

论著·临床研究

儿童重症社区获得性肺炎病毒学检测和危险因素分析

丁小芳¹ 张兵¹ 钟礼立¹ 肖霓光¹ 周琼华¹ 段招军² 谢志平² 高寒春²

(1. 湖南省人民医院儿科, 长沙 410005; 2 中国疾病预防控制中心与病毒生物技术国家工程研究中心, 北京 100052)

[摘要] 目的 了解儿童重症社区获得性肺炎病毒病原谱, 探讨儿童重症社区获得性肺炎的危险因素。方法 收集2007年9月至2008年8月1096例社区获得性肺炎患儿的气道抽吸物标本, 其中重症社区获得性肺炎100例。采用RT-PCR、PCR或巢式PCR方法对呼吸道病毒进行核酸检测。应用logistic回归法对患儿的临床相关资料进行单因素和多因素分析, 以调查重症社区获得性肺炎的危险因素。结果 100例儿童重症社区获得性肺炎标本中, 病毒总检出例数为82例(82%), 其中RSV检出率最高(37%), 其次为HBoV(25%)和HRV(18%)。2种及2种以上病毒协同感染32例(32%)。Logistic回归分析显示, 合并基础疾病及RSV感染为儿童重症社区获得性肺炎发病的危险因素(分别 $OR = 6.623, P < 0.01$; $OR = 1.672, P < 0.05$), 月龄为保护因素($OR = 0.475, P < 0.01$)。结论 RSV是儿童重症社区获得性肺炎最常见病毒病原; 合并基础疾病及RSV感染是儿童重症社区获得性肺炎发病的危险因素, 月龄为保护因素。 [中国当代儿科杂志, 2012, 14(6): 449-453]

[关键词] 社区获得性肺炎; 病毒; 危险因素儿童

[中图分类号] R725.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2012)06-0449-05

Viral etiology and risk factors for severe community-acquired pneumonia in children

DING Xiao-Fang, ZHANG Bing, ZHONG Li-Li, XIAO Ni-Guang, ZHOU Qiong-Hua, DUAN Zhao-Jun, XIE Zhi-Ping, GAO Han-Chun. Hunan Provincial People's Hospital, Changsha 410005, China (Zhang B, Email: zhangbing1959415@yahoo.com.cn)

Abstract: Objective To study the virus spectrum of severe community-acquired pneumonia (CAP) and risk factors for the disease in children. **Methods** Respiratory secretion specimens were collected from 1096 children hospitalized with CAP from June 2007 to November 2008, including 100 cases of severe CAP. Respiratory viruses were detected by PCR, nest-PCR or RT-PCR. Clinical data on the children were analyzed by univariate and multivariate logistic regression analysis for examining risk factors for severe CAP. **Results** Viral pathogens were isolated from 82 (82%) of the 100 cases with severe CAP. RSV was the most common (37%), followed by HBoV (25%) and HRV (18%). Mixed infection was noted in 32 cases (32%). The presence of underlying diseases ($OR = 6.623, P < 0.01$) and RSV infection ($OR = 1.672, P < 0.05$) were risk factors for severe CAP in children, while age was a protective factor ($OR = 0.475, P < 0.01$). **Conclusions** RSV is the most frequent viral pathogen in children with severe CAP. The presence of underlying diseases and RSV infection may be risk factors for severe CAP, while age is a protective factor.

[Chin J Contemp Pediatr, 2012, 14(6): 449-453]

Key words: Community-acquired pneumonia; Virus; Risk factor; Child

包括儿童重症社区获得性肺炎在内的急性下呼吸道感染是导致5岁以下儿童死亡的最常见原因^[1]。病毒感染是社区获得性肺炎的常见病原, 1岁以下儿童中, 约90%的肺炎患儿源于病毒感染, 学龄期约50%的肺炎患儿源于病毒感染^[2]。病毒感染所致肺炎临床上病情严重程度不一, 有资料表

明, SARS冠状病毒、甲型H1N1、腺病毒(ADV)、博卡病毒(HboV)、人偏肺病毒(hMPV)等病毒感染常导致重症肺炎的发生^[3-8]。国外报道流感病毒(IFV)、呼吸道合胞病毒(RSV)等呼吸道病毒病原为重症监护室常见呼吸道感染病原, 由于检测条件的限制, 国内有关重症肺炎患儿呼吸道感染病毒感病情

[收稿日期] 2012-01-07; [修回日期] 2012-03-10
[基金项目] 湖南省自然科学基金资助(07JJ5055)。
[作者简介] 丁小芳, 女, 硕士, 主治医师。
[通信作者] 张兵, 主任医师。

况报道尚少。因此,本研究对入住我院的儿童重症与非重症社区获得性肺炎患儿进行回顾性分析,以了解本地区儿童重症社区获得性肺炎的病毒病原谱,并探讨患儿年龄、性别、有否基础疾病以及所感染的病毒种类等因素与病情严重程度的相关性,为今后疾病的防治提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

以2007年9月至2008年8月入住我院的1096例社区获得性肺炎患儿为研究对象。儿童社区获得性肺炎的诊断标准依据2007年《儿童社区获得性肺炎管理指南》^[9]。根据病情严重程度分为重症与非重症社区获得性肺炎组。其中重症社区获得性肺炎组100例,月龄0~57月,平均月龄为 7.4 ± 0.9 ;其中男性患儿67例,女性患儿33例,男女比约为2:1。非重症社区获得性肺炎组976例,月龄0~156月,平均月龄为 16.9 ± 1.1 ;其中男性患儿639例,女性患儿337例,男女比亦约为2:1。

重症社区获得性肺炎的诊断标准参照文献^[9],其中婴幼儿的诊断标准为:(1)腋温 $\geq 38.5^\circ\text{C}$;(2)呼吸频率 > 70 次/min(除外发热、哭吵等因素影响),临床出现胸壁吸气性凹陷,鼻煽,紫绀,间歇性呼吸暂停,呼吸呻吟;(3)拒食。年长儿的诊断标准为:(1)腋温 $\geq 38.5^\circ\text{C}$;(2)呼吸频率 > 50 次/min(除外发热、哭吵等因素影响),临床出现鼻煽,紫绀,呼吸呻吟;(3)有脱水征象。

1.2 研究方法

1.2.1 标本采集及处理 标本采集前征得患儿家属知情同意和医院伦理委员会的批准。入选病人在住院24h内留取标本,采用一次性无菌吸痰管经鼻腔插入7~8cm达到咽部以下负压吸取深部分泌物1~2mL,加入少量生理盐水置无菌收集管中,在超净台内加入1mL病毒保护液(含200U/mL青霉素,200U/mL链霉素,200U/mL两性霉素B及0.125%BSA),置漩涡振荡器上充分振荡混匀,冻融2次,10000×g离心15min,吸取上清,于 -80°C 冰箱保存用于病毒核酸提取。

1.2.2 病毒RNA提取及基因扩增 采用RT-PCR方法进行以下呼吸道病毒的核酸检测,包括RSV、鼻病毒(HRV)、IFV A~B、副流感病毒(PIV)1~3、hMPV、冠状病毒NL63(HCoV-NL63)及冠状病毒HKU1(HCoV-HKU1),PCR方法检测ADV及

HBoV,巢式PCR方法检测多瘤病毒WU(WUPyV)和多瘤病毒KI(KIPyV)。所有PCR产物经2%琼脂糖凝胶电泳分析,阳性产物进行测序验证。

1.3 统计学分析

应用统计软件SPSS 13.0对数据进行统计学分析,组间阳性率比较采用 χ^2 检验、Fisher确切概率法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义;将重症和非重症社区获得性肺炎患儿的性别、月龄、有否基础疾病、各种病毒检出情况、协同感染等录入Excel表格,先采用logistic回归单因素分析筛选出在重症社区获得性肺炎发病中有意义的因素,再进行多因素回归分析。

2 结果

2.1 儿童重症社区获得性肺炎病毒病原谱

2.1.1 各种病毒检测结果及性别分布 100例患儿中,检出呼吸道病毒阳性82例,阳性率为82%。其中病毒检出率最高为RSV,占37%,其次为HBoV(25%)和HRV(18%)。67例男性患儿中病毒检出阳性者53例(79%),33例女性患儿中病毒检出阳性者29例(88%),男女患儿阳性检出率比较差异无统计学意义($\chi^2 = 1.153, P = 0.283$)。

2.1.2 各种病毒感染的年龄分布 0个月~6个月~1岁~及3~5岁年龄组病毒检出率分别为95%、76%、56%,其中0个月~年龄组的病毒总检出率高于其他年龄组,不同年龄组之间的病毒总检出率差异有统计学意义($\chi^2 = 19.676, P < 0.001$)。1岁以下患儿病毒检出率占病毒总阳性检出率的89%,3岁以下患儿占病毒总阳性检出率的99%。不同年龄组各种病毒的检出率见表1。

2.1.3 各病毒协同感染 100例患儿中,32例(32%)至少有2种或2种以上病毒协同感染。RSV、HBoV、HRV、ADV、WUPyV、KIPyV、hMPV、IFVB、PIV3、PIV2阳性标本中分别有30%、40% (10/25)、33% (6/18)、50% (3/6)、83% (5/6)、100% (3/3)、40% (2/5)、33% (1/3)、73% (8/11)、100% (1/1)检出2种病毒协同感染。另有4份标本中检出3种病毒,分别为:HBoV + HRV + hMPV; HBoV + RSV + IFVB; HBoV + HRV + WUPyV; HBoV + ADV + RSV。另有1份标本中检出4种病毒,为HBoV + ADV + RSV + hMPV。

表1 不同年龄组各种病毒病原的检出率 [例(%)]

病毒	0个月~ (n=56)	6个月~ (n=25)	1岁~ (n=16)	3~5岁 (n=3)	合计 (n=100)
RSV	24(43)	10(40)	2(13)	1(33)	37(37)
HBoV	13(23)	10(40)	2(13)	0	25(25)
HRV	12(21)	4(16)	2(13)	0	18(18)
ADV	4(7)	2(8)	0	0	6(6)
WUPyV	2(4)	3(13)	1(6)	0	6(6)
KIPyV	1(2)	2(8)	0	0	3(3)
hMPV	3(5)	2(8)	0	0	5(5)
IFVA	0	0	0	0	0
IFVB	3(5)	0	0	0	3(3)
PIV1	1(2)	0	1(6)	0	2(2)
PIV2	0	0	1(6)	0	1(1)
PIV3	5(9)	4(16)	2(13)	0	11(11)
HCoV-NL63	0	0	0	0	0
HCoV-HKU1	1(2)	0	0	0	1(1)

2.2 重症社区获得性肺炎病例的基础疾病

100例儿童重症社区获得性肺炎患儿中,56例合并有基础疾病。其中单纯合并先天性心脏病9例、支气管哮喘4例、喉软骨发育不良5例、支气管狭窄2例、右肺未发生1例、闭塞性细支气管炎2例、胃食管反流6例、先天性腭裂1例、21-三体综合征1例、贫血7例、营养不良3例、漏斗胸1例、遗传代谢性疾病1例、宫内感染2例。同时合并两种及以上基础疾病的有11例,分别为先天性心脏病并贫血2例、先天性心脏病并营养不良4例、先天性心脏病并贫血及营养不良3例、先天性腭裂并营养不良1例、胃食管反流并宫内感染1例。

2.3 与病情严重程度相关性分析

将重症和非重症社区获得性肺炎病例的性别、月龄、有否基础疾病、RSV、HBoV、HRV、ADV、WUPyV、KIPyV、hMPV、IFVA、IFVB、PIV3、PIV2、PIV1、HCoV-NL63、HCoV-HKU1及协同感染等18个变量采用logistic回归进行单因素分析,其中差异有统计学意义($P < 0.05$)的相关因素有3项:月龄、合并基础疾病、RSV感染(表2)。将这些因素作为待选变量建立回归模型,最终筛选出2项危险因素,即合并基础疾病和RSV感染,以及1项保护性因素(月龄),见表3。

3 讨论

国外已有较多报道证实病毒病原是重症肺炎患儿患病的主要病因。van de Pol等^[10]在入住PICU急性下呼吸道感染的患儿中采用病毒培养和直接免疫荧光方法病毒总检出率为48%,同时采用荧光定

表2 重症社区获得性肺炎危险因素logistic回归单因素分析

变量	B值	S.E.值	Wald值	P值	OR值
性别	-0.091	0.204	0.201	0.654	0.913
月龄	-0.835	0.228	13.450	< 0.001	0.434
合并基础疾病	1.878	0.219	73.319	< 0.001	6.540
RSV感染	0.470	0.219	4.597	0.032	1.600
ADV感染	0.278	0.448	0.385	0.535	1.321
WUPyV感染	0.326	0.449	0.526	0.468	1.385
KIPyV感染	-0.714	0.602	1.410	0.235	0.450
HBoV感染	0.124	0.243	0.260	0.610	1.132
HRV感染	0.019	0.273	0.005	0.945	1.019
IFVA感染	-18.943	9473.574	0.000	0.998	0.000
IFVB感染	-0.242	0.610	0.158	0.691	0.785
PIV1感染	0.494	0.771	0.411	0.521	1.639
PIV2感染	-0.121	1.050	0.013	0.908	0.886
PIV3感染	-0.145	0.334	0.188	0.664	0.865
HMPV感染	-0.087	0.480	0.033	0.856	0.917
HCoV-NL63感染	-18.932	15191.51	0.000	0.999	0.000
HCoV-HKU1感染	0.490	1.085	0.204	0.651	1.633
协同感染	0.197	0.144	1.855	0.173	1.217

表3 重症社区获得性肺炎危险因素logistic回归多因素分析

变量	B值	S.E.值	Wald值	P值	OR值
常数项	-2.109	0.338	38.999	< 0.001	0.121
月龄	-0.744	0.227	10.704	0.001	0.475
合并基础疾病	1.891	0.223	71.630	0.000	6.623
RSV感染	0.514	0.234	4.813	0.028	1.672

量PCR病毒检出率则高达96%。但国内由于检测手段的限制,有关病毒在重症社区获得性肺炎中的研究尚少,余春梅等^[11]采用RT-PCR或PCR方法对重症肺炎患儿的深部气道或机械通气气道导管内吸取的标本进行分析,病毒总检出率为72.3%,其中RSV检出率最高,为41.2%,其次为ADV和hMPV。

本组100例儿童重症社区获得性肺炎病例中,RSV检出率最高,为37%,其次为HBoV(25%)和HRV(18%)。与全球大多数地区类似^[12-13],本地区儿童重症社区获得性肺炎主要的病毒病原仍是RSV,且RSV阳性标本主要来自1岁以下患儿,占92%。HBoV是新近报道的从呼吸道感染样本中检测到的一种细小病毒,引起的临床症状与其他呼吸道病毒感染类似,在急性呼吸道疾病患儿中的检出率为3%~19%^[14-15]。本组HBoV检出率为25%,表明HBoV可能是导致本地区儿童重症社区获得性肺炎的重要病原之一,其阳性检出率的高峰年龄在0~12月年龄段,与国外报道不一致^[16-17]。Cilla等^[18]认为,在3岁以下儿童社区获得性肺炎中,HRV占第3位,仅次于RSV和HBoV。Cheuk等^[19]发现,香港18岁以

下儿童中,HRV 感染性哮喘急性发作、肺炎、急性支气管炎的发生比例分别为 19.9%、11.3% 和 7.9%,在有慢性基础性疾病儿童中比例更高。而在新生儿群体中,一项 12 年期的研究发现,HRV 检出率不到 1%^[20]。国内有多项研究亦表明急性下呼吸道感染住院患儿中,HRV 检出率较高,集中在 3 岁以内儿童^[21-22]。本组小儿重症社区获得性肺炎患儿中,HRV 检出率为 18%。提示 HRV 在我国儿童急性下呼吸道感染尤其在儿童重症肺炎中占有重要的地位。国外文献报道 PIV3 流行多呈地方性,可引起小的爆发流行,且常年有散发^[23]。国内资料显示 PIV3 在患儿中的检出率在 9%~16% 之间,6 个月以内婴儿尤其易感 PIV3,而在新生儿和小婴儿的检出率仅次于 RSV,男女检出率差异无统计学意义^[24]。本研究中 PIV3 检出率为 11%,占第四位,主要在 3 岁以下患儿中检出。20 世纪 50 年代北京地区曾发生婴幼儿 ADV 肺炎的爆发流行,但近年认为 ADV 感染发病率有逐年下降的趋势^[25]。智利的一项大样本调查显示 ADV 在小儿急性下呼吸道感染中的阳性率从 90 年代早期的 20% 下降到 20 世纪初的 5%^[26]。本研究结果显示儿童重症肺炎 ADV 检出率为 6%。2001 年首次成功分离的 hMPV 可导致各年龄组人群急性呼吸道感染,所致呼吸道感染从普通感冒到急性支气管炎、肺炎、毛细支气管炎不等,免疫功能不全者可有严重喘息、呼吸困难症状出现,甚至威胁生命^[27]。本组 hMPV 检出率为 5%,低于国内外社区获得性呼吸道感染的检出率^[28-29]。推测感染率的差异可能与研究时期、人群及地域不同有关。

本资料 logistic 回归分析显示,合并基础疾病和 RSV 感染均为儿童重症社区获得性肺炎的危险因素,年龄为保护因素。婴幼儿由于呼吸系统生理及解剖特点、全身器官及免疫系统发育不成熟,尤其是细胞免疫功能的不完善,且气道分泌物中缺少 IgA,呼吸道疾病尤其是肺炎的发病率高,在儿科住院疾病中占首位^[30]。本研究显示病毒阳性病例中,1 岁以下患儿占 89%,3 岁以下占 99%。提示年龄小为发生重症肺炎的高危因素。随着年龄增大,各器官发育成熟,免疫功能逐渐完善,病毒感染率明显减低,发生重症感染的机率亦明显减低。本研究中,重症社区获得性肺炎组合并基础疾病(主要包括哮喘、先天性喉软骨发育不良、先天性气管支气管发育不良、先天性肺发育不良、先天性心脏病、21-三体综合征、遗传代谢病、漏斗胸、贫血、营养不良等)的比例明显高于非重症组,提示临床针对有基础疾病的

儿童患肺炎时应提高警惕,密切观察病情变化,尽早干预,并积极处理基础病。本研究显示,呼吸道 RSV 感染与临床严重程度有关,但与其他 13 种呼吸道病毒无相关性,此与 Suzuki 等^[31]报道一致,说明本研究期间的病毒感染种类可能并不是决定儿童社区获得性肺炎重症与否的根本原因。本资料显示 RSV 感染是儿童重症肺炎发生的危险因素,尚不能排除可能是由于 RSV 感染多发生在 1 岁以下儿童,而年龄是儿童重症肺炎发生的独立相关因素。本研究亦发现,性别差异与儿童重症肺炎的发生无相关性。病毒间的协同感染率此前报道不一。国外研究显示,呼吸道常见病毒间的协同感染率一般为 0.6%~27%,冬季时可高达 35%^[18]。本研究中 2 种或 2 种以上病毒协同感染率为 32%;logistic 回归分析显示协同感染并不是重症社区获得性肺炎发病的危险因素,此同 van Woensel 等^[32]和余春梅等^[11]的研究结果相同,但 Semple 等^[33]的研究则显示 RSV 和 hMPV 双重感染者病情重,本研究结果与之不符。

综上,本研究显示 RSV 是儿童重症社区获得性肺炎最常见的病毒病原,其次为 HBoV 和 HRV;合并基础疾病及 RSV 感染是儿童重症社区获得性肺炎发病的危险因素,而年龄为保护因素,随着年龄的增加,发生重症肺炎的机率明显减少。

[参 考 文 献]

- [1] Ampofo K, Bender J, Sheng X, Korgenski K, Daly J, Pavia AT, et al. Seasonal invasive pneumococcal disease in children: role of preceding respiratory viral infection [J]. *Pediatrics*, 2008, 122 (2):229-237.
- [2] McCracken GH Jr. Diagnosis and management of pneumonia in children [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2000, 19(9): 924-928.
- [3] Poutanen SM, Low DE. Severe acute respiratory syndrome: an update [J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2004, 17(4): 287-294.
- [4] 李冠华, 张力, 李月川, 贾玮, 张冬睿, 高淑连, 等. 重症甲型 H1N1 流感病毒肺炎的临床和病理特征 [J]. *天津医药*, 2010, 38(1):32-35.
- [5] Carballed G, Videla C, Misirlan A, Requejio PV, Aguilar Mdel C. Adenovirus type 7 associated with severe and fatal acute lower respiratory infections in Argentine children [J]. *BMC Pediatr*, 2002, 16(2): 6.
- [6] Kaplan NM, Dove W, Abu-Zeid AF, Shamon HE, Abd-Eldayem SA, Hart CA. Human bocavirus infection among children, Jordan [J]. *Emerg Infect Dis*, 2006, 12(9): 1418-1420.
- [7] 丁媛, 赵晓东. 重庆地区儿童呼吸道博卡病毒感染特点 [J]. *中华儿科杂志*, 2009, 47(6):466-467.
- [8] Greensill J, McNamara PS, Dove W, Flanagan B, Smyth RL, Hart CA. Human metapneumovirus in severe respiratory syncytial virus bronchiolitis [J]. *Emerg Infect Dis*, 2003, 9(3): 372-375.
- [9] 中华医学会儿科学分会呼吸学组, 中华儿科杂志编辑委员会, 儿童社区获得性肺炎管理指南(试行) [J]. *中华儿科杂志*

- 2007, 45(2): 83-90.
- [10] van de Pol AC, Wolfs TF, Jansen NJ, van Loon AM, Rossen JW. Diagnostic value of real-time polymerase chain reaction to detect viruses in young children admitted to the paediatric intensive care unit with lower respiratory tract infection[J]. *Crit Care*, 2006, 10(2): R61.
- [11] 余春梅, 杨锡强, 许峰, 左泽兰, 赵晓冬. 重庆地区婴幼儿重症肺炎呼吸道病毒病原分析[J]. *中华儿科杂志*, 2010, 48(2): 143-147.
- [12] Weigl JA, Puppe W, Meyer CU, Berner R, Forster J, Schmitt HJ, et al. Ten years' experience with year-round active surveillance of up to 19 respiratory pathogens in children[J]. *Eur J Pediatr*, 2007, 166(9): 957-966.
- [13] Zhang RF, Jin Y, Xie ZP, Liu N, Yan KL, Gao HC, et al. Human respiratory syncytial virus in children with acute respiratory tract infections in China[J]. *J Clin Microbiol*, 2010, 48(11): 4193-4199.
- [14] Allander T, Tammi MT, Eriksson M, Bjerkner A, Tiveljung-Lindell A, Andersson B. Cloning of a human parvovirus by molecular screening of respiratory tract samples[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102(36): 12891-12896.
- [15] 屠宇平. 住院儿童和成人中人类博卡病毒感染[J]. *疾病监测*, 2008, 23(3): 197-198.
- [16] Allander T, Jartti T, Gupta S, Niesters HG, Lehtinen P, Osterback R, et al. Human bocavirus and acute wheezing in children[J]. *Clin Infect Dis*, 2007, 44(7): 904-910.
- [17] Manning A, Russell V, Eastick K, Leadbetter GH, Hallam N, Templeton K, et al. Epidemiological profile and clinical associations of human Bocavirus and other human parvoviruses[J]. *J Infect Dis*, 2006, 194(9): 1283-1290.
- [18] Cilla G, Onate E, Perez-Yarza EG, Montes M, Vicente D, Perez-Trallero E. Viruses in community-acquired pneumonia in children aged less than 3 years old; high rate of viral coinfection[J]. *J Med V*, 2008, 80(10): 1843-1849.
- [19] Cheuk DK, Tang IW, Chan KH, Woo PC, Peiris MJ, Chiu SS. Rhinovirus infection in hospitalized children in Hong Kong: a prospective study[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2007, 26(11): 995-1000.
- [20] Verboon-Macielek MA, Krediet TG, Gerards LJ, Fleer A, van Loon TM. Clinical and epidemiologic characteristics of viral infections in a neonatal intensive care unit during a 12-year period[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2005, 24(10): 901-904.
- [21] 李军, 朱启镛. 上海复旦大学附属儿科医院急性下呼吸道感染患儿常见病毒的检测及临床研究[J]. *微生物与感染*, 2006, 1(4): 217-222.
- [22] 张志勇, 陈昕, 赵耀, 杨锡强, 赵晓冬. 重庆地区急性呼吸道感染儿童人鼻病毒检测分析[J]. *实用儿科临床杂志*, 2008, 23(10): 736-738.
- [23] Henrickson KJ, Hoover S, Kehl KS, Hua W. National disease burden of respiratory viruses detected in children by polymerase chain reaction[J]. *Pediatr Infect Dis*, 2004, 23(1): 11-18.
- [24] 张蓉芳, 金玉, 耿新林, 刘宗燕, 原新慧. 急性呼吸道感染患儿人副流感病毒3型检测及临床研究[J]. *中国实用儿科杂志*, 2008, 23(12): 901-904.
- [25] 廖斌, 车莉, 曹力, 邓洁, 王芳, 朱汝南, 等. 891例急性呼吸道感染患者病毒病原学调查[J]. *中国实用儿科杂志*, 2005, 20(1): 24-26.
- [26] Palomino MA, Larranaga C, Villagra E, Camacho J, Avendano LF. Adenovirus and respiratory syncytial virus-adenovirus mixed acute lower respiratory infections in Chilean infants[J]. *Pediatr Infect Dis*, 2004, 23(4): 337-341.
- [27] van den Hoogen BG, de Jong JC, Groen J, Kuiken T, de Groot R, Fouchier RA, et al. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease[J]. *Nat Med*, 2001, 7(6): 719-724.
- [28] Foulongne V, Olejnik Y, Perez V, Elaerts S, Rodiere M, Segondy M. Human bocavirus in French children[J]. *Emerg Infect Dis*, 2006, 12(8): 1251-1253.
- [29] 张琴, 杨锡强, 赵耀, 赵晓冬. 重庆地区0~6岁儿童人类偏肺病毒感染状况调查[J]. *中国实用儿科杂志*, 2007, 8(22): 579-582.
- [30] 胡亚美, 江载芳, 诸福棠. *实用儿科学*[M]. 第7版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 1174-1185.
- [31] Suzuki M, Yoshida LM, Ariyoshi K. Severe pneumonia among Kenyan infants and children[J]. *JAMA*, 2010, 304(9): 964.
- [32] van Woensel JB, Bos AP, Lutter R, Rossen JW, Schuurman R. Absence of human metapneumovirus co-infection in case of severe respiratory syncytial virus infection[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2006, 41: 872-874.
- [33] Semple MG, Cowell A, Dove W, Greensill, McNamara PS, Halfhide C, et al. Dual infection of infants by human metapneumovirus and human respiratory syncytial virus is strongly associated with severe bronchiolitis[J]. *J Infect Dis*, 2005, 191(3): 382-386.

(本文编辑: 万静)