

· 临床论著 ·

2013至2014年度首都医科大学附属北京地坛医院 手足口病住院患儿的病原学检测分析

芦红萍^{1,3} 孟一星^{1,3} 庞琳^{2,3} 曹金凤^{1,3} 梁璞^{1,3} 韩铭^{1,3} 刘顺爱^{1,3} 成军^{1,3}

【摘要】目的 探讨2013至2014年度首都医科大学附属北京地坛医院儿科手足口病住院患者的病原体分布情况,为手足口病的临床诊断、治疗及预防提供依据。**方法** 本研究共收集2013至2014年本院收治的232例儿科手足口病住院患者的咽拭子标本,提取病毒RNA,使用肠道病毒(EV)通用型、肠道病毒71(EV71)型及柯萨奇病毒A16(CoxA16)型核酸检测试剂盒,采用实时荧光聚合酶链反应(RT-PCR)法进行检测。**结果** 2013年5~7月手足口病病例数最多,占全年的64.96%(76/117),2014年手足口病病例则主要集中在6~8月,占全年68.70%(79/115)。2013年手足口病患者的EV阳性率为81.20%(95/117),其中非EV71非CoxA16型肠道病毒占63.25%(74/117);2014年手足口病患者的EV阳性率为79.13%(91/115),其中,EV71型肠道病毒占53.91%(62/115)。0~1岁组EV71感染率低于>1岁组儿童($\chi^2 = 5.22, P = 0.022$),而该组非EV71非CoxA16型肠道病毒的感染率高于>1岁组儿童($\chi^2 = 5.38, P = 0.020$),差异具有统计学意义;不同性别组患者病原学构成差异无显著统计学意义。EV71型、CoxA16型及非EV71非CoxA16型病原体感染的住院天数中位数分别为8、7和7 d, EV71感染者住院天数大于CoxA16感染者($Z = -7.27, P < 0.001$)及非EV71非CoxA16感染者($Z = -7.39, P < 0.001$),差异具有统计学意义。**结论** 2013至2014年本院手足口病以夏季高发;2013年本院儿科手足口病患者以非EV71非CoxA16型肠道病毒为主,2014年发生较大改变,以EV71型为主;EV71型肠道病毒感染以>1岁组儿童为主,而非EV71非CoxA16型肠道病毒感染以0~1岁组儿童为主;EV71型肠道病毒感染者平均住院天数大于CoxA16型和非EV71非CoxA16型。

【关键词】 手足口病;病原学;肠道病毒

Etiology detection and analysis of hand, foot and mouth disease in Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, 2013-2014 Lu Hongping^{1,3}, Meng Yixing^{1,3}, Pang Lin^{2,3}, Cao Jinfeng^{1,3}, Liang Pu^{1,3}, Han Ming^{1,3}, Liu Shunai^{1,3}, Cheng Jun^{1,3}. ¹Institute of Infectious Diseases, ²Pediatrics, ³Beijing Key Laboratory of Emerging Infectious Diseases, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China
Corresponding author: Cheng Jun, Email: chengj0817@sina.cn

【Abstract】Objective To investigate the distribution of pathogens among pediatric patients with hand, foot and mouth diseases (HFMD) in Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, from 2013 to 2014. **Methods** The throat swabs of 232 patients in Division of Pediatrics from 2013 to 2014 were collected. Virus RNA was tested by real-time fluorescence quantitative (RT-PCR) kits with universal enterovirus (EV) primers, Coxsackievirus A16 (CoxA16)-specific primers and enterovirus 71 (EV71)-specific primers. **Results** The peak incidence time of HFMD in 2013 was from May to July, accounting for 64.96% (76/117); and the peak incidence time of in 2014 was from June to August, accounting for 68.70% (79/115). In 2013, the positive rate of EV was 81.20% (95/117), with non-EV71 and non-CoxA16 enteroviruses accounting for 63.25% (74/117); and in 2014, the positive rate of EV was 79.13% (91/115), with the EV71 accounting for 53.91% (62/115). The 0-1-years-old patients were harder to be infected by EV71 ($\chi^2 = 5.22, P = 0.022$)

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2015.06.002

基金项目:北京市科委科技项目(No. D131100005313016)

作者单位:100015 北京,首都医科大学附属北京地坛医院传染病研究所¹、首都医科大学附属北京地坛医院儿科²、新发突发传染病研究北京市重点实验室³

通讯作者:成军, Email: chengj0817@sina.cn

and easier to be infected by non-EV71 and non-CoxA16 enteroviruses ($\chi^2 = 5.38$, $P = 0.020$) than other children. There were no significant differences between patients grouped by genders in pathogen distribution. EV71 infected patients hospitalized longer than patients infected with CoxA16 ($Z = -7.27$, $P < 0.001$) and non-EV71, non-CoxA16 enteroviruses ($Z = -7.39$, $P < 0.001$). **Conclusions** The peak incidence time of HFMD was in summer from 2013 to 2014. The main prevalent type in 2013 was non-EV71, non-CoxA16 enteroviruses, but in 2014, the EV71 prevailed again. The 0-1-years-old patients were harder to be infected by EV71 and easier to be infected by non-EV71 and non-CoxA16 enteroviruses than other children. EV71 infected patients hospitalized longer than others.

【Key words】 Hand, mouth and foot disease (HFMD); Etiology; Enterovirus

手足口病(hand, foot and mouth diseases, HFMD)是由肠道病毒引起的急性传染病,传播性强,传播途径复杂,常见于5岁以下儿童,主要临床表现为发热和手、足、口腔等部位的斑丘疹或疱疹,少数病例可出现脑炎、脑膜炎、肺水肿和循环障碍等,多由EV71感染引起。1981年我国上海首次报道手足口病病例,2008年安徽省阜阳市手足口病大规模暴发流行,随后我国手足口病呈现高发态势^[1],近年来,手足口病已成为影响我国儿童健康的重大问题。2008年5月我国将手足口病归入丙类传染病^[2]。据国家卫计委发布的数据,2013至2014年我国共报告手足口病发病4 607 238例,其中死亡753例,居丙类传染病报告发病数和报告死亡数首位^[3]。因此,研究导致该病发病的病原体分布、分析其变化趋势,进而为临床诊疗提供依据十分必要。

我国手足口病主要由EV71(enterovirus 71, EV71)和CoxA16(Coxsackievirus A16, CoxA16)引起^[4]。近年来,由于引起手足口病的病原谱发生变化,非EV71非CoxA16型的肠道病毒比例有所增加。了解引起手足口病的主要病原体及变化趋势,对手足口病的诊疗及预后判定具有重要意义。本研究应用国家食品药品监督管理局认证的“肠道病毒核酸检测系列试剂盒”,收集2013至2014年首都医科大学附属北京地坛医院儿科的手足口病患儿的咽拭子标本进行病原学分析。

资料及方法

一、研究对象

本研究入组232例病例为2013年1月至2014年12月于本院儿科就诊的手足口病患者,临床诊断标准符合我国卫生部发布的《手足口病诊疗指南》(2010版)。232例患者中,男147例,女85例,患者年龄1月龄~8岁,发病年龄集中在0~5岁(93.5%)。

二、研究方法

1. 标本采集:分别采集手足口病患儿入院后第1、2、3天的咽拭子标本。咽拭子液暂时保存于4℃,24 h内用无RNA酶的冻存管分装,-80℃保存。

2. 肠道病毒检测方法:提取肠道病毒RNA,采用中山大学达安基因股份有限公司的系列肠道病毒核酸检测试剂盒(PCR-荧光探针法),包括肠道病毒通用型核酸检测试剂盒、EV71型核酸检测试剂盒和CoxA16型核酸检测试剂盒,进行荧光定量肠道病毒核酸检测。

3. 结果判定:EV通用型、EV71型试剂盒检测阳性标本判定为EV71阳性;EV通用型、CoxA16型试剂盒检测阳性标本判定为CoxA16阳性;EV通用型阳性,而EV71型和CoxA16型均为阴性的标本则判定为非EV71非CoxA16型。

三、统计学处理

采用SPSS 13.0软件对数据进行统计学分析,计数资料采用 χ^2 检验,计量资料采用方差分析,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义, $P < 0.01$ 为差异具有显著统计学意义, $P < 0.001$ 为差异具有极显著统计学意义。

结 果

一、不同月份手足口病病例数的变化趋势

2013年1月1日~2014年12月31日共入组232例手足口病患者,不同月份手足口病病例数变化趋势分析显示,2013年5~7月手足口病病例数最多,为该病的高发期,占全年的64.96%(76/117),随后逐渐下降,10月又出现轻微反弹,其中,在发病高发期,非EV71非CoxA16型肠道病毒阳性患者数量显著高于EV71型和CoxA16型,而在非高发期,则差异无统计学意义。2014年手足口病病例则主要集中在6~8月,占全年68.70%(79/115),以EV71型肠道病毒为主,之后逐渐下降,在10月出现较大反弹,见图1。

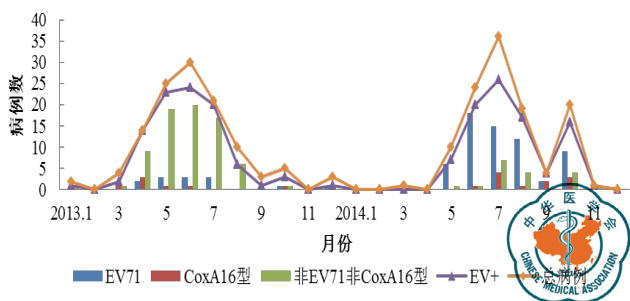


图1 2013年1月~2014年12月HFMD病例数的变化趋势

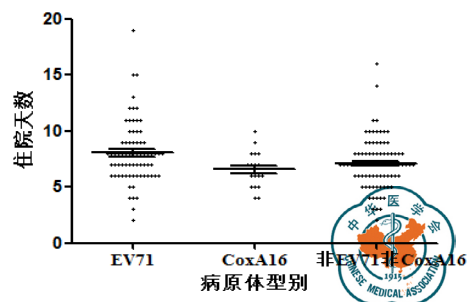


图3 3种不同型别的肠道病毒感染患者住院天数分布图

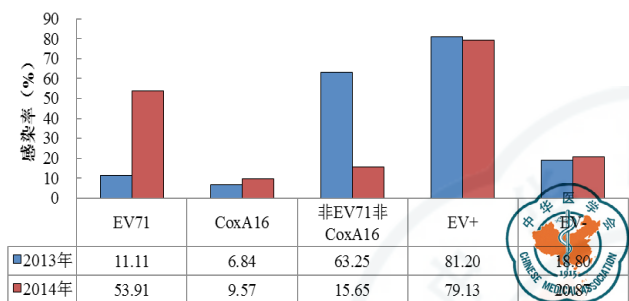


图2 2013至2014年HFMD病原体型别的变化趋势

二、不同年份手足口病病原学的变化

2013至2014年本院收治的232例手足口病患者咽拭子的肠道病毒核酸检测结果显示,不同年份主要病原体的型别不同。其中,2013年手足口病患者以非EV71非CoxA16型肠道病毒为主,占63.25% (74/117),其次为EV71型肠道病毒占11.11% (13/117),CoxA16型肠道病毒占6.84% (8/117)。2014年手足口病患者以EV71型肠道病毒为主,占53.91% (62/115),其次为非EV71非CoxA16型,占15.65% (18/115),CoxA16型肠道病毒感染率仍为最低,占9.57% (11/115)。与2013年相比,2014年非EV71非CoxA16型肠道病毒感染率显著降低 ($\chi^2 = 54.90$ 、 $P < 0.001$),EV71型感染率显著升高 ($\chi^2 = 48.57$ 、 $P < 0.001$),差异均具有极显著统计学意义,见图2。

三、不同年龄和性别手足口病病原学的分布

不同年龄和性别手足口病病原学分布结果见表1。统计学分析结果显示,不同年龄组间EV阳性率

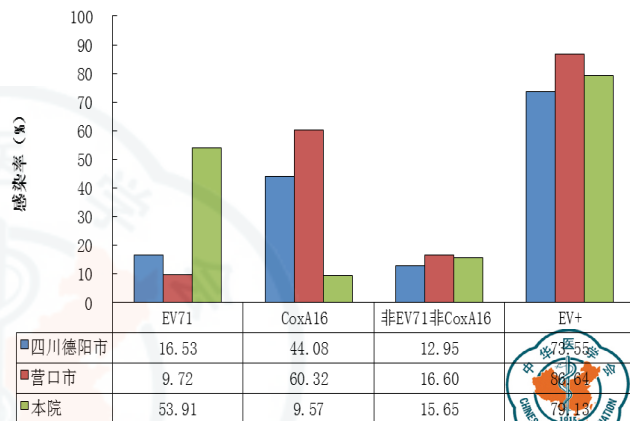


图4 不同地区HFMD患者病原体型别的比较

差异无统计学意义,0~1岁组EV71感染率低于>1岁组儿童 ($\chi^2 = 5.22$ 、 $P = 0.022$),而该组非EV71非CoxA16型的感染率要高于>1岁组儿童 ($\chi^2 = 5.38$ 、 $P = 0.020$),差异均具有统计学意义。2~3岁组CoxA16感染率最低,但与其他3组相比,差异均无统计学意义。

本组232例手足口病患者中,男147例,女85例,男女比例为1.73:1,不同性别组病原学构成统计学分析显示,EV阳性率、EV71阳性率、CoxA16阳性率及非EV71非CoxA16型阳性率差异均无统计学意义。

四、病原体感染类型与患者住院天数的关系

根据手足口病病原学肠道病毒检测结果,统计本研究232例患者中EV71阳性组、CoxA16阳性组及非EV71非CoxA16阳性组的平均住院天数,

表1 不同年龄和型别组HFMD患者肠道病毒检测情况

组别	例数	EV 阳性	EV71	CoxA16	非 EV71 非 CoxA16 型	EV 阴性
年龄 (岁)						
0~1	37	30/37 (81.08)	6/37 (16.22) ^a	3/37 (8.11)	21/37 (56.76) ^b	7/37 (18.92)
1~2	89	70/89 (78.65)	30/89 (33.71)	10/89 (11.24)	30/89 (33.71)	19/89 (21.35)
2~3	42	34/42 (80.95)	15/42 (35.71)	2/42 (4.76)	17/42 (40.48)	8/42 (19.05)
≥3	64	52/64 (81.25)	24/64 (37.50)	4/64 (6.25)	24/64 (37.50)	12/64 (18.75)
性别						
男	147	119/147 (80.95)	50/147 (34.01)	12/147 (8.16)	57/147 (38.78)	28/147 (19.05)
女	85	67/85 (78.82)	25/85 (29.41)	7/85 (8.24)	35/85 (41.18)	18/85 (21.18)

注:^a为0~1岁组EV71感染率低于>1岁组儿童 ($\chi^2 = 5.22$ 、 $P = 0.022$),^b为0~1岁组非EV71非CoxA16型的感染率高于>1岁组儿童 ($\chi^2 = 5.38$ 、 $P = 0.020$)

由于样本不符合正态分布,故采用秩和检验,结果如图3所示,3组住院天数中位数分别为8、7和7天, EV71感染者住院天数大于CoxA16感染者 ($Z = -7.27, P < 0.001$), 非EV71非CoxA16感染者 ($Z = -7.39, P < 0.001$), 差异均具有统计学意义。

五、不同地区手足口病患者病原体型的变化
本研究与2014年四川德阳市^[5]和营口市^[6]的研究结果相比, EV71感染率高于上述两地 ($\chi^2 = 64.209, P < 0.001, \chi^2 = 84.620, P < 0.001$); 而CoxA16型感染率低于上述两地 ($\chi^2 = 45.273, P < 0.001, \chi^2 = 81.970, P < 0.001$), 差异均具有极显著的统计学意义; 本院总肠道病毒阳性率及非EV71非CoxA16型感染率与上述两地相比, 差异均无统计学意义, 结果如图4所示。

讨 论

19世纪50年代, 新西兰首次报道手足口病; 1958年Robinson首次分离并证明CoxA16是手足口病病原体; 1974年Schmidt等^[7]从患者粪便标本中分离出EV71, 随后, 全球多个国家均有报道EV71是引起的手足口病的病原体之一。2007年以前, 中国大陆地区报道的手足口病病原体以CoxA16为主。2007年之后EV71成为导致我国手足口病的最主要肠道病毒, 但CoxA16的感染率仍较高。然而, 近几年非EV71非CoxA16型肠道病毒引起的手足口病显著增加。综上所述, 引起手足口病流行的主要病原体处于不断变化中, 因此, 及时掌握是否有新的肠道病毒流行, 以及由何种肠道病毒引起的手足口病暴发十分必要。

本研究对2013年1月至2014年12月期间就诊于首都医科大学附属北京地坛医院儿科的患儿进行病原学检测, 检测分析结果显示, 从主要流行株来看, 2013年度本院以非EV71非CoxA16型肠道病毒为主, 然而2014年EV71型肠道病毒显著超过非EV71非CoxA16型, 重新成为优势株, 在此应给予重视并及时采取适当措施。

对EV71、CoxA16及非EV71非CoxA16型肠道病毒感染者的住院天数进行统计分析, 发现EV71感染者平均住院天数较长, 这可能与EV71感染者所引起的临床表现较为严重有关^[8]。以往研究表

明, EV71型肠道病毒更易导致严重的并发症, 如脑干脑炎、神经性肺水肿和循环衰竭等^[9-11], 是导致重症的一个重要的危险因素^[12]。

将本院2014年研究结果与四川省德阳市和辽宁省营口市进行比较, 结果显示本院肠道病毒EV71阳性率高于上述两地, 而CoxA16阳性率低于上述两地, 说明不同地区间手足口病病原体的流行情况不同。

综上所述, 不同时期、不同地区主要流行的肠道病毒型别不同, 且相互转变迅速, 因此及时掌握手足口病病原学变化情况, 不仅对手足口病的流行病学监控、预防工作具有重要意义, 而且也对手足口病的临床诊断、治疗提供了科学依据。

参 考 文 献

- 1 李洪杰, 庞琳, 王琦, 等. 2010年度北京地区儿童手足口病住院患者病原学分布分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2012, 6(1): 10-14.
- 2 中华人民共和国卫生部. 卫生部关于将手足口病纳入法定传染病管理的通知[J]. 首都公共卫生, 2008, 2(4): 145.
- 3 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 2014年度全国法定传染病疫情情况[EB/OL]. [2015-02-16]. <http://www.nhfp.gov.cn/jkj/s3578/201502/847c041a3bac4c3e844f17309be0cabd.shtml>.
- 4 梁金秋, 庞琳, 李洪杰, 等. 2011年度288例儿童手足口病住院患者的病原学分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2013, 7(6): 825-829.
- 5 高燕, 刘泉, 周立晶, 等. 2014年德阳市手足口病流行病学特征分析[J]. 医学信息, 2015, 28(30): 73.
- 6 党一兵, 王继健, 王倩, 等. 营口市2014年手足口病流行病学特征分析[J]. 医药前沿, 2014, 4(35): 38-39, 40.
- 7 Schmidt NJ, Lennette EH, Ho HH. An apparently new enterovirus isolated from patients with disease of the central nervous system[J]. J Infect Dis, 1974, 129(3): 304-309.
- 8 周俊, 吴亦栋, 陈晓玲, 等. 2013年杭州市手足口病患儿及其接触人群流行病学调查[J]. 浙江大学学报: 医学版, 2014, 43(2): 212-217.
- 9 Huang CC, Liu CC, Chang YC, et al. Neurologic complications in children with enterovirus 71 infection[J]. N Engl J Med Overseas Ed, 1999, 341(13): 936-942.
- 10 Liu CC, Tseng HW, Wang SM, et al. An outbreak of enterovirus 71 infection in Taiwan, 1998: epidemiologic and clinical manifestations[J]. J Clin Virol, 2000, 17(1): 23-30.
- 11 Wang SM, Liu CC, Tseng HW, et al. Clinical spectrum of enterovirus 71 infection in children in southern Taiwan, with an emphasis on neurological complications[J]. Clin Infect Dis, 1999, 29(1): 184-190.
- 12 Duan G, Yang H, Shi L, et al. Serum inflammatory cytokine levels correlate with hand-foot-mouth disease severity: a nested serial case-control study[J]. PLoS One, 2014, 9(11): e112676.

(收稿日期: 2015-08-25)

(本文编辑: 孙荣华)

芦红萍, 孟一星, 庞琳, 等. 2013至2014年度首都医科大学附属北京地坛医院手足口病住院患儿的病原学检测分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2015, 9(6): 733-736.