

• 调查研究 •

宁波城区 2020—2024 年儿童呼吸道腺病毒的流行病学特征分析

孙倩, 羊牡丹, 毛梦璐, 蒋敬, 卢勤红

【摘要】目的 探讨宁波城区儿童呼吸道腺病毒的流行病学特征。**方法** 回顾性分析 2020 年 1 月至 2024 年 7 月因急性呼吸道感染于宁波市医疗中心李惠利医院就诊的 14 310 例患儿的临床资料,通过鼻或咽拭子采集样本,采用多重 PCR 技术检测腺病毒(ADV),采用 SPSS 24.0 和限制性立方样条模型(RCS)对数据进行统计分析。**结果** 14 310 例患儿呼吸道 ADV 检出率为 9.08%。与 2020—2023 年相比,2024 年检出率激增,尤其是 2024 年 5—7 月较之前月份明显增高。各年龄组间感染率差异存在统计学意义($P < 0.05$),其中 4~6 岁组感染率最高,7~10 岁占比逐年增加,1~3 岁占比逐年减低($P < 0.05$)。RCS 模型提示 ADV 易感儿童年龄逐年增大。在 ADV 感染患儿中,2024 年肺炎患儿占比下降明显($P < 0.05$),合并感染以鼻病毒为主,其次为肺炎支原体。**结论** 2024 年宁波城区儿童群体出现 ADV 感染爆发,呈现区别以往的季节、年龄和临床特征,应加强警惕未来季节可能出现的持续爆发流行。

【关键词】 儿童;呼吸道感染;腺病毒;流行病学

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.12.014

【中图分类号】 R181.2;R725.6 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1671-0800(2024)12-1595-04

腺病毒(adenovirus, ADV)是跨度为 26~45 kb 的双链无包膜线性 DNA 病毒^[1],主要经呼吸道飞沫传播,其次是接触或粪-口等途径传播,常表现为发热、咳嗽、呼吸困难、呕吐及腹泻等症状^[2]。ADV 感染常见于 5 岁以下儿童,占儿童急性呼吸道感染的 5%~10%^[3],具有自限性,但也有不少病例产生严重的临床表现,尤其在婴幼儿和免疫功能低下患者中可能发生严重的播散性感染和肺炎^[4],病死率高,后遗症影响较大^[5]。值得注意的是,ADV 无症状携带可持续数周或数月,尤其在潮湿、封闭和拥挤的环境中可迅速传播,引起爆发流行^[6]。通常被感染患者退热后很快复升,病程持续约 7d,目前并没有针对 ADV 感染的特效药及相关预防疫苗^[7]。

现阶段,我国尚未对 ADV 启动类似于流感监测的全球性监测计划,ADV 的爆发将增加急性呼吸道感染(acute respiratory infections, ARI)的管理难度,特别是儿童感染。因此,本研究对 2020 年 1 月至 2024 年 7 月宁波城区儿童呼吸道 ADV 的流行特征进行系统探索,为预测未来潜在流行趋势提供重要参考信息,现报道如下。

作者单位: 315040 宁波,宁波市医疗中心李惠利医院

通信作者: 卢勤红, Email: 19564814933@163.com

1 对象与方法

1.1 研究对象 回顾性选取 2020 年 1 月至 2024 年 7 月因急性呼吸道相关临床症状(咳嗽,流涕,发热,肺部听诊有痰鸣、伴或不伴有湿啰音等)就诊于宁波市医疗中心李惠利医院的 0~14 岁患儿,排除先天免疫体缺陷、慢性肺病、临床资料不完整等患者,最终纳入患儿 14 310 例。本研究获得宁波市医疗中心李惠利医院医学伦理委员会批准(批件号: KY2024SL070-02),豁免/免除知情同意。

1.2 方法 从本院实验室信息系统中提取相关临床资料,包括年龄、性别、采样日期及临床诊断等。采集患儿咽拭子或鼻拭子进行呼吸道多重 PCR 检测,包括 ADV、甲型流感病毒(influenza A virus, INFA)、乙型流感病毒(influenza B virus, INFB)、鼻病毒(rhinovirus, HRV)、副流感病毒(parainfluenza virus, PIV)、偏肺病毒(metapneumovirus, MPV)、肺炎支原体(mycoplasma pneumoniae, MP)、衣原体(chlamydia, CH)、人冠状病毒(human coronavirus, HCOV)、博卡病毒(BOCA virus, BOCA)、呼吸道合胞病毒(respiratory syncytial virus, RSV)等指标。

1.3 统计方法 使用 SPSS 24.0 版软件及 R 语言(4.0.5 版本)进行数据分析。非正态计量资料采用

$M(Q_1, Q_3)$ 描述,采用 Kruskal-wallis 秩和检验;定性资料用频数(百分比)表述,采用 χ^2 检验。采用限制性立方样条模型(RCS)方法分析年龄与感染风险的非线性关系。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同年份患儿一般资料比较 不同年份患儿年龄、年龄分布及 ADV 阳性率差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),性别差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

2.2 ADV 感染流行时间趋势 2020—2022 年每月 ADV 患儿数常保持在个位数水平波动,多数月份阳性率 $< 5\%$,自 2023 年寒冷季节开始,ADV 患儿数明显增加,阳性率逐渐升高,至 2024 年 5—7 月出现大幅度激增,见图 1。

2.3 不同年份及年龄组患儿 ADV 感染情况比较 2020—2021 年,5 个年龄组间 ADV 阳性率差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。2022—2023 年 1~3 岁和 4~6 岁组阳性率较高,2024 年 4~6 岁和 7~10 岁组阳性率较高。各年龄组 2024 年的 ADV 阳性率均显著高于 2020—2023 年(均 $P < 0.05$),见表 2。

2.4 ADV 感染各年龄组比例变化及感染风险 2020—2024 年,1~3 岁组 ADV 感染患儿占比下降,而 7~10 岁组占比增加($P < 0.05$),见图 2A。利用 RCS 模型,以风险比值比(OR)值 > 1 定义为 ADV 易感性较高,除 2020 年外,易感性较高的年龄范围以及易感性最高对应的年龄段分别在 2021—2024 年均有所不同(均 $P_{非线性} < 0.05$),见图 2B~F。

2.5 临床诊断及合并感染情况 除 2020 外,2021—2024 年上呼吸道感染患儿 ADV 阳性率明显高于支气管炎和肺炎组(均 $P < 0.05$)。2024 年上呼吸道感染、支气管炎、肺炎的患儿中 ADV 阳性率均高于其他年份(均 $P < 0.05$),对比 2020—2023 年,2024 年 ADV 感染患儿中,肺炎患儿比例明显下降,上呼吸道感染患儿比例明显增加,见表 3。混合感染占 34.26%,见图 2A;以与 HRV 合并感染最多,其次为 MP 和 PIV,见图 2B。

3 讨论

世界范围内,超过 80%的儿童呼吸道感染归因于病毒^[8],ADV 是最常见的病原体之一,传染性较高。自 2020 年 COVID-19 疫情爆发以来,随着非药物干预措施不同程度的实施和优化,常见呼吸道病原体^[9]如 INFA、INFB 及 RSV 等流行模式发生了巨大改变;因此,本研究评估了宁波城区儿童 COVID-19

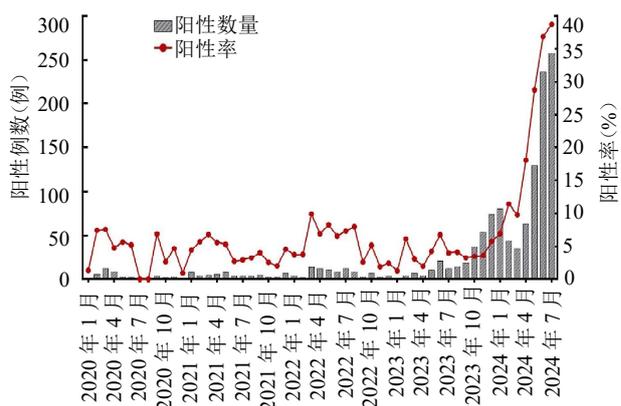


图 1 腺病毒感染流行时间趋势

表 1 不同年份患儿一般资料比较

| 项目 | 总数 (n=14 310) | 2020 年 (n=1 007) | 2021 年 (n=1 526) | 2022 年 (n=1 591) | 2023 年 (n=6 186) | 2024 年 (n=4 000) | $\chi^2(H)$ 值 | P 值 |
|------------|------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------|----------|
| 年龄(岁) | 5(3,7) | 3(2,6) | 3(2,5) | 3(2,6) | 6(3,8) | 6(3,8) | (1 096.10) | < 0.05 |
| 性别[例(%)] | | | | | | | 5.39 | > 0.05 |
| 男 | 7 474(52.23) | 536(53.23) | 813(53.28) | 862(54.18) | 3 177(51.36) | 2 086(52.15) | | |
| 女 | 6 836(47.77) | 471(46.77) | 713(46.72) | 729(45.82) | 3 009(48.64) | 1 914(47.85) | | |
| 年龄分布[例(%)] | | | | | | | 1 428.94 | < 0.05 |
| < 1 岁 | 650(4.54) | 0 | 65(4.26) | 209(13.14) | 266(4.30) | 110(2.75) | | |
| 1~3 岁 | 4 395(30.71) | 541(53.72) | 792(51.90) | 628(39.47) | 1 527(24.68) | 907(22.68) | | |
| 4~6 岁 | 4 401(30.75) | 263(26.12) | 438(28.70) | 469(29.48) | 1 948(31.49) | 1 283(32.08) | | |
| 7~10 岁 | 3 666(25.62) | 160(15.89) | 172(11.27) | 239(15.02) | 1 808(29.23) | 1 287(32.17) | | |
| 11~14 岁 | 1 198(8.37) | 43(4.27) | 59(3.87) | 46(2.89) | 637(10.30) | 413(10.32) | | |
| ADV[例(%)] | | | | | | | 984.11 | < 0.05 |
| 阴性 | 13 011(90.92) | 963(95.63) | 1 465(96.00) | 1 501(94.34) | 5 928(95.83) | 3 154(78.85) | | |
| 阳性 | 1 299(9.08) | 44(4.37) | 61(4.00) | 90(5.66) | 258(4.17) | 846(21.15) | | |

表2 不同年份及年龄组患儿腺病毒感染情况比较

| 年份 | <1岁(n=18) | 1~3岁(n=313) | 4~6岁(n=516) | 7~10岁(n=387) | 11~14岁(n=65) | χ^2 值 | P值 |
|------------|-----------|-------------|-------------|--------------|--------------|------------|--------|
| 2020年 | 0 | 27(5.0) | 10(3.80) | 4(2.5) | 3(6.97) | 2.74 | > 0.05 |
| 2021年 | 1(1.56) | 37(4.67) | 18(4.11) | 3(1.74) | 2(3.39) | 4.31 | > 0.05 |
| 2022年 | 6(2.87) | 38(6.05) | 37(7.89) | 8(3.34) | 1(2.17) | 11.04 | < 0.05 |
| 2023年 | 3(1.13) | 77(5.04) | 100(5.13) | 60(3.32) | 18(2.82) | 19.75 | < 0.05 |
| 2024年 | 8(7.27) | 134(14.77) | 351(27.36) | 312(24.2) | 41(9.93) | 103.03 | < 0.05 |
| χ^2 值 | 11.321 | 155.68 | 5 431.87 | 393.919 | 26.32 | | |
| P值 | < 0.05 | < 0.05 | < 0.05 | < 0.05 | < 0.05 | | |

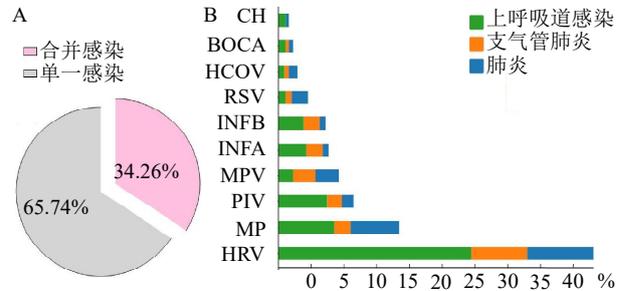
表3 临床诊断及合并感染情况比较

| 年份 | 上呼吸道感染 (n=884) | 支气管炎 (n=229) | 肺炎 (n=186) | χ^2 值 | P值 |
|------------|-------------------|-----------------|---------------|------------|--------|
| 2020年 | 23(6.06) | 4(2.26) | 17(3.77) | 4.89 | > 0.05 |
| 2021年 | 32(6.45) | 8(3.38) | 21(2.65) | 11.79 | < 0.05 |
| 2022年 | 43(9.39) | 16(5.33) | 31(3.72) | 17.86 | < 0.05 |
| 2023年 | 129(5.44) | 53(3.28) | 76(3.45) | 15.73 | < 0.05 |
| 2024年 | 657(25.20) | 148(14.78) | 41(10.49) | 76.78 | < 0.05 |
| χ^2 值 | 466.51 | 141.96 | 48.72 | | |
| P值 | < 0.05 | < 0.05 | < 0.05 | | |

爆发后 ADV 流行特征,为临床提供相关参考。

本研究结果显示患儿 ADV 感染平均检出率为 9.08%,其中 2020—2023 年感染率仅波动在 4.0%~5.66%,2024 年高达 21.15%。杭州 2020 年 11 月至 2021 年 3 月儿童 ADV 的检出率高达 26.77%^[10];宁波另一家医院 2019—2022 年期间 ADV 检出率平均为 5.06%^[11];北京^[12]及温州^[13]等地区 2018—2019 年 ADV 感染率为 5.72%、3.5%,这表明了 ADV 感染率存在明显的地域性差异。本地区 2019—2023 年儿童 ADV 整体流行形势较为平稳,但自 2024 年开始 ADV 感染呈现激增趋势,尤其是 5—7 月份,远高于 2020—2023 年同月份及 2019 年前宁波和周边地区的 ADV 检出率。这种季节性爆发现象同样出现在流感病毒^[14]、MP^[15]等,且它们的爆发态势存在时间交错性。分析其原因,一方面可能与 NPI 实施期间患儿易感性的累积有关;另一方面,呼吸道病毒之间可能存在潜在的相互干扰^[16];此外,我国多项研究^[17-18]均表明华南、华东地区 ADV 的流行可呈现夏季和冬季两个高峰。因此,警惕患儿 ADV 感染在未来寒冷季节可能出现的持续爆发流行的同时,还应注意其他呼吸道病原体错峰爆发的可能性。

本研究患儿中位年龄为 5 岁,符合 ARI 的常见易感人群年龄特征。2020—2022 年各年龄组间 ADV 感染率无显著差异,2023—2024 年以 4~6 岁组最高,与 Wang 等^[19]报道的 6 个月至 2 岁感染率最高不



注:A为单一感染和合并感染占比,B为腺病毒感染患儿合并感染情况及临床诊断比例。CH为衣原体,BOCA为博卡病毒,HCOV为人冠状病毒,RSV为呼吸道合胞病毒,INFB为乙型流感病毒,INFA为甲型流感病毒,MPV为偏肺病毒,PIV为副流感病毒,MP为肺炎支原体,HRV为鼻病毒

图2 腺病毒感染患儿临床诊断比例变化及合并感染情况一致。本研究利用 RCS 回归模型分析发现,随着时间推移 1~3 岁感染患儿占比降低,7~10 岁组占比增加,到 2024 年,7~10 岁组感染率(24.2%)已明显超过 1~3 岁组(14.77%),与日本一项报道^[20]基本一致。这提示 ADV 的易感群体年龄可能已经发生了潜在变化。导致这种变化的原因目前尚不完全清楚,可能与近几年 ADV 的刺激不足,导致较大儿童体内缺乏足够中和 ADV 的抗体滴度有关。因此,迫切需要突破之前的年龄易感认知范围,更多关注稍大年龄儿童,防范此类群体发生规模性感染的可能性。

在临床特征方面,与 2020—2023 年相比,2024 年上呼吸道感染、支气管炎和肺炎的患儿 ADV 的检出率均明显增加,与 Buonsenso 等^[21]研究结果一致。2024 年 ADV 相关肺炎患儿比例明显下降,上呼吸道感染患儿比例明显增加,这提示 2024 年患儿 ADV 感染严重程度可能较前几年有所减轻,这可能与特定年份引起局部暴发或流行的 ADV 基因型不同有关^[19]。此外,ADV 的感染较频繁伴发混合感染,本研究中最常见为 HRV,其次为 MP, Lu 等^[22]及胡倩等^[23]曾报道了 ADV 肺炎患者合并感染以 MP 为主。这种差异可能与其他呼吸道病原体的传播受到 NPI 干

扰时,而 HRV 因其强大的环境稳定性^[24]而持续被检出有关,也可能由于不同区域、人口模式及病原流行谱有关。本研究 ADV 单独感染和合并感染患儿间没有明显的特征区别,由于这一推测依赖于有限数量的合并感染病例,因此需要进行更大规模的前瞻性研究。

综上所述,2024 年 ADV 的流行特征发生较大变化,提示需要在未来季节对重点群体进行密切监测。本研究存在一定的局限性,数据仅截止到 2024 年 7 月,无法准确反映整个 2024 年度的 ADV 流行特征,也未明确 ADV 基因型,无法进一步阐述 ADV 亚型的流行病学特征,有待进一步研究明确。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 孙倩:实验操作、论文撰写;羊牡丹、毛梦璐、蒋敏:数据整理、统计学分析;卢勤红:研究指导、论文修改、经费支持

参 考 文 献

- [1] WATANABE M, NISHIKAWAJI Y, KAWAKAMI H, et al. Adenovirus biology, recombinant adenovirus, and adenovirus usage in gene therapy[J]. *Viruses*, 2021, 13(12): 2502.
- [2] CEDERWALL S, PAHLMAN L I. Respiratory adenovirus infections in immunocompetent and immunocompromised adult patients[J]. *Epidemiol Infect*, 2020, 147: e328.
- [3] XIE L Y, ZHANG B, XIAO N G, et al. Epidemiology of human adenovirus infection in children hospitalized with lower respiratory tract infections in Hunan, China[J]. *J Med Virol*, 2019, 91(3): 392-400.
- [4] BERTZBACH L D, IP W H, DOBNER T. Animal models in human adenovirus research[J]. *Biology (Basel)*, 2021, 10(12): 1253.
- [5] ZHANG J, ZHU Y T, ZHOU Y Y, et al. Pediatric adenovirus pneumonia: Clinical practice and current treatment[J]. *Front Med*, 2023, 10: 1207568.
- [6] LYNCH J P 3rd, KAJON A E. Adenovirus: Epidemiology, global spread of novel types, and approach to treatment[J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2021, 42(6): 800-821.
- [7] MAO N Y, ZHU Z, ZHANG Y, et al. Current status of human adenovirus infection in China[J]. *World J Pediatr*, 2022, 18(8): 533-537.
- [8] ZHU Y L, LI W, YANG B B, et al. Epidemiological and virological characteristics of respiratory tract infections in children during COVID-19 outbreak[J]. *BMC Pediatr*, 2021, 21(1): 195.
- [9] HU L D, YANG Y, LIN J Y, et al. Epidemiological characteristics of respiratory syncytial virus infection in pediatric patients before, during the COVID-19 pandemic and after easing of COVID-19 restrictive measures in China[J]. *J Med Virol*, 2024, 96(1): e29374.
- [10] HUANG S S, WANG H, LI L, et al. Molecular epidemiology and phylogenetic analyses of human adenovirus in pediatric patients with acute respiratory infections from Hangzhou during COVID-19 pandemic[J]. *Front Pediatr*, 2023, 11: 1237074.
- [11] 徐飞,刘鑫,卢文波,等.基于多重反转录聚合酶链反应和毛细电泳分析法的儿童常见 13 种呼吸道病原体流行特征分析[J].*中国卫生检验杂志*,2023, 33(14): 1677-1681,1692.
- [12] HUANG Y M, WANG C, MA F L, et al. Human adenoviruses in paediatric patients with respiratory tract infections in Beijing, China[J]. *Virol J*, 2021, 18(1): 191.
- [13] WEN S H, LIN Z P, ZHANG Y, et al. The epidemiology, molecular, and clinical of human adenoviruses in children hospitalized with acute respiratory infections[J]. *Front Microbiol*, 2021, 12: 629971.
- [14] LIU P C, CHENG F Y, SU L Y, et al. An outbreak of influenza A in Shanghai after ending the zero-COVID policy in February-March 2023[J]. *J Infect*, 2023, 87(2): e33-e35.
- [15] JIANG M, ZHANG H, YAO F F, et al. Influence of non-pharmaceutical interventions on epidemiological characteristics of *Mycoplasma pneumoniae* infection in children during and after the COVID-19 epidemic in Ningbo, China[J]. *Front Microbiol*, 2024, 15: 1405710.
- [16] WEIDMANN M D, GREEN D A, BERRY G J, et al. Assessing respiratory viral exclusion and affinity interactions through co-infection incidence in a pediatric population during the 2022 resurgence of influenza and RSV[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2023, 13: 1208235.
- [17] CHEN Y, LIN T, WANG C B, et al. Human adenovirus (HAdV) infection in children with acute respiratory tract infections in Guangzhou, China, 2010-2021: A molecular epidemiology study[J]. *World J Pediatr*, 2022, 18(8): 545-552.
- [18] LI Y M, ZHOU W M, ZHAO Y J, et al. Molecular typing and epidemiology profiles of human adenovirus infection among paediatric patients with severe acute respiratory infection in China[J]. *PLoS One*, 2015, 10(4): e0123234.
- [19] WANG C Y, LIU J J, MI Y M, et al. Clinical features and epidemiological analysis of respiratory human adenovirus infection in hospitalized children: A cross-sectional study in Zhejiang[J]. *Virol J*, 2021, 18(1): 234.
- [20] FUKUDA Y, TOGASHI A, HIRAKAWA S, et al. A significant outbreak of respiratory human adenovirus infections among children aged 3-6 years in Hokkaido, Japan, in 2023[J]. *J Med Virol*, 2024, 96(7): e29780.
- [21] BUONSENSO D, CAMPORESI A, VIOZZI F, et al. Determinants of antibiotic prescription in children with adenovirus respiratory tract infections[J]. *Eur J Pediatr*, 2024, 183(8): 3489-3497.
- [22] LU M P, MA L Y, ZHENG Q, et al. Clinical characteristics of adenovirus associated lower respiratory tract infection in children[J]. *World J Pediatr*, 2013, 9(4): 346-349.
- [23] 胡倩,郑跃杰,王文建,等.儿童腺病毒肺炎 541 例临床特点分析[J].*中华实用儿科临床杂志*,2021,36(16):1230-1234.
- [24] CHOW E J, UYEKI T M, CHU H Y. The effects of the COVID-19 pandemic on community respiratory virus activity[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2023, 21(3): 195-210.

收稿日期:2024-09-13

(本文编辑:孙海儿)