

· 病例报告 ·

肺炎链球菌与EB病毒共感染儿童坏死性肺炎一例
并文献复习黄庆¹ 雷俊杰² 潘家龙¹ 林冬云¹

【摘要】目的 探讨肺炎链球菌与EB病毒(EBV)共感染儿童坏死性肺炎(NP)病例的临床特征及治疗。**方法** 回顾性分析2024年4月15日广州医科大学附属清远医院(清远市人民医院)收治的1例NP患儿的病历资料,并通过检索万方数据库、中国知网和PubMed进行相关文献复习。**结果** 患儿,女,2岁,因“咳嗽10余天,反复发热6天,呼吸困难3天”收治入本院。患儿胸部CT显示右肺中叶实变伴多发空洞形成,右侧胸腔积液。对支气管肺泡灌洗液(BALF)进行病原学分析,传统病原学检测方法未检出致病微生物,而靶向高通量测序(tNGS)则检出高序列数的肺炎链球菌、人类γ疱疹病毒4型(为EBV)以及低序列数的流感嗜血杆菌和人类哺乳动物腺病毒C组。治疗措施包括给予患儿抗菌药物、祛痰药、抗凝血药、糖皮质激素和静注人免疫球蛋白等,以及双水平气道正压通气(BiPAP)、可弯曲支气管镜介入治疗等。治疗21天后患儿康复出院。3个月余随访中,患儿状态良好。相关文献显示,引起我国儿童NP的常见病原体包括肺炎支原体、肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌、流感嗜血杆菌、腺病毒和流感病毒等。国内外医学文献中EBV相关性NP的成人病例已见1例,但儿童病例迄今尚未见报告。**结论** EBV可能参与儿童NP发病,但目前依据尚不充分。基于病原微生物tNGS有助于NP患儿的病原学诊断和抗微生物治疗的精准性,但临床上对其报告应谨慎解读。

【关键词】 坏死性肺炎; EB病毒; 肺炎链球菌; 靶向高通量测序; 儿童

Coinfection of *Streptococcus pneumoniae* and Epstein-Barr virus in pediatric necrotizing pneumonia: a case report and literatures review Huang Qing¹, Lei Junjie², Pan Jialong¹, Lin Dongyun¹. ¹Department of Pediatrics, ²Department of Radiology, The Affiliated Qingyuan Hospital (Qingyuan People's Hospital), Guangzhou Medical University, Qingyuan 511500, China

Corresponding author: Huang Qing, Email: 12047550@qq.com

【Abstract】Objective To investigate the clinical characteristics and treatment of a pediatric necrotizing pneumonia (NP) case with coinfection of *Streptococcus pneumoniae* and Epstein-Barr virus (EBV). **Methods** A retrospective analysis was conducted on the medical records of a child with NP admitted to The Affiliated Qingyuan Hospital (Qingyuan People's Hospital), Guangzhou Medical University in April 15th, 2024, and relevant literatures were reviewed by searching Wanfang data, China National Knowledge Infrastructure (CNKI) and PubMed. **Results** The patient was a 2-year-old female, who was admitted to our hospital due to coughing for longer than 10 days, recurrent fever for 6 days and dyspnea for 3 days. The chest CT showed consolidation and multiple cavity formation in the middle lobe of the right lung, accompanied by pleural effusion on the right side. Microbiological analysis was performed on the bronchoalveolar lavage fluid (BALF) sample. Traditional pathogen detection methods detected no pathogenic microorganisms; however, targeted next generation sequencing (tNGS) revealed *Streptococcus pneumoniae* and human gammaherpesvirus 4 (Epstein-Barr virus, EBV) with high read counts, as well as *Haemophilus influenzae* and Human mastadenovirus C with low read counts. The treatment measures included the use of antibiotics, expectorants, anticoagulants, glucocorticoids, intravenous immunoglobulin and other drugs, as well as bi-level positive airway pressure therapy (BiPAP), flexible bronchoscopy intervention therapy, etc. After 21 days of treatment, the patient recovered clinically and discharged. During the follow-up of over 3 months, the child remained in good condition. Literatures showed that common pathogens causing NP in children in

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2024.06.008

作者单位: 511500 清远市, 广州医科大学附属清远医院(清远市人民医院)儿科¹、放射科²

通信作者: 黄庆, Email: 12047550@qq.com

China include *Mycoplasma pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, adenovirus and influenza virus, etc. Currently, one adult case of EBV-associated NP has been documented in medical literature, whereas no pediatric case have been reported in either domestic or international studies. **Conclusions** EBV may be involved in the pathogenesis of NP in children, but the evidence is not yet sufficient. The tNGS based on pathogenic microorganisms can help the etiological diagnosis of NP in children and improve the precision of antimicrobial therapy, but need to be carefully interpreted in clinical practice.

【Key words】 Necrotizing pneumonia; Epstein-Barr virus; *Streptococcus pneumoniae*; Targeted next-generation sequencing; Children

坏死性肺炎(necrotizing pneumonia, NP)是指由病原体引起的以肺组织液化坏死和空洞形成特征的肺炎,近年来发病率逐渐升高^[1]。随着低剂量胸部CT的普及,NP在儿童患者中的诊断率得到提高。一项关于儿童NP的多中心回顾性研究显示,我国儿童NP病例数呈逐年增长趋势^[2]。NP已成为儿童呼吸系统危重症领域的研究热点之一。本文通过回顾性分析1例NP患儿的病历资料,并以“坏死性肺炎”“necrotizing pneumonia”等为检索词,检索万方、中国知网以及PubMed进行文献复习,旨在探讨肺炎链球菌与EBV共感染儿童NP病例的临床特征及治疗,现报告如下。

一、病历资料

1. 病史资料: 患儿,女,2岁,因“咳嗽10余天,发热6天,呼吸困难3天”于2024年4月15日从当地医院转诊至广州医科大学附属清远医院(清远市人民医院)儿童重症监护病房。患儿于入院前10余天无明显诱因出现咳嗽,为阵发性连声咳嗽,非痉挛性或犬吠样咳嗽,伴痰鸣,曾在当地诊所予肌肉注射药物治疗(具体用药不详),疗效不佳。入本院前6天出现发热,体温最高达39℃,予口服布洛芬后体温可短暂性降至约38℃,一般间隔3~4h后体温再次升高。入院前3天开始伴有呼吸困难,无声嘶,无发绀,无烦躁,遂到当地镇中心卫生院住院,予静脉滴注头孢噻肟舒巴坦,口服阿奇霉素、奥司他韦等治疗2天,疗效不明显;血常规示:白细胞计数为 $24.06 \times 10^9/L$,中性粒细胞百分比为78.1%,淋巴细胞百分比为14.6%,血红蛋白浓度为80 g/L,血小板计数为 $119 \times 10^9/L$,超敏C-反应蛋白为258.35 mg/L,鼻咽拭子呼吸道病毒抗原检测:腺病毒(+),胸部CT提示“右肺大范围炎症并右侧大量胸腔积液,右肺压缩性肺不张”。发病以来,患儿精神、胃纳、睡眠稍差,大小便无明显异常,近期体重无明显减轻。为进一步诊治,遂转诊本院。

既往史: 患儿有红细胞葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症;既往在广州某医院确诊为“癫痫”,规律服用中药治疗(具体不详),后未再发作;否认传染性疾病接触史;已按计划接种疫苗。个人史: 患儿为第2胎第2产,足月剖宫产出生,出生体重3.5 kg,否认围生期窒息史,出生后母

乳喂养,按时添加辅食,生长发育与同龄儿童相仿。家族史: 否认遗传性或传染性疾病家族史。

2. 体格检查: 体温: 37.5℃,呼吸: 45次/min,脉搏: 147次/min,血压: 86/57 mmHg,体重11.3 kg,神志清,口唇、甲床略苍白,无明显青紫,咽充血,双侧扁桃体I°肿大,未见脓点,呼吸稍促,可见吸气性三凹征,叩诊右肺浊音,听诊右肺呼吸音减弱,双肺闻及固定性中、细湿性啰音。心音有力,心律齐,未闻及病理性杂音。腹平软,肝脾肋下未触及,肠鸣音正常。四肢肢端暖,毛细血管再充盈时间为1.5 s。

3. 实验室检查: 血气分析: pH: 7.484, PCO₂: 23.2 mmHg, PO₂: 93.4 mmHg, SO₂: 93.4%, HCO₃⁻: 17.6 mmol/L, PO₂/FiO₂: 233.5 mmHg。

外周血白细胞计数: $21.06 \times 10^9/L$ (明显升高),中性粒细胞百分比: 65.2%,血红蛋白浓度: 66 g/L,血小板计数: $398 \times 10^9/L$ 。血清降钙素原: 1.26 ng/ml(明显升高),C-反应蛋白: 131.08 mg/L(明显升高),总蛋白: 51.9 g/L,白蛋白: 30.2 g/L,球蛋白: 21.7 g/L,免疫球蛋白A: 0.39 g/L,免疫球蛋白M: 0.77 g/L,免疫球蛋白G: 4.40 g/L,天门冬氨酸氨基转移酶: 54 U/L, L-γ-谷氨酰基转移酶: 155 U/L,总胆汁酸: 14.2 μmol/L,总胆红素: 29.5 μmol/L,直接胆红素: 17.1 μmol/L,乳酸脱氢酶: 398 U/L(明显升高),钙: 2.01 mmol/L。

血清丙氨酸氨基转移酶、肌酸激酶、肌酸激酶MB同工酶、肌酐、尿素、尿酸均无升高,钾离子、钠离子、氯离子、甘油三酯、总胆固醇正常。血清铁蛋白: 1 001.00 ng/ml。抗链球菌溶血素O正常。

凝血功能: 凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间及凝血酶时间正常,凝血酶原活性为86.8%,凝血酶时间比值为1.12,凝血酶国际比率为1.06,纤维蛋白原: 5.64 g/L, D-二聚体: 13.65 mg/L(明显升高)。

血清EB病毒(Epstein-Barr virus, EBV)抗体: 衣壳抗原IgM: 54.6 U/ml,衣壳抗原IgG、早期抗原IgM及核心抗原IgG均无升高。血清肺炎支原体IgM、IgG以及肺炎衣原体IgM、IgG均无升高。

T、B淋巴细胞和NK细胞检测：CD3⁺T淋巴细胞：63.70%，CD3⁺CD4⁺T淋巴细胞：33.17%，CD3⁺CD8⁺T淋巴细胞：27.74%，CD3⁺CD4⁺/CD3⁺CD8⁺：1.20，B淋巴细胞（CD19⁺）：28.62%，NK细胞：5.84%。

尿常规、粪便常规无明显异常。

病原学检查：痰标本经一般细菌培养分离到口咽部正常菌群。鼻咽拭子呼吸道病原体（核酸）多重检测：甲型流感病毒（-），甲型流感病毒H1N1型（-），季节性H3N2型（-），乙型流感病毒（-），副流感病毒（-），呼吸道合胞病毒（-），腺病毒（+），鼻病毒（+），偏肺病毒（-），冠状病毒（-），博卡病毒（-），衣原体（-），肺炎支原体（-）。

支气管镜检查：入院第3天行支气管镜检查及支气管肺泡灌洗术（经鼻腔入路），镜下见气管、双侧主支气管及各叶、段支气管均通畅，少许白色黏性分泌物，未见异物、赘生物或坏死组织。支气管肺泡灌洗液（bronchoalveolar lavage fluid, BALF）一般细菌涂片检查：未见细菌。BALF真菌涂片检查：未见真菌。BALF抗酸杆菌涂片检查：未见抗酸杆菌。BALF一般细菌培养及鉴定：培养2天无细菌生长。BALF厌氧菌培养及鉴定：培养5天无厌氧菌生长。BALF真菌培养及鉴定：培养5天无真菌生长。

BALF样本送深圳华大医学检验实验室进行PTseq™呼吸道感染病原微生物靶向高通量测序（targeted next-generation sequencing, tNGS）（检测范围包含革兰阳性菌34种，革兰阴性菌38种，DNA病毒33种，RNA病毒62种，真菌50种，其他病原体15种，耐药基因31种，毒力基因11种）：检出较高序列数的肺炎链球菌、人类γ疱疹病毒4型（为EBV）以及较低序列数的流感嗜血杆菌、人类哺乳动物腺病毒C组，见表1。

其他辅助检查：床旁胸部X线片提示右肺炎症伴右侧胸腔积液（图1A）。心电图示：①窦性心动过速，②肢导联低电压。心脏彩超：三尖瓣反流（轻），心包积液（少量），左右室收缩功能正常。超声胸水穿刺定位：右侧胸腔积液（最大切面深度约18 mm，积液量较少，多分隔，无合适穿刺点，未定位）。腹部及泌尿系彩超：肝肋下34 mm，未见明显局灶性病变，胆囊、脾、胰腺、双肾、输尿管、膀胱未见明显异常声像。

二、诊疗经过

（一）入院后主要治疗

1. 抗感染：住院第1~16天静脉滴注美罗培南粉针 10 mg·kg⁻¹·次⁻¹，1次/8 h；住院第1~6天和第13~22天口服利奈唑胺片（斯沃）10 mg·kg⁻¹·次⁻¹，1次/8 h，并出院带药15天；住院第9~11天、第16~18天口服阿奇霉素干混悬剂（希舒美）10 mg·kg⁻¹·次⁻¹，1次/d；住院第17~22天静脉滴注头孢哌酮舒巴坦粉针（舒普深）30 mg·kg⁻¹·次⁻¹，1次/12 h。

2. 祛痰：住院第1~22天静脉滴注氨溴索注射液7.5 mg/次，2次/d。

3. 抗炎：住院第1~6天静脉滴注甲泼尼龙粉针（甲强龙）1 mg·kg⁻¹·次⁻¹，1次/12 h；住院第9~11天、第16~21天静脉滴注甲泼尼龙粉针（甲强龙）1 mg·kg⁻¹·次⁻¹，1次/d。

4. 抗凝：住院第3~22天静脉滴注肝素钠注射液 50 IU·kg⁻¹·次⁻¹，1次/d。

5. 调节免疫：住院第1~3天静脉注射人免疫球蛋白（pH4）（献德），共22.5g。

6. 无创正压通气：住院第1~6天给予双水平气道正压通气（bi-level positive airway pressure therapy, BiPAP），共114 h。

7. 鼻导管低流量吸氧：住院第6~7天，共27.5 h。

8. 支气管肺泡灌洗术：住院第3天。

（二）疗效

经治疗后患儿于住院第3天热退，住院第7天气促、呼吸困难完全缓解，住院第18天肺部啰音消失。咳嗽症状逐渐减轻。住院第13天，胸部CT（图2）显示右肺中叶实变伴多发不规则空洞形成，病灶中心已融合成较大空洞，右侧少量胸腔积液。住院第21天，复查胸片（图1B）提示右肺少许炎症伴空洞形成。患儿于住院第22天临床康复出院。

三、出院诊断及随访

1. 出院诊断：①坏死性肺炎（肺炎链球菌、EBV感染）；②右侧胸腔积液；③右肺肺不张；④中度贫血；⑤红细胞葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症。

2. 随访：出院后32天于本院门诊复诊，患儿已无咳嗽等症状，一般状况良好，听诊双肺呼吸音对称，无啰音，复查胸片提示肺部炎症明显吸收，空洞较出院前缩小（图1C）。截至2024年8月18日时，随访已超过3个月，患儿状态良好。

表 1 本例 NP 患儿 BALF 样本基于病原微生物 tNGS 检测结果

类型	物种名称	物种拉丁名	序列数
G ⁺ 细菌	肺炎链球菌	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	27 820
G ⁻ 细菌	流感嗜血杆菌	<i>Haemophilus influenzae</i>	416
DNA病毒	人类γ疱疹病毒4型（为EBV）	Human gamma herpesvirus 4（Epstein-Barr virus）	259 244
	人类哺乳动物腺病毒C组	Human mastadenovirus C	422



注：A：住院第1天，右肺炎症并右侧中量胸腔积液。B：住院第21天，右肺少许炎症伴空洞形成（已融合成一大空洞）。C：出院32天，肺部炎症明显吸收，空洞较前缩小

图1 本例NP患儿的胸部X线



注：住院第13天，胸部CT提示右肺中叶实变伴多发不规则空洞形成，病灶中心已融合形成较大空洞，右侧少量胸腔积液

图2 本例NP患儿的胸部CT

讨论 NP多发生在免疫功能健全且无基础疾病的患儿^[3]。目前认为NP发生机制包括^[4]：①病原微生物及其毒素对肺组织的直接损伤；②机体过强的免疫应答引起继发性肺损伤。两因素共同作用导致肺动脉血管及肺泡毛细血管血栓性闭塞，引起肺组织缺血、坏死，故而在增强CT中表现为强化减低区。NP与肺脓肿、肺梗死相比，三者均可出现肺空洞，但在病理生理方面，肺脓肿侧重于感染，肺梗死为血管栓塞，而NP则表现为感染和血管栓塞并存，因此，从某种意义上，坏死性肺炎可能是介于肺脓肿与肺梗死间的一种疾病。

儿童NP在临床表现上与社区获得性肺炎（community-acquired pneumonia, CAP）相似^[4]。最常见症状为发热及咳嗽，常伴精神差、食欲差等感染中毒症状^[5]。常见体征包括呼吸频率增快、吸气性三凹征、一侧呼吸音减弱以及肺部湿性啰音等^[5-6]。胸腔积液是儿童NP常见的呼吸系统并发症之一^[7]。约50%病例可发生呼吸系统外并发症，包括肝功能异常、心肌炎、溶血性贫血、血小板减少、脑炎等^[5]。实验室检查方面，NP患儿外周血白细胞（white blood cell, WBC）计数、中性粒细胞比例、D-二聚体（D-dimer, D-D）、血清C-反应蛋白（C-reactive protein, CRP）、降钙素原（procalcitonin, PCT）、乳酸脱氢酶（lactate dehydrogenase, LDH）水平可有不同程度升高^[6-8]，升高程度与致病微生物种类、病程等因素有关。有研究发

现，细菌性坏死性肺炎（bacterial necrotizing pneumonia, BNP）与肺炎支原体坏死性肺炎（Mycoplasma pneumoniae necrotizing pneumonia, MPNP）相比，病程前3天内，二者外周血WBC总数差异无统计学意义，但BNP患者血清CRP及PCT水平更高，而MPNP患者D-D水平更高；病程4~14 d，MPNP外周血中性粒细胞比例更高^[6]。有研究指出，影像学表现为肺部实变的患儿，当出现高热持续不退，炎性指标明显升高，同时合并胸腔积液时，应警惕坏死性肺炎的发生^[9]，全身免疫炎症指数（systemic immune-inflammatory index, SII）、全身炎症反应指数（systemic inflammation response index, SIRI）和D-D联合检测对NP的诊断具有良好的灵敏度和特异度^[10]。尽管如此，仅凭临床表现及实验室检查仍难以将NP从CAP中有效识别。目前临床主要依靠影像学检查对NP进行诊断。NP早期胸部影像学表现为肺实变，后期在肺实变区域出现单发或多发薄壁空洞或低密度区，在胸部增强CT上空洞边缘无强化，可合并胸腔积液或支气管胸膜瘘等，慢性期可遗留肺不张、肺囊性变及纤维条索影^[11]。本病例在临床症状和体征上表现为CAP，外周血WBC、D-D、CRP、PCT、LDH水平明显升高，BALF样本中检出致病微生物，胸部影像学表现为肺部炎症伴胸腔积液，并在肺实变基础上出现多发薄壁空洞形成，故符合NP的临床、实验室及影像学特点。

儿童NP需与以下疾病鉴别：①先天性肺囊肿合并感

染：先天性肺囊肿多呈较为规则的圆形，壁较薄且整齐，其形态、个数、位置持久不变，不能自然消失^[3]，合并感染后空洞内多可见液气平面，其外周血D-D、LDH及铁蛋白水平升高程度往往不及NP^[12]。②肺脓肿：多由误吸及厌氧菌感染引起，形成的脓腔多为单个，有液气平面，空洞直径较大^[13]，但无周围肺组织结构破坏，增强CT呈边缘强化可与NP相鉴别^[14]。③空洞型肺结核：结核性肺空洞一般为厚壁空洞，易合并支气管扩张，空洞周围及远处常伴随出现斑片影、条索影及结节影^[15]，其病史一般较长，可有午后潮热、盗汗、消瘦等结核中毒症状，平时接触的亲属中常存在已确诊或隐匿的肺结核患者。④肺栓塞：在儿童可继发于先天性心脏病、血液系统疾病、感染性疾病等，继发于呼吸系统感染者可有发热、咳嗽症状，肺栓塞发生时可出现呼吸困难、发绀、胸痛及咯血等，可伴心脏增大、心动过速，血D-D水平显著升高^[16]，继发肺梗死者可有肺空洞形成^[17]，通过传统肺动脉造影或计算机断层扫描肺血管造影（CT pulmonary angiogram, CTPA）检查可确诊^[18]。

以往文献显示肺炎链球菌（*Streptococcus pneumoniae*, SP）、金黄色葡萄球菌（*Staphylococcus aureus*, SA）和肺炎支原体（*Mycoplasma pneumoniae*, MP）均为引起儿童NP的主要病原体^[19-21]，具体可因年龄而异，新生儿NP多由SA引起^[22]，而MPNP多见于学龄前及学龄期儿童^[21]。我国儿童NP的常见病原体包括MP、SP、SA、铜绿假单胞菌（*Pseudomonas aeruginosa*, PA）、流感嗜血杆菌（*Haemophilus influenzae*, HI）、腺病毒（adenovirus, ADV）和流感病毒A（influenza virus A, IVA）等^[2]。其他病原体还包括鲍曼不动杆菌（*Acinetobacter baumannii*, Ab）^[23]、大肠埃希菌和组织胞浆菌^[19]等。本例患儿BALF样本经tNGS检出SP、EBV、HI和ADV，后两种病原体检出序列的数量级显著低于前两种，其中HI是儿童上呼吸道感染常见定植菌之一^[24-25]，考虑到支气管镜插入途径，故HI可能为支气管镜通过上呼吸道时带入，而ADV已在患儿鼻咽拭子中检出，是否同时合并下呼吸道ADV感染存疑。SP在该患儿BALF中的检出序列数数量级较高，且SP是儿童NP的主要致病细菌之一，可信度较高。EBV在该患儿BALF中的检出序列数最高，而患儿血清EBV衣壳抗原IgM升高，衣壳抗原IgG及核心抗原IgG水平未升高，此血清学检测结果为急性原发性EBV感染提供了佐证^[26]。因此，除SP外，EBV亦可能参与本例NP发病。

除发热外，本例患儿并未出现咽扁桃体炎、淋巴结肿大、肝脾肿大等传染性单核细胞增多症（infectious mononucleosis, IM）表现。尽管EBV感染的主要靶器官并不是肺，但该病毒对人肺的亲及致病性已得到一些研究支持。Oda等^[27]采用免疫组化方法在61例继发性弥漫性间质性肺炎（secondary diffuse interstitial pneumonia, SDIP）患者中的19例肺组织中检出EBV抗原，而对照组46例中无1例检出

该病毒抗原。EBV相关肺炎已有文献报道^[28-29]。EBV相关NP已有报告，为1例罹患慢性粒单核细胞白血病（chronic myelomonocytic leukemia, CMML）化疗后的78岁患者^[30]。但儿童EBV相关NP在国内外医学文献中迄今尚未见报道。

以往文献提示，EBV引起的肺部病变主要为间质性肺炎^[26]。本例患儿BALF样本中同时检出具有较高可信度的细菌病原和病毒病原，推测细菌-病毒共感染可能是该患儿发生NP的潜在机制。近年来得益于非培养检测技术的发展，呼吸道病原体检出率显著提高，有关共感染的报道日益增多^[31]。尽管目前有关SP-EBV共感染的研究尚未见报道，但在其他细菌-病毒共感染研究中发现，细菌-病毒共感染可能对疾病的严重性造成影响^[32]。此外，有研究发现相较于单一MP感染和无MP、EBV感染，MP-EBV共感染时CD8⁺T细胞水平显著升高^[33]，提示EBV相关的共感染可能引起或加剧机体免疫紊乱和免疫损伤。细菌、病毒相互作用与NP的潜在相关性已引起部分学者关注^[34]。有研究显示，26.04%的NP病例存在共感染^[35]。

儿童NP治疗措施主要包括抗感染、抗炎、抗凝、调节免疫和内镜介入等，伴有大量胸腔积液、气胸、液气胸、脓胸或支气管胸膜瘘者可行胸腔闭式引流，合并呼吸衰竭者需要机械通气甚至体外膜肺氧合（extracorporeal membrane oxygenation, ECMO）^[36]支持。与成人NP不同，多数儿童NP病例通过保守治疗可获得良好转归^[37]，仅少数病例需要外科手术干预^[19]。病原微生物检测和抗微生物治疗是儿童NP诊治中至关重要的环节。在病原学诊断明确之前，儿童NP的经验性抗微生物治疗往往采取联合用药策略，力求覆盖该病的常见致病微生物种类。一般可联合使用β-内酰胺类和大环内酯类抗菌药物。但考虑到儿童NP常见致病菌耐药形势严峻^[11, 38-39]，当疗效不佳时，应及时调整方案，必要时可使用碳青霉烯类及糖肽类抗菌药物^[40]，后续可根据病原微生物检测、药物敏感性试验或耐药基因检测等结果进一步调整用药。

因抗菌药物早期使用、病原微生物检测技术限制等原因，以往文献显示有45%~89% NP病例未找到明确致病微生物^[3]。近年来，基因技术在病原微生物检测中发挥越来越重要的作用，除宏基因组高通量测序（metagenomic next-generation sequencing, mNGS）技术外，新开发tNGS技术也已应用于临床。tNGS是采用超多重PCR技术定向扩增目标基因，再对这些扩增产物进行高通量测序分析的检测技术。tNGS可同时检测样本中数十至数百种常见病原微生物，显著提高病原检出率，还可检测病原微生物的毒力基因及耐药基因，协助临床医师制定个体化的抗微生物治疗方案，提高治疗精准性。有研究发现，与传统方法相比，tNGS技术可有效提高疑似肺炎患者BALF样本中病原体检出率^[41]。相较于费用高昂的mNGS技术，tNGS技术在医疗

费用控制方面具有显著优势。

本例患儿的BALF样本经传统病原学检测方法未检出病原体,最终通过基于病原微生物tNGS检出多种具有临床意义的致病微生物,从而明确了病原学诊断以及抗微生物治疗方案,并获得良好临床转归,表明基于病原微生物tNGS有助于NP患儿的病原学诊断和提高NP患儿抗微生物治疗的精准性。尽管本例患儿被证实存在肺部急性原发性EBV感染,然而临床上并未使用阿昔洛韦等针对EBV感染的抗病毒药物,却取得了良好疗效,提示抗病毒药物的使用在肺部EBV感染的治疗中并非必要。本例患儿BALF tNGS同时检出肺炎链球菌和流感嗜血杆菌,此两种细菌在下呼吸道感染中均常见,因不能完全肯定上述细菌是否属于致病菌、定植菌或污染菌,临床上出于对病情严重性及治疗难度考虑,在tNGS结果回报后,抗微生物治疗仍采取对上述两种细菌的覆盖,可能存在抗菌药物滥用。因此,临床上应谨慎解读tNGS报告。

综上,儿童NP可由细菌-病毒共感染引起。EBV可能参与儿童NP发病,但目前依据尚不充分。基于病原微生物tNGS有助于NP患儿的病原学诊断和抗微生物治疗的精准性,同时亦存在加剧抗菌药物滥用的风险,临床对其报告的解读应谨慎。

参 考 文 献

- [1] 费文祎, 罗健. 儿童坏死性肺炎诊治进展[J]. 临床儿科杂志, 2018, 36(4): 306-310.
- [2] 周云连, 刘金荣, 易秋维, 等. 儿童坏死性肺炎病原学的多中心回顾性研究[J]. 中华儿科杂志, 2021, 59(8): 658-664.
- [3] 尚云晓, 冯雍. 儿童坏死性肺炎[J]. 临床儿科杂志, 2013, 31(8): 701-705.
- [4] 陈净, 张文双, 邹映雪. 小儿坏死性肺炎的临床诊断和治疗研究进展[J]. 医学理论与实践, 2019, 32(14): 2173-2174, 2177.
- [5] 张园园, 戴菱菱, 周云连, 等. 儿童细菌性坏死性肺炎与肺炎支原体坏死性肺炎临床特征及预后比较[J]. 中华儿科杂志, 2019, 57(8): 625-630.
- [6] 吉晓丹, 赵顺英. 肺炎支原体坏死性肺炎和细菌性坏死性肺炎临床特征分析[J]. 临床儿科杂志, 2024, 42(3): 193-197.
- [7] 黎耀文, 林洁琼, 范绮梦, 等. 2023年儿童重症肺炎支原体肺炎所致坏死性肺炎危险因素分析[J/CD]. 新发传染病电子杂志, 2024, 9(1): 1-6.
- [8] 白新风, 徐梅先. 儿童肺炎支原体坏死性肺炎预测指标[J]. 国际呼吸杂志, 2023, 43(9): 1083-1088.
- [9] 杨男, 陈宁, 尚云晓. 儿童坏死性肺炎49例临床分析[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2017, 32(4): 280-283.
- [10] Elmeazawy R, Ayoub D, Morad LM, et al. Role of systemic immune-inflammatory index and systemic inflammatory response index in predicting the diagnosis of necrotizing pneumonia in children[J]. BMC Pediatr, 2024, 24(1): 496.
- [11] 王敏敏, 严永东. 儿童坏死性肺炎诊治进展[J]. 国际儿科学杂志, 2021, 48(8): 529-533.
- [12] 冯馨, 彭韶. 先天性肺囊肿合并感染与坏死性肺炎的早期鉴别[J]. 河南医学研究, 2019, 28(10): 1780-1782.
- [13] Wong KS, Chiu CH, Yeow KM, et al. Necrotizing pneumonitis in children[J]. Eur J Pediatr, 2000, 159(9): 684-688.
- [14] Hoffer FA, Bloom DA, Colin AA, et al. Lung abscess versus necrotizing pneumonia: implications for interventional therapy[J]. Pediatr Radiol, 1999, 29(2): 87-91.
- [15] 张敬华, 德杰, 杨燕英, 等. 老年与青年空洞型肺结核CT征象比较[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2022, 21(7): 496-499.
- [16] 陈兰勤, 殷菊, 姚瑶, 等. 儿童中高危肺栓塞临床特征分析[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2023, 38(12): 905-909.
- [17] 袁媛, 王焕勇, 王爱丽, 等. 肺梗死的CT影像诊断[J]. 临床肺科杂志, 2024, 29(2): 184-189.
- [18] 黎勇, 周毅, 杨弟春, 等. 肺CTPA联合D-二聚体检测对急肺栓塞的诊断研究[J]. 影像科学与光化学, 2022, 40(5): 1221-1225.
- [19] 黄倩, 曾赛珍, 陈玲玲, 等. 36例儿童坏死性肺炎临床特征分析[J]. 中国小儿急救医学, 2023, 30(2): 115-121.
- [20] Ramgopal S, Ivan Y, Medsinghe A, et al. Pediatric Necrotizing Pneumonia: A Case Report and Review of the Literature[J]. Pediatr Emerg Care, 2017, 33(2): 112-115.
- [21] 李伟霞, 王秀芳, 张艳丽, 等. 儿童肺炎支原体坏死性肺炎37例临床诊治分析[J]. 中国小儿急救医学, 2018, 25(9): 712-714.
- [22] 张可, 周建国, 胡兰, 等. 新生儿坏死性肺炎2例报告并文献复习[J]. 临床儿科杂志, 2017, 35(3): 166-169.
- [23] Luo Y, Wang Y. Clinical characteristics of necrotizing pneumonia caused by different pathogens[J]. Infect Drug Resist, 2023, 16: 3777-3786.
- [24] 赵德峰, 王芳, 陈剑, 等. 武汉市健康婴儿鼻咽部肺炎链球菌及流感嗜血杆菌定植状况的调查[J]. 公共卫生与预防医学, 2020, 31(2): 74-77.
- [25] 罗春绸, 蔡惠贞, 蔡梦云, 等. 幼儿园健康学龄前儿童入园前咽部病原体携带状况分析[J]. 社区医学杂志, 2020, 18(15): 1043-1046.
- [26] 全国儿童EB病毒感染协作组, 中华实验和临床病毒学杂志编辑委员会. EB病毒感染实验室诊断及临床应用专家共识[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2018, 32(1): 2-8.
- [27] Oda Y, Okada Y, Katsuda S, et al. Immunohistochemical study on the infection of herpes simplex virus, human cytomegalovirus, and Epstein-Barr virus in secondary diffuse interstitial pneumonia[J]. Hum Pathol, 1994, 25(10): 1057-1062.
- [28] 肖逸, 张凌云, 曾朝阳, 等. 成人EB病毒肺炎合并EB病毒性脑炎一例报告[J]. 中国感染控制杂志, 2022, 21(7): 686-689.
- [29] 安东善, 邸军, 周洪江, 等. EB病毒肺炎一例[J/CD]. 中华肺部疾病杂志(电子版), 2018, 11(5): 624-626.
- [30] Menter T, Schlageter M, Bastian L, et al. Development of an Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorder in a patient treated with azacitidine for chronic myelomonocytic leukaemia[J]. Hematol Oncol, 2014, 32(1): 47-51.
- [31] 何礼贤. 关注成人社区获得性肺炎病原学演变新动态[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2024, 47(6): 576-581.
- [32] Jung J, Seo E, Yoo R N, et al. Clinical significance of viral-bacterial codetection among young children with respiratory tract infections: Findings of RSV, influenza, adenoviral infections[J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(2): e18504.
- [33] 高颂轶, 赵文静, 谢紫阳, 等. 肺炎支原体混合EB病毒感染的临床免疫特征分析[J]. 中国妇幼健康研究, 2022, 33(5): 53-58.
- [34] Masters IB, Isles AF, Grimwood K. Necrotizing pneumonia: an emerging problem in children?[J]. Pneumonia (Nathan), 2017, 9: 11.
- [35] 钱婧, 魏友加, 程毅菁, 等. 儿童坏死性肺炎临床特征及危险因素分析[J]. 北京大学学报(医学版), 2022, 54(3): 541-547.

- [36] RR P, Chandran S, Tan YH, et al. Necrotizing pneumonia requiring prolonged extracorporeal membrane oxygenation: Pushing the boundaries in pediatric ECMO[J]. Clin Case Rep,2022,10(7):e5973.
- [37] Li Y, Yuan T, Yang J, et al. Successful conservative treatment of necrotizing pneumonia in pediatric patients: two case reports[J]. Altern Ther Health Med,2024,30(11):108-113.
- [38] 马晨, 张祎, 李芳, 等. 儿童侵袭性肺炎链球菌病伴坏死性肺炎临床特点, 耐药性和预后不良相关因素分析[J]. 检验医学,2024,39(3):265-271.
- [39] 刘京涛, 张君平. 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染致坏死性肺炎临床特点12例分析[J]. 中国儿童保健杂志,2016,24(12):1319-1322.
- [40] Shiiba R, Sano M, Kogure Y, et al. A case of community-acquired Pantone-Valentine leukocidin-positive methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) necrotizing pneumonia successfully treated with two anti-MRSA drugs[J]. Respir Med Case Rep,2024,49:102023.
- [41] 颜新生, 张丹, 王栋, 等. 疑似肺炎患者BALF样本应用tNGS技术进行病原学诊断的价值研究[J]. 现代检验医学杂志,2023,38(5):12-16.
- (收稿日期: 2024-08-05)
(本文编辑: 孙荣华)

黄庆, 雷俊杰, 潘家龙, 等. 肺炎链球菌与 EB 病毒共感染儿童坏死性肺炎一例并文献复习 [J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志 (电子版), 2024,18(6):377-383.

