

儿童社区获得性肺炎病原谱流行趋势研究进展

赵慧丹¹, 贾鲲鹏^{2*}

¹延安大学研究生院, 陕西 延安

²延安大学附属医院儿科, 陕西 延安

收稿日期: 2024年11月16日; 录用日期: 2024年12月9日; 发布日期: 2024年12月18日

摘要

儿童社区获得性肺炎是全球最常见的呼吸系统疾病,也是儿童死亡的主要原因,占全世界5岁以下儿童死亡人数的五分之一。几十年来,发展中国家的肺炎病死率大于发达国家10倍以上。肺炎患儿中近75%的患儿年龄 < 5岁,其中<1岁的患儿约占住院患儿的1/3,儿童肺炎低龄化现象对我国儿童卫生保健事业形成不利局面。其发病机制复杂、病原体众多、儿童生活环境变化等原因导致此现象愈加严重。近年来,由于新型冠状病毒的大规模爆发,呼吸道病原体流行趋势发生明显改变,肺炎支原体和病毒感染成为儿童CAP主要病原体。本文对近年儿童社区获得性肺炎主要病原体、混合感染情况及其导致的肺炎特征进行分析总结,旨在分析儿童肺炎病原谱的流行趋势,为儿童肺炎临床精准诊断和治疗及病原流行趋势预警预测提供理论依据。

关键词

儿童社区获得性肺炎, 呼吸道感染, 病原体, 新型冠状病毒(COVID-19), 混合感染

Research Progress on the Epidemiological Trend of Pathogenic Spectrum of Community-Acquired Pneumonia in Children

Huidan Zhao¹, Kunpeng Jia^{2*}

¹Graduate School of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

²Department of Paediatrics, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Nov. 16th, 2024; accepted: Dec. 9th, 2024; published: Dec. 18th, 2024

*通讯作者。

文章引用: 赵慧丹, 贾鲲鹏. 儿童社区获得性肺炎病原谱流行趋势研究进展[J]. 临床个性化医学, 2024, 3(4): 1783-1793. DOI: 10.12677/jcpm.2024.34255

Abstract

Community-acquired pneumonia is the most prevalent respiratory illness among children globally and is the leading cause of mortality in this age group, responsible for one-fifth of all deaths in children under five. For many years, the mortality rate of pneumonia in developing nations has been over ten times higher than in developed countries. Approximately 75% of children with pneumonia are under five years old, with infants under one year making up about one-third of hospitalized cases, highlighting a concerning situation for pediatric healthcare in China. The increasing incidence of pneumonia in young children is attributed to its complex causes, a variety of pathogens, and changes in children's living conditions, which can lead to chronic respiratory issues and allergic diseases. Recently, the COVID-19 pandemic has significantly altered the trends of respiratory pathogens, with *Mycoplasma pneumoniae* and various viral infections emerging as the primary causes of community-acquired pneumonia in children. This paper analyzes and summarizes the main pathogens, co-infections, and characteristics of pneumonia in children caused by community-acquired pneumonia in recent years, aiming to assess the epidemiological trends of pneumonia pathogens in children and provide a theoretical foundation for accurate clinical diagnosis, treatment, and early warning of pathogen epidemic trends.

Keywords

Community-Acquired Pneumonia (CAP) in Children, Respiratory Tract Infections, Pathogen, COVID-19, Co-Infection

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. 儿童社区获得性肺炎背景

肺炎是全球儿童常见的呼吸系统疾病,通常是指在社区发病或入院后 48 小时内发病,近几十年来,发展中国家的肺炎病死率大于发达国家 10 倍以上[1]。中国一项儿童死亡监测资料提示肺炎一直是我国儿童病死的主要原因。2013 年,我国 630 万例死亡儿童中,约有 90 万例死于肺炎[1]。2020~2022 年我国暴发了 3 次大规模新型冠状病毒肺炎(COVID-19),由于对新发呼吸道疾病认识不足、其传播特点不明确、人体对于新发疾病缺乏抗体等原因影响,引起免疫系统改变,呼吸道病原体流行趋势及特点随之变迁;耶鲁大学一项研究表明,新冠病毒感染可触发自身免疫反应、诱导罕见的自身抗体产生[2]。因此,儿童支气管肺炎病原谱的变化趋势有待进一步分析。

2. 儿童 CAP 流行病学

据统计,发达国家每年每 66 名儿童中有 1 名受到肺炎影响,而发展中国家每 5 名儿童中就有 1 名受到肺炎影响[3]。近年来由于中国卫生保健事业的发展 and 居民医疗保健意识的提高,学龄前儿童肺炎的患病率和死亡率呈持续下降趋势,但肺炎仍然是学龄期儿童死亡的最主要原因。

3. 儿童 CAP 病原学特征

根据病原体分类,儿童 CAP 主要分为细菌、病毒及非典型病原体三大类型。多数研究表明,COVID-19 后,儿童 CAP 以肺炎支原体为首的非典型病原体为主,其次为病毒及细菌等;根据社区获得性肺炎病

原体类型发生率由高至低分别论述如下。

3.1. 非典型病原体相关的儿童肺炎

3.1.1. 肺炎支原体性肺炎(MP)

肺炎支原体每 3~4 年爆发一次大规模流行, 儿童 MP 的总体患病率高于成人。其传播途径以密切接触、呼吸道飞沫传播为主。潜伏期为 2~4 周, 因此遏制 MP 发病期需要相对较长的时间。MP 多见于 3 岁以上儿童, 其发病率在学龄期儿童达到高峰, 随后在青春期逐渐下降[4]。近年 MP 已逐步成为儿童肺炎病原体之首。2019~2020 年, 儿童肺炎支原体占总呼吸道病原体感染率的 44.88% [5], COVID-19 后, MP 感染率明显升高, 上海一相关研究表明 2023 年 MP 流行高峰期检出率升高至 71.4%。

MP 发病机制复杂。有限的研究表明, 毒素侵入机体肺泡巨噬细胞和支气管上皮, 使巨噬细胞释放 NLRP3 颗粒、CARD 毒素与宿主 SP-A 受体结合会刺激上皮细胞产生氧化应激反应并诱导 TNF- α 、INF- γ 、IL 等细胞炎症因子释放, 放大炎症反应[6] [7]。这种宿主免疫过度反应可使患儿病情迁延, 此免疫反应使儿童难治性肺炎支原体肺炎(RMPP)发生率增加。近年, 全球耐药性肺炎支原体肺炎(MRMP)病例迅速增加, 尤其是亚洲; 67%的 MRMP 可进展为 RMPP [8], 此类型患儿胸部影像学更易发展为肺实变征象。此外, 肺炎支原体膜糖脂与脑、心脏和肺组织有共同抗原, 可引起多种肺外表现。

大环内酯类药物治疗 2 天后仍有发热时, 考虑存在耐药性 MP 可能, 热程 > 7 天可强烈提示耐药性 MP 感染, 需及时更换抗生素[8]。左氧氟沙星和米诺环素治疗可减少 MRMP 发热持续时间。重症及危重症患儿应及时使用类固醇激素 2 mg/(kg·d), 必要时可酌情调整至 4~6 mg/(kg·d), 可有效阻止病情进展, 总疗程 \leq 14 d [9]; 此外, 药物治疗改善不佳或影像学提示肺部病变范围较大时, 电子镜下支气管肺泡灌洗术疗效显著, 减少并发症。

3.1.2. 衣原体肺炎(CP)

衣原体是引起婴幼儿下呼吸道感染的病原体之一, 婴儿时期多由母亲产道与婴儿鼻泪管接触传播, 因此 3 月龄以下婴儿多发。其在人类中具有独特的发育周期。病原体附着在宿主细胞中持续存在并引起长时间的亚临床感染[10]。衣原体肺炎临床症状缺乏特异性, 其主要表现为咳嗽, 少数患儿有喘息、发热等症状。CP 的肺外表现可为咽炎、支气管炎和鼻窦炎[9], 重症者可表现为脓毒症、中毒性脑病、心包炎等。它与肺炎支原体肺炎的流行趋势、传播特点、发病人群及治疗相似[11]。据报道, 约 20%的衣原体肺炎患儿合并肺炎支原体感染[12]。韩国一项研究表明, 近年来肺炎衣原体肺炎的发病率下降近半, 从 2015~2016 年的 1118 例下降到 2017~2018 年的 454 例。随着新生儿管理逐渐完善, 衣原体感染多在出生后筛查并治疗, 因此, COVID-19 爆发后暂未出现 CP 新流行, 发病率约为 1.13~1.87% [13]。

3.1.3. 嗜肺军团菌肺炎(LP)

嗜肺军团菌从受污染的水体中传播, 如冷却塔, 儿童中少见, 3 岁以上儿童感染嗜肺军团菌的风险相对较高[14], 且以夏秋季为主。LP 以气溶胶形式吸入肺内, 并侵入肺泡巨噬细胞内不断繁殖, 直至将其破坏[15]。LP 肺炎以肺部严重感染为主要特征, 多数患者为多系统受累, 临床表现极为复杂, 且病死率高, 约为 5%~14% [16]。急性严重的肺部炎症可进展为肺组织坏死。宿主免疫缺陷、慢性肺部疾病或糖皮质激素治疗可增加嗜肺军团菌感染和不良预后的风险。韩国一项研究报道, 19 岁以下儿童中 LP 的发病率为 0.02/10 万[4]。COVID-19 后相关报道表明, 疫情流行期儿童 LP 发病率呈直线下下降趋势, 2023 年 LP 检出率呈上升趋势; 结合当前气候改变及人口老龄化趋势, 欧洲一项研究预测军团菌肺炎发病率和严重程度将继续增加[17]。

3.2. 病毒性 CAP

在发达国家和发展中国家, 91%的 CAP 患儿可检测出存在呼吸道病毒感染。COVID-19 后, 病毒流行趋势发生明显变化。多国在 2020 年前后病毒流行率低于正常[18]。但 2023 年以后, 患儿呼吸道感染情况较 COVID-19 流行前明显增加。

根据年龄特异性分析显示, 至 2019 年, 呼吸道合胞病毒是儿童中最常见的病原体, 其次是人副流感病毒、鼻病毒和腺病毒。COVID-19 解除管控后, 除 RSV 外, 其余病毒的阳性率均显著下降。阳性率下降幅度最大的是流感病毒(IFV), 约下降 66%~67%, 其次是 HBOV [19]。

3.2.1. 呼吸道合胞病毒(RSV)

RSV 是儿童最常见的病毒性肺炎, 在儿童社区获得性肺炎病例中的检出率为 7%~48% [18], 因 RSV 感染需重症监护的患儿可高达 20% [20], 是婴幼儿期第二大死亡因素。RSV 主要传播途径为呼吸道飞沫和接触传播, 潜伏期 2~8 天, 该病毒可损伤上呼吸道纤毛细胞、小细支气管上皮和 I 型肺泡细胞, 出现不典型的上呼吸道症状[21]。冬季为 RSV 主要发病季节, 其次为春、秋季。0~1 岁婴儿 RSV 阳性率最高, 此后随年龄增大感染率下降。RSV 感染后主要表现为进行性喘憋、气促及三凹征阳性, 严重者可引起多系统症状, 如神经、循环、消化等系统。许多研究证实 RSV 可使气道反应性增高, 诱发毛细支气管炎以至气道阻塞, 约致 30%婴儿发展为哮喘。RSV 肺炎严重程度和后期哮喘具有一定关联。我国某地区研究表明, COVID-19 后 RSV 感染率总体呈上升趋势, 2020 年 RSV 阳性率较 2019 年上升约 5 倍[22]。可能与 COVID-19 后免疫力普遍下降及 RSV 免疫负债有关[23], 2020 年后期, 疫情管控初步放开, 人群聚集等原因导致 2020~2021 年 RSV 发病率显著增加(17.15%~26.3%), 2022~2023 年逐渐趋于疫情前水平(11.9%)。

3.2.2. 人副流感病毒(HPIV)

人副流感病毒是儿童呼吸道病毒感染第二大病原体, 常见于 5 岁以下儿童。HPIV 在全球以 4 种分型传播, 引起呼吸道疾病的为 HPIV-1 和 HPIV-3, 其中主要致病型以 HPIV-3 为主, 好发于春、秋季[24]。HPIV 肺炎以下呼吸道感染症状为主, 其临床症状为发热、咳嗽和流涕, 少数患者可出现胃肠道症状。我国西北部某地区研究表明, 儿童肺炎住院的病例中, 总 HPIV 检出率为 35.1%, 较南方地区高[25], 表明 HPIV 感染可能受气候、环境影响。相比于其他呼吸道病毒, HPIV 的流行持续时间更长。我国中部地区某研究显示, COVID-19 后, HPIV 年龄易感性改变, 5 岁以上儿童检出率较前增加[26]。2020 年 12 月和 2021 年 1 月, HPIV 检出率达到峰值, 明显高于疫情前水平, 此后检出率逐渐下降。

3.2.3. 鼻病毒(HRV)

鼻病毒是呼吸道混合感染的最常见病原体之一, 儿童期感染致病可达 10 次/年[27]。鼻病毒目前为人类血清型最多的病毒之一, 其血清型已超过 200 种, 且其不断进化变异产生新型致病毒株[28]。鼻病毒 LRI 可损害气道上皮, 诱发细胞炎症, 坏死细胞脱落, 促炎症介质和粘液产生, 抑制修复气道的细胞因子分泌, 从而导致呼吸道症状, 甚至阻塞气道。其通常引起轻度上呼吸道感染症状, 少数可引起下呼吸道感染和喘息, 但由于发病率极高, 传播速度快, HRV 引起的肺炎患病率不容小觑。鼻病毒肺炎好发于秋季和春季, 发病周期较短, 大多为 7 天, 发病前 3 天为疾病进展期, 少数患者症状可持续 2 周。英国一项研究证实, HRV 感染可导致各年龄段儿童喘息风险增加, 是两岁以上儿童喘息的最常见原因[29]。相关研究表明, COVID-19 管控期 HRV 的流行趋势较前明显升高。疫情前, HRV 检出率为 0.67%, 2020~2022 年人 HRV 感染率升至 5.62%, 2023 年为 4.27% [30]。提示医用口罩可预防季节性流感病毒的传播, 但对于此类非包膜病毒, 预防效果欠佳[31] [32]。

3.2.4. 腺病毒(HADV)

腺病毒是一种具有高度传染性的病原体, 占我国肺炎的 5.8%~13% [33], 好发于春季。HADV 除引起呼吸道疾病外, 还可引起结膜炎、胃肠炎和尿路感染等。腺病毒感染一般为自限性疾病, 然而在免疫功能低下的患者中, 除高热、喘息等典型临床症状, 还可导致呼吸衰竭, 引起多器官损害。多项研究显示 5 岁以下儿童是 HADV 最易感人群。儿童腺病毒肺炎发展为重症的比例为 20%~33.3% [34], 是重症肺炎的主要死亡原因, 死亡率为 3.4%~16.7% [35]。研究表明, COVID-19 前腺病毒在儿童呼吸道感染中检出率为 30%, 2020~2022 年疫情管控期间, HADV 检出率为 9%, 2023 年后 HADV 检出率为 5%。提示 HADV 阳性率呈下降趋势。

3.2.5. 博卡病毒(HBOV)

HBOV 感染在儿童呼吸道疾病中的检出率为 3.1%~23.1%, 其常与 RSV 和 HRV 共同感染引起呼吸道症状, 混合感染率可达 51.7% [36]。入院前病程 >7 天者, 混合感染可能性更大 [37]。HBOV 无明显季节规律, 流行期较其他病毒短。主要的呼吸道致病型是 HBOV1 型, 2、3、4 型在消化道检出率较高。HBOV 与 6 岁以下儿童急性喘息有高度关联性。HBOV 是诱导毛细支气管炎的第二大病原体, 仅次于 RSV [38]。Calvo 等发现 HBOV 与 HRV 感染的临床症状相似, 但 HBOV 感染的肺炎患儿吸氧需求较高 [39]。我国 HBOV 感染的儿童主要集中在 6 月~3 岁龄, 临床症状以发热最为常见, 一半患儿可出现咳嗽、呼吸频率增快及肺部啰音、WBC 增高等表现 [40]。我国沿海地区某城市疫情前, 博卡病毒阳性率为 2.64%。疫情后检出率呈下降趋势, 至 2022 年, 检出率为 1.63% [41]。

3.2.6. 偏肺病毒(hMPV)

偏肺病毒是引起婴幼儿肺炎、哮喘和毛细支气管炎的主要病原之一, 是引起儿童重症肺炎的第七大原因之一 [42], 其感染率在 2.2%~9% 之间。hMPV 感染具有一定规律性、周期性及季节性, 多流行于冬末和春季。2 岁以下肺炎儿童占总 hMPV 感染率的 82.2% [43]。hMPV 侵入气道后通过释放细胞因子、激活 T 细胞产生免疫应答, 从而影响机体 T 细胞水平变化 [44]。hMPV 感染的临床表现与其他呼吸道病毒感染相似, 以咳嗽、发热、喘息、气促、肺部湿啰音为主要表现, 肺外并发症较少 [45]。疫情后 hMPV 检出率较疫情前呈升高趋势, 2019 年 hMPV 检出率为 1.41%, 2022 年上升至 3.98% [46]。

3.2.7. 流感病毒(FLU)

据 WHO 估计, 流感病毒可使 20%~30% 的儿童患病。流感病毒具有明显季节性, 高峰出现在冬春季, 儿童年感染率可达 50% 左右。其好发于 6 岁以下儿童, 其次为学龄期儿童。流感病毒共 4 种类型, 甲型 FLU 传染性最强且变异率高, 是流感病毒的主导因素 [47]。甲型流感病毒感染可使 22.58% 的儿童发展为 CAP。甲型 FLU 主要亚型为季节性 H1N1 和 H3N2。早期主要表现为高热, 伴咳嗽、咽痛、流涕, 部分患儿伴有胃肠道症状, 年长儿诉头痛、肌痛等。乙型 FLU 更易损害呼吸道和胃肠道黏膜, 因此乙型流感病毒感染患儿发生腹痛、恶心、呕吐等胃肠反应的发生率较高 [48]。2018~2019 年, 甲流检出率为 20.58%, 乙流为 5.24%, COVID-19 后, 至 2022 年甲流、乙流检出率均下降一半以上, 分别为 4.46%、2.73% [49]。

3.2.8. 柯萨奇病毒(CVB)

柯萨奇病毒属人肠道病毒, 主要分为 A 组和 B 组。近年来, 柯萨奇病毒被认为是儿童呼吸道疾病的重要病原体。其好发于夏季, 临床表现主要为发热(中高热为主)、咳嗽、咽痛及扁桃体肿大。此外, 也是手足口病、疱疹性咽峡炎、脑炎等的主要病原体 [50]。柯萨奇病毒具有一定传染性, 近年有关于学龄前儿童柯萨奇病毒聚集性发病的报道越来越多 [51] [52]。COVID-19 前, 中国某地区柯萨奇病毒总检出率为 12.7%, 2021 年其检出率较前明显下降, 约 3.3% [13] [53]。

3.3. 细菌性肺炎

细菌性肺炎中感染最多的为肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、金黄色葡萄球菌和肺炎克雷伯菌病原菌。2019年至2020年因COVID-19全球范围内爆发,以及抗生素管控造成细菌病原谱流行趋势发生改变。中国儿童传染病监测项目统计了5年间儿童下呼吸道的病原菌类型,结果以肺炎链球菌、流感嗜血杆菌为主,所占比例分别为22.5%、18.8%和12.5% [54]。不同病原菌的特征及临床特点各不相同。

3.3.1. 肺炎链球菌(SP)

肺炎链球菌是人体鼻咽部常见的定植菌,免疫力低下时,可引发中耳炎、呼吸道感染和脑膜炎[55]。据WHO统计,每年约160万人因SP感染死亡[56]。SP是新生儿外各年龄段儿童社区获得性肺炎的重要病原菌,主要见于5岁以下儿童,其感染率为18%~76%, <2岁儿童发展为侵袭性链球菌(IPD)肺炎的可能性较高[55][57]。肺炎链球菌肺炎临床表现为发热、咳嗽、呼吸增快,重者可有呼吸困难、三凹征阳性等,病情进展可引起超抗原反应导致SP休克。SP肺炎可并发坏死性肺炎和脓胸。自从针对肺炎球菌结合疫苗问世以来,发达国家SP引起的细菌性社区获得性肺炎的发病率明显降低。在尚未广泛使用此类疫苗的低收入国家中,包括中国,SP、PD仍是儿童呼吸道疾病的主要原因。

3.3.2. 流感嗜血杆菌(Hi)

流感嗜血杆菌是细菌性肺炎中第二大常见病原体,也是细菌性脑膜炎最常见的病原体。人类为流感嗜血杆菌唯一宿主,致病力最强是b型Hi。粒细胞缺乏是鼻咽部定植Hib感染的主要原因,免疫功能低下时较易发生侵袭性流感嗜血杆菌感染[58]。90%以上的侵袭性Hib感染发生在5岁以下儿童。其临床表现缺乏特异性,偶有鸡鸣样咳嗽、喘息;严重感染者可并发败血症、化脓性脑膜炎,引起神经系统症状,如癫痫、智力障碍、听力受损等,其死亡率较高[59]。近20年抗生素管控以及Hib结合疫苗的选择性使用使Hib肺炎发病率逐年下降。

3.3.3. 金黄色葡萄球菌(SA)

金黄色葡萄球菌是社区获得性和院内感染的主要病原体之一,可引起皮肤脓肿、呼吸道感染、菌血症、心内膜炎和骨髓炎。3岁以下儿童为高发人群,春季为高发季节,SA感染的儿童CAP常表现为咳嗽、发热、气促,严重时可引起肺内并发症,如胸腔积液、脓胸、脓气胸、空洞、肺部坏死等。由于抗生素耐药性增加及病原菌突变等因素影响,自1960年以来,耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)感染率呈上升趋势[60]。我国MRSA的检出率在24%左右。南京一项研究表明,MRSA感染类型中社区获得性感染占比最高,其次是院内感染和定植[61]。其中儿科、重症监护室MRSA明显高于其他科室。MRSA的传播速度快、毒力强且存在多重耐药,病程较其他类型肺炎长。临床表现较普通型重,症状多为持续不退的高热、低血压、严重休克等。

3.3.4. 肺炎克雷伯杆菌(KP)

肺炎克雷伯杆菌属革兰氏阴性菌,不仅是条件致病菌,还是医院感染的重要致病菌之一。主要累及呼吸道,此外还是泌尿系、消化系统、神经系统感染的主要致病菌,新生儿严重感染时可致败血症。儿童感染肺炎克雷伯杆菌的临床表现主要为咳嗽、鼻塞、流涕、咳痰、发热、扁桃体肿大等,但患儿出现精神反应差、皮肤化脓样变、耳部不适时应及时排除败血症及神经系统并发症[62]。肺炎克雷伯菌耐药倾向日趋严重。2017年中国细菌抗药检测报告显示,肺炎克雷伯杆菌对美罗培南的耐药率达23%,对亚胺培南的耐药率可达20% [63]。超广谱 β -内酰胺酶(ESBL)和耐碳青霉烯类肺炎克雷伯杆菌(CRKP)检出率逐年升高。

3.3.5. 其他革兰氏阴性杆菌性肺炎致病菌

其他革兰氏阴性杆菌发病率较低, 包括大肠埃希菌、肠杆菌属、沙雷菌属、变形杆菌、铜绿假单胞菌、不动杆菌等[64]。大多数为散发性起病。发病特点多与其他革兰氏阴性菌一致; 其临床症状多为一般呼吸道感染症状。

3.4. 真菌性肺炎

儿童真菌性肺炎以白色念珠菌为主要病原菌, 其治疗难度大、病死率高, 且近年来真菌性肺炎的发病趋势逐渐上升。其好发于免疫抑制的儿童, 如长期使用抗生素及糖皮质激素、免疫缺陷、循环系统疾病等, 均是真菌性肺炎的高危因素[65]。

4. 混合感染

儿童真菌性肺炎以白色念珠菌为主要病原菌, 其治疗难度大、病死率高, 且近年来真菌性肺炎的发病趋势逐渐上升。其好发于免疫抑制的儿童, 如长期使用抗生素及糖皮质激素、免疫缺陷、循环系统疾病等, 均是真菌性肺炎的高危因素[65]。

4.1. MP 相关混合感染

MP 肺炎中, 与病毒合并感染率达 30%, 年龄越小感染率越高, 尤其是学龄期儿童。江西某地区研究表明, MP 与 RSV 混合感染最常见, 检出率可达 10%; 其次为 MP 与 ADV、MP 与 PIV 混合感染, MP 与 ADV 混合感染在难治性肺炎支原体肺炎中检出率占比较高, 且一般病程较长, 提示 MP 与 ADV 混合感染致使重症肺炎的概率大大增加[8] [66]。MP 与细菌混合感染相对少见, 主要为 MP 与肺炎链球菌混合感染。

4.2. 病毒 - 细菌混合感染

病毒 - 细菌是儿童肺炎混合感染中相对常见的模式, 是发展为重症肺炎的主要因素; 其发病率高, 冬季多发。病毒感染可诱导气道损伤, 进一步促进细菌粘附, 并引起机体免疫系统失调; 细菌感染通过促进病毒在呼吸道传播和增加机体易感性引起混合感染[67]。SP 相关的混合感染是最常见的病毒 - 细菌混合感染模式。RSV-SP 最为常见, 其次为 HRV-SP。混合感染可致发热时间延长, 中性粒细胞、CRP 等炎性指标明显升高[68]。

4.3. 病毒 - 病毒混合感染

病毒 - 病毒混合感染毒存在相互抑制作用, 即多种病毒混合感染时, 一种病毒会阻断另一种病毒的生长。病毒 - 病毒混合感染随儿童年龄增长而减少。最常见的儿童 CAP 病毒 - 病毒混合感染为 RSV-PIV 或 HRV, 合并患病率均超过 20%。临床中 RSV、FLU 和 HADV 混合感染为重症肺炎最常见类型。

4.4. 细菌 - 细菌混合感染

由于抗生素使用以及儿童生活质量提高, 细菌 - 细菌混合感染较为少见, 发病率可随年龄增长增加。最常见的细菌 - 细菌混合感染为 SP-KP, SP、铜绿假单胞菌、SA 混合感染。

5. 结论

综上所述, 由于儿童免疫系统发育不完善、生理解剖特点复杂、呼吸道病原体毒株变异等因素, 儿童肺炎仍是全球发病率最高、病死率最高的疾病。2019 年全球大规模爆发 COVID-19, 儿童肺炎病原体流行趋势发生明显改变, MP 逐渐替代病毒病原体成为主要病原体, 且难治性 MP/耐药性 MP 日益增加。

2022~2023年, 婴幼儿以病毒感染为主, 其中以RSV最常见。青少年以FLU、HRV、HADV为主。细菌性肺炎较其他类型肺炎发病率较低, 但近年耐药菌发病率、病死率升高, 因此不容忽视。各年龄段细菌感染仍以SP感染为主。年龄越小, 发展为IPD的机率更大。近年来, 呼吸道病原体混合感染逐渐成为儿童CAP住院的主要因素, 以病毒-细菌/MP混合感染最常见。研究表明, 肺炎可通过机体过度免疫反应刺激气道, 增加呼吸系统慢性、过敏性疾病发生, 如支气管哮喘、鼻炎等[69]。严重或反复性肺炎可能对肺功能产生严重影响。为改善肺炎预后、进一步提高我国儿童生活质量, 应定期检测呼吸道病原体流行趋势, 为临床诊断及治疗提供依据, 减少抗生素使用率, 降低病原体耐药性。

基金项目

延安市科技计划项目(项目编号 2023-SFG G-114)例。

参考文献

- [1] Kyu, H.H., Pinho, C., Wagner, J.A., Brown, J.C., Bertozzi-Villa, A., Charlson, F.J., *et al.* (2016) Global and National Burden of Diseases and Injuries among Children and Adolescents between 1990 and 2013: Findings from the Global Burden of Disease 2013 Study. *JAMA Pediatrics*, **170**, 267-287. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2015.4276>
- [2] Wang, E.Y., Mao, T., Klein, J., Dai, Y., Huck, J.D., Jaycox, J.R., *et al.* (2021) Diverse Functional Autoantibodies in Patients with Covid-19. *Nature*, **595**, 283-288. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03631-y>
- [3] Rudan, I., O'Brien, K.L., Nair, H., *et al.* (2013) Epidemiology and Etiology of Childhood Pneumonia in 2010: Estimates of Incidence, Severe Morbidity, Mortality, Underlying Risk Factors and Causative Pathogens for 192 Countries. *Journal of Global Health*, **3**, Article ID: 010401.
- [4] Shim, J.Y. (2020) Current Perspectives on Atypical Pneumonia in Children. *Clinical and Experimental Pediatrics*, **63**, 469-476. <https://doi.org/10.3345/cep.2019.00360>
- [5] 何俊, 叶英, 许铁, 等. 新冠疫情对儿童社区获得性肺炎主要病原谱变迁的影响及因素分析[J]. 徐州医科大学学报, 2022, 42(7): 535-542.
- [6] Yang, J., Hooper, W.C., Phillips, D.J. and Talkington, D.F. (2004) Cytokines in *Mycoplasma pneumoniae* Infections. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, **15**, 157-168. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2004.01.001>
- [7] Baroja-Mazo, A., Martín-Sánchez, F., Gomez, A.I., Martínez, C.M., Amores-Iniesta, J., Compan, V., *et al.* (2014) The NLRP3 Inflammasome Is Released as a Particulate Danger Signal That Amplifies the Inflammatory Response. *Nature Immunology*, **15**, 738-748. <https://doi.org/10.1038/ni.2919>
- [8] Zhou, Y., Wang, J., Chen, W., Shen, N., Tao, Y., Zhao, R., *et al.* (2020) Impact of Viral Coinfection and Macrolide-Resistant *Mycoplasma pneumoniae* Infection in Children with Refractory *Mycoplasma pneumoniae* Pneumonia. *BMC Infectious Diseases*, **20**, Article No. 633. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05356-1>
- [9] Mărginean, C.O., Meliț, L.E., Simu, I. and Săsăran, M.O. (2020) The Association between *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae*, a Life-Threatening Condition in Small Children—A Case Report and a Review of the Literature. *Frontiers in Pediatrics*, **8**, Article 558941. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.558941>
- [10] Chen, H., Weng, H., Lin, M., He, P., Li, Y., Xie, Q., *et al.* (2017) The Clinical Significance of Filmarray Respiratory Panel in Diagnosing Community-Acquired Pneumonia. *BioMed Research International*, **2017**, Article ID: 7320859. <https://doi.org/10.1155/2017/7320859>
- [11] Lee, E., Kim, C., Lee, Y.J., Kim, H., Kim, B., Kim, H.Y., *et al.* (2020) Annual and Seasonal Patterns in Etiologies of Pediatric Community-Acquired Pneumonia Due to Respiratory Viruses and *Mycoplasma pneumoniae* Requiring Hospitalization in South Korea. *BMC Infectious Diseases*, **20**, Article No. 132. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-4810-9>
- [12] Hammerschlag, M.R. (2004) *Chlamydia trachomatis* and *Chlamydia pneumoniae* Infections in Children and Adolescents. *Pediatrics in Review*, **25**, 43-51. <https://doi.org/10.1542/pir.25.2.43>
- [13] 刘琳, 刘玉婵, 武怡. 新冠疫情期间徐州市急性下呼吸道感染儿童的病原学变化[J]. 临床肺科杂志, 2022, 27(4): 527-532.
- [14] Zhou, Y., Yan, H., Zhou, Q., Feng, R. and Zhai, B. (2023) Impact of COVID-19 Control Measures on Legionella Pneumophila Infections in Children in Henan, China. *Journal of Infection*, **87**, 85-87. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2023.04.020>
- [15] 罗海平, 覃肇源, 陈靖, 等. 不同年龄段嗜肺军团菌肺炎患儿的肺部临床表现及实验室检查分析[J]. 中国医学创

- 新, 2020, 17(6): 118-121.
- [16] Yin, X., Chen, Y., Ye, Q., Liao, L., Cai, Z., Lin, M., *et al.* (2022) Detection Performance of PCR for *Legionella pneumophila* in Environmental Samples: A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, **21**, Article No. 12. <https://doi.org/10.1186/s12941-022-00503-9>
- [17] Gonçalves, I.G., Fernandes, H.S., Melo, A., Sousa, S.F., Simões, L.C. and Simões, M. (2021) LegionellaDB—A Database on Legionella Outbreaks. *Trends in Microbiology*, **29**, 863-866. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2021.01.015>
- [18] Pratt, M.T.G., Abdalla, T., Richmond, P.C., Moore, H.C., Snelling, T.L., Blyth, C.C., *et al.* (2022) Prevalence of Respiratory Viruses in Community-Acquired Pneumonia in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Lancet Child & Adolescent Health*, **6**, 555-570. [https://doi.org/10.1016/s2352-4642\(22\)00092-x](https://doi.org/10.1016/s2352-4642(22)00092-x)
- [19] Perez, A., Lively, J.Y., Curns, A., Weinberg, G.A., Halasa, N.B., Staat, M.A., *et al.* (2022) Respiratory Virus Surveillance among Children with Acute Respiratory Illnesses—New Vaccine Surveillance Network, United States, 2016-2021. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*, **71**, 1253-1259. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7140a1>
- [20] 常子维, 唐海龙, 张娟, 等. 儿童呼吸道合胞病毒感染情况研究[J]. 现代生物医学进展, 2023, 23(24): 4664-4668.
- [21] Lozano, R., Naghavi, M., Foreman, K., Lim, S., Shibuya, K., Aboyans, V., *et al.* (2012) Global and Regional Mortality from 235 Causes of Death for 20 Age Groups in 1990 and 2010: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*, **380**, 2095-2128. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(12\)61728-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(12)61728-0)
- [22] 黄晓文, 庞珍珠, 周斐斐, 等. 2018-2023 年杭州市儿童呼吸道合胞病毒感染流行特征[J]. 中华医院感染学杂志, 2024, 34(6): 907-911.
- [23] Haunhorst, S., Bloch, W., Javelle, F., Krüger, K., Baumgart, S., Drube, S., *et al.* (2022) A Scoping Review of Regulatory T Cell Dynamics in Convalescent COVID-19 Patients—Indications for Their Potential Involvement in the Development of Long Covid? *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 1070994. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1070994>
- [24] 冉鑫, 肖大瑾, 徐刚, 等. 2010-2020 年江西省儿童医院急性呼吸道感染病例人副流感病毒流行特征研究[J]. 疾病监测, 2023, 38(7): 806-811.
- [25] 程利红, 刘莉, 梁胜楠, 等. 2016~2018 年聊城市部分儿童社区获得性肺炎患者的病原体分布及耐药性分析[J]. 预防医学论坛, 2021, 27(6): 410-412, 419.
- [26] Li, L., Jia, R., Zhang, Y., Sun, H. and Ma, J. (2023) Changes of Parainfluenza Virus Infection in Children before and after the COVID-19 Pandemic in Henan, China. *Journal of Infection*, **86**, 504-507. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2023.02.009>
- [27] Thongpan, I., Vichaiwattana, P., Vongpunsawad, S. and Poovorawan, Y. (2021) Upsurge of Human Rhinovirus Infection Followed by a Delayed Seasonal Respiratory Syncytial Virus Infection in Thai Children during the Coronavirus Pandemic. *Influenza and Other Respiratory Viruses*, **15**, 711-720. <https://doi.org/10.1111/irv.12893>
- [28] 常颖, 黄光举, 张慧玉, 等. 儿童呼吸系统鼻病毒感染流行特征分析[J]. 中国病原生物学杂志, 2024, 19(3): 312-315.
- [29] Jackson, D.J. and Gern, J.E. (2022) Rhinovirus Infections and Their Roles in Asthma: Etiology and Exacerbations. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, **10**, 673-681. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2022.01.006>
- [30] 袁洋, 张露, 张悦, 等. 12 岁以下儿童急性呼吸道感染在不同新型冠状病毒感染防控阶段的检测情况分析[J]. 上海预防医学, 2024(2): 1-9.
- [31] Takashita, E., Kawakami, C., Momoki, T., Saikusa, M., Shimizu, K., Ozawa, H., *et al.* (2021) Increased Risk of Rhinovirus Infection in Children during the Coronavirus Disease-19 Pandemic. *Influenza and Other Respiratory Viruses*, **15**, 488-494. <https://doi.org/10.1111/irv.12854>
- [32] Teo, K.W., Patel, D., Sisodia, S., Roland, D., Gaillard, E.A. and Tang, J.W. (2022) Rhinovirus Persistence during the COVID-19 Pandemic—Impact on Pediatric Acute Wheezing Presentations. *Journal of Medical Virology*, **94**, 5547-5552. <https://doi.org/10.1002/jmv.27986>
- [33] Mao, N., Zhu, Z., Zhang, Y. and Xu, W. (2022) Current Status of Human Adenovirus Infection in China. *World Journal of Pediatrics*, **18**, 533-537. <https://doi.org/10.1007/s12519-022-00568-8>
- [34] Xu, N., Chen, P. and Wang, Y. (2020) Evaluation of Risk Factors for Exacerbations in Children with Adenoviral Pneumonia. *BioMed Research International*, **2020**, Article ID: 4878635. <https://doi.org/10.1155/2020/4878635>
- [35] Xu, X., Fan, H., Shi, T., Yang, D., Huang, L., Zhang, D., *et al.* (2023) Analysis of Mortality Risk Factors in Children with Severe Adenovirus Pneumonia: A Single-Center Retrospective Study. *Pediatrics & Neonatology*, **64**, 280-287. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2022.06.016>
- [36] Petrarca, L., Nenna, R., Frassanito, A., Pierangeli, A., Di Mattia, G., Scagnolari, C., *et al.* (2019) Human Bocavirus in Children Hospitalized for Acute Respiratory Tract Infection in Rome. *World Journal of Pediatrics*, **16**, 293-298. <https://doi.org/10.1007/s12519-019-00324-5>

- [37] 何香萍, 王宇清, 付艳萍, 等. 儿童下呼吸道博卡病毒混合感染的临床分析[J]. 中国儿童保健杂志, 2021, 29(3): 305-308, 322.
- [38] 景培源, 高利飞, 郑宇琦, 等. 人博卡病毒流行概况及检测方法研究进展[J]. 病毒学报, 2024, 40(6): 1432-1441.
- [39] Calvo, C., García-García, M.L., Blanco, C., Santos, M.J., Pozo, F., Pérez-Breña, P., *et al.* (2008) Human Bocavirus Infection in a Neonatal Intensive Care Unit. *Journal of Infection*, **57**, 269-271. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2008.06.004>
- [40] 欧顺婧, 甘正飞, 邓国珍, 等. 969 例呼吸道感染儿童中人博卡病毒的感染情况与临床特征分析[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(6): 941-944, 948.
- [41] 余少玲, 陈培填. 粤东地区呼吸道感染住院儿童人博卡病毒的感染特点分析[J]. 中国实用医药, 2024, 19(9): 153-158.
- [42] Li, Y., Liang, Y., Ling, Y., Duan, M., Pan, L. and Chen, Z. (2019) The Spectrum of Viral Pathogens in Children with Severe Acute Lower Respiratory Tract Infection: A 3-year Prospective Study in the Pediatric Intensive Care Unit. *Journal of Medical Virology*, **91**, 1633-1642. <https://doi.org/10.1002/jmv.25502>
- [43] Kıymet, E., Devrim, İ., Çelik, T., Apa, H., Soylu, Ö.B., Ecevit, Ç.Ö., *et al.* (2022) Evaluation of Children Diagnosed with a Lower Respiratory Tract Infection Due to Human Metapneumovirus. *The Turkish Journal of Pediatrics*, **64**, 446-450. <https://doi.org/10.24953/turkijped.2020.399>
- [44] World Health Organization (2019) Global Influenza Strategy 2019-2030.
- [45] 刘小兰, 罗小娟, 冯志冠, 等. 558 例住院儿童人偏肺病毒肺炎临床特征分析[J]. 临床儿科杂志, 2023, 41(6): 459-463.
- [46] 黄慕华. 中山地区某综合三甲医院住院儿童下呼吸道感染的病原学与临床特征分析[D]: [硕士学位论文]. 广州: 广州医科大学, 2022.
- [47] Li, Z., Zhang, H., Ren, L., Lu, Q., Ren, X., Zhang, C., *et al.* (2021) Etiological and Epidemiological Features of Acute Respiratory Infections in China. *Nature Communications*, **12**, Article No. 5026. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-25120-6>
- [48] 高蕊, 杨亚荣, 张晓芳. 儿童重症甲/乙型流感临床特点及免疫学特征比较[J]. 陕西医学杂志, 2022, 51(4): 458-461.
- [49] 郑世威, 李金鹏, 杨秋雁, 等. 2018-2022 年河南省某三甲医院 56472 例儿童急性呼吸道感染常见病毒谱分析[J]. 现代疾病预防控制, 2024, 35(3): 173-178.
- [50] 汤晶晶, 蒋芳, 王钰, 等. 上呼吸道感染患儿中柯萨奇病毒 A10 病例临床特征与分子流行病学分析[J]. 病毒学报, 2024, 40(4): 725-733.
- [51] 张燕, 王冬月, 张华, 等. 1 起柯萨奇病毒 A4 型引起的幼儿园流感样暴发疫情[J]. 江苏预防医学, 2021, 32(5): 620-621, 647.
- [52] 董泽丰, 徐智慧, 王笛, 等. 苏州市一起聚集性人感染柯萨奇病毒 A 组 4 型基因特征[J]. 中华疾病控制杂志, 2023, 27(3): 363-367.
- [53] 张凤. 16 岁以下儿童呼吸道感染病原体检测结果分析[J]. 河南医学研究, 2023, 32(10): 1813-1816.
- [54] 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>
- [55] 杨云飞, 邱玉萍, 程颖, 等. 衢州市单中心儿童肺炎链球菌感染流行及血清型分布特征研究[J]. 浙江医学, 2024, 46(3): 286-290.
- [56] SANTÉ W H O O M D L. (2019) Pneumococcal Conjugate Vaccines in Infants and Children under 5 Years of Age: WHO Position Paper-February 2019 [Vaccins antipneumococciques conjugués chez les nourrissons et les enfants de moins de 5 ans: Note de synthèse de l'OMS-février 2019]. *Weekly Epidemiological Record/Relevé épidémiologique hebdomadaire*, **94**, 85-103.
- [57] 陆小霞. 儿童细菌性肺炎的临床诊断与评估[J]. 中国实用儿科杂志, 2018, 33(9): 675-679.
- [58] Delfino Sosa, M., Zabala, C., Pardo, L., Fernández, L., Nieves, C., Más, M., *et al.* (2020) Haemophilus Influenzae Type B Invasive Infections in Children Hospitalized between 2000 and 2017 in a Pediatric Reference Hospital (PRH). *Heliyon*, **6**, e03483. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03483>
- [59] Slack, M.P.E., Cripps, A.W., Grimwood, K., Mackenzie, G.A. and Ulanova, M. (2021) Invasive Haemophilus Influenzae Infections after 3 Decades of Hib Protein Conjugate Vaccine Use. *Clinical Microbiology Reviews*, **34**, e0002821. <https://doi.org/10.1128/cmr.00028-21>
- [60] Ahmad-Mansour, N., Loubet, P., Pouget, C., Dunyach-Remy, C., Sotto, A., Lavigne, J., *et al.* (2021) Staphylococcus

Aureus Toxins: An Update on Their Pathogenic Properties and Potential Treatments. *Toxins*, **13**, Article 677.

<https://doi.org/10.3390/toxins13100677>

- [61] 杜凤英, 刘一凡. 某院 479 株耐甲氧西林金黄色葡萄球菌分布及耐药性分析[J]. 江苏预防医学, 2024, 35(1): 88-91.
- [62] 陈阳, 黄亚飞, 陆佳红, 等. 儿童感染肺炎克雷伯杆菌的临床特点[J]. 浙江临床医学, 2022, 24(2): 237-239.
- [63] 任继欣, 吴连杰, 周善荣. 2018 年某基层中医院临床分离病原菌的分布特点及耐药性分析[J]. 检验医学与临床, 2019, 16(20): 3036-3040.
- [64] Fajardo, K.A., Zorich, S.C., Voss, J.D. and Thervil, J.W. (2015) Pneumonia Outbreak Caused by *Chlamydomphila pneumoniae* among US Air Force Academy Cadets, Colorado, USA. *Emerging Infectious Diseases*, **21**, 1049-1051. <https://doi.org/10.3201/eid2106.141394>
- [65] 郭亚琳, 杨玉霞, 程琳琳, 等. 儿童真菌性肺炎的危险因素分析[J]. 中外医疗, 2018, 37(19): 28-30.
- [66] 卢文, 邱忠, 邹智, 等. 2019-2021 年上饶市某医疗机构急性呼吸道感染住院儿童病原体的流行特点分析[J]. 现代预防医学, 2023, 50(17): 3096-3101.
- [67] Liu, Y., Zhang, Y., Xu, Q., Qiu, Y., Lu, Q., Wang, T., et al. (2023) Infection and Co-Infection Patterns of Community-Acquired Pneumonia in Patients of Different Ages in China from 2009 to 2020: A National Surveillance Study. *The Lancet Microbe*, **4**, e330-e339. [https://doi.org/10.1016/s2666-5247\(23\)00031-9](https://doi.org/10.1016/s2666-5247(23)00031-9)
- [68] 章曼, 林立, 李昌. 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.
- [69] Carr, T.F., Alkatib, R. and Kraft, M. (2019) Microbiome in Mechanisms of Asthma. *Clinics in Chest Medicine*, **40**, 87-96. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2018.10.006>