

下呼吸道感染患者支气管肺泡灌洗液和鼻咽拭子病原菌鉴定的比较研究

王小军¹ 王海晶^{2*}

¹延安大学附属医院呼吸与危重症科,陕西延安 716000

²延安大学附属医院东关分院检验科,陕西延安 716000

摘要 目的:分析疑似慢性下呼吸道感染(LRTI)患者支气管肺泡灌洗液(BALF)和鼻咽拭子(NPS)样本的病原菌的特征。方法:选择2016年4月-2018年4月在延安大学附属医院就诊的206例疑似慢性细菌性LRTI患者,采集检测BALF和NPS,记录相关的临床指标并进行统计分析。结果:分别在疑似慢性LRTI患者的28.9%、49.2%和48.0%的BALF培养基和50.4%、46.7%和57.6%的NPS培养基中检测到肺炎链球菌、流感嗜血杆菌和卡他莫拉菌。BALF和NPS样本中含有肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、卡他莫拉菌的一致性分别为24.1%、33.3%和15.5%。结论:疑似慢性LRTI患者的BALF和NPS中检出的主要细菌为肺炎链球菌、流感嗜血杆菌和卡他莫拉菌,但两者一致性较低,表明NPS不能准确鉴定患者的病因。

关键词 细菌下呼吸道感染;支气管肺泡灌洗液;鼻咽拭子

中图分类号 R563.1 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzzz20220109

Bacteria from bronchoalveolar lavage fluid and nasopharyngeal swab from patients with suspected chronic lower respiratory tract infection WANG Xiao-jun¹, WANG Hai-jing^{2*}. ¹Department of Respiratory and Critical Care, Affiliated Hospital of Yan'an University, Shanxi Yan'an 716000, China; ²Department of Clinical Laboratory, Dongguan Branch, Yan'an University Affiliated Hospital, Shanxi Yan'an 716000, China

Corresponding author: WANG Hai-jing, E-mail: tjxiaoxu@163.com

Abstract Objective: To evaluate the pathogenic bacteria from bronchoalveolar lavage fluid (BALF) and nasopharyngeal swab (NPS) samples in patients suspected of chronic bacterial lower respiratory tract infection (LRTI), and to identify the characteristics of major pathogenic bacteria. Methods: 206 patients with suspected chronic bacterial LRTI who were admitted to our hospital from April 2016 to April 2018 were selected. BALF and NPS samples were collected and tested. Relevant clinical indicators were recorded and statistically analyzed. Results: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* were detected in the BALF samples of 28.9%, 49.2% and 48.0% patients suspected of chronic bacterial LRTI, and in the NPS samples of 50.4%, 46.7% and 57.6%, respectively. The consistency of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* respectively in BALF and NPS samples was 24.1%, 33.3% and 15.5%. Conclusion: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* are the main bacteria detected in BALF and NPS samples, but the consistency between the two methods is low, which indicates that NPS cannot exactly identify the etiology of suspected chronic bacterial LRTI.

Key words Lower respiratory tract infection; Bronchoalveolar lavage fluid; Nasopharyngeal swab

慢性咳嗽的主要原因之一是慢性下呼吸道感染(lower respiratory tract infection, LRTI),尤其是慢性细菌性支气管炎^[1]。慢性细菌性呼吸道感染病因复杂,可采用侵入式技术进行诊断^[1,2]。支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)培养是一种确诊慢性LRTI病因的有效手段^[1,3]。但BALF和鼻咽拭子(nasopharyngeal swab, NPS)与慢性LRTI相关性研究并不一致^[4~6]。本研究选取疑似慢性LRTI的患者,对其进行细菌菌种鉴定,探讨

BALF与NPS的相关性,评估NPS是否能够鉴定慢性LRTI的病因。

资料与方法

一般资料 选择2016年4月-2018年4月在延安大学附属医院就诊的206例疑似慢性细菌性LRTI患者。纳入标准:①临床诊断为疑似慢性细菌性LRTI^[7];②肺部听诊4周以上,或肺部胸片,每年复发3次或持续1个月以上的肺浸润或肺不

*通信作者:王海晶, E-mail: wanghaijing198701@163.com, 陕西省延安市宝塔区百米大道

张。排除标准:有囊性纤维化、免疫抑制或其他严重免疫缺陷等情况。本研究经医院伦理委员会审核通过,患者均签订知情同意书。

本研究纳入 206 例(女 99,男 107)患者,年龄 18~78 岁。80.1% 患者在纳入前 2 周~6 个月接受过青霉素、头孢类抗生素、阿莫西林/克拉维酸盐、阿奇霉素和氧氟沙星抗生素治疗,见表 1。

表 1 患者临床基本特征

项目	数值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	53.6 \pm 7.8
女性[例(%)]	99(48.2)
身高(cm, $\bar{x} \pm s$)	162.04 \pm 17.10
体重(kg, $\bar{x} \pm s$)	61.67 \pm 13.83
已有呼吸病史[例(%)]	
哮喘	78(37.7)
鼻炎	16(7.9)
肺炎	123(59.7)
支气管炎	154(74.9)
支气管扩张	16(7.9)
毛细支气管炎	92(44.5)
已有耳部疾病[例(%)]	
急性中耳炎	57(27.8)
中耳炎伴有穿孔和分泌物	9(4.2)
分泌性中耳炎	6(3.1)
抗生素治疗[例(%)]	165(80.1)
青霉素	90(43.5)
头孢类抗生素	26(12.6)
阿莫西林/克拉维酸盐	61(29.8)
阿奇霉素	82(39.8)
氧氟沙星	6(3.0)

方法

1. 微生物培养样品进行涂板培养。取稀释成 $0, 10^{-3}, 10^{-5}$ 倍的 BALF 和 NPS 分别接种于庆大霉素血琼脂(5 mg/L)、杆菌肽巧克力琼脂(5 000 U/L)和麦康凯琼脂(37℃、无 CO₂) 培养基中培育。培养 24、48 h,观察平板进行菌落计数。使用标准细菌学方法鉴定流感嗜血杆菌(HI)、肺炎链球菌(SP)、卡他拉氏杆菌(MC)和其他可能致病菌。

2. 逆转录-聚合酶链反应(reverse transcription-

polymerase chain reaction, RT-PCR)。通过 RT-PCR 对细菌进行鉴定,采用 lgtC、lytA 和 copB 基因对 HI、SP 和 MC 分别进行定量 RT-PCR 测定细菌载量。采用以 lgtC 和 P6 基因为靶点的双分子 RT-PCR 技术对不可分型流感嗜血杆菌(nontypeable haemophilus influenzae, NTHI) 进行验证,并鉴别溶血性弧菌。采用被动凝集试验(肺炎试验乳胶试剂盒)和特异性因子抗血清奎隆反应(丹麦哥本哈根斯塔腾斯血清研究所)或 PCR 对 SP 进行血清分型。采用多价 a-、b-、c-、d-、e-和 f 特异性抗血清测定 HI 的类型。

3. 敏感性试验。按照临床和实验室标准协会的规定^[6],测定 HI、SP、MC 对青霉素、红霉素、阿奇霉素、四环素、左氧氟沙星、南甲氧苄啶/南甲氧苄啶和阿莫西林/克拉维酸的药物敏感性。根据最小抑菌浓度,分为敏感株、中敏感株和耐药株。

统计学分析 使用 SPSS 9.2 统计软件。通过 BALF 和 NPS 培养检测到的 SP、HI、MC 和其他细菌的比例计算 95% 置信区间。对 BALF 中检测到的 SP、HI 和 MC 的血清型和抗生素敏感性分布、一致性进行测定。

结果

菌种鉴定 分别在 28.9%、49.2% 和 48.0% 的 BALF 培养基中检测到 SP、HI 和 MC;在 73.6% 的 BALF 样本中检测到含有 2 种或以上的上述细菌。其中 11.0%、9.7% 和 7.6% 的 BALF 样本的 SP、HI 和 MC 达到 BALF 的感染临界值,且与 RT-PCR 结果一致,见表 2。

分别在 50.4%、46.7% 和 57.6% 的 NPS 培养基中检测到 SP、HI 和 MC,见表 2。其它病原菌为金黄色葡萄球菌 6 例和嗜麦芽链球菌 1 例。

临床表现 包括咳嗽、哮喘、病理听诊和肺部浸润或不张,支气管镜检查结果,见表 3。

收集 118 例(57.1%)患者血样,平均白细胞数为 $534.2 \times 10^9/L$;C 反应蛋白平均水平为 26.1 mg/L;平均血沉速率为 24.9 mm/h。对 179 例(86.9%)患者

表 2 BALF 和 NPS 的细菌病因检测结果[% (95% CI)]

	菌种阳性		达到细菌感染临界值
	BALF (n = 206)	NPS (n = 206)	BALF (n = 206)
SP	28.9 (22.1 ~ 35.6)	50.4 (43.6 ~ 57.1)	11.0 (7.0 ~ 14.9)
HI	49.2 (41.5 ~ 56.9)	46.7 (41.4 ~ 51.9)	9.7 (6.4 ~ 12.9)
MC	48.0 (40.3 ~ 55.7)	57.6 (46.7 ~ 68.4)	7.6 (3.6 ~ 11.6)
3 种菌中存在 2 种或以上	73.6 (68.9 ~ 78.3)	80.7 (74.5 ~ 86.9)	22.7 (15.3 ~ 30.1)
其它病原菌	7.3 (43.1 ~ 65.2)	3.4 (40.1 ~ 55.4)	-

进行胸部X线检查,154例患者(74.9%)检测到异常结果(同一小叶或不同小叶持续/复发性肺不张、实变的图像),176例(85.3%)的异常与BALF收集有关。

肺炎链球菌和流感嗜血杆菌血清型 在BALF培养的59株SP,血清型为18F的有7株(11.9%),血清型PCV13的有15株(25.4%),血清型为非典型肺炎链球菌的有4株(6.7%)。在已感染的22株SP中,确定了14种肺炎球菌血清型,其中18F血清型出现频率最高,有4株(19.0%)。

BALF培养的101个含有HI样本中,98(97.0%)个为NTHI,3(3.0%)个血清型是f型。在17个已确定感染HI样品中,16(94.1%)个NTHI,而f型为1(5.9%)个。

在NPS检测中,30.6%检出肺炎链球菌PCV13血清型,其中18F血清型最多,达到14.7%,而在96个含有HI样品中,NTHI阳性率为94.6%,f型阳性率为5.4%。

BALF与NPS结果比较 BALF与NPS结果进行对比,发现在107例SP样品中有27例(24.1%)、120例HI样品中有40例(33.3%)和129例MC样品中有20株(15%)具有一致性。而在确诊感染的标本中两类检测结果的一致性较低,见表4、5。

讨论

本文206例疑似慢性LRTI患者中,11.0%的BALF样本中SP达到感染值,9.7% HI达到感染值,7.6% MC达到感染值。表明以上3种致病菌单独造

表3 患者临床特征[例(%)]

	SP		HI		MC	
	阳性(n=22)	阴性(n=184)	阳性(n=18)	阴性(n=188)	阳性(n=13)	阴性(n=193)
感染症状						
浸润/肺不张(X光)	13(59.0)	128(69.9)	13(72.2)	130(68.7)	7(53.8)	134(69.7)
咳嗽	15(68.1)	146(79.7)	17(94.4)	146(77.2)	11(84.6)	151(78.6)
喘息	6(25.0)	86(46.9)	6(33.3)	86(45.5)	7(53.8)	85(44.2)
病理听诊	10(45.4)	69(37.7)	6(33.3)	73(38.6)	7(53.8)	72(37.5)
已有呼吸道疾病						
肺炎	14(63.6)	110(59.4)	11(58.8)	114(60.3)	9(69.2)	114(59.3)
鼻炎	1(4.5)	16(8.2)	0(0.0)	16(8.4)	1(7.6)	15(7.8)
支气管炎	18(81.8)	137(74.1)	13(70.6)	142(75.1)	10(76.9)	143(74.4)
支气管扩张	2(9.0)	14(7.7)	1(5.9)	15(7.9)	0(0.0)	16(8.3)
细支气管炎	9(40.9)	83(45.2)	12(64.7)	81(42.8)	4(30.7)	87(45.3)
纤维支气管镜						
持续喘息(>3个月)	1(4.5)	8(4.3)	0(0.0)	9(4.7)	0(0.0)	9(4.6)
湿咳>4周(无关联症状)	6(25.0)	61(33.3)	4(22.2)	63(33.3)	2(15.3)	65(32.2)
持续性浸润/肺不张(>1个月)	9(40.9)	61(33.3)	8(44.4)	62(32.8)	4(30.7)	66(34.3)
复发性哮喘(≥3次/年)	2(9.0)	25(13.6)	2(11.1)	22(13.2)	3(23.0)	24(12.5)
持续病理听诊(>4周)	3(13.6)	14(7.6)	2(11.1)	15(7.9)	2(15.3)	15(7.8)
复发性浸润/肺不张(≥3次/年)	1(4.5)	14(7.6)	(5.9)	14(7.4)	1(7.6)	14(7.2)

表4 BALF与NPS一致性结果比较[例(%)]

	样品菌种阳性			达到样品细菌感染临界值 ^a		
	肺炎链球菌(107例)	流感嗜血杆菌(120例)	卡他莫拉菌(129例)	肺炎链球菌(33例)	流感嗜血杆菌(16例)	卡他莫拉菌(20例)
BALF	59(55.1)	101(84.2)	99(76.7)	22(66.7)	13(81.2)	12(60.0)
NPS	101(94.4)	96(80.0)	119(92.2)	20(60.0)	6(37.5)	11(55.0)
BALF + NPS	53(49.5)	77(64.2)	89(69.0)	9(27.3)	3(18.8)	3(15.0)
一致性	27(24.1)	40(33.3)	20(15.5)	2(6.1)	2(13.3)	1(5.0)

注:^a仅存在一种病原菌,细菌载量>10⁴ CFU/mL;如果存在一种以上,细菌载量为>10⁵ CFU/mL

表5 BALF与NPS差异结果比较

	样品菌种阳性			达到样品细菌感染临界值 ^a		
	肺炎链球菌	流感嗜血杆菌	卡他莫拉菌	肺炎链球菌	流感嗜血杆菌	卡他莫拉菌
BALF(例)	59	101	99	22	18	13
NPS(例)	101	96	119	106	96	115
BALF + NPS (例)	53	77	89	22	13	12
敏感性 (95% CI)	0.84 (0.73 ~ 0.93)	0.73 (0.63 ~ 0.82)	0.88 (0.80 ~ 0.94)	1.00 (0.83 ~ 1.00)	0.71 (0.44 ~ 0.90)	0.92 (0.62 ~ 1.00)
特异性 (95% CI)	0.63 (0.54 ~ 0.71)	0.81 (0.71 ~ 0.88)	0.76 (0.66 ~ 0.84)	0.54 (0.46 ~ 0.62)	0.55 (0.48 ~ 0.63)	0.47 (0.39 ~ 0.54)
阳性预测值 (95% CI)	0.50 (0.40 ~ 0.60)	0.80 (0.70 ~ 0.88)	0.78 (0.69 ~ 0.86)	0.20 (0.13 ~ 0.30)	0.13 (0.07 ~ 0.22)	0.10 (0.05 ~ 0.18)
阴性预测值 (95% CI)	0.90 (0.82 ~ 0.95)	0.74 (0.65 ~ 0.82)	0.87 (0.78 ~ 0.93)	1.00 (0.96 ~ 1.00)	0.95 (0.89 ~ 0.98)	0.99 (0.94 ~ 1.00)

注:^a 仅存在一种病原菌,细菌载量 > 10⁴ CFU/mL;如果存在一种以上,细菌载量为 > 10⁵ CFU/mL

成感染或混合感染的几率低于之前的文献报道^[8]。

囊性纤维化的诊断范围规定细菌载量在 10⁵ CFU/mL,但是有研究提出在成人 10³ 或 10⁴ CFU/mL 范围也适用于患者。一项对 197 例患有持续性湿咳患者的 BALF 样本研究中,将 10⁴ CFU/mL 作为感染诊断的细菌载量阈值,发现 49% 的患者被检测出 NTHI, 20% 被检测出 SP, 17% 被检测出 MC^[9]。而另一项研究^[10]中选择用 10⁵ CFU/mL,发现在 104 例患有支气管扩张症的患者中,31% 患有 NTHI 感染,SP 感染有 16%, MC 有 12%。本研究发现 BALF 中混合感染患者仅有 4%,而在以往的研究竟高达 35.4%。同时,本研究并未发现患者的临床特征与选择 10⁴ CFU/mL 作为诊断范围之间的关联,可能是因为样本量较小。然而,本实验证实疑似患有慢性细菌 LRTI 患者主要患有 SP、HI 和 MC 感染。

在已感染的 22 例 SP 中,确定了 14 种肺炎球菌血清型,其中 18F 血清型出现频率最高,为 4 例 (19.0%)。目前全球以 2 种 PCV 疫苗为主要免疫疫苗,分别是对 19A (PHiD-CV) 血清型具有交叉保护作用的 10 价 PCV 和 13 价。而本研究发现,在疑似慢性细菌 LRTI 患者的 BALF 和 NPS 样本中最常见 SP 血清型为 18F,不受两种疫苗保护,所以 18F 血清型的高致病率可能是由于某个 18F 菌种的局部流行暴发所致,但仍需要进行遗传分析来证实这一假设。研究还发现,有 8.9% 的 BALF 样本感染 HI。推广使用 Hib 疫苗有利于降低 HI 感染几率,但无法抑制 NTHI 的传播;而在常规免疫计划中引入 PHiD-CV 有助于保护人群免受 NTHI 的威胁^[11,12]。

本研究存在一定的局限性。首先,多数研究对

象在观察前 6 个月接受过抗生素治疗,可能导致 BALF 中低感染率与 NPS 结果的差异性。其次, BALF 样本来自单个肺叶,缺乏 BALF 细胞学检查和炎症介质检测,且未进行病毒病原体的筛选。无法证明细菌感染是导致 LRTI 的唯一原因。虽然 PCR 技术可以提高检测水平和精准度,但是还不能够明确区分 NTHI 和溶血性嗜血杆菌。

综上所述,疑似慢性细菌 LRTI 患者的 BALF 和 NPS 样本中主要细菌为 SP、HI 和 MC,同一患者 BALF 和 NPS 的检测结果缺乏一致性,表明 NPS 不能够用于鉴定疑似慢性细菌 LRTI 患者的病因。

参考文献

- 1 田靖,朱淑芬.重症医学科下呼吸道感染患者病原菌分析[J].内科急危重症杂志,2015,21(2):114-115,119.
- 2 Chochua S, D'Acremont V, Hanke C, et al. Increased nasopharyngeal density and concurrent carriage of Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, and Moraxella catarrhalis are associated with pneumonia in febrile children [J]. PloS one, 2016, 11 (12): e0167725.
- 3 Chang AB, Oppenheimer JJ, Weinberger MM, et al. Management of children with chronic wet cough and protracted bacterial bronchitis: CHEST Guideline and Expert Panel Report [J]. Chest, 2017, 151 (4):884-890.
- 4 Green RS, Macintyre JK. Critical care in the emergency department: an assessment of the length of stay and invasive procedures performed on critically ill ED patients[J]. Scand J Trauma Resusc Emerg Med, 2009, 17(1):1-5.
- 5 何琼,陈中举,田磊,等.呼吸病区患者支气管肺泡灌洗液中病原菌分布及耐药性分析[J].中国实验诊断学,2017,21(2):208-211.
- 6 Hare KM, Grimwood K, Chang AB. Response to "Bacteria from bronchoalveolar lavage fluid from children with suspected chronic lower respiratory tract infection: results from a multi-center, cross-sectional study in Spain [J]. Eur J Pediatr, 2018, 177(9):1409-1410.
- 7 陈愉生,林晓红,李鸿茹,等.下呼吸道感染住院患者病原学分析及判别模型的建立[J].中华结核和呼吸杂志,2017,40(12):909-914.

讨 论

脓毒性休克患者的救治主要分两个阶段进行。第一阶段为黄金6 h复苏集束化治疗抢救,第二阶段为白银24 h管理集束化治疗,稳定生命体征,从而有效维持患者脏器功能,有效改善细胞缺氧代谢。研究显示,给予脓毒性休克合并ARDS患者目标导向性补液治疗时,静脉输液过度可导致患者体内液体出现失衡状态,加重肺间质、肺泡水肿,对气体交换造成影响,进而使患者病情加重,增加治疗难度,不利于预后改善^[7]。PiCCO监测在提高液体补充量精准性方面发挥重要作用,能够有效避免患者肺水肿程度进一步加重。目前,临床上主要根据CVP确定补液的输注量及速度,并用CVP评价患者血流动力学和液体管理效果。但多种因素均会对CVP水平产生影响^[8]。PiCCO能够测定ITBVI、EVLWI、CI等,从而实现对血流动力学进行实时监测。CI在血红蛋白及动脉血氧饱和度正常时可以有效评估氧供量。以CI为 $3.0 \sim 5.0 \text{ L}/(\text{min} \cdot \text{m}^2)$ 作为目标导向性补液治疗的目标之一。前负荷监测是目标导向液体治疗的首要条件,与传统MAP、CVP等压力性指标相比,容量性指标ITBVI能更准确地反映心脏的前负荷状况^[9]。ITBVI能够直接通过胸腔内血容量来反映心脏容量负荷,胸腔内压力、心肌顺应性等参数均不会对其值造成影响。EVLWI可以反映心功能及肺毛细血管通透性,EVLWI越高表明急性肺水肿发生的可能性越大。EVLWI包含细胞、肺泡以及间质内液,其经血管滤出,然后进入组织间隙。肺毛细血管、肺间质静水压以及肺间质胶体渗透压、非毛细血管内胶体渗透压共同决定EVLWI量。EVLWI数值可反映肺水肿情况,当超过正常值提示肺水肿出现或液体量过多^[10]。将EVLWI控制在合理水平可有效减少肺水肿发生。研究证实CVP与ITBVI未表现出相关性,表明CVP不能很好地反映术后机

体的容量状态,在临床上需避免单纯以CVP来指导容量治疗^[11]。本研究中研究组患者补液治疗6、24 h的达标率可高达77.42%、93.55%,同时患者MAP、CVP及复苏液体量、每小时尿量均显著优于对照组;研究组患者治疗72h时的SOFA评分、APACHE II评分、血清乳酸、去甲肾上腺素用量、呼吸参数均有显著改善,且显著优于对照组。本研究组患者平均机械通气及住ICU时间均显著更短,28 d病死率显著更低,表明ITBVI、EVLWI、CI联合指导补液治疗有助于提高患者总体疗效,改善预后。

参 考 文 献

- 1 江家树,汤展宏,胡军涛,等. 脉搏指示连续心输出量技术目标导向液体复苏治疗在烧伤早期中的应用研究[J]. 中国全科医学, 2016,19(18):2151-2155.
- 2 白岭晓,宫梅,刘国娟. EVLWI联合ITBVI对感染性休克合并ARDS目标导向性补液治疗的指导作用[J]. 中国急救医学, 2019,39(9):864-868.
- 3 Schmidt EP, Overdier KH, Sun X, et al. Urinary glycosaminoglycans predict outcomes in septic shock and ARDS[J]. Am J Resp Crit Care Med, 2016,194(4):439.
- 4 刘娜. 不同评分系统对ICU严重脓毒症患者1个月预后判定的临床价值对比[J]. 中国现代医学杂志, 2017,27(25):111-114.
- 5 Hanuliak J, Szkorupa M, Chudáček J, et al. Combined treatment of early tracheobronchopleural fistula after right tracheal sleeve pneumonectomy[J]. RozhlChir, 2017,96(5):213-217.
- 6 王今达,王宝恩. 急性呼吸窘迫综合征(ARDS)分期诊断标准[J]. 中华危重病急救医学, 1995,7(6):348.
- 7 梁道业,马春林,谢娟娟. 不同液体复苏策略对脓毒性休克患者呼吸力学及氧合的影响[J]. 重庆医学, 2017,46(36):5081-5082.
- 8 James A. Russell. When and how to use predictive biomarkers for corticosteroid treatment of septic shock[J]. Critical Care, 2018,22(1):742-743.
- 9 Evans NA, Walker JM, Manchester AC, et al. Acute respiratory distress syndrome and septic shock in a cat with disseminated toxoplasmosis[J]. J Veter Emerg Crit Care, 2017,27(4):472.
- 10 彭丽清,朱梦莉,范学朋,等. PiCCO联合快速反应体系对感染性休克液体复苏的监控效果分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2019,29(18):2763-2766.
- 11 Wong HR, Cvijanovich NZ, Anas N, et al. Pediatric sepsis biomarker risk model-II: redefining the pediatric sepsis biomarker risk model with septic shock phenotype[J]. Crit Care Med, 2016,44(11):2010.

(2020-04-08 收稿 2022-01-28 修回)

(上接第45页)

- 8 Troeger C, Forouzanfar M, Rao PC, et al. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory tract infections in 195 countries: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015[J]. Lancet Infect Dis, 2017,17(11):1133-1161.
- 9 Chang AB, Oppenheimer JJ, Weinberger M, et al. Children with chronic wet or productive cough-treatment and investigations: a systematic review[J]. Chest, 2016,149(1):120-142.
- 10 张超,杨爱民,高兴华,等. b型流感嗜血杆菌结合疫苗大规模上市

后安全性观察[J]. 中国疫苗和免疫, 2018,24(1):65-68.

- 11 Vesikari T, Forsten A, Seppä I, et al. Effectiveness of the 10-valent pneumococcal nontypeable Haemophilus influenzae protein d-conjugated vaccine (PHiD-CV) against carriage and acute otitis media-a double-blind randomized clinical trial in Finland[J]. J Peaidt Inf Dis Soc, 2016,5(3):237-248.
- 12 简翠,陈中举,朱旭慧,等. 儿科住院患者病原菌分布及耐药性分析[J]. 内科急危重症杂志, 2013,19(6):338-341.

(2019-10-12 收稿 2022-01-22 修回)