

# Research Progress on Common Pathogens and Risk Factors of Severe Pneumonia in Children

Jiixin Zhou Lei Ren\*

Department of Pediatric Medicine, the Affiliated Hospital of Chengde Medical University, Chengde, Hebei, 067000, China

## Abstract

Community acquired pneumonia (CAP) is an infectious disease caused by bacteria, virus or a combination of these infectious agents, which is easy to progress to severe pneumonia. Severe pneumonia in children is a common respiratory critical disease with acute onset, young age of onset, and many types of pathogens. A variety of adverse factors, such as severe disease, rapid change, many complications, and poor treatment effect, can easily lead to deterioration of the disease and even death, which seriously threatens the health of children and is an important cause of respiratory disease and death in children. It is very important to understand the common pathogens of severe pneumonia, analyze the risk factors of severe pneumonia, and carry out early intervention to save the lives of children and reduce the mortality rate.

## Keywords

severe pneumonia; children; pathogens; risk factors

# 儿童重症肺炎常见病原体及高危因素研究进展

周嘉欣 任磊\*

承德医学院附属医院小儿内科, 中国·河北承德 067000

## 摘要

社区获得性肺炎 (community acquired pneumonia, CAP) 是一种由细菌、病毒或这些感染因子的组合引起的传染病, 易进展为重症肺炎, 儿童重症肺炎是常见的呼吸系统危重症疾病, 具有起病急, 发病年龄低, 病原体种类多, 病情重, 变化快, 并发症多, 治疗效果差等多种不良因素, 易导致病情恶化甚至死亡, 严重威胁患儿健康, 是儿童呼吸道疾病和死亡的重要原因。了解重症肺炎常见病原体, 分析重症肺炎的高危因素, 对疾病进行早期干预, 对挽救患儿生命, 降低病死率至关重要。

## 关键词

重症肺炎; 儿童; 病原体; 高危因素

## 1 引言

在世界范围内, 重症肺炎是 5 岁以下儿童死亡的主要原因。Miyashita N 等<sup>[1]</sup> 预测 2030 年重症肺炎死亡儿童人数大约为 73.5 万。虽然中国 5 岁以下儿童肺炎的发病率及死亡率均下降, 但每年仍有约 70 万儿童因肺炎住院, 2.22 万儿童死于肺炎, 且重症肺炎的发病率较前增高<sup>[2]</sup>。因此, 熟知重症肺炎常见病原体及高危因素并及早干预对降低患儿病死率、改善预后至关重要。现将儿童重症肺炎的病原体及高危因素研究进展综述如下。

【作者简介】周嘉欣 (1997-), 女, 中国河南许昌人, 在读硕士, 从事儿童危重症疾病研究。

【通讯作者】任磊 (1978-), 男, 中国河北唐山人, 硕士, 副主任医师, 从事儿童心血管病及危重症疾病研究。

## 2 病原体特点

### 2.1 细菌感染

细菌感染是导致儿童重症肺炎的重要病原体。陶珊等<sup>[3]</sup> 研究报道儿童重症肺炎病原体以细菌为主, 大多数为革兰阴性菌, 以流感嗜血杆菌 (*haemophilus influenzae*, Hi) 为主, 革兰阳性菌以肺炎链球菌 (*streptococcus pneumoniae*, SP)、金黄色葡萄球菌 (*staphylococcus aureus*, SA) 为主。

SP 秋冬季节多见, 当机体免疫力下降或大量细菌侵入时可进入组织或血液导致感染发生, 是 5 岁以下儿童死亡的主要病原体, 3 岁内婴幼儿多见, 世界卫生组织报道每年全球大约有 120 万 5 岁以下儿童死于侵袭性肺炎链球菌病<sup>[4]</sup>。杨南等<sup>[5]</sup> 研究显示 SP 感染可引起肺内血管炎和动、静脉血栓的形成, 导致局部肺组织缺血坏死, 从而引起重症肺炎, 血清型 19A 和 3 型的感染除引起重症坏死性肺炎以外也常伴发休克、急性呼吸窘迫综合征、溶血尿毒症等。

SA 是临床中最易导致重症感染的病原体, 春冬季多

见,从呼吸道侵入或经血行传播进入肺部,主要致病因子是其分泌的大量毒力因子,其中超抗原及溶细胞素能逃避宿主防御,在感染过程中起到关键作用,主要感染儿童,特别是免疫功能尚未发育完好的新生儿及免疫缺陷的儿童,典型的肺炎病理改变以广泛出血坏死的肺组织和多发性小脓肿形成为主要特点,疾病进展快,组织损伤剧烈,容易产生胸腔积液、脓胸、坏死性肺炎、肺脓肿、败血症、急性呼吸窘迫综合征、DIC、多脏器功能衰竭等<sup>[6]</sup>。近些年滥用抗生素,导致耐甲氧西林金黄色葡萄球菌不断增多,具有高耐药性,极易引起重症肺炎和坏死性肺炎,病死率较高。

Hi是革兰氏阴性杆菌,荚膜是Hi中最重要的毒力因子,具有抗吞噬作用和抗补体介导的裂解作用,并且Hi在体内外建立的生物膜可保护其免受环境、宿主和化学应激源的破坏并增强菌体对抗生素的耐受性<sup>[7]</sup>。李木全等<sup>[8]</sup>研究发现发病年龄主要集中在5岁以下,尤其是2岁以下,冬春季为高发季节,其中b型流感嗜血杆菌(*haemophilus influenzae* type b, Hib)毒力最强<sup>[9]</sup>,感染中毒症状重,感染后以菌血症性肺炎常见,在儿童中的致死率高达5%<sup>[10]</sup>。杨耀锋等<sup>[11]</sup>报道近年来由于Hi疫苗的普遍接种,侵袭性流感嗜血杆菌的发病率显著下降而其他荚膜型和不可分型流感嗜血杆菌的发病率相对上升。

## 2.2 病毒感染

有研究报道对5岁以下非HIV感染的儿童重症肺炎病原分析显示病毒占61.4%,极重症病例中,病毒占54.5%<sup>[12]</sup>。徐慧等<sup>[13]</sup>研究发现引起儿童重症肺炎的病毒感染主要为呼吸道合胞病毒(*respiratory syncytial virus*, RSV)、腺病毒(*adenovirus*, ADV)、流感病毒(*influenza virus*, IV)。

RSV是一种RNA病毒,ON1和BA9为中国优势流行基因型,冬春季节高发。庄土豪等<sup>[14]</sup>研究报道RSV在儿童肺炎中的检出率最高,主要发生在2岁以内的婴幼儿,是新生儿、婴幼儿感染的首要病原体,主要因为小婴儿免疫功能尚未发育完善,对病毒的免疫力低或缺乏所致。王雪峰等<sup>[15]</sup>报道新生儿肺炎中的68.75%,重症肺炎中的44.07%均为RSV感染。

ADV是一种DNA病毒,春冬季节多见,从呼吸道侵入或经血行传播进入肺部,主要致病因子是其分泌的大量毒力因子,其中超抗原及溶细胞素能逃避宿主防御,在感染过程中起到关键作用,感染后导致的炎症反应明显,可以造成支气管黏膜广泛坏死脱落<sup>[16]</sup>,主要发生在5岁以下儿童中,尤其多见于6月—2岁婴幼儿,有研究表明ADV感染重症率高,可累及多个组织器官,导致急性呼吸窘迫综合征、多脏器功能障碍综合征等,重症腺病毒肺炎病死率高达10%~25%<sup>[17]</sup>,在婴幼儿及免疫功能低下的患儿中重症腺病毒肺炎的病死率可高达50%<sup>[18]</sup>,且幸存者14%~60%可遗留不同程度后遗症<sup>[19]</sup>。其中ADV3型和7型常引起重症

ADV感染<sup>[20]</sup>,但有研究表明近年在中国山西省及北京市均有ADV55型流行引起重症腺病毒肺炎的相关报道<sup>[21]</sup>。

IV是RNA病毒,通常有甲、乙、丙三型<sup>[22]</sup>,目前5次全球流感大流行均由甲型流感病毒引起,冬春季节高发,但我国南北方流行季节存在差异<sup>[23]</sup>,2岁以下儿童经常发生重症肺炎和死亡。

## 2.3 非典型病原体感染

非典型病原体主要包括肺炎支原体(*mycoplasma pneumoniae*, MP)、肺炎衣原体(*chlamydia pneumoniae*, CP)、真菌(*fungus*)等。

MP是属于支原体的一个类别,MP膜表面富含的脂质相关膜蛋白,它可以引起组织细胞坏死,是致病的关键因素,四季均可发病,夏秋季为高发季节,儿童多见。黄艳智等<sup>[24]</sup>研究报道儿童重症肺炎中非典型病原体感染184例,其中176例为MP感染(95.65%),可导致闭塞性支气管炎、支气管扩张、坏死性肺炎、重要脏器栓塞等严重并发症<sup>[25]</sup>。

真菌感染多见于院内感染,发病率逐年增加,可能是由于广谱抗生素、肾上腺皮质激素、免疫抑制剂等的应用所造成,儿童发病率占比最高,占全球每年真菌感染发病率为31.2%,且真菌性肺炎病情严重,预后差,死亡率高<sup>[26]</sup>。

## 2.4 混合感染

两种或两种以上的病原菌同时感染机体称为混合感染,混合感染是影响CAP严重程度的重要因素,病原菌种类的增多,使肺上皮屏障的破坏及上皮细胞脱落更加严重,肺表面活性物质分泌减少,更易诱导机体释放大量的细胞因子导致细胞因子风暴,导致机体出现强烈免疫炎症反应而引起病情加重,同时病原菌之间出现协同增效作用,加重对机体的损害<sup>[27]</sup>,年龄越小越容易发生混合感染。黄璐等<sup>[28]</sup>研究报道深圳地区儿童重症肺炎混合感染占比34.3%,6岁以下患儿重症肺炎以细菌+病毒的混合感染为主,且混合感染病情往往比单一细菌或病毒感染更严重。魏金凤等<sup>[29]</sup>研究显示RSV肺炎混合有衣原体、支原体、细菌、病毒等感染,与轻症RSV肺炎相比,重症病例常伴有混合感染。侯伟<sup>[30]</sup>研究发现ADV感染儿童存在混合感染时,发生重症肺炎的概率增高,当4种以上病原共感染时,几乎全部为重症肺炎,腺病毒混合感染病原越多,病情越严重。混合感染也是难治性肺炎支原体性肺炎的重要因素,发生混合感染患儿合并病程、住院持续时间较长,临床病情更重<sup>[31]</sup>。

## 3 高危因素

### 3.1 年龄

年龄越小,重症肺炎发病率及病死率越高,是重症肺炎的高危因素之一,这与其呼吸系统解剖生理特点有关,儿童气道管腔内径较成人短、狭窄,黏膜柔嫩,血管丰富,软骨柔软,其支撑作用薄弱,气道相对干燥,呼吸道纤毛运动较差,且肺的弹力纤维发育较差,肺泡数量较少,血管丰

富,间质发育旺盛,导致肺的含血量丰富而含气量相对较少,这些因素就会造成儿童气道阻力明显升高,自主排痰能力差,肺部代偿能力差,感染后气道分泌物极易阻塞气道,加重患儿病情,容易导致患儿出现重症肺炎甚至死亡。陶珊等<sup>[31]</sup>研究报道3岁以下儿童重症肺炎占比达77.11%。郑蕾芳等<sup>[32]</sup>研究报道重症ADV肺炎常见于2岁以下婴幼儿,3岁以上儿童主要为轻症肺炎,重症肺炎发生率低于10%。Dong Y等<sup>[33]</sup>报道在2020年新型冠状病毒疫情早期,中国感染COVID-19的儿童肺炎病例中,1岁以下儿童占重症和危重病例的10.6%,是所有儿童年龄段中比例最高的。重症甲型流感病毒肺炎多见于3岁以下儿童<sup>[34]</sup>。王紫嫣等<sup>[35]</sup>研究报道苏州地区小于3月龄重症肺炎发病率45.7%,明显高于轻症肺炎发病率。

### 3.2 早产儿

早产儿出生时肺表面活性物质缺乏,易导致呼吸窘迫综合征,且呼吸系统及呼吸中枢发育不完善、存在基础疾病等因素,一旦肺部感染,更易进展为重症肺炎。魏金凤等<sup>[33]</sup>研究显示早产儿重症RSV肺炎占比为34.38%,是重症RSV肺炎的独立危险因素。何慕琰<sup>[36]</sup>研究报道儿童重症肺炎中14.16%有早产史,比普通肺炎(8.22%)高。

### 3.3 营养不良

饮食结构单一、断奶晚、未及时添加辅食、偏食、挑食、存在慢性基础疾病等均可导致营养不良。营养不良可导致患儿呼吸肌结构功能受损,机体免疫功能降低,一旦发生肺部感染,炎症更容易扩散,导致重症肺炎,甚至发生呼吸衰竭、死亡<sup>[37]</sup>。周丽等<sup>[38]</sup>研究显示5岁及以下儿童重症肺炎中中~高营养不良风险的占比高于低营养风险儿童。

### 3.4 贫血

贫血时由于血红蛋白降低,机体携氧能力下降,含铁酶的活性下降,细胞免疫功能降低,从而导致机体感染风险增加。江丽丹等<sup>[39]</sup>研究显示重症肺炎组贫血占比为5.1%,与轻度肺炎组的0比较,差异具有统计学意义。张伟<sup>[40]</sup>研究提示营养性贫血是重症ADV肺炎发生的危险因素,也是导致预后不良的危险因素。Kulkarni R等<sup>[41]</sup>研究发现婴儿中的重度新型冠状病毒性肺炎与贫血相关。

### 3.5 维生素D缺乏

维生素D(Vitamin D, VD)是儿童生长发育中一种具有免疫调节特性的微量营养素,主要来源于饮食摄入及紫外线照射,当肺部感染时肺内皮细胞可将VD转化为活性形式,在机体的防御、炎症和免疫方面都具有重要作用<sup>[42]</sup>。Zhao S等<sup>[43]</sup>研究发现重症肺炎组与轻症肺炎组患儿VD水平相比,重症肺炎组VD水平更低。肺炎与VD水平存在相互关系,感染的存在会使VD缺乏更加严重,而VD缺乏也会导致机体免疫功能下降,从而导致肺炎加重<sup>[44]</sup>。吴琴玉等<sup>[45]</sup>研究显示重症肺炎患儿VD缺乏占比高于轻症肺炎患儿,且VD缺乏抑制了患儿的细胞、体液免疫功能,重症及轻症肺炎患

儿体内IgA、IgG、IgM水平均低于健康儿童,重症肺炎患儿体内CD4/CD8、CD3、CD4、水平均低于轻症肺炎患儿,重症肺炎患儿体内CD8水平高于轻症肺炎患儿,表明病情越严重的同时细胞、体液免疫功能也越低。

### 3.6 基础疾病

基础疾病包括先天性心脏病、支气管肺发育不良、支气管哮喘、气道发育异常、原发性免疫缺陷病、脑瘫、脊髓性肌萎缩、先天性遗传代谢病等。先天性心脏病是引发重症肺炎的常见原因,特别是左向右分流型先天性心脏病时,肺循环血流量增加引起肺淤血水肿,一旦呼吸道感染很容易发生重症肺炎。先天性气道发育异常容易导致患儿肺功能降低、呼吸困难、痰液滞留等,更易导致重症肺炎。先天性免疫缺陷患儿免疫功能严重低下,容易发生反复呼吸道感染,病情迁延不愈,不易恢复,可进展为重症肺炎。杨海银等<sup>[46]</sup>研究显示先天性心脏病、气道发育异常是导致儿童重症ADV肺炎的高危因素。原琳等<sup>[47]</sup>研究显示支气管肺发育不良、神经系统疾病为重症甲型流感病毒肺炎的危险因素。

综上所述,重症肺炎严重威胁儿童健康,要熟知重症肺炎常见病原体,并且重视重症肺炎高危因素,及时干预治疗,减少并发症及后遗症的发生,降低病死率,改善预后。

### 参考文献

- [1] McAllister DWatkins K, Sridhar D. Pneumonia: a global cause without champions[J]. *Lancet*, 2018,392(10149):718-719.
- [2] A, Liu L, Shi T, et al. Global, regional, and national estimates of pneumonia morbidity and mortality in children younger than 5 years between 2000 and 2015: a systematic analysis[J]. *Lancet Glob Health*, 2019,7(1):e47-e57.
- [3] 陶珊,刘秀平,卓志强.儿童重症肺炎病原学调查及病原菌耐药性分析[J].*中国现代医生*,2020,58(33):21-24.
- [4] Hour H, Tabatabaei SR, Saeed Y, et al. Distribution of capsular types and drug resistance patterns of invasive pediatric *Streptococcus pneumoniae* isolates in Teheran, Iran[J]. *Int J Infect Dis*, 2017,57:21-26.
- [5] 杨男,尚云晓.儿童肺炎链球菌感染致坏死性肺炎的临床特点及预测指标研究[J].*中华实用儿科临床杂志*,2020,35(8):573-577.
- [6] de Benedictis FM, Kerem E, Chang AB, et al. Complicated pneumonia in children[J]. *Lancet*, 2020,396(10253):786-798.
- [7] Wen S, Feng D, Chen D, et al. Molecular epidemiology and evolution of *Haemophilus influenzae*[J]. *Infect Genet Evol*, 2020,80:104205.
- [8] 李木全.住院儿童流感嗜血杆菌肺炎的临床、药敏特点及重症影响因素分析[D].福州:福建医科大学,2020.
- [9] 安昌,马翠,赵颖,等.流感嗜血杆菌的流行特征及防治[J].*现代预防医学*,2022,49(2):360-363.
- [10] Su PY, Huang AH, Lai CH, et al. Extensively drug-resistant

- Haemophilus influenzae - emergence, epidemiology, risk factors, and regimen[J]. BMC Microbiol, 2020,20(1):102.
- [11] 杨耀锋,徐兰飞,金洪星,等.呼吸道感染患儿不可分型流感嗜血杆菌分离率和耐药性分析[J].儿科药学杂志,2020,26(8):41-45.
- [12] Pneumonia Etiology Research for Child Health (PERCH) Study Group. Causes of severe pneumonia requiring hospital admission in children without HIV infection from Africa and Asia: the PERCH multi-country case-control study[J]. Lancet, 2019,394(10200):757-779.
- [13] 徐慧,陈敏,孙永峰,等.贵阳地区儿童重症社区获得性肺炎肺泡灌洗液病原及药敏分析[J].广东医学,2020,41(23):2394-2397.
- [14] 庄士豪,曾玫,徐锦,等.上海地区住院患儿呼吸道合胞病毒相关急性下呼吸道感染的流行病学调查[J].中华传染病杂志,2022,40(12):735-741.
- [15] 王爽,王雪峰,张月馨,等.2021年11月—2022年10月沈阳地区小儿呼吸道病毒感染流行病学特征[J].山东医药,2023,63(21):85-89.
- [16] 段亚丽,谢正德.我国呼吸道感染腺病毒的基因型流行概况[J].中华实验和临床病毒学杂志,2018,32(4):430-434.
- [17] 陈伟,周浩泉.重症腺病毒肺炎患儿生化指标表达水平及近期预后危险因素研究[J].临床肺科杂志,2021,26(3):335-339.
- [18] Lynch JP 3rd, Kajon AE. Adenovirus: Epidemiology, Global Spread of Novel Types, and Approach to Treatment[J]. Semin Respir Crit Care Med, 2021,42(6):800-821.
- [19] 李文静,刘成军.儿童腺病毒肺炎诊治的研究进展[J].现代医药卫生,2020,36(20):3283-3286.
- [20] Ismail AM, Zhou X, Dyer DW, et al. Genomic foundations of evolution and ocular pathogenesis in human adenovirus species D[J]. FEBS Lett, 2019,593(24):3583-3608.
- [21] Xu L, Liu J, Liu C, et al. Case-control study of the epidemiological and clinical features of human adenovirus 55 and human adenovirus 7 infection in children with acute lower respiratory tract infections in Beijing, China, 2008-2013[J]. BMC Infect Dis, 2018,18(1):634.
- [22] Suttie A, Deng YM, Greenhill AR, et al. Inventory of molecular markers affecting biological characteristics of avian influenza A viruses[J]. Virus Genes, 2019,55(6):739-768.
- [23] 王莹丽,蒋艳,朱瑞芳,等.全球与中国流感病毒对NAIs耐药性趋势及特征[J].中华医院感染学杂志,2020,30(2):272-277.
- [24] 黄艳智,孙利伟,刘宇奇,等.618例小儿重症社区获得性肺炎病原谱及临床特点分析[J].中国小儿急救医学,2021,28(2):111-115.
- [25] 林莉,狄天伟,杨爱娟,等.儿童肺炎支原体感染流行病学特征分析[J].中国病原生物学杂志,2023,18(11):1333-1336.
- [26] Perlin DS, Rautemaa-Richardson R, Alastruey-Izquierdo A. The global problem of antifungal resistance: prevalence, mechanisms, and management[J]. Lancet Infect Dis, 2017,17(12):e383-e392.
- [27] Bakaletz LO. Viral-bacterial co-infections in the respiratory tract[J]. Curr Opin Microbiol, 2017,35:30-35.
- [28] 黄璐,郑跃杰,杨卫国,等.深圳地区儿童重症肺炎774例病原学分析[J].检验医学与临床,2020,17(15):2232-2235.
- [29] 魏金凤,吴素玲.不同年龄儿童RSV肺炎的临床特征及重症RSV肺炎危险因素分析[J].中国妇幼健康研究,2022,33(7):24-29.
- [30] 侯伟,张丽君,张曼等.河北省南部地区住院患儿腺病毒呼吸道感染流行病学调查[J].临床荟萃,2022,37(10):916-920.
- [31] Gao J, Xu L, Xu B, et al. Human adenovirus Coinfection aggravates the severity of Mycoplasma pneumoniae pneumonia in children[J]. BMC Infect Dis, 2020 Jun,20(1):420.
- [32] 郑蕾芳,赵丹,汪丽丽,等.中国儿童重症腺病毒肺炎临床预后不良危险因素的Meta分析[J].实用心脑血管病杂志,2021,29(9):101-106.
- [33] Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China[J]. Pediatrics, 2020,145(6):e20200702.
- [34] 周明杨,孙莹,颜景礼,等.2018-2020年某院PICU甲型流感病毒性肺炎临床和流行病学特征[J].中华医院感染学杂志,2022,32(2):168-172.
- [35] 王紫嫣.苏州地区1129例儿童重症肺炎病原学特点及危险因素分析[D].苏州:苏州大学,2019.
- [36] 何慕琰.儿童重症社区获得性肺炎病原学的特点以及相关临床症状特征、危险因素的分析[D].苏州:苏州大学,2021.
- [37] 马冬雪,张慧娜,翟英菊,等.营养不良、先天性心脏病与儿童重症肺炎的关联性分析[J].临床肺科杂志,2018,23(5):883-886.
- [38] 周丽,王淼,董晓艳.5岁及以下儿童社区获得性肺炎进展为重症肺炎的流行病学特点[J].上海医学,2023,46(7):465-470.
- [39] 江丽丹,董国庆,肖菲,等.血清前白蛋白在儿童重症社区获得性肺炎中的诊断价值[J].中国实用医药,2021,16(20):27-31.
- [40] 张伟.儿童重症腺病毒肺炎相关危险因素的Meta分析[D].芜湖:皖南医学院,2023.
- [41] Kulkarni R, Rajput U, Dawre R, et al. Severe Malnutrition and Anemia Are Associated with Severe COVID in Infants[J]. J Trop Pediatr, 2021,67(1):fmaa084.
- [42] 中国儿童维生素A、维生素D临床应用专家共识[J].中国儿童保健杂志,2021,29(1):110-116.
- [43] Zhao S, He Y, Pan M, et al. Expression and significance of serum vitamin D and LL-37 levels in infants with bacterial pneumonia[J]. Front Pediatr, 2022,10:989526.
- [44] 傅卓,付俊鲜,杨光路.儿童肺炎支原体肺炎外周血清维生素A、D、E的变化及相关性[J].内蒙古医科大学学报,2020,42(5):495-496+519.
- [45] 吴琴玉,王彩云.不同程度社区获得性肺炎患儿维生素D水平检测及其与免疫功能的相关性[J].中国妇幼保健,2020,35(1):64-66.
- [46] 杨海银.儿童重症腺病毒肺炎的临床特征及高危因素探讨[J].婚育与健康,2023,29(9):94-96.
- [47] 原琳,郝丹丹,陈春燕.甲型H1N1流感重症肺炎患儿临床表现及危险因素分析[J].中国临床医生杂志,2021,49(8):975-978.