

呼吸道病毒感染过敏性鼻炎患儿的嗜酸性粒细胞阳离子蛋白-髓过氧化物酶阳性率检测及联合抗病毒治疗

王美兰^{1,2} 高映勤¹ 肖洋^{1,2} 李正才¹ 张婷^{1,2} 梁燕³ 梁燕琪^{1,4} 刘凯铮¹ 郭磊⁴

【摘要】目的 探讨鼻腔嗜酸性粒细胞阳离子蛋白(ECP)和髓过氧化物酶(MPO)阳性率检测对过敏性鼻炎(AR)患儿合并呼吸道病毒感染的诊断价值,并评估鼻喷激素联合干扰素的疗效。**方法** 收集2022年4月至2023年4月于昆明市儿童医院就诊的362例患儿的鼻灌洗液样本,应用RT-PCR检测6种常见呼吸道病毒,采用视觉模拟量表评分(VAS)评估患儿症状,应用胶体金试纸检测样本ECP-MPO阳性率;给予呼吸道病毒阳性患儿鼻喷激素联合干扰素治疗,分析患儿症状改善程度。计数资料采用 χ^2 检验,计量资料(VAS评分)根据是否正态分布采用非配对 t 检验或Mann-Whitney U 检验行组间比较。**结果** 362例入组患儿呼吸道病毒总检出率达48%(174/362),主要检出病毒为鼻病毒(40%、145/362)。未接受过敏原特异性免疫治疗(AIT)患儿中呼吸道病毒阳性者VAS评分显著高于呼吸道病毒阴性患儿(4.776 ± 1.229 vs. 4.193 ± 1.392),差异有统计学意义($t = 2.776$ 、 $P = 0.006$)。未接受AIT治疗且呼吸道病毒检出阳性的AR患儿接受糠酸莫米松联合干扰素 $\alpha 2b$ 者鼻喷治疗7天后VAS评分显著低于糠酸莫米松单独治疗者(3.380 ± 0.801 vs. 2.705 ± 0.696),差异有统计学意义($t = 2.414$ 、 $P = 0.015$)。接受AIT患儿ECP-MPO双阳性率(38%)显著低于未接受AIT患儿(69%)($\chi^2 = 20.473$ 、 $P < 0.001$)。呼吸道病毒阳性患儿MPO阳性率(84%)显著高于呼吸道病毒阴性患儿(61%)($\chi^2 = 15.08$ 、 $P < 0.001$),且在未接受AIT患儿中呼吸道病毒阳性者MPO阳性率为99%(66/67),显著高于呼吸道病毒阴性患儿(67%、41/61),差异有统计学意义($\chi^2 = 22.80$ 、 $P < 0.001$)。**结论** 过敏性鼻炎患儿呼吸道病毒检测阳性率接近50%,主要为鼻病毒。合并呼吸道病毒感染AR患儿过敏症状更为严重,糠酸莫米松联合干扰素治疗能够显著缓解AR症状,ECP-MPO检测对于AR患儿合并呼吸道病毒感染具有一定诊断价值。

【关键词】 儿童;过敏性鼻炎;呼吸道病毒;嗜酸性粒细胞阳离子蛋白;髓过氧化物酶;过敏原特异性免疫治疗

Detection of positive rate of eosinophil cationic protein-myeloperoxidase and antiviral combination therapy for children with respiratory virus infection and allergic rhinitis Wang Meilan^{1,2}, Gao Yingqin¹, Xiao Yang^{1,2}, Li Zhengcai¹, Zhang Ting^{1,2}, Liang Yan³, Liang Yanqi^{1,4}, Liu Kaizheng¹, Guo Lei⁴. ¹Department of Otolaryngology, Head and Neck Surgery, ⁴Yunnan Institute of Pediatrics, Kunming Children's Hospital, Kunming 650103, China; ²Kunming Medical University, Kunming 650500, China; ³School of Health Nursing, Yunnan Open University, Kunming 650101, China

Corresponding author: Guo Lei, Email: shried@163.com

【Abstract】Objective To investigate the diagnostic value of nasal eosinophil cationic protein (ECP) and myeloperoxidase (MPO) positive rate detection for viral respiratory infection in children with allergic rhinitis (AR), and to evaluate the efficacy of nasal spray hormone combined with interferon. **Methods** Nasal

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2024.06.002

基金项目: 云南省重点研发计划-国际科技合作专项 (No. 202103AF140008); 昆明市卫生科技人才培养医学技术中心项目 [No.2022-SW (技术)-05/09]; 云南省教育厅科学研究基金项目 (No. 2023J0300); 云南省科技厅科技计划项目-昆医联合专项 (No. 202001AY070001-272)

作者单位: 650103 昆明市, 昆明市儿童医院耳鼻咽喉头颈外科¹、云南省儿科研究所⁴; 650500 昆明市, 昆明医科大学²;

650101 昆明市, 云南开放大学健康护理学院³

通信作者: 郭磊, Email: shried@163.com

lavage fluid was collected from enrolled children in Kunming Children's Hospital from April 2022 to April 2023, and 6 common respiratory viruses were detected through reverse transcription PCR (RT-PCR). The severity grade of symptoms in those patients were assessed by Visual analogue scale (VAS) and the positive rate of ECP-MPO in the samples were detected by colloidal gold test paper. Nasal sprays of mometasone furoate combined with interferon were used to treat respiratory virus positive children with AR, and the degree of symptom improvement among children were analyzed. The count data were analyzed using *Chi-square* test, while the quantitative data (VAS score) were compared between groups using non-paired *t*-test or Mann Whitney *U* test based on whether distributed normally. **Results** The total detection rate of respiratory viruses among 362 enrolled children was 48% (174/362), with the main virus detected being rhinovirus (40%, 145/362). VAS scores of respiratory virus positive children who did not receive allergen specific immunotherapy (AIT) were significantly higher than those of virus negative children (4.776 ± 1.229 vs. 4.193 ± 1.392), with significant difference ($t = 2.776$, $P = 0.006$). Among the children with AR who did not receive AIT treatment and positive detection for respiratory viruses, those who received mometasone furoate combined with interferon alpha 2b and received nasal spray treatment for 7 days had significantly lower VAS scores than those who received mometasone furoate alone (3.380 ± 0.801 vs. 2.705 ± 0.696), with significant difference ($t = 2.414$, $P = 0.015$). The double positive rate of ECP-MPO among children who received AIT (38%) was significantly lower than that of children who did not receive AIT (69%), with significant difference ($\chi^2 = 20.473$, $P < 0.001$). The MPO positive rate of virus positive children (84%) was significantly higher than that of virus negative children (61%) ($\chi^2 = 15.08$, $P < 0.001$) and the MPO positive rate of virus positive children who did not receive AIT was 99% (66/67), significantly higher than those children without infection (67%, 41/61) ($\chi^2 = 22.80$, $P < 0.001$). **Conclusions** The positive rate of respiratory virus among children with allergic rhinitis was close to 50%, mainly nasal virus. Children with combined respiratory viral infection had more severe allergic symptoms, and the combination of mometasone furoate and interferon treatment can significantly alleviate AR symptoms. ECP-MPO detection has certain diagnostic value for AR children with combined respiratory viral infection.

【Key words】 Children; Allergic rhinitis; Respiratory virus; Eosinophil cationic protein; Myeloperoxidase; Allergen specific immunotherapy

过敏性鼻炎 (allergic rhinitis, AR) 是常见的慢性鼻炎类型, 儿童为主要患病群体, 近年来在我国患病率呈上升趋势^[1]。AR常见症状为流涕、鼻塞和鼻出血等上呼吸道症状, 高达88%的AR患儿同时存在睡眠障碍, 影响患儿的生长发育和学习生活^[2]。此外, 约40%AR患儿可并发过敏性哮喘^[3], 发展为变应性鼻炎和哮喘综合征 (combined allergic rhinitis and asthma syndrome, CARAS), 极大影响其生活质量。一项针对国内AR患儿生存质量的调查表明, 仅27.4%AR患儿生活质量较好^[4]。

AR是机体接触过敏原后IgE介导下多种免疫细胞和细胞因子参与的以II型免疫反应为主的鼻黏膜慢性炎症疾病。呼吸道病毒感染引发I型免疫反应介导的急性鼻炎, 越来越多的研究发现呼吸道病毒感染亦可影响呼吸道过敏性疾病的发生和发展^[5]。病毒可通过感染破坏气道上皮屏障及上调过敏性细胞因子的表达^[6], 增加呼吸道对过敏原的敏感性和炎症反应。呼吸道过敏引起的Th2型炎症反应也会通过影响机体抗病毒天然免疫反应而增加呼

吸道病毒感染的易感性和严重程度^[7], 表明呼吸系统过敏与病毒感染间复杂且相互影响的关系。鉴于日益升高的儿童AR发病率, 深入了解呼吸道病毒感染与AR间的关系有助于对该疾病的诊疗。本研究旨在对临床就诊AR患儿进行上呼吸道病毒检测及疾病症状严重程度进行评级, 分析AR患儿上呼吸道病毒感染对症状的影响以及抗病毒治疗对AR患儿症状的改善。同时, 开展鼻灌洗液样本的气道变应性反应炎症标志物-嗜酸性粒细胞阳离子蛋白 (eosinophile cationic protein, ECP) 和病原体感染炎症标志物-髓过氧化物酶 (myeloperoxidase, MPO) 阳性率检测, 探讨ECP-MPO作为AR患儿呼吸道病毒感染生物标志物的诊断价值, 现报道如下。

资料与方法

一、研究对象

收集2022年4月至2023年4月于昆明市儿童医院耳鼻咽喉头颈外科门诊就诊的38 279例AR患儿

资料并筛选出符合入组标准者共362例。入组患儿均为12岁以下AR患儿,诊断标准依据《儿童变应性鼻炎诊断和治疗指南(2022年修订版)》^[8],即患儿需满足典型AR持续性阵发性喷嚏、清水样涕、鼻痒和鼻塞等症状外,至少1种过敏原皮肤点刺试验和(或)血清特异性IgE阳性,或鼻激发试验阳性。为考察过敏原特异性免疫治疗(allergen specific immunotherapy, AIT)对AR患儿感染呼吸道病毒的影响,入组患儿中并未排除正在接受AIT治疗者。

排除标准:①受试者入院前1周内出现急性呼吸道感染、复发性鼻出血、腺样体肥大、鼻窦炎、鼻息肉、肺炎和哮喘;②就诊前2周内使用过抗菌药物、激素、抗组胺药、白三烯、减充血剂和其他抗炎或抗感染药物;③就诊前90天内接受过鼻腔手术;④不能完成症状严重程度评估;⑤符合入组标准但鼻灌洗液采集不能达到要求(采集量少于5 ml)的样本和患儿排除在外。

本研究经昆明市儿童医院伦理委员会审核并符合相关规定(审准号:2022-03-317-K01),均获得患儿及其监护人知情同意。

二、方法

1. 采集入组受试者鼻灌洗液(生理盐水冲洗)冻存待查:使用一次性无菌注射器将5 ml生理盐水(0.9%)注射到患儿鼻腔,随后受试者弯曲颈部,将黏液和盐水的混合物排入无菌收集容器(最终收集体积为5~6.5 ml)。

2. 视觉模拟量表(visual analogue scale, VAS):VAS的填写用来评估过敏疾病严重程度^[9],具体由患儿及其监护人对病情和上呼吸道过敏症状进行评级。患者在0~10分的标尺上划出相对应的疾病感受程度级别,0分为无症状或无困扰,10分为非常严重或极度困扰。

3. 分组:将入组362例AR患儿根据呼吸道病毒检出与否分为病毒阳性组(174例)和病毒阴性组(188例);根据AR患儿是否正在接受AIT治疗分为AIT治疗组(189例)和非AIT治疗组(173例);将41例未接受AIT治疗且呼吸道病毒检出阳性的AR患儿根据是否实施干扰素联合治疗分为糠酸莫米松单独治疗组(20例)和糠酸莫米松联合干扰素治疗组(21例)。比较不同组别患儿的一般资料、症状严重程度(VAS评分)以及ECP-MPO阳性率。

4. 病毒检测:鼻灌洗液样本使用TaKaRa公

司MiniBEST Viral RNA/DNA Extraction Kit (No. 9766)提取病毒RNA和DNA, NanoDrop One超微量分光光度计(ThermoFisher公司)测定核酸浓度和纯度,于-80℃冰箱保存。参考文献合成鼻病毒(human rhinovirus, HRV)^[10]、呼吸道合胞病毒A/B亚型(respiratory syncytial virus, RSV-A/B)^[11]、甲/乙型流感病毒(influenza A/B virus, Flu-A/B)^[12]、腺病毒(adenovirus, AdV)^[13]、新型冠状病毒(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)^[14]和季节性冠状病毒^[15]特异性PCR检测引物(北京擎科生物公司)。

采用RT-PCR探针法对病毒进行鉴定(Ct < 34判定阳性),RNA病毒检测使用TaKaRa公司One Step PrimeScript™ RT-PCR Kit (Perfect Real Time) (No. RR064)试剂,DNA病毒检测采用TaKaRa公司Premix Ex Taq™ (Probe qPCR) (No. RR390)试剂。鼻病毒阳性样本进一步通过逆转录PCR扩增病毒基因组VP4/VP2序列^[16],测序后与GenBank中相对应病毒株序列比对,明确鼻病毒不同种型(A、B和C)。人感染季节性冠状病毒(含229E、NL63、OC43、HKU株)通过半巢式RT-PCR(PrimerScript™ One Step RT-PCR Kit, No. RR055, TaKaRa公司)扩增病毒RdRp基因区域约600 bp特异性片段进行鉴定^[15]。SARS-CoV-2核酸检测于昆明市儿童医院方仓实验室进行,其余病毒核酸鉴定于本院检验科BSL-2实验室进行。

5. ECP-MPO检测:针对收集到的鼻灌洗样本总数(362份),利用样本量计算公式: $n = \sigma^2 / (E^2 / Z^2 + \sigma^2 / N)$,设置95%CI对应系数Z为1.96,误差值(E)为5%,估计总体标准差(σ)为0.5,计算得到有效样本数为187份。利用Excel软件Rand函数对样本进行随机抽样选出220份样本开展ECP-MPO阳性率检测。ECP-MPO胶体金检测试纸来源于武汉大白小白科技有限公司。滴2~3滴鼻灌洗液至ECP检测卡对应孔,孵育10 min后观测条带是否显色。对照线和检测线均显色判为阳性,对照线显色而检测线未显色判为阴性,对照线未显色则检测失败^[17]。

四、治疗方法

41例未接受AIT治疗且呼吸道病毒阳性的AR患儿VAS症状评分为5~7分,病情为中度到重度,均愿接受治疗后评估的患儿通过Excel软件Rand函数随机分组开展鼻用激素糠酸莫米松(美国默沙东公司)联合重组人干扰素 α 2b喷雾剂(广

州贝科生物科技有限公司)治疗。单独糠酸莫米松治疗组每日晨起后使用该鼻喷剂,于每侧鼻孔各喷鼻1次(100 $\mu\text{g}/\text{d}$),联合使用干扰素喷剂的患儿于每日早晚各加1次干扰素喷鼻[每侧鼻孔各1次,6万效价单位(U)/d]。鼻喷治疗7天后进行VAS评分以评估症状改善情况。

五、统计学处理

数据经Excel软件整理,应用GraphPad Prism 8统计学软件进行分析,计数资料(ECP、MPO和病原体阳性数)采用百分比表示,采用Pearson χ^2 检验进行组间比较。计量资料(正态分布VAS评分)以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用非配对 t 检验;非正态分布的VAS评分采用中位数(四分位数)[M(P25, P75)]表示,进行Mann-Whitney U 检验,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、AR患儿呼吸道病毒检测

入组362例患儿中男性206例(57%),女性156例(43%)。患儿年龄为[3.5(0.6, 12)]岁。入组患儿来自云南不同地区,以昆明地区居多(48%)。入组AR患儿中,致敏原包含螨虫(粉螨或户螨)、动物毛屑、树花粉、草花粉、菜花粉、霉菌、鸡蛋、奶制品和肉类中1种或多种。

入组患儿中接受AIT治疗者189例(52.21%)(AIT治疗组),主要为舌下脱敏治疗;未接受AIT治疗患儿173例(47.79%)(非AIT治疗组)。AIT治疗组和非AIT治疗组患儿呼吸道病毒检出率分别为48%(90/189)和49%(84/173),差异无

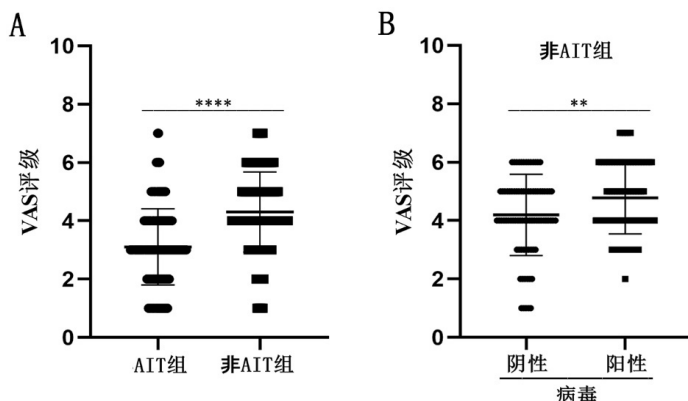
统计学意义($\chi^2 = 0.032$ 、 $P = 0.859$)。病毒阳性组和病毒阴性组VAS评分分别为[3.707(3, 5.08)]和[3.654(3.015, 5)],差异无统计学意义($U = 9497$ 、 $P = 0.635$)。

过敏疾病严重程度VAS评级表明,非AIT治疗组患儿平均评分为(4.3 ± 1.374),而AIT治疗组患儿 ≤ 3 分的患儿数量显著增多,平均评分为(3.1 ± 1.304),症状严重程度显著低于非AIT治疗组患儿,差异有统计学意义($P < 0.001$)(图1A)。

因AIT治疗能够改善患者症状(图1A),从而影响对病毒感染与症状严重程度的分析,故针对非AIT治疗的AR患儿开展呼吸道感染与症状严重程度分析,表明病毒阳性组VAS评分显著高于病毒阴性组(4.776 ± 1.229 vs. 4.193 ± 1.392),差异有统计学意义($t = 2.776$ 、 $P = 0.006$)(图1B)。

AR患儿鼻分泌物中6种主要呼吸道感染病毒总检出率高达48%(174/362),其中检出最多的为鼻病毒,占比高达40%(145/362),其次为腺病毒(4%)、SARS-CoV-2(3%)、流感病毒(1%),呼吸道合胞病毒和季节性冠状病毒各仅检出1例,见图2A。鼻病毒在所检出病毒中占比最高,经测序鉴定发现A、B和C 3型鼻病毒占比分别为42%、36%和22%。在174例病毒阳性样本中,8例样本存在病毒共感染,共感染率约为5%(8/174),均为鼻病毒与其他病毒共感染,包括与腺病毒共感染3例、与甲型流感病毒共感染2例、与SARS-CoV-2共感染2例和与呼吸道合胞病毒共感染1例。

病毒检出数每个月10~15例(检出率为42%~62%),最高检出月份为7月份(23例),主



注: **** $P < 0.0001$ 、** $P < 0.01$

图1 AR患儿AIT治疗、呼吸道感染与VAS评分

要与当月采集入组患儿多(42例)相关。2023年1月份6种病毒均未检出,推测可能与我国于2022年12月份管控措施改变后人群对病毒感染防范加强相关。2022年11月后可在AR患儿鼻分泌物中检测到SARS-CoV-2。主要检出病毒依次为鼻病毒、腺病毒和流感病毒,无季节性分布特征,全年散发(图2B)。

二、呼吸道感染AR患儿治疗疗效

将41例未接受AIT治疗且呼吸道病毒检出阳性的AR患儿随机分组,分为糠酸莫米松联合干扰素 $\alpha 2b$ 鼻喷治疗组和糠酸莫米松单独治疗组,比较两组患儿症状改善情况(VAS评分),结果显示抗病毒联合干扰素治疗组患儿治疗后7天VAS评分显著低于未使用干扰素治疗的患儿,差异有统计意义($t=2.324$ 、 $P=0.015$),见表1。

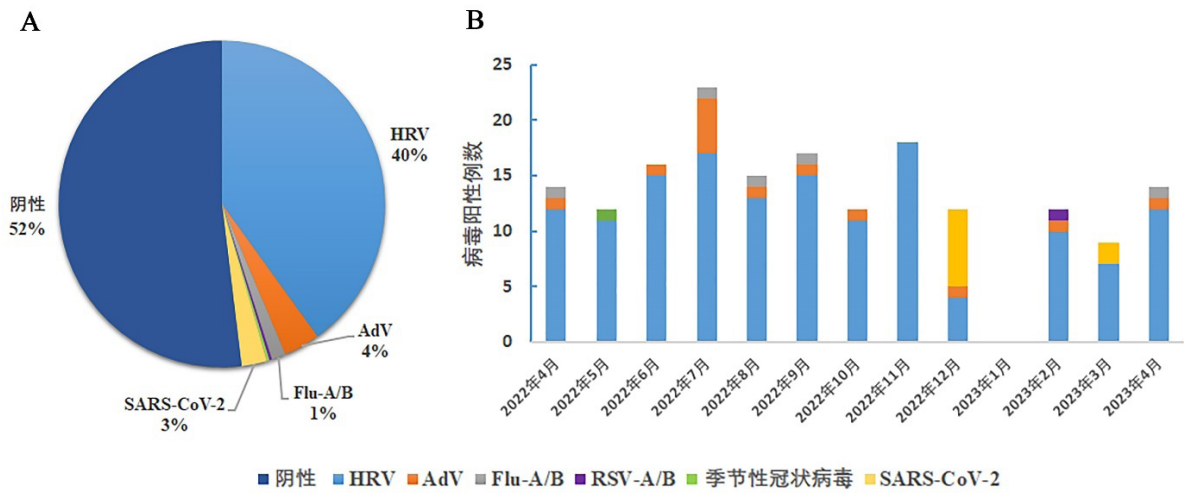
三、呼吸道病毒阳性和病毒阴性AR患儿ECP-MPO检出阳性率

随机选取362份AR患儿鼻灌洗液样本中的220份行ECP-MPO检测,其中呼吸道病毒阳性样本120例(55%),阴性样本100例(45%)。呼吸道病

毒阳性组患儿MPO阳性率为84.17%,显著高于呼吸道病毒阴性组(61.00%)($\chi^2=15.08$ 、 $P<0.001$);ECP-MPO双阴性率则显著低于呼吸道病毒阴性组患儿(12.50% vs. 25.00%),差异有统计学意义($\chi^2=5.729$ 、 $P=0.017$);两组患儿ECP阳性率和ECP-MPO双阳性率差异无统计学意义(P 均 >0.05),见表2。

四、AIT治疗组和非AIT治疗组AR患儿ECP-MPO检出率

220份ECP-MPO检测样本根据是否接受AIT治疗分成AIT治疗组(92份)和未接受AIT治疗组(128份),AIT治疗患儿ECP阳性率(48.91% vs. 75.00%)、MPO阳性率(59.78% vs. 83.59%)和ECP-MPO双阳性率(38.04% vs. 68.75%)均显著低于非AIT治疗患儿,差异均有统计学意义($\chi^2=15.836$ 、15.633、20.473, P 均 <0.001),而ECP-MPO双阴性率显著高于非AIT治疗患儿(29.35% vs. 10.16%),差异有统计学意义($\chi^2=13.251$ 、 $P<0.001$),见表3。



注: A: 样本检出病毒占比; B: 采样周期不同月份检出病毒数量; HRV: 人鼻病毒; AdV: 腺病毒; Flu-A/B: 流感病毒(甲型/乙型); RSV-A/B: 呼吸道合胞病毒(A型/B型); SARS-CoV-2: 新型冠状病毒

图2 2022年4月至2023年4月云南地区就诊AR患儿所检出上呼吸道病毒

表1 不同治疗组患儿性别、年龄以及治疗前后AR症状的VAS评分

组别	例数	性别(男/女)	年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	治疗前评分($\bar{x} \pm s$)	治疗后7天评分($\bar{x} \pm s$)
糠酸莫米松单独治疗组	20	10/10	4.8 ± 1.4	5.050 ± 1.008	3.380 ± 0.801
糠酸莫米松联合干扰素治疗组	21	11/10	4.4 ± 1.1	5.207 ± 1.043	2.705 ± 0.696
t值		0.023	0.251	0.536	2.324
P值		0.879	0.806	0.782	0.015

注: 糠酸莫米松单独治疗组: 治疗前评分 vs. 治疗后7天评分: $t=3.025$ 、 $P=0.011$, 糠酸莫米松联合干扰素治疗组治疗前评分 vs. 治疗后7天评分: $t=4.983$ 、 $P=0.004$

表2 呼吸道病毒阳性组和阴性组 AR 患儿 ECP-MPO 检出率 [例 (%)]

组别	例数	ECP阳性	MPO阳性	ECP-MPO双阳性	ECP-MPO双阴性
呼吸道病毒阳性组	120	77 (64.17)	101 (84.17)	73 (60.83)	15 (12.50)
呼吸道病毒阴性组	100	64 (64.00)	61 (61.00)	50 (50.00)	25 (25.00)
χ^2 值		0.001	15.087	2.597	5.729
P值		0.980	< 0.001	0.107	0.017

注：统计学分析采用 Pearson 卡方检验

表3 AIT 治疗和非 AIT 治疗 AR 患儿是否合并呼吸道病毒感染的 ECP-MPO 阳性率 [例 (%)]

组别	例数	ECP阳性	MPO阳性	ECP-MPO双阳性	ECP-MPO双阴性
AIT治疗组	92	45 (48.91)	55 (59.78)	35 (38.04)	27 (29.35)
呼吸道病毒阳性	53	27 (50.94)	35 (66.04)	24 (45.28)	15 (28.30)
呼吸道病毒阴性	39	18 (46.15)	20 (51.28)	11 (28.21)	12 (30.77)
χ^2_1 值		0.206	2.035	2.780	0.066
P_1 值		0.650	0.154	0.096	0.798
非AIT治疗组	128	96 (75.00)	107 (83.59)	88 (68.75)	13 (10.16)
呼吸道病毒阳性	67	50 (74.63)	66 (98.51)	49 (73.13)	0 (0.00)
呼吸道病毒阴性	61	46 (75.41)	41 (67.21)	39 (63.93)	13 (21.31)
χ^2_2 值		0.010	22.801	1.258	15.89
P_2 值		0.919	< 0.001	0.262	< 0.001
χ^2 值		15.836	15.633	20.473	13.251
P值		< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001

注： χ^2_1 、 P_1 ：AIT 组中病毒阳性 vs. 病毒阴性； χ^2_2 、 P_2 ：非 AIT 组中病毒阳性 vs. 病毒阴性；统计学分析采用 Pearson 卡方检验

进一步分析AIT治疗组和非AIT治疗组合并呼吸道病毒感染和非呼吸道病毒感染患儿ECP-MPO阳性率，AIT组患儿病毒阳性者和病毒阴性者ECP阳性率、MPO阳性率、ECP-MPO双阳率和ECP-MPO双阴率差异均无统计学意义（ P 均>0.05）。非AIT组患儿中，病毒阳性者MPO阳性率达98.51%，显著高于病毒阴性患儿（67.21%），差异有统计学意义（ $\chi^2 = 22.801$ 、 $P < 0.001$ ）；病毒阳性患儿中无ECP-MPO全阴性样本检出，而病毒阴性患儿中则检出13例（ $\chi^2 = 15.89$ 、 $P < 0.001$ ），见表3。

讨 论

呼吸道感染对呼吸系统过敏性疾病的发展有着直接影响。病毒感染可通过损伤气道黏膜屏障、增加Ⅱ型炎症因子表达和诱导局部呼吸道黏膜产生IgE来加剧患者的气道过敏反应^[5-7]。临床较多过敏性哮喘急性发作或加剧患者与呼吸道病毒如呼吸道合胞病毒或鼻病毒感染有关^[18-20]。近年来，我国呼吸道过敏性疾病发病率呈上升趋势，

而对病毒感染与上呼吸道过敏性疾病（如AR）的研究较少。本研究针对云南地区AR儿童开展了为期一年的上呼吸道感染分子检测，结果发现病毒检出率高达48%，其中主要检出病毒为鼻病毒（40%）。这一比例显著高于健康及无症状儿童呼吸道中的病毒核酸检出率（约14%）^[21-22]，也高于我国儿童急性呼吸道感染中的鼻病毒检出率（14%~17%）^[23]。同时，云南省疾病预防控制中心的监测数据显示，未在项目采样周期（2022至2023年）内出现本地区的鼻病毒暴发流行，提示上呼吸道鼻病毒感染与AR患儿之间存在密切联系，揭示了较大比例AR患儿伴呼吸道病毒尤其是鼻病毒感染。相较于鼻病毒，呼吸道合胞病毒、流感病毒、腺病毒和冠状病毒等常见呼吸道病毒在样本中检出率较低，这可能与研究采样周期主要集中在我国新型冠状病毒肺炎管控期间有关。新型冠状病毒肺炎暴发采取社交隔离政策控制住SARS-CoV-2传播的同时也显著下调了呼吸道病毒的感染率。然而，鼻病毒由于其自身病毒颗粒特点，如该病毒是无包膜只含有衣壳的病毒，相较于包膜病毒（流感病毒、病毒呼吸道合胞病毒和副流感病毒等）更能

抵抗含乙醇的消毒剂;该病毒颗粒较流感病毒和冠状病毒体积小,口罩过滤效果差。因此,社交管控稍有放松,感染率即可迅速升高甚至接近管控前流行水平^[24]。本研究表明,2022至2023年,鼻病毒在AR患儿上呼吸道阳性率约为40%,不受管控和季节影响,提示AR患儿上呼吸道鼻病毒感染具有高流行率。

过敏疾病症状评分揭示病毒阳性患儿(未接受任何药物及特异性免疫治疗)的症状严重程度显著高于病毒阴性患儿,提示病毒感染可导致AR症状加重。进一步针对病毒阳性且未接受AIT治疗的AR患儿,在药物治疗(鼻喷激素)期间辅助针对性抗病毒治疗(鼻喷干扰素 $\alpha 2b$),发现加用干扰素治疗后的患儿症状缓解程度高于未使用干扰素治疗的患儿,进一步明确了呼吸道感染与过敏性鼻炎患儿疾病间的重要关联,并揭示了对AR患儿进行抗病毒治疗的临床意义。鉴于AR患儿呼吸道病毒高检出率及与症状严重程度的相关性,建议进一步加强对AR患儿呼吸道病毒感染的监测并开展针对性干预措施,从而提升对AR患儿相关疾病的诊疗。

ECP为嗜酸性粒细胞特征分泌物,在I型超敏反应中嗜酸性粒细胞募集至病灶部位被激活,活化的嗜酸性粒细胞释放ECP作为一种炎性蛋白介导过敏反应。MPO是嗜中性粒细胞功能发挥的标志分子,嗜中性粒细胞广泛参与机体抗病原微生物的免疫反应和炎症反应,活化的嗜中性粒细胞大量释放MPO参与对病原微生物的杀伤并调控炎症反应,MPO也被认为是嗜中性粒细胞介导的免疫炎症反应标志物。ECP和MPO已在临床实践中作为嗜酸性粒细胞和嗜中性粒细胞功能标志物,其中ECP检测已运用于AR、慢性鼻窦炎和哮喘等相关气道炎症性疾病和传染病的诊断、治疗及疗效评估中^[25-29]。本研究首次探讨了ECP-MPO阳性率检测对AR患儿呼吸道病毒感染的诊断效能,结果发现病毒阳性患儿MPO阳性率显著高于病毒阴性患儿,而ECP-MPO阴性率显著低于病毒阴性患儿,提示鼻腔MPO检测阳性与AR患儿并发呼吸道感染具有重要关联。鉴于已知ECP在AR疾病发生、发展中的诊断价值^[17, 26],ECP-MPO阳性检测联合运用具有鉴别AR患儿并发呼吸道感染的诊断价值。进一步分析发现,ECP-MPO阳性水平受AR患儿是否接受AIT治疗影响。处于AIT治疗期的AR患儿整体ECP-MPO阳

性率降低,且显著低于未接受AIT的AR患儿。ECP和MPO作为嗜酸性粒细胞和嗜中性粒细胞炎症因子,表达水平下调可能与AIT治疗后能够下调过敏病灶炎症细胞聚集和炎症因子释放相关^[30]。AIT作为检测ECP-MPO的干预因素,同时影响ECP-MPO检测对呼吸道病毒感染的鉴别,体现在AIT患儿中病毒阳性组MPO阳性率降低,导致AIT患儿病毒阳性组和病毒阴性组MPO阳性率差异无统计学意义;而在排除AIT患儿后,非AIT治疗病毒阳性组患儿MPO阳性率达99%(67例中仅1例为MPO阴性),显著高于病毒阴性组67%的MPO阳性率,且相较于总体患儿84%的MPO阳性率有明显提升。较未区分AIT治疗前的84%提升至99%,显著高于病毒阴性组患儿。这一结果表明,鼻腔MPO检测阳性与AR患儿(未接受AIT治疗)并发呼吸道感染有重要关联,而接受AIT治疗后MPO检测指标对呼吸道病毒感染的诊断特异性缺失。在AR患儿中检测ECP-MPO需考虑患者是否接受AIT治疗。

综上,本研究揭示了ECP-MPO阳性检测中MPO指标在AR患儿合并上呼吸道病毒感染的鉴别效力,考虑到如同SARS-CoV-2抗原胶体金检测的便捷性和可快速获得结果,开展ECP-MPO快速胶体金试纸检测对AR患儿合并上呼吸道感染的诊断具有应用价值。本研究尚存在一定局限性,未针对ECP和MPO水平进行定量检测,从而得出更明确的ECP-MPO与AR患儿上呼吸道感染的关联性以及作为感染诊断标志物的效能。进一步开展多中心研究并分析ECP-MPO阳性界值可明确ECP-MPO阳性检测对儿童AR及呼吸道病毒感染的诊断效能。

参 考 文 献

- [1] Zhang Y, Zhang L. Increasing prevalence of allergic rhinitis in China[J]. Allergy Asthma Immunol Res,2019,11(2):156-169.
- [2] Simons FE, Ardusso LR, Dimov V, et al. World Allergy Organization Anaphylaxis Guidelines: 2013 update of the evidence base[J]. Int Arch Allergy Immunol,2013,162(3):193-204.
- [3] Pawankar R, Bunnag C, Chen Y, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma update (ARIA 2008)-Western and Asian-Pacific perspective[J]. Asian Pac J Allergy Immunol,2009,27(4):237-243.
- [4] 李科琼,李静,张玲玲,等.过敏性鼻炎患儿生存质量调查及其影响因素分析[J].中国全科医学,2018,21(18):2216-2222.
- [5] Tantilipikorn P, Auewarakul P. Airway allergy and viral infection[J]. Asian Pac J Allergy Immunol,2011,29(2):113-119.
- [6] Martorano LM, Grayson MH. Respiratory viral infections and atopic development: from possible mechanisms to advances in treatment[J]. Eur J Immunol,2018,48(3):407-414.
- [7] 施婷婷,卢根.儿童呼吸道过敏性疾病与感染[J].中华实用儿科临

- 床杂志,2021,36(3):452-456.
- [8] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会鼻科组, 中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组, 小儿学组. 儿童变应性鼻炎诊断和治疗指南(2022年, 修订版)[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2022,57(4):392-404.
- [9] Bousquet PJ, Combescure C, Neukirch F, et al. Visual analog scales can assess the severity of rhinitis graded according to ARIA guidelines[J]. *Allergy*,2007,62(4):367-372.
- [10] Lu X, Holloway B, Dare RK, et al. Real-time reverse transcription-PCR assay for comprehensive detection of human rhinoviruses[J]. *J Clin Microbiol*,2008,46(2):533-539.
- [11] Todd AK, Costa AM, Waller G, et al. Rapid detection of human respiratory syncytial virus A and B by duplex real-time RT-PCR[J]. *J Virol Methods*,2021,294:114171.
- [12] Schweiger B, Zadow I, Heckler R, et al. Application of a fluorogenic PCR assay for typing and subtyping of influenza viruses in respiratory samples[J]. *J Clin Microbiol*,2000,38(4):1552-1558.
- [13] 李茂花, 刘庆, 张胤, 等. 84例儿童腺病毒肺部感染及其DNA基因分型[J]. 中华医院感染学杂志,2022,32(24):3763-3766.
- [14] Guo L, Liang Y, Li H, et al. Epigenetic glycosylation of SARS-CoV-2 impact viral infection through DC&L-SIGN receptors[J]. *iScience*,2021,24(12):103426.
- [15] Xiu L, Binder RA, Alarja NA, et al. A RT-PCR assay for the detection of coronaviruses from four genera[J]. *J Clin Virol*,2020,128:104391.
- [16] Jiang H, Yang T, Yang C, et al. Molecular epidemiology and clinical characterization of human rhinoviruses circulating in Shanghai, 2012-2020[J]. *Arch Virol*,2022,167(4):1111-1123.
- [17] Xi Y, Deng YQ, Li HD, et al. Diagnostic value of a novel eosinophil cationic protein-myeloperoxidase test paper before and after treatment for allergic rhinitis[J]. *J Asthma Allergy*,2022,15:1005-1019.
- [18] ohnston SL, Pattemore PK, Sanderson G, et al. Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9-11 year old children[J]. *BMJ*,1995,310(6989):1225-1229.
- [19] Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbjergsson F, et al. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7[J]. *Am J Respir Crit Care Med*,2000,161(5):1501-1507.
- [20] 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.
- [21] Hasegawa K, Linnemann RW, Avadhanula V, et al. Detection of respiratory syncytial virus and rhinovirus in healthy infants[J]. *BMC Res Notes*,2015,8:718.
- [22] Jansen RR, Wieringa J, Koekkoek SM, et al. Frequent detection of respiratory viruses without symptoms: toward defining clinically relevant cutoff values[J]. *J Clin Microbiol*,2011,49(7):2631-2636.
- [23] Li ZJ, Zhang HY, Ren LL, et al. Etiological and epidemiological features of acute respiratory infections in China[J]. *Nat Commun*,2021,12(1):5026.
- [24] Kreger JE, Hershenson MB. Effects of COVID-19 and social distancing on rhinovirus infections and asthma exacerbations[J]. *Viruses*,2022,14(11):2340.
- [25] Koh GC, Shek LP, Goh DY, et al. Eosinophil cationic protein: is it useful in asthma? A systematic review[J]. *Respir Med*,2007,101(4):696-705.
- [26] 李瀚达, 习洋, 陈瑾, 等. 鼻分泌物嗜酸性粒细胞阳离子蛋白的试纸检测法在变应性鼻炎中的诊断价值[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2022,36(6):407-413.
- [27] 朱歆洁, 陆美萍, 陈若希, 等. 儿童变应性鼻炎严重程度与血清嗜酸性粒细胞阳离子蛋白的相关性[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2012,47(8):628-632.
- [28] 钟炎平, 赵琴, 杨军杰, 等. 嗜酸性粒细胞在传染病诊断中的价值[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2022,16(4):234-238.
- [29] Jin J, Guo B, Zhang W, et al. Diagnostic value of myeloperoxidase and eosinophil cationic protein in nasal secretions for endotypes of chronic rhinosinusitis[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*,2023,280(8):3707-3720.
- [30] Drazdauskaitė G, Layhadi JA, Shamji MH. Mechanisms of allergen immunotherapy in allergic rhinitis[J]. *Curr Allergy Asthma Rep*,2020,21(1):2.

(收稿日期: 2024-06-25)

(本文编辑: 孙荣华)

王美兰, 高映勤, 肖洋, 等. 呼吸道病毒感染过敏性鼻炎患儿的嗜酸性粒细胞阳离子蛋白-髓过氧化物酶阳性率检测及联合抗病毒治疗 [J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2024,18(6):327-334.