

doi: 10.7629/yxdwzfz201706016

• 论 著 •

## 天津市 2015 年病毒性脑炎哨点监测分析

骆晓艳, 吕莉琨, 黄海涛, 谭昭麟, 丁亚兴, 李力, 高志刚

天津市疾病预防控制中心, 天津 300011

**摘要:** 目的 通过对病毒性脑炎的症状进行监测, 及时发现疫情, 了解天津市病毒性脑炎的主要病原及流行特征。方法 哨点医院对 2015 年就诊的病毒性脑炎病例开展流行病学调查, 采集血液和/或脑脊液标本运送至天津市疾病预防控制中心, 采用 RT-PCR 和 ELISA 方法进行病原学检测, 检测种类为肠道病毒(EV 71、Cox A16、其他肠道病毒)、腮腺炎病毒(Mumps)、乙脑病毒(JEV)、单纯疱疹病毒(HSV I+II)、巨细胞病毒(CMV)。结果 2015 年共监测 119 例病毒性脑炎病例, 男女性别比为 1.83:1, 各年龄组均有发病, 以 10 岁以下儿童发病最多(42.02%); 职业分布以学生病例为主, 占 30.25%。全年均有发病, 6~10 月发病占全年的 71.43%。119 例病例中有 44 例病原检测阳性, 以肠道病毒阳性率最高, 为 52.27% (23/44); 其次是单纯疱疹病毒(27.27%, 12/44)和腮腺炎病毒(15.91%, 7/44)。发热、头痛、呕吐为病毒性脑炎的主要症状, 病原阳性和未检出病原的病毒性脑炎发热、头痛、恶心、呕吐、嗜睡、意识障碍等症状的比例差异无统计学意义。结论 天津市病毒性脑炎主要发生在 10 岁以下儿童, 肠道病毒是主要的病原体, 其次是单纯疱疹病毒和腮腺炎病毒。在加强病毒性脑炎监测的同时, 应建立快速敏感的检测方法以进一步阐明其病原学特征。

**关键词:** 病毒性脑炎; 病原; 监测

中图分类号: R512.3 文献标识码: A 文章编号: 1003-6245(2017)06-0642-04

## Analysis of the surveillance on viral encephalitis in Tianjin 2015

LUO Xiaoyan, LV Likun, HUANG Haitao, TAN Zhaolin, DING Yaxing, LI Li, GAO Zhigang

Tianjin Center for Disease Control and Prevention, Tianjin 300011, China

**Abstract:** **Objective** Through the surveillance on viral encephalitis, we find Japanese encephalitis outbreak timely and understand the pathogenic spectrum and popular characteristics of viral encephalitis in Tianjin. **Methods** Five hospitals were selected as sentinels to survey viral encephalitis and collected blood and/or cerebrospinal fluid specimens, transported to the Tianjin center for disease control and prevention, the samples were detected by RT-PCR and ELISA. Types of detection for enterovirus (EV 71, Cox A16, Cox A6, Cox A10), *Mumps virus* (Mumps), *Japanese encephalitis virus* (JEV), *herpes simplex virus* (HSV I+II), *cytomegalovirus* (CMV). **Results** A total of 119 cases of viral encephalitis were surveyed in hospitals in 2015, the ratio between male and female was 1.83:1, the viral encephalitis could be found in all age groups, but the proportion of the age below 10 years was the highest, accounting for 42.02%. Students were happened most cases (30.25%). Throughout the year all have come on, the cases happened between 6~10 months was the highest (71.43%). 44 cases (36.97%) were positive. With the enterovirus positive rate up to 52.27% (23/44), followed by *herpes simplex virus* (27.27%, 12/44) and the *mumps virus* (15.91%, 7/44). Fever, headache, vomiting, as the main symptoms of viral encephalitis, in pathogen positive and did not check out the pathogen of viral encephalitis, fever, headache, nausea, vomiting, lethargy and other symptoms, disturbance of consciousness, the proportion were no statistical discrepancy. **Conclusion** Viral encephalitis cases happened mainly in children under the age of 10, enterovirus was a major pathogen on viral encephalitis in Tianjin, second *herpes simplex virus* and the *mumps virus* alone. While strengthening monitoring viral encephalitis, we should establish a rapid sensitive detection method in order to further clarify the etiology of viral encephalitis.

**Key words:** Viral encephalitis; Pathogens; Surveillance

随着流行性乙型脑炎(简称乙脑)疫苗的广泛使用,天津市乙脑发病率下降明显,但 2013 年该市确

诊了 18 例乙脑病例,是 1995 年以来疫情最多的一年。就诊初期均以病毒性脑炎为诊断结论,从而造成乙脑疫情发现滞后。为了能够及时发现乙脑疫情,弄清天津市监测地区病毒性脑炎的病原特征,了解其流行病学特点,2015 年全市设立监测点开展了病毒性脑炎监测工作,现将监测结果报告如下。

基金项目:“十二五”国家科技重大专项(2012ZX10004209)

作者简介:骆晓艳(1981-),女,主管医师,主要从事免疫规划和传染病控制工作

通讯作者:骆晓艳, E-mail: luoxiaoyan1999@126.com

## 1 材料与方 法

### 1.1 病例及标本

1.1.1 监测病例定义 急性起病,具有脑炎或脑膜炎症状或体征的病例,同时脑脊液检测外观清亮,白细胞可轻度增高,多在 $(100 \sim 400) \times 10^6/L$ ,蛋白轻度增高,糖与氯化物正常;或临床医生怀疑为病毒性脑炎的病例均为监测病例。

1.1.2 监测地区 既往乙脑高发的天津市静海区和宝坻区各一家医院、既往发病较少的宁河区一家医院、市区综合的脑系科为主的一家医院和天津市儿童医院作为监测点。天津市儿童医院的监测科室为神经内科,其他4家医院分别为传染病科、感染科、神经内科、儿科。

1.1.3 调查及标本采集 对2015年监测的病例进行个案流行病学调查,主要包括性别、年龄、职业、户籍、发病时间、临床表现、实验室检测结果及病例转归等。同时采集急性期血标本和/或脑脊液标本。

### 1.2 实验室检测

1.2.1 样本送检及检测种类 区县级疾病预防控制中心将采集/收集的急性期血标本和脑脊液标本在冷藏条件下送往市疾病预防控制中心实验室。全部血清和脑脊液进行病毒的特异性核酸检测(RT-PCR)和/或抗体检测[酶联免疫吸附试验(ELISA)]。检测的病毒种类为肠道病毒 Enterovirus (EV 71、Cox A16、其他肠道病毒)、腮腺炎病毒(Mumps)、乙型脑炎病毒(JEV)、单纯疱疹病毒(HSV I + II)、巨细胞病毒(CMV)。

1.2.2 病毒核酸提取 使用RNA病毒核酸提取试剂盒(上海之江),按照说明书程序从200  $\mu$ l血清/脑脊液样本中提取50  $\mu$ l病毒RNA,  $-80^\circ\text{C}$ 保存。

1.2.3 实时荧光RT-PCR检测 分别采用肠道病毒Cox A16型/EV 71型/肠道病毒通用型核酸三重实时荧光PCR检测试剂盒(江苏硕世)、巨细胞病毒(CMV)核酸定量测定试剂盒(荧光PCR法,上海之江)、单纯疱疹病毒(HSV I + II)核酸测定试剂盒(荧光PCR法,上海之江)、乙脑病毒(JEV)核酸测定试剂盒(荧光PCR法,深圳生科源)和流行性腮腺炎病毒(MUV)核酸测定试剂盒(荧光PCR法,深圳生科源)对样本RNA进行检测。反应体系、PCR程序和荧光检测通道设置均按说明书进行。使用美国ABI公司7500 fast Real-Time PCR System进行扩增,扩增曲线为典型S型且Ct值 $\leq 35.0$ 判断为阳性标本,Ct值 $> 40.0$ 判断为阴性标本,Ct值 $> 35.0$ 且 $\leq 40.0$ 时重复实验一次。

1.2.4 样本IgM抗体检测 采用ELISA对核酸检测阴性样本进行IgM抗体检测,检测项目为:Cox A16(柯萨奇病毒A16型IgM抗体检测试剂盒,北京万泰)、EV 71(肠道病毒71型IgM抗体检测试剂盒,北京万泰)、CMV(巨细胞病毒IgM抗体检测试剂盒,珠海海泰)、HSV(I型和II型单纯疱疹病毒IgM抗体检测试剂盒,珠海海泰)、JEV(乙脑病毒IgM抗体检测试剂盒,上海贝西)和MUV(MUPS VIRUS/PAROTITIS/OREILLONS IgM,德国virion \ serion)。使用Sunrise酶标仪(天美)进行吸光度测定,检测波长设置和阳性判断标准均以说明书为准。

1.3 统计分析 将全部个案流行病学调查表、实验室检测结果等输入Excel表建立数据库并进行统计分析。使用SPSS 19.0进行 $\chi^2$ 检验。

## 2 结 果

2.1 病毒性脑炎的人群分布 2015年监测病毒性脑炎病例119例,男性77例、女性42例,男女比例为1.83:1。119例病例中年龄最小10月龄、最大66岁,以10岁以下发病居多(50例),发病率为4.43/10万,占42.02%;其次是20~29岁组24例,发病率为0.71/10万,占20.17%;10~19岁组19例,发病率为1.59/10万,占15.97%;50~岁组15例,发病率为0.33/10万,占12.61%;40~49岁组9例,发病率为0.36/10万,占7.56%;30~39岁组2例,发病率为0.08/10万,占1.68%。

职业分布以学生为主,占30.25%;其次是农民,占24.37%;再次是散居儿童,占15.13%;第四是托幼儿童,占11.76%;工人、民工、教师、商业服务、家务待业等职业也有病例散在分布。

2.2 病毒性脑炎时间分布 病毒性脑炎全年均有发病,2月发病数最少(1例,0.84%)、8月发病数最多(24例,20.17%)。6~10月发病数占全年的71.43%。

2.3 病毒性脑炎的实验室检测 119例病毒性脑炎病例中113例采集了血标本,采集率达94.96%;98例采集了脑脊液标本,采集率82.35%。实验室检测PCR或IgM阳性的病例数为44例,检出率为36.97%。

在44例病原检测阳性的病例中,肠道病毒阳性23例(EV 71阳性3例,Cox A16阳性3例,其他未分型肠道病毒17例),占52.27%;单纯疱疹病毒阳性12例,占27.27%;腮腺炎病毒阳性7例,占15.91%;巨细胞病毒阳性2例,占4.55%;未检测到乙脑病毒(见表1)。

表1 2015年病毒性脑炎症状监测的病原分布情况

标本检测类型	单纯疱疹病毒	巨细胞病毒	腮腺炎病毒	肠道病毒			合计
				EV 71	Cox A16	其他肠道病毒	
脑脊液 PCR	2	0	0	1	1	14	18
血标本 PCR	0	1	0	2	1	3	7
血标本 IgM	10	1	7	0	1	0	19
合计	12	2	7	3	3	17	44

44份阳性标本中，脑脊液PCR阳性18份，占40.91%；血标本IgM阳性19份，占43.18%；血标本PCR检测阳性7份。其中腮腺炎病毒未检出核酸阳性。

从病原检出阳性率看，20~29岁组检出率最高，为58.33% (14/24)；其次是50~岁组，为40.00%

(6/15)；0~9岁组检出率38.00% (19/50)；10~19岁组检出率21.05% (4/19)；40~49岁组检出率11.11% (1/9)；30~39岁组2例病例未检出阳性，差异有统计学意义( $\chi^2 = 10.517, P = 0.033$ )。

2.4 病毒性脑炎的主要临床表现 119例病毒性脑炎病例中89.82%有发热的症状，73.95%有头痛的症状，47.90%有恶心的症状，63.03%有呕吐的症状，9.24%有嗜睡症状，15.79%出现意识障碍，26.05%有抽搐的症状，2.52%出现肌张力增强，21.01%有脑膜炎刺激征症状。检出阳性病原的病毒性脑炎和未检出病原的病毒性脑炎病例出现发热、头痛、恶心、呕吐、嗜睡、意识障碍及肌张力增强的症状差异均无统计学意义，抽搐和脑膜炎刺激征差异有统计学意义(见表2)。

表2 病毒性脑炎的临床表现

临床表现	病毒性脑炎总病例数		检出阳性病原的病毒性脑炎病例数		未检出病原的病毒性脑炎病例数		$\chi^2$ 值	P 值
	有	构成比/%	有	构成比/%	有	构成比/%		
发热	107	89.92	41	93.18	66	88.00	0.821	0.365
头痛	88	73.95	36	81.82	52	69.33	2.244	0.134
恶心	57	47.90	20	45.45	37	49.33	0.167	0.683
呕吐	75	63.03	28	63.64	47	62.67	0.011	0.916
嗜睡	11	9.24	4	9.09	7	9.33	0.002	0.965
意识障碍	19	15.97	5	11.36	14	18.67	1.102	0.294
抽搐	31	26.05	5	11.36	26	34.67	7.817	0.005
肌张力增强	3	2.52	0	0.00	3	4.00	1.806	0.179
脑膜炎刺激征	25	21.01	5	11.36	20	26.67	3.413	0.048

### 3 讨论

病毒性脑炎是指由病毒引起的一组以精神和意识障碍为突出表现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<sup>[1]</sup>。目前国内外报道130多种病毒可引起脑炎病变<sup>[2]</sup>，其中乙脑病毒是病毒性脑炎的主要病原体，其监测体系比较完整，过去由于受病原学检测手段的限制，其他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<sup>[3]</sup>。本次开展病毒性脑炎监测对于提高乙型脑炎发现的及时性、掌握天津市病毒性脑炎的主要病原，病毒性脑炎的防控和临床诊断有着极其重要的指导价值<sup>[4]</sup>。

本次监测发现119例病毒性脑炎病例中男女发病比例为1.83:1，可能与男性暴露机会较多有关。各年龄组均有病例报告，但以10岁以下儿童发病率最高，与陈秋

霞等<sup>[5]</sup>调查一致，病毒性脑炎严重危害着儿童健康。职业分布以学生发病为主，与徐永红<sup>[5]</sup>等报道一致；时间分布上，病毒性脑炎全年均可发病，主要集中在6~10月，表明夏秋季是病毒性脑炎的流行季节<sup>[4,6]</sup>。

对119例病例标本进行实验室检测，仅有44例病原阳性，阳性率36.97%，低于贵州省德江县(45.52%)<sup>[7]</sup>、北京地区(38.50%)<sup>[8]</sup>的检测结果。天津市和全国一样，存在大量不能明确诊断的病毒性脑炎，需要建立针对更多病毒快速敏感的检测方法为诊断和治疗提供病原学证据。

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<sup>[9-13]</sup>。广东省的调查<sup>[3]</sup>以腺病毒阳性率最高，其次是单纯疱疹病毒；陕西省2015年监测报告<sup>[14]</sup>乙脑病例占39.40%，腮腺炎病毒性脑炎占22.86%，而

(下转 647 页)

吸道感染的最常见病原体,是人类病毒中血清型最多的病毒,越来越多的研究发现其也能引起肺炎等重症病例<sup>[6]</sup>。二者主要通过空气飞沫和密切接触传播。据报道, HAdV 交叉感染发生率达 60%~85%, 接触时间短者 20 min 即可传染致病<sup>[7]</sup>, 在学校、幼托机构、部队和医院易暴发, 国内有多起报道<sup>[8-9]</sup>。房县的 HAdV 疫情波及全校 6 个班级, 致 28 人发病, 罹患率 26.42%, 表明 HAdV 的传播力相当强。2003 年美国 2008 年意大利发生过两次 HRV 暴发, 截至 2011 年中国尚未有这方面的报道<sup>[10]</sup>。郟西县的 HRV 疫情仅波及 2 个班级, 致 12 人发病, 罹患率仅 3.00%, 可能与其传播力较差有关。Miller 等研究发现 HRV 易于春季和秋季高发<sup>[11]</sup>, 同该疫情于 9 月暴发的时间相吻合, 与学生返校时间同步, 这可能与其间温度变化幅度较大、人体免疫力较低有关<sup>[10]</sup>。

### 参 考 文 献

- [1] HARA M, TAKAO S, SHIMAZU Y, *et al.* Three-year study of viral etiology and features of febrile respiratory tract infections in Japanese pediatric

- outpatients [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2014, 33(7): 687-692.  
 [2] 倪语星, 尚红. 临床微生物学检验 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 331-344.  
 [3] 刘琳琳, 方斌, 李翔, 等. 2013 年武汉市呼吸道感染病毒病原谱分析研究 [J]. *中国社会医学杂志*, 2015, 32(5): 403-405.  
 [4] 梅玉发, 赵国兵, 杨红梅, 等. 2004-2007 年湖北省十堰市流感样病暴发疫情监测 [J]. *疾病监测*, 2008, 23(8): 475-477.  
 [5] 梅玉发, 赵国兵, 董芳. 十堰市一起呼吸道合胞病毒暴发的调查分析 [J]. *现代预防医学*, 2007, 34(13): 2562-2563.  
 [6] TURNER RB. Rhinovirus: more than just a common cold virus [J]. *J Infect Dis*, 2007, 195(6): 765-766.  
 [7] 刘晓红. 小儿腺病毒性肺炎的诊治 [J]. *中国临床医生*, 2010, 38(5): 11-15.  
 [8] 于伟, 孙海波, 田疆, 等. 一起腺病毒感染暴发疫情分子流行特征分析 [J]. *中国公共卫生*, 2014, 30(7): 972-974.  
 [9] 马久华, 缪义香, 焦洁. 一起学校内腺病毒引起的急性呼吸道感染疫情暴发调查 [J]. *传染病信息*, 2015, 28(4): 231-233.  
 [10] 王焕焕, 毛乃颖, 王善振, 等. 人鼻病毒的研究进展 [J]. *病毒学报*, 2011, 27(3): 294-297.  
 [11] MILLER EK, LU X, ERDMAN DD, *et al.* Rhinovirus-associated hospitalizations in young children [J]. *J Infect Dis*, 2007, 195(6): 773-781.  
 (收稿日期: 2016-08-26)

(上接 644 页)

天津市的监测以肠道病毒为主, 其次是单纯疱疹病毒和腮腺炎病毒, 与北京市一致<sup>[8]</sup>。天津市肠道病毒引起的病毒性脑炎不容忽视, 特别是在乙脑发病得到控制的情况下。在肠道病毒阳性的 23 例病例中, 有 17 例其他未分型肠道病毒阳性, 有待于进一步检测。44 例阳性病例中未检测到乙脑病毒, 说明该市乙脑处于低发状态。腮腺炎病毒阳性均采用 ELISA 进行 IgM 抗体检测得出, 说明此方法更适用于腮腺炎病毒阳性的检出。阳性病例中 20~29 岁组检出率最高, 这可能与其社会活动的因素有关<sup>[15]</sup>。

对 119 例病毒性脑炎病例的主要症状进行分析发现, 发热、头痛、呕吐为主要症状, 肌张力增强的病例数较少。病原阳性和未检出病原的病例发热、头痛、恶心、呕吐、嗜睡、意识障碍等差异均无统计学意义, 说明检出病原和未检出病原的病毒性脑炎病例临床症状无区别。引起脑炎的病因较为复杂, 可能还存在其他多种病原因素<sup>[15]</sup>, 这些尚未查明的脑炎病原将有待于随着新的检测方法和检测手段的更新而逐渐被阐明。

### 参 考 文 献

- [1] 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.  
 [2] 谢艺红, 董柏青. 病毒性脑炎研究进展 [J]. *应用预防医学*, 2008, 14(6): 382-384.  
 [3] 陈秋霞, 莫艳玲, 邹丽容, 等. 2006-2008 年广东省病毒性脑炎

- 监测情况分析 [J]. *华南预防医学*, 2009, 35(3): 9-12.  
 [4] 谭毅, 谢艺红, 杨进业, 等. 广西病毒性脑炎高发区流行病学监测 [J]. *中国热带医学*, 2011, 11(8): 949-951.  
 [5] 谭毅, 杨进业, 谢艺红, 等. 广西贵港市病毒性脑炎流行病学监测研究 [J]. *应用预防医学*, 2012, 18(1): 7-10.  
 [6] 徐永红, 张克俭, 包风云. 宝鸡市 2005-2007 年 494 例病毒性脑炎的监测结果分析 [J]. *中国疫苗和免疫*, 2010, 16(2): 161-164.  
 [7] 王文剑, 安明和, 游永刚, 等. 2007-2009 年贵州省德江县病毒性脑炎监测报告 [J]. *应用预防医学*, 2012, 18(14): 241-243.  
 [8] 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.  
 [9] DAVISON KL, CROWCROFTN S, RAMSAYM E, *et al.* Viral encephalitis in England, 1989-1998: what do we miss [J]. *Emerg Infect Dis*, 2003, 9(2): 234-240.  
 [10] 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.  
 [11] 李秀珠, 胡家瑜, 陈丽勤, 等. 上海市 2002 年病毒性脑炎病因病毒的分离和鉴定 [J]. *中国疫苗和免疫*, 2003, 9(4): 211-212.  
 [12] 赵宇红, 申昆玲. 儿童病毒性脑炎病原学分析 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2003, 18(10): 820-821.  
 [13] 张楠. 病毒性脑炎患者脑脊液的相关研究 [J]. *河北医科大学学报*, 2010, 31(10): 1267-1270.  
 [14] 张少白, 李艺星, 杨俊峰, 等. 陕西省 2005 年病毒性脑炎监测结果分析 [J]. *中国公共卫生*, 2007, 23(9): 1114-1116.  
 [15] 郭川, 钟秀珠, 蔡文玲, 等. 2006-2008 年汕头市病毒性脑炎病原监测 [J]. *预防医学情报杂志*, 2014, 30(5): 339-341.  
 (收稿日期: 2016-10-09)