

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2007139

论著·临床研究

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

任康轶 任洛 邓昱 谢晓虹 臧娜 谢军 罗征秀
罗健 符州 刘恩梅 李渠北

(重庆医科大学附属儿童医院呼吸科/国家儿童健康与疾病临床医学研究中心/
儿童发育疾病研究教育部重点实验室/儿童感染免疫重庆市重点实验室, 重庆 400014)

[摘要] **目的** 研究急性下呼吸道感染住院患儿呼吸道合胞病毒(RSV)检出率、流行规律及临床特征。**方法** 收集2013年6月至2018年5月于重庆医科大学附属儿童医院呼吸中心住院的2岁以下急性下呼吸道感染(ALRI)患儿鼻咽抽吸物,采用多重PCR检测16种常见呼吸道病毒,分析RSV流行特征。**结果** 共纳入2066例ALRI住院患儿,病毒检出阳性1595份(77.20%)。其中RSV阳性检出826份(39.98%)。RSV阳性样本中,RSV-A阳性410份(49.6%),RSV-B阳性414份(50.1%),RSV-A与RSV-B均阳性2份(0.2%)。2013~2014年、2016~2017年主导流行亚型为RSV-B,2014~2015年、2017~2018年以RSV-A为主要检出亚型,2015~2016年为RSV-A与RSV-B共同流行。冬季检出率最高。RSV合并人鼻病毒为最常见的2种病毒混合检出组合(123份)。该组患儿较单一RSV检出患儿更易出现喘息($P=0.030$)。在2066例患儿中,单一RSV检出298份,RSV混合其他病毒检出148份,其他病毒检出389份,病毒检出阴性241份。RSV单一检出组较其他病毒检出组和病毒检出阴性组月龄更小,更易发生呼吸困难、呼吸衰竭及重症下呼吸道感染($P<0.0083$)。RSV-A阳性患儿中的男性比例高于RSV-B阳性患儿($P=0.004$),而临床表现二者未见显著差异。**结论** 2013~2018年重庆地区RSV-A与RSV-B既可分别主导流行,也可共同流行;RSV为急性下呼吸道感染住院患儿最主要病毒病原,易导致重症下呼吸道感染;RSV-A和RSV-B感染患儿临床表现无差异,但RSV-A更易感染男性患儿。

[中国当代儿科杂志, 2021, 23(1): 67-73]

[关键词] 呼吸道感染; 呼吸道合胞病毒; 流行特征; 儿童

Epidemiological characteristics of respiratory syncytial virus in hospitalized children with acute lower respiratory tract infection in Chongqing, China, from 2013 to 2018: an analysis of 2 066 cases

REN Kang-Yi, REN Luo, DENG Yu, XIE Xiao-Hong, ZANG Na, XIE Jun, LUO Zheng-Xiu, LUO Jian, FU Zhou, LIU En-Mei, LI Qu-Bei. Department of Respiratory Medicine, Children's Hospital of Chongqing Medical University/National Clinical Research Center for Child Health and Disorders/Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders/Chongqing Key Laboratory of Child Infection and Immunity, Chongqing 400014, China (Li Q-B, Email: liqubei@126.com)

Abstract: Objective To study the detection rate, epidemic pattern, and clinical features of respiratory syncytial virus (RSV) in hospitalized children with acute lower respiratory infection (ALRI). **Methods** Nasopharyngeal aspirates were collected from children with ALRI, aged <2 years, who were hospitalized in Children's Hospital of Chongqing Medical University from June 2013 to May 2018. Multiplex PCR was used to detect 16 common respiratory viruses. The epidemiological characteristics of RSV were analyzed. **Results** A total of 2 066 hospitalized children with ALRI were enrolled. Among the children, 1 595 (77.20%) tested positive for virus and 826 (39.98%) tested positive for RSV

[收稿日期] 2020-07-19; [接受日期] 2020-11-18

[基金项目] 国家科技重大专项(2018ZX10713002-002-007; 2017ZX10103010-003); 重庆市医学科研项目(渝卫科教[2012]33号-2012-2-083)。

[作者简介] 任康轶,女,硕士,住院医师。

[通信作者] 李渠北,男,副主任医师。Email: liqubei@126.com。

[410(49.6%) positive for RSV-A, 414 (50.1%) positive for RSV-B, and 2 (0.2%) positive for both RSV-A and RSV-B]. RSV-B was the main subtype detected in 2013-2014 and 2016-2017, while RSV-A was the main subtype in 2014-2015 and 2017-2018, and these two subtypes were prevalent in 2015-2016. The highest detection rate of RSV was noted in winter. RSV+human rhinovirus was the most common combination of viruses and was detected in 123 children. These children were more likely to develop wheezing than those with single RSV detected ($P=0.030$). A total of 298 samples were detected with single RSV, 148 were detected with RSV mixed with other viruses, 389 were detected with other viruses, and 241 were detected negative for viruses. Compared with the other viruses and negative virus groups, the single RSV group had a significantly younger age and significantly higher incidence rates of dyspnea, respiratory failure, and severe lower respiratory tract infection ($P<0.0083$). The RSV-A positive group had a significantly higher proportion of boys than the RSV-B positive group ($P=0.004$), but there were no significant differences in clinical manifestations between the two groups. **Conclusions** In Chongqing in 2013-2018, RSV-A and RSV-B not only can predominate alternately, but also can co-circulate during a season. RSV is the major viral pathogen of hospitalized children with ALRI and can cause severe lower respiratory tract infection. There are no differences in clinical manifestations between children with RSV-A infection and those with RSV-B infection, but boys are more susceptible to RSV-A infection.

[Chin J Contemp Pediatr, 2021, 23(1): 67-73]

Key words: Respiratory infection; Respiratory syncytial virus; Epidemiological characteristic; Child

呼吸道合胞病毒 (respiratory syncytial virus, RSV) 是引起全球婴幼儿下呼吸道感染的最主要病毒病原^[1], 感染 RSV 后可致毛细支气管炎及肺炎等, 甚至可引起呼吸衰竭。文献报道, RSV 感染主要集中在 0~2 岁的婴幼儿, 婴幼儿时期重症 RSV 感染与学龄期持续喘息、罹患哮喘、肺功能减退有关^[2]。然而至今尚无有效的疫苗预防, 已造成极大的医疗负担。RSV 可分为 A 和 B 亚型, A 和 B 亚型又根据基因序列的不同分为不同的亚型^[3]。RSV 全年均可检出, 温带地区主要在冬季流行, 而热带地区以雨季为主^[4]。在全球不同国家、不同地区 RSV 流行模式不尽相同, 故了解一个地区的 RSV 流行规律有重要意义。本研究分析了 2013~2018 年重庆医科大学附属儿童医院呼吸中心住院患儿连续 5 个流行季 RSV 流行特征, 以为后续 RSV 分子流行病学研究提供线索。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究回顾性分析了 2066 例 2013 年 6 月至 2018 年 5 月于重庆医科大学附属儿童医院呼吸中心住院, 且已完善鼻咽抽吸物 16 种常见呼吸道病毒检测患儿的临床资料。纳入标准: (1) 符合急性下呼吸道感染诊断标准^[5]; (2) 年龄小于 2 岁。排除严重心肺疾病、使用免疫抑制剂及患免疫缺陷病、病例资料不全的患儿。

本研究已通过我院伦理委员会审查 [审查编号: (2015) 年伦审 (研) 第 (77-1) 号]。

1.2 样本收集及处理

由专科护士于患儿入院后 24 h 内采集患儿鼻咽抽吸物标本。每管鼻咽抽吸物中加入病毒保护液 2 mL, 置于 -80°C 冰箱备用。

1.3 核酸提取及 cDNA 合成

利用核酸提取试剂盒 (Qiagen, 货号: 57704) 提取鼻咽抽吸物标本中的病毒核酸, 采用 SuperScriptTM III Reverse Transcriptase System (Invitrogen, 货号: 18080-044) 试剂盒合成 cDNA, 操作均严格按说明书执行。

1.4 呼吸道常见病毒的检测及分型

根据文献^[6-7]采用多重 PCR 分两轮检测鼻咽抽吸物中常见的呼吸道病毒, 包括 RSV A 和 B 型, 流感病毒 (IFV) A、B 和 C 型, 副流感病毒 (PIV) 1、2、3 和 4 型, 人冠状病毒 (HCoV) 229E 和 OC43, 人偏肺病毒 (HMPV), 人鼻病毒 (HRV) A、B 和 C 型, 人博卡病毒 (HBoV), 腺病毒 (ADV), 以及人肠道病毒 (HEV)。

1.5 资料收集

利用临床信息登记表收集患儿年龄、性别、现病史、家族史、辅助检查、诊断等临床资料。本研究中所有临床疾病 (包括肺炎、毛细支气管炎、支气管炎) 的诊断标准均依据《诸福棠实用儿科学》第 8 版^[5]。重症下呼吸道感染 (包括重症肺炎及重症毛细支气管炎) 判断标准^[8]为出现以下任何一种情况: (1) 一般情况差; (2) 有意识障碍; (3) 低氧血症表现: 紫绀、呼吸增快 (婴儿呼吸频率 ≥ 70 次 /min, 1 岁以上患儿呼吸频率 ≥ 50 次 /min)、有辅助呼吸 (呻吟、鼻扇、三凹征)、

间歇性呼吸暂停或氧饱和度 <92%；(4) 发热：超高热或持续高热超过 5 d；(5) 有脱水征或拒食；(6) 胸片或胸部 CT 提示 $\geq 2/3$ 一侧肺浸润、多叶肺浸润、胸腔积液、气胸、肺不张、肺坏死或肺脓肿；(7) 有肺外并发症。

1.6 统计学分析

采用 SPSS 21.0 进行统计学分析。正态分布的计量资料应用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 描述, 组间比较采用成组 t 检验; 偏态分布计量资料用中位数 (四分位数间距) $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示, 组间比较采用秩和检验 (2 组间用 Mann-Whitney U 检验, 3 组间用 Kruskal-Wallis H 检验)。计数资料采用例数和构成比 (%) 描述, 组间比较使用卡方检验或 Fisher 确切概率检验; 多个样本的多重比较采用 χ^2 分割法, 调整后的检验水准 $\alpha'=0.0083$ 。其他组间比较 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床资料及病毒检出情况

本研究共收集 2013 年 6 月至 2018 年 5 月期间 2 岁以内急性下呼吸道感染住院患儿鼻咽抽吸物标本 2066 份, 病毒检出阳性 1595 份 (77.20%)。其中 RSV 检出率最高, 检出 826 份 (39.98%); 其次为 HRV, 检出 521 份 (25.22%)。其余病毒检出情况如下: PIV 401 份 (19.41%), HBoV 140 份 (6.78%), IFV 74 份 (3.58%), HMPV 54 份 (2.61%), HCoV 34 份 (1.65%), HEV 19 份 (0.92%)。

RSV 几乎在全年均可检出, 其中冬季检出率最高。2013~2014 年、2014~2015 年、2016~2017 年、2017~2018 年 4 个年度 RSV 流行亚型分别以 RSV-B、RSV-A、RSV-B、RSV-A 为主导, 而 2015~2016 年为 RSV-A 和 RSV-B 共同流行。见图 1。

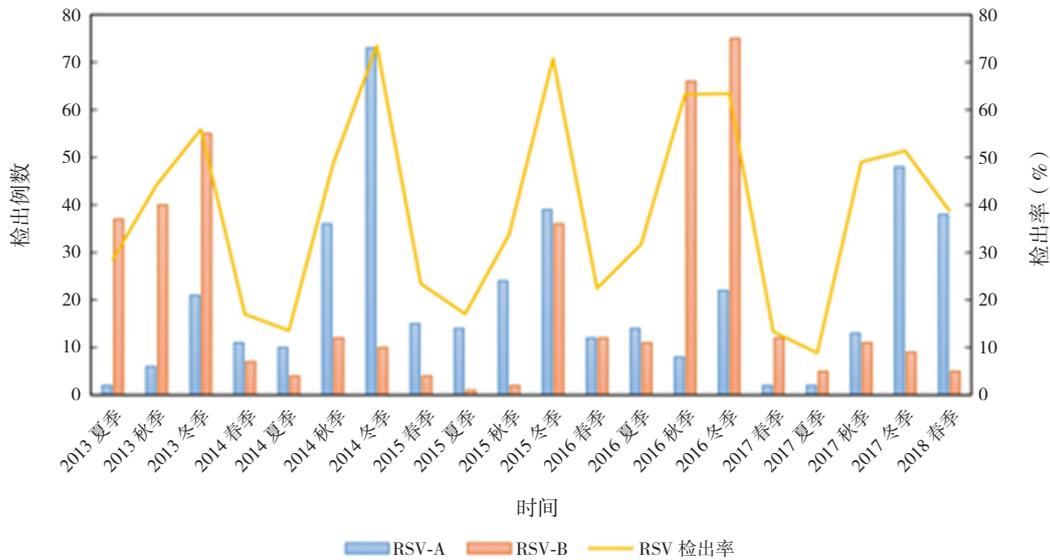


图1 2013~2018年各季度RSV-A与RSV-B亚型分布 春季指3~5月份; 夏季指6~8月份; 秋季指9~11月份; 冬季指12月份至次年2月份。

2.2 RSV 检出阳性患儿一般临床资料

826 例 RSV 检出阳性样本中, RSV-A 阳性 410 份 (49.6%), RSV-B 阳性 414 份 (50.1%), RSV-A 与 RSV-B 均阳性 2 份 (0.2%)。RSV 检出阳性患儿中, 男性 562 例 (68.0%), 女性 264 例 (32.0%)。中位年龄为 7 个月, 其中 <6 月龄 396 例 (47.9%), 6~11 月龄 249 例 (30.1%), 12~23 月龄 181 例 (21.9%)。中位住院时间为 6 d。重症下呼吸道感染患儿 206 例 (24.9%)。

2.3 RSV 合并其他病毒检出情况

在 2066 份样本中, 混合感染检出样本 464 份 (22.46%), 其中 2 种病毒合并检出共 403 份 (19.51%)。RSV+HRV 组合最常见, 检出 123 份 (5.95%)。此外, RSV 合并 PIV 检出 55 份, 合并 HBoV 23 份, 合并 IFV 15 份, 合并 ADV 4 份, 合并 HMPV 7 份, 合并 HCoV 4 份, 合并 HEV 9 份。3 种病毒混合检出 59 份, 4 种病毒混合检出 2 份。

2.4 RSV 检出组与其他病毒检出组临床特征分析

为比较各病毒病原检出组间的临床特征，本研究排除了所有合并细菌检出的样本，发现单一 RSV 检出 298 份，RSV 混合其他病毒检出 148 份，其他病毒检出 389 份，病毒检出阴性 241 份。其他病毒检出指除 RSV 外，IFV、PIV、HCoV、HMPV、HRV、HBoV、ADV、HEV 中任一种或多种病毒检出阳性。与其他病毒检出组和未检出

病毒组比较，RSV 单一检出组月龄更小，更易发生呼吸困难、呼吸衰竭及重症下呼吸道感染 ($P<0.0083$)；RSV 单一检出组喘息比例高于未检出病毒组 ($P<0.0083$)，RSV 混合其他病毒组喘息比例高于其他病毒组和未检出病毒组 ($P<0.0083$)。各组间性别、住院时间、早产史等的比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 1。

表 1 RSV 单一、混合检出与其他病毒检出及未检出病毒组临床特征比较

项目	RSV 单一检出组 (n=298)	RSV 混合其他病毒组 (n=148)	其他病毒组 (n=389)	未检出病毒组 (n=241)	H/χ^2 值	P 值
月龄 [$M(P_{25}, P_{75})$, 月]	5(2, 9)	7(3, 11)	8(4, 12) ^a	7(3, 12) ^a	30.936	<0.001
男性患儿 [n(%)]	204(68.5)	102(68.9)	270(69.4)	155(64.3)	1.940	0.585
住院时间 [$M(P_{25}, P_{75})$, d]	6(5, 7)	6(5, 7)	6(5, 8)	6(5, 7)	6.286	0.098
早产史 [n(%)]	28(9.4)	15(10.1)	41(10.5)	20(8.3)	0.918	0.821
湿疹史 [n(%)]	75(25.2)	40(27.0)	85(21.9)	44(18.3)	5.488	0.139
临床表现 [n(%)]						
发热	125(41.9)	58(39.2)	194(49.9)	113(46.9)	7.078	0.069
咳嗽	294(98.7)	145(98.0)	379(97.4)	227(94.2) ^a	10.426	0.015
喘息	170(57.0)	99(66.9)	201(51.7) ^b	105(43.6) ^{ab}	22.249	<0.001
呼吸困难	101(33.9)	43(29.1)	89(22.9) ^a	40(16.6) ^{ab}	23.562	<0.001
腹泻	106(35.6)	55(37.2)	115(29.6)	66(27.4)	6.980	0.073
呼吸衰竭	76(25.5)	26(17.6)	58(14.9) ^a	27(11.2) ^a	18.865	<0.001
重症下呼吸道感染	78(26.2)	27(18.2)	62(15.9) ^a	31(12.9) ^a	19.464	<0.001

注：a 示与 RSV 单一检出组比较， $P<0.0083$ ；b 示与 RSV 混合其他病毒检出组比较， $P<0.0083$ 。

2.5 RSV 单一阳性组与 RSV 合并 HRV 阳性组的临床特征比较

RSV 最易合并 HRV，因此本研究比较了单一 RSV 检出患儿与 RSV 合并 HRV 检出患儿的临床特征。结果显示，RSV 合并 HRV 检出患儿更易出现喘息 ($P=0.030$)。两组患儿血白细胞计数差异虽有统计学意义 ($P=0.022$)，但均在正常范围内。患儿临床表现、月龄、住院时间、性别构成、早产史比例、湿疹史比例、喘息史比例、疾病严重度、

血中性粒细胞比例及血小板计数等差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 2。

2.6 RSV-A 阳性与 RSV-B 阳性患儿的临床特征比较

在 298 例 RSV 单一阳性样本中，有 RSV-A 阳性 151 例，RSV-B 阳性 147 例。RSV-A 检出阳性患儿中，男性比例更大 ($P=0.004$)。两组患儿月龄、住院时间、临床表现及血常规等实验室数据的比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 3。

表2 单一RSV检出组与RSV合并HRV检出组患儿临床特征比较

项目	RSV单一阳性组 (n=298)	RSV+HRV组 (n=81)	Z/ χ^2 值	P值
月龄 [$M(P_{25}, P_{75})$, 月]	5(2, 9)	5(2, 13)	-1.392	0.826
男性患儿 [n(%)]	204(68.5)	54(66.7)	0.094	0.759
住院时间 [$M(P_{25}, P_{75})$, d]	6(5, 7)	6(5, 8)	-2.220	0.164
早产史 [n(%)]	28(9.4)	6(7.4)	0.308	0.579
湿疹史 [n(%)]	75(25.2)	22(27.2)	0.133	0.716
喘息史 [n(%)]	52(17.4)	20(24.7)	2.170	0.141
临床表现 [n(%)]				
发热	125(41.9)	25(30.9)	3.271	0.071
咳嗽	294(98.7)	78(96.3)	0.873	0.350
喘息	170(57.0)	57(70.4)	4.707	0.030
呼吸困难	101(33.9)	25(30.9)	0.263	0.608
腹泻	106(35.6)	24(29.6)	0.997	0.318
呼吸衰竭	76(25.5)	13(16.0)	3.168	0.075
重症下呼吸道感染	78(26.2)	13(16.0)	3.791	0.052
实验室数据				
白细胞计数 [$M(P_{25}, P_{75})$, $\times 10^9/L$]	9.57(7.73, 12.06)	10.48(8.45, 14.62)	-2.297	0.022
中性粒细胞比例 [$M(P_{25}, P_{75})$, %]	30(20, 41)	36(21, 49)	-1.900	0.057
血小板计数 [$M(P_{25}, P_{75})$, $\times 10^9/L$]	408(332, 504)	406(323, 506)	-0.230	0.818
C反应蛋白 >8 mg/L [n(%)]	32(10.7)	6(7.4)	0.783	0.376

表3 RSV-A阳性组与RSV-B阳性组患儿临床特征比较

项目	RSV-A阳性组 (n=151)	RSV-B阳性组 (n=147)	Z/ χ^2/t 值	P值
月龄 [$M(P_{25}, P_{75})$, 月]	5(2, 10)	5(2, 9)	-0.688	0.492
男性患儿 [n(%)]	115(76.2)	89(60.5)	8.410	0.004
住院时间 [$M(P_{25}, P_{75})$, d]	6(5, 7)	6(5, 7)	-0.111	0.912
早产史 [n(%)]	18(11.9)	10(6.8)	2.292	0.130
湿疹史 [n(%)]	38(25.2)	37(25.2)	0.000	0.999
喘息史 [n(%)]	27(17.9)	25(17.0)	0.039	0.842
临床表现 [n(%)]				
发热	69(45.7)	56(38.1)	1.767	0.184
咳嗽	148(98.0)	146(99.3)	0.227	0.634
喘息	90(59.6)	80(54.4)	0.816	0.366
呼吸困难	50(33.1)	51(34.7)	0.083	0.773
腹泻	57(37.7)	49(33.3)	0.634	0.426
呼吸衰竭	42(27.8)	34(23.1)	0.861	0.345
重症下呼吸道感染	43(28.5)	36(24.5)	0.608	0.436
实验室数据				
白细胞计数 [$M(P_{25}, P_{75})$, $\times 10^9/L$]	9.95(7.92, 12.18)	9.26(7.48, 12.05)	-1.468	0.142
中性粒细胞比例 ($\bar{x} \pm s$, %)	34 \pm 16	32 \pm 14	1.169	0.243
血小板计数 ($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/L$)	434 \pm 142	419 \pm 150	0.891	0.374
C反应蛋白 >8 mg/L [n(%)]	15(9.9)	9(6.1)	1.461	0.227

3 讨论

RSV是引起5岁以下儿童下呼吸道感染最主要的病毒病原体^[1]。本研究下呼吸道感染患儿RSV检出率为39.98%，在所检出的病毒中，其检出率最高，且RSV阳性中重症比例较其他病原体阳性患儿明显升高，提示RSV在婴幼儿下呼吸道感染中的重要地位。有系统综述报道RSV在急性呼吸道感染患儿中阳性检出率为12%~63%^[9]，本组病例与之检出率存在差异可能与纳入对象的年龄、病种、病毒检测方法及时域不同等有关。

既往文献报道，在儿童中，RSV导致的住院率在0~6月龄患儿中最高，主要集中在2~3月龄的婴儿^[10]。本研究也有类似发现，RSV阳性患儿中，0~6个月婴儿占比最高(47.94%)。RSV几乎全年均可检出，我国主要流行于10月至次年5月^[11]。本研究中RSV在冬季检出率最高。全球范围内RSV-A和RSV-B两种亚型交替模式各不相同：南非2006~2012年以“AABABA”规律流行^[12](流行规律中“A”指该年度以RSV-A为主导，“B”指该年度以RSV-B为主导)；比利时1996~2005年亚型流行模式由“AAB”循环模式转变为“AB”交替循环^[13]。中国各地区流行规律也有差异：北京地区2006~2013年以“AABBAAB”规律流行^[14]，与浙南^[15]、上海^[16]等地区在同一时间流行亚型基本类似，但北京地区在2013~2014年、2015~2016年2个流行季出现A、B两种亚型共同主导的情况^[14]。本研究中，2013~2014年、2014~2015年、2016~2017年、2017~2018年4个年度RSV流行亚型分别以RSV-B、RSV-A、RSV-B、RSV-A为主导，2015~2016年为RSV-A、RSV-B共同流行。由此可见，在同一流行季不同地区，流行亚型不尽相同，并可出现共同流行的情况，因此研制全球通用的RSV疫苗时应覆盖A、B两种亚型。

RSV是引起婴幼儿喘息最常见的病原体之一。本研究提示，与其他病毒感染患儿相比，RSV感染患儿月龄更小，出现喘息症状可能性更大，且病情较重(呼吸困难、呼吸衰竭、重症下呼吸道感染比例更大)。高钰等^[17]对重庆地区2岁以下的急性下呼吸道感染门诊患儿进行临床特征分析，也得出类似结论。陈嘉韡等^[18]也报道RSV引起的婴幼儿急性下呼吸道感染病情更重。这可能与

RSV感染后对呼吸道上皮细胞存在损伤且持续时间较长、易合并其他病毒感染、继发细菌感染等因素有关。

本研究发现，在RSV合并其他病毒的检出中，HRV最为常见，且RSV合并HRV检出组比单一RSV检出组更易出现喘息。Petrarca等^[19]报道，单一RSV检出患儿比RSV合并其他病毒检出患儿更易引起发热，而多种病毒混合检出并未增加患儿的疾病严重度及3年内发生反复喘息的比例。目前对这一问题仍有争议。有学者报道，RSV合并其他病毒感染与单一RSV感染相比，患肺炎比例、住院率及机械通气比例均更高^[20]，而Papenburg等^[21]认为两者病情严重程度无明显不同。

本研究发现RSV 2种亚型引起的下呼吸道感染病情严重度无明显差异。该问题众说纷纭，大部分学者认为RSV-A引起疾病严重度更高^[22-23]，转入ICU及需要辅助通气的病人比例更高，且RSV-A感染的细胞株和动物模型都表现出更高的病毒滴度和炎症反应^[24-25]，因此认为RSV-A亚型是重症感染的危险因素。另有学者则认为RSV-B感染所致病情更重^[26]，还有研究并未发现2种亚型所致病情的差异^[27]。出现结果异质性可能原因在于影响病情严重度的不仅是病毒因素，宿主因素也扮演了重要角色，同时各研究的研究方法、样本量大小、检测方法等差异均可能导致结论的不同。

本研究中，RSV-A阳性组的男性比例较RSV-B阳性组更大，而Midulla等^[28]、张拓慧等^[14]均未发现RSV 2种亚型感染患儿间的性别差异。有研究报道，男性是导致RSV重症感染的危险因素之一，但相关机制尚不明确，推测可能与男性儿童气道树相对狭窄或性激素影响有关^[29-30]。

本研究收集了重庆地区连续5个流行季大样本量的临床资料，采用多重PCR对多种呼吸道常见病毒进行检测，发现2013~2018年重庆地区RSV-A与RSV-B既可分别主导流行，也可共同流行；RSV是急性下呼吸道感染住院患儿最主要的病毒病原，相较于其他病毒易致重症下呼吸道感染，合并HRV检出时患儿易发生喘息；RSV-A和RSV-B感染所致临床表现无差异，但RSV-A更易感染男性患儿，为RSV的分子流行病学研究提供了一定线索。本研究未行病毒载量检测及RSV基

因型分型, 后续研究需进一步完善 RSV 系统进化分析及病毒载量检测, 追踪 RSV 流行情况, 探究 RSV 分子流行病学规律及与临床特征的关系, 为疫苗研发提供思路。

[参 考 文 献]

- [1] Shi T, McAllister DA, O'Brien KL, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study[J]. *Lancet*, 2017, 390(10098): 946-958.
- [2] Anderson EJ, Carbonell-Estrany X, Blanken M, et al. Burden of severe respiratory syncytial virus disease among 33-35 weeks' gestational age infants born during multiple respiratory syncytial virus seasons[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2017, 36(2): 160-167.
- [3] Pangesti KNA, Abd El Ghany M, Walsh MG, et al. Molecular epidemiology of respiratory syncytial virus[J]. *Rev Med Virol*, 2018, 28(2): e1968.
- [4] Griffiths C, Drews SJ, Marchant DJ. Respiratory syncytial virus: infection, detection, and new options for prevention and treatment[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2017, 30(1): 277-319.
- [5] 江载芳, 申昆玲, 沈颖. 诸福棠实用儿科学[M]. 8版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 1251-1262.
- [6] Coiras MT, Pérez-Breña P, García ML, et al. Simultaneous detection of influenza A, B, and C viruses, respiratory syncytial virus, and adenoviruses in clinical samples by multiplex reverse transcription nested-PCR assay[J]. *J Med Virol*, 2003, 69(1): 132-144.
- [7] Zheng SY, Wang LL, Ren L, et al. Epidemiological analysis and follow-up of human rhinovirus infection in children with asthma exacerbation[J]. *J Med Virol*, 2018, 90(2): 219-228.
- [8] 中华人民共和国国家健康委员会, 国家中医药局. 儿童社区获得性肺炎诊疗规范(2019年版)[J]. *中华临床感染病杂志*, 2019, 12(1): 6-13.
- [9] Bont L, Checchia PA, Fauroux B, et al. Defining the epidemiology and burden of severe respiratory syncytial virus infection among infants and children in western countries[J]. *Infect Dis Ther*, 2016, 5(3): 271-298.
- [10] Anderson LJ, Dormitzer PR, Nokes DJ, et al. Strategic priorities for respiratory syncytial virus (RSV) vaccine development[J]. *Vaccine*, 2013, 31(Suppl 2): B209-B215.
- [11] 谢正德, 肖艳, 刘春艳, 等. 儿童急性下呼吸道感染病毒病原学 2007-2010 年监测[J]. *中华儿科杂志*, 2011, 49(10): 745-749.
- [12] Pretorius MA, van Niekerk S, Tempia S, et al. Replacement and positive evolution of subtype A and B respiratory syncytial virus G-protein genotypes from 1997-2012 in South Africa[J]. *J Infect Dis*, 2013, 208(Suppl 3): S227-S237.
- [13] Houspie L, Lemey P, Keyaerts E, et al. Circulation of HRSV in Belgium: from multiple genotype circulation to prolonged circulation of predominant genotypes[J]. *PLoS One*, 2013, 8(4): e60416.
- [14] 张拓慧, 邓洁, 钱渊, 等. 毛细支气管炎患儿呼吸道合胞病毒分子生物学及临床特征分析[J]. *中华儿科杂志*, 2017, 55(8): 586-592.
- [15] 董琳, 歹丽红, 樊节敏, 等. 浙南地区下呼吸道感染儿童呼吸道合胞病毒基因型流行病学特征及与病情的关系[J]. *中华儿科杂志*, 2015, 53(7): 537-541.
- [16] Liu J, Mu YL, Dong W, et al. Genetic variation of human respiratory syncytial virus among children with fever and respiratory symptoms in Shanghai, China, from 2009 to 2012[J]. *Infect Genet Evol*, 2014, 27: 131-136.
- [17] 高钰, 王鹂鹂, 张瑶, 等. 呼吸道合胞病毒急性下呼吸道感染门诊患儿临床特征、住院及再发喘息随访研究[J]. *重庆医科大学学报*, 2020, 45(6): 776-781.
- [18] 陈嘉韡, 顾文婧, 张新星, 等. 2013 年至 2015 年苏州地区下呼吸道合胞病毒与鼻病毒感染婴儿的临床特征比较[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2017, 32(16): 1239-1243.
- [19] Petrarca L, Nenna R, Frassanito A, et al. Acute bronchiolitis: influence of viral co-infection in infants hospitalized over 12 consecutive epidemic seasons[J]. *J Med Virol*, 2018, 90(4): 631-638.
- [20] Richard N, Komurian-Pradel F, Javouhey E, et al. The impact of dual viral infection in infants admitted to a pediatric intensive care unit associated with severe bronchiolitis[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2008, 27(3): 213-217.
- [21] Papenburg J, Hamelin MÈ, Ouhoumane N, et al. Comparison of risk factors for human metapneumovirus and respiratory syncytial virus disease severity in young children[J]. *J Infect Dis*, 2012, 206(2): 178-189.
- [22] Yoshihara K, Le MN, Okamoto M, et al. Association of RSV-A ON1 genotype with increased pediatric acute lower respiratory tract infection in Vietnam[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 27856.
- [23] Vandini S, Biagi C, Lanari M. Respiratory syncytial virus: the influence of serotype and genotype variability on clinical course of infection[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(8): 1717.
- [24] Wu W, Macdonald A, Hiscox JA, et al. Different NF-κB activation characteristics of human respiratory syncytial virus subgroups A and B[J]. *Microb Pathog*, 2012, 52(3): 184-191.
- [25] Fonseca W, Lukacs NW, Ptaschinski C. Factors affecting the immunity to respiratory syncytial virus: from epigenetics to microbiome[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 226.
- [26] Hornsleth A, Klug B, Nir M, et al. Severity of respiratory syncytial virus disease related to type and genotype of virus and to cytokine values in nasopharyngeal secretions[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 1998, 17(12): 1114-1121.
- [27] Fodha I, Vabret A, Ghedira L, et al. Respiratory syncytial virus infections in hospitalized infants: association between viral load, virus subgroup, and disease severity[J]. *J Med Virol*, 2007, 79(12): 1951-1958.
- [28] Midulla F, Nenna R, Scagnolari C, et al. How respiratory syncytial virus genotypes influence the clinical course in infants hospitalized for bronchiolitis[J]. *J Infect Dis*, 2019, 219(4): 526-534.
- [29] Papadopoulos NG, Gourgiotis D, Javadyan A, et al. Does respiratory syncytial virus subtype influence the severity of acute bronchiolitis in hospitalized infants?[J]. *Respir Med*, 2004, 98(9): 879-882.
- [30] 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.

(本文编辑: 邓芳明)