

北京地区婴幼儿诺如病毒与轮状病毒所致腹泻的临床比较分析

邓莉 贾立英 钱渊 陈冬梅 张又 张艳玲

【摘要】 目的 在病原学检测的基础上分析、比较婴幼儿诺如病毒腹泻与轮状病毒腹泻的临床特点。方法 对2002年1月至2006年12月在首都儿科研究所附属儿童医院就诊的779例急性腹泻患儿收集粪便标本,用聚丙烯酰胺凝胶电泳(PAGE)方法检测轮状病毒基因,同时用酶联免疫吸附试验(ELISA)对其中318份标本检测诺如病毒抗原。结果 779份标本检出轮状病毒阳性263例,阳性检出率为33.8%;318份标本中诺如病毒阳性79例,阳性检出率为24.8%;其中16例为轮状病毒和诺如病毒混合感染。诺如病毒组在发热程度上与轮状病毒组差异有统计学意义,其他临床表现如发病年龄、日平均腹泻次数、疾病病程等均相似,而混合感染组与其他两组临床表现的差异均无统计学意义;但流行季节有所不同,轮状病毒腹泻更集中于寒冷季节,始于10月,直至次年4月,而于10月至次年1月的检出阳性率最高;诺如病毒的检出没有明显的季节性,一年四季均可检出,但是冬季的检出率略高于其他季节。结论 轮状病毒仍是秋冬季婴幼儿急性腹泻的主要病原,诺如病毒也是引起婴幼儿急性腹泻的重要病原之一,两者也是引起院内急性病毒性腹泻的主要病原,但两者的临床表现没有差异。

【关键词】 诺如病毒;轮状病毒;婴幼儿;急性腹泻

Comparative analysis on clinical manifestations for gastroenteritis caused by norovirus and rotavirus in infants and young children DENG Li, JIA Li-ying, QIAN Yuan, CHEN Dong-mei, ZHANG You, ZHANG Yan-ling. Department of Infection and Digestion, Affiliated Children's Hospital to Capital Institute of Pediatrics, Beijing 100020, China

Corresponding author: QIAN Yuan, Email: yqianbjc@263.net; Laboratory of Virology, Capital Institute of Pediatrics, Beijing Municipal Laboratory of Infection and Immunity, Beijing 100020, China

【Abstract】 Objective To compare the clinical manifestations of gastroenteritis caused by norovirus and rotavirus in infants and young children in Beijing. Methods Stool specimens were collected from infants and young children with acute diarrhea who visited the Affiliated Children's Hospital to Capital Institute of Pediatrics from January 2002 to December 2006. Registration form was designed for clinical data collection for each patient from whom specimen was collected. Poly-acrylamide gel electrophoresis (PAGE) and enzyme immunoassay (EIA) were used to detect rotavirus and Human norovirus, respectively. Results Among 779 stool specimens tested for rotavirus, 263 were positive (33.8%), and norovirus positive specimens were 79 out of 318 (24.8%) specimens tested. Most of the clinical manifestations of gastroenteritis caused by these two viruses were quite similar with no significant difference, except for fever. The seasonal distribution of these two viruses were different with the peak of rotavirus infection was in cold weather between October and January, as indicated by the peak of the positive rates of the virus detection. The infection of norovirus seemed no obvious peak in the year. Conclusion Rotavirus is the most important pathogen for acute diarrhea among infants and young children while. Norovirus is also an important pathogen for acute gastroenteritis in infants and young children. No significant difference was found out for clinical manifestations for the gastroenteritis caused by these two viruses.

【Key words】 Norovirus; Rotavirus; Infants and young children; Acute gastroenteritis

轮状病毒是婴幼儿感染性腹泻的重要病原,也

是医院内感染性腹泻的常见病原。诺如病毒(norovirus)属杯状病毒中的诺瓦克样病毒属,也是婴幼儿急性感染性腹泻的重要病原之一,其重要性逐渐被认识。首都儿科研究所病毒研究室对北京地区杯状病毒感染现状进行初步研究,并对诺如病毒检测方法及北京地区婴幼儿诺如病毒腹泻的临床特

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2009.04.022

基金项目:国家自然科学基金(30270067)

作者单位:100020 首都儿科研究所附属儿童医院感染消化科(邓莉、贾立英、张艳玲),病毒研究室北京市感染与免疫中心实验室(钱渊、陈冬梅、张又)

通信作者:钱渊, Email: yqianbjc@263.net

点进行了探讨,同时对北京地区儿童轮状病毒感染进行监测^[1-10]。为探讨两种病毒性腹泻在婴幼儿的发病特点,我们对两组患儿的临床特点进行分析比较。

对象与方法

1. 对象: 779份粪便标本采集对象来自2002年1月至2006年12月在首都儿科研究所附属儿童医院肠道门诊就诊和内科病房住院的符合急性腹泻诊断的患儿^[11],其中门诊589例,住院190例。全部标本均进行轮状病毒检测,对其中318份标本同时检测诺如病毒。

2. 临床资料的采集: 设计统一表格,内容包括患儿姓名、性别、年龄、就诊或住院时发病日数、住院日期、临床诊断、日腹泻次数、日最高体温、有无胃肠道外症状及表现、有无合并症(呕吐次数、脱水程度、腹痛等)。门诊患儿于就诊时留取合格粪便标本,由接诊医生详细填写表格。住院患儿于住院时或出现腹泻时留取合格粪便标本,由主管医生在患儿出院后填写统一表格。如果为住院后出现腹泻,要注明出现腹泻的时间。留取的粪便标本送至病毒室检测。

3. 实验室病毒检测方法: 用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测诺如病毒抗原,所用试剂盒和具体的实验方法见参考文献[4]。轮状病毒基因检测采用聚丙烯酰胺凝胶电泳(PAGE),即酚-氯仿法提取病毒核酸后不需沉淀浓缩即上样进行垂直板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。

4. 统计学分析: 采用SPSS 11.5软件进行统计分析。两独立样本*t*检验,计数资料以百分比表示,率的显著性检验采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 诺如病毒和轮状病毒实验室检测:

(1) 阳性率: 779份标本检出轮状病毒阳性263份(33.8%),其中门诊检出率23.3%(137/589),病房检出率66.3%(126/190);男女患儿检出率之比为137:126。抽取其中的318份标本检测诺如病毒,阳性标本79份,阳性率24.8%,男女患儿检出率之比为52:27,其中门诊患儿41例,住院患儿38例。有16例轮状病毒和诺如病毒均为阳性,其中11例为住院患儿,5例为门诊患儿。

(2) 季节分布: 263份轮状病毒阳性标本有69.9%(184/263)在10—12月检出,10月至次年1月为发病高峰;79份诺如病毒阳性标本中48份在10—12月检出,占60.8%(48/79),10—12月为发病高峰。从表1可看出这两种病原每月均可检测到阳性病例,轮状病毒发病季节性更为明显,10月份阳性率明显升高,2、3月份很快下降。而诺如病毒阳性检出率的季节性趋势较平缓,6—8月阳性检出率逐渐升高,经过10—12月后于次年1月阳性率下降。

表1 标本采集月份和轮状病毒、诺如病毒检出率的关系

| 月份 | 轮状病毒标本 | | 诺如病毒标本 | |
|----|--------|-----------|--------|----------|
| | 采集例数 | 阳性例数(%) | 采集例数 | 阳性例数(%) |
| 1 | 49 | 27(55.1) | 10 | 1(10.0) |
| 2 | 53 | 14(26.4) | 11 | 1(9.1) |
| 3 | 56 | 10(17.9) | 12 | 1(8.3) |
| 4 | 34 | 10(29.4) | 7 | 1(14.3) |
| 5 | 30 | 3(10.0) | 22 | 2(9.1) |
| 6 | 40 | 3(7.5) | 27 | 7(25.9) |
| 7 | 58 | 2(3.4) | 19 | 2(10.5) |
| 8 | 59 | 2(3.4) | 34 | 9(26.5) |
| 9 | 49 | 1(2.0) | 29 | 7(24.1) |
| 10 | 77 | 34(44.2) | 40 | 14(35.0) |
| 11 | 157 | 95(60.5) | 42 | 15(35.7) |
| 12 | 117 | 62(53.0) | 65 | 19(29.2) |
| 合计 | 779 | 263(33.8) | 318 | 79(24.8) |

注: 括号内数据为阳性率

(3) 年龄分布: 263例轮状病毒腹泻患儿发病年龄分布在1月龄至9岁,平均(14.0±14.1)月龄,2岁以内患儿占93.9%。79例诺如病毒腹泻患儿发病年龄分布在1月龄至10岁,平均(13.9±18.9)月龄,2岁以内患儿占91.2%。

2. 临床表现: 在263例轮状病毒腹泻和79例诺如病毒腹泻患儿中,1月龄至3岁的婴幼儿243例为单纯轮状病毒感染,61例为单纯诺如病毒感染,14例为轮状病毒和诺如病毒混合感染。各组患儿均有不同程度的腹泻,大便为稀便、稀水便或蛋花汤样,粪便常规检查多为阴性,少数可见白细胞(≤ 10 个/HP)或脂肪球,未见红细胞。三组患儿均有部分病例伴有不同程度的发热、呕吐及脱水表现,发生率经统计学分析差异无统计学意义($\chi^2 = 0.00 \sim 2.21, P > 0.05$),见表2。三组患儿均有部分病例伴有胃肠道外表现,包括呼吸道感染及惊厥。

(1) 三组患儿临床症状比较: 诺如病毒组在发热程度上与轮状病毒组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),而在日腹泻次数(以每天平均腹泻次数相比较)上差异无统计学意义($P > 0.05$)。混合感染组与

其他两组在发热和日腹泻次数上比较,差异均无统计学意义(表 3)。

表 2 三组腹泻患儿感染伴随症状发生率比较

| 分 组 | 发热 | 呕吐 | 脱水 |
|--------------|-----------|----------|----------|
| 轮状病毒组(243 例) | 149(61.3) | 79(32.5) | 41(16.9) |
| 诺如病毒组(61 例) | 37(60.7) | 26(42.6) | 11(18.0) |
| 混合感染组(14 例) | 9(64.3) | 6(42.9) | 2(14.3) |

注:括号外数据为例数,括号内数据为发生率(%)

表 3 三组腹泻患儿临床症状比较

| 分 组 | 体温(℃) | 腹泻次数(次/d) |
|-------|------------------------|------------------------|
| 诺如病毒组 | 38.2±0.7 | 6.7±2.9 |
| 轮状病毒组 | 38.7±0.8 | 7.2±3.5 |
| 混合感染组 | 38.7±0.7 | 6.9±2.9 |
| t 值 | 3.112*, 0.234*, 1.792* | 1.146*, 0.388*, 0.196* |
| P 值 | 0.002*, 0.815*, 0.080* | 0.253*, 0.698*, 0.845* |

注: *诺如病毒组与轮状病毒组比较; †轮状病毒组与混合感染组比较; ‡诺如病毒组与混合感染组比较

(2)三组患儿的住院病例病程比较:住院病例中 115 例单纯轮状病毒感染患儿 99 例痊愈出院, 27 例单纯诺如病毒感染患儿 21 例痊愈出院, 11 混合感染患儿 7 例痊愈出院。病程比较差异均无统计学意义(表 4)。

表 4 三组患儿住院病例病程比较

| 分 组 | 病程(d) | t 值 | P 值 |
|-------------|-----------|--------|-------|
| 诺如病毒组(21 例) | 5.81±3.94 | 0.113* | 0.91* |
| 轮状病毒组(99 例) | 5.74±2.31 | 0.979* | 0.33* |
| 混合感染组(7 例) | 4.68±2.12 | 0.605* | 0.55* |

注:同表 3

3. 院内感染率:根据 2001 年卫生部印发的《医院感染诊断标准》所述医院感染的定义,住院患儿中 115 例单纯轮状病毒感染组 27 例为住院后出现腹泻,其中 14 例为住院 2 天后出现腹泻,院内感染率 12.2%(14/115)。27 例单纯诺如病毒感染组 9 例为住院后出现腹泻,其中 3 例为住院 2 天后出现腹泻,院内感染率 11.1%(3/27)。11 例混合感染组 5 例为住院后出现腹泻,其中 3 例为住院 2 天后出现腹泻,院内感染率 27.3%(3/11),差异无统计学意义($\chi^2=0.03 \sim 0.88, P>0.05$)。

讨 论

本研究显示 2002 年 1 月至 2006 年 12 月轮状病毒检出率为 33.8%,感染无性别差异,高发年龄为 6~12 月龄,2 岁以下患儿占 93.9%,与文献报道国内其他地区的流行情况相似^[12,13]。发病季节以 10 月至次年 1 月为高峰。此与国内外报道的季节分布有

所不同,可能与地理环境、气候特点不同有关^[14-17]。

国外文献对人类杯状病毒(human caliciviruses, HuCV)与疾病的关系已有较全面的研究报道,其中对诺如病毒的研究最多,认为是除轮状病毒外造成腹泻最主要的病毒病原^[18,19]。近年我国各地对诺如病毒的研究报道日渐增多。在本研究中,诺如病毒检出率为 24.8%,较轮状病毒略低,说明在北京地区婴幼儿中诺如病毒感染相当普遍。这一结果与河北卢龙、长春、兰州地区诺如病毒检出率不尽相同^[20-22],提示诺如病毒在各地的感染状况可能与地理位置、气候条件及人群的遗传免疫不同有关^[5]。

本研究发现全年均可检测到诺如病毒阳性标本,6—8 月阳性标本检出率有增加的趋势,以 11、12 月为高峰,8—12 月阳性标本检出率为 81.0%(64/79)。说明诺如病毒感染既具有散发性,又具有流行性,但与轮状病毒流行季节和流行趋势略有不同,可能与诺如病毒存在多种传播途径(人-人、食物、水源),夏季容易造成食物、水源污染有关。另外本研究阳性结果为 2002—2006 年采集标本中抽取部分样本检测所得,病例数偏少,故该病毒在婴幼儿感染中是否有季节性发病高峰,还有待进一步深入研究证实。从发病年龄来看,2 岁以内患儿占 91.2%,这与兰州、河北卢龙、长春地区报道结果一致^[20-22],也与轮状病毒的发病年龄相似,说明轮状病毒和诺如病毒感染在婴幼儿感染性腹泻的病因中起很重要的作用,尤其是 1 岁以内的患儿。

3 岁以内婴幼儿腹泻临床资料分析表明,诺如病毒感染的临床症状与轮状病毒相似,以腹泻稀便或稀水便为主,约半数以上伴有不同程度的发热,部分患儿伴有呕吐、腹痛、腹胀、脱水等表现,虽然伴有呕吐、脱水的病例所占百分率明显高于轮状病毒组,此结果与以往报道相符,但差异并无统计学意义。诺如病毒组婴幼儿病情与轮状病毒组比较,在发热程度上较轮状病毒感染组低,差异有统计学意义($P<0.05$),而在日平均腹泻次数、病程上差异无统计学意义($P>0.05$)。而且轮状病毒和诺如病毒的院内感染发生率近似,说明诺如病毒也是儿科医院内感染性腹泻的重要病原之一,值得引起临床医生的重视。混合感染组无论从合并发热、呕吐、脱水的例数上,还是发热、腹泻的程度上,以及病程等方面,与其他两组比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。虽然混合感染组院内感染发生率明显高于其他两组,但差异并无统计学意义,可能是病例数少,应进一步观察研究。

由于诺如病毒传染性强,感染剂量低,自然感染后缺乏持久免疫力,且存在多种传播途径,极易发生暴发疫情,而诺如病毒感染与轮状病毒感染在临床表现上极为相似,故对散发病例进行病原学检测对于疾病监测和疫情控制显得尤为重要。

轮状病毒可引起胃肠道外损害已得到证实,诺如病毒是否能引起胃肠道外损害的相关报道少见。本研究记录的单纯诺如病毒感染组患儿在出现胃肠道症状的同时或之后出现呼吸道症状或惊厥,是否由于诺如病毒感染直接引起并未做深入研究。2006 年日本学者报道了一例 11 月龄女婴诺如病毒感染相关性脑病,他们用 RT-PCR 的方法在患儿的粪便、血清和脑脊液中同时检测到诺如病毒基因,且除了其他病原感染和电解质紊乱引起的中枢神经系统症状^[23]。另有报道在日本暴发的一次 644 例感染者疫情中有 15 例出现眼睛不适^[24]。故诺如病毒感染所致的胃肠道外损害应引起注意。

参 考 文 献

- [1] 靖宇,钱渊,王洛平. 北京地区人群诺瓦克样病毒血清抗体水平调查. 病毒学报, 1998, 14(4): 322-328.
- [2] Jing Y, Qian Y, Huo Y, et al. Seroprevalence against Norwalk-like human caliciviruses in Beijing. Chin J Med Virol, 2000, 60(1): 97-101.
- [3] 陈冬梅,张义,钱渊,等. 北京地区婴幼儿人类杯状病毒感染现状及型别分析. 中华儿科杂志, 2002, 40(7): 398-401.
- [4] 陈冬梅,张义,邓莉,等. 酶免疫吸附法检测北京地区婴幼儿腹泻标本中的 Noro 病毒. 中国循证医学杂志, 2006, 1(3): 199-203.
- [5] 陈冬梅,贾立平,张义,等. 医院内诺如病毒感染的三种病原学检测方法应用比较. 中华流行病学杂志, 2007, 28(3): 218-221.
- [6] 邓莉,贾立英,陈冬梅,等. 北京地区 79 例婴幼儿诺如病毒腹泻的临床特点分析. 中华流行病学杂志, 2007, 28(7): 676-678.
- [7] 霍云雯,钱渊,李国华,等. 轮状病毒北京地方株 VP4 基因序列分析和原核系统的初步表达. 中华微生物学和免疫学杂志, 2000, 20(1): 30-31.
- [8] 钱渊,张义,肖玮,等. P2、G4 型轮状病毒引起产科新生儿腹泻暴发流行. 中华儿科杂志, 1999, 37(5): 283-286.
- [9] 李国华,钱渊,熊朝晖,等. 北京地区 G1~G4 型人轮状病毒地方株 VP7 编码基因序列分析. 病毒学报, 1998, 14(2): 126-132.
- [10] 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(2): 136-144.
- [11] 方鹤松. 中国腹泻病诊断治疗方案. 临床儿科杂志, 1994, 12(3): 148-151.
- [12] 常如虚,潘瑞芳,朱冰,等. 广州地区婴幼儿腹泻轮状病毒感染及其型别的研究. 中华儿科杂志, 2002, 40(7): 405-408.
- [13] 张春芳,金玉,张义,等. 兰州地区婴幼儿腹泻轮状病毒的分型特点. 中华儿科杂志, 2002, 40(7): 409-421.
- [14] Kapikian AZ, Chanock RM. Rotaviruses//Fields Virology 3rd ed Vol 2, Philadelphia: Lippincott-Raven Press, 1996: 1657-1708.
- [15] Koopmans M, Brown D. Seasonality and diversity of group A rotaviruses in Europe. Acta Paediatr Suppl, 1999, 88(426): 14-19.
- [16] 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(5): 525-537.
- [17] Torak TJ, Kilgore PE, Clarke MJ, et al. Visualizing geographic and temporal trends in rotavirus activity in the United States, 1991 to 1996. Pediatr Infect Dis J, 1997, 16(10): 941-946.
- [18] Moreno-Espinosa S, Farkas T, Jiang X. Human caliciviruses and pediatric gastroenteritis. Semin Paediatr Infect Dis, 2004, 15(4): 237-245.
- [19] Parashar UD, Li JF, Cama R, et al. Human caliciviruses as a cause of severe gastroenteritis in Peruvian children. J Infect Dis, 2004, 190(6): 1088-1092.
- [20] 金玉,黄湘,方肇寅,等. 2001—2004 年兰州地区婴幼儿杯状病毒腹泻的流行病学调查. 中华儿科杂志, 2005, 43(9): 657-660.
- [21] 吕红霞,方肇寅,谢华萍,等. 我国河北省卢龙县 1999—2001 年婴幼儿杯状病毒腹泻流行病学研究. 中华流行病学杂志, 2003, 24(12): 1118-1121.
- [22] 谢华萍,方肇寅,王光,等. 长春市儿童医院 1998—2001 年婴幼儿杯状病毒腹泻流行病学研究. 病毒学报, 2002, 18(4): 332-336.
- [23] Ito S, Takeshita S, Nezu A, et al. Norovirus-associated encephalopathy. Pediatr Infect Dis J, 2006, 25(7): 651-652.
- [24] 冯亮,谢雯. 诺如病毒感染性腹泻的诊断与防治. 中国临床医生杂志, 2007, 35(3): 6-8.

(收稿日期:2008-10-22)

(本文编辑:张林东)