

下呼吸道感染患者咽拭子与肺泡灌洗液病原谱的病原靶向二代测序对比研究

武梦[#], 任芳[#], 刘璐, 刘姿杏, 蓝芳艳, 彭智慧, 周梅华, 邓振津^{*}

(广西金城医学检验实验室, 南宁 530007)

摘要: 目的 应用病原靶向二代测序(targeted next-generation sequencing, tNGS)技术, 解析下呼吸道感染(lower respiratory tract infections, LRIs)患者咽拭子与肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)的病原谱特征, 并阐明其检测效能差异。**方法** 采用回顾性队列研究设计, 纳入2022年4月—2025年9月同期送检咽拭子和BALF的1000例LRIs患者, 应用tNGS技术对两类样本进行病原体检测, 其中咽拭子采用上呼吸道检测通道(107种病原体), BALF采用下呼吸道检测通道(225种病原体)。研究队列划分为儿童组与成人组, 重点分析这两类样本病原谱的构成差异。**结果** 咽拭子与BALF的阳性检出率分别为97.4%、99.0%。儿童组($n=843$)中, 咽拭子对流感嗜血杆菌(42.2% vs 28.4%, $P<0.001$)、肺炎链球菌(31.7% vs 28.7%, $P=0.040$)及鲍曼不动杆菌(30.5% vs 2.3%, $P<0.001$)的检出率显著比BALF高, 而BALF则更易检测到鼻病毒(31.2% vs 27.1%, $P=0.006$)、人呼吸道合胞病毒(20.9% vs 17.8%, $P=0.006$)、流感病毒(9.6% vs 7.0%, $P=0.002$)、人副流感病毒(15.3% vs 13.3%, $P=0.019$)、偏肺病毒(8.1% vs 6.1%, $P=0.005$)等RNA病毒, 以及肺炎支原体(38.6% vs 28.6%, $P<0.001$)。成人组($n=157$)中, 咽峡炎链球菌群在咽拭子中的检出率高达82.2% (vs BALF 28.0%, $P<0.001$), 而BALF对铜绿假单胞菌(8.9% vs 3.8%, $P=0.039$)和巨细胞病毒(14.7% vs 2.6%, $P<0.001$)的检测更具优势。耐药基因分析显示, 23S rRNA A2063G 突变位在儿童BALF中检出率达24.1%, 虽高于咽拭子(19.0%)但未达统计学差异($P>0.05$)。此外, tNGS的下呼吸道检测通道在BALF中还额外检出结核分枝杆菌复合群、耶氏肺孢子菌、烟曲霉等31种深部病原体或下呼吸道特异性病原体。**结论** BALF在反映下呼吸道真实病原谱方面优于咽拭子, 尤其对深部感染病原体检测价值显著, 但咽拭子仍然是快速筛查的优先选择。儿童与成人的病原谱差异明显, 提示结果解读需结合年龄因素。tNGS具有高灵敏度与广谱优势, 但仍需关注定植与条件致病菌的判读。

关键词: 下呼吸道感染; 病原靶向二代测序; 病原学诊断; 肺泡灌洗液; 咽拭子

0 引言

下呼吸道感染(lower respiratory tract infections, LRIs)包括肺炎、支气管炎、细支气管炎和气管炎。据报道, LRIs是世界上最常见和最致命的传染病之一, 2021年疾病负担研究数据显示, 全球LRIs发病例数达3.44亿, 死亡人数达218万^[1]。中国疾病预防控制中心的一项11年监测数据显

示, LRIs主要由细菌、病毒、支原体和真菌等多种病原体引起, 临床中以混合型感染较为多见^[2]。病原学诊断是LRIs临床治疗的关键。传统的病原学检测技术包括涂片镜检、微生物培养、免疫学检测、聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)等, 但存在耗时长、灵敏度低或存在“窗口期”等诸多局限, 其中PCR检测虽然快速准确, 但需要对可疑病原体进行病因假设, 且检测范围窄^[3]。因此, 传统检测技术难

[#]武梦和任芳为共同第一作者

第一作者: 武梦, 主管检验师, 主要研究方向为病原微生物宏基因组和多重病原体靶向测序检测等。E-mail: 674334044@qq.com

任芳, 主管检验师, 主要研究方向为病原微生物宏基因组和多重病原体靶向测序检测等。E-mail: 25707667@qq.com

^{*}通信作者: 邓振津, 硕士, 医师, 主要研究方向为病原微生物宏基因组和多重病原体靶向测序检测等。E-mail: dengzf_kingmed@163.com

以同时满足临床早期、快速诊断以及广谱检测的需求。

病原靶向二代测序(targeted next generation sequencing, tNGS)技术通过超多重 PCR 扩增与高通量测序两种技术的结合, 能够对待测样本中几十种至几百种已知病原微生物及其耐药基因进行检测, 具有高灵敏度、实验周期短、检测范围广、测序成本低的优势^[4]。尽管 tNGS 已在 LRIs 病原学诊断中得到广泛应用^[5-6], 但检测效能高度依赖样本类型, 合理选择样本对提升诊断准确性至关重要, 这也成为优化临床病原学检测的关键环节。肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)和咽拭子分别是下呼吸道和上呼吸道采集的常见样本类型, 用于不同场景 LRIs 的病原学检测, 但两者在病原体检出率、种类和临床价值上存在差异。咽拭子的采集简便易行, 适用于门诊和急诊患者的快速筛查, 而肺泡灌洗液采集为侵入性操作, 流程相对复杂, 有严格适应证与禁忌证, 但对于病原学诊断具有更高的准确性^[7]。鉴于两种样本各有优劣且临床应用场景不一, 本研究选取同一患者的肺泡灌洗液和咽拭子样本, 采用 tNGS 进行病原体鉴定, 系统分析两种样本在病原微生物检出谱、检出率等方面的差异, 以此为临床合理选择检测样本、优化下呼吸道感染精准诊疗策略提供参考依据。

1 材料与方法

1.1 材料与试剂

本研究回顾性纳入 2022 年 4 月至 2025 年 9 月期间, 同期送检咽拭子和 BALF 至广西金域医学检验实验室进行 tNGS 检测的 LRIs 患者。纳入标准: (1)临床诊断为 LRIs; (2)同期送检咽拭子和 BALF 行 tNGS 检测; (3)样本采集、保存环节以及质量控制符合 tNGS 的标准。排除标准: (1)关键基本信息(年龄、性别)缺失; (2)非 LRIs 或诊断不明确病例; (3)咽拭子和 BALF 的送检间隔时间超过 72 h。

RM603-C9/96T 病原核酸提取试剂盒(南京诺唯赞生物科技股份有限公司); KS608-50SHXD96 上呼吸道病原体检测试剂盒、KS608-100HXD96 下呼吸道病原体检测试剂盒、KS107-CXR 测序反应通用试剂盒(广州市金圻睿生物科技有限责任公司)。

1.2 仪器与设备

Qsep100 全自动核酸蛋白分析系统(光鼎生物科技股份有限公司); Qubit 4.0 荧光定量仪(美国 Applied Biosystems-赛默飞世尔公司); KM MiniSeqDx-CN 基因测序仪(广州市金圻睿生物科技有限责任公司)。

1.3 方法

1.3.1 样本前处理和核酸提取

取 1.3 mL 咽拭子或 BALF 样本, 加入 13 μ L 外源性内参, 经高速离心(12000 r/min, 5 min)后去除上清液。然后取

500 μ L 样本, 采用磁珠法病原核酸提取试剂盒提取总核酸并纯化。根据样本类型选择检测方案: 咽拭子采用上呼吸道 tNGS 检测通道, 包含 107 种病原体; BALF 采用下呼吸道 tNGS 检测通道, 包含 225 种病原体。其中下呼吸道 225 种病原体检测中涵盖上呼吸道 107 种病原体。实验同时设置阴性和阳性对照监测整个实验流程。

1.3.2 文库构建和测序

采用呼吸道病原体检测试剂盒进行文库构建, 具体流程包括: (1)目标序列富集。以提取的核酸及逆转录 cDNA 为模板, 使用 107/225 种病原体的特异性引物(对应上/下呼吸道通道)进行超多重 PCR 扩增; (2)文库纯化与扩增。通过磁珠纯化 PCR 扩增产物, 随后连接含有独特标识序列的测序接头, 再次 PCR 扩增文库并且磁珠纯化; (3)文库质量评估。使用全自动核酸蛋白分析系统进行片段分析(合格标准为 250~350 bp), 荧光定量仪进行浓度测定(合格标准大于等于 0.5 ng/ μ L)。同时设置无模板对照监测文库构建流程; (4)上机测序。根据测序通量需求进行文库等物质的量浓度混合, 稀释至 1 nmol/L 工作浓度, 取 5 μ L 稀释文库与 5 μ L 新鲜配制的 0.1 mol/L NaOH 溶液混合。短暂涡旋和离心后, 文库在室温下孵育 5 min。随后加载至 tNGS 专用测序试剂盒中并在 Illumina MiniSeq 平台进行单端 100 bp (SE100)测序。

1.3.3 生物信息分析

原始测序数据经 fastp v0.20.1 进行质控处理(去除接头序列、过滤低质量序列), 保留读长 ≥ 60 bp 且 Q30 $>$ 50% (Q30 表示该碱基检测错误的概率为 0.1%)的高质量序列; 随后通过 Bowtie2 v2.4.1 比对至整合 GenBank、RefSeq 及 NCBI NT 数据库构建的病原体参考基因组库; 阳性判定采用标准化比对读长指数(reads per hundred thousand, RPhK), 当特定病原体 RPhK ≥ 10 时判定为阳性。

1.3.4 tNGS 结果解读

数据质量要求: Q30 $\geq 75\%$, 最低原始序列数 ≥ 50 k, 内参扩增标准化序列数 ≥ 200 或目标区域病原标准化序列数 ≥ 3000 。根据使用特定引物进行靶向扩增的实验原则, 以样本中检测到的病原微生物的扩增子覆盖率和标准化读数为主要解读指标。为将微生物归类为潜在病原体, 设定以下标准: (1)细菌(不包括结核分枝杆菌复合群)、真菌和非典型病原体。扩增子覆盖率 $\geq 50\%$ 且标准化读数 ≥ 10 ; (2)病毒。扩增子覆盖率 $\geq 50\%$ 且标准化读数 ≥ 3 ; (3)结核分枝杆菌复合群。标准化读数 ≥ 1 。由临床医学、微生物学和检验医学背景组成的专业技术团队负责分析解读, 经过初审和复审后发布结果。

1.4 数据处理

本研究采用 WPS Office 2026 中内置的统计学模块进行数据分析。计数资料表示为检出频次/例数和百分比(%), 用均数 \pm 标准差表示计量资料符合正态分布或者近似正态

分布。不同病原检出率比较时用 χ^2 检验, 当 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果与分析

2.1 一般情况

研究初期共纳入 1248 例病例, 有 63 例因样本类型不符、158 例因送检间隔超过 72 h、27 例因不符合 tNGS 质控而被排除, 最终确立 1000 例纳入研究队列。人口学特征显示: 男性 628 例(62.8%), 女性 372 例(37.2%), 年龄跨度 30 d~94 岁(中位年龄 47 岁)。本研究重点分析 LRIs 患者上呼吸道(咽拭子)与下呼吸道(BALF)来源样本的病原谱差异。鉴于儿童与成人 LRIs 病原谱存在显著差异, 进一步将队列划分为儿童组(<18 岁, $n=843$)与成人亚组(≥ 18 岁, $n=157$)进行分层分析。其中上呼吸道 tNGS 的阳性检出率是 97.4%, 下呼吸道 tNGS 的阳性检出率是 99.0%。

2.2 基于 tNGS 检测结果的病原体分布分析

2.2.1 儿童组病原体分布特征

儿童组病原体分布数据见图 1, 以下从细菌、病毒、非典型病原体、耐药基因 4 个维度展开具体分析。

(1)细菌。咽拭子以流感嗜血杆菌(42.2%)、肺炎链球菌(31.7%)、鲍曼不动杆菌(30.5%)为优势菌, BALF 则以肺炎链球菌(28.7%)与流感嗜血杆菌(28.4%)为优势菌。其中流感嗜血杆菌($P < 0.001$)、肺炎链球菌($P = 0.040$)、鲍曼不动杆菌($P < 0.001$)、卡他莫拉菌($P < 0.001$)、咽峡炎链球菌群($P < 0.001$)、金黄色葡萄球菌($P = 0.019$)、肺炎克雷伯菌($P < 0.001$)、嗜麦芽窄食单胞菌($P < 0.001$)在咽拭子中检出率显著高于 BALF; 而肺炎支原体($P < 0.001$)、百日咳鲍特菌($P < 0.001$)在 BALF 中检出率显著高于咽拭子。

(2)病毒。鼻病毒检出率在咽拭子和 BALF 中均居首位(27.1% vs 31.2%), 其次为巨细胞病毒(22.1% vs 21.2%)及呼吸道合胞病毒(17.8% vs 20.9%)。其中新型冠状病毒在咽拭子中检出率显著高于 BALF ($P = 0.049$); 而鼻病毒($P = 0.006$)、呼吸道合胞病毒($P = 0.006$)、流感病毒($P = 0.002$)、副流感病毒($P = 0.019$)、偏肺病毒($P = 0.005$)、EB 病毒($P < 0.001$)、博卡病毒 1 型($P < 0.001$)、人类疱疹病毒 7 型($P = 0.002$)、人类疱疹病毒 6 型($P < 0.001$)在 BALF 中检出率显著高于咽拭子。

(3)非典型病原体。肺炎支原体检出率在咽拭子和 BALF 中均为最高(28.6% vs 38.6%), 其在 BALF 中检出率显著高于咽拭子($P < 0.001$)。肺炎衣原体、沙眼衣原体、细小豚原体的检出率均小于 1%。

(4)耐药基因。共检出 5 类大环内酯耐药突变, 其中 23S rRNA A2063G 突变检出率在咽拭子和 BALF 中均为最高(19.0% vs 24.1%), 只有 BALF 检出 1 例 C2617G 突变。

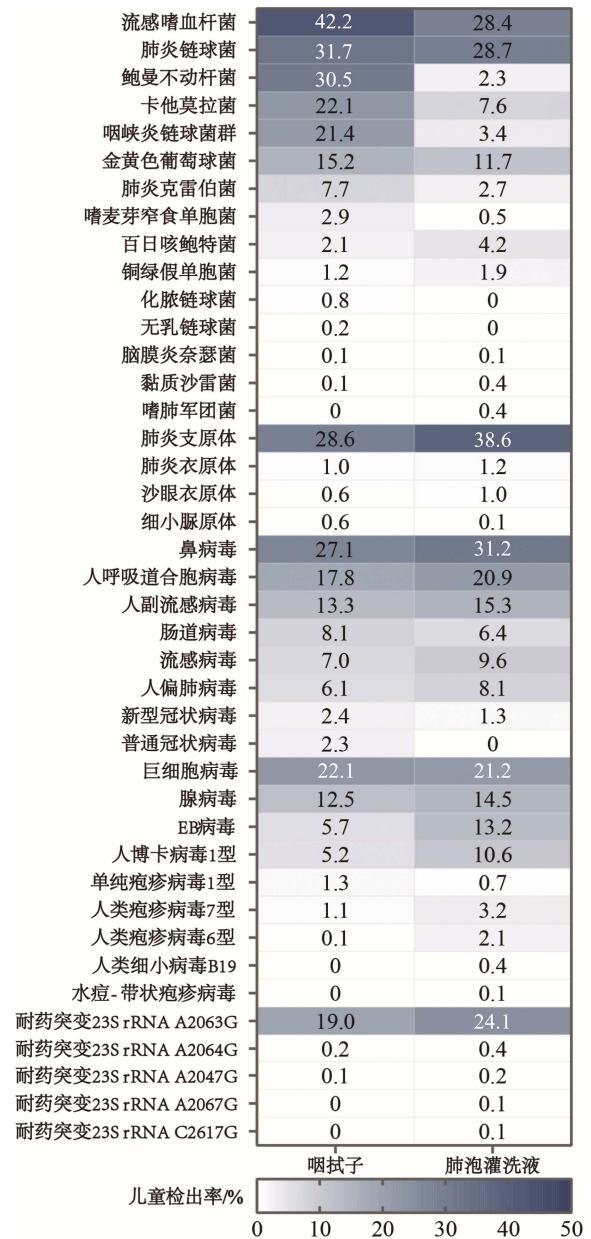


图 1 儿童组病原体分布

2.2.2 成人组病原体分布特征

成人组病原体分布数据见图 2, 以下从细菌、病毒、非典型病原体、耐药基因 4 个维度展开具体分析。

(1)细菌。咽峡炎链球菌群在咽拭子中的检出率高达 82.2%, 在 BALF 中为 28.0%, 均居首位; 鲍曼不动杆菌在咽拭子中检出率为 35.7%, 而 BALF 中只有 7.0%; 其次为流感嗜血杆菌(21.0% vs 21.7%)和肺炎克雷伯菌(16.6% vs 14.7%)。其中咽峡炎链球菌群($P < 0.001$)、鲍曼不动杆菌($P < 0.001$)在咽拭子中检出率显著高于 BALF (82.2% vs 28.0%、35.7% vs 7.0%); 而铜绿假单胞菌在 BALF 中检出率显著高于咽拭子(8.9% vs 3.8%, $P = 0.039$)。

(2)病毒。EB 病毒在咽拭子和 BALF 中均占主导(30.6% vs 39.5%), 其次为单纯疱疹病毒 1 型(12.1 vs 7.0%)

和鼻病毒(5.7% vs 6.4%)。其中巨细胞病毒在 BALF 中的检出率达 14.7%, 显著高于咽拭子的 2.6% ($P<0.001$)。

(3)非典型病原体。肺炎支原体检出率在咽拭子和 BALF 中均为最高(3.8% vs 6.4%)。只有 BALF 检出 1 例鸚鵡热衣原体。

(4)耐药基因。仅 BALF 检出 2 例 23S rRNA A2063G 大环内酯耐药突变。



图2 成人组病原体分布

2.3 仅下呼吸道通道 tNGS 检出的病原体分布

除 107 种共检病原体外, 采用下呼吸道 tNGS 检测的 BALF 样本中, 在儿童组和成人组中分别额外检出 30 种、

31 种下呼吸道特异性病原体, 均未在咽拭子中检出。儿童组检出病原体以细菌多样性为特征, 涵盖惠普尔养障体、大肠埃希菌、阴沟肠杆菌复合群等 18 种条件致病菌或侵袭性细菌, 同时检出 11 种真菌(包括耶氏肺孢子菌、烟曲霉等)及人多瘤病毒; 耐药基因方面发现 *mecA*(耐甲氧西林葡萄球菌耐药基因)和 *blaNDM*(碳青霉烯酶基因)。成人组则以慢性感染病原体为主, 包括 16 种细菌(如结核分枝杆菌复合群、诺卡菌属、纹带棒杆菌)及 15 种真菌(含烟曲霉、新型隐球菌、马尔尼菲篮状菌), 耐药基因仅检出 *mecA*。值得注意的是, 结核分枝杆菌复合群、新型隐球菌、马尔尼菲篮状菌等均为具有重要临床意义的下呼吸道病原体, 这一结果充分凸显下呼吸道样本检测对深部感染病原体的独特诊断价值。

3 讨论与结论

本研究通过大量样本队列分析, 揭示了咽拭子与 BALF 在 LRIs 病原谱检测中的显著差异。从解剖学角度分析, BALF 直接来源于 LRIs 灶, 可有效规避上呼吸道定植菌干扰, 而咽拭子因采集部位位于口咽部, 易受口腔菌群污染。这种解剖位置的差异直接导致两类样本的病原谱特征呈现显著分化。

在细菌检测方面, 儿童组中咽拭子对流感嗜血杆菌、咽峡炎链球菌群、卡他莫拉菌等上呼吸道常见定植菌的检出率较 BALF 显著更高, 提示其检测结果更多反映口咽部菌群定植状态, 而非下呼吸道的真实感染。此外, 咽拭子对肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌、肺炎克雷伯菌等条件致病菌的检出率较 BALF 也显著偏高。这一发现与王小军等^[8]的研究结论相似, 其报道鼻咽拭子中肺炎链球菌检出率较 BALF 高 1.74 倍。咽拭子采样时易受口咽部固有菌群污染, 部分条件致病菌本身可在上呼吸道定植, 且可能存在只引起上呼吸道感染, 而未发展为 LRIs 的情况。值得注意的是, 鲍曼不动杆菌在儿童组咽拭子中的检出率高达 30.5%, 而 BALF 中仅 2.3%; 成人组咽拭子中亦高达 35.7%, 但 BALF 中仅 7.0%。咽拭子 tNGS 鲍曼不动杆菌的高检出率, 并非因为它是上呼吸道的常见定植菌, 而是由于 tNGS 技术本身的高度敏感性, 以及难以避免的环境污染和患者其他部位定植菌的干扰。提示上呼吸道样本可能高估细菌的感染风险。临床实践中需特别注意, 当咽拭子检测到细菌时, 应结合患者症状、体征及影像学特征等临床信息综合判断, 避免将定植或上呼吸道感染误判为 LRIs 导致抗菌药物滥用。相反, 成人组 BALF 对铜绿假单胞菌等常见下呼吸道病原体的检出优势, 提示当咽拭子检测为阴性时仍不能排除细菌感染的可能。以上分析也印证了以往共识观点, 即不推荐咽拭子作为细菌性感染诊断依据的结论^[9]。

病毒检测差异在儿童组尤为显著, BALF 对鼻病毒、呼吸道合胞病毒、流感病毒、副流感病毒、偏肺病毒等 RNA 病毒以及博卡病毒 1 型有检出优势, 这种现象可能源于 3 方

面的原因: (1)下呼吸道样本中病毒载量更高; (2)病毒感染导致黏膜屏障功能减弱、免疫功能异常、气道分泌物增多与排出障碍、气道高反应, 从而延长病毒在下呼吸道的滞留时间; (3)支气管镜灌洗过程对深部感染灶的充分采样^[10-13]。而咽拭子中新型冠状病毒检出率更高, 可能反映其在上呼吸道复制活跃期的特征。在成人组中, 只有巨细胞病毒在 BALF 的检出率比咽拭子更高, 其他病毒均未在两类样本之间呈现检测差异。这种相对均一的分布模式源于成人免疫系统更成熟, 屏障功能更完善, 病毒扩散受限, 上下呼吸道病毒载量差异缩小^[14-15]。这种年龄相关的病毒检测差异提示, RNA 病毒感染在儿童中更常见^[2]。

非典型病原体方面, 儿童组以肺炎支原体为主要非典型病原体, BALF 检出率(38.6%)显著高于咽拭子(28.6%), $P < 0.001$ 。肺炎衣原体、沙眼衣原体及细小豚原体检出率均低于 1%, 提示肺炎支原体为儿童呼吸道感染的重要病原, 且 BALF 检测敏感性更高。成人组非典型病原体总体检出率较低, 仍以肺炎支原体为主, 咽拭子和 BALF 检出率分别为 3.8%和 6.4%, 仅在 BALF 中检出 1 例鹦鹉热衣原体, 表明成人肺炎支原体感染远少于儿童, 且深部呼吸道标本更利于少见病原体的检出。

耐药基因检测方面, 儿童组 BALF 中 23S rRNA A2063G 突变检出率显著高于咽拭子, 其与下呼吸道肺炎支原体检出率更高相关。但当前 tNGS 耐药检测仍局限于已知突变位点, 无法完全替代表型药敏试验^[16]。在深部感染病原体检测方面, BALF 展现出不可替代的优势。本研究数据显示, 下呼吸道通道额外检出的 31 种病原体中, 结核分枝杆菌复合群、耶氏肺孢子菌等均为传统检测方法易漏诊的病原体。此外, BALF 对烟曲霉、新型隐球菌、马尔尼菲篮状菌等侵袭性真菌的检出, 为 LRIs 的精准治疗提供了关键依据。

然而, 本研究存在以下局限性: (1)检测通道差异(上呼吸道 107 种 vs 下呼吸道 225 种)导致部分病原体无法进行检出率对比; (2)定植菌、条件致病菌的临床意义需谨慎解读, 检出不代表引起感染; (3)本研究采用回顾性设计, 仅纳入同期送检两种样本的病例, 可能遗漏无法耐受支气管镜检查的重症病例。此外, 成人组样本量较小, 可能影响亚组的结果分析。

本研究证实, BALF 因可规避上呼吸道定植菌与环境污染干扰, 在揭示 LRIs 真实病原谱方面显著优于咽拭子, 对细菌、RNA 病毒及深部感染病原体检测更具临床价值。咽拭子则易高估细菌感染风险, 不宜单独作为细菌性 LRIs 的确诊依据, 仅对部分在上呼吸道复制活跃的病毒具有筛查意义。但咽拭子凭借其采样便捷、无创性特点, 仍可作为快速筛查的首选方案。儿童与成人病原谱差异显著, 儿童下呼吸道更易富集病毒及肺炎支原体, 而成人则以条件致病菌和潜伏病毒为主。临床可根据患者耐受性分层选择样本, 以咽拭子作为儿童、轻症及无法耐受支气管镜患者

的快速无创初筛手段, 以 BALF 作为重症、疑难病例的确诊依据, 结合临床信息综合判读 tNGS 结果, 平衡检测精度与临床可及性。未来可开展大样本前瞻性研究, 建立定植菌与致病菌的精准区分标准, 优化 tNGS 耐药检测体系, 并探索更适宜危重患者的替代标本检测方案, 进一步提升下呼吸道感染病原学诊断的规范化与精准化水平。

参考文献

- [1] BENDER, RG, SIROTA, SB, SWETSCHINSKI, *et al.* Global, regional, and national incidence and mortality burden of Non-COVID-19 lower respiratory infections and aetiologies, 1990—2021: A systematic analysis from the global burden of disease study 2021 [J]. *The Lancet Infect Diseases*, 2024, 24(9): 974-1002.
- [2] JIE ZL, YANG HZ, LI LR, *et al.* Etiological and epidemiological features of acute respiratory infections in China [J]. *Nature Communications*, 2021, 12(1): 5026.
- [3] 谢正德, 邓继岩, 任丽丽, 等. 儿童呼吸道感染病原体核酸检测专家共识[J]. *中华实用儿科临床杂志* 2022(37): 321-332.
- [4] 中国医疗保健国际交流促进会临床微生物学分会. 靶向高通量测序在感染性疾病中应用与实践专家共识[J]. *中华医学杂志*, 2024(104): 4375-4383.
- [5] DENG ZF, LI CH, WANG YJ, *et al.* Targeted next-generation sequencing for pulmonary infection diagnosis in patients unsuitable for bronchoalveolar lavage [J]. *Frontiers in Medicine*, 2023(10): 1321515.
- [6] LI S, TONG J, LIU Y, *et al.* Targeted next generation sequencing is comparable with metagenomic next generation sequencing in adults with pneumonia for pathogenic microorganism detection [J]. *The Journal of Infection*, 2022(85): e127-e129.
- [7] 中华医学会呼吸病学分会. 肺部感染性疾病支气管肺泡灌洗病原体检测中国专家共识(2017 年版)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2017(40): 578-583.
- [8] 王小军, 王海晶. 下呼吸道感染患者支气管肺泡灌洗液和鼻咽拭子病原菌鉴定的比较研究[J]. *内科急危重症杂志*, 2022(28): 42-45, 53.
- [9] 中华人民共和国国家健康委员会, 国家中医药局. 儿童社区获得性肺炎诊疗规范(2019 年版)[J]. *中华临床感染病杂志*, 2019(12): 6-13.
- [10] 朱文瑜, 卢根. 病毒类型和载量与儿童病毒性肺炎严重程度相关性的研究进展[J]. *国际儿科学杂志* 2024(51): 43-48.
- [11] JANAS PP, ROZARIO C, LUCAS CD, *et al.* The long reach of influenza and other respiratory viruses: From acute epithelial injury to post-viral lung disease [J]. *Clinical Microbiology Reviews*, 2025, e0024324. DOI: 10.1128/CMR.00243-24
- [12] 丁卫民. 重视支气管镜技术在肺部感染性疾病诊断中的应用[J]. *新发传染病电子杂志*, 2025(10): 13-18.
- [13] CLEMENTI N, GHOSH S, DE SANTIS, *et al.* Viral respiratory pathogens and lung injury [J]. *Clinical Microbiology Reviews*, 2021. DOI: 10.1128/CMR.00103-20
- [14] DEOL P, MIURA TA. Respiratory viral coinfections: Interactions, mechanisms and clinical implications [J]. *Nature Reviews Microbiology*, 2025, 23(12): 1-14.
- [15] RUSSELL CD, UNGER SA, WALTON M, *et al.* The human immune response to respiratory syncytial virus infection [J]. *Clinical Microbiology Reviews*, 2017, 30(2): 481-502.
- [16] HE MY, XIE JF, RUI P. Clinical efficacy of macrolide antibiotics in mycoplasma pneumoniae pneumonia carrying a macrolide-resistant mutation in the 23 S rRNA gene in pediatric patients [J]. *BMC Infectious Diseases*, 2024, 24(1): 758.