

儿童重症肺炎的诊治进展

冯兴玉, 罗 蓉*

重庆医科大学附属儿童医院呼吸科, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地, 儿科学重庆市重点实验室, 重庆

收稿日期: 2024年9月16日; 录用日期: 2024年10月9日; 发布日期: 2024年10月18日

摘 要

肺炎是全球5岁以下儿童死亡的重要原因, 重症肺炎可引起严重的通换气功能障碍及肺部内外并发症, 具有较高的死亡率。近年来, 细菌抗生素耐药率的不断上升, 给临床治疗带来了极大挑战, 合理选择抗生素变得尤为重要。本文就儿童重症肺炎的诊治及细菌耐药现状作一综述, 以期为重症肺炎患儿的临床诊疗和临床药物的合理使用提供帮助。

关键词

儿童, 重症肺炎, 诊断, 治疗

Advances in Diagnosis and Treatment of Severe Pneumonia in Children

Xingyu Feng, Rong Luo*

Department of Respiratory Medicine, Children's Hospital of Chongqing Medical University, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development Disorders, China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing

Received: Sep. 16th, 2024; accepted: Oct. 9th, 2024; published: Oct. 18th, 2024

Abstract

Pneumonia is an important cause of death in children under 5 years old worldwide. Severe pneumonia is prone to severe ventilation dysfunction and internal and external pulmonary complications, with a high mortality rate. In recent years, the increasing rate of bacterial antibiotic resistance has brought great challenges to clinical treatment, and the rational selection of antibiotics has become

*通讯作者。

文章引用: 冯兴玉, 罗蓉. 儿童重症肺炎的诊治进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(10): 811-816.

DOI: 10.12677/acm.2024.14102732

particularly important. This article reviews the diagnosis and treatment of severe pneumonia in children and the current status of bacterial resistance, in order to provide help for the clinical diagnosis and treatment of children with severe pneumonia and the rational use of clinical drugs.

Keywords

Children, Severe Pneumonia, Diagnosis, Treatment

Copyright © 2024 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

肺炎是全球 5 岁以下儿童死亡的重要原因[1][2], 肺炎的病因多种多样且复杂, 可能因性别、年龄和季节而异[3]。尽管通过疫苗接种、新型检测手段和抗生素的应用在预防方面取得了重要进展, 但重症肺炎的发病率和死亡率仍然很高[2][4]。在重症肺炎的病原中, 细菌占据重要的地位, 抗生素耐药性(Anti-microbial Resistance, AMR)常导致较高的死亡率, 造成巨大的医疗费用负担, 是对人类健康最严重的全球公共卫生威胁之一[5], 每年全球约 70 万人死于抗生素耐药的细菌感染, 据估计, 到 2050 年抗生素耐药的细菌感染将导致超过 1000 万人死亡[5]。因此, 熟悉重症肺炎的诊治并掌握当前细菌耐药形势尤为重要。

2. 重症肺炎的流行病学

世界卫生组织资料显示, 肺炎是全球主要的感染性死因, 据统计, 2021 年中国 5 岁以下儿童的肺炎发病率为 130.08/1000 人, 重症者约 7%~13% [6], 死亡率为 14.80/10 万人[7]。2021 年全球因肺炎死亡的 5 岁以下儿童约 502,000 例, 死亡率 76.2/10 万人, 其中男性多于女性[8]。

3. 重症肺炎的危险因素

Chen 等[9][10]的研究表明, 重症肺炎发生的危险因素包括农村居住、早产、低出生体重、非母乳喂养、营养不良、先天性或获得性免疫功能缺陷、先天性畸形、先天性心脏病、呼吸道感染史、喘息、发绀、低白蛋白血症、C 反应蛋白升高、蛋白尿和呼吸道合胞病毒(Respiratory Syncytial Virus, RSV)感染。其中, 出生史、喂养史、肺炎病史、入院时发绀或呼吸困难以及 RSV 感染仅对 1 岁以下儿童有显著影响, 喘息是患有肺炎的大龄儿童(2~6 岁)发生重症肺炎的重要危险因素, 而在 1~2 岁的儿童中, 低白蛋白血症是独立的危险因素[9][10]。

4. 重症肺炎的诊断

4.1. 重症肺炎的诊断标准

目前国内对儿童重症肺炎的诊断多参考《儿童社区获得性肺炎诊疗规范(2019 年版)》[11], 根据临床表现、肺部病变范围、有无低氧血症及是否发生肺内外并发症等评估肺炎严重程度, 出现以下任何一种情况均视为重症肺炎: 1) 一般情况差; 2) 意识障碍; 3) 低氧血症: 中心性紫绀、呼吸频率(Respiratory Rate, RR)明显增快(婴儿 $RR \geq 70$ 次/min, 1 岁以上 $RR \geq 50$ 次/min)、辅助呼吸(呻吟、鼻翼扇动、三凹征)、间歇性呼吸暂停、血氧饱和度 $\leq 92\%$; 4) 发热: 超高热或持续高热超过 5 天; 5) 拒食或脱水症; 6) 胸部影像学: 多肺叶或 $\geq 2/3$ 单侧肺受累、胸腔积液、气胸、肺不张、肺坏死、肺脓肿; 7) 肺外并发症。

4.2. 重症肺炎的生物标志物

重症肺炎的实验室检查缺乏特异性, 与脓毒症、脓毒性休克等疾病有交叉重叠, 评估肺炎的严重程度不能仅依靠某个单一指标, 联合检测多个指标可提高对重症肺炎的早期病原学诊断和预后判断价值。C 反应蛋白、降钙素原、白细胞及中性粒细胞等均是判断疾病严重程度以及评价治疗反应常用的指标。近年来, 有许多新型生物标志物逐渐应用于临床工作[12][13], 如乳酸脱氢酶、血清铁蛋白、D-二聚体、免疫炎性因子(白介素-6、白介素-8、白介素-10、干扰素- γ 、肿瘤坏死因子 α)、血浆凝血蛋白、肾上腺髓质素前体、可溶性 E-选择素等均对重症肺炎有一定的警示作用。

4.3. 重症肺炎的主要病原谱及检测

4.3.1. 重症肺炎的主要病原

呼吸道病毒是婴幼儿乃至学龄前期社区获得性肺炎的常见病原[11]。常见的呼吸道病毒包括呼吸道合胞病毒、流感病毒、腺病毒、副流感病毒和鼻病毒等。新发病毒有人类偏肺病毒、博卡病毒、新型冠状病毒、人禽流感病毒等。

细菌感染存在于各年龄段儿童[11][14], 常见的细菌病原包括: 肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌、流感嗜血杆菌、卡他莫拉菌、大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌等。其中, 肺炎链球菌是重症肺炎和坏死性肺炎的最常见病原。金黄色葡萄球菌可分为甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌和耐甲氧西林金黄色葡萄球菌, 两者均可引起重症肺炎或坏死性肺炎。流感嗜血杆菌和卡他莫拉菌一般不引起重症肺炎。

近两年, 越来越多的重症肺炎支原体肺炎被报道[15], 沙眼衣原体多感染 6 个月尤其是 3 个月内的小婴儿, 肺炎衣原体独立引起的肺炎在我国较少发现[11]。

4.3.2. 重症肺炎的病原学检测

采集鼻咽分泌物进行病毒的抗原检测和核酸检测, 是目前常用于检测病毒的可靠方法, 可用于早期诊断[11]。血清特异抗体 IgM 的测定也可作为快速诊断病毒感染的参考方法。痰培养是目前临床最常用的明确细菌性肺炎的方法, 抽取支气管肺泡灌洗液、血或胸水行细菌培养也是明确细菌性肺炎的重要依据, 不推荐咽拭子或鼻咽吸出物细菌培养作为细菌性肺炎的诊断依据。由于肺炎支原体(*Mycoplasma Pneumoniae*, MP)的培养需要特殊条件且生长缓慢[16], 临床多采用肺炎支原体核酸检测帮助诊断。血清 MP-IgM 抗体也可作为早期感染的诊断指标。

近年来, 高通量测序技术(也称下一代测序技术, Next-Generation Sequencing, NGS)快速发展, 以低成本、高准确度、高通量和快速检测成为病原体检测领域的重要组成部分[17]。宏基因组新一代测序技术(mNGS)直接对临床样本中的核酸进行高通量测序, 然后与数据库进行比对分析, 能够快速、客观地检测临床样本中的较多病原微生物(包括病毒、细菌、真菌、寄生虫等), 且无需特异性扩增, 尤其适用于急危重症和疑难感染的诊断[18]。病原靶向测序技术(tNGS)主要针对样本中的几十种至几百种已知病原微生物及其毒力和/或耐药基因进行检测, 不但测序成本低, 而且对低丰度病毒、耐药基因和突变检测灵敏性更高, 可应用于常规临床病原体检测。

5. 重症肺炎的细菌耐药现状

细菌耐药性已成为全球公共健康领域的重要问题, 给临床抗感染治疗带来了极大挑战, 以目前的速度发展下去, 到 2050 年全球因多重耐药细菌导致的死亡人数可能超过癌症[19]。对全国儿童的细菌耐药监测发现, 2016 年至 2020 年中国儿童前 10 位优势菌分别为大肠杆菌、肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌、流感嗜血杆菌、肺炎克雷伯菌、卡他莫拉菌、化脓性链球菌、表皮葡萄球菌、铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆

菌[20] [21]。

在革兰阳性菌中,金黄色葡萄球菌对青霉素的耐药率可高达 93.2%,2019 至 2022 年均有 0.1%~0.2% 利奈唑胺耐药的凝固酶阴性葡萄球菌检出;肺炎链球菌对红霉素和克林霉素的耐药率呈缓慢上升趋势,均>90%,已发现少量喹诺酮耐药的肺炎链球菌菌株,尚未发现万古霉素和利奈唑胺耐药株;屎肠球菌对氨苄西林、环丙沙星、左氧氟沙星和红霉素的耐药率均高于粪肠球菌[20] [21]。

在对革兰阴性菌的监测中,2018~2022 年有 48.6%~53.0%的大肠杆菌对头孢噻肟和(或)头孢曲松耐药,而 27.7%~32.4%的肺炎克雷伯菌对头孢噻肟和(或)头孢曲松耐药[21],大肠杆菌和肺炎克雷伯菌对氨苄西林舒巴坦的耐药率均较高,肺炎克雷伯菌对亚胺培南和美罗培南的耐药率明显高于大肠杆菌;鲍曼不动杆菌对哌拉西林、头孢哌酮舒巴坦、氨曲南、亚胺培南和美罗培南的耐药率有逐年下降趋势;铜绿假单胞菌对亚胺培南和美罗培南的耐药率也呈逐年下降。氨苄西林是既往治疗流感嗜血杆菌感染的首选药物,但近年来,氨苄西林耐药的流感嗜血杆菌的检出率逐年上升且 β -内酰胺酶的产生率较高[22]。

6. 重症肺炎的治疗

6.1. 抗感染治疗

6.1.1. 抗病毒治疗

除神经氨酸酶抑制剂明确规定可用于甲型、乙型流感治疗外[23],目前尚缺乏临床使用的特异性抗病毒药物。对于 RSV 感染,可使用重组人 α 干扰素进行抗病毒治疗[24]。其他抗病毒药物如利巴韦林、阿昔洛韦、更昔洛韦、西多福韦等,目前尚无足够的证据证实其在治疗病毒感染中的有效性,故不推荐常规使用[24] [25]。

6.1.2. 抗细菌治疗

在抗菌药物应用之前,应尽早行病原学检查以指导治疗方案,病原体不明确者则需给予初始经验性抗菌治疗。抗菌药物的使用以安全有效为原则,根据药代动力学、药效学、组织部位浓度以及副作用等进行选择,给药方式一般应选择静脉途径给药[11]。重症肺炎应用抗菌药物时剂量可适当加大,有条件可测定血药浓度[11]。万古霉素、替考拉宁和利奈唑胺是治疗耐药革兰阳性菌的首选,革兰阴性菌对亚胺培南和美罗培南仍具有较高敏感性,而使用头孢噻肟、头孢曲松及氨苄西林抗感染时需警惕耐药[21]。

6.1.3. 肺炎支原体等感染的治疗

肺炎支原体因缺乏细胞壁的结构特性而天然对 β -内酰胺类抗生素耐药,大环内酯类药物由于不良反应相对较小成为儿童肺炎支原体肺炎的首选治疗药物。对于大环内酯类药物无反应性肺炎支原体肺炎,可权衡利弊并在家长知情同意的情况下酌情选用新型四环素类药物或氟喹诺酮类药物[16]。对合并细菌或真菌感染者,应联合应用相应药物进行治疗。

6.2. 糖皮质激素

糖皮质激素可抑制机体过强的免疫炎症反应,减少组织过度损伤,但也有可能增加机体二重感染的风险[13]。有研究表明[26],糖皮质激素可以缩短住院时间,并降低重症肺炎患者的死亡率。对于部分重症肺炎患儿可酌情考虑短疗程,使用糖皮质激素[11],但不能将糖皮质激素作为“退热剂”使用,临床上应严格掌握应用指征。

6.3. 丙种球蛋白

静脉用丙种球蛋白能够中和炎症因子及毒素,参与免疫反应的调节,抑制超强炎症反应。对于重症

腺病毒肺炎患者, 推荐早期使用[25]。

6.4. 呼吸支持

重症肺炎患儿往往需要氧疗, 需根据低氧血症及病情的严重程度, 选择合适的氧疗方式, 包括鼻导管或面罩吸氧、高流量鼻导管通气、无创呼吸机通气有创机械通气等。儿童常用的无创通气模式有持续气道正压通气和双水平气道正压通气。若鼻导管或面罩吸氧下仍存在低氧血症、高二氧化碳血症, 可积极予以无创呼吸机辅助通气, 若病情进行性加重, 应及时行气管插管进行有创辅助通气。重症肺炎合并急性呼吸窘迫综合征经机械通气等治疗无改善者, 可考虑体外膜肺治疗。

7. 重症肺炎的预防

疫苗接种是减少重症肺炎发病率的有效措施, 包括麻疹疫苗、流感疫苗、肺炎链球菌结合疫苗(Pneumococcal Conjugate Vaccine, PCV)和b型流感嗜血杆菌结合疫苗等。研究表明, 提高PCV覆盖率可以减少上呼吸道病原体定植和抗生素耐药率[27][28]。秋冬季接种肺炎链球菌和流感嗜血杆菌疫苗是降低儿童重症肺炎发病率和死亡率的有效方法[29]。但是, 中国目前的PCV等疫苗覆盖率并不高[29], 疫苗接种仍需要努力普及。

8. 总结

综上所述, 重症肺炎仍具有较高的发病率和死亡率, 临床医师应对重症肺炎儿童做到早识别、早诊断、早治疗, 尽量避免严重并发症的发生。对于需要抗感染治疗的患儿, 应尽早完善呼吸道病原学, 选取敏感抗生素。儿童医疗机构也应加强对抗菌药物合理应用的管理, 不断完善细菌耐药监测体系, 加强重点耐药菌的连续监测, 及时掌握细菌耐药形势。

参考文献

- [1] Liu, L., Oza, S., Hogan, D., Chu, Y., Perin, J., Zhu, J., *et al.* (2016) Global, Regional, and National Causes of Under-5 Mortality in 2000-15: An Updated Systematic Analysis with Implications for the Sustainable Development Goals. *The Lancet*, **388**, 3027-3035. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)31593-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)31593-8)
- [2] Walker, C.L.F., Rudan, I., Liu, L., Nair, H., Theodoratou, E., Bhutta, Z.A., *et al.* (2013) Global Burden of Childhood Pneumonia and Diarrhoea. *The Lancet*, **381**, 1405-1416. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)60222-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)60222-6)
- [3] Bhuiyan, M.U., Snelling, T.L., West, R., Lang, J., Rahman, T., Granland, C., *et al.* (2018) The Contribution of Viruses and Bacteria to Community-Acquired Pneumonia in Vaccinated Children: A Case-Control Study. *Thorax*, **74**, 261-269. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2018-212096>
- [4] Ferreira-Coimbra, J., Sarda, C. and Rello, J. (2020) Burden of Community-Acquired Pneumonia and Unmet Clinical Needs. *Advances in Therapy*, **37**, 1302-1318. <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01248-7>
- [5] Huemer, M., Mairpady Shambat, S., Brugger, S.D. and Zinkernagel, A.S. (2020) Antibiotic Resistance and Persistence—Implications for Human Health and Treatment Perspectives. *EMBO Reports*, **21**, e51034. <https://doi.org/10.15252/embr.202051034>
- [6] Qian, C., Chen, Q., Lin, W., Li, Z., Zhu, J., Zhang, J., *et al.* (2024) Incidence of Community-Acquired Pneumonia among Children under 5 Years in Suzhou, China: A Hospital-Based Cohort Study. *BMJ Open*, **14**, e078489. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2023-078489>
- [7] World Health Organization (2024) Global Health Estimates 2021: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2021. <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/ghe-leading-causes-of-death>
- [8] Bender, R.G., Sirota, S.B., Swetschinski, L.R., Dominguez, R.V., Novotney, A., Wool, E.E., *et al.* (2024) Global, Regional, and National Incidence and Mortality Burden of Non-COVID-19 Lower Respiratory Infections and Aetiologies, 1990-2021: A Systematic Analysis from the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet Infectious Diseases*, **24**, 974-1002. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(24\)00176-2](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(24)00176-2)
- [9] Chen, L., Miao, C., Chen, Y., Han, X., Lin, Z., Ye, H., *et al.* (2021) Age-Specific Risk Factors of Severe Pneumonia among

- Pediatric Patients Hospitalized with Community-Acquired Pneumonia. *Italian Journal of Pediatrics*, **47**, Article No. 100. <https://doi.org/10.1186/s13052-021-01042-3>
- [10] 曹园园, 赵丽, 缪红军. 急诊肺炎患儿进展为重症肺炎的危险因素分析[J]. 中华危重病急救医学, 2023, 35(5): 528-532.
- [11] 倪鑫. 儿童社区获得性肺炎诊疗规范(2019 年版) [J]. 全科医学临床与教育, 2019, 17(9): 771-777.
- [12] 邹映雪, 张旭冉. 儿童重症肺炎生物标志物研究及应用进展[J]. 中国实用儿科杂志, 2022, 37(2): 92-96.
- [13] 邹映雪, 赵顺英, 刘瀚旻. 儿童重症肺炎临床预警及早期决策专家共识[J]. 中国实用儿科杂志, 2023, 38(3): 177-182.
- [14] 章曼曼, 林立, 李昌崇. 儿童社区获得性肺炎病原及混合感染研究进展[J]. 中国实用儿科杂志, 2019, 34(12): 1034-1037.
- [15] Liu, J., Zhao, F., Lu, J., Xu, H., Liu, H., Tang, X., *et al.* (2019) High Mycoplasma Pneumoniae Loads and Persistent Long-Term Mycoplasma Pneumoniae DNA in Lower Airway Associated with Severity of Pediatric Mycoplasma Pneumoniae Pneumonia. *BMC Infectious Diseases*, **19**, Article No. 1045. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4667-y>
- [16] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 儿童肺炎支原体肺炎诊疗指南(2023 年版) [J]. 新发传染病电子杂志, 2024, 9(1): 73-79.
- [17] Gu, W., Miller, S. and Chiu, C.Y. (2019) Clinical Metagenomic Next-Generation Sequencing for Pathogen Detection. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, **14**, 319-338. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathmechdis-012418-012751>
- [18] 宏基因组分析和诊断技术在急危重症感染应用专家共识组. 宏基因组分析和诊断技术在急危重症感染应用的专家共识[J]. 中华急诊医学杂志, 2019, 28(2): 151-155.
- [19] Duval, R.E., Grare, M. and Demoré, B. (2019) Fight against Antimicrobial Resistance: We Always Need New Antibacterials but for Right Bacteria. *Molecules*, **24**, Article 3152. <https://doi.org/10.3390/molecules24173152>
- [20] Fu, P., Xu, H., Jing, C., Deng, J., Wang, H., Hua, C., *et al.* (2021) Bacterial Epidemiology and Antimicrobial Resistance Profiles in Children Reported by the ISPED Program in China, 2016 to 2020. *Microbiology Spectrum*, **9**, e0028321. <https://doi.org/10.1128/spectrum.00283-21>
- [21] 全国细菌耐药监测网. 2018 至 2022 年 0-14 岁患儿细菌耐药监测研究[J]. 中华儿科杂志, 2023, 61(11): 1001-1010.
- [22] Mai, W., Liu, Y., Meng, Q., Xu, J. and Wu, J. (2023) Bacterial Epidemiology and Antimicrobial Resistance Profiles of Respiratory Specimens of Children with Pneumonia in Hainan, China. *Infection and Drug Resistance*, **16**, 249-261. <https://doi.org/10.2147/idr.s397513>
- [23] 中华人民共和国国家健康委员会. 流行性感冒诊疗方案(2018 年版修订版) [J]. 中华临床感染病杂志, 2019, 12(1): 1-5.
- [24] 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, 中国医师协会呼吸医师分会儿科呼吸工作委员会, 等. 儿童呼吸道合胞病毒感染诊断、治疗和预防专家共识[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2020, 35(4): 241-250.
- [25] 中华人民共和国国家卫生健康委员会国家中医药管理局. 儿童腺病毒肺炎诊疗规范(2019 年版) [J]. 中华临床感染病杂志, 2019(3): 161-166.
- [26] Pitre, T., Abdali, D., Chaudhuri, D., Pastores, S.M., Nei, A.M., Annane, D., *et al.* (2023) Corticosteroids in Community-Acquired Bacterial Pneumonia: A Systematic Review, Pairwise and Dose-Response Meta-Analysis. *Journal of General Internal Medicine*, **38**, 2593-2606. <https://doi.org/10.1007/s11606-023-08203-6>
- [27] Littorin, N., Rünnow, E., Ahl, J., Resman, F. and Riesbeck, K. (2021) Decreased Prevalence of Moraxella Catarrhalis in Addition to Streptococcus pneumoniae in Children with Upper Respiratory Tract Infection after Introduction of Conjugated Pneumococcal Vaccine: A Retrospective Cohort Study. *Clinical Microbiology and Infection*, **27**, 630.e1-630.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.04.033>
- [28] Lu, E., Chen, H., Zhao, H. and Ozawa, S. (2021) Health and Economic Impact of the Pneumococcal Conjugate Vaccine in Hindering Antimicrobial Resistance in China. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **118**, e2004933118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2004933118>
- [29] Root-Bernstein, R. (2021) Pneumococcal and Influenza Vaccination Rates and Pneumococcal Invasive Disease Rates Set Geographical and Ethnic Population Susceptibility to Serious COVID-19 Cases and Deaths. *Vaccines*, **9**, Article 474. <https://doi.org/10.3390/vaccines9050474>