中国比较医学杂志
Chinese Journal of Comparative Medicine
ISSN 1671-7856,CN 11-4822/R

《中国比较医学杂志》网络首发论文

题目：流感病毒与细菌共感染的致病机制与治疗策略研究进展
作者：徐文涛，王雪峰，杨建树
收稿日期：2026-06-02
网络首发日期：2026-10-16
引用格式：徐文涛，王雪峰，杨建树．流感病毒与细菌共感染的致病机制与治疗策略研究进展[J/OL]．中国比较医学杂志.
https://link.cnki.net/urlid/11.4822.R.20261015.1724.004

网络首发：在编辑部工作流程中，稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定，且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式（包括网络呈现版式）排版后的稿件，可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定；学术研究成果具有创新性、科学性和先进性，符合编辑部对刊文的录用要求，不存在学术不端行为及其他侵权行为；稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准，正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性，录用定稿一经发布，不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容，只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

出版确认：纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊（光盘版）》电子杂志社有限公司签约，在《中国学术期刊（网络版）》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版，以单篇或整期出版形式，在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊（网络版）》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物（ISSN 2096-4188，CN 11-6037/Z），所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

流感病毒与细菌共感染的致病机制与治疗策略研究进展

徐文涛[1]，王雪峰[2]✉，杨建树[1]

（1.辽宁中医药大学，沈阳 110847；2.辽宁中医药大学附属医院，沈阳 110032）

*通信作者 王雪峰（1957—），女，主任医师，博士，研究方向：中医药防治儿童感染性疾病。E-mail：lnzywxf@163.com

摘要 流感病毒与细菌共感染是流感重症化和死亡的重要原因，其核心病理基础是病毒感染后呼吸道防御功能受损及宿主抗菌免疫失衡。流感病毒可通过破坏上皮屏障、削弱黏液-纤毛清除功能、促进细菌黏附定植及抑制免疫细胞抗菌效应等途径增加继发细菌感染风险。细菌感染进一步激活炎症反应，加重肺部炎症和组织损伤。目前，流感病毒与细菌共感染的早期识别、精准治疗及炎症损伤控制仍存在一定困难。本文系统综述了流感病毒与细菌共感染的流行病学特征、主要病原谱、致病机制及治疗策略，以期为共感染的临床防治和相关机制研究提供参考。

关键词 流感病毒；细菌；共感染；致病机制；治疗策略；研究进展

Advances in the pathogenic mechanisms and treatment strategies for influenza virus-bacterial co-infection

XU Wentao[1], WANG Xuefeng[2]✉, YANG Jianshu [1]

(1. Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110847, China. 2. The Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032)

Abstract Bacterial co-infection is an important contributor to severe influenza and influenza-related mortality. Its pathogenesis is primarily driven by impairment of respiratory defense mechanisms and dysregulation of host antibacterial immunity following influenza virus infection. Influenza viruses can increase the risk of secondary bacterial infection by disrupting the epithelial barrier, weakening mucociliary clearance, promoting bacterial adhesion and colonization, and suppressing the antibacterial functions of immune cells. Subsequent bacterial infection further activates inflammatory responses, thereby aggravating pulmonary inflammation and tissue injury. Early identification, precise treatment, and effective control of inflammation-mediated injury in influenza virus–bacterial co-infection remain major clinical challenges. This review systematically summarizes the epidemiological characteristics, major bacterial pathogens, pathogenic mechanisms, and therapeutic strategies of influenza virus–bacterial co-infection, with the aim of informing clinical prevention and treatment, and future mechanistic research.

Key words influenza virus; bacteria; co-infection; pathogenic mechanism; therapeutic strategy; Research progress

呼吸道感染是全球重要的公共卫生问题，其中流感病毒与细菌感染是引起急性呼吸道感染和重症肺炎的重要因素，尤其多见于老年人、儿童及免疫功能缺陷者等高危人群[1,2]。随着流感疫苗、抗病毒药物及抗菌药物的应用，流感及其相关继发感染的防治方法不断丰富。但流感病毒与细菌共感染的发生率、疾病严重程度及临床预后，在不同流感毒株、细菌病原体以及具有不同基础健康状态的患者群体间存在显著异质性[3]。与单一流感病毒或细菌感染相比，流感病毒与细菌共感染会产生协同致病效应，显著提升肺炎发生率、重症率与死亡风险[4]。细菌感染可与流感病毒感染同时发生，也可在流感病毒感染后出现。前者常表现为病毒与细菌感染并存，病情进展较快；后者多发生于流感病程中后期或恢复早期，此时宿主呼吸道局部防御能力下降，细菌更易定植、扩增并诱发肺部感染[5]。

目前，有关流感病毒感染和细菌感染的研究已涵盖流行病学、病原学、免疫机制及治疗策略等多

收稿日期：2026-06-02
基金项目：国家自然科学基金（82374521）。
作者简介：徐文涛（1996—），男，在读博士研究生，研究方向：中医药防治儿童感染性疾病。E-mail：1140686330@qq.com
网络首发时间：2026-10-16 09:40:32 网络首发地址：https://link.cnki.net/urlid/11.4822.R.20261015.1724.004

个领域，但相关内容较为分散。明确共感染的发生模式、主要病原体及其致病机制，有助于指导抗病毒药物与抗菌药物的联合使用，并为重症流感患者的早期识别及综合干预提供依据[6]。本文旨在阐述流感病毒与细菌共感染的流行病学特征、主要病原谱、致病机制及治疗策略，以期为共感染的临床防治和相关研究提供理论依据。

1 流感病毒与细菌共感染的流行病学特征及细菌谱

1.1 流行病学特征

流感病毒感染是全球高发的急性呼吸道传染病，具有显著季节性流行特征，在特定条件下易引发大范围暴发与流行。据世界卫生组织统计数据显示，季节性流感每年可造成全球约 10 亿人次感染，其中重症感染病例达 300 万～500 万例，因呼吸系统损伤引发的死亡人数为 29 万~65 万例[7]。我国 2009~2019 年流行病学数据表明，流感病毒是主要的呼吸道病毒，在 31 个省份的急性呼吸道感染患者中流感病毒检出率达 28.5%[8]。

细菌共感染或继发性细菌感染是流感重症化及死亡的主要并发症之一。1918 年全球流感大流行波及范围极广，全球约四分之一人口被感染，累计死亡人数高达 5000 万。对死亡病例进行病原学培养，高达 92.7%的肺组织中可检出至少一种致病菌，提示继发性细菌感染是流感相关死亡进程中的关键驱动因素[9]。与单纯流感病毒感染相比，合并细菌感染的流感患者会显著增加 ICU 转入率、机械通气使用率及医疗费用[4,10]，且死亡风险提高 2.6~3.4 倍[11]。

流感合并细菌共感染及并发症的风险具有明显人群差异，老人、儿童及免疫异常人群均为患病及重症并发症的高危群体[1]。研究表明，5 岁以下儿童共感染风险更高，并更常见于合并基础疾病患者[12]。一项流感住院成人患者回顾性队列研究表明，继发性细菌感染是流感住院患者院内死亡的主要直接危险因素，且年龄 65 岁以上是其独立危险因素[13]。

1.2 共感染的发生模式

流感病毒与细菌共感染并非单一过程，根据其时序特征可分为同步感染、流感后继发细菌感染及细菌感染基础上合并流感病毒感染。同步感染即两类病原体共同暴露、共同传播或短时间内相继感染所致，常表现为炎症反应更强、病情进展更快及预后较差[2]。细菌感染基础上合并流感病毒感染，虽然相对少见，但同样可能加重呼吸道损伤和炎症反应。研究发现，肺炎链球菌感染后再感染 H1N1 流感病毒，可促使定植菌向下呼吸道迁移[14]。流感病毒感染后继发细菌感染最为常见，也是目前研究较多的发生模式。流感病毒可导致呼吸道屏障损伤和宿主抗菌免疫防御受损，为机会致病菌的侵袭创造条件[15]。进一步研究发现，流感病毒感染后 1 周是继发性细菌性肺炎的高易感阶段。此时呼吸道上皮损伤尚未修复，流感病毒感染会抑制巨噬细胞、中性粒细胞的杀菌能力，促进细菌黏附、侵袭和扩增[5]。

1.3 主要细菌谱

流感病毒合并细菌共感染涉及病原谱范围较广，包括肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌、流感嗜血杆菌、化脓性链球菌、铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌和鲍曼不动杆菌等。肺炎链球菌和金黄色葡萄球菌为流感继发细菌感染最主要的致病菌。一项纳入 48 259 例流感住院患者的 Meta 分析发现，细菌合并感染 5 391 例，细菌感染率为 11.2%，其中肺炎链球菌占 30.7%，金黄色葡萄球菌占 30.4%，流感嗜血杆菌占 7.1%，铜绿假单胞菌占 5.9%，上述 4 类病原体约占全部细菌感染病例的 75%[11]。

2 流感病毒与细菌共感染的致病机制

流感病毒与细菌共感染并非两类病原体作用的简单叠加，而是呼吸道屏障受损、细菌黏附定植增强、宿主抗菌免疫抑制及炎症反应失控等多环节相互作用的结果。流感病毒可破坏上皮及黏液-纤毛清除功能，并促进细菌黏附；细菌感染则进一步激活模式识别受体、补体及炎症性细胞死亡通路，最终放大肺部炎症并加重组织损伤，其主要机制见图 1。

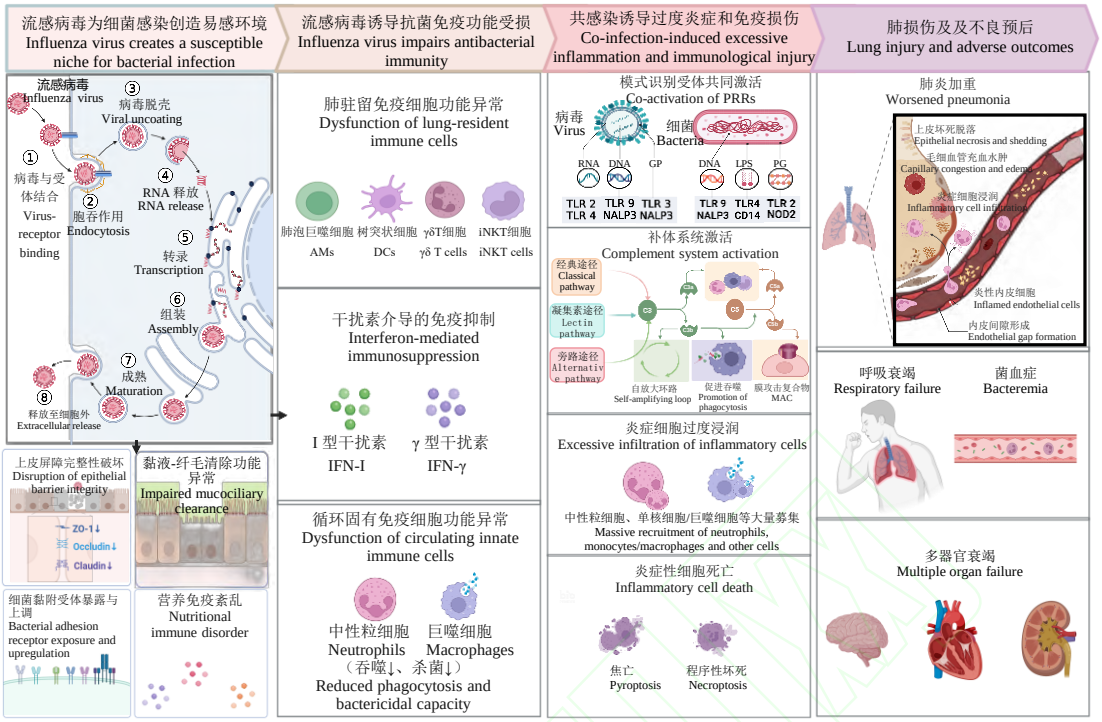

图 1 流感病毒与细菌共感染的主要致病机制
Figure 1 Main pathogenic mechanisms of influenza virus-bacterial co-infection

2.1 流感病毒为细菌感染创造易感环境

2.1.1 呼吸道上皮屏障完整性破坏

呼吸道上皮是抵御病毒和细菌入侵的第一道防线，由纤毛细胞、基底细胞、杯状细胞及神经内分泌细胞等共同构成。其防御作用不仅依赖完整的上皮细胞层，还依赖细胞间连接结构，包括紧密连接、黏附连接、缝隙连接和桥粒等。这些结构可维持气道上皮形态完整与屏障功能稳定，有效阻隔外源病原体侵入体内[16]。

流感病毒感染后，可直接损伤气道和肺泡上皮细胞，导致细胞坏死、脱落和屏障通透性增加，从而削弱呼吸道对细菌的阻隔作用[17]。流感病毒还可通过影响上皮细胞间连接结构进一步削弱屏障功能，流感病毒可下调闭锁小带蛋白-1（zonula occludens-1，ZO-1）、闭合蛋白（occludin）等紧密连接蛋白表达，破坏细胞间紧密连接稳态，使上皮屏障通透性增加，细菌更容易穿越上皮层进入下呼吸道及肺泡区域[18]。在流感病毒与细菌共感染时，屏障破坏还可被炎症信号进一步放大。研究发现，共感染可激活 TNF-α/NF-κB 相关炎症通路，一方面下调紧密连接蛋白 ZO-1 的表达，另一方面诱导细胞骨架重塑，使 ZO-1 从细胞间连接区域异常转位至胞质，进一步削弱细胞间连接稳定性并破坏屏障完整性[19]。

2.1.2 黏液-纤毛清除功能异常

黏液-纤毛清除系统是呼吸道重要的功能性防御屏障。正常情况下，杯状细胞和分泌细胞产生的黏液可捕获细菌、病毒及颗粒物，纤毛上皮细胞通过协调摆动将其排出呼吸道，从而限制病原体在下呼吸道滞留和定植[16]。流感病毒感染后可直接作用于气道上皮细胞，诱导纤毛细胞凋亡、脱落和纤毛减少，破坏黏液-纤毛清除的结构基础[20]。同时，流感病毒还可抑制纤毛运动，降低气管黏液-纤毛运输效率，削弱对肺炎链球菌等致病菌的早期清除能力，导致气道细菌载量增加[21]。研究发现，流感病毒可下调纤毛上皮细胞中特异表达的 E3 泛素连接酶 MARCH10，而 MARCH10 缺失可降低支气管上皮细胞纤毛摆动频率，减少纤毛动力蛋白 DNAI1 并上调促炎因子白细胞介素（interleukin，IL）-1β 表达，进而加重气道炎症及病毒感染程度[22]。

2.1.3 细菌黏附受体暴露与上调

细菌黏附是流感病毒与细菌共感染发生的重要起始环节。流感病毒感染后，神经氨酸酶可裂解气道上皮细胞及黏液糖蛋白表面的唾液酸残基，破坏唾液酸化的黏蛋白，并暴露宿主细胞表面可被肺炎链球菌等细菌识别的隐蔽黏附受体，从而增强细菌对气道上皮的黏附与定植能力，促进继发细菌感染的发生[23]。研究表明，流感病毒神经氨酸酶可增强肺炎链球菌对呼吸道上皮细胞的黏附能力，而神经氨酸酶抑制剂能够有效削弱流感病毒与肺炎链球菌的协同致病效应[24]。

除暴露黏附位点外，流感病毒感染可上调多种细菌黏附受体或黏附相关分子表达，如血小板活化因子受体（platelet-activating factor receptor, PAFr）、细胞间黏附分子-1（intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1）、癌胚抗原相关细胞黏附分子-1（carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule-1，CEACAM-1）、分化簇 47（cluster of differentiation 47，CD47）、糖蛋白 96（glycoprotein 96，GP96）与纤维连接蛋白等。流感病毒感染后 PAFr 表达升高，肺炎链球菌及流感嗜血杆菌表面的磷酸胆碱结构可与 PAFr 结合，促进细菌黏附和侵袭[25]；ICAM-1 和 CEACAM-1 等分子表达上调可为非分型流感嗜血杆菌等病原体提供黏附位点[26,27]；流感病毒感染会上调气道纤毛上皮细胞的 CD47 表达，并使其在细胞顶端暴露，可作为金黄色葡萄球菌的黏附位点，与细菌纤维连接蛋白结合蛋白互作，进而增强细菌对气道上皮的黏附作用[28]；GP96 异常暴露于肺泡上皮细胞表面后，可被肺炎链球菌黏附蛋白（*Streptococcus pneumoniae* adhesin，Ali）A/AliB 蛋白识别并结合，促进流感后肺炎链球菌定植[29]。

2.1.4 营养免疫紊乱

营养免疫是宿主限制病原体获取必需营养物质，从而抑制其生长繁殖的重要防御机制。其中，铁、脂质、糖类和蛋白质等营养底物对肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌等呼吸道细菌的生长增殖具有重要作用[30]。正常情况下，宿主可调控并限制呼吸道内营养物质的供给，有效抑制细菌的定植与快速扩增。

流感病毒感染后，呼吸道局部营养环境发生改变，细菌可利用底物增多。铁是多种细菌生长和毒力发挥所必需的关键元素。LCN2 是一种重要的铁限制蛋白，可通过结合细菌铁载体减少细菌对铁的获取。研究发现，在流感病毒继发金黄色葡萄球菌感染模型中，既往流感病毒感染可抑制 Th17 相关抗菌反应，削弱继发细菌感染诱导的 LCN2 等抗菌肽表达，使局部游离铁增加，有利于细菌存活和增殖。而补充外源 LCN2 可降低游离铁水平并促进细菌清除[31]。流感病毒神经氨酸酶可裂解宿主细胞表面糖蛋白末端的唾液酸残基，释放宿主来源的唾液酸化底物，肺炎链球菌可利用这些糖类作为营养来源，从而促进其定植和扩增[32]。流感病毒感染还可诱导宿主细胞代谢重编程，扰乱脂肪酸、胆固醇、磷脂和糖脂等代谢通路，这种代谢紊乱本身主要为病毒复制提供支持[33]。但在上皮屏障破坏及毛细血管渗漏背景下，局部组织损伤、细胞裂解和血管通透性增加可进一步释放蛋白质、脂质及其他代谢产物，为细菌定植后的快速扩增创造条件[34]。

2.2 流感病毒诱导抗菌免疫功能受损

2.2.1 肺驻留免疫细胞功能异常

肺泡巨噬细胞（alveolar macrophages，AMs）是肺泡腔内最重要的驻留免疫细胞，主要承担免疫监视、吞噬细菌、清除细胞碎片和维持肺泡稳态等功能。AMs 可识别细菌及其相关分子，并通过吞噬作用限制细菌早期增殖，避免过度炎症反应[35]。AMs 是细菌进入肺泡后的第一道细胞防线，流感病毒感染可诱导 AMs 凋亡，使 AMs 数量锐减，导致肺泡腔内早期免疫监视和细菌清除能力下降，使肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌等病原体更易存活和扩增[36]。同时，流感病毒可削弱 AMs 的迁移能力，AMs 清除细菌需要在肺泡表面移动并主动接触细菌才能完成有效吞噬，而非被动等待细菌接触[37]。流感感染诱导的干扰素-γ（interferon-γ，IFN-γ）高表达可激活 p38 MAPK 信号通路，直接抑制 AMs 的迁移能力，降低早期细菌捕获效率[38]。流感病毒还可下调 AMs 表面的细菌识别和吞噬受体。巨噬细胞受体胶原结构（macrophage receptor with collagenous structure，MARCO）与分化簇 36（cluster of differentiation 36，CD36）均为 AMs 表面重要的清道夫受体，MARCO 参与巨噬细胞识别

革兰阳性菌和革兰阴性菌，介导非调理素依赖性吞噬，CD36 既参与细菌吞噬，也参与炎症信号调节[39]。IFN-γ 等免疫调节信号可降低 MARCO、CD36 等吞噬相关受体表达，使 AMs 对细菌的识别、结合和吞噬能力下降[38]。即使细菌被 AMs 吞噬，胞内杀菌过程也可能受阻。流感病毒诱导的免疫调节信号可使 AMs 处于功能低反应状态，AMs 内活性氧（reactive oxygen species，ROS）水平下降，NADPH 氧化酶（NADPH oxidase，NOX）依赖的氧化应激受抑制，从而削弱吞噬细胞对细菌的胞内杀灭能力，导致细菌在肺部持续存活和扩增[40]。与此同时，流感病毒感染可引起肠道菌群紊乱和短链脂肪酸减少，而短链脂肪酸有助于增强 AMs 吞噬功能，其减少可进一步削弱巨噬细胞介导的抗菌防御[41]。

除 AMs 外，γδ T 细胞、iNKT 细胞和树突状细胞（dendritic cells，DCs）等肺驻留免疫细胞也参与流感病毒与细菌共感染过程中的免疫调控。γδ T 细胞是肺部黏膜免疫的重要组成部分，约占常驻肺淋巴细胞的 8%~20%[42]。γδ T 细胞是感染早期 IL-17A 的重要来源，IL-17A 可通过上调 CXCL1、CXCL2 等趋化因子表达，促进中性粒细胞向感染部位募集[43]；IL-17A 还可增强气道上皮抗菌肽分泌，并参与维持呼吸道黏膜屏障完整性，从而发挥抗菌防御作用[44]。流感病毒感染可诱导 IL-27 表达升高，抑制 γδ T 细胞分泌 IL-17A，导致中性粒细胞募集不足、上皮抗菌反应减弱及黏膜屏障防御下降，增加细菌感染风险[45]。iNKT 细胞约占肺常驻淋巴细胞的 2%~5%[46]。在肺炎链球菌感染早期，iNKT 细胞被激活后可快速产生 IFN-γ 和 IL-17A，限制细菌在肺部增殖和播散[47]。流感病毒感染诱导 IL-10 等炎症因子高表达，可抑制 iNKT 细胞活化，使其 IFN-γ 和 IL-17A 产生减少，从而削弱机体对继发性肺炎链球菌感染的防御能力[48]。肺部 DCs 包括 cDC1、cDC2 和 pDC 等亚群，具有抗原提呈的功能，并可分泌免疫原性细胞因子，是连接固有免疫与适应性免疫的“桥梁”。流感病毒感染可促进 TGF-β 分泌，诱导调节性 T 细胞（regulatory T cells，Tregs）细胞分化，使 DCs 处于免疫功能抑制状态，表现为 Blimp1 表达升高、IRF4 表达降低，抗原提呈能力和免疫原性细胞因子分泌下降，从而削弱 $CD4^+$T 细胞活化和后续适应性免疫应答[49]。此外，流感病毒还可降低骨髓和外周血中 Flt3-L 表达水平，抑制 cDC 前体细胞生成，使肺部 cDC1 和 cDC2 补充受限，抑制肺部抗原提呈功能，进一步削弱机体后续适应性免疫应答[50]。

2.2.2 干扰素介导的免疫抑制

干扰素是流感病毒感染后免疫反应的核心介质，在继发性细菌感染阶段，持续或过强的干扰素信号可导致抗病毒反应与抗菌防御失衡。I型干扰素（type I interferons，IFN-I）主要包括干扰素-α（interferon-α，IFN-α）和干扰素-β（interferon-β，IFN-β），可由 AMs、DCs 及流感病毒感染的呼吸道上皮细胞产生。流感病毒感染早期，IFN-I 可通过结合免疫细胞表面 IFN-I 受体启动下游信号级联反应，有效抑制流感病毒复制[19]。一方面，IFN-I 可降低巨噬细胞分泌的角化细胞源性细胞因子(keratinocyte-derived cytokine, KC)、巨噬细胞炎性蛋白 2（macrophage inflammatory protein-2, MIP-2）等中性粒细胞趋化因子表达，中性粒细胞募集受阻[51]；另一方面，IFN-I 还可通过信号转导与转录激活因子 1（signal transducer and activator of transcription 1, STAT1）信号通路上调巨噬细胞集落刺激因子受体表达，可促进髓系祖细胞向单核/巨噬细胞分化，减少中性粒细胞生成，削弱肺部细菌清除能力[52]。

II型干扰素（type II interferon，IFN-II）IFN-γ 主要由活化 T 细胞、NK 细胞分泌。IFN-γ 通过抑制 PPARγ 信号通路，下调巨噬细胞表面 MARCO、CD36 等吞噬受体的表达，显著削弱巨噬细胞对肺炎链球菌等病原菌的吞噬与清除能力，从而削弱 AMs 介导的抗菌防御[53]。研究表明，IFN-I 和 IFN-II 在流感后肺炎链球菌继发感染中具有阶段性和互补性致病作用，IFN-I 主要促进早期上呼吸道炎症和细菌向肺部扩散，IFN-II 则主要抑制后期下呼吸道细菌清除，按时序联合阻断两类干扰素通路可明显减轻肺组织损伤[54]。

2.2.3 循环固有免疫细胞功能异常

循环固有免疫细胞主要包括中性粒细胞与单核细胞源性巨噬细胞，是细菌突破上皮屏障后进入肺部的重要抗菌效应细胞。中性粒细胞是外周血中数量最多的循环白细胞，约占人外周血循环白细胞的

50%~70%[55]，可在感染早期迅速募集至炎症部位，并通过吞噬、ROS 生成、蛋白酶释放及中性粒细胞胞外诱捕网形成等方式清除病原体[56]。流感病毒感染后，中性粒细胞虽可大量募集至肺部，但其杀菌功能可受到抑制，表现为 ROS 生成减少、弹性蛋白酶活性降低，以及对流感嗜血杆菌、金黄色葡萄球菌等病原体的吞噬与杀灭能力减弱[40,57,58]。功能异常的中性粒细胞仍可释放多种促炎介质，参与肺泡上皮和血管内皮损伤，放大局部炎症反应并促进急性肺损伤发生[6]。此外，流感病毒 PB1-F2 等毒力因子可通过上调 CXCL1/CXCL2 表达促进炎症细胞浸润；同时，流感感染还可抑制 NOX 和髓过氧化物酶相关氧化杀菌功能，从而削弱继发细菌感染阶段的病原清除能力[19,40]。

单核细胞源性巨噬细胞可极化为促炎 M1 型与免疫抑制 M2 型。M1 型巨噬细胞可通过产生 ROS 和 NO 等效应分子发挥直接杀菌及促炎免疫应答作用[59]。CYP450 代谢产物是过氧化物酶体增殖激活受体(PPARα)的配体，流感病毒感染可诱导 CYP450 代谢物产生，并激活 PPARα 信号通路，促进巨噬细胞向 M2 型极化，抑制机体对金黄色葡萄球菌清除能力[60]。此外，在流感合并细菌感染时 STAT2 信号通路可调控肺部巨噬细胞表型及抗菌活化状态，从而影响宿主抗菌防御[61]。

2.3 共感染诱导过度炎症反应和免疫病理损伤

2.3.1 模式识别受体激活

模式识别受体（pattern recognition receptors，PRRs）主要包括 Toll 样受体（Toll-like receptors，TLRs）、NOD 样受体（NOD-like receptors，NLRs）、RIG-I 样受体（RIG-I-like receptors，RLRs）、C 型凝集素受体（C-type lectin receptors，CLRs），是宿主识别病原体并启动先天免疫反应的关键分子[62]。流感病毒与细菌共感染时，宿主细胞需同时识别病毒相关分子模式和细菌相关分子模式，导致多种 PRRs 协同激活，诱导炎症级联反应增强。

流感病毒 RNA 可激活抗病毒相关模式识别受体。流感病毒单链 RNA 可被 RIG-I、TLR7 和 TLR8 等识别，病毒复制过程中产生的双链 RNA 可被 RIG-I、MDA5 和 TLR3 等识别。上述受体激活后，可通过 MAVS、MyD88 或 TRIF 等接头蛋白启动下游信号，进一步激活 IRF3、IRF7 及 NF-κB 等转录因子，诱导 IFN-I、促炎细胞因子及多种趋化因子表达[6]。适度的 PRRs 激活有助于限制病毒复制，但持续刺激使巨噬细胞及上皮细胞进入炎症“预激”状态，为后续细菌刺激下的炎症放大提供了基础。

继发细菌感染后，细菌成分同样可被多种 PRRs 识别，并进一步放大肺部炎症反应。革兰阳性菌的肽聚糖、脂磷壁酸、脂蛋白和细菌 DNA 可被 TLR2、NOD1/NOD2 和 TLR9 等受体识别；革兰阴性菌的脂多糖（lipopolysaccharide，LPS）、鞭毛蛋白、肽聚糖和细菌 DNA 则可被 TLR4、TLR5、NOD1/NOD2 和 TLR9 等识别。上述信号可激活 NF-κB、MAPK 及炎症小体相关通路，促进 IL-1β、IL-6、TNF-α、CXCL1 及 CXCL2 等炎症因子和趋化因子释放，促进中性粒细胞和单核细胞向肺部募集[6]。与单一病毒或细菌感染相比，流感病毒与细菌共感染时，病毒 RNA 和细菌成分可同时激活多条 PRRs 信号通路，促进炎症因子持续释放和炎症细胞过度浸润。且病毒和细菌信号并非简单相加，而是在下游炎症通路上发生叠加和放大，形成更强的炎症级联效应。PRRs 的共同激活是共感染诱导过度炎症反应的上游事件，也是后续免疫病理损伤发生的重要启动环节[20,58]。

2.3.2 补体系统激活

补体系统既参与病原体调理和清除，也是共感染炎症放大的重要效应系统。与主要介导细胞内炎症信号的 PRRs 不同，补体系统可直接被病毒颗粒、细菌表面成分及受损宿主细胞成分激活，并通过经典途径、凝集素途径及旁路途径共同激活补体级联反应。经典途径由抗原-抗体复合物激活，旁路途径不依赖抗体，主要由病原体或受损细胞表面成分直接激活 C3，凝集素途径则通过甘露糖结合凝集素（mannose-binding lectin，MBL）或纤维胶凝蛋白识别病原体表面糖结构激活。三条途径最终均可促进 C3、C5 转化酶形成，进而裂解产生 C3a、C3b 和 C5a 等效应因子[63]。C3b 作为调理素可通过 CR1 和 CR3 受体结合介导吞噬清除，C5b 参与膜攻击复合物形成[64]。

流感病毒与细菌共感染时补体持续或过度激活可由保护性反应转变为免疫病理损伤。C3a 和 C5a 具有过敏毒素作用，通过肥大细胞和嗜碱性粒细胞表面的受体，诱导组胺、白三烯、活性氧及多种炎症介质的释放，导致血管通透性增加、平滑肌收缩和肥大细胞脱颗粒[65]。C5a 还是强效趋化因子，可

使中性粒细胞、单核细胞和巨噬细胞向感染部位迁移[65]。从而形成“补体激活—炎症细胞募集—组织损伤—补体再激活”的正反馈环路。研究表明，H1N1 流感病毒与金黄色葡萄球菌共感染可导致肺组织 C3d 和 C5 沉积增加，诱发急性肺损伤并增加死亡风险。而抑制 C5a 受体信号可减少 IFN-γ、TNF-α、IL-6 和 IL-8 等炎症因子释放，减轻肺组织损伤[66]。

2.3.3 炎症细胞过度浸润与肺组织损伤

中性粒细胞、单核细胞和巨噬细胞是流感病毒与细菌共感染过程中最主要的炎症效应细胞。流感病毒感染可预先激活 PRRs 及趋化因子网络，继发细菌感染后，细菌相关分子、补体效应分子及趋化因子进一步促进中性粒细胞和单核细胞等炎症细胞持续浸润，释放促炎介质，并诱导肺组织损伤。与单一感染相比，共感染炎症细胞浸润程度增加，且免疫细胞的细菌清除能力受限，但其促炎活性仍可持续存在，过度浸润的免疫细胞可直接损伤肺泡上皮和血管内皮，破坏肺泡-毛细血管屏障[6]。

中性粒细胞是共感染肺损伤的重要效应细胞。流感病毒感染可削弱中性粒细胞对细菌的吞噬和胞内杀灭能力，并抑制活性氧生成及髓过氧化物酶活性。与此同时，大量募集并持续活化的中性粒细胞仍可发生脱颗粒，释放中性粒细胞弹性蛋白酶、髓过氧化物酶、基质金属蛋白酶及活性氧等效应分子，直接损伤肺泡上皮和血管内皮，破坏肺泡-毛细血管屏障。研究发现，在 H1N1 流感病毒与金黄色葡萄球菌共感染小鼠中，中性粒细胞募集、炎症因子及趋化因子表达均明显高于单一感染组，并伴有病毒和细菌载量升高及严重肺组织损伤，提示中性粒细胞过度募集及功能失衡是病毒与细菌协同致病的重要环节[67]。

中性粒细胞过度活化还可促进中性粒细胞胞外诱捕网（neutrophil extracellular traps，NETs）大量形成。NETs 主要由胞外 DNA、组蛋白及中性粒细胞颗粒蛋白等成分构成，适量形成可捕获细菌并限制其扩散，但持续或过量形成的 NETs 可诱导血管内皮和肺组织损伤[67]。受损伤肺组织或死亡细胞可释放损伤相关分子模式（damage-associated molecular patterns，DAMPs），可诱导中性粒细胞发生 NETosis 生成更多 NETs。而 NETs 释放 S100A8、S100A9、组蛋白和双链 DNA 又可作为 DAMPs，进一步促进炎症反应放大[68]，从而形成 DAMPs–NETs 相互促进的炎症放大环路。

除中性粒细胞外，肺泡巨噬细胞和单核细胞也参与共感染肺损伤。流感病毒感染可通过 CCR2 依赖性途径促进外周单核细胞可迁移到肺部并分化为炎症性巨噬细胞，巨噬细胞可分泌活性氮、TNF-α 及基质金属蛋白酶 MMP-9、MMP-12 等介质，进一步破坏肺泡结构并加重肺组织损伤[69]。

2.3.4 焦亡与程序性坏死

焦亡和程序性坏死均属于炎症性程序性细胞死亡。与普通凋亡不同，二者均可破坏细胞膜完整性，导致炎症介质和 DAMPs 释放至胞外，从而进一步激活周围免疫细胞，增强局部炎症反应[70]。

焦亡是一种由炎症小体驱动，Gasdermin 蛋白介导的程序性细胞死亡方式，可分为经典通路与非经典通路。经典通路是病原体及细胞损伤信号激活 NLRP3、AIM2、NLRC4 等炎症小体，促进 Caspase-1 活化。活化的 Caspase-1 一方面切割 pro-IL-1β 和 pro-IL-18，促使其成熟并释放；另一方面切割消皮素 D（gasdermin D, GSDMD）的 N 端序列并使细胞膜穿孔，导致胞质内容物外泄。非经典途径通常由胞内 LPS 直接激活人源 Caspase-4/5 或小鼠源 Caspase-11，不依赖炎症小体和 Caspase-1，直接切割 GSDMD 诱导膜穿孔形成[70]。流感病毒与细菌可分别提供炎症小体的启动和激活信号，从而协同增强焦亡。

在甲型流感病毒继发金黄色葡萄球菌感染模型中，巨噬细胞焦亡相关基因明显上调，肺组织出现巨噬细胞焦亡与炎症细胞浸润。体外实验发现，共感染可促进 Caspase-1 激活，上调 IL-1β 表达，直接诱导巨噬细胞焦亡，而抑制 GSDMD 可减少巨噬细胞焦亡、降低炎症及减轻肺组织损伤[71]。

程序性坏死（又称坏死性凋亡），是一种主要由受体相互作用蛋白激酶 1（receptor-interacting protein kinase 1，RIPK1）-受体相互作用蛋白激酶 3（receptor-interacting protein kinase 3，RIPK3）-混合系列蛋白激酶样结构域蛋白（mixed lineage kinase domain-like protein，MLKL）信号轴介导的程序性细胞死亡方式。TNF-α 结合细胞膜受体 TNFR1，形成膜复合物 I，可启动 RIPK1-RIPK3 级联反应，激活 MLKL。活化后的 MLKL 发生寡聚化并转位至细胞膜，形成孔样结构，破坏细胞膜完整

性，引起渗透性细胞裂解，并释放 DAMPs。这些 DAMPs 可进一步激活巨噬细胞、中性粒细胞和上皮细胞，促进炎症因子释放，使局部组织损伤持续放大[70]。在流感病毒继发肺炎链球菌感染中，病毒诱导的氧化应激可增强肺上皮细胞对肺炎链球菌溶血素等成孔毒素的敏感性，促进 RIPK3-MLKL 介导的程序性坏死，进一步破坏肺上皮屏障。抗氧化干预或抑制程序性坏死通路可减轻继发感染后的肺损伤和疾病严重程度[72]。

2.4 不同病原体共感染的差异

2.4.1 不同流感病毒参与共感染的差异

不同流感病毒与细菌共感染存在一定差异，主要表现在肺炎发生率、细菌感染易感期及病原菌构成等方面。临床研究显示，甲型 H1N1 流感相关肺炎更常表现为原发病毒性肺炎，而甲型 H3N2 及乙型流感患者中混合性或继发性细菌肺炎的比例相对较高[73]。动物实验进一步发现，H1N1 和 H3N2 均可增加继发肺炎链球菌感染风险，但 H3N2 感染后的细菌易感期较 H1N1 更长，提示不同流感病毒亚型可能影响继发细菌感染的易感期[74]。在病原菌构成方面，各型流感均可继发肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌等常见呼吸道致病菌，但不同病毒可能存在一定倾向。甲型 H1N1 流感致死病例中以肺炎链球菌和金黄色葡萄球菌较为常见[75]；致死性乙型流感合并细菌性肺炎时，金黄色葡萄球菌所占比例相对较高[76]。因此，现有证据提示不同流感病毒与细菌共感染具有一定的亚型相关差异，但尚缺乏稳定的对应规律，其病原谱还可能受到宿主特征、疾病严重程度及流行背景等因素影响。

2.4.2 不同细菌参与共感染的差异

不同细菌与流感病毒共感染时在定植部位、毒力因子及诱导炎症损伤方面具有明显的菌种特异性。肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌和流感嗜血杆菌是最常见的机会致病菌，约占流感后继发细菌感染病例的 70%[19]，在流感病毒共感染进程中的作用机制各具特征，具体见表 1。肺炎链球菌主要定植于鼻咽部，可通过肺炎链球菌表面蛋白（pneumococcal surface protein，Psp）A 与宿主甘油醛-3-磷酸脱氢酶（glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase，GAPDH）结合增强黏附，其溶血素还可损伤呼吸道上皮并放大炎症反应[77]。金黄色葡萄球菌主要定植于鼻前庭，具有较强致病性，其参与流感病毒共感染时常表现出明显的组织破坏和炎症损伤特征。其分泌的 α-溶血素、PV-杀白细胞素(Panton-Valentine leukocidin，PVL)等毒力因子可直接裂解中性粒细胞、破坏肺泡毛细血管屏障，易诱发坏死性肺炎和急性肺损伤[79]。流感嗜血杆菌常定植于上呼吸道黏膜，可借助菌毛及其他黏附因子附着于气道上皮，并通过持续炎症和生物膜形成促进气道损伤及感染迁延[82]。铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌和鲍曼不动杆菌等革兰阴性菌多见于重症、免疫功能低下或 ICU 患者，其耐药性和环境适应能力较强，其 LPS、荚膜、外膜蛋白等毒力因子可促进气道黏附与免疫逃逸[83]。

上述差异提示，流感病毒与细菌共感染需依据感染场景、基础疾病及肺损伤特征采取分层抗感染策略。社区获得性病例应重点关注肺炎链球菌和流感嗜血杆菌；合并慢性气道疾病者，还需警惕流感嗜血杆菌的持续定植及耐药。若出现病情进展迅速、肺组织坏死、空洞形成或休克，应高度怀疑金黄色葡萄球菌感染。

存在结构性肺病、铜绿假单胞菌既往感染史及机械通气等高危因素时，则应考虑铜绿假单胞菌感染风险。

表1 不同细菌与流感病毒共感染的主要差异

Table 1 Major differences in influenza-bacterial co-infection among different bacterial species

菌种 Bacterial species	定植部位 Colonization site	高危人群 High-risk population	关键毒力因子 Key virulence factors	主要黏附受体 Major adhesion receptors	炎症损伤特征 Inflammatory injury characteristics

菌种 Bacterial species	定植部位 Colonization site	高危人群 High-risk population	关键毒力因子 Key virulence factors	主要黏附受体 Major adhesion receptors	炎症损伤特征 Inflammatory injury characteristics
肺炎链球菌[77,78] *Streptococcus pneumoniae*	鼻咽部 Nasopharynx	婴幼儿、老年人、慢性心肺疾病及免疫功能低下者 Infants, the elderly, patients with chronic cardiopulmonary diseases, and immunocompromised individuals	荚膜、肺炎链球菌溶血素、PspA/PspC、神经氨酸酶 Capsule, pneumolysin, PspA/PspC, neuraminidase	PspC/CbpA-pIgR、磷酸胆碱-PAFr、AliA/AliB-GP96 及 PspA-GAPDH PspC/CbpA-pIgR, phosphorylcholine-PAFr, AliA/AliB-GP96 and PspA-GAPDH	以中性粒细胞性肺泡炎为主，可出现肺泡上皮屏障破坏、渗出和肺水肿，重症时发生菌血症 Predominantly neutrophilic alveolitis, accompanied by disruption of alveolar epithelial barrier, exudation and pulmonary edema; bacteremia may occur in severe cases
金黄色葡萄球菌[28,78,79] *Staphylococcus aureus*	鼻前庭、口咽和皮肤 Nasal vestibule, oropharynx and skin	重症流感、ICU 及机械通气患者；MRSA 既往感染者 Patients with severe influenza, ICU patients and those receiving mechanical ventilation; patients with prior MRSA infection	α-溶血素、PVL、FnBPA/FnBPB α-hemolysin, PVL, FnBPA/FnBPB	FnBPA/FnBPB-CD47；FnBP 还可通过纤维连接蛋白桥接宿主整合素 α5β1 FnBPA/FnBPB-CD47; FnBPs can also bridge host integrin α5β1 via fibronectin	炎症反应剧烈，突出表现为化脓性或坏死性肺炎，伴大量中性粒细胞浸润、肺泡出血、水肿及组织坏死 Severe inflammatory response, characterized by suppurative or necrotizing pneumonia with massive neutrophil infiltration, alveolar hemorrhage, edema and tissue necrosis

菌种 Bacterial species	定植部位 Colonization site	高危人群 High-risk population	关键毒力因子 Key virulence factors	主要黏附受体 Major adhesion receptors	炎症损伤特征 Inflammatory injury characteristics
流感嗜血杆菌[78,80] *Haemophilus influenzae*	鼻咽部及气道黏膜 Nasopharynx and airway mucosa	5 岁以下儿童和老年人及慢性气道疾病患者 Children under 5 years old, the elderly and patients with chronic airway diseases	脂寡糖、IgA1 蛋白酶、HMW1/HMW2、Hia/Hap 及生物膜 Lipooligosaccharide, IgA1 protease, HMW1/HMW2, Hia/Hap and biofilm	IV型菌毛 PilA—ICAM-1；脂寡糖表面磷酸胆碱—PAFr；HMW/Hia/Hap 介导上皮黏附； Type IV pilus PilA–ICAM-1; surface phosphorylcholine of lipooligosaccharide–PAFr; HMW/Hia/Hap mediate epithelial adhesion	中性粒细胞性化脓性气道炎症为主，常见上皮损伤和感染迁延 Predominantly neutrophilic suppurative airway inflammation; epithelial injury and persistent infection are common
铜绿假单胞菌[69,78,81] *Pseudomonas aeruginosa*	下呼吸道 Lower respiratory tract	结构性肺病、长期住院及机械通气患者 Patients with structural lung disease, prolonged hospitalization and mechanical ventilation	III型分泌系统、外毒素 A、弹性蛋白酶、绿脓菌素、藻酸盐及生物膜 Type III secretion system, exotoxin A, elastase, pyocyanin, alginate and biofilm	IV型菌毛—去唾液酸 GM1；鞭毛蛋白还可结合气道上皮 MUC1 Type IV pilus — asialo-GM1; flagellin can also bind to airway epithelial MUC1	以强烈的中性粒细胞炎症和氧化应激损伤为主，易形成持续感染，耐药风险较高 Predominantly intense neutrophilic inflammation and oxidative stress injury; prone to persistent infection with high risk of drug resistance

注：pIgR：多聚免疫球蛋白受体；MRSA：耐甲氧西林金黄色葡萄球菌；FnBP：纤维连接蛋白结合蛋白；HMW：高分子量黏附蛋白；PilA：菌毛蛋白 A；Hia/Hap：流感嗜血杆菌黏附蛋白；MUC1：黏蛋白 1。

Note. pIgR, Polymeric immunoglobulin receptor. MRSA, Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. FnBP, fibronectin-binding protein. HMW, High-molecular-weight adhesin. PilA, Pilus protein A. Hia/Hap, *Haemophilus influenzae* adhesins. MUC1, mucin 1.

3 流感病毒与细菌共感染的治疗策略

流感病毒与细菌共感染的防治涉及感染预防、病原清除、器官功能支持及炎症调控等多个环节。疫苗接种是降低共感染风险的基础措施，早期抗病毒、抗生素及支持治疗是临床治疗的核心，抗黏附、免疫调节和中医药辅助治疗等策略亦具有一定应用潜力，具体见表 2。

3.1 疫苗接种

疫苗接种是预防流感病毒感染的基础策略，流感疫苗可降低流感病毒感染及其并发症发生风险，从源头减少继发性细菌感染机会。世界卫生组织指出，流感疫苗接种是预防季节性流感最有效措施之一，可显著降低流感患者重症、并发症和死亡风险[84]。我国国家卫健委建议所有 6 月龄以上没有疫苗接种禁忌证的人群每年都应该接种流感疫苗。目前常用流感疫苗主要包括灭活流感疫苗和减毒活流感疫苗，依据抗原组分又可分为三价与四价疫苗。三价疫苗覆盖两种甲型流感病毒株和一种乙型流感病毒株，四价疫苗则在此基础上新增一种乙型流感病毒毒株[84]。血凝抑制试验是评价流感疫苗免疫原性的常用方法，通过检测接种后血清中抗流感病毒血凝素抗体的滴度来评估免疫应答强度。灭活流感疫苗通过注射灭活病毒抗原，主要诱导体液免疫产生 IgG 等特异性抗体。减毒活疫苗经鼻喷接种减毒活病毒，在上呼吸道有限复制并同时激活黏膜免疫、体液免疫和细胞免疫，免疫应答更全面。减毒活流感疫苗虽理论上存在毒株恢复毒性的可能，但实际发生概率极低。其应用仍具有一定局限性，通常不推荐用于 2 岁以下儿童及免疫功能低下人群[85]。

除流感疫苗外，细菌疫苗同样具有重要意义。肺炎链球菌疫苗可分为肺炎链球菌多糖疫苗与肺炎链球菌多糖结合疫苗，肺炎链球菌多糖结合疫苗含荚膜多糖与载体蛋白，通过激活 T 细胞依赖性免疫应答。而肺炎链球菌多糖疫苗只含荚膜多糖，激活 T 细胞非依赖性 B 细胞应答[86]。研究发现，自 7 价疫苗在国内上市后，肺炎链球菌性疾病发病率大幅下降[87]。B 型流感嗜血杆菌疫苗的主要成分是经过纯化的细菌荚膜多糖与载体蛋白结合形成的复合物，可激活 T 细胞依赖性免疫应答。研究显示，B 型流感嗜血杆菌疫苗全球接种后发病率下降 55%~99%，我国数据显示疫苗接种 5 年后，约 89%的人仍可检测到抗体[88]。

3.2 抗病毒治疗联合抗生素

抗病毒药物联合抗生素是流感病毒与细菌共感染核心治疗方案。抗病毒药物可抑制病毒复制、降低病毒载量和减轻病毒所致肺损伤。抗生素则针对细菌感染，抑制或清除细菌病原体。流感病毒感染后 48 h 内是病毒快速复制的关键阶段，此时使用抗病毒药物可最大程度抑制病毒增殖，且早期控制病毒复制有助于降低继发细菌感染风险。即使是在发病 5 天内开始抗病毒治疗，仍能显著改善重症流感患者的预后[89]。流感病毒感染 7~10 d 为继发细菌感染高发期，患者出现细菌感染征象时，应尽早联用抗病毒药与抗生素，以抑制病毒复制与细菌繁殖[90]。

目前常用抗流感病毒药物主要包括 M2 离子通道阻滞剂、神经氨酸酶抑制剂、血凝素抑制剂和 RNA 聚合酶抑制剂。M2 离子通道阻滞剂如金刚烷胺和金刚乙胺，通过抑制流感病毒的 M2 蛋白离子通道，阻止病毒 RNA 释放而发挥作用，但因其只对甲型流感病毒有效，且目前流行的流感病毒株已对其耐药，现已较少用于临床。神经氨酸酶抑制剂如奥司他韦、扎那米韦和帕拉米韦，可选择性抑制病毒神经氨酸酶的活性，阻断病毒从感染细胞释放和扩散。血凝素抑制剂如阿比多尔，通过抑制流感病毒包膜与宿主细胞的融合过程，进而阻断病毒的复制。RNA 聚合酶抑制剂如玛巴洛沙韦和法匹拉韦，通过抑制流感病毒 RNA 聚合酶的不同环节，抑制病毒基因转录与复制。以神经氨酸酶抑制剂如奥司他韦和 RNA 聚合酶抑制剂如玛巴洛沙韦为代表的抗病毒药物是当前流感治疗的核心药物[91]。

临床常用抗生素包括青霉素类、头孢类、大环内酯类等，治疗时应根据临床表现、病原学结果及耐药情况合理选择。当患者出现持续高热、咳脓痰、呼吸困难，且伴 C 反应蛋白、降钙素原升高，影像学提示肺炎进展等细菌感染征象时，应及时开展经验性抗菌治疗，并根据后续病原学结果调整抗菌

方案，以提高细菌清除效率并减少耐药风险。研究发现，抗生素联合奥司他韦可有效抑制炎症反应，缩短患者住院时长，同时降低继发细菌感染风险[92]。克拉霉素、萘普生联合奥司他韦的三联方案，亦能缩短流感住院患者病程并降低病死率[104]。

3.3 支持治疗

支持治疗是流感病毒与细菌共感染综合治疗中的重要组成部分，主要用于维持患者生命体征稳定、改善氧合状态并促进机体恢复。支持治疗包括呼吸支持、循环支持和营养支持等，其中呼吸支持尤为关键。流感病毒与细菌感染共感染可导致肺泡损伤和气体交换障碍，患者容易出现低氧血症、呼吸困难甚至急性呼吸窘迫综合征。对于急性重症呼吸道感染患者，应根据病情给予氧疗、无创通气或有创机械通气。研究表明，与单纯流感病毒感染患者相比，流感后继发细菌感染患者通常需要更长时间的机械通气支持[93]。

3.4 抗黏附治疗

抗黏附治疗是预防和干预流感病毒与细菌共感染的重要策略，其主要作用在于阻断细菌与呼吸道上皮细胞的结合，从而减少细菌定植和继发感染发生。流感病毒感染可上调多种细菌黏附相关受体或分子，为细菌黏附提供条件。研究发现，阻断黏附受体 ICAM-1 和 PAFr 可明显降低细菌黏附水平[94]。部分中药复方也可通过下调 CEACAM-1、ICAM-1 和整合素 α5 等黏附分子表达，减少流感病毒感染后金黄色葡萄球菌黏附[95]。但由于不同细菌可利用多种黏附受体完成黏附和侵袭，单一抗黏附治疗通常难以完全阻断共感染过程，更适合作为早期预防或联合治疗组成部分。

3.5 免疫治疗

免疫治疗在流感病毒与细菌共感染的治疗中得到越来越多的关注。抗肺炎链球菌组氨酸三联体蛋白 D 单克隆抗体可通过激活补体系统、增强巨噬细胞吞噬和杀菌作用，有效预防流感病毒与肺炎链球菌共感染[96]。选择性细胞因子拮抗剂可用于抑制过度炎症反应，IL-1 受体拮抗剂 Anakinra 可阻断 IL-1 介导的炎症反应[97]，IL-6 受体单克隆抗体 Tocilizumab 可减轻 IL-6 相关炎症级联反应[98]。研究还显示，抗 IFN-γ 中和抗体可降低肺部细菌负荷，而联合抗 IFN-γ 中和抗体和抗 IL-6 中和抗体可进一步减少细菌载量、抑制炎症因子释放[99]。免疫治疗目前更适合作为抗病毒、抗菌治疗之外的补充策略，其临床应用仍需进一步明确适应证、给药时机及安全性。

3.6 中医药治疗

中医药在治疗流感病毒与细菌共感染方面具有显著的临床优势。中医药具有抗病毒、抗菌、抗炎作用，在调节机体状态、抑制过度炎症、减轻肺组织损伤、改善临床症状等方面独具优势，并且因其治疗周期较短、疗效良好、安全性高等特点受到越来越多临床医生和患者的青睐。

连花清瘟胶囊、六神丸和荆银固表方等中药方剂在流感后继发细菌感染动物模型中具有显著保护作用。连花清瘟胶囊可抑制流感病毒复制、减少病毒核衣壳蛋白释放、降低病毒滴度并下调肺组织 IL-6、IL-1β、TNF-α、IFN-β 等炎症因子表达[100]。六神丸可通过抑制 TLR4/NF-κB 信号通路减轻流感病毒诱导的炎症反应，并通过下调 CEACAM-1 等黏附分子表达减少细菌肺部定植[101]。荆银固表方可抑制 IL-1β、IL-6、TNF-α、CCL2 和 CXCL2 等炎症因子表达，并减少中性粒细胞 NETs 形成改善肺损伤和凝血功能障碍[102]。此外，鱼腥草多糖等中药活性成分可通过调节肠-肺轴 Treg/Th17 细胞平衡，抑制补体过度激活，减轻流感后金黄色葡萄球菌感染所致急性肺炎[103]。

表2 流感病毒与细菌共感染的治疗策略概览

Table 2 Overview of prevention and treatment strategies for influenza virus and bacterial co-infection

防治策略 Prevention and treatment strategies	主要措施 Main measures	适用人群及干预时机 Target population and timing of intervention	作用机制 Mechanism of action	临床价值 Clinical value	局限及注意事项 Limitations and precautions

防治策略 Prevention and treatment strategies	主要措施 Main measures	适用人群及干预时机 Target population and timing of intervention	作用机制 Mechanism of action	临床价值 Clinical value	局限及注意事项 Limitations and precautions
疫苗接种[84-88] Vaccination	接种流感疫苗、肺炎球菌疫苗 Influenza and pneumococcal vaccination	一般人群常规预防，重点覆盖儿童、老年人、慢性基础疾病及免疫功能低下者 Routine prophylaxis for the general population, with priority for children, the elderly, patients with chronic underlying diseases and immunocompromised individuals	预防病毒感染及部分细菌感染 Prevent viral infection and selected bacterial infections	是预防共感染的重要基础措施，源头降低流感、重症和继发感染风险 Serves as a fundamental strategy for co-infection prevention, reducing risks of influenza, severe illness and secondary infection at the source	属于预防措施，不能替代感染后治疗 It is a preventive measure and cannot replace post-infection therapy
抗病毒治疗[86,89-92] Antiviral therapy	奥司他韦、巴洛沙韦等抗流感病毒药物 Influenza antivirals including oseltamivir, baloxavir, etc.	疑似或确诊流感患者，尤其是住院及重症患者；确诊后应尽早应用 Patients with suspected or confirmed influenza, especially hospitalized and severe cases; administration should be initiated as early as possible after diagnosis	抑制病毒复制，减轻病毒性肺损伤 Inhibit viral replication and attenuate virus-induced lung injury	早期抗病毒治疗获益最大，可减少病毒持续复制对细菌感染的促进作用 Early antiviral therapy yields the greatest benefit and reduces the promotion of bacterial infection by persistent viral replication	药物选择应结合病情、病程及耐药情况，且抗病毒药物不能替代抗菌治疗 Drug selection should consider disease status, disease course and drug resistance; antivirals cannot replace antibacterial therapy
抗生素治疗[78,80] Antibiotic therapy	头孢菌素类、大环内酯类、糖肽类等抗生素 Antibiotics such as cephalosporins, macrolides, glycopeptides	高度怀疑或确诊细菌感染 Patients with high suspicion or confirmed bacterial infection	抑菌或杀菌，减少毒素释放及炎症损伤 Bacteriostatic or bactericidal effects, reducing toxin release and inflammatory injury	控制细菌负荷，降低感染进展及死亡风险 Control bacterial burden and lower risks of disease progression and mortality	应结合病原谱和耐药风险合理选择，不宜预防性滥用；获得病原学结果后应及时调整或降阶梯治疗 Selection should be guided by pathogen spectrum and resistance risk; prophylactic overuse is not recommended. Regimen adjustment or de-escalation should be performed promptly once microbiological results are available
支持治疗[93] Supportive care	呼吸支持、循环支持和营养支持等 Respiratory, circulatory and nutritional support, etc.	出现低氧血症、呼吸衰竭、ARDS、脓毒症、休克或多器官功能障碍者 Patients presenting with hypoxemia, respiratory failure, ARDS, sepsis, shock or multiple organ dysfunction	维持氧合、循环及器官功能 Maintain oxygenation, circulation and organ function	直接改善生命体征，为抗感染治疗发挥作用创造条件 Directly stabilize vital signs and create conditions for anti-infective therapy to work	动态评估病情，并防范机械通气相关并发症 Dynamic disease assessment and prevention of ventilator-associated complications
抗黏附治疗[94,95] Anti-adhesion therapy	阻断 PAFR、ICAM-1 及整合素等宿主受体通路 Block host receptor pathways including PAFR, ICAM-1 and integrins	主要用于细菌感染阶段，目前以实验研究为主 Mainly for the bacterial infection phase; currently limited to experimental research	阻断细菌黏附素与宿主受体结合，减少细菌黏附、定植。 Block the binding of bacterial adhesins to host receptors and reduce bacterial adhesion and colonization	可与抗感染药互补，可从定植起始环节减少感染 Complementary to anti-infective agents; reduces infection at the initial colonization stage	单一靶点难以完全阻断黏附可能影响病原清除，临床有效性和安全性尚待验证。 A single target cannot fully block adhesion, which may impair pathogen clearance; clinical efficacy and safety remain to be verified

防治策略 Prevention and treatment strategies	主要措施 Main measures	适用人群及干预时机 Target population and timing of intervention	作用机制 Mechanism of action	临床价值 Clinical value	局限及注意事项 Limitations and precautions
免疫治疗[96-99] Immunotherapy	中和抗体、免疫球蛋白、细胞因子或炎症通路抑制剂等 Neutralizing antibodies, immunoglobulins, cytokines or inhibitors of inflammatory pathways, etc.	针对过度炎症或免疫功能失衡的探索性干预 Investigational interventions targeting excessive inflammation or immune dysregulation	调控补体、细胞因子及免疫细胞效应 Modulate complement, cytokine and immune cell responses	具有改善免疫病理性肺损伤的潜力，是精准治疗的重要研究方向 Has potential to ameliorate immunopathological lung injury and represents an important research direction for precision therapy	过早或过强抑制可能削弱细菌清除，缺乏足够证据支持免疫调节剂常规应用 Premature or excessive immunosuppression may impair bacterial clearance; insufficient evidence supports routine use of immunomodulators
中医药治疗[100-103] Traditional Chinese medicine therapy	应用中药复方或中成药，并根据证候采用清热解毒、宣肺化痰等治法 Use of herbal compound prescriptions or Chinese patent medicines; therapeutic methods such as clearing heat, detoxifying, diffusing the lung and resolving phlegm based on syndrome differentiation	可用于流感及肺炎不同阶段的辨证辅助治疗，重症患者应在规范综合治疗基础上应用 Adjuvant syndrome-differentiated therapy for different stages of influenza and pneumonia; severe patients should receive it on the basis of standard comprehensive treatment	多靶点调节病毒复制、炎症反应及肺组织损伤 Multi-target modulation of viral replication, inflammatory response and lung tissue injury	有助于缓解症状和改善机体整体状态，具有多环节综合干预潜力 Helps relieve symptoms and improve overall physical condition with potential for multi-stage comprehensive intervention	临床证据等级、制剂标准化和适用人群仍需高质量研究，不能替代规范抗病毒和抗菌治疗。 High-quality studies are still needed regarding the level of clinical evidence, preparation standardization and applicable populations; it cannot replace standard antiviral and antibacterial therapy

4 结论

流感病毒与细菌共感染是导致流感患者病情加重和死亡风险升高的重要原因，其发生并非病原体的简单叠加，而是病毒、细菌与宿主免疫反应相互作用的结果。感染早期，流感病毒介导的呼吸道屏障损伤、黏液-纤毛清除障碍及细菌黏附增强主要参与共感染易感环境的形成；继发感染阶段，巨噬细胞和中性粒细胞等抗菌功能受损，是细菌持续定植和扩增的重要促进因素；疾病进展阶段，模式识别受体、补体系统、炎症细胞浸润及炎症性细胞死亡等共同放大炎症反应，是肺组织损伤和重症化的重要驱动环节。因此，不同机制在共感染不同阶段的相对作用并不相同，并受到病毒型别、细菌种类、感染间隔及宿主状态等因素影响。

流感病毒与细菌共感染的防治应以疫苗接种、早期抗病毒和抗菌治疗及支持治疗为基础，重症患者还需结合呼吸、循环和营养支持。目前，不同致病机制的相对贡献及最佳干预时机仍未完全明确，现有研究也多局限于单一病原组合和动物模型。未来应加强不同病毒—细菌组合的标准化研究，结合临床动态监测，明确关键致病环节和干预窗口，并探索抗感染、免疫调控、微生态干预及中医药辅助治疗等综合策略，为共感染的早期识别和精准治疗提供依据。

参考文献:

[1] 中华人民共和国国家卫生健康委员会，国家中医药管理局．流行性感冒诊疗方案（2025 年版） [J]． 中国感染控制杂志， 2025，24（2）： 290-294．
National Health Commission of the People's Republic of China, National Administration of Traditional Chinese Medicine.Influenza diagnosis and treatment protocol(2025 Edition) [J]. Chin J Infect Control, 2025, 24(2): 290-294.

[2] Joseph C, Togawa Y, Shindo N. Bacterial and viral infections associated with influenza [J]. Influenza Other Respir Viruses, 2013, 7(Suppl 2): 105-113.

[3] Martin-Loeches I, J Schultz M, Vincent J L, et al. Increased incidence of co-infection in critically ill patients with influenza [J]. Intensive Care Med, 2017, 43(1): 48-58.

[4] Qiao M, Moyes G, Zhu F, et al. The prevalence of influenza bacterial co-infection and its role in disease severity: a systematic review and meta-analysis [J]. J Glob Health, 2023, 13: 04063.

[5] Robinson K M, Kolls J K, Alcorn J F. The immunology of influenza virus-associated bacterial pneumonia [J]. Curr Opin Immunol, 2015, 34: 59-67.

[6] Lei B, Wang S, Yu L, et al. Post-influenza bacterial infection: mechanisms of pathogenesis and advances in therapeutic strategies [J]. Front Microbiol, 2025, 16: 1673643.
[7] 陈晨， 刘国恩， 曾光. 中国流感疾病负担现状、问题与挑战及应对策略 [J]. 中国公共卫生， 2022， 38（11）： 1494-1498.
Chen C, Liu G E, Zeng G. Influenza-related burden in China: current situation, challenges and response strategies [J]. Chin J Public Heal, 2022, 38(11): 1494-1498.
[8] Li Z J, Zhang H Y, Ren L L, et al. Etiological and epidemiological features of acute respiratory infections in China [J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 5026.
[9] Brundage J F, Shanks G D. Deaths from bacterial pneumonia during 1918-19 influenza pandemic [J]. Emerg Infect Dis, 2008, 14(8): 1193-1199.
[10] Bartley P S, Deshpande A, Yu P C, et al. Bacterial coinfection in influenza pneumonia: Rates, pathogens, and outcomes [J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2022, 43(2): 212-217.
[11] Arranz-Herrero J, Presa J, Rius-Rocabert S, et al. Determinants of poor clinical outcome in patients with influenza pneumonia: a systematic review and meta-analysis [J]. Int J Infect Dis, 2023, 131: 173-179.
[12] Wang Q Y, Yuan L, Lin J Y, et al. Clinical characteristics of severe influenza virus-associated pneumonia complicated with bacterial infection in children: a retrospective analysis [J]. BMC Infect Dis, 2023, 23(1): 545.
[13] Yi G, de Kraker M E A, Buetti N, et al. Risk factors for in-hospital mortality and secondary bacterial pneumonia among hospitalized adult patients with community-acquired influenza: a large retrospective cohort study [J]. Antimicrob Resist Infect Control, 2023, 12(1): 25.
[14] Cuypers F, Schäfer A, Skorka S B, et al. Innate immune responses at the asymptomatic stage of influenza A viral infections of *Streptococcus pneumoniae* colonized and non-colonized mice [J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 20609.
[15] van der Sluijs K F, van der Poll T, Lutter R, et al. Bench-to-bedside review: bacterial pneumonia with influenza - pathogenesis and clinical implications [J]. Crit Care, 2010, 14(2): 219.
[16] Ganesan S, Comstock A T, Sajjan U S. Barrier function of airway tract epithelium [J]. Tissue Barriers, 2013, 1(4): e24997.
[17] Guo Y, Tu Y H, Wu X, et al. ResolvinD1 protects the airway barrier against injury induced by influenza a virus through the Nrf2 pathway [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2020, 10: 616475.
[18] Ruan T, Sun J, Liu W, et al. H1N1 influenza virus cross-activates Gli1 to disrupt the intercellular junctions of alveolar epithelial cells [J]. Cell Rep, 2020, 31(13): 107801.
[19] Chen Y, Li H, Mu J, et al. PostInfluenza bacterial infections: Epidemiology, mechanistic insights and emerging treatment approaches [J]. J Infect Public Health, 2026, 19(4): 103178.
[20] Wu N H, Yang W, Beineke A, et al. The differentiated airway epithelium infected by influenza viruses maintains the barrier function despite a dramatic loss of ciliated cells [J]. Sci Rep, 2016, 6: 39668.
[21] Pittet L A, Hall-Stoodley L, Rutkowski M R, et al. Influenza virus infection decreases tracheal mucociliary velocity and clearance of *Streptococcus pneumoniae* [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2010, 42(4): 450-460.
[22] Tsai M, Rayner R E, Chafin L, et al. Influenza virus reduces ubiquitin E3 ligase MARCH10 expression to decrease ciliary beat frequency [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2023, 324(5): L666-L676.
[23] Peltola V T, Murti K G, McCullers J A. Influenza virus neuraminidase contributes to secondary bacterial pneumonia [J]. J Infect Dis, 2005, 192(2): 249-257.
[24] McCullers J A, Bartmess K C. Role of neuraminidase in lethal synergism between influenza virus and*Streptococcus pneumoniae* [J]. J Infect Dis, 2003, 187(6): 1000-1009.
[25] McCullers J A, Rehg J E. Lethal synergism between influenza virus and *Streptococcus pneumoniae*: characterization of a mouse model and the role of platelet-activating factor receptor [J]. J Infect Dis, 2002, 186(3): 341-350.
[26] Avadhanula V, Rodriguez C A, Devincenzo J P, et al. Respiratory viruses augment the adhesion of bacterial pathogens to respiratory epithelium in a viral species- and cell type-dependent manner [J]. J Virol, 2006, 80(4): 1629-1636.
[27] Wu X, Li R, Weng Y, et al. Correlation of adhesion molecules and non-typeable *Haemophilus influenzae* growth in a mice coinfected model of acute inflammation [J]. Microbes Infect, 2021, 23(8): 104839.
[28] Moon S, Han S, Jang I H, et al. Airway epithelial CD47 plays a critical role in inducing influenza virus-mediated bacterial super-infection [J]. Nat Commun, 2024, 15(1): 3666.
[29] Sumitomo T, Nakata M, Nagase S, et al. GP96 drives exacerbation of secondary bacterial pneumonia following influenza a virus infection [J]. mBio, 2021, 12(3): e0326920.
[30] Núñez G, Sakamoto K, Soares M P. Innate nutritional immunity [J]. J Immunol, 2018, 201(1): 11-18.
[31] Robinson K M, McHugh K J, Mandalapu S, et al. Influenza A virus exacerbates *Staphylococcus aureus* pneumonia in mice by attenuating antimicrobial peptide production [J]. J Infect Dis, 2014, 209(6): 865-875.
[32] Siegel S J, Roche A M, Weiser J N. Influenza promotes pneumococcal growth during coinfection by providing host sialylated substrates as a nutrient source [J]. Cell Host Microbe, 2014, 16(1): 55-67.
[33] Zhou Y, Pu J, Wu Y. The role of lipid metabolism in influenza a virus infection [J]. Pathogens, 2021, 10(3): 303.
[34] Sender V, Hentrich K, Pathak A, et al. Capillary leakage provides nutrients and antioxidants for rapid pneumococcal proliferation in influenza-infected lower airways [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2020, 117(49): 31386-31397.
[35] Malainou C, Abdin S M, Lachmann N, et al. Alveolar macrophages in tissue homeostasis, inflammation, and infection: evolving concepts of therapeutic targeting [J]. J Clin Invest, 2023, 133(19): e170501.
[36] Ghoneim H E, Thomas P G, McCullers J A. Depletion of alveolar macrophages during influenza infection facilitates bacterial superinfections [J]. J Immunol, 2013, 191(3): 1250-1259.
[37] Neupane A S, Willson M, Chojnacki A K, et al. Patrolling alveolar macrophages conceal bacteria from the immune system to maintain homeostasis [J]. Cell, 2020, 183(1): 110-125.e11.
[38] Sun K, Metzger D W. Inhibition of pulmonary antibacterial defense by interferon-γ during recovery from influenza infection [J]. Nat Med, 2008, 14(5): 558-564.
[39] Cooper G E, Pounce Z C, Wallington J C, et al. Viral inhibition of bacterial phagocytosis by human macrophages: redundant role of CD36 [J]. PLoS One, 2016, 11(10): e0163889.
[40] Sun K, Metzger D W. Influenza infection suppresses NADPH oxidase-dependent phagocytic bacterial clearance and enhances susceptibility to secondary methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection [J]. J Immunol, 2014, 192(7): 3301-3307.
[41] Sencio V, Barthelemy A, Tavares L P, et al. Gut dysbiosis during influenza contributes to pulmonary pneumococcal superinfection through

altered short-chain fatty acid production [J]. Cell Rep, 2020, 30(9): 2934-2947.e6.
[42] Cheng M, Hu S. Lung-resident γδ T cells and their roles in lung diseases [J]. Immunology, 2017, 151(4): 375-384.
[43] Cheng P, Liu T, Zhou W Y, et al. Role of gamma-delta T cells in host response against *Staphylococcus aureus*-induced pneumonia [J]. BMC Immunol, 2012, 13(1): 38.
[44] Mills K H G. IL-17 and IL-17-producing cells in protection versus pathology [J]. Nat Rev Immunol, 2023, 23(1): 38-54.
[45] Cao J, Wang D, Xu F, et al. Activation of IL-27 signalling promotes development of postinfluenza pneumococcal pneumonia [J]. EMBO Mol Med, 2014, 6(1): 120-140.
[46] Trottein F, Paget C. Natural killer T cells and mucosal-associated invariant T cells in lung infections [J]. Front Immunol, 2018, 9: 1750.
[47] Ivanov S, Fontaine J, Paget C, et al. Key role for respiratory CD103$^+$ dendritic cells, IFN-γ, and IL-17 in protection against *Streptococcus pneumoniae* infection in response to α-galactosylceramide [J]. J Infect Dis, 2012, 206(5): 723-734.
[48] Barthelemy A, Ivanov S, Fontaine J, et al. Influenza A virus-induced release of interleukin-10 inhibits the anti-microbial activities of invariant natural killer T cells during invasive pneumococcal superinfection [J]. Mucosal Immunol, 2017, 10(2): 460-469.
[49] Roquilly A, McWilliam H E G, Jacqueline C, et al. Local modulation of antigen-presenting cell development after resolution of pneumonia induces long-term susceptibility to secondary infections [J]. Immunity, 2017, 47(1): 135-147.e5.
[50] Beshara R, Sencio V, Soulard D, et al. Alteration of Flt3-Ligand-dependent *de novo* generation of conventional dendritic cells during influenza infection contributes to respiratory bacterial superinfection [J]. PLoS Pathog, 2018, 14(10): e1007360.
[51] Shahangian A, Chow E K, Tian X, et al. Type I IFNs mediate development of postinfluenza bacterial pneumonia in mice [J]. J Clin Invest, 2009, 119(7): 1910-1920.
[52] Lin S J, Lin K M, Chen S J, et al. Type I interferon orchestrates demand-adapted monopoiesis during influenza a virus infection *via* STAT1-mediated upregulation of macrophage colony-stimulating factor receptor expression [J]. J Virol, 2023, 97(4): e0010223.
[53] Verma A K, Bansal S, Bauer C, et al. Influenza infection induces alveolar macrophage dysfunction and thereby enables noninvasive *Streptococcus pneumoniae* to cause deadly pneumonia [J]. J Immunol, 2020, 205(6): 1601-1607.
[54] Barman T K, Racine R, Bonin J L, et al. Sequential targeting of interferon pathways for increased host resistance to bacterial superinfection during influenza [J]. PLoS Pathog, 2021, 17(3): e1009405.
[55] 李贤， 胡博， 徐泱. 肿瘤相关中性粒细胞的异质性及其在免疫治疗中作用的研究进展 [J]. 中国临床医学， 2024， 31（6）：990-999.
Li X, Hu B, Xu Y. Progress of heterogeneity of tumor-associated neutrophil and its role in immunotherapy [J]. Chin J Clin Med, 2024, 31(6): 990-999.
[56] Rosales C. Neutrophil: a cell with many roles in inflammation or several cell types? [J]. Front Physiol, 2018, 9: 113.
[57] Grunwell J R, Giacalone V D, Stephenson S, et al. Neutrophil dysfunction in the airways of children with acute respiratory failure due to lower respiratory tract viral and bacterial coinfections [J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 2874.
[58] Jie F, Wu X, Zhang F, et al. Influenza virus infection increases host susceptibility to secondary infection with *Pseudomonas aeruginosa*, and this is attributed to neutrophil dysfunction through reduced myeloperoxidase activity [J]. Microbiol Spectr, 2023, 11(1): e0365522.
[59] Chen S, Saeed A F U H, Liu Q, et al. Macrophages in immunoregulation and therapeutics [J]. Sig Transduct Target Ther, 2023, 8: 207.
[60] Lucarelli R, Gorrochotegui-Escalante N, Taddeo J, et al. Eicosanoid-activated PPARα inhibits NFκB-dependent bacterial clearance during post-influenza superinfection [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2022, 12: 881462.
[61] Gopal R, Lee B, McHugh K J, et al. STAT2 signaling regulates macrophage phenotype during influenza and bacterial super-infection [J]. Front Immunol, 2018, 9: 2151.
[62] Kumar H, Kawai T, Akira S. Pathogen recognition by the innate immune system [J]. Int Rev Immunol, 2011, 30(1): 16-34.
[63] Merle N S, Church S E, Fremeaux-Bacchi V, et al. Complement system part I - molecular mechanisms of activation and regulation [J]. Front Immunol, 2015, 6: 262.
[64] Merle N S, Noe R, Halbwachs-Mecarelli L, et al. Complement system part II: role in immunity [J]. Front Immunol, 2015, 6: 257.
[65] Guo R F, Ward P A. Role of c5a in inflammatory responses [J]. Annu Rev Immunol, 2005, 23: 821-852.
[66] Jia L, Luo H, Li L, et al. Targeting complement hyperactivation: a novel therapeutic approach for severe pneumonia induced by influenza virus/*Staphylococcus aureus* coinfection [J]. Sig Transduct Target Ther, 2023, 8(1): 467.
[67] Yi T, Ding W, Hao Y, et al. Neutrophil extracellular traps mediate severe lung injury induced by influenza A virus H1N1 in mice coinfected with *Staphylococcus aureus* [J]. Microb Pathog, 2022, 166: 105558.
[68] Colicchia M, Schrottmaier W C, Perrella G, et al. S100A8/A9 drives the formation of procoagulant platelets through GPIbα [J]. Blood, 2022, 140(24): 2626-2643.
[69] Villeret B, Solhonne B, Straube M, et al. *Influenza a* virus pre-infection exacerbates *Pseudomonas aeruginosa*-mediated lung damage through increased MMP-9 expression, decreased elafin production and tissue resilience [J]. Front Immunol, 2020, 11: 117.
[70] Yuan J, Ofengeim D. A guide to cell death pathways [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2024, 25(5): 379-395.
[71] Tian Z C, Liu Y, Niu Y J, et al. Excessive pyroptosis mediates the exacerbation of pneumonia caused by low-lethality influenza virus and secondary MRSA co-infection [J]. Cell Death Discov, 2026, 12(1): 216.
[72] Gonzalez-Juarbe N, Riegler A N, Jureka A S, et al. Influenza-induced oxidative stress sensitizes lung cells to bacterial-toxin-mediated necroptosis [J]. Cell Rep, 2020, 32(8): 108062.
[73] Ishiguro T, Takayanagi N, Kanauchi T, et al. Clinical and radiographic comparison of influenza virus-associated pneumonia among three viral subtypes [J]. Intern Med, 2016, 55(7): 731-737.
[74] Mifsud E J, Farrukee R, Hurt A C, et al. Infection with different human influenza A subtypes affects the period of susceptibility to secondary bacterial infections in ferrets [J]. FEMS Microbes, 2022, 3: xtac011.
[75] Centers for Disease Control and Prevention CDC. Bacterial coinfections in lung tissue specimens from fatal cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1) - United States, May-August 2009 [J]. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2009, 58(38): 1071-1074.
[76] Paddock C D, Liu L, Denison A M, et al. Myocardial injury and bacterial pneumonia contribute to the pathogenesis of fatal influenza B virus infection [J]. J Infect Dis, 2012, 205(6): 895-905.
[77] Park S S, Gonzalez-Juarbe N, Riegler A N, et al. *Streptococcus pneumoniae* binds to host GAPDH on dying lung epithelial cells worsening secondary infection following influenza [J]. Cell Rep, 2021, 35(11): 109267.
[78] Zhang J R, Mostov K E, Lamm M E, et al. The polymeric immunoglobulin receptor translocates pneumococci across human nasopharyngeal epithelial cells [J]. Cell, 2000, 102(6): 827-837.
[79] Niemann S, Ehrhardt C, Medina E, et al. Combined action of influenza virus and *Staphylococcus aureus* panton-valentine leukocidin provokes severe lung epithelium damage [J]. J Infect Dis, 2012, 206(7): 1138-1148.

[80] Novotny L A, Bakaletz L O. Intercellular adhesion molecule 1 serves as a primary cognate receptor for the Type IV *Pilus* of nontypeable *Haemophilus influenzae* [J]. Cell Microbiol, 2016, 18(8): 1043-1055.
[81] Bucior I, Pielage J F, Engel J N. *Pseudomonas aeruginosa* pili and flagella mediate distinct binding and signaling events at the apical and basolateral surface of airway epithelium [J]. PLoS Pathog, 2012, 8(4): e1002616.
[82] Ecevit I Z, McCrea K W, Pettigrew M M, et al. Prevalence of the hifBC, hmw1A, hmw2A, hmwC, and hia Genes in *Haemophilus influenzae* Isolates [J]. J Clin Microbiol, 2004, 42(7): 3065-3072.
[83] De Oliveira D M P, Forde B M, Kidd T J, et al. Antimicrobial resistance in ESKAPE pathogens [J]. Clin Microbiol Rev, 2020, 33(3): e00181-e00119.
[84] 中国疾病预防控制中心． 中国流感疫苗预防接种技术指南（2025—2026） [J]． 中国病毒病杂志， 2026， 16（3）： 211-213．
Chinese Center for Disease Control and Prevention. Technical guidelines for seasonal vaccination in China, 2025-2026 [J]. Chin J Viral Dis, 2026, 16(3): 211-213.
[85] Calzas C, Chevalier C. Innovative mucosal vaccine formulations against influenza a virus infections [J]. Front Immunol, 2019, 10: 1605.
[86] Daniels C C, Rogers P D, Shelton C M. A review of pneumococcal vaccines: current polysaccharide vaccine recommendations and future protein antigens [J]. J Pediatr Pharmacol Ther, 2016, 21(1): 27-35.
[87] 石刚， 李红． 肺炎链球菌疫苗及其人血清抗体水平评价方法的现状与挑战 [J]． 微生物学免疫学进展， 2024， 52（6）： 68-76．
Shi G, Li H. Current status and challenges of evaluation methods of human serum antibody lever for *Streptococcus pneumoniae* vaccine [J]. Prog Microbiol Immunol, 2024, 52(6): 68-76.
[88] 潘雪娇， 周洋， 梁辉， 等． b型流感嗜血杆菌疾病和疫苗应用综述 [J]． 中国疫苗和免疫， 2025， 31（3）： 376-384．
Pan X J, Zhou Y, Liang H, et al. A review of *Haemophilus influenzae* type b disease and vaccine use [J]. Chin J Vaccines Immun, 2025, 31(3): 376-384.
[89] Louie J K, Yang S, Acosta M, et al. Treatment with neuraminidase inhibitors for critically ill patients with influenza A (H1N1)pdm09 [J]. Clin Infect Dis, 2012, 55(9): 1198-1204.
[90] Barman T K, Metzger D W. Disease tolerance during viral-bacterial co-infections [J]. Viruses, 2021, 13(12): 2362.
[91] 许海鑫， 刘昕竹， 姚昀璐， 等． 抗流感病毒药物联合应用的研究进展 [J]． 中国临床药学杂志， 2026， 35（1）： 91-96．
Xu H X, Liu X Z, Yao Y L, et al. Research advances in combination therapy with antiviral agents against influenza [J]. Chin J Clin Pharm, 2026, 35(1): 91-96.
[92] Ishaqui A, Hayat Khan A, Sulaiman S A S, et al. Comparative efficacy assessment of antiviral alone and antiviral-antibiotic combination in prevention of influenza-B infection associated complications [J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2021, 19(9): 1165-1173.
[93] Lee W C, Ho M C, Leu S W, et al. The impacts of bacterial co-infections and secondary bacterial infections on patients with severe influenza pneumonitis admitted to the intensive care units [J]. J Crit Care, 2022, 72: 154164.
[94] Shukla S D, Fairbairn R L, Gell D A, et al. An antagonist of the platelet-activating factor receptor inhibits adherence of both nontypeable *Haemophilus influenzae* and *Streptococcus pneumoniae* to cultured human bronchial epithelial cells exposed to cigarette smoke [J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2016, 11: 1647-1655.
[95] Du Q, Huang W, Zhao J, et al. Lianhuaqingwen capsule inhibits influenza-induced bacterial adhesion to respiratory epithelial cells through down-regulation of cell adhesion molecules [J]. J Ethnopharmacol, 2021, 280: 114128.
[96] Gingerich A D, Royer F, McCormick A L, et al. Synergistic protection against secondary pneumococcal infection by human monoclonal antibodies targeting distinct epitopes [J]. J Immunol, 2023, 210(1): 50-60.
[97] Cavalli G, de Luca G, Campochiaro C, et al. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study [J]. Lancet Rheumatol, 2020, 2(6): e325-e331.
[98] RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial [J]. Lancet, 2021, 397(10285): 1637-1645.
[99] Sharma-Chawla N, Stegemann-Koniszewski S, Christen H, et al. *In vivo* neutralization of pro-inflammatory cytokines during secondary *Streptococcus pneumoniae* infection post influenza a virus infection [J]. Front Immunol, 2019, 10: 1864.
[100] Song J, Zhao J, Cai X, et al. Lianhuaqingwen capsule inhibits non-lethal doses of influenza virus-induced secondary *Staphylococcus aureus* infection in mice [J]. J Ethnopharmacol, 2022, 298: 115653.
[101] Zhao J, Wang Y, Huang X, et al. Liu Shen Wan inhibits influenza virus-induced secondary *Staphylococcus aureus* infection *in vivo* and *in vitro* [J]. J Ethnopharmacol, 2021, 277: 114066.
[102] Lei B, Mu J, Xu G, et al. Jing-Yin-Gu-Biao formula protects mice from postinfluenza *Staphylococcus aureus* infection by ameliorating acute lung injury and improving hypercoagulable state *via* inhibiting NETosis [J]. Front Immunol, 2025, 16: 1567522.
[103] Li X, Ding W, Lu Y, et al. An anti-complement homogeneous polysaccharide from *Houttuynia cordata* ameliorates acute pneumonia with H1N1 and MRSA coinfection through rectifying Treg/Th17 imbalance in the gut–lung axis and NLRP3 inflammasome activation [J]. Acta Pharm Sin B, 2025, 15(6): 3073-3091.
[104] Hung I F N, To K K W, Chan J F W, et al. Efficacy of clarithromycin-naproxen-oseltamivir combination in the treatment of patients hospitalized for influenza a(H3N2) infection [J]. Chest, 2017, 151(5): 1069-1080.