

· 临床研究 ·

1 146 例腺病毒抗原检测阳性呼吸道感染住院患儿病例分析

舒 畅¹, 刘友学¹, 叶孟良², 王 莹¹, 刘爱良¹, 黄 英^{1△}(1. 重庆医科大学附属儿童医院呼吸中心 400014; 2. 重庆医科大学
公共卫生与管理学院统计学教研室 400016)

摘要:目的 分析近两年重庆医科大学附属儿童医院住院患儿腺病毒(ADV)感染情况。方法 对该院 2009 年 6 月至 2011 年 12 月呼吸道感染住院 1 146 例患儿、经鼻咽分泌物免疫荧光检测显示腺病毒抗原阳性者进行病例分析。结果 (1)腺病毒抗原检测阳性呼吸道感染住院患儿共 1 146 例,其中,男 739 例,女 407 例,年龄呈偏态分布,中值年龄为 1 岁。(2)病例来源于重庆及周边地区。(3)发现自 2010 年 12 月鼻咽分泌物中检出腺病毒抗原阳性病例逐渐增多,2011 年 5 月达高峰(最多 128 例/月),2011 年 8 月后下降至普通水平。(4)2010 年 12 月开始腺病毒抗原阳性住院患儿中重症肺炎的百分比明显增高,到 2011 年 2 月达高峰(40.30%),其后缓慢下降,到 2011 年 9 月降至正常水平。(5)2010 年 12 月至 2011 年 7 月腺病毒肺炎预后不良率(包括死亡和病重放弃治疗)比较 2009 年 6 月至 2010 年 11 月显著增高($\chi^2=6.75>3.84, P<0.05$)。(6)重症组的平均(1.28±0.09)岁,非重症组的平均(2.18±0.08)岁,两组有显著性差异($P<0.01$);重症组合并先天性心脏病的比例高于非重症组($\chi^2=17.64>3.84, P<0.05$),合并先天性气道发育异常的比例也高于非重症组($\chi^2=26.44>3.84, P<0.05$)。结论 年龄小、合并先天性心血管发育畸形或气道发育畸形是患儿发生重症感染的危险因素。

关键词:腺病毒科;感染;儿童;病例分析

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.19.006

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2013)19-2201-03

Analysis of 1 146 acute respiratory infection hospitalized children with positive adenovirus antigenShu Chang¹, Liu Youxue¹, Ye Mengliang², Wang Ying¹, Liu Ailiang¹, Huang Ying^{1△}(1. Respiratory Center, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China; 2. Department of
Statistics, School of Public Health and Management, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

Abstract: Objective To investigate the infection of adenovirus in patients of Children's Hospital of Chongqing in two years. **Methods** Hospitalized patients with respiratory tract infection in Children' Hospital of Chongqing from June 2009 to December 2011 were analyzed, whose adenovirus antigen were positive in nasopharyngeal secretion by immunofluorescence detection. **Results** (1) There were 1 146 hospitalized adenovirus antigen positive cases in all, among which 739 cases were male and 407 cases were female. The age showed skew distribution, median age was 1 year. (2) Cases came from Chongqing and its adjacent regions. (3) The cases changed in-phase after December 2010, with a maximum presence at May 2011 (128 cases per month), reduced to normal in August 2011. (4) The percentage of severe pneumonia increased gradually from December 2010, peaking at February 2011 (40.3%), returned to the normal level in September 2011. (5) The percentage of ominous prognosis in adenovirus pneumonia patients (included death and patients who gave up treatment) from December 2010 to July 2011 was significantly higher than that from June 2009 to November 2010 ($\chi^2=6.75>3.84, P<0.05$). (6) The average age of severe group was (1.28±0.09) years old, whereas the average age of non-severe group was (2.18±0.08) years. There was a significant difference between the two groups ($P<0.01$). The ratio of congenital heart disease in severe group was higher than that in non-severe group ($\chi^2=17.64>3.84, P<0.05$). The ratio of congenital pulmonary airway malformation in severe group was higher than that in non-severe group ($\chi^2=26.44>3.84, P<0.05$). **Conclusion** Age, congenital heart disease, congenital pulmonary airway malformation were risk factors of severe adenovirus infection.

Key words: adenoviridae; infection; child; clinical analysis

21 世纪是病毒性疾病流行的年代,本世纪初仅中国大陆已经先后发生 SARS、H5N1 禽流感、H1N1 甲型流感, EV71 手足口病等多种病毒感染性疾病的流行^[1-3],在全球范围内,WHO 对猴痘、Nipahvirus、Plague 及裂谷热的流行也发出了预警。腺病毒引起的儿童肺炎在 20 世纪 50、60 年代比较猖獗,发病率和病死率很高,80 年代后发病率和病死率有所降低。人们对腺病毒流行的警惕性也随之降低。但在 2010 年底至 2011 年上半年,临床所见腺病毒肺炎患儿明显增多,并出现较多重症患儿。为了了解重庆周边地区是否有腺病毒的重新流行,对临床诊治提出警示,有必要就腺病毒抗原阳性的患儿进

行临床流行病学分析。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集重庆医科大学附属儿童医院 2009 年 6 月至 2011 年 12 月 1 146 例呼吸道感染住院患儿、经鼻咽分泌物免疫荧光检测显示腺病毒抗原阳性者,其中男 739 例,女 407 例,中值年龄为 1 岁。

1.2 标本收集 采用一次性无菌可控式痰液收集器,经鼻腔负压收集适量鼻咽分泌物送检。

1.3 腺病毒抗原直接免疫荧光检测 按照 The Diagnostic Hybrids, Inc. 公司的呼吸道病毒检测试剂盒(免疫荧光法)操

作说明书进行^[4]。

1.4 统计学处理 对性别、年龄、腺病毒抗原阳性患者数、腺病毒抗原阳性患儿中重症病例比例等进行一般描述。对重症和非重症组平均年龄的比较采用非配对 *t* 检验,对两组之间和先天性心脏病和先天性气道发育异常的患者数进行 χ^2 检验。对 2010 年 12 月到 2011 年 7 月期间与 2009 年 6 月至 2010 年 11 月期间腺病毒肺炎预后不良率(包括死亡及病重放弃治疗)进行比较时采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 年龄特点 患儿的年龄呈偏态分布,最小年龄 1 d,最大年龄 13 岁,中值年龄为 1 岁。由图 1 可见腺病毒抗原检测阳性住院患儿主要为婴幼儿。

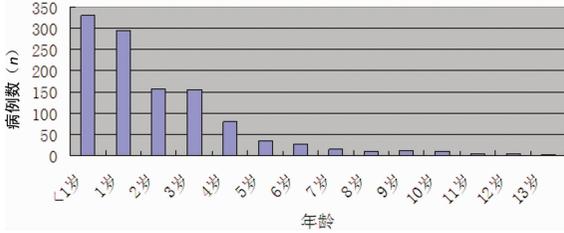


图 1 腺病毒抗原检测阳性住院患儿年龄分布情况

2.2 地域分布特点 腺病毒阳性患者来自 14 个省份,其中重庆患者占 80%,四川患者占 16%,贵州省患者占 3%左右,其余省份共占 1%。重症患者来自重庆、四川、贵州、湖北、江西、福建 6 省份,其中重庆 162 例(68.1%),四川 61 例(25.6%),贵州 11 例(4.6%),其余 3 省份各有 1 例重症患者,地址不明重症患者 1 名。

2.3 时间特点 2010 年 12 月后住院肺炎患儿腺病毒抗原检出率明显增高,见表 1。

表 1 肺炎患儿腺病毒抗原检出情况

时间	腺病毒阳性患者数(n)	腺病毒阳性肺炎患者数(n)	腺病毒阳性肺炎患者数/腺病毒阳性患者数(%)	住院肺炎患者数(n)
2009年6月	38	25	65.79	786
2009年7月	34	17	50.00	892
2009年8月	17	9	52.94	791
2009年9月	8	4	50.00	718
2009年10月	6	5	83.33	731
2009年11月	14	9	64.29	795
2009年12月	14	11	78.57	979
2010年1月	12	8	66.67	1 122
2010年2月	30	24	80.00	953
2010年3月	14	11	78.57	960
2010年4月	23	14	60.87	944
2010年5月	32	24	75.00	890
2010年6月	49	31	63.27	837
2010年7月	39	26	66.67	981
2010年8月	35	19	54.29	856
2010年9月	25	11	44.00	717
2010年10月	11	10	90.91	761
2010年11月	26	20	76.92	922
2010年12月	62	48	77.42	748
2011年1月	77	73	94.81	1 218
2011年2月	67	59	88.06	956

续表 1 肺炎患儿腺病毒抗原检出情况

时间	腺病毒阳性患者数(n)	腺病毒阳性肺炎患者数(n)	腺病毒阳性肺炎患者数/腺病毒阳性患者数(%)	住院肺炎患者数(n)
2011年3月	53	40	75.47	1 074
2011年4月	101	83	82.18	1 057
2011年5月	128	95	74.22	994
2011年6月	107	77	71.96	869
2011年7月	67	46	68.66	799
2011年8月	16	10	62.50	768
2011年9月	7	3	42.86	643
2011年10月	8	4	50.00	772
2011年11月	10	7	70.00	950
2011年12月	16	4	25.00	1 090
合计	1 146	827	72.16	27 573

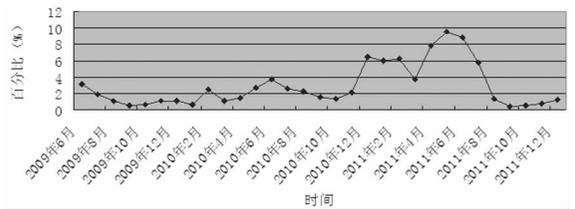


图 2 鼻咽分泌物免疫荧光检测腺病毒抗原阳性肺炎患儿占同期住院肺炎患儿的百分比

2009 年 6 月至 2011 年 12 月本院共有 1 146 例腺病毒抗原阳性住院患儿。自 2010 年 12 月开始,本院鼻咽分泌物中检出腺病毒抗原阳性的患儿开始增多,至 2011 年 5 月达高峰(最多 128 例/个月),至 2011 年 8 月后下降至普通水平。为了排除住院肺炎病人数对数据的影响,作者用腺病毒阳性肺炎患儿数除以同期住院肺炎患儿数求得住院肺炎患者腺病毒抗原检出率。本院住院肺炎患者中鼻咽分泌物腺病毒抗原检出率在 2010 年 11 月以前一直稳定在较低水平(0.56%~3.70%),但自 2010 年 12 月开始,检出率明显增高,至 2011 年 5 月达高峰(9.56%)。至 2011 年 8 月后下降至正常水平。

2010 年 12 月至 2011 年 7 月腺病毒抗原阳性患儿中重症病例明显增多。在 1 146 例患儿中诊断为重症肺炎者共计 238 例(20.77%),其中男 172 例,女孩 66 例。重症肺炎患儿占腺病毒抗原阳性住院患儿百分比,见图 3。

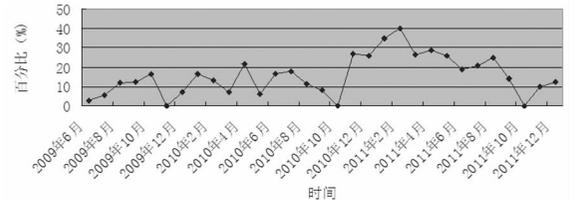


图 3 重症肺炎患儿占腺病毒抗原阳性住院患儿的百分比

本院鼻咽分泌物免疫荧光检测腺病毒抗原阳性住院患儿中重症肺炎的百分比在 2011 年 11 月以前一直稳定于较低水平,(0.00%~21.74%),但自 2010 年 12 月开始出现明显增高,到 2011 年 2 月达高峰(40.30%),其后缓慢下降。在流行初期重症比例更高,随着时间的推移,病例数逐渐增多,但重症比例反而下降。到 2011 年 9 月降至正常水平。

2.4 其他影响病情的因素 除了上述时间的影响外,统计结果显示非重症患者的平均(2.18±0.08)岁,重症患者的平均(1.28±0.09)岁,两组差异有统计学意义($P<0.01$)。重症组

合并先天性心脏病的比例高于非重症患组($\chi^2=17.64>3.84$, $P<0.05$),合并先天性气道发育异常的比例也高于非重症组($\chi^2=26.44>3.84$, $P<0.05$),差异均有统计学意义。可见年龄大小、是否合并先天性心脏病或先天性气道发育异常也是影响病情轻重的因素。

2.5 预后 1 053 例治愈出院,60 例好转出院,12 例死亡,因病重放弃治疗出院 21 例。死亡患儿中 8 例出现在 2010 年 12 月至 2011 年 7 月;因病重放弃治疗患儿中 16 例出现在 2010 年 12 月至 2011 年 7 月。2010 年 12 月至 2011 年 7 月腺病毒肺炎预后不良率(包括死亡和病重放弃治疗)比较 2009 年 6 月至 2010 年 11 月显著增高($\chi^2=6.75>3.84$, $P<0.05$)。

3 讨论

腺病毒属于 DNA 病毒,可以引起一些轻微的感染如上下呼吸道、胃肠道感染或结膜炎。少见引起出血性膀胱炎、肝炎、出血性大肠炎、胰腺炎、肾炎、或脑炎。由于体液免疫不完善,腺病毒感染在儿童中更常见。在未经治疗的重症腺病毒肺炎患者中病死率可超过 50%。已经证实有 50 多种腺病毒亚型。不同的亚型引起的临床表现也不一样。不同国家或地区的流行型不同,且还会随时间改变。新的亚型在国家或洲际间传播使当地的流行型被新的亚型取代也时有发生^[5]。例如中国北京地区 1962~1985 年的流行型为 Adv-3 型,而从 1980~1990 年则转变为 Adv-7 型^[6]。

检测病毒的方法主要包括病毒分离培养、直接荧光抗体和 PCR 检测等。病毒分离培养能客观反映病毒感染的存在及其分型,常作为金标准,但耗时耗力,不能及时指导临床治疗,标本所含病毒数量少时会出现假阴性;PCR 检测具有高度灵敏性,但其特异性不足,对于没有临床表现的病毒携带者也可检出,流行病学研究时采用 PCR 检测结果会夸大结果。直接荧光抗体(DFA)检测的灵敏度不如 PCR,但对检测临床相关的病毒感染特异性更高,且比 PCR 检测更为快速、直观和廉价,故本文采用 DFA 作为病毒检测方法^[4,7]。

本研究结果显示,在 2010 年 12 月至 2011 年 7 月重庆儿童医院住院肺炎患儿中腺病毒抗原检出率更高,病情更重,病死率更高。由于本院患者来源覆盖重庆及周边地区,故此结果提示重庆及周边地区在 2010 年 12 月至 2011 年 7 月可能出现了腺病毒的流行,且腺病毒流行型可能较之前发生了转换,变得更具流行性,毒力更强,但此推论尚需流行病学调查结果佐证。在 2011 年 8 月后腺病毒的检出率与重症比例明显下降,

推测可能与病毒流行一段时间后人群免疫力逐步提高使发病率减少,病情减轻有关。此外,统计结果还显示年龄小、合并先天性心血管发育畸形或气道发育畸形是患儿发生重症感染的危险因素,与儿童呼吸道感染的危险因素一致^[8]。遗憾的是我院并未开展临床病毒分离培养检测,故未能对此次腺病毒流行的类型加以甄别。

参考文献:

- [1] Chen H. H5N1 avian influenza in China[J]. *Sci China C Life Sci*, 2009, 52(5): 419-427.
- [2] Girard MP, Tam JS, Assossou OM, et al. The 2009 A (H1N1) influenza virus pandemic: A review[J]. *Vaccine*, 2010, 28(31): 4895-4902.
- [3] Xu J, Qian Y, Wang S, et al. EV71: an emerging infectious disease vaccine target in the Far East[J]. *Vaccine*, 2010, 28(20): 3516-3521.
- [4] Rocholl C, Gerber K, Daly J, Pavia AT, et al. Adenoviral infections in children; the impact of rapid diagnosis[J]. *Pediatrics*, 2004, 113(1 Pt 1): e51.
- [5] Lynch JP 3rd, Fishbein M, Echavarría M, et al. Adenovirus [J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2011, 32(4): 494-511.
- [6] Li QG, Zheng QJ, Liu YH, et al. Molecular epidemiology of adenovirus types 3 and 7 isolated from children with pneumonia in Beijing[J]. *J Med Virol*, 1996, 49(3): 170-177.
- [7] Sadeghi CD, Aebi C, Gorgievski-Hrisoho M, et al. Twelve years' detection of respiratory viruses by immunofluorescence in hospitalised children; impact of the introduction of a new respiratory picornavirus assay[J]. *BMC Infect Dis*, 2011, 1(11): 41.
- [8] Ochoa Sangrador C, González de Dios J, Grupo de Revisión del Proyecto aBREVIADo, et al. Consensus conference on acute bronchiolitis(II): epidemiology of acute bronchiolitis. Review of the scientific evidence[J]. *An Pediatr(Barc)*, 2010, 72(3): 222. e1-222. e26.

(收稿日期:2012-12-08 修回日期:2013-03-15)

(上接第 2200 页)

- [4] Faria M, Ulrich H. The use of synthetic oligonucleotides as protein inhibitors and anticodon drugs in cancer therapy: Accomplishments and limitations [J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2002, 2(4): 355-368.
- [5] Ulrich H, Martins AH, Pesquero JB. RNA and DNA aptamers in cytomics analysis [J]. *Cytometry Part A*, 2004, 59(2): 220-231.
- [6] Cerchia L, Giangrande PH, McNamara JO, et al. Cell-specific aptamers for targeted therapies [J]. *Methods Mol Biol*, 2009, 535: 59-78.
- [7] Gold L. Oligonucleotides as research, diagnostic, and therapeutic agents [J]. *J Biol Chem*, 1995, 270(23): 13581-13584.

- [8] Shangguan D, Li Y, Tang Z, et al. Aptamers evolved from live cells as effective molecular probes for cancer study [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103(32): 11838-11843.
- [9] Chen HW, Medley CD, Sefah K, et al. Molecular Recognition of Small-Cell Lung Cancer Cells Using Aptamers [J]. *Chem Med Chem*, 2008, 3(6): 991-1001.
- [10] Fitzwater T, Polisky B. A SELEX primer [J]. *Methods Enzymol*, 1996, 267: 275-301.
- [11] Ayasena SD. Aptamers: an emerging class of molecules that rival antibodies in diagnostics [J]. *Lin Chem*, 1999, 45(9): 1628-1650.

(收稿日期:2012-11-08 修回日期:2013-03-21)