

357例流行性感冒患儿 血清25-羟基维生素D水平 及其与重症化的关联性

陈媛^{1,2} 邓慧玲^{2,3} 李亚萍⁴ 张玉凤² 张瑜² 闫凯悦²

【摘要】目的 分析流行性感冒（流感）住院患儿的临床特征及实验室检查指标，为早期识别重症患儿提供参考。**方法** 选取西安市儿童医院2018年12月至2020年4月收治住院的流感患儿共357例为病例组，并根据病情程度分为轻症组（207例）和重症组（150例）。对患儿临床资料进行回顾性分析，统计分析两组患儿临床特点及实验室指标差异。同时随机选择同期儿童保健科体检的健康儿童180例为对照组。采用化学发光法检测血清25-羟基维生素D[25-(OH) D]水平。探讨25-(OH) D水平与流感重症化的关联性。**结果** 357例流感患儿中，男女比例为1.29:1，年龄分布在1个月10 d~12岁，以5岁以下者为主（276例、77.3%）。其中甲型流感患儿308例（86.3%），乙型流感患儿49例（13.7%）。重症组患儿存在基础疾病（ $\chi^2=5.988$ 、 $P=0.014$ ），病程中出现气喘（ $\chi^2=5.272$ 、 $P=0.022$ ）、呕吐（ $\chi^2=6.080$ 、 $P=0.014$ ）症状者均显著多于轻症组，差异均有统计学意义。重症组患儿白细胞计数（ $Z=-2.429$ 、 $P=0.015$ ）、中性粒细胞计数（ $Z=-3.106$ 、 $P=0.002$ ）、C-反应蛋白（ $Z=-4.031$ 、 $P=0.001$ ）和降钙素原（ $Z=-0.970$ 、 $P=0.016$ ）水平均高于轻症组；淋巴细胞计数（ $Z=3.239$ 、 $P=0.001$ ）、单核细胞计数（ $Z=2.208$ 、 $P=0.027$ ）均低于轻症组，差异均有统计学意义。血清25-(OH) D水平，轻症组低于对照组[(30.47 ± 11.23) ng/ml vs. (44.74 ± 12.57) ng/ml; $t=-7.783$ 、 $P<0.001$]，重症组低于对照组[(26.33 ± 6.88) ng/ml vs. (44.74 ± 12.57) ng/ml; $t=-8.884$ 、 $P<0.001$]，重症组低于轻症组[(26.33 ± 6.88) ng/ml vs. (30.47 ± 11.23) ng/ml; $t=2.311$ 、 $P=0.013$]，差异均有统计学意义。利用受试者工作特征曲线（ROC）确定血清25-(OH) D预测重症流感的最佳临界值为22.21 ng/ml，曲线下面积（AUC）为0.691，敏感度和特异度分别为68.0%和65.3%。多因素Logistic回归分析显示基础疾病（OR=2.698、 $P=0.028$ ）、气喘（OR=3.764、 $P=0.017$ ）、呕吐（OR=3.455、 $P=0.018$ ）和血清25-(OH) D < 22.21 ng/ml（OR=4.251、 $P=0.003$ ）均为流感重症化的危险因素。355例（99.4%）患儿经口服奥司他韦抗病毒及对症治疗好转或痊愈出院，2例（0.6%）重症组患儿未愈签字出院，住院平均天数为6.2 d。**结论** 5岁以下儿童为流感易感人群，儿童流感以甲型流感为主。患有基础疾病，病程中出现气喘及呕吐症状，血清25-(OH) D降低的患儿更易进展为重症病例，但血清25-(OH) D不能单独作为预测重症流感发生的因素。

【关键词】 流行性感冒；儿童；重症；临床特点；25-羟基维生素D

Serum 25-(OH)D level of 357 children with influenza virus infection and the correlation between severe influenza Chen Yuan^{1,2}, Deng Huiling^{2,3}, Li Yaping⁴, Zhang Yufeng², Zhang Yu², Yan Kaiyue². ¹Department of Neurology, Xi'an Children's Hospital, Xi'an 710003, China; ²The Second Department of Infectious Diseases, Xi'an Children's Hospital, Xi'an 710003, China; ³Department of Pediatrics, Xi'an Central Hospital, Xi'an 710003, China; ⁴Department of Infectious Diseases, Xi'an Jiaotong University Second Affiliated Hospital, Xi'an 710004, China

Corresponding author: Deng Huiling, Email: denghuiling70@126.com

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2022.06.008

基金项目：陕西省重点研发计划项目（No. 2022ZDLSF01-05）；西安市科技计划项目（No. 21YXYJ006）

作者单位：710003 西安市，西安市儿童医院神经内科¹、感染二科²；710003 西安市，西安市中心医院儿科³；710004 西安市，西安交通大学第二附属医院感染科⁴

通信作者：邓慧玲，Email: denghuiling70@126.com

【Abstract】 Objective To investigate the clinical characteristics and laboratory examinations of hospitalized children with influenza, and to provide evidence-based basis for early identification of severe influenza. **Methods** Total of 357 children with influenza admitted to Xi'an Children's Hospital and Xi'an Central Hospital from December 2018 to April 2020 were selected as case group, and divided into mild group (207 cases) and severe group (150 cases) according to disease severity. The clinical data of the case group were analyzed, retrospectively, and the differences of clinical characteristics and laboratory examinations were analyzed, respectively. Meanwhile, 180 healthy children who were randomly selected for physical examination in the same period were selected as control group. Serum 25-(OH)D level was measured by chemiluminescence. The relationship between serum 25-(OH)D level and severe influenza was analyzed. **Results** Among the 357 children with influenza, the male to female ratio was 1.29 : 1, and the age ranged from 1 month and 10 days to 12 years old, with 276 cases (77.3%) younger than 5 years old. There were 308 (86.3%) cases of influenza A and 49 (13.7%) cases of influenza B. Patients with underlying diseases ($\chi^2 = 5.988$, $P = 0.014$), wheezing ($\chi^2 = 5.272$, $P = 0.022$), vomiting ($\chi^2 = 6.080$, $P = 0.014$) symptoms in the severe group were more than those in the mild group, with significant differences. The white blood cell count ($Z = -2.429$, $P = 0.015$), neutrophil count ($Z = -3.106$, $P = 0.002$), C-reactive protein ($Z = -4.031$, $P = 0.001$), procalcitonin ($Z = -0.970$, $P = 0.016$) in the severe group were significantly higher than those in the mild group, while the lymphocyte count ($Z = -3.239$, $P = 0.001$), monocyte count ($Z = -2.208$, $P = 0.027$) were lower than those in the mild group, with significant differences. In comparison of serum 25-(OH)D levels, the mild group was significantly lower than that of the control group [(30.47 \pm 11.23) ng/ml vs. (44.74 \pm 12.57) ng/ml: $t = -7.783$, $P < 0.001$], the severe group was lower than that of the control group [(26.33 \pm 6.88) ng/ml vs. (44.74 \pm 12.57) ng/ml: $t = -8.884$, $P < 0.001$], and the severe group was significantly lower than that of the mild group [(26.33 \pm 6.88) ng/ml vs. (30.47 \pm 11.23) ng/ml: $t = 2.311$, $P = 0.013$]. The best cut-off value of serum 25-(OH)D for predicting severe influenza was 22.21 ng/ml which determined by ROC curve, the area under the curve was 0.691, the sensitivity was 68.0%, and the specificity was 65.3%. Multivariate Logistic regression analysis showed that underlying diseases (OR = 2.698, $P = 0.028$), wheezing (OR = 3.764, $P = 0.017$), vomiting (OR = 3.455, $P = 0.018$), serum 25-(OH)D < 22.21 ng/ml (OR = 4.251, $P = 0.003$) were all risk factors of severe influenza. After oral oseltamivir antiviral and symptomatic treatment, 355 (99.4%) children improved or were cured and discharged, and 2 (0.6%) children in the severe disease group who were not cured were signed out. The mean length of hospitalization was 6.2 days. **Conclusions** Children under 5 years old are susceptible to influenza, and influenza virus infection among children is mainly influenza A. Children with underlying diseases, wheezing and vomiting symptoms during the course of the disease, and lower serum 25-(OH)D are more likely to progress to severe cases, and serum 25-(OH)D cannot be used as a independent predictor of severe influenza.

【Key words】 Influenza; Children; Severe; Clinical characteristics; 25-(OH)D

流行性感 冒 (简称流感) 是由流感病毒感染引起的急性呼吸道传染性疾病。目前感染人群的流感病毒主要是甲型和乙型流感病毒, 其中甲型流感病毒多次引起世界范围内流感大流行, 乙型流感病毒常引起局部暴发, 一般不引起世界性大流行^[1]。据世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 报道, 每年流感流行季节, 20%~30% 儿童罹患流行性感 冒^[2]。5 岁以下儿童为流感高发人群, 也是易发展为危重症病例的高危人群^[3]。轻症流感患儿症状多在 3~7 d 缓解, 重症患儿病情发展迅速, 可进展为急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress

syndrome, ARDS)、心功能衰竭甚至多器官功能障碍, 病死率较高。维生素 D 是人体不可缺少的一种脂溶性类固醇激素, 可调节机体免疫功能并维持黏膜屏障完整性, 其不足可增加病毒易感性^[4]。血清 25-(OH)D 在血中浓度高、半衰期长、性质稳定, 是评价体内维生素 D 营养状况的最佳指标。已有多项研究表明血清 25-(OH)D 缺乏与儿童呼吸道感染密切相关, 因此推断血清 25-(OH)D 水平可能与流感患儿疾病严重程度相关。

本研究回顾性分析 2018 年 12 月至 2020 年 4 月西安市儿童医院和西安市中心医院收治住院的 357 例

流感患儿的临床资料,旨在分析轻症及重症流感患儿的临床特征及血清25-(OH)D水平与流感重症化的相关性,为流感的临床诊治提供一定理论依据,以期减少流感相关并发症及降低病死率,现报道如下。

资料与方法

一、研究对象

选取西安市儿童医院和西安市中心医院2018年12月至2020年4月收治住院的流感患儿共357例为研究对象,根据病情严重程度分为轻症病例(207例)和重症病例(150例)。流感(轻症病例和重症病例)的诊断标准符合我国《儿童流感诊断与治疗专家共识(2020年版)》^[5]。随机选择同期儿童保健科体检的健康儿童180例为对照组。

排除标准:①病例资料不完整者不予纳入;②近3个月内使用过大剂量糖皮质激素或其他影响维生素D代谢药物的患儿;③既往明确诊断为维生素D缺乏或目前正在补充维生素D制剂的患儿。

本研究通过西安市儿童医院医学伦理委员会伦理审查(审批号:20210060)。所有患儿均由监护人签署知情同意书。

二、研究方法

1. 标本采集及检测流感病毒抗原检测采用直接免疫荧光法,通过呼吸道病毒七项试剂盒检测呼吸道合胞病毒、甲型流感病毒、乙型流感病毒、副流感病毒(1型、2型、3型)和腺病毒。检测方法参照说明书进行,试剂盒购自江苏硕世生物科技股份有限公司,严格按照说明书操作。

2. 病例组患儿入院当天采集静脉血数管,每管1~2 ml,30 min内送检血常规、C-反应蛋白、降钙素原、红细胞沉降率以及血清25-(OH)D检测等,同时取对照组健康体检儿童外周静脉血3ml送检血清25-(OH)D。采用电化学发光法检测血清25-(OH)D水平,配套试剂盒购自罗氏检测公司,实验操作严格按照说明书要求进行。参考罗氏601公司血清25-(OH)D水平分级标准:血清25-(OH)D < 20 ng/ml为缺乏,20~30 ng/ml为不足,> 30 ng/ml为正常。

3. 收集病例组患儿临床资料:①一般资料:性别、年龄、病毒亚型、有无基础疾病、热峰、咽痛、声音嘶哑、气喘、呼吸频率增快、呕吐、腹痛、腹泻、抽搐、并发症、使用奥司他韦时间、用

药情况;②实验室检查指标:白细胞计数、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、单核细胞计数、C-反应蛋白、降钙素原、红细胞沉降率、血清25-(OH)D水平。

三、统计学处理

应用SPSS 22.0软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料25-(OH)D水平采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用独立样本 t 检验比较两组间差异,采用单因素方差分析比较多组间差异,整体比较后组间两两比较采用LSD- t 检验;非正态分布的计量资料(白细胞计数、中性粒细胞计数和住院时间等)以M(P25, P75)表示,采用秩和检验比较组间差异。计数资料(性别、年龄、病毒亚型、基础疾病、临床症状等)以例(%)表示,采用Pearson χ^2 检验进行分析。对单因素分析中有统计学意义的指标行多因素Logistic回归分析。使用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)评价血清25-(OH)D水平对重症流感的预测效能。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、一般资料

357例流感患儿中,男201例,女156例,男女比例为1.29:1.0。年龄分布为1个月10 d~12岁,中位数年龄为3.2岁,其中5岁以下276例(77.3%),5岁以上81例(22.7%)。甲型流感308例(86.3%),乙型流感49例(13.7%)。

二、两组患儿临床特征

357例流感患儿中207例(58.0%)为轻症,150例(42.0%)为重症。270例(75.6%)患儿热峰> 39.0℃。重症组患儿病程中出现气喘($\chi^2 = 5.272$ 、 $P = 0.022$)、呕吐($\chi^2 = 6.080$ 、 $P = 0.014$)症状者均显著多于轻症组,差异有统计学意义,见表1。

三、基础疾病

42例(11.8%)患儿存在基础性疾病,轻症组17例(8.2%),重症组25例(16.7%),差异有统计学意义($\chi^2 = 5.988$ 、 $P = 0.014$)。分别为支气管哮喘16例,先天性心脏病7例,先天性肺发育不良6例,癫痫4例,精神运动发育落后3例,特发性血小板减少性紫癜2例,慢性胃炎2例,肾病综合征1例,声门下血管瘤1例。见表1。

四、流感轻症组、重症组及对照组研究对象血清25-（OH）D水平

单因素方差分析比较3组间血清25-（OH）D水平，差异具有统计学意义（ $F = 13.071$ 、 $P < 0.001$ ），两两比较发现轻症组与对照组血清25-（OH）D水平（ $t = -7.783$ 、 $P < 0.001$ ）、重症组与对照组血清25-（OH）D水平（ $t = -8.884$ 、 $P < 0.001$ ），轻症组与重症组血清25-（OH）D水平（ $t = 2.311$ 、 $P = 0.013$ ）差异均有统计学意义，见表2。

五、流感患儿血清25-（OH）D水平预测重症流感的ROC曲线

对病例组流感患儿血清25-（OH）D水平进行ROC曲线分析，计算出血清25-（OH）D水平曲线下面积为0.691，当血清25-（OH）D水平为22.21 ng/ml时约登指数最大，其预测重症流感的敏感度为68.0%，特异度为65.3%，见图1。根据血清25-（OH）D水平临界值22.21ng/ml将357例患儿分为低水平25-（OH）D组（ < 22.21 ng/ml）和高水平25-（OH）D组（ \geq

表1 流感轻症组和重症组患儿的一般资料和临床特征 [例（%）]

指标	流感轻症组（207例）	流感重症组（150例）	χ^2 值	P值
性别			0.261 ^a	0.610
男	120（58.0）	81（54.0）		
女	87（42.0）	69（46.0）		
年龄			3.817 ^a	0.282
< 1 岁	19（9.2）	13（8.7）		
1~3岁	63（30.4）	49（32.6）		
3~5岁	77（37.2）	55（36.7）		
> 5 岁	48（23.2）	33（22.0）		
病毒亚型			0.947 ^a	0.331
甲型	183（88.4）	125（83.3）		
乙型	24（11.6）	25（16.7）		
基础疾病			5.988 ^a	0.014
有	17（8.2）	25（16.7）		
无	190（91.8）	125（83.3）		
热峰			3.619 ^a	0.057
≤ 39 ℃	39（18.8）	48（32.0）		
> 39 ℃	168（81.2）	102（68.0）		
临床症状				
咽痛	18（8.7）	6（4.0）	0.884 ^a	0.347
声音嘶哑	11（5.3）	21（14.0）	4.394 ^a	0.072
气喘	24（11.6）	39（26.0）	5.272 ^a	0.022
呼吸频率增快	0（0.0）	87（58.0）	— ^b	0.059
呕吐	66（31.9）	77（51.3）	6.080 ^a	0.014
腹痛	18（8.7）	18（12.0）	0.468 ^a	0.494
腹泻	12（5.8）	12（8.0）	0.059 ^a	0.808
抽搐	0（0.0）	37（24.7）	— ^b	0.346
并发症				
肺炎	0（0.0）	74（49.3）	— ^b	0.081
心肌损害	22（10.6）	29（19.3）	3.198 ^a	0.074
病毒性脑炎	0（0.0）	21（14.0）	— ^b	0.452
肝功能损伤	14（6.8）	19（12.7）	2.688 ^a	0.101
中性粒细胞减少	11（5.3）	14（9.3）	1.625 ^a	0.202

注：^a：Pearson 卡方检验，^b：Fisher's 确切概率法

22.21 ng/ml), 低水平25-(OH) D组流感患儿重症化的风险显著高于高水平25-(OH) D组 ($\chi^2 = 21.674$ 、 $P < 0.001$), 见表3。

表2 流感重症组、轻症组与对照组儿童血清 25-(OH) D 水平

组别	例数	25-(OH) D
对照组	180	44.74 ± 12.57
流感轻症组	207	30.47 ± 11.23
流感重症组	150	26.33 ± 6.88
F值		13.071
P值		< 0.001

注: 轻症组 vs. 对照组: $t = -7.783$ 、 $P < 0.001$, 重症组 vs. 对照组: $t = -8.884$ 、 $P < 0.001$, 轻症组 vs. 重症组: $t = 2.311$ 、 $P = 0.013$

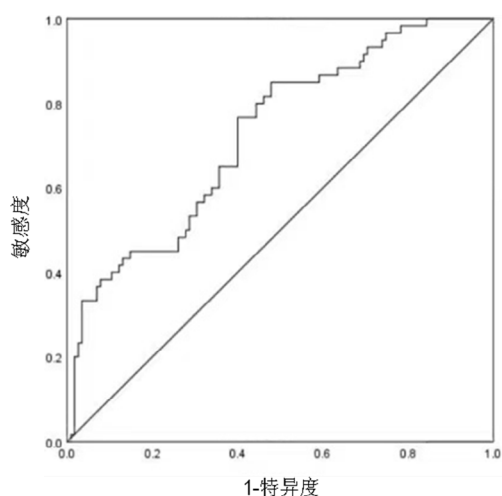


图1 血清25-(OH) D预测重症流感的ROC曲线

六、流感轻症组和重症组患儿实验室指标

流感重症组患儿白细胞计数 ($Z = -2.429$ 、 $P = 0.015$)、中性粒细胞计数 ($Z = -3.106$ 、 $P = 0.002$)、C-反应蛋白 ($Z = -4.031$ 、 $P = 0.001$)、降钙素原 ($Z = -0.970$ 、 $P = 0.016$) 均显著高于轻症组, 淋巴细胞计数 ($Z = 3.239$ 、 $P = 0.001$)、单核细胞计数 ($Z = 2.208$ 、 $P = 0.027$) 均显著低于轻症组, 差异均有统计学意义, 见表3。

七、流感重症化的多因素Logistic回归分析

将单因素分析中有统计学意义 ($P < 0.05$) 的临床指标进行多因素Logistic回归分析, 结果显示患有基础疾病 ($OR = 2.698$ 、 $P = 0.028$)、气喘 ($OR = 3.764$ 、 $P = 0.017$)、呕吐 ($OR = 3.455$ 、 $P = 0.018$)、25-(OH) D < 22.21 ng/ml ($OR = 4.251$ 、 $P = 0.003$) 差异均有统计学意义, 为流感重症化的危险因素, 见表4。

八、治疗及预后

117例 (56.6%) 轻症组及95例 (63.3%) 重症组流感患儿发病48 h内服用奥司他韦, 其差异无统计学意义。入院后轻症及重症组80%以上患儿予奥司他韦联合抗菌药物 (头孢甲肟、头孢他啶、阿奇霉素和美罗培南等) 治疗, 差异无统计学意义。201例 (56.3%) 患儿入院后进行了吸氧治疗3 (1~10) d。经治疗后, 355例 (99.4%) 患儿好转或痊愈出院, 2例重症组未愈患儿 (0.6%) 家属签字出院。住院时间波动在3~25 d, 平均天数为6.2 d。

表3 流感轻症组和重症组患儿的实验室指标

指标	流感轻症组 (207例)	流感重症组 (150例)	统计量	P值
白细胞计数 [M (P25, P75), $\times 10^9/L$]	6.0 (4.2, 8.1)	6.9 (5.4, 9.9)	$Z = -2.429$	0.015
中性粒细胞计数 [M (P25, P75), $\times 10^9/L$]	2.0 (1.1, 3.5)	2.8 (1.8, 4.8)	$Z = -3.106$	0.002
淋巴细胞计数 [M (P25, P75), $\times 10^9/L$]	2.8 (2.0, 4.2)	2.2 (1.4, 3.4)	$Z = 3.239$	0.001
单核细胞计数 [M (P25, P75), $\times 10^9/L$]	0.5 (0.4, 0.8)	0.4 (0.3, 0.7)	$Z = 2.208$	0.027
CRP [M (P25, P75), mg/L]	5.0 (2.5, 10.4)	5.5 (3.0, 17.9)	$Z = -4.031$	0.001
PCT [M (P25, P75), ng/ml]	0.2 (0.1, 0.5)	0.3 (0.1, 1.5)	$Z = -0.970$	0.016
ESR [M (P25, P75), mm/h]	17.5 (8.5, 38.5)	23.0 (10.5, 41.3)	$Z = -0.048$	0.862
25-(OH) D ($\bar{x} \pm s$, ng/ml)	30.47 ± 11.23	26.33 ± 6.88	$t = 2.311$	0.013
25-(OH) D < 22.21 ng/ml [例 (%)]	71 (34.3)	94 (62.7)	$\chi^2 = 21.674^a$	< 0.001

注: CRP: C-反应蛋白; PCT: 降钙素原; ESR: 红细胞沉降率; ^a: Pearson 卡方检验

表 4 流感重症化的多因素 Logistic 回归分析

影响因素	β 值	P 值	OR值	95%CI
基础疾病	0.673	0.028	2.698	1.018~4.159
气喘	1.326	0.017	3.764	1.263~11.220
呕吐	1.240	0.018	3.455	1.239~9.634
25- (OH) D < 22.21 ng/ml	1.633	0.003	4.251	1.847~7.52
白细胞计数	0.437	0.062	1.949	0.893~2.010
中性粒细胞计数	0.221	0.591	1.421	0.698~2.044
淋巴细胞计数	-1.135	0.057	0.397	1.132~2.196
单核细胞计数	-0.914	0.143	0.421	1.327~1.813
CRP	0.394	0.080	1.811	0.726~1.517
PCT	0.214	0.770	1.344	0.464~1.817

注: CRP: C-反应蛋白, PCT: 降钙素原

表 5 流感患儿的治疗及预后

治疗与预后	流感轻症组 (207例)	流感重症组 (150例)	统计量	P 值
使用奥司他韦时间 [例 (%)]			$\chi^2 = 0.716$	0.397
发病 \leq 2 d	117 (56.5)	95 (63.3)		
发病 $>$ 2 d	90 (43.5)	55 (36.7)		
用药情况 [例 (%)]			$\chi^2 = 0.974$	0.324
奥司他韦	36 (17.4)	18 (12.0)		
奥司他韦 + 抗菌药物	171 (82.6)	132 (88.0)		
住院时间 [M (P25, P75), d]	5.0 (4.0, 6.0)	6.0 (5.0, 7.8)	$Z = -5.016$	< 0.001
预后 [例 (%)]			$\chi^2 = 0.174$	0.305
治愈	143 (69.1)	103 (68.7)		
好转	64 (30.9)	45 (30.0)		
未愈	0 (0.0)	2 (1.3)		

注: CRP: C-反应蛋白, PCT: 降钙素原

讨 论

流感病毒属于正黏病毒科单股负链RNA病毒, 根据病毒内部核蛋白 (nucleocapside protein, NP) 和基质蛋白 (matrix protein, MP) 抗原性不同可分为甲、乙、丙、丁4种类型, 其中甲型流感病毒抗原变异性大, 每隔2~3年出现新的变异株, 且人群普遍缺少对新型变异株的免疫力, 常以流行形式出现。本研究发现入组儿童流感病毒感染以甲型流感为主。5岁以下儿童为流感主要的易感人群, 也为易进展为危重症病例的高危人群, 本研究中的轻症及重症流感患儿大部分年龄小于5岁, 与国内外报道一致^[3, 6], 这可能与此年龄段儿童免疫功能发育尚未完善、机体免疫功能异常、易继发细菌感染等多种因素相关^[7]。

流感病毒感染后起病多急骤, 症状不一, 多数患儿表现为轻症, 出现高热、肌肉酸痛、乏力等

全身症状及咳嗽、咽痛等上呼吸道感染症状, 少数患儿感染后发展为重症, 并发多系统并发症甚至死亡, 对家庭及社会带来沉重的经济负担^[8]。本研究显示, 重症组流感患儿出现气喘症状较轻症组显著增多, 与以往报道一致^[6]。流感病毒感染后部分患儿出现呕吐、腹痛、腹泻等消化道症状, 本研究发现重症患儿出现呕吐症状较轻症组更为常见, 且差异有显著统计学意义。文献报道, 患有基础疾病的儿童是发生重症流感的高危人群^[9]。Keren等^[10]报道显示745例因流感住院患儿中, 约43%合并基础疾病, 主要为呼吸系统疾病, 其次为心血管疾病。本研究显示, 重症组伴有基础疾病患儿显著高于轻症组, 且Logistic回归分析示伴有基础疾病及气喘、呕吐是重症流感的高危因素。故流感流行季节, 需警惕患有基础疾病、出现气喘及呕吐症状的流感患儿, 应加强对此类患儿的病情观察, 从而进行及时有效的治疗和预防, 避免进展为重症。

流感患儿白细胞计数、中性粒细胞计数增多提示可能合并细菌感染^[11]。PCT作为评价细菌性感染的重要指标,其表达水平与感染严重程度呈正相关^[12]。CRP是一种非特异性炎症标志,当机体出现炎症感染及损伤时可急剧升高,并在2 d内达到峰值,与PCT联合诊断可提高感染性疾病的诊断准确率^[13]。有研究表明,流感病毒与细菌混合感染是导致流感重症化甚至死亡的重要原因之一^[14]。本研究显示,流感重症组患儿白细胞、中性粒细胞计数较轻症组显著升高,同时发现重症组患儿CPR和PCT较轻症组显著升高,差异均具有统计学意义,但重症组患儿CPR和PCT计数仍在正常值范围内,考虑可能与重症组患儿继发感染比例及感染的严重程度有关。淋巴细胞在机体免疫系统抗病毒感染过程中发挥重要作用,流感病毒感染后可在淋巴细胞内繁殖,破坏大量淋巴细胞,其水平与疾病病情进展及严重程度密切相关^[15]。有文献报道单核细胞作为人体固有免疫细胞介导流感严重程度及混合细菌感染,淋巴细胞与单核细胞比值可作为重症流感的预测指标^[16]。本研究发现重症组患者淋巴细胞及单核细胞计数较轻症组显著降低,与以往报道一致^[6]。

维生素D是一种常见的脂溶性类固醇激素,除了发挥其经典的钙磷代谢调节作用外,还参与机体防御反应,影响细胞因子及抗菌肽的分泌,与免疫反应及炎症级联反应等病理生理过程密切相关^[17]。有研究发现25-(OH)D浓度与新型冠状病毒肺炎(Corona virus disease 2019, COVID-19)严重程度及病死率间有显著的相关性^[18]。COVID-19所诱发的“细胞因子风暴”是引起急性肺损伤,促进病情加重及死亡的主要原因,而维生素D可通过维持细胞间紧密连接,诱导抗菌肽产生,减少促炎细胞因子产生,从而降低呼吸道感染的严重程度^[19]。Hollams等^[20]发现儿童25-(OH)D缺乏可能会增加哮喘的患病风险。维生素D缺乏是儿童出现脓毒症的重要预测因子,维生素D不足和缺乏可增加脓毒症患儿的死亡风险^[21]。以上研究表明,维生素D在体内发挥重要的免疫调节及抗炎作用,与感染性疾病的发展密切相关,故推测维生素D可能参与流行性感冒的病程进展。

本研究中流感患儿血清25-(OH)D水平较健康儿童显著下降,重症组25-(OH)D水平较轻症组显著下降,且多因素Logistic回归分析示25-(OH)D < 22.21 ng/ml时是流感重症化的危险因素。回顾文献

后发现, Lee等^[22]研究证实流感流行季节,维生素D缺乏儿童流感发病率较维生素D正常儿童显著升高。Urashima等^[23]研究发现:在冬季补充维生素D的学龄儿童,其甲型流感发病率显著降低。Hayashi等^[24]研究显示:补充25-(OH)D可抑制H1N1感染小鼠体内炎性细胞因子的产生,减少病毒复制从而缓解流感病毒感染的临床表现。以上研究结果显示,25-(OH)D缺乏会增加流感患病风险,且与流感患儿病情严重程度密切相关,补充维生素D可能成为阻止流感病情进展的保护因素。ROC曲线显示25-(OH)D预测流感的特异度和灵敏度均不高,提示25-(OH)D水平尚不能作为独立预测重症流感的因素。

奥司他韦为治疗流感的首选药物,早期使用可减少流感病毒在体内的复制,减轻症状,缩短病程,且安全性较好^[25]。本研究中212例(59.4%)患儿在发病48 h内服用奥司他韦,但未发现早期使用奥司他韦能降低重症流感的发生率。本研究中轻症及重症组流感患儿80%以上均接受抗菌药物治疗。有研究显示,抗菌药物使用与流感预后无明显相关性,并且尚无数据证实抗菌药物使用可预防流感或流感相关并发症^[26],因此在流感诊疗过程中,需深入了解流感病毒感染的临床特点,进行早期筛查及干预,避免抗菌药物的过度使用或滥用。

综上,5岁以内儿童是流感主要的易感人群,本研究儿童流感以甲型流感为主。合并基础疾病,病程中出现气喘及呕吐症状,血清25-(OH)D水平下降患儿更易进展为重症病例,但血清25-(OH)D水平尚不能单独预测重症流感发生。临床需对此类患儿需提高警惕,以准确判断病情,及早采取有效措施进行干预,从而控制病情并改善预后。

参 考 文 献

- [1] Paules C, Subbarao K. Influenza[J]. Lancet, 2017, 390(10095): 697-708.
- [2] Somes MP, Turner RM, Dwyer LJ, et al. Estimating the annual attack rate of seasonal influenza among unvaccinated individuals: A systematic review and meta-analysis[J]. Vaccine, 2018, 36(23): 3199-3207.
- [3] Yu H, Huang J, Huai Y, et al. The substantial hospitalization burden of influenza in central China: surveillance for severe, acute respiratory infection, and influenza viruses, 2010-2012[J]. Influenza Other Respir Viruses, 2014, 8(1): 53-65.
- [4] 缪美华, 邵雪君, 朱宏, 等. 婴儿血清25羟维生素D水平与呼吸道感染原易感关系研究[J]. 中国实用儿科杂志, 2014, 29(3): 226-230.
- [5] 国家呼吸系统疾病临床医学研究中心, 中华医学会儿科学分会呼

- 吸学组. 儿童流感诊断与治疗专家共识(2020年版)[J]. 中华实用儿科临床杂志,2020,35(17):1281-1288.
- [6] 邢正, 付丹. 儿童流感病毒感染临床特点及重症病例危险因素分析[J]. 中国小儿急救医学,2021,28(5):376-379.
- [7] Cardani A, Boulton A, Kim TS, et al. Alveolar macrophages prevent lethal influenza pneumonia by inhibiting infection of type-1 alveolar epithelial cells[J]. PLoS Pathog,2017,13(1):e1006140.
- [8] Chaw L, Kamigaki T, Burmaa A, et al. Burden of influenza and respiratory syncytial virus infection in pregnant women and infants under 6 months in mongolia: A prospective cohort study [J]. PLoS One,2016,11(2):e0148421.
- [9] Shang M, Blanton L, Brammer L, et al. Influenza-associated pediatric deaths in the United States, 2010-2016[J]. Pediatrics,2018,141(4): e20172918.
- [10] Keren R, Zaoutis TE, Bridges CB, et al. Neurological and neuromuscular disease as a risk factor for respiratory failure in children hospitalized with influenza infection[J]. JAMA,2005,294(17):2188-2194.
- [11] Dalziel SR, Thompson JM, Macias CG, et al. Predictors of severe H1N1 infection in children presenting within Pediatric Emergency Research Networks (PERN): retrospective case-control study[J]. BMJ,2013,347:f4836.
- [12] Memar MY, Varshochi M, Shokouhi B, et al. Procalcitonin: the marker of pediatric bacterial infection[J]. Biomed Pharmacother,2017,96:936-943.
- [13] Ngwa DN, Agrawal A. Structure-function relationships of C-reactive protein in bacterial infection[J]. Front Immunol,2019,10:166.
- [14] 徐琳, 张艳兰, 王彩英, 等. 83例重症甲型流行性感冒患儿的临床特征[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2020,14(1):69-72.
- [15] Cheng Y, Zhao H, Song P, et al. Dynamic changes of lymphocyte counts in adult patients with severe pandemic H1N1 influenza A[J]. J Infect Public Health,2019,12(6):878-883.
- [16] Temel H, Gündüz M, Tosun AI, et al. The importance of neutrophil/lymphocyte and lymphocyte/monocyte ratios in the diagnosis of influenza in children[J]. Clin Lab,2021,67(4):1073-1078.
- [17] van Etten E, Mathieu C. Immunoregulation by 1, 25-dihydroxyvitamin D3: basic concepts[J]. J Steroid Biochem Mol Biol,2005,97(1-2):93-101.
- [18] Panagiotou G, Tee SA, Ihsan Y, et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D (25[OH]D) levels in patients hospitalized with COVID-19 are associated with greater disease severity[J]. Clin Endocrinol (Oxf),2020,93(4):508-511.
- [19] Aygun H. Vitamin D can prevent COVID-19 infection-induced multiple organ damage[J]. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 2020,393(7):1157-1160.
- [20] Hollams EM, Teo SM, Kusel M, et al. Vitamin D over the first decade and susceptibility to childhood allergy and asthma[J]. J Allergy Clin Immunol,2017,139(2):472-481.
- [21] Moromizato T, Litonjua AA, Braun AB, et al. Association of low serum 25-hydroxyvitamin D levels and sepsis in the critically ill[J]. Crit Care Med,2014,42(1):97-107.
- [22] Lee MD, Lin CH, Lei WT, et al. Does Vitamin D deficiency affect the immunogenic responses to influenza vaccination? A systematic review and Meta-analysis[J]. Nutrients,2018,10(4):409.
- [23] Urashima M, Segawa T, Okazaki M, et al. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren[J]. Am J Clin Nutr,2010,91(5):1255-1260.
- [24] Hayashi H, Okamatsu M, Ogasawara H, et al. Oral supplementation of the Vitamin D metabolite 25(OH)D3 against influenza virus infection in mice[J]. Nutrients,2020,12(7):2000.
- [25] 张国明, 李铁钢, 郭丽娟, 等. 早期应用奥司他韦治疗流感样病例的疗效观察[J]. 临床急诊杂志,2014,15(11):675-677.
- [26] Little P, Rumsby K, Kelly J, et al. Information leaflet and antibiotic prescribing strategies for acute lower respiratory tract infection: a randomized controlled trial[J]. JAMA,2005,293(24):3029-3035.
- (收稿日期: 2022-04-09)
(本文编辑: 孙荣华)

陈媛, 邓慧玲, 李亚萍, 等. 357例流行性感冒患儿血清 25-羟基维生素 D 水平及其与重症化的关联性 [J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志 (电子版), 2022,16(6):410-417.