

## · 现场调查 ·

广州市 2002 - 2003 年 1032 例登革热患者  
流行病学特征分析

张复春 陈燕清 卢业成 王建 陈万山 洪文欣

**【摘要】** 目的 分析广州地区登革热(DF)1型流行的临床及流行病学特征。方法 对广州市第八人民医院 2002 年 5 月至 2003 年 11 月间收治的 1032 例 DF 患者的流行病学及临床资料进行回顾性分析,用细胞培养和逆转录聚合酶链反应(RT-PCR)进行登革病毒分离和鉴定。结果 1032 例 DF 患者的年龄在 55 天龄~91 岁,平均(34.7±13.2)岁,男女性别比为 1.03:1。该病的潜伏期为 2-12 天,平均为(5.3±2.4)天。发病高峰期为 7-11 月份,其中 9 月份发病数最多,占 45.0%。主要爆发点有 26 个,共有病例 675 例,占全部病例的 65.4%。主要临床表现为发热(100%)、头痛(90.9%)、全身肌痛(68.4%)、骨痛(48.8%)、疲乏(79.3%)、皮疹(60.1%)、束臂试验阳性(45.3%);白细胞及血小板减少分别占 63.3%和 60.8%。从 54 份血清标本中 19 份分离出病毒,经 RT-PCR 和基因测序证实为登革病毒 1 型感染。基因序列分析表明,2003 年流行株与登革病毒 1 型柬埔寨流行株及我国 1997、1999 年登革病毒 1 型流行株的同源性最高,分别为 97%、97%、98%。结论 广州地区 2002-2003 年流行的 DF 为登革病毒 1 型所致,多数病例符合典型 DF 的临床表现。

**【关键词】** 登革热; 临床特征; 流行病学

**Analysis on clinical and epidemiological characteristics of 1032 patients with Dengue fever in Guangzhou**  
ZHANG Fu-chun, CHEN Yan-qing, LU Ye-cheng, WANG Jian, CHEN Wan-shan, HONG Wen-xin. Guangzhou Number 8 People's Hospital, Guangzhou 510060, China  
Corresponding author: ZHANG Fu-chun, Email: zfc8y@yahoo.com.cn

**【Abstract】** Objective To analyze the clinical and epidemiological characteristics of Dengue fever (DF) during the Dengue-1 epidemic in Guangzhou. **Methods** Clinical and epidemiological data of 1032 patients with DF from May 2002 to November 2003 were retrospectively analyzed. Dengue virus were isolated by cell culture and typed by reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR). **Results** Age of the patients ranged from 55 days to 91 years old (average 34.7±13.2 years) with sex ratio 1.03:1. Incubation period ranged from 2 to 12 days with mean periods of 5.3±2.4 days. Most (45.0%) cases appeared in September and the epidemic last from July to November. Dengue outbreak had involved 675 cases in 26 common places. The common manifestations were seen as fever (100%), headache (90.9%), myalgia (68.4%), bone soreness (48.8%), fatigue (79.3%), skin rash (60.1%), positive tourniquet test (45.3%), leukopenia (63.3%) and thrombocytopenia (60.8%), respectively. Dengue virus was isolated from serum of 19 out of 54 patients' and identified as Dengue virus type 1. DNA sequence analyzes on rates of nucleotide homology were 97%, 97% and 98% compared with those of Dengue virus type 1 strain of DF outbreak in Cambodia, in 1997 and 1999 in China. **Conclusion** The epidemic of DF in Guangzhou in 2002/2003 was caused by Dengue virus type-1 with most patients showing classic type of the disease. Date suggested that change can happen from non-endemic to hypoendemic regions in Guangdong province.

**【Key words】** Dengue fever; Clinical characteristic; Epidemiology

登革热(Dengue fever, DF)是一种由 4 种血清型登革病毒引起的急性虫媒传染病。登革病毒感染可引起人类隐性感染、感冒样病症、典型 DF、登革出血热(DHF)和登革休克综合征(DSS)等多种临床类

型。近 20 年来,DF 在世界各地发生过多次大流行,已成为全球重大的公共卫生问题<sup>[1]</sup>。1978 年以来,中国广东、广西、海南和福建等省几乎每年均发生不同程度的流行。现将 2002 年 5 月至 2003 年 11 月广州市发生的 DF 爆发患者的临床流行病学特征分析报道如下。

## 对象与方法

1. 研究对象: 2002 年 5 月 19 日至 2003 年 11 月 15 日我院集中收治了 1032 例 DF。临床诊断参照 2001 年卫生部制定的“登革热诊断标准及处理原则”<sup>[2]</sup>。

2. 调查方法: 1032 例 DF 患者均列为本次调查对象。对感染科主管医师进行统一培训, 患者入院后按统一方法询问调查对象, 填写统一调查表格, 详细收集流行病学和临床资料。

3. 登革病毒抗体检测: 采用酶联免疫法检测登革病毒 IgM 和 IgG 抗体。试剂盒为德国 IBL 产品。

4. 病毒分离及逆转录聚合酶链反应(RT-PCR)基因型别鉴定和测序: 采集发热期的患者标本, 用 C6/36 白纹伊蚊细胞分离登革病毒<sup>[2]</sup>。对分离出的登革病毒进行 RT-PCR 检测<sup>[3]</sup>, 应用改良碘化钠法提取总 RNA, 分别采用通用引物及型特异性引物, 按试剂盒说明进行 RT-PCR 扩增, 进行病毒核酸检测及型别鉴定。登革病毒通用引物及登革病毒 1~4 型特异性引物均由广州军区联勤部军事医学研究所微生物室提供。PCR 扩增产物经酶切鉴定后, 送大连宝生生物工程有限公司测序。

5. 基因序列同源性分析: 利用 NCBI BLASTn 对 GenBank 数据库进行同源性检索, 并利用 CLUSTALX 和 TREEVIEW 等软件进行同源性比较, 构建其系统进化树。登革病毒 1 型国际国内参考株为: 新加坡株(S275/90)、柬埔寨株(Cambodia)、西太平洋株(WestPac)、泰国株(TH-Sman)、秘鲁株(Peru)、瑙鲁株(Nauru)、夏威夷标准株(Hawaii)、广东 1995 年(GD23/95)、广东 1997 年(GD14/97)及广东 1999 年(GD05/99)流行株。

6. 统计学分析: 所有资料应用 SPSS 10.0 软件进行数据分析。

## 结 果

### 1. 流行病学特征:

(1) DF 患者的人群分布: 1032 例 DF 患者中男性 523 例, 女性 509 例, 男女性比为 1.03:1。按传染病报告分类的各种职业分布为: 工人 24.2%、学生 14.7%、干部职工 12.8%、民工 12.4%、离退休人员 9.3%、农民 7.4%、家务 6.2%、商业服务 4.0%、教师 3.3%、饮食从业人员 1.2%、儿童 0.7%、其他 4.5%。其年龄范围为 55 天龄~91 岁, 平均年龄 (34.7 ±

13.2) 岁。各年龄组构成比为: 0~岁 4.4%、11~岁 15.6%、21~岁 23.3%、31~岁 20.9%、41~岁 16.4%、51~岁 9.8%、61~岁 5.8%、71~岁 3.8%。上述构成与各年龄组人口构成相似。

(2) 地区分布: DF 病例分布于广州市 12 个区县共 102 个街道(镇)。其中东山区、荔湾区、越秀区、海珠区、芳村区、天河区及白云区等 7 个区的疫情几乎涉及所辖全部街道(镇)。病例数超过 10 例的街道(镇)有 29 个, 病例数超过 50 例的街道(镇)有 9 个。有 44 个街道(镇)发生 1 个或多个爆发点, 主要爆发点有 26 个(2002 年 23 个, 2003 年 3 个)共发生病例 675 例, 占全部病例的 65.4%。

(3) 时间分布: 5~12 月份均有 DF 病例发生, 7~11 月份为 DF 发病高峰期, 其中 9 月发病数最多, 共住院 465 例, 占全部病例的 45.0%。

(4) 潜伏期: 对 245 例有明确接触史或蚊虫叮咬史者进行流行病学调查, 初步推测潜伏期最短 2 天, 最长 12 天, 平均潜伏期为 (5.3 ± 2.4) 天。

2. 临床特征: 1032 例 DF 患者均以急性发热起病, 大多数病例具有典型 DF 的症状和体征, 主要临床表现为发热 (100%)、头痛 (90.9%)、全身肌痛 (68.4%)、骨痛 (48.8%)、疲乏 (79.3%)、皮疹 (60.1%)、淋巴结肿大 (10.2%)、肝脾肿大 (10.5%)、瘀点瘀斑 (25.4%)、束臂试验阳性 (45.3%)。白细胞总数及血小板减少的患者分别占 63.3% 和 60.8%, 丙氨酸转氨酶升高占 71.8%, 天门冬氨酸转氨酶升高者占 86.9%。

3. 病毒分离及基因序列同源性分析: 采集不同时间的病例血液标本 54 份进行病毒分离, 阳性 19 份。将分离出的 19 株病毒进行 RT-PCR 扩增, 产物进行基因鉴定, 证实均为登革病毒 1 型。登革病毒 1 型特异性引物扩增片段长 346 bp, 位于登革病毒基因组的 NS2a~NS2b 处。将广东 2003 年流行株与国际参考株及国内流行株相应的序列同源性进行分析, 结果表明 2003 年流行株与 1997、1999 年流行株及柬埔寨株共享序列非常接近, 其核苷酸(氨基酸)同源性分别为 97%、98%、97% (图 1)。参考 Deubel 等<sup>[4]</sup>对登革病毒分型的方法, 可划分为同一基因型。

4. DF 发病天数与 IgM、IgG 抗体阳性率的关系: 在 DF 流行高峰期, 分别对 1557 份血清标本进行 IgM 抗体检测和 105 份血清标本进行 IgG 抗体检测, 结果见表 1。

GD29/2003: GTTGTCCGACAGTAAACATCCAGAGAAGTCTCTTCTTAACAATTGGATTGAGTC: 56	GD14/97 : ..... T. .... T. .... C. .... : 56	GD05/99 : A. A. .... C. .... : 56	Cambodia : a. a. .... : 56
GD29/2003: TAGTGGCATCTGTGGAGTTACCAAAATTCCTGGAGGAGCTGGGGATGGACTTCCA: 112	GD14/97 : ..... C. .... : 112	GD05/99 : ..... : 112	Cambodia : ..... : 112
GD29/2003: ATGGCCATCATGATTTTAAATATTGACTGACTTCAATCACATTAGTTGTGGGC: 168	GD14/97 : ..... T. .... G. T. C. C. .... : 168	GD05/99 : ..... C. .... : 168	Cambodia : ..... t. .... c. c. .... : 168
GD29/2003: TACCTTGCTGCTTGCACATTTATCAAAAACACGTTTTCCTTGCACTATGCATGGA: 224	GD14/97 : ..... : 224	GD05/99 : ..... : 224	Cambodia : ..... : 224
GD29/2003: AGACAATAGCTATGCTACTGTCAATTGTCTCTCTCCCTTATGCCTGTCCAG: 280	GD14/97 : ..... G. .... : 280	GD05/99 : ..... : 280	Cambodia : ..... g. .... : 280
GD29/2003: ACCTCCCAAAAACAACATGGCTCCGGTGTCTGGGATCTCTTGGATGCAACC: 336	GD14/97 : ..... A. .... : 336	GD05/99 : ..... : 336	Cambodia : ..... a. .... : 336
GD29/2003: ACTAACCATG: 346	GD14/97 : ..... : 346	GD05/99 : ..... : 346	Cambodia : ..... : 346

图1 登革病毒 1 型 1997、1999、2003 年广东流行株及柬埔寨流行株部分核苷酸序列比较

表1 DF 发病天数与 IgM、IgG 抗体阳性率的关系

发病时间 (d)	IgM 抗体	IgG 抗体	发病时间 (d)	IgM 抗体	IgG 抗体
1	227(27.7)	6(0.0)	8	91(59.3)	6(83.3)
2	104(43.3)	3(0.0)	9	72(25.0)	8(75.0)
3	111(36.9)	3(0.0)	10	39(38.5)	6(66.7)
4	235(40.0)	8(25.0)	11	21(33.3)	3(100.0)
5	231(45.0)	8(37.5)	>12	100(41.0)	34(38.2)
6	188(51.1)	7(57.1)	合计	1557(40.9)	105(43.8)
7	138(42.7)	13(46.1)			

注: 括号外数据为病例数, 括号内数据为阳性率 (%)

### 讨 论

广州市区 2002 年 5 月至 2003 年 11 月发生较大规模的 DF 爆发, 经对近两年不同时期的病例标本进行病毒分离和 RT-PCR 产物基因鉴定和测序, 证实本次流行行为登革病毒 1 型所致。通过基因序列同源性分析, 广东省 2003 年流行株与 1997、1999 年流行株及柬埔寨株序列非常接近, 其核苷酸同源性分别为 97%、98%、97%, 可能属同一基因型。广东省处于亚热带地区, 存在有利于 DF 流行的自然因素和社会因素, 自 1995 年以来已发生几次较大规模 DF 1 型的流行<sup>[5,6]</sup>。广东省连续数年流行一种血清型别, 可能已从 DF 非地方性流行区(无病毒存在)变为低地方性流行区(一种血清型别流行), 如不能

尽早有效控制, 将来甚至有可能向高地方流行区(多种血清型别流行)转变<sup>[7]</sup>。

本次 DF 爆发的流行病学特征主要为疫情来势猛, 疫点分散, 市区爆发点多, 疫情持续时间长, 主要爆发点的发病数占全部病例的 65.4%; 早期病例为本市居民, 流行初期爆发点首发病例均在本地居住且无外出史, 随后引起本地传播流行, 在流行后期民工及农民占相当比例; 人群普遍易感, 无明显年龄及性别分布差异。造成本次流行时间长、范围广的原因是多方面的: 一是近两年雨季出现早, 雨量充沛, 气温适合蚊媒繁殖; 其二, 市区内疫情主要发生在卫生环境差、蚊孳生场所多及蚊媒密度高的区域, 这些区域拆迁房、空置房、出租房和闲置工地较多, 卫生监管及灭蚊措施不到位, 导致流行高峰期间蚊媒控制难度较大, 难以阻断 DF 的流行; 另外, 医疗机构对病例的误诊误治、疫情迟报漏报导致疫点发现和

处理不及时, 人员流动等因素也是疫情扩散的原因。本组病例的临床特征为所有病例均有发热, 多数伴有头痛、全身肌肉酸痛、骨痛、疲乏、出血倾向等, 半数以上病例有皮疹。临床症状和体征符合典型 DF 的临床表现。本文对 DF 患者发病天数与 IgM 及 IgG 抗体阳性率的关系进行分析, 结果发现起病第 1 天 IgM 抗体即可产生, 第 2 天 IgM 抗体阳性率明显上升, 而 IgG 抗体阳性率最早在发病第 4 天才能检出, 6-11 天维持在较高水平, 提示在发病 5 天内可通过检测 IgM 抗体作出早期诊断, 发病 6 天后由于 IgM 抗体检出率下降, 最好结合做 IgG 抗体检测来进行病原学诊断。

(对广东省和广州市疾病预防控制中心在流行病学调查及病原学检测等方面给予的支持与帮助, 深表感谢)

### 参 考 文 献

- Gubler DJ. Dengue and Dengue haemorrhagic. Clin Microbiol Rev, 1998, 11: 480-496.
- 登革热诊断标准及处理原则. 中华人民共和国卫生部行业标准, 2001. 77-78.
- Rosario D, Alvarez M, Diaz J, et al. Rapid detection and typing of Dengue viruses from clinical samples using reverse transcriptase polymerase chain reaction. Rev Panam Salud Public, 1998, 4: 1-5.
- Deubel V, Laille M, Hugnot JP, et al. Identification of Dengue virus sequences by genomic amplification: rapid diagnosis of Dengue virus serotypes in peripheral blood. J Virol Methods, 1990, 30: 41-54.
- 方美玉, 赵文忠, 刘建伟. 登革热分子流行病学研究概况. 中华流行病学杂志, 2002, 23: 148-150.
- 罗会明, 何剑峰, 郑夔, 等. 广东省 1990-2000 年登革热流行病学分析. 中华流行病学杂志, 2002, 23: 427-430.
- Gibbons RV, Vaughn DW. Dengue: an escalation problem. BMJ, 2002, 324: 1563-1566.

(收稿日期: 2004-09-23)

(本文编辑: 尹廉)