

新型冠状病毒肺炎疫情暴发前后儿童呼吸道合胞病毒感染流行特征分析

王莉莉¹, 刘志², 彭虹艳¹, 吴舒婷¹, 阳青兰¹, 李梨平¹

1. 湖南省儿童医院儿科医学研究所, 湖南 长沙 410007; 2. 湖南省计量检测研究院, 湖南 长沙 410007

摘要: **目的** 了解新型冠状病毒肺炎(简称新冠肺炎)疫情暴发前后,2019—2020 年湖南省儿童医院就诊病人呼吸道合胞病毒(respiratory syncytial virus, RSV)感染及流行病学特征。**方法** 采集 2019—2020 年期间湖南省儿童医院门诊和住院病人急性呼吸道感染儿童鼻咽拭子标本,采用直接免疫荧光法对 RSV 抗原进行检测,对病例信息进行统计学分析,同时采用 RT-PCR 对 76 例 RSV 阳性标本进行亚型检测。**结果** 2019 年和 2020 年分别检测病例 25 094 例和 15 219 例,阳性率分别为 8.89% 和 14.92%,2020 年阳性检出率高于 2019 年($\chi^2 = 347.408, P < 0.001$);阳性率存在明显的季节性,冬季最高;年龄越小,阳性率越高,阳性率无性别差异;RSV 阳性标本中,A 型 13 例(17.10%),B 型 63 例(83.90%),2020 年 RSV 流行亚型以 B 型为主。**结论** 通过对 2019—2020 年湖南省儿童医院急性呼吸道感染 RSV 进行监测,为湖南地区及全国儿童长期呼吸道 RSV 病原学检测提供资料,有利于新冠肺炎后疫情时代 RSV 防控和临床诊断。

关键词: 新型冠状病毒肺炎;呼吸道合胞病毒;儿童;亚型;直接免疫荧光法;RT-PCR

中图分类号: R725.6;R181.3 **文献标识码:** B **文章编号:** 1006-3110(2021)12-1487-03 DOI:10.3969/j.issn.1006-3110.2021.12.019

呼吸道合胞病毒(respiratory syncytial virus, RSV)是一种有包膜的、非分段的、负链 RNA 病毒,属于副粘病毒科^[1]。根据 RSV 表面 F 和 G 蛋白对单克隆抗体的反应性,RSV 分为 A 和 B 两种抗原亚型^[2]。RSV 是引起小儿病毒性肺炎最常见的病原体之一,由于母传抗体不能完全预防感染的发生,RSV 肺炎在出生后任何阶段都可能发生,且多见于 3 岁以下,1~6 个月可见较重病例,是全世界 3 岁内儿童发病和死亡的主要原因。RSV 感染后产生的保护性免疫仅为—过性,不能持久保护机体,RSV 再感染极为常见,发生率高达 65%,造成了全球性的经济负担^[3-4],因此 RSV 的疾病监测显得尤为重要,医疗机构应该定期监测 RSV,以更好地了解该地区 RSV 感染的易感人群、发病率、季节性和流行模式,及时做好防治措施。

2019 年底—2020 年初正好处在新型冠状病毒肺炎(简称新冠肺炎)疫情发生的交叉点,尚未见对新冠肺炎疫情暴发前后 RSV 感染及流行特征的研究,本研究旨在了解新冠肺炎疫情暴发前后湖南省儿童医院就诊儿童 RSV 感染分布及流行特征,研究结果将有助于 RSV 的诊断,为临床治疗提供参考依据,对新冠肺炎后疫情时代 RSV 的有效防控具有重要意义。

基金项目: 湖南省卫生计生委科研课题(B2019021)

作者简介: 王莉莉(1990—),女,湖南邵阳人,硕士,检验技师,研究方向:感染及免疫性疾病。

通信作者: 李梨平, E-mail: 13974871993@163.com。

1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性分析 2019 年 1 月 1 日—2020 年 12 月 31 日期间收治的急性呼吸道感染的门诊及住院患者,年龄 0~16 岁,急性呼吸道感染的诊断标准参考《实用儿科学》(第八版)。所有病例资料从惠侨医学检验信息系统中获得,已通过医院伦理委员会批准。

1.2 检测方法 用鼻咽拭子采集鼻咽部脱落细胞,放入装有无菌生理盐水的试管中,确认鼻咽拭子浸泡在液体中。采用直接免疫荧光法检测 RSV 抗原,检测试剂盒为 D³Ultra™ DFA Respiratory Virus Screening & ID Kit,购于美国 Diagnostic Hybrids 公司,并使用欧蒙 EURO Star III Plus 荧光显微镜判读结果,标本阳性判断标准:200 倍镜下观察,视野中绿色荧光细胞数 ≥ 2 个,即为标本阳性,否则为阴性标本。采用磁珠法提取鼻咽拭子样本中病毒核酸,病毒 DNA/RNA 核酸提取试剂盒(磁珠法)购于默乐生物。采用荧光 PCR 法对 RSV 进行核酸分型定性检测,呼吸道合胞病毒 A 型和 B 型核酸检测试剂盒购于硕世生物科技股份有限公司,PCR 仪为 ABI 7500,AB 分型判断标准:FAM 通道 Ct 值 ≤ 36.3 ,VIC 通道 Ct 值 > 35.0 则为 A 型;FAM 通道 Ct 值 > 36.3 ,VIC 通道 Ct 值 ≤ 35.0 则为 B 型(Ct 值:反应管内荧光信号达到设定阈值时的循环次数)。各试剂盒和仪器操作均按照说明书严格进行。

1.3 统计学分析 使用 SPSS 20.0 软件进行处理,各

组之间检出率比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本情况和 RSV 检出率

2.1.1 基本情况 送检标本共 40 313 例,其中 2019、2020 年检测标本分别为 25 094 例和 15 219 例。男孩 25 094 例,女孩 15 219 例,男女比例 1.65:1。送检标本最多的年龄段是 0~岁组 18 498 例,占 45.89%。

2.1.2 RSV 检出率 送检标本中共 4 502 例阳性,总阳性率为 11.17%(4 502/40 313)。两年的阳性率分别 8.89%(2 231/25 094)和 14.92%(2 271/15 219),阳性率差异有统计学意义($\chi^2=347.408,P<0.001$)。

2.2 RSV 检出率的分布特征

2.2.1 时间分布 根据农历划分四季,春季为 3—5 月,夏季为 6—8 月,秋季为 9—11 月,冬季为 12 月至次年 2 月。比较不同季节 RSV 检出率发现,2019 年四季的检出率分别为 6.82%、1.07%、2.57%和 29.80% ($\chi^2=3 422.895,P<0.001$),冬季阳性检出率最高,夏季最低,差异有统计学意义;2020 年四季的检出率分别为 1.78%、8.61%、15.13%和 17.15% ($\chi^2=415.515,P<0.001$),差异有统计学意义,冬季阳性检出率最高,春季最低,夏季阳性率明显升高,8 月出现感染发病的小高峰,见表 1 和图 1。

表 1 2019—2020 年湖南省儿童医院 RSV 检出率的季节分布(n, %)

季节	2019 年		2020 年	
	例数	阳性数	例数	阳性数
春	6 454	440(6.82)	2 354	42(1.78)
夏	7 004	75(1.07)	3 497	301(8.61)
秋	5 282	136(2.57)	4 985	754(15.13)
冬	4 769	1 421(29.80)	3 919	672(17.15)
χ^2 值	3 422.895		415.515	
P 值	0.000		0.000	

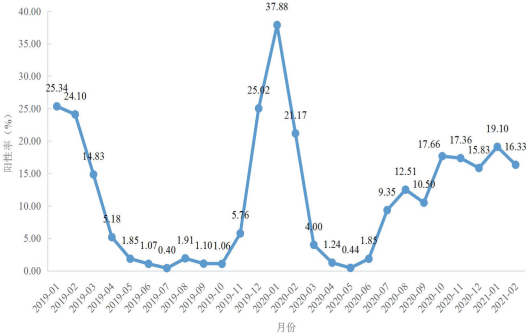


图 1 新冠肺炎疫情暴发前后湖南省儿童医院 RSV 检出率的月份分布

2.2.2 人群分布 2019 年和 2020 年男女患儿之间的 RSV 阳性检出率分别比较,差异均无统计学意义(χ^2 分别为 0.052、2.712, P 均 >0.05),见表 2。分别比较 2019 年和 2020 年不同年龄段之间的 RSV 阳性率,差异均有统计学意义(χ^2 分别为 858.953、456.990, $P<0.001$),RSV 阳性检出率随年龄增大而降低,年龄段越小,RSV 检出的阳性率越高,其中 0~岁组阳性率最高,5~岁组阳性率最低,见表 3。

表 2 2019—2020 年湖南省儿童医院 RSV 检出率的性别分布(n, %)

性别	2019 年		2020 年	
	例数	阳性数	例数	阳性数
男	15 612	1 383(8.86)	9 482	1 450(15.29)
女	9 482	848(8.94)	5 737	821(14.31)
χ^2 值	0.052		2.712	
P 值	0.820		0.101	

表 3 2019—2020 年湖南省儿童医院 RSV 检出率的年龄分布(n, %)

年龄组(岁)	2019 年		2020 年	
	例数	阳性数	例数	阳性数
0~	11 178	1 609(14.39)	7 320	1 479(20.20)
1~	6 973	473(6.78)	4 030	570(14.14)
3~	3 382	115(3.40)	2 032	184(9.06)
5~	3 561	34(0.95)	1 837	38(2.07)
χ^2 值	858.953		456.990	
P 值	0.000		0.000	

2.3 RSV 亚型分布 从 2020 年 6、7、8 月 RSV 阳性标本中随机抽取 76 例进行亚型检测,以了解 RSV 的流行亚型。其中 A 型 13 例(17.10%),B 型 63 例(83.90%),2020 年 RSV 流行亚型以 B 型为主。

3 讨论

本研究对 2019—2020 年来院就诊儿童 RSV 抗原检测结果进行统计分析,2020 年新冠肺炎疫情发生后,RSV 阳性检出率为 14.92%,高于本地区疫情发生前几年的阳性率^[5],可能由于新冠肺炎疫情的发生,对呼吸道疾病高度重视,RSV 感染后可出现与新冠肺炎类似的症状^[6],加大检测范围和人群,新冠肺炎疫情的流行及防控措施对 RSV 流行的影响,气候环境因素等是造成 RSV 检出率增加的主要原因。

前期研究发现本院 2016—2018 年 RSV 阳性检出率男性高于女性^[5],而在本次研究中,2019 年和 2020 年送检的标本分别统计显示:RSV 阳性检出率均无性别差异,与前期结果不一致,可能是由于以一年为期限进行统计时,样本量不够大,差异不显著引起的,为确认 RSV 阳性率是否真的与性别无关,统计分析 2016—2020 年共计 5 年的数据,发现加大时间跨度和

增加样本量后,RSV 阳性检出率性别差异显著($\chi^2 = 7.299, P = 0.007$),男性高于女性。RSV 检出率与年龄呈负相关,年龄越小感染率越高,与本院 2016—2018 年的研究结果相似^[5],与郭巍巍等^[7]研究的河北地区儿童结果一致。RSV 是全世界幼儿下呼吸道感染的主要原因,在新生儿期,与新冠肺炎病毒感染相比,RSV 引起的呼吸衰竭更严重^[8],这与婴幼儿免疫力低,一旦感染 RSV 会导致肺部损伤,在儿童生长阶段长期削弱肺功能,更容易出现哮喘等其他疾病^[9],母传抗体又不能完全预防婴幼儿感染的发生,容易反复有关,但随着年龄的增长,自身的免疫功能逐渐完善,抵抗力增强,RSV 感染率逐渐降低。

RSV 的流行存在明显的季节性。2019 年,新冠肺炎暴发前,RSV 检出率冬季高夏季低,但 2020 年新冠肺炎暴发后,RSV 检出率却出现冬季高春季低,夏季检出率高达 8.61%,根据 RSV 每月阳性检出率发现在 2020 年 1 月发生疫情后,2—5 月份 RSV 的检出率明显降低,和陈捷等^[10]报道的浙江地区新冠肺炎疫情期间 RSV 检出情况相符,这与启动重大疫情防控政策,通过佩戴口罩、勤洗手消毒和延迟开学等措施切断了 RSV 传播途径,降低了 RSV 的感染有关。从 2020 年 6 月开始,RSV 阳性率逐月升高,到 2020 年 8 月检出率达 12.51%,为 2019 年的 6 倍多,存在暴发流行。有研究表明,RSV 阳性率和相对湿度成正相关,和温度成负相关^[11],RSV 在 2020 年 8 月达到小高峰,可能和 2020 年 7 月和 8 月异常的雨水和冷空气导致的低温和高湿度有关。另外,随着国内疫情逐步控制,防控政策的改变,大众聚集,RSV 感染范围广,传染性很强,造成婴幼儿感染增加,可能是导致反季流行的原因之一。

RSV 分为两种亚型:RSV-A 和 RSV-B,A、B 亚型可同时流行,也可以单独流行。研究发现 2020 年流行亚型为 B 型,占比 83.90%。多数研究表明,在 5 岁以内儿童中,RSV-A 和 RSV-B 两种亚型在临床表现、疾病严重程度和预后上无明显差异^[12-14]。但有研究表明 RSV-A 亚型中 NA1 基因型与病情程度有明显相关性,可作为判断病程的标志物^[15],RSV-B 的各种基因型与病情是否存在相关性尚需进一步研究。

不足之处:未对 2019 年的 RSV 阳性标本进行亚型检测来分析本地区新冠肺炎疫情暴发前后 RSV 亚型的流行变化情况;2020 年 RSV 分型检测的标本量较少,结果可能存在一定偏倚;因经费有限,本研究未开展 RSV 基因分析来了解 2020 年流行的 RSV-B 基因型的分型情况,并探讨 RSV-B 基因型与疾病严重程度

之间的相关性。

综上所述,2020 年新冠肺炎疫情发生后,RSV 的感染检出率增加,并在夏季存在反季流行,流行的 RSV 亚型是 B 型,医院应当引起重视,加强 RSV 防治科普知识宣传,同时为了避免暴发流行的发生,医院应做好后疫情期常见呼吸道病原体的检测工作,及时掌握各种病原体的流行情况,做到早诊断早治疗,及时控制好传染源。

参考文献

- [1] Rey-Jurado E, Kalergis AM. Immunological features of respiratory syncytial virus - caused pneumonia - implications for vaccine design [J]. *Int J Mol Sci*, 2017,18(3):566.
- [2] Bosis S, Esposito S, Niesters HG, et al. Role of respiratory pathogens in infants hospitalized for a first episode of wheezing and their impact on recurrences [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2008,14(7):677-684.
- [3] Bianchini S, Silvestri E, Argentiero A, et al. Role of respiratory syncytial virus in pediatric pneumonia [J]. *Microorganisms*, 2020, 8(12):2048.
- [4] 时艳婷,谷宏婧,杨晓岚,等. 加巴喷丁体内外抗 RSV 感染的作用 [J]. *免疫学杂志*, 2018,34(5):378-384.
- [5] 湛芳,赖源,覃亚斌,等. 2016—2018 年 53 851 例急性呼吸道感染儿童七项病毒检测结果分析 [J]. *实用预防医学*, 2020, 27(2):187-190.
- [6] 肖耿吉,罗如平,胡敏,等. 儿童新型冠状病毒肺炎疑似病例分析 [J]. *实用预防医学*, 2021,28(3):272-274.
- [7] 郭巍巍,严小桐,冯志山,等. 呼吸道合胞病毒致儿童呼吸系统感染流行病学研究及免疫功能初步分析 [J]. *中华微生物学和免疫学杂志*, 2020,40(2):140-145.
- [8] Alkan Ozdemir S, Soysal B, Calkavur S, et al. Is respiratory syncytial virus infection more dangerous than COVID 19 in the neonatal period? [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2020,104:1-6.
- [9] 黄佩,翟敏,廖廷彦. RSV 下呼吸道感染患儿血清 miR-146a、miR-155 的表达及意义 [J]. *国际检验医学杂志*, 2021,42(7):840-843.
- [10] 陈捷,张立,吴素玲. 新冠疫情期间儿童常见的呼吸道病毒流行病学特点 [J]. *全科医学临床与教育*, 2020,18(9):820-822.
- [11] Darniot M, Pitoiset C, Millière L, et al. Different meteorological parameters influence metapneumovirus and respiratory syncytial virus activity [J]. *J Clin Virol*, 2018,104:77-82.
- [12] Haddadin Z, Beveridge S, Fernandez K, et al. Respiratory syncytial virus disease severity in young children [J]. *Clin Infect Dis*, 2020, doi:10.1093/cid/ciaa1612.
- [13] 任康轶,任洛,邓昱,等. 2013—2018 年重庆地区 2 066 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*, 2021,23(1):67-73.
- [14] Viguria Sánchez N, Moreno-Galarraga L, Navascués Ortega A, et al. Comparison of clinical features and diagnosis between the A and B subgroups of respiratory syncytial virus [J]. *An Sist Sanit Navar*, 2017,40(2):259-267.
- [15] 李运鸾,万小涛,邓超,等. 婴幼儿呼吸道合胞病毒感染严重程度与基因型及血清炎症因子水平的相关性 [J]. *中国微生物学杂志*, 2020,32(11):1301-1304.

收稿日期:2021-05-29