

论著·临床研究

255例急性下呼吸道感染并血小板异常患儿 病毒病原学分析

刘华¹ 贺湘玲¹ 张兵¹ 肖霓光¹ 游亚兰¹ 段招军²

(1. 湖南省人民医院儿科医学中心, 湖南长沙 410005;
2. 中国疾病预防控制中心与病毒生物技术国家工程研究中心, 北京 100052)

[摘要] **目的** 了解住院患儿急性下呼吸道感染(ALRTI)并血小板异常的病毒病原学情况。**方法** 收集2010年3月至2011年2月255例血小板异常及同期442例血小板正常的ALRTI住院患儿鼻咽抽吸物样本,采用RT-PCR或PCR方法进行14种病毒检测。**结果** 255例血小板异常并ALRTI患儿中,血小板增多253例(99.2%),血小板减少2例(0.8%)。血小板异常组中检出至少有1种病毒感染173例(67.8%),其中,人鼻病毒(HRV)检出率最高,其次是副流感病毒3(PIV3)和呼吸道合胞病毒(RSV)。与血小板正常组相比较,血小板异常组PIV3检出率显著增高($P<0.05$),而流感病毒B(IFVB)检出率则显著降低($P<0.05$)。血小板异常组和血小板正常组的年龄分布差异有统计学意义($P<0.01$),其中1岁以下年龄段血小板异常最显著($P<0.01$)。**结论** ALRTI时易引起血小板增多,尤其是PIV3感染者,而IFVB感染则不易引起血小板的变化。小于1岁的ALRTI住院患儿更易出现血小板异常。 [中国当代儿科杂志, 2014, 16(4): 406-409]

[关键词] 血小板增多; 血小板减少; 急性下呼吸道感染; 病毒; 儿童

Viral etiology in children with acute lower respiratory tract infections plus platelet disorders in Changsha, China: an analysis of 255 cases

LIU Hua, HE Xiang-Ling, ZHANG Bing, XIAO Ni-Guang, YOU Ya-Lan, DUAN Zhao-Jun. Pediatric Medical Center, People's Hospital of Hunan Province, Changsha 410005, China (He X-L, Email: hexiangl@163.com)

Abstract: Objective To investigate the viral etiology in hospitalized children with acute lower respiratory tract infections (ALRTI) plus platelet disorders. **Methods** A total of 255 children with ALRTI plus platelet disorders and 442 children with ALRTI and normal platelets, all of whom were hospitalized between March 2010 and February 2011, were included in the study. Their nasopharyngeal aspirate samples were collected, and RT-PCR or PCR was performed to detect 14 viruses. **Results** Of 255 ALRTI patients with platelet disorders, thrombocytosis was found in 253 cases (99.2%) and thrombocytopenia in 2 cases (0.8%). Among ALRTI patients with platelet disorders, 173 (67.8%) were infected with at least one virus, with human rhinovirus as the most common one, followed by parainfluenza virus type 3 (PIV3) and respiratory syncytial virus (RSV). The detection rate of PIV3 in the abnormal platelet group was significantly higher than in the normal platelet group ($P<0.05$). In contrast, the detection rate of influenza virus B (IFVB) in the abnormal platelet group was significantly lower than in the normal platelet group ($P<0.05$). The age distribution showed significant difference between the abnormal and normal platelet groups ($P<0.01$). Platelet disorders were mainly found in children under one year of age ($P<0.01$). **Conclusions** Thrombocytosis is often found in children with ALRTI caused by viruses, especially PIV3, but infection with IFVB seldom causes platelet disorders. Hospitalized children with ALRTI under one year tend to develop platelet disorders. [Chin J Contemp Pediatr, 2014, 16(4): 406-409]

Key words: Thrombocytosis; Thrombocytopenia; Acute lower respiratory tract infection; Virus; Child

[收稿日期] 2013-11-14; [接受日期] 2014-01-25

[作者简介] 刘华, 女, 硕士研究生。

[通信作者] 贺湘玲, 女, 主任医师。

病毒感染是引起儿童急性下呼吸道感染(acute low respiratory tract infection, ALRTI)的主要原因之一。血小板异常是儿童常见的感染相关血液系统并发症。本研究组在ALRTI的诊治中经常发现许多患儿血小板的变化很明显,但通常没有症状,易被忽视,国内外目前对其病因、发病机制研究甚少,且对其转归缺乏明确认识,该病常引起患儿家属的焦虑,也引起了医务人员的注意。本研究就我院ALRTI并血小板异常患儿临床资料进行分析,了解急性下呼吸道病毒感染患儿血小板的变化,其结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2010年3月至2011年2月期间在本院儿科医学中心因为ALRTI住院的697例患儿进行鼻咽分泌物病毒检测,其中血小板正常患儿442例(血小板正常组),血小板异常患儿255例(血小板异常组)。255例患儿中支气管肺炎176例(69.0%),重症肺炎45例(17.6%),毛细支气管炎24例(9.4%),急性支气管炎12例(4.7%)。诊断标准均依据《诸福棠实用儿科学》第7版^[1],当 $PLT > 400 \times 10^9/L$,诊断为血小板增多; $PLT < 100 \times 10^9/L$,诊断为血小板减少。本研究获得患儿父母知情同意及医院伦理委员会批准。

1.2 标本采集及处理

入院第2天即采用一次性吸痰管经鼻腔负压吸取患儿鼻咽分泌物1~2 mL,加入少量生理盐水至无菌收集管中,-80℃冰箱中冻存备检。鼻咽抽吸物中加入病毒保护液(含20万U/L青霉素,20万U/L链霉素,20万U/L两性霉素B及1.25 g/L的牛血清白蛋白),漩涡振荡器上振荡充分混匀,冻融2次后5000 rpm离心5 min,吸取上清进行病毒核酸提取。

1.3 病毒DNA提取

使用QIAmp DNA Mini Kit(Qiagen)病毒DNA小量提取试剂盒提取病毒DNA。操作按说明书进行,提取好的核酸放于-80℃以下冰箱冻存备用。

1.4 病毒核酸检测

采用RT-PCR方法检测呼吸道合胞病毒(RSV)、人鼻病毒(HRV)、流感病毒A(IFVA)、

流感病毒B(IFVB)、副流感病毒1(PIV1)、副流感病毒2(PIV2)、副流感病毒3(PIV3)、副流感病毒4(PIV4)、偏肺病毒(hMPV)、冠状病毒NL63(HCoV-NL63)及冠状病毒HKU1(HCoV-HKU1);PCR方法检测腺病毒(ADV)、博卡病毒1(HBoV1)、博卡病毒2(HBoV2)。所有PCR产物进行凝胶电泳分析,阳性产物均进行测序验证。具体操作见参考文献^[2]方法。

1.5 血小板计数

采用德国拜耳ADVIA2120型血细胞分析仪测定PLT绝对计数。

1.6 统计学分析

应用SPSS 13.0软件对数据进行统计学分析,计数资料以率(%)表示,组间比较采用卡方检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况比较

血小板异常的255例患儿中,男167例(65.5%),女88例(34.5%),年龄11 d~13岁10个月。包括血小板增多253例(99.2%),血小板减少2例(0.8%),两者比较差异有统计学意义($P < 0.05$);血小板正常的442例患儿中,男279例(63.1%),女163例(36.9%),年龄15 d~8岁8个月,两组性别分布差异无统计学意义($P > 0.05$)。血小板异常组平均血小板计数(522 ± 134) $\times 10^9/L$,最高为 $1576 \times 10^9/L$,其中 $> 1000 \times 10^9/L$ 有3例,($700 \sim 1000$) $\times 10^9/L$ 有12例。观察所有血小板异常患儿后发现,血小板增多患儿无栓塞、出血等相关临床症状,除血小板 $> 1000 \times 10^9/L$ 的患儿予以相应抗凝治疗外,未经其他特殊治疗,均可自行恢复正常,血小板恢复时间为 14 ± 4 d。

2.2 两组患儿病毒检出情况比较

血小板异常组未检出病毒者82例(32.2%),其中男50例,女32例;检出至少有1种病毒感染者173例(67.8%),其中男117例,女56例。血小板正常组未检出病毒者160例(36.2%),其中男94例,女66例;检出至少有1种病毒者282例(63.8%),其中男185例,女97例。两组病毒总检出率比较差异无统计学意义($\chi^2 = 1.166$, $P = 0.280$)。血小板异常组中,痰培养阳性21例,

病毒感染合并痰培养阳性者13例。血小板异常组HRV检出率最高，其次是PIV3和RSV；血小板减少的2例患儿中，1例为PIV3感染，1例未检测出病毒。血小板正常组HRV检出率最高，其次是RSV和PIV3。与血小板正常组相比较，血小板异常组PIV3检出率较高，IFVB检出率较低，差异有统计意义（均 $P<0.05$ ）；余病毒检出率在两组间比较差异无统计学意义（均 $P>0.05$ ）。见表1。

表1 ALRTI 患儿病毒检出情况 [例(%)]

病毒	血小板异常组 (n=173)	血小板正常组 (n=282)	χ^2 值	P 值
HRV	70(40.5)	97(34.4)	1.698	0.193
RSV	44(25.4)	63(22.3)	0.570	0.450
PIV3	50(28.9)	58(20.6)	4.114	0.043
IFVA	2(1.2)	9(3.2)	1.883	0.170
IFVB	1(0.6)	15(5.3)	7.104	0.007
PIV1	2(1.2)	8(2.8)	1.409	0.331
PIV2	0(0)	4(1.4)	2.476	0.303
PIV4	9(5.2)	19(6.7)	0.438	0.508
hMPV	13(7.5)	15(5.3)	0.895	0.344
HCoV-NL63	1(0.6)	2(0.7)	0.028	0.087
HCoV-HKU1	3(1.7)	6(2.1)	0.086	0.770
ADV	6(3.5)	12(4.3)	0.175	0.676
HBov1	29(16.8)	47(16.7)	0.001	0.979
HBov2	2(1.2)	0(0)	3.275	0.070

2.3 年龄分布与各年龄段病毒检出情况

血小板异常组：1岁以下178例（69.8%），1~3岁53例（20.8%），3岁以上24例（9.4%）；血小板正常组：1岁以下172例（38.9%），1~3岁137例（31.0%），3岁以上133例（30.1%），两组的年龄分布比较差异有统计学意义（ $\chi^2=67.611$, $P<0.001$ ），其中血小板异常组中1岁以下年龄段患儿所占比例最高（ $\chi^2=78.99$, $P<0.001$ ）。血小板异常组3个年龄段病毒感染率分别为69.5%（124/178）、69.8%（37/53）和50.0%（12/24），差异无统计学意义（ $\chi^2=3.867$, $P=0.145$ ）；血小板正常组3个年龄段病毒感染率分别为69.8%（120/172）、67.9%（93/137）、54.1%（72/133），差异有统计学意义（ $\chi^2=9.006$, $P=0.011$ ）。且两组各年龄段病毒感染检出率比较差异无统计学意义（ $\chi^2=0.017$, $P=0.992$ ）。

3 讨论

急性感染是儿童继发性血小板增高和降低的常见病因，其中最常见为呼吸道感染，占60%~80%，其次为消化道及泌尿系感染^[3]。而病毒感染又是儿童ALRTI的重要病原^[4-5]，有报道下呼吸道病毒感染患儿大多表现为血小板增多^[6]。

本研究发现，病毒感染引起的血小板增多最高达 $1576 \times 10^9/L$ ，大部分以轻度升高为主，较少引起血小板减少，治疗上除血小板 $>1000 \times 10^9/L$ 的患儿予以相应抗凝治疗外，均以治疗原发病（包括免疫调节治疗）为主，血小板可恢复至正常，一般不发生栓塞、出血及其它系统疾病的并发症。呼吸道感染引起血小板增高考虑是感染触发了机体较高或过度炎症反应的结果，造成血小板在循环中重新分布或与血小板生成失调有关，血小板功能一般没有异常，是机体防御反应的表现。

血小板异常组病毒总检出率为67.8%，高于刘颖^[7]的研究结果，原因可能与病毒的筛选种类有关。血小板正常组病毒总检出率为63.8%，两组之间的差异无统计学意义。儿童下呼吸道感染最常见的病毒有RSV、HRV、IFV、PIV、ADV等^[2,8]，在本研究中HRV感染检出率最高，其次为PIV3和RSV感染，此结果不同于国内外的其它研究结果^[9-12]，其原因可能与地域不同有关。血小板异常组与血小板正常组相比较，PIV3检出率较高，IFVB检出率较低，提示PIV3感染可更易引起血小板增多症的发生，而IFVB感染则相反，不易引起血小板计数的上升，目前国内此方面的报道甚少，具体致病机理有待进一步研究。

本研究发现，255例ALRTI合并血小板异常患儿出现血小板减少的有2例，其中1例为PIV3感染，1例未检测出病毒。病毒感染导致血小板减少的机制可能与病毒直接作用于巨核细胞，导致血小板产生减少，病毒抗原与相应抗体结合形成免疫复合物沉积到血小板和巨核细胞上，使其破坏增多有关^[13-14]。感染性免疫性血小板减少症的病原以病毒感染常见，常见的病原为风疹、流行性腮腺炎病毒、EB病毒、巨细胞病毒，本研究检测的14种呼吸道病毒不包含上述几种病毒，以此推测呼吸道感染较少并发血小板减少。

两组的年龄分布比较差异有统计学意义,其中1岁以下年龄段血小板增高较显著。本研究结果提示1岁以下的婴儿更易发生血小板计数上升,其原因可能由于婴幼儿骨髓前体细胞对外界刺激反应快速所致^[15]。此外,婴幼儿正常血小板水平较高,在刺激下易于发生血小板异常^[16]。本次研究中发现血小板计数有15例 $>700 \times 10^9/L$,其中3例 $>1000 \times 10^9/L$,都发生在1岁以下的婴儿。

综上所述,本文检测了长沙地区住院患儿ALRTI并血小板异常的病毒检出情况。研究发现,血小板增高易发生于PIV3感染者,另外,小于1岁的ALRTI住院患儿更易发生血小板异常。提示临床医生在儿童出现ALRTI时,尤其是1岁以下的婴儿,应注意血小板的变化,血小板显著增高应给予适当的治疗,以防止并发症的发生。

[参 考 文 献]

- [1] 胡亚美,江载芳. 诸福棠实用儿科学[M]. 第7版. 北京:人民卫生出版社,2002:1785.
- [2] 肖霓光,张兵,段招军,等. 1165例急性下呼吸道感染住院儿童的病毒病原学分析[J]. 中国当代儿科杂志,2012,14(1):28-32.
- [3] Waghmare A, Campbell AP, Xie H, et al. Respiratory syncytial virus lower respiratory disease in hematopoietic cell transplant recipients: viral RNA detection in blood, antiviral treatment, and clinical outcomes[J]. Clin Infect Dis, 2013, 57(12): 1731-1741.
- [4] Seto WH, Conly JM, Pessoa-Silva CL, et al. Infection prevention and control measures for acute respiratory infections in healthcare settings: an update[J]. East Mediterr Health J, 2013, 19(1): 39-47.
- [5] Munywoki PK, Ohuma EO, Ngama M, et al. Severe lower respiratory tract infection in early infancy and pneumonia hospitalizations among children, Kenya[J]. Emerg Infect Dis, 2013, 19(2): 223.
- [6] 张园海,徐强,吴蓉洲,等. 病毒性下呼吸道感染患儿血小板的变化及临床意义[J]. 中国实用儿科杂志,2008,23(4):298-300.
- [7] 刘颖. 儿童感染相关血小板增多症病例分析[J]. 当代医学,2009,15(18):45.
- [8] Mammas I, Koutsaftiki C, Tapaki-Papadopoulou G, et al. Respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis and excessivethrombocytosis[J]. Acta Paediatr, 2010, 99(4): 489-490.
- [9] Bilavsky E, Yarden-Bilavsky H, Shouval DS, et al. Respiratory syncytial virus-positive bronchiolitis in hospitalized infants is associated with thrombocytosis[J]. Isr Med Assoc J, 2010, 12(1): 39-41.
- [10] Zhang RF, Jin Y, Xie ZP, et al. Human respiratory syncytial virus in children with acute respiratory tract infections in China[J]. J Clin Microbiol, 2010, 48(11): 4193-4199.
- [11] Beka H, Kilic A, Unuvar E, et al. Frequency of common viruses in etiology of acute respiratory tract infections[J]. Indian J Pediatr, 2013, 80(2): 91-96.
- [12] 赵艳丰,雷忠英,王琳,等. 南京地区住院儿童副流感病毒感染监测[J]. 临床儿科杂志,2013,31(1):52-54.
- [13] 陈祺棠,王缉干,罗建明. 小儿特发性血小板减少性紫癜的发病机制及治疗进展[J]. 医学综述,2012,18(7):1062-1065.
- [14] Liu Y, Wu B, Paessler S, et al. The pathogenesis of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus infection in Alpha/beta interferon knockout mice: insights into the pathologic mechanisms of a new viral hemorrhagic fever[J]. J Virol, 2014, 88(3): 1781-1786.
- [15] Bilavsky E, Yarden-Bilavsky H, Shouval DS, et al. Respiratory syncytia virus-positive bronchiolitis in hospitalized infants is associated with thrombocytosis [J]. Isr Med Assoc, 2010, 12(1): 39-41.
- [16] Cecinati V, Brescia L, Esposito S, et al. Thrombocytosis and infections in childhood [J]. Pediatr Infect Dis, 2012, 31(1): 80-81.

(本文编辑:王庆红)