

DOI:10.13350/j.cjpb.220912

• 调查研究 •

儿童呼吸道病毒感染病原学特征分析

贾松伟^{1*}, 刘宇¹, 张义堂²

(1. 南阳医学高等专科学校, 河南南阳 473000; 2. 南阳市中心医院儿科)

【摘要】 **目的** 分析河南南阳地区儿童呼吸道病毒感染的病原学特征。 **方法** 回顾南阳市中心医院患儿的性别、年龄、入院时间、临床症状、病原学检测结果等病史, 分析不同呼吸道疾病的病毒检出情况。采集患儿鼻咽抽吸物, 进行标本处理、核酸提取、逆转录, 采用巢式 PCR 检测呼吸道合胞病毒、副流感病毒、人博卡病毒、偏肺病毒, 采用荧光定量 PCR 检测流感病毒、人鼻病毒、人肠道病毒, 采用单轮 PCR 方法检测人腺病毒、人冠状病毒。 **结果** 1 156 例标本中, 542 例检出呼吸道病毒, 阳性率为 46.89%, 32.79% 为单一感染, 14.10% 为两种病毒混合感染。单一病毒感染患儿中, 27.44% 为呼吸道合胞病毒感染, 占比最高。混合感染中, 23.31% 为呼吸道合胞病毒+副流感病毒混合感染, 占比最高。对比每种病毒单一感染与混合感染的阳性率, 副流感病毒在混合感染中的检出率高于单一感染, 人腺病毒、人鼻病毒、人博卡病毒、人肠道病毒、偏肺病毒、人冠状病毒在单一感染中的检出率高于混合感染。1 156 例患儿中, 肺炎 565 例, 上呼吸道感染 295 例, 哮喘 158 例, 急性支气管炎 72 例, 喘息性支气管炎 35 例, 毛细支气管炎 31 例。其中肺炎患儿病毒检出率最高为 66.55% (376/565), 不同疾病分组病毒检出率差异有统计学意义 ($\chi^2 = 202.132, P < 0.05$)。163 例混合感染中, 春季 71 例, 夏季 17 例, 秋季 28 例, 冬季 47 例。新生儿组 79 例, 婴儿组 43 例, 幼儿组 28 例, 儿童组 13 例。呼吸道合胞病毒单一感染患儿中, 52.88% 患儿为呼吸道合胞病毒 A 型阳性, 47.12% 患儿为呼吸道合胞病毒 B 型阳性, 呼吸道合胞病毒 A 型阳性组主要以男性为主, 两组对比差异具有统计学意义。 **结论** 本地区儿童呼吸道感染病毒主要为呼吸道合胞病毒, 不同疾病分组病毒检出率不同, 混合感染多发生于春季与新生儿组, 呼吸道合胞病毒 A 型感染男性占比较高。

【关键词】 呼吸道感染; 病毒; 特征; 季节

【中图分类号】 R373.1

【文献标识码】 A

【文章编号】 1673-5234(2022)09-1048-05

[*Journal of Pathogen Biology*. 2022 Sep.; 17(9): 1048-1052.]

Pathogenic characteristics of respiratory tract infection virus in children

JIA Song-wei¹, LIU Yu¹, ZHANG Yi-tang² (1. Nanyang Medical College, Nanyang 473000, Henan, China; 2. Nanyang Central Hospital)*

【Abstract】 **Objective** To analyze the pathogenic characteristics of respiratory tract infection virus in children. **Methods** The sex, age, time of admission, clinical symptoms, pathogenic test results and other medical history of the children were retrospectively analyzed, and the virus detection of different respiratory diseases was analyzed. Nasopharyngeal aspirates from children were collected for sample processing, nucleic acid extraction and reverse transcription. RSV, PIV, HBoV and MPV were detected by nested PCR, IFV, HRV, HEV were detected by fluorescent quantitative PCR, and HAdV, HCoV were detected by single round PCR. **Results** Among 1 156 samples, the positive rate was 46.89%, 32.79% was single infection, and 14.10% was mixed infection of two viruses. Among children with single virus infection, 27.44% were RSV, infection, accounting for the highest proportion. Among the mixed infections, 23.31% were RSV + PIV, accounting for the highest proportion. Comparing the positive rates of single infection and mixed infection of each virus, the detection rate of PIV in mixed infection is higher than that in single infection, and the detection rate of HAdV, HRV, HBoV, HEV, MPV and HCoV in single infection is higher than that in mixed infection. Among the children in this study, there were 295 cases of upper respiratory tract infection, 565 cases of pneumonia, 158 cases of asthma, 72 cases of acute bronchitis, 35 cases of asthmatic bronchitis and 31 cases of bronchiolitis. Among them, the highest detection rate of pneumonia was 66.55%, and the detection rate of virus in different disease groups was statistically significant ($P < 0.05$). Among 163 cases of mixed infection, 71 cases were in spring, 17 cases in summer, 28 cases in autumn and 47 cases in winter. There were 79 newborns, 43 infants, 28 infants and 13 children. Among children with single infection of RSV, 52.88% were positive for RSV type A, and 47.12% were positive for RSV type B. the positive group of RSV type A was mainly male, and the difference between the two groups was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Respiratory tract infection virus in children in this area is mainly RSV, and the detection rate of virus in different disease groups is statistically significant. Mixed infection mostly occurs in spring and neonatal group, and men account for a higher proportion

* **【通讯作者(简介)】** 贾松伟(1982-), 女, 河南社旗人, 硕士, 讲师。研究方向: 儿科疾病诊治及儿科护理教育。E-mail: wqy120816@163.com

in the positive group of RSV type A infection.

【Key words】 respiratory tract infection; virus; features; season

由于儿童的呼吸系统及免疫系统发育不完善,尤其是新生儿抵抗能力薄弱导致病菌侵袭,容易发展为重症,对患儿生命健康造成严重威胁^[1]。研究显示,10%儿童每年发生呼吸道病毒感染的次数高达10次以上,已成为全球重点关注问题之一^[2-3]。儿童呼吸道感染中主要以呼吸道合胞病毒为主,可以同时感染上、下呼吸道,呼吸道合胞病毒感染所致的住院率为4%~5%,尤其是胎龄<30周的早产儿住院率会显著升高,引发多种不良后果^[4]。本研究通过分析2019-2021年南阳市中心医院1156例因呼吸道感染住院患儿的病原学特征,为本地区儿童呼吸道病毒感染的临床预防与治疗提供参考资料。

资料与方法

1 资料

1.1 一般资料 选取2019-2021年南阳市中心医院因呼吸道感染住院患儿1156例,男性602例(52.08%),女性554例(47.92%)。年龄0d~13岁,中位年龄26个月。按照年龄分为新生儿组(0~28d)465例(40.22%),婴儿组(28d~1岁)346例(29.93%),幼儿组(1~3岁)243例(21.02%),儿童组(3~14岁)102例(8.83%)。纳入标准:①临床资料完整;②年龄0d~14岁;③症状出现≤5d,未进行抗病毒治疗;④符合《儿童呼吸系统疾病(小儿内科临床诊断治疗丛书)》诊断标准。排除标准:①病例资料缺失;②不符合病例诊断标准;③样本采集、运输、检验不符合标准者。本研究符合知情同意原则,每位参与研究的患儿监护人已签署知情同意书,并经过医院伦理委员会同意。

1.2 主要仪器与试剂 生物安全柜,苏州诺达公司生产;PCR扩增仪,美国Applied Biosystems生产;凝胶电泳仪,北京六一仪器生产;全自动凝胶成像系统,法国Viber Loumat生产;一次性无菌痰液抽吸器,苏州伟康医疗器械生产;QIAamp MinElute Virus Spin Kit试剂盒,德国QIAamp产品;RevertAid First Strand cDNA Synthesis Kits试剂盒,美国Invitrogen产品;One Step PrimeScript RT-PCR Kit,美国赛默飞产品;PrimeScript Ex Taq(Probe qPCR),大连宝生物公司产品;DreamTaq Green PCR Master Mix(2×),美国赛默飞产品;凝胶电泳试剂,美国赛默飞产品。

2 方法

2.1 临床资料收集 患儿入院采集呼吸道标本,登记患儿病例资料,包括性别、年龄、入院时间、临床症状、

体征、病原学检测结果等。

2.2 标本采集 医生或护士于患儿入院后24-48h内,患儿取坐位或卧位,采用一次性无菌痰液抽吸器经鼻孔沿上行方向插入鼻腔7~8cm,轻柔转动导管,负压间歇性吸取1~2ml深部分泌物后退出,另一侧鼻孔重复上述操作。将其置于无菌采集管内,加入病毒保存液后摇匀,保存至-80℃低温冰箱内待检。

2.2 核酸提取 标本置常温解冻后,用漩涡振荡器高速振荡至水样,1500 r/min离心10 min。采用QIAamp MinElute Virus Spin Kit试剂盒,依据操作说明书提取病毒的DNA和RNA。

2.3 RNA逆转录cDNA 采用RevertAid First Strand cDNA Synthesis Kits试剂盒将RNA逆转录为cDNA,严格依据试剂盒操作说明书进行。

2.4 病原体检测 本次研究进行9种病毒性病原体检测,分别为呼吸道合胞病毒(respiratory syncytial virus, RSV)、副流感病毒(para influenza virus, PIV)、流感病毒(influenza virus, IFV)、人腺病毒(human adenovirus, HAdV)、人鼻病毒(human rhinovirus, HRV)、人博卡病毒(human bocavirus, HBoV)、人肠道病毒(human enterovirus, HEV)、偏肺病毒(meta pneumovirus MPV)、人冠状病毒(human coronavirus, HCoV)。采用巢式PCR检测RSV、PIV、HBoV、MPV,采用荧光定量PCR检测IFV、HRV、HEV,采用单轮PCR方法检测HAdV、HCoV。病毒PCR扩增引物由上海Invitrogen合成,引物设计参照文献[5]。

2.4.1 巢式PCR检测体系及条件 第一轮,反应体系:4.0 μL 10×PCR Buffer, 4.0 μL cDNA/DNA(2.5 mmol/L each), Virus-1F和Virus-1R各1 μL, rTaqDNA 12.5 μL, 然后加入ddH₂O补足至50.0 μL。第二轮,反应体系:4 μL 10×PCR Buffer, 4 μL the first round, Virus-2F和Virus-2R各1 μL, rTaqDNA 12.5 μL, 然后加入ddH₂O补足至50.0 μL。RSV反应条件:预变性95℃ 5 min;变性95℃ 40 s,退火52℃ 45 s(第一轮)/56℃ 45 s(第二轮),延伸72℃ 2 min, 35次循环;终延伸72℃ 10 min。HBoV反应条件:预变性95℃ 5 min;变性95℃ 30 s,退火55℃ 45 s(第一轮)/58℃ 45 s(第二轮),延伸72℃ 3 min, 10次循环;终延伸72℃ 10 min。PIV、MPV反应条件:预变性95℃ 5 min;变性95℃ 30 s,退火55℃ 45 s(第一轮和第二轮),延伸72℃ 1 min, 35次循环;终延伸72℃ 10 min。

2.4.2 IFV 荧光定量 PCR 检测体系及条件 反应体系为 10 μL 2×one Step RT-PCR Buffer III, TaKaRa Ex Taq HS、Prime Script RT Enzyme Mix II、ROX Reference Dye or Dye II (50×)各 0.4 μL、2.0 μL 标本 RNA、IFV-A 与 IFV-B 上下游引物各 1 μL, IFV-A、IFV-B 探针(10 μmol/L)各 1 μL, 加入 ddH₂O 补足至 50.0 μL。反应条件, 预变性 95 °C 5 min; 变性 95 °C 10 s, 退火 55 °C 5 s, 延伸 72 °C 45 s, 42 个循环; 终延伸 72 °C 8 min。

2.4.3 HRV、HEV 荧光定量 PCR 检测体系及条件 反应体系为 10 μL 2×one Step RT-PCR Buffer III, TaKaRa Ex Taq HS、Prime Script RT Enzyme Mix II、ROX Reference Dye or Dye II (50×)各 0.4 μL、2.0 μL 标本 RNA、上、下游引物(10 μmol/L)各 1 μL、TaqMan 探针(10 μmol/L)0.5 μL, 加入 ddH₂O 补足至 50.0 μL。反应条件, 预变性 95 °C 5 min; 变性 95 °C 10 s, 退火 55 °C 5 s, 延伸 72 °C 40 s, 45 个循环; 终延伸 72 °C 8 min。

2.4.4 HAdV、HCoV 单轮 PCR 检测体系及条件 反应体系: 2.5 μL 10×PCR Buffer、2.0 μL cDNA/DNA(2.5 mmol/L each)、HAdV-F 和 HAdV-R 各 0.5 μL, rTaqDNA 0.25 μL, 然后加入 ddH₂O 补足至 50.0 μL。反应条件, 预变性 95 °C 5 min; 变性 95 °C 30 s, 退火 55 °C 30 s, 延伸 72 °C 30 s, 40 个循环; 终延伸 72 °C 10 min。PCR 扩增产物进行电泳后, 利用凝胶成像系统拍照。

2.5 统计分析 使用 SPSS 25.0 分析患儿病毒感染情况、RSV-A 阳性与 RSV-B 阳性患儿的临床症状, 采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

结 果

1 呼吸道病毒检出总体情况

本次研究送检的 1 156 例标本中, 542 例检出呼吸道病毒, 阳性率为 46.89%。其中, 379 例为单一病毒感染, 阳性率为 32.79%; 163 例为两种病毒混合感染, 阳性率为 14.10%。542 例阳性标本共检出病原菌 705 株, 其中 RSV 共 201 株(28.51%), PIV 共 112 株(15.89%), IFV 共 106 株(15.04%), HAdV 共 74 株(10.50%), HRV 共 62 株(8.79%), HBoV 共 58 株(8.23%), HEV 共 45 株(6.38%), MPV 共(3.97%), HCoV 共 19 株(2.69%)。379 例单一病毒感染患儿中, RSV 感染 104 例(27.44%), PIV 感染 31 例(8.18%), IFV 感染 57 例(15.04%), HAdV 感染 43 例(11.35%), HRV 感染 38 例(10.03%), HBoV 感染 43 例(11.35%), HEV 感染 32 例(8.44%), MPV 感染 19 例(5.01%), HCoV 感染 12 例

(3.17%)。163 例混合感染中, RSV+PIV 混合感染 38 例(23.31%), RSV+IFV 混合感染 27 例(16.56%)(表 1)。对比每种病毒单一感染与混合感染的阳性率发现, RSV 与 IFV 在单一感染与混合感染中检出率相似($P > 0.05$), PIV 在混合感染中的检出率高于单一感染($P < 0.05$), HAdV、HRV、HBoV、HEV、MPV、HCoV 在单一感染中的检出率高于混合感染($P < 0.05$)(表 2)。

表 1 不同病毒混合感染分布情况
Table 1 Distribution of mixed infection of different viruses

病毒 Virus	RSV	PIV	IFV	HAdV	HRV	HBoV	HEV	MPV	HCoV
RSV	104								
PIV	38	31							
IFV	27	15	57						
HAdV	12	11	3	43					
HRV	7	10	2	3	38				
HBoV	5	2	0	1	2	43			
HEV	4	3	1	0	0	3	32		
MPV	3	0	0	1	0	2	1	19	
HCoV	1	2	1	0	0	0	1	2	12

表 2 不同病毒单一感染与混合感染检出率
Table 2 Detection rate of single infection and mixed infection of different viruses

病毒 Virus	单一感染率		混合感染率		P
	Single infection rate	Mixed infection rate	Mixed infection rate	Single infection rate	
	n	(%)	n	(%)	
RSV	104	9.00	97	8.39	0.359
PIV	31	2.68	81	7.01	0.000
IFV	57	4.93	49	4.24	0.057
HAdV	43	3.72	31	2.68	0.000
HRV	38	3.29	24	2.08	0.000
HBoV	43	3.72	15	1.30	0.000
HEV	32	2.77	13	1.12	0.000
MPV	19	1.64	9	0.78	0.000
HCoV	12	1.04	7	0.61	0.000

2 不同呼吸道疾病的病毒检出率情况

1 156 例患儿中, 被诊断为肺炎 565 例(48.88%), 上呼吸道感染 295 例(25.52%), 哮喘 158 例(13.67%), 急性支气管炎 72 例(6.23%), 喘息性支气管炎 35 例(3.03%), 毛细支气管炎 31 例(2.67%)。其中肺炎患者的病毒检出率最高为 66.55%(376/565), 上呼吸道感染、哮喘、急性支气管炎、喘息性支气管炎、毛细支气管炎的检出率分别为 17.97%(53/295)、44.94%(71/158)、29.17%(21/72)、31.43%(11/35)和 32.26%(10/31), 不同疾病组患儿病毒检出率差异有统计学意义($\chi^2 = 202.132, P < 0.05$)。

3 呼吸道感染病毒混合感染在不同季节、不同年龄分组的检出情况

163 例混合感染中, 春季 71 例(43.56%), 夏季 17 例(10.43%), 秋季 28 例(17.18%), 冬季 47 例

(28.83%)。新生儿组 79 例(48.47%), 婴儿组 43 例(26.38%), 幼儿组 28 例(17.18%), 儿童组 13 例(7.98%)(表 3)。

表 3 呼吸道感染病毒混合感染在不同季节、不同年龄组的检出情况
Table 3 Detection of respiratory infection virus mixed infection in different seasons and different age groups

病毒 Virus	季节 Season				年龄分组 Age group			
	春 Spring	夏 Summer	秋 Autumn	冬 Winter	新生儿组 Neonatal group	婴儿组 Infant group	幼儿组 Children group	儿童组 Children group
	RSV+PIV	14	5	7	12	16	10	7
RSV+IFV	11	4	5	7	12	7	5	3
RSV+HAdV	6	1	1	4	7	2	2	1
RSV+HRV	4	0	1	2	3	3	1	0
RSV+HBoV	2	1	0	2	2	1	1	1
RSV+HEV	2	0	0	2	2	0	2	0
RSV+MPV	2	0	0	1	1	1	1	0
RSV+HCoV	1	0	0	0	0	1	0	0
PIV+IFV	6	2	3	4	8	4	2	1
PIV+HAdV	6	1	2	2	7	3	1	0
PIV+HRV	4	1	2	3	5	3	1	1
PIV+HBoV	1	0	0	1	1	0	1	0
PIV+HEV	1	0	1	1	2	1	0	0
PIV+HCoV	1	0	1	0	1	1	0	0
IFV+HAdV	2	0	0	1	1	1	1	0
IFV+HRV	1	0	0	1	2	0	0	0
IFV+HEV	0	1	0	0	0	1	0	0
IFV+HCoV	0	0	0	1	0	0	1	0
HAdV+HRV	2	0	1	0	2	1	0	0
HAdV+HBoV	0	1	0	0	0	0	1	0
HAdV+MPV	0	0	1	0	0	1	0	0
HRV+HBoV	1	0	0	1	2	0	0	0
HBoV+HEV	2	0	1	0	1	1	1	0
HBoV+MPV	0	0	1	1	2	0	0	0
HEV+MPV	1	0	0	0	0	1	0	0
HEV+HCoV	0	0	0	1	1	0	0	0
MPV+HCoV	1	0	1	0	1	0	0	1
合计 Total	71	17	28	47	79	43	28	13

4 RSV-A 阳性与 RSV-B 阳性患儿的临床症状比较

104 例 RSV 单一感染患儿中, 55 例(52.88%) 患儿为 RSV-A 阳性, 49 例(47.12%) 患儿为 RSV-B 阳性。RSV-A 阳性组主要以男性为主(70.91%), 两组差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组的年龄分组情况、发病时间、住院时间、临床症状对比差异无统计学意义($P > 0.05$ (表 4))。

讨论

儿童呼吸道感染作为儿科常见病, 在儿科疾病中的发病率最高。由于儿童免疫系统及呼吸系统发育不全, 病菌侵袭儿童呼吸道后, 传播迅速并且容易发生交叉感染, 使儿童患呼吸道疾病的患病率高于其他人群。由于呼吸道病毒感染的不同病原学特征, 导致儿童呼吸道感染机制复杂, 不同地区、不同年龄、不同季节等

都可成为儿童呼吸道感染病毒流行趋势差异化因素。

表 4 RSV-A 阳性与 RSV-B 阳性患儿临床特征比较
Table 4 Comparison of clinical symptoms between rsv-a positive and rsv-b positive children

项目 Item		RSV-A 阳性组 Rsv-A positive group	RSV-B 阳性组 Rsv-B positive group	χ^2	P
		性别	男 39		
	女 16	24			
年龄分组	新生儿组	27	18	1.887	0.596
	婴儿组	12	14		
	幼儿组	10	12		
	童年组	6	5		
发病时间	春季	26	23	0.848	0.838
	夏季	5	7		
	秋季	9	8		
	冬季	15	11		
住院时间	≤7 d	45	41	0.109	0.742
	>7 d	10	8		
临床症状	发热	否 32	31	0.293	0.589
		是 23	18		
流鼻涕	否	43	39	0.146	0.830
	是	12	10		
咳嗽	否	2	1	2.095	0.148
	是	53	48		
咳痰	否	17	15	0.001	0.972
	是	38	34		
腹泻	否	36	33	0.046	0.830
	是	19	16		
呼吸困难	否	42	38	0.029	0.865
	是	13	11		

卢庆彬^[6]研究发现, 呼吸道病毒阳性检出率为 80.3%, 单一感染率为 45.2%。本次研究中, 542 例检出呼吸道病毒, 阳性率为 46.89%, 单一病毒阳性率为 32.79%, 以 RSV 感染为主, 其次为 PIV、IFV 感染。RSV 与 IFV 在单一感染与混合感染中检出率相似, PIV 在混合感染中的检出率高于单一感染, HAdV、HRV、HBoV、HEV、MPV、HCoV 在单一感染中的检出率高于混合感染。两者研究中病毒阳性检出率呈现明显差异化, 这与各地区病毒流行强度不同及病原谱构成差异化密切相关。随着分子生物学检测技术的快速发展, 各种新型病毒在呼吸道感染中不断被发现。

张静^[7]研究中, 不同疾病组病毒的检出率差异有统计学意义, 支气管哮喘伴感染的检出率为 100%, 上呼吸道感染的检出率为 34.4%。本次研究中, 肺炎的检出率最高为 66.55%, 上呼吸道感染的检出率为 17.97%, 不同疾病分组病毒检出率具有统计学意义。儿童呼吸道病毒感染作为儿童哮喘的重要诱因, 3 岁以下的婴幼儿喘息发作诱因占比高达 90%^[8]。HAdV 引发的呼吸道感染, 对患儿肺功能损害严重, 临床治疗中应加强监测管理^[9]。

朱耿超等^[10]对苏州地区儿童呼吸道感染病毒类型研究显示,58.06%为RSV和其他病毒混合感染,冬季发生混合感染率明显高于其他三季,婴儿组发生混合感染比例显著高于其他组。本次研究中,163例混合感染中,28.83%发生于春季,占比最高,10.43%发生于夏季,占比最低。48.47%发生于新生儿组,占比最高,7.98%发生于儿童组,占比最低。李晶等^[11]关于新乡地区儿童呼吸道感染病原特征分析中,感染多发于春冬季节,<1岁患儿感染病原数最多,以RSV感染为主。本次研究结果与朱耿超等研究结果不同,与李晶等研究一致。在全球范围内,各地区季节性流感的流行菌株有所不同,加之流感菌株的变异,给流感的预防工作带来极大挑战^[12]。在我国,RSV流行具有特定的季节特点,南方地区的流行季节是夏秋季节,北方地区是冬春季^[13]。

任康轶等^[14]研究中,在RSV单一阳性样本中,50.67%为RSV-A阳性,男性比例高于RSV-B。两组患儿月龄、临床表现、住院时间及血常规等实验室数据的比较差异均无统计学意义。本次研究中,52.88%患儿为RSV-A阳性,47.12%患儿为RSV-B阳性,男性占比两组对比差异具有统计学意义,两组的年龄分组情况、发病时间、住院时间、临床症状对比差异没有统计学意义。两者研究结果一致。有研究显示^[14],男性是导致RSV重症感染的危险因素之一,可能与男性儿童气道树相对狭窄或性激素影响有关,但具体致病机制尚不明确。

【参考文献】

[1] LI YL, Yang L, Ling YH, et al. The spectrum of viral pathogens in children with severe acute lower respiratory tract infection; A 3

(上接 1047 页)

- [6] Wang Q, Zhong B, Yu W, et al. Assessment of a 10-year dog deworming programme on the transmission of *Echinococcus multilocularis* in Tibetan communities in Sichuan Province, China[J]. Int J Parasitol, 2021, 51(2-3): 159-166.
- [7] Reddien PW. The cellular and molecular basis for planarian regeneration[J]. Cell, 2018, 175(2): 327-345.
- [8] Alessandra S, Rossi L. Planarian stem cell heterogeneity[J]. Adv Exp Med Biol, 2019(1123): 39-54.
- [9] Reuter M, Kreshchenko N. Flatworm asexual multiplication implicates stem cells and regeneration[J]. Can J Zool, 2004(82): 334-356.
- [10] Brehm K. *Echinococcus multilocularis* as an experimental model in stem cell research and molecular host-parasite interaction[J]. Parasitology, 2010, 137(3): 537-555.
- [11] Ning H, Albersen M, Lin G, et al. Effects of EdU labeling on mesenchymal stem cells[J]. Cytotherapy, 2013, 15(1): 57-63.
- [12] Koziol U, Brehm K. Recent advances in *Echinococcus* genomics and stem cell research[J]. Vet Parasitol, 2015, 213(3-4): 92-102.

- year prospective study in the pediatric intensive care unit[J]. J Med Virol, 2019, 91(6): 25-27.

- [2] Legand A, Briand S, Shindo N, et al. Addressing the public health burden of respiratory viruses; the battle against respiratory viruses(BRaVe)initiative[J]. Future Virol, 2013, 8(10): 953-968.
- [3] de Benedictis FM, Bush A. Recurrent lower respiratory tract infections in children[J]. BMJ, 2018, 362(1): 2698.
- [4] Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, et al. Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis[J]. Pediatrics, 2014, 134(5): 1474-1502.
- [5] Arthur JL. A novel bocavirus associated with acute gastroenteritis in Australian children[J]. PLoS Pathog, 2009, 5(4): 391.
- [6] 卢庆彬. 儿童急性呼吸道感染病毒流行特征与基因特征研究[D]. 山东大学, 2013.
- [7] 张静. 儿童呼吸道感染病毒病原学及分子流行病学研究[D]. 兰州大学, 2011.
- [8] Turunen R, Koistinen A, Vuorinen T, et al. The first wheezing episode: respiratory virus etiology, atopic characteristics, and illness severity[J]. Pediatr Allergy Immunol, 2014, 25(8): 796-803.
- [9] Jonnalagadda S, Rodriguez O, Estrella B, et al. Etiology of severe pneumonia in ecuadorian children[J]. PLoS One, 2017, 12(2): 1371.
- [10] 朱耿超, 李淑湘, 杨辰. 2011-2015年苏州地区儿童呼吸道感染病毒检出情况分析[J]. 检验医学, 2017, 32(9): 779-783.
- [11] 李晶, 任一帅, 郭喜霞, 等. 2015-2018年新乡地区儿童呼吸道感染病原特征分析[J]. 中国病原生物学杂志, 2019, 14(6): 700-704.
- [12] 王颖硕. 儿童呼吸道病毒感染的流行病学特点[J]. 中国实用儿科杂志, 2019, 34(2): 100-104.
- [13] 《中华儿科杂志》编辑委员会, 中华医学会儿科学分会呼吸学组. 毛细支气管炎诊断、治疗与预防专家共识(2014年版)[J]. 中华儿科杂志, 2015, 53(3): 168-171.
- [14] 任康轶, 任洛, 邓昱. 2013~2018年重庆地区2066例急性下呼吸道感染住院患儿呼吸道合胞病毒流行特征分析[J]. 中国当代儿科杂志, 23(1): 67-73.
- [15] Tse SM, Coull BA, Sordillo JE, et al. Gender- and age-specific risk factors for wheeze from birth through adolescence[J]. Pediatr Pulmonol, 2015, 50(10): 955-962.

【收稿日期】 2022-04-29 【修回日期】 2022-07-15

- [13] Spiliotis M, Lechner S, Tappe D, et al. Transient transfection of *Echinococcus multilocularis* primary cells and complete in vitro regeneration of metacystode vesicles[J]. Int J Parasitol, 2008(38): 1025-1039.
- [14] Sanchez-Alvarado A, Kang H. Multicellularity, stem cells, and the neoblast of the planarian *Schmidtea mediterranea* [J]. Exp Cell Res, 2005, 306(2): 299-308.
- [15] Koziol U, Rauschendorfer T, Zanon Rodriguez L, et al. The unique stem cell system of the immortal larva of the human parasite *Echinococcus multilocularis* [J]. Evodevo, 2014, 5(1): 10.
- [16] Stettler M, Fink R, Walker M, et al. In vitro parasitocidal effect of nitazoxanide against *Echinococcus multilocularis* metacystodes [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2003(47): 467-474.
- [17] Perez-Cadahia B, Drobic B, Davie JR. H3 phosphorylation: dual role in mitosis and interphase[J]. Biochem Cell Biol, 2009, 87(5): 695-709.

【收稿日期】 2022-04-13 【修回日期】 2022-07-03