

苏州地区儿童急性下呼吸道鼻病毒感染流行特点及与气候因素的相关性研究

黄莉¹, 陈正荣¹, 王美娟¹, 季伟¹, 张新星¹, 顾文婧¹, 邵雪军², 严永东¹

(¹苏州大学附属儿童医院呼吸科,²检验科,江苏 苏州 215003)

[摘要] 目的:探讨苏州地区儿童急性下呼吸道鼻病毒感染的流行特点及与气候因素的相关性。方法:2013 年 1—12 月对因急性下呼吸道感染住院的 1 926 例儿童,运用实时定量 PCR 法检测鼻咽抽吸物(NPA)人鼻病毒(HRV),收集同期苏州地区月平均气温、平均湿度、总降水量、总日照时间、平均风速等气象资料。采用 Spearman 秩相关法分析鼻病毒活性与气候因素的相关性。结果:2013 年 1—12 月间苏州地区下呼吸道感染儿童 HRV 的检出率为 11.1%,且多见于 3 岁以下患儿(81.3%);HRV 感染好发于夏、秋季;HRV 检出率与月平均气温呈正相关。结论:HRV 是苏州地区儿童急性下呼吸道感染的重要病原之一,气候因素尤其是气温对 HRV 的流行可能有影响。

[关键词] 人鼻病毒;气候因素;下呼吸道感染;儿童;流行病学

[中图分类号] R725.6

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2015)10-1425-04

doi:10.7655/NYDXBNS20151020

Epidemic characteristics of human rhinovirus acute low respiratory tract infection in children and the relationship between the infection and meteorological conditions in Suzhou

Huang Li¹, Chen Zhengrong¹, Wang Meijuan¹, Ji Wei¹, Zhang Xinxing¹, Gu Wenjing¹, Shao Xuejun², Yan Yongdong¹
(¹Department of Respiratory Medicine, ²Department of Laboratory, Children's Hospital of Soochow University, Suzhou 215003, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the epidemiology of human rhinovirus (HRV) infection in children with acute low respiratory tract infection and its relationship with meteorological conditions in Suzhou. **Methods:** A total of 1 926 children with acute low respiratory tract infection were participated in the trial during January to December 2013, and the nasopharyngeal aspirates were collected for HRV detection with real time PCR. Meanwhile meteorological conditions including mean temperature, relative humidity, total month rainfall, sum of sunshine, and mean wind velocity were collected monthly during the same period. The relationship between the epidemic of HRV and meteorological conditions were analyzed by Spearman rank correlation analysis. **Results:** HRV was identified in 11.1% of 1 926 specimens, 81.3% patients with HRV infection were younger than 3 years old; The prevalence of acute HRV infection was higher during summer and spring. HRV detection rate was positively correlated with the monthly mean temperature. **Conclusion:** HRV is a common pathogen in hospitalized children with lower respiratory tract infection in Suzhou. Meteorological factor, especially temperature may affect the prevalence of HRV.

[Key words] human rhinovirus; meteorological factors; lower respiratory tract infection; children; epidemiology

[Acta Univ Med Nanjing, 2015, 35(10): 1425-1428, 1436]

病毒是引起急性呼吸道感染的最常见病因,也是导致儿童死亡的首要原因^[1]。人鼻病毒(human rhinovirus, HRV)于 1956 年首先由 Pelon 等从普通感冒患者鼻咽分泌物中分离出,属于小核糖核酸病毒科肠道病毒属,是引起急性上、下呼吸道感染的重要病原之一。但目前国内 HRV 病原的检测尚未常规开展,有关 HRV 感染流行特点及与气候因素的

关系研究甚少。本研究旨在探讨苏州地区下呼吸道感染住院患儿鼻病毒感染流行特点,并评估气候因素对鼻病毒感染发病率的影响。

1 对象和方法

1.1 对象

选取 2013 年 1—12 月间因急性下呼吸道感染

住院的患儿为研究对象。入选标准：①年龄 1 个月~14 岁；②临床诊断为支气管炎、毛细支气管炎、哮喘急性发作及肺炎等下呼吸道感染，所有临床疾病诊断均依据《诸福棠实用儿科学》7 版；③病程在 1 个月以内；④排除其他基础心肺疾病，如先天性心脏病、闭塞性细支气管炎、肺大泡、支气管扩张、支气管肺发育不良及免疫缺陷病；⑤入院当天或次日采集鼻咽抽吸物 (nasopharyngeal aspirates, NPA)。

本研究经苏州大学医学伦理委员会审查通过。患儿 NAP 的采集均告知家长，并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 NPA 收集

患儿在入院当天或次日采用一次性吸痰管抽取 NAP 2~4 mL，迅速送实验室处理用于下呼吸道病毒及肺炎支原体检测。

1.2.2 常见呼吸道病毒检测

采用直接免疫荧光法检测呼吸道 7 种常见病毒，即呼吸道合胞病毒 (RSV)，腺病毒 (ADV)，流感病毒 AB 型 (IV-A 和 IV-B)，副流感病毒 1、2、3 型 (PIV-1~3)。检测试剂盒均购自美国 Chemicon 公司，荧光显微镜购自德国莱卡公司。

1.2.3 人偏肺病毒 (hMPV) 及博卡病毒 (HBoV) 检测

采用 RT-PCR 法检测 hMPV RNA，实时荧光 PCR 法检测 HBoV DNA。

1.2.4 肺炎支原体 (MP) 检测

采用荧光定量 PCR 法检测 MP16s rRNA 基因。阳性标准为 DNA >2.5×10³ 拷贝/mL

1.2.5 HRV 检测

①引物设计：参考 GenBank 中已发表的多株不同 HRV 的全基因组序列，设计合成了扩增 HRV 基因的引物：HRV-F:5'-TGGACA GGTGTGAAGAGC-3'；HRV-R:3'-CAAAGTAGT CCGTCCCATCC-5'；HRV-probe:FAM-TCCTCCGGCCCTGAATG-TAMRA，由上海生物工程技术服务有限公司合成；②病毒 mRNA 的制备：用离心柱膜 (北京天根) 抽提法提取标本中的 RNA，详细见操作说明书；③逆转录合成 cDNA：用随机引物逆转录合成 cDNA；④实时定量 PCR：将 DNA 3 μL，另加 ddH₂O 14.75 μL，RT 缓冲液 2.5 μL，25 mmol/L MgSO₄ 2 μL，dNTP 1 μL，0.25 μL Taq 酶 (Promega 公司，美国)，引物 F、R 各 0.5 μL，共 25 μL，置实时荧光 PCR 自动循环仪 (BIO-RAD 公司，美国) 于 95℃ 15 s 60℃ 30 s 扩增 40 个循环，仪器根据荧光曲线判定阳性结果。

1.2.6 气象资料收集

月平均气温 (°C)、月平均相对湿度 (%)、月总降水量 (mm)、月总日照时间 (h)、月平均风速 (m/s) 等有关气象资料由苏州市气象局提供。气象观测站地理位置为东经 120° 北纬 31°。

1.3 统计学方法

采用 SPSS18.0 软件包进行统计学分析。正态分布计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，非正态分布计量资料以中位数 (四分位数间距) 表示，组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验。计数资料以百分比或率表示，组间比较采用 χ^2 检验；HRV 感染与气候因素的相关性采用 Spearman 秩相关法分析。以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 NAP 中病毒和非典型病原体检出率

入选的 1 926 例儿童 NPA 病原学检测结果如下：至少有 1 种病原阳性的有 978 例 (50.8%)，首要病原为 MP (22.1%，426/1 926)，其后依次为 RSV (12.0%，232/1 926)，HRV (11.1%，214/1 926)，HBoV (5.2%，100/1 926)，PIV-3 (5.1%，98/1 926)，hMPV (2.1%，40/1 926)，ADV (1.1%，21/1 926)，PIV-1 (0.9%，17/1 926)，IV-A (0.5%，9/1 926) 和 PIV-2 (0.1%，1/1 926)。

2.2 HRV 单一感染及混合感染检出率

214 例 HRV 检测阳性患儿中，单一 HRV 感染 143 例 (66.8%)，混合感染 71 例 (33.2%)，其中，最常见的混合感染病原依次为肺炎支原体、博卡病毒和呼吸道合胞病毒 (表 1)。

表 1 下呼吸道感染儿童鼻病毒混合其他病原感染率
Table 1 Frequency of HRV co-infected with other respiratory pathogens in children with lower respiratory tract infections

HRV 混合感染病原分布	例数	百分比 (%)
肺炎支原体	36	50.7
博卡病毒	14	19.7
呼吸道合胞病毒	8	11.3
副流感病毒-3	5	7.0
腺病毒	2	2.8
人偏肺病毒	2	2.8
肺炎支原体+博卡病毒	1	1.4
肺炎支原体+呼吸道合胞病毒	1	1.4
肺炎支原体+副流感病毒-3	1	1.4
肺炎支原体+副流感病毒-1	1	1.4
总混合感染	71	1.4

2.3 HRV 感染的年龄分布

214 例 HRV 感染患儿, 平均年龄为 23.2 个月(1~140 个月), 男女之比为 2.3:1, 不同年龄组 HRV 检出率如下: 1~6 个月 (8.7%, 56/642), 7~12 个月 (13.0%, 55/422), 13~36 个月 (15.1%, 63/417), 37~60 个月 (9.4%, 20/212), >60 个月 (8.6%, 20/233), 以 13~36 个月组的检出率最高, HRV 感染患儿中 3 岁以内占 81.3%。不同年龄组 HRV 的检出率存在统计学差异($\chi^2=439.7, P < 0.001$, 图 1)。

2.4 HRV 感染的季节分布及与气候的关系

经过持续 1 年的研究, 发现鼻病毒感染全年存在, 而夏、秋季为高发季节, 特别是 7 月份, 发病率高达 18.1%(27/149)。苏州属于亚热带气候, 月平均气温为(18.2 ± 9.2)℃, 相对湿度为(69.7 ± 7.4)%, 总降水量为(100.5 ± 73.9)mm, 总日照时间为(181.1 ± 65.8)h, 风速为(1.8 ± 0.5)m/s, 研究期间的月平均气象学资料见图 2。经 Spearman 秩相关分析发现, 鼻病毒检出率与月平均气温呈正相关, 而与其他气象参数无明显相关性(表 2)。

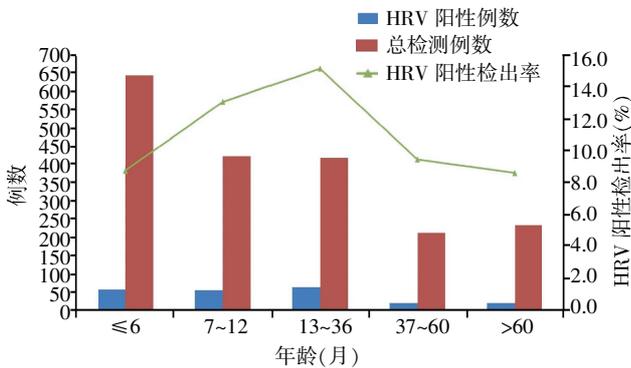


图 1 不同年龄组 HRV 检出率

Figure 1 Age distribution in hospitalized children with lower respiratory tract infection due to human rhinovirus (HRV) infection

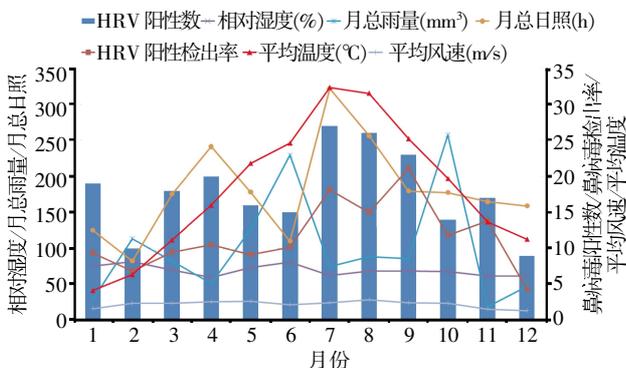


图 2 HRV 感染的季节分布及与气候的关系

Figure 2 Seasonal and monthly distribution of human rhinovirus (HRV) infection and meteorological factors from January 2013 to December 2013

表 2 HRV 检出率与气候的关系

Table 2 Associations of HRV incidence and meteorological factors

气象参数	相关系数	P 值
平均气温(℃)	0.692	0.013
平均相对湿度(%)	0.270	0.396
总降水量(mm)	0.043	0.895
总日照时间(h)	0.566	0.055
平均风速(m/s)	0.405	0.191

2.5 HRV 单一感染及混合感染临床特征比较

HRV 感染患儿临床主要表现为咳嗽、喘息、流涕和发热, 部分患儿会出现呼吸急促和呼吸困难。HRV 混合感染与单一感染患儿临床特征相比较, 除了住院时间延长以外, 其余无统计学差异(表 3)。

3 讨论

近年来文献报道 HRV 在世界范围内流行, 在儿童下呼吸道感染中的发病率为 16.0%~68.5%^[2-5]。本研究显示, 苏州地区下呼吸道感染住院患儿 HRV 的检出率为 11.1%, 仅次于 RSV, 成为本地区儿童急性下呼吸道感染的重要病毒病原。

表 3 鼻病毒单一感染及混合感染临床特征比较

Table 3 Demographic and clinical characteristics of children infected by HRV with or without co-infection

参 数	单一感染	混合感染	P 值
人口分布特征			
年龄[均值(25%~75%)]	23.9(5.8~29.0)	22.0(5.9~31.0)	0.988
男性[n(%)]	95(66.4)	54(76.1)	0.150
中位住院时间(d)	7.6 ± 2.7	8.4 ± 2.7	0.017
季节分布[n(%)]			
春	37(25.9)	16(22.5)	0.594
夏	43(30.1)	26(36.6)	0.334
秋	35(24.5)	19(26.8)	0.717
冬	28(19.6)	10(14.1)	0.322
临床表现[n(%)]			
咳嗽	139(97.2)	69(97.2)	0.993
喘息	69(48.3)	35(49.3)	0.886
流涕	63(44.1)	24(33.8)	0.151
发热	57(39.9)	37(52.1)	0.089
呼吸急促	32(22.4)	22(31.0)	0.172
呼吸困难	16(11.2)	8(11.3)	0.986
紫绀	3(2.1)	1(1.4)	0.726
实验室检查			
白细胞计数($\times 10^9$ 个/mL)	11.7 ± 5.0	11.1 ± 4.3	0.380
中性粒细胞(%)	43.7 ± 21.5	47.9 ± 20.4	0.173
血小板($\times 10^9$ 个/mL)	380 ± 121	382 ± 115	0.920
CRP[(mg/L, 均值(25%~75%)]	5.4(0.1~8.4)	6.3(0.1~11.8)	0.380

HRV 感染后混合其他病原感染较常见,在 20%~40%^[6-7],本研究与此基本一致。这可能与混合感染、病毒先后感染或隐性携带有关。有学者认为,HRV 可在气道中存活较长时间,导致鼻病毒的过度检出^[8-9]。但 HRV 混合感染与单一感染患儿临床特征相比较,除了住院时间延长以外,其余无统计学差异。

本研究发现,81.3%(174/214)HRV 感染发生于 3 岁以下婴幼儿,特别是 13~36 个月的幼儿,这与长沙地区的报道是一致的^[10]。Linder 等^[11]也报道婴幼儿 HRV 的检出率高于年长儿,可能与婴幼儿免疫系统尚未发育成熟,患病及就医率要高于年长儿有关。既往认为鼻病毒是一种温和的病毒,主要引起轻微的上呼吸道感染。但越来越多的证据表明,它同样能导致下呼吸道感染,如毛细支气管炎^[12]、肺炎^[13],与本研究结果相似。此外,因鼻病毒感染致毛细支气管炎住院的婴儿,在儿童期发展为支气管哮喘的危险性明显增大^[14],而且鼻病毒感染与哮喘的急性发作亦密切相关^[15]。最近的一项研究推测,鼻病毒感染后,会刺激外周血单个核细胞上 ORMDL3 和 GSDMB 基因表达增强,伴随染色体 17q21 变异,从而导致哮喘的发生^[16]。C 型鼻病毒比 A、B 型鼻病毒更易导致儿童严重的呼吸道疾病^[17-18]。

本研究经过持续 1 年的观测发现,急性下呼吸道感染住院患儿中 HRV 全年可检出,而夏、秋季为高发季节,特别是 7 月,HRV 检出率高达 18.1%(27/149)。这与国外文献报道一致^[19]。

越来越多的研究显示,气候因素尤其是温度和湿度对呼吸道病毒的流行及季节分布发挥着至关重要的作用^[20-22]。苏州属于亚热带气候,月平均气温为 (18.2 ± 9.2)℃,本研究持续 1 年的观测结果表明,HRV 的检出与本地区的气候关系密切,月平均气温越高则 HRV 检出率越高,提示本地区高气温是导致 HRV 感染流行的重要因素之一。

总之,通过连续 1 年监测苏州地区病毒流行情况,表明 HRV 是引起苏州地区儿童急性下呼吸道感染住院的第 2 位病毒病原,仅次于 RSV。HRV 全年发病,流行季节主要在夏秋季,气候因素尤其是气温对 HRV 流行可能有影响。但是,由于本研究周期仅有 1 年,研究人群为住院患儿,而且不同型别 HRV 感染流行特点可能不同,因此长期监测并对 HRV 分型将有助于进一步研究 HRV 的流行特点。

[参考文献]

[1] Williams BG, Gouws E, Boschi-Pinto C, et al. Estimates of

world-wide distribution of child deaths from acute respiratory infections[J]. *Lancet Infect Dis*, 2002, 2(1): 25-32

- [2] O'Callaghan-Gordo C, Bassat Q, Díez-Padriza N, et al. Lower respiratory tract infections associated with rhinovirus during infancy and increased risk of wheezing during childhood. A cohort study[J]. *PLoS One*, 2013, 8(7): e69370
- [3] Guerrier G, Goyet S, Chheng ET, et al. Acute viral lower respiratory tract infections in Cambodian children: clinical and epidemiologic characteristics[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2013, 32(1): e8-e13
- [4] Cox DW, Bizzintino J, Ferrari G, et al. Human rhinovirus species C infection in young children with acute wheeze is associated with increased acute respiratory hospital admissions[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 188(11): 1358-1364
- [5] Fry AM, Lu X, Olsen SJ, et al. Human rhinovirus infections in rural Thailand: epidemiological evidence for rhinovirus as both pathogen and bystander[J]. *PLoS One*, 2011, 6(3): e17780
- [6] Linsuwanon P, Payungporn S, Samransamruajkit R, et al. High prevalence of human rhinovirus C infection in Thai children with acute lower respiratory tract disease[J]. *J Infect*, 2009, 59(2): 115-121
- [7] Cheuk DK, Tang IW, Chan KH, et al. Rhinovirus infection in hospitalized children in Hong Kong: a prospective study [J]. 2007, 26(11): 995-1000
- [8] Bicer S, Giray T, Çöl D, et al. Virological and clinical characterizations of respiratory infections in hospitalized children[J]. *Ital J Pediatr*, 2013, 39(1): 22
- [9] da Silva ER, Pitrez MC, Arruda E, et al. Severe lower respiratory tract infection in infants and toddlers from a non-affluent population: viral etiology and codetection as risk factors[J]. *BMC Infect Dis*, 2013, 13(1): 41
- [10] Zeng SZ, Xiao NG, Xie ZP, et al. Prevalence of human rhinovirus in children admitted to hospital with acute lower respiratory tract infections in Changsha, China[J]. *J Med Viro*, 2014, 186(11): 1983-1989
- [11] Linder JE, Kraft DC, Mohamed Y, et al. Age, season, and lower respiratory illness over the past 3 decades[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, 131(1): 69-77
- [12] Miller EK, Gebretsadik T, Carroll KN, et al. Viral etiologies of infant bronchiolitis, croup and upper respiratory illness during 4 consecutive years[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2013, 32(9): 950-955
- [13] García-García ML, Calvo C, Pozo F, et al. Spectrum of respiratory viruses in children with community acquired pneumonia[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2012, 31(8): 808-813
- [14] Gern JE. The ABCs of rhinoviruses, wheezing, and asthma

(下转第 1436 页)