

论著 · 临床研究

流感病毒 B 监测与儿童单纯 B 型 流感病毒肺炎临床特征分析

华军¹ 杜晓晨¹ 谢敏慧¹ 张学兰² 丁云芳² 季伟³

(苏州大学附属儿童医院 1. 急救科; 2. 检验科; 3. 呼吸科, 江苏 苏州 215003)

[摘要] 目的 探讨流感病毒 B 的流行特征和儿童单纯 B 型流感病毒(influenza virus B, IVB)肺炎的临床特征。方法 分析苏州大学附属儿童医院 2008 年冬季至 2011 年冬季因呼吸道感染住院治疗并进行病原学检查的患儿临床资料。结果 (1)2008、2009、2010 年冬季流感病毒(A + B)检出率分别为 0.89%、5.49% 和 6.24%, 2011 年冬季患儿流感病毒(A + B)检出率为 8.72%, 显著高于前 3 年。2008、2009、2010、2011 年冬季 IVB 检出率分别为 0%、0%、0.21% 和 5.36%, 2011 年冬季 IVB 检出率显著高于前 3 年。(2)2011 年检出 IVB 肺炎患儿 94 例, 其中单纯 IVB 肺炎 27 例。(3)单纯 IVB 肺炎患儿发病年龄以 6 个月以上为主; 临床表现以发热(85%)、流涕(89%)、咳嗽(100%)为主, 部分伴喘息(26%), 少见呼吸困难(7%); 少数白细胞异常(19%), 部分 CRP 增高(30%), 前白蛋白大多降低(70%), 未见明显脏器功能损害; 影像学表现无特异性; 大部分患儿多个体液细胞免疫指标异常; 平均住院时间 1 周左右, 无重症病例, 预后好。结论 2011 年冬季住院患儿流感活动呈高峰; IVB 活动逐渐增强。单纯 IVB 肺炎重症病例少, 临床症状无特异性, 预后较好。

[中国当代儿科杂志, 2012, 14(11): 830 - 833]

[关键词] B 型流感病毒; 肺炎; 儿童

[中图分类号] R373 [文献标识码] A [文章编号] 1008 - 8830(2012)11 - 0830 - 04

Monitoring of influenza virus B and clinical features of pediatric pneumonia caused by influenza virus B only

HUA Jun, DU Xiao-Chen, XIE Min-Hui, ZHANG Xue-Lan, DING Yun-Fang, JI Wei. Department of Emergency, Children's Hospital Affiliated to Soochow University, Suzhou, Jiangsu 215003, China (Ding Y-F, Email: zhulin@126.com)

Abstract: Objective To investigate the epidemiological features of influenza virus B (IVB) in the winter and the clinical features of pediatric pneumonia caused by IVB only. **Methods** A retrospective study was performed on the clinical data of children with respiratory infection who received pathogen testing and therapy at Soochow University Affiliated Children's Hospital during the winters of 2008, 2009, 2010 and 2011. **Results** The positive rates of influenza viruses A and B in the winters of 2008, 2009, and 2010 were 0.89%, 5.49%, and 6.24% respectively; the positive rate of influenza viruses A and B in the winter of 2011 was 8.72%, significantly higher than those in 2008-2010. The positive rates of IVB in the winters of 2008, 2009, and 2010 were 0%, 0%, and 0.21% respectively; the positive rate of IVB in the winter of 2011 was 5.36%, which was significantly higher than in the years 2008 to 2010. Pneumonia caused by IVB was confirmed in 94 children during the winter of 2011, including 27 cases of pneumonia caused by IVB only. Most of children with pneumonia caused by IVB only were aged over 6 months. The common symptoms in the 27 children caused by IVB only were fever (85%), runny nose (89%), and cough (100%). Wheezing (26%) and dyspnea (7%) were also seen in some cases. Among the 27 children, 19% showed abnormal white blood cell count, 30% showed increased C-reactive protein, 70% showed decreased prealbumin, and none showed visible organ dysfunction. No specific imaging findings were seen in the children with pneumonia caused by IVB only. However, many abnormal humoral and cellular immunological parameters were found in the majority of these children. The average length of hospital stay was approximately one week, there were no critical patients and the prognosis was good. **Conclusions** Influenza viruses were at a peak level in inpatient children in the winter of 2011. IVB infection rate was gradually increasing. In children with pneumonia caused by IVB only, there are few critical patients, the symptoms are nonspecific and the prognosis is good.

[Chin J Contemp Pediatr, 2012, 14(11): 830 - 833]

Key words: Influenza virus B; Pneumonia; Child

[收稿日期] 2012 - 03 - 30; [修回日期] 2012 - 04 - 30

[作者简介] 华军, 男, 本科, 副主任医师。

[通信作者] 丁云芳, 主任医师。

流感病毒(influenza virus,IV)是儿童急性呼吸道感染的重要病原,冬季为发病高峰季节。中国国家流感中心监测发现 2011 年冬季流感一直处于高峰状态,且以流感病毒 B 型(IVB)Victoria 株占绝对优势^[1]。而万凤国等^[2]2009 年的研究表明 IV 既往在苏州地区急性呼吸道感染住院患儿中并不居主要地位,而以流感病毒 A(IVA)占优势。为了了解本地区 IV 的流行特征,并明确单纯 IVB 肺炎的临床特征,本研究对近 4 年冬季苏州大学附属儿童医院住院患儿进行 IVB 监测,总结其流行病学特征,并分析单纯 IVB 肺炎患儿的临床特征,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2008 年冬季至 2011 年冬季(当年 12 月至次年 2 月)苏州大学附属儿童医院住院治疗的呼吸道感染患儿,剔除采样失败、标本不合格者。最终纳入 7759 例患儿,2008、2009、2010 和 2011 年冬季分别为 1242 例、1622 例、2338 例和 2557 例。其中男性 4894 例,占 63.08%,女性 2865 例,占 36.92%。年龄 1 d 至 14 岁。均行病原学检查,包括细菌、IVA 和 IVB、副流感病毒 1~3 型、呼吸道合胞病毒、腺病毒、博卡病毒、人类偏肺病毒和肺炎支原体。其中纳入本研究的单纯 IVB 肺炎,均为鼻咽分泌物细菌培养阴性,脱落细胞内 IVA、副流感病毒 1~3 型、呼吸道合胞病毒及腺病毒抗原阴性,博卡病毒、人类偏肺病毒核酸阴性和肺炎支原体血清抗体阴性。病原学检查结合流行病学、临床症状、影像学特征及其他实验室资料,符合《儿童社区获得性肺炎管理指南》^[3]诊断标准。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 设计统一的表格收集患儿年龄、性别、临床表现、重症监护病房(ICU)住院经历、病程、胸片表现、鼻咽分泌物病原学、血清肺炎支原体抗体、血常规、肝肾功能、心肌酶、C 反应蛋白和免

疫功能等资料。

1.2.2 标本采集与病原学检测 采集患儿鼻咽分泌物标本和血清。鼻咽分泌物均进行细菌培养、分离、鉴定;用直接免疫荧光法(DFA)检测脱落细胞内 IVA、IVB、副流感病毒 1~3 型、呼吸道合胞病毒及腺病毒抗原,试剂盒购自美国 Chemicon 公司,荧光显微镜为德国莱卡 DM2000 型荧光显微镜;用 PCR 方法测定呼吸道分泌物博卡病毒和人类偏肺病毒核酸,仪器为美国 BIO-RAD 公司 iCYCLE 实时荧光 PCR 自动循环仪,Taq 酶购于北京 Promgea 公司,博卡病毒引物购自上海申友生物公司,人类偏肺病毒引物购自上海生工生物工程技术有限公司。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清肺炎支原体 IgG、IgM 抗体,试剂盒为德国欧蒙公司产品。

1.3 统计学分析

应用 SPSS 13.0 软件进行统计学分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示;计数资料以百分率表示,两组比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 近 4 年冬季 IV 流行特征

2011 年冬季 IV 检出率为 8.72% (223/2557),2008、2009 和 2010 年冬季 IV 检出率分别为 0.89% (11/1242)、5.49% (89/1622) 和 6.24% (146/2338)。2008 年冬季至 2011 年冬季 IV 检出率逐年增高,而且 2011 年冬季 IV 检出率显著高于 2008 年($\chi^2 = 88.79$, $P < 0.001$)、2009 年($\chi^2 = 15.03$, $P < 0.001$)和 2010 年($\chi^2 = 10.75$, $P < 0.01$)冬季的 IV 检出率。

2008 年冬季至 2011 年冬季 IVB 检出率逐年增高,而且 2011 年冬季的 IVB 检出率显著高于 2008 年($\chi^2 = 69.03$, $P < 0.001$)、2009 年($\chi^2 = 89.85$, $P < 0.001$)和 2010 年($\chi^2 = 131.51$, $P < 0.001$)冬季 IVB 检出率。见表 1。

表 1 2008~2011 年冬季 IV 检出率 (%)

	12 月		次年 1 月		次年 2 月		总检出率	
	IVA	IVB	IVA	IVB	IVA	IVB	IVA	IVB
2008 年	0.2(1/500)	0	2.2(7/312)	0	0.7(3/430)	0	0.89(11/1242)	0
2009 年	7.4(46/622)	0	5.0(28/559)	0	3.4(15/441)	0	5.49(89/1622)	0
2010 年	2.1(17/801)	0	9.6(84/879)	0	6.1(40/658)	0.8(5/658)	6.03(141/2338)	0.21(5/2338)
2011 年	3.6(30/839)	1.8(15/839)	2.6(19/729)	8.1(59/729)	3.7(37/989)	6.4(63/989)	3.36(86/2557)	5.36(137/2557) ^a

a:与 2008、2009、2010 年比较; $P < 0.05$

2.2 2011年冬季IVB感染分布情况

2011年冬季137例IVB感染患儿中,12例新生儿IVB感染均为肺炎病例,其余125例非新生儿IVB感染病例中,上呼吸道感染26例、喉炎5例、肺炎94例。94例IVB肺炎中,27例为单纯IVB肺炎,未检出其他病原;67例为IVB与其他病原混合感染,混合感染率为71%(67/94)。

2.3 单纯IVB肺炎患儿性别、年龄分布

27例单纯IVB肺炎患儿中,男14例,女13例;年龄2~72个月,平均年龄 26 ± 23 个月。其中1~6个月3例(11%),7~12个月9例(33%),13~36个月6例(22%),>36个月9例(33%)。

2.4 单纯IVB肺炎患儿临床表现和基础性疾病

27例单纯IVB肺炎患儿中,发热23例(85%),热程1~14 d,平均 6 ± 4 d;流涕鼻塞24例(89%);咳嗽27例(100%);喘息7例(26%);吸气性三凹征2例(7%);呕吐1例(4%)。有基础性疾病者3例(11%),分别为支气管哮喘2例,房间隔缺损1例。

2.5 单纯IVB肺炎患儿其他实验室检查

27例单纯IVB肺炎患儿中,WBC异常5例(升高4例,降低1例,19%);Hb降低9例(33%);PLT升高12例(44%);CRP升高8例(30%);前白蛋白降低19例(70%);Alb降低1例(4%);ALT升高2例(7%);AST升高3例(11%);CK升高2例(7%);CKMB升高5例(19%);未见BUN和Cr升高。

2.6 单纯IVB肺炎患儿免疫学指标的变化

26例单纯IVB肺炎患儿行体液免疫检查,其中IgA降低者16例(62%),IgG降低者12例(46%),IgM降低者1例(4%)。25例单纯IVB肺炎患儿行细胞免疫检查,其中CD3⁺降低者17例(68%),CD4⁺异常12例(降低8例,增高4例,48%),CD8⁺异常19例(降低14例,增高5例,76%),CD4⁺/CD8⁺异常12例(降低2例,增高10例,48%),CD19⁺增高20例(80%),CD16⁺CD56⁺异常11例(降低10例,增高1例,44%),CD19⁺CD23⁺异常7例(降低2例,增高5例,28%),CD4⁺CD25⁺异常20例(降低15例,增高5例,80%)。

2.7 单纯IVB肺炎患儿影像学特征

27例单纯IVB肺炎患儿中,两肺纹理增粗、模糊3例,小斑片影24例;未见大范围病灶、肺气肿、肺不张和胸腔积液。

2.8 单纯IVB肺炎患儿病程及ICU经历

27例患儿住院时间为3~14 d,平均住院时间为 7.7 ± 2.1 d。其中ICU经历者2名,均未行呼吸机通气,平均ICU入住天数为3 d。

2.9 单纯IVB肺炎患儿治疗与转归

患儿入院后予抗感染、化痰、氧喷等治疗,鼻咽分泌物病毒检测提示IVB感染,立即加用奥司他韦颗粒抗病毒。27例患儿均临床痊愈出院,半月后随访未见肺部严重受损。

3 讨论

IV是世界范围内导致人类发病和死亡的重要病毒之一。IV是单链RNA病毒,属正黏病毒科,包括A、B、C三型。人群中流行的主要是IVA和IVB。张学兰等^[4]对苏州地区2001~2007年IV的监测研究显示,2001~2007年的IV检出率分别为16.75%、7.93%、4.50%、3.52%、6.13%、2.65%和1.73%,呈逐年下降趋势,2007年达到谷底。而本次调查发现2008~2011年的IV检出率逐年增高,分别为0.89%、5.49%、6.24%和8.72%,且2008年为谷底。表明IV的活动强度呈周期性变化,现有流行病学资料显示每隔10年左右有一次大流行^[5],且近年流感活动强度逐渐增强,因此需提高警惕做好应对。

人类大多数季节性流感局部暴发和所有已确认的全球性流感暴发都是IVA^[6],因此既往流感相关研究大多关注IVA。而IVB自1940年被发现^[5]以来研究较少,但IVB亦能通过改变其抗原性来逃避宿主特异性的免疫识别和清除,从而不断造成在人群中流行。谢健屏等^[7]1998~2002年对IVB的监测显示,IVB流行强度逐年增加,且流行株出现变异,1998~2001年为Yamagata株,2002年为Victoria株。张烨等^[8]对2004年和2005年IVB监测显示IVB仍以Yamagata株占优势,但Victoria株活动呈逐年增强趋势。本研究表明自2008~2011年IVB活动逐渐增强,流行峰值为次年1月,这与既往每年3月为IVB流行高峰^[3]不同,可能与本地区气候差异和流行株差异有关。这提示临床医师应重视病原流行病学监测,关注其变化,有助把握临床诊治。

流感病毒混合感染现象普遍。既往研究^[9]显示苏州地区2005~2009年住院流感患儿IV的混合感染率为47.03%(182/387),IVA的混合感染为50%(166/332),IVB的混合感染率为29.09%(16/55),IVA混合感染率显著高于IVB的混合感染率($\chi^2 = 8.28, P = 0.004$)。而本研究的IVB肺炎混合感染发生率达到71%。这种数据上的差别可能与本研究病原学检测范围广和病例选择不同有关。儿童IVB的研究本就较少,IVB的高混合感染率势必会对揭示IVB肺炎的发病机制、临床特征和预后产生

干扰。本研究通过多病原联合检测方法,排除了细菌、肺炎支原体、IVA、腺病毒、副流感病毒、呼吸道合胞病毒、博卡病毒和人类偏肺病毒所致感染,基本能代表单纯 IVB 感染。

研究表明单纯 IVB 肺炎的主要临床症状为发热、咳嗽和流涕;WBC 和 CRP 大多正常,无明显脏器损害,体液、细胞免疫功能紊乱、胸片以肺内斑片影为主;无重症病例,预后佳,与北京^[10]和广州^[11]的两项研究结果相符。黄荣妍等^[10]2004 年 11 月至 2005 年 3 月对北京地区流行性感冒儿童进行调查,发现 IVB 感染占 73.8%,临床症状以发热、流涕和咳嗽为主,无重症病人。黄晓燕等^[11]对广州地区 2005 年冬季 IVA 和 IVB 患儿进行比较发现,IVA 与 IVB 患儿在年龄、性别和白细胞表现方面无差别;而 IVA 患儿临床表现比 IVB 严重,而且所有的重症需机械通气的患儿均为 IVA 感染。袁壮等^[12]2001 年的研究显示,沈阳地区部分 IVB 肺炎可出现气促和弥散性血管内凝血等改变,且有呼吸衰竭机械通气病例。这种差别可能与 IVB 流行株不同、地区差异和病例来源不同有关。总之 IVB 感染临床表现较 IVA 轻,临床症状主要为发热、咳嗽和流涕,胸片检查有助于及时发现肺炎患者和在一定程度上区分流感类型。

总之,在本研究调查的这 4 年中,2011 年冬季流感活动呈高峰,IVB 占优势,IVB 混合感染比例高;单纯 IVB 肺炎重症病例少,预后较好,临床症状无其他特异性。而对 IVB 混合感染的进一步调查可有助于指导临床经验用药。

[参 考 文 献]

[1] <http://www.cnisc.org.cn/chn/down/showdown.php?downid=690>.

[2] 万凤国,张学兰,邵学军,徐俊,丁云芳. 苏州地区急性呼吸道感染住院患儿病毒病原学分析[J]. 中国当代儿科杂志,2009,11(7):529-531.

[3] 中华医学会儿科学分会呼吸学组. 儿童社区获得性肺炎管理指南(试行)(上)[J]. 中华儿科杂志,2007,45(2):83-90.

[4] 张学兰,季正华,季伟,丁云芳,朱宏,严永东. 苏州地区呼吸道感染儿童中呼吸道 7 种病毒的流行病学监测[J]. 苏州大学学报(医学版),2008,28(4):570-572.

[5] 邓伟吾. 提高对流行性感冒的诊治与预防水平[J]. 中华结核和呼吸杂志,2005,28(1):4.

[6] Nina MC, Joseph PL. Influenza: epidemiology, clinical features, therapy, and prevention[J]. Semin Respir Crit Care Med, 2011, 32(4):373-392.

[7] 谢健屏,赖桂香,何翠娟,刘晓敏,万根平,朱冰,等. 1998-2002 年广州地区儿童 B 型流感病毒亚型监测[J]. 现代临床医学生物,工程学杂志,2003,9(5):420-421.

[8] 张烨,温乐英,赵翔,李梓,郭俊峰,徐翠玲,等. 2004-2005 年中国 B 型流感病毒抗原性及基因特性研究[J]. 中华实验和临床病毒学杂志,2006,20(2):11-13.

[9] 朱秋丽,张学兰,张涛,赵根明,丁云芳. 2005 年至 2009 年苏州地区儿童流行性感冒住院病例临床特征的回顾性分析[J]. 中华传染病杂志,2010,28(10):597-601.

[10] 黄荣妍,廖斌,朱汝南,钱渊,邓洁,王芳. 2004 年 11 月-2005 年 3 月北京地区儿童流行性感冒病原学检测分析[J]. 中国小儿急救医学,2006,13(4):359-361.

[11] 黄晓燕,严建江. 小儿甲型和乙型流行性感冒的临床特点比较[J]. 广州医学院学报,2006,34(6):57-59.

[12] 袁壮,刘春峰,韩晓华,王丽杰,刘庆,阮强. 小儿乙型流感病毒肺炎 19 例临床特点分析[J]. 中国实用儿科杂志,2001,16(5):296-297.

(本文编辑:王庆红)