

· 实验室研究 ·

北京市2013—2014年肠道门诊腹泻患者中诺如病毒感染的流行病学及临床特征分析

刘白薇 高志勇 王全意 贺雄 贾蕾 李锡太 钱海坤 霍达 曹卫华

【摘要】 目的 了解北京市肠道门诊腹泻患者诺如病毒感染的流行状况及临床特点。方法 采集2013年4月至2014年3月北京市肠道门诊1 892名腹泻患者粪便标本,并收集患者的流行病学及临床症状资料。使用real time RT-PCR对诺如病毒核酸进行检测,采用描述性流行病学方法进行分析。结果 2013年4月至2014年3月北京市肠道门诊腹泻患者诺如病毒阳性率为14.2% (269/1 892);寒冷月份阳性率较高;怀柔区、延庆县等西北部山区阳性率较高;6月龄至5岁儿童诺如病毒阳性率高于其他年龄组,差异有统计学意义($P=0.006$),散居托幼儿童诺如病毒阳性率高于其他职业人群,差异有统计学意义($P=0.025$);诺如病毒阳性腹泻患者恶心、呕吐症状发生率高于阴性患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 诺如病毒是肠道门诊腹泻患者的重要病原,6月龄至5岁腹泻儿童诺如病毒感染率高于其他人群,恶心、呕吐为诺如病毒感染的常见症状。

【关键词】 诺如病毒; 腹泻; 流行病学; 临床特征

Epidemiological and clinical features of norovirus infection among diarrhea patients from the enteric clinics in Beijing, 2013–2014 Liu Baiwei^{1,2}, Gao Zhiyong², Wang Quanyi², He Xiong², Jia Lei², Li Xitai², Qian Haikun², Huo Da², Cao Weihua¹. 1 Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Peking University Health Science Center, Beijing 100191, China; 2 Beijing Center for Disease Control and Prevention

Corresponding author: Cao Weihua, Email: caoweihua60@163.com

This work was supported by a grant from the Beijing Natural Science Foundation (No. 7132045).

【Abstract】 Objective To investigate the epidemiological and clinical characteristics of norovirus infection on diarrhea patients from the enteric clinics in Beijing. **Methods** From April 2013 to March 2014, 1 892 fecal specimens and related epidemiological information were collected among diarrhea patients visiting the enteric clinics in Beijing. Norovirus was detected by real time RT-PCR, and data was analyzed under the descriptive epidemiological method. **Results** A total of 269 positive cases were found among 1 892 diarrhea patients, with a positive rate as 14.2%. Norovirus caused diarrhea mainly occurred in seasons with lower temperature. Higher positive rates of norovirus were found in northwest mountainous area. Norovirus diarrhea was more commonly seen in children between 6 month and 5 years old, with differences between the two groups statistically significant ($P=0.006$). Compared with other occupation, a higher infection rate was identified in children, with differences between the two groups statistically significant ($P=0.025$). Nausea and vomiting appeared more common in diarrhea patients with norovirus infection, with differences between the two groups statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** Norovirus was an important pathogen which causing diarrhea in patients visiting the enteric clinics in Beijing. The virus was seen more in patients aged between 6 months and 5 years old. Nausea and vomiting were the common symptoms seen in patients with norovirus diarrhea.

【Key words】 Norovirus; Diarrhea; Epidemiology; Clinical feature

诺如病毒是引起急性非细菌性胃肠炎暴发和食

源性疾患暴发的主要病原体^[1-2],国外研究显示,诺如病毒是成年人散发腹泻常见的病因和儿童散发腹泻的第二大病因^[3]。在美国,诺如病毒每年可引起1 900万~2 100万人腹泻,其中5.6万~7.1万名患者住院,570~800名患者死亡^[4]。目前,国内外对诺如病毒的研究主要集中在婴幼儿人群及暴发疫情,

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2015.04.019

基金项目:北京市自然科学基金(7132045)

作者单位:100191 北京大学医学部公共卫生学院流行病与卫生统计学系(刘白薇、曹卫华);北京市疾病预防控制中心(刘白薇、高志勇、王全意、贺雄、贾蕾、李锡太、钱海坤、霍达)

通信作者:曹卫华, Email: caoweihua60@163.com

对全年龄组散发诺如病毒感染腹泻患者开展的流行病学研究较少^[5]。为了解北京市全年龄组腹泻患者诺如病毒感染的流行病学及临床特征,选取 2013 年 4 月至 2014 年 3 月北京市肠道门诊腹泻患者开展调查。

对象与方法

1. 研究对象:选取 2013 年 4 月至 2014 年 3 月北京市 15 个区(县)哨点医院肠道门诊中以腹泻症状为主诉就诊的初诊患者,各区(县)每月收集患者不少于 10 例。全年共收集 1 892 例,每月收集的患者数较为均衡,采样最多月份为 176 例,最少为 150 例。由哨点医院收集研究对象的人口学信息、社会学信息、临床表现、临床诊治等流行病学资料,其中患者的临床诊断依据感染性腹泻诊断标准(W.S.271-2007)、细菌性和阿米巴性痢疾诊断标准(W.S.287-2008)及《中国腹泻病诊断治疗方案》^[6]。所有患者资料录入北京市肠道门诊早期监测预警系统,同时收集粪便标本 3~5 ml, -20℃ 冷冻保存。

2. 实验室检测:将粪便标本制成 10% 便悬液,采用德国 Qiagen 公司 Viral RNA Mini Kit 提取病毒核酸,使用江苏硕世公司 real time PT-PCR 试剂盒检测 G I、G II 组诺如病毒核酸,操作均按试剂盒说明书进行。

3. 统计学方法:采用 Excel 2007 软件建立数据库,整合流行病学信息和实验室结果;运用 SPSS 21.0 软件对数据进行统计学分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。对人口学特征及临床症状等率的比较采用 χ^2 检验,对不同年龄组之间差异有统计学意义的总体率采用 χ^2 分割法进行检验。

结 果

1. 时间分布:2013 年 4 月至 2014 年 3 月,共收集肠道门诊腹泻患者 1 892 例,其中诺如病毒检测阳性 269 例(14.2%)。2013 年 10 月阳性率最高(26.3%),2013 年 8 月阳性率最低(8.3%),2013 年 4 月、10 月、11 月及 2014 年 1 月诺如病毒阳性率较高,见图 1。

2. 人群分布:

(1) 性别:269 例诺如病毒阳性患者中,男性 163 例,女性 106 例,性别比为 1.54 : 1。经 χ^2 检验,不同性别之间诺如病毒阳性率差异无统计学意义($\chi^2 = 2.658, P = 0.112$),见表 1。

(2) 年龄:269 例诺如病毒阳性患者中,年龄最小者为出生后 3 d,最大为 90 岁,平均年龄为(34.7 ±

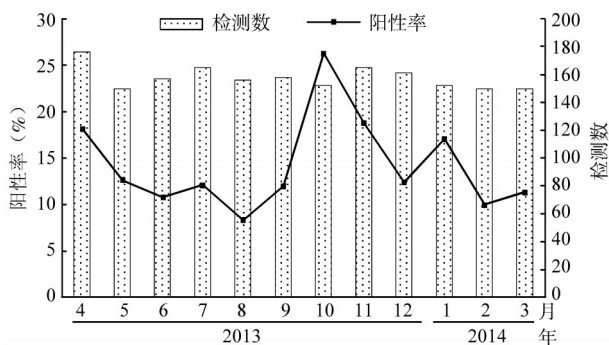


图 1 2013 年 4 月至 2014 年 3 月北京市诺如病毒阳性腹泻患者的时间分布

21.2) 岁。6 月龄至 5 岁组阳性率最高(23.0%),5~18 岁组阳性率最低(9.5%)。经 χ^2 检验,各年龄组腹泻患者诺如病毒阳性率差异有统计学意义($\chi^2 = 14.575, P = 0.006$)。对表格分割进行 χ^2 检验,采用校正 α 值 $0.0045 \{ \alpha = 0.005 / [k(k-1)/2 + 1], k = 5 \}$,6 月龄至 5 岁组与 5~18 岁组阳性率差异有统计学意义($\chi^2 = 8.137, P = 0.004$),其他组之间的差异无统计学意义,见表 1。

(3) 职业:269 例诺如病毒阳性患者中,家务及退休的构成比最高(31.9%),散居托幼儿童中诺如病毒阳性率最高(20.9%),商业/服务业中诺如病毒阳性率最低(8.6%)。经 χ^2 检验,肠道门诊腹泻患者各职业之间诺如病毒阳性率差异有统计学意义($\chi^2 = 16.125, P = 0.013$),见表 1。

表 1 2013 年 4 月至 2014 年 3 月北京市诺如病毒阳性腹泻患者的人口学特征

特 征	样本数	阳性数	阳性率 (%)	构成比 (%)	χ^2 值	P 值
性别					2.658	0.112
男	1 060	163	15.4	60.6		
女	832	106	12.7	39.4		
年龄					14.575	0.006
0~岁	50	6	12.0	2.6		
6~月龄	135	31	23.0	7.1		
5~岁	116	11	9.5	6.1		
18~岁	1 332	184	13.8	70.4		
≥60岁	259	37	14.3	13.7		
职业					16.125	0.013
商业/服务业	70	6	8.6	3.7		
干部职员	369	61	16.5	19.5		
工人/农民	291	31	10.7	15.4		
家务及退休	603	74	12.3	31.9		
散居托幼儿童	177	37	20.9	9.4		
学生	150	21	14.0	7.9		
不详及其他	232	39	16.8	12.3		
合 计	1 892	269	14.2	100.0		

3. 地区分布:2013年4月至2014年3月,北京市诺如病毒阳性率居前3位的为昌平区、怀柔区、西城(南)区(均为23.3%),阳性率最低的为平谷区(0)。阳性率较高的区(县):昌平、怀柔、西城(南)、延庆,平均阳性率为23.2%;阳性率较高的区:丰台、东城(南)、海淀,平均阳性率为18.1%;阳性率中等的区:门头沟、房山、东城(北)、大兴、顺义,平均阳性率为10.6%;阳性率较低的区(县):密云、石景山,平均阳性率为5.4%。

4. 临床诊断:269例诺如病毒阳性患者中,29.4%(79/269)诊断为胃肠功能紊乱,23.7%(64/269)诊断为其他疾病,16.7%(45/269)诊断为感染性腹泻,16.4%(44/269)诊断为腹泻待查,10.8%(29/269)诊断为消化不良,3.0%(8/269)诊断为细菌性痢疾。不同临床诊断的腹泻患者中,诺如病毒检出率分别为腹泻待查17.6%(44/250),胃肠功能紊乱16.7%(79/472),消化不良14.7%(29/198),其他疾病12.5%(64/513),感染性腹泻12.2%(45/370),细菌性痢疾8.99%(8/89)。经 χ^2 检验,不同临床诊断腹泻患者诺如病毒检出率差异无统计学意义($\chi^2=9.385$, $P=0.095$)。

5. 临床表现:除腹泻外,诺如病毒阳性腹泻患者的主要临床表现是恶心(53.9%,145/269)、腹痛(47.6%,128/269)。诺如病毒阳性患者恶心、呕吐症状的发生率高于阴性患者,差异有统计学意义($P<0.05$),两组患者发热、腹痛、里急后重、脱水、血象改变的差异无统计学意义;两组患者腹痛部位(上腹痛、下腹痛、脐周痛、其他)、日最高腹泻次数(0~、2~、6~、 ≥ 10)、粪便性状(糊状或稀便、水样便、黏液便、血便、正常便)的差异无统计学意义,在诺如病毒阳性患者腹痛部位中脐周痛的构成比最高(67.19%,86/128),日最高腹泻次数中2~次构成比最高(56.51%,152/269),粪便性状中糊状或稀便的构成比最高(66.17%,176/266),见表2。

讨 论

诺如病毒已经成为引起肠道疾病的5个最主要病原体之一。在美国,诺如病毒引起的疾病每年需花费20亿美元,因诺如病毒造成的质量调整寿命年约5 000人年^[7]。本研究显示,2013年4月至2014年3月北京市诺如病毒阳性率为14.2%,低于北京市2012年同期诺如病毒的阳性率(19.1%,未发表),与北京市2011年同期(15.1%)相差不大^[8]。2012年出现了新的诺如病毒变异株 Sydney 2012,导致2012

表2 2013年4月至2014年3月北京市诺如病毒阳性腹泻患者的临床特征

临床症状	诺如病毒		χ^2 值	P值
	阳性	阴性		
发热	22.83(42/184)	24.63(250/1 015)	0.275	0.641
恶心	55.13(145/263)	45.77(719/1 571)	7.932	0.002
呕吐	32.34(87/269)	21.95(356/1 622)	13.895	0.000
腹痛	47.58(128/269)	53.33(865/1 622)	3.054	0.087
里急后重	4.20(10/238)	4.29(63/1 468)	0.004	1.000
脱水	10.78(29/269)	12.76(207/1 622)	0.829	0.425
外周血白细胞				
升高	42.86(78/182)	38.84(381/981)	1.038	0.322
正常	56.59(103/182)	59.73(586/981)	0.627	0.460
下降	0.55(1/182)	1.43(14/981)	0.929	0.489
外周血中性粒细胞				
升高	65.19(118/181)	58.75(574/977)	2.635	0.117
正常	33.15(60/181)	38.89(380/977)	2.140	0.157
下降	1.66(3/181)	2.35(23/977)	0.338	0.785
外周血淋巴细胞				
升高	3.85(6/156)	2.57(21/818)	0.795	0.421
正常	44.87(70/156)	48.41(396/818)	0.658	0.432
下降	51.28(80/156)	49.02(401/818)	0.268	0.662
腹痛部位			1.917	0.590
上腹部	25.00(32/128)	21.62(187/865)		
下腹部	7.03(9/128)	9.60(83/865)		
脐周痛	67.19(86/128)	68.44(592/865)		
其他	0.78(1/128)	0.35(3/865)		
日最高腹泻次数			1.858	0.602
0~	2.60(7/269)	3.21(52/1 622)		
2~	56.51(152/269)	52.65(854/1 622)		
6~	23.42(63/269)	26.70(433/1 622)		
≥ 10	17.47(47/269)	17.45(283/1 622)		
粪便性状			4.878	0.300
糊状或稀便	66.17(176/266)	65.20(1 051/1 612)		
水样便	27.07(72/266)	25.19(406/1 612)		
黏液便	4.89(13/266)	5.33(86/1 612)		
血便	0.00(0/266)	1.30(21/1 612)		
正常便	1.88(5/266)	2.98(48/1 612)		

注:括号外数据为阳性率或构成比(%),括号内数据分子为出现症状人数,分母为诺如病毒阳性或阴性人数

年多个国家和地区诺如病毒阳性率普遍升高^[9],北京市2012年诺如病毒阳性率也高于其他年份。Ahmed等^[10]对1990—2014年全球175篇诺如病毒性胃肠炎文献进行了Meta分析,涵盖了187 336名急性胃肠炎患者,结果显示,全世界范围内诺如病毒的感染率为18%(95%CI:17%~20%),略高于北京市肠道门诊腹泻患者。

从时间分布看,北京地区诺如病毒腹泻的高发月份为2013年4月、10月、11月及2014年1月,主要为寒冷月份,与Ahmed等^[11]的Meta分析结果类似。由于诺如病毒阳性率最高峰为10月,而这一时期正

好是秋季腹泻高发时期,提示除轮状病毒外,诺如病毒也是引起秋季腹泻的一个重要病原体。对地区分布进行分析,结果显示,昌平、怀柔、延庆等西北部地区的诺如病毒阳性率较高,平谷、密云、顺义等东北部地区的诺如病毒阳性率较低,对北京市诺如病毒防控的重点地区提供了依据。从人群分布看,散居托幼儿童及6月龄至5岁儿童诺如病毒感染阳性率较高,差异有统计学意义,Wang等^[12]对武汉市1925例腹泻患者进行诺如病毒检测,同样发现6月龄至5岁组儿童阳性率最高,提示儿童是诺如病毒感染的高发人群。0~6月龄的儿童阳性率低可能具有母传抗体保护,而5~18岁儿童阳性率低可能与学生在学校统一管理,接触病毒的机会低有关,但原因仍需进一步调查研究。本研究中,诺如病毒阳性腹泻患者恶心、呕吐出现的频率较高,具有统计学意义,提示诺如病毒感染多伴有恶心、呕吐症状,对临床诊疗有一定的指示作用。国内外文献多认为水样便为诺如病毒腹泻的典型表现^[2,13],但本研究显示,诺如病毒阳性腹泻患者糊状或稀便出现的频率最高,诺如病毒阳性与阴性患者粪便性状差异无统计学意义,提示水样便对诺如病毒腹泻的指示意义不大。对患者临床诊断进行分析,诺如病毒阳性患者中,医生诊断为感染性腹泻的比例仅为16.7%,不同临床诊断患者诺如病毒阳性率差异无统计学意义,提示依据临床症状和门诊常规检查很难做出正确诊断。目前国内许多医院已在肠道门诊开展轮状病毒的胶体金快速检测,而诺如病毒胶体金诊断试剂只能从国外进口,价格较高,不便于门诊使用,期待物美价廉的国产快速诊断试剂开发上市。

参 考 文 献

[1] Koo HL, Ajami N, Atmar RL, et al. Noroviruses: the principal cause of foodborne disease worldwide[J]. *Discov Med*, 2010, 10(50):61-70.

[2] Scallan E, Hoekstra RM, Angulo FJ, et al. Foodborne illness acquired in the United States — major pathogens [J]. *Emerg Infect Dis*, 2011, 17(1):7-15.

[3] Roger I, Parashar UD, Glass MD. Norovirus gastroenteritis[J].

N Engl J Med, 2009, 361(18):1776-1785.

- [4] Hall AJ, Lopman BA, Payne DC, et al. Norovirus disease in the United States[J]. *Emerg Infect Dis*, 2013, 19(8):1198-1205.
- [5] Wang QY, Dou XF, Gao ZY, et al. Investigation on epidemiology and etiology of virus diarrhea in Beijing spring [J]. *Int J Virol*, 2008, 15(6):161-164. (in Chinese)
王全意, 窦相峰, 高志勇, 等. 北京市春季诺如病毒性腹泻流行病学及病原学调查[J]. *国际病毒学杂志*, 2008, 15(6):161-164.
- [6] Fang HS, Duan SC, Dong ZQ, et al. China diarrheal disease diagnosis treatment program [J]. *Chin J Prac Pediatr*, 1998, 13(6):381-384. (in Chinese)
方鹤松, 段恕诚, 董宗祈, 等. 中国腹泻病诊断治疗方案[J]. *中国实用儿科杂志*, 1998, 13(6):381-384.
- [7] Belliot G, Lopman BA, Ambert-Balay K, et al. The burden of norovirus gastroenteritis: an important foodborne and healthcare-related infection [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2014, 20(8):724-730.
- [8] Deng Y, Gao ZY, Yan HQ, et al. Investigation of human calicivirus infections for diarrhea patients visiting enteric clinics in Beijing [J]. *Int J Virol*, 2012, 19(5):193-197. (in Chinese)
邓瑛, 高志勇, 严寒秋, 等. 北京市肠道门诊腹泻患者人杯状病毒感染调查[J]. *国际病毒学杂志*, 2012, 19(5):193-197.
- [9] van Beek J, Ambert-Balay K, Botteldoorn N, et al. Indications for worldwide increased norovirus activity associated with emergence of a new variant of genotype II.4, late 2012 [J]. *Euro Surveill*, 2013, 18(1):8-9.
- [10] Ahmed SM, Hall AJ, Robinson AE, et al. Global prevalence of norovirus in cases of gastroenteritis: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet Infect Dis*, 2014, 14(8):725-730.
- [11] Ahmed SM, Lopman BA, Levy KA. Systematic review and meta-analysis of the global seasonality of norovirus [J]. *PLoS One*, 2013, 8(10):e75922.
- [12] Wang YH, Zhou DJ, Zhou X, et al. Molecular epidemiology of noroviruses in children and adults with acute gastroenteritis in Wuhan, China, 2007-2010 [J]. *Arch Virol*, 2012, 157(12):2417-2424.
- [13] Xu YF, Tong YG, Ru ZT, et al. Research of noroviruses infection at home and abroad [J]. *Chin J Health Lab Tech*, 2008, 18(5):949-951. (in Chinese)
徐友富, 童贻刚, 茹志涛, 等. 诺如病毒感染国内外研究概况 [J]. *中国卫生检验杂志*, 2008, 18(5):949-951.

(收稿日期:2014-10-24)

(本文编辑:万玉立)