

## · 现场调查 ·

# 安徽省六安市一起埃可病毒 6 型脑膜炎暴发的调查

何曙春 熊传龙 吴家兵 彭大元 赵月萍

**【摘要】 目的** 分析 2005 年安徽省六安市一起埃可病毒 6 型(Echo6)脑膜炎暴发疫情的流行病学、临床、实验室特征。**方法** 对所有病例进行流行病学、临床特征分析,通过病例对照调查危险因素。采用病毒分离方法确定病原,运用分子生物学检测进一步确证,利用血清学检测分析隐性感染情况。**结果** 105 例病例分布在金寨县 30 个乡镇中的 17 个,41.0% 病例集中在斑竹园镇,该镇罹病率为 203/10 万,具有学校和班级聚集性。发病年龄在 3~15 岁之间,以 6~10 岁小学生为主,平均年龄 7.8 岁,罹病率为 10.9/10 万,男性和女性的罹病率分别为 24.2/10 万和 8.4/10 万。大部分患者主要临床表现为发热、头痛、呕吐。从 72 例患者脑脊液中分离出 25 份 Echo6,占 35%。病例组与对照组比较,喝饮料 OR = 4.1, 95% CI: 1.4~12.0; 尤其喝袋装饮料 OR = 3.3, 95% CI: 1.3~8.8。在生产袋装饮料的 7 名职工中有 6 人粪便检出 Echo6。100 名 7~14 岁健康人血清中和抗体阳性 46 人,阳性率 46.0%,与病例组阳性率 73.5% 相比差异有统计学意义( $\chi^2 = 12.526, P = 0.000$ )。**结论** 为一起主要由 Echo6 感染所致的病毒性脑膜炎的疫情,病例组喝饮料尤其袋装饮料的比例明显高于对照组。

**【关键词】** 埃可病毒 6 型; 病毒性脑膜炎; 暴发; 危险因素

**Study on an outbreak of Echovirus type 6 of meningitis in Liu'an city, Anhui province** HE Shu-chun\*, XIONG Chuan-long, WU Jia-bing, PENG Da-yuan, ZHAO Yue-ping. 'Liu'an Center for Disease Control and Prevention, Liu'an 237008, China

**【Abstract】 Objective** To understand the epidemiological, clinical and etiological characteristics of an Echovirus type 6 meningitis outbreak in Jinzhai county, Liu'an city in Anhui, and to find out the proper way in controlling the aseptic meningitis outbreak. **Methods** A surveillance system for aseptic meningitis was established in Jinzhai to confirm the case definition. Stool or cerebrospinal fluid (CSF) specimens from some cases were collected for enteroviruses isolation and identification. Case-control study was conducted. The case group involved patients while the controls would include: patients' classmate with same gender and the age difference was not over one year. Neutralization antibody in serum specimens were collected and tested in cases and in healthy people. **Results** 105 cases were distributed in 17 of the 30 towns in Jinzhai county while 41.0% of the cases were in Banzhuyuan town with an incidence rate of 203/10<sup>5</sup>. Cases were clustered by school and classroom with age ranging from 3 to 15 years old and the highest as 10.9/10<sup>5</sup> in the 6 to 10 group. The incidence in males was 24.2/10<sup>5</sup> compared to 8.4/10<sup>5</sup> in females. The main clinic characteristics of cases were: fever, headache and vomiting. Echovirus type 6 from 25 of the 72 CSF samples (35%) was isolated. When comparing the cases group with control group, the OR of drinking home-made beverages was 4.1 (95% CI: 1.4-12.0), especially the beverages sacked by plastic bag: 3.3 (95% CI: 1.3-8.8). 6 out of 7 workers engaging in producing home-made beverages were detected to have carried Echovirus type 6 from their stool specimens. The Echovirus type 6 neutralization antibody positive rate in cases (73.5%) was significantly higher than that in 100 healthy people (46.0%) ( $\chi^2 = 12.526, P = 0.000$ ). **Conclusion** This episode of meningitis outbreak was caused by Echovirus type 6. The proportion of drinking home-made beverages, especially the beverages sacked by plastic bag in cases group was higher than in control group.

**【Key words】** Echovirus type 6; Aseptic meningitis; Outbreak; Risk factors

病毒性脑膜炎为肠道病毒最常引起的一种中枢神经系统疾病,其中埃可病毒是引起病毒性脑膜炎的主要病原体之一<sup>[1]</sup>,但埃可病毒 6 型(Echo6)造成的病毒性脑膜炎暴发国内尚未见报道。2005 年 4-7 月,安徽省六安市金寨县发生一起病毒性脑膜炎暴发流行,共发病 105 例,经流行病学和实验室检测确定为 Echo6 引起。为此我们对疫情调查过程和流行病学、血清学、病原学调查结果进行分析探讨。

### 材料与方法

1. 调查对象:选取 2005 年 4 月 18 日至 7 月 17 日安徽省金寨县 105 例符合病毒性脑膜炎诊断标准的病例作为研究对象,根据病例对照研究和血清流行病学等研究的不同特点,选取部分健康人群作为对照。

#### 2. 调查方法:

(1)病例和对照的选择:疫情发生后,建立金寨县病毒性脑膜炎监测系统,由乡镇卫生院对初诊为疑似病毒性脑膜炎的患者转县医院统一诊治,由县医院根据诊断标准进行鉴别诊断<sup>[2]</sup>,并按照统一设计的个案调查表和危险因素调查表对病例进行调查<sup>[3]</sup>。选择与患者同班级、同村、同性别且年龄相差不到 1 岁但未发病的学生作为对照,填写危险因素调查表,探索发病危险因素<sup>[4]</sup>。

(2)病原学和血清学调查:采集部分病例和无病例的学校学生 38 人,有病例但未发病的学校学生 42 人,该县一家生产袋装饮料的全部 7 名职工及发病最多的斑竹园镇 8 名成年人粪便(随机)进行病毒分离和鉴定。随机抽取部分病例和发病学校以及所在乡镇 7~14 岁 100 名健康人员进行血清中和抗体检测。病毒分离和血清学检测由安徽省疾病预防控制中心负责,实验方法参见 WHO 2004 年《病毒检验手册》。

(3)分子生物学检测:对粪便标本分离到的 2 株病毒和脑脊液标本 5 株病毒送中国疾病预防控制中心国家麻疹实验室进行 RT-PCR 检测、基因序列分析和 BLAST 序列比较<sup>[5]</sup>。

3. 统计学分析:调查资料录入计算机,用 SPSS 10.0 软件统计分析。

### 结 果

1. 临床检查:患者主要症状为发热。105 例病例中除 6 例体温不详外,其余 99 例都有不同程度的

发热。体温最高的 40.4℃,平均(38.4±0.8)℃,体温 38~39.5℃ 占 63%,发热持续时间 1-7 d,平均(2.7±1.5)d。95 例出现呕吐症状。85 例病例接受调查时对呕吐的详细性状进行了应答。11 例呈喷射状,39 例在发热的同一天有呕吐,其他病例在发热后 1-6 d 内出现,平均每天呕吐次数在(3.7±2.8)次,最多的 1 例患者一天内呕吐 10 次,持续 1-4 d,平均持续时间(1.5±0.8)d。97 例出现头痛,头痛与发热均同一天出现,持续 1-6 d,平均(2.4±1.4)d,见表 1。患者外周血检测结果见表 2。所检测的 101 份脑脊液外观均无色透明,糖和氯化物正常。细胞数在 2×10<sup>6</sup>/L~1400×10<sup>6</sup>/L 之间,中位数为 64×10<sup>6</sup>/L,主要分布在 10×10<sup>6</sup>/L~200×10<sup>6</sup>/L 之间,占 77.2%。

表1 105 例病毒性脑膜炎患者症状和体征

症状、体征	检查或应答例数	病例数	比例(%)
发热	99	99	100
呕吐	102	95	93
头痛	105	97	92
头晕	69	26	38
嗜睡	57	10	18
腹泻	61	6	10
巴氏征	68	6	9
潘氏征	103	37	36
脑电图	25	24	96

表2 部分病毒性脑膜炎患者外周血检测结果

检测项目	样本份数	检测数值	$\bar{x} \pm s$	异常率(%)	参考值
血红蛋白(g/L)	32	93~128	110.00±8.00	50	<110
红细胞计数(×10 <sup>12</sup> /L)	32	3.3~5.01	4.21±0.39	19	<3.9
白细胞计数(×10 <sup>9</sup> /L)	86	3~27	11.20±5.00	52	>10
中性粒细胞(%)	80	42~94	74.00±14.00	55	>76
淋巴细胞(%)	31	4~44	24.60±12.20	29	<17

#### 2. 流行病学调查:

(1)一般情况:金寨县人口 64 万,辖 30 个乡镇。本次病毒性脑膜炎暴发开始于 2005 年 4 月 18 日,至 7 月 17 日疫情终止,共发病 105 人,罹病率 16.4/10 万。首例患者男性,13 岁,在花石乡初中一年级上学,发病日期 4 月 18 日,症状有发热(38~39℃)、头痛、喷射状呕吐等。

(2)地区分布:105 例患者分布在 17 个乡镇的 60 个村和街道,发病乡镇占全县乡镇数的 57%。斑竹园镇有患者 43 例,槐树湾乡、响洪店乡各 7 例,沙河乡、古碑镇各 6 例,江店镇、铁冲乡、油坊店乡各 5

例,梅山镇 4 例,果子园乡、南溪镇、花石乡各 3 例,吴家店镇、汤家汇镇 2 例,桃岭乡、长岭乡、白塔乡和六安市裕安区石婆店乡各 1 例。

(3)时间分布:首例出现在花石乡,发病时间是 4 月 18 日,第 2 例出现在斑竹园镇,时间是 5 月 1 日。第 1 例与第 2 例无流行病学联系。

(4)人群分布:①年龄、性别分布:105 例患者年龄最小的 3 岁,最大的 15 岁,平均(7.8±2.5)岁。男性 81 例,女性 24 例,男女之比为 3.4:1,发病年龄主要分布在 6~10 岁之间,有 72 例,占全部病例总数的 69%。②学校及年级分布:105 例患者中散居儿童 6 例,其他分布在 2 所幼儿园、53 所小学、4 所初中。主要发病年级是学前班到四年级,占 80% (84/105);发病在 3 例及以上的学校有 8 所小学和 1 所初中;斑竹园镇希望小学、黄麦园村小学、河坊村小学和万河村小学的同一年级有 3 例患者;斑竹园镇的板厂村、花堰村和黄麦园村小学、南溪镇的丁埠村小学、槐树湾镇的希望小学、沙河乡小学、响洪甸的杨冲小学的同一年级有 2 例患者。

(5)病例对照情况:除是否喝生水、是否吃棒棒冰、是否吃凉拌菜和是否被蚊子叮咬外,其他各项指标的差异均有统计学意义(表 3)。

### 3. 实验室检测:

(1)病毒分离:5 例病例粪便中检出 3 株 Echo6 型病毒。72 份病例脑脊液中检出 25 株(35%) Echo6 型病毒,患者分布在 9 个乡镇。其中斑竹园镇黄麦园村小学 4 份,河坊村小学 4 份,万河村小学 2 份,另有 6 个村小学各 1 份,槐树湾乡和古碑乡各 2 份,其他乡镇各 1 份。从性别看,男性 17 份,女性 8 份。

在无一例病毒性脑膜炎患者的双河镇双河希望小学 38 名小学生粪便中未检出 Echo 病毒。在病情最重的斑竹园镇采集 3 所发病学校病例密切接触者(同班级、同年龄和同村)的粪样(斑竹园小学 14 份,黄麦园小学 20 份,斑竹园镇中学 4 份),年龄在 7~14 岁之间,结果分别检出 Echo6 6、18 和 2 份,隐性感染率分别为 43%、90% 和 50%,合计为 68%。在全斑竹园镇检出的 26 份 Echo6 阳性的隐性感染者中,男性 17 份,女性 9 份,男女之比为 1.9:1。

在斑竹园镇随机采集了 8 名成年人的粪便,没有培养分离出病毒。但在生产袋装饮料的 7 名职工中有 6 人粪便检出 Echo6。该袋装饮料主要在金寨县境内销售。

(2)抗体检测:采集 10 例病例双份血清检测, Echo6 型病毒抗体恢复期比急性期均有 4 倍以上增长。100 份健康人血清 Echo6 型病毒 1:4 以上阳性 46 例,阳性率 46%,68 份病例血清 Echo6 型病毒抗体 1:4 以上阳性 50 例,阳性率 73.5%,两者差异有统计学意义( $\chi^2=12.526, P=0.000$ )。

表 3 金寨县病毒性脑膜炎患者危险因素调查结果

问 题	回答人数		OR 值	$\chi^2$ 值	P 值
	病例组	对照组			
家中是否用井水			0.42	4.65	<0.05
是	17	25			
否	39	24			
家中是否用自来水			2.39	4.76	<0.05
是	37	22			
否	19	27			
是否喝生水			0.54	2.46	>0.05
是	23	26			
否	36	22			
饭前是否洗手			0.33	4.79	<0.05
是	40	43			
否	17	6			
便后是否洗手			0.31	4.83	<0.05
是	42	43			
否	16	5			
是否喝饮料			4.08	8.93	<0.01
是	49	27			
否	8	18			
是否吃“棒棒冰”			1.33	0.25	>0.05
是	9	6			
否	52	46			
是否喝袋装饮料			3.32	7.48	<0.01
是	25	9			
否	36	43			
是否吃冰棒			0.19	17.3	<0.01
是	15	33			
否	46	19			
是否吃零食			5.87	7.93	<0.01
是	56	35			
否	3	11			
是否吃凉拌菜			0.66	0.98	>0.05
是	20	21			
否	33	23			
是否被蚊虫叮咬			0.53	1.18	>0.05
是	38	36			
否	10	5			

(3)分子生物学检测:经中国疾病预防控制中心国家麻疹实验室 RT-PCR 和基因序列分析,2 株粪便

病毒和 5 株脑脊液病毒毒株之间核苷酸序列同源性大于 99%, BLAST 序列比较结果, 与分离株基因距离最近的肠道病毒是 Echo6 型, 同源性 > 75%。

### 讨 论

病毒性脑膜炎是儿童常见的中枢神经系统感染性疾病, 病原体众多, 且世界上大部分地区均有流行的报道。目前国内外报道有 100 多种病毒可引起脑膜炎病变。Echo 病毒在世界上传播极广, 发病呈流行性或散发性, 多在夏季流行。美国每年因 Echo 病毒引起的无菌性脑膜脑炎入院的患者约为 3 万~5 万例<sup>[6]</sup>。在上海市 1991 年也发生由 Echo30 型引起的病毒性脑膜脑炎流行, 患者达 2000 例左右<sup>[7]</sup>。福建省龙岩市 2004 年发生过 Echo19 型病毒性脑膜炎的流行<sup>[3,5]</sup>, 江苏省发生过 1000 余例病毒性脑炎的流行<sup>[8]</sup>。本次病毒性脑膜炎的暴发经一系列实验室检测确定为 Echo6 型肠道病毒引起。

病例的临床特征主要表现为发热、头痛和呕吐, 体温多在 38~39.5℃ 之间。有一半病例的血红蛋白值低于 110 g/L。51% 的病例脑脊液异常。病例的粪便和脑脊液标本分离出单一的 Echo6 型病毒, 尤其是 26% 的病例脑脊液中分离出该病毒, 具有确诊价值, 可以确定此起疫情为一起主要由 Echo6 型病毒感染所致的病毒性脑膜炎流行<sup>[9]</sup>。血清学检验结果进一步支持了诊断。经抗病毒、支持疗法治疗后, 病例均痊愈出院, 预后良好, 整个病程 1~2 周。

本次病毒性脑膜炎发病主要以小学生为主, 尤以 6~10 岁儿童为多, 男性明显多于女性, 有地区和班级聚集性。通过病例对照研究分析, 病例组家中使用自来水、饭前便后不洗手、吃零食、喝饮料, 尤其喝袋装饮料的比例明显高于对照组, 说明发病与不良卫生习惯和食用不洁饮料食品有关。从生产袋装饮料的 7 名职工中的 6 人粪便检出 Echo6 型病毒, 显示出袋装饮料可能是导致该起 Echo6 型病毒流行的主要原因。血清学检查健康人血清抗体阳性率和病例的差异有统计学意义。Echo6 型病毒性脑膜炎与乙型脑炎相似, 亦具有相当高的隐性感染率, 隐性

感染者在疾病传播中的意义不可忽视。考虑到隐性感染率较高的情况, 今后对类似疾病进行病例对照研究时对照的选择可考虑结合血清学检测的结果进行<sup>[10]</sup>。由于 Echo 病毒引起的病毒性脑膜炎主要经粪-口途径传播<sup>[11]</sup>, 因此, 采取了以切断传播途径为主的综合性防控措施。通过加强饮用水卫生消毒管理, 食品卫生监督管理, 尤其对校园内外小食品的监督检查, 做好环境清理, 粪便无害化处理, 消除蚊虫孳生地 and 开展健康教育宣传活动, 疫情很快终止。

### 参 考 文 献

- [1] 苏诚钦. 其他肠道病毒感染//耿贯一. 流行病学. 第二卷. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 1998: 81-82.
- [2] 徐爱强, 王同展, 王玉才. 无菌性脑炎与肠道病毒感染关系监测. 中国公共卫生, 2002, 18(11): 1335-1337.
- [3] 谢辉, 张月花, 钟卫东, 等. 埃可 19 型肠道病毒性脑炎 102 例的流行病学及临床报告. 现代预防医学, 2005, 9: 1111-1114.
- [4] 徐德忠. 病例对照研究//王建华. 流行病学. 6 版. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 76-79.
- [5] 杨秀惠, 严延生, 何爱华, 等. 肠道病毒 Echo19 型引起无菌性脑炎流行的诊断与遗传性分析. 中华流行病学杂志, 2006, 27(5): 375-377.
- [6] Leonardi GP, Greenberg AJ, Costello P, et al. Echovirus type 30 infection associated with aseptic meningitis in Nassau County, New York, USA. Intervirology, 1993, 36: 53-56.
- [7] 施藕笙, 丁晓光, 吴玮, 等. Echo30 型病毒引起的小儿脑膜炎和脑炎流行的病原学调查. 中国公共卫生, 1993, 9(5): 205-206.
- [8] 李红生, 汪华, 朱凤才, 等. 江苏省病毒性脑炎流行病学调查及流行因素 1:2 配对病例对照研究. 疾病监测, 2005, 20(4): 189-191.
- [9] 缪东章, 江淑芳, 马琴. 小儿呼吸道感染埃可病毒抗原的检测及临床研究. 海南医学, 1999, 10(4): 236.
- [10] 鲁向峰, 汪志国, 王滨有. Nipah 病毒性脑炎流行病学研究进展. 中华流行病学杂志, 2004, 25(6): 541-542.
- [11] Oberste Ms, Maher K, Kennette ML, et al. Molecular epidemiology and genetic diversity of echovirus type 30 (E30): genotypes correlate with temporal dynamics of E30 isolation. Clinical Microbiology, 1999, 37: 3928-3933.

(收稿日期: 2007-01-18)

(本文编辑: 张林东)