专家论坛 · 感染性疾病

# 儿童肺炎链球菌肺炎诊断及防治策略

温志红

基金项目：广西卫健委科研课题(编号:Z20170360)

作者单位：530021　南宁,广西壮族自治区人民医院儿科
作者简介：温志红(1967 - ),女,医学硕士,主任医师,研究方向:儿童呼吸系统疾病及免疫性疾病诊断与治疗。E-mail:wenzhihongde@163.com

温志红,医学硕士,主任医师,硕士研究生导师。广西壮族自治区人民医院儿科主任,儿科住院医师规范化培训基地主任。中国医师协会儿科医师分会委员,中华医学会儿科学分会呼吸学组肺间质性疾病协作组委员、毛细支气管炎协作组委员,中国睡眠研究会儿科专委会委员,广西医学会儿科学分会副主任委员,广西医学会变态反应分会常委,广西医师协会儿科医师分会副主任委员,广西医师协会围产医学分会副主任委员,广西医师协会睡眠医学分会委员,广西妇幼保健协会儿童呼吸分会副主任委员。《儿科药学》、《中国临床新医学》杂志编委。长期从事儿童呼吸系统疾病、免疫性疾病临床救治工作,尤其在儿童哮喘、肺炎、反复呼吸道感染、慢性咳嗽、免疫功能低下等疾病的诊治及管理方面积累了丰富的临床经验。先后主持国家级子课题1项,广西科技厅、广西卫健委等课题6项。发表专业论文50余篇,参编医学专著3部。

［**摘要**］　肺炎链球菌是5岁以下儿童死亡的主要病原体,也是重症肺炎和坏死性肺炎最常见病原体。肺炎链球菌对常用抗菌药物特别是大环内酯类耐药日趋严重,但病原学检测仍是个难题,如传统的培养分离法、现代的分子生物学技术尚不能满足临床快捷、准确、安全、价廉的要求。如何准确识别肺炎链球菌,合理应用抗菌药物,减少耐药性以及推广肺炎链球菌疫苗是儿科医师面临的一大挑战。该文对肺炎链球菌肺炎临床表现、诊断、治疗及预防进展进行综述。

［**关键词**］　肺炎链球菌肺炎；　儿童；　诊断；　病原学；　治疗；　预防
［**中图分类号**］　R 725.6　［**文献标识码**］　A　［**文章编号**］　1674 - 3806(2021)03 - 0238 - 07
doi:10.3969/j.issn.1674 - 3806.2021.03.04

**Strategies for diagnosis, prevention and treatment of Streptococcus pneumoniae pneumonia in children**

*WEN Zhi-hong. Department of Paediatrics, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning* 530021, *China*

［**Abstract**］　Streptococcus pneumoniae is the main pathogen causing death in children under 5 years old, and is also the most common pathogen of severe pneumonia and necrotizing pneumonia. The resistance of Streptococcus pneumoniae to commonly used antibacterial agents, especially macrolides, is becoming more and more serious, but the pathogen detection is still a problem: traditional bacterial culture and isolation methods and modern molecular biology technology can not meet the rapid, accurate, safe and inexpensive requirements in clinical practice. How to identify Streptococcus pneumoniae accurately, use antimicrobial agents rationally, reduce drug resistance and popularize Streptococcus pneumoniae vaccination is a major challenge for pediatricians. In this paper, the progress of clinical manifestation, diagnosis, treatment and prevention of Streptococcus pneumoniae pneumonia is reviewed.

［**Key words**］　Streptococcus pneumoniae pneumonia;　Children;　Diagnosis;　Aetiology;　Treatment;　Prevention

世界卫生组织(World Health Organization,WHO)及全球疾病负担工作组资料显示[1,2],2015 年、2016 年全球死于肺炎的 5 岁以下儿童分别达 90 万、65 万,肺炎链球菌(Streptococcus pneumoniae,SP)是主要病原体[3]。在我国,SP 是儿童社区获得性肺炎(community-acquired pneumonia,CAP)最常见的细菌病原体,也是重症肺炎和坏死性肺炎最常见病原体[4~6]。因此,如何早期诊断、及时合理治疗、有效防控 SP 肺炎依然是儿科医师面临的严峻问题。

## 1 流行病学

人类是 SP 感染的唯一宿主。SP 经呼吸道飞沫传播、密切接触传播或由定植菌导致自体感染。据报道[7~9],我国儿童鼻咽部 SP 定植率达 16.6% ~88.6%,成为 SP 内源性感染的"根据地"。当机体抵抗力下降,鼻咽部 SP 可下行感染导致 SP 肺炎;SP 也可侵入血液引发血流感染再感染肺部。SP 定植者临床呈无症状携带状态,自感染至发病无明确潜伏期[10],从而给诊断及防控工作增加了难度。在我国,儿童下呼吸道 SP 感染存在地域差异,2011 ~2017 年浙江金华、广东中山、浙江义乌地区下呼吸道感染患儿 SP 检出率分别为 9.1%、10.6%、3.98%[11~13];2 岁以下患儿 SP 阳性率显著高于其他年龄段儿童,高达 45.7%[11]。随着抗菌药物广泛应用及 SP 疫苗的推广,SP 感染率和病死率已有下降,但 SP 对常用抗菌药物的耐药率呈逐年增长趋势,我国 SP 耐药现状尤其严峻。

## 2 临床表现

SP 肺炎临床表现并无特异性。年长儿多呈现典型的大叶性肺炎,年幼儿多为支气管肺炎。部分患儿有呼吸道病毒前驱感染,尤其是流感病毒。年长儿起病多急骤,典型病例突发高热、寒战、咳嗽、胸痛、咯铁锈色痰,可伴乏力、纳差、肌肉酸痛。早期可无明显肺部体征,随后出现肺实变体征,实变消散时可闻及湿啰音。年幼儿临床表现不典型,病初有上呼吸道感染前驱症状,随后突发高热、烦躁、呼吸增快,严重者出现点头样呼吸、鼻翼扇动、三凹征、发绀等;可有纳差、呕吐、腹泻等消化系统症状。早期肺部体征不明显,与呼吸困难不平行;随后可闻及湿啰音。治疗效果不佳或症状一度好转后再次加重需注意并发症[14~16],常见肺内并发症有胸腔积液、脓胸、肺脓肿、坏死性肺炎、肺大疱或支气管胸膜瘘等。SP 感染还可出现菌血症、脑膜炎、脑脓肿、关节炎、骨髓炎、溶血尿毒综合征等肺外表现。严重者表现为脓毒症、感染性休克和呼吸衰竭。

## 3 诊断

**3.1** 影像学诊断 (1)胸片、CT:SP 肺炎胸片、CT 影像特征主要表现为肺实变,常多个肺段甚至整个肺叶受累;有基础疾病的患儿可见圆形病灶;约 30% 患儿可见胸腔积液、脓胸、肺坏死[17]。治疗后 6 ~8 周病灶消失。儿童感染协会(the Pediatric Infectious Diseases Society,PIDS)和美国感染协会(Infectious Diseases Society of America,IDSA)发布的指南指出[1]:不推荐临床疑似无并发症的肺炎患儿常规拍摄胸片,当出现低氧血症、呼吸窘迫,或疑有坏死性肺炎、胸腔积液、气胸等并发症的住院患儿才需胸片检查。肺部实变区出现蜂窝状结构、空洞样病变等不规则透光区提示坏死性肺炎[18]。(2)超声检查:胸部超声是评估胸腔积液、脓胸等并发症最常用的检测手段。研究[19~23]发现,胸部/肺超声与胸片相比,在诊断肺实变时的灵敏度为 92% ~98%,特异度为 93% ~100%,阳性预测值和阴性预测值分别为 85% 和 99%。肺超声在诊断儿童肺实变的准确性和可靠性与胸片相似,在儿童肺炎的诊断和随访中,可作为一线检查手段,减少胸片检查及辐射暴露[19,22]。

**3.2** 病原学诊断 无论是从临床表现还是影像学检查无法准确区分 SP 与其他病原体,因此需要进行实验室检查。

3.2.1 炎症指标诊断 外周血白细胞计数和中性粒细胞比例升高,C 反应蛋白(C-reactive protein,CRP)升高是初步鉴别细菌感染的常用指标,但特异性不强,在细菌、病毒以及支原体感染之间存在重叠;起病前 3 d 上述炎症指标明显升高,常提示细菌感染。降钙素原(procalcitonin,PCT)在判断细菌感染、脓毒症时特异性较强。需注意的是重症 SP 肺炎或存在营养不良、免疫缺陷等基础疾病时患儿外周血白细胞等炎症指标可不增高。

3.2.2 传统病原学检测诊断 (1)涂片(染色)技术:SP 革兰氏染色呈阳性球菌,菌体似矛头状,成双或短链状排列。这种形态学检查操作简单、快速,对临床快速获得病原学依据有不可替代性。(2)病原体培养、分离:呼吸道病原学检测最经典也是最常用的方法,是病原学诊断的"金标准";既可分离出活菌,确定致病菌,还可做药物敏感试验,有效指导临床抗菌药物使用。其缺点是耗时长(细菌生长需 12 ~36 h,微生物菌种鉴定和抗菌药敏检测再加 48 ~72 h),检出阳性率较低,不能作为早期诊断手段。标本采集前抗菌药物应用、上呼吸道定植均会干扰呼吸道标本的细菌培养结果。呼吸道病原标本常取痰、支

气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)、经支气管镜防污染毛刷标本。儿童特别是婴幼儿难以获取合格痰标本,且正常儿童鼻咽部 SP 定植相当普遍[7~9],需辨识是致病菌还是定植菌。BALF 和毛刷标本可反映下呼吸道病原,但呼吸内镜为有创操作,临床不作为常规推荐检查,仅用于治疗效果不佳、病情重、疑似混合感染或气道结构异常患儿。通常认为痰、BALF、毛刷标本菌落形成单位(colony forming unit, CFU)分别大于 $1\times10^8$ CFU/L、$1\times10^7$ CFU/L、$1\times10^6$ CFU/L 时提示为致病菌。菌落计数≤$10^3$ CFU/ml 为下呼吸道细菌定植阈值。重症肺炎应尽早进行血培养,单份血培养为 SP 即考虑血流感染。胸腔积液者抽取胸水培养可提高病原学检测阳性率[24]。涂片和培养均缺乏定量数据。

3.2.3 分子生物学技术诊断 诊断 SP 的分子工具一直发展缓慢。(1)聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR):具有快速、灵敏度高、特异性好、抗菌药物影响小的优点,可用于早期诊断。自溶素基因(lytA)通常被认为是 PCR 监测 SP 的靶点[25]。PCR 检测血液 SP 显示高特异度(99%),但与血培养相比,灵敏度较低(47%),表明血液 PCR 检测 SP 的作用有限[26]。PCR 也可检测肺炎链球菌溶血素(pneumolysin, ply)和肺炎链球菌表面抗原 A(pneumococcal surface antigen A, psaA)的基因,目前 psaA 被认为是 SP 的最佳识别指标[27]。采用实时荧光定量 PCR(real-time quantitative PCR)方法检测 SP 的 lytA、ply 和 psaA 基因特定序列区,灵敏度进一步提高[25,26,28]。(2)血清分型的经典方法为荚膜肿胀试验(Quellung reaction):是 SP 分型的金标准[29],其反应简单、快速,配备显微镜和所需抗血清即可开展,临床应用最大局限性是抗血清成本高,检测的准确性可能因不同批次的抗血清而异。(3)多位点序列分型技术(multilocus sequence typing, MLST)[27]:MLST 是一种简单、低成本的方法,是目前最常用的 SP 分子分型方法之一。利用 7 个管家基因中的 6 个连锁序列产生的系统进化树,鉴别是否是真正的 SP,MLST 对发现基于荚膜多糖的传统血清学分析方法不能分型或新出现的变异具有优势。(4)基于宏基因组二代测序技术(metagenomics next-generation sequencing, mNGS):即高通量测序技术[30]。对同一样本中的全部微生物 DNA 进行高通量测序,然后与数据库比对分析,能明确微生物的抗生素耐药情况。当联合培养和肺炎球菌抗原试验作为标准,mNGS 对 SP 的鉴定具有较高的敏感性和特异性。优点是高效、敏感,同时检测多种病原,抗菌药物、机体免疫状态影响不大,在危重症、免疫缺陷、其他传统病原学检测方法阴性的病例具有优势。(5)全基因组测序(whole genome sequencing, WGS)[31,32]:利用 WGS 可以分析分离株的分子进化,鉴定假定的疫苗靶标,以及检测抗生素耐药性和毒力基因。WGS 分析可以确定细菌菌株是否为同一克隆,以及感染是否为暴发。然而 WGS 耗时长,费用昂贵,并且需要特定的工具进行基因分型。这些分子生物学方法在检测 SP 耐药性、发现和鉴定新的 SP 血清型等方面具有无可替代性。上述分子生物学技术的缺点在于无法明确检测到的序列是否有生命活性,各检测机构缺乏统一质控标准及检测流程。mNGS 和 WGS 自身无法解决阳性结果判读,如何从背景菌、定植菌、污染菌中准确分辨出真正的致病菌,明确检测出的病原体是否与疾病相关。

3.2.4 血清学检测诊断 (1)抗原检测:免疫层析试验(immunochromatographic test, ICT)是用胶体金标记技术和蛋白质层析技术相结合的固相膜免疫分析技术,可以快速检测 SP 细胞壁上的多糖抗原。其中 Binax NOW 法操作简单,可在 15 min 内检测尿中 SP 抗原,是成人 SP 早期诊断方法[33]。因儿童鼻咽部 SP 定植率高,出现假阳性,故尿抗原检测不适合儿童的 SP 病原诊断[34]。ICT 检测标本不限于尿液,还有脑脊液、血液、胸腔积液[35,36]。韩国一项研究[36]发现,SP 感染所致的脓胸,使用抗菌药物后胸腔积液培养阴性,但 ICT 检测 SP 抗原阳性;与培养法比较,ICT 的灵敏度为 76.9%,特异度为 93.9%。抗原检测不受抗菌药物影响,短板是无法做药敏试验,不能鉴别是当前感染还是既往感染 SP。研究[37]显示儿童 SP 感染时 SP 蛋白的血清学测定法比 SP 多糖的测定法更敏感,未来儿童肺炎病原学的研究可考虑应用肺炎球菌蛋白的血清学检测。(2)抗体检测:酶联免疫吸附测定(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)不仅可检测标本中 SP 抗原,也可检测患儿体内的抗体成分。SP 的荚膜多糖为 SP 各血清型所共有,是 SP 主要的毒力因子,可检测其抗体;但 2 岁以下儿童抗体低,不适宜采用该检测方法。lytA 几乎存在于所有血清型的 SP 表面,参与细菌在细胞表面的定植。应用 ELISA 方法检测感染性肺炎患者的血清抗 lytA 抗体,结果显示肺炎患者血清标本中抗 lytA 抗体滴度显著高于健康对照组,其特异度为 100%,灵敏度为 27.8%,说明该实验诊断技术对 SP 感染具有肯定的诊断价值[38,39]。ELISA

还可检测患者血清中 SP 分泌的细胞溶血素(ply 抗体)和 SP 的外膜蛋白(psaA 与 pspA)抗体。还可从循环免疫复合物(circulating immune complexes,CIC)中检测 SP 抗体[40],联合检测 SP 游离抗体可提高阳性率。

## 4 治疗

抗菌药物是 SP 肺炎治疗的关键,临床医师关注重点是有效性、安全性及其耐药性。基于病原学证据的抗感染一直都是临床诊疗的“金标准”,但目前尚无广泛应用于临床既准确又快速、便捷的儿童 SP 检测方法,临床医师首先是采用经验性治疗,再根据临床疗效及病原学药敏结果开启目标治疗。

**4.1** 经验性治疗 病原学未明确前根据病情严重程度、有无并发症、是否存在基础病及当地肺炎流行病学资料进行抗菌药物选择[41]。我国多数 SP 特别是非脑膜炎株对青霉素敏感,当临床怀疑 SP 肺炎,首选青霉素治疗;肺部病变重、病情进展快或已出现坏死性肺炎、肺脓肿等并发症的患儿首选头孢曲松或头孢噻肟钠,常需与万古霉素联合应用[42]。

**4.2** 目标治疗 根据病原学药敏反应及临床治疗效果选择抗菌药物。原则是对青霉素敏感的肺炎链球菌(penicillin-susceptible Streptococcus pneumoniae,PSSP)首选青霉素;对青霉素中介的肺炎链球菌(penicillin-intermediate Streptococcus pneumoniae,PISP)需加大青霉素剂量,备选阿莫西林克拉维酸钾或第一、二代头孢菌素;对青霉素耐药的肺炎链球菌(penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae,PRSP)首选头孢曲松、头孢噻肟钠,备选万古霉素或利奈唑胺。国外 IDSA 推荐 PISP 和 PRSP 可选用左氧氟沙星,基于氟喹诺酮类可导致幼年动物关节软骨破坏[43],美国儿科协会指出氟喹诺酮类限于治疗无其他安全、有效替代药物的感染。我国 18 岁以下人群不建议使用,临床上如果儿童推荐的抗菌药物无效,在充分知情告知情况下可以使用,需密切监测可能出现的不良反应。

**4.3** 抗菌药物疗效评估及疗程 抗菌药物治疗 48 ~ 72 h,重症肺炎治疗 4 ~ 6 h 后评估疗效,效果不佳时需分析原因,及时调整。一般感染抗菌药物使用至体温正常、全身症状明显改善、呼吸系统症状好转后 3 ~ 5 d。SP 肺炎常规抗菌药物疗程 7 ~ 10 d;重症肺炎可适当加大抗菌药物剂量及延长用药时间,有条件可监测血药浓度;出现肺内并发症,强调早期、规范使用有效抗菌药物,疗程 4 ~ 6 周。

**4.4** SP 耐药问题 中国、亚洲乃至全世界 SP 耐药问题非常严重,主要表现在对常用抗菌药物耐药及多重耐药。WHO 将青霉素不敏感 SP 列入亟需研发新药的耐药菌名单[44]。对大环内酯类等常用抗菌药物产生耐药:全国细菌耐药监测网数据显示[45],2014 ~ 2019 年 94% ~ 95.6% SP 对红霉素耐药,88.4% ~ 91.4% SP 对克林霉素耐药,对左氧氟沙星和莫西沙星出现 0.5% ~ 2.9% 的耐药率,未发现万古霉素耐药株;值得庆幸的是 PRSP 耐药率由 4.3% 降至 1.6%。一项国内主要地区 30 所医院参与的研究[46]显示,儿童 SP 对红霉素、克林霉素和磺胺甲恶唑-甲氧苄啶耐药率均较高,出现少数左氧氟沙星和莫西沙星的耐药株,但万古霉素和利奈唑胺灵敏度仍是 100%;非脑膜炎株中青霉素敏感株(PSSP)、青霉素中介株(PISP)、青霉素耐药株(PRSP)分别占 89.6%、7.4% 和 3.1%。上海资料是 76.7% 的分离株对磺胺甲恶唑-甲氧苄啶耐药,4.9% 对青霉素耐药,未发现利奈唑胺、莫西沙星、万古霉素耐药菌株[47]。深圳 2013 ~ 2018 年儿童重症监护病房(pediatric intensive care unit,PICU)住院治疗的儿童重症肺炎[48],SP 对红霉素、克林霉素、复方新诺明、四环素等药物耐药性较高且不断增长,但对青霉素的耐药率是逐年下降。北京 SP 对大环内酯类的耐药率高达 96.4%[49],但非脑膜炎菌株对青霉素的灵敏度为 96.0%。多重耐药现象日益明显[50,51],2012 年亚太地区病原体耐药监测网络数据显示,SP 在亚洲地区总体多重耐药率是 59.3%,而在中国的多重耐药率高达 83.3%。

## 5 预防

SP 疫苗既可降低 SP 肺炎发病率和病死率,亦可减少抗菌药物耐药,是预防 SP 肺炎最有效措施。WHO 将肺炎链球菌性疾病(pneumococcal disease,PD)列为需“极高度优先”使用疫苗预防的疾病[52]。早在 1882 年,Sternberg 和 Pasteur 就提出接种疫苗可以预防 SP 感染。目前上市的有肺炎球菌多糖结合疫苗(pneumococcal conjugate vaccine,PCV)和肺炎球菌多糖疫苗(pneumococcal polysaccharide vaccine,PPV)。临床常用 PCV7(覆盖 7 种血清型:4、6B、9V、14、18C、19F 和 23F)、PCV13(覆盖 13 种血清型:1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F 和 23F)、PPV23(覆盖 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、33F)。疫苗作用机制[53]:PCV 是将 SP 荚膜多糖与载体蛋白偶联,诱导 T 淋巴细胞依赖性免疫应答反应,产生血清型特异性抗体,激发记忆 B 淋巴细胞,诱导机体产生持久的记忆反应。PPV 是非

T 淋巴细胞依赖性抗原,可诱导机体产生特异性血清型抗体,但不能形成免疫记忆;且机体对 PPV 疫苗的免疫应答强度与年龄相关,<2 岁婴幼儿不能对疫苗产生有效的保护性抗体应答。现有疫苗所包含的血清型覆盖了大多数致病的血清型,PCV13 对侵袭性和非侵袭性血清型的覆盖率分别为 76.2% ~ 95.2% 和 59.0% ~98.8%,PPV23 则分别为 84.0% ~ 98.3% 和 67.9% ~99.1%[50,53]。PCV13 涵盖北京儿童医院 2013 ~2019 年 SP 的 6 种主要血清型,覆盖率为 85.2%,肺炎球菌疫苗覆盖的菌株耐药性比非 PCV 覆盖的菌株耐药性高。中国西部儿童 CAP 研究[54],PCV7 和 PCV13 对 SP 血清型覆盖率分别为 73.03% 和 86.16%。因此,广泛 SP 疫苗接种可有效预防绝大多数 SP 感染。疫苗对抗菌药物耐药性的影响:国际、国内的儿童 SP 临床分离株对大环内酯类、克林霉素等常用抗菌药物耐药非常普遍,增加抗菌药物选择的难度和治疗成本。中国西部儿童 CAP 分离出 SP 菌株多重耐药达 93.8%[54]。耐药菌株产生 Taiwanl9F-14、Spain23F-I 等国际耐药克隆的广泛传播也是造成耐药性升高的重要因素[55],疫苗可通过阻断耐药菌株在人群的定植,减少耐药克隆的传播从而阻遏 SP 耐药性的上升势头[56,57]。关注问题[58,59]:SP 疫苗应用后大大减少疫苗血清型菌株感染,同时可致 SP 血清型产生漂移(drift)、重排(rearrangement)和新耐药克隆流行,使非疫苗血清型菌株感染率增加。我国于 2007 年引进了 PCV7,于 2016-11 正式引进 PCV13,但未纳入国家免疫计划,人群接种率低。我国积极推荐接种 PCV13。PCV13 基础免疫 6 月龄前完成,加强免疫在 12 ~15 个月前完成。儿童接种 PCV 基础免疫 2 剂次或 3 剂次后再加强 1 剂次后均能产生较好的免疫原性。完成 PCV13 接种后,2 岁以上 SP 感染高危人群再接种 PPV23。

## 6　总结与展望

肺炎是我国 5 岁以下儿童死亡的“第二号杀手”,仅次于早产儿。SP 是我国儿童肺炎最常见的细菌病原体,仅从临床表现、感染指标、影像学检查无法与其他肺炎相鉴别,病原学检测彰显其重要地位。作为“金标准”的传统的病原体检测方法不能满足临床工作中快速、准确识别 SP 的需要。日益发展的分子生物学技术进一步提高了 SP 检测的敏感性、特异性、时限性,特别在耐药性预测等方面具有优势;不断改进及优化的分子生物学检测技术有着广阔的应用前景。SP 对常用抗菌药物日益增长的耐药性突出了疫苗在预防 PD 的重要性。

## 参考文献


[1] Katz SE, Williams DJ. Pediatric community-acquired pneumonia in the United States: changing epidemiology, diagnostic and therapeutic challenges, and areas for future research[J]. Infect Dis Clin North Am, 2018, 32(1): 47 – 63.

[2] 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.

[3] Iroh Tam PY, Bernstein E, Ma X, et al. Blood culture in evaluation of pediatric community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis[J]. Hosp Pediatr, 2015, 5(6): 324 – 336.

[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.

[5] 黄　璐,郑跃杰,杨卫国,等. 深圳地区儿童重症肺炎 774 例病原学分析[J]. 检验医学与临床,2020,17(15):2232 – 2235.

[6] 杨　男,尚云晓. 儿童肺炎链球菌感染致坏死性肺炎的临床特点及预测指标研究[J]. 中华实用儿科临床杂志,2020,35(8):573 – 577.

[7] Hu J, Sun X, Huang Z, et al. Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae type b carriage in Chinese children aged 12-18 months in Shanghai, China: a cross-sectional study[J]. BMC Infect Dis, 2016, 16: 149.

[8] Pan H, Cui B, Huang Y, et al. Nasal carriage of common bacterial pathogens among healthy kindergarten children in Chaoshan region, southern China: a cross-sectional study[J]. BMC Pediatr, 2016, 16(1): 161.

[9] Xie N, Chen ZY, Chen T, et al. A cross-sectional survey assessing carriage of Streptococcus pneumoniae in a healthy population in Xinjiang Uygur Autonomous Region of China[J]. Biomed Environ Sci, 2018, 31(3): 233 – 237.

[10] 刘艳芹,马　香. 肺炎链球菌性疾病的流行现状及预防研究进展[J]. 中国医药,2020,15(2):311 – 314.

[11] 王利民,吴俊琪,方寅飞. 学龄前儿童下呼吸道感染肺炎链球菌的流行病学特征与耐药性变迁[J]. 中国卫生检验杂志,2016,26(9):1349 – 1352.

[12] 杨晓华,陈燕辉,石冬梅,等. 儿童呼吸道标本肺炎链球菌的耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志,2018,18(3):292 – 296.

[13] 江艳霞,金洪星,柳锡永,等. 5 岁以下儿童呼吸道感染标本分离的肺炎链球菌特征分析[J]. 中华全科医学,2019,17(1):18 – 20.

[14] Díaz-Conradi A, Hernández S, García-García JJ, et al. Complicated pneumococcal pneumonia with pleural effusion or empyema in the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine era[J]. Pediatr Pulmonol, 2019, 54(5): 517 – 524.

[15] Alkan G, Emiroğlu M, Dağ HT, et al. Necrotizing pneumonia caused by Streptococcus pneumoniae serotype 3 despite PCV13[J]. Arch Argent Pediatr, 2019, 117(2): e155 – e157.

[16] Mongardon N, Max A, Bouglé A, et al. Epidemiology and outcome

of severe pneumococcal pneumonia admitted to intensive care unit: a multicenter study[J]. Crit Care, 2012,16(4):R155.

[17] 袁新宇. 儿童细菌性肺炎影像特点及其临床价值[J]. 中国实用儿科杂志,2018,33(9):679 - 682.

[18] 王玉静,刘春峰. 儿童肺炎链球菌坏死性肺炎临床特点分析[J]. 中国小儿急救医学,2017,24(1):50 - 55.

[19] Stadler JAM, Andronikou S, Zar HJ. Lung ultrasound for the diagnosis of community-acquired pneumonia in children[J]. Pediatr Radiol, 2017, 47(11):1412 - 1419.

[20] Copetti R, Cattarossi L. Ultrasound diagnosis of pneumonia in children[J]. Radiol Med, 2008,113(2):190 - 198.

[21] Pereda MA, Chavez MA, Hooper-Miele CC, et al. Lung ultrasound for the diagnosis of pneumonia in children: a meta-analysis[J]. Pediatrics, 2015,135(4):714 - 722.

[22] Boursiani C,Tsolia M,Koumanidou C,et al. Lung ultrasound as first-line examination for the diagnosis of community-acquired pneumonia in children[J]. Pediatr Emerg Care, 2017,33(1):62 - 66.

[23] Claes AS, Clapuyt P, Menten R, et al. Performance of chest ultrasound in pediatric pneumonia[J]. Eur J Radiol, 2017,88:82 - 87.

[24] Morpeth SC, Deloria Knoll M, Scott JAG, et al. Detection of pneumococcal DNA in blood by polymerase chain reaction for diagnosing pneumococcal pneumonia in young children from low-and middle-income countries[J]. Clin Infect Dis,2017,64(Suppl 3):S347 - S356.

[25] Carvalho Mda G, Tondella ML, McCaustland K, et al. Evaluation and improvement of real-time PCR assays targeting lytA, ply, and psaA genes for detection of pneumococcal DNA[J]. J Clin Microbiol, 2007, 45(8):2460 - 2466.

[26] 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.

[27] 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.

[28] Xie N, Chen ZY, Chen T, et al. A cross-sectional survey assessing carriage of Streptococcus pneumoniae in a healthy population in Xinjiang Uygur Autonomous Region of China[J]. Biomed Environ Sci, 2018, 31(3):233 - 237.

[29] Habib M, Porter BD, Satzke C. Capsular serotyping of Streptococcus pneumoniae using the Quellung reaction[J]. J Vis Exp, 2014, (84):e51208.

[30] 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.

[31] Mauffrey F, Fournier É, Demczuk W, et al. Comparison of sequential multiplex PCR, sequetyping and whole genome sequencing for serotyping of Streptococcus pneumoniae[J]. PLoS One, 2017,12(12):e0189163.

[32] Chang B, Morita M, Lee KI, et al. Whole-genome sequence analysis of Streptococcus pneumoniae strains that cause hospital-acquired pneumonia infections[J]. J Clin Microbiol,2018,56(5):e01822 - 17.

[33] 安东善,孙伟红,朱龙有,等. 肺炎链球菌尿抗原测定方法用于成人社区获得性肺炎快速诊断的研究[J]. 中国临床新医学, 2015,8(11):1019 - 1021.

[34] 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.

[35] Boulos A, Fairley D, Mckenna J, et al. Evaluation of a rapid antigen test for detection of Streptococcus pneumoniae in cerebrospinal fluid[J]. J Clin Pathol, 2017,70(5):448 - 450.

[36] Lee JH, Kim SH, Lee J, et al. Diagnosis of pneumococcal empyema using immunochromatographic test on pleural fluid and serotype distribution in Korean children[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2012, 72(2):119 - 124.

[37] Borges IC, Andrade DC, Ekström N, et al. Comparison of serological assays using pneumococcal proteins or polysaccharides for detection of Streptococcus pneumoniae infection in children with community-acquired pneumonia[J]. J Immunol Methods, 2018,460:72 - 78.

[38] 邹 琴, 孙文平, 杨 光, 等. 肺炎链球菌自溶素对感染性肺炎的诊断价值[J]. 中华医院感染学杂志, 2015,25(21):4801 - 4804.

[39] 周 杰, 罗 红, 杨 光, 等. 肺炎链球菌自溶素蛋白 LytA 对社区获得性肺炎的血清学诊断意义[J]. 中华检验医学杂志, 2017,40(3):217 - 220.

[40] 王亚娟,俞桑洁,杨永弘. 肺炎链球菌抗原/抗体检测及其在肺炎/脑膜炎病原学诊断中的应用[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2020,35(7):518 - 521.

[41] Bradley JS,Byington CL,Shah SS,et al. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America[J]. Clin Infect Dis, 2011,53(7):e25 - e76.

[42] 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.

[43] Jackson MA, Schutze GE, Committee on Infectious Diseases. The use of systemic and topical fluoroquinolones[J]. Pediatrics, 2016, 138(5):e20162706.

[44] Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis[J]. Lancet Infect Dis, 2018, 18(3):318 - 327.

[45] 全国细菌耐药监测网. 全国细菌耐药监测网 2014 - 2019 年细菌耐药性监测报告[J]. 中国感染控制杂志,2021,20(1):15 - 30.

[46] 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.

[47] Zhao W, Pan F, Wang B, et al. Epidemiology characteristics of Streptococcus pneumoniae from children with pneumonia in Shanghai: a retrospective study[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2019, 9:258.

[48] 孔程祥,王飞玲,李　莉,等. 儿童重症肺炎链球菌肺炎的感染状况、耐药性及血清型研究[J]. 中外医学研究,2019,17(20):50 – 52.

[49] Zhou L,Ma X,Gao W,et al. Molecular characteristics of erythromycin-resistant Streptococcus pneumoniae from pediatric patients younger than five years in Beijing, 2010[J]. BMC Microbiol, 2012, 12:228.

[50] 中华预防医学会,中华预防医学会疫苗与免疫分会. 肺炎球菌性疾病免疫预防专家共识(2020 版)[J]. 中华预防医学杂志,2020,54(12):1315 – 1363.

[51] 史　伟,高　薇,姚开虎. 儿童肺炎链球菌耐药性变迁[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2020,35(7):521 – 525.

[52] World Health Organization. Pneumococcal conjugate vaccines in infants and children under 5 years of age: WHO position paper February 2019[N]. Weekly Epidemiological Record, 2019, 94(8):85 – 104.

[53] Zhang X, Tian J, Shan W, et al. Characteristics of pediatric invasive pneumococcal diseases and the pneumococcal isolates in Suzhou, China before introduction of PCV13[J]. Vaccine, 2017,35(33):4119 – 4125.

[54] Liang Z, Fu J, Li L, et al. Molecular epidemiology of Streptococcus pneumoniae isolated from pediatric community-acquired pneumonia in pre-conjugate vaccine era in Western China[J]. Ann Clin Microbiol Antimicrob, 2021,20(1):4.

[55] Yang F, Xu XG, Yang MJ, et al. Antimicrobial susceptibility and molecular epidemiology of Streptococcus pneumoniae isolated from Shanghai, China[J]. Int J Antimicrob Agents, 2008,32(5):386 – 391.

[56] Kyaw MH, Lynfield R, Schaffner W, et al. Effect of introduction of the pneumococcal conjugate vaccine on drug-resistant Streptococcus pneumoniae[J]. N Engl J Med, 2006,354 (14):1455 – 1463.

[57] Rudolph KM, Parkinson AJ, Reasonover AL, et al. Serotype distribution and antimicrobial resistance patterns of invasive isolates of Streptococcus pneumoniae: Alaska, 1991-1998[J]. J Infect Dis, 2000,182(2):490 – 496.

[58] Kovács E, Sahin-Tóth J, Tóthpál A, et al. Vaccine-driven serotype-rearrangement is seen with latency in clinical isolates: comparison of carried and clinical pneumococcal isolates from the same time period in Hungary[J]. Vaccine, 2019,37(1):99 – 108.

[59] 吕志勇,董　方,宋文琪,等. 儿童感染肺炎链球菌的血清型和耐药性分析[J]. 中国感染与化疗杂志,2020,20(4):417 – 422.

[收稿日期　2021 – 03 – 09][本文编辑　吕文娟　余　军]

**本文引用格式**

温志红. 儿童肺炎链球菌肺炎诊断及防治策略[J]. 中国临床新医学,2021,14(3):238 – 244.