

小儿重症腺病毒肺炎混合感染及高危因素分析

杜芳 黄英 舒畅 尹丽娟 黄亚娜

(重庆医科大学附属儿童医院呼吸中心,重庆 400014)

[摘要] **目的** 了解小儿重症腺病毒肺炎混合感染情况及高危因素分析。**方法** 回顾性收集2009年6月至2011年6月756例小儿腺病毒肺炎临床资料,对其重症者(216例)进行病原及高危因素分析。**结果** 重症腺病毒肺炎216例患儿中,6个月至2岁者有138例(63.9%),冬春季患病有161例(74.5%);177例(81.9%)合并其他病原感染,其中74例(34.3%)合并一种致病原感染,最多可达五重感染。216例呼吸道分泌物及血清共检出334株病原,细菌163株(48.8%),以革兰阴性菌为主(124株);病毒108株(32.3%);真菌40株(12.0%)。Logistic多因素分析显示,先天性心脏病、先天性气道发育异常、营养性贫血、反复肺部感染及既往有手术病史是小儿重症腺病毒肺炎的独立危险因素,OR值分别为3.3、11.1、7.2、14.3、12.9($P < 0.05$)。**结论** 重症腺病毒肺炎多见于6个月至2岁患儿,冬春季易感,多与其他病原混合感染,以革兰阴性菌为主。先天性心脏病、先天性气道发育异常、营养性贫血、反复肺部感染、既往有手术病史是儿童重症腺病毒肺炎独立危险因素。

[中国当代儿科杂志,2013,15(5):375-378]

[关键词] 重症腺病毒肺炎;病原;高危因素;儿童

Mixed infection and risk factors in children with severe adenovirus pneumonia

DU Fang, HUANG Ying, SHU Chang, YIN Li-Juan, HUANG Ya-Na. Department of Respiratory Medicine, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China (Huang Y, Email: huangying62@126.com)

Abstract: Objective To investigate the mixed infection and analyze risk factors in children with severe adenovirus pneumonia. **Methods** A retrospective analysis was performed on the clinical data of 756 children with adenovirus pneumonia between June 2009 and June 2011. Pathogens and risk factors were studied in 216 severe cases. **Results** Of the 216 severe cases, 138 (63.9%) were aged from 6 months to 2 years, and 161 (74.5%) developed the disease in the winter and spring; 177 (81.9%) were affected by 1-4 pathogens besides adenovirus, including 74 cases (34.3%) infected with one pathogen as an addition. A total of 334 pathogen strains were identified from the respiratory secretions and sera of the 216 cases. Of them, 163 (48.8%) were bacterial strains, dominated by Gram-negative bacteria (124 strains), 108 (32.3%) were viral strains, and 40 (12.0%) were fungal strains. Multivariate logistic regression analysis indicated that congenital heart disease, congenital airway abnormalities, nutritional anemia, recurrent pulmonary infection, and surgical history were the independent risk factors for severe adenovirus pneumonia in children, with odds ratios of 3.3, 11.1, 7.2, 14.3 and 12.9 respectively ($P < 0.05$). **Conclusions** Severe adenovirus pneumonia is mostly seen in children aged from 6 months to 2 years and occurs frequently in the winter and spring. Many cases are also infected with other pathogens, most commonly Gram-negative bacteria. Congenital heart disease, congenital airway abnormalities, nutritional anemia, recurrent pulmonary infection and surgical history are the independent risk factors for severe adenovirus pneumonia in children.

[Chin J Contemp Pediatr, 2013, 15(5):375-378]

Key words: Severe adenovirus pneumonia; Pathogen; Risk factor; Child

腺病毒(adenovirus, ADV)是引起小儿呼吸道感染的重要病原,而腺病毒引起的肺炎是小儿最常见呼吸道重症之一^[1],6个月至2岁婴幼儿多见^[2],易合并细菌感染。近几年研究发现腺病毒感染所致肺炎有逐渐上升趋势,腺病毒肺炎在住院肺炎患儿中约占10%左右,而重症肺炎占11.9%^[3]。重症肺

炎起病快,病情重,是我国小儿死亡的主要原因,其中绝大多数患儿死于肺炎并发症^[4]。先天性心脏病、营养不良为小儿重症肺炎的高危因素,对伴有高危因素患儿需加强监护、预防并发症^[3]。本研究探讨了小儿重症腺病毒肺炎的混合感染情况及危险因素,现报告如下。

[收稿日期]2012-10-13;[修回日期]2012-12-10

[作者简介]杜芳,女,硕士研究生。

[通信作者]黄英,教授,主任医师。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集2009年6月至2011年6月重庆医科大学儿童附属医院住院诊断为腺病毒肺炎患儿共756例,年龄30 d至10岁。腺病毒肺炎诊断标准参照诸福棠第7版《实用儿科学》^[5],同时行腺病毒病原学检测,其中符合重症肺炎诊断标准的有216例(28.6%),非重症肺炎540例(71.4%)。重症肺炎诊断标准参照中华儿科呼吸学组2007年制定的“儿童社区获得性肺炎管理指南”^[6]。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 患儿在入院24 h内采集深部气道分泌物标本,机械通气者从气管导管负压吸取痰液置于无菌试管中,均经检验为合格痰液(痰涂片检查示每高倍视野下白细胞数:鳞状上皮细胞>2.5)后进行病原学检查;同时空腹抽取外周静脉血行呼吸道常见病毒抗体检查。

1.2.2 腺病毒、呼吸道常见病毒及肺炎支原体、肺炎衣原体检测 采用直接免疫荧光法行常见呼吸道病毒抗原检测;采用荧光定量PCR方法行腺病毒及肺炎支原体、肺炎衣原体PCR检测;采用双抗体夹心ELISA法行血清中腺病毒及其他呼吸道病原IgM抗体检测。

1.2.3 细菌、真菌检测 将标本浸入1 mL无菌生理盐水,取0.1 mL接种于培养皿,37℃培养24 h,行菌落分离计数,用微生物检测仪进行细菌、真菌鉴定,病原菌定量培养阳性截断点为 $\geq 10^3$ CFU/mL。

1.2.4 相关辅助检查 通过心脏彩超检查、纤维支气管镜检查、肺功能测定、免疫功能测定、血常规、身高体重测量以及既往史、一般情况了解共收集到9个可能引起重症腺病毒肺炎的危险因素。

1.3 统计学分析

应用SPSS 17.0统计软件进行统计学分析。计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料用百分率(%)表示。对各可能的危险因素先进行单因素分析,单因素分析显示有统计学意义的危险因素再进行多因素logistic回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 流行病学情况

216例重症腺病毒肺炎患儿中,男性154例,占

71.3%,女性62例,占28.7%。年龄为42 d至10岁,平均年龄 1.3 ± 0.3 岁,6个月内31人,6个月~67人,1岁~71人,2岁~17人,3岁~17人,4岁~11人,5~10岁2人,其中以6个月至2岁居多,共138例(63.9%)。春季发病84例(38.9%),夏季发病44例(20.4%),秋季发病11例(5.1%),冬季发病77例(35.6%),以冬春季节发病率为高。

2.2 病原检查结果及特征

2.2.1 合并感染 在216例重症腺病毒肺炎患儿中,185例(85.6%)患儿检测出腺病毒感染。呼吸道分泌物腺病毒PCR阳性175例(81.0%),腺病毒抗原阳性167例(77.3%),血清中腺病毒IgM阳性148例(68.5%)。单纯腺病毒感染者39例(18.1%),合并其他病原感染者177例(81.9%),其中合并1种、2种、3种及4种病原感染所占百分比分别是34.3%、29.6%、14.8%、3.2%。

2.3 病原学分析

216例重症腺病毒肺炎患儿中,合并细菌感染124例,合并其他病毒感染84例,合并真菌感染40例。从患儿痰液及血清中共检查出334株病原,其中细菌163株,包含革兰阴性菌124株,检出率前4位依次为流感嗜血杆菌、大肠埃希氏菌、鲍曼不动杆菌与肺炎克雷伯杆菌;革兰阳性菌39株,以肺炎链球菌为主,共33株;病毒108株,以合胞病毒感染为主,共33株;真菌40株;支原体14株;衣原体9株。见表1。

表1 重症腺病毒肺炎混合感染病原学分析 (n=334)

| 病原 | 株(%) | 病原 | 株(%) |
|----------|-----------|-----------|-----------|
| 革兰阴性菌 | 124(37.1) | 真菌 | 40(12.0) |
| 流感嗜血杆菌 | 29(8.7) | 白色假死酵母菌 | 25(7.5) |
| 大肠埃希氏菌 | 22(6.6) | 光滑球似酵母菌 | 5(1.5) |
| 鲍曼不动杆菌 | 18(5.4) | 近平滑丝状酵母菌 | 3(0.9) |
| 肺炎克雷伯杆菌 | 17(5.1) | 其他真菌 | 7(2.1) |
| 卡他莫拉菌 | 11(3.3) | 病毒 | 108(32.3) |
| 阴沟肠杆菌 | 7(2.1) | 合胞病毒 | 33(9.9) |
| 铜绿假单胞菌 | 6(1.8) | 巨细胞病毒 | 25(7.5) |
| 嗜麦芽窄食单胞菌 | 4(1.2) | 副流感病毒III型 | 21(6.3) |
| 类假产碱假单胞菌 | 2(0.6) | EB病毒 | 11(3.3) |
| 中间型肠杆菌 | 1(0.3) | 柯萨奇病毒 | 9(2.7) |
| 其他革兰阴性菌 | 7(2.1) | 流感病毒 | 5(1.5) |
| 革兰阳性菌 | 39(11.7) | 麻疹病毒 | 2(0.6) |
| 肺炎链球菌 | 33(9.9) | 其他病毒 | 2(0.6) |
| 金黄色葡萄球菌 | 4(1.2) | 支原体 | 14(4.2) |
| 溶血性葡萄球菌 | 2(0.6) | 衣原体 | 9(2.7) |

2.4 单因素分析

将9个可能的危险因素进行 χ^2 检验显示,与非重症肺炎组比较,重症肺炎组先天性心脏病、先天性气道发育异常、营养性贫血、反复肺部感染、营养不

良及既往有手术史的比例明显增高($P < 0.05$)。见表2。

表2 重症腺病毒肺炎危险因素单因素分析 [例(%)]

| 因变量 | 非重症肺炎 (n=540) | 重症肺炎 (n=216) | χ^2 值 | P 值 |
|-----------|------------------|-----------------|------------|--------|
| 先天性心脏病 | 18(3.3) | 41(19.0) | 51.975 | <0.001 |
| 先天性气道发育异常 | 7(1.3) | 22(10.2) | 32.738 | <0.001 |
| 营养性贫血 | 3(0.6) | 12(5.6) | 19.656 | <0.001 |
| 反复肺部感染 | 10(1.9) | 24(11.1) | 32.586 | <0.001 |
| 支气管哮喘 | 43(8.0) | 9(4.2) | 3.556 | 0.079 |
| 年龄小于3个月 | 21(3.9) | 9(4.2) | 0.025 | 0.893 |
| 免疫功能低下 | 5(0.9) | 5(2.3) | 2.241 | 0.161 |
| 营养不良 | 2(0.4) | 7(3.2) | 10.706 | 0.003 |
| 既往有手术病史 | 2(0.4) | 8(3.7) | 13.016 | 0.001 |

2.5 多因素 logistic 回归分析

将上述6个具有统计学意义的危险因素进行 logistic 多元回归分析,发现先天性心脏病、先天性气道发育异常、营养性贫血、反复肺部感染及既往有手术史为小儿重症腺病毒肺炎的独立危险因素,见表3。

表3 重症腺病毒肺炎的多因素 logistic 回归分析

| 入选变量 | B | SE | Wald | P | OR | 95% CI | |
|----------|-------|-------|--------|--------|------|--------|--------|
| | | | | | | 下限 | 上限 |
| 先天性心脏病 | 1.179 | 0.298 | 15.629 | <0.001 | 3.3 | 1.812 | 5.831 |
| 先天气道发育异常 | 2.404 | 0.452 | 28.275 | <0.001 | 11.1 | 4.562 | 26.837 |
| 营养性贫血 | 1.978 | 0.691 | 8.204 | 0.040 | 7.2 | 1.900 | 28.003 |
| 反复肺部感染 | 2.662 | 0.438 | 36.889 | <0.001 | 14.3 | 6.068 | 33.827 |
| 营养不良 | 0.618 | 0.851 | 0.528 | 0.467 | 1.9 | 0.350 | 9.830 |
| 既往有手术病史 | 2.553 | 0.810 | 9.943 | 0.020 | 12.9 | 2.628 | 62.840 |

3 讨论

腺病毒肺炎是儿童常见的呼吸道疾病,重庆地区的研究表明重症腺病毒肺炎在婴幼儿重症肺炎中占19.3%^[7],是引起婴幼儿重症肺部炎症的重要原因之一。李燕等^[8]对56例儿童重症腺病毒肺炎的胸部CT影像学表现特点研究中表明,近年来重症腺病毒肺炎病例数较前明显增加。相关文献也有报道因腺病毒感染导致小儿重症腺病毒肺炎达到3.53%^[9]。本研究显示,小儿重症腺病毒肺炎多集中于6个月至2岁,既往研究表明,6月龄以下婴幼儿有母体抗体的保护,存在一定免疫能力,随着年龄的增长,自身抗体的不断形成,腺病毒感染所致重症肺炎有下降趋势^[9],6个月至2岁婴幼儿缺乏母体抗体的保护,而自身抗体形成不完全,不能发挥很好的保护功能,此阶段的婴幼儿更易病毒感染导致重症肺部炎症。本研究还显示,重症腺病毒肺炎多发

生于冬春季节,与毛晓健等^[9]2005~2007年广州地区住院肺炎患儿腺病毒感染分析好发于春夏季节不同,提示在不同地区腺病毒感染所致重症肺炎存在一定差异,可能与各地气候不同有关。

本研究中,通过多种方法对腺病毒进行检查,阳性率约为85.6%,其中腺病毒PCR检测阳性率最高,与杨建环等^[10]对110例重症肺炎患儿单纯使用痰液行病原检查阳性率69.09%相比明显增高,提示采用多种病毒检测方法可以提高病毒检查的阳性率,同时也表明荧光定量PCR方法是检测腺病毒感染最重要的方法。

本研究中,单纯腺病毒感染仅占18.1%,合并1种或者1种以上病原感染占81.9%,提示重症腺病毒肺炎患儿多为腺病毒与其他病原混合感染。Brunstein等^[11]对1742例急性呼吸道感染的患者(80%儿童)进行呼吸道病原学分析,结果1177例(67.60%)患者存在感染,其中475例(27.30%)为混合感染,同时也阐述在混合感染中各种病原间存在一定的相关性,多以一种病毒感染为基础,后继发其他病原的感染。分析这种继发感染可能机制:一是病毒感染期气道的非特异性改变(上皮纤毛功能受损,上皮纤毛细胞减少,或者因炎症反应损伤或改变其它组织);二是由病毒介导的增强细菌与宿主细胞的特异性反应^[12]。目前对于腺病毒感染后继发其他病原感染的具体机制以及混合感染各种病原之间的相互关系研究较少,因此对于临床病原学研究还需要与更多学科相结合,进行深入探讨。

国内外研究显示,重症腺病毒肺炎患者合并细菌感染较多,尤其是合并革兰阴性菌的感染。本研究中,124例重症腺病毒肺炎患儿合并细菌感染,以革兰阴性菌多见(37.1%),主要为流感嗜血杆菌、大肠埃希氏菌、鲍曼不动杆菌及肺炎克雷伯杆菌;革兰阳性菌中以肺炎链球菌为主(9.9%)。有研究表明,不同地域小儿呼吸道混合感染发病率及病原构成差异较大,主要是病毒-病毒混合感染,国内有关儿童急性呼吸道感染病原学的研究,1995~2008年有连续报道,发现混合感染率为0.30%~36.30%不等^[12]。本研究中因腺病毒感染而合并其他病毒感染达38.9%,可能是腺病毒感染的重症肺炎患儿更易合并其他病毒感染。合并真菌感染有40例,以白色假丝酵母菌为主,与长期应用抗生素、儿童自身免疫力不健全及相关侵袭性操作等因素有关,故对于重症腺病毒肺炎患儿,在治疗原发病原感染同时,需重视合并感染的治疗,尤其高度警惕耐药菌及真菌感染。

本研究通过多因素 logistic 回归分析显示,先天性心脏病、先天性气道发育异常、反复肺部感染、营养性贫血及既往有手术病史是重症腺病毒肺炎的独立危险因素。先天性心脏病是造成小儿反复肺炎的最常见原因,特别是有左向右分流的先天性心脏病^[13]。先天性心脏病患儿平时就存在慢性心功能不全,肺部感染时可加重患儿心功能不全,若出现呼吸衰竭,可致肺动脉压进一步升高,极易出现心力衰竭死亡。李步云等^[14]对36例合并肺炎的大型房间隔缺损及空间隔缺损的临床研究表明,及早手术治疗先心病可降低或减少小儿时期重症肺炎的发生。先天性气道发育异常常见有支气管软化、支气管狭窄等,加之小儿咳嗽反射较差,若不能及时去除侵入气道的异物及口腔分泌物,易引起呼吸道堵塞、分泌物淤积,引起肺部炎症加重,甚至导致病情迁延不愈。反复肺部感染、营养性贫血或有既往手术史的患儿,因其免疫力低下,极易出现各种感染,一旦感染,易扩散,导致病情加重迁延。

综上所述,小儿重症腺病毒肺炎易合并细菌感染,对于重症腺病毒肺炎的患儿,尤其是伴有高危因素的患儿,要进行目标性监控,尽力做到早期干预及合理使用抗菌药物,注意预防并发症,减少腺病毒感染后演变成重症肺炎,以降低重症腺病毒肺炎的发生率。

[参 考 文 献]

[1] 钟礼立,梁沫,谢乐云,彭力,张兵,李云,等.腺病毒肺炎12例

临床分析[J]. 临床儿科杂志,2011,29(8):724-727.

[2] 刘秀云,江载芳.腺病毒肺炎12例临床特点和鉴别诊断分析[J]. 临床儿科杂志,2007,25(6):454-456.

[3] 徐雷,陈蕾,王冲,曲政海.儿童重症肺炎105例临床特征及高危因素分析[J]. 齐鲁医学杂志,2012,27(3):250-252.

[4] 中华儿科杂志编辑委员会.小儿重症肺炎及其合并症的诊断和治疗[J]. 中华儿科杂志,1977,35(8):439-442.

[5] 吴瑞萍,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,2002:1191,1194.

[6] 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(3):223-230.

[7] 余春梅,杨锡强,许峰,左泽兰,赵晓东.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.

[8] 李燕,何玲,陈欣,刘先凡,刘代松,赵磊磊,等.56例儿童重症腺病毒肺炎的胸部CT影像学表现特点[J]. 第三军医大学学报,2012,38(6):558-560.

[9] 毛晓健,钱新华.2005-2007年广州地区住院肺炎患儿腺病毒感染分析[J]. 南方医科大学学报,2009,29(2):274-277.

[10] 杨建环,董琳,何时军,林洁.温州地区儿童重症肺炎病原学分析[J]. 国际流行病学传染病学杂志,2011,38(4):253-256.

[11] Brunstein JD, Cline CL, Mckinney S, Brunstein JD, cline CL, Mickinney S, et al. Evidence from multiplex molecular assays for complex muttipathogen interactions in acute respiratory infections [J]. J Clin Microbiol, 2008, 46(1): 97-102.

[12] 彭丹,赵东赤.儿童急性II呼吸道病毒混合感染的研究进展[J]. 医学新知杂志,2010,20(3):186-188.

[13] 尚建云.婴幼儿重症肺炎高危因素分析[J]. 中国实用医学,2011,6(6):66-67.

[14] 李步云,杨一峰,吴忠仕,赵立天,杨进福.39例大型房间隔缺损空间隔缺损并发肺炎婴儿早期手术治疗的临床分析[J]. 中国当代儿科杂志,2008,10(3):315-318.

(本文编辑:邓芳明)