

## 综述

# Norwalk病毒与急性胃肠炎

杭州市卫生防疫站 许新强 倪小平

急性病毒性胃肠炎是人类的一种常见传染病。近年来,随着病毒学和电镜技术的迅速发展,对急性病毒性胃肠炎的病原体研究亦获得重要进展。最近研究表明,至少有8组病毒与该病有关[1]。但在流行病学方面有重要意义的主要为两组病原,即轮状病毒和Norwalk病毒。前者主要引起婴幼儿急性腹泻,常呈散发,偶有流行;而Norwalk病毒则主要引起年长儿童和成人的急性胃肠炎。由于长期以来对Norwalk病毒引起的急性胃肠炎一直未找到确凿的感染证据,故对此病的命名常以疾病发生的突出症状称之,如“冬季呕吐症”、“流行性腹泻和呕吐”、“流行性虚脱”等[2~6]。本文拟就近年来有关Norwalk病毒所致急性胃肠炎的病原学、流行病学及发病机理等方面的研究进展综述如下。

### 病原学

1968年10月[2],美国俄亥俄州Norwalk地区的一所小学突然爆发一起急性胃肠炎。50% (116/232)的师生相继感染本病。患者的主要临床特征是恶心、呕吐和腹部痉挛。无论从患者肛拭,还是喉拭检查均未发现已知的细菌、病毒及寄生虫的感染证据。但患者的粪便滤液可引起“志愿者”的感染。一些学者将该次爆发中保留下来的患者粪便滤液与志愿者恢复期血清混合孵育、离心、弃去上清液,经磷钨酸染色后用免疫电镜观察,发现了包裹着一层抗体的病毒聚集体,单个颗粒直径为27毫微米[7,8]。经大量的流行病学及病原学研究,证实该颗粒是引起Norwalk地区那次胃肠炎爆发的病原体。随后在日本、澳大利亚等国[9~12]也检出Norwalk病毒,还在美国夏威夷州檀香山和马利兰州的蒙哥马利、英国等地急性胃肠炎患者的粪便中找到Norwalk样病毒,如Hawaii因子、Montgomery County因子、Ditching因子及W因子等[13,14]。

深入研究发现,Norwalk颗粒呈立方对称,最小直径为27毫微米,最大直径为32毫微米。氯化铯

浮密度为1.38~1.41克/立方厘米[15~18]。

Norwalk病毒经20%乙醚作用24小时(置4°C)或经酸(pH2.7,室温下3小时)处理后仍不失其感染性。Dolin将Norwalk病毒加热至60°C,30分钟后感染志愿者,其发病率与未经热处理组发病率未显统计学差异[19,20]。由于该病毒对乙醚、酸、热的相对稳定性及颗粒大小和密度等特征与小DNA病毒组相似,因此曾被称为“微小DNA病毒样”因子。但也有人发现Norwalk颗粒含有一种分子量为66,000道尔顿的蛋白质,这与含RNA的萼状病毒的特征相同[21]。显然,Norwalk病毒的确切分类有待于Norwalk病毒在实验室中增殖至足够的数量以进行核酸的测定。

Norwalk病毒是Norwalk样一组病毒中一株原型株及研究最广泛的代表株。一般认为本组病毒至少有三种血清型[9],即Norwalk因子、H因子和W因子,它们具有不同的抗原性。其中MC因子与Norwalk因子有共同的抗原成分[17],Ditchling因子和W因子亦有共同的抗原成分[14]。但这些因子究系同种病毒不同血清型,还是特征相似的不同种病毒,有待进一步研究。

### 流行病学

本病的流行范围并不限于美国,世界许多国家和地区如英国、日本、澳大利亚等均有类似的报道[22]。Greenberg[9]对过去各地发生的25起非细菌性胃肠炎爆发进行血清学或粪便作回顾性调查发现,有8起(32%)与Norwalk病毒或在血清学上与之关系密切的病毒有关。

抗体分布的调查表明,Norwalk病毒感染遍及全世界。美国马萨诸塞州在不同年龄组中发现,平均34%具有Norwalk病毒抗体。3岁前婴幼儿20%抗体阳性,这可能系从母体获得。血清抗体在美国主要见于青年和成年初期,而儿童期并不多见。华盛顿特区调查332份血清发现50岁以上者50%抗体阳性。但一些发展中国家如孟加拉国、厄瓜多尔等地,血清抗体常

在儿童期出现,表示这些地区人群幼年已接触Norwalk病毒[23]。

本病常局限于一个局部地区或集体单位流行,即所谓的点状流行(point epidemic)。在较短时间内可有許多人发病,一些集体单位24小时内发病率可达50~64%[2,18],如某小学一个班级三天内缺课率高达88%[2]。

现已发现,乳鼠、成鼠、豚鼠、成兔及罗猴对Norwalk病毒均不敏感,但黑猩猩口服Norwalk病毒后,经粪便及血清学检查已证实感染[4]。被感染的黑猩猩粪便滤液亦可感染别的同类动物,但均未出现临床症状。结果提示,人类可能是Norwalk病毒的主要宿主[19]。

Norwalk病毒主要通过粪—口传播已无异议[13,19,24]。在志愿者和患者发病72小时内的粪便、呕吐物中大多能检出Norwalk病毒。Dolin报道,志愿者口服患者咽洗液后不发病,但吸入咽洗液的滤过性物质却导致发病,提示本病可能通过空气传播[3,19]。但是,在Norwalk病毒感染的病人中未见有呼吸道症状。本病家庭二代发病率较高(32.2%~34%)[2,22],提示本病可通过人与人的密切接触传播。Judson对28名成人患者的76名家庭接触者调查表明,病例续发率高达46%[3]。发病多集中于流行的最初3~5天。

Thornhill[8]用免疫电镜观察实验感染者的粪便中Norwalk病毒排出时间发现,发病72小时内48%的粪便标本阳性,72小时后阳性率为18%。亦有报道本病大便排毒时间最长可达40天[14]。但大便排毒量高峰期约在发病24小时,因此,对本病患者仍应注意早期采集大便,以获得较高的阳性率。

本病常因患者的粪便或呕吐物污染供水系统[18]和食物如鸟蛤、牡蛎等[12,17,22]造成流行,如澳大利亚曾发生与食入污染的牡蛎有关的本病爆发流行,使几千人得病[21]。有人认为发病数升高与降雨有关[33],可能系降雨过程引起粪便、排泄物的扩散。

Norwalk病毒及Norwalk样病毒主要侵袭年长儿童和成人,成人组以青壮年多见,但Buschs等人发现所有年龄对本病同样易感,各年龄组发病率无显著差异。

本病流行有一定的季节性。一般以9月至次年3月发病最多,夏季发病极少[2,3,7,13,14,20]。

### 临床表现

本病的潜伏期多为24~48小时。发病一般持续12~24小时,最短6小时,最长7天,为一种自限性疾病。患者不需住院治疗,大多能自然恢复,亦无后遗症。

Norwalk病毒性胃肠炎以突发性恶心、呕吐、腹泻及低热为主要临床特征,并常伴有腹部痉挛等症状。由Norwalk病毒或H因子、MC因子及W因子引起的感染病例,其临床症状非常相似,有时常以某一突出症状为主要特征。患者粪便多不成形,但很少有水样便,几无血样便和粘液便[13,19,25~27]。

### 发病机理和病理

感染Norwalk病毒后,可出现暂时性的D-木糖吸收障碍,乳糖酶缺乏和脂肪痢[20,25]。感染后第二天,D-木糖排泄量可降至正常的51%,4~5天后,D-木糖平均排泄量仍显著低于感染前和感染后9~11天的平均排泄量。

临床口服乳糖耐量试验表明,患者急性期和恢复期初期均有短暂的乳糖酶缺乏,甚至在感染后7~13天仍吸收异常,感染期脂肪的每天排出量显著高于正常水平,并可持续1周以上。

患病时胃粘膜的组织正常,胃酸、胃蛋白酶和内在因子的分泌也无异常。但胃排空时间显著延缓。空肠粘膜活检发现刷状缘酶活性明显下降[28],其它如硷性磷酸酶、海藻糖酶、蔗糖酶活性亦明显下降,而近端空肠粘膜中的腺苷酸环化酶水平仍未改变。

本病的组织学病变主要发生在小肠粘膜,不累及直肠粘膜[16,26],一般在感染后24~28小时,最早12小时,小肠粘膜绒毛变粗、变短、上皮细胞排列结构破坏,胞内空泡形成核极性消失,内质网膨胀,有大量多泡体,线粒体膨胀呈灰白色,膜不清,粘膜固有层出现多形核白细胞和单核细胞的浸润。感染后最初24小时内增生的隐窝内出现有丝分裂现象,48小时后有丝分裂增加64%,5~6天后增加67%。同时,细胞间隙增宽,充满了非晶形的高电子密度物质[25,28,29]。这些相继发生的变化提示,Norwalk病毒或Norwalk样病毒对近端小肠的最初损伤是绒毛吸收细胞和粘膜急性炎症。因而,作为一种代偿机制,隐窝和上皮细胞肥大增生,以代偿损伤的绒毛吸收细胞。一般在感染后2周内,吸收细胞恢复正常,粘膜固有层的炎性细胞浸润消失。但个别患者存在上述病理变化时,并不出现明显的临床症状[16,26]。

## 免疫性

人群对本病普遍缺乏自然免疫力。感染本病后免疫持续时间一般较短,实验结果表明,Norwalk病毒感染后免疫约维持9~14周,H因子和MC因子免疫约维持6~7周[19,27]。病人感染Norwalk病毒后,急性期和恢复期双份血清抗体可呈有意义的升高[7,26]。但现已发现,Norwalk抗体仅表示易感者的感染结果,不能作为抗感染保护力的指标。Parrino等报道[16],一例志愿者在较高抗体的情况下,二次攻毒(相隔42个月)均导致发病,而另外较低抗体水平的3名志愿者二次攻毒均未发病。由此可见,Norwalk病毒这种临床和免疫学反应显然与其它人类常见病毒性感染的免疫类型不同。因此,有人认为Norwalk病毒感染后如同脊灰病毒感染一样,决定临床反应的可能是局部抗体,而不是循环抗体。此外,有人提出遗传因素对Norwalk病毒感染可能有重要的影响。Parrino认为,一组缺乏遗传学上的特殊受体即Norwalk病毒进入小肠粘膜细胞时所需的受体的人群可免受感染,亦不产生抗体应答。反之,另一些具有该种受体的人群则易受感染,并产生抗体应答。

由于本病的组织病理变化限于小肠粘膜表面,不侵袭更深部位的组织结构,故患者无病毒血症。因此,志愿者感染后其血液、空肠液及空肠活检中均未测出干扰素[30]。

## 分离与检测

虽然对本病毒作了大量的分离研究工作,但许多细胞如WI-38细胞,人胚肾细胞,Hela细胞,初级和继代人肠细胞,非洲缘猴肾细胞以及器官如人胚气管粘膜,鼻粘膜等培养均未成功[3,13,14,18~20,24]。目前,已知该病毒能在人胚肠管内增殖。Dolin[19]用人胚肠培养物5次盲目传代的本病毒冲洗液感染4名志愿者,结果1人发生典型的临床表现。Wyatt报道[4],被Norwalk病毒感染的黑猩猩粪便滤液给4只健康黑猩猩口服,结果均发生感染。从而表明,本病毒可在体外器官或灵长类动物体内复制[20]。

近年来,对Norwalk病毒的检测大多采用免疫电镜技术,它可以用来检测粪便中Norwalk病毒抗原及血清中病毒抗体。但由于本法操作麻烦,技术要求高,故一般不宜用于大规模的流行病学调查。新近采用的固相放射试验较免疫电镜更为敏感,快速,它可以鉴定粪便中Norwalk颗粒性抗原及可溶性抗原。检测Norwalk抗体的放射免疫阻断试验所需抗原量少,

适用于大量人群的抗体调查,尤其在Norwalk病毒抗原来源有限的情况下,更具较大的优越性。

此外,免疫粘附血凝试验,酶标免疫吸附试验等也较广泛应用,对于本病的诊断及流行病学调查都有一定的意义[7~9,14,16,22,23,31]。

## 治疗与预防

迄今为止,对本病的治疗尚缺乏有效的药物。由于本病的病情一般较轻,且多能自行恢复,故治疗原则为支持疗法和对症治疗[21]。

针对患病时肠道消化和吸收功能的障碍,最初的治疗应注意避免摄入奶类或含乳糖的食物。脱水可静脉输液,并根据具体情况补充电解质。最近研究指出,口服补液和静脉补液同样有效。Hutchins报道[32],口服蔗糖和葡萄糖溶液疗效相似,因前者价格低廉,来源广泛,故更可取。目前,抗腹泻因子如白陶土-果胶,Lomotil等的应用较少,其效果有待确定[31]。

本病的预防应包括尽早隔离、治疗病人,防止粪便污染水源或食物,注意饮食和个人卫生,严防“病从口入”。

## 参考文献

- 1.庄辉:《国外医学》流传分册,8(5):193,1981
- 2.Adler JL, Zickl R: J Infect Dis, 119:668, 1981
- 3.Judson FN et al: Am J Epidemiol, 102:251, 1975
- 4.Wyatt RG et al: Excerpta Medica 48, 15(9):476, 1979
- 5.Haworth Jc et al: Lancet, 2:1152, 1956
- 6.Pollock GT et al: Br Med J, 2:1625, 1964
- 7.Kapikian AZ: Prev Med 3:535, 1974
- 8.Thornhill TS et al: J Infect Dis 132:28, 1975
- 9.Greenberg HB et al: J Infect Dis, 139:564, 1979
- 10.Wkly Epidem Rec, 54(42):323, 1979
- 11.Christopher PJ: Excerpta Medica, 48, 15(4):209, 1979
- 12.Wkly Epidem Rec, 54(25):196, 1979
- 13.Clarke SKR et al: Br Med J, 3:86, 1972
- 14.Appleton H et al: Lancet, I:409, 1977
- 15.Kapikian AZ et al: Pro Soc Exp Biol Med, 142:874, 1973
- 16.Parrino TA et al: N Engl J Med, 297:86, 1977
- 17.Thornhill TS et al: J Infect Dis, 135:20, 1977
- 18.Morene DM et al: Lancet, I:964, 1979
- 19.Dolin R et al: Pro Soc Exp Biol Med, 140:578, 1972
- 20.Neil RB et al: Ann Inter Med, 76:993, 1972
- 21.Blackiow NR et al: N Engl J Med, 304:397, 1981
- 22.Appleton H et al: Lancet, I:780, 1977
- 23.胡善联:《国外医学》流传分册,7(3):97, 1980
- 24.Buscho RF et al: Am J Epidemiol, 98:192, 1973
- 25.Schreiber DS et al: N Engl J Med, 288:1318, 1973
- 26.Dolin R et al: Am J Med, 59:761, 1975
- 27.Wyatt RG et al: J Infect Dis, 129:709, 1974
- 28.Agus SG et al: Am Inter Med, 77:18, 1973
- 29.Scheriber DS et al: J Infect Dis, 129:705, 1974
- 30.Dolin R et al: Pro Soc Exp Biol Med, 150:337, 1975
- 31.Estes MK et al: Am J Med, 66:1001, 1979
- 32.Hutchins P et al: J Hyg, 82:15, 1979
- 33.Wkly Epidem Rec; 55(9):65, 1980