

· 综述 ·

A 组轮状病毒感染的流行病学及自然免疫研究进展

吴盛辉 汪宁

RS1 B

轮状病毒(rotavirus, RV)属于呼肠孤病毒科轮状病毒属,根据病毒外壳蛋白 VP6 的抗原性不同, RV 分为 A~G 组。A 组 RV 是全球各地儿童胃肠炎的主要病原,几乎所有 5 岁以下的儿童都感染过 RV,每年有 100 万左右的儿童(大部分是幼儿)死于 RV 感染^[1],主要是由腹泻引起的脱水所致。

一、轮状病毒感染的流行病学

1. 人群中的感染情况:无论发达国家还是发展中国家,因腹泻住院的儿童 70% 左右是 RV 感染。A 组 RV 所引起的发病主要集中在 5 岁以下儿童,是 0~3 岁儿童入院治疗的最重要的原因^[2]。因临床症状轻微,5 岁以上的儿童感染后易被忽视,估计 RV 仍然能够引起 16% 的 5 岁以上儿童发生急性腹泻^[2]。由于症状轻微的感染者大部分未就医治疗,可能大大低估了感染程度和传播水平^[1]。美国每年有 300 多万儿童发生 RV 腹泻,5 万儿童住院治疗^[3]。5 岁以下的儿童几乎 70% 感染过 RV^[4],儿童在 4 岁以前至少发生过 1 次 RV 感染,3 个月以下的儿童有相对抵抗 RV 的能力,3~24 月龄的儿童患病非常严重,78% 的死亡病例发生在 1 岁期间,只有 25% 的严重病例发生在 2 岁以后,儿童死亡人数为 20~40 例^[3]。虽然美国死于 RV 所致疾病的儿童很少,但是用于和 RV 感染有关的医疗费用每年可达到 3.52~10 亿美元。实行免疫计划可以节约 0.79 亿美元用于卫生保健,4.66 亿美元用于社会其他方面^[5]。在英格兰和威尔士医院内感染的研究发现, RV 可以引起 54% 胃肠道感染性疾病和 34% 胃肠道非感染性疾病^[6]。发展中国家的儿童在 2 岁以前就被感染^[7]。Cunliffe 等^[8]研究认为,在非洲因 RV 感染住院的儿童中,81% 的 RV 感染发生于 1 岁以下的婴儿。北京友谊医院报告,在 1996 年 9 月至 1997 年 9 月期间, RV 感染主要以 6 月龄至 2 岁的婴儿为主,6 个月以下的婴儿发病少见, RV 引起的腹泻在同种疾病中占 72.80%^[9]。广州地区的新生儿 RV 感染很普遍,感染率高达 65.16%^[10]; RV 腹泻主要侵犯 1 岁以内(80%)的婴儿,特别是半岁以内的小婴儿^[11]。

2. 轮状病毒感染的季节分布:A 组 RV 在全球以寒冷季节为流行季节,高峰季节在不同地区差异很大,常发生于秋季到春季这段时间^[12]。温带地区冬季为流行季节,热带地区旱季为流行季节^[8,12],赤道附近国家季节性不强^[3]。澳大

利亚在 1980~1993 年的研究中发现,13 年中有 12 年发生于气候寒冷的 5~9 月份,1983 年由于干旱,没有 RV 流行的季节高峰^[2]。美国流行高峰从 11 月份开始于西南部,到 4.5 月份在东北、北部地区结束^[13]。这种流行模式可能与气温和相对湿度的变化、流行毒株的迁移及变异有关。老挝在 11 月份至次年 4 月份冷干季节易流行 RV 感染^[14]。北京地区 RV 感染集中于 11 月份和 12 月份^[9]。广州地区从 1990 年起,每年 10 月份至次年 2 月份为婴幼儿 RV 腹泻的流行季节,每年 3 月份至 9 月份为非流行季节^[10];其高峰期为 12 月份和 1 月份,在此期间发生 RV 感染的病例占全年病例的 39%。但病例基本上全年不断,在流行高峰期送检的粪便中 RV 阳性的占 78%,而在非高峰期粪便中 RV 阳性的占 20% 左右^[11]。

3. 流行毒株的分型:世界上大多数国家儿童腹泻是由 G1 型 RV 毒株引起的,但是在许多国家, G2、G3、G4 型流行毒株随季节变化而发生血清型的改变。Gentsch 等^[15]对全球 2 700 株 RV 毒株的分型结果作了总结,发现 P[8]G1 占 53%、P[8]G3 占 5.4%、P[8]G4 占 14.3%、P[4]G2 占 10.7%,共计 83.4%。美国 1998 年流行毒株依次为:P[8]G1 (66.4%)、P[4]G2 (8.3%)、P[8]G3 (6.9%)、P[6]G9 (5.5%)^[16]。奥地利 1997~1998 年以 P[8]G1 型毒株为主,其次为 P[8]G4、P[4]G2 和 P[8]G3^[17]。澳大利亚 1980~1993 年以 G1 型最常见,其次为 G2、G4、G3 型^[2]。印度的迈索尔地区在 1993~1994 年流行 G1 型毒株,而邦加罗尔地区 1988~1994 年流行 G3 型 RV 株^[18]。在近 20 年的研究中发现,非洲 74% 的流行毒株为 G1-4 型,流行毒株中最多的是 G1 型毒株^[8]。我国袁丽娟等^[19]研究报道,1991 年东北的长春、华北的北京、华南的汕头都以 VP4 1A、VP7 1(G1)型为流行毒株,河北邢台流行 VP4 1B 和 VP7 2(G2)型毒株。1985 年以来,北京地区一直以长电泳型为主^[20]。1991 年 11~12 月份调查结果表明,北京地区流行 7 种电泳型,其中长电泳型中的 VP4 1A、VP7 1 型多见(占 51%)^[20]。广东 1990~1992 年新生儿感染以长电泳型为主(区带分布是 4232 型)^[10];1994 年 11 月份至 1995 年 9 月份以长电泳型为主^[11]。从以上资料分析,我国流行的 RV 毒株在电泳型别上以长电泳型为主,在血清型别上以 G1 型为主。

二、轮状病毒感染的临床表现与自然免疫

1. 轮状病毒感染的临床表现:RV 可以通过粪-口传播,或人与人接触传播。RV 侵入机体后潜伏期一般为 1~3 d。免疫功能正常的儿童从症状出现前 2 d 到症状出现后 10 d

作者单位:210009 南京,东南大学公共卫生学院流行病学与卫生统计系

排毒。初次感染的婴幼儿可以表现为无症状感染,但多发生腹泻,或同时伴有呕吐、发热、等渗性脱水、严重的酸中毒,也可有上呼吸道感染。由于电解质失衡或中枢神经系统被波及,严重病例会发生神经系统症状。再次感染比较常见,一般症状较轻或无症状,但是会发生严重疾病,并伴有 T 细胞显著异常,如免疫缺陷可导致多系统异常,其中肝和肾尤易被波及^[3]。RV 性肠炎被公认为是自限性疾病,平均病程 3~8 d,但因新生儿免疫力低下,抗病力差,易发生水、电解质失衡而危及生命,如果腹泻得不到及时控制,也可因腹泻引起营养消耗而导致营养不良症,使病情迁延。有学者认为^[21],严重病例每日腹泻达 10~20 次,呕吐 10~15 次。据文献报道^[11],我国新生儿 RV 感染多为隐性或症状轻微的感染,常伴有呼吸道感染症状,多发生在腹泻出现前 2 d 左右。RV 还可引起呼吸道感染,也可合并心肌损害。钱渊等^[20]报道,北京地区 RV 无论 RNA 是长电泳型还是短电泳型,也无论基因型别如何,所引起的婴幼儿腹泻其主要临床症状基本相同。RV 感染的临床表现说明 RV 对儿童健康有巨大的危害性。

2. 轮状病毒感染的自然免疫:

(1) 由母体获得的免疫:多数成人具有抗多种血清型的抗体,这些抗体可被动地由母亲传至新生儿体内。母乳喂养和从母体获得的抗体可以降低感染的严重性^[3],母乳喂养的婴儿发生腹泻,特别是慢性腹泻的机会远比人工喂养儿低,说明母乳中的调理素及补体等对增加肠道免疫力和减少腹泻的发生起到重要作用。虽然研究表明,抗 RV 感染与母体抗体不相关,但是母体抗体的存在可以部分解释新生儿在第 1 周对 RV 的抵抗力。Ward 等^[22]在新生的小猪中研究发现,口服有毒性的 RV 后,由母体获得的抗体能够显著缩短排毒时间和降低疾病的严重性。

(2) 不受母体影响的自然免疫:儿童一生中可被 RV 感染几次。从几个国家的血清学研究中发现,初次感染可以在出生后迅速发生。初次感染后,儿童抵抗随后的轻型感染、腹泻、严重腹泻的有效率分别是 38%、77%、87%^[3]。儿童在 1 岁期间,抗 RV 的自然免疫力增强。在发达国家,同一个儿童很少患两次临床症状明显的 RV 胃肠炎。重复的暴露对引起持久保护性是必要的,如果无症状感染也能引起保护性免疫,这会产生许多意想不到的结果。在一定的环境条件下,新生儿 RV 无症状感染很常见,这正是一种自然免疫的表现。Bishop 等^[23]认为,新生儿的 RV 感染可以降低随后 RV 感染临床表现的严重程度,但侵袭人体的 RV 数量不会减少。这种说法支持口服疫苗的使用,但同时说明免疫不会预防再感染,而主要是减轻症状和降低并发症的发生率。

自然感染可诱导抗病毒的自然免疫力,婴幼儿感染 RV 后,最早出现消化道黏膜免疫反应,随后才出现全身免疫反应。一般在恢复期才有 RV 特异性抗体滴度增高,免疫反应中最重要的产生血清型特异性中和抗体(SSNA)^[3]。Ruggeri 等^[24]通过感染 RV 的动物试验研究证实,血清中的

IgG 在 RV 感染时无明显增高,说明它对 RV 感染无保护作用,但证实了 SIgA 在预防 RV 腹泻方面起主要作用。在儿童和动物模型中进行前瞻性监测发现,预先存在于体内的 RV 抗体和粪便中 RV 的 IgA 抗体与抗 RV 感染有关。小鼠初次感染 RV 对再感染可产生 1 年以上的完全性保护。而儿童易于被多种 RV 毒株再感染,不能产生完全性保护,这是人和鼠之间的重要差异。与人相同,鼠抗 RV 的 IgA 抗体随着时间的推移而降低,血清抗体滴度趋于稳定。SSNA 抵抗 RV 感染时,只对同型(G 血清型)RV 感染有免疫保护作用,而且 SSNA 必须达到一定滴度,即达到保护水平时,才能具有免疫保护力。血清型不同的 RV 虽然有交叉抗原,但是抗其他血清型的中和抗体(NA)滴度低,不足以抵抗病毒的感染^[3]。

虽然母乳喂养和自然免疫可以在短期或者在一定环境条件下降低 RV 感染的严重程度,但是不能真正阻止 RV 的侵袭,所以,对 RV 感染采取预防措施是尤为重要的。

三、问题与展望

全球范围的 RV 感染情况是一个不容忽视的问题。RV 的自然免疫不能抵抗 RV 感染,仅靠改善卫生环境也不能彻底地预防和控制 RV 感染的流行,利用口服补液盐治疗 RV 引起的脱水仅能减少死亡率而不能降低发病率,因此,发展 RV 疫苗十分必要^[3]。经过十几年的研制,减毒活疫苗恒河猴四价疫苗(RRV-TV),于 1998 年 8 月 31 日在美国被获准使用^[5],但是由于出现肠套叠超额发病率,目前不允许再使用这种疫苗。所以,高效、安全的新一代疫苗是未来疫苗研制的方向。DNA 疫苗,病毒样颗粒(VLPs)亚单位疫苗,转基因植物疫苗及其他新型疫苗可望应用于 RV 疫苗的开发。

发展中国家的住院费用低,发病率高,疫苗在发展中国家的成本效益不清楚。所以,在我国研制和评价 RV 疫苗对预防 RV 腹泻,降低发病率和死亡率将有非常重要的意义。

参 考 文 献

- Cox MJ, Azevedo RS, Nokes DJ, et al. Seroepidemiology of group A rotavirus in suburban Sao Paulo, Brazil. *Epidemiol Infect*, 1998, 120:327-334.
- Barnes GL, Uren E, Stevens KB, et al. Etiology of acute gastroenteritis in hospitalized children in Melbourne, Australia, from April 1980 to March 1993. *J Clin Microbiol*, 1998, 6:133-138.
- American Academic of Pediatrics. Prevention of rotavirus disease; guidelines for use of rotavirus vaccine. *American Academy of Pediatrics. Pediatrics*, 1998, 102:1483-1491.
- Tucker AW, Haddix AC, Bresee JS, et al. Cost-effectiveness analysis of a rotavirus immunization program for the United States. *JAMA*, 1998, 279:1371-1376.
- Conner ME, Graham DY, Estes MK. Determination of the duration of a primary immune response and the ID50 of A1A rabbit rotavirus in rabbits. *Arch Virol*, 1997, 142:2281-2294.
- Ryan MJ, Ramsay M, Brown D, et al. Hospital admissions attributable to rotavirus infection in England and Wales. *J Infect Dis*, 1996, 174 (suppl 1): s12-s21.
- WHO. Rotavirus vaccines for developing countries. *WER*, 1997, 72:35-40.

8 Cunliffe NA, Kilgore PE, Bresee JS, et al. Epidemiology of rotavirus diarrhoea in Africa: a review to assess the need for rotavirus immunization. Bull WHO, 1998, 76: 525-537.

9 杭敏, 马莉. 儿童腹泻的病原分析. 中国公共卫生, 1999, 15: 319.

10 吴建春, 付万海, 姬毅, 等. 广州地区住院新生儿轮状病毒感染的季节性及其临床分析. 中国优生与遗传杂志, 1999, 7: 83-84.

11 潘瑞芳, 常汝虚, 万根平, 等. 广州地区婴幼儿腹泻的轮状病毒病原及临床表现. 中华儿科杂志, 1997, 35: 145.

12 Kapikian AZ, Chanock RM. Rotaviruses. In: Fields BN, et al. Fields Virology. 3rd ed, Vol2, New York: Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1996. 1675-1708.

13 Torok TJ, Kilgore PE, Clarke NJ, et al. Visualizing geographic and temporal trends in rotavirus activity in the US, 1991 to 1996. National respiratory and enteric virus surveillance system collaborating laboratories. Pediatr Infect Dis J, 1997, 16: 941-946.

14 Yamashiro T, Nakasone N, Higa N, et al. Etiological study of diarrheal patients in Vientiane, Lao People's Democratic Republic. J Clin Microbiol, 1998, 36: 2195-2199.

15 Gentsch JR, Woods PA, Ramachandran M, et al. Review of G and P typing results from a global collection of rotavirus strains: implications for vaccine development. J Infect Dis, 1996, 174 (suppl 1): s30-s36.

16 Ramachandran MR, Gentsch JR, Parashar UD, et al. Detection and characterization of novel rotavirus strains in the United States. J Clin Microbiol, 1998, 36: 3223-3229.

17 Frubwirth M, Brosi S, Ellenmutter H, et al. Distribution of

rotavirus VP4 genotypes and VP7 serotypes among nonhospitalized and hospitalized patients with gastroenteritis and patients with nosocomially acquired gastroenteritis in Austria. J Clin Microbiol, 2000, 38: 1804-1806.

18 Aijaz S, Gowda K, Jagannath HV, et al. Epidemiology of symptomatic human rotaviruses in Bangalore and Mysore, India, from 1988 to 1994 as determined by electropherotype, subgroup and serotype analysis. Arch Virol, 1996, 141: 715-726.

19 袁丽娟, 钱渊, 刘军, 等. 北京等我国四个地区婴幼儿腹泻轮状病毒 VP4 和 VP7 型别的研究. 病毒学报, 1994, 10: 137-144.

20 钱渊, 王殿敏, 高萍芝, 等. 北京地区 A 组轮状病毒基因型别与临床特点的观察. 北京医学, 1995, 17: 301-302.

21 Marwick C. Rotavirus vaccine a boon to children. JAMA, 1998, 279: 489-490.

22 Ward LA, Rich ED, Besser TE, et al. Role of maternally derived circulating antibodies in protection of neonatal swine against porcine group A rotavirus. J Infect Dis, 1996, 174: 276-282.

23 Bishop RF, Barnes GL, Cipriani E, et al. Clinical immunity after neonatal rotavirus infection: a prospective longitudinal study in young children. N Engl J Med, 1983, 309: 72-76.

24 Ruggeri FM, Johansen K, Basile G, et al. Antirrotavirus immunoglobulin A neutralizes virus in vitro after transcytosis through epithelial cells and protects infant mice from diarrhea. J Virol, 1998, 72: 2708-2714.

(收稿日期: 2001-04-20)

(本文编辑: 尹廉)

· 短篇报道 ·

结核病人感染人类免疫缺陷病毒情况分析

竺澎波 杨立明 刘燕文 张建国 R52 B

近年来结核病疫情在全球范围内有上升趋势。曾有资料报道人类免疫缺陷病毒(HIV)感染与结核病之间存在密切关系。为了探讨广州地区结核病与 HIV 双重感染情况, 对 1998 年 8 月至 2000 年 8 月入院确诊为结核病, 年龄 15~65 岁的 2 640 例患者进行了 HIV 抗体检测, 结果报道如下。

1. 材料与方法: (1) 标本来源: 经 X 线或病理学检查确诊为结核病的住院病人, 年龄 15~65 岁, 其中男性 1 579 例, 女性 1 061 例。(2) HIV 抗体检测: 空腹取血, 分离血清, 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒进行初筛, 怀疑阳性者血清送广东省卫生防疫站用免疫印迹法确诊。

2. 结果: 2 640 例 15~65 岁的结核病患者中有 8 例检出 HIV 阳性, 总检出率为 3.03‰。其中女性 2 例, 均为 32 岁, 曾在娱乐场所工作过; 男性除 1 例 50 岁外, 其余均为 30~40 岁, 其中 2 例有静脉吸毒史, 3 例到过亚太地区, 1 例不详。

3. 讨论: 全球 1/3 感染结核者并不发病, 但感染可伴终身。一旦感染 HIV 可抑制淋巴细胞, 尤其是 CD₄ 淋巴细胞和巨噬细胞的功能, 导致结核感染者隐性病灶的内源性恶

化, 或外源性再感染而发生活动性结核病。反之, 结核病可激活 CD₄ 阳性淋巴细胞, 促进 HIV 生长、增殖, 加速病情的发展。因而结核病患者比普通人更易感染 HIV, 而 HIV 感染者因细胞免疫系统功能低下, 患结核病的机会也大大提高, 因此, 两者关系密切。本次调查虽然不能证明 HIV、结核菌感染先后顺序, 但从结果中可以看出结核病患者中 HIV 阳性检出率(3.03‰)确实高于普通人群检出率(0.01/10 万)^[1], 说明 HIV 感染与结核菌感染存在密切关系, 应予以高度重视。这一点与孔文琴等^[2]调查分析结果相符。

本次共检测到 8 例 HIV 阳性患者, 除 1 例 50 岁外, 其余年龄均在 30~40 岁之间。这些患者均处于性活跃高峰期, 对周围人群存在潜在危险, 由于各种原因, 问诊不一定能得到十分确切资料, 所以建议, 凡中青年结核病患者应作 HIV 抗体检测, 早发现, 早隔离, 早作针对性治疗。

参 考 文 献

1 汪钟贤. 艾滋病与结核病. 中国防疫杂志, 1996, 18: 39-40.

2 孔文琴. 结核病患者人类免疫缺陷病毒感染的检测. 中华结核和呼吸杂志, 1999, 22: 150-151.

(收稿日期: 2001-05-20)

(本文编辑: 尹廉)

作者单位: 510095 广州市胸科医院检验科(竺澎波、杨立明、刘燕文); 广州机场出入境检验检疫局(张建国)