: 10.1093/brain/awh171.
- [91] von Bernuth H, Picard C, Jin Z, et al. Pyogenic bacterial infections in humans with MyD88 deficiency [J]. *Science*, 2008, 321(5889): 691-696. DOI: 10.1126/science.1158298.
- [92] Ku CL, von Bernuth H, Picard C, et al. Selective predisposition to bacterial infections in IRAK-4-deficient children; IRAK-4-dependent TLRs are otherwise redundant in protective immunity [J]. *J Exp Med*, 2007, 204(10): 2407-2422. DOI: 10.1084/jem.20070628.
- [93] Medvedev AE, Lentschat A, Kuhns DB, et al. Distinct mutations in IRAK-4 confer hyporesponsiveness to lipopolysaccharide and interleukin-1 in a patient with recurrent bacterial infections [J]. *J Exp Med*, 2003, 198(4): 521-531. DOI: 10.1084/jem.20030701.
- [94] Ku CL, Dupuis-Girod S, Dittrich AM, et al. NEMO mutations in 2 unrelated boys with severe infections and conical teeth [J]. *Pediatrics*, 2005, 115(5): e615-619. DOI: 10.1542/peds.2004-1754.
- [95] 王媛媛, 刘钢. 脑脊液抗原测定快速诊断肺炎链球菌脑膜炎的临床研究 [J]. *中华传染病杂志*, 2017, 35(1): 35-38. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6680.2017.01.009. Wang YY, Liu Gang. Clinical study on the cerebrospinal fluid antigen test for rapid diagnosis of pneumococcal meningitis [J]. *Chin J Infect Dis*, 2017, 35(1): 35-38. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6680.2017.01.009.
- [96] Guo LY, Zhang ZX, Wang X, et al. Clinical and pathogenic analysis of 507 children with bacterial meningitis in Beijing, 2010-2014 [J]. *Int J Infect Dis*, 2016, 50: 38-43. DOI: 10.1016/j.ijid.2016.07.010.
- [97] Zhang XX, Guo LY, Liu LL, et al. The diagnostic value of metagenomic next-generation sequencing for identifying *Streptococcus pneumoniae* in paediatric bacterial meningitis [J]. *BMC Infect Dis*, 2019, 19(1): 495. DOI: 10.1186/s12879-019-4132-y.
- [98] van de Beek D, Cabellos C, Dzupova 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.
- [99] Beach JE, Perrott J, Turgeon RD, et al. Penetration of vancomycin into the cerebrospinal fluid: a systematic review [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2017, 56(12): 1479-1490. DOI: 10.1007/s40262-017-0548-y.
- [100] Ishimine P. Fever without source in children 0 to 36 months of age [J]. *Pediatr Clin North Am*, 2006, 53(2): 167-194. DOI: 10.1016/j.pcl.2005.09.012.
- [101] Lacour AG, Gervais A, Zamora SA, et al. Procalcitonin, IL-6, IL-8, IL-1 receptor antagonist and C-reactive protein as identifiers of serious bacterial infections in children with fever without localising signs [J]. *Eur J Pediatr* 2001, 160(2): 95-100. DOI: 10.1007/s004310000681.
- [102] Teele DW, Pelton SI, Grant MJ, et al. Bacteremia in febrile children under 2 years of age: results of cultures of blood of 600 consecutive febrile children seen in a "walk-in" clinic [J]. *J Pediatr*, 1975, 87(2): 227-230. DOI: 10.1016/s0022-3476(75)80584-1.
- [103] McGowan JJ, Bratton L, Klein JO, et al. Bacteremia in febrile children seen in a "walk-in" pediatric clinic [J]. *N Engl J Med*, 1973, 288(25): 1309-1312. DOI: 10.1056/NEJM197306212882501.
- [104] Greenhow TL, Hung YY, Herz A, et al. Bacteremia in children 3 to 36 months old after introduction of conjugated pneumococcal vaccines [J]. *Pediatrics*, 2017, 139(4): e20162098. DOI: 10.1542/peds.2016-2098.
- [105] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2017.24.012. Zhu L, Zhang Y, Dong F, et al. Analysis of clinical features and risk factors of mortality in children with Streptococcal pneumoniae bloodstream infection [J]. *Chin J Appl Clin Pediatr*, 2017, 32(24): 1892-1895. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2017.24.012.
- [106] Baraff LJ, Bass JW, Fleisher GR, et al. Practice guideline for the management of infants and children 0 to 36 months of age with fever without source. Agency for Health Care Policy and Research [J]. *Ann Emerg Med*, 1993, 22(7): 1198-1210. DOI: 10.1016/s0196-0644(05)80991-6.
- [107] Lee GM, Fleisher GR, Harper MB. Management of febrile children in the age of the conjugate pneumococcal vaccine: a cost-effectiveness analysis [J]. *Pediatrics*, 2001, 108(4): 835-844. DOI: 10.1542/peds.108.4.835.
- [108] Bachur R, Harper MB. Reevaluation of outpatients with *Streptococcus pneumoniae* bacteremia [J]. *Pediatrics*, 2000, 105(3 Pt 1): 502-509. DOI: 10.1542/peds.105.3.502.
- [109] Hartman ME, Linde-Zwirble WT, Angus DC, et al. Trends in the epidemiology of pediatric severe sepsis [J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2013, 14(7): 686-693. DOI: 10.1097/PCC.0b013e3182917fad.
- [110] Schlapbach LJ, Straney L, Alexander J, et al. Mortality related to invasive infections, sepsis, and septic shock in critically ill children in Australia and New Zealand, 2002-13: a multicentre retrospective cohort study [J]. *Lancet Infect Dis*, 2015, 15(1): 46-54. DOI: 10.

- 1016/S1473-3099(14)71003-5.
- [111] Weiss SL, Fitzgerald JC, Pappachan J, et al. Global epidemiology of pediatric severe sepsis; the sepsis prevalence, outcomes, and therapies study [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015, 191 (10): 1147-1157. DOI: 10.1164/rccm.201412-2323OC.
- [112] Agyeman PKA, Schlapbach LJ, Giannoni E, et al. Epidemiology of blood culture-proven bacterial sepsis in children in Switzerland; a population-based cohort study [J]. *Lancet Child Adolesc Health*, 2017, 1 (2): 124-133. DOI: 10.1016/S2352-4642(17)30010-X.
- [113] 方伯梁, 王向蝶, 钱素云, 等. 侵袭性肺炎链球菌所致脓毒性休克患儿临床特点及预后分析 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2020, 35 (7): 555-558. DOI: 10.3760/cma.j.cn101070-20191012-00971. Fang BL, Wang XD, Qian SY, et al. Analysis of clinical characteristics and prognosis of children with septic shock caused by invasive pneumococcal diseases [J]. *Chin J Appl Clin Pediatr*, 2020, 35 (7): 555-558. DOI: 10.3760/cma.j.cn101070-20191012-00971.
- [114] Goldstein B, Giroir B, Randolph A, et al. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics [J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2005, 6 (1): 2-8. DOI: 10.1097/01.PCC.0000149131.72248.E6.
- [115] 中华医学会儿科学分会急救学组, 中华医学会急诊医学分会儿科学组, 中国医师协会儿童重症医师分会. 儿童脓毒性休克 (感染性休克) 诊治专家共识 (2015 版) [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2015, 30 (22): 1687-1691. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2015.22.003. The Subspecialty Group of Emergency Medicine, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association; The Subspecialty Group of Pediatrics, the Society of Emergency Medicine, Chinese Medical Association; Pediatric Emergency Medicine Physicians, Chinese Medical Doctor Association. Expert consensus for the diagnosis and management of septic shock (infectious shock) in children (2015) [J]. *Chin J Appl Clin Pediatr*, 2015, 30 (22): 1687-1691. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2015.22.003.
- [116] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3) [J]. *JAMA*, 2016, 315 (8): 801-810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.
- [117] Davis AL, Carcillo JA, Aneja RK, et al. American college of critical care medicine clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock [J]. *Crit Care Med*, 2017, 45 (6): 1061-1093. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002425.
- [118] Paul R. Recognition, diagnostics, and management of pediatric severe sepsis and septic shock in the emergency department [J]. *Pediatr Clin North Am*, 2018, 65 (6): 1107-1118. DOI: 10.1016/j.pcl.2018.07.012.
- [119] Prusakowski MK, Chen AP. Pediatric Sepsis [J]. *Emerg Med Clin North Am*, 2017, 35 (1): 123-138. DOI: 10.1016/j.emc.2016.08.008.
- [120] 刘小荣, 沈颖, 樊剑锋, 等. 中国儿童非典型溶血尿毒综合征诊治规范专家共识 [J]. *中国实用儿科杂志*, 2017, 32 (6): 401-404. DOI: 10.19538/j.ek2017060601. Liu XR, Shen Y, Fan JF, et al. Expert consensus on the diagnosis and treatment of atypical hemolytic uremic syndrome in Chinese children [J]. *Chin J Pract Pediatr*, 2017, 32 (6): 401-404. DOI: 10.19538/j.ek2017060601.
- [121] McGraw ME, Lendon M, Stevens RF, et al. Haemolytic uraemic syndrome and the Thomsen Friedenreich antigen [J]. *Pediatr Nephrol*, 1989, 3 (2): 135-139. DOI: 10.1007/bf00852894.
- [122] Nathanson S, Deschênes G. Prognosis of *Streptococcus pneumoniae*-induced hemolytic uremic syndrome [J]. *Pediatr Nephrol*, 2001, 16 (4): 362-365. DOI: 10.1007/s004670100564.
- [123] Syed S, Hakala P, Singh AK, et al. Role of pneumococcal NanA neuraminidase activity in peripheral blood [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2019, 9: 218. DOI: 10.3389/fcimb.2019.00218.
- [124] Meinel C, Spartà G, Dahse HM, et al. *Streptococcus pneumoniae* from patients with hemolytic uremic syndrome binds human plasminogen via the surface protein PspC and uses plasmin to damage human endothelial cells [J]. *J Infect Dis*, 2018, 217 (3): 358-370. DOI: 10.1093/infdis/jix305.
- [125] Banerjee R, Hersh AL, Newland J, et al. *Streptococcus pneumoniae*-associated hemolytic uremic syndrome among children in North America [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2011, 30 (9): 736-739. DOI: 10.1097/INF.0b013e3182191c58.
- [126] Copelovitch L, Kaplan BS. *Streptococcus pneumoniae*-associated hemolytic uremic syndrome [J]. *Pediatr Nephrol*, 2008, 23 (11): 1951-1956. DOI: 10.1007/s00467-007-0518-y.
- [127] 王卫平, 孙焜, 常立文. 儿科学 [M]. 9 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 282-284. Wang WP, Sun K, Chang LW. *Pediatrics* [M]. 9th ed. Beijing: People's Health Press, 2018: 282-284.
- [128] Aronin SI, Mukherjee SK, West JC, et al. Review of pneumococcal endocarditis in adults in the penicillin era [J]. *Clin Infect Dis*, 1998, 26 (1): 165-171. DOI: 10.1086/516279.
- [129] Gransden WR, Eykyn SJ, Phillips I. Pneumococcal bacteraemia; 325 episodes diagnosed at St Thomas's Hospital [J]. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1985, 290 (6467): 505-508. DOI: 10.1136/bmj.290.6467.505.
- [130] de Egea V, Muñoz P, Valerio M, et al. Characteristics and outcome of *Streptococcus pneumoniae* endocarditis in the XXI century; a systematic review of 111 cases (2000-2013) [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94 (39): e1562. DOI: 10.1097/MD.0000000000001562.
- [131] Patel H, Patel C, Soni M, et al. Acute primary pneumococcal purulent pericarditis with cardiac tamponade; a case report and literature review [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94 (41): e1709. DOI: 10.1097/MD.0000000000001709.
- [132] 孟庆红, 姚开虎. 肺炎链球菌临床感染疾病谱 [J]. *中华全科医学*, 2018, 16 (9): 1535-1539, 1544. DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.000419. Meng QH, Yao KH. The clinical spectrum of *Streptococcus pneumoniae* infections [J]. *Chin J General Pract*, 2018, 16 (9): 1535-1539, 1544. DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.000419.
- [133] Flores-González JC, Rubio-Quinones F, Hernández-González A, et al. Pneumonia and purulent pericarditis caused by *Streptococcus pneumoniae*; an uncommon association in the antibiotic era [J]. *Pediatr Emerg Care*, 2014, 30 (8): 552-554. DOI: 10.1097/PEC.0000000000000186.
- [134] Lu S, Tsai JD, Tsao TF, et al. Necrotizing pneumonia and acute purulent pericarditis caused by *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A in a healthy 4-year-old girl after one catch-up dose of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine [J]. *Paediatr Int Child Health*, 2016, 36 (3): 235-239. DOI: 10.1179/2046905515Y.0000000022.
- [135] McCullers JA. The co-pathogenesis of influenza viruses with bacteria in the lung [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2014, 12 (4): 252-262. DOI: 10.1038/nrmicro3231.
- [136] 秦强, 申昆玲. 儿童重症流感发病机制 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2019, 34 (2): 98-101. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2019.02.005. Qin Q, Shen KL. Pathogenesis of severe influenza in children [J]. *Chin J Appl Clin Pediatr*, 2019, 34 (2): 98-101. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2019.02.005.
- [137] Defrance T, Taillardet M, Genestier L. T cell-independent B cell memory [J]. *Curr Opin Immunol*, 2011, 23 (3): 330-336. DOI: 10.1016/j.coi.2011.03.004.
- [138] Blanchard Rohner G, Snape MD, Kelly DF, et al. The magnitude of the antibody and memory B cell responses during priming with a protein-polysaccharide conjugate vaccine in human infants is associated with the persistence of antibody and the intensity of booster response [J]. *J Immunol*, 2008, 180 (4): 2165-2173. DOI: 10.4049/jimmunol.180.4.2165.
- [139] Seifert M, Przekopowicz M, Taudien S, et al. Functional capacities of human IgM memory B cells in early inflammatory responses and secondary germinal center reactions [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112 (6): E546-E555. DOI: 10.1073/pnas.1416276112.
- [140] Blanchard-Rohner G, Snape MD, Kelly DF, et al. The B-cell response to a primary and booster course of MenACWY-CRM₁₉₇ vaccine administered at 2, 4 and 12 months of age [J]. *Vaccine*, 2013, 31 (20): 2441-2448. DOI: 10.1016/j.vaccine.2013.03.036.
- [141] Arana JE. Comparison of post-licensure safety surveillance of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 7-valent pneumococcal conjugate vaccine; data from the vaccine adverse event reporting system (Vaers) [D]. Georgia: Georgia State University, 2011.
- [142] Li RC, Li FX, Li YP, et al. Safety and immunogenicity of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (Prevenar); primary dosing series in

- healthy Chinese infants [J]. *Vaccine*, 2008, 26 (18): 2260-2269. DOI:10.1016/j.vaccine.2008.02.029.
- [143] Demczuk WH, Martin I, Griffith A, et al. Serotype distribution of invasive *Streptococcus pneumoniae* in Canada after the introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine, 2010-2012 [J]. *Can J Microbiol*, 2013, 59 (12): 778-788. DOI:10.1139/cjm-2013-0614.
- [144] Waight PA, Andrews NJ, Ladhani NJ, et al. Effect of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease in England and Wales 4 years after its introduction; an observational cohort study [J]. *Lancet Infect Dis*, 2015, 15 (6): 629. DOI:10.1016/S1473-3099(15)00028-6.
- [145] Simonsen L, Taylor RJ, Schuck-Paim C, et al. Effect of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on admissions to hospital 2 years after its introduction in the USA: a time series analysis [J]. *Lancet Respir Med*, 2014, 2 (5): 387-394. DOI:10.1016/S2213-2600(14)70032-3.
- [146] Angoulvant F, Levy C, Grimprel E, et al. Early impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on community-acquired pneumonia in children [J]. *Clin Infect Dis*, 2014, 58 (7): 918-924. DOI:10.1093/cid/ciu006.
- [147] Zhao AS, Boyle S, Butrymowicz A, et al. Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on otitis media bacteriology [J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2014, 78 (3): 499-503. DOI:10.1016/j.ijporl.2013.12.028.
- [148] Kaplan SL, Center KJ, Barson WJ, et al. Multicenter surveillance of *Streptococcus pneumoniae* isolates from middle ear and mastoid cultures in the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine era [J]. *Clin Infect Dis*, 2015, 60 (9): 1339-1345. DOI:10.1093/cid/civ067.
- [149] Loughlin AM, Hsu K, Silverio AL, et al. Direct and indirect effects of PCV13 on nasopharyngeal carriage of PCV13 unique pneumococcal serotypes in Massachusetts' children [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2014, 33 (5): 504-510. DOI:10.1097/INF.0000000000000279.
- [150] World Health Organization. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization--WHO position paper [J]. *Wkly Epidemiol Rec*, 2007, 82 (12): 93-104.
- [151] Miller ER, Moro PL, Cano M, et al. Post-licensure safety surveillance of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 1990-2013 [J]. *Vaccine*, 2016, 34 (25): 2841-2846. DOI:10.1016/j.vaccine.2016.04.021.
- [152] 杨耀, 栗克喜, 宋绍忠, 等. 23 价肺炎球菌多糖疫苗临床试验 [J]. *预防医学情报杂志*, 2007, 23 (4): 390-391. DOI:10.3969/j.issn.1006-4028.2007.04.002.
- Yang Y, Li KX, Song SZ, et al. Clinical effect of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine [J]. *J Prevent Med Inf*, 2007, 23 (4): 390-391. DOI:10.3969/j.issn.1006-4028.2007.04.002.
- [153] 张岷, 周本立, 李文, 等. 23 价肺炎球菌多糖疫苗 IV 期临床研究-大面积安全性观察 [J]. *预防医学情报杂志*, 2013, 29 (9): 798-800.
- Zhang M, Zhou BL, Li W, et al. Safety investigate of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine [J]. *J Prevent Med Inf*, 2013, 29 (9): 798-800.
- [154] Shapiro ED, Berg AT, Austrian R, et al. The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine [J]. *N Engl J Med*, 1991, 325 (21): 1453-1460. DOI:10.1056/NEJM199111213252101.
- [155] Huss A, Scott P, Stuck AE, et al. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults; a meta-analysis [J]. *CMAJ*, 2009, 180 (1): 48-58. DOI:10.1503/cmaj.080734.
- [156] Klugman KP, Dagan R, Malley R, et al. Pneumococcal conjugate vaccine and pneumococcal common protein vaccines [M]// Stanley Plotkin, Walter Orenstein, Paul Offit, et al. *Plotkin's Vaccines*. Elsevier, Inc, 2018: 773-815.
- [157] Ladhani SN, Collins S, Djennad A, et al. Rapid increase in non-vaccine serotypes causing invasive pneumococcal disease in England and Wales, 2000-17: a prospective National observational cohort study [J]. *Lancet Infect Dis*, 2018, 18 (4): 441-451. DOI:10.1016/S1473-3099(18)30052-5.
- [158] Gladstone RA, Jefferies JM, Tocheva AS, et al. Five winters of pneumococcal serotype replacement in UK carriage following PCV introduction [J]. *Vaccine*, 2015, 33 (17): 2015-2021. DOI:10.1016/j.vaccine.2015.03.012.
- [159] Lewnard JA, Hanage WP. Making sense of differences in pneumococcal serotype replacement [J]. *Lancet Infect Dis*, 2019, 19 (6): e213-220. DOI:10.1016/S1473-3099(18)30660-1.
- [160] Biesbroek G, Wang X, Keijsers BJ, et al. Seven-valent pneumococcal conjugate vaccine and nasopharyngeal microbiota in healthy children [J]. *Emerg Infect Dis*, 2014, 20 (2): 201-210. DOI:10.3201/eid2002.131220.
- [161] Veenhoven R, Bogaert D, Uiterwaal C, et al. Effect of conjugate pneumococcal vaccine followed by polysaccharide pneumococcal vaccine on recurrent acute otitis media: a randomised study [J]. *Lancet*, 2003, 361 (9376): 2189-2195. DOI:10.1016/S0140-6736(03)13772-5.
- [162] Eskola J, Kilpi T, Palmu A, et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media [J]. *N Engl J Med*, 2001, 344 (6): 403-409. DOI:10.1056/NEJM200102083440602.
- [163] 姚开虎. 肺炎链球菌疾病和肺炎链球菌疫苗 [M]// 杨永弘. *儿科疫苗学*. 北京: 北京科学技术出版社, 2013: 252-271.
- Yao KH. Pneumococcal disease and pneumococcal vaccine [M]// Yang YH. *Paediatric vaccinology*. Beijing: Beijing Science and Technology Press, 2013: 252-271.

(收稿日期: 2020-03-06)

(本文编辑: 李建华)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《中华实用儿科临床杂志》郑重声明

本刊自创刊以来,从未授权任何个人、单位或学术团体等代理本刊征稿。近期经本刊查实,有个别非法个人和网站未经本刊任何授权,擅自代理本刊通过非法途径征稿,从中牟取暴利,给本刊声誉带来不良影响。在此特提醒广大作者,本刊投稿邮箱地址为:453003 河南省新乡市金穗大道东段新乡医学院《中华实用儿科临床杂志》编辑部;电话:0373-3029144, 3831456;传真:0373-3029144;电子邮箱 zhsyeklcz@163.com; cjap@

cmaph.org;网络地址:www.zhsyeklcz.com,或登录中华医学会杂志社网站(<http://cmaes.medline.org.cn>)首页的“稿件远程管理系统”。除此之外的任何投稿途径均为非法途径,敬请广大作者按本刊正规投稿途径投稿,凡将稿件及有关费用寄至非上述本刊正规投稿途径的任何地方,如发生任何纠纷,与本刊无关,本刊概不负责。