

· 论 著 · DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2019. 08. 001

中山地区住院患儿呼吸道博卡病毒感染的临床研究^{*}

王 丽,黄 娟,莫庆仪,周 涛[△]

(广东省中山市博爱医院儿科 528400)

摘 要:**目的** 了解中山地区住院患儿呼吸道博卡病毒(HBoV)感染情况、混合感染及流行病学特点。**方法** 选取 2016 年 7 月至 2017 年 7 月该院住院的急性呼吸道感染患儿共 4 072 例作为研究对象,同期完善相关病原学检查,并利用实时荧光定量 PC(RT-PCR)对其鼻咽分泌物进行 HBoV 检测,收集相关资料。**结果** 4 072 例患儿中,HBoV 阳性 204 例,检出率为 5.0%,男性患儿 126 例,阳性构成比 61.8%,女性患儿 78 例,阳性构成比 38.2%。 <1 岁、 $1\sim<3$ 岁、 $3\sim<7$ 岁,以及 ≥ 7 岁患儿的 HBoV 检出率分别为 2.04%、1.96%、0.81%、0.15%。从月份上来看,7、8 月最高为 11.7%,9 月为 11.3%。从季节上来看,夏、秋季分别为 30.9%、25.5%。64 例(31.4%)患儿存在混合感染, <1 岁 26 例(12.7%), $1\sim<3$ 岁 29 例(14.2%),混合感染细菌的最多 42 例(20.6%),双重感染 24 例(11.8%),混合感染的病原体,小于 1 岁混合感染中呼吸道合胞病毒 9 例,鼻病毒 4 例, $1\sim<3$ 岁肺炎支原体感染 6 例,流感嗜血杆菌 6 例,鼻病毒 3 例, $3\sim<7$ 岁及 ≥ 7 岁主要为 MP 感染。**结论** HBoV 是中山地区呼吸道感染的病原体之一,主要感染婴幼儿,混合感染常见,但对病情无明显影响,流行季节在夏秋季,主要临床表现为发热、咳嗽,肝功损害、心肌损害并发症少。

关键词:人博卡病毒; 呼吸道感染; 儿童

中图法分类号:R725.6

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2019)08-1009-04

Clinical research on respiratory human bocavirus infecton in hospitalized children in Zhongshan area^{*}

WANG Li, HUANG Juan, MO Qingyi, ZHOU Tao[△]

(Department of Pediatrics, Boai Hospital of Zhongshan City, Zhongshan, Guangdong 528400, China)

Abstract:**Objective** To investigate the infection status, mixed infection and epidemiological characteristics of respiratory human bocavirus in hospitalized children in Zhongshan area. **Methods** From July 2016 to July 2017, a total of 4 072 children with acute respiratory infections were admitted to Boai Hospital in Zhongshan City. At the same time, the related etiology was improved and the HBoV was detected using RT-PCR to collect relevant data. **Results** A total of 204 children were positive with HBoV, the detection rate was 5.0%, the male were 126, the positive composition was 61.8%, the female children were 78, and the positive composition was 38.2%. The HBoV detection rates for children aged less than 1 year old, $1\sim<3$ years old, $3\sim<7$ years old, and ≥ 7 years old were 2.04%, 1.96%, 0.81%, and 0.15% respectively. In terms of months, the peak was 11.7% in July and August and 11.3% in September. The summer and autumn seasons were 30.9% and 25.5% respectively. 64% of children(31.4%) had mixed infections, 26 cases (12.7%) in the less than 1 year old group, 29 cases (14.2%) in the $1\sim<3$ year old group, the highest number of mixed infections is bacteria, 42 cases (20.6%), and 24 cases of double infections (11.8%). The pathogens of mixed infections were 9 cases of mixed infections of respiratory syncytial virus less than 1 year old, 4 cases of rhinovirus, 6 cases of MP infection in 1 to <3 years old, 6 cases of Haemophilus influenzae, 3 cases of rhinovirus, 3 to <7 years old and ≥ 7 years old is mainly MP infection. **Conclusion** HBoV is one of the pathogens of respiratory tract infection in Zhongshan area. It is mainly infected with infants and young children. Mixed infections are common, but there is no significant effect on the condition. In summer and autumn, the main clinical manifestations are fever, cough, liver work damage, and fewer complications of myocardial damage.

Key words: human bocavirus; respiratory infections; children

^{*} 基金项目:广东省中山市卫生和计划生育委员会立项课题(2017A020068)。

作者简介:王丽,女,主治医师,主要从事儿科临床工作。 [△] 通信作者,E-mail:taozhou1@163.net。

人博卡病毒(HBoV)是瑞典科学家 ALLANDER 等^[1]于 2005 年从小儿呼吸道感染分泌物中发现的一种新型细小病毒,目前已检测出 4 种基因型,HBoV1 型主要与呼吸道疾病相关,HBoV2~4 型与肠道感染相关^[2-3]。临床表明 HBoV 主要与 2 岁以下儿童的呼吸道和肠道疾病有关,流行病学调查显示 HBoV 常与其他病原体同时检出,也存在部分无症状儿童及成人标本中,因此其临床致病性尚存争论^[4]。近年来国内外的不同国家、不同地区的学者已对 HBoV 的流行病学作了相关研究,本研究主要是对本院呼吸道感染患儿进行 HBoV 感染的临床研究,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2016 年 7 月至 2017 年 7 月在本院住院的呼吸道感染患儿 4 072 例,其中男 2 444 例,女 1 628 例,男女比例为 1.5 : 1.0。纳入标准:(1)年龄≤14 岁;(2)因呼吸道感染性疾病就诊;(3)咽拭子病毒 PCR 检测阳性,病毒检测内容包括呼吸道合胞病毒(RSV)、HBoV、流感病毒(IVA、IVB)、副流感病毒和腺病毒(ADV);(4)其他临床资料完整,如血常规、肝功能、心肌酶、咽拭子或痰培养、血清支原体抗体、衣原体抗体及胸片等检查。排除标准:入院时间小于 72 h 患儿,再入院患儿,先天性心肺疾病、肺部发育异常、免疫缺陷及肺部肿瘤患儿。

1.2 方法 入院后采集患儿鼻咽分泌物标本,用专用棉拭子采样,采集后迅速将棉拭子放入装有 3 mL 生理盐水的采样管中。标本可立即用于检测,如不立即送检,标本在 4℃保存不超过 24 h。采用实时荧光定量 PCR(RT-PCR)技术进行检测。

1.3 统计学处理 采用 SPSS23.0 软件进行统计学分析,计数资料以频率和百分比表示,采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HBoV 感染的性别、年龄分布 HBoV 感染率为 5.0%(204/4 072),男性患儿 126 例,阳性构成比 61.8%,女性患儿 78 例,阳性构成比 38.2%。<1 岁、1~<3 岁、3~<7 岁及≥7 岁患儿的 HBoV 检出率分别为 2.04%、1.96%、0.81%、0.15%。

2.2 HBoV 感染的季节分布 从月份上看,每个月均有检出,7、8 月最高,为 11.7%,9 月为 11.3%。从季节上来看,夏、秋季分别为 30.9%、25.5%,为 HBoV 检出的高峰期,见表 1、2。

表 1 HBoV 感染月份分布		
入院月份(月)	频次(n)	百分比(%)
1	19	9.3
2	9	4.4
3	16	7.8

续表 1 HBoV 感染月份分布		
入院月份(月)	频次(n)	百分比(%)
4	20	9.8
5	12	5.9
6	15	7.4
7	24	11.8
8	24	11.8
9	23	11.3
10	12	5.9
11	17	8.3
12	13	6.4
总计	204	100.0

表 2 HBoV 感染季节分布		
季节	频次(n)	百分比(%)
春	48	23.5
夏	63	30.9
秋	52	25.5
冬	41	20.1
总计	204	100.0

2.3 HBoV 混合感染情况 其中 31.4% 的患儿(64/204)存在混合感染,<1 岁 26 例(12.7%),1~<3 岁 29 例(14.2%),混合感染细菌 42 例(20.6%),双重感染 24 例(11.8%),其中细菌-细菌感染 15 例(7.4%),其余为病毒感染 13 例(6.4%)。混合感染的病原体,<1 岁混合感染中 RSV 9 例,鼻病毒(RV)4 例,1~<3 岁肺炎支原体(MP)感染 6 例,流感嗜血杆菌(HI)6 例,RV 3 例,3~<7 岁及≥7 岁主要为 MP 感染,见表 3。

表 3 不同年龄混合病原体分布情况(n)					
年龄(岁)	混合病原体分布				总计
	B	B+B	B+V	V	
<1	7	3	6	10	26
1~<3	14	10	2	3	29
3~<7	4	2	1	0	7
≥7	2	0	0	0	2
总计	27	15	9	13	64

注:B 为细菌感染;V 为病毒感染

2.4 HBoV 感染的临床特点 临床特点方面,混合感染与单独感染在白细胞计数、肝功能、心肌酶异常、高热、病种分布、胃肠道疾病方面差异无统计学意义($P>0.05$),喘息方面混合感染稍高($P>0.05$),主要为 RSV、RV 混合感染病例,见表 4。

表 4 HBoV 单独感染及混合感染临床特点比较(n)			
项目	有混合感染	无混合感染	P
白细胞计数<10×10 ⁹ /L	50	49	0.889
C 反应蛋白<10 mg/L	75	80	0.413
丙氨酸氨基转移酶升高	8	5	0.390
肌酸激酶同工酶升高	16	15	0.845
高热	34	44	0.544
肺炎	65	60	0.644
喘息	14	8	0.443
胃肠道疾病	9	5	0.773

3 讨 论

HBoV 是新近发现的一种与儿童呼吸道、胃肠道感染密切相关的病毒病原,为单链无胞膜的 DNA 病毒,属于细小病毒科,基因组全长 5.2~5.3 kb。目前有研究显示,不同国家 HBoV 检出率有一定差异,大致为 5%~10%^[5]。我国的不同地区也有不同,广州地区的检出率为 1.68%^[6],本研究中总的检出率为 5.0%。年龄分布方面,既往研究表明,3 岁以下儿童检出率高^[2],本研究中<1 岁、1~<3 岁、3~<7 岁及≥7 岁患儿的 HBoV 检出率分别为 2.04%、1.96%、0.81%、0.15%,与既往研究一致,表明 HBoV 可以感染不同年龄组人群,主要以婴幼儿期感染为主,可能与此年龄段患儿的呼吸道发育不成熟、非特异性和特异性免疫反应低下有关。学龄期儿童感染 HBoV 概率明显下降,可能与其免疫系统发育完善,机体抵抗力逐渐提高有关。

HBoV 感染有明显的季节性分布,而不同地区、不同气候条件下季节分布各有差异。既往有研究报道,广州地区 HBoV 感染主要发生在春、夏季,武汉地区 HBoV 感染好发于春季^[6-7]。本研究显示,夏、秋季检出率高,与上述两地区稍有不同。既往研究提示,气候因素与 HBoV 感染有相关性,尤其是气温和湿度与 HBoV 的月检出率呈正相关^[8]。中山地区夏、秋季气温较高,且降雨量多,这可能是导致 HBoV 感染高发的原因之一。

自 HBoV 被发现以来,它在呼吸道感染中的致病性与否一直存在争议,有研究报道,有单独 HBoV 感染导致的严重性、致死性肺炎,但在无症状儿童频繁检测和混合感染的出现也导致部分学者有不同的观点^[9-16]。本研究中 31.4% 的患儿存在混合感染,婴幼儿混合感染率为 14.2%,混合感染主要为细菌感染(13.2%),与既往报道病毒混合感染不一致^[17]。

临床特点方面,混合感染与单独感染在白细胞计数、肝功能、心肌酶异常、高热、病种分布、胃肠道疾病

方面差异无统计学意义($P>0.05$),表明 HBoV 可单独致病,但在混合感染过程中发挥的作用尚待研究,且因 HBoV 感染后在健康人群体内最长可存在 6 个月或再次激活,因此检测现症感染或既往感染的方法有待研究^[17]。喘息方面混合感染稍高,主要为 RSV、RV 混合感染病例,本研究 HBoV 与喘息性疾病无明显相关性,与既往报道不一致。

综上所述,HBoV 是中山地区呼吸道感染的病原体之一,主要感染婴幼儿,混合感染常见,流行季节在夏、秋季,主要表现为发热、咳嗽,肝功能损害、心肌损害并发症少,致死率低。但只是单中心的研究,仍需要进一步更多样本来证实研究结果。

参考文献

[1] ALLANDER T, TAMMI M T, ERIKSSON M, et al. Cloning of a human parvovirus by molecular screening of respiratory tract samples[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2005, 102(36):12891-12896.

[2] GUIDO M, TUMOLO M R, VERRI T, et al. Human bocavirus: current knowledge and future challenges [J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(39):8684-8697.

[3] KAPOOR A, SIMMONDS P, SLIKAS E, et al. Human bocaviruses are highly diverse, dispersed, recombination prone, and prevalent in enteric infections[J]. J Infect Dis, 2010, 201(11):1633-1643.

[4] 张云宏, 兰涛, 秦桂秀. 人偏肺病毒与人博卡病毒的研究现状[J]. 中国病毒病杂志, 2015, 17(5):396-400.

[5] WURZEL D F, MARCHANT J M, CLARK J E, et al. Respiratory virus detection in nasopharyngeal aspirate versus bronchoalveolar lavage is dependent on virus type in children with chronic respiratory symptoms[J]. J Clin Virol, 2013, 58(4):683-688.

[6] XU L, HE X, ZHANG D M, et al. Surveillance and genome analysis of human bocavirus in patients with respiratory infection in Guangzhou, China[J]. PLoS One, 2012, 7(9):e44876.

[7] 王璐, 丁淑贤, 王娟丽, 等. 2016 年武汉地区住院儿童人博卡病毒感染的临床特征及流行病学[J]. 中国感染控制杂志, 2018, 17(1):31-35.

[8] 季伟, 陈正荣, 郭红波, 等. 苏州儿童医院呼吸道病毒的流行特点及与气候因素的相关性研究[J]. 中华预防医学杂志, 2011, 45(3):2205-2207.

[9] JULA A, WARIS M, KANTOLA K, et al. Primary and secondary human bocavirus 1 infections in a family, Finland[J]. Emerg Infect Dis, 2013, 19(8):1328-1331.

[10] URSIC T, STEYER A, KOPRIVA S, et al. Human bocavirus as the cause of a life-threatening infection[J]. J Clin Microbiol, 2011, 49(3):1179-1181. (下转第 1014 页)

域具有一定的临床价值。

本试验首先通过重复前人的试验,采用 ELISA 法检测健康体检者与无活动的慢性 HBV 感染者外周血清中 CK18 的表达水平,结果发现无活动性 HBV 患者外周血清中 CK18 表达水平与健康体检者相比差异无统计学意义($P>0.05$)。接着笔者进一步检测活动性 HBV 感染者外周血清中 CK18 的表达水平,结果发现其较健康体检者明显上升,且差异有统计学意义($P<0.05$),这与前人的试验结果相一致^[9]。笔者继续检测 HBV 感染后肝硬化及肝硬化合并肝细胞癌的患者外周血清中 CK18 的表达水平,结果发现 HBV 感染后肝硬化患者较活动性 HBV 感染者血清中 CK18 表达水平明显增高,HBV 感染后肝硬化合并肝癌患者外周血清中 CK18 表达水平较 HBV 感染后肝硬化患者明显增高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。说明外周血清中 CK18 表达水平与 HBV 相关性肝病的发生、发展具有一定的关系,随着 HBV 相关性肝病严重程度的增加,外周血清中 CK18 水平会随之增加,CK18 表达水平可作为预测 HBV 相关性肝病严重程度的检测手段之一。

综上所述,本研究认为 CK18 表达水平与 HBV 相关性肝病的发生、发展密切相关,其表达水平的高低可作为预测 HBV 相关性肝病严重程度的检测方法之一。但由于本研究样本量较少,病例具有一定的局限性,且未在发病机制上进一步研究 CK18 与 HBV 相关性肝病的关系,本团队在后续工作中将深入研究 CK18 与 HBV 相关性肝病的关系。

参考文献

[1] BILICI A, USTAALIOGLU B O, ERCAN S, et al. The prognostic significance of the increase in the serum M30

(上接第 1011 页)

[11] EDNER N, CASTILLO-RODAS P, FALK L, et al. Life-threatening respiratory tract disease with human bocavirus-1 infection in a 4-year-old child[J]. J Clin Microbiol, 2012, 50(2):531-532.

[12] KÖRNER R W, SÖDERLUND-VENERMO M, VAN KONIN GSBRUGGEN-RIETSCHER S, et al. Severe human bocavirus infection, Germany[J]. Emerg Infect Dis, 2011, 17(12):2303-2305.

[13] URŠIĆ T, KRIVEC U, KALAN G, et al. Fatal human bocavirus infection in an 18-month-old child with chronic lung disease of prematurity[J]. Pediatr Infect Dis J, 2015, 34(1):111-112.

[14] BREBION A, VANLIEFERINGHEN P, DÉCHELOTTE P, et al. Fatal subacute myocarditis associated with human bo-

and M65 values after chemotherapy and relationship between these values and clinicopathological factors in patients with advanced gastric cancer[J]. Tumor Biol, 2012, 33(6):2201-2208

[2] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎诊断标准(2015 年版)[J]. 中西医结合肝病杂志, 2015, 25(6):384-386.

[3] 姚光弼. 中国乙型肝炎治疗策略[J]. 肝脏, 2008, 13(3):188-189.

[4] 刘柯慧, 李凤棣, 王晖. 细胞角蛋白 18 在慢性肝病诊断中的作用[J]. 肝脏, 2013, 18(18):710-713.

[5] GONZALEZ-QUIMTELA A, MELLA C, ABDULKADER I, et al. Increased serum TPS(Tissue Polypeptide Specific Antigen) in alcoholics. A possible marker of alcoholic hepatitis[J]. Alcohol Clin Exp Res, 2000, 24(8):1222-1226.

[6] SHEN J, CHAN H L, WONG G L, et al. Non-invasive diagnosis of non-alcoholic steatohepatitis by combined serum biomarkers[J]. J Hepato, 2012, 56(6):1363-1370.

[7] WAIDMANN O, KOBERLE V, BETTINGER D, et al. Diagnostic and prognostic significance of cell death and macrophage activation markers in patients with hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol, 2013, 59(4):769-779.

[8] BANTEL H, LOGERING A, HEIDEMANN J, et al. Detection of apoptotic caspase activation in sera from patients with chronic HCV infection is associated with fibrotic liver injury[J]. Hepatology, 2004, 40(5):1078-1087.

[9] PAPATNEODORIDIS G V, HADZIYANNIS E, TSOCHATZIS E, et al. Serum apoptotic caspase activity as a marker of severity in HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection[J]. Gut, 2008, 57(4):500-506.

(收稿日期:2018-08-27 修回日期:2018-11-25)

cavirus 2 in a 13-month-old child[J]. J Clin Microbiol, 2014, 52(3):1006-1008.

[15] SADEGHI M, KANTOLA K, FINNEGAN D P, et al. Possible involvement of human bocavirus 1 in the death of a middle-aged immunosuppressed patient[J]. J Clin Microbiol, 2013, 51(10):3461-3463.

[16] BROCCOLO F, FALCONE V, ESPOSITO S, et al. Human bocaviruses: possible etiologic role in respiratory infection[J]. J Clin Virol, 2015(72):75-81.

[17] GHETTO L M, MAJUL D, FERREYRA SOAJE P, et al. Comorbidity and high viral load linked to clinical presentation of respiratory human bocavirus infection[J]. Arch Virol, 2015, 160(1):117-127.

(收稿日期:2018-08-11 修回日期:2018-12-12)