

【集中空调生物污染与健康研究专栏】

文章编号 :1001-5914(2010)03-0203-02

呼吸系统疾病就诊患者嗜肺军团菌感染的流行病学调查

路凤¹,程义斌¹,王仲²,刘晓清³,林江涛⁴,孙永昌⁵,王浩彦⁶,金银龙¹

摘要 :目的 了解呼吸系统疾病就诊患者嗜肺军团菌(*Legionella pneumophila*, Lp)的感染情况并研究其影响因素。方法于 2008 年 3—6 月,以北京 4 家大型综合性医院的呼吸系统疾病就诊患者为研究对象,进行问卷调查和血清嗜肺军团菌抗体的测定。结果 493 名呼吸系统疾病就诊患者中,共 22 例 Lp1~7 IgG 抗体阳性,抗体总阳性率为 4.5%;多元 Logistic 回归分析显示,年龄、是否曾使用集中空调、免疫抑制剂应用史为嗜肺军团菌感染的影响因素。结论 呼吸系统疾病就诊患者存在嗜肺军团菌的隐性感染,老年人(≥60 岁)、接触集中空调及应用免疫抑制剂是人群嗜肺军团菌感染的危险因素。

关键词 嗜肺军团菌;流行病学;血清抗体

中图分类号 R181.3

文献标识码 A

Epidemiological Investigation of *Legionella pneumophila* Infection in Patients with Respiratory Diseases LU Feng, CHENG Yi-bin, WANG Zhong, et al. Institute for Environmental Health and Related Product Safety, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 100050, China

Corresponding author: JIN Yin-long, E-mail: jinyinlong1951@yahoo.com.cn

Abstract: Objective To investigate the status of *Legionella pneumophila* infection in patients with respiratory diseases, and to study the influencing factors for *Legionella pneumophila* infection. **Methods** During the period of March to June 2008, 493 patients with respiratory diseases were selected in four large general hospitals in Beijing, the epidemiological investigation and detection of serum Lp1-7 IgG were conducted. **Results** All the selected 493 patients underwent the serologic examination, in 22 of whom serum Lp1-7 IgG showed positive, with a seroprevalence of 4.5%; Multiple logistic regression analysis showed that age, using central air-conditioning and immunosuppressive agents were significantly related to the *Legionella pneumophila* infection. **Conclusion** There is a number of patients with *Legionella pneumophila* inapparent infection among the patients visiting hospital for respiratory diseases, and the aged people, using central air-conditioning and immunosuppressive agents are the risk factors of *Legionella pneumophila* infection.

Key words: *Legionella pneumophila*; Epidemiology; Serum antibody

军团菌病(legionellosis)是一种急性呼吸道细菌性传染病,主要因吸入含有军团菌(*Legionella*)的气溶胶而感染。目前已确认军团菌属有 50 个种,共 70 个血清型,能引起人类疾病的约有 20 种,其中与人类疾病关系最密切的是嗜肺军团菌(*Legionella pneumophila*, Lp),已确认有 16 个血清型^[1]。近年来,在世界范围

内,西班牙、法国、英国、德国、瑞典、荷兰、意大利、葡萄牙等欧洲 31 个国家以及美国、澳大利亚、日本、加拿大、以色列等国发现有军团菌病,我国除西藏自治区外所有的省、自治区(包括台湾省)也均有军团菌病报道^[2]。为了解呼吸系统相关疾病患者嗜肺军团菌的感染情况,进一步研究我国人群嗜肺军团菌的感染情况及其影响因素提供线索,本研究对北京市 4 家大型综合性医院呼吸系统疾病就诊患者的嗜肺军团菌的感染情况进行了调查。

基金项目 国家“十一五”科技支撑课题(2006BAI19B04)

作者单位 :1.中国疾病预防控制中心环境与健康相关产品安全所(北京 100050) 2.中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院急诊科(北京 100730) 3.中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院感染内科(北京 100730) 4.中日友好医院呼吸内科(北京 100029) 5.首都医科大学附属北京同仁医院呼吸内科(北京 100730) 6.首都医科大学附属北京友谊医院呼吸内科(北京 100050)

作者简介 路凤(1982-),女,硕士,从事环境流行病学研究。

通讯作者 金银龙, Tel: (010)67779765

为密切的指标。从定量的层次上看,该模型可以通过监测较快获取结果的化学或物理指标,快速预测冷却水中军团菌的结果,同时其特有的概率预测模式,实现了对预警结果的风险分级显示,对预防和控制军团菌病的传播起到了良好的预防及控制效果。

模型评价结果显示,该模型对冷却水中嗜肺军团菌预测的敏感性水平达到 85.2%(52/61),特异性水平为 8.3%(1/12),可以满足目前军团菌预警的要求,但阴性结果预测准确度有待提高,可通过加大监测样本量,特别是阴性结果样本量予以改进。

参考文献:

[1] USEPA. *Legionella*: human health criteria document [R]. Office of Science and Technology, Office of Water, Washington, DC 20460, 1999.

[2] WHO. *Legionella and the prevention of legionellosis* [R]. World Health

1 内容与方法

1.1 研究对象

于 2008 年 3—6 月在北京 4 家大型综合性医院调查了 493 例经临床诊断明确为呼吸系统疾病的就诊患者。其中男性 264 例,女性 229 例,年龄 14~94 岁。

Organization, 2007.

[3] 胡大林,廖建坤,杨光,等.军团菌病[J].国外医学 卫生学分册, 2003, 30(4):193-196.

[4] 谢明英,闫立群,秦迎旭,等.公共场所中央空调冷却塔水中分离出嗜肺军团菌的调查[J].宁夏医学杂志, 2007, 29(7): 618-619.

[5] 陈健,刘洋,夏清云,等.中央空调冷却水和冷冻水系统军团菌的污染[J].环境与健康杂志, 2007, 24(5):330-333.

[6] 刘胡,邵希凤,韩庆华,等.北京市朝阳区奥运场馆周边宾馆军团菌污染状况调查与防控措施[J].中国卫生检验, 2007, 17(6):1084.

[7] 肖秦琨,高嵩,高晓光.动态贝叶斯网络推理学习理论及应用[M].北京:国防工业出版社, 2007:11-19.

(收稿日期 2009-11-25 修回日期 2010-02-05)

(本文编辑:高申)

1.2 流行病学问卷调查

在患者就诊后由医院负责医生对其进行一对一访谈, 调查问卷共 4 部分: 第 1 部分为调查对象就诊时的情况, 包括病例来源、病例类型、发病时间、临床表现等; 第 2 部分为一般情况, 主要包括性别、年龄、民族、文化程度、家庭经济、职业等; 第 3 部分为健康相关行为情况, 主要包括吸烟、饮酒、沐浴、游泳、泡温泉、泥土接触等情况以及工作场所、家庭、宾馆饭店、商场超市、医院等环境集中空调的使用情况; 第 4 部分为健康状况, 包括疾病史、免疫抑制剂应用史等。

1.3 生物样品收集

采集静脉血 2~3 ml, 3 000 r/min 离心($r=10\text{ cm}$), 分离血清, 在 2~8 °C 冰箱中保存 1 周内检测。

1.4 血清 Lp 抗体的测定

采用酶联免疫吸附试验(ELISA), 使用德国 Virion\Serion 公司生产的 classic Lp 1~7 IgG 试剂盒进行检测, 操作严格按照试剂盒说明书进行。以活性 <50 U/ml 作为阴性判定标准, 50~70 U/ml 作为临界值范围, 活性 >70 U/ml 作为阳性判定标准。

1.5 统计分析方法

采用 Epidata 进行数据库录入, SPSS 16.0 统计分析软件包进行统计处理。不同组别抗体阳性率差异比较采用 χ^2 检验、Mann-Whitney Test 及 Kruskal-Wallis Test 统计方法。影响嗜肺军团菌感染的多因素分析采用多元 Logistic 回归分析法, 相关变量赋值见表 1。检测水准 α 均为 0.05。

表 1 嗜肺军团菌感染相关因素多元 Logistic 回归变量赋值表

变量	赋值
年龄	1=<60 岁 2= \geq 60 岁
性别	1=男 2=女
吸烟	1=不吸烟 2=吸烟
饮酒	1=不饮酒 2=饮酒
是否曾使用集中空调	1=从未使用过 2=使用过
免疫抑制剂应用史	1=有 2=无

2 结果

2.1 血清嗜肺军团菌抗体检测结果

本研究 493 名呼吸系统疾病就诊患者中, Lp 1~7 IgG 抗体阳性 22 例, 阴性 468 例, 临界 3 例, 抗体总阳性率为 4.5% (22/493)。不同就诊情况患者的抗体阳性率差异无统计学意义, 本研究中将阴性组和临界值组合并为一组进行分析(表 2)。

表 2 不同就诊情况患者的 Lp 抗体阳性情况

就诊情况	阴性(人)	临界(人)	阳性(人)	阳性率(%)	总人数
病例来源					
门诊病例	108	0	3	2.7	111
住院病例	272	3	12	4.2	287
急诊病例	88	0	7	7.4	95
病例类型					
新发病例	344	2	18	4.9	364
复诊病例	124	1	4	3.2	129
发病时间					
<15 d	267	3	9	3.2	279
15~60 d	124	0	7	5.3	131
>60 d~1 年	49	0	3	5.8	52
>1 年~5 年	13	0	2	13.3	15
>5 年	15	0	1	6.3	16

2.2 人群嗜肺军团菌感染单因素分析

通过影响人群嗜肺军团菌感染的单因素分析发现, 在公共

场所、家庭、宾馆、商场及医院等各类场所接触集中空调($\chi^2=6.362, P=0.012$)、免疫抑制剂应用史($Z=-2.081, P=0.037$)对人群嗜肺军团菌感染存在显著影响。年龄在 60 岁及其以上者(5.8%)高于小于 60 岁者(3.0%), 工作场所使用过集中空调者嗜肺军团菌抗体阳性率(7.7%)高于工作场所从未使用过集中空调者(3.9%), 有集中空调、冷却塔或热水系统的管理维护工作经历者(10.5%)高于无相应经历者(4.2%), 有公共场所沐浴、夏天游泳或泡温泉经历的人群略高于无相应经历的人群, 伴有呼吸系统疾病及慢性疾病比无此并发症者阳性率略高, 但尚未发现上述因素间存在统计学差异(表 3)。同时, 对性别、民族、文化程度、职业、吸烟、饮酒以及泥土接触、开窗通风情况等因素进行分析, 均未发现统计学差异。

表 3 嗜肺军团菌感染单因素分析结果

调查内容	病例数	阳性数	阳性率(%)
年龄			
<60 岁	236	7	3.0
\geq 60 岁	257	15	5.8
工作场所集中空调使用情况			
从未使用过	415	16	3.9
使用过	78	6	7.7
各类场所集中空调接触情况			
从未接触过	139	1	0.7
接触过	354	21	5.9*
集中空调、冷却塔或热水系统的管理维护工作经历			
无	474	20	4.2
有	19	2	10.5
公共场所沐浴情况			
无	383	17	4.4
有	110	5	4.5
夏天游泳情况			
无	412	18	4.4
有	81	4	4.9
泡温泉情况			
无	434	19	4.4
有	59	3	5.1
曾使用免疫抑制剂			
否	430	16	3.7
是	63	6	9.5*
伴有呼吸系统疾病			
否	304	11	3.6
是	189	11	5.8
伴有慢性疾病			
否	310	12	3.9
是	183	10	5.5

注: * 同一调查内容不同情况比较 $P<0.05$ 。

2.3 人群嗜肺军团菌感染多因素分析

在分析单因素对嗜肺军团菌感染影响的基础上, 考虑到单因素之间的混杂和交互作用, 采用多元 Logistic 回归对军团菌感染的相关影响因素年龄、性别、吸烟、饮酒、是否曾使用集中空调及免疫抑制剂应用史等进行综合分析。由表 4 可见, 年龄、是否曾使用集中空调、免疫抑制剂应用史为嗜肺军团菌感染的影响因素。

表 4 嗜肺军团菌感染相关影响因素的多元 Logistic 回归分析结果

影响因素	β 值	SE	Wald	P 值	Exp(B)
年龄	0.997	0.476	4.383	0.036*	2.710
是否曾使用集中空调	2.371	1.035	5.252	0.022*	10.710
免疫抑制剂应用史	-1.098	0.517	4.506	0.034*	0.334

注: * $P<0.05$ 。

3 讨论

人群感染军团菌后, 约 2 周即可检测到 IgG 抗体, 且抗体可持续较长时间甚至数年。近年来, 国内外抗体水平的研究涉及暴发人群、高危人群、健康人群等不同人群, 且不同地区不同人群

军团菌的抗体阳性率不同。Wedeg 等^[3]在挪威 Østfold 县某工厂一次工业净气设备引起的军团菌病暴发后一年,选择该工厂不同工作地点健康职工 213 名,暴露县献血者 98 名,并选择距离挪威 Østfold 县 80 km 外的献血者 406 名作为非暴露组,采用 ELISA 法检测 Lp 1~7 IgG/IgM 抗体,抗体阳性率分别为 4.2%, 2.3%, 2.4%。Ongut 等^[4]在土耳其对 252 名血液透析病人,采用 ELISA 法检测 Lp 1~6 IgG/IgM/IgA 抗体,发现其抗体阳性率为 5.16%。Nagalingam 等^[5]对特立尼达和多巴哥 123 名肺炎病人,采用酶免疫法检测 Lp 1~7 IgG/IgM/IgA 抗体,其抗体阳性率为 31.7%。Borella 等^[6]对意大利来自于北方和南方不同城市的 340 名医院职工、207 名献血员和 117 名学生和进修医生,采用间接免疫荧光法检测 Lp 1~14 和非嗜肺军团菌抗体,发现抗体总阳性率为 28.5%。3 类人群抗体阳性率分别为 21.8%, 14.5% 与 16.4%。我国人群中军团菌感染普遍存在,不同地区军团菌抗体阳性率从 0.15% 至 35.80% 不等^[7]。本研究通过检测血清中 Lp 1~7 IgG 抗体,来反映人群嗜肺军团菌感染的情况。检测结果表明,呼吸系统疾病就诊患者嗜肺军团菌的感染率为 4.5% (22/493)。由于各地军团菌抗体检测所使用的检测方法、判定标准及检测的抗体型别不同,因此尚不能对该感染率的高低作出判断。

人群军团菌感染的影响因素很多。从环境因素的角度考虑,军团菌在天然水和人工水系统中普遍存在。天然水中军团菌含量低,很少引起感染,而人工水系统如集中空调冷却塔、加湿器、淋浴、温泉、喷泉、冷热水管道系统等的水温适宜,加之沉积物、铁锈及寄生物等能促进军团菌的生长和繁殖,并且能增强其存活能力。如果这些水系统使用不当,清洁处理不及时,则容易滋生军团菌。此类水体受军团菌污染后,常经供水系统、空调和雾化而被吸入,主要是通过气溶胶的方式进行传播。此外,泥土中分离出军团菌已多次证实^[8],尘土作为传播媒介使密切接触者感染也是该菌感染的重要因素。从人群自身的角度考虑,目前有报

道认为年龄(>40 岁)、男性、吸烟、饮酒^[1]、慢性疾患、伴呼吸系统疾病、免疫功能受损^[9]等均可能为军团菌病发生的影响因素。本研究发现年龄(≥60 岁)、是否曾使用集中空调、免疫抑制剂应用史与 Lp 1~7 IgG 抗体阳性情况之间存在统计学关联,结合以往的研究可以认为上述 3 种因素为人群嗜肺军团菌感染的危险因素。但在本研究样本收集的过程中,由于时间和条件所限,总样本数和检出的抗体阳性数不多,使统计分析检验效率偏低,某些潜在的危险因素尚不能做出统计学意义,需进一步扩大样本量或寻找军团菌病确诊病例来探讨其影响因素。

参考文献:

- [1] WHO. Legionella and the prevention of legionellosis [M]. India: WHO Press, 2007:19-21.
- [2] 邵祝军.军团菌病的监测与防治[J].疾病监测,2005,20(6):281-282.
- [3] Wedege E, Bergdal T, Bolstad K, et al. Seroepidemiological study after a long-distance industrial outbreak of legionnaires' disease [J]. Clin Vaccine Immunol, 2009, 16:528-534.
- [4] Ongut G, Yavuz A, Ogunc D, et al. Seroprevalence of antibodies to *Legionella pneumophila* in hemodialysis patients [J]. Transplant Proc, 2004, 36:44-46.
- [5] Nagalingam NA, Adesiyun AA, Swanston WH, et al. Seroprevalence of *Legionella pneumophila* in pneumonia patients in four major hospitals in Trinidad and Tobago [J]. West Indian Med J, 2005, 54:375-378.
- [6] Borella P, Bargellini A, Marchesi I, et al. Prevalence of anti-legionella antibodies among Italian hospital workers [J]. J Hosp Infect, 2008, 69: 148-155.
- [7] 路凤,程义斌.军团菌病的流行概况[J].国外医学卫生学分册, 2008, 35(2):78-83.
- [8] Steel TW, Moore CV, Sangster N. Distribution of *Legionella longbeachae* serogroup 1 and other Legionellae in potted soils in Australia [J]. Appl Environ Microbiol, 1990, 56:2981-2989.
- [9] Benin AL, Benson RF, Besser RE. Trends in legionnaires disease, 1980-1998: declining mortality and new patterns of diagnosis [J]. Clin Infect Dis, 2002, 35:1039-1046.

(收稿日期 2010-02-21 修回日期 2010-03-02)

(本文编辑 高申)

妊娠期及出生后第一年暴露于空气污染物对儿童哮喘发展的影响

研究者越来越多地认识到早期环境暴露对儿童哮喘发展的重要性。室外空气污染被认为是哮喘发生的激发因素,但暴露是否会影响哮喘的发生发展,尚不明确。英属哥伦比亚大学 Clark 等采用基于人群的巢式病例对照研究调查宫内或出生后第一年暴露于环境空气污染物对日后哮喘发生的影响。研究人员采用门诊和住院病例调查 1999 和 2000 年出生在不列颠哥伦比亚省西南部的全部 37 401 名儿童 3~4 岁时的哮喘发病情况。针对每名哮喘患儿,从研究队列中随机抽取 5 名在年龄和性别上与其匹配的儿童作为对照。研究人员采用空气污染物常规监测数据和调整了时间变异的土地利用回归(LUR)模型获得大气污染物浓度空间分布的高分辨率(10 m)数据评估研究个体在宫内或出生后第一年环境空气污染物暴露情况。研究人员运用 Logistic 回归分析评估一氧化碳、一氧化氮、二氧化氮、PM10、臭氧、二氧化硫、黑碳、木料燃烧烟雾、靠近马路及点污染源对哮喘发生的影响。3 482 名儿童(9%)被划分为哮喘病例。生命早期暴露于一氧化碳、一氧化氮、二氧化氮、PM10、二氧化硫和黑碳的水平上升以及居住在点污染源附近等因素导致哮喘发生的危险性显著增加并有统计学意义。其中,因暴露于交通相关污染物而诱发哮喘的危险性最高,一氧化氮、二氧化氮浓度每增加 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$,校正的 OR 值为 1.08(95%CI:1.04~1.12),1.12(95%CI:1.07~1.17),一氧化碳浓度每增加 100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$,校正的 OR 值为 1.10(95%CI:1.06~1.13)。这些数据支持儿童生命早期暴露于环境空气污染物在哮喘发展中起到重要作用的假设。

(摘译自 Environ Health Perspect, 2010, 118:284-290)

高申