

2015年徐州市及周边地区手足口病流行特征及病原学分析

纵书芳¹ 孙浩淼¹ 尹力扬¹ 张春侠¹ 石银月¹ 纵淑丽²

【摘要】目的 分析手足口病(HFMD)住院患儿病原体类型及流行特征,为手足口病防治提供参考依据。**方法** 收集2015年度徐州市儿童医院手足口病住院患儿的临床资料,分析患儿人口学特征、发病特点、临床表现,并进行问卷调查。采集患儿粪便标本,提取病毒RNA后采用荧光定量PCR法对样本进行肠道病毒71(EV71)型、柯萨奇病毒A16(CoxA16)型病原学检测。**结果** 2015年度本院共收治手足口病患儿2 792例,其中男1 842例,女950例;重症10例,死亡3例;年龄72 d~11岁。3~7月份为手足口病高发期,入组患者共发病1 738例(62.24%),4月达到顶峰,发病425例(15.22%)。发病人群集中在1~3岁幼儿(1 471例、52.68%),且以散童及幼托为主,其中留守儿童占29.98%(837/2 792),二次感染患儿占19.99%(558/2 792)。患儿近3个月患呼吸道或消化道疾病,营养状态差以及家长文化程度相对低的患儿在本院手足口病人群中所占比例较高,分别为39.68%(1 108/2 792)、59.81%(1 670/2 792)和64.97%(1 814/2 792)。病原学检测显示:EV71阳性率为56.23%(1 570/2 792),CoxA16阳性率为13.83%(386/2 792),其他肠道病毒阳性率为30.59%(854/2 792)。收集HFMD合并病毒性脑炎患儿家长大便标本共102例,病原学检测显示其中44例(43.14%)EV71阳性。**结论** 2015年徐州市及周边地区手足口病患儿仍较多,并以EV71感染为主;留守儿童及二次感染患儿中重症患者比例较高且病情更重;成人隐性感染可能成为另一种重要的传染源。

【关键词】 手足口病;病原学;流行特征;留守儿童;二次感染

Epidemiological characteristics and etiological analysis of hand, foot and mouth disease in Xuzhou and the surrounding area in 2015 Zong Shufang¹, Sun Haomiao¹, Yin Liyang¹, Zhang Chunxia¹, Shi Yinyue¹, Zong Shuli². ¹Infectious Diseases Department, ²Department of Newborn Medicine, Xuzhou Children's Hospital, Xuzhou 221002, China

Corresponding author: Zong Shufang, Email: 1084302051@qq.com

【Abstract】Objective To investigate the pathogen types and epidemic characteristics of the hospitalized children with hand, foot and mouth disease (HFMD), and to provide reference for the prevention and treatment of HFMD. **Methods** The clinical data of the hospitalized children with HFMD in Xuzhou Children's Hospital during 2015 were collected, the demographic characteristics and clinical manifestations were analyzed, and an epidemiological investigation was carried out. The fecal samples were collected and virus RNA was detected by real-time fluorescence quantitative PCR for enterovirus 71 (EV71) and Coxsackievirus A16 (CoxA16). **Results** During 2015, a total of 2 792 cases with HFMD were collected, including 1 842 males and 950 females, 10 severe cases and 3 death cases. The age was from 72 days to 11 years old. Patients with HFMD mainly concentrated around March to July. A total of 1 738 cases (62.24%) were diagnosed and the peak was reached in April with 425 diagnosed cases (15.22%). The children with HFMD were concentrated among 1-3 years old (1 471 cases, 52.68%), and residentially-scattered children and childcare were the main targets of HFMD, among which stay-at-home children and secondary children accounted for 30% (837/ 2 792) and 20% (558/2 792), respectively. Children suffered from respiratory or

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2018.05.009

基金项目: 徐州市科技发展规划项目 (No. KC15SH056)

作者单位: 221002 徐州市, 徐州市儿童医院感染性疾病科¹、新生儿内科²

通信作者: 纵书芳, Email: 1084302051@qq.com

digestive tract diseases (39.68%, 1 108/2 792) within the last three months, poor nutritional status (59.81%, 1 670/2 792) and lower educational level of parents (64.97%, 1 814/2 792) were susceptible to HFMD. Etiological examination showed that the positive rate of EV71 was 56.2% (1 570/2 792), the positive rate of CoxA16 was 13.1% (368/2 792), and that of other enterovirus was 30% (854/2 792). The fecal specimens (102 cases) of the parents whose children suffered from HFMD and viral encephalitis were collected, and 44 samples were positive for EV71. **Conclusions** In Xuzhou and the surrounding areas, there were still more children with HFMD in 2015, and EV71 infection was the main infection. The proportion of severe patients in stay-at-home children and children with secondary infection was higher and the disease was more serious. The latent infection in adults might become another important source of infection.

【Key words】 Hand, foot and mouth disease; Etiology; Epidemic characteristics; Left-behind children; Second infection

手足口病(hand, foot and mouth disease, HFMD)是一种严重危害儿童健康的常见传染病,多发生于5岁以下儿童,主要表现为手、足、口腔黏膜及臀部等红色斑丘疹或者疱疹,部分患儿累及躯干,可合并严重并发症,如中枢系统感染、肺炎以及心肌炎等。肠道病毒71型(enterovirus 71, EV71)和柯萨奇病毒A组16(Coxsackievirus A16, CoxA16)是诱发该病的最常见病原体。近年来我国多地区出现HFMD暴发流行。徐州地处苏鲁豫皖交界区,徐州市儿童医院每年收治大量徐州市及其周边地区的手足口病患儿。

本研究收集2015年就诊于徐州市儿童医院的手足口病住院患儿的临床资料及粪便标本,分析患儿人口学特征、发病特点、临床表现,并进行问卷调查及肠道病毒病原学检测分析,以了解2015年徐州及其周边地区手足口病病原体类型及流行特征,为手足口病的诊疗和预防提供参考,现报道如下。

资料与方法

一、研究对象

2015年于本院住院的手足口病患儿共2 792例,手足口病诊断参照卫生部颁发的《手足口病预防控制指南(2010版)》^[1],男性患儿1 842例,女性患儿950例;患儿年龄72 d~11岁,发病主要集中在1~3岁。

根据病情将病例分类:①普通病例:手、足、口、臀部皮疹,伴或不伴发热。②重症病例:重型:出现神经系统受累表现。如精神差、嗜睡、易惊、头痛、无力;腱反射减弱或消失等;危重型:频繁抽搐,昏迷、脑疝、呼吸困难、紫绀、血性泡沫痰,休克等循环功能不全等临床表现。本文

所指重症是指重症病例中的危重型,且经过徐州市手足口病专家组会诊确定。

二、研究方法

1. 标本采集:无菌采便管留取手足口病患儿入院1~3 d内粪便标本5~8 g/份,15 ml无菌离心管中加入10 ml无菌PBS溶液及1 ml氯仿后加入粪便标本约5 g,剧烈震荡20 min,3 000 r/min(离心半径 $r = 9.68$ cm)、离心20 min后取上清分装于无RNA霉的冻存管中,于 -80°C 保存。

2. 临床资料:收集本院确诊为手足口病的患儿资料,收集大便标本,填写调查表,内容包括家庭成员、父母一般情况(年龄及文化程度)、是否为留守儿童、营养状态、发病时间、就诊时间、认识程度以及有无密切接触史。

3. 肠道病毒检测方法:试剂为肠道病毒EV71型RNA检测试剂盒,肠道病毒CoxA16型RNA检测试剂盒;PCR仪(ABI 7000型、美国ABI公司);首先用QIAamp ViraRNA Mini Kit试剂盒提取咽拭子和粪便标本病毒RNA,采用南京美宁康城生物试剂公司的EV71型/CoxA16型/通用型肠道病毒RNA检测试剂盒及ABI 7000仪进行Real-time PCR反应,对手足口病患儿标本进行肠道病毒鉴定以及EV71、CoxA16分型。

4. 结果判定:严格按照试剂盒说明判定。

三、统计学处理

应用Excel对数据进行整理,采用描述性流行病学方法及曲线图对资料进行分析。采用SPSS 19.0统计学软件对手足口病每月发病例数以及大便病原学进行统计分析。分类变量资料(手足口发病流行病学资料、如营养状态、就诊时间、父母文化程度、留守儿童,二次感染)使用卡方检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、2015年手足口病住院患儿发病情况

2015年1月1日~2015年12月31日, 本院共收治2 792例手足口病住院患者, 其中重症患儿10例, 死亡3例。肠道病毒核酸检测结果显示, EV71阳性患者共1 570例 (56.23%), CoxA16阳性患者共368例 (13.18%), 其他病毒感染854例 (30.59%), 见表1。

二、流行病学特征

1. 时间分布: 分析2015年度不同月份手足口病病例变化趋势, 结果显示各月均有病例报道, 病例数自3月份开始上升, 3~7月份患者例数最多, 占全年总数的62.24%, 为HFMD高发期; 4月份达到顶峰, 发病患儿425例 (15.22%); 至8月份发病例数逐渐减少, 以10月份人数最少, 仅112例 (4%)。重症病例主要集中在6月份, 3例死亡病例均于6月份入院。EV71阳性患者例数变化趋势与

总病例数变化趋势一致, 3~7月份为EV71感染高发期 (1 112/1 570、70.83%), 且4月份患者例数最多 (425例), 见图1。

2. 人群分布: 2015年手足口病共2 792例, 男性患儿1 842例 (65.97%), 女性患儿950例 (34.02%), 男女比例为1.93:1。年龄集中在1~3岁 (1 471例、52.69%), 1岁以下及5岁以上患儿所占比例较低, 其中重症HFMD合并病毒性脑炎脑炎患儿以1~3岁为主。

3. 病原学检测: 实验室确诊病例共1 938例, 其中EV71阳性1 570例 (83.9%), CoxA16阳性368例 (18.9%), 见表2。

4. 发病危险因素: 营养状态、家长对疾病认识程度、经济状况、是否留守、既往体质 (近3个月, 有无呼吸道、消化道疾病)。经过对住院调查, 患儿营养状态差, 父母文化程度低, 尤其是留守儿童, 以及患儿近3个月有呼吸道疾病或者胃肠道疾病的患儿易患手足口病; 本研究关注

表1 2015年度本院手足口病患者收治例数和病原体分布 [例 (%)]

月份	例数	EV71 (+)	CoxA16 (+)	其他病毒
1	149	68 (4.33)	26 (7.11)	55 (6.41)
2	162	67 (4.27)	20 (5.46)	75 (8.75)
3	307	175 (11.15)	42 (11.47)	90 (10.50)
4	425	294 (18.73)	53 (14.48)	78 (9.10)
5	343	198 (12.61)	34 (9.28)	111 (12.95)
6	354	232 (14.97)	43 (11.74)	79 (9.21)
7	309	213 (13.57)	34 (9.28)	62 (7.23)
8	183	106 (6.75)	24 (6.55)	53 (6.30)
9	126	61 (3.88)	26 (7.10)	39 (4.55)
10	115	49 (3.12)	21 (5.70)	45 (5.48)
11	153	57 (3.63)	21 (5.73)	75 (8.75)
12	166	50 (3.18)	24 (6.55)	92 (10.73)
合计	2 792	1 570 (56.23)	368 (13.18)	854 (30.59)

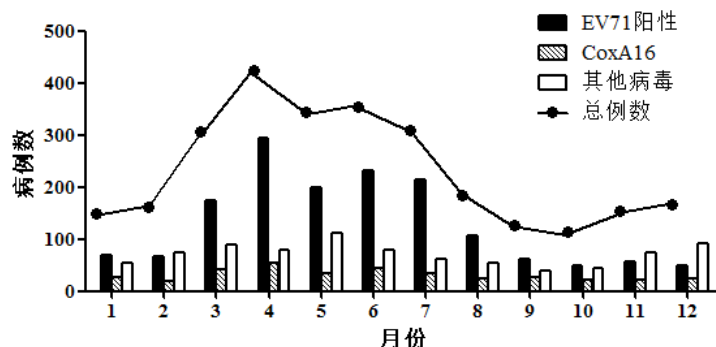


图1 2015年1月至12月本院手足口病患儿发病月份分布

的留守儿童及二次感染患儿中, 留守儿童837例(29.98%), 二次感染患儿558例(19.99%), 有1例患儿2次均患有病毒性脑炎, 见表3。

5. 地区分布: 徐州市六县包括铜山、贾汪、沛县、丰县、邳州、睢宁及周边安徽的砀山县、萧县、灵璧县等地, 其中乡镇患者达2 000例, 发病

表2 入组不同年龄和性别手足口病患者的病原体分布 [例 (%)]

指标	EV71 (+) (1 570例)	CoxA16 (+) (368例)	其他病毒 (854例)
年龄 (岁)			
0~1	53 (3.38)	38 (10.33)	131 (15.34)
1~3	1 024 (65.22)	132 (35.87)	315 (36.89)
3~5	296 (18.85)	31 (8.42)	102 (11.94)
≥ 5	197 (12.55)	167 (45.38)	306 (35.83)
性别			
男	1 036 (37.11)	184 (6.59)	622 (22.28)
女	534 (19.13)	184 (6.59)	232 (8.31)

表3 影响手足口病病情及预后的因素 [例 (%)]

影响因素	普通病例 (1 667)	合并中枢系统感染 (1 125)	χ^2 值	P值
病原体类型			608.75	< 0.001
EV71	628 (37.67)	942 (83.73)		
CoxA16	270 (16.20)	98 (8.71)		
其他病毒	769 (46.13)	85 (7.56)		
出现皮疹后就诊时间 (d)			64.27	< 0.001
≤ 1	349 (20.94)	153 (13.60)		
1~3	933 (55.97)	742 (65.96)		
≥ 3	385 (23.09)	230 (20.44)		
二次感染			227.35	< 0.001
是	168 (10.08)	390 (34.67)		
否	1 499 (89.92)	735 (65.33)		
留守儿童			237.96	< 0.001
是	285 (17.10)	552 (49.07)		
否	1 382 (82.90)	573 (50.93)		
营养状况			253.77	< 0.001
差	668 (40.07)	1 002 (89.07)		
良好	999 (59.93)	123 (10.93)		
近3个月健康状况			278.34	< 0.001
差	1 241 (74.45)	1 021 (90.76)		
良好	426 (25.55)	104 (9.24)		
合并疾病类型			205.79	< 0.001
呼吸道和 (或) 胃肠道疾病	522 (31.31)	586 (52.09)		
患其他疾病	719 (68.69)	435 (47.91)		
家庭居住地			147.16	< 0.001
市区	411 (24.66)	115 (10.22)		
县乡及市郊区	346 (20.76)	129 (11.47)		
农村	940 (56.39)	881 (78.31)		
父母文化程度			159.28	< 0.001
低 (高中及以下)	927 (55.61)	887 (78.84)		
高 (大专及以上)	740 (44.39)	238 (21.16)		

人数以灵璧县为主,共475例(17.01%),徐州市城区发病人数526例。

6. 密切接触者人群调查:收集102例手足口病合并病毒性脑炎患儿家长大便标本,患儿无手足口病接触史,该家长与患儿均密切接触,结果患儿家长肠道病毒阳性44例,阴性58例,阳性率为43.14%。

讨 论

手足口病目前无特异性药物治疗,近几年发病率渐增加,EV71具有嗜神经性,易合并中枢系统感染,CoxA16及其他肠道病毒感染也可导致中枢系统感染,临床症状相对较轻。患者及隐性感染者均为传染源,发病初期传染性较强,主要通过消化道或直接接触方式传播,也可通过飞沫等经呼吸道传播。

流行病学调查显示:①人群特征:2015年徐州市及周边地区手足口病患者主要以散居儿童高发,其次为幼托儿童,学生以及其他职业人群,该结果与国内其他报道基本一致^[2-3]。其中暴发疫情的两家幼儿园予以停课、消毒、隔离、宣教,无疫情扩散;本研究重点关注留守儿童,因父母常年在外打工,多由祖父母照顾,知识来源及防护意识,信息获取不如年轻人,导致留守儿童发病率较高,二次感染患儿多为留守儿童,且二次感染患儿较非二次感染患儿更容易合并中枢系统感染,差异有统计学意义,因此要加强对这类患儿家长的宣教,避免耽误诊疗。②时间分布特征:徐州市2015年以3~8月份为高峰期,4~6月份为最高峰,与文献报道一致^[4-6]。③空间分布特征:徐州经济交通发达,人口流动大,属于人口密集,经济发达城市,手足口发病率较高,故手足口病防治刻不容缓^[7-8]。④气候环境因素:每年手足口病夏季多为高发,可能与夏季温度和湿度更有利于手足口病病毒的繁殖有关,本研究4~7月份发病例数最多,符合发病规律^[9-10]。⑤生活习惯问题及其他:营养状态、免疫状态,居住卫生条件差及生活习惯不好的患儿易患手足口病^[11]。本所有住院患儿家长填写住院患儿调查表,结果显示患儿年龄小,既往近3个月体质较差,患呼吸道或消化道疾病,父母文化程度相对偏低,卫生条件及生活习惯相对较差的患儿所占比例较高,所以此类患儿为手足口病患病的主要人群。从调查表显示,95%以上家长对此病均

有了解,多数患儿在皮疹出现后1~2 d就诊,提示宣传工作较为广泛。⑥病原学特征:以EV71和CoxA16为主要,但目前病毒感染日渐复杂,其他病毒也有报道,如柯萨奇病毒A组10(CoxA10),柯萨奇病毒A组6(CoxA6),柯萨奇病毒B组3(CoxB3),其中CoxA6病毒感染病例相对较多,成为引起手足口病流行的新型肠道病毒^[12-14]。国外也有相关报道,2008年至2011年EV71和CoxA16是主要的致病病原体导致疾病,自2012年以来CoxA6成为主要的新兴病原体而被陆续报道^[15-20]。因医院条件有限,无法检测CoxA6。与以往相比,手足口病致病机制更加复杂,呈现新的病毒特征,需要通过更加全面的调查分析,掌握当前本市手足口病流行特征,致病病原体以及危险因素,为防治手足口病提供理论依据。

综上,本地区2015年住院患儿多来自农村地区,以散童及幼托儿童为主,其中留守儿童是主要部分,还有部分患儿为二次感染,留守儿童合并中枢系统感染的比例较非留守儿童的显著增高。本研究对无手足口病密切接触史患儿的家长也进行肠道病原学检测,收集住院以后明确诊断手足口病并病毒性脑炎且EV71阳性的患儿家长便常规显示EV71阳性率为43.14%,故成人隐性感染不容忽视^[21-24]。从病原学及家庭背景、生活环境等进行研究,有针对性地对手足口病患者进行防范,勤洗手及保持空气流通可减少手足口病的发生。目前手足口病疫苗已经上市,但确切疗效还需观察,治疗尚无特异性药物^[25-26],因此手足口病重在预防,及时发现病例和暴发疫情,积极采取应对措施。

参 考 文 献

- [1] 中华人民共和国卫生部. 手足口诊疗指南(2010年版)[EB/OL]. 2010-4-20. http://www.moh.gov.cn/zhzt/zhzt_11535.htm.
- [2] Cao F, Huang P. Epidemiological characteristics and temporal-spatial clustering analysis of hand, foot and mouth disease in Nanchang city 2008-2012[J]. Infect Dis, 2015, 1(47):33-38.
- [3] Samphutthanon R, Tripathi NK, Ninsawat S et al. Spatio-temporal distribution and hotspots of hand, foot and mouth disease (HFMD) in northern Thailand[J]. Int J Environ Res Public Health, 2013(11):312-316.
- [4] Sinkala Y, Simuunza M, Muma JB, et al. Foot and mouth disease in Zambia: spatial and temporal distributions of outbreaks, assessment of clusters and implications for control[J]. Onderstepoort J Vet Res, 2014, 81(2):E1-E6.
- [5] Wang J, Cao Z, Zeng DD, et al. Epidemiological analysis, detection and comparison of space-time patterns of Beijing hand-foot-mouth disease (2008-2012)[J]. PLoS One, 2014, 9(23):e92745.
- [6] Xie Y, Yan M, Tang Z, et al. Spatio-temporal clustering of hand, foot

- and mouth disease at the county level in Guangxi, China[J]. PLoS One,2014,9(2):e88065.
- [7] Liao Y, Ouyang R, Wang J, et al. A study of spatiotemporal delay in hand, foot and mouth disease in response to weather variations based on SVD: a case study in Shandong Province, China[J]. BMC Public Health,2015,5:71.
- [8] Zhang S, Zhao J. Spatio-temporalepidemiology of hand, foot and mouth disease in Liaocheng City, North China[J]. Exp Ther Med,2015(9):811-816.
- [9] 李慧梅. 新沂市2007-2013年手足口病流行病学分析[J]. 江苏预防医学,2015,26(4):71-72.
- [10] 蔡艳艳, 周卫芳, 尤海章, 等. 2010-2013年苏州地区儿童手足口病的流行病学及病原特征[J]. 实用医学杂志,2014,30(23):3875-3876.
- [11] 张钟, 洪镭, 许阳婷. 2011-2015年南京市手足口病的流行病学及病原学检测分析[J]. 现代预防杂志,2015,42(5):772-776.
- [12] 蔡剑, 陈恩富, 顾华, 等. 2008-2013年浙江省手足口病时空扫描聚集性分析[J]. 中华预防医学杂志,2014,48(6):451-455.
- [13] Lu QB, Zhang XA, Wo Y, et al. 2012. Circulation of Coxsackievirus A10 and A6 in hand-foot-mouth disease in China, 2009-2011[J]. PLoS One,2014,9(2):e880657.
- [14] Tian H, Zhang Y, Sun Q, et al. Prevalence of multiple enteroviruses associated with hand, foot, and mouth disease in Shijiazhuang City, Hebei province, China: outbreaks of coxsackieviruses a10 and b3[J]. PLoS One,2014,9(1):e84233.
- [15] Cabrerizo M, Tarragó D, Munoz-Almaqro C, et al. Molecular epidemiology of enterovirus 71, coxsackievirus A16 and A6 associated with hand, foot and mouth disease in Spain[J]. Clin Microbiol Infect,2014,24(1):150-156.
- [16] Ben-Chetrit E, Wiener-Well Y, Shulman LM, et al. Coxsackievirus A6-related hand foot and mouth disease: skin manifestations in a cluster of adult patients[J]. Clin Virol,2014,5(9):201-203.
- [17] Sinclair C, Gaunt E, Simmonds P, et al. Atypical hand, foot, and mouth disease associated with Coxsackievirus A6 infection, Edinburgh, United Kingdom, January to February 2014[J]. Euro Surveill,2014,19(12):20745.
- [18] Fonseca MC, Sarmiento L, Resik S, et al. Coxsackievirus A6 and enterovirus 71 causing hand, foot and mouth disease in Cuba, 2011-2013[J]. Arch Virol,2014,15(9):2451-2455.
- [19] Puenpa J, Chieochansin T, Linsuwanon P, et al. Hand, foot, and mouth disease caused by Coxsackievirus A6, Thailand, 2012[J]. Emerg Infect Dis,2013,19(4):641-643.
- [20] Hubiche T, Schuffenecker I, Boralevi F. Dermatological spectrum of hand, foot and mouth disease from classical to generalized exanthema[J]. Pediatr Infect Dis J,2014,33(4):92-98.
- [21] 周俊, 吴亦栋, 陈东, 等. 2013年杭州地区手足口病流行现状及检测的方法学分析[J]. 中国卫生检验杂志,2014,22(11):1633-1635.
- [22] 曾汉日, 张永慧, 孙立梅, 等. 手足口病病例密切接触者和健康人群肠道病毒带毒率调查[J]. 中国卫生检验杂志,2012,22(5):1158-1162.
- [23] 贺天锋, 钱旭君, 谢蕾, 等. 宁波市2011-2013年手足口密切接触者肠道病毒带毒情况调查[J]. 中国卫生检验杂志,2014,24(19):2855-2857.
- [24] 陈纯, 育新才, 丁朋, 等. 广州市手足口病家庭聚集性感染影响因素调查[J]. 中国病毒病杂志,2013,3(2):102-105.
- [25] 张利国. 手足口病研究及治疗进展[J]. 现代中西医结合杂志,2015,24(32):3639-3642.
- [26] 梁璞, 刘婷, 刘顺爱, 等. 2016年度首都医科大学附属北京地坛医院手足口病患者及临床特征分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2017,12(11):533-538.

(收稿日期: 2017-11-28)

(本文编辑: 孙荣华)

纵书芳, 孙浩淼, 尹力扬, 等. 2015年徐州市及周边地区手足口病流行特征及病原学分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2018,12(5):466-471.