

1402 例小儿急性下呼吸道感染多病原学临床研究

吴茜 温柏平 李杨方 倪林仙 赵明波 樊茂 陈祝

【摘要】 目的 通过对昆明地区小儿急性下呼吸道感染(ALRI)的细菌、病毒和非典型病原体检测,探讨ALRI的临床特点、病原体分布与患儿年龄的关系及其流行病学特征。**方法** 选择2005年10月至2007年10月本院收治的1402例ALRI患儿为研究对象,纳入研究组;选择同期在本院健康体检的健康儿童50例纳入对照组(本研究遵循的程序符合本院人体试验委员会制定的伦理学标准,得到该委员会批准,分组征得受试对象家属的知情同意,并与其签署临床研究知情同意书)。两组患儿性别及年龄等比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。采集两组受试者鼻咽深部分泌物分别进行病原体培养、鉴定和抗原、抗体检测,抗原、抗体的检测采用直接免疫荧光法和间接免疫荧光法。**结果** 本组1402份标本的呼吸道病原总阳性率为82.2%(1153/1402)。其中,细菌、病毒、非典型病原体和混和感染的阳性率分别为28.7%(402/1402),26.0%(365/1402),18.5%(259/1402)和9.1%(127/1402)。病原菌包括:革兰阴性(G^-)菌(大肠埃希菌为41.3%、肺炎克雷伯杆菌为15.4%和流感嗜血杆菌为6.0%)占73.1%(294/402),革兰阳性(G^+)菌(肺炎链球菌14.4%)占25.6%(103/402),其他菌各占1.2%(5/402)。病毒包括:呼吸道合胞病毒(RSV)、副流感病毒(PIV)Ⅲ型、A型流感病毒(IVA)、PIVⅡ型、腺病毒(ADV)及PIVⅠ型分别为85.5%(312/365),6.6%(24/365),3.3%(12/365),1.9%(7/365),1.9%(7/365)及0.8%(3/365),未检出B型流感病毒(IVB)。非典型病原体包括:肺炎支原体(MP)、嗜肺军团菌1型(LP1)和肺炎衣原体(CPn)分别占62.9%(163/259),34.0%(88/259)和3.1%(8/259)。婴幼儿ALRI的病原体以细菌和病毒为主,RSV流行季节为秋季。随患儿年龄增长,非典型病原体感染率呈增高趋势。小儿细菌与非典型病原体感染无明显季节性。**结论** 昆明地区小儿ALRI的病原体主要为 G^- 菌和RSV;患儿年龄越小,感染率越高;流行特点存在地区差异。

【关键词】 病原体; 非典型病原体; 小儿; 流行病学; 急性下呼吸道感染; 病毒

Clinical and Etiological Analysis of 1402 Children With Acute Lower Respiratory Tract Infections WU Qian, WEN Bo-ping, LI Yang-fang, NI Lin-xian, ZHAO Ming-bo, FAN Mao, CHEN Zhu. *Children's Hospital of Kunming, Kunming 650034, Yunnan Province, China. (Corresponding author: WU Qian, Email: tyanhua@163.com)*

【Abstract】 Objective To investigate the clinical, etiological and epidemiological characteristics of acute lower respiratory tract infection (ALRI) in Kunming region. The etiological agents, including bacteria, virus and atypical pathogens were studied in order to determine different characteristics of age distribution of respiratory infectious agents. **Methods** From October 2005 to October 2007, a total of 1402 hospitalized children with ALRI were included into this study (study group). Meanwhile, another 50 healthy children who underwent regular physical examination were recruited into control group. The study protocol was approved by the Ethical Review Board of Investigation in Human Being of Children's Hospital of Kunming. Informed consent was obtained from each participant. There had no significant difference between two groups on ages and so on. The nasal secretion samples were collected from study group for the bacterial agents culture and identification; viral antigens were detected by direct and indirect immunofluorescent analysis. **Results** The etiological agents were detected in 402 of 1402 patients (28.79%), of which 9.1%(127/1402) were mixed infections. The bacterial-, viral-, and non-typical etiological agents were identified in 402 (28.79%), 365 (26.0%) and 259 (18.5%) of 1402 patients with ALRI, respectively. Total positive rate of respiratory pathogens was 82.2% (1153/1402). The bacterial agents

identified from the 402 positive samples mainly consisted of the Gram-negative (G^-) bacteria (73.1%) [*E. coli* (41.3%), *Klebsiella pneumoniae* (15.4%), *Haemophilus influenzae* (6.0%)], and the G^+ bacteria (mainly *Streptococcus pneumoniae*) was detected as causative agents responsible for ALRI, for incidences of 14.4%. Of 365 virus positive samples, 312 samples (85.5%) were tested as positive for the respiratory syncytial virus (RSV) antigen, 12 samples testing positive for influenza A virus (IVA), 7 samples for parainfluenza virus type (PIV) II, 24 samples for PIV III and 7 samples for adenovirus (ADV). No samples testing positive for influenza B virus (IVB). Non-typical pathogens identified were *Mycoplasma pneumoniae* (MP), *Legionella pneumoniae* type 1 (LP1), and *Chlamydia pneumoniae* (CPn), accounting for 11.6%, 6.3%, and 0.6% of the total samples, respectively. Bacteria, virus were two main causative agents responsible for ALRI in younger children, whereas non-typical pathogens were frequently observed in elderly children. Bacteria and atypical pathogens infection incidences showed seasonal differences during a year, but the RSV was the main causative agent during a year, especially in autumn. **Conclusions** G^- bacteria and respiratory syncytial virus are the two main local causative agents which were responsible for ALRI in children; the younger the children are, the higher incidence there is. The etiological agents' patterns vary from place to place.

【Key words】 pathogen; non-typical pathogen; pediatrics; epidemiology; acute lower respiratory tract infection; virus

急性下呼吸道感染 (acute lower respiratory infection, ALRI) 是儿科常见病和多发病, 居儿童发病率首位。该病常见病原微生物包括: 细菌、病毒和非典型病原体。本研究对 2005 年 10 月至 2007 年 10 月本院收治的 1402 例 ALRI 住院患儿, 进行细菌、病毒和非典型病原体病原联合检测, 旨在了解昆明地区 ALRI 病原感染状况。现将研究结果, 报道如下。

1 研究对象及方法

1.1 研究对象

选择 2005 年 10 月至 2007 年 10 月在本院就诊的 1402 例 ALRI 患儿为研究对象, 并纳入研究组。其中, 男性患儿为 940 例, 女性为 462 例; 年龄为 1 个月~14 岁; 0~1 岁患儿为 906 例 (64.62%), 纳入 0~1 岁组; 1~3 岁患儿为 288 例 (20.54%), 纳入 1~3 岁组; >3 岁患儿为 208 例 (14.84%), 纳入 >3 岁组。ALRI 诊断标准参照《实用儿科学》(7 版) (本研究遵循的程序符合本院人体试验委员会制定的伦理学标准, 得到该委员会批准, 征得受试对象家属的知情同意, 并与其签署临床研究知情同意书)。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 采用负压吸痰器将无菌吸痰管从患儿单个鼻孔插入 (7~8) cm 达鼻咽部, 通过负压吸引鼻咽深部分泌物, 2 mL 无菌生理盐水冲洗导管, 标本立即送实验室进行下呼吸道分泌物细菌培养、病毒病原检测; 并抽取静脉血 2 mL 进行非典型病原体检测。

1.2.2 细菌检测 采用 5% 羊血哥伦比亚琼脂平板及巧克力平皿按照常规方法进行鼻咽分泌物细菌培养, 对临床检出病原菌采用 VITEK32 细菌鉴定仪 (梅

里埃公司, 法国) 鉴定菌种, ATCC25922 (大肠埃希菌), ATCC27853 (铜绿假单胞) 为质控菌株。

1.2.3 病毒检测 采用漩涡混合器将鼻咽分泌物打散, 342 g 离心 10 min, 弃上清液。沉淀物采用 0.01 mol/L PBS 洗涤 3 次, 点样于多孔玻片, 光学显微镜下查见株状细胞为合格标本, 空气中干燥后, 采用冷丙酮固定。直接免疫荧光法进行病毒鉴定, 采用荧光标记的单克隆抗体 (Chemicon 公司, 美国) 检测 7 种呼吸道病毒抗原: 呼吸道合胞病毒 (respiratory syncytial virus, RSV), 腺病毒 (adenovirus, ADV), A 型流感病毒 (influenza virus A, IVA), B 型流感病毒 (influenza virus B, IVB) 和副流感病毒 (parainfluenza virus, PIV) I, II, III 型。BX60 荧光显微镜 (Olympus 公司, 日本) 的操作, 严格按照说明书要求进行。

1.2.4 非典型病原体检测 采用间接免疫荧光法进行嗜肺军团菌 1 型 (*Legionella pneumophila*, LP1), 肺炎支原体 (*Legionella pneumophila*, MP), 肺炎衣原体 (*Chlamydia pneumoniae*, CPn) 3 种非典型病原体抗体的检测, 荧光试剂 (VIRCELL 公司, 西班牙), 操作严格按照说明书进行。

1.3 统计学处理

本研究数据采用医学统计学软件 PEMS 3.1 进行统计学分析, 组间比较采用 t 检验及 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 昆明地区小儿 ALRI 的呼吸道病原谱

本组 1402 例 ALRI 患儿呼吸道病原联合检测, 共计检出阳性病原菌为 402 株 (28.7%)。其中, 病毒阳

性标本为 365 株(26.0%),非典型病原体阳性标本为 259 例(18.5%),混合感染为 127 例(9.1%)。本组呼吸道病原总阳性率为 82.2%(1153/1402)。病原菌包括,革兰阴性(Gram negative, G⁻)菌为 294 株(73.1%),革兰阳性(Gram positive, G⁺)菌为 103 株(25.6%);其他菌为 5 株(1.2%)。本研究检出细菌株前 4 位依次为大肠埃希菌(41.3%)、肺炎克雷伯杆菌(15.4%)、肺炎链球菌(14.4%)及流感嗜血杆菌(6.0%)。病毒阳性标本中,RSV 为 312 株(312/365, 85.5%),其他病毒分别为 PIV Ⅲ型 24 株(6.6%),A 型流感病毒(influenza A virus, IVA) 12 株(3.3%), PIV Ⅱ型 7 株(1.9%),ADV 7 株(1.9%),PIV Ⅰ型 3 株(0.8%),未检出 B 型流感病毒(influenza B virus, IVB);非典型病原体阳性标本中,MP 呈阳性者为 163 例(163/259, 62.9%),LP1 为 88 例(88/259, 34.0%),CPn 为 8 例(8/259, 3.1%)。

2.2 各年龄组 ALRI 患儿呼吸道感染率比较

本组 1402 例 ALRI 患儿各年龄组病原感染阳性率比较(表 1)显示,0~1 岁组细菌及病毒感染率较高,随年龄增长呈下降趋势,>3 岁组最低;非典型病原体感染率随着患儿年龄增长感染率呈显著增高趋势。各年龄组间 3 种病原比较,差异有统计学意义($\chi^2 = 130.066; P=0.000$)。

表 1 1402 例 ALRI 患儿各年龄组病原感染阳性率比较 [n (%)]

Table 1 Infection rate of respiratory tract etiological agent among different age groups [n(%)]

组别	n	细菌 (+)	病毒 (+)	非典型 (+)
0~1 岁组	906	325(35.9)	294(32.5)	124(13.7)
1~3 岁组	288	55(19.1)	49(17.0)	60(20.8)
>3 岁组	208	22(10.6)	22(10.6)	75(36.1)

2.3 ALRI 患儿各年龄组细菌、呼吸道病毒、非典型病原体病原分布

1402 例 ALRI 患儿各年龄组细菌、呼吸道病毒、非典型病原体病原分布(表 2)显示,细菌感染以 G⁻ 杆菌(主要为大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌等)为主,G⁺ 球菌均为肺炎链球菌;病毒感染以 RSV 为主,其次为

PIV;非典型病原体以 MP 为主,并且随着年龄增长,LP1 感染率呈增高趋势。

2.4 ALRI 患儿的混合感染率

1402 例 ALRI 患儿中,混合感染为 127 例(9.1%),其中,2 种病毒混合感染为 12 例(9.4%)、病毒混合细菌感染为 85 例(66.9%)、病毒混合非典型病原体为 9 例(7.1%)、细菌混合非典型病原体感染为 6 例(4.7%)、2 种非典型病原体混合感染为 14 例(11.0%)、幼儿三重感染(流感嗜血杆菌+MP+LP1)为 1 例(0.8%)。

表 2 ALRI 患儿各年龄组细菌、病毒、非典型病原体病原分布 [n(%)]

Table 2 Distribution of bacteria, respiratory virus and atypical pathogens at different age stages in children with acute lower respiratory tract infection [n(%)]

病原类别	0~1 岁组	1~3 岁组	>3 岁组
细菌			
大肠埃希菌	153(47.1)	10(18.2)	3(13.6)
肺炎克雷伯菌	50(15.4)	5(9.1)	7(31.8)
流感嗜血杆菌	16(4.9)	6(10.9)	2(9.1)
阴沟肠杆菌	11(3.4)	9(16.4)	0(0.0)
铜绿假单胞菌	12(3.7)	6(10.9)	0(0.0)
弗氏柠檬酸杆菌	3(0.9)	1(1.8)	0(0.0)
肺炎链球菌	41(12.6)	8(14.5)	9(40.9)
白色念珠菌	17(5.2)	6(10.9)	0(0.00)
葡萄球菌	18(5.5)	3(5.5)	1(4.5)
其他菌	4(1.2)	1(1.8)	0(0.0)
病毒			
RSV	263(89.5)	38(77.6)	11(50.0)
IV A	6(2.0)	3(6.1)	3(13.6)
PIV Ⅰ型	2(0.7)	1(2.0)	0(0.0)
PIV Ⅱ型	2(0.7)	2(4.1)	3(13.6)
PIV Ⅲ型	17(5.8)	4(8.2)	3(13.6)
ADV	4(1.4)	1(2.0)	2(9.1)
非典型病原体			
MP	101(74.8)	31(49.2)	31(40.8)
LP1	123(17.0)	28(44.4)	37(48.7)
CPn	0(0.0)	1(1.6)	79(9.2)

2.5 ALRI 患儿细菌、呼吸道病毒、非典型病原体感染的临床特征

ALRI 患儿细菌、病毒、非典型病原体感染临床特征比较(表 3)。

2.6 昆明地区呼吸道病原的流行病学特点

昆明地区小儿呼吸道病毒感染不同月份阳性检出率(表 4)显示,呼吸道病毒感染流行高峰为秋季,

表 3 1402 例 ALRI 患儿细菌、病毒、非典型病原体感染临床表现及阳性率比较

临床表现	细菌(n=402)	呼吸道病毒(n=365)	非典型病原体(n=259)	χ^2	P
发热	156(38.8)	89(24.4)	68(26.3)	21.85	<0.01
咳嗽无喘息	279(69.4)	75(20.5)	171(66.0)	216.00	<0.01
喘息咳嗽	109(27.1)	290(79.5)	87(33.6)	237.85	<0.01
双肺细湿啰音	221(55.0)	127(34.8)	38(14.7)	115.09	<0.01
双肺痰鸣(哮鸣)音	180(44.8)	234(64.1)	187(72.2)	57.38	<0.01
支气管炎	2(0.5)	30(8.2)	18(6.9)	27.79	<0.01
肺炎	400(99.5)	335(91.8)	241(93.1)	27.79	<0.01
WBC 计数>10 ⁹ /L	356(88.6)	63(17.3)	71(27.4)	450.14	<0.01
CRP>10 mg/L	115(28.6)	25(6.8)	30(11.6)	71.99	<0.01

注:CRP:C 反应蛋白(C-reactive protein),WBC:白细胞(white blood cell);支气管炎、肺炎:经 X 射线摄片确诊

表4 昆明地区小儿呼吸道病毒感染不同月份阳性检出率

Table 4 Detection rate of acute lower respiratory tract infection at different months in Kunming region

月份	感染总数	病毒感染数	RSV	IVA	IVB	PIV1	PIV2	PIV3	ADV	病毒感染阳性率(%)
05年10月	29	8	8	0	0	0	0	0	0	27.6
05年11月	37	9	8	0	0	0	1	0	0	24.3
05年12月	46	19	13	2	0	1	2	0	1	41.3
06年1月	27	10	8	0	0	0	1	0	1	37.0
06年2月	36	8	7	0	0	0	1	0	0	22.2
06年3月	27	4	4	0	0	0	0	0	0	14.8
06年4月	34	5	5	0	0	0	0	0	0	14.7
06年5月	28	4	4	0	0	0	0	0	0	14.3
06年6月	39	5	4	1	0	0	0	0	0	12.8
06年7月	57	17	13	0	0	0	0	4	0	29.8
06年8月	55	12	10	0	0	0	0	2	0	21.8
06年9月	86	34	26	4	0	1	0	3	0	39.5
06年10月	59	11	9	0	0	0	0	1	1	18.6
06年11月	59	10	8	1	0	0	0	1	0	16.9
06年12月	54	16	15	0	0	0	0	1	0	29.6
07年1月	63	20	17	0	0	0	1	2	0	31.7
07年2月	65	13	11	0	0	0	0	2	0	20.0
07年3月	56	11	10	0	0	0	0	1	0	19.6
07年4月	49	8	7	0	0	0	0	1	0	16.3
07年5月	37	6	5	0	0	0	0	1	0	16.2
07年6月	36	9	9	0	0	0	0	0	0	25.0
07年7月	88	27	23	0	0	1	1	1	1	30.7
07年8月	99	27	26	0	0	0	0	1	0	27.3
07年9月	102	42	37	3	0	0	0	0	2	41.2
07年10月	134	30	25	1	0	0	0	3	1	22.4
合计	1402	365	312	12	0	3	7	24	7	26.0

且夏季低于其他季节。

3 讨论

3.1 昆明地区小儿 ALRI 病原学

本研究对2年间昆明地区1402例ALRI患儿的多病原学研究结果表明,呼吸道病原总阳性率为82.2%(1153/1402),其中混合感染率为9.1%(127/1402)。Juven等^[1]报道,多病原联合检测85%可明确病原学诊断,这与车大钿等^[2]研究结果(83.8%)相近。本组中仍有17.8%(249/1402)患儿不能明确病原,这可能与部分病原,如偏肺病毒、肠道病毒等未检测有关;此外,广谱抗菌药物的大量使用、部分患儿免疫功能低下等因素亦可导致未能明确病原诊断。本组资料显示,细菌病原中以G⁻菌为主,这与国内报道一致,但昆明地区肺炎链球菌及流感嗜血杆菌占很大比例,为该地区近年来小儿ALRI的重要病原,且病原菌感染率及分布存在地区差异^[3-4]。本组资料亦显示,7种呼吸道病毒检测结果显示,RSV占呼吸道病毒感染的85.5%,是昆明地区小儿ALRI最主要的病毒病原,与国内外报道一致,其次为PIV(I, II, III型),本组未检出IVB病毒株。非典型病原体联合检测结果显示,阳性率为18.5%,MP是昆明地区小儿ALRI非典型病原

体感染的主要病原,与徐慧香等^[5]报道的10%~30%社区获得性肺炎(community acquired pneumonia, CAP)由MP所致的结果相近;小儿LP感染国内文献报道较少,李兴周等^[6]对445例CPA患儿检测结果显示,检出阳性患儿为11例(2.5%),其中<3岁为2例,>3岁为9例,仅年长患儿感染率较高的结论一致。CPn是目前公认的>5岁小儿常见呼吸道病原体,约占病原3%~15%^[7],本研究结果低于国内报道,尚有待进一步深入研究。

3.2 昆明地区小儿急性下呼吸道感染病原分布年龄特点及临床特征

婴幼儿ALRI以细菌及病毒感染为主,随年龄增长感染率降低;非典型病原体(MP, LP1)随年龄增长感染率增高。各种病原所致小儿ALRI临床无特异表现,但亦有其不同的临床特点,细菌感染以高热、剧咳、双肺固定干湿音、胸片可见点片状阴影、WBC水平明显增高,部分患儿伴CRP增高。呼吸道病毒感染以喘息性咳嗽多见,肺部体征以痰鸣或哮鸣音为主,WBC及CRP水平大多正常。非典型病原体感染多表现为低热、无痰咳嗽,干咳气促可伴胸痛或消化道症状,肺部体征不明显,胸部X射线摄片可见不同程度浸润等,且病程较长。

3.3 昆明地区呼吸道病原流行病学特点

细菌病原及非典型病原体感染无明显季节性,而呼吸道病毒感染呈明显季节性,且夏季阳性率低于其他季节,流行高峰为每年秋季,但每年间病毒流行特点又不同。昆明属于亚热带气候,四季不分明、气候变化无常、昼夜温差较大等,可能是导致呼吸道病毒流行持续时间长(春、秋、冬季)的原因。有学者提倡采用多病原学联合检测,因明确病原是合理使用抗菌药物的基础,从发达国家的经验看,这是一条必经之路^[7]。本研究通过2年对昆明地区1402例小儿ALRI的多病原学检测,旨在为该地区大样本多病原联合检测提供资料,亦为该地区儿科临床了解小儿ALRI病原学及临床合理用药提供客观依据。

参 考 文 献

- 1 Juven T, Mertsola J, Weris M. Etiology of community-acquired pneumonia in 254 hospitalized children[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2000, 19(4): 293.
- 2 Che DD, Lu Q, Lu M, *et al.* Etiology study of acute lower respiratory infection in Shanghai in 2000 [J]. *Chin J Contemp Pediatr*, 2004, 6(2): 136-138. [车大钊,陆权,陆敏,等. 2000年上吴茜,温柏平,李杨方,等. 1402例小儿急性下呼吸道感染多病原学临床研究[J/CD]. *中华妇幼临床医学杂志:电子版*, 2012, 8(3): 312-316.

海地区儿童急性下呼吸道感染的病原学研究[J]. *中国当代儿科杂志*, 2004, 6(2): 136-138.]

- 3 Yang JH, Li XY, Wang FP. Pathogen and antibiotic resistance in the lower respiratory infection of children[J]. *Zhejiang Clin Med J*, 2006, 8(6): 562. [杨锦红,李向阳,汪锋平. 小儿下呼吸道感染的病原菌及耐药性调查[J]. *浙江临床医学*, 2006, 8(6): 562.]
- 4 Li SQ, Yan Y, Wang QT. Bacteriological monitoring and analysis of lower respiratory infection: 1016 children [J]. *Chin J Pract Pediatr*, 2005, 20(12): 743-745. [李树清,延勇,王清图. 小儿急性下呼吸道感染1016例细菌学监测及分析[J]. *中国实用儿科杂志*, 2005, 20(12): 743-745.]
- 5 Xu HX, Zhang HY, Che DD, *et al.* Clinical analysis of *Mycoplasma pneumoniae* in children: 106 cases[J]. *Chin J Pract Pediatr*, 2007, 22(1): 51-52. [徐慧香,张慧燕,车大钊,等. 小儿肺炎支原体肺炎106例临床分析. *中国实用儿科杂志*, 2007, 22(1): 51-52.]
- 6 Li XZ, Shen LP, Wang TL, *et al.* Legionella pneumophila infection status of children with pneumonia [J]. *Zhejiang Med J*, 2006, 28(4): 295-296. [李兴周,沈丽萍,汪天林,等. 肺炎患儿嗜肺军团菌感染状况探讨. *浙江医学*, 2006, 28(4): 295-296.]
- 7 Yuan Z, Ma PR, Deng L, *et al.* Change trends of diagnosis and treatment of children with pneumonia in the last 50 years [J]. *Chin J Pract Pediatr*, 2006, 21(12): 881-908. [袁壮,马沛然,邓力,等. 50年来小儿肺炎诊治策略的变迁[J]. *中国实用儿科杂志*, 2006, 21(12): 881-908.]

(收稿日期:2012-01-17 修回日期:2012-04-17)