

综述

婴幼儿轮状病毒肠炎流行病学研究近况

安徽医学院流行病学教研组

文师吾 综述 吴系科 祖述宪 审校

自1973年Bishop 等应用电镜从急性肠炎患儿十二指肠粘膜及粪便中检出轮状病毒以来,许多国家对轮状病毒肠炎进行了大量研究[1]。本文仅就近年婴幼儿轮状病毒肠炎的流行病学研究情况综述如下。

一、轮状病毒与婴幼儿肠炎之间因果关系的确定

1. 肠炎患儿与对照儿童轮状病毒检出率的比较

长期以来对于肠炎的病毒病因的研究很少提供令人信服的证据,其主要原因是许多病毒颗粒不仅能从肠炎患者的粪便中检出,也常可从健康人的粪便中检出,两组的检出率没有显著差别[2]。轮状病毒则不同,不论发达国家还是发展中国家,热带或是温带国家,肠炎患儿轮状病毒的检出率均远远高于对照儿童(表1),而且病人急性期排毒量大,恢复期逐渐停止排毒[3,4]。

表1 腹泻儿童与对照儿童轮状病毒检出率的比较

国家或地区	报道者	年份	检出率(%)	
			腹泻儿童	对照儿童
澳大利亚	[5] Bishop等	1974	81.0	0
伯明翰	[6] Flewett等	1974	31.1	1.7
澳大利亚	[7] Davidson等	1975	52.0	0
瑞典	[8] Tufvesson等	1976	54.0	0
美国	[9] Rodriguez等	1977	47.0	8.0
委内瑞拉	[3] Torres等	1978	41.3	4.5
印度	[10] Paniker等	1982	70.7	0

2. 病人的免疫反应

病人的恢复期血清可与粪便中的轮状病毒产生免疫反应,形成抗原抗体复合物,电镜下可见病毒颗粒聚集,抗体桥形成。病人的急性期与恢复期双份血清抗体滴度测定,大多数有明显的恢复期抗体滴度升高[8,11~13]。有的学者作了抗体分类调查,发现大多数儿童感染首先出现的抗体是IgM,接着IgG出现,表明为初次感染;而一些成人感染则有早期IgG水平升高,表明为回忆反应[4,14]。这些现象符合一般致病微生物感染的免疫应答规律。

3. 病理学研究

Bishop等[5]从肠炎患儿十二指肠上皮细胞中检出了轮状病毒,大多数患儿急性期显示十二指肠组织学异常,二糖酶活性下降,而在恢复期很快恢复正常,这与病人的临床过程相一致。

4. 志愿者感染试验

国外有人作了轮状病毒志愿者感染试验,一名志愿者经十二指肠接种感染,另一名志愿者经口服感染,志愿者感染的临床过程及临床表现与自然感染者类似[15,16]。

二、婴幼儿轮状病毒肠炎流行影响因素的研究

1. 婴幼儿轮状病毒肠炎的流行概况

目前对婴幼儿轮状病毒肠炎的调查主要是在医院的儿科病房中进行的。现有报道各地住院的肠炎患儿轮状病毒检出率均较高(表2)。

表中可见各地的检出率从38.0%至78.8%不等。由于各地选择病例的标准以及处理标本的方法不尽相同,各地检出率的差异是各地轮状病毒感染程度的不同还是病例选择以及标本处理的差别所致尚不得知。以上调查均以住院儿童作为研究对象,不能反映症状较轻无需住院的肠炎患儿轮状病毒感染情况,更不能说明社会上的真实发病率。英国一项研究[7]对从普通门诊采集的标本进行检查,仅18%的肠炎患儿的粪便中检出了轮状病毒;美国一项研究[29]对79份日托班腹泻儿童的粪便作电镜检查,仅4份发现轮状病毒。这是由于社会上轻型肠炎患者轮状病毒感染率较低,还是轻型病人排毒量少,电镜难以检出,尚不清楚,有待用更敏感的检查方法,作大量的社会调查来确定。

在病房和门诊所作的研究,由于研究者不知道就诊的患儿所属人群的人口情况,因而不能计算出发病率。同时患儿是否住院受医院条件、家庭条件等诸多因素的影响,存在着进入率不同以及由此而来的样本偏性问题,因此根据对因肠炎入院的患儿所作的调查



表2 各地住院的肠炎患儿粪便轮状病毒检出率

国家或地区	报道者	年份	检查数	阳性数	检出率 (%)
澳大利亚	[7] Davidson等	1975	378	197	52.0
英国	[16] Bryden等	1975	258	99	38.0
美国	[17] Kapikian等	1976	143	60	42.0
日本	[18] Konno等	1978	506	320	63.0
孟加拉国	[19] Black等	1980	-	-	46.0
印度	[10] Paniker等	1982	368	260	70.7
中国 北京	[11] 庞其方等	1979	-	-	47.8
中国 上海	[20] 施耦笙等	1982	63	78	76.2
中国 天津	[21] 任中原等	1982	67	30	44.7
中国 黑龙江	[22] 陆纯斋等	1981	54	36	67.0
中国 长春	[23] 郭鸿才等	1982	99	78	78.8
中国 辽宁	[24] 崔振文等	1982	135	68	50.4
中国 石家庄	[25] 朱永德等	1982	100	46	46.0
中国 郑州	[23] 河南医学院等	1982	77	50	65.0
中国 南京	[12] 俞富荣等	1982	37	24	65.0
中国 杭州	[23] 潘存梅等	1982	33	17	51.5
中国 武汉	[26] 郭仁寿等	1981	79	55	69.6
中国 成都	[23] 张君儒等	1982	28	16	57.1
中国 昆明	[27] 戴国珍等	1982	151	61	40.3
中国 福建	[23] 何家鑫等	1982	97	41	42.3
中国 西安	[23] 王茂贵等	1982	25	15	60.0
中国 广东	[23] 广东腹泻协作组	1982	81	55	64.2
中国 合肥	[28] 祖述宪等	1982	54	38	70.4

结果很难作出一般性推论,有必要进行社会调查,以确定不同地区婴幼儿轮状病毒肠炎的流行情况及流行因素,并在此基础上提出预防措施。

近年国外有人作了少量的社会发病率调查。Rodriguez等[30]对1977年元月至1979年3月华盛顿特区的一个稳定人群中15岁以下住院的肠炎患儿作了病原学检查,计算出12个月以下儿童轮状病毒肠炎的年发病率为0.37%,13~24月龄儿童年发病率为0.22%。由于大多数肠炎患儿未经住院治疗,因此这种发病率仅反映了“疾病冰山”的山尖部分。Black等[31]对孟加拉国农村两个村庄197名5岁以下儿童作了一年的纵向观察,计算的轮状病毒肠炎年发病率约为18%。由于这一结果是对所有肠炎患儿采样检查获得的,可能较好地反映了社会真实发病率。

了解人群轮状病毒感染状况的另一手段是作人群抗体水平调查。已有不少学者[32~34]作了这方面的调查,发现3岁以上人群90%以上有轮状病毒抗体,至今尚未发现无轮状病毒抗体的孤立人群,抗体阳性率及平均抗体滴度在种族、性别上无显著差异,说明轮状病毒的感染极为普遍。

轮状病毒感染在全世界的普遍存在提示人类固有的生理和生物学特征,甚或人类行为方面的基本特征,均与感染的发生与传播有关。

## 2. 季节对婴幼儿轮状病毒肠炎流行的影响

在英国中部[16]、美国哥伦比亚地区[17]、加拿大多伦多地区[35]和日本[18]等地作了大量的婴幼儿肠炎的终年流行病学研究,显示夏季肠炎病例中约0~20%、冬季约70~80%是由轮状病毒所致,表现明显的秋冬季流行高峰。热带地区全年均可发病,季节性没有温带地区明显[3]。Heiber等[36]比较了热带地区与温带地区轮状病毒肠炎的季节性差异,发现热带地区流行高峰为当地的干燥季节,温带地区流行高峰为当地的寒冷季节。关于产生季节性流行的原因,有人推测可能与气温、湿度有关。Middleton等[35]将每月轮状病毒的检出率与当月的月平均气温、相对湿度比较,发现轮状病毒的检出率与月平均气温及相对湿度呈负相关。他们观察到轮状病毒在4°C时病毒颗粒保持完整,但如用缓冲盐水稀释后37°C培养,病毒结构则遭破坏。因此,他们认为平均气温及湿度低有利于病毒的存活,因而有利于病毒的传播。这一假说的合理性还有待作更多的流行病学调查及实验研究来证实。

## 3. 年龄对婴幼儿轮状病毒肠炎流行的影响

迄今的调查表明轮状病毒肠炎主要集中于2岁以下婴幼儿。6个月以内发病较少,6个月~2岁发病最多,以后随年龄增长发病迅速减少[3,7,16]。根据大量流行病学调查资料分析,轮状病毒肠炎的这种年龄分布主要是由人群免疫状况决定的。在华盛顿[32]、伯明翰[33]、墨尔本[14]、波士顿[14]等地区人群中进行的血清流行病学调查结果显示,婴儿出生初期抗体水平较高,6个月时下降,2~3岁时又上升,成年期抗体维持在一定水平。这与轮状病毒肠炎的发病呈负相关,表明特异性抗体具有保护作用。一个较为合理的解释是,6个月以内婴儿由于母传抗体的保护作用,发病较少,以后母传抗体水平逐渐下降,发病逐渐升高。婴幼儿时期感染后产生高滴度的特异性抗体,此后通过隐性感染抗体持续维持在一定水平,因此年长儿及成年人显性感染很少。Saulsbury等[37]报道免疫缺陷儿童可发生轮状病毒的慢性感染;轮状病毒引起早产儿及老年病人腹泻的爆发也已有报道[38,39]。这些事实均支持特异性免疫在轮状病毒肠炎的发病中起重要作用的看法。有的学者认为抗体水平并



不能反映机体的抵抗力, 因为有较高抗体水平的人仍然可以发病, 而且已观察到轮状病毒重复感染的现象。但目前已知轮状病毒有多个血清型, 感染某一型轮状病毒后并不能保护机体免受另一型轮状病毒的感染; 已有不同血清型轮状病毒引起重复感染的报道[32, 40~43]。这些事实似乎可以解释为什么有较高抗体水平的人仍然可以发病以及轮状病毒重复感染的现象。这一问题的完全澄清有待对不同血清型轮状病毒的深入研究。有人[14]认为肠道局部分泌型IgA的保护作用比体液中的IgG抗体作用大。弄清这一问题对于今后发展疫苗时考虑采用何种剂型将会有很大帮助。

婴幼儿轮状病毒肠炎另一个问题是新生儿感染。关于新生儿感染已有大量研究, 证实新生儿感染率相当高[44~46]。与婴幼儿感染不同的是, 新生儿感染大多表现为粪便中大量排毒但无临床症状。尚不清楚为什么新生儿感染通常为这种表现, 有人[45]认为可能与新生儿胃肠道结构与功能的特殊性有关。如果这一假说成立的话, 则有可能寻找一种替代疫苗的预防措施。

#### 4. 其他因素对婴幼儿轮状病毒肠炎流行的影响

**喂养方式:** 人工喂养儿较母乳喂养儿易于发生轮状病毒肠炎, 且症状较重, 排毒量大, 说明母乳喂养对婴幼儿有保护作用[45, 47]。母乳喂养一方面可减少被暴露的机会, 另一方面母乳中含有抗体、补体等成分, 无疑对婴儿有好处。有人[48]证明母乳可中和婴儿粪便中的轮状病毒。

**隐性感染:** 美国一项家庭随访性研究[49]发现102名家庭内有儿童感染的成人中, 36名发生了轮状病毒感染; 86名家庭内无儿童感染的成人中, 仅4名发生了轮状病毒感染( $P < 0.001$ ); 成人感染大多无症状。在一次婴儿室轮状病毒感染的爆发中, 传染来源被疑及隐性感染的母亲及护士[47]。这表明儿童可将病毒传播给成人, 使成人发生隐性感染; 而隐性感染的成人又可将病毒传播给儿童, 使儿童发病。轮状病毒在两次流行的间歇期间可能以隐性感染的方式在人群中存活、传播。隐性感染在婴幼儿轮状病毒肠炎流行中的作用, 有待作更多的流行病学调查, 才能证实。

**医院内感染:** 轮状病毒医院内感染被认为是一个严重的问题。Ryder等[50]作的一项轮状病毒医院内感染的研究表明, 住院的轮状病毒肠炎患儿中, 有1/3是住院期间在医院内感染的。社会感染率高时院内感染率也高, 低年龄组儿童以及在危重病房收治

的儿童较易于发生轮状病毒医院内感染。危重病房收治的儿童较易于发生轮状病毒医院内感染的原因, 是这部分儿童抵抗力较弱, 还是他们与医护人员接触频繁, 因而感染机会较多所致尚不清楚。

**轮状病毒感染与呼吸道症状:** Lewis等[51]在对一所医院住院的肠炎患儿所作的终年研究中, 根据粪便中病原体的检查结果, 将患儿分为5组: (1)轮状病毒组; (2)细菌组; (3)其他病毒组; (4)未发现病原体组; (5)轮状病毒与细菌混合感染组, 然后比较各组有呼吸道症状者的比例, 结果轮状病毒感染者66%伴有呼吸道症状, 显著地高于其他各组( $P = 0.01$ ), 且呼吸道症状较肠道症状出现早。其他学者也有类似报道。这使人们考虑到轮状病毒经呼吸道传播的可能性。虽然志愿者感染及动物试验均证实轮状病毒可经粪—口途径传播, 但轮状病毒肠炎的一些流行病学现象很难用粪—口途径传播来解释。轮状病毒肠炎的流行高峰在冬季, 这与一般呼吸道传染病的流行高峰吻合; 轮状病毒在一个岛屿上的迅速传播也符合呼吸道传染病的流行特征[52]。但至今未能从腹泻儿童的鼻咽分泌物中检出轮状病毒。这可能是由于轮状病毒只在疾病早期存在于呼吸道, 或鼻咽分泌物中病毒浓度太低电镜不易检出。

**动物轮状病毒与人类轮状病毒:** 现已报告从鼠、牛、猪、羊、马、猿猴、兔、鹿等动物检出轮状病毒, 轮状病毒可使上述幼龄动物发生腹泻。此类动物轮状病毒在形态上与人类轮状病毒相似, 在免疫学上与人类轮状病毒有交叉反应。实验室条件下, 对某种哺乳动物致病的轮状病毒可引起另一种动物的亚临床感染, 那么, 从理论上推测人和动物之间轮状病毒的互相传播是可能的[1]。这是在制定轮状病毒肠炎的防控措施时应予考虑的一个问题。

### 三、婴幼儿轮状病毒肠炎流行病学研究的几点建议

在发达国家, 婴幼儿肠炎的发病率仅次于呼吸道感染, 占儿童疾病的第二位[15]; 发展中国家, 重症肠炎是儿童死亡的主要原因。据估计, 亚、非、拉地区每年发生肠炎病例35亿, 病死500~1,000万人, 其中大多数为儿童[53]。我国的情况亦是如此。据安徽医学院附属医院儿科等[54]对1973年1月~1980年12月八年来合肥地区小儿科住院儿童死因分析的结果, 重症肠炎占1~3岁住院儿童死因的第三位。目前业已证实轮状病毒为婴幼儿肠炎的主要病因, 因此开展婴幼儿轮状病毒肠炎的流行病学研究显得十分重要。



WHO科学工作组于1980年对轮状病毒肠炎的研究提出了若干建议〔1〕,现将其中与流行病学研究密切相关者列举如下,以供参考。

1. 确定不同地理区域轮状病毒肠炎的发病率、死亡率,以及轮状病毒肠炎流行的影响因素,包括宿主因素和环境因素。
2. 说明不同地区轮状病毒肠炎的流行病学特征,包括不同血清型轮状病毒肠炎的发病率、季节性、传播方式、自然史、重复感染率、无症状感染率、营养状况与发病的关系、病毒与慢性肠炎的关系、自然宿主(储存宿主)、影响病毒在外环境中生存及生物化学稳定性的因素。
3. 人类轮状病毒与动物轮状病毒的关系。
4. 发展和评价简便可靠的病毒检测与血清型鉴别的方法。
5. 轮状病毒培养方法的研究。
6. 轮状病毒疫苗的研究。

### 参 考 文 献

1. WHO科学工作组: Bull WHO, 58(2): 183, 1980.
2. Walker-Smith J: Arch Dis Child, 53(5): 355, 1978.
3. Torres BV et al: Am J Trop Med Hyg, 27(3): 567, 1978.
4. Konno T et al: J Infect Dis, 135: 259, 1977.
5. Bishop RF et al: Lancet, 2: 1281, 1973.
6. Flewett TH et al: J Clin Pathol, 27: 603, 1974.
7. Davidson GP et al: Lancet, 1: 242, 1975.
8. Tufvesson B et al: Acta Path Microbiol Scand Sect B, 84: 22, 1976.
9. Rodriguez WJ et al: J Pediatr, 91: 188, 1977.
10. Paniker CKJ et al: Bull WHO, 60(1): 123, 1982.
11. 庞其方等: 中华医学杂志, 59(10): 589, 1979.
12. 俞富荣等: 南京医学院学报, 2(1): 1, 1982.
13. Lycke E et al: Lancet, 2: 1056, 1978.
14. Steinhoff MC: J Pediatr, 96: 611, 1980.
15. Steinhoff MC: Am J Dis Child, 132: 302, 1978.
16. Bryden AS et al: Lancet, 2: 241, 1975.
17. Kapikian AZ et al: N Engl J Med, 294: 965, 1976.
18. Konno T et al: J Inf Dis, 138: 569, 1978.
19. Black RE et al: J Inf Dis, 142: 660, 1980.
20. 施耦笙等: 中华微生物学与免疫学杂志, 2(4): 206, 1982.
21. 任中原等: 天津医学院学报, 3: 30, 1982.
22. 陆纯斋等: 黑龙江医药, 7: 13, 1981.
23. 会议筹备组: 1982年全国小儿腹泻防治经验交流会材料, 石家庄, 1982.
24. 崔振文等: 中华微生物学和免疫学杂志, 5: 305, 1981.
25. 朱永德等: 河北医药, 3: 13, 1982.
26. 郭仁寿等: 湖北医学院学报, 2: 26, 1981.
27. 戴国珍等: 中国医学科学院学报, 4(6): 395, 1982.
28. 祖述宪等: 安徽医学院学报, 17(4): 26, 1982.
29. Black RE et al: Am J Epidemiol, 113(4): 445, 1981.
30. Rodriguez WJ et al: Am J Dis Child, 134: 777, 1980.
31. Black RE et al: Am J Epidemiol, 115(3): 315, 1982.
32. Yolken RH et al: N Engl J Med, 299: 1156, 1978.
33. Elias MM: J Hyg (Camb), 79: 365, 1977.
34. Schoub BD et al: S Afr Med J, 53: 159, 1978.
35. Middleton PJ et al: Am J Dis Child, 131: 733, 1977.
36. Heiber JP et al: Am J Dis Child, 132: 853, 1978.
37. Saulsbury FT et al: J Pediatr, 97(1): 61, 1980.
38. Rocchi G et al: Br Med J, 283(6296): 886, 1981.
39. Cubitt WD et al: J Clin Pathol, 33: 306, 1980.
40. Zissis G et al: Lancet, 1: 38, 1978.
41. Thouless ME et al: Lancet, 1: 39, 1978.
42. Rodriguez WJ et al: Lancet, 2(8079): 37, 1978.
43. Fonteyne J et al: Lancet, 1: 983, 1978.
44. Totterdell BM et al: Arch Dis Child, 51: 924, 1976.
45. Chrystie IL et al: Lancet, 1(8075): 1176, 1978.
46. Hildroth C et al: Br Med J, 282(6259): 231, 1981.
47. Chrystie IL et al: Lancet, 2: 79, 1975.
48. Thouless ME: Br Med J, 2: 1390, 1977.
49. Wenman WM et al: N Engl J Med, 301: 303, 1979.
50. Ryder RW et al: J Pediatr, 90(5): 698, 1977.
51. Lewis HM et al: Arch Dis Child, 54(5): 339, 1979.
52. Foster SO et al: J Infect Dis, 141: 32, 1980.
53. Kapikian AZ et al: Review of infectious Disease, 2: 459, 1980.
54. 安徽医学院附属医院儿科等: 安徽医学院学报, 17(3): 32, 1982.