

2006—2008年广东省病毒性脑炎监测情况分析

陈秋霞, 莫艳玲, 邹丽容, 方苓, 吴德, 李晖, 黄平, 柯昌文

【摘要】 目的 了解广东省病毒性脑炎的病原学特征和流行病学特点。方法 分别选择位于广东省中部、西部和东部的各 1家三甲医院为监测点, 以临床诊断为病毒性脑炎的病例为监测对象, 于 2006年 9月至 2008年 9月收集有关病例信息, 并采集病例的血清和脑脊液, 分别采用 ELISA和 RT-PCR(或 PCR)的方法进行病原学检测, ELISA法检测单纯疱疹病毒(HSV)、乙脑病毒(JEV)、腺病毒(ADV)、埃可病毒(ECOH)、柯萨奇病毒(COX)、巨细胞病毒(CMV) IgM抗体; RT-PCR(或 PCR)法检测黄病毒(包括乙脑病毒和西尼罗病毒 WNV)、肠道病毒(包括埃可病毒和柯萨奇病毒)、单纯疱疹病毒 I和 II型、腺病毒、巨细胞病毒和 Colti病毒的病毒核酸。同时收集同期广东省报告乙脑病例资料进行比较分析。结果 2006年 9月至 2008年 9月 3家监测医院共收治病毒性脑炎病例 195例, 男女性别比为 1.6:1(120/75), 各年龄段均有发病, 但以 10岁及以下儿童为多, 占 26.67%; 同期广东省共报告乙脑发病例数 296例, 其中以 10岁及以下和 11~14岁儿童为主, 分别占 70.27%、26.01%。对 3家监测医院收集的 152例病毒性脑炎病例的血清进行病毒 IgM抗体检测, 共有 47例病毒 IgM抗体阳性, 阳性率为 30.92%。其中腺病毒 IgM抗体阳性的最多, 共有 20例, 占血清阳性病例数的 42.55%, 其次是单纯疱疹病毒 IgM抗体阳性 15例, 占 31.91%, 乙脑病毒、巨细胞病毒、埃可病毒、柯萨奇病毒 IgM抗体检测阳性数分别为 5、3、3、1例; 检测 109例脑脊液, 均未检测到病毒核酸; 75.90%的监测病例未能检测出病毒抗体或病毒核酸。结论 乙脑病例主要以 1~14岁儿童为主, 而其他病毒性脑炎在各年龄段组均有发病; 除乙脑外, 腺病毒、单纯疱疹病毒是广东省病毒性脑炎常见的病原体。应建立快速敏感的检测方法以进一步明确病毒性脑炎的病原学特征。

【关键词】 脑炎, 病毒性; 流行病学

中图分类号: R512.3 文献标识码: A 文章编号: 1671-5039(2009)03-0009-04

Analysis of the surveillance on the viral encephalitis in Guangdong Province, 2006—2008 CHEN Qiu-xia, MO Yan-ling, ZOU Li-rong, et al. Center for Disease Control and Prevention of Guangdong Province, Guangzhou 510300, China

【Abstract】 Objective To find out the characteristics of the pathogens and epidemiology of the viral encephalitis. Methods Three hospitals located in the central, west and east of Guangdong Province were selected as the sentinels to survey the viral encephalitis. The sera, cerebrospinal fluid (CSF) and the related data were collected from the patients diagnosed as the viral encephalitis clinically from September 2006 to September 2008. The samples were detected by ELISA for the antibody against herpes simplex virus (HSV), Japanese encephalitis virus (JEV), adenovirus (ADV), echovirus (ECOH), coxsackievirus (COX) and cytomegalovirus (CMV). RT-PCR (or PCR) were used to detect the nucleic acid of the flavivirus, enteroviruses, HSV type I and type II, ADV, CMV and colti virus. The data of the reported cases of JEV in Guangdong at the same time were also collected to analyzed. Results A total of 195 cases of viral encephalitis were surveyed in the three hospitals. The ratio between male and female was 1.6:1 (120/75).

基金项目: 广东省 WHO 新发传染病监测、研究与培训合作中心项目“新发传染病病原学监测”(070201AW.01)

广东省医学科学技术研究基金项目“病毒性脑炎的实验室快速检测研究”(2006A064)

作者单位: 广东省疾病预防控制中心, 广东 广州 510300

作者简介: 陈秋霞(1968-), 女, 硕士, 副主任医师, 主要从事病毒学实验研究

The viral encephalitis could be found in all age groups. But the proportion of the age below 10 years was the highest, accounting for 26.67%. At the same time, 296 cases of Japanese encephalitis were reported in the whole province. The main age groups were below 10 and 11-14 years, accounting for 70.27% and 26.01%, respectively. Specific IgM antibody was detected in the 152 patients and 47 (30.92%) were positive. Among them, the antibody to adenovirus was the highest, followed by HSV. The RT-PCR or PCR were all negative in the 109 CSF samples. There were still 75.90% of cases of viral encephalitis remained unknown. Conclusion: Japanese encephalitis mainly occurred in children at 1-14 years old. While the other viral encephalitis could be found in all age groups. But the proportion of age below 10 years was the most. Besides JEV, ADV and HSV may be the common pathogens detected in viral encephalitis patients in Guangdong. It is important to develop the rapid and sensitive detection methods to make clear the characteristics of the pathogens of the viral encephalitis.

【Key words】 Encephalitis viral; Epidemiology

近年来随着乙脑疫苗的广泛使用,广东省除1995年和2003年乙型脑炎发病出现2次小高峰外,乙脑的报告发病率均较低^[1]。而由其他病原体引起的病毒性脑炎时有发生,为弄清这些病毒性脑炎的病原学特征,了解其流行病学特点,在WHO合作中心项目支持下,我们于2006年9月至2008年9月分别与广州、湛江和汕头的各1家三甲医院合作,开展了病毒性脑炎病原学的实验室监测和检测工作,以了解广东省除乙脑以外其他病毒性脑炎的情况,为疾病的预防与控制提供依据。现将初步结果报告如下。

1 材料和方法

1.1 监测病例

2006年9月至2008年9月,分别选择位于广东省中、西和东部的广州、湛江和汕头的各1家三甲医院为监测点,以医院神经内科和儿科临床诊断为病毒性脑炎的住院患者为监测对象。

1.2 样本采集与运输

各监测医院采集病毒性脑炎患者血清包括急性期血清和/或恢复期血清以及脑脊液,当地CDC将采集的样本小管分装,冷冻保存,并填写采样信息表。在冷藏条件下每周一次从当地运送至广东省CDC实验室进行检测。

1.3 样本检测

1.3.1 ELISA检测 所有血清样本均进行病毒IgM抗体检测,包括单纯疱疹病毒(HSV)、乙脑病毒(JEV)、腺病毒(ADV)、埃可病毒(ECHO)、柯萨奇病毒(COX)、巨细胞病毒(CMV)。其中HSV-IgM和CMV-IgM检测采用爱尔兰Trinity公司试剂盒(间接法),JEV-IgM检测采用上海中正慧东公司试剂盒(捕捉法),ADV-IgM采用德国DRG公司试剂盒(间接法),ECHO-IgM和COX-IgM检测采

用德国赛润公司试剂盒(间接法)。

1.3.2 PCR或RT-PCR检测 对急性期(10d内)的脑脊液进行病毒核酸检测,包括单纯疱疹病毒(HSV)和I型、黄病毒(包括乙脑病毒JEV和西尼罗病毒WNV)、腺病毒(ADV)、肠道病毒(埃可病毒ECHO和柯萨奇病毒COX)、巨细胞病毒(CMV)和Colt病毒。病毒核酸采用QIAGEN公司QIAamp MiniElute Virus Spin Kit进行提取,所有操作按试剂盒说明进行;PCR或RT-PCR试剂采用TAKARA的Premix试剂和或One-Step RT-PCR试剂。除单纯疱疹病毒I型、巨细胞病毒和Colt病毒外,对其他病毒的PCR或RT-PCR(或Real-time PCR)检测方法均采用本实验室保存的病毒分离株进行了验证实验^[2]。

1.4 病例相关资料

收集监测医院病例的性别、年龄、发病时间、采样时间以及相关临床症状的资料,同时收集同期广东省报告乙脑病例资料进行比较分析。

2 结果

2.1 病毒性脑炎病例的年龄和性别分布

2006年9月至2008年9月3家监测医院共收治病毒性脑炎病例195例,而同期广东省共报告乙脑病例296例。在195例病毒性脑炎病例中,男性

表1 广东省2006-2008年病毒性脑炎病例年龄分布

年龄组(岁)	乙型脑炎		其他病毒性脑炎	
	病例数	构成比(%)	病例数	构成比(%)
≤10	208	70.27	52	26.67
11~	77	26.01	24	12.31
15~	10	3.38	36	18.46
26~	1	0.34	42	21.54
46~75	0	0	37	18.97
不详	0	0	4	2.05
合计	296	100.00	195	100.00

120例,女性 75例,男女性别比为 1.6 : 1。对发病年龄进行分析显示,乙脑病例主要以 1~14岁儿童为主,而其他病毒性脑炎在各年龄段均有发生,最小仅 2月龄,最大的 75岁,但也以 10岁及以下儿童多发,青壮年发病也占相当比例(表 1)。

2.2 病毒性脑炎发病时间分布

表 2 广东省 2006—2008年 195例病毒性脑炎病例时间分布

项目	月份												合计
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
病例数(例)	12	20	21	17	15	15	13	21	11	25	18	7	195
构成比(%)	06.15	10.26	10.77	08.72	07.69	07.69	06.67	10.77	05.64	12.82	09.23	3.59	100.00

2.3 病毒性脑炎病原检测结果

在 3家监测医院收集的 195例病毒性脑炎病例中既有血清又有脑脊液样本的病例为 133例,仅有血清的为 19例,仅有脑脊液的为 43例,其中发病 10d以内的脑脊液 109例。在 152例血清样本中共有 47例血清 IgM抗体阳性,阳性数占检测病例的 30.92%。其中腺病毒 IgM抗体阳性的最多,共有 20例,占血清阳性病例总数的 42.55%,其次是单纯疱疹病毒 IgM抗体阳性 15例,占 31.91%,乙脑病毒 IgM抗体阳性的 5例,占 10.64%,巨细胞病毒和埃可病毒 IgM抗体阳性的各 3例,占 6.38%,柯萨奇病毒 IgM抗体阳性的 1例,占 2.13%(表 3)。另外从表 3可以看出,≤10岁年龄组其血清检测阳性率明显高于其他年龄组。对发病 10d以内的 109份脑脊液样本进行单纯疱疹病毒(HSV) I型和 II型、黄病毒、腺病毒(ADV)、肠道病毒(Pan-EV)、巨细胞病毒(CMV)和 Colt病毒的核酸检测,包括 PCR和 RT-PCR(或 Real-time PCR),结果未检测到病毒核酸。

表 3 不同年龄病毒性脑炎病原体 IgM抗体阳性情况

年龄组(岁)	检测血清数(例)	病原体 IgM抗体检测阳性数(例)							阳性率(%)
		JEV	HSV	ECHO	COX	CMV	ADV	合计	
≤10	35	5	3	0	0	2	11	21	60.00
11~	18	0	0	0	0	0	2	2	11.11
16~	32	0	2	3	0	1	3	9	28.12
26~	38	0	6	0	0	0	2	8	21.05
46~74	25	0	4	0	1	0	2	7	28.00
不详	4	0	0	0	0	0	0	0	0
合计	152	5	15	3	1	3	20	47	30.92

2.4 未能明确病原的病例特征

有 75.90%的病例未能检测出病毒抗体或病毒核酸,在未能明确病原的病毒性脑炎病例中年龄构

成没有明显差别(表 4)。广东省乙脑发病具有明显的季节性,主要集中在 5—7月份,以 6月份为高峰^[1]。而对 195例病毒性脑炎病例的发病时间进行分析,结果显示除乙脑外的其他病毒性脑炎全年均有发病,各月份没有明显差异(表 2)。

成没有明显差别(表 4)。

表 4 未能明确病原的病毒性脑炎病例年龄分布

年龄组(岁)	病例数(例)	未能明确病原的病例*	
		例数	构成比(%)
≤10	52	31	20.95
11~	24	22	14.87
16~	36	27	18.24
26~	42	34	22.97
46~74	37	30	20.27
不详	4	4	2.70
合计	195	148	100.00

*指血清和脑脊液中均未检测出病毒抗体和核酸的病例

3 讨论

病毒性脑炎是指由多种病毒引起的一组以精神和意识障碍为突出表现的的中枢神经系统感染性疾病,由于病变部位和受累程度不同,临床表现多种多样,轻重不一,预后悬殊,是严重危害人们健康尤其是少年儿童健康的常见病^[3]。在广东省,乙型脑炎病毒是造成病毒性脑炎流行的主要病原体,其发病率监测和流行病学资料系统完整^[1]。但由其他病原体所引起的病毒性脑炎,过去由于受病原学检测手段的限制,其病原学的研究资料相当匮乏,流行病学资料也很不完整和规范。从本次监测的结果看,在监测的 195例病毒性脑炎病例中男女性别比为 1.6 : 1,虽然病毒性脑炎在各年龄段均有发生,但以 10岁及以下儿童多发,这表明除乙脑病毒外,其他病原体所致的病毒性脑炎也严重地危害着儿童健康。

据文献报道,单纯疱疹病毒、柯萨奇病毒、埃可病毒、腮腺炎病毒、巨细胞病毒等是引起病毒性脑炎的重要病原体,但在不同地区,各病原体所占比例有所不同^[4-9]。国外如英国对 1989—1998年的病毒性脑炎病例进行分析显示,引起病毒性脑炎病例的病原体中以 HSV最多,其次是带状疱疹病毒

(VZV)^[4]。国内如北京地区儿童病原体抗体阳性率最高的为肠道病毒,其次依次为腮腺炎病毒和单纯疱疹病毒^[5]。在本监测研究中,病毒性脑炎患者中以腺病毒 IgM抗体阳性率最高,其次是单纯疱疹病毒,这与别的地区有所不同。除此之外,值得关注的是 15~25和 26~45 岁年龄组的青壮年,在病毒性脑炎病例中占了相当的比例,分别达到 18.46%和 21.54%,但病毒抗体检测阳性率却相当低,这是否与我们所检测的病原体覆盖种类或数量有限有关,有待进一步明确。另外与乙脑发病具有明显的季节性不同,其他病毒性脑炎的发病无明显的季节特征,全年均有发病,各月份没有明显差异。

近年来在国内一些地区不断有新病原体引起病毒性脑炎的报道,如 Borna 病毒、Colt 病毒等所致病毒性脑炎^[10-12]。国外如马来西亚和新加坡暴发的由尼帕病毒引起的病毒性脑炎、美国出现的西尼罗病毒脑炎和日本、台湾以及近年我国内地一些地区包括广东省在内的由肠道病毒 71 引起的急性中枢神经系统感染等也见于报道^[13-18]。在广东省,是否有新病原体引起的病毒性脑炎,引起青壮年病毒性脑炎的病原体是否与儿童的有所不同,值得研究。

另外值得注意的是,在本监测研究中对多种病毒的核酸检测均为阴性。考虑部分可能受样本采样时间的影响,因为多数病毒的病毒血症时间较短^[19],病人入院时已经不是病程早期,对核酸检测容易造成假阴性。另外目前所检测的病原体种类有限,样本采集、运输和保存条件、PCR或 RT-PCR方法的敏感性等等许多环节可能也都影响着检测结果。在 195例病例中有 75.90%的病例未能明确病原,高于有关文献 60%左右的报道^[4,9]。因此如何建立快速敏感的检测方法,有针对性地扩大检测病原体的范围,这是进一步开展病毒性脑炎监测亟待解决的问题,也是摆在我们面前的挑战。

(特别感谢湛江市疾病预防控制中心陈嘉琳和汕头市疾病预防控制中心林洁敏在工作中给予的大力支持和帮助!)

参考文献:

- [1] 张吉凯, 赵占杰, 邵晓萍, 等. 广东省乙型脑炎流行特征及其防制策略[J]. 中国人兽共患病学报, 2008, 24(10): 985-987.
- [2] 陈秋霞, 吴德, 李晖, 等. 应用 TaqMan 荧光定量 RT-PCR

- 快速检测肠道病毒的研究[J]. 中国病原生物学杂志, 2008, 3(11): 807-809.
- [3] 梁国栋. 加强我国病毒性脑炎的监测与研究[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2006, 20(3): 201-202.
- [4] DAVISON K L, CROWCROFT N S, RAMSAY ME, et al. Viral encephalitis in England 1989-1998: what do we miss? [J]. Emerg Infect Dis, 2003, 9: 234-240.
- [5] 刘春艳, 申昆玲, 梁国栋, 等. 2002-2005年北京儿童医院住院患儿病毒性脑炎流行病学分析[J]. 中国实用儿科杂志, 2007, 22(7): 498-501.
- [6] 蔡虹, 王立文, 朱彦丽, 等. 儿童病毒性脑炎 62例临床及病毒病原学分析[J]. 中国实用儿科杂志, 2004, 19(7): 415-416.
- [7] 李秀珠, 胡家瑜, 陈丽勤. 上海市 2002年病毒性脑炎病因病毒的分离和鉴定[J]. 中国计划免疫, 2003, 9(4): 211-212.
- [8] 赵宇红, 申昆玲. 儿童病毒性脑炎病原学分析[J]. 实用儿科临床杂志, 2003, 18(10): 820-821.
- [9] 李艳萍, 李荣成, 黄文波, 等. 广西病毒性脑炎流行病学和血清学检测结果分析[J]. 广西预防医学, 2003, 9(2): 90-92.
- [10] 晏翠芳, 梁惠慈, 祝惠华. 7例 Colt 病毒性脑炎的临床分析[J]. 医学信息, 2006, 19(9): 1651-1653.
- [11] 陶三菊, 徐普庭, 陈伯权, 等. 一种引起脑炎、无名热的新病毒—Colt 病毒的发现[J]. 医学研究杂志, 2006, 35(2): 32-33.
- [12] 郭振元, 徐平, 姚能云, 等. 病毒性脑炎患者血液和脑脊液博尔纳病毒 P24 核苷酸片段的检测[J]. 中国人兽共患病学报, 2008, 24(3): 193-197.
- [13] CHUA K B. Nipah virus outbreak in Malaysia [J]. J Clin Virol, 2003, 26(3): 265-275.
- [14] CHUA K B, GOH K J, WONG K T, et al. Fatal encephalitis due to Nipah virus among pig farmers in Malaysia [J]. Lancet, 1999, 345(9186): 1257-1259.
- [15] NEDRYM MAHON C R. West Nile virus: an emerging virus in North America [J]. Clin Lab Sci, 2003, 16(1): 43-49.
- [16] HUANG C C. Neurologic complications in children with enterovirus 71 infection [J]. New Engl J Med, 1999, 341(3): 936-942.
- [17] SHMZU H. Enterovirus 71 from fatal and non-fatal cases of hand and foot-mouth disease epidemics in Malaysia, Japan and Taiwan in 1997-1998 [J]. Jpn J Infect Dis, 1999, 62: 12-15.
- [18] 朱影, 刘晓琳, 郭玉淮, 等. 重型手足口病引发脑损害的临床分析[J]. 安徽医学, 2008, 29(4): 357-358.
- [19] 黄贞祥. 医学病毒学基础及实验技术[M]. 北京: 科学出版社, 1990: 587-807.

(收稿日期: 2009-01-30)

(本文编辑: 袁华晖)