

长春市儿童医院 1998~2001 年轮状病毒 哨点监测分析

孙利炜 童志礼 李丽红 章菁 陈琦 郑丽舒 刘静 谢华萍 王承训 张丽杰
Ivanoff B Glass RI Bresee JS Jiang XI Kilgore PE 方肇寅

【摘要】 目的 为在中国开发和应用轮状病毒疫苗提供流行病学背景资料。方法 以医院为基础的哨点监测,在长春市儿童医院 5 岁以下腹泻患儿中进行,收集患儿临床资料和粪便标本,轮状病毒检测用聚丙烯酰胺凝胶电泳(PAGE)和/或酶联免疫吸附试验(ELISA),毒株分型用 ELISA 和/或逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)。所有资料录入计算机进行数据分析。结果 3 年监测中共调查 2 343 例腹泻患儿,收集便样 1 211 份,轮状病毒检出率门诊患儿和住院患儿分别为 31.0% 和 52.9%。轮状病毒感染 95.0% 发生于 2 岁以下儿童。每年寒冷季节流行(11 月到次年 3 月)。流行的轮状病毒 G 血清型依次为 G1(82.4%)、G2(5.0%)、G3(3.3%) 和 G4(0.9%)。P 基因型以 P[8] 和 P[4] 为常见。共检出 9 种 P~G 结合的毒株,其中世界常见的 4 种流行株占 75.6%。结论 轮状病毒流行毒株呈现超常多样性,轮状病毒是长春地区儿童重症腹泻的主要原因。

【关键词】 轮状病毒;监测;腹泻;儿童;哨点医院

Surveillance finding on rotavirus in Changchun children's hospital during July 1998 -June 2001 SUN Li-wei*, TONG Zhi-li, LI Li-hong, ZHANG Jing, CHEN Qi, ZHENG Li-shu, LIU Jing, XIE Hua-ping, WANG Cheng-xun, ZHANG Li-jie, Ivanoff B, Glass RI, Bresee JS, Jiang XI, Kilgore PE, FANG Zhao-yin. *Changchun Children's Hospital, Changchun 130061, China
Corresponding author: FANG Zhao-yin. E-mail: fangzhyn@263.net

【Abstract】 Objective To establish baseline patterns of rotavirus diarrhea and to describe its epidemiologic features in Changchun city, prior to rotavirus vaccine immunization. **Methods** Hospital-based surveillance was conducted among children under 5 years old with acute diarrhea in Changchun Children's Hospital. Fecal samples were determined to identify rotavirus by PAGE and/or ELISA. G serotypes of rotavirus were identified by ELISA and/or nested RT-PCR. P genotyping were carried out by RT-PCR. All data were computerized and analysed by "Generic Manual on Rotavirus Surveillance" set by CDC in the USA. **Results** In total, 2 343 diarrhea cases were screened and 1 211 fecal samples were collected. Rotavirus was detected in 31.0% among outpatients and 52.9% in inpatients. During the peak of the season (November through March), 58.6% of diarrhea was caused by rotavirus among inpatients. 95.0% of rotavirus diarrhea cases occurred among children aged < 2 years. The predominant strain was serotype G1 (82.4%), followed by G2 (5.0%), G3 (3.3%), G4 (0.9%). P genotyping showed that P[8] and P[4] were the most common ones. Nine different P-G combinations were identified, with four worldwide commonly seen strains (P[8]G1, P[4]G2, P[8]G3, and P[8]G4), accounted for 75.6% of the total, together with uncommon strains including the novel types P[4]G4 and P[8]G2, which highlighted the extraordinary diversity of rotaviruses circulating in China. **Conclusion** Rotavirus is the major cause of severe child diarrhea in Changchun. Developing a rotavirus vaccine for prevention of severe disease and reduction of treatment costs seemed to be necessary.

【Key words】 Rotavirus; Surveillance; Diarrhea; Children; Sentinel hospital

基金项目:世界卫生组织基金(V27/181/123);美国 NIH 基金(R03TW01192);国家 863 基金资助项目(2001AA212171)

作者单位:130061 长春市儿童医院(孙利炜、李丽红、陈琦、刘静、王承训);中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所(童志礼、章菁、郑丽舒、谢华萍、张丽杰、方肇寅);Department of Vaccines and Biologicals, WHO(Ivanoff B);Viral Gastroenteritis Section, CDC, USA(Glass RI, Bresee JS);Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, OH, USA(Jiang XI);International Vaccine Institute, Seoul, Korea(Kilgore PE)

通讯作者:方肇寅 E-mail: fangzhyn@263.net

轮状病毒(rotavirus)是世界范围内婴幼儿重症腹泻的主要病原^[1],每年可导致约 230 万患儿住院,45 万~65 万患儿死亡^[2]。轮状病毒感染广泛,不分经济状况和/或卫生条件,儿童 5 岁前均感染过^[3]。至今尚无特效药物,轮状病毒疫苗可以控制重症腹泻,所以发展疫苗成为控制该病的主要手段。至今鉴定的人轮状病毒有 10 个 G 型和 9 个 P 型,仅有 5 个 G 型(G1~G4 和 G9)和 2 个 P 型(P1A[8]和 P1B[4])有流行病学意义。我国自 1978 年首次报道轮状病毒腹泻以来^[4],已积累了大量的流行病学和病毒学研究资料,但系统的全年轮状病毒监测报道很少^[5]。我们与世界卫生组织(WHO)合作开展了全国轮状病毒监测。现将全国轮状病毒监测哨点之一的长春市儿童医院 1998 年 7 月到 2001 年 6 月 3 年轮状病毒监测情况报告如下。

资料与方法

1. 哨点医院情况:长春市儿童医院有病床 420 张,集儿童疾病预防、医疗、教学、科研、康复为一体。服务人口粗略估计为 320 万,其中 5 岁以下儿童约占 7.8%。年住院约 6 700 人次,年门诊量约 32 万多人次,其中 5 岁以下婴幼儿年住院约 3 800 人次,门诊约 20 多万人次,患儿约 35% 来自市郊和所辖县(市)。

2. 监测设计与定义:监测对象主要为 5 岁以下腹泻住院患儿。患儿资料如姓名、性别、年龄、发病时间、临床症状、住院次数、住院天数、治疗结局和家庭住址等由固定的医生填表收集。腹泻是指具有异常次数的水样或不成型的稀便(与正常大便相比)。住院是指入院治疗至少 24 h。轮状病毒腹泻是指粪便标本经聚丙烯酰胺凝胶电泳(PAGE)或酶联免疫吸附试验(ELISA)检测为轮状病毒阳性的腹泻。

3. 粪便标本来源与检验:腹泻粪便标本在患者就诊时由专人收集,全年不间断地进行,收集后及时冻存于 -20℃,然后送中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所检验。每月进行一次质量控制和书面总结。轮状病毒检测采用 PAGE 和/或 ELISA,毒株分型用 ELISA 和/或逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)进行。实验方法详见文献^[6,7]。

4. 统计学分析:研究资料用美国疾病预防控制中心“Rotavirus Surveillance Generic Manual”程序录入并进行数据分析。凡 $P < 0.05$ 均视为有统计学意义。

结 果

1. 哨点医院监测概况:3 年监测期内 5 岁以下患儿住院共有 11 387 人次,其中急性腹泻 2 135 例,占住院数 18.7%。采集住院患儿标本 1 056 份,轮状病毒检出率为 52.9%(559/1 056)。采集门诊腹泻患儿粪便标本 155 份,轮状病毒检出率为 31.0%(48/155)。

2. 轮状病毒腹泻流行季节分布:3 年监测表明轮状病毒腹泻发病有明显季节性,每年发病高峰为寒冷月份(11 月至翌年 2 月)。1999 年以后轮状病毒流行有后延趋势(11 月至翌年 5 月或 6 月)。在轮状病毒流行季节检出率明显增加,住院患儿为 58.6%(435/742),门诊患儿为 38.5%(62/161)。

3. 轮状病毒感染年龄分布:住院腹泻患儿轮状病毒感染年龄构成依次为 6~11 月龄(40.8%)、1~2 岁(39.9%)、<6 月龄(13.4%)、2~3 岁(5.4%)和 >3 岁(0.5%)。然而,轮状病毒感染率各年龄段的分布为 6~11 月龄,1~2 岁和 2~3 岁三个年龄段轮状病毒感染率较高,分别为 54.5%、54.8% 和 60.0% ($P > 0.05$)。在 <6 月龄和 >3 岁的年龄段轮状病毒感染率则显著性降低($P < 0.05$),分别为 44.6% 和 30.0%。男/女比值是 2.09。

4. 腹泻患儿症状比较:本研究中共获得信息齐全的 1998 年 7 月至 2001 年 6 月 1 056 例腹泻住院患儿资料。患儿症状逐个调查核实。轮状病毒腹泻与非轮状病毒腹泻症状比较见表 1。轮状病毒腹泻患儿入院前呕吐情况、腹泻症状、发热状况以及入院后住院天数都不同程度比非轮状病毒腹泻的症状要重,但未发现所监测的症状有明显差别($P > 0.05$)。

5. 腹泻死亡情况:3 年监测中未发现 5 岁以下住院腹泻患儿的死亡。

表 1 长春市儿童医院 1 056 例 5 岁以下轮状病毒与非轮状病毒腹泻住院的患儿有关症状的比较

症 状	轮状病毒 腹泻患儿例数 ($n = 559$)	非轮状病毒 腹泻患儿例数 ($n = 497$)
入院前呕吐	380(68.0)	303(61.0)
次/天($\bar{x} \pm s$)	3.25 ± 1.64	3.02 ± 1.68
平均天数($\bar{x} \pm s$)	2.45 ± 1.16	2.37 ± 1.48
入院前腹泻	556(99.5)	493(99.4)
次/天($\bar{x} \pm s$)	6.26 ± 2.44	5.90 ± 2.41
平均天数($\bar{x} \pm s$)	4.40 ± 2.24	4.42 ± 2.62
发热(℃)	37.6~38.6	119(23.9)
>38.6	43(8.1)	44(8.9)
平均住院天数($\bar{x} \pm s$)	1~21	1~34
	4.22 ± 1.66	4.10 ± 2.27

注:括号外为例数,括号内为百分率

6. 轮状病毒 G 型分布 监测期共收集 1 211 份急性腹泻粪便标本, 检测为轮状病毒阳性 607 份, 其中 539 份进行了 G 分型, 431 份由 ELISA 法确定, 149 份由 RT-PCR 法确定。结果表明: G1 型(82.4%) 是流行优势株, 其次为 G2 型(5.0%)、G3 型(3.3%) 和 G4 型(0.9%), 未发现 G9 型。共有 30 份(5.6%) 标本未能分型, 15 份(2.8%) 标本为混合感染(表 2)。

表 2 长春市儿童医院轮状病毒 G 血清型的分布

年度	检测标本份数	G 血清型				未能分型	混合感染
		G1	G2	G3	G4		
1998~1999	127	113 (89.0)	2 (1.6)	1 (0.8)	3 (2.3)	2 (1.6)	6 (4.7)
1999~2000	186	166 (89.2)	7 (3.8)	2 (1.1)	1 (0.5)	2 (1.1)	8 (4.3)
2000~2001	226	165 (73.0)	18 (8.0)	15 (6.6)	1 (0.4)	26 (11.6)	1 (0.4)
合计	539	444 (82.4)	27 (5.0)	18 (3.3)	5 (0.9)	30 (5.6)	15 (2.8)

注: 括号外为标本份数, 括号内为分型百分率

7. 轮状病毒 G 型和 P 型关系: 对 G 分型阳性标本抽取 47 份进行 P 分型。结果表明主要流行 P[8] 型(66.0%) 和 P[4] 型(17.0%), 其次是 P[6] 型(2.1%) 和 P[9] 型(2.1%), 实验中未发现 P[10] 型。另外有 1 株为混合感染(P[4]+[8]), 7 份(14.9%) 未能用现有引物分出 P 型。轮状病毒 G 型和 P 型的 4 种常见组合(P[8]G1、P[4]G2、P[8]G3 和 P[8]G4) 占 75.6%, 其他 P~G 组合的毒株有 P[4]G1(9.8%)、P[8]G2(7.3%)、P[4]G4(2.4%)、P[6]G1(2.4%) 和 P[9]G1(2.4%)。

讨 论

急性腹泻是中国儿童最重要的疾病之一。本研究结果表明, 急性腹泻占 5 岁以下住院患儿的 18.7%, 其中轮状病毒腹泻占腹泻患儿住院的 52.9%, 在轮状病毒流行季节, 此比例可高达 58.6%。门诊腹泻患儿的轮状病毒检出率不论全年还是轮状病毒流行季节都低于住院患儿, 表明轮状病毒是引起重症腹泻的主要病原。

本研究是以医院为基础的哨点监测, 属于全国轮状病毒监测网之一。轮状病毒感染 95.0% 发生于 2 岁以下儿童, 6~23 月龄年龄段最高。轮状病毒发病高峰在秋冬季, 类同于世界其他温带地区的发展中国家^[8], 但 1999 年以后轮状病毒流行高峰时

间加长, 其原因有待于进一步观察研究。3 年监测期内 G1 型毒株(82.4%) 是流行优势株, 这与北京市同期监测结果基本吻合。同期云南省昆明市和河北省卢龙县两地监测发现 G9 型轮状病毒感染增加, 但长春市儿童医院没有发现 G9 型毒株。此外 2000~2001 年流行季节未能分型的轮状病毒株有较多增加, 是否有罕见 G 型出现有待进一步研究鉴定。从轮状病毒株 P~G 型组合看, 世界范围内 4 种常见流行毒株(P[8]G1, P[4]G2, P[8]G3 和 P[8]G4) 占 75.6%, 但也发现有 5 种不常见毒株, 提示中国轮状病毒流行毒株呈现超常多样性。

尽管本次轮状病毒哨点监测做了大量工作, 但研究中仍有不足之处, 如住院患儿粪便标本收集率尚未突破 75%, 有一些细菌性痢疾患者归口长春市传染病医院住院治疗, 在一定程度上影响了轮状病毒监测。另外, 长春地区越来越多的腹泻患儿家长选择门诊静脉补液治疗而不住院, 对这些重症患儿在评估疾病负担时应予以注意。总之本研究结果提供了长春地区轮状病毒流行病学背景资料。

参 考 文 献

- 1 Kapikian AZ, Hoshino Y, Chanock RM. Rotaviruses. In: Knipe DM, Howley PM, eds. Fields Virology, Fourth ed., vol 2. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2001. 1787-1833.
- 2 Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS, et al. An estimate of the global mortality from rotavirus disease in children. Vaccines for Enteric Diseases VED ABSTRACTS, 2001. 74.
- 3 Glass IR, Kilgore PE, Holman RC, et al. The epidemiology of rotavirus diarrhea in the United States: surveillance and estimates of disease burden. J Infect Dis, 1996, 174: s5-s11.
- 4 庞其方, 丘福禧, 俞富荣, 等. 婴幼儿秋季急性胃肠炎病原——轮状病毒的研究. 中华医学杂志, 1979, 59: 589-593.
- 5 Fang ZY, Yang H, Zhang J, et al. Child rotavirus infection in association with acute gastroenteritis in two Chinese sentinel hospitals. Pediatrics International, 2000, 42: 401-405.
- 6 方肇寅, 邓水生, 王长安, 等. 成人流行性腹泻病原基因组电泳分析. 中国医学科学院学报, 1985, 7: 93-96.
- 7 Fang ZY, Yang H, Qi J, et al. Diversity of rotavirus strains among children with acute diarrhea in China: 1998-2000 surveillance study. J Clin Microbiol, 2002, 40: 1875-1878.
- 8 Haffeejee IE. The epidemiology of rotavirus infections: a global perspective. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 1995, 20: 275-286.

(收稿日期: 2003-03-27)

(本文编辑: 尹廉)