

三个监测点医院 2001 - 2004 年婴幼儿轮状病毒腹泻监测

张丽杰 方肇寅 孙利炜 杜曾庆 唐景裕 曾光 Duncan Steele
Paul Kilgore Xi Jiang Roger Glass 江保明

【摘要】 目的 了解 3 个监测点医院 2001 年 8 月至 2004 年 7 月住院的 5 岁以下婴幼儿轮状病毒腹泻流行状况。方法 以医院为基础的哨点监测,监测对象为 5 岁以下腹泻住院患儿。收集患儿的临床资料和粪便标本并进行轮状病毒检测和分型。结果 共检测 3121 份腹泻患儿的粪便标本,轮状病毒检出率为 51%。94% 的轮状病毒腹泻发生在 2 岁以下儿童。G3 型为流行优势株,占 69.9%,其次为 G1 型 6.6%、G2 型 2.9%、G9 型 2.2%、G4 型 0.3%。P[8] 型为最常见的 P 基因型。最常见的 P-G 组合型是 P[8]G3,占 64.0%,还有其他 7 种不常见的 P-G 组合的毒株类型。结论 轮状病毒是 3 个监测点医院住院腹泻患儿的主要病原,P[8]G3 型为主要流行株。

【关键词】 轮状病毒; 腹泻; 监测

Rotavirus diarrhea among children in three hospitals under sentinel surveillance, from August 2001 to July 2004 ZHANG Li-jie*, FANG Zhao-yin, SUN Li-wei, DU Zeng-qing, TANG Jing-yu, ZENG Guang, Duncan Steele, Paul Kilgore, Xi Jiang, Roger Glass, JIANG Bao-ming. *Institute for Viral Disease Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 100052, China Corresponding author: FANG Zhao-yin, Email: fangzhyn@263.com

【Abstract】 Objective To learn the epidemiologic characteristics of rotavirus diarrhea in three hospitals under sentinel surveillance from August 2001 to July 2004 and to provide background information for developing and implementing rotavirus vaccine. **Methods** Data from hospital-based rotavirus surveillance among children < 5 years old hospitalized with acute diarrhea was used. Patients' clinic information and feces specimens were collected. Specimens were tested and typed for rotavirus. **Results** Totally, 3121 specimens were tested and the detection rate of rotavirus was 51%. Among all the children with rotavirus diarrhea, 94% were < 2 years old. G3 (69.9%) was the most prevalent serotype followed by G1 (6.6%) and G2 (2.9%). P[8] was the most common genotype of rotavirus. The most common G-P combination identified in this study was P[8]G3 (64.0%). Several other combinations of minor frequency were also identified. **Conclusion** Rotavirus infection was most commonly seen among children < 5 years old hospitalized with acute diarrhea in the three hospitals. It is important to develop and implement rotavirus vaccine to prevent and control severe rotavirus infection. Because of the diversity of rotavirus strains, it is necessary to perform rotavirus strain surveillance to understand the dynamic nature of viral transmission.

【Key words】 Rotavirus; Diarrhea; Surveillance

A 组轮状病毒(RV)是婴幼儿重症腹泻的主要

病原,婴幼儿 RV 感染比较普遍^[1-6],几乎所有儿童到 5 岁时均已感染过 RV。目前对于 RV 腹泻尚无特效药治疗,因此发展疫苗预防婴幼儿 RV 腹泻被认为是最好的预防措施。现将对我国 3 个监测点医院 2001 - 2004 年间的 RV 腹泻流行状况进行分析。

基金项目:美国适宜卫生科技组织基金资助项目(PATH, GAV. 1142-01-07228-LPS);世界卫生组织基金资助项目(V27/181/123)

作者单位:100052 北京,中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所腹泻室(张丽杰、方肇寅);长春市儿童医院(孙利炜);昆明市儿童医院(杜曾庆);河北省卢龙县疾病预防控制中心(唐景裕);中国疾病预防控制中心(曾光);World Health Organization(Duncan Steele);International Vaccine Institute(Paul Kilgore);Cincinnati Children's Hospital Medical Center, USA(Xi Jiang);Centers for Disease Control and Prevention, USA(Roger Glass, 江保明)

第一作者现工作单位:100050 北京,中国疾病预防控制中心中国现场流行病学培训项目

通讯作者:方肇寅,Email:fangzhyn@263.com

对象与方法

1. 研究对象:本研究是以哨点医院为基础的连续监测,监测对象是长春市儿童医院(三级甲)、昆明市儿童医院(三级甲)、河北省卢龙县医院和妇幼保健院(二级甲)2001 年 8 月至 2004 年 7 月 5 岁以下

住院腹泻患儿。

2. 相关定义:腹泻是指粪便性状出现稀便、水样便、黏液便或脓血便,粪便次数比平时增多^[7]。RV 腹泻是指粪便标本经实验室检测为 RV 阳性的腹泻。住院指入院治疗至少 24 h。

3. 监测内容与方法:对监测期间在 3 个监测点医院住院的所有 5 岁以下腹泻患儿使用统一的“腹泻病人情况调查表”进行调查并收集患儿粪便标本;每个医院由指定医生负责。调查表收集信息包括腹泻患儿人口学信息、发病日期、临床症状、住院天数、治疗结果等。同时收集监测点医院每个月 5 岁以下儿童腹泻住院患儿总数,根据每个月腹泻患儿粪便标本中的 RV 检出率,推算每个月住院的 RV 腹泻患儿总数。

4. 粪便标本收集和实验室检测:腹泻住院患儿的粪便标本在患儿就诊时收集,及时冻存于 -20℃。定期送中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所检测。RV 检测使用商售 A 组 RV 检测试剂盒 (IDEIA, DAKO, 英国)。对 RV 阳性的粪便标本再随机选择部分标本用 G 血清型特异性 Mab 酶联免疫方法 (日本 Serotec 实验室, 美国 NIH 和 NIAID Dr. Dennis R. Lang 提供) 和/或使用 G 血清型特异性引物的巢式反转录聚合酶链反应 (RT-PCR) 进行 G 血清型分型^[8,9]。选择有 G 分型结果的毒株用 P 型特异性引物的 RT-PCR 方法进行 P 基因分型。

5. 统计学分析:使用 Epi Info 6.0 软件进行资料录入、处理和统计分析。

结 果

1. RV 腹泻状况:2001 年 8 月至 2004 年 7 月监测期间,3 个监测点医院共有 7246 名 5 岁以下住院腹泻患儿,共收集了 5563 份粪便标本,标本收集率 77%,其中检测 3121 份标本, RV 检出率 51% (1598/3121)。男性腹泻患儿 RV 检出率为 51%,女性腹泻患儿 RV 检出率为 52%,二者差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.36, P > 0.05$)。RV 腹泻患儿中,男女比例为 1.84:1。长春市儿童医院 RV 检出率为 64%,昆明市儿童医院为 42%,卢龙县医院和妇幼保健院为 44%,经检验三者间差异有统计学意义,长春市儿童医院的 RV 检出率最高 ($\chi^2 = 123, P < 0.01$),昆明市和卢龙县的检出率无差异 (表 1)。

2. 住院 RV 腹泻患儿年龄分布特征:3 年监测期间 3 个监测点医院的住院腹泻患儿中,12~17 月

龄儿童的 RV 检出率最高 61% (569/935),然后是 9~11 月龄 57% (336/593) 和 18~23 月龄 55% (148/267),其次是 6~8 月龄 47% (265/565)、24~35 月龄 43% (74/173)、0~2 月龄 39% (49/126) 和 3~5 月龄 37% (138/372),检出率最低的是 36~47 月龄 25% (15/61) 和 48~59 月龄 14% (4/29)。检测的住院 5 岁以下 RV 腹泻患儿中,6 月龄以下占全部 RV 腹泻患儿的 12% (187/1598),2 岁以内儿童占全部 RV 腹泻的 94% (1505/1598),3 岁以内儿童占 99% (1579/1598)。

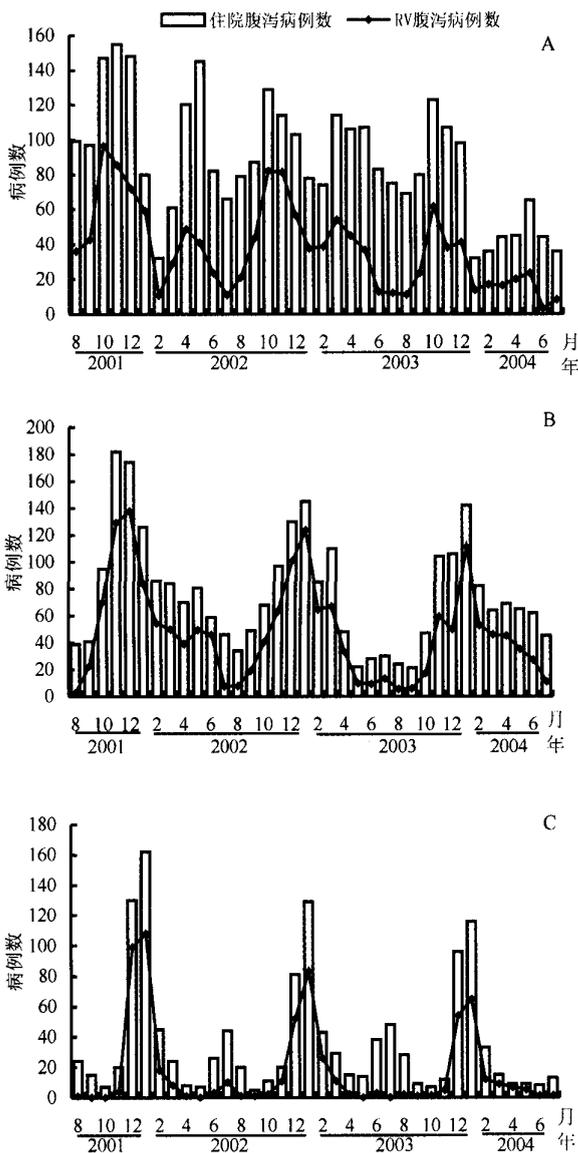
表 1 3 个监测点医院 3 年期间 5 岁以下住院腹泻患儿 RV 检出率

监测点医院	住院例数	标本份数	检测份数	阳性份数	95% CI ^a
长春市	2760	1991(72)	1227(62)	779(64)	62~66
昆明市	3164	2250(71)	949(42)	401(42)	40~44
卢龙县	1322	1322(100)	945(71)	418(44)	41~47
合计	7246	5563(77)	3121(59)	1598(51)	48~54

注:括号内数据分别为标本收集率(%),标本检测率(%),阳性份数检出率(%);^a阳性检出率的 95% CI

3. RV 腹泻季节性:通过整年监测,3 个监测点医院结果显示不同月份的腹泻粪便标本 RV 检出率各不相同,其中 1 月的 RV 检出率最高 (67%),其次是 12 月和 11 月 (64% 和 59%)。RV 检出率最低的是 8 月、7 月和 6 月,检出率分别为 15%、19% 和 22%,其余 5-10 月 RV 检出率范围为 35%~57%。在每个哨点医院中,腹泻和 RV 腹泻每年都分别呈现出秋冬季的高峰,3 个监测点医院的 RV 腹泻高峰季节略有差异,昆明市儿童医院为 10-12 月,长春市儿童医院为 11 月至次年 2 月,卢龙县医院和妇幼保健院为 12 月至次年 2 月。RV 腹泻的发病高峰与腹泻的发病高峰呈现一致升高和降低的趋势 (图 1)。

4. RV G 血清型和 P 基因型分布特征:3 年监测期内共对 1154 份 RV 阳性标本进行分型,结果显示,流行优势株为 G3 型 (69.9%),其次为 G1 型 (6.6%)、G2 型 (2.9%)、G9 型 (2.2%),比例最低的是 G4 型 (0.3%)。未能分型的标本 202 份,占 17.5%,混合型感染 7 份,占 0.6%。3 个医院中均以 G3 型为流行优势株 (表 2)。对有明确 G 分型结果的标本随机选择了 362 份进行 P 基因型分型,结果显示,最常见的毒株类型是 P[8] 型 (67.9%),其次是 P[4] 型 (16.9%),最少的是 P[6] 型 (2.8%)。未能分型的标本 28 份,占 7.7%,混合型感染 17 份 (4.7%) (表 2)。



注: A 图为昆明市儿童医院; B 图为长春市儿童医院; C 图为卢龙县医院和妇幼保健院

图1 3个监测点医院3年期间每月住院腹泻和RV腹泻病例数

5. G血清型和P基因型的组合关系: 两型都有的标本共284份, 其中最常见组合型是P[8]G3型(64.0%), 其次是P[8]G1型(11.0%), P[4]G3型(7.7%), P[4]G2型(5.6%)。此外, 还有7种不常见的组合型: P[4]G1型(3.5%)、P[8]G9型(3.2%)、P[6]G3型(1.8%)、P[4]G9型(1.8%)、P[6]G1型(0.7%)、P[6]G4型(0.4%)和P[6]G9型(0.4%)。

讨 论

监测结果表明, 3个监测点医院5岁以下住院

腹泻患儿RV检出率长春市儿童医院最高($\chi^2 = 123, P < 0.01$); 主要原因是由于该医院有部分轻中度腹泻患儿在门诊观察室进行连续 ≥ 2 d的补液治疗而不愿住院, 而住院的都是腹泻程度严重的患儿。昆明市儿童医院RV检出率低的主要原因是由于在非RV腹泻流行季节(4-6月)存在明显的以非RV腹泻为主的流行高峰(图1), 因此导致该医院平均RV检出率稍低。而卢龙县医院和妇幼保健院没有门诊补液治疗, 腹泻患儿以住院治疗为主, 包括轻中度腹泻, 可能导致RV腹泻所占比例相对较低。3个监测点医院2001-2004年以及1998-2001年的监测结果看, 住院腹泻患儿RV检出率在全国范围内一直处于较高水平^[10-12], 高于苏州、上海、北京、马鞍山等地区^[13-16], 说明在这3个监测点地区RV仍然是引起5岁以下儿童腹泻住院的主要原因。

表2 3个监测点医院3年期间RV型别分布

RV 型别	卢龙县	长春市	昆明市
G血清型			
G3	237(79.3)	398(81.9)	172(46.6)
G1	8(2.7)	16(3.3)	52(14.1)
G2	4(1.3)	5(1.0)	25(6.8)
G4	1(0.3)	0(0)	2(0.5)
G9	2(0.7)	2(0.4)	21(5.7)
未分型	46(15.4)	63(12.9)	93(25.2)
混合型	1(0.3)	2(0.4)	4(1.1)
合计	299	486	369
P基因型			
P[8]	58(77.3)	113(68.5)	75(61.5)
P[4]	5(6.7)	20(12.1)	36(29.5)
P[6]	3(4.0)	5(3.0)	2(1.6)
未分型	6(8.0)	14(8.5)	8(6.6)
混合型	3(4.0)	13(7.9)	1(0.8)
合计	75	165	122

注: 括号外数据为腹泻患儿标本份数, 括号内数据为百分比(%)

监测显示, RV腹泻的季节高峰主要集中在秋冬季(10月至次年2月), 与1999-2001年的监测结果相符^[10-12], 表明在这3个地区中, 婴幼儿RV腹泻流行高峰季节相对比较稳定; 同时, RV腹泻的流行高峰与住院腹泻患儿的流行高峰保持一致, 说明秋冬季住院的腹泻患儿主要是RV腹泻, 进一步印证了RV腹泻的季节特征。

RV G血清型分型结果表明, 本次监测期间均以G3型为流行优势株, 与既往监测结果相比均显示主要流行株发生了变化, 如在1998-2001年昆明市和长春市儿童医院均以G1型为主要流行株^[10,11]。卢龙县1998年的监测结果以G3型为流

行株(62%),但是 1999 和 2000 年又以 G1 型流行为主,分别占 66% 和 48%^[12,17]。从我国总体情况看,自从 1982 年有 RV 分型资料以来,一直到 2001 年,大部分研究都是以 G1 型流行为主^[12],但是本次监测显示,2001 年以后这 3 个地区 G 血清型的主要流行株为 G3 型,说明在不同地区以及同一地区的不同时间,流行优势株是不断发生变化的。这种流行优势株的变化对于疫苗株的研制开发是一个挑战,因为一种有效的疫苗必须与流行的毒株具有相同的抗原性才能更好地刺激机体对流行毒株产生特异性免疫保护,所以长期开展 RV 流行毒株类型监测是非常必要的,可以为疫苗研制开发提供指导方向。

3 个监测点医院中 RV G1~G4 型占 80%,与世界上多数国家类似^[18]。除了常见的这四种型以外,3 个医院均检测出 G9 型,昆明儿童医院 G9 型占 5.7%,与 1998-2001 年的检出比例 4.9% 相比无明显变化($\chi^2 = 0.2, P > 0.05$),卢龙县 1998-2001 年以及 2001-2004 年的 G9 型比例一直在 1% 以下。长春地区 1998-2001 年没有 G9 型,但是 2001-2004 年期间检出 2 株 G9 型,占 0.4%,尽管 G9 型毒株所占比例很低,但是可以看出我国 G9 型毒株随着全球 G9 型毒株的增加也在增多,因此提示应加强 G9 型毒株的监测。3 个医院 P[8] 和 P[4] 占了 85%,这与国外 P[8] 和 P[4] 所占比例(84%)比较一致^[18]。本次研究中,最常见的 G-P 结合型为 P[8]G3 型,占 64%,其次是 P[8]G1 型(11%),国外不常见的 P[4]G3 型成为本次研究中第三常见的毒株类型,占 7.7%,而国外常见的 P[4]G2 型在本研究中只占 5.6%。此外,检测还发现 7 种不常见的毒株占 11.3%,提示这些监测点地区的 RV 毒株呈现多样性。

本次研究结果表明 RV 是腹泻住院患儿的一个主要病原,而且 RV 腹泻患儿主要为 2 岁以下儿童,因此应该开展 RV 疫苗预防,以降低婴幼儿重症腹泻的发生。从 3 个监测点医院的 RV 毒株分型结果显示,P[8]G3 型为主要流行株,而且 RV 毒株仍然呈现多样性的特征,因此应持续开展毒株监测。

参 考 文 献

- [1] Djuretic T, Ramsay M, Gay N, et al. An estimate of the proportion of diarrhea disease episodes seen by general practitioners attributable to rotavirus in children under 5 y of age in England and Wales. *Acta Paediatr*, 1999, 88 Suppl 426: S38-41.
- [2] Nguyen M, Nguyen T, Huynh L, et al. The epidemiology and disease burden of rotavirus in Vietnam: sentinel surveillance at 6 hospitals. *J Infect Dis*, 2001, 183(12): 1707-1712.
- [3] Roger G, Paul K, Robert H, et al. The epidemiology of rotavirus diarrhea in the United States: surveillance and estimates of disease burden. *J Infect Dis*, 1996, 174 Suppl 1: S5-11.
- [4] Torok T, Kilgore P, Clarke M, et al. Visualizing geographic and temporal trends in rotavirus activity in the United States, 1991 to 1996. *Pediatric Infect Dis J*, 1997, 16(10): 941-946.
- [5] Mrukowicz Z, Krobicka B, Duplaga M, et al. Epidemiology and impact of rotavirus diarrhea in Poland. *Acta Paediatr*, 1999, 88 Suppl 426: S53-60.
- [6] Vsisser E, Portero C, Gay J, et al. Impact of rotavirus disease in Spain: and estimate of hospital admissions due to rotavirus. *Acta Paediatr*, 1999, 88 Suppl 426: S72-76.
- [7] 朱启谔. 感染性腹泻. *临床儿科杂志*, 2002, 20(3): 187-190.
- [8] Taniguchi K, Urasawa T, Morita Y, et al. Direct serotyping of human rotavirus in stools using serotype 1-, 2-, 3-, and 4-specific monoclonal antibodies to VP7. *J Infect Dis*, 1987, 155(6): 1159-1166.
- [9] Das K, Gentsch R, Cicirello G, et al. Characterization of rotavirus strains from newborn in New Delhi, India. *J Clin Microbiol*, 1994, 32(7): 1820-1822.
- [10] 张丽杰, 杜曾庆, 章青, 等. 昆明市儿童医院 1998-2001 年轮状病毒哨点监测分析. *中华流行病学杂志*, 2004, 25(5): 396-399.
- [11] 孙利炜, 童志礼, 李丽红, 等. 长春市儿童医院 1998-2001 年轮状病毒哨点监测分析. *中华流行病学杂志*, 2003, 24(11): 1010-1012.
- [12] 方肇寅, 张丽杰, 唐景裕, 等. 中国河北省卢龙县儿童轮状病毒腹泻研究. *病毒学报*, 2005, 21(1): 21-26.
- [13] 田健美, 徐仑, 沈慧, 等. 苏州地区 5 岁以下儿童轮状病毒腹泻的临床流行病学研究. *小儿急救医学*, 2003, 10(6): 370-371.
- [14] 曾玫, 朱启谔, 张又, 等. 上海地区儿童腹泻病轮状病毒感染的研究. *中国实用儿科杂志*, 2004, 19(4): 217-219.
- [15] 童志礼, 马莉, 章青, 等. 北京友谊医院 1998-2001 年轮状病毒哨点监测分析. *中华流行病学杂志*, 2003, 24(12): 1100-1103.
- [16] 王蓓, 汪宁, 金辉, 等. 不同地区婴幼儿轮状病毒感染性腹泻的流行病学研究. *中华流行病学杂志*, 2004, 25(9): 737-740.
- [17] 唐景裕, 方肇寅, 郝玉军, 等. 卢龙县 1998 年婴幼儿腹泻轮状病毒血清型调查. *中华实验和临床病毒学杂志*, 2001, 15(3): 234-235.
- [18] Gentsch R, Woods A, 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*, 1999, 174 Suppl 1: S30-36.

(收稿日期: 2006-12-01)

(本文编辑: 尹廉)