

单中心住院儿童急性呼吸道感染流行病学调查研究

孙思涛^{1,2*}, 杨柳², 常红^{3#}

¹青岛大学青岛医学院, 山东 青岛

²日照市中医医院儿科, 山东 日照

³青岛大学附属医院儿童肾脏风湿免疫科, 山东 青岛

收稿日期: 2025年6月25日; 录用日期: 2025年7月19日; 发布日期: 2025年7月29日

摘要

目的: 通过靶向高通量测序(tNGS)技术调查日照地区住院儿童急性呼吸道感染现状, 为本地区儿童呼吸道感染性疾病的预防和治疗提供依据。方法: 回顾性队列研究, 收集2023年5月至2024年4日照市中医医院因呼吸道感染住院患儿咽拭子/肺泡灌洗液, 采用tNGS技术检测常见呼吸道病原体, 对检出结果为肺炎支原体(MP)的标本同时进行大环内酯类耐药基因检测, 分析不同性别、年龄、月份、季节病原体流行情况, MP耐药情况。研究呼吸道感染发病人数、MP检出情况与温湿度、环境质量(PM2.5指数、SO₂浓度等)的相关性。结果: 1755例患儿检出率前5位的病毒依次为: 人腺病毒3型10.37%, 鼻病毒A型9.63%, 人偏肺病毒8.89%、人呼吸道合胞病毒B型8.55%、乙型流感病毒5.93%。检出率前5位的细菌依次为: 流感嗜血杆菌36.64%, 肺炎链球菌28.83%, 鲍曼不动杆菌22.45%, 金黄色葡萄球菌18.23%, 卡他莫拉菌14.07%。人腺病毒3型、乙型流感病毒、流感嗜血杆菌、鲍曼不动杆菌、金黄色葡萄球菌在学龄期检出率最高, 鼻病毒A、人副流感病毒、卡他莫拉菌、肺炎链球菌在学龄前期检出率最高, 呼吸道合胞病毒B型在幼儿期检出率最高。除鼻病毒及金黄色葡萄球菌外其他病原体检出率在不同年龄段分布差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。偏肺病毒、鼻病毒、肺炎链球菌在秋冬季节检出率较高, 腺病毒与合胞病毒冬季检出率最高, 乙流、流感嗜血杆菌、鲍曼不动杆菌、金黄色葡萄球菌、卡他莫拉菌均在冬春季检出率较高。检出率最高的病原体是MP (38.6%), MP耐药基因位点检出率高达98.7% (672/681), 且均为A2063G位点突变。不同年龄组儿童中以学龄期组儿童MP检出率(56.71%)最高。男性、女性检出率分别为36.18%, 41.26%; 春、夏、秋、冬四季阳性率分别为29.79%、20.75%、45.36%、50.93%。MP检出率在年龄、性别、季节分布差异均有统计学意义($P < 0.05$)。每月MP检出次数与SO₂浓度呈中度正向线性相关、与CO浓度呈强正向线性相关; 其中每月送检样本总数与PM2.5指数、SO₂浓度、CO浓度呈极强正向直线相关, 与PM10指数、NO₂浓度呈强正向线性相关, 与O₃浓度呈极强负向线性相关, 与温度呈强负向线性相关, 与湿度呈中度负向线性相关。结论: 调查期间日照地区住院儿童呼吸道感染检出率较高的病毒有: 人腺病毒3型、鼻病毒A型、人偏肺病毒、人呼吸道合胞病毒B型、乙型流感病毒。检出率较高的细菌有: 流感嗜血杆菌、肺炎链球菌、鲍曼不动杆菌、金黄色葡萄球菌、卡他莫拉菌。检出率最高的病原体是MP, MP对大环内酯类耐药率高达98.7%, 均为耐药基因位点A2063G突变。病原体检出率、分布与年龄、性别、时间有一定相关性。儿童呼吸道感染发病人数与环境质量及温湿度有相关性。MP检出率与环境质量、温湿度无显著相关性。

*第一作者。

#通讯作者。

关键词

呼吸道感染, 住院儿童, 病原体, 耐药基因, 靶向高通量测序, 环境质量

Epidemiological Investigation of Acute Respiratory Tract Infections in Hospitalized Children at a Single Center

Sitao Sun^{1,2*}, Liu Yang², Hong Chang^{3#}

¹Qingdao Medical College of Qingdao University, Qingdao Shandong

²Department of Pediatrics, Rizhao Traditional Chinese Medicine Hospital, Rizhao Shandong

³Department of Pediatric Nephrology, Rheumatology and Immunology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Jun. 25th, 2025; accepted: Jul. 19th, 2025; published: Jul. 29th, 2025

Abstract

Objective: We used targeted next-generation sequencing (tNGS) technology to investigate the current situation of acute respiratory tract infections in hospitalized children in Rizhao area, and to provide a basis for the prevention and treatment of pediatric respiratory infectious diseases in children in this area. **Method:** A retrospective cohort study was carried out. Throat swabs or alveolar lavage fluids were collected from children hospitalized for respiratory tract infections at Rizhao Traditional Chinese Medicine Hospital from May 2023 to April 2024. Common respiratory pathogens were detected by means of tNGS technology. Macrolide resistance gene detection was simultaneously performed on specimens with a positive detection result for *Mycoplasma pneumoniae* (MP). The prevalence of pathogens among different genders, ages, months, and seasons was analyzed, along with the drug resistance of MP. The correlation between the number of respiratory infection cases, MP detection rate, and temperature, humidity and environmental quality (such as the PM2.5 index and SO₂ concentration) was investigated. **Result:** Among the 1755 children patients, the top 5 viruses in terms of detection rate were as follows: hadv-3 10.37%, rhinovirus A 9.63%, human metapneumovirus 8.89%, RSV-B 8.55%, and Influenza B virus 5.93%. The top five bacteria in terms of detection rates are, in sequence: *Haemophilus influenzae* 36.64%, *Streptococcus pneumoniae* 28.83%, *Acinetobacter baumannii* 22.45%, *Staphylococcus aureus* 18.23%, and *Moraxella catarrhalis* 14.07%. hadv-3, influenza B virus, *Haemophilus influenzae*, *Acinetobacter baumannii* and *Staphylococcus aureus* have the highest detection rates during the school age. Rhinovirus A, human parainfluenza virus, *Moraxella catarrhalis* and *Streptococcus pneumoniae* have the highest detection rates before the school age. RSV-B has the highest detection rate during early childhood. Except for rhinovirus, *Staphylococcus aureus*, the detection rates of other pathogens and their age distribution differences are statistically significant ($P < 0.05$). The detection rates of metapneumovirus, rhinovirus, and *Streptococcus pneumoniae* are relatively high in autumn and winter. The detection rates of adenovirus and syncytial virus peak in winter. Influenza B, *Haemophilus influenzae*, *Acinetobacter baumannii*, *Staphylococcus aureus*, and *Moraxella catarrhalis* all have relatively high detection rates in winter and spring. The pathogen with the highest detection rate is MP (38.6%). The detection rate of the MP resistance gene locus is as high as 98.7% (672/681), and all are mutations at the A2063G

locus. Among different age groups of children, the detection rate of MP is the highest in the school-age group (56.71%). The detection rates in males and females are 36.18% and 41.26% respectively. The positive rates in spring, summer, autumn, and winter are 29.79%, 20.75%, 45.36%, and 50.93% respectively. Statistically significant differences were observed in the age, gender, and seasonal distribution of *Mycoplasma pneumoniae* (MP) detection rates among child patients ($P < 0.05$). The monthly detection frequency of MP was moderately positively linearly correlated with the concentration of sulfur dioxide (SO_2) and strongly positively linearly correlated with the concentration of carbon monoxide (CO). Among them, the total number of samples sent for inspection each month showed a very strong positive linear correlation with PM2.5 index, SO_2 concentration and CO concentration, a strong positive linear correlation with PM10 index and NO_2 concentration, a very strong negative linear correlation with O_3 concentration, a strong negative linear correlation with temperature, and a moderate negative linear correlation with humidity. Conclusion: During the investigation period, the viruses with relatively high detection rates of respiratory tract infections among hospitalized children in the Rizhao area were hAdV-3, rhinovirus type A, human metapneumovirus, RSV-B, and influenza B virus. The bacteria with relatively high detection rates were *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Staphylococcus aureus*, and *Moraxella catarrhalis*. The pathogen with the highest detection rate was MP. The resistance rate of MP to macrolides was as high as 98.7%, and all of these were mutations at the resistance gene locus A2063G. The detection rate and distribution of pathogens have certain correlation with age, time, and gender. The incidence of respiratory tract infections in children is related to environmental quality, temperature, and humidity. However, the detection rate of MP shows no significant correlation with environmental quality, temperature, or humidity.

Keywords

Respiratory Tract Infection, Hospitalized Children, Pathogen, Drug Resistance Gene, Targeted Next-Generation Sequencing, Environmental Quality

Copyright © 2025 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

呼吸道感染是儿童最常见的疾病之一，主要由病原体感染鼻、咽、喉、气管、支气管及肺部引起[1]。世界范围内每年大约 1200 万 5 岁以下儿童因呼吸道感染住院，大约有 130 万 5 岁以下儿童死于呼吸道感染[2] [3]。在中国，因呼吸道感染就诊的患儿占儿科门急诊就诊总人数的约 60% [4]。引起儿童呼吸道感染的常见病原体有病毒、细菌和不典型病原体。近年来 MP 引起的儿童呼吸道感染发生率逐年提高，同时耐药 MP 感染也逐年升高，这导致难治性肺炎支原体肺炎、重症肺炎支原体肺炎发病率居高不下。病原体靶向测序(tNGS)技术将多重聚合酶链式反应和高通量测序相结合，可快速全面检测常见感染病原体[5]。此技术可对病原体的遗传信息进行分析，进一步检测耐药基因、毒力基因等，并能够预测未知的潜在的耐药基因和毒力基因。通过病原体基因测序技术可实现 MP 基因高质量的组装和测序[6] [7]。深入了解呼吸道感染常见病原体及大环内酯类耐药肺炎支原体在当地儿童中的感染情况和流行病学特征，以及与年龄、性别、气候、PM2.5 指数等环境因素的关系，可以更好地指导临床医生进行诊断和精准治疗，提高治疗效果、减少药物滥用，降低并发症的发生率。此外，在疾病的预防方面，了解这些病原体的传播途径和易感人群，有助于采取针对性的预防措施，如加强环境卫生、提高儿童免疫力、推广疫苗接种

等, 从而降低儿童感染的风险, 保障他们的健康成长[8]。因此, 开展关于当地住院儿童急性呼吸道感染常见病原体及 MP 大环内酯类耐药情况的研究具有极其重要的现实意义和临床价值。

2. 资料与方法

2.1. 一般资料

本研究为横断面调查, 选取 2023 年 5 月至 2024 年 4 月在日照市中医医院住院的急性呼吸道感染患儿为研究对象。采取全部入组的模式, 即每个月取所有诊断为急性呼吸道感染患儿入组, 最后共收集样本 1755 例。纳入标准: (1) 诊断为急性呼吸道感染患儿(包括上、下呼吸道感染), [呼吸道感染符合《诸福棠实用儿科学》中呼吸道感染相关诊断标准]; (2) 年龄满 28 d, 小于等于 14 周岁。(3) 住院期间接受咽拭子或肺泡灌洗液标本采集的患儿。排除标准: (1) 合并其他严重系统性疾病的患儿, 如心血管系统、消化系统、神经系统、内分泌系统、泌尿系统、免疫系统和基因或染色体异常相关的基础疾病。(2) 标本采集失败、病历资料不完整或无法获取相关检测结果的患儿。本研究经日照市中医医院医学伦理委员会审查通过(批准文号: 2025-伦审-042)。

2.2. 方法

标本采集与检测, 所有病例采集咽拭子或肺泡灌洗液。咽拭子/肺泡灌洗液标本经冷链运输到金域医学检验, 行 tNGS 上呼吸道病原学靶向测序, 采用靶向测序检测呼吸道常见病原体。具体步骤如下: 使用无菌咽拭子采集患儿咽部样本或运用支气管镜肺泡灌洗技术收集肺泡灌洗液, 将采集到的咽拭子样本/肺泡灌洗液立即放入含有保存液的试管中; 对样本进行核酸提取, 以获取病原体的核酸物质。采用靶向测序技术, 对提取的核酸进行深度测序; 对测序得到的数据进行详细分析, 通过与已知病原体基因序列的比对, 确定样本中存在的病原体种类。对于 MP 阳性标本, 同时进行大环内酯类耐药基因 23S rRNA (核糖体蛋白 RNA) 序列 V 区 2063、2064、2067 和 2617 位点检测。根据检测结果, 结合患儿的年龄、性别、感染时间、当地环境质量及温湿度等, 对病原体的感染情况进行综合解读。

2.3. 观察指标

(1) 病原体总体检出情况及分布情况: 常见的病毒(74 种): 包括鼻病毒(RV)、甲型流感(FluA)、乙型流感(FluB)、副流感病毒(PIV)、EB 病毒(EBV)、腺病毒(ADV)、偏肺病毒(hMPV)、呼吸道合胞病毒(RSV)、人呼吸道病毒 3 型(HRSV-3)等。常见的细菌(25 种): 包括流感嗜血杆菌(HI)、卡他莫拉菌(MC)、肺炎链球菌(SP)、鲍曼不动杆菌(AB)、金黄色葡萄球菌(SA)、中间链球菌(SI)等。特殊病原体(8 种): 包括肺炎支原体(MP)、肺炎衣原体(CP)、沙眼衣原体(CT)等。(2) 不同月份、季节的病原体分布情况。(3) 不同年龄组的病原体分布情况。(4) MP 检出情况与性别、年龄、时间的关系以及大环内酯类耐药基因检出情况。(5) 样本送检数、MP 检出数量及检出率与环境质量(SO₂ 浓度、O₃ 浓度、NO₂ 浓度、CO 浓度、PM_{2.5} 指数、PM₁₀ 指数)、温湿度的相关性。环境质量及温湿度数据来源于中国气象局及日照市环保局官方网站。

2.4. 统计学方法

采用 SPSS 21.0 统计学软件进行数据处理, 计数资料用[n (%)]表示, 采用 χ^2 检验; 计量资料用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。根据数据是否符合正态分布采用 Spearman、Pearson 分析 MP 检出次数、标本送检数、MP 检出率与环境质量(SO₂ 浓度、O₃ 浓度、NO₂ 浓度、CO 浓度、PM_{2.5} 指数、PM₁₀ 指数)、温度湿度的相关性。P < 0.05 为差异有统计学意义; 0.8 ≤ |r| ≤ 1 为极强相关, 0.6 ≤ |r| < 0.8 为强相关, 0.4 ≤ |r| < 0.6 为中等相关, 0.2 ≤ |r| < 0.4 为弱相关, |r| < 0.2 为极弱相关, r = 0 为无相关性。

3. 结果

3.1. 总体检出情况及病原体分布情况

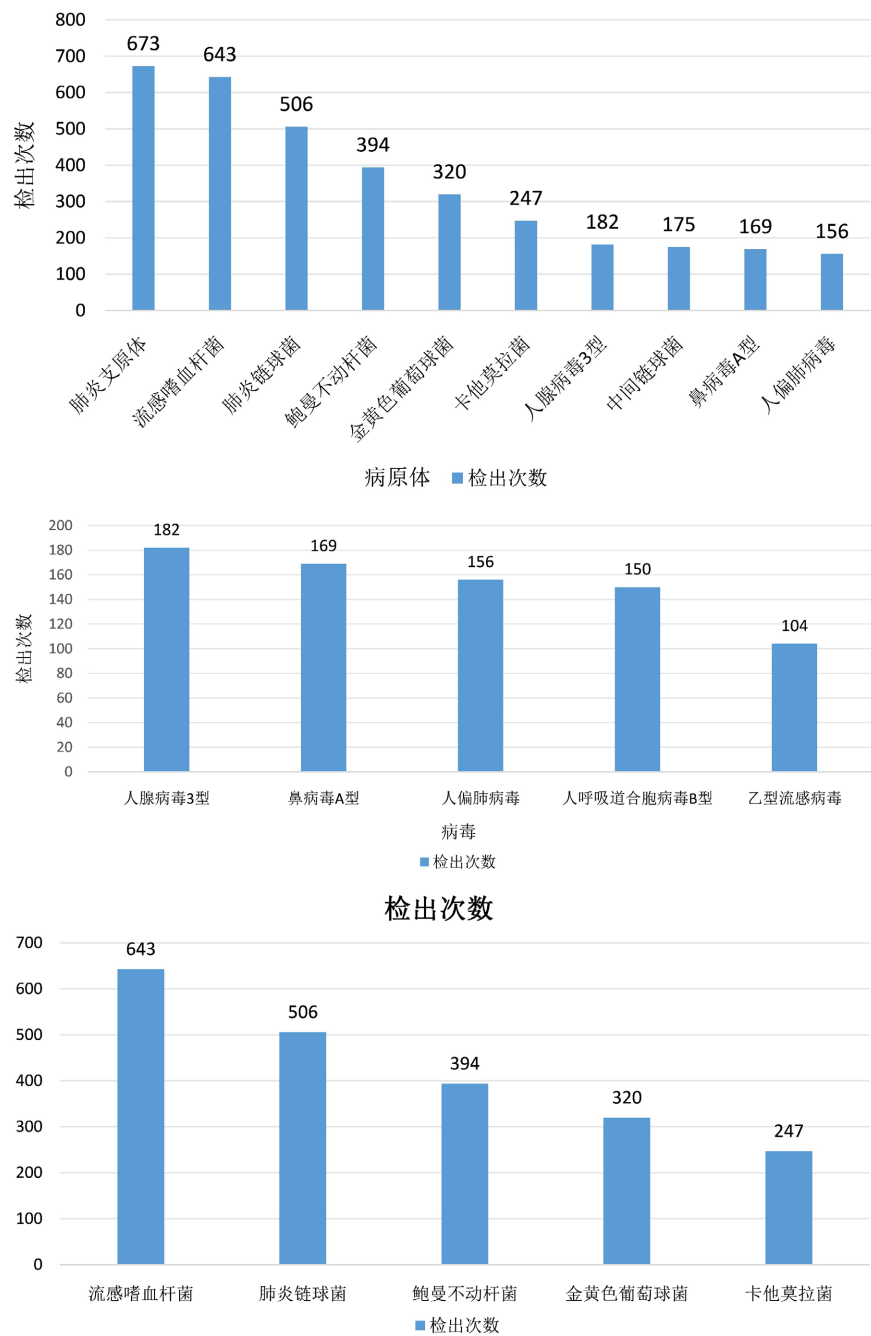


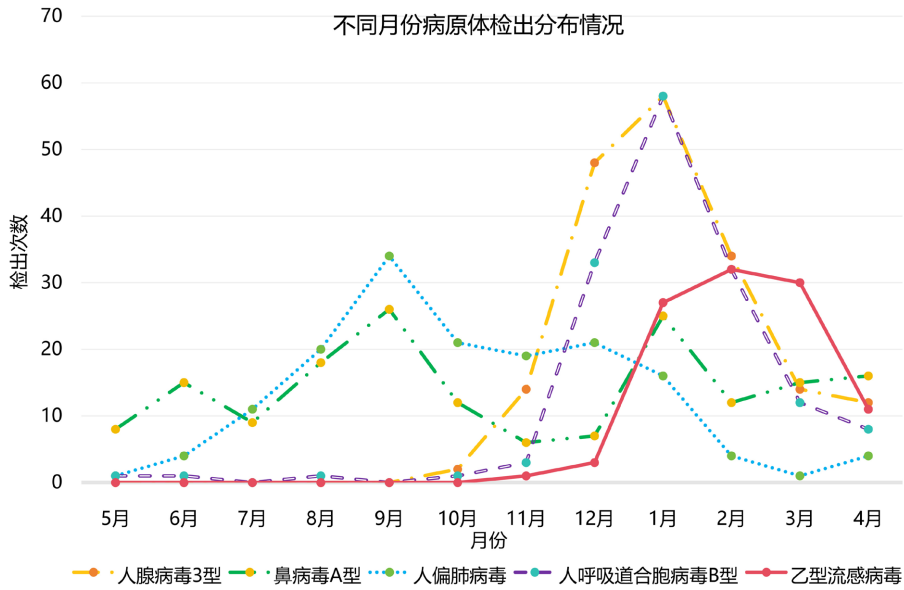
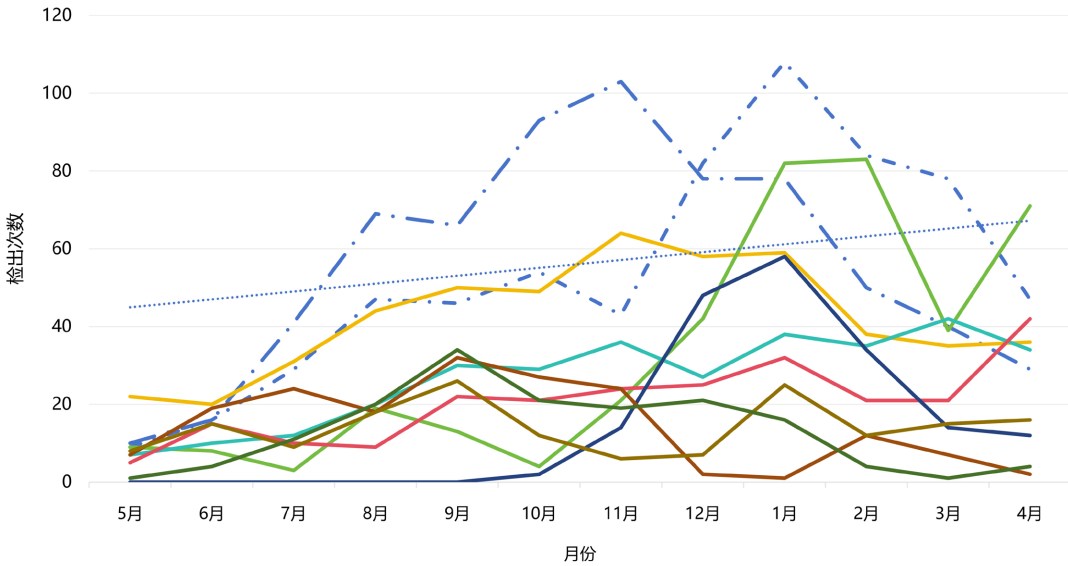
Figure 1. Top 10 pathogens, top 5 viruses, and top 5 bacteria by detection rate
图 1. 检出率前 10 位病原体、前 5 位病毒、前 5 位细菌

本次 1755 个样本中检测出 72 类病原体共 5012 次，其中 71.28% (1251/1755) 的样本中检测出病毒共 1628 次，涵盖 44 种病毒。检出细菌共 2709 次，涵盖 25 种细菌。检出 MP 673 次。通过对这些病原体的分析，发现常见呼吸道病毒、细菌及 MP 的占比如下。检出率前 10 位的病原体依次为：MP 38.3% (673/1755)、

HI 36.6% (643/1755)、SP 28.8% (506/1755)、AB 22.5% (394/1755)、SA 18.2% (320/1755)、MC 14.1% (247/1755)、ADV-3 10.4% (182/1755)、SI 10.0% (175/1755)、RV-A 9.6% (169/1755)、hMPV 8.9% (156/1755)。检出率前 5 位病毒依次为: ADV-3 10.4% (182/1755)、RV-A 9.6% (169/1755)、hMPV 8.9% (156/1755)、RSV-B 8.5% (150/1755)、FluB 5.9% (104/1755), 检出率前 5 位细菌依次为: HI 36.6% (643/1755)、SP 28.8% (506/1755)、AB 22.5% (394/1755)、SA 18.2% (320/1755)、MC 14.1% (247/1755), 详见图 1。

3.2. 不同月份、季节的病原体分布情况

绝大部分病原体在秋冬季节及冬春季节检出率较高, 其中: MP、SP、hMPV 在秋冬季节检出率较高, ADV-3、RSV-B 在冬季检出率较高, FluB、ADV-3、HI、AB、SA、MC 均在冬春季节检出率较高, SI 在秋季检出率最高, RV-A 全年散发。详见图 2。



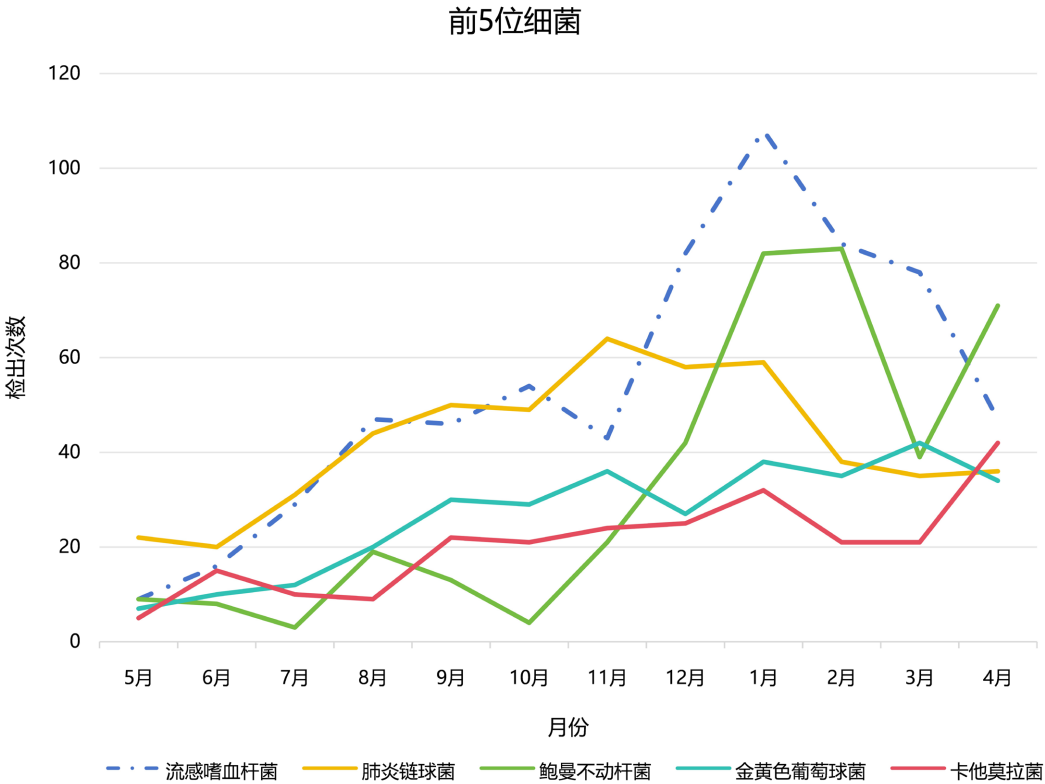


Figure 2. Temporal distribution of the top 10 pathogens, top 5 viruses, and top 5 bacteria by detection rate
图 2. 检出率前 10 位病原体、前 5 位病毒、前 5 位细菌时间分布情况

3.3. 不同年龄组的病原体分布情况

检出次数前 5 位病毒与细菌在不同年龄组检出次数不同：ADV-3、FluB、HI、AB、SA 在学龄期检出次数最高，RV-A、hMPV、MC、SP 在学龄前期检出次数最高，RSV-B 在幼儿期检出次数最高。除 RV-A 及 SA 外其他病原体不同年龄段检出次数差异均具有统计学意义($P < 0.05$)，详见表 1。

Table 1. Detection frequency of top 5 viruses and bacteria by age group
表 1. 前 5 位病毒、细菌检出次数与年龄段的关系

病原体	检出次数	婴儿期	幼儿期	学龄前	学龄期	χ^2 值	P 值
流感嗜血杆菌	643	34	93	231	285	23.234	<0.001
肺炎链球菌	506	31	71	226	178	45.385	<0.001
鲍曼不动杆菌	394	52	83	122	137	21.894	<0.001
金黄色葡萄球菌	320	38	60	108	114	7.823	0.05
卡他莫拉菌	247	37	43	117	50	60.528	<0.001
人腺病毒 3 型	182	5	13	45	119	52.349	<0.001
鼻病毒 A 型	169	17	21	67	64	5.288	0.152
人偏肺病毒	156	20	28	73	35	26.671	<0.001
人呼吸道合胞病毒 B 型	150	42	47	45	16	124.853	<0.001
乙型流感病毒	104	6	10	26	62	15.6	0.001

3.4. MP 检出情况与性别、年龄、时间的关系以及耐药基因检出情况

1755 例样本中 MP 检出 673 次，检出率为 38.35% (673/1755)，其中肺泡灌洗液 52 例、咽拭子 621 例。各月份 MP 检出率以 10 月份检出率最高(60.78%)，详见表 2。女童检出率显著高于男童，男性、女性检出率分别为 36.18%、41.26%。学龄期儿童检出率显著高于其他年龄组，具体为：婴儿期、幼儿期、学龄前期、学龄期检出率分别为 12.46%、24.44%、45.73%、55.28%。冬季检出率显著高于其他季节，春、夏、秋、冬四季检出率分别为 29.79%、20.75%、45.36% 和 50.93%。患儿年龄、性别、季节差异均有统计学意义($P < 0.05$)，详见表 3。耐药基因检测提示 98.22% (661/673)存在耐药基因位点突变，且均为 23SrRNA 基因位点 A2063G 突变。

Table 2. Monthly detection rate of MP
表 2. MP 每月检出率

月份	肺炎支原体检出次数	总样本数	检出率(%)
5 月	10	56	17.86
6 月	16	82	19.51
7 月	41	114	35.96
8 月	69	137	50.36
9 月	66	137	48.18
10 月	93	153	60.78
11 月	103	183	56.28
12 月	78	202	38.61
1 月	78	232	33.62
2 月	50	179	27.93
3 月	40	153	26.14
4 月	29	127	22.83

Table 3. MP detection rate by gender, age group, and season
表 3. 不同性别、年龄段、季节的 MP 检出率

项目	肺炎支原体检出数量(n = 673)	病例数(n = 1755)	MP 检出率(%)	χ^2 值	P 值
性别				4.672	0.031
男	364	1006	36.18		
女	309	749	41.26		
年龄段				201.024	<0.001
婴儿期	41	329	12.46		
幼儿期	76	311	24.44		
学龄前	289	632	45.73		
学龄期	267	483	55.28		
季节				96.268	<0.001
春季	168	564	29.79		
夏季	55	265	20.75		
秋季	176	388	45.36		
冬季	274	538	50.93		

3.5. 送检样本数、MP 检出情况与环境质量、温湿度的关系

每月送检样本总数、MP 检出次数、MP 检出率、环境质量(月平均 PM2.5 指数、PM10 指数、SO₂ 浓度、O₃ 浓度、NO₂ 浓度、CO 浓度)、温度、湿度均符合正态分布, 采用 Pearson 检验。其中每月送检样本总数与 PM2.5 指数、SO₂ 浓度、CO 浓度呈极强正向线性相关($0.8 \leq r \leq 1, P < 0.05$), 与 PM10 指数、NO₂ 浓度呈强正向线性相关($0.6 \leq r < 0.8, P < 0.05$), 与 O₃ 浓度呈极强负向线性相关($r = -0.883, P < 0.05$), 与温度呈强负向线性相关($r = -0.756, P < 0.05$), 与湿度呈中度负向线性相关($r = -0.525, P > 0.05$)。每月 MP 检出次数与 SO₂ 浓度呈中度正向线性相关($r = 0.599, P < 0.05$)、与 CO 浓度呈强正向线性相关($r = 0.616, P < 0.05$)。MP 检出率与环境质量、温湿度无显著相关性($|r| \leq 0.27, P > 0.5$), 详见表 4。

Table 4. Impact of ambient air quality and meteorological factors on MP detection in pediatric samples
表 4. 环境质量、温湿度与样本总数以及 MP 检出情况的相关性

项目	MP 检出次数		样本总数		MP 检出率	
	r	P	r	P	r	P
PM2.5	0.403	0.194	0.802	0.002	-0.027	0.934
PM10	0.387	0.214	0.748	0.005	-0.036	0.911
SO ₂	0.599	0.039	0.849	<0.001	0.242	0.449
NO ₂	0.507	0.092	0.693	0.012	0.163	0.613
O ₃	-0.495	0.102	-0.883	<0.001	-0.077	0.811
CO	0.616	0.033	0.835	0.001	0.273	0.39
温度	-0.296	0.35	-0.756	0.004	0.145	0.653
湿度	-0.502	0.096	-0.525	0.08	-0.231	0.469

4. 讨论

呼吸道感染发病率高, 传播性强, 易发生交叉感染, 儿童因呼吸系统生理结构及免疫功能尚未成熟, 比成人更易感染, 发病率更高。病毒是儿童时期最为常见的感染病原之一, 而呼吸道病毒感染更是儿童最为常见的就诊原因[9]。本研究显示, 1755 个样本中检测出 72 种病原体共 5012 次, 共检出病毒 1628 次, 涵盖 44 种病毒, 病毒综合检出率高达 71.28%(1251/5012), 高于司英力[10]等的研究结果。本研究显示在调查期内病毒检出前 5 位依次为 ADV-3、RV-A、hMPV、RSV-B、FluB, 此结果与美国疾病预防控制中心监测结果[11]类似。其中流行率最高的三种病毒为 ADV-3、RV-A、hMPV, 这与国内大部分地区流行情况相同。ADV-3、RSV-B 冬季检出率最高, 这与同期南京[12]地区流行情况相同。hMPV 秋冬季节检出率较高, FluB 冬春季节检出率较高, RV-A 全年散发。前 5 位病毒大部分在冬季检出率均较高, 考虑与日照地区冬季气温低病毒存活时间长、儿童室外活动少、光照时间短、儿童免疫力相对较低及室内活动多、人群拥挤易交叉感染相关。ADV-3 与 FluB 在学龄期检出率最高、RV-A 在学龄前期及学龄期检出率较高、hMPV 在学龄前期检出率最高($P < 0.05$), 考虑可能与该年龄段多为幼托及上学儿童, 群体学习生活增加了交叉感染的风险有关, 与既往研究[13]-[15]一致。RSV-B 在幼儿期检出率最高($P < 0.05$), 这与北京地区婴儿期检出率最高的研究结果不同[16], 考虑与日照地区出生人口逐渐减少及幼儿期儿童体内母乳抗体降低有关。

细菌作为儿童急性呼吸道感染的重要病原体, 起病急、进展快, 感染易扩散, 严重者引起败血症、感染性休克, 是婴幼儿死亡的重要原因。本研究显示, 1755 个样本中共检出细菌 2709 次, 涵盖 25 种细

菌。其中检出率最高的 5 种细菌依次为: HI、SP、AB、SA、MC。这与上海地区的研究稍有不同[17]。本研究显示检出率前 5 位细菌均在冬春季节高、夏秋季节低与武汉地区的报道一致[18], 考虑与冬春季节气温低、室内活动时间长、空气循环差、拥挤程度增加、免疫力降低等因素相关[19]。前 5 位细菌大部分在学龄前期及学龄期检出率较高($P < 0.05$, 金葡菌除外), 考虑与该年龄段儿童活动范围广、接触人群多、好奇心强接触物品多以及尚未形成良好的卫生习惯有关。

近年来, 随着气候因素和环境因素变化, MP 感染所致的呼吸道感染发生率呈明显增高趋势[20][21]。MP 感染的发病率和流行情况在不同时期和地区存在差异, 流行年感染率可达到 30% [22], 本研究结果显示, 日照地区 MP 检出率为 38.35%, 相对于国内相关文献报道, MP 感染率广西南宁为 39.0% [23], 北京通州为 61.85% [24], 处于较低水平。研究期间, MP 检出率以 10 月份最高, 四季中以冬季检出率最高, 这与曾伶俐[25]的研究结果相符。这可能是由于日照地区夏季多发雨季汛期, 秋季以干燥季风为主, 而冬季以晴天居多, 气温下降时极易引发鼻黏膜血管收缩, 导致呼吸道的抵抗力下降。冬季气温低室内活动多、人群密集, 大大增加了接触病原体和交叉感染的可能。本研究发现 MP 检出率与患儿年龄、性别差异均有统计学意义($P < 0.05$), 婴儿组 MP 检出率最低, 这与婴儿可以从母乳中获得保护性抗体, 且生活环境相对单纯相关。学龄期组检出率显著高于其他年龄组与万紫玲[26]等研究结果相同, 考虑学龄组儿童活动范围广, 接触人员多且经常处于人员密集的空间, 易与呼吸道病原体传播有关。女童阳性率显著高于男童, 可能与机体免疫功能的性别差异相关[27]。MP 无细胞壁, 因此对 β -内酰胺类及其他作用于细胞壁的药物不敏感。临床常用治疗 MP 感染的药物包括作用于核糖体 50S 大亚基的大环内酯类、30S 小亚基的四环素类及 DNA 回旋酶的氟喹诺酮类。因四环素类药物对儿童牙齿、氟喹诺酮类药物对儿童软骨发育具有潜在毒性, 大环内酯类药物仍然是治疗儿童 MP 肺炎的一线药物[28]。随着大环内酯类药物的广泛应用, 近年来世界范围内分离的耐大环内酯类 MP (MPMP) 菌株逐年增多, 这给儿童 MP 肺炎的治疗带来新的挑战。有研究结果显示, 感染大环内酯类敏感的肺炎支原体(macrolide-sensitive *M. pneumoniae*, MSMP) 的患者在使用阿奇霉素 24 d 后可发生耐药突变[29], 大规模使用大环内酯类抗菌药物后耐药性克隆的出现频率显著增加[30], 提示耐药菌株的出现与流行可能与大环内酯类抗菌药物的过度使用有关。MP 的耐药机制较多, 包括靶点的改变, 主动外排, 药物灭活等, 但是 23S rRNA V 区序列突变是大环内酯类药物耐药最重要的机制[31]。研究表明[32], MP 耐药基因主要突变位点为 23S rRNA 结构域 V 区 2063 A 到 G、2064 A 到 G、2067 A 到 G、2617 C 到 G, 大环内酯类通过与核糖体 50S 大亚基结合来抑制蛋白质合成, 当 23S rRNA 突变可导致核糖体对药物的亲和力降低而致耐药, 导致大环内酯类药抗感染治疗效果不佳。本研究在 673 份耐药基因检测中 98.22% (661/673) 存在耐药基因位点突变, 且均为 A2063G 突变。本地区 MP 耐药率比 2017 年至 2018 年吉林省(MP 耐药率 75%)、北京市(MP 耐药率 66.7%)均高[33]。2022 年数据报道显示, 全世界儿童 MP 感染相关的耐药基因位点以 A2063G (96.8%) 为主, 少量 A2064G (4.8%) 以古巴、德国、意大利和瑞士为主, A2067G 在韩国、日本曾有报道[34], 主要耐药基因与本研究相符。

本研究结果发现每月送检样本总数与 PM_{2.5} 指数、SO₂ 浓度、CO 浓度呈极强正向线性相关($0.8 \leq r \leq 1, P < 0.05$), 与 PM₁₀ 指数、NO₂ 浓度呈强正向线性相关($0.6 \leq r < 0.8, P < 0.05$), 与 O₃ 浓度呈极强负向线性相关($r = -0.883, P < 0.05$), 与温度呈强负向线性相关($r = -0.756, P < 0.05$), 与湿度呈中度负向线性相关($r = -0.525, P > 0.05$), 这与苏州地区研究结果类似[35]。每月 MP 检出次数与 SO₂ 浓度呈中度正向线性相关、与 CO 浓度呈强正向线性相关。考虑可能原因为: PM_{2.5} 直径小、表面积大, 可携带重金属及有机毒物深入肺泡区域, 直接诱导氧化应激并抑制巨噬细胞吞噬功能。同时, SO₂ 与黏膜水分反应生成的亚硫酸盐可能破坏上皮屏障, 促进病原体黏附[36], 而 CO 通过碳氧血红蛋白(COHb)介导的缺氧效应可能削弱免疫细胞活性。这一发现与多城市队列研究结果一致, 即复合污染暴露使儿童肺炎风险增加 2.3 倍。送检

样本总数与 PM₁₀ 和 NO₂ 的强正相关,进一步支持了颗粒物物理刺激与氧化损伤的联合效应。PM₁₀ 作为病原微生物载体可能增强 NO₂ 诱导的纤毛功能障碍,而 NO₂ 与二次硝酸盐颗粒的生成可能放大炎症反应。值得关注的是, O₃ 浓度与每月送检样本数呈极强负相关,这可能与 O₃ 的季节性分布特征有关,夏季高 O₃ 常伴随高温低湿,而高温本身与感染风险负相关。此外, O₃ 在低浓度下可能通过激活抗氧化酶(如超氧化物歧化酶)产生保护效应,但其具体机制仍需分子流行病学证据支持[37]。值得注意的是,本研究显示本地区调查期内 MP 检出率与环境质量及温湿度无显著相关性,提示其传播可能更依赖人际接触或宿主免疫状态,而非环境介质。这一发现与肺炎支原体气溶胶稳定性较低的特性相符[38]。因为本研究系单中心回顾性分析,样本数量有限,且环境因素与病原体检出的相关性只研究了当月相关性,未研究滞后效应和短期暴露的影响,所以研究结果具有一定局限性,可联合多中心联合研究分析进一步巩固论证。

综上所述,2023 年 5 月至 2024 年 4 月日照地区儿童呼吸道感染流行季节为冬春季节,检出率最高的前 5 位病毒依次为 ADV-3, RV-A, hMPV、RSV-B、FluB。检出率最高的细菌前 5 位依次为 HI、SP、AB、SA、MC。检出率最高的病原体为 MP (38.35%), MP 耐药基因检出率高达 98.22%,高于往年国内其他地区。上述病原体在年龄、性别、发病时间有特异性分布。呼吸道感染总体发病人数与环境质量及温湿度有一定相关性。MP 检出次数与 SO₂、CO 浓度呈正相关。以上结论可为临床儿童呼吸道感染的预防和精准治疗提供一定的依据。

参考文献

- [1] Vos, T., Lim, S.S., Abbafati, C., Abbas, K.M., Abbasi, M., Abbasifard, M., *et al.* (2020) Global Burden of 369 Diseases and Injuries in 204 Countries and Territories, 1990-2019: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet*, **396**, 1204-1222. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30925-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30925-9)
- [2] 国家呼吸医学中心. 儿童常见呼吸道病原免疫预防专家共识[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2021, 36(22): 1681-1709.
- [3] Malosh, R.E., Martin, E.T., Ortiz, J.R. and Monto, A.S. (2018) The Risk of Lower Respiratory Tract Infection Following Influenza Virus Infection: A Systematic and Narrative Review. *Vaccine*, **36**, 141-147. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.11.018>
- [4] 中国儿童人呼吸道合胞病毒感染防治行动倡议[J]. 中华医学杂志, 2021, 101(36): 2861-2866.
- [5] Dai, Y., Sheng, K. and Hu, L. (2022) Diagnostic Efficacy of Targeted High-Throughput Sequencing for Lower Respiratory Infection in Preterm Infants. *American Journal of Translational Research*, **14**, 8204-8214.
- [6] 黄蓉, 段小女, 芮勇宇. 多重耐药弗劳地枸橼酸杆菌的基因组及耐药机制分析[J]. 国际检验医学杂志, 2024, 45(7): 785-789.
- [7] Xiao, Y., Wang, X., Feng, S., Wang, Y., Liao, L., *et al.* (2024) Predominance of A2063G Mutant Strains in the *Mycoplasma pneumoniae* Epidemic in Children: A Clinical and Epidemiological Study in 2023 in Wuhan, China. *International Journal of Infectious Diseases*, **145**, Article ID: 107074. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2024.107074>
- [8] 程瑞朵, 李英, 戴颖, 等. 联合检测病原体及炎性标志物在儿童急性呼吸道感染中的应用价值分析[J]. 中国病原生物学杂志, 2023, 18(10): 1200-1204.
- [9] 王颖硕. 儿童呼吸道感染[J]. 中国实用儿科杂志, 2019, 34(2): 100-103.
- [10] 司英力. 急性呼吸道感染住院儿童的病毒谱分析[D]: [硕士学位论文]. 延吉: 延边大学, 2019.
- [11] Jain, S., Williams, D.J., Arnold, S.R., Ampofo, K., Bramley, A.M., Reed, C., *et al.* (2015) Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Children. *New England Journal of Medicine*, **372**, 835-845. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1405870>
- [12] 王欣颜, 黄旭, 周晋, 等. 2023-2024 年南京及周边地区儿童常见 6 种呼吸道病原体感染的流行病学研究[J]. 临床肺科杂志, 2025, 30(1): 52-56.
- [13] Liu, J., Wang, M., Zhao, Z., Lin, X., Zhang, P., Yue, Q., *et al.* (2020) Viral and Bacterial Coinfection among Hospitalized Children with Respiratory Tract Infections. *American Journal of Infection Control*, **48**, 1231-1236. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2020.01.013>
- [14] Fillatre, A., François, C., Segard, C., Duverlie, G., Hecquet, D., Pannier, C., *et al.* (2018) Epidemiology and Seasonality of Acute Respiratory Infections in Hospitalized Children over Four Consecutive Years (2012-2016). *Journal of Clinical Virology*, **102**, 27-31. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2018.02.010>

- [15] 张家云, 曾叶, 王晓梅. 2017-2019 武汉地区学龄前儿童急性下呼吸道感染常见病原体流行特征分析[J]. 中国实验诊断学, 2021, 25(8): 1121-1125.
- [16] 姚瑶, 李爱华, 宋文琪. 2016-2018 年北京地区儿童急性呼吸道感染病原体流行特征分析[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2019, 39(2): 88-93.
- [17] 朱伟雄, 沈君英. 急性呼吸道感染儿童咽部常见病原菌调查[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(81): 174-175.
- [18] Zheng, X., Xu, Y., Guan, W. and Lin, L. (2018) Regional, Age and Respiratory-Secretion-Specific Prevalence of Respiratory Viruses Associated with Asthma Exacerbation: A Literature Review. *Archives of Virology*, **163**, 845-853. <https://doi.org/10.1007/s00705-017-3700-y>
- [19] Mäkinen, T.M., Juvonen, R., Jokelainen, J., Harju, T.H., Peitso, A., Bloigu, A., *et al.* (2009) Cold Temperature and Low Humidity Are Associated with Increased Occurrence of Respiratory Tract Infections. *Respiratory Medicine*, **103**, 456-462. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2008.09.011>
- [20] 刘宗泰, 薛芳, 葛胜旺, 等. 河北省儿童医院 1927 例儿童呼吸道感染病原谱流行病学分析[J]. 国际呼吸杂志, 2021, 41(6): 428-433.
- [21] 王欣, 虞典元, 胡小平, 等. 2017-2019 年孝感市儿童呼吸道病毒感染流行病学特征[J]. 实用预防医学, 2021, 28(9): 1071-1075.
- [22] 梁伟, 管世鹤, 周强, 等. 儿童社区获得性肺炎支原体感染的流行病学分析[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(21): 2708-2711.
- [23] 李东明, 余尚扬, 黄海锋, 等. 急性呼吸道感染患儿中肺炎支原体感染的流行病学分析[J]. 中华妇幼临床医学杂志(电子版), 2016, 12(5): 603-607.
- [24] 吴鸿波, 刘伟, 杨红秀, 等. 北京市通州地区小儿急性呼吸道感染病原学分析[J]. 中国医药导报, 2018, 15(5): 89-93.
- [25] 曾伶俐. 沙溪镇地区小儿感染肺炎支原体的流行病学特征及其与 PM_{2.5} 的相关性研究[J]. 中国医药科学, 2020, 10(19): 202-205.
- [26] 胡少华, 陈黎, 赵梦, 等. 上海地区儿童肺炎支原体感染流行病学特征分析[J]. 检验医学, 2023, 38(1): 14-17.
- [27] 万紫玲, 马淑霞, 徐炎. 2559 例儿童呼吸道感染病原体分布及流行病学特征调查[J]. 儿科学杂志, 2024, 30(11): 22-25.
- [28] 陈志敏, 尚云晓, 赵顺英, 等. 儿童肺炎支原体肺炎诊治专家共识(2015 年版) [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2015, 30(17): 1304-1308.
- [29] Suzuki, Y., Shimotai, Y., Itagaki, T., Seto, J., Ikeda, T., Yahagi, K., *et al.* (2017) Development of Macrolide Resistance-Associated Mutations after Macrolide Treatment in Children Infected with *Mycoplasma pneumoniae*. *Journal of Medical Microbiology*, **66**, 1531-1538. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.000582>
- [30] Keenan, J.D., Klugman, K.P., McGee, L., Vidal, J.E., Chochua, S., Hawkins, P., *et al.* (2014) Evidence for Clonal Expansion after Antibiotic Selection Pressure: Pneumococcal Multilocus Sequence Types before and after Mass Azithromycin Treatments. *Journal of Infectious Diseases*, **211**, 988-994. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiu552>
- [31] 潘芬, 张泓. 肺炎支原体耐药性及分子流行病学研究进展[J]. 上海交通大学学报: 医学版, 2014, 34(8): 1248-1253.
- [32] 王健. 心理治疗对抑郁症伴焦虑患者疗效的影响[J]. 中国医药指南, 2021, 19(26): 112-113.
- [33] Zhao, F., Li, J., Liu, J., Guan, X., Gong, J., Liu, L., *et al.* (2019) Antimicrobial Susceptibility and Molecular Characteristics of *Mycoplasma pneumoniae* Isolates across Different Regions of China. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*, **8**, Article No. 143. <https://doi.org/10.1186/s13756-019-0576-5>
- [34] Kim, K., Jung, S., Kim, M., Park, S., Yang, H. and Lee, E. (2022) Global Trends in the Proportion of Macrolide-Resistant *Mycoplasma pneumoniae* Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Network Open*, **5**, e2220949. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.20949>
- [35] 张丹丹. Model Selection 模型研究苏州市空气质量与儿童呼吸道感染病原体的关系[D]: [硕士学位论文]. 苏州: 苏州大学, 2019.
- [36] World Health Organization (2021) WHO Global Air Quality Guidelines: Particulate Matter (PM_{2.5} and PM₁₀), Ozone, Nitrogen Dioxide, Sulfur Dioxide and Carbon Monoxide.
- [37] Bell, M.L., *et al.* (2004) Ozone and Short-Term Mortality in 95 US Urban Communities, 1987-2000. *JAMA*, **292**, 2372-2378. <https://doi.org/10.1001/jama.292.19.2372>
- [38] Atkinson, T.P., *et al.* (2016) Epidemiology, Clinical Manifestations, Pathogenesis and Laboratory Detection of *Mycoplasma pneumoniae* Infections. *FEMS Microbiology Reviews*, **40**, 831-854.