

肺炎球菌社区获得性肺炎相关心血管并发症的研究进展

赵育周¹, 赵萌¹, 赵志娟¹, 刘禹¹, 任小平²

¹西安医学院, 陕西 西安

²陕西省人民医院, 陕西 西安

收稿日期: 2022年6月4日; 录用日期: 2022年6月28日; 发布日期: 2022年7月5日

摘要

社区获得性肺炎的发病率(**community-acquired pneumonia, CAP**)和死亡率居高不下, 是全球性健康问题。有相关文献报道CAP患者患心血管事件的风险逐年升高。其中包括心律失常的发生、新发的心力衰竭/急性心肌梗死或心力衰竭/心肌梗死恶化。有研究确定了肺炎链球菌导致心血管事件(**cardiovascular events, CVE**)的一些机制, 这些心血管事件的发生与患者的临床预后及长期死亡率有着密切关系, 本研究拟就肺炎球菌CAP患者发生心血管事件的相关进展及治疗进行综述。

关键词

肺炎球菌, 社区获得性肺炎, 溶血素, 心血管并发症

Research Advances in Pneumococcal Community-Acquired Pneumonia-Related Cardiovascular Complications

Yuzhou Zhao¹, Meng Zhao¹, Zhijuan Zhao¹, Yu Liu¹, Xiaoping Ren²

¹Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

²Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: Jun. 4th, 2022; accepted: Jun. 28th, 2022; published: Jul. 5th, 2022

Abstract

The incidence and mortality of community-acquired pneumonia (CAP) are high, which is a global

文章引用: 赵育周, 赵萌, 赵志娟, 刘禹, 任小平. 肺炎球菌社区获得性肺炎相关心血管并发症的研究进展[J]. 临床医学进展, 2022, 12(7): 6083-6089. DOI: 10.12677/acm.2022.127877

health problem. It has been reported that the risk of cardiovascular events in patients with CAP increases year by year. These include the occurrence of arrhythmias, new heart failure/acute myocardial infarction or heart failure/myocardial infarction deterioration. Some studies have confirmed some mechanisms of cardiovascular events caused by *Streptococcus pneumoniae*. The occurrence of these cardiovascular events is closely related to the clinical prognosis and long-term mortality. This study is to review the progress and treatment of cardiovascular events in patients with pneumococcal CAP.

Keywords

Pneumococcus, Community-Acquired Pneumonia, Hemolysin, Cardiovascular Complications

Copyright © 2022 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

CAP 在全球范围内仍具有高发病率和高死亡率的特点。CAP 的微生物病原学存在地域差异,肺炎球菌仍然是美国约 10%~15% 的 CAP 住院的原因[1]。尽管多年来对于 CAP 的诊疗进行积极的研究并取得一定进展,但 CAP 仍常伴有严重的并发症、高昂的医疗费用和高死亡率的特点[2]。许多因素被描述为长期死亡率的明显预测因素,其中突出的预测因素是心血管并发症的发生,CAP 患者尤其是住院患者常见心脏并发症,包括急性心肌梗死(AMI)、新的或恶化的心律失常以及新的或恶化的心力衰竭;这些并发症与短期和长期死亡率均相关[3]。

2. 肺炎球菌 CAP 的心血管的发病率、并发症及死亡率

现在普遍认为,心血管事件(CVE)是 CAP 最重要、最常见的并发症之一,发生率高达 30%,并与显著的死亡率相关[4] [5]。目前大多数指出呼吸道感染与急性心肌梗死短期风险增加相关的研究都是基于肌钙蛋白升高和/或心电图改变,在感染期间接受超声心动图检查的患者中,有 35% 的患者的室功能受损[6]。CAP 相关心血管事件除深静脉血栓形成和中风外,大多数心血管并发症涉及心脏,定义心脏事件为以下任何一种:心律失常(新发心律失常或先前存在的心律失常恶化)、充血性心力衰竭(新发心力衰竭或既往心力衰竭恶化)、心肌梗死[7]。Musher 等人记录了近 20%肺炎球菌 CAP 病例的心脏事件,研究表明 CAP 相关心血管事件在老年患者、患有较严重肺炎者和既往曾患心血管疾病者中更为常见[8]。这些事件大多发生在患病的第一周内,其中约有 50%是在发病的最早的 24 小时内发生的[7]。CAP 患者发生的这些心脏并发症的重要性得到了强调,有数据研究证明,在 1182 名因 CAP 住院的患者中,有 380 例(32.3%)患者发生院内心血管事件,其中心衰 281 例(23.8%),房颤 109 例(9.2%),心肌梗死 89 例(8%),缺血性卒中 11 例(0.9%),深静脉血栓 1 例(2.4%),死于心血管疾病 28 例(2.4%)。103 例(8.7%)患者在入院后 30 天死亡,因为它们不仅与 CAP 相关的 30 天死亡率增加 5 倍有关[3],而且与死亡率增加和 CVE 风险增加有关,即使在出院后的长期随访中也是如此。最近的一项研究评估了 4988 名 CAP 患者(包括住院和门诊患者)的心力衰竭风险,这些患者是前瞻性招募的,并根据年龄、性别和治疗环境与多达 5 名无肺炎或心力衰竭的成人患者进行匹配,作为对照。在中位数为 9.9 年的时间里,共有 11.9%的既往有 CAP 病史的患者发生了偶发性心力衰竭,而对照组无肺炎或心力衰竭的成人患者仅为 7.4% [9]。与年轻患者相比,65 岁以上的 CAP 患者发生心力衰竭的风险更高;尽管如此,即使在较年轻的案例中这些作者不仅强调了筛

查的必要性,还制定了预防性策略,以修改 CAP 患者心脏事件的危险因素,而且还考虑接种疫苗以预防肺炎球菌和流感等病原体,以预防 CAP [10]。

3. 肺炎球菌 CAP 心肌损伤的机制

目前 CAP 患者发生心脏并发症的机制研究方面已经取得进展,这些研究大多集中在与肺炎球菌感染相关的这些并发症的发病机制上。

3.1. 肺炎球菌心脏微病变

研究表明,在非人类灵长类动物模型中,肺炎球菌被证实侵入心肌,通过坏死和凋亡的机制导致部分的心肌细胞死亡,并导致心功能衰竭,而后的抗生素治疗则导致瘢痕形成[11]。在这些感染细菌性肺炎球菌的实验动物模型中,心肌内出现充满肺炎球菌的微病变,但其中并没有浸润的免疫或炎症细胞。在死于侵袭性肺炎球菌疾病的人类中也发现了类似的微病变,但可能由于急性疾病期间的抗生素治疗,这些病变中没有细菌。形成这些微小病变所需的因素包括肺炎球菌成孔毒素、肺炎球菌溶血素(Pneumolysin, PLY),以及细菌移位到心脏,这需要肺炎球菌黏附受体,胆碱结合蛋白 A (CbpA),以及宿主配体的层粘连蛋白受体和血小板活化受体(PAFR)。在给予抗生素治疗的这些实验动物模型中,发现这些病变逐步形成免疫细胞浸润、胶原沉积并伴有瘢痕形成。这一研究表明,心脏瘢痕组织的形成可能不仅是肺炎球菌感染后的短期影响,也是长期心脏事件的病因[12]。

3.2. 肺炎球菌溶血素间接促炎及促血栓形成作用

除上述肺炎球菌溶血素的作用可直接导致心肌细胞死亡之外,肺炎球菌溶血素已被证明可通过坏死性凋亡杀死浸润的巨噬细胞,这可能是微病变中免疫和炎症细胞较少的原因。肺炎球菌溶血素除了这些直接作用外,还具有间接促炎/促血栓形成的潜在作用,这可能与心脏损伤和功能障碍的发病机制有关。Cangemi 等人证明 CAP 患者体内可能出现血小板活化[13],血小板在急性心血管事件中是关键细胞,感染肺炎球菌患者形成血栓风险的增加可能与血小板高反应性有关。在发生心肌梗死的肺炎球菌患者中出现血小板活化及血清标志物增加,这表明血小板活化可能与心肌梗死的发生有关。有研究也表明,与对照组相比,每天服用 100mg 阿司匹林的 CAP 患者心肌梗死发病率差异并无统计学意义[14]。实验动物模型研究表明,血小板在肺炎球菌的刺激下直接诱导血小板活化和高反应性,实验证明在体外肺炎球菌可直接激活模型猪的洗涤血小板。肺炎球菌除了通过与整合素 α IIb β 3、血小板的 Toll 样受体(TLR)-2, Fc γ RIIA 的结合直接激活血小板外,也可通过 PLY 诱导血小板和中性粒细胞的促炎及促血栓形成作用,也间接导致肺炎球菌患者心肌细胞损伤[15] [16]。研究证明,中性粒细胞暴露于纯化肺炎球菌溶血素中,引起聚集,激活血小板激活受体,也可在体外介导中性粒细胞和血小板的异型聚集。在这中性粒细胞胞外诱捕网(neutrophil extracellular traps, NET)的作用下介导心血管事件的发生。通过重要的中性粒细胞增生过程诱导中性粒细胞胞外陷阱(NET)的形成,形成涉及中性粒细胞将解聚的核小体和颗粒衍生蛋白挤出到细胞外环境中,这一过程通过诱捕血源性病原体促进血管内宿主固有免疫反应。然而,如果过度和控制不当,NETosis 的过程可能会通过以下机制产生冠状动脉血栓而引起急性心血管事件的发生[17]。NET 表达的组织因子结合和活化血小板,激活内在凝血系统,进一步使内源性抗凝血因子失活,从而促进血栓的形成。NET 激活动静脉血管内凝血系统后,导致血栓脱落和动脉直接闭塞的风险,进一步的导致心肌缺血、心肌梗死等相关急性心血管事件的发生[16] [18]。

4. 肺炎球菌 CAP 及心血管事件的潜在辅助治疗

肺炎球菌溶血素直接介导的心肌细胞毒性和间接促炎及形成血栓作用,导致心肌细胞损伤和功能障

碍是心血管事件发生的一个重要死亡因素, 尽管已经进行了早期充分的抗菌药物治疗, 但 CAP 的死亡率仍然非常高。在严重感染的情况下辅助治疗可能是重要的, 其中抗血小板聚集、糖皮质激素、他汀类等药物的治疗, 在减轻与 CAP 相关的心血管并发症方面发挥重要作用。

4.1. 抗血小板的治疗

一个例子是抗血小板药物的使用, 尽管目前在这一领域进行的研究有限, 但仍有许多抗血小板药物可用。Cangemi 等人最初的研究没有显示出每天服用 100 毫克阿司匹林对降低急性心肌梗死(AMI)发生率有明显的益处[14]。然而, 同样的研究人员却表明, 与没有服用阿司匹林的人相比, 老年人长期使用阿司匹林与 CAP 住院患者的 30 天死亡率和非致命性心血管事件的发生率降低有关。研究还表明, 在 CAP 并发感染性休克的患者中, 小剂量阿司匹林(100 毫克/天)和大环内酯类抗生素的联合使用与提高存活率有关。作者将此归因于这两种药物的抗炎治疗, 以及与阿司匹林治疗相关的急性心血管事件的减少, 一项多中心、前瞻性、随机研究证明, 与对照组相比, 服用阿司匹林(每天 300 毫克阿司匹林, 持续一个月)的 CAP 患者急性冠脉综合征的发生率和心血管死亡率降低[19]。作者认为 Cangemi 等人的实验没有显示出抗血小板对降低急性心肌梗死(AMI)发生率有明显益处, 可能与 CAP 导致的心血管事件发病早期未能给予抗血小板药物负荷剂量(300 mg)有关, 也可能与未长期口服使用阿司匹林而使药物血浆浓度未达到稳定有关, 在多中心随机研究也证明了, 给予 CAP 患者一个月负荷剂量的阿司匹林可以降低心血管事件发生, 而老年人长期预防性使用小剂量阿司匹林(100 毫克/天), 药物血浆浓度达到稳定, 可以有效的降低心血管事件发生, 从而降低 CAP 导致的心血管事件发生的严重程度, 关于目前抗血小板治疗的建议, 在这种情况下仍然需要进一步的对照、明确的干预试验。

4.2. 他汀类药物的辅助作用

汀类药物也被证明可以减轻肺炎球菌成孔毒素的有害作用。他汀类药物抑制酶的活性可以导致异戊二烯和胆固醇类的合成减少。胆固醇合成减少, 会导致免疫细胞质膜上和炎性细胞的胆固醇减少, 从而减轻胆固醇结合成孔毒素的细胞毒性及促炎活性[20] [21]; Brassard [22]等通过分析英国临床实践研究数据库中 1997~2010 年诊断为流感样疾病的患者(≥ 30 岁)的数据, 包括 5181 名使用他汀类药物的患者与匹配的 5181 名非使用患者, 研究表明, 长期使用他汀类药物可以降低 CAP 的发病率, 并减少 CAP 的患者的死亡率。

4.3. 抗生素的应用

在重症 CAP 患者中, 大环内酯类药物与 β -内酰胺类药物联合使用的抗生素治疗经常被证明比单独使用 β -内酰胺类药物甚至氟喹诺酮类药物治疗效果更好[23]。添加大环内酯类药物具有益处的原因尚不清楚, 但已有文献证明大环内酯类化合物具有抗炎/免疫调节活性。此外, 与 β -内酰胺类抗生素不同的是, 有学者证明了大环内酯类化合物(通过其对蛋白质合成的影响)对肺炎球菌产生的肺溶菌素有抑制作用, 大环内酯类化合物(通过其对蛋白质合成的影响)对肺炎球菌产生的肺溶菌素有抑制作用, 即使在亚抑制浓度和大环内酯类抗药性的情况下, 也能抑制细菌的释放, 从而促进肺炎球菌的肺溶菌素的释放。这些效应可能支持大环内酯类药物作为 β -内酰胺类抗生素的辅助物的好处[24]。

4.4. 糖皮质激素的应用

疾病期间下丘脑 - 垂体 - 肾上腺(HPA)轴的适当激活对生存至关重要, 反映了应激水平。基线皮质醇水平下降与 CAP 患者的严重程度和预后密切相关[25]。有研究表明糖皮质激素应用减少了临床治愈时间、住院和 ICU 住院时间、呼吸衰竭或休克的发生以及肺炎其他并发症的发生率[26]。因此, 皮质类固醇替代

疗法逐渐应用于 CAP 患者的治疗。然而与此同时,糖皮质激素的强烈负性副作用引发的相关并发症,如过度感染、高血糖、消化道出血等[2]。目前,更多研究倾向于激素的治疗对 CAP 患者有利。但激素治疗的具体使用方案仍有争议。更多的证据表明,应用去氢可的松 50 mg 口服 7 天或甲泼尼龙琥珀酸钠 1 mg/kg/d 静脉推注 5 天临床获益较大。目前认为, CAP 患者,一般要持续 5~7 天的激素治疗。在非重症 CAP 患者,给予口服或静脉小剂量激素均可,重症 CAP 患者可给静脉给与甲强龙治疗(≤ 86 mg/d) [27]。也有研究表明急性应激反应涉及糖皮质激素途径和肾上腺素能系统的激活,导致心动过速、心肌耗氧量增加,并可能增强血小板聚集,这可能转化为急性心肌梗死,从而可能提高短期死亡率[24]。Ceccato 等人通过糖皮质激素联合抗生素治疗组与单用抗生素治疗对比。结果表明,激素联合抗生素治疗对重症 CAP 患者的治疗无显著性影响[28]综上所述,糖皮质激素的应用在 CAP 患者并发急性心血管的治疗上仍需进一步最验证。

4.5. 新型药物的开发

另外,实验证明, CDC-多价螯合脂质、CAL02 脂质体等非抗生素脂质体药物可中和肺炎球菌溶血素,提高抗生素疗效,显著减轻肺炎球菌溶血素对心肌细胞的损伤[29],肺炎球菌溶血素中和单克隆抗体(monoclonal antibodies, MAbs)的靶向免疫疗法也可作为一种非抗生素辅助手段,通过中和毒力因子和细菌毒素,从而减弱细菌或杀死细菌[16] [30]。有实验表明,经鼻腔用致死剂量肺炎球菌感染实验组小鼠,给予实验组小鼠肺炎球菌溶血素中和单克隆抗体后,实验组小鼠的平均存活时间较对照组明显增加。这也表明肺炎球菌溶血素中和单克隆抗体可作为一种新的辅助治疗策略[31]。

5. 疫苗接种

世界卫生组织认为,进行有效的预防接种是对肺炎球菌获得被动免疫、预防肺炎球菌感染最有效方法之一[32]。目前已上市两种肺炎球菌疫苗是基于肺炎球菌荚膜多糖所开发的 13 价肺炎球菌结合疫苗(13-valent pneumococcus conjugate vaccine, PCV13)和 23 价肺炎球菌多糖疫苗(23-valent pneumococcus polysaccharide vaccine, PPV23)。在欧美等发达国家,广泛的接种这两种疫苗,在很大程度上降低了肺炎球菌 CAP 的发生,取得了良好的疾病预防效果。有研究结果显示:PPV23 的使用显著降低了老年人人群中 ACS 的发病率,但与中风的发病率无关[33]。但有关肺炎球菌结合疫苗 PCV13 预防心血管事件的有效性的数据有待进一步研究。有效的预防流感可以降低肺炎球菌相关的 CAP 感染,以及与其感染相关的急性心血管事件。综上肺炎球菌和流感疫苗单独和联合接种对肺炎球菌 CAP 患者降低 CAP 事件的风险。

6. 总结

CAP 仍然是疾病和死亡的重要原因,最近的研究强调了 CAP 患者相关心血管事件的发生,这些事件与短期和长期死亡率都有关。更好地了解与这些心血管事件相关的致病机制可能有助于开发新的治疗策略和/或辅助治疗,从而有助于改善患者的预后,降低患者死亡率。

参考文献

- [1] Jain, S., Self, W.H., Wunderink, R.G., Fakhran, S., Balk, R., Bramley, A.M., *et al.* (2015) Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among US Adults. *The New England Journal of Medicine*, **373**, 415-427. <https://doi.org/10.1056/NEJMoA1500245>
- [2] Jiang, S., Liu, T., Hu, Y., Li, R., Di, X., Jin, X., *et al.* (2019) Efficacy and Safety of Glucocorticoids in the Treatment of Severe Community-Acquired Pneumonia: A Meta-Analysis. *Medicine*, **98**, Article ID: e16239. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000016239>
- [3] Violi, F., Cangemi, R., Falcone, M., Taliani, G., Pieralli, F., Vannucchi, V., *et al.* (2017) Cardiovascular Complications and Short-Term Mortality Risk in Community-Acquired Pneumonia. *Clinical Infectious Diseases*, **64**, 1486-1493. <https://doi.org/10.1093/cid/cix164>

- [4] Feldman, C. and Anderson, R. (2016) Prevalence, Pathogenesis, Therapy, and Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Community-Acquired Pneumonia. *Pneumonia*, **8**, Article No. 11. <https://doi.org/10.1186/s41479-016-0011-0>
- [5] Restrepo, M.I., Reyes, L.F. and Anzueto, A. (2016) Complication of Community-Acquired Pneumonia (Including Cardiac Complications). *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, **37**, 897-904. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1593754>
- [6] Borchers, A. and Pieler, T. (2010) Programming Pluripotent Precursor Cells Derived from *Xenopus* Embryos to Generate Specific Tissues and Organs. *Genes*, **1**, 413-426. <https://doi.org/10.3390/genes1030413>
- [7] Cilli, A., Cakin, O., Aksoy, E., et al. (2018) Acute Cardiac Events in Severe Community-Acquired Pneumonia: A Multicenter Study. *The Clinical Respiratory Journal*, **12**, 2212-2219. <https://doi.org/10.1111/crj.12791>
- [8] Musher, D.M., Rueda, A.M., Kaka, A.S. and Mapara, S.M. (2007) The Association between Pneumococcal Pneumonia and Acute Cardiac Events. *Clinical Infectious Diseases*, **45**, 158-165. <https://doi.org/10.1086/518849>
- [9] Eurich, D.T., Marrie, T.J., Minhas-Sandhu, J.K. and Majumdar, S.R. (2017) Risk of Heart Failure after Community Acquired Pneumonia: Prospective Controlled Study with 10 Years of Follow-Up. *BMJ*, **356**, Article No. j413. <https://doi.org/10.1136/bmj.j413>
- [10] Marrie, T.J., Tyrrell, G.J., Majumdar, S.R. and Eurich, D.T. (2017) Invasive Pneumococcal Disease: Still Lots to Learn and a Need for Standardized Data Collection Instruments. *Canadian Respiratory Journal*, **2017**, Article ID: 2397429. <https://doi.org/10.1155/2017/2397429>
- [11] Brown, A.O., Mann, B., Gao, G., Hankins, J.S., Humann, J., Giardina, J., et al. (2014) Streptococcus Pneumoniae Translocates Into the Myocardium and Forms Unique Microlesions That Disrupt Cardiac Function. *PLOS Pathogens*, **10**, Article ID: e1004383. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004383>
- [12] Brown, A.O., Millett, E.R., Quint, J.K. and Orihuela, C.J. (2015) Cardiotoxicity during Invasive Pneumococcal Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **191**, 739-745. <https://doi.org/10.1164/rccm.201411-1951PP>
- [13] Nel, J.G., Durandt, C., Theron, A.J., Tintinger, G.R., Pool, R., Richards, G.A., et al. (2017) Pneumolysin Mediates Heterotypic Aggregation of Neutrophils and Platelets *in Vitro*. *The Journal of Infection*, **74**, 599-608. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2017.02.010>
- [14] Cangemi, R., Casciaro, M., Rossi, E., Calvieri, C., Bucci, T., Calabrese, C.M., et al. (2014) Platelet Activation Is Associated with Myocardial Infarction in Patients with Pneumonia. *Journal of the American College of Cardiology*, **64**, 1917-1925. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.07.985>
- [15] Koupenova, M., Clancy, L., Corkrey, H.A. and Freedman, J.E. (2018) Circulating Platelets as Mediators of Immunity, Inflammation, and Thrombosis. *Circulation Research*, **122**, 337-351. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.310795>
- [16] 王静, 荣柏洋, 牛慧, 朱文凯, 赵志鹏, 谢建军, 等. 肺炎球菌溶血素在社区获得性肺炎心肌损伤中的作用[J]. 临床肺科杂志, 2020, 25(3): 452-4.
- [17] Nel, J.G., Theron, A.J., Durandt, C., Tintinger, G.R., Pool, R., Mitchell, T.J., et al. (2016) Pneumolysin Activates Neutrophil Extracellular Trap Formation. *Clinical and Experimental Immunology*, **184**, 358-367. <https://doi.org/10.1111/cei.12766>
- [18] Stakos, D.A., Kambas, K., Konstantinidis, T., Mitroulis, I., Apostolidou, E., Arelaki, S., et al. (2015) Expression of Functional Tissue Factor by Neutrophil Extracellular Traps in Culprit Artery of Acute Myocardial Infarction. *European Heart Journal*, **36**, 1405-1414. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv007>
- [19] Oz, F., Gul, S., Kaya, M.G., Yazici, M., Bulut, I., Elitok, A., et al. (2013) Does Aspirin Use Prevent Acute Coronary Syndrome in Patients with Pneumonia: Multicenter Prospective Randomized Trial. *Coronary Artery Disease*, **24**, 231-237. <https://doi.org/10.1097/MCA.0b013e32835d7610>
- [20] Batais, M.A., Khan, A.R. and Bin Abdulhak, A.A. (2017) The Use of Statins and Risk of Community-Acquired Pneumonia. *Current Infectious Disease Reports*, **19**, 26. <https://doi.org/10.1007/s11908-017-0581-x>
- [21] 吴泽萍, 郭中敏, 陆家海. 他汀类药物对社区获得性肺炎影响的研究进展[J]. 热带医学杂志, 2019, 19(1): 120-124.
- [22] Brassard, P., Wu, J.W., Ernst, P., Dell'Aniello, S., Smiechowski, B. and Suissa, S. (2017) The Effect of Statins on Influenza-Like Illness Morbidity and Mortality. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, **26**, 63-70. <https://doi.org/10.1002/pds.4112>
- [23] 杨志春, 朱鸿丹, 赵云静, 尹粉英, 范敏娟. β -内酰胺类药物联合大环内酯类药物治疗成人社区获得性肺炎的研究进展[J]. 实用临床医药杂志, 2022, 26(5): 139-143.
- [24] Garin, N., Genné, D., Carballo, S., Chuard, C., Eich, G., Hugli, O., et al. (2014) β -Lactam Monotherapy vs β -Lactam-

- Macrolide Combination Treatment in Moderately Severe Community-Acquired Pneumonia: A Randomized Noninferiority Trial. *JAMA Internal Medicine*, **174**, 1894-901. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.4887>
- [25] Nickler, M., Ottiger, M., Steuer, C., Kutz, A., Christ-Crain, M., Zimmerli, W., *et al.* (2017) Time-Dependent Association of Glucocorticoids with Adverse Outcome in Community-Acquired Pneumonia: A 6-Year Prospective Cohort Study. *Critical Care*, **21**, Article No. 72. <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1656-7>
- [26] 孟贝贝, 刘雪花. 糖皮质激素在重症肺炎治疗中的应用进展[J]. 国际呼吸杂志, 2020, 40(21): 1664-1668.
- [27] 张艳艳, 崔曼曼, 唐超. 糖皮质激素辅助治疗社区获得性肺炎最新研究进展[J]. 临床肺科杂志, 2020, 25(3): 466-8+76.
- [28] Ceccato, A., Cilloniz, C., Ranzani, O.T., Menendez, R., Agusti, C., Gabarrus, A., *et al.* (2017) Treatment with Macrolides and Glucocorticosteroids in Severe Community-Acquired Pneumonia: A Post-Hoc Exploratory Analysis of a Randomized Controlled Trial. *PLOS ONE*, **12**, Article ID: e0178022. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178022>
- [29] Laterre, P.F., Colin, G., Dequin, P.F., Dugernier, T., Boulain, T., Azeredo da Silveira, S., Lajaunias, F., *et al.* (2019) Cal02, A Novel Antitoxin Liposomal Agent, in Severe Pneumococcal Pneumonia: A First-in-Human, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomised Trial. *The Lancet Infectious Diseases*, **19**, 620-630. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30805-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30805-3)
- [30] 刘宗华. 以溶血素为抗原的新型肺炎球菌疫苗的研究进展[J]. 中国生物制品学杂志, 2021, 34(2): 220-224.
- [31] Shepard, H.M., Phillips, G.L., Thanos, C.D. and Feldmann, M. (2017) Developments in Therapy with Monoclonal Antibodies and Related Proteins. *Clinical Medicine*, **17**, 220-232. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.17-3-220>
- [32] 王小衡. 儿童肺炎球菌性肺炎特点及防治[J]. 医师在线, 2017, 7(33): 13.
- [33] Ren, S., Newby, D., Li, S.C., Walkom, E., Miller, P., Hure, A., *et al.* (2015) Effect of the Adult Pneumococcal Polysaccharide Vaccine on Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Open Heart*, **2**, e000247. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2015-000247>