

# 儿童流感嗜血杆菌流行病学及感染变化

郑文婷, 李渠北\*

重庆医科大学附属儿童医院呼吸中心, 儿科学重庆市重点实验室, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 重庆

收稿日期: 2023年3月9日; 录用日期: 2023年4月5日; 发布日期: 2023年4月14日

## 摘要

流感嗜血杆菌是一种儿童感染常见病原菌, 在开展疫苗接种之前, b型流感嗜血杆菌(Hib)是脑膜炎、儿童肺炎的重要病原体, 随着Hib疫苗在各地区覆盖率的增高, 流感嗜血杆菌的流行病学已经发生了变化, 以无荚膜不可分型流感嗜血杆菌(NTHi)为主, 并且由于流感嗜血杆菌的抗生素耐药性逐步增加, 对儿童仍是较重疾病负担。本文对儿童流感嗜血杆菌的相关研究进行综述, 总结其流行病学、感染现状及治疗的进展。

## 关键词

儿童, 流感嗜血杆菌, 流行病学, 疫苗接种, 综述

# Epidemiology and Infection Changes of Haemophilus Influenzae in Children

Wenting Zheng, Qubei Li\*

Department of Respiratory Medicine, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, Chongqing

Received: Mar. 9<sup>th</sup>, 2023; accepted: Apr. 5<sup>th</sup>, 2023; published: Apr. 14<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

Haemophilus influenzae (Hi) is a common pathogen of infection in children. Before vaccination, Haemophilus influenzae, especially Haemophilus influenzae type b (Hib), was an important cause of bacterial meningitis and pneumonia in children. With the increase of Hib vaccine coverage in

\*通讯作者。

various regions, the epidemiology of *Haemophilus influenzae* has changed, and now the nontypeable *H. influenzae* (NTHi) becomes the main strain. Additionally, due to the increasing of antibiotic resistance, *H. influenzae* is still a heavy disease burden for children. This article will review the epidemiology of *Haemophilus influenzae*, current infection status and treatment of *H. influenzae* in children.

## Keywords

Children, *Haemophilus Influenzae*, Epidemiology, Vaccination, Review

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

流感嗜血杆菌(*Hemophilus influenzae*, Hi)是引起儿童细菌性感染的常见病原体之一。正常条件下 Hi 在人类鼻咽部定植,但在抵抗力减低或局部微生态环境失衡的情况下易引起儿童急性化脓性感染,其中, b 型流感嗜血杆菌(Hib)甚至可导致脑膜炎、肺炎、脓毒血症、脊髓炎等多种严重侵袭性疾病,特别是引起脑膜炎时,往往病情重、进展快、死亡率高,对儿童健康造成了很大威胁。侵袭性流感嗜血杆菌疾病定义为从脑脊液、骨髓、胸腔积液、静脉血等无菌部位分离出流感嗜血杆菌的感染[1]。随着疫苗的研究进展以及疫苗被陆续引入国家免疫计划,一方面 Hib 引起的流感嗜血杆菌疾病发病率及重症率得到有效改善,但另一方面无荚膜不可分型流感嗜血杆菌(NTHi)逐渐成为优势菌株,在儿童及成人呼吸道感染中侵袭性流感嗜血杆菌疾病的检出率更高[1] [2] [3]。随着 Hi 近年来对抗生素的耐药性快速、大面积的提升,使当前抗感染形式更为严峻。

## 2. 微生物学

流感嗜血杆菌是一种革兰氏阴性杆菌,根据有无荚膜可分为有荚膜可分型流感嗜血杆菌(THi)和无荚膜不可分型流感嗜血杆菌(NTHi)。流感嗜血杆菌的分型菌株通过表达 6 种不同抗原的荚膜多糖又可分为 a、b、c、d、e、f 等 6 型,其中 b 型是毒力最强的毒株[4],疫苗问世前,约 95%的侵袭性 Hi 疾病是由 Hib 引起,肺炎和脑膜炎是其感染导致的两种主要临床疾病。Thi 血清型 a~f 的荚膜多糖通过在细菌表面施加强烈的排斥性负电荷,促进细菌对免疫调节及中性粒细胞吞噬作用的抵抗[5],其他重要的毒力因子包括非囊性细胞壁蛋白、类脂低聚糖以及免疫球蛋白 A(IgA)蛋白酶,IgA 蛋白酶可以通过裂解灭活 IgA1,增加细菌粘附于粘膜的能力[6] [7]。NTHi 有多种机制避免宿主防御机制的清除,在支气管中通过形成保护性结构生物膜、分泌免疫阻断剂如免疫球蛋白 A1 蛋白酶、生成还有高度保守的外膜脂蛋白如蛋白 D 和细胞壁脂寡糖等作用机制抑制纤毛功能,从而破坏支气管壁的结构[8] [9]。

## 3. 流行病学

流感嗜血杆菌在人的鼻咽部繁殖,主要宿主为婴幼儿,通过飞沫吸入和/或直接接触呼吸道分泌物传播,新生儿传播也可能通过羊水吸入或与生殖器分泌物接触传播[10]。1985 年 Hib 疫苗问世以后,监测证据表明 Hib 感染迅速下降[11],但是自疫苗引入后,侵袭性流感嗜血杆菌的流行毒株发生了较大改变,由非 b 型 Thi 和 NTHi 引起的侵袭性疾病比例快速上升[12] [13],尤其是 NTHi 已造成最大的流感嗜血杆

菌负担[14]。美国疾病控制和预防中心(CDC)对 4368 例侵袭性流感嗜血杆菌病例进行血清分型, 其占比从高到低分别是 NTHi (71.6%)、Hif (16.6%)、Hia (5.8%)、Hib (1.8%)等[1]。这与 Dworkin 等[3]在所有受检年龄组流感嗜血杆菌感染病例中发现 NTHi 占最大比例结果相同。在 5 岁以下儿童组中美国阿肯色州研究显示 NTHi 约占 62.5%侵袭性感染病例(年发病率约 17.3‰) [2]。我国川西地区一项前瞻性多中心研究显示在 2013~2014 年住院儿童中下呼吸道感染 Hi 菌株中 NTHi 高达(100%) [15], 贵阳市所有研究的流感嗜血杆菌分离株均为 NTHi [16]。这提示国内外 NTHi 已成为流感嗜血杆菌疾病中的优势菌株, 是导致侵袭性疾病的一个新负担。

## 4. 感染现状

### 4.1. 脑膜炎

在 20 世纪 80 年代引入疫苗前, 流感嗜血杆菌特别是 Hib 是多个国家导致儿童细菌性脑膜炎的最常见病原体, 也是全球婴儿死亡的主要原因之一, 3 月龄至 3 岁为好发年龄, 约有 75%的 Hib 脑膜炎病例发生在该年龄儿童中, 高收入国家 Hib 脑膜炎的病死率约为 5%~10% [17]。2014 年 CDC 报告 Hib 脑膜炎的死亡率为 3%~6%, 另外 15%~30%的幸存者将出现不同神经系统后遗症, 其中最常见的是神经性听力损害[18]。但最新评估显示自 1990 年至 2017 年间, 全球共 195 个国家和地区 5 岁以下脑膜炎死亡人数减少了 51% [19], 这说明自从各个国家陆续引入 Hib 疫苗以后, 关于流感嗜血杆菌引发的侵袭性脑膜炎的发病率及重症率显著降低。但是全球疾病负担尤其在发展中国家仍然不容忽视, Perk 等[20]报告在 2010~2019 年全球儿童 Hib 脑膜炎的年发病率为 1.13/10 万, 在 2019 年新型冠状病毒流行以前, 2020 年全球估计有 7645 例 Hib 脑膜炎和 857 例死亡病例。我国 2017 年一项关于 Hib 疾病负担的研究表明, 细菌性脑膜炎中由 Hib 引起的疾病比例为 27.32% [21]。伴随着疫苗的广泛接种, Hib 所致脑膜炎的发病率逐年降低, 但其他非 b 型 THi 导致的脑膜炎开始表现出较高的发病率和死亡率。Xirogianni, A. 2022 [22]报道了希腊 2003 年至 2020 年间共 108 例流感嗜血杆菌引起的脑膜炎病例中, Hi 的总体平均年报告发病率为 0.02/10 万, 其中 b 型血清型及非 b 型血清型感染所引起的脑膜炎年发病率分别为 0.02/10 万和 0.03/10 万, 在血清型病例中, Hib 仅占比 39.8%, 46.3%被鉴定为 NTHi, 0.9%和 2.8%被鉴定为 Hia 和 Hif。与此同时, 在意大利、爱尔兰和德国等多个欧洲国家中发现由 NTHi 和血清型 a、e 以及 f 导致的侵袭性疾病明显增加[4]。这些研究更揭示了 Hib 后疫苗时代流感嗜血杆菌感染引起的脑膜炎疾病趋势特别时血清型的流行变化。另一方面, Russo 2022 [23]的研究监测了 5 年巴西医院流感嗜血杆菌脑膜炎住院患者, 通过培养或逆转录聚合酶反应在血液和脑脊液中监测到 Hia, 尽管 83%的儿童有至少 1 剂 Hib 疫苗接种史, 但是仍有 16.6%患儿死于脑损伤和休克, 这提示非 b 型 THi 的重症及死亡率仍不容小觑。

### 4.2. 呼吸道感染

流感嗜血杆菌是呼吸道感染的主要原因之一, 特别是 NTHi 可导致儿童急性中耳炎(AOM)、鼻窦炎、社区获得性肺炎(CAP)等疾病[24], 有研究表明 NTHi 是影响成人慢性支气管炎和慢性阻塞性肺疾病(COPD)的重要因素[9]。

Hi 是定植于鼻咽部的常见机会致病菌, 容易引起儿童上呼吸道感染, 其中最易导致儿童中耳炎的发生, 可能引起患儿慢性持续性感染或听力损害[8]。Paker 等[25]发现以色列北部 20 年来 Hi 导致的儿童中耳炎患病率不断上升, Hi 目前已成为中耳炎最常见细菌。NTHi 为其中最常见菌株, 据统计, NTHi 占全年龄组 AOM 发作的 20%~30% [9], 在儿童 AOM 中占比 44%~59% [26], NTHi 不仅在 AOM 复发病例中占有更高百分比, 并且已成为持续性 AOM 及难治性 AOM 的主要原因[27] [28], 考虑与 NTHi 在儿童中耳形成生物膜有关[29]。此外, 约三分之一的急性或慢性鼻窦炎也是由 NTHi 引起[9]。

Yang 等[21]共纳入了中国 14 个省的 15783 名儿童的 27 项研究, 显示我国健康儿童中 Hib 的携带率为 5.87%。急性下呼吸道感染中由 Hib 引起的疾病的比例为 4.06%。Hi 为条件致病菌, 大多在鼻咽部定植, 但研究表明流感嗜血杆菌鼻咽携带与临床肺炎之间存在正相关[30]。全球疾病负担(global burden of disease, GBD) [19]估计, 肺炎球菌肺炎、呼吸道合胞病毒肺炎、b 型流感嗜血杆菌肺炎和流感是 2017 年 5 岁以下儿童下呼吸道感染死亡的主要原因。1990 年至 2017 年间, 5 岁以下儿童的下呼吸道感染总死亡人数减少了 36.4%, b 型流感嗜血杆菌肺炎的死亡人数减少 82.5%。虽然死亡人数较前有所下降, 但其死亡率仍然比结核病高出 10 倍以上。据统计, 2015 年在 5 岁以下儿童中, 全球约有 34 万严重 Hib 感染病例, 其中大多数(76%)表现为肺炎, 2.96 万例死亡归因于 Hib 感染[31]。因此在全球疾病负担中, Hi 导致呼吸道感染从而引发的死亡仍然是儿童需要重点关注的问题。在我国, Hi 所致下呼吸道感染疾病负担仍不可小看, 龙煜雯等[32]纳入 2017~2019 年在 748 例重症 CAP 患儿中发现细菌感染致病菌检出率首位为流感嗜血杆菌, 其次为金黄色葡萄球菌、肺炎链球菌等, 而在 3 岁以下年龄段, Hi 占比最高。

## 5. 治疗

据报道, 全世界 Hi 菌株的抗药性不断增加, 出现了多个[24]甚至广泛耐药菌株, 这使得在过去 20 年里针对 Hi 感染所使用的一线抗生素选择发生了变化。2013 年我国社区获得性肺炎(CAP)管理指南推荐 Hi 感染首选阿莫西林/克拉维酸、氨苄西林/舒巴坦或阿莫西林/舒巴坦, 第 2~3 代头孢菌素或大环内酯类作为备选治疗[33]。但是随着抗菌药物的广泛使用, Hi 对这些药物的耐药性逐年增高。我国细菌耐药监测(CHINET)显示 2014 至 2019 年五年间, Hi 对氨苄西林、氨苄西林/舒巴坦、头孢克洛、头孢呋辛及阿奇霉素的耐药率均有所上升, 其中氨苄西林耐药率从 48.1%升至 69.0% [34]。另一方面, 不同地区的菌株耐药性存在一定差异, 龙煜雯等纳入重庆地区 2017~2019 年共 150 株流感嗜血杆菌, 提示对氨苄西林耐药率达 96.0%, 对阿莫西林/棒酸、头孢克洛、头孢呋辛等耐药率均在 50%以上, 对头孢噻肟耐药率为 16.0% [32]。目前我国 2019 年流感嗜血杆菌诊治指南建议使用第三代头孢菌素(如头孢曲松或头孢噻肟)对疑似人流感嗜血杆菌或侵袭性疾病进行经验性治疗[35]。

研究显示 Hi 的抗生素耐药性可能主要与如下两种耐药机制有关: 1 是 Hi 通过产生  $\beta$ -内酰胺酶水解氨苄西林使其失活, 2 是 Hi 基因位点突变引起青霉素结合蛋白空间构象改变使其对氨苄西林亲和力下降 [36]。秦惠宏等[37]从儿童呼吸道分离 141 株流感嗜血杆菌中  $\beta$  内酰胺酶检出率(40.4%), 氨苄西林耐药率(53.2%),  $\beta$  内酰胺酶阳性氨苄西林耐药菌株检出率(12.8%), 头孢呋辛耐药率(32.6%), 阿奇霉素非敏率(30.5%)。这提示氨苄西林耐药率高, 不建议作为治疗流感嗜血杆菌感染首选药物, 头孢呋辛的耐药率和阿奇霉素的非敏率升高, 可能与儿科抗生素使用的局限性有关。因此进行细菌耐药性监测, 对及时了解病原菌的流行病学分布及耐药性变迁, 指导临床合理使用抗菌药物, 减少耐药菌的传播具有积极意义。

## 6. 疫苗进展

b 型流感嗜血杆菌结合疫苗已成为降低 Hib 侵袭性疾病发病率、严重程度和死亡率的有效工具[38]。截至 2014 年底, Hib 疫苗已在 192 个国家推行, 全球覆盖率约为 56%。在美洲区, 估计覆盖率达到 90%, 而在西太平洋区和东南亚区仅分别达到 21%和 30%, 各地区之间差异较大[39]。Hib 疫苗在我国尚未纳入国家免疫计划, 属于自费、自愿接种的第二类疫苗, 确切的接种率目前尚且无法掌握, 李文敏[39]的一项关于 Hib 疫苗接种率的 meta 研究提示我国 Hib 疫苗总合并接种率约为 55.9%。受地域经济因素等影响, 不同地区间 Hib 疫苗接种率差异较大, 东部地区 Hib 疫苗接种率(62.9%)明显高于中西部地区(48.1%)。目前所有获准用于预防 Hib 疾病的疫苗都是结合疫苗, 但由于这些疫苗包括载体蛋白、化学结合方法、多糖含量及其佐剂的不同, 他们的免疫特性略有差异[10]。白喉类毒素、破伤风类毒素、无毒力的白喉毒素



突变体和 B 群脑膜炎耐瑟球菌(Nm)是目前已批准的 4 种 Hib 疫苗载体蛋白外膜蛋白复合物。Hib 疫苗的免疫程序按照疫苗生产商的说明, 初次免疫应在 6 月龄前完成[40]。

尽管高效的 Hib 疫苗预防了 Hib 感染, 但该疫苗对非 b 型 THi 和 NTHi 引发的感染没有保护作用, 目前 NTHi 是儿童呼吸道感染包括急性中耳炎、肺炎等疾病的主要原因之一, 科学家们一直在探索潜在的 NTHi 疫苗, 但是由于 NTHi 的表面蛋白在不同菌株间表现出高度变异性, 所以收效甚微[4]。目前可用的一种 NTHi 疫苗是 PHiD CV10, 仅在加拿大及欧洲接种, 对于 NTHi 所致中耳炎的保护效力仅为 35.3% [41], 效果需要进一步研究证实。在 NTHi 在世界范围内传播流行的大背景下, 仍需要设计及开发针对这些菌株的有效疫苗。

## 7. 小结与展望

在 20 世纪 90 年代以前, 流感嗜血杆菌感染尤其是 b 型流感嗜血杆菌感染是 5 岁以下儿童细菌性脑膜炎、肺炎以及其他侵袭性感染的主要致病菌之一。由于将 Hib 疫苗纳入常规免疫计划并保持高疫苗覆盖率, Hib 疾病发病率明显下降, 但是 Hib 疾病负担仍然较重, 不仅如此国内外研究发现不可分型流感嗜血杆菌正在逐渐成为流行菌株, 在我国部分地区 NTHi 已经成为该地区 Hi 感染中绝对优势菌株。并且随着 Hi 抗生素耐药率不断增加, 这对流感嗜血杆菌感染的诊治带来了新的挑战。监测流感嗜血杆菌疾病的负担、流行病学变化对指定有针对性地公共卫生预防策略至关重要, 因此需要进行持续监测流感嗜血杆菌感染变化。

## 参考文献

- [1] Soeters, H.M., Blain, A., Pondo, T., et al. (2018) Current Epidemiology and Trends in Invasive *Haemophilus influenzae* Disease-United States, 2009-2015. *Clinical Infectious Diseases*, **67**, 881-889. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy187>
- [2] O'neill, J.M., St Geme, J.W., Cutter, D., et al. (2003) Invasive Disease Due to Nontypeable *Haemophilus influenzae* among Children in Arkansas. *Journal of Clinical Microbiology*, **41**, 3064-3069. <https://doi.org/10.1128/JCM.41.7.3064-3069.2003>
- [3] Dworkin, M.S., Park, L. and Borchartd, S.M. (2007) The Changing Epidemiology of Invasive *Haemophilus influenzae* Disease, Especially in Persons > or = 65 Years Old. *Clinical Infectious Diseases*, **44**, 810-816. <https://doi.org/10.1086/511861>
- [4] Gilsdorf, J.R. (2015) What the Pediatrician Should Know about Non-Typeable *Haemophilus influenzae*. *Journal of Infection*, **71**, S10-S14. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2015.04.014>
- [5] Inzana, T.J. (1990) Capsules and Virulence in the HAP Group of Bacteria. *Canadian Journal of Veterinary Research*, **54**, S22-S27.
- [6] Wen, S., Feng, D., Chen, D., et al. (2020) Molecular Epidemiology and Evolution of *Haemophilus influenzae*. *Infection, Genetics and Evolution*, **80**, Article ID: 104205. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104205>
- [7] Langereis, J.D. and Jonge, M. (2020) Unraveling *Haemophilus influenzae* Virulence Mechanisms Enable Discovery of New Targets for Antimicrobials and Vaccines. *Current Opinion in Infectious Diseases*, **33**, 231-237. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000645>
- [8] Osman, K.L., Jefferies, J.M., Woelk, C.H., et al. (2018) The Adhesins of Non-Typeable *Haemophilus influenzae*. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, **16**, 187-196. <https://doi.org/10.1080/14787210.2018.1438263>
- [9] Behrouzi, A., Vaziri, F., Rahimi-Jamnani, F., et al. (2017) Vaccine Candidates against Nontypeable *Haemophilus influenzae*: A Review. *Iranian Biomedical Journal*, **21**, 69-76. <https://doi.org/10.18869/acadpub.ijb.21.2.69>
- [10] (2013) *Haemophilus influenzae* Type b (Hib) Vaccination Position Paper—July 2013. *The Weekly Epidemiological Record*, **88**, 413-426.
- [11] Gessner, B.D. and Adegbola, R. (2008) The Impact of Vaccines on Pneumonia: Key Lessons from *Haemophilus influenzae* Type b Conjugate Vaccines. *Vaccine*, **26**, B3-B8. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2008.04.013>
- [12] Eldere, J.V., Slack, M., Ladhani, S., et al. (2014) Non-Typeable *Haemophilus influenzae*, an Under-Recognised Pathogen. *The Lancet Infectious Diseases*, **14**, 1281-1292.
- [13] Tsang, R.S., Bruce, M.G., Lem, M., et al. (2014) A Review of Invasive *Haemophilus influenzae* Disease in the Indi-

- genous Populations of North America. *Epidemiology & Infection*, **142**, 1344-1354. <https://doi.org/10.1017/S0950268814000405>
- [14] Brown, N.E., Blain, A.E., Burzlaff, K., *et al.* (2021) Racial Disparities in Invasive *Haemophilus influenzae* Disease—United States, 2008–2017. *Clinical Infectious Diseases*, **73**, 1617–1624. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab449>
- [15] 胡俊, 王晓蕾, 艾涛, 谢晓平, 刘小芸, 刘华伟, 杨莉莉, 李桦, 杨涛毅, 张彤, 张砺, 杨钊, 邓全敏. 下呼吸道感染住院患儿流感嗜血杆菌感染前瞻性多中心流行病学研究[J]. 中华儿科杂志, 2016, 54(2): 119-125.
- [16] Zhou, Y., Wang, Y., Cheng, J., *et al.* (2022) Molecular Epidemiology and Antimicrobial Resistance of *Haemophilus influenzae* in Guiyang, Guizhou, China. *Frontiers in Public Health*, **10**, Article ID: 947051. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.947051>
- [17] Slack, M.P.E. (2021) Long Term Impact of Conjugate Vaccines on *Haemophilus influenzae* Meningitis: Narrative Review. *Microorganisms*, **9**, 886. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9050886>
- [18] Briere, E.C., Rubin, L., Moro, P.L., *et al.* (2014) Prevention and Control of *Haemophilus influenzae* Type b Disease: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recommendations and Reports*, **63**, 1-14.
- [19] (2018) Global, Regional, and National Age-Sex-Specific Mortality for 282 Causes of Death in 195 Countries and Territories, 1980–2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*, **392**, 1736–1788.
- [20] Park, J.J., Narayanan, S., Tiefenbach, J., *et al.* (2022) Estimating the Global and Regional Burden of Meningitis in Children Caused by *Haemophilus influenzae* Type b: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Global Health*, **12**, Article No. 04014. <https://doi.org/10.7189/jogh.12.04014>
- [21] Yang, Y., Pan, X., Cheng, W., *et al.* (2017) *Haemophilus influenzae* Type b Carriage and Burden of Its Related Diseases in Chinese Children: Systematic Review and Meta-Analysis. *Vaccine*, **35**, 6275–6282. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.09.057>
- [22] Xirogianni, A., Georgakopoulou, T., Patsourakos, V., *et al.* (2022) Impact of a Single-Tube PCR Assay for the Detection of *Haemophilus influenzae* Serotypes a, c, d, e and f on the Epidemiological Surveillance in Greece. *Microorganisms*, **10**, 1367. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10071367>
- [23] Russo, D.O., Torres, B.R., Romanelli, R., *et al.* (2022) *Haemophilus influenzae* Serotype a as a Cause of Meningitis in Children in Brazil. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, **41**, 108–111. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000003391>
- [24] Van Eldere, J., Slack, M.P., Ladhani, S., *et al.* (2014) Non-Typeable *Haemophilus influenzae*, an Under-Recognised Pathogen. *The Lancet Infectious Diseases*, **14**, 1281–1292. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70734-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70734-0)
- [25] Paker, M., Pichkhadze, E., Miron, D., *et al.* (2022) Two Decades of Otitis Media in Northern Israel: Changing Trends in the Offending Bacteria and Antibiotic Susceptibility. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, **152**, Article ID: 110940. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2021.110940>
- [26] Grubb, M.S. and Spaugh, D.C. (2010) Microbiology of Acute Otitis Media, Puget Sound Region, 2005–2009. *Clinical Pediatrics (Phila)*, **49**, 727–730. <https://doi.org/10.1177/0009922810361365>
- [27] Block, S.L., Hedrick, J., Harrison, C.J., *et al.* (2004) Community-Wide Vaccination with the Heptavalent Pneumococcal Conjugate Significantly Alters the Microbiology of Acute Otitis Media. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, **23**, 829–833. <https://doi.org/10.1097/01.inf.0000136868.91756.80>
- [28] Arguedas, A., Sher, L., Lopez, E., *et al.* (2003) Open Label, Multicenter Study of Gatifloxacin Treatment of Recurrent Otitis Media and Acute Otitis Media Treatment Failure. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, **22**, 949–956. <https://doi.org/10.1097/01.inf.0000095193.42502.d1>
- [29] Vermeë, Q., Cohen, R., Hays, C., *et al.* (2019) Biofilm Production by *Haemophilus influenzae* and *Streptococcus pneumoniae* Isolated from the Nasopharynx of Children with Acute Otitis Media. *BMC Infectious Diseases*, **19**, Article No. 44. <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3657-9>
- [30] Martens, L., Kaboré, B., Post, A., *et al.* (2022) Nasopharyngeal Colonisation Dynamics of Bacterial Pathogens in Patients with Fever in Rural Burkina Faso: An Observational Study. *BMC Infectious Diseases*, **22**, Article No. 15. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06996-7>
- [31] Wahl, B., O'Brien, K.L., Greenbaum, A., *et al.* (2018) Burden of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* Type b Disease in Children in the Era of Conjugate Vaccines: Global, Regional, and National Estimates for 2000–15. *The Lancet Global Health*, **6**, e744–e757. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(18\)30247-X](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30247-X)
- [32] 龙煜雯, 陈运芳, 罗意. 重庆地区 748 例儿童重症社区获得性肺炎病原学特点及耐药性分析[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(2): 189-193.
- [33] 李昌崇, 尚云晓, 沈叙庄, 陈志敏, 赵顺英. 儿童社区获得性肺炎管理指南(2013 修订) (下) [J]. 中华儿科杂志, 2013, 51(11): 856–862.

- [34] 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): 15-31.
- [35] 中华医学会儿科学分会感染学组, 中国儿童感染性疾病病原学及细菌耐药监测协作组, 中华儿科杂志编辑委员会. 儿童流感嗜血杆菌感染诊断及治疗专家建议[J]. 中华儿科杂志, 2019, 57(9): 663-668.
- [36] Ubukata, K., Shibasaki, Y., Yamamoto, K., *et al.* (2001) Association of Amino Acid Substitutions in Penicillin-Binding Protein 3 with  $\beta$ -Lactam Resistance in  $\beta$ -Lactamase-Negative Ampicillin-Resistant *Haemophilus influenzae*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **45**, 1693-1699. <https://doi.org/10.1128/AAC.45.6.1693-1699.2001>
- [37] 秦惠宏, 王春, 潘芬, 刘昌顺, 赵克温, 张泓. 儿童呼吸道分离流感嗜血杆菌的耐药性和基因分型[J]. 中国感染与化疗杂志, 2017, 17(5): 532-537. <https://doi.org/10.16718/j.1009-7708.2017.05.009>
- [38] Bhutta, Z.A., Das, J.K., Walker, N., *et al.* (2013) Interventions to Address Deaths from Childhood Pneumonia and Diarrhoea Equitably: What Works and at What Cost? *The Lancet*, **381**, 1417-1429. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60648-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60648-0)
- [39] 李文敏, 尹刚, 孔玉梅, 汪琼. 我国儿童 b 型流感嗜血杆菌(Hib)疫苗接种率的 meta 分析[J]. 中国卫生统计, 2017, 34(1): 69-73.
- [40] 刁连东, 徐爱强. A、C 群脑膜炎球菌-b 型流感嗜血杆菌结合疫苗: 一种新联合疫苗应用策略的综述[J]. 中华预防医学杂志, 2014, 48(12): 1118-1122.
- [41] Prymula, R., Peeters, P., Chrobok, V., *et al.* (2006) Pneumococcal Capsular Polysaccharides Conjugated to Protein D for Prevention of Acute Otitis Media Caused by both *Streptococcus pneumoniae* and Non-Typable *Haemophilus influenzae*: A Randomised Double-Blind Efficacy Study. *The Lancet*, **367**, 740-748. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68304-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68304-9)