

DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20240852

· 论 著 ·

2019—2023年上海市某医院儿童流行性感冒的发病特点及固有免疫细胞的变化

时玉霞, 周霖, 蔡斌, 张露, 王婷婷, 雷蕾*

海军军医大学(第二军医大学)第一附属医院儿科, 上海 200433

〔摘要〕 **目的** 分析2019—2023年上海市某医院儿科门急诊就诊儿童中流行性感冒(以下简称流感)的发病特点及固有免疫细胞的变化,为儿童流感的预防提供参考。**方法** 选择2019年1月至2023年12月于海军军医大学第一附属医院儿科门急诊就诊且完善流感病毒抗原或核酸检测的流感样症状(ILI)儿童为研究对象,收集其临床及实验室资料进行回顾性分析。以月为监测基本单位,采用折线图描述流感病例数及阳性率变化情况。将所有ILI儿童分为新冠疫情前组(2019年1月至2019年12月)、新冠疫情期间组(2020年1月至2022年12月)、新冠疫情后组(2023年1月至2023年12月),比较各组间的流感病毒阳性率差异。为进一步观察实施非药物干预(NPI)措施后甲型流感患儿固有免疫细胞的变化情况,同时考虑到儿童白细胞发育特点,根据年龄将甲型流感患儿分为0~6岁和7~16岁2个亚组,在各亚组内,将患儿分为NPI实施前组和NPI实施后组,按照性别、年龄进行倾向性评分匹配(1:1)后,比较两组间的血常规参数差异。**结果** 共纳入ILI儿童41 028例,在2020年1月至2022年12月新冠疫情期间,流感病毒阳性率明显降低($P<0.001$),几乎没有检测到流感病毒的活动;2023年3月流感高峰复现,高峰期滞后,但高于往年峰值,且达到峰值的速度更快。在2个年龄亚组内,NPI实施后组甲型流感患儿的白细胞计数、淋巴细胞比例均低于NPI实施前组(均 $P<0.001$),单核细胞比例均高于NPI实施前组(均 $P<0.001$)。**结论** 新冠疫情期间实施的NPI措施在切断流感传播途径的同时,也改变了流感的流行趋势。疫情后,流感病毒引发了严重的公共卫生问题,甲型流感患儿出现了更严重的免疫反应,建议在流感流行季节来临前加强流感疫苗的接种工作。

〔关键词〕 流行性感冒;流行趋势;血常规;固有免疫特征;儿童

〔引用本文〕 时玉霞,周霖,蔡斌,等. 2019—2023年上海市某医院儿童流行性感冒的发病特点及固有免疫细胞的变化[J]. 海军军医大学学报, 2025, 46(7): 874-880. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20240852.

Characteristics of influenza and changes of innate immune cells among Children at a hospital in Shanghai from 2019 to 2023

SHI Yuxia, ZHOU Lin, CAI Bin, ZHANG Lu, WANG Tingting, LEI Lei*

Department of Pediatrics, The First Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

〔Abstract〕 **Objective** To analyze the characteristics of influenza incidence and the changes of innate immune cells among children who visited the pediatric outpatient or emergency department of a hospital in Shanghai from Jan. 2019 to Dec. 2023, so as to provide references for the prevention of influenza in children. **Methods** Influenza-like illness (ILI) children who first visited the pediatric outpatient or emergency department of The First Affiliated Hospital of Naval Medical University from Jan. 2019 to Dec. 2023, and underwent influenza virus antigen or nucleic acid testing were enrolled. Their clinical and laboratory data were collected for retrospective analysis. With a month as the basic monitoring unit, a line chart was used to describe the changes in the number of influenza cases and the positive rate. Then, these cases were assigned to pre-coronavirus disease 2019 (COVID-19) group (Jan. 2019 to Dec. 2019), mid-COVID-19 group (Jan. 2020 to Dec. 2022), or post-COVID-19 group (Jan. 2023 to Dec. 2023), and the influenza positive rates among these groups were compared. To further observe the changes of the innate immune cells of children with influenza A after non-pharmacological intervention (NPI) measures, considering the development characteristics of children's white blood cells, children with influenza A were

〔收稿日期〕 2024-12-17 〔接受日期〕 2025-04-27

〔基金项目〕 海军计划生育专项(21JSZ05),海军军医大学校级课题(2023MS031)。Supported by Navy Family Planning Project (21JSZ05) and Project of Naval Medical University (2023MS031).

〔作者简介〕 时玉霞,硕士生. E-mail: 459428644@qq.com

*通信作者(Corresponding author). E-mail: doctorlei.lei@163.com

assigned to 2 subgroups according to age: 0-6 years or 7-16 years. Within each subgroup, they were assigned to pre-NPI group or post-NPI group according to time. A ratio of 1 : 1 matching was carried out according to gender and age using propensity score matching, and the blood routine parameters were compared between the 2 groups. **Results** A total of 41 028 ILI children were enrolled. During the COVID-19 period from Jan. 2020 to Dec. 2022, the influenza positive rates decreased significantly ($P<0.001$), and almost no influenza virus was detected. The peak of influenza reappeared in Mar. 2023, with a lag in the peak period, but higher than previous years' peak, and the speed of reaching the peak was faster. In each subgroup, the white blood cell count and lymphocyte ratio of children with influenza A in the post-NPI group were lower than those in the pre-NPI group (all $P<0.001$), and the monocyte ratio was higher than that in the pre-NPI group (both $P<0.001$). **Conclusion** The implementation of NPI measures during COVID-19 leads to disruption of influenza transmission route and changes in the epidemic trend of influenza. The influenza virus causes serious public health problems after COVID-19 period, and children with influenza A experience more serious immune response. It is recommended to strengthen the vaccination of influenza vaccine before the flu season.

[**Key words**] influenza; epidemic trend; blood routine; innate immune characteristics; child

[**Citation**] SHI Y, ZHOU L, CAI B, et al. Characteristics of influenza and changes of innate immune cells among Children at a hospital in Shanghai from 2019 to 2023 [J]. Acad J Naval Med Univ, 2025, 46(7): 874-880. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20240852.

流行性感（以下简称流感）病毒是一种广泛传播的呼吸道病原体，它在全球范围内引发了重大的公共卫生问题，每年造成全世界约 50 万人死亡，其中甲型流感（以下简称甲流）病毒往往可引起全球大流行^[1]。2019 年末至 2020 年初全球出现新冠病毒感染的大流行，为了减缓病毒的传播，许多国家实施了非药物干预（non-pharmacological intervention, NPI）措施，致使该段时期的流感活动度总体保持较低水平^[2-3]。2023 年 2 月至 3 月，上海、北京等多地暴发甲流，流行毒株的瞬时繁殖数（ R_t ）中位数为 2.1，高于以往季节性流感流行期的 R_t 值，且病毒平均脱落时间为 7.5 d，相比之前报道的 A(H1N1)pdm09 病毒的脱落时间（6 d）更长^[4-7]，表明在 2023 年 2 月至 3 月这个流感季节，甲流病毒具有更强的传播性和更长的脱落时间。

尽管已有研究发现新冠疫情后流感疫情规模有所扩大^[4-5]，但关于流感病毒在新冠感染大流行前、流行期间及流行后阶段的流行病学概况，目前分析资料仍有限。此外，目前流行病学调查主要在成人中进行，针对儿童的流感流行趋势研究较少，且流感患儿的固有免疫反应变化尚不明确。为此，本研究通过收集 2019 年 1 月至 2023 年 12 月海军军医大学第一附属医院流感儿童的临床资料，分析近 5 年来儿童流行性感冒的流行特征，并比较甲流患儿在实施 NPI 前后的血常规参数，以探索甲流患儿的固有免疫细胞变化特点，从而为儿童流感预防提供依据。

1 资料和方法

1.1 研究对象的选择与分组 本研究为单中心回顾性研究，已获得海军军医大学第一附属医院伦理委员会审批（伦理批件编号为 CHEC2025-047）。选取 2019 年 1 月 1 日至 2023 年 12 月 31 日于海军军医大学第一附属医院儿科门诊首次就诊、具有流感样疾病（influenza-like illness, ILI）的临床表现（如发热、头疼、肌痛和咳嗽等）并采集呼吸道标本进行流感病毒抗原或核酸检测的 ILI 儿童 41 028 例。患儿自开始出现发热记为病程的第 1 天。

分组标准：（1）以月为基本监测单位，将所有 ILI 儿童按就诊时间分为新冠疫情前组（2019 年 1 月至 2019 年 12 月）、新冠疫情期间组（2020 年 1 月至 2022 年 12 月）、新冠疫情后组（2023 年 1 月至 2023 年 12 月）。（2）根据《流行性感冒诊疗方案（2020 年版）》^[8]确诊甲型流感病毒感染且首次就诊时病程 ≤ 3 d（72 h）、年龄 0~16 岁的患儿，将其分为 NPI 实施前组（2019 年 1 月至 2022 年 12 月）和 NPI 实施后组（2023 年 1 月至 2023 年 12 月）。

排除标准：各种原因致临床资料不全者。

1.2 仪器与试剂 采集 ILI 儿童咽喉或鼻腔分泌物送临床微生物实验室，采用广州万孚生物技术股份有限公司生产的甲型/乙型流感病毒抗原检测试剂盒（胶体金法）或苏州天隆生物科技有限公司生产的甲型/乙型流感病毒 RNA 检测试剂盒（荧

光PCR法)进行检测。采集外周血,采用日本希森美康株式会社生产的XN-9000全自动血液分析仪检测白细胞(white blood cell, WBC)计数、单核细胞(monocyte, MONO)比例、淋巴细胞(lymphocyte, LYM)比例、中性粒细胞(neutrophil, NEUT)比例,采用深圳市国赛生物技术有限公司生产的Astep Plus特定蛋白分析仪进行CRP检测。

1.3 资料收集 收集记录每例患儿首次就诊和复诊时的病史资料、实验室检查(血常规、CRP、流感病原学检测)结果、用药情况等。若患儿在一次病程中病原学检查结果由阳性转为阴性,则仅记录为阳性病例;若患儿在一次病程中同时感染甲流和乙流,则不单独记为甲流病毒阳性或乙流病毒阳性。本次研究中性别为分类变量,男=“1”,女=“0”;年龄、WBC计数、LYM比例、MONO比例、NEUT比例、CRP为连续变量,以原始数值计入。利用海军军医大学第一附属医院电子病历系统,检索门急诊收治患儿的病例,获取相关数据。

1.4 统计学处理 应用SPSS 26.0软件进行统计学分析。以组别(NPI实施前组=“1”,NPI实施后组=“0”)为因变量,以性别(男=“1”,女=“0”)、年龄为协变量,按照性别、年龄,采用倾向性评分匹配(propensity score matching, PSM)将匹配容差设为0.001进行1:1匹配。服从正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验;不服从正态分布的计量资料以 $M(Q_1, Q_3)$

表示,两组间比较采用Mann-Whitney U 检验。计数资料以例数和百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验(多组间两两比较采用Bonferroni法校正)。检验水准(α)为0.05。

2 结果

2.1 研究人群 2019年1月至2023年12月共有41 028例ILI儿童的咽喉或鼻腔分泌物样本送检流感病毒,检测结果阳性14 962例(36.5%),其中甲流病毒阳性11 492例(28.0%),乙流病毒阳性2 869例(7.0%),甲流和乙流病毒均阳性601例(1.5%)。确诊甲流的患儿中,排除临床资料不全及年龄>16岁者后,共纳入甲流患儿11 138例,按年龄分为2个亚组:0~6岁亚组共4 529例,其中NPI实施前组1 925例、NPI实施后组2 604例;7~16岁亚组共6 609例,其中NPI实施前组2 108例、NPI实施后组4 501例。

2.2 流感的流行特点 中国在2020年1月启动了NPI,以应对新冠疫情。流感病毒检测结果显示,2020年2月至2022年12月流感病毒阳性患儿例数持续处于极低的水平,2023年3月流感高峰再现,共2 631例,高于往年峰值(2019年1月773例、2月977例,2020年1月770例)。不同于以往上海市冬季流感高峰常在1~2月^[9],2023年流感暴发时间为2~4月。见图1。

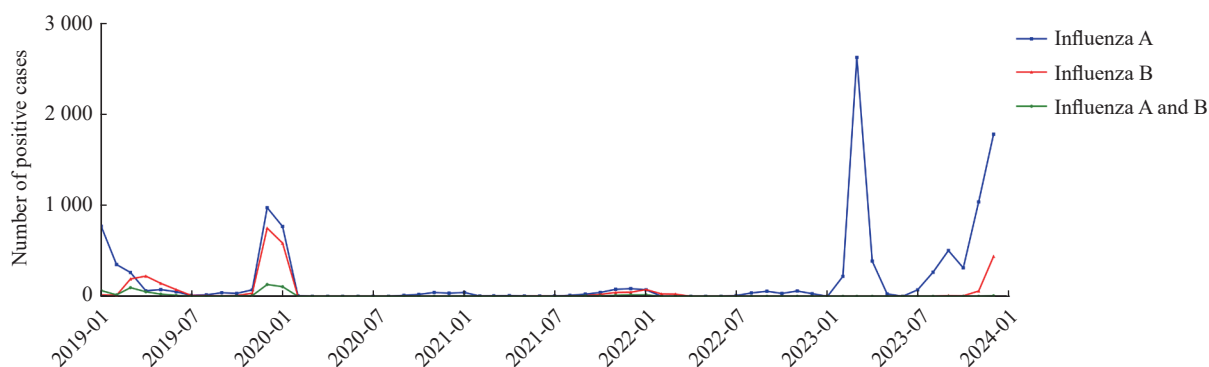


图1 2019—2023年上海市某医院ILI儿童监测数据

Fig 1 Monitoring data of ILI children at a Shanghai hospital from 2019 to 2023

ILI: Influenza-like illness.

针对新冠疫情的NPI启动后,流感病毒的传播也受到了限制,各月份阳性率如图2所示。所有ILI儿童按就诊时间分组,新冠疫情前组(2019年1月至2019年12月)就诊人数为10 315例,流感病毒阳性4 632例,阳性率为44.9%;新冠疫情期间组(2020年1月至2022年12月)就诊人数为8 649例,流感病毒阳性2 556例,阳性率为

29.6%;新冠疫情后组(2023年1月至2023年12月)就诊人数为22 064例,流感病毒阳性7 774例,阳性率为35.2%。3组间流感病毒阳性率总体差异有统计学意义($\chi^2=509.98, P<0.001$),且新冠疫情期间组的流感病毒阳性率最低,与新冠疫情前组及疫情后组比较,差异均有统计学意义(均 $P<0.001$)。

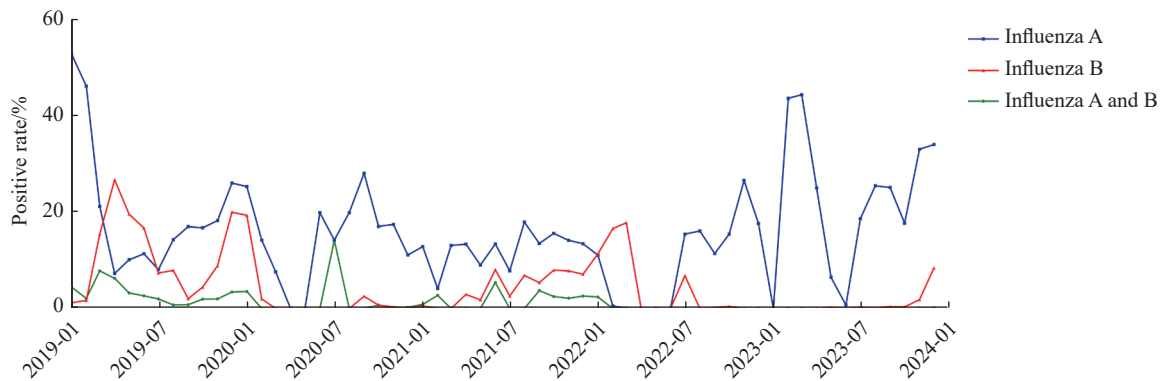


图 2 2019—2023 年上海市某医院 ILI 儿童流感病毒阳性率的变化

Fig 2 Changes in influenza positive rates of ILI children at a Shanghai hospital from 2019 to 2023

ILI: Influenza-like illness.

2.3 甲流患儿免疫特征变化

2.3.1 0~6 岁亚组 在 0~6 岁甲流患儿中,按照性别、年龄进行 PSM 后, NPI 实施前组和 NPI 实施后组各 1 876 例, NPI 实施后组患儿的 WBC 计数、LYM 比例均低于 NPI 实施前组 (均 $P<0.001$), MONO 比例、NEUT 比例均高于 NPI 实施前组 (均 $P<0.001$), 而两组的性别、年龄、CRP 差异无统计学意义 (均 $P>0.05$)。见表 1。

2.3.2 7~16 岁亚组 在 7~16 岁甲流患儿中,按照性别、年龄进行 PSM 后, NPI 实施前组和 NPI 实施后组各 2 108 例, NPI 实施后组患儿的 WBC 计数、LYM 比例、CRP 均低于 NPI 实施前组患儿 (均 $P<0.05$), MONO 比例高于 NPI 实施前组 ($P<0.001$), 而两组的性别、年龄、NEUT 比例差异无统计学意义 (均 $P>0.05$)。见表 2。

表 1 2019—2023 年上海市某医院 NPI 实施前后 0~6 岁甲流患儿各指标比较

Tab 1 Comparison of clinical indexes in influenza A children aged 0-6 years before and after NPI implementation at a Shanghai hospital from 2019 to 2023

Index	Before PSM			After PSM		
	Pre-NPI group <i>N</i> =1 925	Post-NPI group <i>N</i> =2 604	<i>P</i> value	Pre-NPI group <i>N</i> =1 876	Post-NPI group <i>N</i> =1 876	<i>P</i> value
Gender, <i>n</i> (%)			0.007			1
Male	1 095 (56.9)	1 377 (52.9)		1 060 (56.5)	1 060 (56.5)	
Female	830 (43.1)	1 227 (47.1)		816 (43.5)	816 (43.5)	
Age/year, <i>M</i> (<i>Q</i> ₁ , <i>Q</i> ₃)	4.00 (3.00, 5.00)	5.00 (4.00, 6.00)	<0.001	4.00 (3.00, 5.00)	4.00 (3.00, 5.00)	1
WBC/(L ⁻¹ , ×10 ⁹), <i>M</i> (<i>Q</i> ₁ , <i>Q</i> ₃)	7.34 (5.63, 9.80)	6.15 (4.70, 8.00)	<0.001	7.34 (5.63, 9.79)	6.37 (4.90, 8.27)	<0.001
LYM, <i>M</i> (<i>Q</i> ₁ , <i>Q</i> ₃)	0.239 (0.152, 0.349)	0.198 (0.130, 0.299)	<0.001	0.239 (0.151, 0.347)	0.198 (0.132, 0.295)	<0.001
MONO, <i>M</i> (<i>Q</i> ₁ , <i>Q</i> ₃)	0.093 (0.073, 0.116)	0.102 (0.081, 0.127)	<0.001	0.092 (0.073, 0.115)	0.102 (0.083, 0.126)	<0.001
NEUT, <i>M</i> (<i>Q</i> ₁ , <i>Q</i> ₃)	0.651 (0.524, 0.754)	0.683 (0.567, 0.768)	<0.001	0.652 (0.527, 0.755)	0.683 (0.572, 0.763)	<0.001
CRP/(mg·L ⁻¹), <i>M</i> (<i>Q</i> ₁ , <i>Q</i> ₃)	2.44 (0.50, 8.48)	2.33 (0.58, 7.06)	0.367	2.44 (0.50, 8.42)	2.24 (0.50, 7.32)	0.221

NPI: Non-pharmacological intervention; WBC: White blood cell; LYM: Lymphocyte; MONO: Monocyte; NEUT: Neutrophil; CRP: C reactive protein; PSM: Propensity score matching.

表 2 2019—2023 年上海市某医院 NPI 实施前后 7~16 岁甲流患儿各指标比较

Tab 2 Comparison of clinical indexes in influenza A children aged 7-16 years before and after NPI implementation at a Shanghai hospital from 2019 to 2023

Index	Before PSM			After PSM		
	Pre-NPI group <i>N</i> =2 108	Post-NPI group <i>N</i> =4 501	<i>P</i> value	Pre-NPI group <i>N</i> =2 108	Post-NPI group <i>N</i> =2 108	<i>P</i> value
Gender, <i>n</i> (%)			0.121			0.229
Male	1 142 (54.2)	2 530 (56.2)		1 142 (54.2)	1 103 (52.3)	
Female	966 (45.8)	1 971 (43.8)		966 (45.8)	1 005 (47.7)	
Age/year, <i>M</i> (<i>Q</i> ₁ , <i>Q</i> ₃)	9.00 (8.00, 11.75)	10.00 (8.00, 12.00)	<0.001	9.00 (8.00, 11.75)	9.00 (8.00, 12.00)	0.753
WBC/(L ⁻¹ , ×10 ⁹), <i>M</i> (<i>Q</i> ₁ , <i>Q</i> ₃)	7.11 (5.69, 9.01)	5.95 (4.72, 7.40)	<0.001	7.11 (5.69, 9.01)	6.21 (4.93, 7.89)	<0.001
LYM, <i>M</i> (<i>Q</i> ₁ , <i>Q</i> ₃)	0.175 (0.119, 0.254)	0.162 (0.113, 0.230)	<0.001	0.175 (0.119, 0.254)	0.166 (0.113, 0.240)	0.001
MONO, <i>M</i> (<i>Q</i> ₁ , <i>Q</i> ₃)	0.100 (0.078, 0.125)	0.112 (0.090, 0.140)	<0.001	0.100 (0.078, 0.125)	0.110 (0.086, 0.138)	<0.001
NEUT, <i>M</i> (<i>Q</i> ₁ , <i>Q</i> ₃)	0.707 (0.613, 0.778)	0.708 (0.622, 0.774)	0.566	0.707 (0.613, 0.778)	0.706 (0.613, 0.776)	0.896
CRP/(mg·L ⁻¹), <i>M</i> (<i>Q</i> ₁ , <i>Q</i> ₃)	3.28 (0.69, 8.37)	3.26 (0.83, 8.60)	0.292	3.28 (0.69, 8.37)	2.54 (0.57, 7.76)	0.007

NPI: Non-pharmacological intervention; WBC: White blood cell; LYM: Lymphocyte; MONO: Monocyte; NEUT: Neutrophil; CRP: C reactive protein; PSM: Propensity score matching.

3 讨 论

流感病毒是一种单股负链 RNA 病毒,在核酸复制过程中 RNA 聚合酶缺乏校对功能导致流感病毒高突变率,其中甲、乙流病毒可通过抗原漂移感染已获得免疫的宿主,抗原转换通常只发生在甲流病毒亚型,但抗原转换产生的新型流感病毒常导致全球大流行^[10]。流感病毒新毒株的出现和传播会改变流感的季节性流行模式,但这种影响通常在大流行的首年较为显著,如 2009 年 A(H1N1)pdm09 流感大流行后,从疾病中康复的感染者会获得暂时的免疫力,因此次年该病毒几乎未再引发大规模流行,直到 2012—2013 年流感季,随着康复个体逐渐失去免疫力,这一毒株才重新出现,并恢复了常规的季节性流行特征^[11-12]。

本研究发现,新冠病毒对流感季节性的影响比既往大流行性流感病毒更显著。新冠疫情暴发后,为遏制新冠病毒传播,我国几乎所有省份都在 2020 年 1 月启动了 NPI,与全球其他国家一样,流感的常规季节性规律被打破^[3],流感病毒感染率和病例数急剧下降,直至 2023 年 3 月出现流感高峰,发病数远高于往年峰值,且达到峰值的速度更快。儿童是流感在社区内传播的主要促进者,研究表明,全社会采取 NPI 措施在限制儿童流感传播方面也是有效的,从 2019 年到 2022 年,流感病毒的活动受到极大抑制,而 NPI 解除后流感疫情暴发,这与全国流感流行趋势的研究结果^[13]一致。

机体能否从流感病毒感染中迅速恢复在很大程度上取决于保护性免疫机制和有害免疫病理之间的平衡^[14]。LYM 是机体免疫功能中不可或缺的细胞成分,其水平的动态变化与病情发展、预后紧密相连。既往研究已明确 WBC、LYM 在甲流免疫反应中的作用,重症流感患者 LYM 数量低于轻症流感患者,免疫损伤在重症病例中往往更为严重^[15-17],这可能与病毒上调炎症因子分泌而抑制干扰素通路,从而突破宿主免疫系统的防御机制,致使炎症反应持续加剧,最终引发靶器官损害有关^[18]。MONO 在识别流感病毒和启动免疫应答方面发挥重要作用,MONO 数量的增加通常与感染部位的炎症水平较高有关,被用来预测流感病毒感染后患者的疾病严重程度^[19]。本研究共有 41 028 例 ILI 儿童的咽喉或鼻腔分泌物样本送检流感病毒病原学

检测,结果显示阳性 14 962 例 (36.5%),其中甲流病毒阳性 11 492 例 (28.0%),因此本研究进一步聚焦到不断变化、高度可变的甲流病毒上,这种病毒可能会导致未来的全球大流行。在本次研究时段即 2019 年 1 月至 2023 年 12 月,甲流病毒未出现新的毒株,以 H1N1 和 H3N2 为主要流行毒株^[20],在 0~6 岁、7~16 岁的 2 个年龄亚组中,NPI 实施后组甲流患儿 WBC 计数、LYM 比例均低于 NPI 实施前组,MONO 比例高于 NPI 实施前组,提示针对新冠疫情的 NPI 等措施放开后,甲流病毒可能在儿童中引发了更严重的免疫反应。

本研究数据主要反映了新冠疫情暴发后 NPI 所带来的影响,即广泛实施的 NPI 措施抑制了流感病毒的传播,短期内可能带来诸多益处,如缓解公共卫生系统压力、减轻家庭负担等,但当流感病毒刺激不足、人群易感性增加时,可能导致人体对流感的免疫力下降^[21-22],对即将到来的流行有更大的负面影响^[23]。肺部的 CD8⁺组织驻留记忆 T 细胞 (tissue-resident memory T cell, TRM 细胞) 是记忆 T 细胞的一个子集,快速响应呼吸道病毒的二次感染并在免疫保护中起关键作用^[24]。肺部 TRM 细胞在急性感染后几个月内消失,导致对二次感染的保护丧失^[25],这可能是由于肺部和呼吸道的恶劣环境,引起记忆 T 细胞的转录和表观遗传变化,导致肺部 TRM 细胞凋亡增加^[26]。既往报道表明,在流感病毒清除后,残留抗原对于病毒特异性 CD8⁺ T 细胞的持续发育具有重要作用^[27]。在实施 NPI 的 3 年间,流感病毒的传播受到抑制,因缺乏残留抗原的刺激而导致 TRM 细胞消失,丧失对二次感染的保护作用,这可能是新冠疫情后流感病毒引起更大、更严重的公共卫生问题的重要原因。

新冠病毒本身对宿主免疫功能的影响亦不能忽视。在感染初期,病毒主要损害机体的固有免疫,可导致高度活化的固有免疫细胞持续存在,部分患者最终会发展为长新冠综合征 (long COVID, LC)。LC 患者外周血中参与介导抗炎活性和血管稳态的非经典 MONO (CD14^{low}CD16^{high}) 显著升高,表达 MHC II 类分子 (HLA-DR) 的非经典 MONO 丰度同样升高^[28]。同时 T 细胞衰竭、CD4⁺和 CD8⁺效应记忆细胞数量减少,循环 T 细胞的改变可持续 400 d^[29]。LC 患者具有高度活化的先天免疫细胞,缺乏幼稚 T 细胞和 B 细胞,这些现

象可持续8个月以上^[30]。本研究结果显示,各年龄亚组中,NPI实施后组甲流患儿外周血WBC计数、LYM比例降低,MONO比例升高,可能是由于新冠病毒感染损害机体免疫系统,导致患儿更容易遭受甲流病毒的攻击。但两者是否有交互作用,需要更多的数据和前瞻性研究证实。

综上所述,新冠疫情期间实施的NPI切断了流感传播途径,限制了流感病毒的传播,改变了流感的流行规律,但长期缺乏流感病毒的刺激,加上新冠病毒对机体固有免疫系统的损害,导致甲流患儿经历了更严重的免疫反应,因此我们认为应重视在流感流行前流感疫苗的常规接种。严重流感流行期间,NPI措施与流感疫苗接种相结合,可能成为控制流感传播的重要公共卫生工具。一项预测我国未来3年流感流行趋势的模型研究显示,2023—2026年,A(H1N1)pdm09在南北方的流行高峰均在冬季,A(H3N2)在南方的流行高峰出现在夏季、北方出现在冬季^[31],建议儿童在流感流行月份前接种流感疫苗。

本研究存在以下不足之处:首先,本研究采用全血WBC分析甲流患儿的免疫细胞变化,未来可进一步检测细胞因子和炎症介质等指标,以更全面评估免疫反应特征;其次,本研究为回顾性研究,在研究设计和数据收集方面存在一定局限性,未来我们将开展前瞻性队列研究,纳入更多样本进行验证。

[参 考 文 献]

- [1] UYEKI T M, HUI D S, ZAMBON M, et al. Influenza[J]. *Lancet*, 2022, 400(10353): 693-706. DOI: 10.1016/s0140-6736(22)00982-5.
- [2] FENG L, ZHANG T, WANG Q, et al. Impact of COVID-19 outbreaks and interventions on influenza in China and the United States[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 3249. DOI: 10.1038/s41467-021-23440-1.
- [3] RU X, CHEN S, ZHANG T, et al. Nonpharmaceutical intervention is an effective measure to block respiratory virus coinfections with SARS-CoV-2[J]. *J Infect*, 2023, 86(3): 256-308. DOI: 10.1016/j.jinf.2023.01.013.
- [4] LIU P, CHENG F, SU L, et al. An outbreak of influenza A in Shanghai after ending the zero-COVID policy in February-March 2023[J]. *J Infect*, 2023, 87(2): e33-e35. DOI: 10.1016/j.jinf.2023.05.022.
- [5] ZHU W, GU L. Clinical, epidemiological, and genomic characteristics of a seasonal influenza A virus outbreak in Beijing: a descriptive study[J]. *J Med Virol*, 2023, 95(9): e29106. DOI: 10.1002/jmv.29106.
- [6] CAO B, LI X W, MAO Y, et al; National Influenza A Pandemic (H1N1) 2009 Clinical Investigation Group of China. Clinical features of the initial cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in China[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(26): 2507-2517. DOI: 10.1056/NEJMoa0906612.
- [7] BIGGERSTAFF M, CAUCHEMEZ S, REED C, et al. Estimates of the reproduction number for seasonal, pandemic, and zoonotic influenza: a systematic review of the literature[J]. *BMC Infect Dis*, 2014, 14: 480. DOI: 10.1186/1471-2334-14-480.
- [8] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 流行性感胃诊疗方案(2020年版)[J]. *全科医学临床与教育*, 2020, 18(12): 1059-1063. DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2020.012.002.
- [9] YU H, ALONSO W J, FENG L, et al. Characterization of regional influenza seasonality patterns in China and implications for vaccination strategies: spatio-temporal modeling of surveillance data[J]. *PLoS Med*, 2013, 10(11): e1001552. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001552.
- [10] WILLE M, HOLMES E C. The ecology and evolution of influenza viruses[J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2020, 10(7): a038489. DOI: 10.1101/cshperspect.a038489.
- [11] HE D, LUI R, WANG L, et al. Global spatio-temporal patterns of influenza in the post-pandemic era[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 11013. DOI: 10.1038/srep11013.
- [12] ANDREASEN V, VIBOUD C, SIMONSEN L. Epidemiologic characterization of the 1918 influenza pandemic summer wave in Copenhagen: implications for pandemic control strategies[J]. *J Infect Dis*, 2008, 197(2): 270-278. DOI: 10.1086/524065.
- [13] CHEN D, ZHANG T, CHEN S, et al. The effect of nonpharmaceutical interventions on influenza virus transmission[J]. *Front Public Health*, 2024, 12: 1336077. DOI: 10.3389/fpubh.2024.1336077.
- [14] NGUYEN T H O, ROWNTREE L C, CHUA B Y, et al. Defining the balance between optimal immunity and immunopathology in influenza virus infection[J]. *Nat Rev Immunol*, 2024, 24(10): 720-735. DOI: 10.1038/s41577-024-01029-1.
- [15] NICHOLS J E, NILES J A, ROBERTS N J Jr. Human lymphocyte apoptosis after exposure to influenza A virus[J]. *J Virol*, 2001, 75(13): 5921-5929. DOI: 10.1128/JVI.73.13.5921-5929.2001.
- [16] 何凌, 鲁玉婷, 李耀军. 甲型H1N1流感病毒性肺炎患者的临床特征分析[J]. *医药论坛杂志*, 2021, 42(9): 97-99.
- [17] QIAN F, GAO G, SONG Y, et al. Specific dynamic variations in the peripheral blood lymphocyte subsets

- in COVID-19 and severe influenza A patients: a retrospective observational study[J]. *BMC Infect Dis*, 2020, 20(1): 910. DOI: 10.1186/s12879-020-05637-9.
- [18] DUNNING J, BLANKLEY S, HOANG L T, et al. Progression of whole-blood transcriptional signatures from interferon-induced to neutrophil-associated patterns in severe influenza[J]. *Nat Immunol*, 2018, 19(6): 625-635. DOI: 10.1038/s41590-018-0111-5.
- [19] OSHANSKY C M, GARTLAND A J, WONG S S, et al. Mucosal immune responses predict clinical outcomes during influenza infection independently of age and viral load[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014, 189(4): 449-462. DOI: 10.1164/rccm.201309-1616OC.
- [20] 王铭韩,胡泽鑫,冯录召,等. 新型冠状病毒感染疫情后我国季节性流感的流行趋势与防控建议[J]. *中华医学杂志*, 2024, 104(8): 559-565. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20231220-01430.
- [21] KAYALI G. The upcoming flu seasons: how worried should we be?[J]. *Lancet Glob Health*, 2022, 10(11): e1543-e1544. DOI: 10.1016/S2214-109X(22)00391-6.
- [22] ALI S T, LAU Y C, SHAN S, et al. Prediction of upcoming global infection burden of influenza seasons after relaxation of public health and social measures during the COVID-19 pandemic: a modelling study[J]. *Lancet Glob Health*, 2022, 10(11): e1612-e1622. DOI: 10.1016/S2214-109X(22)00358-8.
- [23] BILLARD M N, BONT L J. Quantifying the RSV immunity debt following COVID-19: a public health matter[J]. *Lancet Infect Dis*, 2023, 23(1): 3-5. DOI: 10.1016/S1473-3099(22)00544-8.
- [24] GILCHUK P, HILL T M, GUY C, et al. A distinct lung-interstitium-resident memory CD8⁺ T cell subset confers enhanced protection to lower respiratory tract infection[J]. *Cell Rep*, 2016, 16(7): 1800-1809. DOI: 10.1016/j.celrep.2016.07.037.
- [25] WU T, HU Y, LEE Y T, et al. Lung-resident memory CD8 T cells (TRM) are indispensable for optimal cross-protection against pulmonary virus infection[J]. *J Leukoc Biol*, 2014, 95(2): 215-224. DOI: 10.1189/jlb.0313180.
- [26] HAYWARD S L, SCHARER C D, CARTWRIGHT E K, et al. Environmental cues regulate epigenetic reprogramming of airway-resident memory CD8⁺ T cells[J]. *Nat Immunol*, 2020, 21(3): 309-320. DOI: 10.1038/s41590-019-0584-x.
- [27] ZAMMIT D J, TURNER D L, KLONOWSKI K D, et al. Residual antigen presentation after influenza virus infection affects CD8 T cell activation and migration[J]. *Immunity*, 2006, 24(4): 439-449. DOI: 10.1016/j.immuni.2006.01.015.
- [28] KLEIN J, WOOD J, JAYCOX J R, et al. Distinguishing features of long COVID identified through immune profiling[J]. *Nature*, 2023, 623(7985): 139-148. DOI: 10.1038/s41586-023-06651-y.
- [29] GLYNNE P, TAHMASEBI N, GANT V, et al. Long COVID following mild SARS-CoV-2 infection: characteristic T cell alterations and response to antihistamines[J]. *J Investig Med*, 2022, 70(1): 61-67. DOI: 10.1136/jim-2021-002051.
- [30] PHETSOUPHANH C, DARLEY D R, WILSON D B, et al. Immunological dysfunction persists for 8 months following initial mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection[J]. *Nat Immunol*, 2022, 23(2): 210-216. DOI: 10.1038/s41590-021-01113-x.
- [31] LIU X, PENG Y, CHEN Z, et al. Impact of non-pharmaceutical interventions during COVID-19 on future influenza trends in Mainland China[J]. *BMC Infect Dis*, 2023, 23(1): 632. DOI: 10.1186/s12879-023-08594-1.

[本文编辑] 商素芳