

## · 现场调查 ·

# 北京市某医院院内感染 Noro 病毒 胃肠炎的调查

陈美芳 高燕 贾立平 张又 钱渊 武迎宏 张正 解基严 苗懿德 魏来

**【摘要】** 目的 了解 Noro 病毒感染引起医院内暴发集体腹泻的临床特点。方法 分析一起 18 例医院内暴发腹泻患者的流行病学和临床资料,同时对每例患者粪便标本进行细菌培养,随机选择 7 例粪便标本用抗原检测和聚丙烯酰胺凝胶电泳进行轮状病毒 RNA 检测;用逆转录-聚合酶链反应检测 Noro 病毒核酸以确定感染的病原,分析感染患者的临床特点和易感因素。结果 发病者多为老年合并多种基础疾病;腹泻主要为稀水便(12/18, 66.67%),个别为黏液稀便(3/18, 16.67%);大部分粪便常规检测正常(10/18, 55.56%),个别见少量白细胞(3/18, 16.67%)和潜血弱阳性(4/18, 22.22%);全部粪便标本细菌学培养阴性;轮状病毒 RNA 检测阴性;3 份标本中检出 Noro 病毒核酸,阳性率为 42.86%(3/7)。结论 Noro 病毒是此次医院内集体暴发腹泻的重要病原之一,尤其多见于有基础疾病、体弱的老年患者。

**【关键词】** Noro 病毒; 医院内感染; 临床特征

**A study on viral gastroenteritis attributed to noroviruses in hospitals** CHEN Mei-fang\*, GAO Yan, JIA Li-ping, ZHANG You, QIAN Yuan, WU Ying-hong, ZHANG Zheng, XIE Ji-yan, MIAO Yi-de, WEI Lai. \*Infectious Disease Department of Peking University Renmin Hospital, Beijing 100044, China

Corresponding author: GAO Yan, Email: gaoyan6384@163.com

**【Abstract】 Objective** To better understand the clinical feature of viral gastroenteritis attributed to noroviruses and to summarize the experience on an outbreak of acute gastroenteritis through rapidly collecting and confirmation of related information regarding to noroviruses in hospitals. **Methods** Information on an outbreaks involving 18 patients with acute gastroenteritis in one hospital regarding its epidemiological and clinical features and to perform bacteria culture for stool specimens on every patient. On 7 patients, rotavirus antigen were RNA tested together with norovirus nucleic acid were examined by ELISA and PAGE and RT-PCR. **Results** (1) Most of the patients were elderly with several chronic diseases. (2) Watery diarrhea (12/18, 66.67%) and few with mucous (3/18, 16.67%) were seen. Most stool examination was normal (10/18, 55.56%) but few stool specimen could be found with some leucocytes (3/18, 16.67%) and little occult blood (4/18, 22.22%). (3) All bacteria culture in stools showed negative. There was no rotavirus RNA identified but 3 specimen showed norovirus nucleic acid positive as 42.86%(3/7). **Conclusion** Norovirus was one of the important pathogens causing acute gastroenteritis outbreaks in hospitals attacking elderly with several chronic diseases in particular. Surveillance program targeting elderly inpatient with diarrhea should be enhanced, especially in autumn and winter.

**【Key words】** Noroviruses; Hospital infection; Clinical feature

Noro 病毒(曾称诺瓦克样病毒、嵌杯状病毒和小圆状结构病毒)是一组可引起急性病毒性腹泻的病毒。自从 1995 年证实我国腹泻患者中有 Noro 病毒感染后<sup>[1]</sup>,国内部分地区相继有研究报道,发病主要见于幼儿园、学校等地<sup>[2,3]</sup>。国外集体暴发常见于宾馆饭店、宴会、学校、幼儿园、军营、游轮、游泳

池、医院、养老院等人群聚集较多的地方<sup>[4]</sup>。但在医院内住院的老年患者中暴发未见报道。本文是对某医院内发生的 Noro 病毒腹泻暴发情况的调查。

## 对象与方法

1. 病例来源:2006 年 11 月 6-18 日发生在某医院外科病区和老年病区感染性腹泻暴发,共 18 例腹泻病例;外科病区 11 例、老年病区 7 例,所有病例均符合腹泻的诊断标准<sup>[5]</sup>。

作者单位:100044 北京大学人民医院(陈美芳、高燕、武迎宏、张正、解基严、苗懿德、魏来);首都儿科研究所(贾立平、张又、钱渊)

通讯作者:高燕, Email: gaoyan6384@163.com

2. 诊断标准:院内感染及感染性腹泻诊断标准见 2001 年 11 月卫生部下发的医院感染管理规范和医院感染诊断标准(试行);美国科罗拉多州公共健康和环境部门在关于暴发病毒性胃肠炎处理指南中规定,将 2~6 份不同患者的粪便标本进行病原学检测,2 份阳性就可以确认为是引起该次暴发的病原体<sup>[4]</sup>。

3. 检测方法:对 18 份患者粪便标本分别进行细菌学培养,采用 SS 平板、血平板、麦康凯培养基,35℃ 孵育 24 h;随机留取 7 份粪便标本(外科病区 4 份、老年病区 3 份)送至首都儿科研究所病毒室进行病毒学检测。轮状病毒的抗原检测所用试剂盒为比利时 BioConcept 公司生产的 Rota-strip;轮状病毒的核酸检测采用不连续聚丙烯酰胺凝胶电泳(3% 浓缩胶,10% 分离胶,硝酸银染色)。前者可以检出通常引起婴幼儿腹泻的 A 组轮状病毒,后者可以检出所有轮状病毒的核酸。用逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)进行了 Noro 病毒 RNA 的检测,所用引物是根据从北京市婴幼儿散发的腹泻标本中检测到的 Noro 病毒核衣壳蛋白(N 蛋白)的编码基因所设计<sup>[6]</sup>。粪便标本中 RNA 的提取采用 Trizol,用随机引物进行逆转录,合成 cDNA 后进行 PCR 扩增,方法参见文献<sup>[6]</sup>。

**结 果**

1. 腹泻患者基本情况:外科病区患者 11 例,其中男 9 例,平均年龄(70±4)岁,女 2 例,26 岁(为本病区护士)。老年病区患者共 7 例,其中男 4 例,平均年龄(77±4)岁,女 3 例(2 例分别为 80、86 岁,另 1 例 50 岁为其中某患者陪护家属)。除 2 例护士和 1 例陪护外所有患者均有基础疾病,7 例冠脉搭桥术后,2 例冠脉造影,6 例糖尿病,其中 2 例伴脑梗死和老年性痴呆。

2. 流行病学调查:

(1)首发病例情况:外科病区首例患者,男性 69 岁,冠心病,入院 10 d,冠脉搭桥术后第 5 天(11 月 6 日)出现高热、体温 40℃(同时导管感染合并败血症),腹泻稀便 6 次,量中等,脐周隐痛,无呕吐;便常规 WBC> 50/HP, RBC> 50/HP;血常规 WBC 6.33×10<sup>9</sup>/L, N 71.5%;当日粪便标本培养,2 d 后报告无致病菌生长,予口服利复星,3 d 后患者腹泻症状明显好转,复查便常规正常、二次便培养无致病菌生长,未及留便进行病毒检测。老年病区首例患

者,女性 86 岁,脑梗死,入院后第 10 天(11 月 11 日)出现水样便,5 次/d,伴恶心、呕吐、发热,体温 37.5℃,便常规潜血弱阳性,便培养无致病菌生长,予补液及对症治疗,2 d 后症状恢复,便标本 Noro 病毒 RNA 阳性。2 例首发患者经流行病学调查均否认有不洁饮食史、否认腹泻患者接触史。

(2)继发病例情况:两病区从 11 月 11 日开始不断有腹泻患者出现,相继发病者均为同室邻床(二人间病房)、发病者的陪床家属、护理腹泻患者的医护人员,对所有发病者均进行流行病学调查,否认不洁饮食史,否认院外腹泻患者接触史,无抗生素应用史。对病房相关物品、相关人员(包括医务人员、送餐、配餐人员、保洁人员等)和病区环境采样进行细菌学培养无致病菌生长。调查中未发现两病区发病者间有交叉接触和感染。

(3)暴发情况:外科病区自从 11 月 6 日首发病例后,分别于 8、11 日各发病 1 例、13 日 2 例、15 日 1 例、16 日 2 例、18 日 1 例。老年病区于 11 月 11 日首发病例后逐渐于 12、14 日各发病 1 例,15、17 日各发病 2 例,发病高峰约在 13-17 日间。经过加强患者肠道传染病隔离、消毒和病区环境消毒,对陪护人员肠道传染病及洗手知识的进一步强化,至 19 日左右不再有新病例发生。

3. 临床表现:主要临床表现有腹泻、水样便(12/18,66.67%)为主,4~6 次/d,最长达 15 次/d,多于 10 次/d 的患者共 3 例(16.67%);少量黏液稀便 3 例(16.67%);恶心伴呕吐 12 例,平均 2~5 次,多者高达 10 次,为胃内容物;低热平均 37.5℃;腹痛 2 例,为脐周隐痛;轻度头痛 9 例;畏寒 9 例;全身酸痛 6 例、个别轻度口干,血压均正常(表 1)。

表 1 18 例腹泻患者临床特征

临床表现	病例数(n=18)	百分比(%)
腹泻	18	100.00
低热	13	72.22
呕吐	12	66.67
头痛	9	50.00
畏寒	9	50.00
全身酸痛	6	33.33
腹痛	2	11.11

4. 实验室结果:

(1)便常规:10 例患者便常规未见异常(10/18, 55.56%);3 例(3/18,16.67%)可见少量 WBC 2~4 个/HP;4 例(4/18,22.22%)见潜血弱阳性。

(2)血常规:4 例患者(4/18,22.22%)WBC 总数

正常,中性分类偏高;14 例(14/18,77.78%)WBC 总数、中性分类均正常。

(3)生化及电解质:1 例低钠(127 mmol/L),1 例低钾(2.8 mmol/L),肝肾功能均无异常。

(4)病原学检查:18 份粪便标本细菌培养均无致病菌生长(其中首发病例 2 次便培养均无细菌生长);随机 7 份粪便标本轮状病毒抗原和 RNA 检测均阴性;其中 3 份 Noro 病毒核酸检测(RT-PCR)结果为阳性,占 42.86%(3/7)。

5. 治疗及预后:对患者主要加强对症支持治疗,包括静脉和口服补液、口服思密达或黄连素等,大部分病程 2-4 d,个别病例达 1 周,病程自限,预后良好。

## 讨 论

医院内感染通常指无明确潜伏期的住院 48 h 后出现的感染,其感染一般由细菌、真菌或病毒引起。在院内感染中肠道感染占 16.79%。院内感染性腹泻暴发多见于儿科病房,主要为沙门菌、轮状病毒、柯萨奇病毒等。聂青和等<sup>[7]</sup>统计了 10 年 27 起医院内暴发腹泻病原中发现 24 起为细菌,3 起为柯萨奇病毒,可见在我国医院内腹泻的病原中,细菌仍是主要的。但在国外,暴发急性胃肠炎中 Noro 病毒引起占 90%,而不是细菌和毒素<sup>[4]</sup>,在医院内和老年中心暴发也较普遍。

有研究发现, Noro 病毒在患者的粪便及呕吐物中浓度较高,而感染剂量较低(<100 个病毒颗粒),同时由于 Noro 病毒对外界抵抗力较强,易于通过粪-口途径造成人-人的传播,全年均可发病,冬季较多,常出现暴发。集体暴发有两种类型,一种为共同传染源(如食源性、水源性等)引起的暴发,另一种人传人而引起的暴发。前者由于暴露于同一传染源,如同食污染的食物、水等而处于同一潜伏期,故一开始就有一个暴发高峰,常见于宾馆、饭店、学校等地。后者往往无共同传染源,需逐个传播引起,故发病特点为不断地有新发病例,此类型常见于医院、老年中心等。根据本文报道的两病区腹泻患者的发病时间特点及流行特征可以推测,此次暴发为人-人的传播,与国外结论相似,一般为普通传染源传播,而后以人-人的传播方式暴发<sup>[4]</sup>。明确传播类型可以指导我们如何控制传染源,切断传播途径,并尽快采取相应的正确方法处理疫情。

分析本次暴发的年龄特点可以看出,院内 Noro

病毒性腹泻好暴发于有基础疾病老年人,尤其为严重冠心病和糖尿病患者。原因可能为老年人免疫功能下降,消化器官功能呈衰退状态,同时由于肠液分泌减少,肠道黏液消化液的冲刷作用减弱,小肠黏膜表面积减少,肠蠕动减弱,从而使得病毒较易定植在小肠或进入大肠而发病。合并严重冠心病导致全身脏器和组织血供不足(包括肠道),故老年患者更易感染,病情严重。

本资料中 Noro 病毒感染性腹泻的临床特征(个别见黏液便,便常规见红白细胞、见潜血)与以往文献报道不同,其原因可能是由于不同国家(地区)的 Noro 病毒流行毒株或毒株基因型不同,也可能与不同种族的遗传有关,有报道不同血型对不同毒株的易感性不同<sup>[8]</sup>,因此对我国不同地区的 Noro 病毒的特性、不同民族、年龄人群的致病性、临床特征等问题有待进一步研究。

目前国内住院患者中,尤其是伴有基础病的老年患者,由 Noro 病毒引起的急性腹泻尚无报道,可能与人们的认识不足、检测手段少,其中最常用的 RT-PCR 方法不易推广等因素有关,因此建议,应该加强对 Noro 病毒的了解,并加强对秋冬季节住院老年患者腹泻症状的监测,以便更好地控制医院内感染的发生。同时由于 Noro 病毒传染性强、发病地域广,需加强对医护人员及陪护家属的肠道传染病知识的宣传,并建议国家疾病预防控制机构尽快制订相应的防治指南。

## 参 考 文 献

- [1] 方肇寅,温乐英,晋圣瑾,等.在我国腹泻患儿中发现诺瓦克样病毒感染.病毒学报,1995,11(3):215-219.
- [2] 唐建红,李晖,徐亮,等.某学校诺瓦克样病毒性急性胃肠炎的暴发调查.预防医学情报杂志,2006,2(3):356-357.
- [3] 林国桢,马林,杜琳,等.诺瓦克样病毒胃肠炎集体性暴发的证实与思考.中国预防医学杂志,2005,6(4):281-283.
- [4] Colorado Department of Public Health and Environment Communicable Disease Epidemiology Program [OL]. Investigation and management of norovirus outbreaks in long term care facilities. Revised June 2006, 1-16. www.cdph.state.co.us/dc/Epidemiology/norovirus/guidelines.2006.final.pdf.
- [5] 陈灏珠,廖履坦,杨秉辉,等.实用内科学.12 版.北京:人民卫生出版社,2005:1834.
- [6] 贾立平,钱渊,张又,等.北京地区 Noro 病毒主要衣壳蛋白编码基因的序列分析.中华微生物学与免疫学杂志,2007,待发表.
- [7] 聂青和,李梦东,王其男,等.感染性腹泻病.北京:人民卫生出版社,2000:602.
- [8] Hennessy EP, Green AD, Connor MP, et al. Norwalk virus infection and disease is associated with ABO histo-blood group type. J Infect Dis, 2003,188(1):176-177.

(收稿日期:2006-12-06)

(本文编辑:尹廉)