

2016至2019年陕西省渭南市手足口病流行病学及病原谱分析

周地佳¹ 邓慧玲^{2,3} 张玉凤³ 刘平定⁴ 周古翔⁵ 杜嘉仪⁶

【摘要】目的 探讨2016至2019年陕西省渭南市手足口病(HFMD)的流行病学特征和病原谱,为渭南地区HFMD的防控提供依据。**方法** 收集渭南市2016年1月至2019年12月HFMD病例资料,应用描述性方法进行流行病学调查分析;同时采集2016年1月至2019年12月渭南市中心医院和妇幼保健院门诊和住院HFMD临床诊断病例咽拭子标本,采用荧光定量PCR方法检测肠道病毒核酸。**结果** 2016年1月至2019年12月渭南市共收集HFMD病例25 765例,其中男性14 563例,女性11 202例,男女比为1.30:1;以小年龄组儿童为主,5岁以下儿童共计24 941例(96.8%)。人群类型以散居儿童为主,共16 670例(64.7%)。2016年1月至2019年12月全年各月均有病例报告,其中2016年共报告7 942例,主要集中于5~7月份和11~12月份,占全年的71.6%;2017年共报告5 556例,集中于4~6月份和10~11月份,占全年的83.0%;2018年共报告6 185例,集中于4~7月份和10~11月份,占全年的69.8%;2019年共报告6 082例,主要集中于5~7月份和10~11月份,占全年的82.2%。渭南市2016年1月至2019年12月实验室确诊病例共6 556例,其中2016年1 675例,主要病原体为人肠道A组71型(EV71),占60.0%(1 004/1 675);2017年1 656例,主要病原体为EV71,占53.3%(882/1 656);2018年1 617例,主要病原体为其他肠道病毒(EV),占48.2%(779/1 617);2019年1 608例,主要病原体为其他EV,占49.2%(791/1 608)。4年重症病例共150例(5.8%、150/25 765),死亡4例(0.15%、4/25 765)。不同年份HFMD病例中病原体类型分布差异有统计学意义($\chi^2 = 984.786$ 、 $P < 0.001$)。**结论** 渭南市2016至2019年手足口疫情有明显的时间、性别、年龄、人群及地区差异。不同年份HFMD主要病原体不同,提示需加强病原学监测。

【关键词】 手足口病; 流行病学特征; 病原

Epidemiology and pathogen spectrum analysis of hand, foot and mouth disease in Weinan City, Shaanxi Province, 2016-2019 Zhou Dijia¹, Deng Huiling^{2,3}, Zhang Yufeng³, Liu Pingding⁴, Zhou Guxiang⁵, Du Jiayi⁶. ¹Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, China; ²Department of Pediatrics, Xi'an Central Hospital, Xi'an 710001, China; ³Department of Infectious Diseases, Xi'an Children's Hospital, Xi'an 710003, China; ⁴Weinan Maternal and Child Health Hospital, Weinan 714000, China; ⁵The Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, China; ⁶University of North Carolina at Chapel Hill, North Carolina, United States

Corresponding author: Deng Huiling, Email: denghuiling70@126.com

【Abstract】Objective To investigate the epidemiological characteristics and pathogen spectrum of hand, foot and mouth disease (HFMD) in Weinan City, Shaanxi Province from January 2016 to December 2019, and to provide basis for the prevention and control of the disease in Weinan. **Methods** The data of HFMD cases in Weinan City from January 2016 to December 2019 were collected, and the epidemiological investigation and analysis were carried out by descriptive methods. While throat swab specimens from outpatient and inpatient HFMD clinical diagnosis cases of Weinan Central Hospital and Maternal and Child Health Hospital from January 2016 to December 2019 were collected. The enterovirus nucleic acid of cases were detected by Fluorescence quantitative PCR. **Results** From January 2016 to December 2019, a total of 25 765 cases with HFMD were collected, among whom, 14 563 were males and 11 202 were females, with a male-to-female ratio as 1.30:1.

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2021.03.006

基金项目: 西安市科学技术局医疗卫生研究资助项目(No. 2016052 SF/YX08); 西安市科技计划项目[No. 201805098YX6SF32(7)]; 陕西省科技统筹重点产业创新链工程计划资助项目(No. 2016KTZD SF02-04)

作者单位: 712046 咸阳市, 陕西中医药大学¹; 710001 西安市, 西安市中心医院儿科²; 710003 西安市, 西安市儿童医院感染二科³; 714000 渭南市, 渭南市妇幼保健院⁴; 710004 西安市, 西安交通大学第二附属医院⁵; 美国北卡罗来纳州, 北卡罗来纳大学教堂山分校⁶

通信作者: 邓慧玲, Email: denghuiling70@126.com

Most were children in the younger age group, with 24 941 children under 5 years old (96.8%). The population type was mainly scattered children, with 16 670 cases accounting for 64.7%. From January 2016 to December 2019, there were cases reported every month throughout the year. Total of 7 942 cases were reported in 2016, mainly concentrated in May to July and November to December, accounting for 71.6% of the whole year. In 2017, a total of 5 556 cases were reported, concentrated in April to June and October to November, accounting for 83.0% of the whole year. In 2018, a total of 6 185 cases were reported, concentrated in April to July and October to November, accounting for 69.8% of the whole year. In 2019, a total of 6 082 cases were reported, mainly concentrated in May to July and October to November, accounting for 82.2% of the whole year. There were 6 556 laboratory confirmed cases in Weinan City from January 2016 to December 2019, among which 1 675 were in 2016. The main pathogen was enterovirus 71 (EV71), accounting for 60.0% (1 004/1 675); there were 1 656 cases in 2017, the main pathogen was EV71, accounting for 53.3% (882/1 656); there were 1 617 cases in 2018, the main pathogen was other enteroviruses (EVs), accounting for 48.2% (779/1 617); there were 1 608 cases in 2019, the main pathogen was other EVs, accounting for 49.2% (791/1 608). There were 150 severe cases (5.8%, 150/25 765) and 4 deaths (0.15%, 4/25 765) in the four years. There was a statistically difference in the distribution of pathogen types among HFMD cases in different years ($\chi^2 = 984.786, P < 0.001$). **Conclusions** The occurrence of HFMD in Weinan City from January 2016 to December 2019 had significant time, gender, age, population and regional differences. The main pathogens of HFMD were different during the four years, which implies that it is necessary to strengthen the pathogen detection.

【Key words】 Hand, foot and mouth disease; Epidemiological characteristics; Pathogen

手足口病(hand, foot and mouth disease, HFMD)是由多种肠道病毒引起的一种小儿常见传染病,以人肠道病毒A组71型(enterovirus A71, EV71)和柯萨奇病毒A组16型(Coxsackievirus A16, CV16)感染为主^[1]。近年来, HFMD在国内外频繁暴发,已成为危害全球公共卫生及儿童健康的疾病,非EV71和非CV16型肠道病毒感染呈现上升趋势, HFMD病原体已由传统的EV71和CV16向其他肠道病毒转变。本研究主要通过收集2016年1月至2019年12月渭南市中心医院和妇幼保健院(渭南市HFMD定点救治单位)门诊和住院HFMD患儿的病历资料并对其进行分析,了解流行现状,获得该地区4年内流行病学特征及病原学构成;旨在探讨渭南市HFMD流行规律及病原谱,为制定区域有效的防控策略提供依据,报道如下。

资料与方法

一、研究对象

收集2016年1月1日~2019年12月31日陕西省渭南市中心医院和妇幼保健院门诊和住院收治的25 765例HFMD患儿的临床资料。

二、标本采集和处理

HFMD病例标本采集按照《手足口病预防控制工作方案》的相关要求采集咽拭子,标本处理参照《手足口病预防控制指南(2009)》版执行。

三、方法

1. 流行病学分析:整理HFMD患儿临床资料:

性别、年龄、症状、发病日期及标本采集时间等,应用Excel 2010建立数据库。

2. 病原体检测:对采集的HFMD咽拭子样本进行实验室核酸检测与基因分型。采用西安天隆磁珠法全自动核酸抽提仪(NP968)提取核酸,用荧光定量PCR方法检测EV71、CV16和其他EV(其他非EV71/CV16型)。试剂:西安赛思生物有限公司EV71/CV16和肠道病毒通用型荧光PCR检测试剂盒,检测仪器为美国伯乐CFX96实时荧光定量PCR仪。

3. 本研究经西安市儿童医院医学伦理委员会伦理审查并通过(审批号:20001256)。

四、数据描述和统计学处理

应用Excel 2010建立数据库,运用描述性流行病学方法分析患儿的性别、年龄、所属人群类型及发病时间等资料;数据利用Excel和SPSS 23.0软件包进行分析,不同年份HFMD病原体型别的差异采用多个独立样本列联表Pearson χ^2 检验,以 $P < 0.01$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、2016至2019年渭南市HFMD发病概况

2016年1月至2019年12月共收治门诊和住院HFMD病例25 765例,其中2016年7 942例,发病率为148/10 000;2017年5 556例,发病率为103/10 000;2018年6 185例,发病率为116/10 000;2019年6 082例,发病率为114/10 000;4年间重症病例150例(5.8%),共报告死亡病例4例(0.15%)。

二、2016至2019年渭南市HFMD发病时间分布

2016年1月至2019年12月各月均有病例报告。2016年以5~7月份和11~12月份发病例数较多, 占全年的71.6%, 峰值在6月份(1 293例, 占全年16.3%)和11月份(1 500例, 占全年18.9%); 2017年以4~6月份和10~11月份发病例数较多, 占全年的83.0%, 峰值在5月份(1 060例, 占全年19.1%)和10月份(769例, 占全年13.8%); 2018年以4~7月份和10~11月份发病例数较多, 占全年的69.8%, 峰值在5月份(1 570例, 占全年25.4%)和11月份(551例, 占全年8.9%); 2019年以5~7月份和10~11月份发病例数较多, 占全年82.2%, 峰值在5月份(1 482例, 占全年24.4%)和11月份(451例, 占全年7.4%), 见图1。

三、2016至2019年渭南市HFMD患者年龄及人群类型分布

入组HFMD患者年龄1个月~52岁, 其中5岁以下年龄组报告发病24 941例(96.8%); 发病高峰集中在1~3岁组(共19 994例), 占77.6%; 3岁以上年龄组报告发病人数逐年下降, 见图2。

2016年1月至2019年12月HFMD病例男女比例分别为: 1.31: 1、1.27: 1、1.33: 1、1.32: 1, 提示男性感染的几率高于女性。25 765例HFMD病例

中, 散居儿童16 670例(64.7%), 幼托儿童8 477例(32.9%), 学生541例(2.1%), 其他类型人群77例(0.3%), 见图3。

四、2016至2019年渭南市HFMD患者地区分布
渭南市12个区县均有HFMD实验室确诊病例, 其中富平县和合阳县的优势病原体为CV16, 经开区、华州区、潼关县、大荔县和白水县的优势病原体为EV71, 其他各区县的优势病原体为其他EV, 详见表1。

五、2016至2019年渭南市 HFMD病原学特点
入组确诊HFMD病例共6 556例, 其中每年EV71、CV16和其他EV占比详见表2。2018至2019年其他EV型HFMD病例的构成比增加, EV71构成比降低。不同年份HFMD病例中病原体类型构成比差异有统计学意义($\chi^2 = 984.786$ 、 $P < 0.001$) (Pearson卡方检验), 见表2。

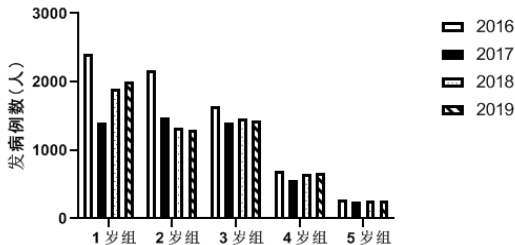


图2 2016至1月至2019年12月渭南市HFMD患者年龄分布

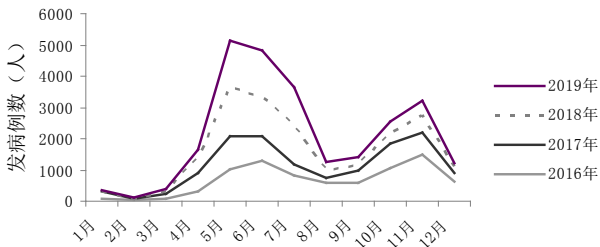


图1 2016年1月至2019年12月渭南市HFMD发病时间分布

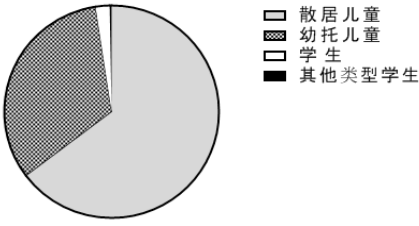


图3 2016至2019年渭南市HFMD患者人群类型分布

表 1 2016 年 1 月至 2019 年 12 月渭南市各区县 HFMD 肠道病毒的构成 [例 (%)]

区县	实验室确诊病例数	EV71	CV16	其他EV
临渭区	350	143 (40.8)	50 (14.4)	157 (44.8)
经开区	17	13 (77.8)	2 (11.1)	2 (11.2)
高新区	142	0 (0.0)	30 (21.4)	112 (78.6)
华州区	991	672 (67.8)	180 (18.2)	139 (14.0)
潼关县	516	398 (77.2)	56 (10.8)	62 (12.0)
大荔县	326	137 (42.0)	77 (23.5)	112 (34.5)
合阳县	275	94 (34.3)	113 (41.1)	68 (24.6)
澄城县	338	82 (24.4)	50 (14.7)	206 (60.9)
蒲城县	2 302	882 (38.3)	495 (21.5)	925 (40.2)
白水县	586	320 (54.7)	169 (28.8)	97 (16.5)
富平县	499	89 (17.8)	231 (46.4)	179 (35.8)
华阴市	214	66 (30.7)	43 (20.2)	105 (49.1)
合计	6 556	2 896 (44.2)	1 496 (22.8)	2 164 (33.0)

表2 2016年1月至2019年12月渭南市确诊6556例HFMD病原体分布[例(%)]

年份	例数	EV71 (2 519例)	CV16 (1 646例)	其他EV (2 391例)
2016年	1 675	1004 (60.0)	332 (19.8)	339 (20.2)
2017年	1 656	882 (53.3)	292 (17.6)	482 (29.1)
2018年	1 617	340 (21.0)	498 (30.8)	779 (48.2)
2019年	1 608	293 (18.2)	524 (32.6)	791 (49.2)
χ^2 值			984.786	
P值			< 0.001	

讨 论

近年来, HFMD在全球尤其是在亚太地区广泛流行, 我国每年HFMD患者约200万人, 位列各种传染病年感染例数之首, 并呈现逐年增长趋势^[2]。HFMD自2008年5月2日纳入中国法定丙类传染病以来, 因传播途径广、传播速度快、传染性强、重症病死率高等特点, 已成为我国需重点防控传染病之一^[3]。我国HFMD的发病率及病死率一直居丙类传染病首位^[4], 其感染程度和危害越来越受到社会广泛的关注和重视^[5], 大多数HFMD患者预后良好, 但少数患者可并发神经系统症状及心肺系统并发症, 严重者可导致死亡^[6]。多年来我国HFMD主要病原为EV71和CV16, 但病原谱在不断变化^[7]。近年来诸多研究表明^[8-10], 其他EV在HFMD暴发或流行中亦发挥重要作用。病原谱的变化使HFMD预防和控制面临着新的挑战。

本研究入组HFMD病例呈明显的年龄分布特征, 报告病例集中在1~3岁, 占5岁以下儿童的77.6% (19 994例), 与史恒越等^[11]研究一致, 其易感原因可能与此年龄段的幼儿免疫系统发育尚不完善、对感染的抵抗力弱且尚未养成良好的卫生习惯有关。从性别比例来看, 男性患儿显著多于女性患儿, 与马岳等^[12]研究一致, 可能是与男性患儿调皮好动, 室外活动较多, 接触病原感染的机会多有关。从发病人群类型来看, 散居儿童和幼托儿童所患病所占比例较大, 与曹继东等^[13]研究一致, 原因可能是散居儿童活动范围广, 接触人群较复杂, 更易感染肠道病毒。

本研究中HFMD病例的发生具有典型的季节性高峰特征, 总体呈双峰分布, 高峰期集中在5~7月份, 次高峰在9~11月份, 与国内其他报道一致^[14-15]。本研究发现, 渭南市2016至2019年全年各月均有HFMD病例报告, 均从4月份开始进入发病高峰期, 一直延续到11月。2016年夏季发病高

峰出现在6月份, 2017年、2018年和2019年夏季发病高峰出现在5月份, 2016年、2018年和2019年秋季发病高峰出现在11月份, 2017年秋季发病高峰出现在10月份。高温对HFMD的影响大于低温^[16], 春季和夏季炎热潮湿的环境有利于肠道病毒的生存。考虑原因可能与渭南市地理环境和气候因素有关。渭南市位于东经108° 50'~110° 38'和北纬34° 13'~35° 52', 地处陕西关中渭河平原东部, 属暖温带半湿润半干旱季风气候, 光照充足, 雨量适宜, 春季气候多变, 夏季炎热多雨^[17]。进入夏季后温度逐渐升高, 降雨量逐渐丰沛, 环境相对湿度增大, 有利于病毒的存活和繁殖, HFMD住院患儿数增多^[18], 且人们户外活动使感染机会增加, 导致HFMD频繁发生。本研究提示应从4月份开始密切关注渭南市HFMD疫情变化, 尽早采取防控措施, 防止疫情蔓延。渭南市HFMD的发生在不同区县优势病原不同, 提示各区县在HFMD防控中应因地制宜。

渭南市HFMD在不同年份的病原谱变化较大, 主要血清型交替出现或同时流行, 呈动态变化, 与相关研究结论一致^[19]。疫苗接种是预防HFMD发生的重要举措之一, EV71疫苗作为中国自主研发且全球最先上市使用的新疫苗, 是目前唯一可以有效预防EV71型HFMD的疫苗, 2016年上半年开始在全国上市, 2018年1月渭南市大多数社区接种点均可接种EV71型病毒疫苗, 疫苗接种为防控HFMD提供了新的手段, 但该疫苗对CV16和非EV71/CV16肠道病毒感染的HFMD无保护效力^[20]。本研究显示, 接种疫苗前2016和2017年实验室确诊病例中, EV71分别占60.0%和53.3%, 为主要病原体; 接种疫苗后, 2018年1月至2019年12月其他EV比例显著增加, 超过EV71成为优势病原体, 伴随CV16和EV71共同流行, EV71构成比有所下降; 与马艳等^[21]报道一致, EV71疫苗接种是其下降的主要原因之一, 但近年来HFMD病毒基因型变异和进化也

不可忽视。EV71是导致重症和死亡HFMD病例中最主要的病毒^[22-23]。有研究表明,重症HFMD可能与细胞免疫功能降低密切相关^[24]。当某年EV71为主要病原体时,重症和死亡病例数高于前一年^[25],其感染可导致严重的神经性疾病,包括无菌性脑膜炎、脑干脑炎和神经源性肺水肿等^[26]。因此,应更加警惕EV71型HFMD的流行。当EV71阳性率较高时,有必要及时预测和警告,以防重症和死亡病例的发生。随着对EV71型病毒疫苗认知的提高,接种该疫苗的儿童越来越多,势必对渭南市HFMD流行特征及病原构成产生影响。

目前渭南市HFMD处于较高的发病水平,接种EV71疫苗后疫情仍不容忽视。EV71型灭活疫苗的安全性和免疫原性良好,应继续加大接种力度以降低HFMD重症病例的发生率和病死率。另一方面,非EV71/CV16肠道病毒感染占比增加,持续监测、病原分析、预测预警和健康教育等工作不容懈怠,应加强对其他肠道病毒的疫苗研发工作。要将每年的发病高峰期、高发地区以及易感人群即年龄<5岁的散居儿童尤其是男性患儿,作为渭南市HFMD防控工作的重点,有针对性地开展^[27]。同时要关注病例病情变化,减少死亡病例。对于托幼儿童和学生则要及时发现聚集性疫情,果断采取控制措施,防止疫情蔓延^[28];对群众开展健康教育,积极宣传防控知识,帮助幼儿及家长树立良好卫生观念,做到HFMD工作全民参与,以促进渭南市HFMD防控工作进一步开展,更好地保障人民的生命健康。

参 考 文 献

- [1] 邓慧玲,张玉凤. 肠道病毒71型感染致重症手足口病新认识[J]. 中华实用儿科临床杂志,2016,31(10):736-743.
- [2] 王帅. 肠道病毒71型感染导致其受体SCARB2表达上调的研究[D]. 吉林大学,2019.
- [3] 赵球平. 仙桃市2009-2017年手足口病流行特征及气温影响研究[D]. 中国疾病预防控制中心,2018.
- [4] 邓慧玲,张玉凤,薛泽润,等. 2018年西安地区重症手足口病病原学及临床特点[J]. 中华实用儿科临床杂志,2019,34(22):1715-1719.
- [5] 农智. 手足口病及其防控探讨[J]. 世界最新医学信息文摘,2019,19(7):31-32, 34.
- [6] 李昊天,王小莉,王全意,等. 手足口病重症及死亡病例基本特征概述[J]. 国际病毒学杂志,2018,25(2):139-142.
- [7] 张萌,陈祥鹏,谢正德. 我国近十年手足口病病原谱及分子流行病学研究进展[J]. 中华实验和临床病毒学杂志,2020,34(6):660-664.
- [8] 黄威,陈雨,罗恺炜,等. 湖南省2008-2017年手足口病病原学与流行特征分析[J]. 中华实验和临床病毒学杂志,2019,33(1):16-20.
- [9] 王晓文,施勇,李健雄,等. 江西省2009-2017年手足口病流行病学特征及病原学研究[J]. 病毒学报,2018,34(6):844-849.
- [10] 王笑笑,蔡剑,韩桃利,等. 2009-2017年浙江省手足口病流行病学特征及病原学监测分析[J]. 中华实验和临床病毒学杂志,2019,33(1):1-5.
- [11] 史恒越,安宣宁,代晓泽. 2009-2015年辽宁省阜新市手足口病流行病学特征分析[J]. 预防医学情报杂志,2017,33(3):252-257.
- [12] 马岳,李海军,李涛,等. 宁夏2009-2014年手足口病流行病学特征分析[J]. 宁夏医科大学学报,2016,38(7):802-805.
- [13] 曹继东,何继波,黄甜,等. 2012-2018年昭通市手足口病流行病学特征分析[J]. 应用预防医学,2020,26(4):334-337.
- [14] 王修峰,颜丙新,刘伟,等. 圆形分布法在手足口病季节性分布特征分析中的应用[J]. 实用预防医学,2015,22(7):122-123.
- [15] 张钟,嵇红,洪镭,等. 2011-2015年南京市手足口病流行特征及病原学监测分析[J]. 现代预防医学,2017,44(7):1153-1156, 1170.
- [16] Qi H, Li Y, Zhang J, et al. Quantifying the risk of hand, foot, and mouth disease (HFMD) attributable to meteorological factors in East China: A time series modelling study[J]. Sci Total Environ,2020,728:138548.
- [17] 吉庆,武麦凤,何林,等. 渭南市2015-2017年典型霾天气过程气象特征分析[J]. 陕西气象,2019,0(6):12-18.
- [18] 方佳英,刘美三,丁赞. 广州市手足口病发病住院与季节气候的关系[J]. 深圳中西医结合杂志,2019,9(21):14-16.
- [19] 徐艺,关璐媛,郑媛,等. 2009-2017年陕西省手足口病流行病学特征分析[J]. 现代预防医学,2018,45(20):3659-3662, 3680.
- [20] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 手足口病诊疗指南(2018年版)[J]. 中华临床感染病杂志,2018,11(3):161-166.
- [21] 马艳,张静蕾,易春霞,等. 2014-2018年乌鲁木齐市沙依巴克区手足口病疫情分析[J/CD]. 全科口腔医学电子杂志,2019,6(21):160, 162.
- [22] 阎永红,刘顺爱,成军,等. 人肠道病毒71型感染及其防治研究进展[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2019,13(5):366-369.
- [23] 冉飞,郭青青,钟龙青,等. 肠道病毒71型感染手足口病患儿白细胞介素-21水平变化及其作用机制[J]. 中华传染病杂志,2018,36(3):176-178.
- [24] 宋鹤,张玉凤,邓慧玲,等. 血清25-羟基维生素D水平与肠道病毒71型手足口病患儿重症化的关联性[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2020,14(1):40-45.
- [25] 赵华,彭靖尧,赵春芳,等. 重庆市2015-2017年手足口病死亡病例的病原学分析[J]. 大家健康(中旬版),2018,12(3):272-273.
- [26] 肖霞. 高尔基体蛋白ACBD3参与肠道病毒复制的机制研究[D]. 北京协和医学院,2017.
- [27] 张志琴. 探究手足口病的流行病学特征及预防策略[J/CD]. 国际感染病学(电子版),2020,9(1):239-240.
- [28] 来彩芬. 小儿手足口病的预防控制措施分析[J]. 中国地方病防治杂志,2020,35(1):78-79.

(收稿日期: 2020-07-02)

(本文编辑: 孙荣华)

周地佳, 邓慧玲, 张玉凤, 等. 2016至2019年陕西省渭南市手足口病流行病学及病原谱分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2021,15(3):177-181.