

儿童轮状病毒性肠炎季节性分布特征及预防策略探讨

李 静,赵 煜,张书红

(天津市儿童医院消化科,天津 300134)

[摘要]目的 探究儿童轮状病毒性肠炎(RVE)季节性分布特征及预防策略。方法 选择2020年1月至2022年12月本院收治的腹泻患儿(246例)为研究对象,纳入训练集;根据RV抗原检测结果,分为RVE组(132例)和非RVE组(114例)。按照相同标准,另选腹泻患儿(82例)纳入验证集。收集患儿的临床资料,分析RVE发病季节及月份分布情况,以及两组患儿的临床资料和生化指标。采用多因素Logistic回归分析危险因素,构建列线图预测模型并评价。结果 本地区RVE多见于冬春季,其中12月至次年3月为RVE高发期,其发病情况占全年的59.09%。有吮指习惯、无餐前洗手习惯、非母乳喂养、有RVE患儿接触史、平均每天户外活动时间 ≤ 1 h、无RV疫苗接种史、处于冬春季以及 $25(\text{OH})\text{D} < 35.5 \mu\text{g/L}$ 均是RVE发生的独立危险因素(χ^2/t 值分别为5.922、24.583、5.125、11.750、4.322、12.670、11.705、14.374,均 $P < 0.05$)。受试者工作特征(ROC)曲线评估列线图预测儿童RVE发病情况的曲线下面积(AUC)显示,训练集为0.924(95%CI:0.890~0.951)、验证集为0.912(95%CI:0.865~0.998);决策曲线分析法(DCA)曲线显示阈值概率在1%~91%时,净获益率 > 0 。结论 本地区儿童RVE全年均可发病,多见于冬春季。有吮指习惯、无餐前洗手习惯、非母乳喂养、有RVE患儿接触史、平均每天户外活动时间 ≤ 1 h、无RV疫苗接种史、处于冬春季以及 $25(\text{OH})\text{D} < 35.5 \mu\text{g/L}$ 均是RVE发生的独立危险因素。基于上述危险因素构建的列线图模型对儿童RVE发病情况具有较高的预测价值。临床应继续加强防控工作,重点保护易感者。

[关键词]儿童;轮状病毒;肠炎;预防策略

Doi:10.3969/j.issn.1673-5293.2024.04.003

[中图分类号]R179

[文献标识码]A

[文章编号]1673-5293(2024)04-0018-07

Seasonal distribution characteristics and prevention strategies of rotavirus enteritis in children

LI Jing,ZHAO Yu,ZHANG Shuhong

(Department of Gastroenterology,Tianjin Children's Hospital,Tianjin 300134,China)

[Abstract] **Objective** To investigate the seasonal distribution characteristics and prevention strategies of rotavirus enteritis (RVE) in children. **Methods** Children with diarrhoea (246 cases) admitted to our hospital from January 2020 to December 2022 were selected as study subjects and included in the training set; they were divided into the RVE group (132 cases) and the non-RVE group (114 cases) according to the results of RV antigen detection. Another selection of children with diarrhoea (82 cases) were included in the validation set according to the same criteria. The clinical data of the children were collected, the distribution of RVE onset season and month were analysed, and the clinical data and biochemical indexes of the children in the two groups were compared. Risk factors were analysed using multifactorial logistic regression, and a nomogram model was constructed and evaluated. **Results** In this region, RVE was most common in winter and spring, with a high incidence of RVE from December to the following March, and its incidence accounts for 59.09% of the year. Finger-sucking habit, no preprandial hand-washing habit, non-breastfeeding, history of exposure to children with RVE, average daily outdoor activity time ≤ 1 h, no history of RV vaccination, during winter and spring, and $25(\text{OH})\text{D} < 35.5 \mu\text{g/L}$ were independent risk factors for the occurrence of RVE ($\chi^2/t = 5.922, 24.583, 5.125, 11.750, 4.322, 12.670, 11.705, \text{and } 14.374$, respectively, all $P < 0.05$). The area under the curve (AUC) of receiver operating characteristic (ROC) curves evaluation nomogram prediction model for predicting the incidence of RVE in children showed 0.924 (95%CI:0.890-0.951) for the training set and 0.912 (95%CI:0.865-0.998) for the validation set; and the decision curve analysis (DCA) showed a net benefit rate was > 0 for threshold probabilities ranging from 1% to 91%. **Conclusion** RVE in children in this region can occur throughout the year, mostly in winter and spring. Finger-sucking habits, lack of hand-washing before meals, non-breastfeeding, history of exposure to children with RVE, average outdoor activity time ≤ 1 h, no history of RV vaccination, during winter and

[收稿日期]2023-05-22

[作者简介]李 静(1982—),女,主治医师,硕士研究生,主要从事儿童消化系统疾病的临床研究。

[通讯作者]赵 煜,主任医师。

spring, and $25(\text{OH})\text{D} < 35.5 \mu\text{g/L}$ were all independent risk factors for the development of RVE. The nomogram model constructed on the basis of the above risk factors had a high predictive value for the incidence of RVE in children. Clinical efforts should continue to be strengthened to prevent and control RVE, focusing on the protection of susceptible individuals.

[Key words] children; rotavirus; enteritis; prevention strategy

儿童的消化系统尚未发育完全,肠壁较薄弱,蠕动慢,易受到各种微生物的侵害。小儿肠炎又称小儿感染性腹泻病,是由于微生物感染引起的小肠及结肠炎症。该病主要临床表现为大便次数增多、食欲不振,伴腹痛等症状,以及水、电解质、酸碱平衡紊乱,可由多种因素引起,包括病毒、真菌、细菌、肠道外感染等,其中轮状病毒(rotavirus, RV)最常见^[1-2]。

RV 是一种呼肠孤病毒科病毒,由 RNA 组成,是引起儿童腹泻、肠套叠、肝损害甚至全身性感染的主要病原体^[3]。轮状病毒性肠炎(rotavirus enteritis, RVE)作为一种因 RV 入侵儿童体内导致的急性消化道疾病,可经消化道传播。约有 40% 的儿童感染性腹泻是由 RV 造成,其引发的腹泻死亡超过腹泻死亡儿童总数的 60%^[4]。RVE 并发中枢神经系统损伤(如惊厥等)会对患儿生长发育造成不可逆影响,近年来已成为临床关注的重点问题^[5-6]。了解儿童 RVE 季节性发病特点、明确其危险因素,对临床防治具有重要价值。因此,本研究选择腹泻患儿为研究对象,探究本地区 RVE 季节性发病特点、危险因素及预防策略,为降低发病率及改善患儿预后提供参考,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2020 年 1 月至 2022 年 12 月本院收治的腹泻患儿(246 例)为研究对象,纳入训练集,其中男 127 例,女 119 例;年龄为 6 个月~3 岁,平均 (2.10 ± 0.67) 岁。根据 RV 抗原检测结果,分为 RVE 组(132 例)和非 RVE 组(114 例)。按照相同标准,另选腹泻患儿(82 例)纳入验证集,以验证预测模型的有效性,其中男 45 例,女 37 例;年龄为 6 个月~3 岁,平均 (2.25 ± 0.78) 岁;农村 53 例、城镇 29 例。两集患儿的年龄、性别、居住环境差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

纳入标准:①符合儿童急性感染性腹泻病的诊

断标准^[7];②临床资料完整。排除标准:①排除院内感染导致腹泻(入院 48h 内,采集患儿粪便样本送检);②合并心、肝、肾等重要脏器功能不全;③患有癫痫;④合并消化系统畸形、代谢内分泌疾病等。本研究获得我院医学伦理委员会审批通过,所有受试者家属均签署研究知情同意书。

1.2 研究方法

1.2.1 一般资料收集

年龄、性别、居住环境、发病季节[春季(3~5 月)、夏季(6~8 月)、秋季(9~11 月)、冬季(12~次年 2 月)]和月份、主要看护人、有无吮指习惯、有无餐前洗手习惯、是否母乳喂养、有无 RVE 患儿接触史、有无呼吸道感染、平均每天户外活动时间、玩具消毒(1 周至少 1 次)、有无 RV 疫苗接种史。

1.2.2 RV 抗原检测

用胶体金法检测 RV 抗原,试剂盒购自艾博生物医药(杭州)有限公司,测试时将稀释过的粪便样本滴加进试剂加样位置,毛细效应作用下粪便向上层析,若测试区 R 区显示一条蓝色条带,提示 RV 阳性;若无蓝色条带,则为阴性。

1.2.3 生化指标检测

入院第二天,采集晨起空腹静脉血 4~5mL,离心(3 200r/min, 10min),取上清液。采用 cobasc8000 全自动生化分析仪检测血糖、钾、白细胞(white blood cell, WBC)计数、肌酸激酶(creatine kinase, CK)、肌酸激酶同工酶-MB(creatine kinase isoenzyme-MB, CK-MB)、d-乳酸脱氢酶(d-Lactate dehydrogenase, d-LDH)、 α -羟丁酸脱氢酶(α -hydroxybutyric dehydrogenase, α -HBDH)、25-羟维生素 D[25-hydroxy vitamin D, $25(\text{OH})\text{D}$]。

1.3 统计学处理

统计学数据采用 SPSS 23.0 软件分析,正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$),两组差异用 t 检验,计数资料以例数及百分比 $[n(\%)]$ 表示,两组差

异用 χ^2 检验。采用多因素 Logistic 回归分析危险因素。采用 Empower Stats 和 R 3.5.3 绘制森林图,构建列线图预测模型,计算一致性指数(C-index),并绘制校正曲线和受试者工作特征(receiver operating characteristic,ROC)曲线及曲线下面积(area under the curve,AUC)评估模型的预测效能。模型的精准度采用临床决策曲线分析法(decision curve analysis,DCA)进行评价。检验水准 $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 为差异有统计意义。

2 结果

2.1 RVE 季节及月份分布情况

本地区全年均存在 RVE 发病情况,季节性显著,见表 1。其中 4~11 月发病率变化不大,12 月至次年 3 月为 RVE 高发期(冬春季),发病情况占全年的 59.09%,见图 1。

表 1 RVE 发病情况的季节分布特征
Table 1 Seasonal distribution characteristics of the incidence of RVE

发病季节	RVE 患儿($n=132$)	构成比(%)
春季	28	21.21
夏季	13	9.85
秋季	27	20.45
冬季	64	48.48

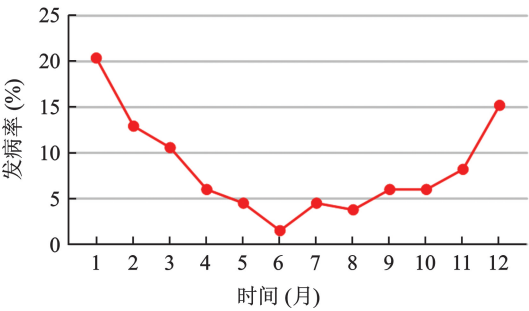


图 1 RVE 发病率的季节性特征

Fig.1 Seasonal characteristics of the incidence of RVE

2.2 两组患儿的临床资料比较

与非 RVE 组相比,RVE 组患儿有吮指习惯、有 RVE 患儿接触史、平均每天户外活动时间 ≤ 1 h、处于冬春季的比例,以及血清 CK-MB、LDH、 α -HBDH 水平均更高($P<0.05$);有餐前洗手习惯、母乳喂养情况、RV 疫苗接种史的比例以及血清 25(OH)D 水平均更低($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组患儿的临床资料比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

Table 2 Comparison of clinical data of children between two groups [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

项目	RVE 组 ($n=132$)	非 RVE 组 ($n=114$)	χ^2/t	P
年龄(岁)	2.06 $\pm$ 0.63	2.14 $\pm$ 0.69	0.950	0.343
性别			0.225	0.635
男	70(53.03)	57(50.00)		
女	62(46.97)	57(50.00)		
主要看护人			3.497	0.061
父母	47(35.61)	54(47.37)		
非父母	85(64.39)	60(52.63)		
居住环境			3.356	0.067
农村	88(66.67)	63(55.26)		
城镇	44(33.33)	51(44.74)		
吮指习惯			5.922	0.015
有	45(34.09)	23(20.18)		
无	87(65.91)	91(79.82)		
餐前洗手习惯			24.583	<0.001
有	61(46.21)	88(77.19)		
无	71(53.79)	26(22.81)		
母乳喂养			5.125	0.024
是	62(46.97)	70(61.40)		
否	70(53.03)	44(38.60)		
RVE 患儿接触史			11.750	0.001
有	37(28.03)	12(10.53)		
无	95(71.97)	102(89.47)		
呼吸道感染			0.504	0.478
有	22(16.67)	23(20.18)		
无	110(83.33)	91(79.82)		
平均每天户外活动时间			4.322	0.038
≤ 1 h	80(60.61)	54(47.37)		
> 1 h	52(39.39)	60(52.63)		
玩具消毒(1 周至少 1 次)			2.794	0.095
有	60(45.45)	64(56.14)		
无	72(54.55)	50(43.86)		
RV 疫苗接种史			12.670	<0.001
有	25(18.94)	45(39.47)		
无	107(81.06)	69(60.53)		
发病季节			11.705	0.001
冬春季	92(69.70)	55(48.25)		
夏秋季	40(30.30)	59(51.75)		
血糖(mmol/L)	4.29 $\pm$ 1.21	4.10 $\pm$ 1.72	1.012	0.313
钾(mmol/L)	4.23 $\pm$ 0.70	4.43 $\pm$ 1.51	1.362	0.174
WBC 计数($\times 10^9/L$)	12.60 $\pm$ 3.27	12.03 $\pm$ 3.74	1.275	0.203
CK(U/L)	188.61 $\pm$ 33.46	183.27 $\pm$ 29.08	1.326	0.186
CK-MB(U/L)	44.33 $\pm$ 10.78	18.84 $\pm$ 6.13	22.318	<0.001
LDH(IU/L)	275.47 $\pm$ 62.12	226.76 $\pm$ 70.18	5.774	<0.001
α -HBDH(U/L)	226.15 $\pm$ 60.04	192.55 $\pm$ 65.19	4.206	<0.001
25(OH)D($\mu g/L$)	27.20 $\pm$ 6.45	45.26 $\pm$ 12.66	14.374	<0.001

2.3 多因素 Logistic 回归分析

多因素 Logistic 回归分析显示,有吮指习惯、无餐前洗手习惯、非母乳喂养、有 RVE 患儿接触史、平

均每天户外活动时间 $\leq 1\text{h}$ 、无 RV 疫苗接种史、处于冬春季节以及 $25(\text{OH})\text{D} < 35.5\mu\text{g/L}$,均是 RVE 发生的独立危险因素($P < 0.05$)。见图 2。

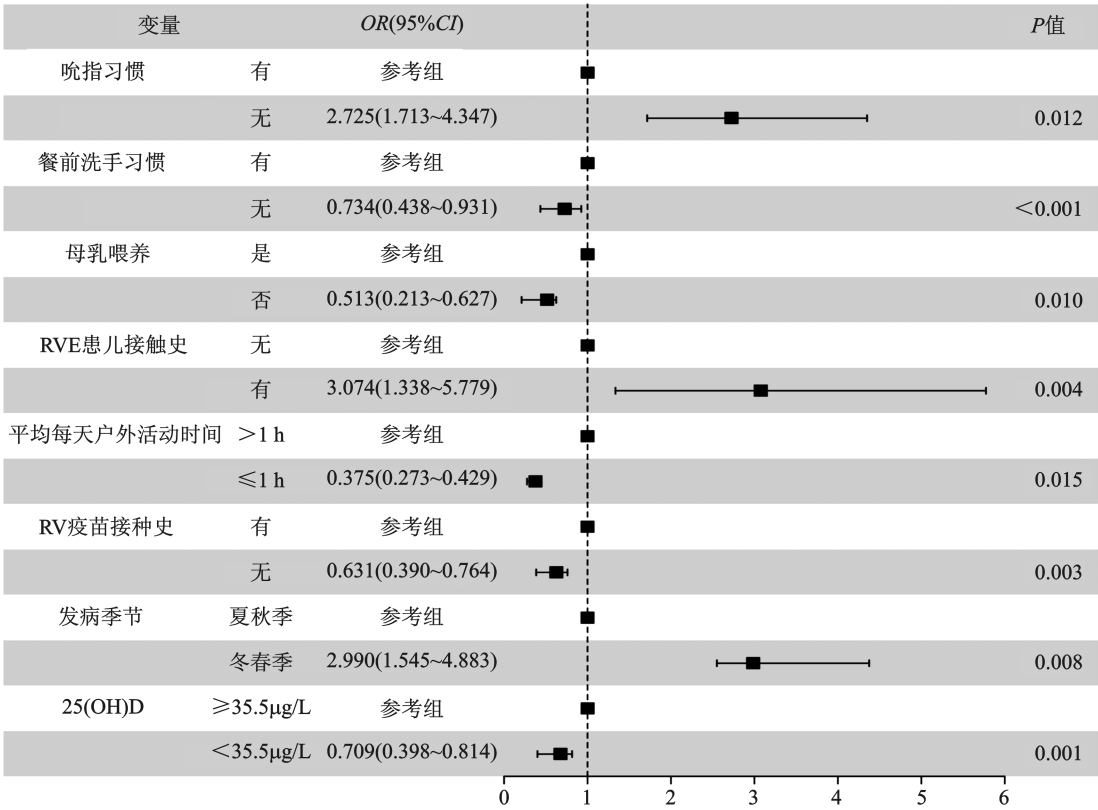


图 2 影响 RVE 发病率的危险因素

Fig.2 Risk factors influencing the incidence of RVE

2.4 建立列线图预测模型

依据各危险因素的 β 值进行赋分,有吮指习惯赋予 50 分、无餐前洗手习惯赋予 76 分、非母乳喂养赋予 54 分、有 RVE 患儿接触史赋予 60 分、平均每天户

外活动时间 $\leq 1\text{h}$ 赋予 40 分、无 RV 疫苗接种史赋予 62 分、冬春季发病赋予 56 分、 $25(\text{OH})\text{D} < 35.5\mu\text{g/L}$ 赋予 68 分,总分 466 分,分数越高则 RVE 发生概率越高。见图 3。

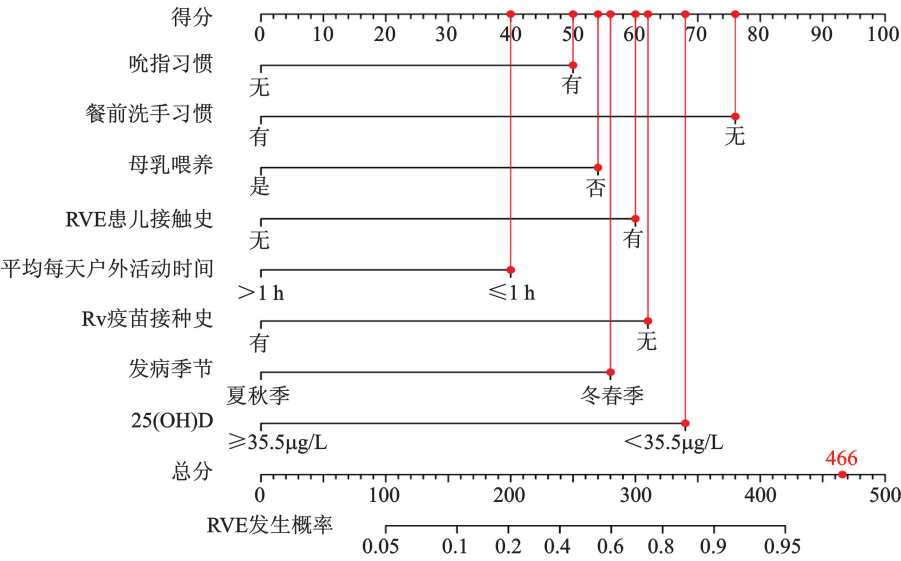


图 3 预测 RVE 发病率列线图模型

Fig.3 Nomogram model for predicting the incidence of RVE

2.5 模型评价

采用 Bootstrap 法(原始数据重复抽样 1 000 次后)进行内部验证,外部验证通过验证集验证。结果显示:训练集和验证集的 C-index 分别为 0.902 (95%CI:0.885~0.967)和 0.891(95%CI:0.854~0.945);两集的校准曲线均与理想曲线拟合良好,见

图 4。两集 ROC 的 AUC 分别为 0.924(95%CI:0.890~0.951)和 0.912(95%CI:0.865~0.998),见图 5。模型的 DCA 曲线显示阈值概率在 1%~91%时,净获益率>0,见图 6。以上结果均显示该预测模型具有较高的精准度,且有效性较好,安全可靠,实用性强。

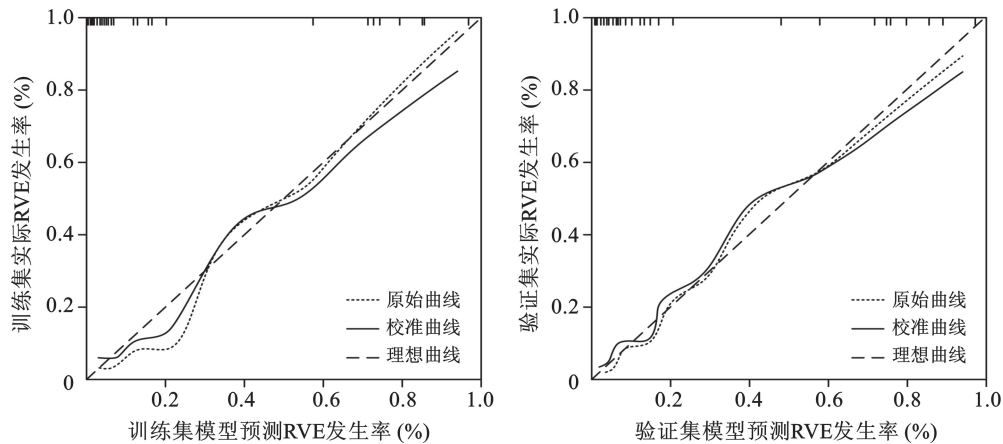
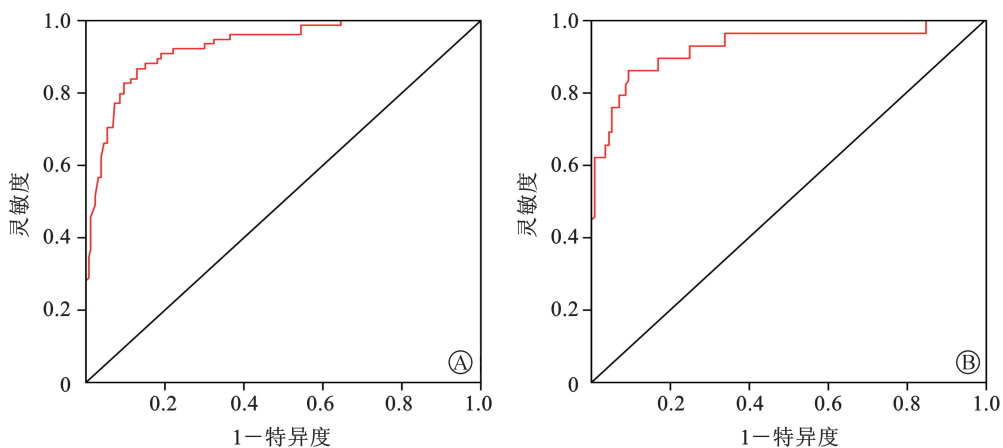


图 4 预测模型的校准曲线

Fig.4 Calibration curves of the predictive models



A: training set; B: validation set

图 5 预测模型的 ROC 曲线

Fig.5 ROC curves of the predictive models

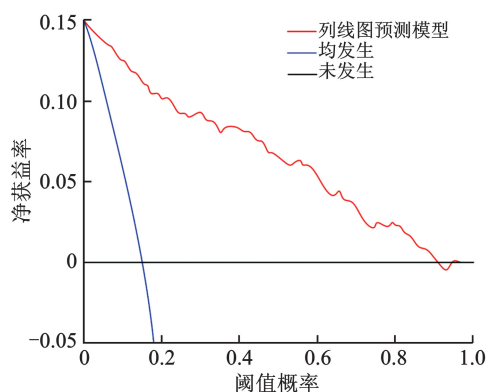


图 6 预测模型的 DCA 曲线

Fig.6 DCA curve of the prediction model

3 讨论

小儿肠炎是儿科常见疾病之一,是指除痢疾、霍乱以外的其他感染性腹泻,其季节分布均具有明显的特点。该病潜伏期较短,起病较急,主要由病毒感染引起,其中 RV 最为多见。RVE 病程较短,发病时临床症状主要为发热、呕吐、腹泻等,部分患儿甚至出现脱水、电解质紊乱,进而造成脏器损伤,严重威胁患儿生命健康,至今临床上治疗小儿 RVE 并无特效药^[8]。因此,提高对疾病的认知,提前做好预防措施,并根据相应的临床症状及时进行干预尤为重

要,有助于改善患儿症状,促进恢复。

3.1 儿童 RVE 发病的季节特征

本研究发现,本地区全年均存在 RVE 发病情况,季节性显著。其中 4~11 月发病率变化不大,12 月至次年 3 月为 RVE 高发期,发病情况占全年的 59.09%。这与我国其他地区报道的 RVE 发病季节分布相似^[9-10]。冬春季为病毒感染高发期,儿童机体抵抗力差且消化系统未发育成熟,易被感染。因此,在冬春高发季,本地区疾控部门需严格消毒处理患儿排泄废物,隔离治疗 RV 感染者,并广泛开展针对性的健康教育。

3.2 儿童 RVE 发病的影响因素

本研究发现,有吮指习惯、无餐前洗手习惯、非母乳喂养、有 RVE 患儿接触史、平均每天户外活动时间 $\leq 1\text{h}$ 、无 RV 疫苗接种史、处于冬春季以及 $25(\text{OH})\text{D} < 35.5\mu\text{g/L}$,均是 RVE 发生的独立危险因素。儿童 RVE 主要通过粪口传播^[9],当卫生习惯及家庭卫生状况不良时,如餐前便后未洗手,加之有吮指习惯,往往会增加粪口的病毒传播风险,继而可增加 RVE 发病率。因此,需纠正患儿的不良卫生习惯,改善居家卫生状况,及时地严格消毒并处理排泄物,预防疾病发生。母乳中具有非特异性免疫成分,可提高患儿的抵抗力,从而降低疾病发生风险^[11]。非母乳喂养的患儿失去了母体的保护力,且自身免疫能力尚弱,因此 RV 感染率较高。由于短期内 RVE 可出现暴发或散发流行,若疾病流行期有高危接触史,出入人群密集区、高危场所,发病风险亦可增加。因此,应避免疾病流行期儿童的高危接触。户外活动是提高儿童免疫力的重要方面,长期户外活动可促进钙等多种微量元素的吸收,对增强儿童免疫力,抵御外界病菌入侵具有重要意义。疫苗接种是当前最为便捷的预防儿童发生 RVE 的措施,然而我国 RV 减毒活疫苗接种率 $< 30\%$,这可能是由于我国 RV 疫苗上市较晚,家长知晓率低,加之对新疫苗的有效性和安全性存疑导致的。因此,应当建议相关研究机构提供疫苗接种的临床试验报告,打消家长顾虑,并推广宣传,以提高 RV 疫苗接种率。RV 感染全年均可发生,而冬春季环境干燥,病毒繁殖较快^[12],患儿在遭受外界刺激后极易出现感染,

导致 RV 阳性率高。因此,应避免患儿受凉,根据天气变化及时加减衣物,预防 RV 感染。维生素 D (Vitamin D, VD)是一种人体必需微量营养素,有助于钙、镁和磷酸盐等矿物质的吸收以及维持骨骼强度^[13]。研究发现,VD 还具有免疫调节功能,缺乏 VD 会影响机体免疫功能,增加各种病原体感染风险^[14]。Zhao 等^[15]研究表明,VD 通过 *microrna-155-5p* 介导体内外 TBK1/IRF3 信号通路以调节减轻 RV 感染。陈琼等^[16]研究发现,低血清 $25(\text{OH})\text{D}$ 水平是 RV 性腹泻发生的危险因素。因此,适当补充 VD 有助于患儿尽早恢复。

3.3 预测儿童 RVE 发病的列线图模型

列线图是一种统计模型,用于临床事件个体化分析预测。与其他统计预测性方法相比,列线图可以直观、可视化的方式更好的预测个体化风险^[17]。本研究中构建的列线图预测模型的评价结果显示,其精准度较高,且有效性较好,安全可靠,实用性强。由此说明该预测模型是一个很好的评估工具。

综上所述,本地区儿童 RVE 全年均可发病,多见于冬春季。有吮指习惯、无餐前洗手习惯、非母乳喂养、有 RVE 患儿接触史、平均每天户外活动时间 $\leq 1\text{h}$ 、无 RV 疫苗接种史以及 $25(\text{OH})\text{D} < 35.5\mu\text{g/L}$,均是 RVE 发生的独立危险因素。临床应高度关注存在以上危险因素的患儿,并通过早期筛查积极采取相应措施进行预防和管理。

[参考文献]

- [1] Myat T W, Thu H H, Tate J E, et al. Rotavirus infection among children under five years of age hospitalized with acute gastroenteritis in Myanmar during 2018-2020-mul-ticentre surveillance before rotavirus vaccine introduc-tion[J]. *Vaccine*, 2021, 39(47): 6907-6912.
- [2] Lestari F B, Vongpunsawad S, Wanlapakorn N, et al. Ro-tavirus infection in children in Southeast Asia 2008-2018: disease burden, genotype distribution, seasonality, and vaccination[J]. *J Biomed Sci*, 2020, 27(1): 66.
- [3] Omatola C A, Olaniran A O. Rotaviruses: from pathogen-esis to disease control-a critical review[J]. *Viruses*, 2022, 14(5): 875.
- [4] 贾伟, 杨东, 解俊章, 等. 儿童轮状病毒肠炎在腹泻病例中

- 的构成比及危险因素分析[J].国际病毒学杂志,2022,29(4):330-333.
- [5]胡淑莹,王利莹,李明磊,等.小儿轮状病毒肠炎并发惊厥的影响因素分析[J].中国全科医学,2021,24(11):1344-1348.
- [6]Donato C M,Roczko-Farkas S,Kirkwood C D,et al.Rotavirus disease and genotype diversity in older children and adults in Australia[J].J Infect Dis,2022,225(12):2116-2126.
- [7]National Health Commission,National Administration of Traditional Chinese Medicine./国家卫生健康委员会,国家中医药管理局.儿童急性感染性腹泻病诊疗规范(2020年版)[J].传染病信息,2021,34(1):7-14.
- [8]黄智顺,谢孙玮,杨大练,等.中山市南朗镇小儿轮状病毒性肠炎流行特点及防治策略分析[J].中外医学研究,2021,19(4):159-161.
- [9]王向辉.2017—2020年郑州某儿童医院轮状病毒肠炎流行病学特征及影响因素分析[J].预防医学论坛,2021,27(11):868-870.
- [10]蔡威,陈金友,陈坤.杭州市某医院轮状病毒性肠炎流行特征分析[J].预防医学,2018,30(8):825-826,829.
- [11]王亚利,田娟,郭斌.渭南市临渭区学龄前期儿童轮状病毒感染性腹泻流行特征调查研究[J].解放军预防医学杂志,2018,36(10):1235-1237.
- [12]左洪,漆赛男,龚江文.100例儿童轮状病毒性肠炎的临床特征及流行病学分析[J].江西医药,2022,57(11):2016-2018.
- [13]Lee C.Controversial effects of vitamin D and related genes on viral infections, pathogenesis, and treatment outcomes[J].Nutrients,2020,12(4):962.
- [14]马汉伟,张妮,李元泉.维生素D与轮状病毒肠炎的相关研究进展[J].中国临床研究,2020,33(10):1425-1427,1431.
- [15]Zhao Y,Ran Z,Jiang Q,et al.Vitamin D alleviates rotavirus infection through a microRNA-155-5p mediated regulation of the TBK1/IRF3 signaling pathway in vivo and in vitro[J].Int J Mol Sci,2019,20(14):3562.
- [16]陈琼,梅红,高源,等.轮状病毒性肠炎患儿血清 1,25-(OH)₂D₃、INF- γ 、CD11b 水平变化及意义[J].山东医药,2021,61(31):26-29.
- [17]Jiang S,Fang J,Yu T,et al.Novel model predicts diabetic nephropathy in type 2 diabetes[J].Am J Nephrol,2020,51(2):130-138.
- [专业责任编辑:史瑞明]
[中文编辑:孙兰迪;英文编辑:冯佳圆]