

轮状病毒感染的研究进展

蔡莎, 朱庆雄

江西省儿童医院感染科, 江西 南昌 330006

关键词: 轮状病毒; 病原学; 流行病学; 腹泻; 诊断

中图分类号: R 725.1 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2019)08-1132-03

轮状病毒(Rotavirus, RV)最早于 1973 年由澳大利亚学者 Bishop 等在急性胃肠炎患儿活检超薄切片中发现,是世界范围婴幼儿腹泻最常见的病原体。据 2008 年统计,在全球范围内有 45.3 万 5 岁以下儿童死于轮状病毒感染引起的腹泻,占 5 岁以下儿童总死亡人数的 5%,其中 90% 以上的死亡发生在发展中国家^[1]。我国作为发展中国家之一,每年轮状病毒感染的发病率高,造成的经济损失非常严重,是影响我国婴幼儿健康的重要的公共卫生问题。本文就轮状病毒感染的病原学及流行病学、发病机制、临床表现、诊断及防治进行介绍。

1 病原学特点

轮状病毒属于呼肠病毒科轮状病毒属,因其完整的病毒颗粒在电子显微镜下呈现出典型的车轮状结构而得名。轮状病毒由 11 个双链 RNA 节段组成,其编码 6 个结构蛋白(包括 VP1~VP4、VP6、VP7)及 6 个非结构蛋白(包括 NSP1~NSP6)组成病毒颗粒。其中 VP1~VP3 为轮状病毒的核心蛋白,VP4 及 VP7 为外壳蛋白,VP6 为内壳蛋白^[2]。根据轮状病毒内壳蛋白 VP6 抗原性的不同,将轮状病毒分为 8 组(A~H)和最近确认的 I 组和 J 组,引起人致病的为 A、B、C 组,其中 A 组轮状病毒主要引起婴幼儿腹泻^[3],B 组主要引起成人腹泻,C 组引起儿童散发腹泻。轮状病毒的外壳结构蛋白 VP4、VP7 具有抗原活性,可刺激机体产生中和抗体,根据 VP7 和 VP4 抗原性不同区分的血清型为 G 型和 P 型,其中 G 型对轮状病毒疫苗的研制很重要,目前已发现 35 种 G 血清型和 50 种 P 血清型;非结构蛋白对病毒复制和毒力非常重要,其中 NSP1 和 NSP2 可破坏肠上皮微绒毛细胞骨架,使黏膜上皮坏死、脱落,肠道屏障功能受损,通透性增高;NSP4 可特异性破坏肠上皮细胞膜和细胞间紧密连接,导致肠上皮细胞完整性受损和通透性改变是引起腹泻的重要因素^[4]。

轮状病毒对外界环境的抵抗力非常强,能够耐热,临床研究发现,该病毒在室温环境下最长能够存活 7 个月,于 50℃ 的环境中仍然能够存活约 1 h,甚至在 -20℃ 的环境下也能够长期存活。此外,轮状病毒不会被胃酸所破坏,在强酸环境下也能够存活,因此传播性较强。

2 流行病学

2.1 传染源、传播途径及易感人群 患者、无症状携带者均

是轮状病毒感染的传染源。轮状病毒感染的传播途径多样。

(1)消化道传播:粪-口途径是最主要的传播途径,轮状病毒在胃肠道大量复制后随粪便排出,人进食被污染的食物、水或接触被污染的玩具或生活物品后,可引起轮状病毒感染^[5]。

(2)呼吸道传播:Dennehy^[6]提出轮状病毒可通过气溶胶的形式传播,且临床也发现许多轮状病毒感染患儿有上呼吸道感染症状^[7]。

(3)母乳传播:轮状病毒可以在乳房的组织细胞中复制。李君等^[8]研究显示,患轮状病毒性肠炎患儿母亲母乳中轮状病毒检出率为 76.06%,而对照组婴幼儿的母乳中轮状病毒检出率仅为 4%,表明母亲携带轮状病毒可能通过乳汁将轮状病毒传染其婴幼儿。

(4)医源性传播:Fischer 等^[9]报道,在美国每年有 25% 的轮状病毒感染住院患者(近 16 000~18 000 例)是由于医院获得性感染所致。

(5)胎盘传播:轮状病毒亦可在子宫颈和卵巢的组织细胞复制,可能通过血-胎盘屏障感染胎儿导致新生儿感染。姚英民等^[10]报道新生儿脐血轮状病毒 IgM 抗体阳性率达 1.5%。

(6)人-动物传播:有研究表示,自然界中轮状病毒在猿猴、羊、兔和人类之间存在复杂的种间传播^[11]。5 岁以内的儿童均为易感人群,以 6 月龄至 2 岁为主。

2.2 潜伏期及传染期 轮状病毒的潜伏期一般为 1~3 d,病后 3~4 d 排毒量最多,传染性最强,传染期因病程长短而不同,一般通常为 3~10 d,少数病程长者可超过 10 d。

2.3 地区、血清型分布和发病季节特点 轮状病毒是世界范围内引起婴幼儿急性腹泻的最主要病原体,其中 82% 发生在低收入国家^[12]。Santos 等^[13]报告显示,G1~G4 血清型占世界所有检出 G 血清型 88% 以上,其中 G1 占 66%,P 血清型以 P8 为主要型别,其次为 P4、P6,G-P 组合的主要毒株为 G1P8、G3P8、G4P8、G2P4,其中 G1P8 在北美、欧洲和澳大利亚占 70% 以上,在南美和亚洲占 30% 左右,在非洲占 23%;我国轮状病毒流行株在 2001 年以前主要的 G 血清型是 G1 型,2001 年以后则以 G3 型为主^[14]。P 基因型以 P8 为主导,P8 中位检出率为 67.7%;我国常见的流行株组合型是 G3P8、G1P8 和 G2P4,以 G3P8 为主;近些年 G9 型检出率增加,主要以 G9P8 和 G9P6 两种形式流行^[15]。轮状病毒感染在大部分国家全年都可以发生,流行高峰一般发生在寒冷的秋冬季,中国轮状病毒腹泻主要流行高峰期为每年 9 月至次年 2 月,南北地区相

差 1~2 个月。

3 致病机制

轮状病毒除可引起腹泻外,还可引起肠外感染及免疫损伤。其机制如下:(1)轮状病毒致腹泻机制。轮状病毒主要存活于小肠上皮细胞中,并在小肠绒毛顶端复制造成细胞变形与坏死,从而导致小肠的吸收面积变小;此外肠上皮细胞分泌的双糖酶数量减少、活性减低,肠道中的二糖无法正常分解,并以短链有机酸的形式存在于肠道中,肠腔的渗透压升高进而引发腹泻^[16];上皮细胞间紧密连接破坏,神经递质如 5-HT 的分泌及血管活性肠肽引起的离子通道转运改变引起分泌性腹泻;NSP 调节细胞内外钠离子、钙离子及氯离子转运及引起细胞通透性改变^[17];水通道蛋白 AQP1、AQP4 及 AQP8 的表达下调也可引起水通过肠上皮流失。(2)轮状病毒致肠外感染的机制。大量轮状病毒由肠黏膜刷状缘向深层迁移,直接进入富含血管的黏膜层,并进一步复制、繁殖,经周围的血管或淋巴液形成病毒血症向全身扩散,从而引发各个脏器病变;轮状病毒在感染相应的靶细胞后,首先必须与相应的受体吸附结合,进而穿入细胞,在其内复制子代病毒,造成靶细胞破坏,引起心、肝、脑、肾、肺等损害。(3)轮状病毒致免疫损伤的机制。轮状病毒可诱导强烈的炎症反应、抗病毒反应及 B (CD19⁺)细胞活化,并且改变外周 T 细胞稳态,导致 CD4⁺/CD8⁺ 比例倒置^[18]。

4 临床表现

临床一般表现在消化系统、循环血液系统、呼吸系统、中枢神经系统和肾脏损害 5 个方面。(1)消化系统:主要表现为腹泻,大便次数多,呈水样或蛋花汤样,每天数次至 10 余次不等,多伴有发热及呕吐,部分伴随脱水以及酸中毒的症状(如精神差、萎靡不振,前囟、眼窝凹陷,口干,泪少,尿少,口唇樱红,呼吸增快等),为自限性疾病,症状可持续 3~7 d,病情严重者可持续十几天。除了胃肠道症状之外,还可引起肝损害或胰腺炎等。有研究证实,轮状病毒是导致胆汁淤积、先天性肝外胆管闭锁动物模型的最佳病原体之一^[19]。但王江等^[20]研究发现,先天性胆道闭锁患儿在行 Kasai 手术时并未找到轮状病毒存在的证据,认为胆道闭锁与轮状病毒感染的相关性尚不明确。(2)循环血液系统:主要表现为心肌酶谱特别是肌酸激酶同工酶(CK-MB)升高,心电图异常,但大多无明显临床症状及心脏扩大体征,且经治疗后恢复正常;此外,轮状病毒还可引起粒细胞减少、弥散性血管内凝血(DIC)、血小板减少等。(3)呼吸系统:轮状病毒可累及鼻、咽、喉、扁桃体及下呼吸道,引起炎症,导致咳嗽、鼻塞、流涕等其他呼吸道症状。(4)中枢神经系统:轮状病毒感染可引起中枢神经系统损害如脑炎、脑膜炎、良性惊厥等,也有报道认为轮状病毒感染与类脊髓灰质炎综合征、格林-巴利综合征、瑞氏综合征有关。(5)肾脏损害:临床上有关肾脏功能受损的报道很少,这可能与肾脏代偿功能非常强大或轮状病毒感染呈自限性有关。

5 诊断

结合流行病学特点、患儿的临床表现及实验室检查结果

可诊断轮状病毒感染。常用的实验室检测手段主要有大便常规及大便轮状病毒抗原检测;大便常规可见少量白细胞及(或)脂肪球,无脓细胞及红细胞;大便轮状病毒抗原的检测:一般采用酶联免疫吸附试验法(ELISA),敏感度高,无需特殊设备。此外还有轮状病毒基因的检测,常用的是逆转录-聚合酶链反应(PT-PCR),可区分轮状病毒不同的血清型,既可用于临床诊断,也可用来作为流行病学调查的监测手段^[21]。

6 治疗

轮状病毒感染无特效药物治疗,主要是对症治疗,包括饮食治疗、液体疗法和药物治疗。(1)饮食治疗:母乳喂养者继续母乳喂养,配方奶喂养者可选择低乳糖或无乳糖配方,大龄儿童,应避免进食高糖、高脂肪的食物,尽可能保证热量供应。(2)液体疗法:包含口服及静脉补液两种途径。口服补液主要适用于预防脱水和治疗轻度、中度脱水;静脉补液适用于不能口服补液者或中重度脱水患儿,补液的量、张力及速度取决于脱水的程度及脱水的性质。(3)药物治疗:①微生态制剂,研究表明,轮状病毒性肠炎患儿粪便双歧杆菌和乳酸杆菌含量低于健康患儿,大肠埃希菌和肠球菌含量无明显变化^[22],因此在选择微生态制剂时应注意其所含菌株的种类和剂量;②蒙脱石散,能吸附并抑制轮状病毒复制,加强肠道黏膜的抵御能力,恢复并维护黏膜屏障的生理功能,对轮状病毒肠炎有较好的疗效^[23];推荐剂量为 <1 岁患儿,3 g/d,分 2 次;>1 岁患儿,3 g/次,3 次/d^[24]。③消旋卡多曲,是一种肠道脑啡肽酶抑制剂,可抑制脑啡肽酶使内源性脑啡肽免受降解,延长内源性脑啡肽的生理活性,激活 δ 阿片受体导致 cAMP 水平下降,从而减少肠道中水分和电解质的过度分泌^[25];其适用于 3 月龄~10 岁患儿,常用剂量为 1.5 mg/kg,3 次/d,餐前服用,疗程 5 d 或用至恢复前;④锌剂,婴幼儿轮状病毒感染会引起锌缺乏^[26],通过补锌,机体血清锌水平提高,肠黏膜再生能力增强,肠道水、电解质的回吸收逐渐恢复正常,有利于患儿症状缓解;另外,体内含锌酶的活性提高,促进核酸和蛋白质合成,直接抑制病毒复制^[27];WHO 推荐 5 岁以下急性或慢性腹泻患儿应口服锌制剂治疗,6 个月以内患儿每日补锌 10 mg,6 个月以上患儿每日补锌 20 mg,连续 10~14 天^[24];⑤抗病毒治疗,无针对轮状病毒的药物,不推荐应用;⑥对有肝功能异常、心肌损害、脑炎等肠外症状者,可给予相对应的护肝、护心、止惊、降颅压等对症处理。

7 预防

预防措施包括改善卫生条件和预防接种,其中预防接种被认为是减少轮状病毒感染最有效的手段。

国际上使用的轮状病毒疫苗主要有两种(Rotarix 和 RotaTeq)^[28],均为减毒活疫苗。Rotarix 是基于轮状病毒 G1P8 株经过数代培养减毒得到的单价人轮状病毒疫苗,其免疫程序为口服 2 次,第 1 剂于 6~12 周龄服用,第 2 剂与前次间隔至少 4 周,应在 16 周龄前完成免疫,不能迟于 24 周龄,Rotarix 对预防严重的轮状病毒性胃肠炎的保护效力达 85%~96%^[29]。RotaTeq 是 5 价牛人重配轮状病毒减毒活疫苗,其免

疫程序为 2、4、6 月龄,共口服 3 剂次,各剂次间隔 4~10 周,首剂不能用于 >12 周龄的婴儿,RotaTeq 对预防轮状病毒性胃肠炎及严重病例的保护效力达 74% 和 98%~100%^[30]。

我国目前使用的轮状病毒疫苗为 LLR 株口服减毒活疫苗,从绵羊体中获得,主要预防 A 群轮状病毒,适用于 2 月龄~3 岁婴幼儿,每年应服 1 次,首剂应在 12 周龄内接种。该疫苗对轮状病毒腹泻的保护效果为 76%^[31]。刘艳等^[32]对我国 6 省份儿童轮状病毒疫苗接种现状分析的研究揭示我国 RV 疫苗首剂接种率为 32.84%,12 周龄内接种率仅为 2.5%,与 WHO 建议的免疫接种程序差异较大,这可能和轮状病毒疫苗尚未纳入国家免疫规划及价格较高有关。

目前,有几种轮状病毒疫苗正在处于临床试验和上市审批阶段,希望新一代轮状病毒疫苗尽早上市,并在国家层面及时制定科学合理的轮状病毒疫苗免疫策略,同时在条件成熟时可按照 WHO 的要求纳入到国家儿童免疫规划。

参考文献

[1] Tate JE, Burton AH, Boschi-Pinto C, et al. 2008 estimate of worldwide rotavirus-associated mortality in children younger than 5 years before the introduction of universal rotavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Infect Dis*, 2012, 12(2):136-141.

[2] 刘洋,林晓晨,李鸿钧,等.轮状病毒 NSP5 结构与功能的研究进展[J]. *生物学杂志*, 2018, 35(5):72-74.

[3] 邹惠锋,邵金城,黄海樱,等.婴幼儿 A 群轮状病毒检测 2662 例结果分析[J]. *广东医学*, 2016, 37(21):193-195.

[4] Lorrot M, Vasseur M. How do the rotavirus NSP4 and bacterial enterotoxins lead differently to diarrhea? [J]. *Virology*, 2007, 4:31.

[5] Santiana M, Ghosh S, Ho BA, et al. Vesicle-cloaked virus clusters are optimal units for inter-organismal viral transmission [J]. *Cell Host Microbe*, 2018, 24(2):208-220.

[6] Dennehy PH. Transmission of rotavirus and other enteric pathogens in the home [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2000, 19(10 Suppl):S103.

[7] Candy DC. Rotavirus infection: a systemic illness? [J]. *PLoS Med*, 2007, 4(4):e117.

[8] 李君,江崇才,孙建兰.婴幼儿轮状病毒肠炎与母乳轮状病毒感染关系的研究[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2006, 14(5):123.

[9] Fischer TK, Bresee JS, Glass RI. Rotavirus vaccines and the prevention of hospital-acquired diarrhea in children [J]. *Vaccine*, 2004, 22(Suppl 1):S49-S54.

[10] 姚英民,赵枫,谢孟坤.人类轮状病毒宫内感染的初步研究[J]. 1999, 34(3):175.

[11] Kumar N, Malik YS, Sharma K, et al. Molecular characterization of unusual bovine rotavirus A strains having high genetic relatedness with human rotavirus: evidence for zoonoanthropotic transmission [J]. *Zoonoses Public Health*, 2018, 65(4):431-442.

[12] Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS, et al. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children [J]. *Emerging Infect Dis*, 2003, 9(5):565-572.

[13] Santos N, Hoshino Y. Global distribution of rotavirus serotypes/genotypes and its implication for the development and implementation of

an effective rotavirus vaccine [J]. *Rev Med Virol*, 2005, 15(1):29-56.

[14] 张丽杰, 方安. 中国婴幼儿轮状病毒腹泻的流行病学和疾病负担研究进展 [J]. *中国计划免疫*, 2007, 13(2):186-191.

[15] 耿启彬, 赖圣杰, 余建兴, 等. 中国 26 省(直辖市、自治区) 2011-2014 年 5 岁以下儿童腹泻病例轮状病毒流行特征分析 [J]. *疾病监测*, 2016, 31(6):463-470.

[16] 潘祖求. 小儿轮状病毒性腹泻发病机制及诊治进展 [J]. *临床合理用药杂志*, 2016, 9(33):173-174, 185.

[17] Ball JM, Tian P, Zeng CQ, et al. Age-dependent diarrhea induced by a rotaviral nonstructural glycoprotein [J]. *Science*, 1996, 272(5258):101-104.

[18] 陈莹. 轮状病毒感染的肠道外损伤发病机制研究进展 [J]. *国际儿科学杂志*, 2016, 43(6):441-445.

[19] Oetzmann von Sochaczewski C, Pintelon I, Brouns I, et al. Experimentally induced biliary atresia by means of rotavirus-infection is directly linked to severe damage of the microvasculature in the extrahepatic bile duct [J]. *Anat Rec (Hoboken)*, 2019, 302(5):818-824.

[20] 王江, 郑珊, 卢丽娟, 等. 轮状病毒感染与胆道闭锁的相关性研究 [J]. *临床小儿外科杂志*, 2015, 14(6):483-487.

[21] De La Cruz Hernández SI, Anaya Molina Y, Gómez Santiago F, et al. Real-time RT-PCR, a necessary tool to support the diagnosis and surveillance of rotavirus in Mexico [J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2018, 90(4):272-276.

[22] 叶萍, 贺锐. 不同月龄轮状病毒性腹泻患儿肠道菌群变化的研究 [J]. *国际检验医学杂志*, 2014, 35(1):44-46.

[23] 郭小兰, 刘密, 贺丰. 蒙脱石散在婴幼儿轮状病毒肠炎治疗中的应用效果 [J]. *实用临床医学*, 2016, 17(8):52-53.

[24] 中华医学会儿科学分会消化学组, 《中华儿科杂志》编辑委员会. 中国儿童急性感染性腹泻病临床实践指南 [J]. 2016, 54(7):483-488.

[25] 吴凤霞. 消旋卡多曲治疗小儿轮状病毒性肠炎的疗效分析 [J]. *心理医生*, 2017, 23(16):60-61.

[26] 李玉梅. 轮状病毒肠炎患儿血锌水平变化及补锌治疗效果 [J]. *临床医药文献电子杂志*, 2018, 5(70):93.

[27] Hambidge KM, Krebs NF. Zinc deficiency: a special challenge [J]. *J Nutr*, 2007, 137(4):1101-1105.

[28] 司璐. 轮状病毒疫苗的研发进展 [J]. *中国生物制品学杂志*, 2018, 31(2):210-214.

[29] O'Ryan M, Linhares AC. Update on Rotarix™: an oral human rotavirus vaccine [J]. *Expert Review of Vaccines*, 2009, 8(12):1627.

[30] Ciarlet M, Schödel F. Development of a rotavirus vaccine: Clinical safety, immunogenicity, and efficacy of the pentavalent rotavirus vaccine, RotaTeq® [J]. *Vaccine*, 2009, 27:G72-G81.

[31] 胡昱, 李倩, 陈思富, 等. 口服轮状病毒减毒活疫苗保护效果研究 Meta 分析 [J]. *中国疫苗和免疫*, 2012, 18(1):61-66.

[32] 刘艳, 岳晨妍, 李燕, 等. 中国六省份儿童 LLR 株轮状病毒口服减毒活疫苗接种现状分析 [J]. *中华预防医学杂志*, 2018, 52(3):282-286.

收稿日期:2019-02-10 修回日期:2019-03-02 编辑:王国品