

DOI:10.13350/j.cjpb.230414

• 调查研究 •

1 652 例患儿下呼吸道感染病毒谱及流行病学特征调查^{*}

高丽娟, 金肖, 赖灵巧, 何春霞, 季欢, 王传光^{**}

(浙江省丽水市中心医院, 浙江丽水 323000)

【摘要】 **目的** 了解下呼吸道感染患儿病原学及流行病学特征。 **方法** 收集2017年1月至2019年12月住院治疗的1 652例下呼吸道感染患儿鼻咽拭子和气管内抽吸物标本, 采用xTAG呼吸道病毒多重检测试剂盒对腺病毒(ADV)、鼻病毒(EV)、甲型流感病毒(IFVA)、乙型流感病毒(IFVB)、副流感病毒(PIV)、呼吸道合胞病毒(RSV)和人类冠状病毒NL63(hCoV NL63)等7种常见呼吸道病毒进行检测, 对病原学及流行病学特征进行分析。 **结果** 1 652例患儿中, 男性1 029例、女性623例; 患儿年龄0~14(4.71±1.35)岁。1 652例患儿呼吸道病毒阳性检出率为31.96%, 其中男、女性患儿下呼吸道感染病毒检出率分别为32.55%(335/1029)和30.98%(193/623), 差异无统计学意义($\chi^2=6.215, P>0.05$)。72.92%的鼻咽拭子和气管内抽吸物样本中检出1种呼吸道病毒, 27.08%的样本检出2种及以上病毒, 检出的呼吸道病毒以RSV(51.89%)和EV(12.12%)最为常见。0~<1岁、1~<3岁、3~<7岁和7~14岁患儿呼吸道病毒阳性检出率分别为35.42%、3.98%、22.92%和18.18%, 不同年龄组患儿呼吸道病毒阳性检出率差异有统计学意义($\chi^2=38.215, P<0.05$)。不同季节患儿呼吸道病毒检出率差异有统计学意义($\chi^2=230.458, P<0.05$), 以冬季下呼吸道感染病毒检出率最高(49.81%)。 **结论** 2017-2019年丽水地区患儿下呼吸道感染以RSV和EV为主, 患儿下呼吸道感染病毒检出率具有年龄、性别和季节特异性分布特征。

【关键词】 下呼吸道感染; 呼吸道病毒; 儿童; 病原学特征; 流行病学特征

【中图分类号】 R373.1

【文献标识码】 A

【文章编号】 1673-5234(2023)04-0443-04

[*Journal of Pathogen Biology*. 2023 Apr;18(4):443-446.]

Investigation on virological spectrum and epidemiological characteristics of 1 652 children with lower respiratory infections

GAO Li-juan, JIN Xiao, LAI Ling-qiao, HE Chun-xia, JI Huan, WANG Chuan-guang (*Lishui Municipal Central Hospital, Lishui, Zhejiang 323000, China*)^{***}

【Abstract】 **Objective** To investigate the etiological and epidemiological characteristics of children with lower respiratory tract infections. **Methods** Nasopharyngeal swab and endotracheal aspirate samples were collected from 1 652 hospitalized children with lower respiratory infections from January 2017 to December 2019. Seven common respiratory viruses were tested in these clinical samples using the xTAG respiratory viral panel, including adenovirus (ADV), rhinovirus (EV), influenza virus A (IFVA), influenza virus B (IFVB), parainfluenza virus (PIV), respiratory syncytial virus (RSV) and human coronavirus NL63 (hCoV NL63). The etiological and epidemiological characteristics were analyzed. **Results** The 1 652 children included 1 029 males and 623 females, and had a mean age of (4.71±1.35) years (range, 0 to 14 years). The overall positive rate of respiratory viruses was 31.96% among 1 652 children, and the detection of respiratory viruses was 32.55% (335/1029) among male children and 30.98% (193/623) among female children ($\chi^2=6.215, P>0.05$). A single respiratory virus was detected among 72.92% of nasopharyngeal swab and endotracheal aspirate samples, and two and more viruses were tested among 27.08% of clinical samples. RSV (51.89%) and EV (12.12%) were the two most common respiratory viruses detected. The detection of respiratory viruses were 35.42%, 3.98%, 22.92% and 18.18% among children at ages of 0 to 1 years, 1 to 3 years, 3 to 7 years and 7 to 14 years, and there was a significant difference measured among children at various age groups ($\chi^2=38.215, P<0.05$). In addition, there was a significant difference in the detection of respiratory viruses detected at different seasons ($\chi^2=230.458, P<0.05$), and the highest detection of respiratory viruses was found in winter (49.81%). **Conclusion** RSV and EV were the two most common respiratory viruses among children with lower respiratory tract infections in Lishui City from 2017 to 2019, and there were age-, gender- and season-specific detection of respiratory viruses among the children.

【Key words】 lower respiratory infection; respiratory virus; child; etiological characteristic; epidemiological characteristic

^{*} **【基金项目】** 浙江省丽水市公益性技术应用研究项目(No. 2021GYX26)。

^{**} **【通讯作者】** 王传光, E-mail: wcg9088@163.com

【作者简介】 高丽娟(1981-), 女, 浙江景宁人, 本科, 主管护师。主要从事新生儿保健研究。E-mail: 4984902@qq.com

下呼吸道感染是指发生于气管、支气管、细支气管和肺泡等下呼吸道的一组感染性疾病,包括支气管炎、肺炎、慢性肺部疾病加重期等^[1]。2019年,全球共有5.09亿例下呼吸道感染新发病例,250万人死于下呼吸道感染^[2]。下呼吸道感染是儿童发病、住院和死亡的主要原因之一^[3],特别是5岁以下儿童^[4]。2017年,下呼吸道感染导致全球超过80万5岁以下儿童死亡^[5]。随着肺炎球菌疫苗和b型流感嗜血杆菌疫苗覆盖率增加、社会经济发展、室内空气污染下降,1990-2017年全球下呼吸道感染5岁以下儿童死亡病例数下降65.4%、死亡率下降67.2%,但下呼吸道感染仍然是引发发展中国家5岁以下儿童死亡的主要原因之一^[6]。在我国,由于儿童营养不良改善导致下呼吸道感染总体死亡病例数从1990年的54.4万例上升到2019年的18.5万例^[7],但吸烟、饮酒、空气污染等危险因素导致下呼吸道感染仍然是重要公共卫生问题之一,特别是5岁以下儿童和70岁以上老人^[8]。

细菌、病毒、真菌、寄生虫等多种病原微生物均可引发下呼吸道感染^[9],但病毒是引发下呼吸道感染的主要原因^[10]。下呼吸道病毒主要包括腺病毒(ADV)、鼻病毒(EV)、甲型流感病毒(IFVA)、乙型流感病毒(IFVB)、副流感病毒(PIV)、呼吸道合胞病毒(RSV)和人类冠状病毒NL63(hCoV NL63)^[11]。这些病毒主要在气道上皮中感染和复制,在发生气体交换的近端传导和远端气道(肺泡和实质)引起损伤^[12]。早期检测下呼吸道病毒并给予有针对性的抗病毒治疗对于缩短住院时间、减少病毒传播、降低死亡率等均具有重要意义^[13]。本研究对2017-2019年丽水地区患儿下呼吸道病毒感染病原学及流行病学特征进行,为了解下呼吸道病毒感染患儿病原谱、制定治疗方案提供参考依据。

对象与方法

1 研究对象

收集2017年1月至2019年12月在丽水市中心医院接受治疗的1652例下呼吸道感染患儿病历资料进行回顾性分析。根据年龄将全部患儿分为4个年龄组:0~<1岁组(525例),1~<3岁组(353例),3~<7岁组(376例)和7~14岁组(398例)。本研究获得丽水市中心医院伦理委员会批准通过,患儿父母均知情同意。

2 方法

2.1 临床样本采集 在患儿住院当日或次日清晨采用采样管轻柔插入患儿鼻孔约至5cm深度,采集患儿鼻咽拭子和气管内抽吸物,置于含生理盐水试管中,-70℃保存备用。

2.2 核酸提取 将采集的鼻咽拭子和气管内抽吸物样本置于Qiagen蛋白酶和AL缓冲液变性裂解,确保RNases酶失活。通过添加乙醇调整结合条件,筛选病毒RNA和DNA与硅胶膜的最佳结合。使用QIAamp MinElute Virus Spin Kit(瑞士Roche公司)稳定核酸并促进病毒RNA和DNA选择性结合到硅胶膜,提取的病毒核酸在50μl洗脱缓冲液中洗脱,采用快速离心柱快速纯化病毒DNA和RNA,-80℃下保存备用。

2.3 多重逆转录PCR扩增 采用xTAG呼吸道病毒多重检测试剂盒(xTAG respiratory viral panel, xTAG RVP)进行患儿下呼吸道病毒检测,该试剂盒可以检测ADV、EV、IFVA、IFVB、PIV、RSV、hCoV NL63等7种常见人体呼吸道感染病毒,试剂盒购于加拿大Luminex公司,操作按试剂盒说明进行。将提取的病毒核酸在ABI 9700型PCR扩增仪(美国Applied Biosystems公司产品)上进行PCR扩增,不同病毒反应条件见表1。

表1 7种呼吸道病毒PCR扩增条件
Table 1 Conditions of PCR amplification of seven respiratory viruses

病毒种类 Virus species	反应条件 Reaction condition
ADV	50℃ 15 min, 95℃ 15 min; 95℃ 15 s, 55℃ 45 s, 共40个循环
EV	50℃ 2 min, 95℃ 15 min; 95℃ 15 s, 55℃ 45 s, 共40个循环
IFVA	50℃ 15 min, 95℃ 15 min; 95℃ 15 s, 58℃ 45 s, 共45个循环
PIV	50℃ 15 min, 95℃ 15 min; 95℃ 15 s, 55℃ 45 s, 共40个循环
IFVB	50℃ 15 min, 95℃ 15 min; 94℃ 15 s, 55℃ 45 s, 共40个循环
RSV	40℃ 30 min, 94℃ 3 min; 93℃ 15 s, 55℃ 45 s, 共15个循环
hCoV NL63	50℃ 15 min, 95℃ 15 min; 95℃ 15 s, 55℃ 45 s, 共40个循环

3 统计学分析

全部数据采用Excel 2010建立数据库,采用SAS 8.0软件进行统计分析。不同组间阳性率或构成比的比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

1 患儿下呼吸道病毒检出情况

1652例患儿中,男性1029例、女性623例;患儿年龄0~14(4.71±1.35)岁。在1652例患儿鼻咽拭子和气管内抽吸物样本中,检出528例下呼吸道病毒阳性,检出率为31.96%;其中男、女性患儿下呼吸道病毒检出率分别为32.55%(335/1029)和30.98%(193/623),差异无统计学意义($\chi^2 = 6.215, P > 0.05$)。其中72.92%的鼻咽拭子和气管内抽吸物样本中检出1种呼吸道病毒,27.08%的样本检出2种及以上病毒;不同种类下呼吸道病毒中,以RSV检出率(51.89%),其次是EV(12.12%)、IFVB(9.66%)、IFVA(8.52%)、PIV(7.58%)、ADV(6.25%)、hCoV NL63(3.98%);385份样本检出单种病毒阳性,72份

样本检出2种病毒阳性,53份样本检出3种病毒阳性,18份样本检出4种病毒阳性(表2)。

讨论

下呼吸道感染是全球5岁以下儿童死亡的主要原因之一^[1]。虽然多种病原体均可引发下呼吸道感染,但ADV、EV、IFVA、IFVB等病毒是引发儿童下呼吸道感染的主要原因^[10]。尽早明确病毒种类并给予干预是有效治疗儿童下呼吸道感染、降低死亡率的关键措施。目前,细胞培养分离、鉴定是病毒检测的金标准,但该方法敏感性低、耗时长且无法实现高通量检测^[14]。PCR技术能快速准确检测呼吸道病毒,多重PCR技术使用多对引物在单个试管中扩增多个靶序列,可用于检测单个样品中的不同病毒^[14]。xTAG RVP是一种定性核酸多重检测技术,可同时检测和识别单管中多种呼吸道病毒核酸,适用于疑似呼吸道感染病例鼻咽拭子、鼻腔抽吸物、鼻咽抽吸物和支气管肺泡灌洗液等标本检测^[15]。既往临床研究结果显示,与常规实时逆转录PCR和多重PCR技术相比,xTAG RVP法检测呼吸道病毒灵敏度更高^[16]。因此,本研究采用xTAG RVP技术对2017-2019年丽水地区患儿下呼吸道感染病毒病原学特征进行检测。

ADV、EV、IFVA、IFVB、PIV、RSV、hCoV NL63是引发儿童下呼吸道感染的主要病毒^[17]。本研究采集2017年1月至2019年12月丽水市中心医院下呼吸道感染病毒感染儿童鼻咽拭子和气管内抽吸物样本,xTAG RVP法在72.92%的临床样本中检出1种呼吸道病毒、27.08%的样本检出2种及以上病毒感染。其中以RSV和EV最为常见,这与严彩丽^[18]研究结果一致。与其他病毒相比,RSV感染患者住院时间更长、造成下呼吸道损伤更严重^[19]。已知人类冠状病毒会诱发鼻塞和流涕等上呼吸道症状,但一般认为其在健康婴儿和儿童中的致病性较低^[20]。本研究发现,下呼吸道感染患儿临床样本中RSV检出率最高,1~3岁患儿RSV检出率最高(60.33%),且在冬季和秋季具有显著的季节性分布。Jain等^[21]认为RSV是引起幼儿肺炎的最重要病原体,也是儿科下呼吸道感染中的常见病原体,与本研究结果一致。

本研究发现,528例下呼吸道感染阳性儿童中,0~<1岁儿童中下呼吸道感染阳性占比最高(35.42%),且不同年龄组儿童下呼吸道感染检出率差异有统计学意义;不同季节患儿下呼吸道感染以冬季检出率最高(49.81%),且不同季节患儿下呼吸道感染检出率差异有统计学意义。原因可能与冬季寒冷,患儿呼吸道黏膜较干燥,对病毒抵抗力降低有关。EV是学龄前儿童哮喘发作的最重要触发因素,也住院儿童喘息的最常见原因^[22];还可导致早产儿甚至其他健康儿童严重病毒性肺炎,其可在免疫抑制患者、老

表2 1652例患儿下呼吸道感染病毒检出情况

Table 2 Detection of lower respiratory viruses among 1652 children

病毒感染 Viral infection	RSV	EV	IFVB	IFVA	PIV	ADV	hCoV NL63
单一感染	232	28	34	22	32	25	12
双重感染	25	15	9	7	6	3	7
三重感染	15	13	7	11	2	3	2
四重感染	2	8	1	5	0	2	0
阳性标本总数	274	64	51	45	40	33	21

2 不同年龄组患儿呼吸道感染病毒检出情况

528例呼吸道感染阳性患儿中,0~<1岁、1~<3岁、3~<7岁和7~14岁患儿呼吸道感染阳性检出例数分别为187(35.42%)、121(23.98%)、124例(22.92%)和96例(18.18%),不同年龄组患儿呼吸道感染阳性检出率差异有统计学意义($\chi^2=38.215, P<0.05$)。其中1~3岁患儿RSV检出率最高(60.33%),患儿普遍对RSV易感(表3)。

表3 不同年龄组患儿下呼吸道感染病毒检出情况[例(%)]
Table 3 Detection of lower respiratory viruses among children with different age groups

病毒种类 Virus species	0~<1岁	1~<3岁	3~<7岁	7~14岁
RSV	102(54.55)	73(60.33)	51(41.13)	48(50.00)
EV	22(11.76)	23(19.01)	7(5.65)	12(12.5)
IFVB	13(6.95)	1(0.83)	29(23.39)	8(8.33)
IFVA	18(9.63)	9(7.44)	11(8.87)	7(7.29)
PIV	17(9.09)	3(2.48)	12(9.68)	8(8.33)
ADV	12(6.42)	5(4.13)	8(6.45)	8(8.33)
hCoV NL63	3(1.60)	7(5.79)	6(4.84)	5(5.21)
合计 Total	187	121	124	96

3 不同季节患儿呼吸道感染病毒检出情况

528例呼吸道感染阳性患儿中,以冬季下呼吸道感染检出率最高(49.81%),不同季节患儿呼吸道感染检出率差异有统计学意义($\chi^2=230.458, P<0.05$)。冬季以RSV感染较多(29.92%),春季以IFVB感染较多(3.60%)(表4)。

表4 不同季节患儿下呼吸道感染病毒检出情况[例(%)]
Table 4 Detection of lower respiratory viruses among children at different seasons

病毒种类 Virus species	春季 Spring	夏季 Summer	秋季 Autumn	冬季 Winter
RSV	53(10.04)	28(5.30)	35(6.63)	158(29.92)
EV	15(2.84)	5(0.94)	21(3.98)	23(4.36)
IFVB	19(3.60)	3(0.56)	8(1.52)	21(3.98)
IFVA	8(1.52)	5(0.95)	3(0.57)	29(5.50)
PIV	2(0.38)	4(0.76)	18(3.43)	16(3.03)
ADV	3(0.57)	4(0.76)	12(2.27)	14(2.65)
hCoV NL63	3(0.57)	9(1.71)	7(1.33)	2(0.38)
合计 Total	103(19.52)	58(10.99)	104(19.70)	263(49.81)

年人和囊性纤维化患儿中引起肺炎^[23]。ADV是病毒性肺炎的相对常见病因,可能表现为肺叶浸润、高烧、白细胞增多,这些特征多是细菌性肺炎的典型临床表现^[24]。既往研究报道,ADV感染占有社区获得性肺炎患者的7%~12%^[25]。本研究发现,下呼吸道感染患儿中ADV检出率为6.25%,这可能与xTAG RVP法检测敏感性较低有关。与其他病毒相比,ADV感染患者住院时间较短、气道炎症较轻^[26]。

本研究结果表明,2017-2019年丽水地区患儿下呼吸道病毒以RSV和EV为主,患儿下呼吸道病毒感染率具有年龄、性别和季节特异性分布特征。应在临床早期诊断下呼吸道感染,明确感染的病毒分布特征,从而采取有针对性的抗病毒治疗,以早期控制病情、改善预后、降低死亡率。

【参考文献】

- [1] Rai E, Alaraimi R, Al Aamri I. Pediatric lower respiratory tract infection: Considerations for the anesthesiologist [J]. *Paediatr Anaesth*, 2022, 32(2): 181-190.
- [2] GBD 2019 LRI Collaborators. Age-sex differences in the global burden of lower respiratory infections and risk factors, 1990-2019: results from the Global Burden of Disease Study 2019 [J]. *Lancet Infect Dis*, 2022, 22(11): 1626-1647.
- [3] Laya BF, Concepcion NDP, Garcia-Pea P, et al. Pediatric lower respiratory tract infections: Imaging guidelines and recommendations [J]. *Radiol Clin North Am*, 2022, 60(1): 15-40.
- [4] Demissie BW, Amele EA, Yitayew YA, et al. Acute lower respiratory tract infections and associated factors among under-five children visiting Wolaita Sodo University Teaching and Referral Hospital, Wolaita Sodo, Ethiopia [J]. *BMC Pediatr*, 2021, 21(1): 413.
- [5] Ofman G, Pradarelli B, Caballero MT, et al. Respiratory failure and death in vulnerable premature children with lower respiratory tract illness [J]. *J Infect Dis*, 2020, 222(7): 1129-1137.
- [6] GBD 2017 Lower Respiratory Infections Collaborators. Quantifying risks and interventions that have affected the burden of lower respiratory infections among children younger than 5 years: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. *Lancet Infect Dis*, 2020, 20(1): 60-79.
- [7] Kang L, Jing W, Liu Q, et al. The trends of mortality, aetiologies and risk factors of lower respiratory infections in China from 1990 to 2019: Findings from the Global Burden of Disease Study 2019 [J]. *J Infect Public Health*, 2022, 15(8): 870-876.
- [8] Gan Y, Hu Y, Dong H, et al. Causes of lower respiratory tract infections and the use of diagnostic biomarkers in blood samples from children in Hohhot, Inner Mongolia, China, between July 2019 and June 2020 [J]. *Med Sci Monit*, 2022, 28: e934889.
- [9] Carroll KC, Adams LL. Lower respiratory tract infections [J]. *Microbiol Spectr*, 2016, 4(4): 4-21.
- [10] Mazur NI, Martinn-Torres F, Baraldi E, et al. Lower respiratory tract infection caused by respiratory syncytial virus: current management and new therapeutics [J]. *Lancet Respir Med*, 2015, 3(11): 888-900.
- [11] Pavia AT. Viral infections of the lower respiratory tract: old viruses, new viruses, and the role of diagnosis [J]. *Clin Infect Dis*, 2011, 52 Suppl 4 (Suppl 4): S284-S289.
- [12] Korsun N, Angelova S, Trifonova I, et al. Viral pathogens associated with acute lower respiratory tract infections in children younger than 5 years of age in Bulgaria [J]. *Braz J Microbiol*, 2019, 50(1): 117-125.
- [13] Flight W, Jones A. The diagnosis and management of respiratory viral infections in cystic fibrosis [J]. *Expert Rev Respir Med*, 2017, 11(3): 221-227.
- [14] Zhang N, Wang L, Deng X, et al. Recent advances in the detection of respiratory virus infection in humans [J]. *J Med Virol*, 2020, 92(4): 408-417.
- [15] Kronic N, Yager TD, Himsworth D, et al. xTAG RVP assay: analytical and clinical performance [J]. *J Clin Virol*, 2007, 40 (Suppl 1): S39-S46.
- [16] Choudhary ML, Anand SP, Tikhe SA, et al. Comparison of the conventional multiplex RT-PCR, real time RT-PCR and Luminex xTAG RVP fast assay for the detection of respiratory viruses [J]. *J Med Virol*, 2016, 88(1): 51-57.
- [17] 王珊, 李朝, 魏万昆. 南阳地区 PICU 患儿下呼吸道病毒性感染的病原学分布特征观察 [J]. *哈尔滨医药*, 2020, 40(5): 430-431.
- [18] 严彩丽. 惠州市秋冬季急性下呼吸道感染患儿病毒感染亚型分布调查 [J]. *中国妇幼卫生杂志*, 2020, 11(4): 53-56.
- [19] Man WH, van Houten MA, Merelle ME, et al. Bacterial and viral respiratory tract microbiota and host characteristics in children with lower respiratory tract infections: a matched case-control study [J]. *Lancet Respir Med*, 2019, 7(5): 417-426.
- [20] Stensballe LG. Viral lower respiratory tract infection in children under five years of age [J]. *Ugeskr Laeger*, 2021, 183(28): V09200657.
- [21] Jain S, Williams DJ, Arnold SR, et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U. S. children [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(9): 835-845.
- [22] Jackson DJ, Gern JE. Rhinovirus infections and their roles in asthma: Etiology and exacerbations [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2022, 10(3): 673-681.
- [23] Ekinci Sert S, Karagol C, Gungor A, et al. Comparison of clinical, demographic features, and costs in respiratory syncytial virus, rhinovirus, and viral co-infections in children hospitalized with viral infections of the lower respiratory tract [J]. *Jpn J Infect Dis*, 2022, 75(2): 164-168.
- [24] Wen S, Yu M, Zheng G, et al. Changes in the etiology of viral lower respiratory tract infections in hospitalized children in Wenzhou, China: 2008-2017 [J]. *J Med Virol*, 2020, 92(8): 982.
- [25] Aygan D, Erbek F, Kukucu M, et al. The epidemiologic and clinical features of viral agents among hospitalized children with lower respiratory tract infections [J]. *Turk Pediatr Ars*, 2020, 55(2): 166-173.
- [26] Berce V, Unuk S, Duh D, et al. Clinical and laboratory characteristics of viral lower respiratory tract infections in preschool children [J]. *Wien Klin Wochenschr*, 2015, 127 (Suppl 5): S255-S262.