

病毒性下呼吸道疾病

文章编号: 1005-2224(2009)01-0005-03

鼻病毒致儿童下呼吸道感染

沈 军, 朱启镛

中图分类号: R72 文献标志码: B



朱启镛, 教授, 主任医师, 博士研究生导师。现任复旦大学附属儿科医院传染病实验研究室主任, 复旦大学小儿肝病中心主任。兼任上海市儿科学会、中华儿科学会感染学组、中华感染学会小儿感染及肝病学组顾问, 《中华儿科杂志》、《中华传染病杂志》、《Vaccine》中文版、《Pediatric》中文版等

10余本杂志编委等职。曾赴澳大利亚 Newcastle大学留学, 获医学硕士学位。曾获上海市科技进步二、三等奖, 卫生部科技进步三等奖及教育部科技进步二等奖各 1 项。享受国务院特殊津贴。近 15 年来发表论著 62 篇, 其中 SCI 收录 8 篇。主编著作 4 部, 参编 6 部。已培养博士研究生 11 名, 硕士研究生 14 名。

关键词: 鼻病毒; 儿童; 下呼吸道感染

Key words: rhinovirus; children; lower respiratory tract infection

从 1956 年 Pelon 用组织培养方法分离出第一株人鼻病毒 (human rhinovirus HRV) 后, 先后有多种 HRV 细胞株被

分离, 鉴定出的 HRV 血清型已超过 120 种。HRV 是人类血清型最多的病毒之一, 也是人类普通感冒的最主要病毒。既往认为, HRV 不能引起下呼吸道感染, 原因在于下呼吸道温度达 37℃, 在此温度下 HRV 不能生长及复制。后来, 通过体内外实验发现, HRV 能在 37℃ 环境下于支气管上皮细胞中复制, 通过原位杂交及逆转录 PCR (RT-PCR) 检测支气管肺泡灌洗液后发现, HRV 能感染人类下呼吸道, 引起肺炎、儿童喘息、哮喘加重以及成人慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 等。且有越来越多的证据表明, HRV 是引起婴儿及儿童下呼吸道感染的重要病原之一^[1-4]。

1 病毒致病机制的基础研究

HRV 中 90% 的血清型粘附宿主细胞受体是胞间粘附分子-1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1), 两者的结合在病毒感染过程中至关重要。目前发现有两种形式 ICAM-1 存在, 即膜型和可溶型, 均由支气管上皮细胞表达^[5]。γ 干扰素通过下调膜型 ICAM-1 表达抗 HRV 感染; HRV 感染宿主细胞 2 d 后即可有干扰素调节基因的表达上调^[6], 但 HRV 也通过干扰干扰素调节因子-3 (IRF-3) 的活化过程而抑制宿主的 I 型干扰素反应^[7]。

有研究发现, HRV 感染不仅可以促进 COPD 的急性发作, 还可促进气道上皮细胞血管内皮生长因子 (VEGF) 的表达而导致气道重塑^[8]。

2 病毒分子流行病学研究

Kistler 等^[9] 提供了目前最全面的 34 种血清型 HRV 全基因序列, 同时发现了在广泛的选择性压力作用下 HRV 的广泛变异。变异不仅发生在与宿主免疫系统相竞争的结构基因 VP1、VP2 和 VP3 中, 也发生在非结构基因 3C 蛋白酶和 3D 多聚酶基因中, 变异使 HRV 适应宿主环境和进化。

Lee 等^[10] 无意中发现了与已知传统的 A 型和 B 型 HRV 分属不同基因进化簇的 HRV 基因型, 其核苷酸与前两者的差异度为 12% ~ 35%, 因此推断可能有一种“C”型 HRV 的存在。其后, 多名研究者也有相同的发现和报道, 并认为这种“C”型 HRV 多发于重度喘息住院治疗与机械通气患儿中^[11-13]。

李军等^[14] 对 342 例急性下呼吸道感染患儿进行 HRV

作者单位: 复旦大学附属儿科医院, 上海 201102

电子信箱: qzhu@shmu.edu.cn

基因检测, 结果 46 例阳性, 选择 15 份测序结果, 经 BLAST 与美国生物技术信息中心 (NCBI) GeneBank 中多株 HRV 序列比对, 同源率为 83% ~ 97%, 均证实为 HRV 序列; 15 份序列间核苷酸同源率为 64.4% ~ 98.2%, 核苷酸变异为 1.6% ~ 48.3%。由 DNAMAN 软件绘制的序列图比较, 表现为核苷酸的点突变, 也可以为几个碱基同时突变, 甚至有单个或临近几个碱基的核苷酸缺失及插入突变, 提示上海地区流行的 HRV 株基因组存在高度变异。遗传进化树分析聚类为两个进化枝, 分别为 A 型和 B 型, 未见 C 型。

3 病毒临床流行病学研究

Kuse 等^[15]对 263 名儿童从出生至 1 岁每次呼吸道感染 的鼻咽分泌物检测发现, 生后第 1 年内 HRV 致上呼吸道感染发生率为呼吸道合胞病毒 (RSV) 的 10 倍, 致下呼吸道感染发生率为 RSV 的 3 倍, HRV 才是生后第 1 年内最主要的呼吸道病原体, 这可能是以往从未认识到的真相。美国一项针对 2 岁以下儿童的多中心前瞻性研究结果显示, HRV 在急性支气管炎患儿中的检出率为 16%, 仅次于 RSV (64%)^[16]。Cill^[17]认为, 在 3 岁以下儿童社区获得性肺炎中, HRV 占第 3 位, 次于 RSV 和博卡病毒 (HBov)。Cheuk 等^[1]发现, 香港 18 岁以下儿童中, HRV 感染性哮喘急性发作、肺炎、急性支气管炎的发生比例分别为 19.9%、11.3% 和 7.9%, 在有慢性基础性疾病儿童中比例更高。而在新生儿群体中, 一项 12 年期的研究发现, HRV 检出率不到 1%^[18]。李军等^[14]发现上海地区急性下呼吸道感染住院患儿中, HRV 检出率为 13.5% (46/342), 仅次于 RSV (18.7%), 并发现 HRV 所致下呼吸道感染多在 3 岁以内儿童中, 占检出数的 82.6%。赵林清等^[19]发现北京地区急性支气管炎、肺炎患儿中 HRV 检出率为 28.7% 和 19.0%。张志勇等^[20]对重庆地区急性呼吸道感染住院患儿进行了 HRV 检测, 检出率为 15.6%。以上研究结果基本证实了 HRV 在我国儿童急性下呼吸道感染中占有重要的地位。

RSV 与 HRV 是引起儿童喘息性支气管炎的两种最常见病毒, 80% 儿童和 50% 成人哮喘发作是由 HRV 感染所致。儿童时期喘息性支气管炎的发生是否与其后的哮喘形成有必然的相关性, 病毒性感染及各种病毒感染后与哮喘形成的相关性是目前国内外学者的重要兴趣点。Lamanske 等^[21]对 285 例儿童从出生到 3 岁的监测发现, 63% 的 1 岁以内 HRV 感染有喘息表现的患儿到 3 岁时仍有喘息发作, 并认为 1 岁以内 HRV 感染致喘息是提示生后第 3 年有喘息表现的最大危险因素。一项对 85 例儿童 11 年的前瞻性研究发现, 生后 2 岁以内有 RSV、HRV 感染喘息史的儿童, 与无 RSV、HRV 感染喘息史者相比, 青少年期喘息发生率分别提高 5 倍和 10 倍^[22]。Jackson 等^[23]对 259 例儿童从生后随访至 6 岁发现, 生后 3 岁以内有 HRV 感染喘息到 6 岁时发展为哮喘的机会比 (OR) 值为 9.8, 生后 1 岁以内有 HRV 感染喘息者 OR 值为 2.8, 3 岁时有 HRV 感染喘息者 OR 值为 25.6, 90% 在 3 岁时有 HRV 感染喘息儿童到 6 岁

时发展为哮喘。此研究第一次从临床流行病学角度明确提出 HRV 感染可能是哮喘形成的重要因素。

4 展望

深入研究 HRV 这种古老而现在又越来越被重视的重要病毒, 了解其病毒学以及分子和临床流行病学特征, 可指导我们制定更为科学的防治策略。尽可能多地培养 HRV 流行株, 绘制 HRV 基因序列, 验证 HRV 感染人体的致病机制及病毒与宿主的相互作用机制, 研发出能够覆盖较多 HRV 流行基因株的有效疫苗及抗 HRV 药物, 减少抗生素运用, 进行病毒流行控制与监测, 是围绕 HRV 研究的主要内容。

参考文献:

- [1] Cheuk DK, Tang W, Chan KH, et al. Rhinovirus infection in hospitalized children in Hong Kong: a prospective study [J]. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26(11): 995-1000.
- [2] Calvo C, Garq a, Garq a ML, Blanco C, et al. Role of rhinovirus in hospitalized infants with respiratory tract infections in Spain [J]. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26(10): 904-908.
- [3] Mancha C, Espinosa S, Aho SL, et al. Epidemiological and clinical features of HMPV, RSV and RVs infections in young children [J]. *J Clin Virol* 2007; 38(3): 221-226.
- [4] Choi EH, Lee HJ, Kim SJ, et al. The association of newly identified respiratory viruses with lower respiratory tract infections in Korean children 2000-2005 [J]. *Clin Infect Dis* 2006; 43(5): 585-592.
- [5] Whiteman SC, Spiteri MA. IFN-gamma regulation of ICAM-1 receptors in bronchial epithelial cells: soluble ICAM-1 release inhibits human rhinovirus infection [J]. *J Inflamm (Lond)* 2008; 5: 8.
- [6] Proud D, Tamer RB, Winter B, et al. Gene expression profiles during in vivo human rhinovirus infection: insights into the host response [J]. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178(9): 962-968.
- [7] Kotla S, Peng T, Bumgarner RE, et al. Attenuation of the type I interferon response in cells infected with human rhinovirus [J]. *Virology* 2008; 374(2): 399-410.
- [8] LeGh R, Ovelusiw, Wehler S, et al. Human rhinovirus infection enhances airway epithelial cell production of growth factors involved in airway remodeling [J]. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121(5): 1238-1245.
- [9] Kistler AL, Webster DR, Roush S, et al. Genome-wide diversity and selective pressure in the human rhinovirus [J]. *Virology* 2007; 3(4): 40.
- [10] Lee WM, Kiesner C, Pappas T, et al. A diverse group of previously unrecognized human rhinoviruses are common causes of respiratory illnesses in infants [J]. *PLoS ONE* 2007; 2(10): 966.
- [11] Lau SK, Yip CC, Tsui HW, et al. Clinical features and complete genome characterization of a distinct human rhinovirus (HRV)

- genetic cluster probably representing a previously undetected HRV species HRV-C associated with acute respiratory illness in children [J. J Clin Microbiol 2007 45 (11): 3655-3664
- [12] Renwick N, Schweiger B, Kapoor V, et al. A recently identified rhinovirus genotype is associated with severe respiratory tract infection in children in Germany [J. J Infect Dis 2007 196 (12): 1754-1760
- [13] McErlan P, Shackleton LA, Andrews E, et al. Distinguishing molecular features and clinical characteristics of a putative new rhinovirus species human rhinovirus C (HRV C) [J. PLOS ONE 2008 3(4): 1847
- [14] 李军, 朱启镛. 上海复旦大学附属儿科医院急性下呼吸道感染患儿常见病毒的检测及临床研究 [J. 微生物与感染, 2006 1(4): 217-222
- [15] Kusel MM, deKleuk NH, Holt PG, et al. Role of respiratory viruses in acute upper and lower respiratory tract illness in the first year of life: a birth cohort study [J. Pediatr Infect Dis J 2006 25(8): 680-686
- [16] Mansbach M, McAdam AJ, Clark S, et al. Prospective multi-center study of the viral etiology of bronchitis in the emergency department [J. Acad Emerg Med 2008 15(2): 111-118
- [17] Cilla G, Oñate E, Perez-Yarza EG, et al. Viruses in community-acquired pneumonia in children aged less than 3 years old: high rate of viral coinfection [J. J Med Virol 2008 80(10): 1843-1849
- [18] Veñon-Macjolek MA, Krediet TG, Gerards LJ, et al. Clinical and epidemiologic characteristics of viral infections in a neonatal intensive care unit during a 12-year period [J. Pediatr Infect Dis J 2005 24(10): 901-904
- [19] 赵林清, 钱渊, 朱汝南, 等. 巢式 PCR 诊断儿科患者鼻病毒感染的探讨 [J. 中华流行病学杂志, 2006 27(2): 154-156
- [20] 张志勇, 陈昕, 赵耀, 等. 重庆地区急性呼吸道感染儿童鼻病毒检测分析 [J. 实用儿科临床杂志, 2008 23(10): 736-738
- [21] Lamanske RF Jr, Jackson DJ, Gangnon RE, et al. Rhinovirus illnesses during infancy predict subsequent childhood wheezing [J. J Allergy Clin Immunol 2005 116(3): 571-577
- [22] Hyytiäinen MK, Korhonen SY, Nieminen A, Reijonen TM, et al. Teenage asthma after severe early childhood wheezing: an 11-year prospective follow-up [J. Pediatr Pulmonol 2005 40(4): 316-323
- [23] Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, et al. Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children [J. Am J Respir Crit Care Med 2008 178(7): 667-672

2008-11-27收稿 本文编辑: 朱冰梅

文章编号: 1005-2224(2009)01-0007-04

肠道病毒性下呼吸道疾病

陈宗波

中图分类号: R72 文献标志码: B



陈宗波, 教授, 博士研究生导师。中华医学会儿科学分会感染学组成员, 全国儿科临床病毒协作组成员, 中华医学会儿科学分会副主任委员, 山东省卫生系统杰出学科带头人, 青岛市专业技术拔尖人才。主要从事小儿感染性疾病和神经系统疾病的诊治。课题“肠道病毒感染分子生物学诊断方法的建立及其临床应用研究”和“呼吸道病毒感染患儿免疫功能障碍及其调节机制的研究”分别获得 2004 年和 2008 年山东省科技进步二等奖。

关键词: 肠道病毒; 下呼吸道疾病

Keywords: enterovirus; lower respiratory

肠道病毒 (enterovirus EV) 是小 RNA 病毒科 EV 属成员, 可引起包括呼吸道感染在内的多种疾病, 在世界范围内广泛流行。所致疾病从常见的无细菌性发热、呼吸道感染、脑膜炎到严重的脑炎、心肌炎、急性弛缓性瘫痪等, 并可引起新生儿的严重感染。EV 引起的下呼吸道感染主要是支气管炎、毛细支气管炎和肺炎。国内外研究结果显示, 在急性下呼吸道感染中, EV 是仅次于呼吸道合胞病毒和流感病毒的常见病原。有学者已从患者咽拭子、支气管抽吸物、肺泡灌洗液和病毒性肺炎死亡患儿的肺组织中分离到 EV68 和 71 柯萨奇病毒 (Coxsackievirus A₉, A₂₁, B₂, B₄ 埃可病毒 (Echovirus) 9 11 和 22^[1,3]。本文重点介绍 EV 性下呼吸道疾病的临床特点和诊断、治疗进展。

1 EV 病原特点

EV 血清型较多, 根据这组病毒对乳鼠的致病特点及对细胞敏感性的不同, 将其分为 Coxsackievirus, Echovirus, 新发现的 EV 和脊髓灰质炎病毒 (Poliovirus)。核酸扩增技术的推广使得人

作者单位: 青岛大学医学院附属医院小儿内科, 青岛 266003
电子信箱: drchen001@126.com