

志,2019,35(10):1038-1041.

[17] CUKER A,SIEGAL D M,CROWTHER M A,et al. Laboratory measurement of the anticoagulant activity of the non-vitamin K oral anticoagulants[J]. J Am Coll Cardiol, 2014,64(11):1128-1139.

[18] YATES S G,SMITH S,THARPE W,et al. Can an anti-Xa assay for low-molecular-weight heparin be used to assess the presence of rivaroxaban? [J]. Transfus Apher Sci,2016,55(2):212-215.

[19] STUDDT J D, ALBERIO L, ANGELILLO-SCHERRER A,et al. Accuracy and consistency of anti-Xa activity measurement for determination of rivaroxaban plasma levels[J]. J Thromb Haemost,2017,15(8):1576-1583.

[20] 堵芳,耿婕. 利伐沙班在老年患者中的临床应用及研究新进展[J/CD]. 中华老年病研究电子杂志,2018,5(1):17-22.

[21] 李莹,都丽萍,陈跃鑫,等. 利伐沙班药动学及临床监测

• 综 述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.13.047

[22] [J]. 临床药物治疗杂志,2018,16(4):80-85.

[23] CALISKAN F,AKDEMIR H U,NURATA H,et al. Rivaroxaban-induced severe diffuse intracerebral hemorrhage[J]. Am J Emerg Med,2015,33(3):e1-e5.

[24] STOLLBERGER C,BASTOVANSKY A,FINSTERER J. Fatal intracerebral bleeding under rivaroxaban[J]. Int J Cardiol,2015,201:110-112.

[25] PURRUCKER J C,CAPPER D,BEHRENS L,et al. Secondary hematoma expansion in intracerebral hemorrhage during rivaroxaban therapy[J]. Am J Emerg Med,2014,32(8):e3-e5.

[26] SIEGAL D M,CURNUTTE J T,CONNOLLY S J,et al. Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity[J]. N Engl J Med,2015,373(25):2413-2424.

(收稿日期:2020-01-10 修回日期:2020-04-02)

儿童社区获得性肺炎病原学研究进展

涂秀英¹综述,夏万敏²审校

- 1. 重庆市巴南区第二人民医院儿科,重庆 400054;
- 2. 四川省成都市妇女儿童中心医院儿童呼吸内科,四川成都 200080

关键词:下呼吸道感染; 病原学; 社区获得性肺炎
中图分类号:R725.6 文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2020)13-1934-03

急性下呼吸道感染(ALRTI)是儿童的常见病和多发病,包括急性支气管炎、肺炎、毛细支气管炎、支气管扩张等。据 WHO 最新统计,呼吸道感染是世界范围内 5 岁以下儿童的主要致死原因,2016 年肺炎造成 92 万 5 岁以下儿童死亡,其中 98% 来自发展中国家^[1]。肺炎也是当前我国 5 岁以下儿童死亡的主要原因之一,其中绝大部分儿童肺炎为社区获得性肺炎(CAP)^[2-3]。2013 年,全球疾病负担(GBD)分析表明,CAP 可能导致大约 90 万儿童死亡^[4]。儿童 CAP 病死率高与营养不良、母乳喂养不足、暴露于家庭污染、过度生育等危险因素有关^[5]。除此以外,CAP 还可导致肺功能下降、哮喘、慢性阻塞性肺疾病^[6]。因此,熟悉了解儿童 CAP 病原微生物的构成,对指导临床合理用药具有重要的意义。

1 CAP 的定义

CAP 的定义是指在医院外(社区)发病的感染性肺炎,包括在医院外(社区)感染了具有明确潜伏期的病原体而在入院后发病的肺炎。CAP 可由多种微生物引起,其中以细菌和病毒最为常见。不同地区之间,其病原学分布存在较大差异,在发达国家病毒感染者占 CAP 的 80% 左右,而在发展中国家细菌感染的比例较高^[7]。

2 导致儿童感染 CAP 的病原微生物

2.1 呼吸道病毒 呼吸道病毒是导致婴幼儿乃至学龄前期儿童感染 CAP 的主要病原体。常见的病毒包

括呼吸道合胞病毒(RSV)、流感病毒(IFV)、腺病毒(ADV)、副流感病毒(PIV)和鼻病毒等。朱耿超等^[8]采用直接免疫荧光法检测 2 151 例呼吸道感染患儿的 ADV、流感病毒 A 型(IVA)、流感病毒 B 型(IVB)、副流感病毒 1 型(PIV1)、副流感病毒 2 型(PIV2)、副流感病毒 3 型(PIV3)及 RSV 共 7 种常见病毒,结果显示,7 种病毒阳性率分别为 ADV 1.39%、IVA 1.07%、IVB 1.16%、PIV1 0.51%、PIV2 0.33%、PIV3 3.63%、RSV 26.96%;主要感染季节是冬季,主要感染病毒是 RSV,主要感染婴儿组(28 d 至<1 岁),两两混合感染多为 RSV+IVB(16.94%)、RSV+ADV(14.52%),和其他病毒混合感染比例最高的是 RSV(58.06%)。李向雪等^[9]利用多重 PCR 法检测 300 例急性下呼吸道感染患儿的 12 种病毒核酸,结果显示,以呼吸道合胞病毒 B 型(RSVB)阳性检出率最高(27.61%),其次为 PIV1、PIV3、IVA、鼻病毒、ADV、冠状病毒 NL63、RSV A 型、人偏肺病毒,混合感染 32 例,以 RSVB 合并其他病毒感染为主,冬、春季较多。杨琴等^[10]用 PCR 法在 3 682 例下呼吸道感染患儿鼻咽分泌物标本中检出病毒阳性 2 530 例,检出率为 68.71%,其中 RSV 检出率最高(27.51%),其次是 IVA(14.64%)、IVB(8.28%)、ADV(5.84%)。马拉维的一项研究表明,在呼吸道感染患儿鼻咽分泌物中 RSV、人偏肺病毒和 PIV 与下呼吸道感染的关系更为密切,而与冠状病毒等其他病毒无关^[11]。有研究报道,超过 65% 的

儿童在 1 岁前感染过 RSV, 2 岁时感染率达 100%; 每年有 40%~50% 住院治疗的婴幼儿毛细支气管炎和 25% 的婴幼儿肺炎是 RSV 感染所致^[12]。

IFV 和 ADV 作为引起小儿呼吸道感染的重要病原体, 可引起重症肺炎。朱云等^[13]报道, IFV 是北京地区 ALRTI 患儿最主要的病毒病原体之一, 冬、春季为高峰期; 低年龄组尤其是 1~6 岁的儿童更容易感染 IFV, ALRTI 住院患儿单纯 IFV 感染与 RSV 感染的临床表现和病情严重程度相似, 但单纯 IFV 感染较单纯 RSV 感染所致的儿童重症肺炎多。段亚丽等^[14]报道儿童 CAP 主要发生在冬、春季; 多见于 5 岁以下儿童; 存在基础疾病的儿童更易患重症肺炎。ADV 是儿童 CAP 的主要病原体, 一项全国多中心研究报告显示, CAP 患儿鼻咽抽吸物或咽拭子 ADV 阳性率为 5.7%, 北方和南方流行的优势型别和感染高发季节存在差异, 北方地区流行的优势型别为 ADV. 3 和 ADV. 7, 南方地区流行的优势型别为 ADV. 3 和 ADV. 2, 北方地区冬季为 ADV 感染的高发季节, 南方地区春季和夏季为 ADV 感染的高发季节^[15]。史婧奕等^[16]报道在重症 CAP 患儿中, ADV 感染患儿占 6.03%, 为儿科重症监护病房收治 CAP 患儿的主要病因, 病死率高。

2.2 细菌 感染 CAP 的常见细菌包括肺炎链球菌 (SP)、金黄色葡萄球菌 (SA)、A 族链球菌 (GAS)、流感嗜血杆菌 (Hi)、卡他莫拉菌 (MC)、大肠埃希菌 (E. Coli)、肺炎克雷伯菌 (KP)、铜绿假单胞菌 (PA) 等^[16]。近年来, 有报道, 儿童 CAP 病原菌以革兰阴性菌为主, 分离菌株在不同年龄段存在一定的差异^[17]。

徐娟等^[18]报道上海地区 CAP 患儿痰标本检出的主要病原菌为 SP、SA、Hi、KP、E. Coli; SP、SA 对红霉素、氯洁霉素、苯唑西林的耐药率较高, 对青霉素的耐药率分别为 11.00%、94.74%, 对万古霉素均不耐药; E. Coli、KP 均对氨苄西林 100% 耐药, 对第二、三代头孢菌素有较高耐药率; Hi 对复方磺胺甲噁唑耐药率最高, 其次为氨苄西林; 革兰阴性菌对哌拉西林/他唑巴坦、阿米卡星耐药率最低。索风涛等^[19]报道, 导致儿童发生重症肺炎的主要细菌为 SP。2016 年 9 家儿童医院研究报告^[20], SP 对万古霉素、利奈唑胺、莫西沙星和左氧氟沙星敏感率高。黄海林等^[21]从 409 株 SA 中分离出社区获得性耐甲氧西林 SA (CA-MRSA) 共 58 株, 占 14.2%; 甲氧西林敏感 SA 占 85.85%; 多重耐药菌株的总检出率为 43.8% (179/409); 所有分离株对抗菌药物的耐药率从高到低依次为苯青霉素 (92.2%)、红霉素 (64.5%) 和克林霉素 (63.8%); 未发现对万古霉素、奎奴普汀/达福普汀、利奈唑胺、利福平或替加环素的耐药现象。闵长艳等^[22]研究发现, SA 的耐药基因型主要有 metA、tetM、aac (67)/ph (27'), ermA、tetK, 携带多种耐药基因可能是多重耐药发生的主要机制。Hi 作为儿童 CAP 的主要致病菌, 分为有荚膜和无荚膜两类, 以及 a、b、c、d、e 和 f 共 6 种血清型。胡俊等^[23]报道中国川西地区 0~17 岁

下呼吸道感染患儿痰液所分离 Hi 全部为不可分型菌株, 生物学分型以 I 型和 IV 型为主。武银银等^[24]报道, 重症监护病房 (ICU) 组以 KP、PA 或 E. Coli 感染为主, 普通病房组以 Hi、PA 或 E. Coli 感染为主; 革兰阴性杆菌混合感染更易发生重症及危重症呼吸道感染。陈鸿羽等^[25]研究发现, 新生儿肺炎病原菌感染以革兰阴性菌为主, 其中 CAP 以 KP、E. Coli 及 SA 为主, 医院获得性肺炎 (HAP) 以 KP、E. Coli 及鲍曼不动杆菌为主, HAP 致病菌的产酶率和耐药性均普遍高于 CAP, 且有多重耐药趋势。周琴等^[26]报道 CAP 和 HAP 均以革兰阴性菌感染为主, 但两者病原菌分布、常用抗菌药物耐药性有一定差异。临床需重视病原学的检测和细菌耐药性的动态监测^[27]。CAP 病原学研究中心 (CAPES) 于 2010 年对患有肺炎的儿童进行了随访, 结果显示, 血液中最常见的微生物是革兰阴性杆菌, 其中 15% 为 SP, 其次为 Hi、SA; 非重症、重症和极重度肺炎患儿, 即使是单一细菌或病毒感染的患儿, 其生物类群分布模式相似^[28]。

2.3 非典型微生物 肺炎衣原体 (CP) 感染多见于学龄期和青少年, 但在我国 CP 单独引起肺炎的报道较少。沙眼衣原体多感染 6 个月尤其是 3 个月以下的婴儿。嗜肺军团菌 (LP) 虽不常见, 但其可能是导致重症 CAP 的独立病原体或混合病原体之一。肺炎支原体 (MP) 是导致儿童 CAP 的重要病原体, 占住院患儿 CAP 的 10%~40%^[28]。除呼吸道感染外, MP 还可引起皮肤、心血管、神经系统、肝脏、血液系统等多种肺外系统的损害。赵悦彤等^[29]报道, 部分 MP 肺炎尤其是难治性 MP 肺炎及重症 MP 肺炎可导致支气管扩张、闭塞性支气管炎、闭塞性细支气管炎、单侧透明肺等远期并发症, 且 MP 感染可能会诱发支气管哮喘。MP 常和病毒、细菌混合感染, 临床选择药物时要同时覆盖其他病原体。刘艳等^[30]对 436 株 MP 耐药性进行分析发现, 355 株 MP 对红霉素耐药 (最低抑菌浓度 ≥ 128 mg/L), 耐药率为 81.42% (355/436), 说明 MP 对大环内酯类药物耐药率较高, 应引起临床重视。

2.4 真菌 随着糖皮质激素、免疫抑制剂及抗菌药物的广泛应用, 真菌感染导致的 CAP 有增加的趋势。黄美霞等^[31]对 63 例院内呼吸道感染患儿进行回顾性研究发现, 白色念珠菌阳性率为 62%, 其次为光滑念珠菌 (22%) 和热带念珠菌 (16%), 首选氟康唑治疗者 45 例, 有效率达 53.3% (24/45); 使用两性霉素 B 脂质体的患儿 15 例, 有效率达 86.7% (13/15)。白色念珠菌仍为呼吸道真菌感染的主要病原菌, 氟康唑可作为治疗的首选药物, 伊曲康唑可作为深部真菌感染的首选药物。

3 小 结

ZAR 等^[32]指出, 支气管肺泡灌洗液、肺部抽吸液等标本以及多种方法 (包括培养、PCR、抗原检测、血清学检测等) 都未能对 CAP 患儿的病原构成进行精准的检测, 因此, 在确定儿童 CAP 的病原菌构成方面

面临重要挑战。我国幅员辽阔,各个地区经济卫生条件存在较大的差异,各地用药习惯不同,儿童 CAP 病原菌构成也不尽相同。需要定期对所在地区或医院儿童 CAP 的病原流行情况进行监测和耐药性分析,及时掌握病原菌构成及耐药性的变化趋势,在经验性用药之前,需多部位联合检测,并结合患儿的年龄、临床表现、影像学检查综合评估,合理规范地选用抗菌药物。

参考文献

- [1] CHOCHUAS, DACREMONT V, HANKE C, et al. Increased Nasopharyngeal Density and Concurrent Carriage of *Streptococcus Pneumoniae*, *Haemophilus Influenzae*, and *Moraxella Catarrhalis* Are associated with Pneumonia in Febrile Children [J]. PLoS One, 2016, 11 (12): e0167725.
- [2] 中华人民共和国国家卫生健康委员会,国家中医药局. 儿童社区获得性肺炎诊疗规范(2019 年版) [J]. 中华临床感染病杂志, 2019, 12(1): 6-13
- [3] LIU L, OZA S, HOGAN D, et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2000-13, with projections to inform post-2015 priorities: an updated systematic analysis[J]. Lancet, 2015, 385(9966): 430-440.
- [4] Global Burden of Disease Pediatrics Collaboration, KYU H H, PINHO C, et al. Global and national burden of disease and injuries among children and adolescents between 1990 and 2013: findings from the global burden of disease 2013 study[J]. JAMA Pediatr, 2016, 170(3): 267-287.
- [5] JACKSON S, MATHEWS K H, PULANIC D, et al. Risk factors for severe acute lower respiratory infections in children: a systematic review and meta-analysis[J]. Croat Med J, 2013, 54(2): 110-121.
- [6] CHAN J Y, STERN D A, GUERRA S, et al. Pneumonia in childhood and impaired lung function in adults: a longitudinal study[J]. Pediatrics, 2015, 135(4): 607-616.
- [7] 沈晓明, 桂永浩. 临床儿科学[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 421-428.
- [8] 朱耿超, 李淑湘, 杨辰. 2011—2015 年苏州地区儿童呼吸道感染病毒检出情况分析[J]. 检验医学, 2017, 32(7): 779-783.
- [9] 李向雪, 黄波, 苟恩进, 等. 儿童急性下呼吸道感染病毒学特点分析[J]. 国际儿科学杂志, 2017, 44(1): 67-69.
- [10] 杨琴, 马红玲, 陈佳. 急性下呼吸道感染住院儿童的病毒病原学分析[J]. 海南医学, 2018, 29(13): 1818-1820.
- [11] SHI T, MCLEAN K, CAMPBELL H, et al. Aetiological role of common respiratory viruses in acute lower respiratory infections in children under five years: a systematic review and meta-analysis[J]. J Glob Health, 2015, 5(1): 010408.
- [12] CRAMER H. Antisense approaches for inhibiting respiratory syncytial virus[J]. Expert Opin Biol Ther, 2005, 5(2): 207-220.
- [13] 朱云, 郭佳运, 谢正德, 等. 2007 年至 2014 年北京地区儿童急性下呼吸道流感病毒感染临床分析[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2015, 30(24): 1883-1887.
- [14] 段亚丽, 朱云, 徐保平, 等. 儿童社区获得性肺炎中人腺病毒感染的多中心研究[J]. 中华儿科杂志, 2019, 57(1): 27-31.
- [15] 史婧奕, 王斐, 徐婷婷, 等. 儿童重症监护病房重症腺病毒肺炎特点和救治方法探讨[J]. 中国小儿急救医学, 2019, 26(3): 190-193.
- [16] 赵琳, 曹丽云, 吕高洁, 等. 昆明地区小儿社区获得性下呼吸道感染病原菌分析[J]. 昆明医科大学学报, 2018, 39(5): 61-65.
- [17] 龙涛, 杨晓玲, 颜玉丹. 儿童社区获得性肺炎细菌病原学检测结果分析[J]. 中外医学研究, 2016, 14(19): 70-71.
- [18] 徐娟, 殷勇, 赵丽霞, 等. 上海儿童社区获得性肺炎致病菌分布及耐药性分析[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2018, 33(16): 1246-1249.
- [19] 索风涛, 李茉莉, 万娇, 等. 316 例重症肺炎患儿细菌病原及耐药性分析[J]. 临床儿科杂志, 2019, 37(2): 86-89.
- [20] 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.
- [21] 黄海林, 王海平, 祁洪娟, 等. 某院社区获得性下呼吸道感染儿童金黄色葡萄球菌耐药情况分析[J]. 检验医学与临床, 2018, 15(16): 2468-2470.
- [22] 闵长艳, 马丹冬. 小儿呼吸道感染金黄色葡萄球菌基因分型及多重耐药分子机制研究[J]. 临床输血与检验, 2018, 20(3): 301-305.
- [23] 胡俊, 王晓蕾, 艾涛, 等. 下呼吸道感染住院患儿流感嗜血杆菌感染前瞻性多中心流行病学研究[J]. 中华儿科杂志, 2016, 54(2): 119-124.
- [24] 武银银, 顾文婧, 张新星, 等. 2007 年至 2016 年苏州地区儿童呼吸道革兰阴性杆菌感染构成及耐药性分析[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2019, 34(10): 734-737.
- [25] 陈鸿羽, 邓春. 新生儿社区和院内获得性肺炎的病原学特点及药敏分析[J]. 临床儿科杂志, 2016, 34(7): 510-514.
- [26] 周琴, 黄莉, 王丹. 儿童 CAP 与 HAP 病原菌分布及耐药性分析[J]. 西南国防医药, 2018, 28(10): 946-949.
- [27] 中华医学会儿科学分会呼吸学组, 《中华实用儿科临床杂志》编辑委员会. 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.
- [28] MATHEW J L, SINGHI S, RAY P, et al. Etiology of community acquired pneumonia in among children in India: prospective, cohort study[J]. J Glob Health, 2015, 5(2): 050418.
- [29] 赵悦彤, 尚云晓. 肺炎支原体肺炎常见远期并发症的研究进展[J]. 国际儿科学杂志, 2019, 46(1): 36-39.
- [30] 刘艳, 刘丹, 黄泽晋, 等. 湖南地区 4 276 例急性呼吸道感染患儿肺炎支原体感染状况及药敏分析[J]. 临床儿科杂志, 2015, 33(2): 195-196.
- [31] 黄美霞, 陈小友. 小儿呼吸道感染真菌感染的临床分析[J]. 中外健康文摘, 2012, 9(24): 435-439.
- [32] ZAR H J, ANDRONIKOU S, NICOL M P. Advances in the diagnosis of pneumonia in children[J]. BMJ, 2017, 358: j2739.