

北京地区人群腺病毒感染情况的研究

赵锦铭 白莹 王树欣 王慧英 张淑芳

(中国医学科学院儿科研究所,北京)

目前已知人类腺病毒有 34 个血清型^[1],广泛分布在世界各地^[2],其中有 10 个血清型(1—7、11、14、21 型)与人类呼吸道疾患有关^[3]。但世界各地感染的病毒型别不完全一样,英国、美国以 1、2、6 型为主,日本、苏联以 3 型为主。

1958 年在北京^[4]、长春^[5]等地流行的婴幼儿腺病毒肺炎即由腺病毒 3、7 型引起的。以后又在其他一些城市陆续出现类似病例^[6-8]。1964 年后又发现 11 型腺病毒同样是婴幼儿腺病毒肺炎的一个重要病原。在六十年代初我国曾对腺病毒的流行情况及人群抗体水平进行过调查^[9],对腺病毒在人群中(尤其是儿童中)的传播情况有所了解。从 1974 年起我们又对婴幼儿病毒性肺炎的腺病毒病因进行研究。为弄清 3、7、11 型腺病毒在人群中(尤其是儿童中)传播情况,为防治腺病毒感染提供依据,我们在 1976 年收集了北京地区 1101 份人血清,检查 3、7、11 型腺病毒血凝抑制抗体,现将结果报告如下。

材 料 和 方 法

一、调查对象

1976 年 3—4 月和 9—10 月间,从医院收集了非呼吸道感染儿童血清标本,按儿童不同年龄(1、2、3、4、5、6、7、10、14 岁),分为 9 个组,共 1002 份。另收集城乡成人血 99 份。

二、血凝素的制备

腺病毒 3 型(G、B 株)、7 型(Gomon 株)、11 型(Slobitski 株)分别感染原代单层人胚肾细胞,以 Eagle's 氏溶液为维持液,待细胞出现完全病变后收获上清液,经过或不经冻融处理,离

心后上清液作为血凝素。

三、血凝抑制试验

方法比 Rosen^[10] 氏法略有不同,总液体量为 0.075 毫升,即在 0.025 毫升不同稀释度的血清中,加入 0.025 毫升血凝素(含 4 个血凝单位)和 0.025 毫升 1% 猴血球悬液,放 37℃ 45 分钟后测定结果,以完全抑制为终点。抗体调查时以 $\geq 1:10$ 的抗体为阳性。

用血凝抑制试验鉴定新分离的毒株时用试管法,总液体量为 0.6 毫升,即毒株、标准抗腺病毒血清和 1% 猴血球悬液各 0.2 毫升。

四、中和试验

在人胚肾细胞上进行。病毒用量为 100 TCID₅₀,抗血清用 8—10 个抗体单位,以完全抑制细胞出现病变为终点。

试 验 与 结 果

一、腺病毒血凝抑制抗体的型特异性

已知腺病毒的中和抗体具有型特异性,而血凝抑制抗体是否同样具有型特异性,可从下面两个试验说明。

1. 鉴定毒株:从肺炎患儿咽部分离出的 29 株疑似腺病毒细胞病变的毒株,同时用中和试

表 1 29 株疑似腺病毒用血凝抑制试验和中和试验鉴定情况

腺病毒型别	毒株数	血凝抑制试验 阳性株数	中和试验 阳性株数
3	16	16	16
7	13	12*	13
合 计	29	28	29

* 另一例血凝抑制试验定为 3、7 型

验和血凝抑制试验进行鉴定,结果见表1。

表1说明29株病毒中有28株用两种试验方法鉴定,结果一致。有1株在中和试验中可被7型免疫血清中和,而在血凝抑制试验中可被3、7型免疫血清抑制。

2. 检查血清抗体: 同时采用血凝抑制试验和中和试验测定45例腺病毒肺炎患儿恢复期血清抗体,结果见图1。从图1可知,血清中凡是含有血凝抑制抗体者均含有中和抗体,但血凝抑制抗体滴度较中和抗体滴度高。经统计学

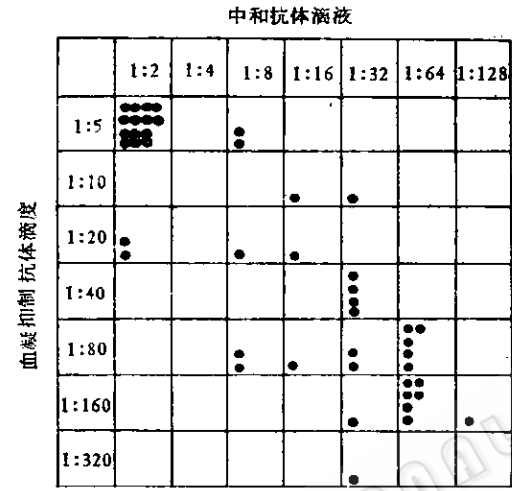


图1 血凝抑制抗体和中和抗体的关系

处理,两种抗体滴度呈迴归相关 ($Lg \text{ 中和抗体} = 0.8941 Lg \text{ 血凝抗体} - 0.1939$), $P < 0.1\%$,说明血凝抑制抗体同中和抗体一样具有型的特异性。

二、腺病毒血凝抑制抗体在机体内的持续时间

一般中和抗体在机体内持续时间长,补体结合抗体持续时间短,而血凝抑制抗体在机体内持续多久不详。

1. 抗体增长的动态: 对15例腺病毒肺炎患儿发病后的不同病程日,收集静脉血,测定血中腺病毒血凝抑制抗体滴度,抗体滴度的平均值见图2。从图2中可见腺病毒血凝抑制抗体滴度在发病后10日开始上升,21日达高峰,然后维持一段时间,从病后6周起抗体滴度开始

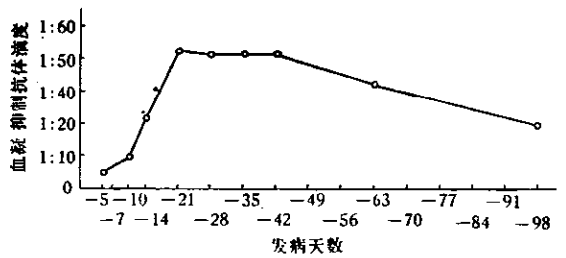


图2 腺病毒肺炎患儿病后血中腺病毒血凝抑制抗体滴度的变化

逐步下降。

2. 抗体在机体内持续时间: 1963年12月和1964年6月分别在“新托”和“实幼”两个托儿所中,对经病毒学和血清学检查证实为腺病毒感染的一部分患儿,自发病后进行定期观察有无呼吸道感染,同时定期采血测定腺病毒血凝抑制抗体,结果见表2。由表2看出,在“新托”中,1963年12月初发病的、含7型抗体的5个患儿,分别在病后10天之内、1个半月、9个半月、13个半月测定抗体,结果其中1例(新3)在病后9个半月时,抗体滴度已达 $<1:10$ 。另有2例(新17、18)病后9个半月时,抗体滴度降至 $1:10$,病后13个半月时,抗体滴度达 $<1:10$,

表2 腺病毒血凝抑制抗体在体内维持的时间

编号	性别	年龄(岁)	血凝抑制抗体滴度(病后)			
			<10天	1个半月	9个半月	13个半月
“新托”	3 男	1	1:40	1:160	<1:10	<1:10
	7 女	1½	<1:10	1:160	1:20	1:10
	8 男	<1	1:10	1:80	1:40	1:40
	17 女	1	<1:10	1:40	1:10	<1:10
	18 女	1	1:10	1:320	1:10	<1:10
“实幼”			<10天	3周	3个半月	7个半月
	3 男	>1	<1:10	1:320	1:80	
	4 男	1½	<1:10	1:80	1:40	1:20
	5 女	1+	<1:10	1:40	1:40	1:20
	8 男	1+	1:20	1:160	1:40	1:20
	10 男	1+	1:10	1:160	1:80	1:40
	11 男	1+	—	1:40	1:10	<1:10
	13 男	1+	<1:10	1:40	1:20	1:10
	14 女	1岁5月	<1:10	1:80	1:80	1:20
	16 女	1岁3月	1:10	1:80	1:80	1:40

所以5个患儿中仅有2例在病后13个半月时可查到 $1:10-1:40$ 的抗体滴度。在“实幼”中,1964年6月发病的、含3型抗体的9名患儿,

有 8 例在病后 7 个半月时,仍含有抗体,但仅有 1 例抗体滴度 $<1:10$,其它 7 例多为 $1:20$ 或 $1:40$ 。由此可见,血凝抑制抗体在机体内至少可持续 7 个半月—9 个半月。当然血凝抑制抗体在机体内持续时间的长短要受很多因素的影响,所以很难测定其实际持续时间。

三、人群腺病毒血凝抑制抗体检查结果

测定 10 个年龄组 1101 份血标本的 3、7、11 型腺病毒血凝抑制抗体,结果呈阳性的标本为 283 份,阳性率为 25.7%,其中 3 型抗体 95 份(占 8.6%),7 型抗体 137 份(占 12.6%),11 型抗体 51 份(占 4.6%)。在 10 个年龄组中的抗体水平(见图 3),1 岁组最低,为 9.1%;成人组最高,为 55.6%。其余各年龄组在其间波动,除 5、6、10 岁组较低外,其它各组几乎随年龄增长而增高。

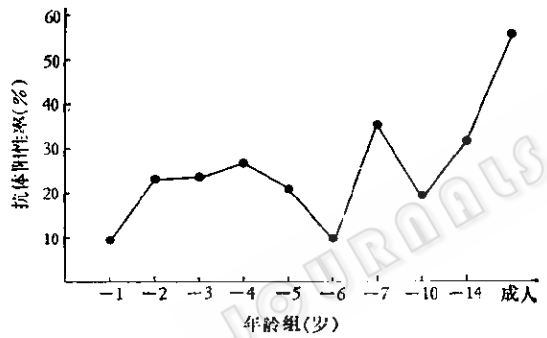


图 3 各年龄组腺病毒血凝抑制抗体阳性率的分布情况

四、人群中 3、7、11 型腺病毒血凝抑制抗体的分布

各年龄组人群含有 3、7、11 型腺病毒血凝抑制抗体的分布情况见图 4。图 4 说明,3、7、11 型腺病毒抗体的阳性率随不同年龄而波动。3、7 型抗体波动显著,11 型抗体波动不大。3 型抗体阳性率在 4 岁以内,随年龄增长而增高,4—6 岁组抗体水平逐渐下降,7 岁组和成人组抗体水平各有 1 个高峰。7 型抗体阳性率在 1 至 2 岁组中急剧增高,2 至 6 岁组中逐渐下降,6 岁组至成人组抗体阳性率随年龄增长而逐渐增高。

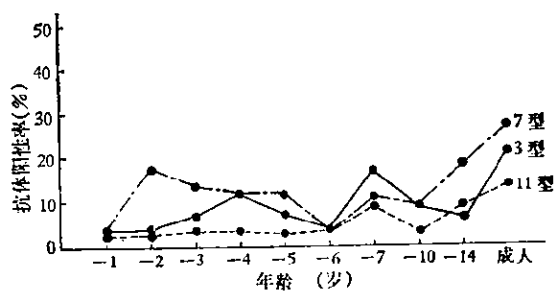


图 4 3、7、11 型腺病毒血凝抑制抗体在各年龄组中的分布

五、人群腺病毒抗体水平与季节关系

腺病毒感染一般多发生在冬春季,夏秋季较少。当了解到春、秋两季人群中腺病毒抗体水平后,为摸清冬季是否有腺病毒流行提供了资料,我们用春、秋两季收集的 1002 份血标本,测定 3、7、11 型腺病毒血凝抑制抗体的阳性率,结果表明春季腺病毒抗体的总阳性率高于秋季(分别为 29.7% 和 16.3%)。春、秋两季的不同年龄组儿童中抗体阳性率见表 3。从表 3 中可见,3 型腺病毒抗体阳性率在春、秋两季中差别不大;7 型腺病毒抗体阳性率春季是秋季的 4 倍多,11 型抗体阳性率春季是秋季的 1.7 倍,由此说明,冬春季人群受腺病毒感染机会多于夏秋季,而且主要是 7 型腺病毒。这与近年来北京地区冬春季小儿腺病毒肺炎的病因中以 7 型为主的情况是一致的。

表 3 春秋季儿童中腺病毒血凝抑制抗体的分布

年龄组(岁)	标本数(份)		腺病毒抗体阳性率(%)							
			3 型		7 型		11 型			
	春	秋	春	秋	春	秋	春	秋	春	秋
1	32	50	3.1	6.0	6.3	2.0	0	4.0		
2	59	58	3.4	3.4	28.8	3.4	3.4	1.7		
3	66	54	7.6	5.6	18.2	5.6	1.5	5.6		
4	61	58	13.1	10.3	18.0	5.2	3.3	3.4		
5	60	54	1.7	13.0	20.0	1.9	3.3	1.9		
6	55	57	3.6	3.5	1.8	3.5	5.5	1.8		
7	54	52	13.0	21.2	13.0	7.7	12.9	3.8		
10	50	63	8.0	9.5	24.0	0	6.0	0		
14	55	64	3.6	7.8	29.1	7.8	14.5	7.8		
总计	492	510	6.3	8.9	17.8	4.1	5.6	3.3		

另外由表 3 还可看出, 3 型腺病毒抗体阳性率, 春季时 4 岁以下及 5—7 岁儿童和秋季时 2—5 岁儿童, 均随年龄增长而抗体阳性率增高。7 型抗体阳性率, 在春季时 1—2 岁及 6—14 岁儿童随年龄增长而抗体阳性率急剧增高, 3—5 岁时抗体阳性率近似; 秋季时各年龄组抗体阳性率波动不及春季大。5 岁之内儿童中 3、7 型腺病毒抗体阳性率有随年龄增长而增高的现象, 说明儿童在此年龄受腺病毒感染机会较多。尤其是 7 型抗体阳性率较高。2 岁以下儿童抗体阳性率急剧增高, 亦与腺病毒肺炎易发生在此年龄儿童的情况相一致。

六、城乡腺病毒抗体水平的比较

1976 年春从城区收集健康成人血标本 54 份, 从市郊农村收集成人血标本 45 份, 测定其 3、7、11 型腺病毒血凝抑制抗体, 结果见表 4。由表 4 看出, 城区居民中 7、11 型腺病毒抗体阳性率是农村居民的 3 倍, 3 型抗体阳性率略低于农村。但从总的情况看, 城区居民腺病毒抗体阳性率明显高于农村, 城区居民受腺病毒 7、11 型感染机会多于农村。

表 4 城乡居民腺病毒抗体水平

地 区	检查人数	腺病毒抗体阳性率(%)			
		3、7、11 型	3 型	7 型	11 型
城 乡	54	70.4	18.5	38.9	12.9
	45	37.8	22.3	11.1	4.4

七、人群中腺病毒感染的情况

凡血中含有 1:10 的腺病毒抗体, 不论型别多少, 均表明曾被腺病毒感染, 10 个年龄组 1101 份血标本的腺病毒感染情况如表 5 所示。除 6 岁及 10 岁年龄组外, 人群腺病毒感染有随年龄增长而增高的现象。

另外, 每份血标本中含腺病毒抗体型别数多少也不一样, 含抗体型别多的, 说明曾被几个型别的腺病毒感染过。在 10 个年龄组的血标本中, 含抗体型别多少与年龄有关, 年龄大的, 含抗体型别的数也多(多为 2 或 3 个型别)。

表 5 人群腺病毒感染情况

年龄组 (岁)	检查人数	感染情况	
		人 数	%
1	82	6	7.3
2	117	24	20.5
3	120	22	18.3
4	119	23	19.3
5	114	23	20.2
6	112	9	8.0
7	106	29	27.4
10	113	20	17.7
14	119	30	25.2
成人	99	37	37.4

讨 论

1. 在 Rosen^[10] 报告腺病毒具有血凝特性后, 有人用血凝抑制试验测定人群中腺病毒抗体^[11-13]。经动物试验证明, 在动物体内腺病毒血凝抑制抗体、中和抗体、补体结合抗体滴度的增长情况呈平行关系^[14]。从我们的实验结果看, 亦说明了血凝抑制抗体和中和抗体一样, 均具有型特异性, 它的滴度与中和抗体滴度的关系呈回归相关。

2. 在 1101 份血标本中, 3、7、11 型腺病毒血凝抑制抗体的总阳性率为 25.7%, 其中 7 型抗体阳性率为 12.6%。在儿童的 9 个年龄组中, 3、7、11 型腺病毒血凝抑制抗体总阳性率为 23.5%。1964 年秋测定的北京地区 360 份 14 岁以内的儿童 3、7、11 型腺病毒中和抗体, 有 3 型抗体的儿童占 43.7%, 有 7 型抗体儿童占 34.6%, 有 11 型抗体的儿童占 23.4%。上述两个时间测定的人群腺病毒抗体水平不同, 其原因是在 1963 年冬至 1964 年春在北京地区曾有一个中度的腺病毒肺炎流行, 经过腺病毒较广泛的传播后, 人群的抗体水平普遍增高, 而 1975—1976 年在北京地区未见腺病毒流行, 所以人群腺病毒的抗体水平不高。由此可见, 不同年份、不同季节人群腺病毒抗体水平是不一样的。

3. 所查 10 个年龄组中腺病毒抗体阳性率各不相同, 1 岁组最低, 1—2 岁时抗体阳性率

很快上升,2—5岁抗体阳性率近似,5岁后随年龄增长而增高,这与机体的免疫机能逐渐完善,产生抗体的能力增强有关。虽然机体遭受腺病毒感染机会增多,但机体内腺病毒抗体对病毒扩散有中和作用,表现出肺炎感染率下降。

4. 从春、秋两季的1002份血标本检查的结果看,人群腺病毒抗体水平春季明显高于秋季,腺病毒的传播,冬、春季比夏、秋季广泛。但1963年的测定结果,腺病毒在人群中抗体阳性率与此相反,其原因是在1963年冬—1964年春北京地区曾发生一次中度流行的小儿腺病毒肺炎。由此看出,若每年春、秋两季测定人群腺病毒抗体水平的工作能连续多年,和每年腺病毒肺炎流行情况的记载,将有助于摸清腺病毒感染的流行规律。

参 考 文 献

- [1] Stott, E. J.: *Practitioner*, **205**: 735, 1970.
- [2] Knight, V. and J. A. A. Kasel: *Viral and mycoplasma infection of the respiratory tract.*, p. 65, Philadelphia, 1973.
- [3] Report of a WHO Scientific group: *WHO Techn. Rep. Ser.*, **408**: 50, 1969.
- [4] 任贵方等: *中华医学杂志*, **48**(2): 71, 1962.
- [5] 朱既明等: *微生物学报*, **9**(2): 263, 1963.
- [6] 张惠民: *中华儿科杂志*, **13**(2): 263, 1964.
- [7] 丁正荣等: *中华儿科杂志*, **13**(6): 459, 1964.
- [8] 高守礼: *微生物学报*, **12**(1): 105, 1966.
- [9] 林毓纯等: *中华医学杂志*, **48**(2): 82, 1962.
- [10] Rosen, L.: *Am. J. Hyg.*, **71**: 120, 1960.
- [11] Rosen, L.: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **108**: 474, 1961.
- [12] Дрейзин, Р. С. и Л. М. Мевзос: *Вопр. Вирусол.*, **3**: 324, 1964.
- [13] Lengyel, A. and I. Nász: *Acta Microbiol-Acad. Sci. Hung.*, **11**: 105, 1964.
- [14] Dyachenko, N. S.: *Fed. Proc. [Transl. Suppl.]*, **24**: 933, 1965.