

2005 年至 2014 年苏州地区儿童呼吸道肺炎支原体感染流行病学分析

张新星 季伟 顾文婧 陈正荣 严永东 王美娟 黄莉 朱灿红 邵雪君

【摘要】 目的 分析苏州地区儿童呼吸道肺炎支原体(MP)感染流行病学特征,为临床合理诊治及卫生行政部门制订防控措施提供参考依据。**方法** 收集 2005 年 10 月至 2014 年 12 月苏州地区 20 021 例因呼吸道感染住院患儿痰标本,荧光定量 PCR 法检测 MP DNA;同时在入院 24 h 内及治疗 7~10 d 采集静脉血,ELISA 法检测血清特异性 MP 抗体 IgG、IgM,分析 MP 检出情况。各组阳性率比较采用卡方检验或 Fisher 确切概率法,计量资料采用 Wilcoxon 秩和检验。**结果** 20 021 例患儿中,MP 感染率为 36.08%(7 224/20 021),其中女性患儿 MP 感染率为 40.81%(3 057/7 490),明显高于男性患儿的 33.25%(4 167/12 531, $\chi^2=116.20, P<0.01$)。<6 个月、~1 岁、~3 岁、~7 岁以及 >7 岁患儿的 MP 感染率分别为 18.35%、29.39%、43.93%、54.10% 和 64.48%,MP 感染率随着年龄的增大逐渐升高($\chi^2=1 949.65, P<0.01$)。春夏秋冬四季 MP 感染率分别为 31.97%、41.57%、40.88% 和 29.90%,夏秋季患儿 MP 感染率明显高于冬春季($\chi^2=234.61, P<0.01$)。2008 年秋季为 10 年中最高 MP 检出季节,达 55.07%,而 2010 年春季 MP 感染率为 10 年中最低季节(18.48%)。除 2007 年四季 MP 感染率无明显波动外,其余年份四季的 MP 感染率均有不同程度的波动。2008 年、2009 年、2012 年及 2013 年苏州地区 MP 感染率分别为 46.03%、46.60%、39.28% 和 47.40%,处于较高水平,2011 年为 25.24%,为 10 年来最低水平,其余年份 MP 感染率均维持在 30% 左右。**结论** 苏州地区儿童呼吸道 MP 感染处于较高水平,女性患儿感染率高于男性,MP 感染可发生在各个年龄段儿童,但随着年龄的增大感染率逐渐升高,夏秋季节为 MP 感染高发季,每隔 2~3 年 MP 感染出现一个流行小高峰,流行期可持续 2 年左右。

【关键词】 肺炎,支原体;呼吸道疾病;流行病学;儿童

Epidemiological analysis of *Mycoplasma pneumoniae* infection in children with respiratory tract diseases in Suzhou area from 2005 to 2014 Zhang Xinxing, Ji Wei, Gu Wenjing, Chen Zhengrong, Yan Yongdong, Wang Meijuan, Huang Li, Zhu Canhong, Shao Xuejun. Department of Respiratory Diseases, Children's Hospital Affiliated to Soochow University, Suzhou 215003, China
Corresponding author: Ji Wei, Email: szdxjiwei@163.com

【Abstract】 Objective To analyze the epidemiological characteristics of *Mycoplasma pneumoniae* (MP) infection in children with respiratory tract diseases, and to provide scientific basis for clinical diagnosis and treatment and to formulate control measurements for the administrative department of public health. **Methods** Sputum specimens of 20 021 cases of hospitalized children with respiratory tract diseases from October 2005 to December 2014 in Suzhou were collected. MP DNA was detected by fluorescence quantitative polymerase chain reaction. At the same time, venous blood was collected within 24 h after admission and 7–10 d of treatment. Specified MP antibodies IgG and IgM were tested by enzyme-linked immunosorbent assay to analyze the detection rate of MP. The positive rates between groups were compared using chi-square test or Fisher exact test. Measurement data were compared using Wilcoxon test. **Results** The MP infection rate was 36.08% (7 224/20 021 cases) in 20 021 children. The MP

infection rate of girls was 40.81% (3 057/7 490), which was significantly higher than that of boys (33.25% [4 167/12 531], $\chi^2=116.20$, $P<0.01$). The MP infection rates of children at the age of less than six months, 6 months to 1 year old, 1–3 years old, 3–7 years old and older than 7 years old were 18.35%, 29.39%, 43.93%, 54.10% and 64.48%, respectively, which increased with age ($\chi^2=1 949.65$, $P<0.01$). The MP infection rates in spring, summer, autumn and winter were 31.97%, 41.57%, 40.88% and 29.90%, respectively. The MP infection rate of children in summer and autumn was significantly higher than that in spring and winter ($\chi^2=234.61$, $P<0.01$). The MP infection rate was highest in the autumn of year 2008 (55.07%) and lowest in the spring of year 2010 (18.48%) for the decade. The MP infection rate showed fluctuations with different degrees in four seasons except in 2007. In the past ten years, the MP infection rate in Suzhou area was at a higher level in 2008, 2009, 2012 and 2013, which were 46.03%, 46.60%, 39.28% and 47.40%, respectively. The MP infection rate was the lowest (25.24%) in 2011 in the decade, and maintained around 30% in the rest years. **Conclusions** The MP infection rate in children with respiratory tract diseases is at a high level in Suzhou area. The MP infection rate of girls is higher than that of boys. MP infection could occur among all age groups, and the MP infection rate increases with age. MP infection rate peaks in summer and autumn. MP infection has a small prevalence every two or three years, which could sustain about two years.

【Key words】 Pneumonia, mycoplasma; Respiratory tract diseases; Epidemiology; Child

肺炎支原体(*Mycoplasma pneumoniae*, MP)是儿童呼吸道感染最常见的病原之一^[1],主要通过呼吸道飞沫传播,其发病情况随性别、年龄、季节、地域的不同而表现各异,且发病后带菌时间个体间也有显著差别。儿童作为一个特殊群体,具有分布较集中、活动范围广和抵抗力较成人低等特点,是呼吸道感染的高危人群^[2]。近年来,MP在儿童呼吸道感染中有逐年上升趋势,每4~7年可发生一次大流行^[3]。正确了解儿童呼吸道MP感染的流行病学特征及合适的防控措施,有利于儿童健康及医疗资源的合理使用。本课题组选择住院治疗的20 021例呼吸道感染患儿为研究对象,分析儿童呼吸道MP感染流行病学特征,为制订科学防控措施提供依据。

对象与方法

一、研究对象

选择2005年10月至2014年12月期间因呼吸道感染入住苏州大学附属儿童医院呼吸科的20 021例患儿作为研究对象,年龄1个月~14岁。MP感染诊断标准:血清MP抗体检测阳性或痰MP DNA检测阳性。诊断包括肺炎(临床表现为咳嗽、喘息、发热、气促等,胸部X线片提示肺炎伴实质性改变)、急性支气管炎、上呼吸道感染、哮喘,临床疾病诊断标准均依据《诸福棠实用儿科学》第7版^[4]。

二、研究方法

1. 标本采集:入院24 h内用一次性吸痰管送入患儿鼻腔7~8 cm,负压吸取痰液1~2 mL,送检。入院24 h内及治疗7~10 d病情好转时采集静脉血1~2 mL,30 min内送检。

2. 痰MP DNA检测:采用实时荧光定量PCR法。取新鲜痰液标本,震荡、离心、去上清液,加入裂解液提取DNA,进行PCR扩增。探针结合序列位于上游引物与下游引物之间。在特异性杂交荧光探针的5'端结合荧光发光基团,在3'端结合荧光吸收基团。将样品(标本和质控品)上清液2 μ L或阳性定量参考品加入反应管中,12 000转/min,离心半径9.5 cm,离心300 s,置仪器样品槽。循环温度设置:93 $^{\circ}$ C 2 min,93 $^{\circ}$ C 45 s,55 $^{\circ}$ C 60 s,10个循环;93 $^{\circ}$ C 30 s,55 $^{\circ}$ C 45 s,30个循环。荧光采集点设置55 $^{\circ}$ C 45 s。荧光定量PCR结果以Ct值显示,反应结束计算机自动分析结果。结果判定:①Ct值>39,实验结果为阴性;②Ct值<38,实验结果为阳性;③Ct值38~39时,重复测定。试剂盒购自广州中山大学达安基因股份有限公司,仪器为美国Bio-Rad公司的Icycleriq荧光定量PCR仪。

3. 血清MP特异性抗体检测:2005年10月至2010年7月采用ELISA法。取患儿外周血1~2 mL,常规离心,取血清10 μ L,IgM、IgG分别以1:100和1:20稀释,充分混匀,加入抗原包被的微孔板中,37 $^{\circ}$ C温育60 min,加酶标山羊抗人IgG抗体,再加入底物磷酸对硝基苯酯,温育后加入终止液,于酶标仪450 nm处测吸光度(A)₄₅₀值。借助标准曲线计算各待检血清样品中IgM或IgG抗体的绝对含量,以U/mL表示。单份血清结果判定:IgM>13 U/mL或IgM>13 U/mL和IgG>10 U/mL表示急性感染;双份血清结果判定:第二份血清IgG和(或)IgM增高1.5倍或明显增高则为急性感染^[5]。检测试剂盒购自德国Virion-Serion公司。

2010 年 8 月至 2014 年 12 月采用半定量法检测 MP 特异性抗体。取患儿外周血 1~2 mL, 常规离心, 取血清 10 μ L, 用样本缓冲液 1:100 稀释, 充分混匀后加入到已包被抗原的微量孔中, 同样方法将标准血清和对照血清各 100 μ L 加入微量孔中。室温(18~25 $^{\circ}$ C)温育 30 min, 缓冲液洗 3 遍, 加 100 μ L 过氧化物酶标记的抗人 IgM(羊)抗体。室温温育 30 min, 弃微孔板内液体, 洗 3 遍后, 滴加 100 μ L 色原/底物液, 避光温育 15 min。以与色原/底物液相同加入速度和顺序滴加 100 μ L 终止液。酶标仪 450 nm 处测 A450 值。计算样本 A 和标准品 A 的比值, 半定量判断 MP IgM 结果。比值 > 1.1 为阳性, 0.8~1.1 为可疑, < 0.8 为阴性。出院时复查血清 MP IgM 较入院时检测值增高 \geq 1.5 倍, 诊断为 MP 急性感染^[6]。试剂盒购自德国欧蒙医学实验诊断股份有限公司。

三、临床资料

收集入组患儿的临床资料, 包括年龄、性别、入院日期、临床诊断、实验室检查等。

四、统计学分析

采用 SPSS 18.0 软件包, 各组阳性率比较采用卡方检验或 Fisher 确切概率法。正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示; 非正态分布计量资料以中位数(四分位数间距)表示, 两组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验。P < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

一、一般情况

20 021 例患儿中, 男 12 531 例(62.59%), 女 7 490 例(37.41%); 年龄最大为 14 岁, 最小为 1 个月, 中位年龄为 1 岁(0.42, 3.00), 其中 < 6 个月 6 256 例(31.25%), 男 3 966 例, 女 2 290 例; ~1 岁 3 858 例(19.27%), 男 2 413 例, 女 1 445 例; ~3 岁 5 163 例(25.79%), 男 3 158 例, 女 2 005 例; ~7 岁 3 708 例(18.52%), 男 2 355 例, 女 1 353 例; > 7 岁 1 036 例(5.17%), 男 639 例, 女 397 例, 各年龄段患儿性别构成比差异无统计学意义($\chi^2 = 7.918, P = 0.095$)。按气象学划分春、夏、秋、冬四季, 春季 5 024 例(25.09%), 夏季 4 948 例(24.71%), 秋季 5 069 例(25.32%), 冬季 4 980 例(24.88%)。

二、MP 检出总体情况

20 021 例患儿中, 共检出 MP 感染患儿 7 224 例, MP 总感染率为 36.08%, 其中男性患儿为 33.25%(4 167/12 531), 女性患儿为 40.81%

(3 057/7 490), 女性患儿 MP 感染率明显高于男性患儿($\chi^2 = 116.20, P < 0.01$)。

三、MP 感染年龄分布情况

< 6 个月患儿 MP 感染率为 18.35%(1 148/6 256), ~1 岁患儿为 29.39%(1 134/3 858), ~3 岁患儿为 43.93%(2 268/5 163), ~7 岁患儿为 54.10%(2 006/3 708), > 7 岁患儿为 64.48%(668/1 036), MP 感染率随着年龄的增大逐渐升高($\chi^2 = 1 949.65, P < 0.01$)。

四、MP 感染季节分布情况

住院患儿中, 春季 MP 感染率为 31.97%(1 606/5 024), 夏季为 41.57%(2 057/4 948), 秋季为 40.88%(2 072/5 069), 冬季为 29.90%(1 489/4 980), 夏秋季患儿 MP 感染率明显高于冬春季($\chi^2 = 234.61, P < 0.01$)。2008 年秋季为 10 年中最高 MP 检出季节, 达 55.07%(337/612), 2010 年春季 MP 感染率为 18.48%(97/525), 为 10 年中最低检出季节。除 2007 年四季 MP 感染率无明显波动外, 其余各年份四季的 MP 感染率均有不同程度的波动。2008 年和 2009 年夏秋季、2012 年和 2013 年夏季 MP 感染率都超过 50%, 而 2005 年、2006 年、2010 年冬季及 2010 年、2011 年春季均在 20% 左右, 处于较低水平。见图 1。

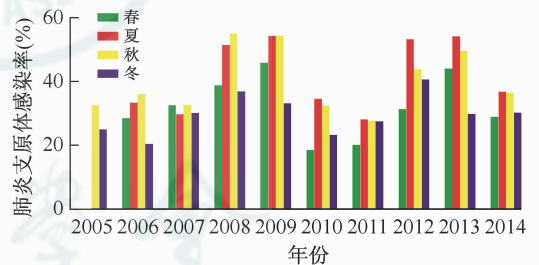


图 1 2005 年至 2014 年各季节肺炎支原体感染分布情况

五、不同年份 MP 感染情况

苏州地区 10 年来住院患儿 MP 感染率处于波动水平, 2013 年达到最高水平(47.40%), 2008 年、2009 年和 2012 年 MP 感染率分别为 46.03%、46.60% 和 39.28%, 处于较高水平。2011 年 MP 感染率为 25.24%, 为 10 年来最低水平, 而其余年份 MP 感染率均维持在 30% 左右。见图 2。

讨 论

MP 是一种无细胞壁、能独立生存并能进行自我复制的原核微生物, 大小介于病毒与细菌之间, 能通过细菌滤器, 形态呈球形、杆状、丝状等, 革兰染色呈阴性。MP 主要以气溶胶的形式通过飞沫传播,

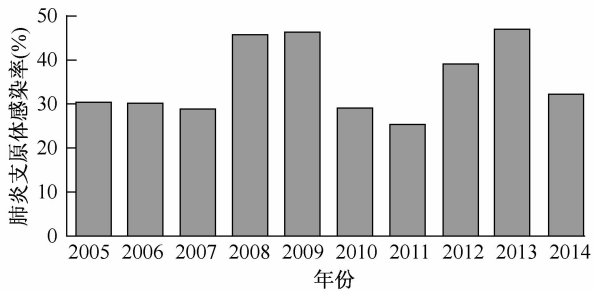


图 2 2005 年至 2014 年肺炎支原体年感染率

一般呈散发或小流行,一年四季均可发病,是引起儿童呼吸道感染的重要病原体之一^[1]。在封闭人群中,如新兵训练营和幼儿园等,MP 感染可产生小规模的流行,造成该人群 25%~75% 的感染^[7]。MP 易侵犯呼吸道黏膜、泌尿生殖道黏膜及关节,造成相应的组织及器官受损。MP 感染在儿童呼吸道感染中所占比重越来越高,主要是社区获得性感染。有研究显示,MP 感染发病率差异较大,为 9.6%~66.7% 不等^[8-9]。当然,不同年龄和对象、不同年份和季节、不同国家和地区、不同检测方法和试剂、不同判定标准等均可以影响 MP 感染率的评估,MP 感染发病率资料的可比性并不强^[10]。因此,多年动态连续监测,包含有全年四季的大样本资料,对于临床工作者的诊疗及地区卫生行政部门制订相关控制措施非常重要。

对苏州地区连续 10 年 20 021 例呼吸道感染住院患儿动态监测结果显示,苏州地区 10 年 MP 总的感染率为 36.08%。本课题组既往研究提示,2005 年至 2008 年本地区 MP 感染总的阳性率为 30.61%^[11],低于本次 10 年动态研究结果,这一结果与 2008 年、2009 年、2012 年、2013 年苏州地区 MP 的感染出现一个流行小高峰有关,也可以认为 MP 感染有渐进升高趋势。作为呼吸道感染的病原体,MP 感染理当不应存在性别的差异^[12],但既往诸多研究报告,女性患儿的 MP 感染率明显高于男性患儿^[13],本次大样本研究数据提示女性患儿的 MP 感染率为 40.81%,明显高于男性患儿的 33.25%。可能与女性患儿激素水平与男性患儿有所差异有关,这种差异使得女性患儿对 MP 更加易感,具体原因仍有待进一步证实。

既往研究证实,学龄期儿童及青少年为 MP 感染的高发人群。有学者报道,MP 感染高峰年龄组为 >5 岁^[14-15],这可能是由于 MP 感染后发病机制与人体免疫炎症反应有关。近年来,也有较多文献报道,婴幼儿期 MP 感染率明显升高,认为 MP 感染

的发病年龄有提前的趋势,但 Jain 等^[16]最新研究认为,学龄前及学龄儿童 MP 感染率仍明显高于婴幼儿。本研究提示,苏州地区 MP 感染患儿以学龄期儿童感染率最高,达 64.48%,婴儿期 MP 感染率最低,<6 个月、~1 岁、~3 岁、~7 岁患儿 MP 感染率分别为 18.35%、29.39%、43.93% 和 54.10%,表明 MP 感染可发生在各个年龄段儿童,但随着年龄的增大感染率逐渐升高,与本课题组既往研究一致^[11-17]。因此,临床工作中应将 MP 作为学龄期儿童和青少年呼吸道感染首要考虑的病原体。

季节是影响 MP 感染发生的重要因素之一,MP 感染具有明显的季节性分布特点。既往有研究报告,北京地区冬春季 MP 感染率较高^[18],而杭州、南京等地区夏秋季 MP 感染率较高^[13,19]。本研究结果提示,苏州地区呼吸道感染住院患儿夏秋季 MP 感染率明显高于冬春季,与地处同一纬度的杭州、南京流行高峰季一致。已有研究证实,MP 感染与气候的关系密切,月平均气温与 MP 感染呈正相关^[13,20],夏秋季节苏州地区气温较高,这是导致 MP 感染高发的原因之一。研究显示,苏州地区近 10 年来 MP 感染在 2008 年秋季为最高的一季,感染率高达 55.07%,2010 年春季 MP 感染率仅为 18.48%,处于 10 年中最低水平。2008 年夏秋季、2009 年春季至秋季及 2012 年夏季至 2013 年秋季苏州地区的 MP 感染率都处于较高水平,部分季节可高达 50% 以上,提示该时期苏州地区 MP 有小规模的地区流行;而冬春季节 MP 感染都处于较低水平,部分年份的冬春季节 MP 感染率仅有 20% 左右。10 年中仅 2007 年四季 MP 感染率较为平均,这可能与苏州地区当年的四季气候适宜、温差较小有关。

国外有研究资料显示,MP 引起儿童呼吸道感染有逐年上升趋势,每 4~7 年可在社区或军队中流行一次,甚至可出现暴发,流行年份 MP 感染率可达 25% 以上,非流行年份 MP 感染率较低^[21]。从年份来看,苏州地区 10 年来住院患儿 MP 感染率存在波动,年平均感染率为 36.08%,2013 年为 10 年中的最高年份,达到 47.40%,2008 年、2009 年和 2012 年 MP 感染率分别为 46.03%、46.60% 和 39.28%,处于较高水平,而 2011 年 MP 感染率仅为 25.24%,为 10 年来最低。本研究结果显示,苏州地区 MP 感染每隔 2~3 年出现一个流行小高峰,流行可持续 2 年左右。

综上所述,苏州地区儿童呼吸道感染 MP 感染率平均为 36.08%,女性患儿感染率高于男性,MP 感染

可发生在各个年龄段儿童,但随着年龄的增大感染率逐渐升高,夏秋季为 MP 感染高发季,每隔 2~3 年 MP 感染出现一个流行小高峰,流行期可持续 2 年左右。该结果将有利于临床合理诊治,以及为卫生行政部门制订防控措施提供参考依据。

参 考 文 献

- [1] Sørensen CM, Schönning K, Rosenfeldt V. Clinical characteristics of children with *Mycoplasma pneumoniae* infection hospitalized during the Danish 2010-2012 epidemic [J]. *Dan Med J*, 2013, 60(5): A4632.
- [2] 张昕婷,张俊英,曹爱华. 济南市 1300 例儿童呼吸道疾病流行病学分析 [J]. *中华流行病学杂志*, 2014, 35(11): 1275-1277.
- [3] Kałużewski S, Rastawicki W. Seroprevalence of *Mycoplasma pneumoniae* in Poland in 2008-2013 [J]. *Med Dosw Mikrobiol*, 2014, 66(2): 105-114.
- [4] 胡亚美,江载芳. 诸福棠实用儿科学 [M]. 7 版. 北京:人民卫生出版社, 2002: 1167-1175.
- [5] Medjo B, Atanaskovic-Markovic M, Radic S, et al. *Mycoplasma pneumoniae* as a causative agent of community-acquired pneumonia in children: clinical features and laboratory diagnosis [J/OL]. *Ital J Pediatr*, 2014, 40: 104 [2014-12-18]. <http://www.ijponline.net/content/40/1/104>.
- [6] Liu FC, Chen PY, Huang F, et al. Rapid diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* infection in children by polymerase chain reaction [J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2007, 40(6): 507-512.
- [7] Wang Y, Qiu S, Yang G, et al. An outbreak of *Mycoplasma pneumoniae* caused by a macrolide-resistant isolate in a nursery school in China [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2012, 56(7): 3748-3752.
- [8] Grassi T, Mancini F, Ciervo A, et al. *Chlamydomonas pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, and influenza in children with respiratory infections in Alexandria, Egypt [J]. *J Infect Dev Ctries*, 2014, 8(3): 379-383.
- [9] Reinton N, Manley L, Tjæde T, et al. Respiratory tract infections during the 2011 *Mycoplasma pneumoniae* epidemic [J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2013, 32(6): 835-840.
- [10] 陆权,陆敏. 肺炎支原体感染的流行病学 [J]. *实用儿科临床杂志*, 2007, 22(4): 241-243.
- [11] 郭红波,季伟,王美娟,等. 苏州地区儿童肺炎支原体感染的流行病学分析 [J]. *江苏医药*, 2010, 36(2): 160-162.
- [12] 崔京涛,吴叶丽,李倩,等. 肺炎支原体感染者血清流行病学分析及其抗菌药物治疗评价 [J]. *中华检验医学杂志*, 2011, 34(9): 820-823.
- [13] Xu YC, Zhu LJ, Xu D, et al. Epidemiological characteristics and meteorological factors of childhood *Mycoplasma pneumoniae pneumoniae* in Hangzhou [J]. *World J Pediatr*, 2011, 7(3): 240-244.
- [14] Matsuda K, Narita M, Sera N, et al. Gene and cytokine profile analysis of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* infection in Fukuoka, Japan [J/OL]. *BMC Infect Dis*, 2013, 13: 591 [2013-12-16]. <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/13/591>.
- [15] Ma YJ, Wang SM, Cho YH, et al. Clinical and epidemiological characteristics in children with community-acquired *Mycoplasma pneumoniae* in Taiwan: A nationwide surveillance [J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2014, Oct 10. [Epub ahead of print].
- [16] Jain S, Williams DJ, Arnold SR, et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U. S. children [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(9): 835-845.
- [17] Chen Z, Ji W, Wang Y, et al. Epidemiology and associations with climatic conditions of *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydomonas pneumoniae* infections among Chinese children hospitalized with acute respiratory infections [J/OL]. *Ital J Pediatr*, 2013, 39: 34 [2013-05-25]. <http://www.ijponline.net/content/39/1/34>.
- [18] 曲久鑫,谷丽,吴疆,等. 北京地区成年人社区获得性肺炎中肺炎支原体急性感染的调查 [J]. *中华流行病学杂志*, 2012, 33(5): 545-546.
- [19] 李丹,赵德育,陈倩,等. 南京地区呼吸道感染患儿的肺炎支原体感染的流行病学特征 [J]. *江苏医药*, 2014, 40(1): 50-52.
- [20] Chen ZR, Yan YD, Wang YQ, et al. Epidemiology of community-acquired *Mycoplasma Pneumoniae* respiratory tract infections among hospitalized Chinese children, including relationships with meteorological factors [J]. *Hippokratia*, 2013, 17(1): 20-26.
- [21] Dumke R, Schnee C, Pletz MW, et al. *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia* spp. infection in community-acquired pneumonia, Germany, 2011-2012 [J]. *Emerg Infect Dis*, 2015, 21(3): 426-434.

(收稿日期: 2015-06-17)

(本文编辑: 沈洁)