

2009—2012年我国6省(市)5岁以下儿童住院肺炎病例的病毒病原学分析

冯录召 赖圣杰 李夫 叶先飞 李飒 任翔 张洪龙 李中杰 余宏杰 杨维中

【摘要】 目的 分析2009—2012年6个省(直辖市) <5岁儿童住院肺炎病例的病毒性病原,并描述其季节性分布。方法 从北京、上海、重庆、广东、甘肃、四川6个省(直辖市)选取开展全国发热呼吸道症候群监测的8家医院,对其纳入的<5岁儿童住院肺炎病例的人口统计学信息、临床症状和体征以及流感病毒、副流感病毒、呼吸道合胞病毒(RSV)、冠状病毒、偏肺病毒、博卡病毒、腺病毒的实验室检测结果,分不同年份、年龄组对儿童住院肺炎病例的病原谱进行分析,并描述各种病原阳性病例的季节性分布特征。结果 2009—2012年,8家监测医院共纳入<5岁儿童住院肺炎病例4 508例,其中至少1种病毒检测阳性的2 688例(阳性率59.6%)。RSV阳性率最高(21.3%),其次为副流感病毒(7.1%)和流感病毒(5.2%),博卡病毒、腺病毒和偏肺病毒阳性率分别为3.8%、3.6%和2.6%,冠状病毒最低(1.1%)。RSV、流感病毒、副流感病毒、博卡病毒和偏肺病毒的季节性明显。结论 RSV是我国<5岁儿童住院肺炎病例的最常见病毒性病原,应在流行高峰季节采取预防控制措施以降低其对婴幼儿健康的严重危害。

【关键词】 呼吸道合胞病毒;肺炎;婴幼儿

Viral etiologies of hospitalized pneumonia patients aged less than five years in six provinces, 2009–2012 Feng Luzhao, Lai Shengjie, Li Fu, Ye Xianfei, Li Sa, Ren Xiang, Zhang Honglong, Li Zhongjie, Yu Hongjie, Yang Weizhong. Key Laboratory of Surveillance and Early-warning on Infectious Disease, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 102206, China

Corresponding author: Yang Weizhong, Email: yangwz@chinacdc.cn

This work was supported by grants from the National Key Science and Technology Project on Infectious Disease Surveillance Technique Platform of China (No. 2009ZX10004–201, No. 2012ZX10004–201).

【Abstract】 Objective To analyze the viral etiologies of hospitalized pneumonia patients aged less than five years in six provinces during 2009–2012, and to describe the seasonality of the detected viral etiologies. **Methods** Eight hospitals were selected in six provinces from a national acute respiratory infection surveillance network. Demographic information, clinical history and physical examination, and laboratory testing results of the enrolled hospitalized patients aged less than five years with pneumonia, including respiratory syncytial virus (RSV), human influenza virus, adenoviruses (ADV), human parainfluenza virus (PIV), human metapneumovirus (hMPV), human coronavirus (hCoV) and human bocavirus (hBoV) were analyzed. The viral etiology spectrum of the enrolled patients was analyzed by age-group, year, and seasonality of the detected viral etiologies were described. **Results** 4 508 hospitalized children less than five years old, with pneumonia from 8 hospitals were included, and 2 688 (59.6%) patients were positive for at least one viral etiology. The most frequent detected virus was RSV (21.3%), followed by PIV (7.1%) and influenza (5.2%), hBoV (3.8%), ADV (3.6%) and hMPV (2.6%). The lowest positive rates in hCoV (1.1%). RSV, influenza, PIV, hBoV and hMPV all showed the nature of seasonality. **Conclusion** RSV was a most common viral etiology in the hospitalized young children less than 5 years of age with pneumonia. Prevention measures should be conducted to decrease its severe impact to the young infants and children in China.

【Key words】 Respiratory syncytial virus; Pneumonia; Young children

为了解我国急性上呼吸道感染和下呼吸道感染

的病原谱,在国家重大传染病防治科技重大专项的支持下,中国疾病预防控制中心(CDC)联合12家合作单位,自2009年开始针对全国200多家医院门、急诊病例和住院病例开展发热呼吸道症候群监测。为阐述<5岁儿童住院肺炎病例的病毒性病原,本研究从6个省(直辖市)选取8家医院,对儿童住院肺炎

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2014.06.007

基金项目:国家科技重大专项(2009ZX10004–201, 2012ZX10004–201)

作者单位:102206 北京,中国疾病预防控制中心 传染病监测预警重点实验室

冯录召、赖圣杰同为第一作者

通信作者:杨维中, Email: yangwz@chinacdc.cn

病例进行分析。

对象与方法

1. 研究对象: 选取 2009—2012 年 6 个省(直辖市)的 8 家医院[上海市 2 家(复旦大学附属儿科医院、上海市儿童医院)、广东省 2 家(南方医科大学附属珠江医院、广州医学院附属医院呼吸病研究所)、北京市、甘肃省、四川省、重庆市各 1 家(首都医科大学附属北京儿童医院、兰州大学第一医院、四川大学华西第二医院、重庆医科大学附属儿童医院)] < 5 岁儿童住院肺炎病例。入选标准: ①至少符合 1 项急性感染表现(发热; WBC 异常; 寒战); ②至少符合 1 项呼吸道临床表现(咽部不适、咽干或咽痛; 鼻塞、流涕; 鼻/咽/喉明显充血、水肿; 咳嗽; 咳痰; 气短; 听诊呼吸音异常; 胸痛); ③胸部 X 线片提示肺部炎性改变。

2. 标本采集和问卷调查: 纳入的肺炎病例采集呼吸道标本(包括鼻咽拭子、痰液、鼻咽抽吸物、胸腔穿刺液、支气管肺泡灌洗液等), 保存在 4~8 °C, 在 24 h 内送至对应的网络实验室或参比实验室, 包括中国医学科学院病原生物学研究所、军事医学科学院微生物流行病研究所、上海市公共卫生临床中心、甘肃省 CDC、云南省 CDC、中山大学等。如 24 h 内无法检测, 则将标本保存于 -70 °C 冰箱, 但应避免反复冻融。使用统一标准问卷, 收集病例的基本人口信息、临床症状、体征、血常规、临床生化检查、影像学检查、主要治疗和预后等信息。

3. 实验室检测: 对于每份呼吸道标本, 利用 PCR 检测 7 种病毒, 包括流感病毒、副流感病毒、呼吸道合胞病毒(RSV)、冠状病毒、偏肺病毒、博卡病毒、腺病毒的核酸。各实验室核酸的提取、检测使用的是统一由参比实验室推荐的商品化试剂盒以及指定的引物、探针。核酸提取推荐使用 Roche、Qiagen、bioMerieux、Applied BioSystem 等公司的自动化核

酸提取设备及配套试剂和方法, 核酸检测可选择 Invitrogen、Roche、Qiagen、Promega、TaKaRa 等各试剂公司提供的 DNA 聚合酶、反转录酶等试剂。各实验室的检测质量每年由参比实验室进行工作考核和质量控制。

4. 统计学分析: 利用描述统计学的方法, 对不同年份、年龄组的儿童住院肺炎病例的病原谱进行分析和比较, 并且分析各种病原阳性病例在不同月份的时间分布。数据分析利用 SPSS 18.0 软件。

结果

1. 一般特征: 2009—2012 年 8 家监测医院共纳入 < 5 岁儿童住院肺炎病例 4 508 例, 其中男童 2 982 例(66.1%)。入选病例的年龄 *M* 为 0.83 岁(四分位数: 0.25~2.0 岁)。其中 < 6 月龄儿童最多, 占 36.1% (表 1 和图 1)。2010 和 2012 年初, 纳入病例数较多(图 1)。入院时体温 ≥ 38 °C 的占 30.1%, 咳嗽和咳痰所占比例分别为 91.7% 和 48.7%, 13.7% 的儿童出现腹泻(每天稀便 ≥ 3 次)。

2. 病毒检测阳性病例的特征: 4 508 例病例中, 至少 1 种病毒检测阳性的 2 688 例(阳性率 59.6%)。RSV、副流感病毒感染以及 ≥ 2 种病毒阳性病例年龄 *M* 较小(均 < 1 岁); 偏肺病毒阳性病例年龄 *M* 相对高(2 岁), 2~4 岁病例占 51.3%。偏肺病毒和腺病毒阳性病例出现发热(体温 ≥ 38 °C)的比例分别为 63.1% 和 53.8%, 高于其他病毒阳性及所有病毒阴性的病例。各种病毒阳性病例中, 咳嗽、流涕、咳痰等呼吸道症状出现的频率类似, 腺病毒、冠状病毒阳性病例出现呼吸急促和呼吸困难的频率相对较低(表 2)。

3. 儿童住院肺炎病例的病毒谱: 2 688 例病毒检测阳性的儿童住院肺炎病例中, RSV 阳性率最高(21.3%), 其次为副流感病毒(7.1%)和流感病毒(5.2%), 博卡病毒、腺病毒和偏肺病毒阳性率分别为

表 1 2009—2012 年 6 个省(直辖市) < 5 岁儿童住院肺炎病例人口统计学特征

类别	检测总例数 (n=4 508)	RSV (n=962)	副流感病毒 (n=318)	流感病毒 (n=236)	博卡病毒 (n=171)	腺病毒 (n=161)	偏肺病毒 (n=115)	冠状病毒 (n=48)	≥ 2 种病毒 (n=677)	病毒检测阴性 (n=1 820)
性别 ^a										
男	2 982(66.1)	635(66.0)	213(67.0)	160(67.8)	115(67.3)	104(64.6)	79(68.7)	29(60.4)	480(70.9)	1 167(64.1)
女	1 526(33.9)	327(34.0)	105(33.0)	76(32.2)	56(32.7)	57(35.4)	36(31.3)	19(39.6)	197(29.1)	653(35.9)
年龄 <i>M</i> (四分位间距, 岁)	0.83 (0.25~2.0)	0.5 (0.17~1.0)	0.67 (0.25~1.0)	1.0 (0.58~3.0)	0.92 (0.33~1.0)	1.0 (0.75~3.0)	2.0 (0.67~3.0)	1.0 (0.27~2.0)	0.67 (0.25~2.0)	0.92 (0.25~2.0)
年龄 ^a										
< 6 月龄	1 628(36.1)	457(47.5)	125(39.3)	48(20.3)	51(29.8)	21(13.0)	17(14.8)	13(27.1)	268(39.6)	628(34.5)
6~11 月龄	843(18.7)	180(18.7)	69(21.7)	38(16.1)	35(20.5)	28(17.4)	19(16.5)	10(20.8)	165(24.4)	299(16.4)
12~23 月龄	863(19.1)	159(16.5)	67(21.1)	54(22.9)	45(26.3)	45(28.0)	20(17.4)	8(16.7)	143(21.1)	322(17.7)
2~4 岁	1 174(26.0)	166(17.3)	57(17.9)	96(40.7)	40(23.4)	67(41.6)	59(51.3)	17(35.4)	101(14.9)	571(31.4)

注: ^a 括号外数据为阳性人数, 括号内数据为构成比(%)

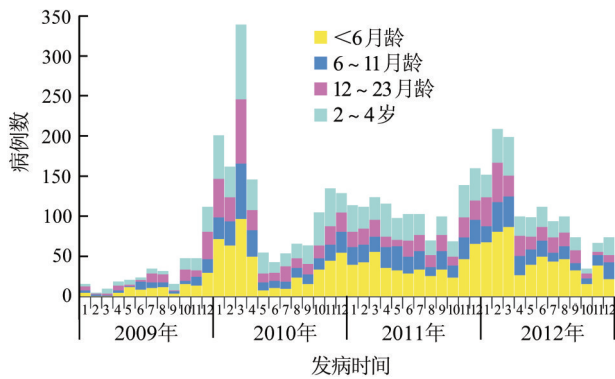


图1 2009—2012年6个省(直辖市) <5岁儿童住院肺炎病例分布

月份检测出的7种呼吸道病毒阳性病例数进行累加。从各种病毒阳性病例的时间分布看,RSV和流感病毒在冬春季(11月至次年3月)活动强度显著高于夏秋季,副流感病毒、博卡病毒的活动高峰为3—6月,偏肺病毒高峰发生于3月。腺病毒和冠状病毒的季节性不明显,腺病毒7—10月的活动显著较低(图3)。

讨 论

本研究从我国不同地理区域的6个省(直辖市)选取8家医院,于2009—2012年应用统一的监测方案(统一的病例定义、标本采集和实验室检测流程),对4 508名<5岁儿童住院肺炎病例的病毒谱进行分析。病例以<2岁婴幼儿为主,也包括2~4岁幼童,男女比例2:1,在患儿人群特征、时间和空间多个维度有良好的代表性。

本研究纳入的4 508名儿童住院肺炎病例中,59.6%的病例至少1种病毒检测阳性,其中RSV阳性率最高(21.3%),其次为副流感病毒(7.1%)和流感病毒(5.2%)。比Zhang等^[1]报道的2008—2010年北京地区1~72月龄的儿童严重急性呼吸道感染(SARI)住院病例的病毒感染率略低(RSV为51.1%、博卡病毒为33.8%、副流感病毒为15.4%等)。与Huang等^[2]报道的2011年甘肃省<12岁的住院急性呼吸道感染(ARI)病例相比,也有一定差异(RSV为26.5%、副流感病毒为22.1%、冠状病毒为10.3%等)。Berkley等^[3]报道,2007年肯尼亚一家农村地区医院纳入的12岁以下儿童肺炎或严重肺炎住院病例中,RSV阳性率为34%,其他呼吸道病毒为29.0%(包括冠状病毒为6.7%、A型流感病毒为5.8%、副流感病毒3型为3.8%、腺病毒为3.8%、偏肺病毒为3.0%)。不同研究结果之间存在差异可能为地区和季节间的变化、病例纳入标准(包括年龄、病例定义)和检测方法的不同。

3.8%、3.6%和2.6%,冠状病毒最低(1.1%);此外,≥2种病毒检测阳性的病例占15.0%(图2)。随着儿童年龄增大,RSV的阳性率逐渐降低,<6月龄婴儿为28.1%,6~11月龄、12~23月龄婴儿为21.4%和18.4%,2~4岁儿童降至14.1%。流感病毒和腺病毒在2~4岁儿童的阳性率分别为8.2%和5.7%,明显高于0~6月龄婴儿(2.9%和1.3%)。RSV在2011年的阳性率高于其他年份,流感病毒在2009和2012年的阳性率较高,偏肺病毒活动强度2010年也较高。

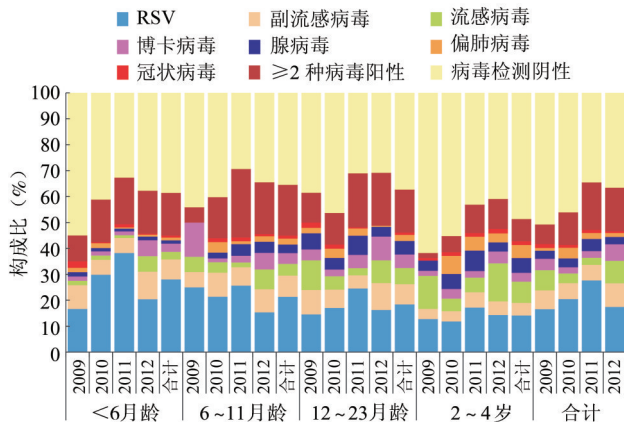


图2 2009—2012年6个省(直辖市) <5岁儿童住院肺炎病例的病毒构成

4. 呼吸道病毒感染的季节分布:为消除不同年份采样不均衡带来的差异,将2009—2012年相同

本研究发现,<5岁儿童肺炎住院病例中,RSV

表2 2009—2012年6个省(直辖市) <5岁儿童住院肺炎病例入院时的症状或体征

症状/体征	检测总例数 (n=4 508)	RSV (n=962)	副流感病毒 (n=318)	流感病毒 (n=236)	博卡病毒 (n=171)	腺病毒 (n=161)	偏肺病毒 (n=115)	冠状病毒 (n=48)	≥2种病毒 (n=677)	病毒检测阴性 (n=1 820)
体温≥38℃	1 286(30.1)	227(25.1)	80(26.7)	76(32.9)	37(22.4)	86(53.8)	65(63.1)	17(39.5)	179(27.3)	519(30.4)
咳嗽	4 135(91.7)	911(94.7)	294(92.5)	220(93.2)	159(93.0)	154(95.7)	108(93.9)	43(89.6)	636(93.9)	1 610(88.5)
流涕	1 097(24.3)	247(25.7)	65(20.4)	74(31.4)	30(17.5)	38(23.6)	34(29.6)	13(27.1)	139(20.5)	457(25.1)
咳嗽	2 194(48.7)	524(54.5)	168(52.8)	124(52.5)	95(55.6)	79(49.1)	47(40.9)	17(35.4)	382(56.4)	758(41.6)
呼吸急促	236(5.2)	61(6.3)	15(4.7)	16(6.8)	11(6.4)	2(1.2)	9(7.8)	1(2.1)	38(5.6)	83(4.6)
呼吸困难	786(17.4)	181(18.8)	48(15.1)	35(14.8)	24(14.0)	16(9.9)	24(20.9)	6(12.5)	108(16.0)	344(18.9)
腹泻	616(13.7)	113(11.7)	58(18.2)	32(13.6)	28(16.4)	21(13.0)	7(6.1)	5(10.4)	140(20.7)	212(11.6)

注:“体温≥38℃占各类病例数的百分比计算时分母不包括未登记体温的病例数

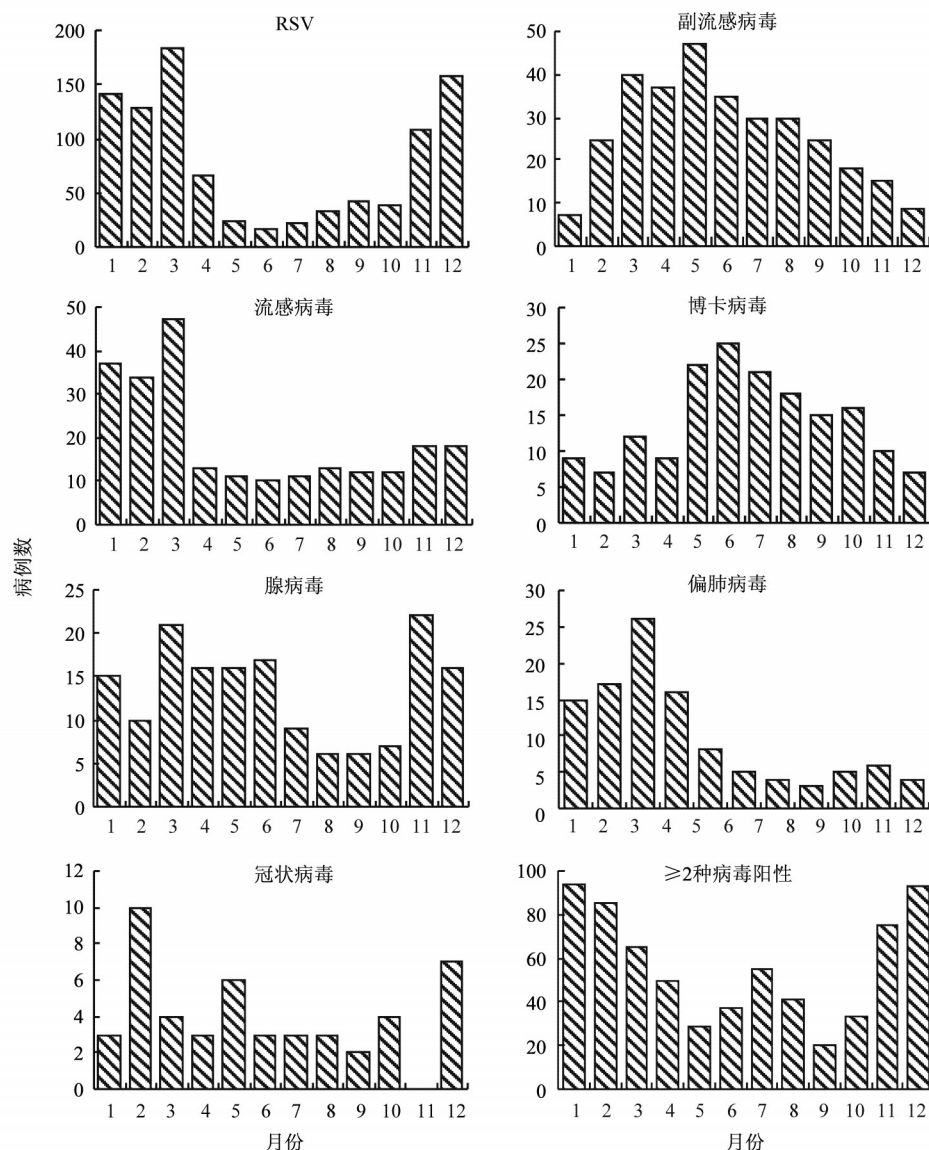


图3 2009—2012年6个省(直辖市)<5岁儿童住院肺炎病例的月份分布

感染是最主要的原因,尤其是<2岁婴幼儿与其他发达或发展中国家类似^[3-5]。同时,研究表明,副流感、流感、腺病毒等呼吸道病毒也可导致较高的感染率,与我国和全球前期基于不同数据来源开展的流感疾病负担研究结果一致^[6-8]。

本研究结果显示,各种病原均在全年活动,其中RSV、流感病毒、副流感病毒、博卡病毒和偏肺病毒的季节性明显,但不同病原活动高峰的时间分布存在差异。而定义不同病原的季节性对确定实施干预措施的时机非常重要^[9]。RSV活动高峰出现于冬春季节,与其他国家和地区的研究结果类似^[10]。

本研究存在局限性。引起儿童住院肺炎病例的病原较多,包括相当病例的细菌和其他微生物感染。限于研究设计、实验室检测技术等原因,本研究仅对7种常见病毒进行分析,未纳入鼻病毒以及常

见细菌病原的检测,也未进一步收集这些病毒分型别、亚型的信息。此外,由于针对各种病毒检测的实验室技术和敏感性的不断提高,病例中将检测到越来越多的病原,需要慎重考虑检出病原与肺炎的因果关联。

(诚挚感谢中国医学科学院病原生物学研究所、军事医学科学院微生物流行病学研究所、上海市公共卫生临床中心、甘肃省疾病预防控制中心、云南省疾病预防控制中心、中山大学、复旦大学附属儿科医院、上海市儿童医院、南方医科大学附属珠江医院、广州医学院附属医院呼吸病研究所、首都医科大学附属北京儿童医院、兰州大学第一医院、四川大学华西第二医院、重庆医科大学附属儿童医院等合作单位对本研究给予的大力支持)

参 考 文 献

- [1] Zhang C, Zhu N, Xie Z, et al. Viral etiology and clinical profiles of children with severe acute respiratory infections in China [J]. PLoS One, 2013, 8: e72606.
- [2] Huang G, Yu D, Mao N, et al. Viral etiology of acute respiratory infection in Gansu province, China, 2011 [J]. PLoS One, 2013, 8: e64254.
- [3] Berkley JA, Munywoki P, Ngama M, et al. Viral etiology of severe pneumonia among Kenyan young infants and children [J]. JAMA, 2010, 303: 2051-2057.
- [4] Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, et al. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis [J]. Lancet, 2010, 375: 1545-1555.
- [5] Shay DK, Holman RC, Newman RD, et al. Bronchiolitis-associated hospitalizations among US children, 1980-1996 [J]. JAMA, 1999, 282: 1440-1446.
- [6] Yu H, Huang J, Huai Y, et al. The substantial hospitalization burden of influenza in central China: surveillance for severe, acute respiratory infection, and influenza viruses, 2010-2012 [J]. Influenza Other Respir Viruses, 2014, 8: 53-65.
- [7] Feng L, Shay DK, Jiang Y, et al. Influenza-associated mortality in temperate and subtropical Chinese cities, 2003-2008 [J]. Bull World Health Organ, 2012, 90: 279-288.
- [8] Nair H, Brooks WA, Katz M, et al. Global burden of respiratory infections due to seasonal influenza in young children: a systematic review and meta-analysis [J]. Lancet, 2011, 378: 1917-1930.
- [9] Yu H, Alonso WJ, Feng L, et al. Characterization of regional influenza seasonality patterns in China and implications for vaccination strategies: spatio-temporal modelling of surveillance data [J]. PLoS Med, 2013, 10: e1001552.
- [10] Amber K, Haynes AP, Manangan MK, et al. Respiratory syncytial virus circulation in seven countries with global disease detection regional centers [J]. J Infect Dis, 2013, 208 Suppl: S246-254.

(收稿日期:2014-04-02)

(本文编辑:王岚)