

2017 年北京市朝阳区婴幼儿腹泻病毒多病原监测结果分析*

焦洋, 高艳, 齐啸, 张士尧, 张玉松, 顾琳, 张越, 孙灵利[△]

(北京市朝阳区疾病预防控制中心, 北京 100021)

摘要:目的 及时总结和掌握北京市朝阳区 2017 年婴幼儿腹泻病毒多病原流行特征, 并与历史数据进行比较, 分析其病原谱变化情况, 为制订该地区病毒性腹泻疾病的预防控制措施提供科学依据。方法 收集北京市朝阳区 2017 年首都儿科研究所送检的婴幼儿腹泻粪便监测样本, 应用实时荧光定量-聚合酶链反应 (qPCR) 和 PCR 技术对样本中的诺如病毒、肠道腺病毒、星状病毒进行核酸检测, 应用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 对样本中的轮状病毒进行抗原检测。结果 2017 年共收集 5 岁以下婴幼儿腹泻粪便监测样本 180 份, 经确诊轮状病毒 44 例, 诺如病毒 33 例, 肠道腺病毒 15 例, 星状病毒 15 例, 其中双重感染者 8 例 [全部与诺如病毒和 (或) 轮状病毒有关]。男女性别比为 2.2 : 1, 男女性别间阳性检出率差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。0~4 岁均可检出, 4 岁以上只检出轮状病毒。轮状病毒冬春季高发 (12 月至次年 3 月), 诺如病毒全年均可发生 (5~6 月和 8~12 月感染比例较高), 肠道腺病毒为秋冬季高发 (8~12 月), 星状病毒流行季节性不明显。结论 北京市朝阳区 2017 年监测腹泻患儿轮状病毒和诺如病毒感染率较高, 且全部混合感染均与诺如病毒和 (或) 轮状病毒有关。应加强对病毒性腹泻的监测, 预防暴发疫情尤其是轮状病毒和诺如病毒感染的发生。

关键词: 轮状病毒; 诺如病毒; 肠道腺病毒; 星状病毒

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2018.18.022

中图法分类号: R446.5; R725.7

文章编号: 1673-4130(2018)18-2283-04

文献标识码: A

Surveillance of multiple pathogens of infantile diarrhea virus in Beijing Chaoyang in 2017*

JIAO Yang, GAO Yan, QI Xiao, ZHANG Shiyao, ZHANG Yusong, GU Lin, ZHANG Yue, SUN Lingli[△]

(Beijing Chaoyang District Centre for Disease Control and Prevention, Beijing 100021, China)

Abstract: Objective To sum up and master the epidemic characteristics of the infantile diarrhea virus in 2017 in Chaoyang District, Beijing, and compare with the historical data, and analyze the changes of the disease original spectrum, so as to provide scientific basis for the prevention and control measures of enteroviral infection in this area. **Methods** A sample of infant diarrhoea monitoring was collected from the 2017 capital Pediatrics Institute of Chaoyang District, Beijing, and the nucleic acid detection of norovirus, intestinal adenovirus and stellate virus in samples was detected by real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction (qPCR) and PCR technique. The enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) was applied to the samples. The rotavirus was used for antigen detection. **Results** In 2017, 180 samples of fecal monitoring for infants under 5 years of age were collected, 44 cases of rotavirus, 33 cases of norovirus, 15 cases of intestinal adenovirus and 15 cases of stellate virus, of which 8 cases of double infection (all related to norovirus and/or rotavirus). The ratio of male to female was 2.2 : 1, and there was no significant difference in positive rate between male and female ($P > 0.05$). Virus could be detected at 0-4 years old. Rotavirus was detected only above 4 years of age. High incidence of rotavirus in winter and spring (from 12 month to 3 month of next year), norovirus could occur throughout the year (5-6 month and 8-12 month of higher infection), the intestinal adenovirus was high in autumn and winter (8-12 month), the epidemic of stellate virus was not obvious seasonal. **Conclusion** Rotavirus and norovirus were still in the first and second place among which induce viral diarrhea in infants under 5 years, and all the mixed infections were related to norovirus and (or) rotavirus. Surveillance of viral diarrhea should be strengthened to prevent outbreak, especially rotavirus and norovirus infection.

Key words: rotavirus; norovirus; intestinal adenovirus; stellate virus

婴幼儿腹泻是一种可由多种病毒引起的常见传染病, 好发于 5 岁以下儿童。多数症状较轻, 但严重

* 基金项目: 北京市朝阳区科技计划课题 (CYSF1721、CYSF172101)。

作者简介: 焦洋, 女, 主管技师, 主要从事病毒检测及基因进化研究。△ 通信作者, E-mail: sheguansun@126.com。

本文引用格式: 焦洋, 高艳, 齐啸, 等. 2017 年北京市朝阳区婴幼儿腹泻病毒多病原监测结果分析 [J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(18):

者亦可导致死亡^[1]。引起婴幼儿腹泻的病原体有多种,其中轮状病毒、诺如病毒、星状病毒、肠道腺病毒等都是比较常见的病毒类病原体^[2]。婴幼儿病毒性腹泻可由一种病毒引起,也可同时由两种或几种病毒引起。该类病毒均可分为多种不同的血清型或基因型,可在人类或自然宿主中发生基因组突变、重组或重配^[3-5],从而导致新型别的病原体出现,引起疾病的暴发或流行。北京市朝阳区一直致力于开展婴幼儿腹泻病毒多病原的检测和监测工作,为其科学防控工作提供了基础依据。本文旨在及时总结和分析北京市朝阳区 2017 年婴幼儿腹泻的病原学流行特征,分析病原谱变化情况,在第一时间为制订 2018 年的防控策略提供数据支持。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2017 年北京市朝阳区首都儿科研究所送检的共 180 例腹泻患儿的粪便监测样本。所有送检样本均为未经过相关病毒检验的样本,在本实验室完成相关的分析。纳入标准:(1)肠道门诊就诊腹泻病例:以呕吐或腹泻等消化道症状为主诉就诊的门诊病例(初诊病例),要求为发病 3 d 以内的病例;(2)5 岁以下儿童腹泻病例:年龄 < 60 月龄,监测对象为腹泻住院或门诊输液 ≥ 2 次的腹泻患儿。

1.2 仪器与试剂 病毒核酸提取仪为 ABI 公司的 MagMAX Express24 型自动核酸抽提仪,提取试剂为 5×MagMAX-96 Viral Isolation Kit;轮状病毒酶联免疫吸附试验(ELISA)检测试剂为 OXOID 公司的 ProSpecT Rotavirus Kit;诺如病毒核酸检测试剂为江苏硕世的诺如病毒 G I/G II 核酸检测试剂盒(荧光 PCR 法);引物 5'-CAA CTC AGG AAA CAG GGT GT-3'和 5'-TCA GAT GCA TTG TCA TTG GT-3'用于扩增星状病毒,所用试剂为 QIAGEN 公司的 one step 实时荧光定量-聚合酶链反应(qPCR) kit;引物 5'-TTC CCC ATG GCI CAY AAC AC-3'和 5'-CCC TGG TAK CCR ATR TTG TA-3'用于扩增肠道腺病毒,所用试剂为天根公司的 Taq PCR MasterMix。

1.3 方法

1.3.1 样本处理与病毒核酸提取 制备 10% 的便悬液:将粪便标本加到 1.5 mL EP 管中,加入标本处理液,震荡 3 次,每次 10 s。然后静置 1 min,再以 8 000 r/min 离心 5 min,吸取上清使用 ABI 公司的 5×MagMAX-96 Viral Isolation Kit 提取病毒 DNA 或 RNA,具体操作参照试剂盒说明书。

1.3.2 病毒抗原和核酸检测 使用 Oxoid 公司的 ProSpecT Rotavirus Kit 对处理后粪便样本进行轮状病毒抗原检测;分别使用江苏硕世的诺如病毒 G I/G II 核酸检测试剂盒(荧光 PCR 法)、天根公司的 Taq PCR MasterMix、QIAGEN 公司的 one step qPCR kit 及对应引物对样本 RNA 或 DNA 进行诺如病毒、星状病毒、肠道腺病毒的核酸检测;应用 ELISA 法对样本中的轮状病毒进行抗原检测。具体操作和结果判定参照试剂盒说明书。

1.4 统计学处理 数据处理和统计分析采用 SPSS19.0 统计软件,计数资料以率表示,采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 婴幼儿病毒性腹泻病原检测结果 本研究共收集 180 例腹泻患儿粪便样本,经实验室确证 99 例感染肠道相关病毒,总阳性率为 55.0%(99/180)。其中轮状病毒抗原阳性 44 例,阳性率为 24.4%(44/180);诺如病毒核酸阳性 33 例,阳性率为 18.3%(33/180),且均为 G II 型;星状病毒核酸阳性 15 例,阳性率为 8.3%(15/180);肠道腺病毒核酸阳性 15 例,阳性率为 8.3%(15/180)。在确证的 99 例感染者中,有 8 例(8.1%)发生了合并感染,其中 7 例(87.5%)均是合并感染诺如病毒,或者说,患儿在感染诺如病毒后容易合并感染其他病毒。在这些双重感染中,轮状病毒合并感染诺如病毒 4 例,轮状病毒合并感染肠道腺病毒 1 例,诺如病毒合并感染肠道腺病毒 1 例,诺如病毒合并感染星状病毒 2 例。

2.2 流行病学分布

2.2.1 季节分布 从按月分布的 4 种病毒检出率和 4 种病毒检出比例来进行分析,轮状病毒感染为冬季高发,集中于 1~3 月和 12 月,同时这几个月份也是轮状病毒感染比例最高的月份。诺如病毒感染全年均可发生,1~6 月高低起伏,在 7 月最低,然后逐步升高至 12 月,7 月前后(5~6 月和 8~12 月)感染比例较高。肠道腺病毒感染为秋冬季高发,集中于 8~12 月,其中 8~11 月感染比例较高,并在 4 月有一个感染小高峰。星状病毒感染的 2 个高峰出现于 4 月和 7 月,且在这 2 个月份的感染比例最高。见图 1、2。

2.2.2 年龄分布 以 1 岁为间隔,将腹泻患儿按年龄分为 6 个组,见图 3。在 < 1 岁组,4 种病毒感染率为 5%~10%,无明显区别;在 1~< 2 岁组,轮状病毒和诺如病毒的感染率显著升高至 25.8% 和 26.9%,而肠道腺病毒和星状病毒的感染率仍然维持在 10.0% 左右(10.8% 和 7.5%);在 2~< 3 岁组,轮状病毒感染率继续升高至 43.8%,诺如病毒感染率略下降(18.8%),而肠道腺病毒和星状病毒的感染率均低于 10.0%;在 3~4 岁组,轮状病毒感染率仍保持高位(36.8%),同时星状病毒感染率明显升高(21.1%),诺如病毒感染率继续下降至 5.3%,肠道腺病毒感染率则继续维持在 10.0% 左右(10.5%);在 4~< 5 岁组,仅检测到轮状病毒感染(感染率为 27.3%)。在前文提到的合并感染中,其中有 2 例发生在 < 1 岁组,6 例发生在 1~< 2 岁组,其他年龄组没有。

2.2.3 性别分布 在 < 1 岁组,女童腹泻样本中仅检出了诺如病毒(23.1%)和肠道腺病毒(7.7%),而未检出轮状病毒和星状病毒,但是该年龄组的男童腹泻标本中以轮状病毒(10.7%)和星状病毒(10.7%)检出率最高,其次为诺如病毒(3.6%)和肠道腺病毒(3.6%)。在 1~2 岁组,男童和女童腹泻粪便中的轮状病毒(23.4% 和 31.0%)和诺如病毒(25.0% 和

31.0%)检出率最高,肠道腺病毒(12.5%和6.9%)和星状病毒(7.8%和6.9%)检出率次之。在2~<3岁组,男童和女童腹泻粪便中仍是以轮状病毒(30.3%和66.7%)和诺如病毒(20.0%和16.7%)检出率最高,但在女童腹泻粪便中未检测到肠道腺病毒和星状病毒。在3~<4岁组,男童腹泻粪便中以轮状病毒(42.9%)检出为主,女童腹泻粪便中星状病毒的检出率升高至40.0%,且未检测到诺如病毒。在4~<5岁组,男童和女童均只检测到了轮状病毒,见图4。在前文提到的合并感染中,4例发生于女童,4例发生于男童,性别之间差异无统计学意义($P=0.452$)。

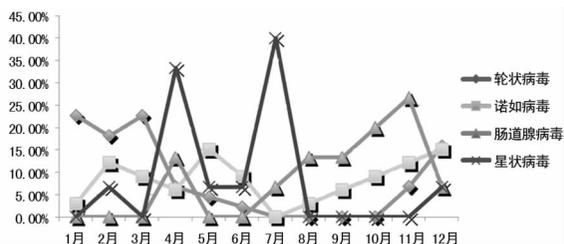


图1 4种病毒检出率在不同季节的分布图

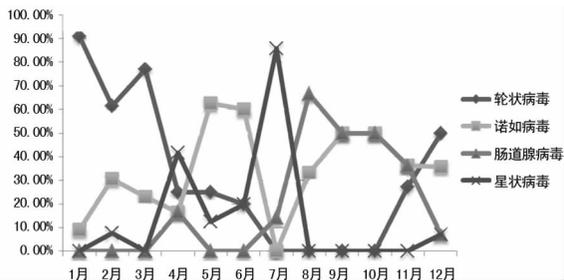


图2 4种病毒在每个月中的检出比例(%)

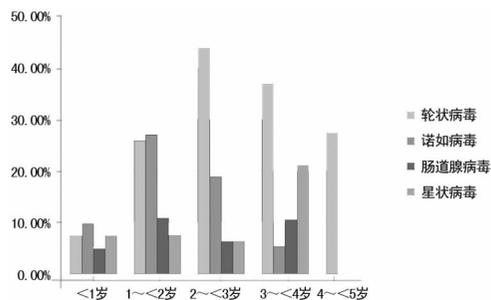


图3 不同年龄段的4种病毒检出率(%)

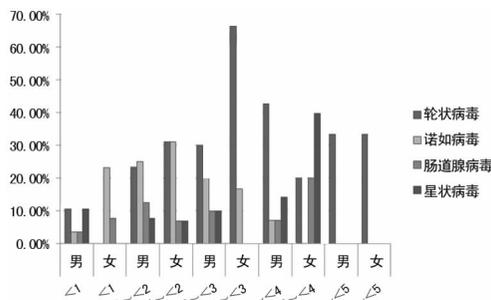


图4 不同年龄段不同性别4种病毒检出率(%)

3 讨论

在世界范围内,1/9的儿童死亡原因为腹泻性疾病,每年造成约75万人死亡^[6],且占全球疾病负担的4.1%^[7]。腹泻疾病的病原体包括病毒、细菌和寄生

虫等。其中病毒包括A组轮状病毒、G I和G II型诺如病毒、肠道腺病毒、札如病毒、星状病毒等。人轮状病毒自上世纪70年代初发现以来^[8],至今仍然是世界范围内引起5岁以下婴幼儿腹泻的最主要病原体,每年约60万婴幼儿因轮状病毒感染导致严重脱水死亡。诺如病毒紧随其后。

本研究对2017年北京市朝阳区5岁以下婴幼儿腹泻中4种病毒感染的监测数据(轮状病毒24.4%、诺如病毒18.3%、肠道腺病毒8.3%、星状病毒8.3%)也显示,轮状病毒和诺如病毒仍是主要病原体。这也与LI等^[9]在2011—2013年的研究中报道的数据(轮状病毒40.6%,G II型诺如病毒24.7%、肠道腺病毒10.9%、G I型诺如病毒3.0%和星状病毒3.0%),以及LIU等^[10]在对2010—2014年北京3147名住院儿童的肠道病毒检测中的数据(轮状病毒22.0%,肠道腺病毒10.3%)相吻合。但LI等^[9]在其研究进行了扎如病毒的检测,其检出率为6.5%,高于星状病毒,提示应考虑将札如病毒纳入以后的监测中。LIU等^[10]在其研究中检出1.1%的轮状病毒和肠道腺病毒混合感染,本研究在180例样本中也检出1例(0.6%)两者的混合感染。

本研究中诺如病毒在5岁以下腹泻患儿中的总体检出率为18.3%(33/180),低于JIA等^[11]在2010—2013年的北京地区诺如病毒检出率(社区获得性感染率为25.6%)。但是,诺如病毒最高检出率的年龄段一致,均为1~2岁,并且均是以G II型为主。GAO等^[12]在2014年11月至2015年3月的北京市33起诺如病毒腹泻暴发研究中也发现,所有的感染都是由G II型诺如病毒引起的。但是高志勇等^[13]在2014年4月至2016年3月北京市诺如病毒急性胃肠炎疫情中检测到有15.13%的病例感染了G I型诺如病毒。这一不同可能与季节有关。

另外,本研究中共检测出8例混合感染,其中7例是与诺如病毒的混合感染,5例是与轮状病毒的混合感染。混合感染中均有诺如病毒和(或)轮状病毒的检出这一结果与陈灵霞等^[14]报道的一致,也提示5岁以下儿童对轮状病毒和诺如病毒更加易感,或者两者单独感染后促进了其他相关病毒的感染。本研究中的混合感染率为4.4%,与陈惠芳等^[15]报道的广州地区的混合感染检出率(4.8%)相当,但是低于陈灵霞等^[14]报道的2013—2015年北京怀柔区的混合感染检出率(11.0%),可能与监测人群不一致有关。目前,混合感染引起的临床症状、对应的预防和控制措施以及临床治疗手段等是否与单一感染相同,尚无充分的研究数据支持,是病毒性腹泻中一个亟待解决的问题,在今后的工作中应加强混合感染的监测,为正确处理疫情提供更多的数据支持。

4 结论

本研究通过对朝阳区2017年5岁以下腹泻患儿4种常见腹泻病毒的监测,获得了朝阳区最及时的病毒性腹泻病原谱的动态变化和流行规律,为病毒性腹

泻的预防提供第一手的科学依据。虽然朝阳区对病毒性腹泻的监测一直在常规进行,但是在腹泻病毒监测种类以及监测数据的分析利用方面,仍需进一步研究和探索。

参考文献

- [1] WALKER C, ARYEE M, BOSCHI-PINTO C, et al. Estimating diarrhea mortality among young children in low and middle income countries[J]. *PLoS One*, 2012, 7(1): 29151.
- [2] DUAN Z, LIU N, YANG S, et al. Hospital-Based Surveillance of Rotavirus Diarrhea in the People Republic of China[J]. *J Infect Dis*, 2009, 200(suppl 1): S167-173.
- [3] WANG Y, ZHOU D, 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.
- [4] ZHOU X, WANG Y, GHOSH S, et al. Genomic characterization of G3P[6], G4P[6] and G4P[8] human rotaviruses from Wuhan, China: evidence for interspecies transmission and reassortment events[J]. *Infect Genet Evolut*, 2015, 33(1): 55-71.
- [5] QIAO N, WANG X, LIU L. Temporal evolutionary dynamics of Norovirus G II : 4 variants in China between 2004 and 2015[J]. *PLoS One*, 2016, 11(9): e0163166.
- [6] LIU L, JOHNSON H, COUSENS S, et al. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000[J]. *Lancet*, 2012, 379: 2151-2161.
- [7] DAS J, SALAM R, BHUTTA Z. Global burden of childhood diarrhea and interventions[J]. *Curr Opin Infect Dis*,

2014, 27: 451-458.

- [8] BISHOP R. Discovery of rotavirus: implications for child health[J]. *Gastroenterol Hepatol*, 2009, 24(Suppl 3): S81-85.
- [9] LI L, LIU N, HUMPHRIES E, et al. Aetiology of diarrhoeal disease and evaluation of viral-bacterial coinfection in children under 5 years old in China: a matched case-control study[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2016, 22(4): e9-e16.
- [10] LIU L, QIAN Y, ZHANG Y, et al. Epidemiological aspects of rotavirus and adenovirus in hospitalized children with diarrhea: a 5-year survey in Beijing[J]. *BMC Infect Dis*, 2016, 16(1): 508.
- [11] JIA L, ZHANG Y, LIU L, et al. High prevalence of G II norovirus in hospitalized children with acute diarrhea, in Beijing[J]. *PLoS One*, 2017, 12(6): e0179839.
- [12] GAO Z, LIU B, HUO D, et al. Increased norovirus activity was associated with a novel norovirus G II : 17 variant in Beijing, China during winter 2014–2015[J]. *BMC Infect Dis*, 2015, 15: 574.
- [13] 高志勇, 刘白薇, 侯力予, 等. 诺如病毒急性胃肠炎疫情中患者的感染特征分析[J]. *中华实验和临床病毒学杂志*, 2017, 31(1): 38-41.
- [14] 陈灵霞, 姬莉莉, 孙建飞. 2013–2015 年北京市怀柔区病毒性腹泻病原及流行病学分析[J]. *实用预防医学*, 2016, 23(5): 603-605.
- [15] 陈惠芳, 胡婷婷, 姚月嫫, 等. 广州地区 5 岁以内儿童病毒性腹泻病原及流行病学特点[J]. *中华疾病控制杂志*, 2014, 19(4): 336-339.

(收稿日期: 2018-01-20 修回日期: 2018-04-28)

(上接第 2282 页)

- [5] 陈洋, 李鑫, 王之赫, 等. 罗红霉素联合氨溴索治疗稳定期支气管扩张症 48 例疗效观察[J]. *医学临床研究*, 2015, 32(1): 107-109.
- [6] 章旭灿, 王海珍. 血栓通联合常规治疗对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者的疗效及纤维蛋白原与 D-二聚体的影响[J]. *中国药师*, 2016, 19(7): 1331-1333.
- [7] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013 年修订版)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2013, 36(4): 255-264.
- [8] 许浦生, 崔志新, 陈伟杰. 凝血和纤溶功能检测对判断慢性阻塞性肺疾病患者病情和并发症的价值[J]. *血栓与止血学*, 2015, 21(3): 147-149.
- [9] 李慧丽, 焦凤梅, 田昭涛, 等. 氧驱雾化吸入盐酸氨溴索治疗 COPD 急性加重期患者的临床疗效观察[J]. *湖南师范大学学报(医学版)*, 2016, 13(3): 133-135.
- [10] 杨涛, 徐丽, 王岸, 等. 厄多司坦对稳定期中度慢性阻塞性肺疾病患者气道炎性反应的影响[J]. *蚌埠医学院学报*, 2017, 42(2): 175-178.
- [11] 刘红, 樊茹, 高敏, 等. 连续性康复健康管理对慢性阻塞性肺疾病伴高凝状态患者预后的影响[J]. *血栓与止血学*,

2017, 23(2): 336-338.

- [12] 姚献文, 陈赟. 血栓通注射液联合针灸治疗对脑梗死患者脑血流动力学的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2016, 25(20): 2221-2223.
- [13] 王丹凤, 王兰, 吴晓东. 舒利迭吸入剂联合复方血栓通胶囊对老年稳定期 COPD 患者血栓前状态的影响[J]. *实用老年医学*, 2016, 30(8): 651-653.
- [14] 余霓雯, 王玉婷. 噻托溴铵联合布地奈德福莫特罗对慢性阻塞性肺疾病的疗效及血清 TGF- β 、MMP-9、TIMP-1 水平的影响[J]. *东南国防医药*, 2017, 19(2): 183-185.
- [15] 李雪英, 胡苏萍, 陈国忠, 等. 炎症反应与慢性阻塞性肺疾病相关肺动脉高压及其血液高凝状态的关系[J]. *山东医药*, 2017, 57(1): 71-73.
- [16] 李育娟. 盐酸戊乙奎醚对慢性阻塞性肺疾病患者血清 TNF- α 和 MMP-9 水平影响分析[J]. *解剖学研究*, 2017, 39(1): 35-37.
- [17] 李瑜, 杨浩军. 依达拉奉对 COPD 急性加重患者血清性介质、氧化应激及肺功能的影响[J]. *湖南师范大学学报(医学版)*, 2016, 13(2): 42-45.

(收稿日期: 2018-02-02 修回日期: 2018-04-28)