

DOI:10.13350/j.cjpb.221020

• 临床研究 •

儿科住院患者流感病毒合并革兰阳性菌感染 临床特征与危险因素分析

鲁力文^{1*}, 吴星儒²

(1. 成都市第一人民医院(成都市中西医结合医院)检验科, 四川成都 610016; 2. 四川省第四人民医院皮肤科)

【摘要】 目的 研究住院患儿流感病毒合并不同类型革兰阳性菌感染的临床特点以及危险因素,为临床治疗提供参考。方法 回顾分析2014年1月-2019年1月本院住院的流感病毒合并革兰阳性菌(G⁺)感染患儿的临床资料,共110例,以其为研究组;抽选同期住院的110例未合并G⁺感染的流感病毒感染患儿为对照组,应用独立样本t检验法以及Fisher检验以及 χ^2 检验方法分析入组患儿的临床资料,并应用多因素Logistic回归分析法分析流感病毒合并G⁺感染的危险因素。结果 研究组中,甲型与乙型流感病毒感染分别为75例、35例,其中合并A群链球菌感染10例,合并金黄色葡萄球菌感染7例,合并肺炎链球菌感染93例;16例患儿存在基础性疾病,110例患儿均未接种肺炎球菌疫苗且仅有1例在1年内接种流感疫苗;对照组中,甲流感染79例,乙流感染31例,5例基础性疾病,7例接种过肺炎球菌疫苗,13例在入组前1年内接种过流感疫苗。两组患儿临床特征比较,研究组患儿年龄小[(2.46±1.79)岁 vs (5.01±2.44)岁, $t = -7.436, P < 0.001$];接种流感疫苗少[0.91%(1/110) vs 11.82%(13/110), $\chi^2 = 7.433, P < 0.05$];基础疾病多[14.55%(16/110) vs 4.55%(5/110), $\chi^2 = 7.231, P < 0.05$];首次应用神经氨酸酶抑制剂时间多在48 h后[76.36%(84/110) vs 15.45%(17/110), $\chi^2 = 27.870, P < 0.01$];住院时间较长[(5.32±2.33)d vs (3.02±2.01)d, $Z = -7.269, P < 0.01$];细菌培养情况及药敏结果显示,研究组93例肺炎链球菌感染患儿,共收集96份阳性样本,肺炎链球菌对克林霉素与红霉素均产生耐药性,非脑膜炎肺炎链球菌对青霉素、头孢曲松耐药率分别为1.01%、7.65%;对左氧氟沙星、万古霉素均敏感;研究组所有患儿均给予神经氨酸酶抑制剂与抗生素治疗,经Logistic回归法得出,未接种流感疫苗、存在基础性疾病、首次神经氨酸酶抑制剂应用时间超过48 h是流感病毒合并G⁺感染的主要危险因素。结论 流感病毒合并革兰阳性菌感染会加重患儿病情,因此分析临床特征与高危因素以及有效治疗是非常重要的,同时加强流感疫苗接种有助于减少感染发生。

【关键词】 流感病毒;革兰阳性菌;药敏试验;耐药性;临床特征;危险因素

【中图分类号】 R378

【文献标识码】 A

【文章编号】 1673-5234(2022)10-1208-04

[*Journal of Pathogen Biology*. 2022 Oct.;17(10):1208-1211,1228.]

Clinical characteristics and risk factors of influenza virus infection with different types of gram-positive bacteria in pediatric hospitalized patients

LU Li-wen¹, WU Xing-ru² (1. Department of Clinical Laboratory, The First People's Hospital of Chengdu, Chengdu 610016, China; 2. Dermatology Department, The Fourth People's Hospital of Sichuan Province)*

【Abstract】 **Objective** To study the clinical characteristics and risk factors of influenza virus infection with different gram-positive bacteria in hospitalized children, and to provide reference for clinical treatment. **Methods** Clinical data of 110 children with influenza virus complicated with gram-positive bacteria (G⁺) infection hospitalized in our hospital from January 2014 to January 2019 were retrospectively analyzed. A total of 110 hospitalized children with influenza virus infection without G⁺ infection were selected as the control group. Independent sample T test, Fisher test and χ^2 test were used to analyze the clinical data of the enrolled children, and multivariate Logistic regression analysis was used to analyze the risk factors of influenza virus infection with G⁺. **Results** In the study group, there were 75 cases of influenza A and 35 cases of influenza B virus infection, including 10 cases of group A streptococcus infection, 7 cases of *Staphylococcus aureus* infection, and 93 cases of *Streptococcus pneumoniae* infection. 16 children had underlying diseases, 110 children did not receive pneumococcal vaccine, and only 1 child received influenza vaccine within 1 year. In the control group, there were 79 cases of A flu infection, 31 cases of B flu infection, 5 cases of underlying diseases, 7 cases of pneumococcal vaccine, 13 cases of influenza vaccine within 1 year before enrollment. Comparison of clinical characteristics between the two groups showed that the children in the study group were younger [(2.46±1.79) years vs (5.01±2.44) years, $t = -7.436, P < 0.001$]. Less people were vaccinated with influenza vaccine [0.91% (1/110) vs 11.82% (13/110), $\chi^2 =$

* **【通讯作者(简介)】** 鲁力文(1986-),男,四川广安人,硕士,主管技师。研究方向:医学检验。E-mail:lzc3600202@163.com

7.433, $P < 0.05$]. There were more underlying diseases [14.55% (16/110) vs 4.55% (5/110), $\chi^2 = 7.231, P < 0.05$]. The time of first application of neuraminidase inhibitor was mostly after 48 h [76.36% (84/110) vs 15.45% (17/110), $\chi^2 = 27.870, P < 0.01$]. Longer hospital stay [(5.32 ± 2.33) d vs (3.02 ± 2.01) d, $Z = -7.269, P < 0.01$]; The results of bacterial culture and drug sensitivity showed that 96 positive samples were collected from 93 children infected with *Streptococcus pneumoniae* in the study group. *Streptococcus pneumoniae* had resistance to clindamycin and erythromycin, and the resistance rates of non-meningitis streptococcus pneumoniae to penicillin and ceftriaxone were 1.01% and 7.65%, respectively. It was sensitive to levofloxacin and vancomycin. All the children in the study group were treated with neuraminidase inhibitors and antibiotics. Logistic regression showed that the main risk factors for influenza virus complicated WITH G^+ infection were non-vaccination, underlying diseases and more than 48 h of the first neuraminidase inhibitor.

Conclusion Influenza virus combined with gram-positive infection will aggravate the disease of children, so it is very important to analyze the clinical characteristics and risk factors as well as effective treatment. Meanwhile, strengthening influenza vaccination can help reduce the incidence of infection.

【Key words】 Influenza virus; Gram-positive bacteria; Drug sensitivity test; Drug resistance; Clinical features; Risk factors for

流感即流行性感是一种常见的急性呼吸道传染性疾,据报道,在流行季,流感每年的罹患者数超过10亿人,其中20%以上为儿童^[1-2]。流感合并细菌感染较为常见,其中革兰阳性细菌感染是流感的主要并发症之一,一般发生于流感病毒感染的一周后,一旦合并革兰阳性菌感染会加重患者的病情程度甚至会增加死亡率^[3-4]。革兰阳性菌类型中,A群链球菌、肺炎链球菌以及金黄色葡萄球菌是最为常见的。目前已经有流感疫苗、抗病毒以及抗菌药物出现,但在流感季,仍旧有人合并感染细菌加重了病情,尤其是儿童患者^[5]。对流感病毒合并革兰阳性菌的研究是有重要意义的,为此本文通过回顾分析于本院接受住院治疗的合并感染患儿的临床资料,总结临床特点并分析其危险因素,为临床预防和治疗提供参考。

对象与方法

1 研究对象

回顾分析2014年1月~2019年1月期间于本院住院的流感病毒合并革兰阳性菌(G^+)感染患儿的临床资料,共110例,以其为研究组;再通过随机分层抽样法抽选同期住院的110例未合并 G^+ 感染的流感病毒感染患儿为对照组。纳入标准:(1)患儿年龄范围为1个月至13岁;(2)完全符合流感相关诊断标准(出现流感症状、流感病毒核酸或者抗原检测两项中有1项呈阳性);(3)脑脊液、血液以及胸腹腔积液培养呈阳性;(4)白细胞、降钙素原以及C-反应蛋白等指标明显升高,出现流感病毒无法解释的症状表现;(5)经痰涂片染色镜检发现细菌且出现白细胞浸润现象;(6)肺炎以及A群链球菌抗菌检测呈阳性。排除标准:(1)标本污染,无临床、感染或者影像指标依据;(2)资料不全;(3)无法配合本次研究者。住院标准:(1)临床症状较为明显且出现超过48h的持续性高热,患儿的精神

较差且有脱水迹象等;(2)出现了可能引发重症的高危因素如慢性病等;(3)严重并发症;(4)其他需要住院的临床状况等;(5)休克、脑病、呼吸衰竭等;(6)基础性疾病显著加重;(7)需要监护治疗等。

2 方法

2.1 临床资料 查阅本院电子病历管理系统并搜集患儿的年龄、住院时间、性别、基础性疾病、感染病原菌情况、疫苗接种情况、辅助检查、临床症状表现以及治疗与转归等资料。

2.2 病原学检测以及药敏试验 采用厦门英特科创胶体金法检测流感病毒抗原;应用流感病毒通用核酸检测试剂盒(甲型流感与乙型流感,试剂盒均出自达安基因股份有限公司)检测流感病毒核酸,具体应用荧光定量PCR法检测;采用法国(Vitek2-Compact)自动细菌鉴定系统、奥普托欣纸片以及自动快速微生物质谱检测系统进行细菌菌株的鉴定分析;(3)药物敏感试验,应用法国(Vitek2-Compact)自动化仪器法以及配套GP68与GP67药敏卡片进行药敏检测,其中肺炎链球菌青霉素药物敏感试验可应用E-test检测作为补充;药敏试验结果判定依据美国临床实验室标准化委员会制定的标准。

3 统计学方法

建立Excel表格并纳入文中各项数据指标,采用EpiData建立数据库,采用统计学软件SPSS22.0对符合纳入标准的各项计量、计数资料进行统计学分析,其中计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数数据(%表示),正态分布的计量数据予以组间 t 检验,非正态分布数据采用Mann-Whitney U检验,计数数据给予 χ^2 检验或Fisher检验,危险因素采用多因素Logistic回归分析法检测, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 一般资料分析

2014年1月-2019年1月本院共收治流感住院患儿1650例,研究组110例,占6.67%,其中男70例,女40例,年龄为(2.46±1.79)岁,≤2岁患儿50例,占45.45%;2~5岁52例,占47.27%,>5岁8例,占7.27%;月份分布:1~3月65例,4~6月15例,7~9月10例,10~12月20例。研究组患儿中,甲型流感75例,占68.18%,乙型流感35例,占31.82%;110例患儿中合并肺炎链球菌感染93例(84.55%);≤5岁患儿90例(81.82%);发生侵袭性肺炎链球菌感染8例,其中<2岁者6例,合并A群链球菌感染10例(9.09%),其中存在1例侵袭性A群链球菌,合并金黄色葡萄球菌感染7例(6.36%),7例患儿均小于5岁;研究组中16例患儿有基础性疾病:其中5例先天性心脏病;4例哮喘;2例白血病;4例肾病综合征,1例癫痫症;110例患儿中在1年内仅有1例接受流感疫苗,所有患儿均未接种肺炎链球菌疫苗;对照组中,其中男58例,女52例,年龄为(5.01±2.44)岁,甲流感染79例,乙流感染31例,5例基础性疾病,7例接种过肺炎链球菌疫苗,13例在入组前1年内接种过流感疫苗。

2 临床特征分析

研究组110例患儿均出现发热情况,其中90例(81.82%)出现高热,热程为(4.09±3.02)d,59例(53.64%)患儿的热程超过1周,49例伴有咳嗽与喘息、气促40例(36.36%)、67例(60.91%)患儿肺部可闻湿啰音,10例(9.09%)出现意识障碍。93例患儿的肺部影像学显示发生感染,其中肺实变29例,肺不张17例,斑片影75例,胸腔积液15例,15例患儿呼吸衰竭;研究组患儿中,4例化脓性脑膜炎,脓毒性休克8例,肝功能损伤5例,急性肾损伤4例,研究组与对照组患儿的临床特征比较见表1。

3 细菌培养情况与药敏结果

研究组分离出的93株肺炎链球菌对克林霉素与红霉素均产生耐药性,非脑膜炎肺炎链球菌对青霉素、头孢曲松耐药率分别为1.01%、7.65%;对左氧氟沙星、万古霉素均敏感;研究组所有患儿均给予神经氨酸酶抑制剂与抗生素治疗。

4 治疗与转归

研究组患儿给予神经氨酸酶抑制剂治疗,治疗周期为10d,96例患儿给予奥司他韦治疗,具体用法为口服或者鼻饲治疗,余14例患儿给予帕拉米韦静脉注射治疗,83例患儿在住院48h后给予首次使用神经氨酸酶抑制剂,所有患儿均给予抗生素治疗,研究组患儿住院时间为(5.32±2.33)d,4例化脓性脑膜炎,脓毒性休克8例,肝功能损伤5例,急性肾损伤4例,无

死亡。

5 流感病毒并革兰阳性菌感染的高危因素回归分析

研究组与对照组比较,将差异有统计学意义的变量:年龄、是否有基础性疾病、是否接种流感疫苗或者肺炎链球菌疫苗、热程、住院时间、首次应用神经氨酸酶抑制剂时间是否超过48h等纳入多因素 Logistic 回归分析模型中,结果显示未接种流感疫苗、存在基础性疾病、首次神经氨酸酶抑制剂应用时间超过48h是不同流感病毒并G⁺感染的主要危险因素(表2)。

表1 研究组与对照组的临床特征比较
Table 1 Comparison of clinical characteristics between study group and control group

项目 (project)	对照组(n=110) Control group (n=110)	研究组 (n=110) Study Group (n=110)	χ ² /t/Z	P
性别(男/女)	58/52	70/40	2.772	0.091
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	5.01±2.44	2.46±1.79	-7.436	<0.001
基础疾病[例,%]	5(4.55)	16(14.55)	7.231	0.006
热程($\bar{x} \pm s$,d)	2.10±1.03	4.09±3.02	-7.012	<0.001
流感疫苗[例,%]	13(11.82)	1(0.91)	7.433	0.005
接种肺炎链球菌疫苗 [例,%]	7(6.36)	0	6.430	0.021
咳嗽与喘息[例,%]	4(3.64)	49(44.55)	40.123	0.010
气促[例,%]	3(2.73)	40(36.36)	49.721	0.005
肺部湿罗音 [例,%]	7(6.36)	67(60.91)	32.001	<0.001
意识障碍[例,%]	0	10(9.09)	27.061	<0.001
住院时间(d)	3.02±2.01	5.32±2.33	-7.269	<0.001
首次应用神经氨酸酶抑 制剂时间>48h[例,%]	17(15.45)	84(76.36)	27.870	<0.001
应用抗菌药	17(15.45)	110(100)	30.012	<0.001

表2 流感病毒合并革兰阳性菌感染的危险因素
Table 2 Risk factors of influenza virus infection with gram-positive bacteria

影响因素 Factors affecting the	β	SE	Wald	OR	95%CI	P
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	1.287	1.552	0.683	3.668	0.167~78.652	0.384
基础疾病	2.442	1.203	3.889	11.268	1.045~67.476	0.044
热程($\bar{x} \pm s$,d)	-0.772	1.312	0.257	0.509	0.033~6.772	0.662
未接种流感疫苗	-4.335	2.145	4.115	0.017	0.000~0.864	0.036
未接种肺炎链球菌疫苗	-4.213	2.037	4.380	0.020	0.004~0.937	0.024
住院时间(d)	0.132	1.503	0.007	1.142	0.061~21.553	0.921
首次应用神经氨酸酶 抑制剂时间>48h	2.778	1.359	4.035	15.617	1.004~27.128	0.020

讨 论

流感病毒合并细菌感染在临床属于常见并发症^[6-7]。主要病原菌包括常见的A群链球菌、肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌等革兰阳性菌,合并细菌感染会加重流感患者的病情甚至会导致其死亡^[8-9]。针对普通与PICU住院流感患儿的分析中显示,合并细菌感染的发病率达到了15%以上,其中革兰阳性菌高达60%以上^[9-10]。在本研究中,流感病毒合并革兰阳性

菌感染患儿中,分离的大部分病原菌均来自于呼吸道标本,110例患儿中合并肺炎链球菌感染93例(84.55%); ≤ 5 岁患儿90例(81.82%);发生侵袭性肺炎链球菌感染8例,其中 < 2 岁者6例,合并A群链球菌感染10例(9.09%),其中存在1例侵袭性A群链球菌,合并金黄色葡萄球菌感染7例(6.36%),7例患儿均小于5岁。由此提示5岁以下患儿更容易患流感,同时也是感染革兰阳性菌的高危险性人群。分析原因可能与5岁以下小儿的脏器功能发育尚不成熟且免疫功能较低,流感病毒与革兰阳性菌会通过改变患儿机体的固有免疫与适应性免疫等途径进而发挥协同作用,强化了二者的易感性与致病性^[11]。流感病毒感染会破坏患儿的呼吸道屏障并增加了细菌的黏附与定植作用,从而引发例如白细胞介素-4、肿瘤坏死因子- α 以及转化生长因子- β 等细胞因子以及趋化因子的失调,抑制了中性粒细胞与巨噬细胞以及自然杀伤细胞等免疫细胞的清除能力。合并细菌感染后,会产生纤溶酶原活化物进而增强了病毒的致病性等^[12-13]。

本次分析中,患儿的发病月份集中于每年的3月,这与流感流行季节也基本相似,本组中,无死亡病例,但出现如脓毒性休克、肝功能损伤、急性肾损伤等高危重症,因此需要临床给予高度重视。

目前临床控制病毒感染的主要手段仍旧是以接种疫苗为主,接种疫苗能够显著降低发病率以及出现并发症等风险。有研究指出接种流感疫苗能够显著降低感染的死亡率^[14]。接种流感疫苗也可以降低细菌感染的发生率,例如减少中耳炎、严重肺炎链球菌性疾病的发生等。通过接种疫苗可以明显降低流感、肺炎、肺炎链球菌肺炎以及相关并发症的患病率^[15-16]。本文结果显示研究组患儿仅有1例接种了流感疫苗,全部患儿未接种过肺炎链球菌疫苗。这也侧面反映疫苗接种的重要性。

流感病毒合并革兰阳性菌感染的初期症状不具有典型性,诊断方面需要结合病原学、临床症状特征等进行综合诊断^[17-18]。在本文中,结果显示与对照组比较,研究组患儿更容易出现体温的反复、咳嗽、高热、气促、湿啰音以及意识障碍等,且在初期也更容易出现严重并发症。本文的药敏结果分析,共收集96份阳性样本,肺炎链球菌对克林霉素与红霉素均产生耐药性,非脑膜炎肺炎链球菌对青霉素、头孢曲松耐药率分别为1.01%、7.65%;对左氧氟沙星、万古霉素均敏感;研究组所有患儿均给予神经氨酸酶抑制剂与抗生素治疗。提示针对于流感合并革兰阳性菌感染患儿在治疗时,需要慎重考虑抗生素的使用,临床以往经验治疗方面,建议选择使用头孢曲松或者头孢噻肟治疗,针对于A群链球菌感染可选择青霉素等治疗。有研究提

示^[19-20],没有合理规范使用抗生素治疗的患者相较于正规治疗患者的死亡率增加了5倍。危险因素分析显示,本文中高危因素主要为未接种流感疫苗、存在基础性疾病、首次神经氨酸酶抑制剂应用时间超过48h,未接种流感疫苗和患儿本身存在基础性疾病是导致感染的主要因素,而在采用神经氨酸酶抑制剂治疗时,应用时间必须在发病48h内,否则无法对流感病毒产生较好的抑制作用,通过神经氨酸酶抑制剂的治疗,可以有效转化生长因子的信号通路并抑制病毒活性,阻断感染后细菌的黏附。

综上所述,流感病毒合并革兰阳性菌感染是导致重症病或死亡的重要原因。其中常见感染病原菌为肺炎链球菌,一般多发于1-3月份,主要以5岁以下儿童为主,存在基础疾病、未接种疫苗以及首次应用神经氨酸酶抑制剂治疗时间超过48h是感染的高危因素。对于流感治疗应尽早治疗并提高疫苗接种率,这对于减少流感发生及降低死亡率有重要意义。

【参考文献】

- [1] 梁媛,王立贵,邱少富,等. 流感病毒与金黄色葡萄球菌共感染致病机制研究进展[J]. 军事医学,2017,41(5):406-409.
- [2] 于芹,周慧,张涛,等. 儿童流行性感冒相关死亡病例临床特点及危险因素分析[J]. 中华儿科杂志,2020,58(11):910-916.
- [3] 世卫组织发布全球流感防控战略(2019-2030)[J]. 疾病监测,2019,34(3):250.
- [4] 刘珺,王荃,钱素云,等. 流感病毒感染患儿19例死亡原因分析[J]. 中华实用儿科临床杂志,2019,34(2):134-138.
- [5] 国家呼吸系统疾病临床医学研究中心,中华医学会儿科学分会呼吸学组. 儿童流感诊断与治疗专家共识(2020年版)[J]. 中华实用儿科临床杂志,2020,35(17):1281-1288.
- [6] 王彩云,许红梅,邓继岩,等. 儿童肺炎链球菌脑膜炎临床特征及药物敏感性多中心临床研究[J]. 中华儿科杂志,2019,57(5):355-362.
- [7] Sarda C,Palma P,Rello J. Severe influenza:overview in critically ill patients[J]. Curr Opin Crit Care,2019,25(5):449-457.
- [8] MacIntyre CR,Chughtai AA,Barnes M,et al. The role of pneumonia and secondary bacterial infection in fatal and serious outcomes of pandemic influenza a (H1N1) pdm09[J]. BMC Infect Dis,2018,18(1):637.
- [9] Malosh RE,Martin ET,Heikkinen T,et al. Efficacy and safety of oseltamivir in children:systematic review and individual patient data meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Clin Infect Dis,2018,66(10):1492-1500.
- [10] Kalil AC,Thomas PG. Influenza virus-related critical illness:pathophysiology and epidemiology[J]. Crit Care,2019,23(1):258.
- [11] 宋艳玲. 小儿下呼吸道感染病原菌特征及药敏试验分析[J]. 陕西医学杂志,2020,49(1):47-51.
- [12] Chen L,Han X,Li YL,et al. The impact of early neuraminidase inhibitor therapy on clinical outcomes in patients hospitalised with influenza A-related pneumonia;a multicenter,retrospective study[J]. BMC Infect Dis,2020,20(1):628.

- [36] Thale C, Kiderlen AF. Sources of interferon-gamma (IFN- γ) in early immune response to *Listeria monocytogenes*[J]. Immunobiology, 2005, 210(9): 673-683.
- [37] Takayama IM and Saijo M. Antiviral drugs against severe fever with thrombocytopenia syndrome virus infection[J]. Front Microbiol, 2020, 11(1): 150-159.
- [38] Ogawa M, Shirasago Y, Ando S, et al. Caffeic acid, a coffee-related organic acid, inhibits infection by severe fever with thrombocytopenia syndrome virus in vitro [J]. J Infect Chemother, 2018, 24(8): 597-601.
- [39] Sakurai Y, Kolokoltsov AA, Chen CC, et al. Two-pore channels control Ebola virus host cell entry and are drug targets for disease treatment[J]. Science, 2015, 347(6225): 995-998.
- [40] Boonyasuppayakorn S, Reichert ED, Manzano M, et al. Amodiaquine, an antimalarial drug, inhibits dengue virus type 2 replication and infectivity[J]. Antiviral Res, 2014, 106(1): 125-134.
- [41] Balasubramanian A, Teramoto T, Kulkarni AA, et al. Antiviral activities of selected antimalarials against dengue virus type 2 and Zika virus[J]. Antiviral Res, 2017, 137(1): 141-150.
- [42] Li H, Lu Q, Bin XB, et al. Epidemiological and clinical features of laboratory-diagnosed severe fever with thrombocytopenia syndrome in China, 2011-2017: a prospective observational study [J]. Lancet Infect Dis, 2018, 18(10): 1127-1137.
- [43] Shashank J, Jalil P, Abdul A, et al. Role of favipiravir in the treatment of COVID-19[J]. Int J Infect Dis, 2021, 102(2): 501-508.
- [44] Ramu J, Konak T, Paule MG, et al. Longitudinal diffusion tensor imaging of the rat brain after hexachlorophene exposure [J]. Neurotoxicology, 2016, 56(1): 225-232.

【收稿日期】 2022-05-24 【修回日期】 2022-08-15

(上接 1211 页)

- [13] Uyeki TM, Bernstein HH, Bradley JS, et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america: 2018 update on diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management of seasonal influenza [J]. Clin Infect Dis, 2019, 68(6): 895-902.
- [14] Flannery B, Reynolds SB, Blanton L, et al. Influenza vaccine effectiveness against pediatric deaths: 2010-2014 [J]. Pediatrics, 2017, 139(5): e20164244.
- [15] Li G, Liang Q, Shi J, et al. Safety and immunogenicity of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in 2 to 70 year old healthy people in China: A phase III double blind, randomized clinical trial [J]. Hum Vaccin Immunother, 2015, 11(3): 699-703.
- [16] Zhu A, Liu J, Ye C, et al. Characteristics of seasonal influenza virus activity in a subtropical city in China, 2013-2019 [J]. Vaccines (Basel), 2020, 8(1): 108.
- [17] 方潮, 陈学军, 周明明, 等. 2016年九家儿童医院肺炎链球菌感染的临床特征及分离株药物敏感性分析 [J]. 中华儿科杂志, 2018, 56(8): 582-586.
- [18] Smith AM, Huber VC. The unexpected impact of vaccines on secondary bacterial infections following influenza [J]. Viral Immunol, 2018, 31(2): 159-173.
- [19] Committee on infectious diseases. Recommendations for prevention and control of influenza in children, 2019-2020 [J]. Pediatrics, 2019, 144(4): e20192478.
- [20] 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 2018年CHINET中国细菌耐药性监测 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2020, 20(1): 1-10.

【收稿日期】 2020-05-26 【修回日期】 2020-07-20

(上接 1222 页)

- [35] Rattananarithikul R, Harrison BA, Panthusiri P, et al. Illustrated keys to the mosquitoes of Thailand I. Background; geographic distribution; lists of genera, subgenera, and species; and a key to the genera [J]. Southeast Asian J Trop Med Public Health, 2005, 36(Suppl 1): 1-80.
- [36] 董学书. 云南省的传疟媒介及其有关的生态习性 [J]. 中国寄生虫病防治杂志, 2000, 13(2): 69-72.
- [37] Guerra CA, Snow RW, Hay SI. A global assessment of closed forests, deforestation and malaria risk [J]. Ann Trop Med Parasitol, 2006, 100(3): 189-204.
- [38] Save Cambodias Wildlife. The Atlas of Cambodia: National Poverty and Environment Maps [M/CD]. Phnom Penh: Save Cambodias Wildlife, 2006.
- [39] Zhang C, Luo C, Yang R, et al. Morphological and molecular identification reveals a high diversity of *Anopheles* species in the forest region of the Cambodia-Laos border [J]. Parasit Vectors, 2022, 15(1): 94.
- [40] Chhim S, Piola P, Housen T, et al. Malaria in cambodia: A retrospective analysis of a changing epidemiology 2006-2019 [J]. Int J Environ Res Public Health, 2021, 18(4): 1960.
- [41] Trung HD, Van Bortel W, Sochantha T, et al. Malaria transmission and major malaria vectors in different geographical areas of Southeast Asia [J]. Trop Med Int Health, 2004, 9(2): 230-237.
- [42] Trung HD, Bortel WV, Sochantha T. Behavioural heterogeneity of *Anopheles* species in ecologically different localities in Southeast Asia: a challenge for vector control [J]. Trop Med Int Health, 2005, 10(3): 251-262.
- [43] Kwansomboon N, Chaumeau V, Kittiphanakun P, et al. Vector bionomics and malaria transmission along the Thailand-Myanmar border: a baseline entomological survey [J]. J Vector Ecol, 2017, 42(1): 84-93.
- [44] Marcombe S, Maithaviphet S, Bobichon J, et al. New insights into malaria vector bionomics in Lao PDR: a nationwide entomology survey [J]. Malar J, 2020, 19(1): 396.

【收稿日期】 2020-05-27 【修回日期】 2020-08-11