

儿童肺炎链球菌性疾病诊治与防控建议



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

肺炎链球菌是 3 月龄以上儿童细菌性脑膜炎最常见的病原菌,也是儿童血流感染、社区获得性肺炎(community acquired pneumonia, CAP)、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。肺炎链球菌性疾病(pneumococcal diseases, PD)涉及儿科学各个专科,PD 的预防和诊治策略在不同地区、医院及专科间差异较大,尤其对于侵袭性 PD(invasive pneumococcal diseases, IPD)更是存在诸多困惑。中华医学会儿科学分会感染学组和《中华儿科杂志》编辑委员会组织国内专家,在综合分析国内外有关儿童肺炎链球菌的病原学、流行病学、主要感染类型、临床特征、实验室检测、治疗及特异性预防等最新进展的基础上,制定了本建议,以期规范和提高我国儿童 PD 的诊治及防控水平。

一、肺炎链球菌病原学及流行病学

肺炎链球菌属于链球菌属,革兰染色呈阳性双球菌,兼性厌氧。外覆荚膜多糖是血清分型依据,已经鉴定出 90 多种血清型。流行病学显示其中 20 余种血清型与临床感染有关。近年引起我国儿童感染的血清型主要有 19F、19A、23F、14、6A 和 6B 型等^[1]。荚膜多糖是肺炎链球菌致病必需的毒力因子,也是制备肺炎链球菌疫苗的最主要抗原。

肺炎链球菌广泛分布于自然界,人类是其重要的自然宿主。肺炎链球菌可长期定植于人的鼻咽部而不引起临床疾病,它可通过呼吸道飞沫传播或由定植菌移位导致自体感染。据世界卫生组织(WHO)估计,2008 年全球 5 岁以下儿童死亡约 880 万例,5% 死于 PD^[2]。全球 5 岁以下儿童疫苗可预防疾病死因中 PD 占 28%,居首位^[3]。据估算中国 5 岁以下儿童 PD 病例数居全球第二位,占全球总

病例数的 12%^[4]。

5 岁以下儿童,尤其 2 岁以下婴幼儿 IPD 的发病率高。1999—2010 年亚太地区,2 岁以下儿童人群基数 IPD 发病率最高,为 100/10 万~200/10 万^[5]。中国 2000 年分别发生 26 万余例肺炎链球菌肺炎病例和 900 余例肺炎链球菌脑膜炎(pneumococcal meningitis, PM)病例,病死率分别为 4% 和 8%^[6]。孙谨芳等^[7]报道 2010 年小于 1 岁婴儿和 1~4 岁 PM 发病率分别为 9.21/10 万、5.56/10 万,死亡率分别是 0.57/10 万、0.24/10 万。1999 年、2009 年和 2013 年美国 5 岁以下儿童 IPD 发病率分别是 77/10 万、22/10 万和 10/10 万^[8]。2008—2009 年和 2011—2014 年,美国 2 岁以下儿童 PM 发病率分别为 2.19/10 万和 1.20/10 万^[9]。

二、肺炎链球菌主要感染类型及临床特点

根据肺炎链球菌感染部位不同,PD 分为非侵袭性肺炎链球菌性疾病(noninvasive pneumococcal disease, NIPD)和 IPD 两大类。NIPD 指与外界相通部位的感染,如扁桃体炎、软组织感染、中耳炎、鼻窦炎和非菌血症性肺炎;IPD 指从正常无菌部位(血、脑脊液、胸腹水或关节腔积液等)分离到肺炎链球菌的感染性疾病,常见的有菌血症性肺炎、胸膜炎和脑膜炎。

(一)NIPD

1. 肺炎链球菌中耳炎、鼻窦炎:(1)急性中耳炎:为中耳急性炎症反应,鼓膜充血隆起,伴中耳积液。6~24 月龄最常见,有耳痛、抓耳和耳流脓,可伴发热、易怒、冷漠、烦躁不安、食欲不振等非特异表现。重症可有听力损失、运动和平衡问题、鼓膜穿孔等并发症,化脓性炎症累及邻近结构可致如乳突炎、迷路炎、岩锥炎、脑膜炎和侧窦血栓形成^[10]。首次中耳炎发生在 1 岁以下是复发的最重要危险因素,3 岁前未患中耳炎的儿童罹患严重或复发的中耳炎概率低^[11]。肺炎链球菌、流感嗜血杆菌和卡他莫拉菌是急性中耳炎常见的病原菌,肺炎链球菌中耳炎的炎症反应更强,外周血白细胞更高^[12]。(2)鼻窦炎:是一个或多个鼻窦的炎症,病毒感染是

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2018.08.002

通信作者:陈英虎,310052 杭州,浙江大学医学院附属儿童医院感染病科,Email:cyh18@zju.edu.cn;俞惠,201102 上海,复旦大学附属儿科医院感染科,Email:yuhui4756@sina.com

急性期最常见原因,通常在 7~10 d 内痊愈。合并细菌感染者有如下特点:流鼻涕 10 d 以上、脓涕 3 d 以上、症状反复、中毒貌、高热、头痛;常见病原菌是肺炎链球菌、流感嗜血杆菌和卡他莫拉菌^[13]。国内临床对儿童中耳炎、鼻窦炎的病原学重视不够,细菌培养送检率极低,缺少大样本的病原学数据。

2. 非菌血症肺炎链球菌肺炎:肺炎链球菌是我国 CAP 最常见的细菌性病原,也是呼吸道感染后继发细菌感染的常见病原。肺炎链球菌肺炎的发生年龄呈 U 形分布,婴幼儿和老年人易患;其常见临床表现包括发热、咳嗽、气促、低氧血症、吸气凹陷、呼吸音减低、湿啰音和管状呼吸音,可伴有精神差、胸痛、呕吐、腹痛;X 线表现为斑点状渗出影、肺叶实变影,难以与其他细菌性肺炎区分;并发症有胸膜炎、肺脓肿、肺组织坏死、肺气肿、气胸,21 世纪以来,这些并发症有增多趋势^[14-15]。并发症的发生与低体重、呼吸困难和贫血相关,但与肺炎链球菌的青霉素耐药情况无关;有并发症的患者住院时间和发热持续时间均延长^[16]。

(二) IPD

1. 肺炎链球菌血流感染:肺炎链球菌是免疫正常和抑制人群血流感染(包括菌血症和败血症)的常见病原菌,该菌血流感染常由肺炎链球菌肺炎发展而来,也可在无肺炎的情况下发生^[17]。血流感染临床表现包含原发部位感染表现、全身感染中毒症状以及并发症的表现。小婴儿表现不典型,可为拒食、少动、少尿、中毒貌、皮肤苍白或花斑、肢端凉,部分病例有发热。并发症有脓胸、脑膜炎、心内膜炎、关节炎或肝脓肿等,其中脑膜炎是肺炎链球菌血流感染最常见和最严重的并发症。肺炎链球菌血流感染的高危因素:5 岁以下小儿(尤其 2 岁以下婴幼儿)、男性、慢性心血管疾病、慢性肺部疾病、慢性肝病、慢性肾功能不全和(或)肾病综合征、糖尿病、功能性或解剖上无脾、免疫抑制状态、器官移植或造血干细胞移植、脑脊液漏、炎症性肠病^[18]。早产、低出生体重和家有兄弟姐妹是 6 月龄以下幼儿肺炎链球菌血流感染的高危因素^[19]。流感病毒、呼吸道合胞病毒、腺病毒等呼吸道感染也是肺炎链球菌导致血流感染的高危因素^[20]。肺炎链球菌血流感染的严重程度和病死率与疾病早期休克、需机械通气的呼吸衰竭、昏迷、白细胞减少、丙氨酸转氨酶>100 U/L、年龄、免疫状态、基础疾病相关,但与肺炎链球菌的血清型及青霉素耐药无关^[21-22]。肺炎链球菌血流感染病死率为 5%,主要发生在 1 岁

以下婴儿,近 1/3 死亡病例有高危因素,近半数死亡病例并发脑膜炎^[22]。

2. PM:肺炎链球菌是 3 月龄以上小儿细菌性脑膜炎最常见的病原菌,可由血流感染播散或者临近组织感染直接累及脑膜,血清型 19A 常见^[9,23-24]。PM 的高发因素包括上述 IPD 的高危因素、脑脊液漏和内耳植入^[25-26],5~15 岁 PM 高发因素主要是脑脊液漏和免疫缺陷^[27]。典型 PM 多有发热和脑膜炎的症状和体征,如头痛、呕吐、抽搐、意识状态改变、颈项强直等。前期常有鼻窦、耳部、呼吸道感染症状。新生儿和 3 月龄以下的小婴儿 PM 表现不典型,可有烦躁、拒食、呼吸困难、皮肤苍白或花斑、抽搐、前囟隆起、肌张力增高或降低,脑膜刺激征不明显,少数患儿有发热,重症可能出现休克^[28-29]。PM 发生并发症的高发因素包括年龄低于 12 月龄^[30]、入院前症状超过 2 d^[31]、诊断时脑脊液菌量 $\geq 1 \times 10^7$ 菌落形成单位(CFU)/ml 或糖定量 ≤ 0.6 mmol/L^[32]、脑脊液隔天培养仍然阳性^[33]。PM 在不同病程发生的并发症有所不同,包括硬脑膜下积液或积脓(硬脑膜下积液发生率高,单侧或双侧均可出现,仅 10%~15% 有临床症状,多见于病程 7~10 d,与炎症时脑膜通透性高、静脉栓塞有关,硬脑膜下积液有明显的炎症改变或培养出细菌即可诊断积脓),听力损害(发生率 30%,从病程早期到恢复期均可发生^[23,26,31]),脑积水(发生率 6.9%,分交通性脑积水和梗阻性脑积水,多发生于病程 2~4 周,可晚到 8 周^[34-35]),癫痫发作,局灶性神经功能缺损(如颅神经麻痹),脑室管膜炎,脑脓肿,共济失调,脑出血或栓塞,神经心理障碍,智力低下,下丘脑功能障碍等。

PM 的典型脑脊液改变表现为葡萄糖浓度降低、蛋白浓度升高、白细胞总数升高并以中性粒细胞为主。部分 PM 病例脑脊液改变不典型。有报道显示在脑脊液培养确诊的 PM 患者中,5% 的脑脊液白细胞计数低于 $10 \times 10^6/L$,17% 低于 $100 \times 10^6/L$ ^[36]。新生儿 PM 脑脊液白细胞数、葡萄糖和总蛋白质水平仅轻微改变或在正常水平;>1 月龄的 PM 患儿脑脊液完全正常的可能性很低^[37]。

抗菌药物的应用会降低脑脊液和血液细菌培养阳性率,稍减低脑脊液涂片阳性率,对脑脊液白细胞数影响不大,会升高脑脊液葡萄糖水平和降低脑脊液蛋白质浓度^[38]。细菌性脑膜炎患者血 C 反应蛋白(CRP)和降钙素原升高与细菌感染相关,但不能依靠这些检测诊断细菌性脑膜炎。怀疑细菌

性脑膜炎,强烈建议在第一剂抗菌药物应用前做脑脊液和血细菌培养,并做脑脊液常规和生化检测^[37]。

PM 影像学检查可能发现软脑膜增强、硬脑膜下积液和(或)积脓、脑梗死、脑炎、脑积水和脓肿等。出现下列情况需要行头颅 CT 或磁共振成像(MRI)检查:(1)局灶性神经系统体征、头围增大、反应迟钝、烦躁或治疗开始 72 h 后仍癫痫发作;(2)经适当的抗菌药物治疗,脑脊液培养仍阳性;(3)在标准疗程结束后,脑脊液中性粒细胞持续升高(>30%~40%);(4)复发性脑膜炎^[39]。

建议对 PM 患儿进行常规听力检查和随访,行诊断性脑干听觉诱发电位检查。听力损害可以发生于病初或疾病过程中,儿童患者不易被及时发现,影响语言发育。发现重度听力损害后植入人工耳蜗可以避免这种影响,如植入延迟,内耳可能发生纤维化或钙化,导致人工耳蜗植入困难或不能全部植入,影响植入效果。

PM 病死率 5%~15% 不等,病初昏迷、休克或呼吸机支持的 PM 患者病死率高,25%~50% 存活 PM 患者具有神经系统长期后遗症^[6,24,26,40-41],包括运动障碍、抽搐、听力损害、脑发育迟缓、智力低下和认知功能丧失^[32]。

三、肺炎链球菌病原学诊断和药物敏感性试验

肺炎链球菌感染时白细胞和中性粒细胞增多,CRP 和降钙素原升高,部分重症病例血红蛋白下降,确诊 IPD 需从血液或其他无菌体液中培养到肺炎链球菌,该菌皮肤污染少见,血培养阳性可认为是致病菌。

(一)肺炎链球菌病原学诊断

标本应在抗菌药物使用前采集。采集后应该立即常温送检,一般不超过 1 h,如不能立即送检,可室温保存,切勿冷藏^[42]。常规采集的标本种类主要包括:血液、脑脊液、胸腹腔积液、关节腔积液、鼻咽分泌物和痰等。

1. 涂片镜检:将脑脊液等无菌体液标本离心后取沉淀进行涂片和革兰染色,阳性报警的血培养瓶可取出少量内容物直接涂片和染色,显微镜下为直径小于 2 μm 的革兰阳性球菌,成对排列,矛尖状,宽端相对,尖端向外,无芽孢,无鞭毛,部分菌株直接涂片可看到荚膜。肺炎链球菌培养时间过长或在脓液标本中被吞噬细胞吞噬后涂片染色可为革兰阴性。

2. 肺炎链球菌培养:是实验室鉴定肺炎链球菌

的金标准。肺炎链球菌体外生存能力弱,易自溶,对常用抗菌药物敏感,儿童较难采集到合格的标本,因此该菌的临床检出率低于实际感染率。合格痰标本培养呈优势生长对肺炎链球菌肺炎的诊断有一定参考价值,但不能区分定植和感染,肺泡灌洗液培养阳性意义大于痰液,肺穿刺液和胸腔积液培养阳性有确诊价值。无菌体液培养肺炎链球菌阳性支持 IPD 的诊断。

3. 肺炎链球菌抗原检测:主要是检测脑脊液、尿液等标本中的肺炎链球菌抗原,敏感度和特异度较高,操作简便,国内已有单位开展,可早期明确诊断。

4. 肺炎链球菌核酸检测:是快速病原诊断的有效手段,主要检测肺炎链球菌 16 S rDNA,对抗菌药物应用后的脓毒症患者 PCR 有一定优势^[43]。

5. 肺炎链球菌的血清分型:可采用荚膜肿胀试验、血清乳胶凝聚试验等。随着分子生物学技术的发展,采用多重 PCR、定量 PCR、反向线点杂交及基因测序等方法进行血清型鉴定,显示良好应用前景^[42,44]。

(二)肺炎链球菌药物敏感性试验

国内多采用美国临床和实验室标准化委员会(CLSI)和欧洲药敏试验委员会(EUCAST)标准^[45],建议青霉素药敏报告最低抑菌浓度(MIC)结果;临床医师解读脑膜炎患者的血培养肺炎链球菌药敏报告时,参考脑膜炎标准选用抗菌药物,而不是非脑膜炎标准。

肺炎链球菌耐药情况在不同国家、地区报道不一致。2016 年中国细菌耐药监测网(CHINET)和全国儿童感染性疾病病原学及细菌耐药监测协作组(infectious disease surveillance of paediatrics, ISPED)数据,非脑膜炎肺炎链球菌儿童株分别有 6 192 株和 2 527 株,对青霉素不敏感比例为 10.5%~17.6%,对红霉素、克林霉素和复方甲基异噁唑耐药率均较高(74.4%~97.9%),出现少数左氧氟沙星和莫西沙星的耐药株(0.7%和 0.3%),脑脊液和非脑脊液分离株均未发现对万古霉素及利奈唑胺耐药肺炎链球菌^[46-47]。儿童脑脊液分离株 29 株,对青霉素、复方甲基异噁唑、左氧氟沙星耐药率分别为 86.2%、62.0% 和 0^[47]。Kim 等^[8]报道美国 3.6%~9.3% 的 IPD 分离株对下列任何一种抗菌药物均不敏感,包括大环内酯类、头孢菌素类、四环素类、青霉素类、氟喹诺酮类和氨基糖甙类,耐药分离株血清型 19A 居首位。

四、PD 的抗感染治疗

应根据肺炎链球菌感染部位、感染严重程度、细菌药敏、抗菌药物药代动力学和(或)药效动力学(PK/PD)及组织通透性选择抗菌药物种类、剂量及给药方法。

1. 急性中耳炎和鼻窦炎:2 岁以上轻症无耳漏的急性中耳炎患儿可以暂不用抗菌药物,观察病情变化,急性中耳炎抗感染治疗方案、疗程及疗效不佳时替代方案见表 1^[48]。鼻窦炎保持鼻窦分泌物引流通畅是治疗关键,抗菌药物选择可参考中耳炎。

2. 肺炎链球菌肺炎:抗菌药物治疗方案见表 2^[45,49]。我国肺炎链球菌分离株对大环内酯类抗菌药物耐药突出,阿奇霉素不推荐作为治疗首选。轻症肺炎无需过多考虑细菌耐药,在门诊口服抗菌药物治疗,可获得完全康复。重症肺炎应住院治疗,初始经验治疗要考虑选择的抗菌药物能够覆盖耐青霉素的肺炎链球菌(*penicillin resistant Streptococcus pneumoniae*, PRSP)、流感嗜血杆菌、卡他莫拉菌。3 月龄以上患儿的社区获得性的坏死性肺炎、极重症肺炎(中心性发绀、严重呼吸窘迫、拒食或脱水征、意识障碍之一表现者),疑似肺炎链球菌感染引起,由于肺炎链球菌可能对青霉素、头孢噻肟和头孢曲松耐药,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)应考虑联合万古霉素,然后根据药敏结果选择有效抗菌药物。有药敏检测结果则可开展目标治疗。青霉素敏感的肺炎链球菌首选青霉素或阿莫西林,青霉素中度敏感的肺炎链球菌首选大剂量青霉素或阿莫西林,PRSP 首选头孢曲松、头孢噻肟,备选万古霉素或利奈唑胺^[49]。

3. 疑似或确诊肺炎链球菌血流感染:肺炎链球菌血流感染,抗菌药物选择和剂量参考表 3^[37,45]。并发脑膜炎时,部分抗菌药物的剂量增加、给药间隔缩短;疑似肺炎链球菌引起的重症侵袭性感染,如脓毒性休克、重症肺炎合并脓胸、严重低氧血症、心包炎等,在经验治疗时(头孢曲松或头孢噻肟)应

表 2 非菌血症性肺炎链球菌肺炎抗菌药物治疗方案

肺炎程度	抗菌药物	给药方法
轻症	大剂量阿莫西林 ^a 、阿莫西林克拉维酸钾、头孢克洛、头孢丙烯、头孢地尼	口服、门诊治疗
重症	阿莫西林克拉维酸钾、头孢呋辛、头孢曲松、头孢噻肟	静脉滴注、住院治疗
极重症	头孢曲松或头孢噻肟联合万古霉素	静脉滴注、住院治疗

注:^a加大剂量到 80~90 mg/(kg·d);疗程一般 7~10 d,用至热退、全身症状明显改善、呼吸道症状部分改善后 3~5 d

考虑联合万古霉素。目标治疗根据药敏结果选择有效抗菌药物。如肺炎链球菌对青霉素、头孢曲松或头孢噻肟都耐药,应根据临床疗效、对其他抗菌药物敏感情况、血液和感染部位体液培养复查结果调整抗菌药物。如患儿对青霉素和头孢菌素严重过敏,初始经验治疗(抗菌药物覆盖潜在其他细菌)联合万古霉素或克林霉素。

4. 疑似或确诊 PM:获得脑脊液标本或腰椎穿刺后,立即开始经验性抗感染治疗。如有腰椎穿刺禁忌证或腰椎穿刺前需要颅脑影像学检查(局部神经系统症状、新发作的惊厥、昏迷),则应做血培养后立即给予经验性抗感染治疗,然后再行影像学检查,不推迟抗感染治疗。经验性抗感染治疗选择能透过血脑屏障到达脑脊液的杀菌类抗菌药物。新生儿化脓性脑膜炎患儿,初始经验性治疗常选阿莫西林或氨苄西林或青霉素联合头孢噻肟(剂量:出生 1 周内新生儿,氨苄西林或阿莫西林或头孢噻肟均为 50 mg/kg,8 h 1 次;1~4 周新生儿,氨苄西林 50 mg/kg,6 h 1 次;头孢噻肟 50 mg/kg,6~8 h 1 次)。1 月龄~18 岁化脓性脑膜炎患儿,病初伴有呼吸道感染或无明确其他部位感染,肺炎链球菌是常见病原菌,1 月龄以上患儿常选头孢曲松或头孢噻肟联合万古霉素。目标治疗根据药敏结果调整抗菌药物,抗感染方案和剂量见表 3、4。青霉素和头孢过敏 PM 患儿,考虑万古霉素联合利福平;万古霉素在脑脊液中杀菌浓度难以维持,因此不建议单用于治疗细菌性脑膜炎;利福平在使用过程中容易诱导耐

表 1 肺炎链球菌中耳炎抗菌药物治疗方案

急性中耳炎程度	一线抗菌药物和疗程	替代抗菌药物	二线抗菌药物
患儿≥2 岁、轻度、无耳漏	观察	观察	阿莫西林
患儿≥2 岁、耳漏	阿莫西林 ^b , 5~7 d	头孢地尼、头孢泊肟、头孢呋辛、阿奇霉素口服,或头孢曲松静脉滴注	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 ^c
患儿<2 岁或重症 ^a	阿莫西林 ^b , 10 d		

注:初始抗菌药物选择一线抗菌药物,如青霉素过敏,可选择替代治疗的抗菌药物;2~3 d 反应不佳,中耳炎诊断明确,并排除其他原因,则选择二线抗菌药物;^a重症是指有中毒貌、持续耳痛超过 48 h、高热,或复诊困难;^b近 30 d 内使用过抗菌药物,考虑到细菌耐药性,起始治疗可选阿莫西林克拉维酸钾;^c对二线抗菌药物疗效不佳患者,要考虑鼓膜穿刺放液术并根据培养结果指导抗感染治疗

表3 侵袭性肺炎链球菌性疾病常用抗菌药物剂量和给药间隔(≥1 月龄患儿)

抗菌药物	脑膜炎		非脑膜炎		备注
	剂量[mg/(kg·d)]	给药间隔(h)	剂量[mg/(kg·d)]	给药间隔(h)	
青霉素 G ^a	25 ~ 40 ^a	4 ~ 6	25 ~ 40 ^a	4 ~ 6	无
头孢噻肟	225 ~ 300	8	75 ~ 225	8	无
头孢曲松	100	12	50 ~ 75	12 ~ 24	治疗脑膜炎时最大剂量 2 g, 12 h 1 次
万古霉素	60	6	40 ~ 45	6 ~ 8	谷浓度 15 ~ 20 mg/L
利福平	20	12	-	-	最大剂量 600 mg/d
氯霉素	75 ~ 100	6	75 ~ 100	6	青霉素和头孢菌素严重过敏时考虑
克林霉素	-	-	25 ~ 40	6 ~ 8	无
美罗培南	120	8	60	8	无
利奈唑胺 ^b	30	8	30	8	无

注:^a青霉素的单位为万 U/(kg·d);^b利奈唑胺仅推荐用于耐青霉素的肺炎链球菌引起重症肺炎、脑膜炎的次选方案;- 代表不推荐

药不建议单用,美罗培南可以选择使用^[37,45]。PM 抗菌药物疗程一般为 10 ~ 14 d,起病后有效抗感染治疗时间、病情轻重、有无并发症等影响疗程。停药指征为脑膜炎症状消失、退热 1 周以上,病原学检查阴性,外周血和脑脊液检查基本正常。

表4 不同药敏结果肺炎链球菌脑膜炎
抗菌药物治疗方案

药敏结果	标准方案	备选方案
青霉素敏感	青霉素或阿莫西林	头孢曲松,头孢噻肟,氯霉素
青霉素不敏感 ^a ,头孢曲松和头孢噻肟敏感	头孢曲松或头孢噻肟	头孢吡肟,美罗培南,莫西沙星 ^c
青霉素、头孢曲松和头孢噻肟均不敏感 ^a ,利福平敏感	万古霉素+高剂量头孢噻肟或头孢曲松,酌情加利福平 ^b	万古霉素+莫西沙星 ^c ,利奈唑胺

注:^a不敏感包括中度敏感和耐药;^b如肺炎链球菌对利福平敏感;(1)尽管经万古霉素联合头孢曲松或头孢噻肟治疗 24 ~ 48 h,临床情况加重;(2)脑脊液复查培养或涂片仍阳性;(3)肺炎链球菌对头孢曲松或头孢噻肟最低抑菌浓度≥4 mg/L;^c基于病例报道

尽管成人 PM 应用地塞米松可降低听力损害和神经系统后遗症^[37],但儿童 PM 应用地塞米松的疗效存在争议,应权衡利弊。如选择应用,建议在第一剂抗菌药物治疗前或同时静脉滴注地塞米松,不迟于第一剂抗菌药物开始后 4 h,剂量 0.6 mg/(kg·d),6 h 1 次,2 ~ 5 d^[26,37,50]。有专家建议使用地塞米松时,加用利福平。小于 6 周龄小婴儿或有神经系统异常儿童,不推荐使用地塞米松^[50]。

PM 抗感染治疗时还需积极对症处理,控制惊厥、降低颅内压、抗休克及弥散性血管内凝血(DIC)、矫正脑性低钠血症、积极治疗硬脑膜下积液等并发症,必要时需外科、神经科、康复科等学科介入治疗近、远期并发症。

五、PD 的预防

WHO 认为,PD 是需优先使用疫苗预防的感染

性疾病之一,目前,肺炎链球菌疫苗在我国属于二类疫苗。肺炎链球菌疫苗接种的地区,疫苗覆盖血清型引起的 IPD 发病率、肺炎链球菌耐药性均有显著下降,但 PM 病死率没有显著下降^[8-9,23-25]。肺炎链球菌疫苗对肺炎、中耳炎等非侵袭性感染有一定保护作用^[11]。目前已上市的疫苗为肺炎链球菌多糖-蛋白结合疫苗(PCV)和肺炎链球菌荚膜多糖疫苗(PPV),研发设计均基于肺炎链球菌荚膜多糖,涵盖了导致 PD 的常见血清型。批准上市的 PCV 有 PCV7、PCV10 和 PCV13,目前我国批准上市的为 PCV13,含 1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、23F 型共 13 个血清型,接种对象为 6 周龄~15 月龄婴幼儿,于 2、4、6 月龄完成基础免疫 3 剂,12~15 月龄加强免疫 1 剂,基础免疫最早可以在 6 周龄接种,之后各剂间隔 4~8 周^[51]。美国 2016 年推荐,已完成适龄 3 剂 PCV7 接种的 14~59 月龄儿童,接种 1 剂 PCV13;24~59 月龄健康儿童,既往未接种 PCV 疫苗,接种 1 剂 PCV13 疫苗^[52]。

PPV23 覆盖血清型包括 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。PPV 为非 T 细胞依赖性抗原,在 2 岁以下婴幼儿体内难以产生有效的保护性抗体,无法诱导免疫记忆反应。2 岁以上儿童一般在疫苗接种后产生明显的抗体水平升高^[53]。PPV23 用于 2 岁以上易感染肺炎链球菌的高风险人群,如有基础疾病、耳蜗植入、功能性或解剖性无脾、免疫抑制人群和老年人^[51-52]。

与发达国家相比,我国在肺炎链球菌病原检出率(包括血清型的鉴定)、药敏的监测、PD 监测及疾病负担研究、多中心大样本的前瞻性临床研究及适龄儿童疫苗接种等方面尚有较大差距。相信随着临床医疗和科研水平的不断提高,相关诊疗建议和

指南的完善及推广,必将逐步缩小这些差距。

(陈英虎 华春珍 俞蕙 执笔)

参与本建议制定的专家名单(按单位及专家的首字拼音排序):安徽省儿童医院(陈必全);重庆医科大学附属重庆儿童医院(许红梅、刘泉波);复旦大学附属儿科医院(俞蕙、朱启镛);广西医科大学第一附属医院(单庆文);杭州市儿童医院(赵仕勇);江西省儿童医院(朱庆雄);空军军医大学西京医院儿科中心(张月萍);南京儿童医院(刘志峰);青岛大学医学院附属医院(曲政海);深圳市儿童医院(邓继岗);武汉大学中南医院(赵东赤);西安市儿童医院(邓慧玲);浙江大学医学院附属儿童医院(陈英虎、陈志敏、华春珍、付勇);中国医科大学附属盛京医院(毛志芹)

参 考 文 献

- [1] Lyu S, Hu HL, Yang YH, et al. A systematic review about *Streptococcus pneumoniae* serotype distribution in children in mainland of China before the PCV13 was licensed[J]. *Expert Rev Vaccines*, 2017, 16(10): 997-1006. DOI: 10.1080 / 14760584.2017.1360771.
- [2] Pneumococcal vaccines WHO position paper--2012[J]. *Wkly Epidemiol Rec*, 2012,87(14):129-144.
- [3] Centers for Disease Control and Prevention(CDC). Vaccine preventable deaths and the global immunization vision and strategy, 2006-2015 [J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2006, 55(18):511-515.
- [4] O'Brien KL, Wolfson LJ, Watt JP, et al. Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years: global estimates[J]. *Lancet*, 2009,374(9693):893-902. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61204-6.
- [5] Lin TY, Shah NK, Brooks D, et al. Summary of invasive pneumococcal disease burden among children in the Asia-Pacific region[J]. *Vaccine*, 2010,28(48):7589-7605. DOI: 10.1016/j.vaccine.2010.07.053.
- [6] Chen Y, Deng W, Wang SM, et al. Burden of pneumonia and meningitis caused by *Streptococcus pneumoniae* in China among children under 5 years of age: a systematic literature review[J]. *PLoS One*, 2011, 6(11): e27333. DOI: 10.1371 / journal.pone.0027333.
- [7] 孙瑾芳, 么鸿雁, 于石成, 等. 1990 年和 2010 年中国 3 种细菌性脑膜炎疾病负担情况[J]. *疾病监测*, 2015, 30(12): 1008-1013. DOI: 10.3784/j.issn.1003-9961.2015.12.006.
- [8] Kim L, McGee L, Tomczyk S, et al. Biological and epidemiological features of antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* in pre- and post-conjugate vaccine eras: a United States perspective[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2016,29(3):525-552. DOI: 10.1128/CMR.00058-15.
- [9] Jacobs DM, Yung F, Hart E, et al. Trends in pneumococcal meningitis hospitalizations following the introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in the United States[J]. *Vaccine*, 2017,35(45):6160-6165. DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.09.050.
- [10] Todberg T, Koch A, Andersson M, et al. Incidence of otitis media in a contemporary Danish National Birth Cohort[J]. *PLoS One*, 2014, 9(12): e111732. DOI: 10.1371 / journal.pone.0111732.
- [11] Kaur R, Morris M, Pichichero ME. Epidemiology of acute otitis media in the postpneumococcal conjugate vaccine era[J]. *Pediatrics*, 2017,140(3)DOI: 10.1542/peds.2017.0181.
- [12] Coker TR, Chan LS, Newberry SJ, et al. Diagnosis, microbial epidemiology, and antibiotic treatment of acute otitis media in children: a systematic review[J]. *JAMA*, 2010, 304(19): 2161-2169. DOI: 10.1001/jama.2010.1651.
- [13] Marchisio P, Chisalberti E, Fusi M, et al. Paranasal sinuses and middle ear infections: what do they have in common?[J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2007, 18 Suppl 18: 31-34. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2007.00630.x.
- [14] Fletcher MA, Schmitt HJ, Syrochkina M, et al. Pneumococcal empyema and complicated pneumonias: global trends in incidence, prevalence, and serotype epidemiology[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2014,33(6):879-910. DOI: 10.1007/s10096-014-2062-6.
- [15] 姚开虎, 赵顺英, 杨永弘. 儿童肺炎链球菌坏死性肺炎[J]. *中国循证儿科杂志*, 2007,2(6):449-454. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5501.2007.06.008.
- [16] Tan TQ, Mason EO, Wald ER, et al. Clinical characteristics of children with complicated pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae*[J]. *Pediatrics*, 2002, 110(1 Pt 1): 1-6.
- [17] Brueggemann AB, Peto TE, Crook DW, et al. Temporal and geographic stability of the serogroup-specific invasive disease potential of *Streptococcus pneumoniae* in children[J]. *J Infect Dis*, 2004,190(7):1203-1211. DOI: 10.1086/423820.
- [18] Rose MA, Christopoulou D, Myint TT, et al. The burden of invasive pneumococcal disease in children with underlying risk factors in North America and Europe[J]. *Int J Clin Pract*, 2014,68(1):8-19. DOI: 10.1111/ijcp.12234.
- [19] Hjuler T, Wohlfahrt J, Simonsen J, et al. Perinatal and crowding-related risk factors for invasive pneumococcal disease in infants and young children: a population-based case-control study[J]. *Clin Infect Dis*, 2007,44(8):1051-1056. DOI: 10.1086/512814.
- [20] Ampofo K, Bender J, Sheng X, et al. Seasonal invasive pneumococcal disease in children: role of preceding respiratory viral infection[J]. *Pediatrics*, 2008,122(2):229-237. DOI: 10.1542/peds.2007-3192.
- [21] Alanee SR, McGee L, Jackson D, et al. Association of serotypes of *Streptococcus pneumoniae* with disease severity and outcome in adults: an international study[J]. *Clin Infect Dis*, 2007,45(1):46-51. DOI: 10.1086/518538.
- [22] Oligbu G, Collins S, Sheppard CL, et al. Childhood deaths attributable to invasive pneumococcal disease in England and Wales, 2006-2014[J]. *Clin Infect Dis*, 2017, 65(2): 308-314. DOI: 10.1093/cid/cix310.
- [23] Olarte L, Barson WJ, Barson RM, et al. Impact of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on Pneumococcal Meningitis in US Children[J]. *Clin Infect Dis*, 2015, 61(5): 767-775. DOI: 10.1093/cid/civ368.
- [24] Ruiz-Contreras J, Picazo J, Casado-Flores J, et al. Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal meningitis in children[J]. *Vaccine*, 2017, 35(35 Pt B): 4646-4651. DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.06.070.
- [25] Hsu HE, Shutt KA, Moore MR, et al. Effect of pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal meningitis[J]. *N Engl J Med*, 2009,360(3):244-256. DOI: 10.1056/NEJMoa080836.
- [26] Arditi M, Mason EO, Bradley JS, et al. Three-year multicenter surveillance of pneumococcal meningitis in children: clinical characteristics, and outcome related to penicillin susceptibility and dexamethasone use[J]. *Pediatrics*, 1998,102(5):1087-1097.
- [27] 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.
- [28] Okike IO, Johnson AP, Henderson KL, et al. Incidence, etiology, and outcome of bacterial meningitis in infants aged < 90 days in the United Kingdom and Republic of Ireland: prospective, enhanced, national population-based surveillance [J]. *Clin Infect Dis*, 2014,59(10):e150-e157. DOI: 10.1093/cid/ciu514.
- [29] Gaschignard J, Levy C, Romain O, et al. Neonatal bacterial meningitis: 444 cases in 7 years[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2011, 30(3):212-217.
- [30] Anderson V, Bond L, Catroppa C, et al. Childhood bacterial meningitis: impact of age at illness and acute medical complications on long term outcome[J]. *J Int Neuropsychol Soc*, 1997,3(2):147-158.
- [31] Koomen I, Grobbee DE, Roord JJ, et al. Hearing loss at school age in survivors of bacterial meningitis: assessment, incidence, and prediction[J]. *Pediatrics*, 2003,112(5):1049-1053.
- [32] Feldman WE. Relation of concentrations of bacteria and bacterial antigen in cerebrospinal fluid to prognosis in patients with bacterial meningitis[J]. *N Engl J Med*, 1977, 296(8): 433-435. DOI: 10.1056/NEJM197702242960806.
- [33] Lebel MH, McCracken GH. Delayed cerebrospinal fluid sterilization and adverse outcome of bacterial meningitis in infants and children[J]. *Pediatrics*, 1989,83(2):161-167.
- [34] Casado-Flores J, Aristegui J, de Liria CR, et al. Clinical data and factors associated with poor outcome in pneumococcal meningitis[J]. *Eur J Pediatr*, 2006, 165(5): 285-289. DOI: 10.1007/s00431-005-0024-9.
- [35] 刘敏, 庞玉生, 石靖. 细菌性脑膜炎并脑积水的临床特点及危险因素[J]. *实用儿科临床杂志*, 2012,27(10):774-776. DOI: 10.3969/j.issn.1003-515X.2012.10.020.
- [36] Østergaard C, Konradsen HB, Samuelsson S. Clinical presentation and prognostic factors of *Streptococcus pneumoniae* meningitis according to the focus of infection[J]. *BMC Infect Dis*, 2005,5:93. DOI: 10.1186/1471-2334-5-93.
- [37] 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.
- [38] Kanegaye JT, Solimanzadeh P, Bradley JS. Lumbar puncture in pediatric bacterial meningitis: defining the time interval for recovery of cerebrospinal fluid pathogens after parenteral antibiotic pretreatment[J]. *Pediatrics*, 2001,108(5):1169-1174.
- [39] Oliveira CR, Morriss MC, Mistrot JG, et al. Brain magnetic resonance imaging of infants with bacterial meningitis[J]. *J Pediatr*, 2014, 165(1): 134-139. DOI: 10.1016/j.jpeds.2014.02.061.
- [40] Kornelisse RF, Westerbeek CM, Spoor AB, et al. Pneumococcal meningitis in children: prognostic indicators and outcome[J]. *Clin Infect Dis*, 1995,21(6):1390-1397.
- [41] Chandran A, Herbert H, Misurski D, et al. Long-term sequelae of childhood bacterial meningitis: an underappreciated problem[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2011, 30(1): 3-6. DOI: 10.1097/INF.0b013e3181ef25f7.
- [42] 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.
- [43] Murphy J, O' RS, 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.
- [44] Varghese R, Jayaraman R, Veeraraghavan 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.
- [45] American Academy of Pediatrics. Pneumococcal infections [M]//Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, et al. Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases, 30th ed. Chicago: American Academy of Pediatrics, 2015:626-638.
- [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. DOI: 10.16718/j.1009-7708.2017.05.001.
- [47] 王传清, 王爱敏, 俞蕙, 等. 2016 年儿童细菌耐药监测[J]. *中华儿科杂志*, 2018, 56(1): 29-33. DOI: 10.3760 / cma. j. issn.0578-1310.2018.01.008.
- [48] Lieberthal AS, Carroll AE, Chonmaitree T, et al. The diagnosis and management of acute otitis media[J]. *Pediatrics*, 2013,131(3):e964-999. DOI: 10.1542/peds.2012-3488.
- [49] 林立, 李昌崇. “儿童社区获得性肺炎管理指南(2013 修订)”解读[J]. *中华妇幼临床医学杂志: 电子版*, 2014,10(6): 728-732.
- [50] Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis[J]. *Clin Infect Dis*, 2004,39(9):1267-1284. DOI: 10.1086/425368.
- [51] 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(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.
- [52] Robinson CL. Advisory committee on immunization practices recommended immunization schedules for persons aged 0 through 18 years-United States, 2016[J]. *Am J Transplant*, 2016,16(6):1928-1929. DOI: 10.1111/ajt.13858.
- [53] Kong Y, Zhang W, Jiang Z, et al. Immunogenicity and safety of a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in Chinese healthy population aged >2 years: A randomized, double-blinded, active control, phase III trial[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2015,11(10):2425-2433. DOI: 10.1080/21645515.2015.1055429.

(收稿日期:2018-05-16)

(本文编辑:李伟)