

分类号：  
学 号： 20182114072

密 级：公开  
单位代码： 10759

# 石河子大学

## 硕 士 学 位 论 文



### 喀什地区急性呼吸道感染常见病毒病原学调查 分析

学 位 申 请 人	张素杰
指 导 教 师	邹小广教授
申 请 学 位 类 别	临床医学硕士
专 业 名 称	临床检验诊断学
研 究 方 向	临床分子生物学诊断
所 在 学 院	医学院

中国·新疆·石河子

2021年5月

分类号：  
学 号： 20182114072

密 级：公开  
单位代码：10759

# 石河子大学

## 硕 士 学 位 论 文



### 喀什地区急性呼吸道感染常见病毒病原学调查 分析

学 位 申 请 人	张素杰
指 导 教 师	邹小广教授
申 请 学 位 类 别	临床医学硕士
专 业 名 称	临床检验诊断学
研 究 方 向	临床分子生物学诊断
所 在 学 院	医学院

中国·新疆·石河子

2021年5月

**Investigation and analysis of common virus etiology of acute  
respiratory infections in Kashi area**

A Dissertation Submitted to

**Shihezi University**

In Partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of

**Master of Medical**

**By**

**Zhang Sujie**

**(Clinical Laboratory Diagnostics)**

Dissertation Supervisor: Prof. Zou Xiaoguang

May, 2021

# 石河子大学学位论文独创性声明及使用授权声明

## 学位论文独创性声明

本人所提交的学位论文是在我导师的指导下进行的研究工作及取得的研究成果。据我所知，除文中已经注明引用的内容外，本论文不包含其他个人已经发表或撰写过的研究成果。对本文的研究做出重要贡献的个人和集体，均已在文中作了明确的说明并表示谢意。

研究生签名：张素杰

时间：2021年5月27日

## 使用授权声明

本人完全了解石河子大学有关保留、使用学位论文的规定，学校有权保留学位论文并向国家主管部门或指定机构送交论文的电子版和纸质版。有权将学位论文在学校图书馆保存并允许被查阅。有权自行或许可他人将学位论文编入有关数据库提供检索服务。有权将学位论文的标题和摘要汇编出版。保密的学位论文在解密后适用本规定。

研究生签名：张素杰

时间：2021年5月27日

导师签名：解晓

时间：2021年5月27日

## 摘要

**目的：**探究喀什地区急性呼吸道感染(Acute respiratory infection, ARI)常见病毒性病原体病原谱构成,为临床治疗及药物的选择提供一定的循证学依据；了解本地区急性呼吸道感染病毒流行特征及与其地区的差异；并针对重症肺炎患者的个人一般信息及实验室检查资料进行统计分析,为重症肺炎患者的临床诊疗及预后提供参考。

**方法：**选取2019年11月至2020年10月于喀什地区第一人民医院因急性呼吸道感染就诊的患者以及来自包括泽普县、疏勒县、疏附县人民医院等来自喀什地区的共12个县医院的患者,采集咽拭子标本,采用实时荧光定量聚合酶链式反应法(Real Time Quantitative Polymerase Chain Reaction, RT-qPCR)检测六种常见呼吸道病毒:甲型流感病毒(Influenza A virus, Flu A)、乙型流感病毒(Influenza B virus, Flu B)、呼吸道合胞病毒(Respiratory Syncytial Virus, RSV)、腺病毒(Adenovirus, ADV)、副流感病毒(Human parainfluenza virus, HPIVs)、肠道病毒(Human Enterovirus, HEV)核酸阳性率,分析不同年龄、季节和地区急性呼吸道感染相关病毒核酸检出情况,绘制本地区急性呼吸道感染常见病毒病原谱;同时收集所有病例的临床资料及入院首次实验室检查资料进行统计分析,建立重症肺炎预测模型。

**结果：**1. 2019年11至2020年10月期间共检测喀什地区急性呼吸道感染病例1873例,病毒总体检出率为24.13%,六种病毒检出率由高到低依次是:Flu A(8.38%)、RSV(7.85%)、HEV(4.97%)、ADV(3.90%)、HPIVs(1.44%)、Flu B(0.48%)。2. 纳入的1873例ARI病例中,成人( $\geq 14$ 岁)463例,病毒无性别分布差异( $P > 0.05$ )。3. 六种病毒在儿童中的总体检出率(26.88%)高于成人(15.77%)。儿童中病毒检出率最高的是RSV(9.50%),成人中病毒检出率最高的是Flu A(9.07%),不同年龄层病原构成不尽相同。4. 急性呼吸道感染病毒分布呈现一定的季节性,病毒感染高峰季多为冬季。5. 在喀什地区大部分各县市中检出率最高的病毒均为Flu A,但岳普湖县、巴楚县、塔县检出率最高的病毒为RSV,泽普县检出率最高的病毒为HEV。6. 维吾尔族和汉族中检出率最高的病毒均为Flu A(9.02%和6.05%)。7. 单因素分析中,重症肺炎发生的影响因素为:民族、年龄、存在先心病、WBC计数、NE%、LY%、PCT水平7个因素,与其他基础疾病(贫血、哮喘、营养不良)、CRP水平、ESR水平、不同类型病毒感染无关;多因素回归分析中,WBC、NE%、年龄 $< 3$ 岁、患有先心病是重症肺炎发生的危险因素。8. 最终以是否患有先心病、年龄是否 $< 3$ 岁、WBC、NE%作为联合预测因子建立重症肺炎预测模型,AUC为0.741(95%CI:0.685-0.797),约登指数为0.410,敏感性为0.53,特异性为0.88,此模型对于重症肺炎的诊断有一定的预测价值。

**结论：**1. 喀什地区急性呼吸道感染常见病原体主要为Flu A和RSV。2. 不同年龄、不同季节对应的呼吸道病原谱不同。呼吸道病毒总体检出率:儿童高于成人,冬季高于其他季节。3. 联合年龄、WBC、NE%和存在先心病建立的预测模型对于重症肺炎的诊断预测有一定的参考价值。

**关键词：**急性呼吸道感染; 呼吸道病毒; 病原学; RT-qPCR; 重症肺炎

## Abstract

**Objectives:** By exploring the pathogen spectrum of acute respiratory infection virus in Kashgar area, we are aiming at providing evidence for clinical diagnosis and treatment, and describing the epidemiological characteristics of the virus in Kashgar area. Analyze the general information and laboratory datas of patients with severe pneumonia, to provide reference for clinical diagnosis, treatment and prognosis of patients with severe pneumonia.

**Methods:** Selected patients with acute respiratory infection who have admitted to the First People's Hospital of Kashgar and other surrounding county hospitals, including Zepu County, Shule County, Shufu County, and other counties of Kashgar from November 2019 to October 2020, collected patients' throat specimens. And real-time quantitative polymerase chain reaction (RT-qPCR) was used to detect six kind of viruses, including : Influenza A virus (Flu A), Influenza B virus (Flu B), respiratory syncytial virus (RSV), adenovirus (ADV), Human parainfluenza virus (HPIVs), Human Enterovirus, (HEV). We analyzed the positive rate of the virus among different regions and seasons, to draw the spectrum of the virus of acute respiratory infections in this region. We also collected and analyzed the related clinical and laboratory examination databases to establish a predictive model of severe pneumonia.

**Results:** 1. From November 2019 to October 2020, 1873 cases of acute respiratory infections in Kashgar were detected, and the overall positive rate was 24.13%. The positive rates of the six viruses in descending order were: Flu A (8.38%), RSV (7.85%), HEV (4.97%), ADV (3.90%), HPIVs (1.44%), Flu B (0.48%). 2. Among the 1873 ARI cases, 463 were adults ( $\geq 14$  years old) and 1410 were children ( $< 14$  years old). There was no gender difference in virus distribution ( $P > 0.05$ ). 3. The positive rate of six kind of virus in children (26.88%) was higher than that in adults (15.77%). RSV has the highest positive rate in children (9.50%) and Flu A has the highest positive rate in adults (9.07%). The composition of pathogens was different in different age groups. 4. The spread of acute respiratory virus presented certain seasonal characteristics. The peak season was winter. 5. In Kashgar, Flu A is the virus with the highest positive rate in most region in Kashgar area, but RSV was the most common virus in Yuepuhu county, Bachu county and Ta county, while HEV was the most common virus in Zepu county. 6. The highest positive rate was Flu A (9.02% and 6.05%) in Uygur and Han. 7. In univariate analysis, there were 7 factors which were related the severity of pneumonia, including nationality, age, presence of congenital heart disease, WBC count, NE%, LY%, PCT level, but it was not related to other basic diseases, such as anemia, asthma and malnutrition, and CRP level, ESR level and different types of virus infection. In multivariate regression analysis, there were four risk factors of severe pneumonia, including WBC, NE%, whether were less than 3 years old, congenital heart disease. 8. Finally, the severe pneumonia prediction model was established based on whether the patients had congenital heart disease, whether they were less than 3 years old, WBC and NE%. AUC was 0.741 (95% CI: 0.685-0.797), Youden index was 0.410, sensitivity was 0.53, specificity was 0.88. This model has certain predictive value for the diagnosis of severe pneumonia.

**Conclusion:** 1. Flu A and RSV were the common pathogens of acute respiratory tract infection in Kashgar area. 2. The pathogen spectrum of respiratory tract was different among different ages and seasons. Total respiratory virus positive rate: higher in children than adults, higher in winter than other seasons. 3. The prediction model combined with age, WBC, NE% and the presence of congenital heart disease has a certain reference value for the diagnosis and prediction of severe pneumonia.

**Keywords:** Acute respiratory infection; Respiratory virus; Etiology; RT-qPCR; Severe pneumonia

# 目录

摘要.....	I
Abstract.....	II
目录.....	IV
中英文缩略词表.....	VI
前言.....	1
第一章 研究对象.....	3
1 病例来源.....	3
2 病例纳入与排除.....	3
第二章 材料和方法.....	3
1 实验材料与数据.....	3
1.1 标本的采集、运送及处理.....	3
1.2 仪器和试剂.....	4
2 实验方法.....	5
2.1 呼吸道标本核酸提取.....	5
2.2 核酸片段的扩增.....	6
2.3 结果确定和记录.....	7
2.4 血液标本检测.....	7
3 质量控制.....	7
3.1 人员培训.....	7
3.2 实验室检测.....	7
3.3 资料收集录入.....	7
4 统计学处理.....	8
5 技术路线图.....	8
第三章 结果.....	9
1 流行病学特征分析.....	9
1.1 纳入病例的基本情况.....	9
1.2 病毒感染检出情况.....	10
1.3 阳性病例的基本情况.....	16
1.4 急性呼吸道感染病毒病原谱.....	17
2 重症肺炎患儿危险因素分析.....	19
2.1 肺炎患儿的人口学特征.....	19
2.2 重症肺炎的单因素分析.....	20
2.3 重症肺炎的多因素 Logistic 回归分析.....	21
2.4 各指标的 ROC 曲线分析.....	22
讨论.....	24
1.1 病毒单一感染和混合感染情况.....	24
1.2 不同年龄及地区病毒检出率不同.....	24
1.3 性别与病毒检出的关系.....	26
1.4 季节与病毒检出的关系.....	26

1.5 重症肺炎危险因素分析.....	26
结论.....	29
参考文献.....	30
综述.....	36
参考文献.....	40
致谢.....	43
作者简介.....	44
石河子大学硕士论文导师评阅表.....	45

## 中英文缩略词表 (Abbreviation)

英文缩写	英文全名	中文名称
AR I	Acute Respiratory Infection	急性呼吸道感染
IFV	Infl uenza vir us	流感病毒
Fl u A	Influenza A virus	甲型流感病毒
Fl u B	Influenza B virus	乙型流感病毒
R SV	Respiratory syncytial virus	呼吸道合胞病毒
ADV	Adenovirus	腺病毒
HP IVs	Human parainfluenza virus	副流感病毒
HE V	Human enterovirus	肠道病毒
RT-qPCR	Real Time Quantitative Polymerase chain reaction	实时荧光定量聚合酶联反应
P CR	Polymerase chain reaction	聚合酶链反应
D NA	Deoxyribonucleic acid	脱氧核糖核酸
R NA	Ribonucleic acid	核糖核酸
WBC	White blood cell count	白细胞计数
NE %	Neutrophil ratio	中性粒细胞百分比
LY%	Lymphocyte ratio	淋巴细胞百分比
CR P	C-reactive protein	C 反应蛋白
P CT	Procalcitonin	降钙素原
E SR	Erythrocyte sedimentation	血沉
Ct	Cycle threshold	循环阈值
sec	Second	秒
min	Minute	分钟
ml	Milliliter	毫升
μl	Microlitre	微升
P BS	Phosphate buffered saline	磷酸盐缓冲液

## 前言

### (Introduction)

#### 1 急性呼吸道感染是威胁人类健康的主要疾病之一

急性呼吸道感染 (Acute respiratory infection, ARI) 是人类最常见的呼吸道疾病,也是全球十大死亡原因之一<sup>[1]</sup>, 据世界卫生组织估计, 每年有数百万人因患急性呼吸道感染而死亡, 且此病可发生于任何年龄 (尤其是婴幼儿)、性别和季节<sup>[1,2]</sup>, 尤其在中国、印度等发展中国家有较高的死亡率<sup>[3]</sup>。引起急性呼吸道感染的常见病原体有细菌、非典型病原体等, 临床上以病毒感染最常见, 可达 80% 以上<sup>[4]</sup>, 呼吸道病毒主要通过空气和接触传播, 在人与人之间容易传播, 且随着传播流行, 病毒结构容易发生突变, 因而在各个国家和地区广泛流行<sup>[5]</sup>。因病毒所致疾病临床症状多种多样, 这给疾病的早期诊断和正确治疗带来困难, 从而给人类带来巨大的健康威胁<sup>[6]</sup>。

#### 2 急性呼吸道感染常见病毒性病原体

急性呼吸道感染主要病原体是病毒, 包括: 流感病毒 (Influenza Virus, Flu)、腺病毒 (Human Adenovirus, ADV)、呼吸道合胞病毒 (Human Respiratory Syncytial Virus, RSV) 等, 随着检测技术的发展, 以及环境、气候的变化, 给新病毒的产生创造了条件, 如新型肠道病毒 68 型 (Human Enterovirus 68, HEV68)、冠状病毒 (Human Coronavirus, HCOV) 等新型呼吸道病毒被不断发现<sup>[7]</sup>。有研究发现, 和流感病毒类似, 副粘病毒也容易感染儿童和老年人, 属于副粘病毒科的 RSV、HPIVs 和人偏肺病毒 (Human Metapneumo Virus, hMPV), 在呼吸道感染病例中检出率高, 并且与此类病毒相关的住院率也较高<sup>[8-11]</sup>。

一项研究显示, 接近 70% 的儿童肺炎病原体为病毒<sup>[12]</sup>。RSV 给国家带来严重的经济负担, 如美国每年花费数十亿美元的医疗费用来治疗因 RSV 感染的患儿, 每年因感染 HPIVs 需要入院治疗的儿童高达 7 万名。另外有研究显示, 几乎所有学龄前期的儿童均发生过 hMPV 感染<sup>[13,14]</sup>。目前最常见且影响最广泛的呼吸道病毒是流感病毒, 其引起的呼吸道传染性疾病成为流感, 此类疾病往往在某个季节或某个地区突然发生, 呈爆发性流行, 在人群中广泛传播。流感病毒包括甲 (A)、乙 (B)、丙 (C) 型, 当中甲和乙型常在人群中传播, 由于容易产生抗原漂移和转换使流感病毒感染呈现季节性和地域性的特征, 世界卫生组织每年有数十万人死于流感<sup>[15]</sup>, 注射疫苗后也很难防治此类疾病, 给社会造成了沉重的损失。

#### 3 急性呼吸道感染病毒分布与季节、地区、人群有关

呼吸道病毒感染具有季节性、地域性的特征, 多发于末冬初、冬末春初的季节交替时期, 不同季节或不同地区流行的病原体不同<sup>[16]</sup>。众多国家和地区均绘制了本地特色的病毒谱<sup>[17]</sup>, 发达国家关于急性呼吸道感染病原谱的调查研究多见, 近些年来, 我国北京、

南京、广州、重庆、甘肃等地也相继进行了关于 ARI 病原谱的研究，但西部地区的相关研究调查相对较少，新疆尤其是南疆地区缺乏完善的传染病识别、监测与报告体系；尤其是南疆地区关于 ARI 的研究结果相对缺乏<sup>[18-21]</sup>。新疆喀什地区位于东亚、中亚和南亚流感传播区的交界处，地理区域广泛，周边与 8 个国家交界，自古以来为维吾尔族等少数民族聚居区，人口流动性复杂，本地区独特的地理、人口特点可能造成了特异的病毒分布的时间、空间特点，本地区缺少本地及周边国家呼吸道病毒流行病学调查的资料以及监测体系，并且本地区疾病防控中心的覆盖面窄，医疗技术水平有限，而细菌和病毒所致的急性呼吸道疾病临床特征差别不明显，这给当地医生对疾病的诊断带来困难，从而可能会导致抗生素滥用，再加上本地区大部分患者就诊意识薄弱，往往在病毒感染数天后才来就诊，此时原发症状已经不明显，且容易合并多种并发症，严重者甚至可导致死亡，给社会带来了沉重的负担，因此完善本地区呼吸道感染病毒病原谱的调查迫在眉睫。

#### 4 开展本地区急性呼吸道感染常见病毒病原学调查

鉴于呼吸道病毒感染的危害性，本研究在我国南疆喀什地区开展了常见呼吸道病毒性病原研究，收集了 2019 年 11 月-2020 年 10 月因急性呼吸道感染就诊于喀什地区第一人民医院患者的呼吸道标本，以及来喀什地区共 12 个县的每家医院各 4 例[2 例成人 ( $\geq 14$  岁)，2 例儿童 ( $< 14$  岁)]/月的抽样调查咽拭子标本，通过 RT-qPCR 方法检测六种病毒：Flu A、Flu B、ADV、RSV、HPIVs 和 HEV，分析不同年龄、季节和地域病毒阳性率情况，总结喀什地区急性呼吸道感染常见病毒病原学的季节分布、人群分布、地区分布的特征，对病例的早期预判、应对新发突发传染病等方面提供数据基础；并收集其相关临床资料(包括性别、年龄、民族、居住地)及入院首次实验室检查资料，包括：C 反应蛋白(C-reactive Protein, CRP)、降钙素原(Procalcitonin, PCT)、血沉(Erythrocyte Sedimentation, ESR)、白细胞计数(White Blood Cell count, WBC)、中性粒细胞百分比(Neutrophil Ratio, NE%)和淋巴粒细胞百分比(Lymphocyte Ratio, LY%)进行分析，以期归纳、总结影响肺炎患者不同病情程度的危险因素，为临床工作提供参考依据，为喀什地区急性呼吸道感染疾病的早期诊断、精准治疗等方面提供有效的循证学依据。

综上所述，急性呼吸道病毒感染是严重威胁人类健康的疾病，且呼吸道病毒流行有地域、季节性分布的特征，因此开展本地区呼吸道感染病原体调查分析至关重要。

## 第一章 研究对象

### 1 病例来源

本研究的病例资料来源于 2019 年 11 月-2020 年 10 月因急性呼吸道感染就诊于喀什地区第一人民医院的患者以及每月从英吉沙县、莎车县、麦盖提县、巴楚县、叶城县、伽师县、塔什库尔干县、泽普县、岳普湖县、疏附县、疏勒县医院定期收集的具有急性呼吸道感染症状患者的呼吸道标本，共 1873 例，并且收集其基本人口学信息和相关临床资料，采集病例信息时使用统一标准问卷，均签署知情同意，并经过本院伦理委员会审核。

### 2 病例纳入与排除

#### ①符合急性呼吸道感染病例定义的患者

符合急性呼吸道感染的病例特点为：(1)有至少一项：发热（或体温降低）、白细胞异常、寒战。(2)有至少一项临床表现：咳嗽、咳痰；咽干、咽痛；鼻塞、流涕、鼻咽明显充血；呼吸急促；气短；听诊呼吸音异常。其中肺炎病例除具备上述标准，并同时具备。(3)胸部 X 片肺部炎症改变。

#### ②临床资料完整

具有一般资料及检验相关资料等（所有实验室检查均为入院首次检查结果，且均为入院 3 天内的检测结果）。查阅病历判断有无基础疾病，根据临床病情分为普通肺炎和重症肺炎；本研究中因成人重症肺炎病例数较少，仅有 31 例，可能对统计结果造成误差，所以此次研究仅对儿童重症肺炎病例进行统计分析，根据儿童重症肺炎的诊断标准<sup>[2]</sup>（至少一项）：(1)呼吸空气下，血氧饱和度 $\leq 0.92$ （海平面）或 $\leq 0.90$ （高原）或有中心性发绀；(2)呼吸空气下，呼吸频率 $\geq 70$  次/分（婴儿）或 $\geq 50$  次/分（年长儿），除外其他影响；(3)呼吸困难：胸壁吸气性凹陷、鼻扇；(4)间歇性呼吸暂停；(5)高热不退或有重度营养不良等基础病者；(6)胸片等证实双侧或多肺叶受累或肺实变、胸腔积液或短期内病变进展者；(7)拒食或并有脱水征者。

③排除标准：艾滋病毒感染者；先天性免疫缺陷性疾病者；院内感染者；胎传感染者。重症肺炎的排除标准应包括：合并其他感染性疾病者，合并严重遗传病、先天性发育不良者；合并严重血液、神经系统疾病者；非感染性肺炎者。

## 第二章 材料和方法

### 1 实验材料与数据

#### 1.1 标本的采集、运送及处理

##### 1.1.1 呼吸道标本采集方法

采集所有入选患者当日的咽拭子标本，采集口咽拭子：用清水漱口，患者舌部用压

舌板固定，用拭子擦拭到达咽后壁及侧壁等处 3-5 次；采集鼻咽拭子：测量鼻尖到耳垂的长度，固定患者头部呈后仰姿势，将拭子垂直插入鼻孔至少达到上述测量距离的 1/2 及以上，旋转 3-5 次，取出后将拭子头放进专门的病毒采样管中。不推荐使用棉拭子；使用外旋螺口、耐-70℃冻存的塑料管，整个采集过程严格遵守无菌操作，以防污染。

### 1.1.2 静脉血标本采集方法

所有患者在入院第二天清晨采取静脉血分别移入至含乙二胺四乙酸二钠盐（Ethylenediaminetetraacetic acid disodium salt, EDTA-K2）的真空采集管和生化促凝管中（每管采血 3~4 ml），及时送检。

### 1.1.3 呼吸道标本的运送

采集到的呼吸道样本应立即用加冰保温盒储存并运送至实验室检测，所有采集的标本应在检测前进行分装。一式两份，其中一份单独保存，以备复核，如不能及时送检，可在 2-8℃条件下保存 24 小时，或-70℃条件下保存 3 个月，样本在运输过程中要尽量避免反复冻融，反复冻融不超过 3 次，检测前需充分解冻。

### 1.1.4 呼吸道标本的处理

标本送往实验室后应确定所采集标本合格后进行接收，否则予以退回。接受登记标号后应尽早进行检测。进行检测前，应将拭子头进行反复挤压，以保证足够的细胞脱落下来，如标本粘液较多较大，应使用胰蛋白酶对标本进行液化。

## 1.2 仪器和试剂

### 1.2.1 主要仪器设备

表 1 主要仪器设备及型号

Table 1 Main instruments and equipments

序号	名称	品牌型号
1	生物安全柜	Nuair, USA
2	全自动核酸提取仪	Da An Smart32, CHINA
3	Real-time PCR仪	ABI Prism7500, USA
4	高速冷冻离心机	ZONKIA KDC-160HR, CHINA
5	漩涡震荡器	Scilogex MX-S, USA
6	手掌型离心机	SCIOLOGEX S1010E, USA
7	微量移液器(10μl、100μl、200μl、1000μl)	Eppendorf, GRE
8	金属浴	SCIOLOGEX HB120-S, USA

### 1.2.2 主要试剂和耗材

表 2 主要试剂及耗材

Table 2 Main reagents and consumables

序号	名称	品牌货号
1	一次性病毒采样管	WEGO, CHINA
2	核酸提取试剂盒	Da An Gene, CHINA
3	核酸检测试剂盒	Da An Gene, CHINA
4	EP管(1.5ml、2.0ml)	Biosharp, CHINA
5	八联管	Axygen, CHINA
6	16、96孔板	Axygen, CHINA
7	离心管	Axygen, CHINA
8	Tips头(10 $\mu$ l、100 $\mu$ l、200 $\mu$ l、1000 $\mu$ l)	KNM, CHINA

## 2 实验方法

### 2.1 呼吸道标本核酸提取

使用中山大学达安基因公司生产的全自动核酸提取仪 Smart32 和核酸提取试剂盒,具体步骤如下:

#### 2.1.1 阴性质控品处理

- a. 将等量核酸提取液置于阴性质控品管中混匀, 100℃恒温处理 10 $\pm$ 1min;
- b. 12 000 rpm 离心 5min, 备用。

#### 2.1.2 咽拭子标本处理

- ①标本混匀后, 取 1.5ml 标本至 2.0ml 无菌离心管中, 12 000 rpm 离心 3min, 弃上清, 取 1.5ml 到离心管中, 立即离心; 或置 4℃冰箱过夜;
- ②12 000 rpm 离心 5min 后弃上清, 加生理盐水 1ml, 混匀后 12 000 rpm 离心 5min 弃上清;
- ③加入核酸提取液 50  $\mu$ l, 混匀, 100℃处理 10min; 12 000rpm 离心 5min。

#### 2.1.3 上机提取核酸

主要步骤:

- ①加入 1.7ml 溶解液, 充分溶解蛋白酶 K 干粉, 分装并-20℃保存;
- ②撕开预分装板封口膜(避免孔板震荡导致液体溅出或液体交叉), 取 200ul 处理好的标本加在第 1 列和第 7 列, 加入 50  $\mu$ l 蛋白酶 K, 放入 Smart32 中。
- ③设置病毒核酸提取程序(操作程序循环参数设置见表 3)。

表 3 核酸提取程序

Table 3 Nucleic acid extraction procedure

步骤	位置	名称	时间1(min)	时间2(min)	吸磁次数	容积(ul)	温度(°C)
1	2	加磁珠	0	1	1	110	
2	1	裂解	0	15	0	110	90
3	0		0	0	0	0	
4	1	结合	0	5	2	110	
5	3	磁珠洗涤液1	0	3	1	110	
6	4	磁珠洗涤液2	0	3	1	110	
7	5	磁珠洗涤液2	0	3	1	500	
8	6	洗脱	3	8	2	60	65
9	4	弃磁珠	0	1	0	500	

④运行至步骤 3 时，取出预分装板，吸取 250  $\mu$ l 结合增强剂加至第 1 列和第 7 列反应孔中，继续运行程序，直至结束，将第 6 列和第 12 列反应孔中的核酸吸入至 1.5ml EP 管中，备用或 -80°C 保存。

## 2.2 核酸片段的扩增

本研究采用中山大学达安基因公司生产的核酸检测试剂盒(荧光探针法)对上述 6 种常见呼吸道病毒进行核酸检测；使用 ABI Prism 7500 扩增仪进行荧光 PCR 扩增，操作、结果读取均按说明书进行。

主要操作步骤(各病毒操作步骤类似，所用扩增仪器均为 ABI Prism7500，此处以甲型流感病毒为例进行说明)

### 2.2.1 试剂准备及加样

①取 PCR 八联排，每管加入 A 液 17ml、B 液 3ml；②取 5  $\mu$ l 处理好的样本分别加入上述八连管中，瞬离，放入 qPCR 仪。

### 2.2.2 ABI Prism7500 仪器设置

①打开 Setup 窗口，设置质控以及待测样本名称；设置探针检测模式。

②打开 instrument 窗口，设置循环条件(见表 4)，设置完成后，保存、运行程序。

填样品表：点击“Sample Editor”模块，进入样本信息编辑界面，在“Select Workflow”中选择“Abs Quant”，在“Sample Name”列中定义样本名称，在“Sample Type”栏中选定样本类型，阴性质控品选 NTC，位置样品选 Unknown。

运行程序：点击“Experiment”模块，回到程序设定界面，点击窗口右下方的“Start Run”，弹出结果保存窗口，输入文件名和路径后进入程序运行界面。

表 4 扩增循环参数

Table 4 Cycle parameters

病毒名称	循环参数		
Flu A	50°C 15min	95°C 15min	94°C 15sec→58°C 45sec(收集荧光), 45cycles
Flu B	50°C 15min	95°C 15min	94°C 15sec→58°C 45sec(收集荧光), 45cycles
RSV	40°C 30min	94°C 3min	93°C 15sec→55°C 45sec(收集荧光), 40cycles
HEV	40°C 25min	94°C 3min	95°C 15sec→55°C 45sec(收集荧光), 40cycles
ADV	40°C 25min	94°C 2min	94°C 10sec→55°C 35sec(收集荧光), 40cycles
HPIVs	48°C 5min	94°C 2min	94°C 10sec→55°C 35sec(收集荧光), 40cycles

### 2.3 结果确定和记录

反应结束后保存监测数据文件。

结果判定：阴性：样本在 FAM 通道无扩增或有但 Ct 值 >39.7，VIC 通道有扩增曲线且 Ct 值 ≤44.5；阳性：样本在 FAM 通道有扩增且 Ct 值 ≤39.7，VIC 通道有或无扩增。以上要求需在同一次实验中同时满足，否则本次实验无效。

### 2.4 血液标本检测

2.4.1 血常规：采取外周血，检测仪器使用日本希森美康公司 XS500i 血细胞分析仪，室温静置 10–15 分钟后立即上机检测，项目包括白细胞（White blood cell, WBC）、中性粒细胞百分比（Neutrophil%, NE%）、淋巴细胞百分比（Lymphocytes%, LY%）。

2.4.2 降钙素原检测：采取外周血 4ml，高速离心 5 分钟，检测仪器使用日立全自动生化分析仪测定 PCT 含量。

2.4.3 C 反应蛋白：采取外周血 4ml，高速离心 5 分钟，检测仪器使用日立全自动生化分析仪检测 C 反应蛋白水平，>8mg/L 定义为阳性。

以上检测同一项目均使用相同仪器及设备，且经过质控及比对，保证结果的可比性。

## 3 质量控制

### 3.1 人员培训

研究开始前，按照培训计划，对课题参与人员进行培训，包括：对采样人员的采样方法及注意事项的培训，对标本运送人员运送注意事项的培训，对病例收集人员选择调查对象以及收集信息方法的培训，所有人员考核通过后方可参与。实验室检测人员应取得上岗资质证明。

### 3.2 实验室检测

在进行呼吸道样本病毒性病原体检测时，要严格按照实验 SOP 进行；实验过程均需设立阳性和阴性，以保证实验的准确性。

### 3.3 资料收集录入

本研究的纳入对象均为急性呼吸道感染病例，均经过本人或监护人同意并签署知情同意书，由专人使用统一的 CRF 收集病例的基本信息，包括人口学信息、实验室检查以及就诊及出院日期等，数据经双人录入，以确保资料准确。

## 4 统计学处理

数据整理和作图使用 Excel 和 Origin 软件, 数据统计使用 SPSS25.0 软件。计数资料以率或百分比表示, 满足正态分布的计量资料, 以 均数±标准差表示; 非正态分布的计量资料以中位数(四分位数间距)表示; 满足正态分布的资料组间比较采用卡方检验; 非正态分布的资料组间比较采用秩和检验; 多组间数据比较采用单因素方差分析, 多因素分析采用 Logistic 回归分析, 以  $P < 0.05$  认为有显著性差异。

## 5 技术路线图

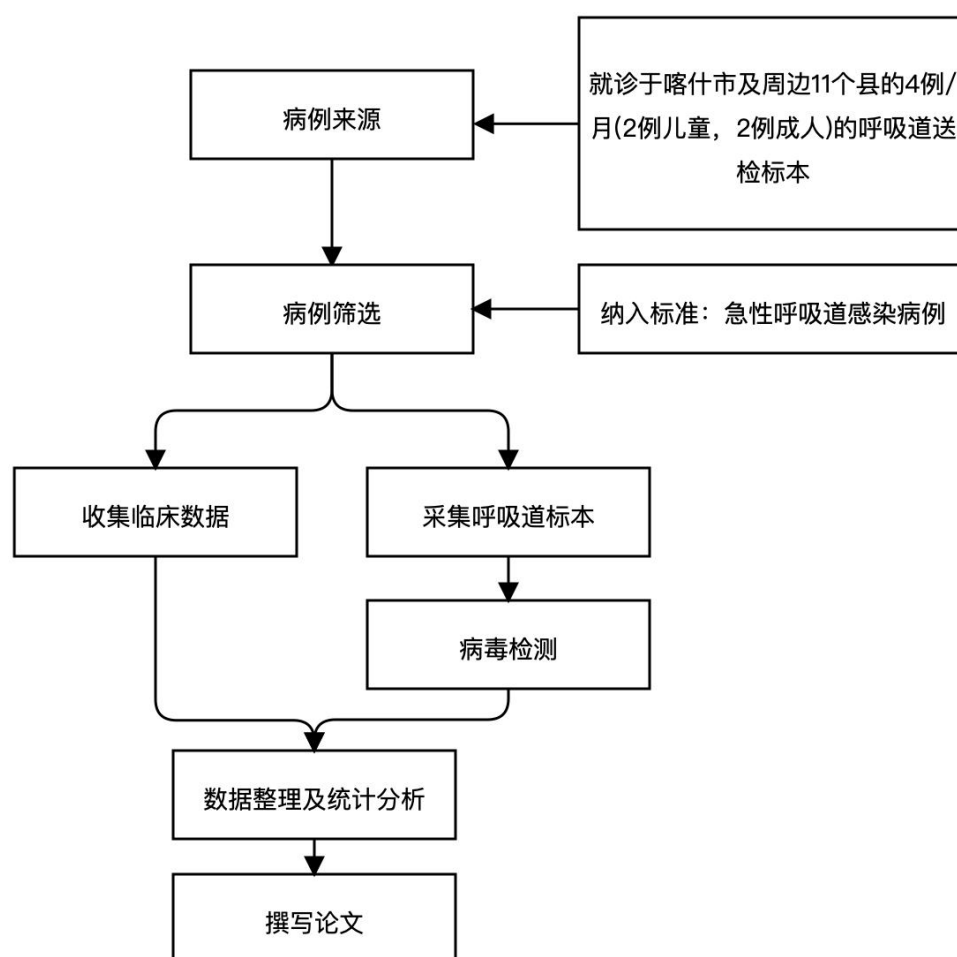


图 1 技术路线图

Figure 1 Technology roadmap

## 第三章 结果

### 1 流行病学特征分析

#### 1.1 纳入病例的基本情况

##### 1.1.1 纳入病例来源

自 2019 年 11 月起至 2020 年 10 月, 本研究共纳入急性呼吸道感染患者 1873 例, 均经过 6 种病毒核酸检测, 其中喀什市纳入 806 例(占 43.03%), 泽普县 49 例(占 2.62%)、岳普湖县 84 例(占 4.48%)、疏附县 164 例(占 8.76%)、疏勒县 112 例(占 5.98%)、英吉沙县 97 例(占 5.18%)、莎车县 124 例(占 6.62%)、麦盖提县 48 例(占 2.56%)、巴楚县 81 例(占 4.32%)、叶城县 90 例(占 4.81%)、伽师县 155 例(占 8.28%)、塔什库尔干县 63 例(占 3.36%)详见图 2。

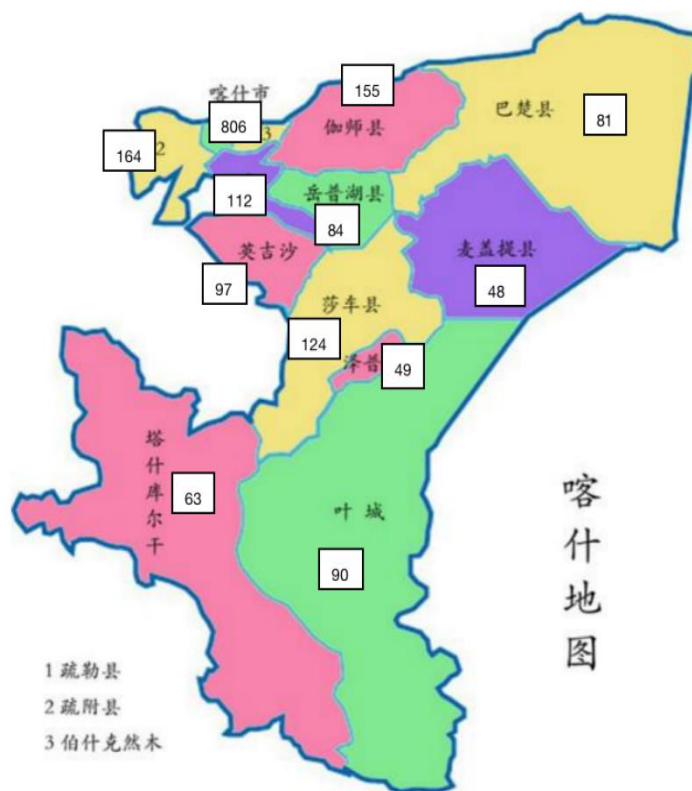


图 2 病例来源分布情况

Figure 2 Source and distribution of cases

##### 1.1.2 纳入病例人口学特征

本研究共纳入急性呼吸道感染患者 1873 例, 其中成人 463 例, 中位年龄 46 岁, 儿童 1410 例, 中位年龄 3 岁。成人中男性 252 例, 女性 211 例, 儿童中男性 814 例, 女性 596 例, 各地区男女构成无性别差异( $\chi^2=16.081$ ,  $P=0.138>0.05$ ;  $\chi^2=12.539$ ,  $P=0.325>0.05$ ), 详见表 5, 表 6。

表 5 纳入的成人病例特征(n,%)

Table 5 Characteristics of adult cases(n,%)

	男性(%)	女性(%)	$\chi^2$	<i>P</i>
喀什市(150 例)	80	70	16.081	0.138
泽普县(24 例)	14	10		
岳普湖县(24 例)	10	14		
疏附县(68 例)	27	41		
疏勒县(24 例)	17	7		
英吉沙县(25 例)	15	10		
莎车县(24 例)	16	8		
麦盖提县(24 例)	17	7		
巴楚县(27 例)	13	14		
叶城县(24 例)	13	11		
伽师县(25 例)	15	10		
塔什库尔干县(24 例)	15	9		
合计(463 例)	252	211		

表 6 纳入的儿童病例特征(n,%)

Table 6 Characteristics of child cases(n,%)

	男性(%)	女性(%)	$\chi^2$	<i>P</i>
喀什市(656 例)	379	277	12.539	0.325
泽普县(25 例)	16	9		
岳普湖县(60 例)	37	23		
疏附县(96 例)	52	44		
疏勒县(88 例)	53	35		
英吉沙县(72 例)	45	27		
莎车县(100 例)	62	38		
麦盖提县(24 例)	9	15		
巴楚县(54 例)	31	23		
叶城县(66 例)	44	22		
伽师县(130 例)	65	65		
塔什库尔干县(39 例)	21	18		
合计(1410 例)	814	596		

## 1.2 病毒感染检出情况

### 1.2.1 总体检出情况

纳入的 1873 例 ARI 病例中,有 452 例(24.13%)患者至少检出一种呼吸道病毒,其中男性患者 1066 例,检出 259 例(24.30%),女性患者 807 例,检出 193 例(23.92%),男女患者检出率无显著性差异( $\chi^2=0.003$ ,  $P=0.954>0.05$ )。由图 3 可知,病毒检出率由高到低依次是:甲型流感病毒(8.38%, 157 例),呼吸道合胞病毒(7.85%, 147 例),肠道病

毒(4.97%, 93 例), 呼吸道腺病毒(3.90%, 73 例)、副流感病毒(1.44%, 27 例)、乙型流感病毒(0.48%, 9 例)。单一病毒阳性患者 398 例(21.25%), 两种病毒阳性病例 54 例(2.88%), 最常见的为 Flu A 和 RSV 混合感染(3.10%, 14 例), 无三种及三种以上病毒混合感染, 见图 4。

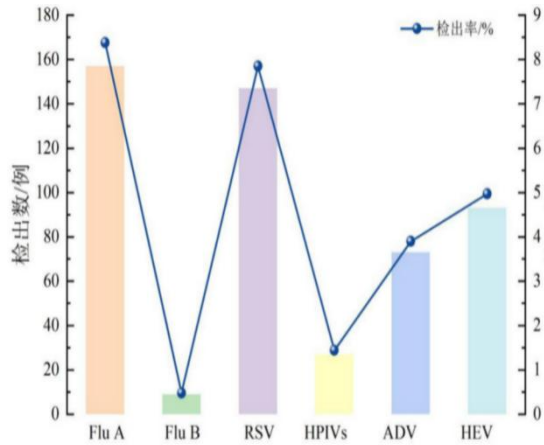


图 3 病毒总体检出情况

Figure 3 Overall detection of viruses

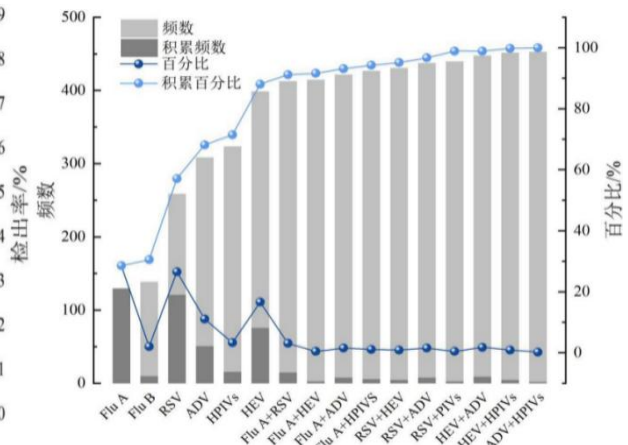


图 4 病毒感染累积频数图

Figure 4 Cumulative frequency of virus

### 1.2.2 不同年龄检出情况

按年龄分组: 年龄 $\geq 14$ 为成人,  $< 14$ 为儿童, 成人分为 2 组: 中青年组( $< 60$ 岁)和老年组( $\geq 60$ 岁); 儿童分为 4 组: 婴儿期( $< 1$ 岁)、幼儿期( $1 \leq$ 年龄 $< 3$ 岁)、学龄前期( $3 \leq$ 年龄 $< 7$ 岁)以及学龄期( $\geq 7$ 岁)。

不同年龄病毒检出情况不同。儿童中病毒总体检出率(26.88%)高于成人(15.77%), 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ), 见表 7。成人中不同年龄病毒检出率无明显差异( $P > 0.05$ ), 见表 8。儿童中幼儿期病毒总体检出率最高(34.48%), 学龄期最低(11.33%); Flu A 在学龄前期检出率最高(13.45%), 婴儿期检出率最低(3.49%); RSV 在婴儿期检出率最高(19.30%), 学龄期检出率最低(1.42%); HEV 在幼儿期检出率最高(9.69%), 学龄期检出率最低(2.27%), 且差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ); 而 HPIVs、ADV 检出率在不同年龄差异不明显, Flu B 因病例数太少未能进行统计学分析, 见表 9。

表 7 成人和儿童呼吸道病毒检出情况(n,%)

Table 7 Detection rate of respiratory viruses in adults and children(n,%)

年龄	合计	Flu A	Flu B	RSV	HPIVs	ADV	HEV
成人	73	42	4	13	5	7	8
(n=463)	(15.77)	(9.07)	(0.86)	(2.81)	(1.08)	(1.51)	(1.73)
儿童	379	115	5	134	22	66	85
(n=1410)	(26.88)	(8.16)	(0.35)	(9.50)	(1.56)	(4.68)	(6.03)
$\chi^2$	23.510	0.380	0.976	21.606	0.566	9.345	13.661
$P$	$< 0.001^*$	0.538	0.323	$< 0.001^*$	0.452	0.002	$< 0.001^*$

注: \*表示  $P < 0.05$

表 8 成人中不同年龄分组病毒检出情况(n,%)

Table 8 Virus detection rate in each age group in adults(n,%)

年龄组	总阳性数	Flu A	Flu B	RSV	HPIVs	ADV	HEV
中青年 (n=296)	48 (16.22)	23 (7.77)	3 (1.01)	6 (2.03)	4 (1.35)	5 (1.67)	7 (2.36)
老年 (n=167)	31 (16.22)	20 (11.98)	1 (0.60)	7 (4.19)	1 (0.60)	2 (1.20)	0
$\chi^2$	0.415	2.242	0.000	1.126	0.081	0.000	2.579
<i>P</i>	0.519	0.134	1.000 <sup>△</sup>	0.289 <sup>△</sup>	0.776 <sup>△</sup>	0.984 <sup>△</sup>	0.108 <sup>△</sup>

注：\*表示  $P < 0.05$ ，△表示采用校正的卡方检验。

表 9 儿童中不同年龄分组病毒检出情况(n,%)

Table 9 Virus detection rate in each age group in children(n,%)

年龄	总阳性数	Flu A	Flu B	RSV	HPIVs	ADV	HEV
婴儿期 (n=373)	121 (32.44)	13 (3.49)	0	72 (19.30)	11 (2.95)	20 (5.36)	18 (4.83)
幼儿期 (n=290)	100 (34.48)	30 (10.34)	1 (0.34)	30 (10.34)	4 (1.38)	18 (6.21)	28 (9.66)
学龄前期 (n=394)	118 (29.95)	53 (13.45)	4 (1.02)	27 (6.85)	4 (1.02)	19 (4.82)	31 (7.87)
学龄期 (n=353)	40 (11.33)	19 (5.38)	0	5 (1.42)	3 (0.85)	9 (2.55)	8 (2.27)
$\chi^2$	59.70	31.094	-	71.949	6.668	5.513	18.859
<i>P</i>	<0.001*	<0.001*	-	<0.001*	0.083	0.138	<0.001*

注：\*表示  $P < 0.05$ 。

### 1.2.3 不同性别检出情况

由表 5 可知,在 1873 例 ARI 病例中,各地区男女患者构成无显著性差异 ( $P > 0.05$ ),我们进一步分析了在不同年龄分组中各类急性呼吸道感染常见病原体检出率与性别的相互关系(见表 10)。

病毒检出情况不存在性别差异 ( $P > 0.05$ )。ARI 成人病例共 463 名,男性 252 名,女性 211 名,病毒检出率与性别无关 ( $P > 0.05$ )。男性中,Flu A 在阳性病例中的占比 8.33%(21/252),女性中,阳性病例中的占比 9.95%(21/211)。RSV 在男性阳性病例中的检出率为 1.98%(5/252),在女性阳性病例中的检出率为 3.79%(8/211)。HPIVs 在男性阳性病例中的检出率为 1.19%(3/252),在女性阳性病例中的占比为 0.95%(2/211)。ADV 在男性阳性病例中的检出率为 1.59%(4/252),在女性阳性病例中占比为 1.42%(3/211)。HEV 在男性阳性病例中的检出率为 2.78%(7/252),在女性阳性病例中占比为 0.47%(1/211)。Flu B 在男性中占比为 1.19%(3/252),在女性占比为 0.47%(1/211)。

ARI 儿童病例共 1410 名, 男童 814 名, 女童 596 名, 病毒检出率在性别分布上无统计学意义 ( $P>0.05$ )。Flu A 在男童中检出率为 7.98%(65/814), 在女童检出率为 8.39%(50/596)。Flu B 在男童中检出率为 0.12%(1/814), 在女童中检出率为 0.67%(4/596)。RSV 在男童中检出率为 8.85%(72/814), 在女童中检出率为 10.40%(62/596)。HPIVs 在男童中检出率为 1.97%(16/814), 在女童中检出率为 0.17%(6/596)。ADV 在男童中检出率为 4.91%(40/814), 在女童中检出率为 4.36%(26/596)。HEV 在男童中检出率为 6.51%(53/814), 在女童中检出率为 5.37%(32/596), 儿童中各病毒检出率在男女间均无统计学差异 ( $P>0.05$ )。

表 10 不同性别分组各病毒检出情况(n,%)

Table 10 Virus detection rate in different gender(n,%)

病毒类型	成人(n=463)				儿童(n=1410)			
	男性 (n=252)	女性 (n=211)	$\chi^2$	$P$	男童 (n=814)	女童 (n=596)	$\chi^2$	$P$
Flu A	21 (8.33)	21 (9.95)	0.365	0.546	65 (7.98)	50 (8.39)	0.075	0.784
Flu B	3 (1.19)	1 (0.47)	0.106	0.745 $\Delta$	1 (0.12)	4 (0.67)	1.581	0.209 $\Delta$
RSV	5 (1.98)	8 (3.79)	1.375	0.241	72 (8.85)	62 (10.40)	0.970	0.325
HPIVs	3 (1.19)	2 (0.95)	0.000	1.000 $\Delta$	16 (1.97)	6 (0.17)	0.060	0.151
ADV	4 (1.59)	3 (1.42)	0.000	1.000 $\Delta$	40 (4.91)	26 (4.36)	0.235	0.628
HEV	7 (2.78)	1 (0.47)	2.361	0.124	53 (6.51)	32 (5.37)	0.792	0.373
总计	40 (17.46)	33 (15.64)	0.005	0.945	219 (26.90)	160 (26.85)	0.001	0.980

注: \*表示  $P<0.05$ ,  $\Delta$ 表示采用校正的卡方检验。

#### 1.2.4 不同季节检出情况

一年分为四季: 春季:3月-5月, 夏季:6月-8月, 秋季:9月-11月, 冬季:12月-2月。分别对成人及儿童中不同季节病毒感染情况进行统计分析, 发现大部分病毒感染呈现一定的季节性, 见图 5。

成人中(见表 11), Flu A 感染高峰季发生在冬季, 检出率为 17.32%(40/231)。Flu B 只在冬季检出, 检出率为 1.73%(4/231), 其余三季均未见检出。RSV 感染也集中在冬季, 检出率为 4.76%(11/231)。HPIVs 和 ADV 只在冬季检出, 但因检出率太低无法进行统计学分析。HEV 全年均可检出, 并不呈现明显的季节性。

儿童中(见表 12, Flu A 只在冬季检出, 检出率分别 20.32%(115/566), 其余季节未见检出。RSV 只在春季和冬季检出, 感染高峰季发生在冬季, 检出率为 22.79%(129/566)。

HPIVs 只在冬季和夏季检出，感染高峰季发生在冬季，检出率为 3.71%(21/566)。ADV 全年均可检出，且并不呈现明显的季节性。HEV 全年均可检出，感染高峰季发生在夏季，检出率为 13.50(37/274)。Flu B 因检出率太低无法进行组间比较。

表 11 成人中不同季节病毒检出情况(n,%)

Table 11 Virus detection rate in adults in each season(n,%)

病毒类型	春季 (n=131)	夏季 (n=55)	秋季 (n=46)	冬季 (n=231)	$\chi^2$	<i>P</i>	高峰季
Flu A	1 (0.76)	0	1 (2.17)	40 (17.32)	38.139	<0.001*	冬季
Flu B	0	0	0	4 (1.73)	-	-	-
RSV	1 (0.76)	0	1 (2.17)	11 (4.76)	6.895	0.075	冬季
HPIVs	0	0	0	5 (2.16)	-	-	-
ADV	0	0	0	7 (3.03)	-	-	-
HEV	2 (1.53)	2 (3.64)	1 (2.17)	2 (0.87)	2.450	0.484	-

注：\*表示  $P < 0.05$ 。

表 12 儿童中不同季节病毒检出情况(n,%)

Table 12 Virus detection rate in childrens in each season(n,%)

病毒类型	春季 (n=375)	夏季 (n=274)	秋季 (n=195)	冬季 (n=566)	$\chi^2$	<i>P</i>	高峰季
Flu A	0	0	0	115 (20.32)	-	-	-
Flu B	0	0	0	5 (0.88)	-	-	-
RSV	5 (1.33)	0	0	129 (22.79)	85.044	<0.001*	冬季
HPIVs	0	1 (0.36)	0	21 (3.71)	8.101	0.004*	冬季
ADV	19 (5.07)	8 (2.92)	5 (2.56)	34 (6.01)	6.219	0.101	-
HEV	21 (5.60)	37 (13.50)	4 (2.05)	23 (4.06)	36.451	<0.001*	夏季

注：\*表示  $P < 0.05$ 。

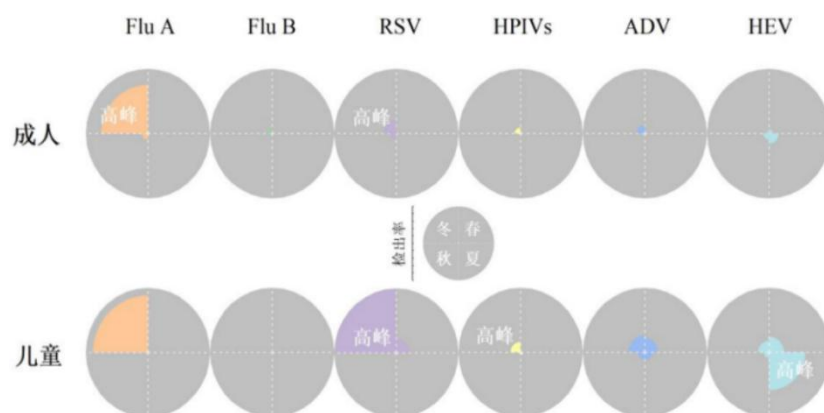


图 5 成人和儿童不同季节各病毒检出分布

Figure 5 Virus detection rate in adults and childrens between different seasons

## 1.2.5 不同地区检出情况

在喀什地区各县市中，各县市检出率最高的三种病毒分别为喀什市：Flu A(9.93%)>RSV(9.80%)>HEV(6.08%)，泽普县：HEV(22.45%)>RSV(12.24%)>Flu A(8.16%)：RSV((10.71%)>HEV(7.14%)>ADV/HPIVs(5.95%)，疏附县：Flu A/RSV(7.32%)>HEV(4.88%)>ADV(3.05%)，疏勒县：Flu A(7.14%)>RSV(6.25%)>HEV(5.36%)，英吉沙县：Flu A(10.31%)>RSV(4.12%)>ADV(3.09%)，莎车县：Flu A(9.68%)>ADV(6.45%)>RSV(3.23%)，巴楚县：RSV(8.64%)>Flu A(4.94%)>ADV(3.70%)，叶城县：Flu A(7.78%)>HEV(4.44%)>ADV(1.11%)，伽师县：Flu A(6.45%)>HEV/ADV(4.52%)>RSV(2.58%)，塔县：RSV(22.22%)>HEV(7.94%)>ADV(6.35%)，详见表 13。

表 13 不同县市各病毒检出情况 (n, %)

Table 13 Virus detection rate in each countie(n,%)

病毒类型	喀什市 (n=806)	泽普县 (n=49)	岳普湖县 (n=84)	疏附县 (n=164)	疏勒县 (n=112)	英吉沙县 (n=97)	莎车县 (n=124)	麦盖提县 (n=48)	巴楚县 (n=81)	叶城县 (n=90)	伽师县 (n=155)	塔县 (n=63)
Flu A	80 (9.93)	4 (8.16)	3 (3.57)	12 (7.32)	8 (7.14)	10 (10.31)	12 (9.68)	4 (8.33)	4 (4.94)	7 (7.78)	10 (6.45)	3 (4.76)
Flu B	4 (0.50)	0	1 (1.19)	0	1 (0.89)	0	0	1 (2.08)	0	1 (1.11)	0	1 (1.59)
RSV	79 (9.80)	6 (12.24)	9 (10.71)	12 (7.32)	7 (6.25)	4 (4.12)	4 (3.23)	1 (2.08)	7 (8.64)	0	4 (2.58)	14 (22.22)
HPIVs	12 (1.49)	1 (2.04)	5 (5.95)	1 (0.61)	2 (1.79)	0	2 (1.61)	0	1 (1.23)	0	0	3 (4.76)
ADV	31 (3.85)	2 (4.08)	5 (5.95)	5 (3.05)	3 (2.68)	3 (3.09)	8 (6.45)	1 (2.08)	3 (3.70)	1 (1.11)	7 (4.52)	4 (6.35)
HEV	49 (6.08)	1 (22.45)	6 (7.14)	8 (4.88)	6 (5.36)	2 (2.06)	3 (2.42)	1 (2.08)	1 (1.23)	4 (4.44)	7 (4.52)	5 (7.94)
总阳性数	255 (31.64)	24 (48.98)	29 (34.52)	38 (23.17)	27 (24.11)	19 (19.59)	29 (23.39)	8 (16.67)	28 (34.57)	13 (14.44)	28 (18.06)	30 (47.62)

### 1.2.6 不同民族检出情况

在 1873 例 ARI 病例中, 汉族 400 人, 占 21.36%, 维吾尔族 1419 人, 占 75.76%, 塔吉克族 54 人, 占 2.88%。维吾尔族中呼吸道病毒检出率由高到低依次为 Flu A(9.02%) > RSV(7.33%) > HEV(5.15%) > ADV(4.09%) > HPIVs(1.55%) > Flu B(0.21%), 汉族中呼吸道病毒检出率由高到低依次为 RSV(7.50%) > FluA(6.50%) > HEV(4.00%) > ADV(3.25%) > Flu B(1.25%) > HPIVs(0.50%), 塔吉克族病毒检测例数仅 54 例, 其呼吸道病毒检出率由高到低依次为 RSV(24.07%) > FluA/ADV/HPIVs(5.56%) > HEV/Flu B(1.85%), 详见表 14。

表 14 不同民族各病毒检出情况 (n, %)

Table 14 Virus detection rate in each nation(n,%)

病毒类型	汉族(n=400)		维吾尔族(n=1419)		塔吉克族(n=54)	
	阳性数(例)	阳性率(%)	阳性数(例)	阳性率(%)	阳性数(例)	阳性率(%)
Flu A	26	6.50	128	9.02	3	5.56
Flu B	5	1.25	3	0.21	1	1.85
RSV	30	7.50	104	7.33	13	24.07
HPIVs	2	0.50	22	1.55	3	5.56
ADV	13	3.25	58	4.09	3	5.56
HEV	16	4.00	73	5.15	4	1.85
总计	84	41.00	344	24.24	24	44.44

### 1.3 阳性病例的基本情况

#### 1.3.1 阳性病例的基本特征

本研究中任一病毒阳性 452 例, 单一病毒阳性 404 例, 两种病毒阳性 48 例。所有阳性病例患者中, 儿童 379 例, 中位年龄为 2 岁, 成人 73 例, 中位年龄为 50 岁。452 例阳性病例中, 男性占 57.30%(259/452), 女性占 42.22%(193/452), 男、女性中所占检出率最高的病原体均为 Flu A(33.20%、36.79%), 例详见表 15。

表 15 阳性病例基本特征 (n, %)

Table 15 Virus detection rate in each nation(n,%)

分组	总阳性 (n=452)	FluA (n=157)	FluB (n=9)	RSV (n=147)	ADV (n=73)	HPIVs (n=27)	HEV (n=93)	
性别	男	259 (57.30)	86 (33.20)	4 (1.54)	77 (29.73)	44 (16.99)	19 (7.34)	60 (23.17)
	女	193 (42.22)	71 (36.79)	5 (2.59)	70 (36.27)	29 (15.03)	8 (4.14)	33 (17.10)
年龄 中位数	成人 [M(IQR),岁]	50.00 (24.00-70.00)	58.50 (25.00-73.25)	35.00 (30.00-61.75)	61.00 (27.00-67.00)	36 (14.00-61.00)	14.00 (14.00-58.50)	25.00 (14.00-39.00)
	儿童 [M(IQR),月]	24.00 (8.00-48.00)	36.00 (12.00-60.00)	36.00 (30.00-60.00)	11.00 (4.75-24.00)	18.00 (10.00-48.00)	11.00 (7.75-51.00)	24.00 (12.00-60.00)

### 1.3.2 不同病毒阳性与入院首次实验室检查的关系

本研究 452 例病毒检查阳性病例中，儿童 379 例，成人 73 例病例较少，此次只对儿童病例进行分析，不同病毒阳性病例其实验室检查水平不同。不同病毒阳性 WBC 计数水平有差异，其中 HEV 阳性病例 WBC 计数水平最高，为  $11.68(7.07) \times 10^9/L$ ；NE% 在 Flu B 阳性病例中水平最高，为 68.70(41.20)%；HPIVs 阳性病例 LY% 水平最高，为  $50.25(42.33) \times 10^9/L$ ；ADV 阳性病例 CRP 水平最高，为 11.69(30.36)mg/L，且上述差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )，详见表 16。

表 16 病毒感染与入院首次实验室检查的关系

Table 16 The relationship between viral infection and the first laboratory examination after admission

外周血检查	Flu A (n=115)	Flu B (n=5)	RSV (n=134)	ADV (n=66)	HPIVs (n=22)	HEV (n=85)	H	P
WBC 计数 ( $\times 10^9/L$ )	8.85 (6.65)	8.98 (4.70)	10.24 (6.17)	10.85 (6.86)	9.57 (4.83)	11.68 (7.07)	20.900	<0.001*
NE%	62.6 (33.20)	68.70 (41.20)	44.50 (31.70)	53.90 (21.80)	39.00 (47.78)	61.30 (30.25)	38.188	<0.001*
LY%	28.60 (26.60)	22.20 (40.80)	45.30 (27.30)	36.40 (21.65)	50.25 (42.33)	29.00 (25.25)	45.985	<0.001*
CRP (mg/L)	6.72 (20.21)	6.00 (4.11)	3.61 (16.12)	11.69 (30.36)	0.50 (3.68)	5.13 (22.18)	17.084	0.004*
PCT (ng/L)	0.16 (0.43)	0.09 (0.35)	0.12 (0.23)	0.11 (0.24)	0.10 (0.67)	0.11 (0.21)	12.962	0.024
ESR (mm/L)	16.00 (21.50)	28.00 (9.00)	18.00 (21.75)	19.00 (26.00)	13.00 (47.00)	11.00 (13.00)	8.632	0.125

注：\*表示  $P < 0.05$ 。

## 1.4 急性呼吸道感染病毒病原谱

### 1.4.1 急性呼吸道感染不同年龄病毒病原谱构成

按上述所述年龄分组情况将 452 例阳性病按年龄分组。在所有阳性病例中，不同年龄分组阳性病例病原构成不同。成人组中，病毒检出率最高的为青年组(43.84%)，其次为老年组(39.73%)，最低的为中年组(16.44%)，不同年龄组中病原阳性构成均以 Flu A 为主，其中 Flu B 和 HEV 均只在青年组(7/16、7/32)和老年组(1/29、1/29)中检出，中年组未见检出。儿童组中任意病原阳性最高的为婴儿期(31.93%)，最低的为学龄期(10.55%)。幼儿期、学龄前期和学龄期病原阳性构成均以 Flu A 为主，分别为 30.00%、44.92%和 47.5%，而婴儿期病原阳性构成均以 RSV 为主，为 59.50%，其中 Flu B 在学龄前期检出率最高(3.39%)，在婴儿期和学龄期均未见检出，见图 6。

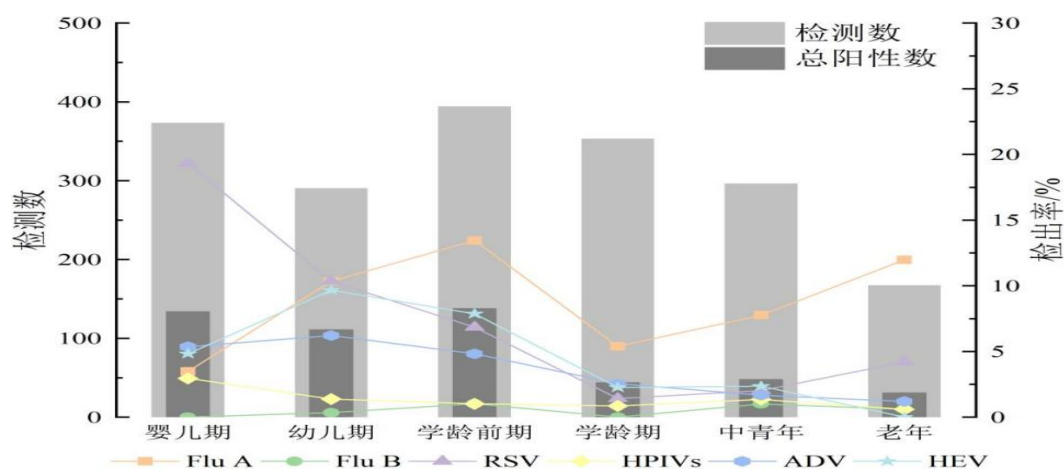


图 6 不同年龄病原谱构成

Figure 6 Viral pathogen spectrum at each age

#### 1.4.2 急性呼吸道感染不同季节病原谱构成

图 7 显示，喀什地区 ARI 病例中不同季节病毒病原谱构成不同。在成人和儿童中，夏季病原阳性构成均以 HEV 为主，冬季则以 Flu A 为主。不同的是，在儿童中，春季最常见的为 HEV 和 ADV，秋季最常见的为 ADV，而在成人中，春季最常见的为 HEV，秋季最常见的为 HEV 和 Flu A。

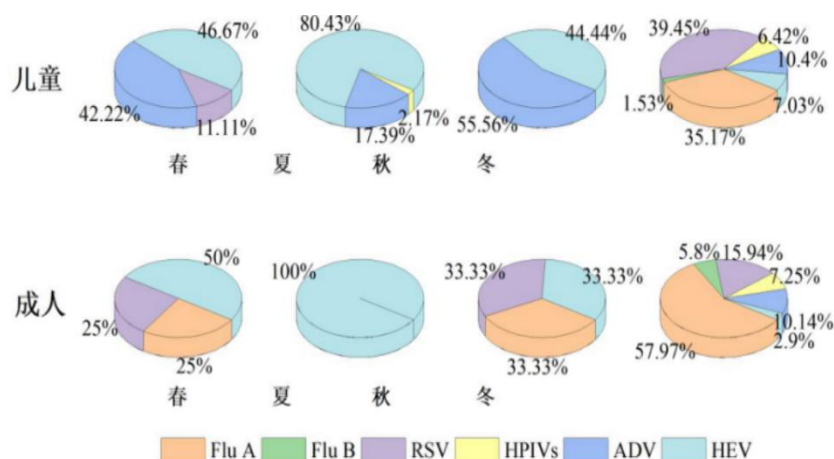


图 7 不同季节病原谱构成

Figure 7 Viral pathogen spectrum at each aseason

#### 1.4.3 急性呼吸道感染不同地区病原谱构成

儿童中共检出 379 例阳性病例，其中喀什市共检出 255 例，病原阳性构成最高的为 Flu A(31.37%)，其次为 RSV(30.98%)，最低的为 Flu B(1.57%)；泽普县共检出 24 例，病原阳性构成最高的为 HEV(11/24)，其次为 RSV(1/4)，Flu B 未见检出；岳普湖县共检出 29 例，病原阳性构成最高的为 RSV(9/29)，其次为 HEV(6/29)，最低的为 Flu B(1/29)；疏附县共检出 38 例，病原阳性构成最高的为 Flu A/RSV(6/19)，其次为 HEV(4/19)，Flu B 未检出；疏勒县共检出 27 例，病原阳性构成最高的为 Flu A(8/27)，其次为 RSV(7/27)，最低的为 Flu B(1/27)；英吉沙县共检出 19 例，病原阳性构成最高的为 Flu A(10/19)，其

次为RSV(4/19), Flu B未检出; 莎车县共检出29例, 病原阳性构成最高的为Flu A(12/29), 其次为ADV(8/29), Flu B未检出; 麦盖提县共检出8例, 病原阳性构成最高的为Flu A(1/2), HPIVs未检出; 巴楚县共检出28例, 病原阳性构成最高的为RSV(7/28), 其次为Flu A(4/28), Flu B未检出; 叶城县共检出13例, 病原阳性构成最高的为Flu A(7/13), 其次为HEV(4/13), HPIVs和RSV未检出; 伽师县共检出28例, 病原阳性构成最高的为Flu A(5/14), 其次为ADV/HEV(1/4), HPIVs和Flu B未检出; 塔县共检出30例, 病原阳性构成最高的为RSV(7/15), 其次为HEV(1/6), 最低的为Flu B(1/30)。可见喀什地区大部分县病原阳性构成最高的均为Flu A, 而岳普湖县、巴楚县病原阳性构成最高的均为RSV, 泽普县病原阳性构成最高的为HEV。

成人中共检出73例阳性病例, 其中喀什市共检出27例, 病原阳性构成最高的为Flu A(18/27), 其次为RSV(4/27), 最低的为Flu B/HPIVs(1/27); 泽普县共检出3例, Flu A、RSV、HEV、HPIVs各检出1例, Flu B、ADV未检出; 岳普湖县共检出6例, 病原阳性构成最高的为HPIVs/HEV(1/3), Flu A、Flu B未检出; 疏附县共检出11例, 病原阳性构成最高的为Flu A(7/11), Flu B、ADV、HEV均未检出; 疏勒县共检出4例, 病原阳性构成最高的为Flu A(3/4), Flu B、RSV、ADV均未检出; 英吉沙县共检出6例, 病原阳性构成最高的为Flu A(5/6), RSV检出1例, 其余病原均未检出; 莎车县共检出Flu A1例, 其余病原均未检出; 麦盖提县共检出3例, Flu A、Flu B、RSV各检出1例, 其余病原均未检出; 巴楚县共检出Flu A1例, 其余病原均未检出; 叶城县共检出4例, 病原阳性构成最高的为Flu A(1/4), RSV、HPIVs未检出; 伽师县共检出4例, 病原阳性构成最高的为Flu A(3/4), RSV、HEV未检出; 塔县共检出3例, Flu B、RSV、HEV、ADV各检出1例, 其余病原未检出。可见大部分地区病原阳性构成均以为Flu A为主。

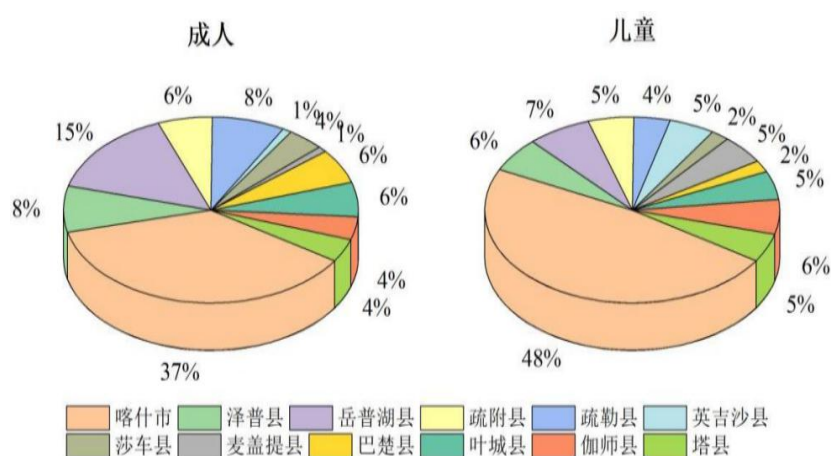


图8 不同季节病原谱构成

Figure 8 Source of positive cases

## 2 重症肺炎患儿危险因素分析

### 2.1 肺炎患儿的人口学特征

本研究共纳入 1873 例 ARI 病例，其中肺炎组 935 例，非肺炎组 838 例。肺炎组中儿童 604 例，成人 331 例，儿童中轻症肺炎 497 例，重症肺炎 107，成人中轻症肺炎 260 例，重症肺炎 31 例，儿童中重症肺炎病例所占比例明显高于成人，且差异有统计学意义( $\chi^2=11.849$ ,  $P=0.001<0.05$ )。因成人肺炎中重症病例相对较少，此次研究只儿童重症肺炎病例进行分析。

本研究纳入的 497 例轻症肺炎患儿中，男性 294 例，女性 203 例，重症肺炎患儿 107 例，男性 63 例，女性 44 例。重症组和轻症肺炎年龄中位数分别是 10 月和 10 岁，两组患者在婴儿期、幼儿期、学龄前期和学龄期检出率分别为 52.33%和 37.22%、17.76%和 20.52%、19.63%和 26.36%、10.28%和 15.90%，见图 9。

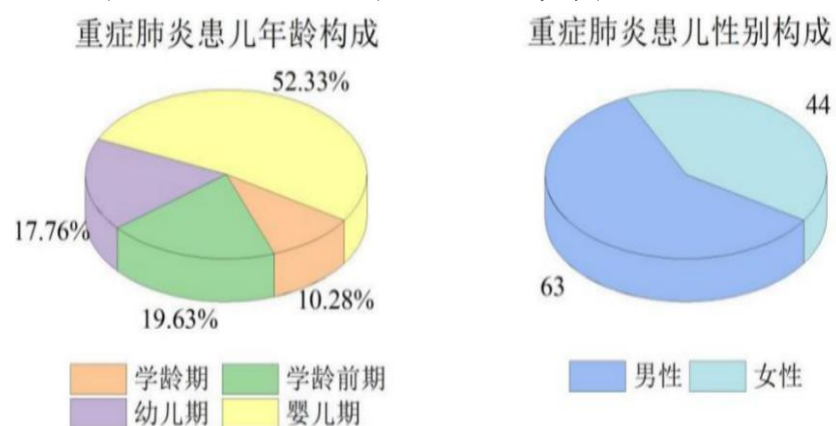


图 9 重症肺炎患儿性别和年龄构成 (%)

Figure 9 Age and sex composition of children with severe pneumonia (%)

## 2.2 重症肺炎的单因素分析

由表 17 所示，重症患者年龄明显小于轻症患者。重症组中存在先天性心脏病 (36.45%) 的比例明显高于轻症组，但贫血、营养不良、哮喘在两组中无明显差异。重症组 WBC 计数、NE%、LY% 和 PCT 均较轻症组为高，且差异有统计学意义，而 ESR 水平和 CRP>8mg/L 的病例数在两组间无显著差异。两组病例均进行呼吸道病毒核酸检测，结果提示，任一病原阳性在两组中所占检出率均无明显差异。

表 17 重症肺炎与轻症肺炎患者一般信息

Table 17 General information of patients with severe and mild pneumonia

		轻症组	重症组	Z/ $\chi^2$	P
性别	男	294(59.15)	63(58.88)	0.003	0.959
	女	203(40.85)	44(41.12)		
年龄	婴儿期	185 (37.22)	56(52.33)	8.386	0.004*
	幼儿期	102 (20.52)	9 (17.76)	8.611	0.003*
	学龄前期	131 (26.36)	21(19.63)	2.119	0.146
	学龄期	79 (15.90)	11(10.28)	2.189	0.139
民族	维吾尔族	393(79.07)	100(93.46)	17.019	<0.001*
	汉族	104(20.93)	7(6.54)		
疾病	先天性心脏病	44(8.85)	39(36.45)	56.564	<0.001*
	贫血	23(4.63)	5(4.67)	0.000	1.000 $\Delta$
	营养不良	14(2.82)	6(5.61)	1.359	0.244 $\Delta$
	哮喘	23 (4.63)	7(6.54)	0.684	0.408
实验室检查	WBC 计数 ( $\times 10^9/L$ )	9.86 (7.68-13.75)	12.24 (8.75-17.52)	-3.474	<0.001*
	NE%	48.20 (33.35-64.10)	57.50 (40.00-72.00)	-3.540	<0.001*
	LY%	41.00 (27.20-55.60)	34.10 (19.40-48.40)	-3.090	0.002*
	PCT(ng/L)	0.103 (0.064-0.233)	0.139 (0.081-0.431)	-3.278	0.001*
	ESR(mm/h)	14.00 (7.00-26.50)	18.00 (7.00-33.00)	-1.160	0.246
	CRP>8mg/L	156(35.54)	403(43.56)	2.270	0.132
	Flu A(+)	58 (11.67)	10 (9.35)	0.476	0.490
	Flu B(+)	4 (0.80)	0	-	1.000 $\alpha$
	RSV(+)	90 (18.11)	27 (25.23)	2.862	0.091
	HPIVs(+)	13 (2.62)	5 (4.67)	0.675	0.411 $\Delta$
病毒种类	ADV(+)	31 (6.24)	7 (6.54)	0.014	0.906
	HEV(+)	41(8.25)	12(11.21)	0.967	0.325
	先天性心脏病	44(8.85)	39(36.45)	56.564	<0.001*
	贫血	23(4.63)	5(4.67)	0	1.000 $\Delta$
基础疾病	营养不良	14(2.82)	6(5.61)	1.359	0.244 $\Delta$
	哮喘	23 (4.63)	7(6.54)	0.684	0.408

注：\*表示  $P < 0.05$ ， $\alpha$  表示采用确切概率法， $\Delta$  表示校正的卡方检验。

### 2.3 重症肺炎的多因素 Logistic 回归分析

重症组和轻症组中有统计学差异的因素包括：民族，年龄、存在先心病、WBC 计数、NE%、LY%、PCT。纳入上述因素进行多因素 Logistic 回归分析，得出患儿发生重症肺炎的独立危险因素为：年龄，WBC、NE%、存在先心病。具体见表 18。

表 18 重症肺炎的危险因素 Logistic 分析

Table 18 Logistic analysis of risk factors of severe pneumonia

	B	SE	Wald	P	OR	95%CI(Lower-Upper)
年龄	0.817	0.298	7.484	0.006	2.263	1.261-4.062
WBC 计数	0.050	0.019	6.971	0.008	1.051	1.013-1.090
NE%	0.027	0.007	14.885	<0.001	1.027	1.013-1.041
存在先心病	1.633	0.303	29.018	<0.001	5.120	2.826-9.275

## 2.4 各指标的 ROC 曲线分析

按照曲线下面积(AUC)的大小预测各项观察指标的预测效能, 根据 ROC 曲线坐标可以看出(图 10), 是否存在先心病基础疾病、年龄是否<3 岁、WBC、NE%均有不错的诊断效能, 根据检验表可确定各数值变量预测指标截断值, 白细胞的截断值是  $14.595 \times 10^9/L$ , NE%的截断值是 60.55%, 进一步得到敏感度和特异度, 两个指标的敏感度依次为 0.430、0.490, 特异度依次是 0.762、0.698。最终以是否患有先心病基础疾病、年龄(是否年龄<3 岁)、WBC、NE%作为联合预测因子建立重症肺炎预测模型, AUC 为 0.741(95%CI:0.685-0.797), Youden 指数最大为 0.410, 敏感性为 53.00%, 特异性为 88.00%, 此模型对于重症肺炎的预测诊断有一定的临床意义。

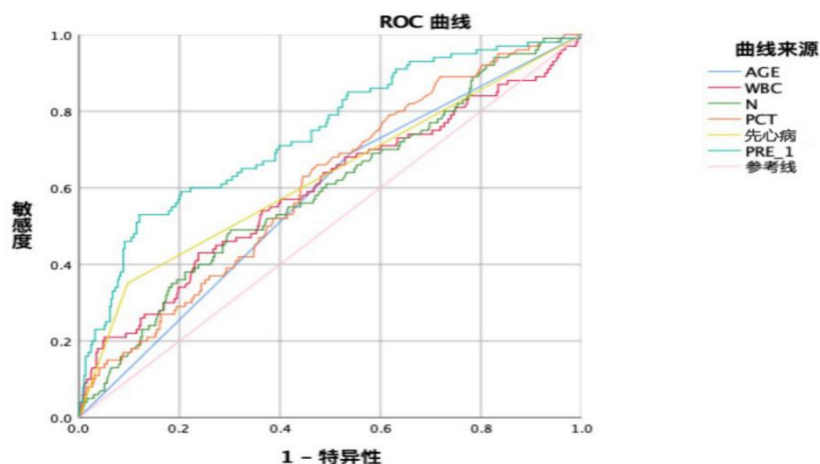


图 10 重症肺炎患儿危险因素 ROC 曲线

Figure 9 ROC curve of risk factors in children with severe pneumonia

表 19 危险因素的诊断价值

Table 19 Diagnostic value of risk factors

检验 变量	AUC	a	b	95%C (Lower-Upper)	敏感度	特异度
WBC 计数 ( $\times 10^9/L$ )	0.594	0.034	0.004	0.527-0.662	0.430	0.594
NE%	0.594	0.032	0.004	0.530-0.657	0.490	0.698
年龄是否 < 3 岁	0.575	0.032	0.021	0.513-0.637	-	-
是否存在先心病	0.627	0.034	0.000	0.560-0.694	-	-
联合预测因子 (PRE1)	0.741	0.029	0.000	0.685-0.797	0.530	0.880

## 讨论

### (Discussion)

急性呼吸道感染是世界公认的人类最常见的呼吸道疾病,近年来世界各地报道了多起公共卫生事件,已严重威胁人类健康,造成严重的社会负担<sup>[6]</sup>,急性呼吸道感染可发生在各个年龄层、全球各个国家和地区,其死亡病例主要发生在经济水平相对较低的发展中国家<sup>[3]</sup>,进一步降低居民健康水平及经济水平。急性呼吸道感染其致病病原体较多,80%以上<sup>[4]</sup>为病毒感染,目前为止,人们已经确认多种病毒可引起发热呼吸道感染,包括 Flu A、Flu B、RSV、HEV、ADV、HPIVs 等,但是各种病毒发病存在地区、季节、人群等差异,因此,了解本地区急性呼吸道感染病毒的流行特征对疾病的早期诊治、应对呼吸道病毒流行等方面有着极其重要的意义。

#### 1.1 病毒单一感染和混合感染情况

本研究共纳入喀什地区急性呼吸道感染患者 1873 例,病例来源覆盖整个喀什地区,调查时间持续一年,研究结果能反应喀什地区急性呼吸道感染常见病毒流行特点。本研究显示喀什地区病毒总体检出率为 24.13%,单一病毒感染最常见,有少数病例(2.88%)为两种病毒混合感染,主要为 Flu A 和 RSV 混合感染,且混合感染大部分(88.89%)发生在儿童,未发现三种及三种以上病毒同时检出。急性呼吸道感染中混合感染主要包括细菌合并病毒或支原体、病毒合并病毒或支原体等,最多见的是病毒和细菌混合感染<sup>[22]</sup>,支气管粘膜上皮细胞是病毒感染人体后最常破坏的细胞,从而破坏呼吸道粘膜防御屏障,尤其是儿童,气道尚未发育完善,从而给其他病原体,尤其是细菌侵入创造条件,另外细菌感染后会影响到气道上皮微生态紊乱,从而为病毒感染创造条件。目前关于细菌合并流感病毒混合感染的相关研究较广泛而深入<sup>[23, 24]</sup>,研究表明,患者年龄越小,发生混合感染的比例越高,且病情更为严重;而目前关于病毒混合感染后对病情的影响作用无一致说法,Niveen M Gad 等以及王丽等<sup>[25, 26]</sup>的研究提示病毒混合感染并不影响疾病的发展,Arruda Eurico 等以及李慧敏等<sup>[27, 28]</sup>的研究则表明混合感染使病情加重;Moriyama Miyu 等<sup>[29]</sup>则认为混合感染并不一定会比单一感染更严重。本研究中进行了呼吸道感染相关病毒检测,混合感染检出率为 2.88%,与葛小丽等<sup>[30]</sup>的研究结果类似,最常见的为 Flu A 混合 RSV 感染,但 Niveen M Gad、Thongpan Ilada 等<sup>[25, 31]</sup>等的研究显示病毒混合感染以 RSV 合并 hMPV 或 RSV 合并 HRV 混合感染,这些研究表明,病毒混合感染以 RSV 合并其他病毒混合感染最常见,但 RSV 感染后能否能促进另一种病原的侵入仍有待研究。

#### 1.2 不同年龄及地区病毒检出率不同

在不同年龄中,病毒核酸检测阳性的总体检出率和病原构成是不同的。随着年龄增长,病毒检出率逐渐下降<sup>[32]</sup>,可能因为呼吸道系统逐渐发育完善,同时抵抗病原感染的能力增强<sup>[33]</sup>,所以以往关于急性呼吸道感染的相关研究中,儿童的关注度高于成人,

近年来,越来越多的学者开始关注成人急性呼吸道感染相关研究。本研究中成人的总体检出率为 15.75%, 低于儿童的总体检出率 26.88%, 符合杨厚宇、田保国等<sup>[34, 35]</sup>进行的相关调查结果, 说明儿童是易感人群。成人中病原检出率排名前三的依次是 Flu A(9.07%) > RSV(2.81%) > HEV(1.73%), 且病毒总体检出率以及各病毒单独检出率在中青年组和老年组中无明显差异, 而我国新疆北部地区呼吸道病毒感染常见的为 Flu B 和 HPIVs<sup>[36]</sup>, 东部地区中成人呼吸道病毒检出最高的也为 Flu B, 如北京地区最常见的为 Flu B 和 Flu A<sup>[37]</sup>, 广州地区最常见的为 Flu B 和 HRV<sup>[38]</sup>, 而国外有研究显示呼吸道感染病毒以 Flu A 最常见<sup>[39]</sup>, 而本地区 Flu A 检出率最高, 相反 Flu B 是六种病毒中检出率最低的病毒类型, 此项结果提示流感病毒在不同地区流行特点不同, Flu A 为本地区的流感病毒流行型, 而 Flu B 检出率低一方面可能为地区因素影响, 另一方面可能由于检测人群偏差, 有研究称<sup>[40]</sup>Flu A 所致呼吸道感染病情相对 Flu B 较重, Flu B 感染患者后所致呼吸道症状较轻, 因此感染后去可能并未去医院就诊或者就诊后因呼吸道症状不明显而未进行核酸检测, 从而造成偏差, 后续需进行进一步研究。本研究中病毒总体检出率低于国外<sup>[41]</sup>针对成人因急性呼吸道感染住院病例的检出率(76%), 但病原检出排名前三的也为 Flu、HEV 和 RSV。儿童的总体检出率为 26.88%, 总体检出率低于我国东部地区水平, 如明显低我国于山东地区的 42.32%<sup>[42]</sup>以及广州地区的 42.6%<sup>[18]</sup>, 但和同为西部地区的兰州地区水平相当 22.58%<sup>[43]</sup>, 且低于新疆北部地区<sup>[44]</sup>可能由于我国东部地区经济较发达、人口居住密度高、交通相对便利以及东部地区特有的气候因素, 这些因素可能导致病毒活性较高以及容易传播, 所以检出率相对较高, 而西部地区海拔相对较高、空气相对干燥、人口密度相对较低<sup>[45-47]</sup>, 致使病毒不易存活, 而同为新疆地区的北疆相对于南疆来说, 冬季气温较低整个冬季时期较长, 而冬春季节又为呼吸道病毒的好发季节, 因此检出率高于南疆地区。本研究中检出率由高到低的病毒依次为 RSV(9.50%) > Flu A(8.16%) > HEV(6.03%), 这与我国一项覆盖 22 个省 81 家哨点医院的研究<sup>[45]</sup>所得病原谱相似, 病原阳性构成均以 RSV、Flu 为主, 但武汉地区以 Flu 为主, 广州、国外部分地区以 RSV 为主<sup>[48-51]</sup>, 此外, 部分国内外地区以 HRV、ADV 为主<sup>[19, 52, 53]</sup>, 可能与检测病毒种类不同有关, 本研究中只纳入了 6 种常见呼吸道病毒, 未进行 HRV 检测, 所以关于 HRV 本地检出率未知, 后续可进行进一步研究, 以完善本地区病毒病原谱调查) 其次经济水平方面差异可能对病毒流行有影响, 有研究显示<sup>[54]</sup>, 城镇地区的呼吸道病毒检出率高于农村地区, 可能由于经济发达、文化水平高的地区人群相对聚集, 交往更加密切, 人员流动广泛, 为呼吸道病毒传播创造了条件; 另外自然环境不同、检测方法差异的差异也可能导致检出结果差异较大, 本研究采用 RT-qPCR 方法进行检测, 目前, 检测病原手段有分子生物学方法、免疫荧光、酶联免疫法等<sup>[55-57]</sup>, 而有少部分研究则通过病毒分离培养的方法获得毒株进行基因型研究<sup>[58]</sup>, 各种检测方法敏感度和特异度不同, 有研究认为 PCR 的检测方法优于传统的免疫荧光检测方法<sup>[59]</sup>, 各地区检测方法的不同可能是导致国内外报道的检出率差异较大的原因之一。

### 1.3 性别与病毒检出的关系

本研究中纳入患者中成人男女性别比为 1.19:1, 男性和女性病毒检出率分别为 24.30%和 23.92%, 按年龄分为成人组和儿童组, 两组中病毒总体检出率及 Flu A、Flu B、RSV、ADV、HEV、HPIV 六种病毒检出率在男性和女性中均无统计学差异。大部分国内外研究显示, 病毒在儿童男、女患者中检出率无明显差异, 但有少部分研究显示 Flu、HBoV<sup>[60, 61]</sup>在男性中检出率高于女性, 可能与近几年来部分地区男女出生比例不同, 男性多于女性有关, 但本地区检出率是否真的存在差别, 后续有待进行更大样本量的调查的分析比较。

### 1.4 季节与病毒检出的关系

有研究显示<sup>[62]</sup>, 呼吸道病毒具有季节性流行的特点。在国内, 北方地区病毒每年有一个流行季, 为冬季, 而南方地区有两个流行季, 分别为夏季和冬季, 如武汉地区 ADV 春夏季较其它季节检出率高<sup>[63]</sup>。本研究资料表明喀什地区六种常见病毒中, 除 HEV 在成人组中全年散发流行, 在儿童组中也全年均有检出且流行季为夏季外, 其余五种病毒无论在成人还是在儿童中, 发病高峰均为冬季, 这与韩国、意大利的调查结果<sup>[64, 65]</sup>相似。本研究中成人组 Flu A 检出率最高, 其次是 RSV, 二者检出高峰季均为冬季, 夏季均未见检出, 此外 Flu B、HPIVs 和 ADV 检出率较低, 且除其他季节零星病例外, 均只在冬季检出, 提示本地区病毒仅有一个流行季, 为冬季(12月~2月), 此研究结果与北京地区的研究结果一致, 但上海地区<sup>[66]</sup>显示病毒检出高峰季为冬季和夏季两个季节, 提示不同地区病毒流行季节不同, 有研究显示环境的温度和湿度影响呼吸道病毒的稳定性和传播率, 适度越高, 病毒越易传播<sup>[67]</sup>, 我国南北方地区夏季温度差异不大, 但南方空气湿度相对较高, 从而为呼吸道病毒夏季流行创造了条件。另外本地区成人中 HEV 在全年均可检出, 但检出率低, 总体检出率为 1.51%, 并无明显的季节性, 与毛宇明等<sup>[66]</sup>的研究一致。儿童组 RSV 检出率最高, 其次是 Flu A, 二者检出高峰均为冬季, 而 HEV 全年均可检出, 且检出高峰为夏季, 此研究结果与巴州地区<sup>[68]</sup>的研究结果相似, 检出高峰均为冬季, 但中部地区的武汉<sup>[69]</sup>FluA 流行于秋冬, ADV 流行于春夏季, 北京地区<sup>[70]</sup>Flu B、Flu A 及 RSV 在冬春季节高发, 广东地区<sup>[71]</sup>以春夏季病毒高发, 提示在病毒总体季节性流行的趋势下, 不同地区检出高峰略有差异, 这可能与各地间的地理位置和自然气候影响存在一定关系。

### 1.5 重症肺炎危险因素分析

#### 1.5.1 重症肺炎与患儿的性别、年龄及民族的关系

临床上, 儿童最主要的疾病之一是肺炎, 重症肺炎的发生与儿童死亡结局相关。因为儿童的呼吸道未发育成熟, 呼吸道直径相对狭同时呼吸道清除功能差, 咳痰困难, 机体防御能力差, 因此儿童尤其是婴幼儿是肺炎的高发人群<sup>[72]</sup>。而且由于重症肺炎有突然发生、容易合并其他脏器损伤等特点, 导致病死率较高, 故早期发现、及时治疗是降低致死率的关键。

在本研究中, 两组患者无性别构成差异, 与马冬雪等<sup>[73]</sup>的研究结果一致, 但彭小华等<sup>[74]</sup>的研究提示男性重症肺炎比例高于女性, 提示性别是否是儿童发生重症肺炎的影响因素仍有待研究。在年龄分析中显示重症肺炎年龄分布以婴儿期为主, 为 52.33%, 重症肺炎发生率与低龄期年龄分布有关, 而在  $\geq 6$  岁的年长儿中年龄分布差异无统计学意义, 在多因素分析中年龄显示为独立危险因素, 与黄璐等<sup>[75]</sup>的研究一致。

在进行不同民族检出率比较时发现, 重症组中维吾尔族所占比例(93.46%)明显高于轻症组中所占比例(79.07%), 且差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。由上述结果可知, 不同民族病毒检出率不同, 维吾尔族病毒检出率总体最低, 但 RSV 检出率最高, 同时重症肺炎发生率也最高, 重症肺炎的发生率与是否有 RSV 感染和不同民族群体易感性不同有关, 仍需进一步研究。

### 1.5.2 重症肺炎患儿存在基础疾病情况分析

本研究存在基础疾病的病例为 57 例, 占 26.84%(57/107), 高于轻症组的 20.88%(104/497), 且有显著差异, 本研究中先心病为最常见的基础疾病, 为 36.45%, 明显多于轻症组。且多因素分析中, 存在先心病与重症肺炎发生密切相关, 与李宁宁等<sup>[76]</sup>的研究结果一致。但目前尚不清楚关于先心病是如何导致肺炎加重的, 目前比较合理的看法就是病情发展存在动态的演变过程, 重症肺炎和先天性心脏病两者之间互相影响, 逐渐恶化<sup>[77]</sup>。先心病中, 特别是左向右分流型更易发生肺部感染<sup>[78]</sup>, 致使肺血量较无显著增加, 由于肺充血, 肺组织水肿, 容易病原菌侵入及滋生, 致使肺部感染概率加大, 且会加重病情进展; 同时当发生重症肺炎时, 病毒等病原体感染会使体内炎症因子增加, 这些因子的炎症介质作用可能会加重先心病本就存在的缺氧和充血情况, 更易合并感染, 从而加重先心病的病情。

### 1.5.3 重症肺炎患儿入院首次实验室检查特点

两组患者均在入院后 1 天内完成血常规、PCT、CRP、ESR 检查, 3 天内进行呼吸道病毒核酸检测, 经统计分析发现两组间有统计学差异的因素为: WBC 计数、NE%、LY%和 PCT, 而在 Logistic 分析中, 仅 WBC、NE%显示为独立危险因素。当机体发生病毒感染后, 早期 WBC 计数出现升高, 这是由于轻度或早期感染时毒性和炎性因子的刺激, 白细胞增加, 吞噬杀灭病原体, 另外白细胞还具有趋化功能。但是, 在严重的感染(例如严重的肺炎)是, 骨髓造血功能受到抑制, 产生粒细胞减少, 并且还会遭到毒性因子的共计破坏, 从而引起白细胞和中性粒细胞减少, 因此白细胞水平与病情的严重程度不成正比。本研究中, 重症患者白细胞水平升高, 其平均水平为  $12.24(8.75-17.52) \times 10^9/L$  中性粒细胞百分比 57.50(40.00-72.00)%在正常范围内, 而轻症患者 WBC 计数在正常水平内, 与朱红霞<sup>[79]</sup>进行的相关研究的调查水平大致一致, 提示 WBC、NE%可作为重症肺炎的危险因素。

PCT 在单因素分析中显示有差异, 但多因素分析中却与重症肺炎的发生相关性不显著, 而 CRP 和 ESR 则与在重症肺炎与轻症肺炎之间无明显差异, 但国内外有相关研

究显示 PCT、CRP、ESR 均是重症肺炎发生的预测指标<sup>[80]</sup>，且可以预测疾病的严重程度，可能由于未考虑病原种类、年龄因素以及样本量较小有关，后续可以进一步扩大样本量进行相关研究。

本研究显示，不同种类病毒感染在轻症肺炎和重症肺炎患儿中检出率无明显差异，但国内外有相关研究显示，腺病毒感染、甲型流感病毒感染是儿童重症肺炎的危险因素<sup>[81, 82]</sup>这可能由于调查人群不同、不同地区病原谱不同有关。

## 本研究的优缺点

### 本研究的优点

1. 本研究对喀什地区 2019-2010 年一整年间因急性呼吸道感染就诊的人群进行了六种常见呼吸道病毒检测，分别对儿童及成人进行调查，为本地区急性呼吸道感染监测和研究工作提供了基线数据，为疾病的早期诊断和治疗决策方面提供了病原学数据参考，对本地区急性急性呼吸道感染的检测及制定预防控制策略提供一定的科学依据。
2. 本研究将病毒种类、实验室检查结果、基础疾病因素与儿童肺炎的疾病进展情况进行联系，从而对预测儿童重症肺炎的发生提供了一定的参考，为临床的疾病诊治、预后转归等方面有一定的参考价值。

### 本研究存在一定的局限性

1. 本研究病例来源半数左右来自喀什市，而周边 11 个县的病例数相对较少，可能会产生偏差而对整个喀什地区的代表性降低。
2. 本研究仅进行了六种常见呼吸道病毒检测，其他一些急性呼吸道感染常见病毒如 HRV、博卡病毒、冠状病毒等未进行相应研究，因此会缺失此类病毒的流行病学数据。
3. 本研究入选患者均为医院就诊患者，而缺失了并未进入医院就诊的急性呼吸道感染数据，这部分资料的缺失可能对本地区流行病学调查数据有一定影响，另外所纳入患者中成人病例相对儿童病例数量较少，二者进行比较可能存在基数不对等的问题。
4. 本研究仅对常见呼吸道感染病毒进行了检测，未进行呼吸道致病细菌、真菌、衣原体等病原的检测，不能排除上述病原的同时感染的存在对结果产生的影响。
5. 对重症肺炎患儿进行分析时，收集的实验室检查为首次入院检查数据而非疾病发生早期实验室检查结果，从而可能对危险因素中 WBC 计数和 NE%对疾病的早期预测效能产生一定的影响。
6. 本研究成人重症肺炎病例相对较少，仅有 31 例，从而未进行成人重症肺炎的影响因素及预测分析，后续调查将进一步扩大样本量进行分析。

## 结论

### (Conclusions)

1. 喀什地区急性呼吸道感染常见病原体主要为 Flu A 和 RSV，单一病毒感染多见，混合感染多为 Flu A 和 RSV 混合感染。
2. 不同年龄、不同季节对应的呼吸道病原谱不同。呼吸道病毒总体检出率：儿童高于成人，冬季高于其他季节。
3. 儿童中急性呼吸道病毒感染主要病原体为 RSV 和 FluA，RSV 在婴儿期检出率最高，病毒高发季为冬季，但 HEV 在高发季为夏季。
4. 成人中急性呼吸道病毒感染主要病原体为 Flu A，病毒高发季为冬季。
5. 年龄、WBC、NE%、存在先天性心脏病对于重症肺炎的诊断预测有一定的参考价值。

## 参考文献

### (Reference)

- [1] Influenza and other emerging respiratory viruses[J]. *Medicine*, 2014, 42(1):45-51.
- [2] Haagsma J A, Graetz N, Bolliger I, et al. The global burden of injury: incidence, mortality, disability-adjusted life years and time trends from the Global Burden of Disease study 2013[J]. *Inj Prev*, 2016, 22:3-18.
- [3] Al-Tawfiq J A, Zumla A, Gautret P, et al. Surveillance for emerging respiratory viruses[J]. *Lancet Infect Dis*, 2014, 14(10):992-1000.
- [4] Ncov N C . Infection prevention and control measures for acute respiratory infections in healthcare settings: an update (WHO/EMRO, abstract)[J]. *Al Majallah Al Şihhīyah LI Sharq Al Mutawassit*, 2013, 19 Suppl 1(2):S39.
- [5] Uyeki T M , Bernstein H H , Bradley J S , et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management of Seasonal Influenzaa[J]. *Clinical Infectious Diseases*(6):6.
- [6] Widmer K, Zhu Y, Williams JV, Griffin MR, Edwards KM, Talbot HK: Rates of hospitalizations for respiratory syncytial virus, human metapneumovirus, and influenza virus in older adults, *The Journal of infectious diseases*, 2012, 206(1):56-62.
- [7] Al-Tawfiq J A, Zumla A, Gautret P, et al. Surveillance for emerging respiratory viruses[J]. *Lancet Infect Dis*, 2014, 14(10):992-1000.
- [8] Edwards KM, Zhu Y, Griffin MR, Weinberg GA, Hall CB, Szilagyi PG, Staat MA, Iwane M, Prill MM, Williams JV et al: Burden of human metapneumovirus infection in young children, *The New England journal of medicine* 2013, 368(7):633-643.
- [9] Ahmed JA, Katz MA, Auko E, Njenga MK, Weinberg M, Kapella BK, Burke H, Nyoka R, Gichangi A, Waiboci LW et al: Epidemiology of respiratory viral infections in two long-term refugee camps in Kenya, 2007-2010, *BMC infectious diseases*, 2012, 12:7.
- [10] Esposito S, Daleno C, Prunotto G, Scala A, Tagliabue C, Borzani I, Fossali E, Pelucchi C, Principi N: Impact of viral infections in children with community-acquired pneumonia: results of a study of 17 respiratory viruses, *Influenza and other respiratory viruses* 2013, 7(1):18-26.
- [11] Bavagnoli L, Maga G: The 2009 influenza pandemic: promising lessons for antiviral therapy for future outbreaks, *Current medicinal chemistry* 2011, 18(35):5466-5475.
- [12] Prevention and Control of Childhood Pneumonia and Diarrhea[J]. *Pediatric Clinics of North America*, 2016, 63(1):67-79.

- [13]Gao R, Cao B, Hu Y, Feng Z, Wang D, Hu W, Chen J, Jie Z, Qiu H, Xu K, Human Infection with a Novel Avian-Origin Influenza A (H7N9) Virus, *New England Journal of Medicine*, 2013, 368(20):1888-97.
- [14]Lee N, Hui D, Wu A, Chan P, Cameron P, Joynt GM, Ahuja A, Yung MY, Leung C, To K: A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong, *New England Journal of Medicine*, 2003, 348(20):1986-1994.
- [15]World Healthy Organization Influenza(seasonal), Fact sheet No. 211, 2009, [Http://www.who.int/bulletin/volumes/90/4/11-097808/en/](http://www.who.int/bulletin/volumes/90/4/11-097808/en/).
- [16]陈霞,刘文恩,蒋红梅,傅锦芳. 1691例呼吸道感染患者病原学流行病学调查[J]. *实用预防医学*, 2018, 25(08):975-977.
- [17]余云芳,张谨,韩福郎,马静,余枫华,吴谨呈. 宜昌市发热呼吸道症候群病原学调查[J]. *公共卫生与预防医学*, 2011, 22(02):77-78.
- [18]杨婉琪. 我国部分地区住院儿童急性呼吸道感染病毒性病原谱及流行特征研究[D]. 2017.
- [19]张静. 儿童呼吸道感染病毒病原学及分子流行病学研究[D]. 兰州大学, 2011.
- [20]雷小英, 彭东红. 2009-2011年重庆地区儿童呼吸道病毒感染流行特征分析[J]. *重庆医科大学学报*, 2013(9):1052-1057.
- [21]李学朝,杨筱婷,申希平,等. 甘肃省2009-2015年发热呼吸道症候群主要病原的Bayes判别分析法分类研究[J]. *中华流行病学杂志*, 2017, 38(008):1094-1097.
- [22]Jiang W, Wu M, Zhou J, et al. Etiologic spectrum and occurrence of coinfections in children hospitalized with community-acquired pneumonia[J]. *Bmc Infectious Diseases*, 2017, 17(1):787.
- [23]Drishti Kaul, Raveen Rathnasinghe, Marcela Ferres, Gene S. Tan, Aldo Barrera, Brett E. Pickett, Barbara A. Methe, Suman Das, Isolda Budnik, Rebecca A. Halpin, David Wentworth, Mirco Schmolke, Ignacio Mena, Randy A. Albrecht, Indresh Singh, Karen E. Nelson, Adolfo García-Sastre, Chris L. Dupont, Rafael A. Medina. Microbiome disturbance and resilience dynamics of the upper respiratory tract during influenza A virus infection[J]. *Nature Communications*, 2020, 11(1).
- [24]Nikolai Siemens, Nikolai Siemens, Sonja Oehmcke-Hecht, Thomas C. Mettenleiter, Bernd Kreikemeyer, Peter Valentin-Weigand, Sven Hammerschmidt. Port d'Entrée for Respiratory Infections-Does the Influenza A Virus Pave the Way for Bacteria?[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2017, 8.
- [25]Niveen M Gad, Doaa Refaay, Naglaa M Gad, Zakia A Z Mohamed. Viral Infections in Egyptian Hospitalized Children With Acute Respiratory Tract Infections[J]. *Journal of Clinical & Cellular Immunology*, 2017, 8(5).

- [26]王丽,黄娟,莫庆仪,周涛.中山地区住院患儿呼吸道博卡病毒感染的临床研究[J].检验医学与临床,2019,16(08):1009-1011+1014.
- [27]Arruda Eurico,Jones Marcus H,Escremim de Paula Flavia,Chong Debora,Bugarin Gabriela,Notario Gerard,Matsuno Alessandra K,Pitrez Paulo M,Vo Pamela,Suzuki Claudia,Rosario Filho Nelson,Stein Renato T. The burden of single virus and viral coinfections on severe lower respiratory tract infections among preterm infants: a prospective birth cohort study in Brazil.[J]. The Pediatric infectious disease journal,2014,33(10).
- [28]李慧敏.小儿呼吸道混合感染流行病学及临床特征的研究[D].南京医科大学,2018.
- [29]Moriyama Miyu,Hugentobler Walter J,Iwasaki Akiko. Seasonality of Respiratory Viral Infections[J]. Annual Review of Virology,2020,7.
- [30]葛小丽. 无锡部分地区儿童七种呼吸道病毒的流行病学及混合感染炎症因子的研究[D]. 苏州大学.
- [31]Thongpan Ilada,Suntronwong Nungruthai,Vichaiwattana Preeyaporn,Wanlapakorn Nasamon,Vongpunsawad Sompong,Poovorawan Yong. Respiratory syncytial virus, human metapneumovirus, and influenza virus infection in Bangkok, 2016-2017.[J]. PeerJ,2019,7.
- [32]儿童社区获得性肺炎管理指南(2013 修订)(上)[J]. 中华儿科杂志, 2013, 51(010):745-752.
- [33]黄华, 陈茜, 梁红梅,等. 流感病毒快速诊断的临床应用价值[J]. 国际检验医学杂志, 2012(16):1932-1933.
- [34]杨厚宇,王旻晋,梁宗安.呼吸道病毒核酸检测结果分析[J].四川大学,2017,38(04):415-420.
- [35]田国保, 王笑灵, 孙静怡,等. 北京市儿童和成年人社区获得性肺炎病例呼吸道病毒分布的差异性研究[J]. 国际病毒学杂志, 2018(4):261-264.
- [36]马颖,张峰波,季萍,夏宇,贾斌,胡金伟,丁剑冰.新疆非典型呼吸道感染病原体检测结果分析[J].新疆医科大学学报,2016,39(01):87-89.
- [37]李晓晨,赵志鹏,赵秀英.北京地区 1459 例成人呼吸道病原体 IgM 检测结果临床分析[J].中国实验诊断学,2019,23(06):999-1002.
- [38]车荣飞,白茹,孙聪,杨家盛,王燕,陈苏君,孙瑞琳.广州市 2018—2019 年呼吸道感染病毒性病原谱研究[J].中华实验和临床病毒学杂志,2020,34(06):630-635.
- [39] Iek C,Arslan A,Karaku H S , et al. [Prevalence and seasonal distribution of respiratory viruses in patients with acute respiratory tract infections, 2002-2014]. [J]. Mikrobiyoloji Bulteni, 2015, 49(2):188.
- [40]孙兵, 唐晓, 李绪言,等. 2017-2018 年冬春季重症流感病毒性肺炎所致急性呼吸窘迫综合症的临床特点及预后危险因素分析[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2019, 42(1):9-14.

- [41]Milucky J , Pondo T , Gregory C J , et al. The epidemiology and estimated etiology of pathogens detected from the upper respiratory tract of adults with severe acute respiratory infections in multiple countries, 2014–2015[J]. PLoS ONE, 2020, 15(10):e0240309.
- [42]崔朝杰, 刘义庆, 田文君,等. 山东地区 2016-2018 年呼吸道相关病原体感染情况调查[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 040(019):2336-2339.
- [43]蒋小娟. 兰州市 2010-2013 年发热呼吸道症候群及常见病毒病原流行规律研究[D]. 兰州大学, 2014.
- [44]赵俊,刘万里,郜振国,张璇,刘红斌,马合木提,邓红,岳锡宏.347 例 SARI 病例 15 种常见呼吸道病原特征分析[J].病毒学报,2017,33(05):761-766.
- [45]冯录召. 急性呼吸道感染住院病例病毒性病原谱及流感季节性研究[D].中国疾病预防控制中心,2014.
- [46]Moriyama Miyu,Hugentobler Walter J.,Iwasaki Akiko. Seasonality of R espir atory Viral Infections[J]. Annual Review of Virology,2020,7.
- [47]胡彩红. 西宁地区儿童急性呼吸道感染鼻咽分泌物病毒抗原分析[J].高原医学杂志,2012,22(03):59-60.
- [48]张业成. 2010-2015 年武汉及周边地区发热呼吸道感染病毒病原学研究[D].武汉大学,2017.
- [49]2017-2018 年度广州地区流感的流行病学及临床特征分析[D].南方医科大学,2019.
- [50]Landires I , NÚÑEZ-Samudio V . Epidemiology of Viral Respiratory Infections in a Pediatric Reference Hospital in Central Panama[J]. Social Science Electronic Publishing.
- [51]Furuse Y , Tamaki R , Suzuki A , et al. Epidemiological and clinical characteristics of children with acute respiratory viral infections in the Philippines: a prospective cohort study - ScienceDirect[J]. Clinical Microbiology and Infection, 2020.
- [52]李水英. 2011 年河北省石家庄市流感样病例病毒病原谱研究[D]. 河北医科大学, 2012.
- [53]莫美玲. 1101 例急性下呼吸道感染住院儿童病毒谱及病毒载量分析[D].南华大学,2016.
- [54]郭晓英,王晓静,常纪,李雅楠.大庆地区小儿急性呼吸道感染病原体诊断研究[J].中国妇幼保健,2015,30(17):2750-2752.
- [55]郭薇薇,孙建华.新生儿呼吸道病毒感染[J].中国小儿急救医学,2021,28(02):81-85.
- [56]李云珍,张玲,姚少濠,李玲,苏坤华.广东省 6 892 例急性呼吸道感染病毒抗原检测结果分析[J].检验医学与临床,2020,17(19):2872-2874.
- [57]归巧娣,宫艳艳,范芸,武建财.7363 例呼吸道九项病原体 IgM 抗体检测结果分析[J].医学动物防制,2021,37(02):146-148.

- [58]张艳妮,熊英,龚甜,施勇,徐刚,李建雄,周珺,刘师文,肖芳,刘晓庆.江西省 2010 年-2014 年呼吸道感染腺病毒基因特征分析[J].实验与检验医学,2017,35(05):650-653.
- [59]金娴,吴意,樊春卉,等.呼吸道合胞病毒 RNA 及 IgM 在小儿呼吸道感染诊断中的应用价值[J].国际检验医学杂志,2017,038(019):2697-2699.
- [60]蒋小娟.兰州市 2010-2013 年发热呼吸道症候群及常见病毒病原流行规律研究[D].兰州大学,2014.
- [61]赵俊,刘万里,郜振国,张璇,刘红斌,马合木提,邓红,岳锡宏.347 例 SARI 病例 15 种常见呼吸道病原特征分析[J].病毒学报,2017,33(05):761-766.
- [62]Eun Ju Oh,Jang Mook Kim,You Hyun Joung,Jae Kyung Kim. Effects of climatic factors on human parainfluenza 1, 2, and 3 infections in Cheonan, Republic of Korea[J]. Environmental Science and Pollution Research,2020(prepublish).
- [63]吴泽刚,黎知青,顾剑,吴青,李艳.2015-2019 年武汉地区儿童急性呼吸道感染常见病毒流行研究[J].微循环学杂志,2020,30(04):45-49+54.
- [64]Incidence and Distribution of Respiratory Microorganisms Causing Acute Respiratory Infections at the University Hospital of Korea.
- [65]Conto F D , Conversano F , Medici M C , et al. Epidemiology of human respiratory viruses in children with acute respiratory tract infection in a 3-year hospital-based survey in Northern Italy - ScienceDirect[J]. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease, 2019, 94( 3):260-267.
- [66]毛宇明,沈福杰,王怡珺,陈健,郑雅旭,孔德川,褚维,阮园,娄轶群,洪虹,宋黎黎.2015-2017 年上海市黄浦区成人急性呼吸道感染病例病原学监测分析[J].现代预防医学,2019,46(12):2243-2247.
- [67]Moriyama Miyu,Hugentobler Walter J.,Iwasaki Akiko. Seasonality of Respiratory Viral Infections[J]. Annual Review of Virology,2020,7.
- [68]韩霞.巴州地区儿童呼吸道病原体感染情况分析[J].河北医药,2019,41(05):782-784.
- [69]吴泽刚,黎知青,顾剑,吴青,李艳.2015-2019 年武汉地区儿童急性呼吸道感染常见病毒流行研究[J].微循环学杂志,2020,30(04):45-49+54.
- [70]姚瑶,李爱华,宋文琪.2016—2018 年北京地区儿童急性呼吸道感染病原体流行特征分析[J].中华微生物学和免疫学杂志,2019,39(02):88-93.
- [71]黄军,杨海霞,童辉纯.中山地区 6822 例儿童急性呼吸道感染 7 种常见呼吸道病毒检出情况分析[J].检验医学与临床,2020,17(04):471-475.
- [72]丁平宝,田沛娟.宁夏同心县回族地区婴幼儿下呼吸道感染病毒病原学调查[J].当代医学,2014,20(20):159-160.
- [73]周广华,关楠.平凉地区住院呼吸道感染患儿 EB 病毒感染率和临床特征分析[J].中国妇幼保健,2016,31(13):2639-2641.

- [74]薛辉,朱艳芳.高海拔地区藏族儿童急性下呼吸道感染病原菌分布与药敏分析[J].中国现代医生,2015,53(26):76-78.
- [75]黄璐,郑跃杰,杨卫国,王文建,苏国云,孟青.深圳地区儿童重症肺炎 774 例病原学分析[J].检验医学与临床,2020,17(15):2232-2235.
- [76]李宁宁,刘萌萌.婴幼儿重症肺炎相关影响因素分析[J].应用预防学,2020,26(05):397-398+400.
- [77]乔书华,靳艳艳,曹丽.儿童重症肺炎伴先心病的研究进展[J].海南医学,2020,31(14):1875-1878.
- [78]彭小华,王丽红.小儿重症肺炎的临床特征及 CPAP 治疗的危险因素分析[J].中国妇幼保健,2018,33(19):4435-4437.
- [79]朱红霞.儿童重症肺炎的临床特征与诊断治疗[J].实用临床医药杂志,2018,22(22):11-13+16.
- [80]雷露.血清降钙素原在重症肺炎中的诊断价值[J].中国医药科学,2020,10(03):248-250.
- [81]凌莉,王涛,肖霓光,张兵,段招军,曾赛珍.儿童重症社区获得性肺炎病毒病原学及危险因素[J].湖南师范大学学报(医学版),2019,16(02):183-188.
- [82]Sivani Jonnalagadda,Oswaldo Rodríguez,Bertha Estrella,Lora L. Sabin,Fernando Sempértegui,Davidson H. Hamer. Etiology of severe pneumonia in Ecuadorian children[J]. PLOS ONE,2017,12(2).

## 综述

(Review)

### 急性呼吸道感染常见病毒

[摘要] 病毒最易导致急性呼吸道感染，明确常见呼吸道病毒的流性特征、研究进展等情况对临床疾病诊治具有十分重要的意义。本文就六种常见呼吸道病毒的研究进展进行综述。

[关键词] 急性呼吸道感染 病毒

### The common viruses of acute respiratory infection

[Abstract] Virus is the most common pathogen of acute respiratory infection. It is very important to clarify the flow characteristics and pathogenicity of common respiratory viruses for early clinical prevention and treatment. This article reviews the research progress of six common respiratory viruses.

[Keywords] acute respiratory infection, virus

#### 1 流感病毒

流行性感冒病毒(Influenzavirus)简称流感病毒。为 RNA 病毒，由于 RNA 病毒基因组合成酶 RNA 多聚酶保真性较差，易发生序列变异。流感病毒按的核蛋白(NP)和膜蛋白(MP)的不同分为甲型流感病毒、乙型流感病毒和丙型流感病毒 3 类，近年来，某些地区又发现了丁型流感病毒。一般可导致人类患病的是 Flu A 和 Flu B；Flu C 感染人类较为少见。甲型中的亚型 H1N1 亚型和 H3N2 亚型和乙型中的 Victoria 系和 Yamagata 系两个亚系通常造成人类流感大流行。流感病毒因其结构特异性容易发生突变，如病毒发生抗原漂移后可造成病毒小范围爆发，通过抗原转换形成完全崭新的基因型，由于之前未曾出现过，人类对此类基因型几乎没有免疫力，一旦感染后容易造成大规模流行。新的流感病毒亚型每隔一定时期都会出现，最常见的是 Flu A 新亚型出现，可导致流感大流行<sup>[1]</sup>，历史上世界曾暴发了四次流感大流行，分别西班牙流感、亚洲流感、香港流感以及俄罗斯流感，每年约三百万到五百万人因流感病毒感染而发展成重症病例，其中约十分之一的人口会因此而死亡<sup>[2]</sup>。对此疾病进行检测，可以实行流感的早期预测，一定程度上增加了对流感的可控性。

与普通感冒不同，流感的特点为突然爆发、传播范围广，容易造成小范围或大规模流行。流感症状常常较为严重，常表现为高热、肌肉酸痛等症状，同时可伴有流涕、喷嚏等呼吸道症状，本病发生快恢复也快，轻症者病程一般在一周内，但病情严重者可因并发严重心脏、神经系统损伤或进展为脓毒血症而造成多器官衰竭而死亡<sup>[3]</sup>。由于各种呼吸道病毒引起的急性呼吸道感染症状类似，对临床医生对疾病做出正确的诊治产生

影响,因此开展实验室检测,才能迅速准确地诊断出病原<sup>[4]</sup>。体重指数高,妊娠期妇女,有慢性基础疾病者,年龄<5岁或≥65岁这几类人群易感,此类人群免疫力低下,容易产生并发症并导致死亡。接种疫苗有助于高危人群获得抵抗力,防治演变成重症,每年世界卫生组织根据所预测的流行趋势公布可能流行的亚型,可据此制作流感疫苗<sup>[5]</sup>,因此监测并判断流感流行季和流行毒株是保证疫苗发挥最大效果的核心。

## 2 呼吸道合胞病毒

呼吸道合胞病毒(Respiratory syncytical virus, RSV)为RNA病毒,不分节段<sup>[6]</sup>,二十世纪五十年代,科学家先后从患有呼吸道感染的猩猩和人类分泌物中分离出该病毒,又因其体外培养时可导致两个相邻细胞互相融合在一起,故而被称为呼吸道合胞病毒<sup>[7,8]</sup>。

呼吸道合胞病毒有包膜,包膜含有四种蛋白成分,其中两种最主要的表面蛋白是:G蛋白,是RSV侵入宿主细胞的重要结构;F蛋白,介导病毒囊膜与宿主细胞膜的融合。相对来说,G抗原更易变异,所以是科学家研究的热点<sup>[9,10]</sup>。

在全球范围内均可见RSV流行,我国纬度较低的地区,RSV感染人体出现的时期较早,纬度较高的地区感染流行高峰出现的月份较晚,但整个流行高峰时期较长,感染更为广泛<sup>[11]</sup>。中国CDC在2009年1月-2013年9月年间,对国内22个省81家医院的对下呼吸道感染进行呼吸道病毒检测监测,数据显示RSV阳性检出率为9.9%,高于流感病毒(6.6%)<sup>[12]</sup>,有研究表明几乎所有的婴幼儿都感染过RSV,超过一半的婴幼儿发生过重复感染<sup>[13]</sup>,由于病后免疫持续时间较短,经常反复发生感染。有研究表明,全球年约有三千多万病例发生在<5岁的儿童,其中住院320万例,死亡5.96万例;6个月以下婴儿因RSV感染的住院病例约为140万,死亡27300例<sup>[14]</sup>。婴幼儿来自母亲的抗体防御病毒的作用有限,所以刚出生的婴儿即可感染发病,RSV感染中最常见的临床表现包括支气管炎、喉炎等<sup>[15]</sup>。临床上常用利巴韦林治疗RSV感染,但往往疗效不显著,因此WHO将RSV疫苗列为全球优先发展的疫苗计划之一<sup>[16]</sup>,疫苗包括减毒活疫苗和亚单位疫苗<sup>[12]</sup>,但目前安全有效的疫苗尚未研制成功,因此对RSV感染的监测与研究,是防治RSV感染的重中之重。

## 3 腺病毒

腺病毒(Adenovirus,ADV)是无包膜的小球形DNA病毒。外层衣壳含有特异性中和表位,机体一旦接触外层衣壳便会产生特异性抗体。从二十世纪五十年代初科学家首次从人体腺组织发现此病毒以来,至今发现一百多个血清型,目前全球流行的腺病毒主要包括A-F亚属<sup>[17]</sup>。

腺病毒引起呼吸道感染多通过飞沫传播,人感染腺病毒后症状不典型,也可引起发热、咳嗽等症状,甚至导致肺损伤,脑膜炎,甚至死亡。我国呼吸道感染性疾病常见的型别是B亚属的HAdV-7和HAdV-3,另外我国自21世纪10年代发现了HAdV-14病毒型别,其是导致严重肺部感染甚至死亡的病毒<sup>[18,19]</sup>。

有调查显示,腺病毒是继Flu和RSV之外引起呼吸道感染最常见病毒<sup>[20]</sup>,ADV感染在人口密集地区,如学校、医院等地的发病率较高,而在农民中的发病率较低<sup>[21]</sup>,呈现机会性感染的特点。近年来,ADV感染引发公共卫生事件时有发生,比如2019年,造成公共社会在北京市通州区爆发了一场腺病毒引发的发热疫情,同年,融安县爆发了1起游泳池腺病毒感染疫情,致60多人患病,一项自2009-2017关于我国部队呼吸道腺病毒暴发疫情的调查显示,共18起是以新兵为主的爆发性疫情<sup>[22-24]</sup>,造成突发性公共卫生事件,给社会公众健康损害。因此应做好实验室监测,防治大规模疫情爆发。

#### 4 肠道病毒

肠道病毒(Human enterovirus, HEV)是RNA病毒。主要衣壳蛋白有1A-1D,分别称为VP4-VP1。目前肠道病毒的分类主要有4类:脊髓灰质炎病毒、埃可病毒、柯萨奇病毒和新型肠道病毒。二十世纪初,人类首次发现脊髓灰质炎病毒,至二十世纪五十年代,有科学家首次从人类细胞培养出该病毒,脊髓灰质炎疫苗也由此被制造出来。二十世纪五十年代,各类肠道病毒被依次发现,如1948在麻痹症患儿中发现柯萨奇病毒;1951年在儿童粪便发现埃可病毒。而在此后,新发现的病毒按照序号命名,称为新型肠道病毒,目前世界有70多个血清型<sup>[25]</sup>,超过90%的病毒是原核病毒,即噬菌体(phage)<sup>[26]</sup>主要感染细菌,而真核病毒主要感染人类。

肠道病毒主要经过粪-口途径传播,可引起呼吸道和消化道感染,特别的是其在肠道中增殖,但很少引起肠道性疾病,主要是经血液侵犯人体其他靶组织,患者的粪便和鼻炎分泌物可检测到病毒,肠道病毒造成的疾病多种多样,如脊髓灰质炎(PV)、无菌性脑膜炎(E30)、急性呼吸道感染(EV68)、手足口病(EV71)等<sup>[27-30]</sup>,肠道病毒感染后症状不一,大部分人为隐性感染,有临床症状者表现各种各样,一方面表现为不同种病毒可能引起相同临床表现,另一方面同种甚至同一型病毒在感染不同个体后临床表现也不尽相同<sup>[31]</sup>,这对临床医生对此类疾病做出正确的诊断和治疗策略造成了很大挑战,可能会造成漏诊或误诊从而延误病情,给患者及社会带来严重负担。

新型肠道病毒目前有51种,与呼吸道感染的主要有以下几种:EV-C104,于2007年瑞典科学家首次发现,随后在意大利、我国相继都有报道,主要引起社区获得性肺炎,且易合并其他病毒感染;EV-C109,于2009年在立陶宛首次发现,我国也有检出,也可是社区获得性肺炎的主要病原体;EV-D68,于1962年美国科学家首次发现,美国爆发肠道病毒D68感染流行,致使上千人感染,十余人死亡<sup>[32]</sup>,随后东西方国家均有报道,且肠道病毒儿童感染率明显高于成人,引起婴幼儿、儿童感染,表现为哮喘为主的呼吸困难<sup>[33]</sup>。由此可见呼吸道相关肠道病毒在世界各地内均有发病,且各个地区感染情况不尽相同,并可导致全球范围内的暴发流行,因此,完善本地区相关病原学调查,明确本地区肠道病毒流行病学情况,对疾病的诊断及后续治疗和防治及抑制流行病的爆发有重要意义。

## 5 副流感病毒

副流感病毒(Human parainfluenza virus, HPIVs)为 RNA 病毒, HPIVs 是在 1950 年日本学者在一因下呼吸道感染去世的患儿体内分离出的。1959 年科学家发现此类病毒能产生于与流感病毒、腮腺炎病毒感染后类似的流感样病例, 故将其命名为副流感病毒<sup>[34]</sup>, 包括 4 个血清型(HPIVs 1-4 型)<sup>[35]</sup>, 另外又因感染部位不同, 可分为呼吸道病毒属(1、3 型)和腮腺炎病毒属(2、4 型), 不同病毒感染后临床表现不同。HPIVs1-3 型在儿童中感染率高, 其中 HPIVs-1 型与儿童喉炎相关, HPIVs-2 型与免疫功能低下的儿童感染相关, HPIVs-3 是继 RSV 之后导致婴幼儿下呼吸道感染的主要病毒, HPIVs-4 型检出率最低, 但能引起多种呼吸道综合征<sup>[36]</sup>。

在不同年龄段 HPIVs 感染均有发生, 经飞沫和接触传播, 人感染副流感病毒后最常见的临床表现是类似感冒的症状, 肺炎多见于成年人感染, HPIVs 是成人社区获得性肺炎的常见病原体之一, 有关成人感染 HPIVs 的相关研究较少, 当其感染老年人及免疫力低下者, 尤其是血液系统恶性疾病、造血干细胞移植或器官移植患者可导致严重的下呼吸道感染, 在我国, 成人感染 HPIVs 的相关研究较少<sup>[37]</sup>。在美国, 呼吸道感染 HPIVs 后, 虽然其相关的死亡率相对较低, 但其带来的经济损失依然很高<sup>[38][39]</sup>。每年有 2 亿多美元用于治疗此类病毒引起的住院患儿医疗费用<sup>[40]</sup>。一项关于亚洲国家儿童 HPIVs 流行病学的综述显示: 亚洲的 HPIVs 感染率从 1%到 66%不等, 且 HPIVs-3 是在儿童中传播的主要病毒; 这与欧美国家相同, 未能检测出 HPIVs-4。在亚洲国家, HPIVs 给儿童造成了很大的疾病负担<sup>[41]</sup>。仍然是致死的重要原因。我国的一项包含 1657 例学龄前住院患儿的调查显示, 副流感病毒检测阳性率为 4.83%, 主要检出 1 型和 2 型, 其中 28 d~1 岁患儿 HPIVs 检出率最高<sup>[42]</sup>, 广州地区副流感病毒检测阳性率为 6.18%<sup>[43]</sup>, 北京地区为 5.46%<sup>[44]</sup>, 关于西部地区的相关报道较少。目前 FDA 没有批准成人或儿童 HPIVs 感染的治疗药物和有效疫苗, 利巴韦林、免疫球蛋白、蛋白抑制剂等可用药物。有相关减毒活疫苗的研究已经进入 I/II 期临床试验。

同一种呼吸道病毒感染可引起不同的临床症状, 不同的呼吸道病毒感染可引起相似的临床症状, 导致早期诊断相对困难。因此, 选取正确的方法及时、准确地进行诊断至关重要。目前常用的检测方法有电镜技术观察病毒颗粒, 病毒分离培养获得毒株, 免疫学技术检测病毒抗原或抗体, 分子生物学技术检测病毒核酸以及二代测序技术等。电镜技术、病毒分离培养和测序技术因耗时费力、价格昂贵等原因较少应用于临床, 主要由专业人员应用于科学研究中, 而免疫学方法因方法简便、得出结果迅速等优点被广泛应用, 但其检测存在窗口期, 检测敏感度和特异度均低于分子生物学技术, 所以多用于初筛, 而分子生物学技术如 PCR、RT-PCR 等方法被广泛应用于临床病毒检测。

## 6 结语

病毒感染是目前最常见的呼吸道感染致病原因,掌握常见呼吸道病毒的结构、致病特征、流行特点、治疗药物、相关疫苗研制的最新进展以及检测方法优缺点,有利于临床工作者对此类病例的病情做出准确的预测,正确的判断,制定科学的治疗策略、减轻家庭及社会的负担。

## 参考文献

- [1]World Healthy Organization Influenza(seasonal),Fact sheet No. 211, 2009,Http://www.who.int/bulletin/volumes/90/4/11-097808 / en/.
- [2] Gao R, Cao B, Hu Y, Feng Z, Wang D, Hu W, et al. Human infection with a novel avian-origin influenza A (H7N9) virus. The New England journal of medicine 2013; 368(20): 1888-97.
- [3]流行性感冒诊疗方案(2020年版)[J].传染病信息,2020,33(05):385-390.
- [4]FOX J D.Nucleic acid amplification tests for detection of respiratory viruses[J].J Clin Virol,2007,40 suppl 1:S15-23.
- [5] 龚震宇摘译, 杨小平审校. WHO关于流感疫苗的意见书(2012年11月)[J]. 疾病监测, 2013(4):335-336.
- [6] 任康轶. 2013年-2018年重庆地区急性下呼吸道感染住院患儿呼吸道合胞病毒检出率及临床特征分析[D].
- [7]Morris E L L . Respiration of Cucumber Fruits Associated with Physiological Injury at Chilling Temperatures[J]. Plant Physiology, 1956, 31(4):308-314.
- [8]Chanock R , Roizman B , Myers R . Recovery from infants with respiratory illness of a virus related to chimpanzee coryza agent (CCA). I. Isolation, properties and characterization.[J]. Am J Hyg, 1957, 66(3):281-290.
- [9]Muhsen K, Ram D, et al.Characterization of human parainfluenza virus-3 circulating in Israel, 2012-2015.J Clin Virol.2018
- [10]支婉莹. 苏州地区不同亚型呼吸道合胞病毒(A型,B型)下呼吸道感染的临床流行病学及与气候环境因素相关研究[D]. 2019.
- [11]尚智,吴晓瑞,汪作琳,孟献萍,吴婷.对呼吸道合胞病毒感染流行特征的调查研究[J].当代医药论丛,2020,18(01):24-26.
- [12]Luzhao Feng, Zhongjie Li, Shiwen Zhao, et al. Viral etiologies of hospitalized acute lower respiratory infection patients in China, 2009-2013.. 2017, 9(6)
- [13]金奇.医学分子病毒学[M].北京:科学出版社,2001:461-479.
- [14]庄士豪, 曾玫. 呼吸道合胞病毒感染的防治进展[J]. 中华传染病杂志, 2019, 37(3):185-188.

- [15]吴坤海. 福州地区急性下呼吸道感染住院儿童病毒病原的检测及呼吸道合胞病毒分析[D]. 2019.
- [16]Giersing B K , Karron R A , Vekemans J , et al. Meeting report: WHO consultation on Respiratory Syncytial Virus (RSV) vaccine development, Geneva, 25–26 April 2016[J]. Vaccine, 2017:S0264410X17302931.
- [17]梅骁乐, 陈威巍. 中国呼吸道腺病毒流行趋势及临床诊疗进展[J]. 中国临床医生杂志, 2019(10).
- [18]赵素慧. 呼吸道腺病毒的分离, 鉴定及分子流行病学研究[D]. 2013.
- [19]Zhang Q , Seto D , Zhao S , et al. Genome Sequence of the First Human Adenovirus Type 14 Isolated in China[J]. Journal of Virology, 2012, 86(12):7019-20.
- [20]Choi S H , Huh J W , Hong S B , et al. Clinical characteristics and outcomes of severe rhinovirus-associated pneumonia identified by bronchoscopic bronchoalveolar lavage in adults: Comparison with severe influenza virus-associated pneumonia[J]. Journal of Clinical Virology, 2015, 62:41-47.
- [21] 宫占威, 梁婷, 皇甫超济. 人腺病毒引起的呼吸道传染病防治研究进展[J]. 人民军医, 2020, 63(01):84-87+95.
- [22]邹林, 佟玲, 张冲, 等. 引起一起发热疫情的人腺病毒4a型基因特征分析[J]. 疾病监测, 2020, 35(3).
- [23]韦定凯, 韩伟斌, 蒙安善, 等. 1起游泳池腺病毒感染暴发调查[J]. 预防医学论坛, 2020, v.26(02):72-74.
- [24]汤芳, 张在忠, 王晓芹, 等. 部队呼吸道腺病毒疫情流行病学调查分析[J]. 武警医学, 2020, 031(005):373-377.
- [25]Melnick J . Enteroviruses : Polioviruses, Coxsackieviruses, Echoviruses, and Newer Enteroviruses[J]. Fields Virology, 1996.
- [26]王安民, 张国荣, 陶万银, 等. 肠道病毒的研究进展[J]. 中华炎性肠病杂志(中英文), 2019, 3(001):P.56-60.
- [27]杨秀惠, 严廷生, 何爱华, 等. 肠道病毒 ECHO19 型引起无菌性脑炎流行的诊断与遗传性分析[J]. 中华流行病学杂志, 2006, 27(5): 375.
- [28]张庆华. MicroRNAs 在病毒性心肌炎发病中调控作用的初步研究和新型柯萨奇病毒 CVB3 减毒株的构建与筛选[D]. 北京协和医学院, 2012.
- [29]王梅. 小儿急性呼吸道感染的病原学研究[J]. 中国儿童保健杂志, 2003(02):117-118.
- [30] 傅雪敏. 2008--2016 年中国手足口病分子流行病学及肠道病毒的进化研究[D].
- [31]李伟. 泰安地区儿童下呼吸道感染病毒病原学研究[D]. 泰山医学院, 2016.
- [32]沈玲羽, 张铁刚, 黄芳. 引起呼吸道感染的肠道病毒研究进展[J]. 国际病毒学杂志, 2017(4).

- [33]沈玲羽, 张铁刚, 黄芳. 引起呼吸道感染的肠道病毒研究进展[J]. 国际病毒学杂志, 2017(4).
- [34]周杉杉, 扈瑞平, 赵培蓓,等. 人副流感病毒的研究进展[J]. 内蒙古医科大学学报, 2020, v.42;No.158(02):104-107.
- [35]Hemming V G . Viral respiratory diseases in children: Classification, etiology, epidemiology, and risk factors[J]. Journal of Pediatrics, 1994, 124(5-part-P2):S13-6.
- [36]Ison M G . Parainfluenza Viruses[J]. Clinical Microbiology Reviews, 2003, 16(2):242.
- [37]俞涟芳. 小儿常见呼吸道感染病毒快速检测方法的研究[D]. 2016.
- [38]Weinberg G A, Hall C B, Iwane M K, et al. Parainfluenza virus infection of young children: estimates of the population-based burden of hospitalization[J]. Journal of Pediatrics, 2009, 154(5):694-699.
- [39]Population-based surveillance for hospitalizations associated with respiratory syncytial virus, influenza virus, and parainfluenza viruses among young children
- [40]Henrickson K J , Savatski K L L . Epidemiology and Cost of Infection with Human Parainfluenza Virus Types 1 and 2 in Young Children[J]. Clinical Infectious Diseases, 1994, 18(5):770-779.
- [41]Rafeek Rukshan A M,Divarathna Maduja V M,Noordeen Faseeha,A review on disease burden and epidemiology of childhood parainfluenza virus infections in Asian countries.[J] .Rev Med Virol, 2020, undefined: e2164.
- [42]吴亮,张海邻,林宗泽.80例学龄前住院患儿人副流感病毒流行病学特点及临床特征[J].中国妇幼保健,2020,35(20):3816-3818.
- [43]梁靖怡,杨子峰,刘勇,江梅.2018-2019年广东地区急性呼吸道感染人群病原谱监测分析[J].国际呼吸杂志,2020,40(15):1121-1125.
- [44]吴占国,于霞丽,崔淑娟,龚成,张铁钢,王全意,黄芳,石伟先.北京地区急性呼吸道感染病例中副流感病毒感染的流行特征研究[J].疾病监测,2016,31(05):394-397.

## 致谢

### (Acknowledgments)

时光荏苒，岁月如梭，转眼间我已在石河子大学度过三年，研究生生活即将落下帷幕，值此毕业之际，我要衷心感谢这三年来给我巨大帮助的导师、同门、同学、朋友和亲人们。

首先感谢我的恩师邹小广教授！他治学严谨、学识渊博，生活中处事谦逊、平易近人。从最初的选题到中期检查再到成稿，每一个环节导师都给了我耐心的指导和无私的帮助，每一个字符无不凝聚着导师的心血和汗水，这让我规避了许多错误，同时也为我以后的学习研究树立了信心。生活中导师和蔼可亲，真诚又温暖，每次和老师见面、谈话都如沐春风，邹老师像我们的父亲一样关心着我们，让我们在离家求学的生活中感受到了家的温暖。工作中邹老师甘于奉献、开拓创新的闪光精神深深地感染着我，这三年来我有幸见证着医院在邹老师的带领和全院职工的共同努力下一步一步迈上新台阶，我感到很荣幸同时也深受感动，老师站在了我此时无法企及的高度为我的职业道路树立了完美的榜样。身体发肤受之父母，道德教养受之师长，师恩于我，授以渔鱼，这份最无私的师生情谊，让我回味，祝我成长，让我想成为和老师一样优秀的人！

衷心感谢李黎老师在我的课题开展前后给予我很多宝贵的建议，从资料的收集、论文的撰写、修改，再到定稿，都得到了李黎老师悉心细致的知道和帮助，使得我的课题得以进一步完善。感谢喀什地区第一人民医院检验科许爱敏主任、刘雯主任以及各位老师们在临床学习实践操作过程中给予帮助。感谢石河子大学医学院各位授课老师谆谆教诲和研究生办公室的老师们在学习和生活上给予的帮助。感谢答辩专家给我提及的宝贵意见和建议，使我的论文更加成熟。感谢我的同门师兄妹以及我的朋友们对我学业和生活上的关心与帮助！

最后我要感谢我的父母一直以来对我的支持，感谢他们竭尽所能地为我提供良好的学习环境，感谢他们长久以来的无限包容和默默关怀，他们是我的柔软也是我的铠甲，让我总是善良，总是坚强，他们的爱是我这辈子最宝贵的财富，今后我也将带着他们殷切的期盼继续努力！

值此论文完成之际，谨向所有帮助过我、关心过我的人们致以衷心的感谢和最诚挚的祝福，祝你们身体健康、万事顺意！

研究生：张素杰

2021年5月

## 作者简介

张素杰，女，生于1993年12月，籍贯河北。2017年毕业于河北医科大学基础医学院临床医学专业，获医学学士学位，2018年考入石河子大学医学院，自2018年8月至今，于石河子大学医学院攻读临床检验诊断学专业硕士学位。

### 在学期间主要参与的研究项目

- 1.参与自自治区天山英才创新团队（艾滋病合并肺结核双重感染免疫应答机制及防控研究创新团队）的基金申请、部分项目研究工作；
- 2.参与院级项目：胸水IL-27结核性胸膜炎的诊断价值的探讨的部分研究工作

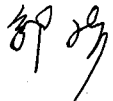
### 在学期间发表的文章

- 1.张素杰,邹小广,李黎,等.成人住院患者急性呼吸道感染常见病毒病原谱研究[J].健康必读,(第一作者,已录待发表).
- 2.张素杰,邹小广,李黎,等.疫情防控降低喀什地区急性呼吸道感染发病率[J].新疆医学,(第一作者,终审中).
- 3.李黎,唐李凤,钟雪梅,任杰,张素杰,等.Nrf2基因多态性与维吾尔族人群COPD的相关性[J].国际检验医学杂志,2021,42(10):1263-1265.

### 获奖情况:

院级三等奖学金一次

## 石河子大学硕士论文导师评阅表

研究生姓名	张素杰	学制	三年制
专业	临床检验诊断学	研究方向	临床分子生物学诊断
<p>学术评语:</p> <p>该生学习认真, 积极上进, 顺利完成了硕士期间课题, 具备较好的科研能力。学位论文《喀什地区急性呼吸道感染常见病毒病原学调查分析》通过实时荧光定量 PCR (RT-qPCR) 法以及数据统计分析描述了探究喀什地区急性呼吸道感染常见病毒性病原体病原谱构成, 揭示了本地区急性呼吸道感染病毒流性特征。</p> <p>该研究来源于临床实际诊断需要, 属于本专业领域范围, 论文结构布局合理, 写作较规范, 表现形式直观形象; 论文思路清晰, 研究方案设计合理, 研究方法得当, 研究内容详实、丰富, 数据可靠, 工作量尚可, 具有较好的临床应用和指导价值, 论文达到全日制专业型硕士学位论文水平要求。</p>			
<p>指导教师签字: </p> <p>2021年5月27日</p>			