

发展中国家侵袭性肺炎链球菌病监测研究进展

罗圆 怀扬 余宏杰

【关键词】 侵袭性肺炎链球菌病; 监测; 发展中国家
Progress on surveillance for invasive pneumococcal diseases in Developing Countries LUO Yuan¹, HUAI Yang², YU Hong-jie². 1 School of Public Health, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China; 2 Office for Disease Control and Emergency Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention
 Corresponding author: HUAI Yang, Email: huaiy@CN.CDC.GOV
 This work was supported by a grant from the China-US Collaborative Program on Emerging and Re-emerging Infectious Diseases (No. 5U2GGH000018-02).

【Key words】 Invasive pneumococcal diseases; Surveillance; Developing countries

肺炎链球菌已成为全球一个重要的公共卫生问题。全球范围内,肺炎链球菌始终是导致婴幼儿严重疾病的首要因素,也是引起肺炎、菌血症、鼻窦炎和急性中耳炎的最常见病因。2005年世界卫生组织(WHO)估计全球每年有160万人死于肺炎链球菌病,包括70万~100万5岁以下儿童,其中多数生活在发展中国家^[1]。

脓毒血症导致的肺炎和脑膜炎等侵袭性肺炎链球菌病(invasive pneumococcal disease, IPD)是造成肺炎链球菌病重症和死亡的主要原因^[2-4]。随着7价肺炎链球菌多糖蛋白结合疫苗(PCV7)和23价肺炎链球菌多糖疫苗(PPV23)的研制成功,接种疫苗成为预防该病的有效手段^[5,6]。

本文检索了1990年1月至2009年6月23篇有关25个发展中国家共计31个IPD疾病监测系统的文献,对监测方法和结果进行整理归纳和比较分析,旨在为我国建立高质量的肺炎链球菌监测系统提供参考。

1. IPD监测概况:疾病监测是长期、连续地在一个地区范围内收集并分析疾病及其影响因素的动态,以判断疾病及其影响因素的发展趋势,并评价预防对策的效果或决定是否修改已制定的预防对策^[7]。

1994年美国疾病预防控制中心(CDC)将IPD纳入其细菌核心主动监测系统(active bacterial core surveillance system, ABCs)^[8]。随后,近25个发展中国家和地区先后开展了31项针对IPD的监测活动;其中包括泰国、越南、印度和科威特等

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2010.07.023

基金项目:中美新发和再发传染病合作项目(5U2GGH000018-02)

作者单位:430030 武汉,华中科技大学同济医学院公共卫生学院(罗圆);中国疾病预防控制中心疾病控制和应急处理办公室(怀扬、余宏杰)

通信作者:怀扬, Email: huaiy@CN.CDC.GOV

9个亚洲国家和地区建立的12个IPD监测系统^[9-20]。目前,有近29个IPD监测系统在各国发展中国家运行,由智利建立的IPD监测系统已经持续开展监测活动13年^[21]。

2. 监测系统的特点:

(1)监测目的:各国开展监测的主要目的是为了通过长期、持续和系统的数据收集,以及哨点监测对IPD的住院率和病死率进行估计;或者通过基于人群的监测估计该地区IPD的发病率或死亡率。也有的监测系统通过对从无菌部位分离到的肺炎链球菌进行血清型鉴定和耐药性检测,掌握该国家或地区肺炎链球菌的血清型分布和抗生素耐药谱,为IPD的临床诊疗和疫苗应用策略提供依据。

(2)监测方法、对象及地点:不同国家和地区针对IPD的监测方法根据各国的人口状况、经济发展水平和医疗体制的差异而不同(表1);主要分为哨点监测、基于人群的监测和基于实验室的监测。哨点监测以哨点医院为基础,有3项(10.0%)监测活动仅在某地区的一所医院纳入病例;14项(45.0%)监测活动则在多所医院开展多中心监测。有9个(29.0%)属于基于人群的IPD监测系统;另外还有5个(16.0%)属于以实验室为基础的IPD监测系统。

发展中国家多数(20个,64.0%)IPD监测系统都建立在城市的医疗机构,仅有3个(10.0%)系统选择农村地区作为监测点;其余8个(26.0%)系统则同时覆盖城市和农村地区的医疗机构。

受到医疗卫生服务资源的限制,31项IPD监测活动中,有部分(5项,16.0%)IPD监测系统是以住院患者的无菌部位标本作为监测对象,如果从这些标本中分离到肺炎链球菌,再回顾性的对患者病历信息进行收集。其余的监测系统主要是根据预先设定的病例定义将患者纳入监测,再采集无菌部位标本;如果从标本中分离到肺炎链球菌,则诊断为IPD。例如,孟加拉国和印度在门诊患者中开展的IPD监测^[10,11,19],以及拉丁美洲的智利和阿根廷在住院患者中开展的监测活动^[21,28,30]。在31个IPD监测系统中,有10个(33.0%)以全年龄组人群为监测对象,以15岁以下和14岁以下人群为监测对象的监测系统分别有1个(3.0%)和2个(7.0%),15个(48.0%)监测系统以5岁以下儿童为监测对象,以0~35月龄、2~29月龄和2~23月龄儿童为监测对象的监测系统各有1个(3.0%)。

(3)监测病例定义比较:在31个IPD监测系统中,12个(39.0%)明确阐述了病例定义,14个(45.0%)仅给出部分病例定义。另有5个(16.0%)直接从监测医院实验室获得肺炎链球菌菌株,并未设定病例纳入的定义。

肺炎链球菌能引起多种侵袭性疾病,主要包括败血症、

表 1 发展中国家和地区 31 个 IPD 监测系统特征比较

序号	国家或地区	监测系统类型	监测时间*	年龄组(岁)	监测病例类型	监测地点
亚洲						
1	孟加拉国	哨点医院	2004—2007 ^[9]	<5	住院患者	城市和农村
2		人群	2004—2007 ^[10]	<5	住院和非住院患者 ¹	农村
3		人群	2004—2006 ^[11]	<5	住院和门诊患者	城市
4	泰国	人群	2005—2007 ^[12]	全年龄组	住院患者	农村
5	越南	哨点医院	2005—2006 ^[13]	<5	住院患者	城市
6	斯里兰卡	哨点医院	2005—2007 ^[14]	2~59 月龄	住院患者	城市
7	巴基斯坦	哨点医院	2005—2006 ^[15]	<5	住院患者	城市
8	尼泊尔	人群	2004—2007 ^[16]	<5	住院患者	城市
9	中国台湾	实验室	1999—2004 ^[17]	<14	-	城市
10		实验室	2002—2003 ^[18]	全年龄组	-	城市
11	印度	哨点医院	1993—1997 ^[19]	全年龄组	住院和门诊患者	城市
12	科威特	实验室	2004—2005 ^[20]	全年龄组	-	城市
非洲						
13	尼日利亚	哨点医院	2005—2007 ^[22]	2~59 月龄	住院患者	城市
14	乌干达	哨点医院	2003—2007 ^[23]	全年龄组	-	城市
15	坦桑尼亚	哨点医院	2003—2007 ^[23]	全年龄组	-	城市
16	肯尼亚	哨点医院	2003—2007 ^[23]	全年龄组	-	城市
17	埃塞俄比亚	哨点医院	2003—2007 ^[23]	全年龄组	-	城市
18	莫桑比克	人群	2001—2003 ^[24]	<5	住院患者	农村
19	冈比亚	人群	1993—1995 ^[25]	2~29 月龄	住院患者	城市
20	埃及	实验室	1998—2003 ^[26]	全年龄组	住院患者	城市
21	马里	哨点医院	2002—2003 ^[27]	<15	住院患者	城市
拉丁美洲						
22	智利	人群	1994—2007 ^[21]	<14	住院和急诊患者及新生儿出生队列 ⁴	城市
23		人群	1994—2001 ^[28]	0~35 月龄	住院和急诊患者 ⁴	城市
24		哨点医院	1993—1996 ^[29]	<5	-	城市和农村
25	阿根廷	哨点医院	1993—1996 ^[29]	<5	-	城市和农村
26		人群	1999—2002 ^[30]	2~23 月龄	住院和急诊患者	城市
27	巴西	哨点医院	1993—1996 ^[29]	<5	-	城市和农村
28	哥伦比亚	哨点医院	1993—1996 ^[29]	<5	-	城市和农村
29	墨西哥	哨点医院	1993—1996 ^[29]	<5	-	城市和农村
30	乌拉圭	哨点医院	1993—1996 ^[29]	<5	-	城市和农村
31	波多黎各	实验室	2001—2001 ^[31]	全年龄组	住院患者	城市和农村

注: * 指文献所报道的已开展监测的时间; ¹ 该监测系统从 2005 年 7 月开始, 凡符合病例定义且经过知情同意的儿童无论是否住院均纳入监测; ² 该监测系统 1994—2007 年间纳入所有符合病例定义的住院患者, 2000—2007 年之间纳入所有满足病例定义的急诊患者, 并从 2001 年 9 月开始对健康新生儿进行随访, 直至其满 2 周岁; ³ 该监测系统 1994—2001 年间纳入所有符合病例定义的住院患者, 1999—2001 年间纳入所有符合病例定义的急诊患者

肺炎、脑膜炎、关节炎、骨髓炎等; 其临床表现因感染部位不同而异, 必须由无菌部位分离培养出肺炎链球菌才能诊断为 IPD; 因此 IPD 监测在制定病例定义时需要与当地临床实践结合。

IPD 监测通常都会将发热作为病例定义的指标之一, 但体温标准则根据监测地区的实际情况而设定。例如, 在非洲地区因为疟疾的广泛流行, 因而将发热定义为腋温 $\geq 39\text{ }^{\circ}\text{C}$ ^[32]; 在亚洲地区则定义为腋温 $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。多数基于人群的 IPD 监测系统将临床肺炎定义为有咳嗽或呼吸困难史和呼吸急促, 并根据患者的临床表现进一步将临床肺炎分为肺炎、严重肺炎和非常严重肺炎; 其主要目的是为了估计肺炎链球菌病的疾病负担, 获得发病率和死亡率等流行病学指

标。部分哨点医院的 IPD 监测系统对于临床肺炎的定义还包括胸部 X 线片阳性指征, 相对较为严格; 非洲马里在哨点医院开展的 IPD 监测系统对于临床肺炎的定义为发热伴上呼吸道感染^[27], 其主要以获得肺炎链球菌菌株为目的, 开展血清型鉴定和耐药性检测。

由此可见, 监测系统病例定义的设定因监测目的的不同而异, 如仅以获得肺炎链球菌菌株为主要目的, 则可设定较为严格的病例定义, 提高菌株的分离阳性率; 如以估计肺炎链球菌病的疾病负担为主, 则需要设定相对宽泛的病例定义, 避免因漏掉部分 IPD 病例而导致疾病负担的低估, 但同样需要结合监测地区的临床诊疗实际, 并参考其他发展中国家的标准化的定义, 制定出合理的病例定义, 从而保证不同监测系统结果的可比性以及监测活动长期、持续地开展。

(4) 病例纳入和排除标准比较: 7 个 (23.0%) 监测系统为了纳入急性期患者, 提高肺炎链球菌阳性分离率而规定了排除标准, 如不纳入 10 d 内因相同疾病入院或发热时间超过 4~5 d 以及重复出现喘鸣的病例^[14, 16]。同时, 为了减少抗菌药物使用对菌株分离率的影响, 尼泊尔基于人群的 IPD 监测规定, 在使用抗菌药物治疗之前对纳入监测的病例采集标本^[16]。由越南等国建立的 9 个 (29.0%) 监测系统在纳入病例时需由患者或其法定监护人签署知情同意书^[9, 10, 13-16, 19, 21, 27]。

(5) 不同检测方法对结果的影响: 在 20 世纪 90 年代所开展的 IPD 监测中, 确诊肺炎链球菌感染主要依靠无菌部位标本的培养, 以血培养和脑脊液培养应用最多, 也有通过采集其他无菌部位的标本, 包括胸膜液、关节液和骨髓液等进行培养, 分离到菌株来确诊 IPD^[17, 25]。还可以使用免疫层析法 (ICT)、乳胶凝集试验 (LA) 以及 PCR 检测等方法来辅助肺炎链球菌病的诊断。

斯里兰卡的 IPD 哨点监测脑脊液肺炎链球菌阳性分离率为 0.8%^[14], 而通过 ICT 试验和 LA 试验对肺炎链球菌检出率为 17.6% 和 2.0%, 分别是通过培养检出的 22 倍和 2.5 倍。越南的 IPD 哨点监测血培养和脑脊液培养肺炎链球菌阳性分离率分别为 0.7% 和 15.0%^[13], 而在培养阴性的 91 份标本中通过 ICT 或 PCR 检出 16 份肺炎链球菌阳性标本。尼泊尔规

定应在抗生素之前采集标本^[6], 尽管仍有 39.0% 的儿童在采集标本前 48 h 内注射过抗生素, 但是其血培养阳性率仍达到了 1.8%。因此, 检测方法、标本类型以及标本采集时机都会对检测结果产生较大的影响。

(6) 监测系统的局限性: 尽管在 IPD 监测活动中, 大多数系统在实验室检测方面都使用了先进的实验室仪器并进行了严格的质量控制, 但阳性检出率仍然受到实验室操作流程的制约。如标本转运时间过长而造成标本孵化的延迟, 或是标本在转运过程中暴露于高温环境均会导致肺炎链球菌阳性检出率的降低。另外, 患者在纳入监测前注射抗生素同样会大大降低阳性检出率, 并最终造成疾病负担的低估。

综上所述, 各发展中国家的 IPD 监测系统都需要结合监测地区实际, 综合人口、经济和医疗卫生体制等相关因素, 制定出适合本国家和本地区的监测方案。

3. 监测结果分析: 1993—2007 年间, 在 25 个发展中国家和地区开展的 31 项 IPD 监测活动中, 监测对象 (包括无菌部位标本) 约 211 000 人份, 登记病例总数达 170 000 例, 其中 5 岁以下儿童约 100 000 例。监测活动获得血液标本约 185 000 份, 脑脊液标本约 29 000 份; 其中, 采集自 5 岁以下儿童用于血培养的标本达 79 000 份。

(1) IPD 的疾病负担估计: 在 1993—2007 年间, 31 个监测系统共确诊 5 岁以下 IPD 儿童病例 6750 例, 其中临床表现为肺炎和脑膜炎的病例分别占 50.0% 和 23.0%。有 8 个基于人群的 IPD 监测系统对 IPD 的发病率进行了阐述, 另有 4 个哨点监测系统根据卫生服务利用调查获得的数据对 IPD 的发病率进行了估算; 其中共有 8 个 IPD 监测系统计算的是 5 岁以下儿童的发病率 (表 2), 发病率中位数为 41.5/10 万。

表 2 发展中国家和地区 IPD 监测系统 5 岁以下儿童 IPD 发病率

序号	国家或地区	监测系统类型	监测地点	发病率(10 万)
1	孟加拉国	人群 ^[10]	农村	86
2	孟加拉国	人群 ^[11]	城市	447
3	泰国	人群 ^[12]	农村	20 ^a
4	越南	哨点医院 ^[13]	城市	49
5	巴基斯坦	哨点医院 ^[15]	城市	20 ^a
6	尼泊尔	哨点医院 ^[16]	城市	34
7	莫桑比克	人群 ^[24]	农村	465
8	马里	哨点医院 ^[27]	城市	19

注: ^a 指侵袭性肺炎链球菌性脓毒血症的发病率; ^b 指侵袭性肺炎链球菌性脑膜炎的发病率

另外, 对 IPD 病死率进行阐述的监测系统有 7 个, 全年龄组的 IPD 病死率范围在 1.0% ~ 21.0% 之间。如果将 IPD 进一步分为肺炎、脑膜炎和其他 (除肺炎和脑膜炎之外的 IPD) 三类疾病后, 城市 5 岁以下儿童肺炎、脑膜炎和其他疾病的病死率分别为 4.0% ~ 30.0%、9.0% ~ 89.0% 和 8.0%, 文献中尚无提示农村 IPD 病死率的数据。

(2) 血清型地区差异: 从亚洲 12 个 IPD 监测系统得到的肺炎链球菌菌株, 其常见的血清型依次为 14、23F、1、6B、19F、9V、19A; 非洲 9 个 IPD 监测系统所分离到的菌株中常见

的血清型依次为 5、19F、14、6B、2、23F、19A; 拉丁美洲 10 个 IPD 监测系统所分离到的菌株中常见血清型依次为 14、5、1、6B、18C、23F、19F、9V; 同时, 报道还提示亚洲、非洲及拉丁美洲 5 岁以下儿童 PCV7 (美国惠氏公司生产, 覆盖 4、6B、9V、14、18C、19F 和 23F 七个血清型) 的血清型覆盖率依次为 6.0% ~ 62.0%、55.0% 和 54.0%^[21, 22]。而北美和西欧的研究显示, 其 PCV7 的血清型覆盖率分别可达到 85.0% ~ 90.0% 和 68.0% ~ 81.0%^[33]。可见, 需要更多发展中国家提供更为全面的肺炎链球菌的血清型尤其是耐药株血清型的分布。

(3) 抗菌药物耐药形势日益严峻: 青霉素作为治疗肺炎链球菌感染的标准药物, 在临床应用已经超过半个世纪, 但自从 1967 年首次在澳大利亚发现耐青霉素的肺炎链球菌开始, 世界各地不断发现对红霉素、复方新诺明、氯霉素和头孢类等抗菌药物耐药的菌株, 且形势日益严峻。例如, 印度在 1993—1997 年间分离得到的肺炎链球菌, 其青霉素耐药率为 0%^[19]; 2002—2003 年间中国台湾地区开展的哨点监测发现肺炎链球菌的青霉素耐药率为 51.0%^[19], 而 2005—2007 年间斯里兰卡开展的哨点医院监测发现肺炎链球菌青霉素耐药率已达到 90.0%^[14]。1993—2007 年间, 79.0% 的 IPD 监测系统分离出来的肺炎链球菌菌株对复方新诺明的耐药率均超过了 50.0%。

4. 如何建立我国的 IPD 监测: 尽管目前我国已开展了大量关于肺炎链球菌的研究, 但这些研究是在选定的机构开展的以医院为基础的横断面调查, 且多以获得肺炎链球菌菌株为目的, 所获得的数据十分有限, 并没有通过长期、持续的监测获得较为准确的有关 IPD 疾病负担的数据。

由于监测系统的复杂性, 发展中国家和地区在 IPD 监测活动中, 考虑到了选择医疗资源充裕或是有研究基础的地点开展工作, 如孟加拉国以早期的新生儿干预现场和国际腹泻病研究中心现场为监测点^[11, 12], 能方便地获得当地人口学数据, 并且能拥有高水平的项目医护工作人员。为了便于各监测系统数据之间的比较, 部分发展中国家和地区在监测活动中也采用了标准化的病例定义、实验室操作规程以及数据收集和分析方法^[22]。

我国与大多数发展中国家一样, 医疗卫生资源有限且分布不均, 因而在监测地点的选择上应考虑先在医疗资源充裕或是有研究基础的地区进行试点, 然后再逐步推广。我国在建立基于人群的 IPD 监测系统前, 需对试点地区的人口、医疗资源及卫生服务利用状况进行调查, 为监测活动的开展做好准备, 有助于获得高质量的肺炎链球菌的疾病负担数据。抗菌药物滥用所导致的肺炎链球菌的普遍耐药现象, 造成了肺炎链球菌极低的分离率^[34]。因此, IPD 监测应尽量在患者接受抗生素治疗前采集血或脑脊液标本, 以提高菌株的阳性分离率, 同时指导抗生素应用。在监测过程中, 无论是病例纳入, 标本采集还是实验室检测都应使用标准化流程, 并尽量与临床实践一致, 才能保证监测活动高质量地持续开展。

目前, 我国已经在湖北省荆州市尝试开展基于人群的 IPD 监测, 旨在探索适合中国医疗和公共卫生实际情况的

IPD 监测模式,并逐渐推广到全国其他地区,为我国 IPD 的治疗和预防提供更有价值的资料。

参 考 文 献

- [1] World Health Organization. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization—WHO position paper. WER, 2007, 82 (12):93-104.
- [2] Madhi SA, Kuwanda L, Cutland C, et al. The impact of a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine on the public health burden of pneumonia in HIV-infected and uninfected children. Clin Infect Dis, 2005, 40(10):1511-1518.
- [3] Parent du Chatelet I, Traore Y, Gessner BD, et al. Bacterial meningitis in Burkina Faso: surveillance using field-based polymerase chain reaction testing. Clin Infect Dis, 2005, 40(1):17-25.
- [4] Mwangi I, Berkley J, Lowe B, et al. Acute bacterial meningitis in children admitted to a rural Kenyan hospital: increasing antibiotic resistance and outcome. Pediatr Infect Dis J, 2002, 21(11):1042-1048.
- [5] Levine OS, O'Brien KL, Knoll M, et al. Pneumococcal vaccination in developing countries. Lancet, 2006, 367(9526):1880-1882.
- [6] Madhi SA, Levine OS, Hajjeh R, et al. Vaccines to prevent pneumonia and improve child survival. Bull WHO, 2008, 86(5):365-372.
- [7] Centers for Disease Control and Prevention. Principle of Epidemiology, 3rd ed. Atlanta, 2006:336-409.
- [8] Centers for Disease Control and Prevention. VPD Surveillance Manual, 4th ed. Pneumococcal Disease, 2008, 11:1-12.
- [9] Saha S, Naheed A, Arifeen S, et al. Surveillance for invasive *Streptococcus pneumoniae* disease among hospitalized children in Bangladesh: antimicrobial susceptibility and serotype distribution. Clin Infect Dis, 2009, 48 Suppl 2:S75-81.
- [10] Arifeen S, Saha S, Rahman S, et al. Invasive pneumococcal disease among children in rural Bangladesh: results from a population-based surveillance. Clin Infect Dis, 2009, 48 Suppl 2:S103-113.
- [11] Brooks WA, Breiman RF, Goswami D, et al. Invasive pneumococcal disease burden and implications for vaccine policy in urban Bangladesh. Am J Trop Med Hyg, 2007, 77(5):795-801.
- [12] Baggett H, Peruski L, Olsen S, et al. Incidence of pneumococcal bacteremia requiring hospitalization in rural Thailand. Clin Infect Dis, 2009, 48 Suppl 2:S65-74.
- [13] Anh D, Kilgore P, Slack M, et al. Surveillance of pneumococcal-associated disease among hospitalized children in Khanh Hoa province, Vietnam. Clin Infect Dis, 2009, 48 Suppl 2:S57-64.
- [14] Batuwanthudawe R, Karunaratne K, Dassanayake M, et al. Surveillance of invasive pneumococcal disease in Colombo, Sri Lanka. Clin Infect Dis, 2009, 48 Suppl 2:S136-140.
- [15] Zaidi A, Khan H, Lasi R, et al. Surveillance of pneumococcal meningitis among children in Sindh, Southern Pakistan. Clin Infect Dis, 2009, 48 Suppl 2:S129-135.
- [16] Williams E, Thorson S, Maskey M, et al. Hospital-based surveillance of invasive pneumococcal disease among young children in urban Nepal. Clin Infect Dis, 2009, 48 Suppl 2:S114-122.
- [17] Wei JL, Wen TL, Chen YC, et al. Antimicrobial resistance patterns and serotype distribution of invasive *Streptococcus pneumoniae* isolates from children in Taiwan from 1999 to 2004. Diagn Microbiol Infect Dis, 2006, 56(2):189-196.
- [18] Chen YY, Yao SM, Chou CY, et al. Surveillance of invasive *Streptococcus pneumoniae* in Taiwan, 2002-2003. J Med Microbiol, 2006, 55(8):1109-1114.
- [19] Invasive Bacterial Infection Surveillance (IBIS) Group, International Clinical Epidemiology Network (INCLIN). Prospective multicentre hospital surveillance of *Streptococcus pneumoniae* disease in India. Lancet, 1999, 353(9160):1216-1221.
- [20] Mokaddas EM, Rotimi VO, Albert MJ. Implications of *Streptococcus pneumoniae* penicillin resistance and serotype distribution in Kuwait for disease treatment and prevention. Clin Vaccine Immunol, 2008, 15(2):203-207.
- [21] Lagos R, Munoz A, San Martin O, et al. Age- and serotype-specific pediatric invasive pneumococcal disease: insights from systematic surveillance in Santiago, Chile, 1994-2007. J Infect Dis, 2008, 198(12):1809-1817.
- [22] Falade AG, Lagunju IA, Bakare RA, et al. Invasive pneumococcal disease in children aged <5 years admitted to 3 urban hospitals in Ibadan, Nigeria. Clin Infect Dis, 2009, 48 Suppl 2:S190-196.
- [23] Mudhune S, Wamae M. Report on invasive disease and meningitis due to haemophilus influenzae and *Streptococcus pneumoniae* from the network for surveillance of pneumococcal disease in the East African Region. Clin Infect Dis, 2009, 48 Suppl 2:S147-152.
- [24] Roca A, Sigauque B, Quinto L, et al. Invasive pneumococcal disease in children <5 years of age in rural Mozambique. Trop Med Int Health, 2006, 11(9):1422-1431.
- [25] Usen S, Adegbola R, Mulholland K, et al. Epidemiology of invasive pneumococcal disease in the Western Region, the Gambia. Pediatr Infect Dis J, 1998, 17(1):23-28.
- [26] Wasfy MO, Pimentel G, Abdel-Maksoud M, et al. Antimicrobial susceptibility and serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* causing meningitis in Egypt, 1998-2003. J Antimicrob Chemother, 2005, 55(6):958-964.
- [27] Campbell JD, Kotloff KL, Sow SO, et al. Invasive pneumococcal infections among hospitalized children in Bamako, Mali. Pediatr Infect Dis J, 2004, 23(7):642-649.
- [28] Lagos R, Munoz A, Valenzuela MT, et al. Population-based surveillance for hospitalized and ambulatory pediatric invasive pneumococcal disease in Santiago, Chile. Pediatr Infect Dis J, 2002, 21(12):1115-1123.
- [29] Kertesz DA, Di Fabio JL, De Cunto Brandileone MC, et al. Invasive *Streptococcus pneumoniae* infection in Latin American children: results of the Pan American Health Organization surveillance study. Clin Infect Dis, 1998, 26(6):1355-1361.
- [30] Tregnaghi M, Ceballos A, Ruttimann R, et al. Active epidemiologic surveillance of pneumonia and invasive pneumococcal disease in ambulatory and hospitalized infants in Cordoba, Argentina. Pediatr Infect Dis J, 2006, 25(4):370-372.
- [31] Rivera-Matos IR, Rios-Olivares E. A multicenter hospital surveillance of invasive *Streptococcus pneumoniae*, Puerto Rico, 2001. P R Health Sci J, 2005, 24(3):185-189.
- [32] Knoll MD, Moisi JC, Muhib FB, et al. Standardizing surveillance of pneumococcal disease. Clin Infect Dis, 2009, 48 Suppl 2:S37-48.
- [33] Hausdorff WP, Bryant J, Paradiso PR, et al. Which pneumococcal serogroups cause the most invasive disease: implications for conjugate vaccine formulation and use, part I. Clin Infect Dis, 2000, 30(1):100-121.
- [34] Liu Y, Wang H, Chen M, et al. Serotype distribution and antimicrobial resistance patterns of *Streptococcus pneumoniae* isolated from children in China younger than 5 years. Diagn Microbiol Infect Dis, 2008, 61(3):256-263.

(收稿日期:2010-02-04)

(本文编辑:尹廉)