

• 临床论著 •

婴幼儿呼吸道合胞病毒和人鼻病毒急性下呼吸道感染临床特征及随访研究

艾军红 谢正德 刘春艳 徐保平 胡英惠 申昆玲

【摘要】 目的 比较婴幼儿呼吸道合胞病毒(RSV)和人鼻病毒(HRV)急性下呼吸道感染的临床特征,探讨婴幼儿期RSV急性下呼吸道感染患儿后期哮喘和反复喘息的发生与HRV感染患儿是否存在差异。**方法** 采用RT-PCR或PCR方法检测住院患儿咽拭子或鼻咽吸取物中常见的呼吸道感染病毒,选取单一RSV和HRV感染病例,回顾性比较两组患者的临床特征并进行随访。**结果** RSV感染组纳入病例80例,HRV感染组纳入32例。两组患儿的临床特征相似,但RSV感染组患儿年龄偏小($P=0.004$),有喘息表现者明显多于HRV感染组($P=0.000$)。在与哮喘和反复喘息发生的关系上,两组间的差异无统计学意义(P 值均为1.000)。**结论** 婴幼儿RSV和HRV急性下呼吸道感染的临床特征相似,但在平均年龄、临床喘息的发生率等方面存在统计学差异。未发现婴幼儿期RSV感染患儿后期哮喘和反复喘息的发生与HRV感染患儿间存在差异。

【关键词】 呼吸道合胞病毒; 鼻病毒属; 哮喘; 婴幼儿

Follow-up and clinical features of acute lower respiratory tract infection with RSV and HRV infection in infant AI Jun-hong, XIE Zheng-de, LIU Chun-yan, XU Bao-ping, HU Ying-hui, SHEN Kun-ling. Key Laboratory of Major Diseases in Children and National Key Discipline of Pediatrics(Capital Medical University), Ministry of Education, Beijing Pediatric Research Institute, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, Beijing 100045, China

Corresponding author: XIE Zheng-de, Email: zhengde_xie@hotmail.com

【Abstract】 Objective To compare the clinical features of acute lower respiratory tract infection (ALRTI) with single RSV and HRV infection in infant, and to explore the differences of relationship between asthma and recurrent wheezing and the RSV or HRV infection. **Methods** Hospitalized patients with ALRTI from March 2007 to May 2010 were involved in this study. RT-PCR or PCR methods were applied to detect common respiratory tract viruses including respiratory syncytial virus (RSV), human rhinovirus (HRV), influenza virus (IFV), parainfluenza virus (PIV) type 1-4, adenovirus (ADV), enterovirus (EV), human coronavirus (HCOV), human meta pneumonia virus (HMPV) and human bocavirus (HBOV). Clinical feature of patients with single RSV and HRV infection were compared. Follow-up was carried out to investigate the incidence of recurrent wheezing or asthma after RSV and HRV infection. **Results** Eighty patients with single RSV infection and 32 patients with single HRV infection were enrolled into this study. All the patients with a normal white blood cell and C reactive protein. The mean age was (4.7 ± 5.0) months in patients with RSV infection, and (9.8 ± 8.8) months in patients with HRV infection. A significant difference of the mean age between RSV group and HRV group ($P=0.004$) was found. The clinical features of ALRTI with RSV infection were similar with that of ALRTI with HRV infection in infant. However, the incidence of wheezing was lower in HRV infection patients ($P=0.000$). According to the follow-up study, no significant differences in the incidence of recurrent wheezing and asthma between the two group patients were found ($P=1.000$). **Conclusions** The clinical features of ALRTI with RSV infection are similar with HRV infection in infant, except in mean age, incidence of wheezing. There are no significant differences in the incidence of recurrent wheezing and asthma between the two group patients.

【Key words】 Respiratory syncytial viruses; Rhinovirus; Asthma; Infant

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2013.21.008

基金项目:“十二·五”卫生部科技重大专项课题(2012ZX10004206-004);国家科技支撑计划课题(2012BAI03B02)

作者单位:100045 首都医科大学附属北京儿童医院 北京市儿科研究所病毒研究室 儿科学国家重点学科 省部共建儿科重大疾病研究重点实验室(艾军红、谢正德、刘春艳),儿科学国家重点学科 呼吸内科(徐保平、胡英惠、申昆玲)

通讯作者:谢正德, Email: zhengde_xie@hotmail.com

急性下呼吸道感染 (acute lower respiratory tract infection, ALRTI) 是婴幼儿较为常见的感染性疾病。呼吸道合胞病毒 (respiratory syncytial virus, RSV) 和人鼻病毒 (human rhinoviruses, HRV) 均是婴幼儿期最为重要的呼吸道感染病原, 婴幼儿 RSV 和 HRV 感染与后期哮喘及反复喘息的关系一直是研究的热点, 但结果并不一致^[1-2]。一方面由于哮喘是个体遗传异质为主的多因素影响的疾病; 另一方面, 由于急性下呼吸道感染中 RSV 和 HRV 二者混合感染率很高^[3]。而既往有些关于 RSV 和 HRV 感染与哮喘和反复喘息关系的研究中, 由于病原诊断方法的原因, 没有排除混合感染的病例^[4], 这可能给结果造成偏倚。本研究同时检测多种常见的呼吸道病毒, 选择单一 RSV 和 HRV 感染的病例进行回顾性研究, 以比较婴幼儿 RSV 和 HRV 急性下呼吸道感染的临床特征及其与后期哮喘和反复喘息的关系。

对象与方法

一、研究对象

1. 病例来源: 2007年3月至2010年5月在北京儿童医院因急性下呼吸道感染住院的患儿。

2. 病例入选标准: (1) 年龄 ≤ 3 岁; (2) 病毒核酸检测单一 RSV 阳性或 HRV 阳性。

3. 病例排除标准: (1) 免疫缺陷; (2) 先天性心脏病; (3) 支气管肺发育不良; (4) 先天性气道畸形 (如气道狭窄和气道软化症) 等; (5) 有湿疹、过敏史或家族哮喘史; (6) 外周血白细胞 (WBC) 计数 $>12 \times 10^9/L$, 或者 C 反应蛋白 (CRP) $>8 \text{ mg/ml}$ 。

二、研究方法

1. 呼吸道病毒核酸检测: 采集咽拭子或鼻咽吸取物, 提取核酸, 采用 RT-PCR 或常规 PCR 方法进行病毒核酸检测, 具体检测方法见参考文献^[3], 检测的呼吸道病毒包括 RSV, HRV, 副流感病毒 (parainfluenza virus, PIV) 1~4 型, 流感病毒 (influenza virus, IFA、IFB 和 IFC), 腺病毒 (adenovirus, ADV), 肠道病

毒 (enterovirus, EV), 冠状病毒 (human coronavirus, HCOV), 偏肺病毒 (human metapneumonia virus, HMPV) 及博卡病毒 (human bocavirus, HBOV)。

2. 临床资料收集: 选取单一 RSV 感染和 HRV 感染的病例, 通过查阅电子病历收集临床资料, 包括患儿的一般情况、症状、体征、实验室检查、主要临床诊断、合并症以及氧疗情况等。

3. 电话随访: 2012年10月对所有患儿进行电话随访, 询问家长: 患儿是否有反复喘息发作 (每年发作超过3次), 感冒后发作还是突然发作; 是否由医生诊断为哮喘。

三、统计学分析

应用 SPSS 16.0 软件进行分析, 采用卡方检验或确切概率法、 t 检验处理数据。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

1. 一般情况: RSV 感染组纳入病例 80 例, 男女比例 1.5:1, 平均年龄 (4.7 \pm 5.0) 个月。HRV 感染组纳入病例 32 例, 男女比例 3.6:1, 平均年龄 (9.8 \pm 8.8) 个月。两组患儿间年龄差异具有统计学意义 ($P=0.004$), RSV 感染组患儿年龄偏小 (表 1)。

2. 临床特征: 两组患儿的临床特征比较见表 1。RSV 感染组和 HRV 感染组患儿发热均以中低热为主, 体温在 39℃ 以下的患儿比例分别为 97.5% 和 81.3%。统计分析显示, 两组患儿的最高体温均数差异具有统计学意义 ($P=0.034$), HRV 组患儿体温偏高。RSV 感染组患儿有喘息表现者明显多于 HRV 感染组 ($P=0.000$)。

胸部 X 线表现主要为肺内片状影或肺纹理增粗。RSV 感染组 73.8% 患儿肺内可见片状影, HRV 感染组为 90.6%。两组患儿胸部 X 线表现差异具有统计学意义 ($P=0.049$)。

肝功能损害、呼吸衰竭、心脏合并症 (心肌酶升高及心力衰竭) 等并发症在两组患者中的检出率差异均无统计学意义 (P 值分别为 0.752, 0.566 和 0.433)。

表 1 RSV 和 HRV 急性下呼吸道感染患儿临床特征比较

组别	例数	年龄 (月, $\bar{x} \pm s$)	体温 (℃, $\bar{x} \pm s$)	喘息 [例, (%)]	胸部 X 线 [例, (%)]		合并症 [例, (%)]		心脏合并症 [例, (%)]		氧疗情况 [例, (%)]		
					肺纹理 增粗	肺内 片状影	肝酶 升高	呼吸 衰竭	心肌酶 升高	心力 衰竭	不需 氧疗	鼻导管 吸氧	CPAP 或机械 通气
RSV 感染组	80	4.7 \pm 5.0	37.2 \pm 0.9	72(90.0)	21(26.3)	59(73.8)	11(13.8)	19(23.8)	15(18.8)	11(13.8)	11(13.8)	53(66.3)	16(20.0)
HRV 感染组	32	9.8 \pm 8.8	37.8 \pm 1.3	17(53.1)	3(9.4)	29(90.6)	3(9.4)	6(18.8)	8(25.0)	2(6.3)	6(18.8)	21(65.6)	5(15.6)
P 值		0.004	0.034	0.000	0.049		0.752	0.566	0.433		0.708	0.679	—

多数急性下呼吸道感染患儿需氧疗。RSV 感染组为 86.3%，其中 66.3%需鼻导管吸氧，20.0%需 CPAP 或机械通气；HRV 感染组 81.2%患儿需氧疗，其中 65.6%需鼻导管吸氧，15.6%需 CPAP 或机械通气。两组间需氧疗患儿比例及氧疗方式的差异无统计学意义（ P 值分别为 0.708 和 0.679）。

患儿的主要临床诊断包括肺炎、毛细支气管炎和支气管炎等（表 2）。RSV 感染组患儿毛细支气管炎比例明显高于 HRV 感染组（ $P=0.018$ ），与胸部 X 线表现基本一致。

表 2 RSV 感染组和 HRV 感染组患儿主要临床诊断[例，（%）]

组别	例数	肺炎	毛细支气管炎	支气管炎
RSV 感染组	80	57(71.0)	21(27.0)	2(3.0)
HRV 感染组	32	30(93.8)	2(6.2)	0

3. 随访：57 例患儿家长接受了随访，RSV 组 44 例，HRV 组 13 例（表 3）。随访时间最短为 2.45 年，最长为 5.68 年。随访时间长短及随访时患儿年龄在两组间差异无统计学意义（ P 值分别为 0.179 和 0.317）。反复喘息和哮喘的发生在两组间的差异无统计学意义（ P 值均为 1.000）。

表 3 RSV 感染组和 HRV 感染组患儿随访结果

组别	例数	随访时间 (年, $\bar{x} \pm s$)	随访时年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	反复喘息 [例,(%)]	哮喘 [例,(%)]
RSV 感染组	44	4.56 \pm 0.77	4.94 \pm 0.96	9(20.5)	4(9.1)
HRV 感染组	13	4.15 \pm 1.00	4.64 \pm 0.90	3(21.4)	1(7.7)
P 值		0.179	0.317	1.000	1.000

讨 论

急性下呼吸道感染患儿存在多种病毒的混合感染，且年龄越小，混合感染率越高、种类越多^[3,5]。RSV 和 HRV 是最为常见的合并感染的病毒，本研究小组的数据显示，RSV 和 HRV 的混合感染率超过 50%（文章待发表）。本研究为回顾性研究，应用 PCR 方法同时检测常见的十余种呼吸道病毒，选取单一 RSV 感染和 HRV 感染的病例，进行临床特点比较及随访，有效避免了病毒混合感染造成的偏倚。研究结果显示，RSV 感染和 HRV 感染所致的急性下呼吸道感染患儿发热以中低热为主。RSV 感染患儿年龄较 HRV 感染组小（ $P=0.004$ ），有喘息表现者也明显多于 HRV 感染组（ $P=0.000$ ）。RSV 感染组患儿毛细支气管炎比例明显高于 HRV 感染组（ $P=0.018$ ），胸部 X 线表现与之相符。合并症、氧疗方式、后期哮喘及反复喘息的发生在两组间的差异均无统计学意义。

RSV 和 HRV 均为婴幼儿最为主要的呼吸道感染病原。虽然二者引起的婴幼儿急性下呼吸道感染的临床表现类似^[6]，但也存在一些差异。本研究中 RSV 感染所致急性下呼吸道感染患儿喘息的发生率显著高于 HRV 感染患儿。一方面可能是由于 RSV 感染组患儿毛细支气管炎比例偏高，另一方面可能与这组患儿年龄偏小有关。因为年龄越小，气道越狭小，在感染时更不利于呼吸道分泌物排出，从而影响通气，导致喘息的发生。近年有研究发现，RSV 感染毛细支气管炎患儿需氧疗患儿的比例明显高于 HRV 感染患儿^[7]。本研究中，虽然 RSV 感染患儿喘息的发生率明显高于 HRV 感染患儿，但两组间需氧疗患儿的比例及氧疗方式的差异无统计学意义。

婴幼儿期 RSV 与 HRV 感染与儿童期哮喘和反复喘息的关系一直是临床研究的热点，但结果不全一致。Henderson 等^[8]研究发现，婴儿期 RSV 感染毛细支气管炎患儿 7 岁时喘息、哮喘的发生高于正常对照组。瑞典地区的一项前瞻性研究，纳入了 47 例 1 岁以内因 RSV 感染毛细支气管炎住院患儿，随访到 3 岁时发现 RSV 毛细支气管炎是哮喘的重要危险因素^[9]。类似的研究提示婴幼儿期 RSV 感染与患儿日后哮喘的发生关系密切，并且这种关系可持续到成年^[9-12]。然而，近年日本地区一项对患儿随访到 7 岁 7 个月时的研究发现，婴儿期 RSV 下呼吸道感染与后期哮喘的发生并无相关性^[13]。而 Jackson 等^[14]对门诊有特应性家族史的喘息婴幼儿进行随访时发现，3 岁以内由 HRV 感染引起喘息的患儿，随访到 6 岁时其发生哮喘的危险高于 RSV 感染引起喘息的患儿。本研究应用 PCR 方法同时检测多种呼吸道病毒，筛选出单一 RSV 感染和 HRV 感染的病例，排除了混合感染对研究结果的影响。随访结果显示，在后期哮喘和反复喘息发生率上，婴幼儿期 RSV 和 HRV 感染间无统计学差异（ P 值均为 1.00）。近年也有研究显示，与 RSV 感染一样，婴幼儿期人类偏肺病毒毛细支气管炎也是儿童期哮喘的重要危险因素^[15]。因此，婴幼儿期多种病毒感染所致的毛细支气管炎都可能与儿童期哮喘的发生有关。

目前，国内探讨婴幼儿期不同病毒感染与儿童期哮喘发生关系的资料，特别是除外其他病毒混合感染的对比研究还较少。本研究排除了病毒混合感染的病例，将婴幼儿期单一 RSV 感染和 HRV 感染与患儿日后哮喘和反复喘息发生的关系做了对比研究，未发现婴幼儿期 RSV 感染患儿后期哮喘和反复喘息的发生与 HRV 感染患儿间存在差异。但本研究病例数较少，存在一定的局限性。因此，婴幼儿期病毒感染与儿童期哮喘的关系还需进一步探讨。

参 考 文 献

- [1] Koponen P, Helminen M, Paasilta M, et al. Preschool asthma after bronchiolitis in infancy. *Eur Respir J*, 2012, 39: 76-80.
- [2] Bacharier LB, Cohen R, Schweiger T, et al. Determinants of asthma after severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *J Allergy Clin Immunol*, 2012, 130: 91-100.
- [3] 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. *中华儿科杂志*, 2011, 49: 745-749.
- [4] Korppi M, Kotaniemi-Syrjänen A, Waris M, et al. Rhinovirus-associated wheezing in infancy: comparison with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J*, 2004, 23: 995-999.
- [5] Marcone DN, Ellis A, Videla C, et al. Viral Etiology of Acute Respiratory Infections in Hospitalized and Outpatient Children in Buenos Aires, Argentina. *Pediatr Infect Dis J*, 2012.
- [6] Chidekel AS, Rosen CL, Bazy AR. Rhinovirus infection associated with serious lower respiratory illness in patients with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Infect Dis J*, 1997, 16: 43-47.
- [7] Calvo C, Pozo F, Garcia-Garcia ML, et al. Detection of new respiratory viruses in hospitalized infants with bronchiolitis: a three-year prospective study. *Acta Paediatr*, 2010, 99: 883-887.
- [8] Henderson J, Hilliard TN, Sherriff A, et al. Hospitalization for RSV bronchiolitis before 12 months of age and subsequent asthma, atopy and wheeze: a longitudinal birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol*, 2005, 16: 386-392.
- [9] Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, et al. Asthma and immunoglobulin E antibodies after respiratory syncytial virus bronchiolitis: a prospective cohort study with matched controls. *Pediatrics*, 1995, 95: 500-505.
- [10] Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, et al. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, 161: 1501-1507.
- [11] Sigurs N, Gustafsson PM, Bjarnason R, et al. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy and asthma and allergy at age 13. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, 171: 137-141.
- [12] Sigurs N, Aljassim F, Kjellman B, et al. Asthma and allergy patterns over 18 years after severe RSV bronchiolitis in the first year of life. *Thorax*, 2010, 65: 1045-1052.
- [13] Narita A, Nishimura N, Arakawa Y, et al. Relationship between lower respiratory tract infections caused by respiratory syncytial virus and subsequent development of asthma in Japanese children. *Jpn J Infect Dis*, 2011, 64: 433-435.
- [14] Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, et al. Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 178: 667-672.
- [15] Garcia-Garcia ML, Calvo C, Casas I, et al. Human metapneumovirus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma at age 5. *Pediatr Pulmonol*, 2007, 42: 458-464.

(收稿日期: 2013-09-18)

(本文编辑: 戚红丹)

艾军红, 谢正德, 刘春艳, 等. 婴幼儿呼吸道合胞病毒和人鼻病毒急性下呼吸道感染临床特征及随访研究 [J/CD]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2013, 7(21): 9427-9430.