

• 论 著 •

综合医院和儿童专科医院流感病原学监测结果比较分析

李 达,王 森,张晶波,王永全,白书媛,庞晶晶,安希龙
(北京市西城区疾病预防控制中心,北京 100120)

摘 要:**目的** 通过对北京市西城区综合医院和儿童专科医院流行性感冒(简称流感)病原学监测结果进行比较分析,了解儿童流感流行规律,为制订流感防控措施提供依据。**方法** 由两家哨点医院每周随机采集流感样病例的咽拭子共 40 份,提取病毒 RNA,应用 RT-PCR 方法进行检测。**结果** 综合医院和儿童专科医院流感病原学监测阳性率(21.8% vs. 14.9%)比较,差异有统计学意义($P<0.001$)。综合医院流感病原学监测阳性率最高的为 ≥ 60 岁年龄组(31.3%)。儿童专科医院阳性率最高的为 $>4\sim 14$ 岁年龄组(26.7%)。综合医院和儿童专科医院 11 月至次年 4 月均处在流感高峰期,呈现典型的北方地区流行特征,但儿童专科医院在 1 月和 2 月有个流行小低谷。两家医院均存在甲型 H3 亚型、甲型 H1N1 和乙型 3 种流感病毒流行,并以甲型 H3 亚型和乙型流感病毒为优势毒株。**结论** 以综合医院作为参照,儿童专科医院的流感监测质量稳定可靠。儿童专科医院缺少 $>24\sim <60$ 岁年龄组和 ≥ 60 岁年龄组是两家医院间的流感病原学监测阳性率差异有统计学意义的主要原因。儿童的流感疫苗接种率较高,疫苗保护效果比较好。

关键词:综合医院; 儿童专科医院; 病原学监测

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.19.019

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)19-2709-04

Comparative analysis of influenza etiology surveillance in general hospital and children's hospital

LI Da, WANG Sen, ZHANG Jingbo, WANG Yongquan, BAI Shuyuan, PANG Jingjing, AN Xilong
(Xicheng District Center for Disease Control and Prevention, Beijing 100120, China)

Abstract:**Objective** By comparing and analyzing the etiological monitoring results of influenza in Xicheng District general hospital and children's Hospital, to explore the epidemic regularity of influenza in children, so as to provide the basis for developing influenza prevention and control measures. **Methods** A total of 40 swabs of influenza samples were collected every week from two sentinel hospitals, and the virus RNA was extracted and detected by RT-PCR method. **Results** There was a statistically significant difference in positive rate of influenza pathogen surveillance between general hospitals and children's hospitals (21.8% vs. 14.9%) ($P<0.001$). In the general hospital, the positive rate was highest in people aged ≥ 60 years old (31.3%). In the children's hospital, the positive rate was highest in people aged $>4\sim 14$ years old (26.7%). Both hospitals had an epidemic peak of influenza from November to December of next year, it was typical influenza epidemic of the North area. But the children's hospital had a epidemic trough in January and February. In both hospitals, the circulating strains were H3, H1N1, type B, the predominant type was H3 and type B. **Conclusion** Taking the general hospital as a reference, the quality of influenza surveillance in the children's hospital was relatively stable and reliable. Lack of the people aged $>24\sim <60$ years old and aged ≥ 60 years old in children's hospital, is the key reason of the statistically significant difference of the positive rate, between the general hospital and the children's hospital. Children's influenza vaccination rate is higher than the other age group, and the protective effect of vaccine is better.

Key words: general hospital; children's hospital; etiological surveillance

流行性感冒(简称流感)是一种由流感病毒引起的急性呼吸道传染病,临床表现为起病急、高热、肌肉痛、头痛,常伴有全身严重不适,以及干咳、咽喉痛或鼻炎等症状,多数患者可在 1~2 周内恢复。根据流感病毒核蛋白和基质蛋白的不同,可将其分为甲、乙、丙 3 型^[1]。甲型和乙型流感较为常见,若老年人、婴幼儿、孕产妇或有慢性基础疾病者感染可能使引起症状加重,甚至死亡^[2]。流感病毒致病性强、变异性大,容易引起暴发,是人类面临的主要公共健康问题之一^[3]。对流感样病例进行持续的流行病学和病原学监测是流感预防、控制工作的重要基础;准确、及时地判断流行趋势和优势毒株,研制针对优势毒株的疫苗,是目前控制流感最有效的方法。自 2015 年 11 月,北京市西城区的哨点医院增加一家儿童专科医院,现以该儿童专科医院加入的时间节点 2014 年 11 月往后一年(至 2015 年 10 月)为时间周期,选择一家综合医院(医院 A)与儿童专科医院(医院 B)的流感病原学监测结果进行比较,对医院

B 流感监测质量进行初步评价分析。现报道如下。

1 材料与方法

1.1 标本来源 流感样病例指发热(体温 $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$),伴有咳嗽或咽痛症状之一,缺乏其他的实验室确诊依据。由国家流感监测哨点医院 A 和医院 B 每周随机采集门急诊流感样病例的咽拭子各 20 份。

1.2 实验室检测

1.2.1 RNA 的提取 采用 ABI 公司的全自动核酸 Mag-MaxTM-96 病毒分离试剂盒提取病毒 RNA。

1.2.2 流感引物 引物序列为美国疾病控制与预防中心(CDC)推荐。具体序列见表 1,由北京市 CDC 提供或六和通公司合成。

1.2.3 核酸检测 采用 AgPath-ID™ One-step RT-PCR 试剂盒,具体操作及反应条件见说明书。

1.3 统计学处理 数据采用 Excel 2007 软件建立数据库,使用

SPSS13.0 软件进行数据处理及统计分析。计数资料以例数或率表示,采用 χ^2 检验进行比较,以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

表 1 流感检测相关的引物探针序列		
基因	引物探针名称	引物探针序列
FluA	FluA-F	GAC CRA TCC TGT CAC CTC TGA C
	FluA-R	AGG GCA TTY TGG ACA AAK CGT CTA
	Flu A-Probe	TGC AGT CCT CGC TCA CTG GGC ACG
RNP	RNP-F	AGA TTT GGA CCT GCG AGC G
	RNP-R	GAG CGG CTG TCT CCA CAA GT
	RNP-Probe	TTC TGA CCT GAA GGC TCT GCG CG
SWH1	SW H1 F	GTG CTA TAA ACA CCA GCC TYC CA
	SW H1 R	CGG GAT ATT CCT TAA TCC TGT RGC
	SW H1 Probe	CAG AAT ATA CA“T” CCR GTC ACA ATT
		GGA RAA
Flu B	Flu B F	TCC TCA ACT CAC TCT TCG AGC G
	Flu B R	CGG TGC TCT TGA CCA AAT TGG
	Flu B probe	CCA ATT CGA GCA GCT GAA ACT GCG GTG
Flu H3	H3-293F	ACC CTC AGT GTG ATG GCT TCC AAA
	H3-400R	TAA GGG AGG CAT AAT CCG GCA CAT
	H3-384probe	ACG CAG CAA AGC CTA CAG CA ACT GT

2 结 果

2.1 一般情况 医院 A 共检测标本 1 034 份,阳性 225 份,阳性率为 21.8%,其中甲型阳性 141 份(甲型 H1N1 阳性 2 份,甲型 H3 亚型阳性 139 份),乙型阳性 84 份。医院 B 共检测标本 1 035 份,阳性 154 份,阳性率为 14.9%,其中甲型阳性 96 份(甲型 H1N1 阳性 1 份,甲型 H3 亚型阳性 95 份),乙型阳性 58 份。两家医院流感病原学监测阳性率差异有统计学意义($P<0.001$)。见表 2、3。

2.2 流感阳性率年龄分组情况 医院 A 5 个年龄组间的流感阳性率差异有统计学意义($P<0.001$),其中阳性率最高的为 ≥ 60 岁年龄组,为 31.3%,其次是 $>24\sim<60$ 岁年龄组,为 25.7%。阳性率最低的为 $0\sim4$ 岁年龄组,为 12.4%。医院 B 3 个年龄组间的流感阳性率差异有统计学意义($P<0.05$),其中阳性率最高的为 $>14\sim24$ 岁年龄组,为 66.7%(从统计学角度考虑,此年龄组因人数太少,代表性不大,弃用)。其次是 $>4\sim14$ 岁年龄组,为 26.7%,阳性率最低的为 $0\sim4$ 岁年龄组,为 10.7%。此外,从各年龄组流感阳性型别构成比来看,只有医院 A 的 $>4\sim14$ 岁年龄组甲型 H3 亚型和乙型阳性构成比相当(均为 50.0%),其他的各年龄组均是甲型 H3 亚型高于乙型的阳性构成比,可以得出结论,甲型 H3 亚型是本次研究监测周期中的流感优势毒株。

2.3 流感阳性率性别分组情况 医院 A 和医院 B 不同性别间的流感阳性率差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 2、3。

2.4 流感阳性率时间分组情况 医院 A 流感阳性最高峰出现在 12 月,而 11 月,1~4 月这 5 个月阳性率均在 20.0%以上,表明 11 月至次年 4 月均处在流感高峰期。而流感型别分布情况为,11 月和 12 月以甲型 H3 亚型为主,1~2 月甲型 H3 亚型和乙型交替流行,3~4 月以乙型为优势型别。5~10 月进入流感流行低谷期,但 7~9 月这 3 个月的甲型 H3 亚型有流行小高峰,阳性率高于 10.0%。见图 1。医院 B 流感阳性最高峰出现在 12 月,除此以外,仅 3 月的阳性率在 20.0%以上,1

月和 2 月的流感阳性率低于上年 12 月和 3 月,形成一个小低谷,总体看来,流感流行的曲线锯齿状明显。而流感型别分布情况为,从 11 月和 12 月以甲型 H3 亚型为主,1~2 月甲型 H3 亚型和乙型交替流行,3~4 月以乙型为优势型别。5~10 月进入流感流行低谷期。见图 2。

表 2 医院 A 流感病原学监测结果							
项目	组别	检测数 (n)	阳性数 (n)	分型(n)			阳性率 (%)
				甲型 H1N1	甲型 H3	乙型	
2014 年	11 月	80	22	0	21	1	27.5
	12 月	101	57	0	54	3	56.4
2015 年	1 月	80	30	0	19	11	37.5
	2 月	80	23	2	5	16	28.8
	3 月	80	28	0	1	27	35.0
	4 月	100	23	0	1	22	23.0
	5 月	73	2	0	0	2	2.7
	6 月	80	1	0	1	0	1.3
	7 月	100	13	0	11	2	13.0
	8 月	80	14	0	14	0	17.5
	9 月	100	11	0	11	0	11.0
	10 月	80	1	0	1	0	1.3
年 龄 分 组 (岁)	0~4	249	31	0	21	10	12.4
	>4~14	264	60	0	30	30	22.7
	>14~24	99	21	0	19	2	21.2
	>24~<60	342	88	2	53	33	25.7
	≥60	80	25	0	16	9	31.3
性别	男	537	111	1	66	44	20.7
	女	497	114	1	73	40	22.9
合计		1 034	225	2	139	84	21.8

表 3 医院 B 流感病原学监测结果							
项目	组别	检测数 (n)	阳性数 (n)	分型(n)			阳性率 (%)
				甲型 H1N1	甲型 H3	乙型	
2014 年	11 月	80	18	0	18	0	22.5
	12 月	100	50	0	48	2	50.0
2015 年	1 月	80	16	0	13	3	20.0
	2 月	80	10	0	2	8	12.5
	3 月	80	34	0	0	34	42.5
	4 月	100	10	0	0	10	10.0
	5 月	80	1	0	0	1	1.3
	6 月	80	2	1	1	0	2.5
	7 月	100	5	0	5	0	5.0
	8 月	80	4	0	4	0	5.0
	9 月	95	2	0	2	0	2.1
	10 月	80	2	0	2	0	2.5
年 龄 分 组 (岁)	0~4	774	83	1	54	28	10.7

续表 3 医院 B 流感病原学监测结果

项目	组别	检测数 (n)	阳性数 (n)	分型(n)			阳性率 (%)
				甲型 H1N1	甲型 H3	乙型	
	>4~14	258	69	0	41	28	26.7
	>14~24	3	2	0	0	2	66.7*
	>24~<60	0	0	0	0	0	0.0
	≥60	0	0	0	0	0	0.0
性别分组	男	604	81	0	49	32	13.4
	女	431	73	1	46	26	16.9
合计		1 035	154	1	95	58	14.9

注：* 表示从统计学角度考虑，此年龄组因人数太少，代表性不大，弃用。

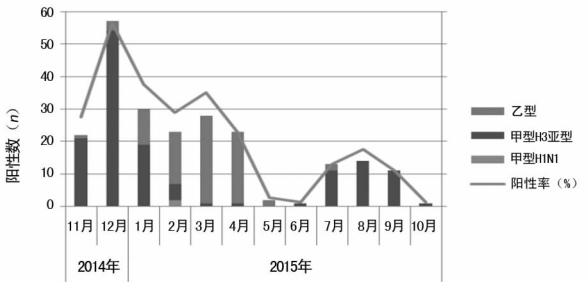


图 1 医院 A 流感病原学监测结果月分布情况

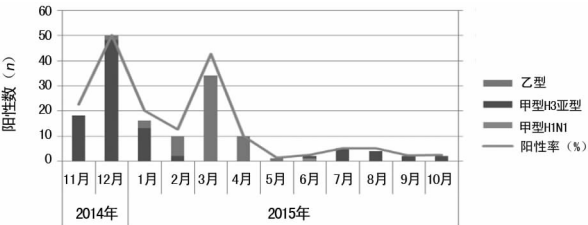


图 2 医院 B 流感病原学监测结果月分布情况

3 讨 论

医院 A 和医院 B 2014 年 11 月至 2015 年 10 月的流感病原学监测阳性率差异有统计学意义($P<0.001$)。

性别分组方面，医院 A 和医院 B 不同性别间的流感阳性率差异均无统计学意义($P>0.05$)，这与文献[4]报道的 2009—2010 北京市西城区流感监测结果的男女性别差异无统计学意义相一致，进一步验证了人群对流感病毒普遍易感，性别差异很小。

年龄分组方面，医院 A 是综合性医院，流感样本分布在 5 个年龄组，5 个组间的流感阳性率差异有统计学意义($P<0.001$)，其中阳性率最高的为≥60 岁年龄组。医院 B 是儿童专科医院，流感样本分布在 3 个年龄组，3 个组间的流感阳性率差异有统计学意义($P<0.001$)，其中流感阳性率最大的组是>4~14 岁年龄组，为 26.7%。医院 A 和医院 B 的>4~14 岁年龄组阳性率均处在一个比较高的水平，这与文献报道的一致[5-6]。因为医院 B 是儿童专科医院，理论上 14 岁及以下的儿童才去儿童医院就诊，没有>24~<60 岁年龄组和≥60 岁年龄组的数据。据文献[4]报道，本地区同一监测年度，两家综合性医院的流感病原学监测阳性率差异无统计学意义($P>0.05$)，而本次的分析结果显示，医院 A 和医院 B 流感病原学监测阳性率差异有统计学意义($P<0.001$)，且医院 B 的总体

阳性率低于医院 A。考虑到医院 A 的年龄组中，>24~<60 岁年龄组和≥60 岁年龄组是流感阳性率较高的两组，而医院 B 缺少>24~<60 岁年龄组和≥60 岁年龄组，是医院 A 和医院 B 流感病原学监测阳性率差异有统计学意义的主要原因。可见，儿童专科医院因为流感样病例的年龄分布原因，会对整体的流感病原学监测的结果造成一定的数据波动，在进行流感监测数据总体分析时，需要考虑这个重要因素，并进行适当的加权处理。

流感阳性率时间分组方面，图 1 和图 2 很好地反映了综合医院和儿童专科医院的区别。医院 A 的流感病原学监测阳性率有明显的高峰，11 月至次年 4 月均处在流感高峰期，从 5~10 月流感流行进入低谷期，呈现典型的北方地区流行特征[7]。医院 B 流感阳性最高峰出现在 12 月，除此以外，仅 3 月的阳性率在 20.0% 以上，1 月和 2 月的流感阳性率低于上年 12 月和 3 月，形成一个小低谷，总体看来，也呈现典型的北方地区流行特征。但是，医院 B 流感病原学监测结果月分布图形成一个 1 月和 2 月流行小低谷，流感流行的曲线锯齿状明显。可能的原因有两个：(1)每年入冬前，北京市都要进行规范的流感接种工作，儿童所在的幼儿园和学校因组织工作比较到位，接种率远高于其他年龄组，那么此类人群的免疫效果显著[8]；(2)1—2 月学校放寒假，聚集现象减少，降低了交叉感染的概率。医院 B 流感病原学监测结果月分布图显示，3 月的阳性率快速回升到 20.0% 以上，可能的原因是，每年 3 月是中小学的春季开学时间，导致流感样病例增加[9]。此外，医院 B 中以儿童为主，其构成比远高于医院 A 儿童的构成比，对以上疫苗接种和春季开学的作用起到了放大效应。

综上所述，以医院 A 作为参照，医院 B 作为儿童专科医院纳入本区流感监测以来，不同性别间的流感阳性率差异均无统计学意义($P>0.05$)，相同年龄组和时间分组的流感阳性率情况与医院 A 的情况基本吻合，对其差异本文也进行了原因分析，总的来说，医院 B 的流感监测质量比较稳定可靠。据文献[10]报道，儿童的流感阳性率一直处于相对较高的位置，哨点医院流感样病例监测结果显示，15 岁以下儿童是流感的高发人群，尤其是 5 岁以下年龄组占流感样病例总数的 50% 左右[11]。另有文献报道，将儿童医院纳入病原学监测哨点医院，并开展呼吸道多病原学监测工作，对于儿童流感样病例病原体的识别有重要意义[12]。因此，流感监测工作中，儿童是重要的目标群体，>4~14 岁年龄组多为幼托儿童及中、小学生，抵抗力较差，防病意识薄弱，且学校人群密度高，感染后很容易扩散、传播。建议重点加强在校学生的流感预防工作：对师生大力宣传流感相关知识；积极开窗通风，加强公用物品的消毒，鼓励学生锻炼、增强体质；组织流感疫苗的接种；有效落实晨检和疾病登记、报告制度，防止流感的传播、扩散。

参考文献

[1] Brankston G, Gitterman L, Hirji Z, et al. Transmission of influenza A in human beings[J]. Lancet Infect Dis, 2007, 7 (4): 257-265.

[2] Suzuki E, Ichihara K, Johnson AM. Natural course of fever during influenza virus infection in children[J]. Clin Pediatr(Phila), 2007, 46(1): 76-79.

[3] Stincarelli M, Arvia R, De Marco MA, et al. Reassortment ability of the 2009 pandemic H1N1 influenza virus with circulating human and avian influenza viruses: public

出现骨转移, IL-11、CTGF 水平即可出现升高, 有助于骨转移的早期诊断。

进一步分析发现, 无论是否出现骨转移, 乳腺癌患者血清 IL-11 与 CTGF 水平均表现为明显的正相关关系($P<0.05$), 由此推测, IL-11、CTGF 可能存在一定协同作用, 在各自发挥生物学作用的同时, 共同改变了骨微环境, 加速溶骨细胞的发育, 增加溶骨功能, 诱发溶骨性骨损伤, 最终介导了乳腺癌患者骨转移的发生, 与任丽谷等^[16]研究结果一致。在预后方面, 术后早期不同血清 IL-11、CTGF 表达水平之间的生存率基本接近, 但随着时间推移, 术后 2 年高表达患者的生存率明显下降($P<0.05$), 说明 IL-11、CTGF 的表达与生存率密切相关, 可作为预后的良好预测指标, 其机制可能为肿瘤细胞自身产生 IL-11、CTGF, 从而促进肿瘤细胞的生长和骨转移^[17]。

综上所述, 乳腺癌患者血清 IL-11、CTGF 呈过度表达状态, 可作为骨转移诊断、预后判断的有效血清学肿瘤标志物, 同时, 也为乳腺癌骨转移的分子靶向治疗提供了新的思路。

参考文献

[1] 袁火忠, 黄兴伟, 谢敏明, 等. 乳腺癌骨转移风险因素分析[J]. 广东医学, 2010, 31(21): 2833-2834.

[2] Pockett RD, Castellano D, McEwan P, et al. The hospital burden of disease associated with bone metastases and skeletal-related events in patients with breast cancer, lung cancer, or prostate cancer in Spain[J]. Eur J Cancer Care, 2010, 19(6): 755-760.

[3] Suva LJ, Washam C, Nicholas RW, et al. Bone metastasis: mechanisms and therapeutic opportunities[J]. Nat Rev Endocrinol, 2011, 7(4): 208-218.

[4] 翟晓晓, 刘腾飞, 姚开. 实时荧光定量 PCR 检测鼻咽癌骨转移相关基因表达的研究[J]. 广东药学院学报, 2008, 24(2): 178-180.

[5] Plotar V, Liskay G, Ladanyi A, et al. New TNM classification (AJCC 2009) and the pathological significance of sentinel lymph node biopsy in malignant melanoma[J]. Magy Onkol, 2013, 57(2): 68-72.

[6] 江泽飞, 陈佳艺, 牛晓辉, 等. 乳腺癌骨转移和骨相关疾病临床诊疗专家共识(2014 版)[J]. 中华医学杂志, 2015, 95(4): 241-247.

[7] 任丽, 于洋, 王霞, 等. 乳腺癌骨转移患者血清和癌组织白细胞介素 11 的表达水平与临床意义研究[J]. 中华医学杂志, 2014, 94(34): 2656-2658.

[8] Aktas B, Kasimir Bauer S, Lehmann N, et al. Validity of bone marker measurements for monitoring response to bisphosphonate therapy with zoledronic acid in metastatic breast cancer[J]. Oncol Rep, 2013, 30(3): 441-447.

[9] Cawthorn TR, Amir E, Broom R, et al. Mechanisms and pathways of bone metastasis: challenges and pitfalls of performing molecular research on patient samples[J]. Clin Exp Metastasis, 2009, 26(7): 935-943.

[10] 杨期辉, 蒲成坤. 血清肿瘤标志物联合检测对乳腺癌诊断的临床价值[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(17): 2336-2337.

[11] 佟仲生, 王晓蕊, 王忱, 等. 骨胶原代谢指标在乳腺癌骨转移诊断中的应用[J]. 中华骨科杂志, 2010, 30(4): 497-500.

[12] Phanish MK, Winn SK, Dockrell ME. Connective tissue growth factor-(CTGF, CCN2)- α marker, mediator and therapeutic target for renal fibrosis[J]. Nephron Exp Nephrol, 2010, 114(3): e83-92.

[13] 彭浩, 宋立伟, 周正, 等. 乳腺癌患者血清 CTGF、Sixl 水平观察[J]. 山东医药, 2016, 56(23): 27-29.

[14] Alexandraki I. The united states-mexico border: an area in need of cancer screening interventions[J]. J Womens Health, 2011, 20(5): 653-655.

[15] 关天培, 余胜, 陶厚权. 结缔组织生长因子在肿瘤中的作用及胃癌中研究进展[J]. 肿瘤学杂志, 2013, 19(7): 527-511.

[16] 任丽谷, 彦军, 王晓蕊, 等. 白细胞介素 11 和结缔组织生长因子的表达与乳腺癌发生骨转移的关系[J]. 中华检验医学杂志, 2013, 36(1): 68-70.

[17] Pandey DP, Lappano R, Albanito L, et al. Estrogenic GPR30 signalling induces proliferation and migration of breast cancer cells through CTGF[J]. EMBOJ, 2009, 28(11): 523-532.

(收稿日期: 2017-03-26 修回日期: 2017-05-15)

(上接第 2711 页)

2013, 175(2): 151-154.

[4] 李达, 张晶波, 杨青俊, 等. 北京市西城区 2009—2010 年流感监测结果分析[J]. 中国预防医学杂志, 2011, 12(3): 222-226.

[5] 雍伟, 乔梦凯, 王璇, 等. 2014 年南京市流感病毒监测结果分析[J]. 江苏预防医学, 2015, 26(6): 71-72.

[6] 李国伟, 陈巧格, 于燕, 等. 2011—2013 年河南省流行性感冒监测结果[J]. 职业与健康, 2015, 31(15): 2079-2081.

[7] 高燕, 方立群, 张勇, 等. 中国大陆季节性流感活动的时空分布特征[J]. 中华流行病学杂志, 2009, 30(11): 1097-1101.

[8] 李达, 胡晓芬, 张晶波, 等. 北京市西城区 2009—2012 年

度乙型流感病毒病原学监测分析[J]. 国际病毒学杂志, 2012, 19(5): 206-210.

[9] 张亚兰, 岳勇, 杨磊, 等. 成都市 2010—2013 年流感监测分析[J]. 公共卫生与预防医学, 2015, 26(2): 8-11.

[10] 王冰, 王萍, 单良, 等. 沈阳市 2013—2014 年流感监测结果分析[J]. 中国卫生检验杂志, 2015, 25(18): 3142-3144.

[11] 李国伟, 陈巧格, 于燕, 等. 2011—2013 年河南省流行性感冒监测结果[J]. 职业与健康, 2015, 31(15): 2079-2081.

[12] 孙小宇, 初艳慧, 任剑, 等. 北京市西城区 2010—2014 年流感监测结果分析[J]. 公共卫生与预防医学, 2015, 26(2): 16-18.

(收稿日期: 2017-03-22 修回日期: 2017-05-11)