

- [33] UNDERWOOD M A, KALANETRA K M, BOKULICH N A, et al. A comparison of two probiotic strains of bifidobacteria in premature infants [J]. J Pediatr, 2013, 163(6): 1585-1591.
- [34] DUTTA S, RAY P, NARANG A. Comparison of stool colonization in premature infants by three dose regimes of a probiotic combination: a randomized controlled trial [J]. Am J Perinatol, 2015, 32(8): 733-740.
- [35] SUN J, MARWAH G, WESTGARTH M, et al. Effects of probiotics on necrotizing enterocolitis, sepsis, intraventricular hemorrhage, mortality, length of hospital stay, and weight gain in very preterm infants: a meta-analysis [J]. Adv Nutr, 2017, 8(5): 749-763.
- [36] SAWH S C, DESHPANDE S, JANSEN S, et al. Prevention of necrotizing enterocolitis with probiotics: a systematic review and meta-analysis [J]. Peer J, 2016, 4: e2429.
- [37] KOLAČEK S, HOJSÁK I, CANANI R B, et al. Commercial probiotic products: a call for improved quality control. A position paper by the ESPGHAN working group for probiotics and prebiotics [J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2017, 65(1): 117-124.
- [38] THOMAS J P, RAINE T, REDDY S, et al. Probiotics for the prevention of necrotizing enterocolitis in very low-birth-weight infants: a meta-analysis and systematic review [J]. Acta Paediatr, 2017, 106(11): 1729-1741.
- [39] DIDARI T, SOLKI S, MOZAFFARI S, et al. A systematic review of the safety of probiotics [J]. Expert Opin Drug Saf, 2014, 13(2): 227-239.
- [40] IMPERIAL I C, IBANA J A. Addressing the antibiotic resistance problem with probiotics: reducing the risk of its double-edged sword effect [J]. Front Microbiol, 2016, 7: 1983.
- [41] ZHENG L, WANG L, LIUXY, et al. Probiotics may not prevent the deterioration of necrotizing enterocolitis from stage I to II/III [J]. BMC Pediatrics, 2019, 19(1): 185.
- [42] BEIN A, EVENTOV-FRIEDMAN S, ARBELL D, et al. Intestinal tight junctions are severely altered in NEC preterm neonates [J]. Pediatr Neurol, 2018, 59(5): 464-473.
- [43] XIAO S, LI Q, HU K, et al. Vitamin A and retinoic acid exhibit protective effects on necrotizing enterocolitis by regulating intestinal flora and enhancing the intestinal epithelial barrier [J]. Arch Med Res, 2018, 49(1): 1-9.
- [44] SHI Y, LIU T, ZHAO X, et al. Vitamin D ameliorates neonatal necrotizing enterocolitis via suppressing TLR4 in a murine model [J]. Pediatr Res, 2018, 83(5): 1024-1030.
- [45] 孔祥永, 庄璐, 王梅玉, 等. 补充牛乳铁蛋白对早产鼠坏死性小肠结肠炎肠道炎症因子表达的影响 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2020, 35(2): 151-155.
- [46] HE Y, CAO L, YU J. Prophylactic lactoferrin for preventing late-onset sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants: a PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis [J]. Medicine, 2018, 97(35): e11976.
- [47] PAM M I, SURE S. Enteral lactoferrin supplementation for prevention of sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants [J]. The Cochrane database of systematic reviews, 2020, 3(3): CD007137.
- [48] HAYNES T E, LI P, LI X L, et al. L-Glutamine or L-alanyl-L-glutamine prevents oxidant- or endotoxin- induced death of neonatal enterocytes [J]. Amino Acids, 2009, 37(1): 131-142.
- [49] 王琦凡, 梁世山, 庄婉珠. 谷氨酰胺预防早产儿坏死性小肠结肠炎的效果 [J]. 中外医学研究, 2019, 17(36): 38-40.
- [50] KELLEY D S. Modulation of human immune and inflammatory responses by dietary fatty acids [J]. Nutrition, 2001, 17(7-8): 669-673.

(编辑:邓境)

(收稿日期:2020-07-27 修回日期:2020-09-11)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.03.015

• 综述 •

腺病毒所致儿童腹泻的流行病学研究进展

胡月, 许红梅 (重庆医科大学附属儿童医院, 重庆 400014)

[中图分类号] R725.6

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2023)03-0055-05

Advances of Epidemiology of Human Adenovirus Related to Diarrhea in Infants

Hu Yue, Xu Hongmei (Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China)

腹泻病是5岁以下儿童死亡的第二大感染性病因,仅次于下呼吸道感染。2017年全球大约有53.3万例5岁以下儿童死于腹泻病^[1]。轮状病毒是导致儿童腹泻死亡的主要病毒^[2],但随着轮状病毒疫苗的使用及其对

儿童的有效保护^[3],其他病原体如腺病毒的地位也越来越重要^[4]。

腺病毒常可造成呼吸道、胃肠道及角结膜感染,偶可引起出血性膀胱炎、肾炎、心肌炎、脑炎等。腺病毒感染

基金项目:国家科技重大专项资助项目,编号2017ZX10103010-003。

作者简介:胡月(1994.10-),女,硕士,主要从事儿童感染及消化系统疾病研究,E-mail: 619842539@qq.com。

通讯作者:许红梅(1965.01-),女,博士,教授,主要从事儿童感染及消化系统疾病研究,E-mail: xuhongm0095@sina.com。

染者和无症状携带者均可成为传染源,其传播途径多样,可通过空气飞沫、粪-口、接触被污染的组织或血液及接触污染的环境等传播。腺病毒常可在封闭环境(如军队、医院、寄宿学校、集体宿舍等)中形成暴发性感染。在免疫能力正常的个体中,腺病毒感染多为轻症,具有自限性,而在免疫缺陷患者中,其常可导致严重的播散性感染,危及生命^[5]。对腺病毒的流行病学监测十分重要,本文将着重分析腺病毒所致儿童腹泻的流行病学特点,为腺病毒所致胃肠道感染的防控提供参考资料,有助于制定防控策略。

1 病毒学

1953 年 Rowe W P 等^[6]首次从人扁桃腺样体组织中分离出人腺病毒(human adenovirus, HAdV)。它是一种无包膜的线性双链 DNA 病毒,长 34~37 kb。病毒颗粒呈 20 面体对称,病毒衣壳主要由 252 个壳粒组成,其中 12 个壳粒为五邻体基底,位于 20 面体的顶角,每个五邻体基底上大多结合着一个纤突蛋白,只有 HAdv-40、HAdv-41、HAdv-52 型的五邻体基底上结合一长一短两个纤突蛋白。剩下 240 个壳粒为六邻体,位于 20 面体的非顶角。六邻体有 6 个高变区(hypervariable regions 1-6, HVR1~6)。五邻体包含 2 个高变区—HVR1 和 RGD Loop。衣壳内的病毒基因组根据转录时相分为早期区、中期区及晚期区。早期转录基因有 6 个非连续的转录单位(E1A、E1B、E2A、E2B、E3、E4),编码产物主要负责调节基因表达和 DNA 复制。E3 转录单位编码调节宿主免疫应答的蛋白,与免疫逃逸有关。中期转录基因分为 IX 和 IVa2。晚期转录基因主要编码病毒的衣壳结构蛋白,参与病毒颗粒的成熟包装^[7]。

根据完整基因序列分析,人腺病毒分为 A~G 七组。目前已发现 100 余个基因型别(HAdV Working Group, updated July, 2019, <http://hadvwg.gmu.edu>)。常见致病型主要有 A 组 12、18、31 型, B 组 3、7、11、14、16、21、34、35、50、55 型, C 组 1、2、5、6、57 型, D 组 8、19、33、37、53、54 型, E 组 4 型, F 组 40、40 型, G 组 52 型。腺病毒具有嗜组织性,不同型别引起的疾病不尽相同。F 组 40、41 型常引起儿童急性腹泻,因此被称为肠道腺病毒。

2 流行病学特点

2.1 感染率

Aksara T 等^[8]报道 2009–2013 年日本北海道、东京、静冈、京都、大阪、佐贺从北到南 6 个城市的 2 381 例 <15 岁急性腹泻患儿中, 134 例患儿检出腺病毒, 腺病毒检出率为 5.6%。韩国一项研究收集了 2014–2016 年 3 901 份腹泻儿童及成人的粪便, 254 份腺病毒呈阳性, 阳性率为 6.5%, 虽然这些腺病毒感染患者年龄从 0~87 岁不等, 但 <5 岁的患儿占 93.2%^[9]。泰国清迈一项对 2011–2017 年 2 312 例 5 岁以下腹泻住院患儿的研究显示, 165 例腺病毒感染, 总感染率为 7.2%, 这与泰国其他城市如

曼谷(5.8%)的报道相近, 且该研究还比较了当地各个年份的感染率, 发现 2011 年感染率最低(3.6%), 2011–2015 年逐年升高, 至 2015 年达到最高(11.6%), 而后又逐渐下降, 2017 年降至 4.7%^[10]。可见在亚洲, 虽然腹泻儿童腺病毒感染率在不同国家有所不同, 但总体未超过 12%^[8-12]。

在我国, 腺病毒是除轮状病毒、诺如病毒外引起 5 岁以下儿童病毒性腹泻最常见的病原体^[11]。华北地区, Liu L Y 等^[12]对 2010–2014 年北京 3 147 例 5 岁以下急性腹泻儿童进行腺病毒检测, 其中 1 985 例患儿属于社区获得性腹泻, 1 162 例属于院内感染所致腹泻, 腺病毒阳性率分别为 9.5%、11.8%, 总阳性率为 10.3%, 虽然院内感染患儿腺病毒阳性率较高, 但差异并无统计学意义。Qiu F Z 等^[13]对河北 2017 年 6–12 月 273 例急性腹泻儿童进行研究, 并设置 361 例正常儿童为对照组, 发现腺病毒检出率在腹泻组高达 28.94%, 但在对照组也达到了 7.2%, 提示腺病毒可长期存在于健康儿童粪便中, 而不引起临床症状。华中地区, 阮洋等^[14]对湖南 2016–2018 年 1 580 例急性腹泻儿童进行病原分析, 病毒性腹泻共 221 例, 腺病毒感染 33 例, 其在病毒性腹泻中的构成比为 14.93%, 已超过诺如病毒(9.50%)。但同时研究也发现 2016–2018 年腺病毒感染率呈逐年下降趋势, 诺如病毒感染率则逐年上升, 至 2018 年单年已超过腺病毒。华东地区, 卢丽娟等^[15]从上海 2012–2016 年 4 412 例门诊腹泻婴幼儿中系统抽样 1 010 例进行研究, 发现腺病毒 5 年总感染率为 5.2%, 2012–2016 年依次为 6.9%、10.4%、5.6%、4.5%、2.6%, 各年份比较差异虽无统计学意义, 但总体也呈下降趋势。华南地区, 2015 年广州的一项报道显示 2 171 例腹泻儿童中有 188 例感染腺病毒, 感染率为 8.76%, 与该城市既往 2010–2011 年感染率(8.01%)相近^[16]。西南地区, 陈婉冰等^[17]报道重庆 2014 年 511 份 5 岁以下腹泻儿童的水样或蛋花样便中, 检出腺病毒 15 份, 检出率为 2.9%, 相对其他地区稍低。可见腺病毒在我国流行存在地域和时间差异, 多个地区感染率较既往年份呈现出下降趋势。

在非洲, 大多数国家腹泻儿童的腺病毒感染率较高。尼日利亚一份报道显示, 2011 年 1 月至 2012 年 6 月 223 例 3 岁以下腹泻患儿中, 病毒性腹泻 95 例, 腺病毒 43 例, 感染率为 19.3%^[18]。Lekana-Douki S E 等^[19]收集了加蓬 2010 年 3 月至 2011 年 7 月 317 份腹泻儿童粪便, 193 份至少一种常见致泻病毒呈阳性, 病毒感染率达 60.9%, 62 份为腺病毒感染, 感染率为 19.2%。但同年坦桑尼亚的报道显示, 腺病毒感染率仅为 3.5%^[20], 该报道中 690 份标本仅检出 24 份腺病毒, 但该研究使用了灵敏度较低的酶免疫法(EIA)进行检测。一项全球肠道多中心研究^[21]显示, EIA 检测方法导致腺病毒感染率被大大低估, 实时定量聚合酶链式反应(qPCR)则使检出率提高 5 倍。

欧美发达国家中, 腺病毒是常见的病毒性腹泻病原

体,其感染率在个别国家甚至超过轮状病毒。Biscaro V 等^[22]报道 2015–2016 年意大利北部地区 510 例 15 岁以下腹泻儿童中,151 例患儿至少 1 种病毒感染,最常见的依次是轮状病毒 53 例、诺如病毒 39 例、腺病毒 35 例,札如病毒、星状病毒、肠道病毒、博卡病毒等相对少见,均未超过 10 例,腺病毒在病毒性腹泻中构成比达 23.1%。在英国,2014–2015 年由于轮状病毒疫苗的有效使用,轮状病毒感染率大大降低,Brown J R 等^[23]对 1 393 例腹泻患儿进行病原分析,其中 329 例患儿属于病毒性腹泻,腺病毒和诺如病毒分别为 146 例、144 例,感染率分别为 10.5%、10.3%,两者在病毒性腹泻中构成比均高达 44%,而轮状病毒仅 33 例,感染率为 2%。

地理、环境、气候、社会经济发展水平、卫生条件等多种因素共同导致腺病毒感染率的差异,检测方法、样本的选择、样本量也可影响其阳性率。发达国家稍高的阳性率可能与使用的检测方法更加灵敏、实验室水平更加先进相关,而非洲低收入国家高感染率则可能与社会经济条件及卫生条件落后、饮水安全不能得到有效保障相关。

同时还需注意近 20 年来,多个国家均有关于腺病毒所致胃肠炎暴发流行的报道。2005 年德国汉诺威一所儿童医院的骨髓移植病房发生了 HAdV-41 型的暴发感染^[24],病房共 6 例患儿,其中 4 例粪便中 HAdV-41 型检测呈阳性,所有患儿均出现了腹泻、呕吐症状,有 2 例患儿丙氨酸氨基转移酶明显升高,1 例患儿在 HAdV-41 型感染后发生了 HAdV-2 型的再激活,并最终死于 HAdV-2 型相关的致死性肝炎。2013 年 3 月巴西里约热内卢的一个低收入社区里则暴发了由 HAdV-12 型引发的胃肠炎^[25],19 例患者出现腹泻,9 例住院治疗患者的粪便中轮状、诺如、星状、博卡、爱知病毒等致泻病毒均呈阴性,但有 4 例 HAdV-12 型阳性,且核酸同源性达 100%,粪便中病毒载量高,提示 HAdV-12 型胃肠道感染。

2.2 流行型别

目前包括我国在内的大多数国家和地区,F 组即肠道腺病毒为最主要的流行型别,其中以 41 最多,而同组 40 型相对较少。部分国家有所不同,Moyo S J 等^[20]报道在坦桑尼亚 41 型和 40 型的检出频率相同。Banerjee A 等的研究指出 F 组 40 型为印度北部城市加尔各答的优势型别^[26]。非肠道腺病毒在儿童急性腹泻中也有着重要的地位,其中 A 组 12、18、31 型,B 组 3、7、16 型,C 组 1、2、5、6 型也常常可在腹泻儿童粪便中检测到。在我国福建 B 组 3 型甚至超过 41 型,成为当地检出频次最多的型别^[27]。而在埃塞俄比亚西北地区腹泻儿童中 C 组 2 型感染最为常见,其次为 A 组 31 型、41 型^[28]。

随着时代变迁,可观察到一个趋势,即 HAdV-41 型逐渐增加,而 HAdV-40 型逐渐减少。我国上海一项研究对 5 株从腹泻儿童粪便中分离出的 HAdV-41 型进行了全基因测序和分析,发现根据六邻体高变区基因及长纤突基因构建的进化树,这五株可分为 2 个基因簇(genomic type clusters, GTCs),3 株属于 GTC1,2 株属于

GTC2;但根据短纤突基因、五邻体基因、DNA 聚合酶基因构建的进化树这五株属于同一基因簇 GTC2,说明 HAdV-41 型之间存在基因重组^[29]。基因重组可能导致抗原漂移,使得重组后的 HAdV-41 型能逃避宿主免疫系统,导致患儿腹泻,这解释了 41 型逐渐增多的现象。

另外,非肠道病毒是否为导致腹泻的决定性因素,一直存在争议。较为肯定的是,A 组 12、31 型是致泻型别。A 组 12 型曾在巴西导致一起急性胃肠炎暴发事件^[25],我国北京、上海的研究指出 A 组 31 型也是引发儿童腹泻的重要型别,其检出率仅次于 F 组的 41 型,且多为单独感染^[15,30]。至于 B、C 组型别,因为常存在与其他肠道病原体混合感染的现象,且多可导致呼吸道感染,而既往感染患者,腺病毒可长期存在于回肠末端固有层的淋巴细胞内,并从粪便中排出,其中 C 组腺病毒较 B 组更为常见^[31]。有研究指出 C 组 2 型可以从粪便中脱落长达 3 个月,而儿童没有任何胃肠道症状^[32]。所以尚不能断定 B、C 组的个别型别可导致腹泻,但不可否认的是,它们与儿童腹泻关系紧密,需要更多的研究来探索它们在腹泻中起到的作用。

D 组腺病毒常可导致眼部感染,其中主要的型别为 8、19、37、53、54 等^[33]。D 组型别相较于其他组别突变率低,其进化高度依赖于同源重组,重组位点主要位于六邻体、五邻体的高变区附近、纤突基因及 E3 基因^[34],重组后腺病毒嗜组织性可发生改变。比如 D 组 70 型 2013 年首次分离自德国 1 例腹泻患者粪便中,其由 13、30、37、38、58、60 型多重重组产生^[35],该患者因多发性骨髓瘤接受骨髓干细胞移植,免疫抑制使腺病毒多重感染,并长期存在于体内,从而促进了重组。Afrad M H 等^[36]报道 HAdV-70 型在孟加拉国普通患者中亦有检出,研究共收集了 2013–2015 年 871 例患者的粪便,腺病毒 93 例,检出率为 10.7%,其中 9 例为 HAdV-70 型,检出例数仅次于 HAdV-41、HAdV-40 型,且 6 例为单独感染,患者除腹泻外,最常见的症状为脱水和呕吐,因而 HAdV-70 型可能是又一致泻型别。但由于缺乏充足的流行病学资料,这些型别需要长期监测才能逐步清楚它们与腹泻的关系。

2.3 流行季节

在中国,腺病毒全年均可检出,没有固定的流行月份或季节^[12,15],但广州、成都的研究也指出虽然腺病毒感染呈全年散发,在夏季却较为多见^[16,37]。

全球范围内腺病毒亦无明显季节分布特点,但在热带气候国家中(如泰国、印度、尼日利亚、加蓬等)夏季和雨季的阳性率一定程度上高于冬季和旱季^[10,18–19,26]。

2.4 性别及年龄分布

腺病毒感染不存在性别差异,男女均易感^[10,15,22],<5 岁的儿童是主要的易感群体,其中以 6~12 个月为甚^[8,18–19,26]。一方面可能是因为该年龄段的儿童正处于爬行到行走的生长发育阶段,更加容易接触被污染的物

品,通过粪口途径感染;另一方面可能是因为出生至 6 月龄来自母体的抗体协助儿童抵御感染,6 月龄之后母体抗体逐渐消失,从而易感。

3 总结

人腺病毒与儿童腹泻密切相关。5 岁以下,尤其是 6~12 个月儿童更容易被感染。腺病毒无固定的季节流行模式。其感染率存在时间和空间的差异,主要流行型别是被称为肠道腺病毒的 F 组 41 型,而同组的 40 型近年来逐渐减少。另外 A 组的 12、31 型也可导致儿童急性胃肠炎。B、C、D 组的个别型别,虽不能肯定它们是引起儿童腹泻的决定性因素,但其与腹泻的关系十分紧密,需要长时间大量的流行病学调查和监测。

参考文献:

- [1] TROEGER C E, KHALIL I A, BLACKER B F, et al. Quantifying risks and interventions that have affected the burden of diarrhea among children younger than 5 years: an analysis of the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. *Lancet Infect Dis*, 2020, 20(1): 37-59.
- [2] TROEGER C E, BLACKER B F, KHALIL I A, et al. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of diarrhea in 195 countries: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 [J]. *Lancet Infect Dis*, 2018, 18(11): 1211-1228.
- [3] JONESTELLER C L, BURNETT E, YEN C, et al. Effectiveness of rotavirus vaccination: a systematic review of the first decade of global postlicensure data, 2006 – 2016 [J]. *Clin Infect Dis*, 2017, 65(5): 840-850.
- [4] OPERARIO D J, PLATTS-MILLS J A, NADAN S, et al. Etiology of severe acute watery diarrhea in children in the global rotavirus surveillance network using quantitative polymerase chain reaction [J]. *J Infect Dis*, 2017, 216(2): 220-227.
- [5] LYNCH J P, KAJON A E. Adenovirus: epidemiology, global spread of novel serotypes, and advances in treatment and prevention [J]. *Seminars in respiratory & critical care medicine*, 2016, 37(4): 586-602.
- [6] ROWE W P, HUEBNER R J, GILMORE L K, et al. Isolation of a cytopathogenic agent from human adenoids undergoing spontaneous degeneration in tissue culture [J]. *Proc Soc Boil Med*, 1953, 84(3): 570-573.
- [7] LION T. Adenovirus Infections in immunocompetent and immunocompromised patients [J]. *Clin Microbiol Rev*, 2014, 27(3): 441-462.
- [8] AKSARA T, SAYAKA T, ANGELA F C K, et al. Four-year study of viruses that cause diarrhea in Japanese pediatric outpatients [J]. *J Med Virol*, 2015, 87(7): 1141-1148.
- [9] KIM J S, LEE S K, KO D H, et al. Associations of adenovirus genotypes in Korean acute gastroenteritis patients with respiratory symptoms and intussusception [J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017(1602054): 1-6.
- [10] KUMTHIP K, KHAMRIN P, USHIJIMA H, et al. Enteric and non-enteric adenoviruses associated with acute gastroenteritis in pediatric patients in Thailand, 2011 to 2017 [J]. *PLoS One*, 2019, 14(8): e0220263.
- [11] YU J X, JING H Q, LAI S J, et al. Etiology of diarrhea among children under the age five in China: results from a five-year surveillance [J]. *J Infect*, 2015, 71(1): 19-27.
- [12] LIU L Y, QIAN Y, ZHANG Y, et al. Epidemiological aspects of rotavirus and adenovirus in hospitalized children with diarrhea: a 5-year survey in Beijing [J]. *BMC Infect Dis*, 2016, 16(1): 508.
- [13] QIU F Z, SHEN X X, LI G X, et al. Adenovirus associated with acute diarrhea: a case-control study [J]. *BMC Infect Dis*, 2018, 18(1): 450.
- [14] 阮洋, 莫丽亚, 邹爱军. 2016–2018 年湖南地区儿童感染性腹泻病原学监测结果分析 [J]. *实用预防医学*, 2019, 26(11): 1372-1374.
- [15] 卢丽娟, 钟华清, 徐梦华, 等. 上海单中心 2012 至 2016 年门诊腹泻婴幼儿腺病毒流行病学特点 [J]. *中国循证儿科杂志*, 2017, 12(5): 352-356.
- [16] 何艳明, 梁秉绍, 姚淑雯, 等. 2 171 例腹泻患儿轮状病毒和腺病毒检出率及流行特征 [J]. *实用医学杂志*, 2017(11): 160-163.
- [17] 陈婉冰, 余凤, 乔英琴, 等. 2014 年重庆地区星状病毒、札如病毒、腺病毒致儿童急性腹泻流行特点 [J]. *临床儿科杂志*, 2016(4): 241-245.
- [18] IMADE P E, EGHAFAONA N O. Viral agents of diarrhea in young children in two primary health centers in Edo State, Nigeria [J]. *Int J Microbiol*, 2015, 2015(685821): 1-5.
- [19] LEKANA-DOUKI S E, KOMBILA-KOUMAVOR C, NKOGE D, et al. Molecular epidemiology of enteric viruses and genotyping of rotavirus A, adenovirus and astrovirus among children under 5 years old in Gabon [J]. *Int J Infect Dis*, 2015, 5(34): 90-95.
- [20] MOYO S J, HANEVIK K, BLOMBERG B, et al. Prevalence and molecular characterisation of human adenovirus in diarrhoeic children in Tanzania: a case control study [J]. *BMC Infect Dis*, 2014, 14(1): 1-9.
- [21] LIU J, PLATTS-MILLS J A, JUMA J, et al. Use of quantitative molecular diagnostic methods to identify causes of diarrhoea in children: a reanalysis of the GEMS case-control study [J]. *Lancet*, 2016, 388(10051): 1291-301.
- [22] BISCARO V, PICCINELLI G, GARGIULO F, et al. Detection and molecular characterization of enteric viruses in children with acute gastroenteritis in Northern Italy [J]. *Infect Genet*, 2018, 6(60): 35-41.
- [23] BROWN J R, SHAH D, BREUER J. Viral gastrointestinal infections and norovirus genotypes in a paediatric UK hospital, 2014–2015 [J]. *J Clin Virol*, 2016, 11(84): 1-6.
- [24] MATTNER F, SYKORA K W, MEISSNER B, et al. An adenovirus type F41 outbreak in a pediatric bone marrow transplant unit [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2008, 27(5): 419-424.
- [25] PORTES S A R, VOLOTAO E M, ROCHA M S, et al. A non-enteric adenovirus A12 gastroenteritis outbreak in Rio de Janeiro, Brazil [J]. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*, 2016, 111(6): 403-406.
- [26] BANERJEE A, DE P, MANNA B, et al. Molecular characterization of enteric adenovirus genotypes 40 and 41

- identified in children with acute gastroenteritis in Kolkata, India during 2013–2014 [J]. J Med Virol, 2016, 89(4): 606-614.
- [27] WU B S, HUANG Z M, WENG Y W, et al. Prevalence and genotypes of rotavirus A and human adenovirus among hospitalized children with acute gastroenteritis in Fujian, China, 2009–2017 [J]. Biomedical and environmental sciences, 2019, 32(3): 210-214.
- [28] GELAW A, PIETSCH C, LIEBERT U G. Genetic diversity of human adenovirus and human astrovirus in children with acute gastroenteritis in Northwest Ethiopia [J]. Arch Virol, 2019, 164(12): 2985-2993.
- [29] LI P, YANG L, GUO J Y, et al. Circulation of HAdV-41 with diverse genome types and recombination in acute gastroenteritis among children in Shanghai [J]. Scientific reports, 2017, 7(1): 3548.
- [30] 孙灵利, 焦洋, 高艳, 等. 北京市朝阳区 2011–2017 年 5 岁以下腹泻患儿腺病毒分子流行病学特征[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2018, 32(5): 492-495.
- [31] KOSULIN K, GEIGER E, VECSEI A, et al. Persistence and reactivation of human adenoviruses in the gastrointestinal tract [J]. Clin Microbiol Infect, 2015, 22(4): 381.e1-381.e8.
- [32] YE S F, WHILEY D M, WARE R S, et al. Detection of viruses in weekly stool specimens collected during the first 2 years of life: a pilot study of five healthy Australian infants in the rotavirus vaccine era [J]. J Med Virol, 2017, 89(5): 917-921.
- [33] JHANJI V, CHEN T C Y, LI E Y M, et al. Adenoviral keratoconjunctivitis [J]. Survey of ophthalmology, 2015, 60(5): 435-443.
- [34] ROBINSON C M, SETO D, JONES M S, et al. Molecular evolution of human serotypes D adenoviruses [J]. Infection genetics and evolution, 2011, 11(6): 1208-1217.
- [35] HAGE E, LIEBERT U G, BERGS S, et al. Human mastadenovirus type 70: a novel, multiple recombinant species D mastadenovirus isolated from diarrhoeal faeces of a haematopoietic stem cell transplantation recipient [J]. J Gen Virol, 2015, 96(9): 2734-2742.
- [36] AFRAD M H, AVZUN T, HAQUE J, et al. Detection of enteric- and non-enteric adenoviruses in gastroenteritis patients, Bangladesh, 2012–2015 [J]. J Med Virol, 2017, 90(4): 677-684.
- [37] 竺婷婷, 于凡, 胡正强, 等. 成都地区儿童腹泻肠道腺病毒感染流行病学特征调查[J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(1): 155-158.

(编辑:杨丹)

(收稿日期:2020-08-14 修回日期:2020-10-06)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.03.016

• 综述 •

儿童耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌耐药机制及治疗进展

法吾丹·阿布都, 阿卜力克木·阿卜杜杰力力, 罗新辉, 依帕古力·斯米江 (北京儿童医院新疆医院, 新疆维吾尔自治区儿童医院, 乌鲁木齐 830091)

[中图分类号] R725.7

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2023)03-0059-05

Drug Resistance Mechanism and Treatment Progress of Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae* Bacteria in Children

Fawudan Abudu, Abolikemu Abodujelili, Luo Xinhui, Yipaguli Simijiang (Xinjiang Hospital of Beijing Children's Hospital, Children's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumuqi 830091, China)

随着碳青霉烯类抗菌药物在感染性疾病中的广泛应用,近年来文献报道耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌(carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* bacteria, CRE)检出率日趋增多。中国儿童细菌耐药监测数据显示,儿童为 CRE 感染的高发人群^[1]。多个国家儿童细菌耐药监测数据显示,儿童 CRE 感染现状与不良临床结局有关,给临床治疗带来严峻的挑战,引起了医学界的高度关注^[2-5]。为迫切解决这一难题,全世界范围内对其耐药机制及治疗方案进行了深入的研究,显示儿童 CRE 耐药机制不同于成人,并提出了治疗建议策略及新型抗菌药

物。因此,本文就儿童 CRE 耐药机制及治疗进展作一综述,为指导临床掌握 CRE 的耐药机制及选择合理治疗方案提供参考。

1 肠杆菌科细菌对碳青霉烯类抗菌药物的耐药机制

CRE 耐药机制在全世界范围内有广泛报道,目前研究认为耐药机制主要有四种:(1) CRE 菌株产碳青霉烯酶;(2) 菌株外膜蛋白表达缺失;(3) 抗菌药物作用靶位改变;(4) 菌株外排泵高表达。

1.1 碳青霉烯酶的产生

作者简介:法吾丹·阿布都(1995.08-),女(维吾尔族),硕士,主要从事儿童急危重症研究,E-mail: 875388243@qq.com。

通讯作者:依帕古力·斯米江(1981.05-),女(维吾尔族),主治医师,主要从事儿童急危重症研究,E-mail: 313400546@qq.com。