

# 重症手足口病危险因素的 Meta 分析

秦伟<sup>1</sup>, 袁慧<sup>2</sup>, 杨涛<sup>1</sup>, 潘晓芳<sup>2</sup>, 孙丹<sup>3</sup>

1. 六安市疾病预防控制中心, 安徽省 六安市 237008 2. 皖南医学院公共卫生学院, 安徽省 芜湖市 241002 3. 安徽医科大学公共卫生学院, 安徽省 合肥市 230032

**摘要:** **目的** 探讨重症手足口病的主要危险因素, 为其早期识别和救治提供科学依据。**方法** 采用 Stata10 软件, 对我国 2000 年-2013 年国内公开报道的重症手足口病危险因素的病例-对照研究资料进行 Meta 分析。**结果** 纳入到本研究的文献共 12 篇, 累计调查 2330 人, 其中病例组 785 人, 对照组 1545 人。主要危险因素包括年龄小于 3 岁、精神差、颈抵抗、神经反射异常、有手足抖动抽搐症状、感染病毒为 EV71、发热大于 39℃、外周血 WBC  $> 12 \times 10^9/L$  和有呕吐症状, 合并后的 OR 值和 95% CI 分别为 3.07 (2.23-4.23)、65.88 (30.46-142.48)、55.02 (19.70-153.67)、34.78 (11.91-101.51)、20.33 (12.23-33.80)、8.75 (6.19-12.36)、4.40 (3.26-5.93) 和 3.21 (1.27-8.11)、3.19 (1.39-7.34)。颈抵抗、有手足抖动抽搐症状、有呕吐症状和外周血 WBC  $> 12 \times 10^9/L$  等 4 个危险因素存在发表偏倚, 其余 5 个危险因素无发表偏倚。经敏感性分析, 有手足抖动抽搐症状、有呕吐症状和外周血 WBC  $> 12 \times 10^9/L$  等 3 个危险因素的合并 OR 值结果不稳定, 其余各危险因素合并 OR 值结果基本稳定。**结论** 患儿精神差、神经反射异常、感染病毒为 EV71、发热大于 39℃ 和年龄小于 3 岁等是重症手足口病的可靠危险因素, 临床医师在诊疗过程中应加强对重症手足口病危险因素的综合识别, 及早采取干预措施, 以降低重症病例发病率和死亡率。

**关键词:** 手足口病; 危险因素; Meta 分析

手足口病 (hand-foot-mouth-disease, HFMD) 是由多种人肠道病毒引起的一种儿童常见传染病, 以发热和手、足、口腔等部位的皮疹或疱疹为主要症状。少数患者出现无菌性脑膜炎、脑炎、急性弛缓性麻痹、神经源性肺水肿和心肌炎等, 从而迅速进展成为重症手足口病患者, 其病情凶险, 病死率高。由于该病目前尚无特异性免疫和治疗手段, 因此早期识别重症病例, 采取针对性干预措施是降低重症病例发病和死亡的关键。此前, 国内不少学者对手足口病发病危险因素进行了系统的评价<sup>[1,2]</sup>, 但尚未具体到重症手足口病危险因素的评价。本文通过对 2000-2013 年国内公开报道的重症手足口病危险因素的文献进行了 Meta 分析, 旨在探讨当前我国重症手足口病的主要危险因素, 为其早期识别和救治提供科学依据。

## 1 材料和方法

**1.1 资料来源** 通过计算机检索中国学术期刊网络出版总库、万方期刊数据库、重庆维普和中国医院知识总库结合人工查阅等方法, 收集 2000-2013 年国内公开发表的有关重症手足口病危险因素的病例对照研究文献。使用“题名”并且“题名”和“关键词”并且“关键词”2 个检索项, 以“重症手足口病”并且“病例对照”或“危险因素”和“重症”并且“手足口病”并且“病例对照”或“危险因素”方式开展全面检索。

**1.2 重症手足口病定义** 指符合卫生部《手足口病预防控制指南 (2009 版)》和《手足口病诊疗指南 (2010 年版)》重症手足口病诊断标准的病例。

**1.3 文献纳入和排除标准** 纳入标准: ① 2000-2013 年国内公开发表的病例对照研究; ② 病

例及对照的人群情况清楚，且能提供完整的暴露基础数据；③暴露的定义基本相似。排除标准：①仅对重症手足口病相关影响因素、流行病学特征等开展分析，而非病例对照研究；②对手足口病合并肺水肿、脑干脑炎、心肺功能衰竭等其他疾病危险因素开展分析的文献；③病例报告、病例监测、综述等；④其他无法获得完整的暴露基础数据或与本文研究目的无关的文献。

1.4 分析步骤 ①对纳入的文献进行异质性分析。根据数据Q检验计算的 $P$ 值选择Meta分析的模型，若 $P>0.05$ ，选择固定效应模型进行Meta分析，若 $P<0.05$ 时选择随机效应模型进行Meta分析。②进行效应量合并统计分析。采用 $Z$ 检验，若 $P>0.05$ ，多个研究的合并统计量无统计学意义；若 $P<0.05$ ，多个研究的合并统计量有统计学意义。③发表偏倚分析。通过Egger's检验来确定是否存在发表偏倚，当 $P>0.05$ 时认为存在发表偏倚；当 $P<0.05$ 时认为不存在发表偏倚。④进行敏感性分析。应用固定效应模型和随机效应模型分别计算并比较主要危险因素合并后的OR值，其结果的一致性可反映合并结果的可靠性<sup>[3]</sup>。

1.5 统计方法 使用EXCEL2010软件收集分析纳入文献的基本数据，采用Stata10统计软件进行异质性检验、合并OR值及计算95%CI和发表偏倚分析，检验水准  $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

2.1 纳入文献基本情况 剔除重复文献后共检索出文献 49 篇，按照本文制定的文献纳入标准，通过阅读标题、摘要等方式排除非手足口病危险因素研究、对手足口病合并症的研究、仅分析流行病学特征、综述和病例报告等文献 32 篇，初步纳入文献 17 篇。进一步阅读全文，排除无法获得完整的暴露基础数据的文献 5 篇，最终纳入到本研究的文献共 12 篇<sup>[4-15]</sup>，见图 1。被纳入的文献累计调查 2330 人，其中病例组 785 人，对照组 1545 人。

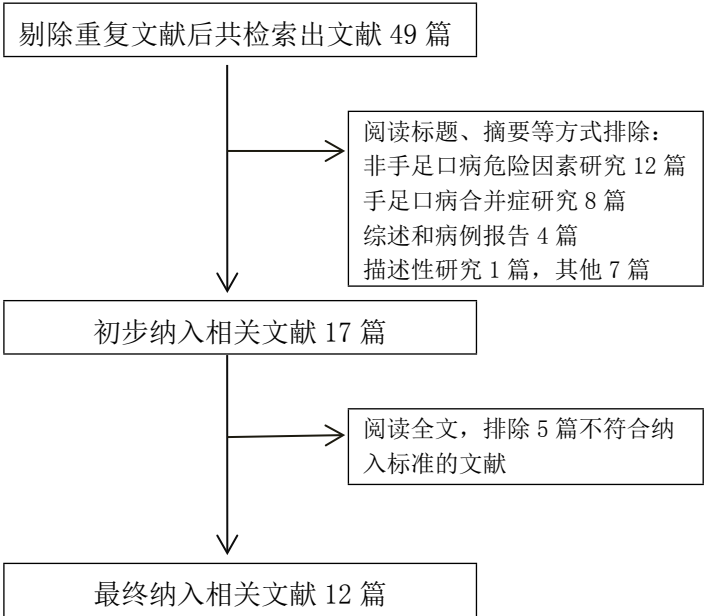


图 1 文献纳入流程图

2.2 文献异质性分析 根据对12篇文献关于重症手足口病危险因素报道结果，筛选出的暴露定义和赋值基本情况相似，且可纳入文献数超过3个的主要危险因素有患儿有颈抵抗、精神差、有手足抖动抽搐症状、神经反射异常、感染病毒为EV71、发热大于39℃、有呕吐症

状、外周血WBC $>12\times10^9/L$ 和年龄小于3岁等。对9个主要危险因素进行异质性分析，其中外周血WBC $>12\times10^9/L$ 和有呕吐症状2个危险因素各研究资料间异质性分析结果为， $P<0.05$ 且 $I^2$ 超过70%，提示存在明显异质性，因此选择随机效应模型进行分析。精神差、颈抵抗、年龄小于3岁、感染病毒为EV71和有手足抖动抽搐症状等5个危险因素各研究资料间异质性分析结果为， $P>0.05$ 且 $I^2$ 低于50%，提示无异质性，选择固定效应模型进行分析。神经反射异常、发热大于39℃等2个危险因素虽然异质性分析结果显示 $P>0.05$ ，但其 $I^2$ 值均超过50%，因此可能存在一定异质性，按本研究制定的标准，认为其异质性可以接受，因此也选择固定效应模型进行分析，详见表1。

表1 12篇文献关于重症手足口病危险因素研究的异质性分析结果

危险因素	文献编号	Q 值	P 值	$I^2$
精神差	4, 5, 6, 7, 14	1.04	0.903	0
颈抵抗	4, 5, 10, 14	1.9	0.593	0
神经反射异常	4, 5, 12, 14	7.77	0.051	61.4
有手足抖动抽搐症状	4, 5, 6, 7, 9, 11, 13, 14	12.08	0.098	42
感染病毒为 EV71	6, 7, 8, 10, 11, 12, 15	5.49	0.483	0
发热大于 39℃	4, 5, 6, 9, 13, 14	10.02	0.075	50
外周血 WBC $>12\times10^9/L$	4, 5, 10, 14	40.87	$<0.05$	92.7
有呕吐症状	4, 5, 7, 9, 11, 13, 14	26.12	$<0.05$	77
年龄小于 3 岁	4, 5, 8, 9, 14	6.83	0.145	41.5

2.3 合并效应量估计 本研究Meta分析结果显示，精神差、颈抵抗、神经反射异常、有手足抖动抽搐症状、感染病毒为EV71、发热大于39℃、外周血WBC $>12\times10^9/L$ 、有呕吐症状和年龄小于3岁等合并后OR值分别为65.88、55.02、34.78、20.33、8.75、4.40、3.21、3.19和3.07。合并后OR值均大于1，且经Z检验均有统计学意义（ $P<0.05$ ），合并后OR值居前3位的危险因素为“患儿精神差”（OR=65.88）、“患儿有颈抵抗”（OR=55.02）和“患儿神经反射异常”（OR=34.78），详见表2。

表2 重症手足口病主要危险因素Meta分析结果

危险因素	模型类型	合并后 OR 值		合并效应量检验	
		OR	95%CI	Z 值	P 值
精神差	固定效应模型	65.88	30.46–142.48	10.64	$<0.05$
颈抵抗	固定效应模型	55.02	19.70–153.67	7.65	$<0.05$
神经反射异常	固定效应模型	34.78	11.91–101.51	6.49	$<0.05$
有手足抖动抽搐症状	固定效应模型	20.33	12.23–33.80	11.62	$<0.05$
感染病毒为 EV71	固定效应模型	8.75	6.19–12.36	12.30	$<0.05$
发热大于 39℃	固定效应模型	4.40	3.26–5.93	9.69	$<0.05$
外周血 WBC $>12\times10^9/L$	随机效应模型	3.21	1.27–8.11	2.46	0.014
有呕吐症状	随机效应模型	3.19	1.39–7.34	2.73	0.006

年龄小于 3 岁	固定效应模型	3.07	2.23-4.23	6.88	<0.05
----------	--------	------	-----------	------	-------

2.4 发表偏倚分析 将 9 个主要危险因素对应的文献逐个通过 Egger's 检验进行发表偏倚分析, 结果显示颈抵抗、有手足抖动抽搐症状、有呕吐症状和外周血  $WBC > 12 \times 10^9/L$  等 4 个危险因素 Egger's 检验显示差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 说明存在发表偏倚; 其余 5 个危险因素 Egger's 检验结果显示  $P > 0.05$ , 提示不存在发表偏倚, 详见表 3。

表3 重症手足口病主要危险因素发表偏倚分析结果

危险因素	Egger's 检验结果		是否存在发表偏倚
	t 值	P 值	
颈抵抗	-16.85	0.004	是
精神差	2.24	0.111	否
有手足抖动抽搐症状	3.14	0.020	是
神经反射异常	-0.97	0.433	否
感染病毒为 EV71	0.18	0.868	否
发热大于 39℃	1.34	0.251	否
有呕吐症状	6.55	0.001	是
外周血 $WBC > 12 \times 10^9/L$	6.14	0.026	是
年龄小于 3 岁	1.89	0.156	否

2.5 敏感性分析 对手足口病重症发生的 9 个主要危险因素分别用固定效应模型和随机效应模型计算合并后的 OR 值及其 95%CI, 结果显示颈抵抗、精神差、神经反射异常、感染病毒为 EV71、发热大于 39℃ 和年龄小于 3 岁的结果非常接近, 说明上述 6 个危险因素合并结果基本稳定可靠。患儿有手足抖动抽搐症状、有呕吐症状和外周血  $WBC > 12 \times 10^9/L$  等 3 个危险因素的合并结果差异较大, 结果不稳定, 详见表 4。

表4 重症手足口病主要危险因素固定效应模型和随机效应模型合并 OR 结果比较

危险因素	固定效应模型 OR 值 (95%CI)	随机效应模型 OR 值 (95%CI)
颈抵抗	55.02 (19.70, 153.67)	55.02 (19.70, 153.67)
精神差	65.88 (30.46, 142.48)	65.88 (30.46, 142.48)
患儿有手足抖动抽搐症状	20.33 (12.23, 33.80)	24.71 (12.04, 50.73)
神经反射异常	34.78 (11.91, 101.51)	34.31 (6.11, 192.53)
感染病毒为 EV71	8.75 (6.19, 12.36)	8.75 (6.19, 12.36)
发热大于 39℃	4.40 (3.26, 5.93)	4.66 (3.01, 7.21)
有呕吐症状	1.68 (1.20, 2.36)	3.19 (1.39, 7.34)
外周血 $WBC > 12 \times 10^9/L$	1.36 (1.22, 1.51)	3.21 (1.27, 8.11)
年龄小于 3 岁	3.07 (2.23, 4.23)	3.32 (2.14, 5.15)

### 3 讨论

Meta分析由Beecher在1955年最先提出, 并由Glass在1977年首次命名, 目前在教育学、心理学、社会科学、循证医学和循证卫生管理中得到了越来越广泛的应用<sup>[16]</sup>。它是将多个同类研究结果进行定量合并分析和综合评价的一种系统评价方法, 克服了单个研究缺乏足

够的检验效能、随机误差大、结论受地区、人群、时间等因素限制的缺陷，使结论更适合人群总体<sup>[17]</sup>。

手足口病是由多种人肠道病毒引起的一种常见的儿童急性传染病，其中重症病例多由肠道病毒71型（EV71）感染引起，病情凶险，病死率高，其主要危害对象为小于5岁的散居儿童，重症病例和死亡病例中小于3岁婴幼儿占93%以上<sup>[18, 20]</sup>。由于该病目前尚无特异性免疫和治疗手段，因此早期识别重症病例，采取针对性干预措施是降低重症病例发病和死亡的关键。目前，有关专家已就重症手足口病（尤其是EV71感染病例）临床分期达成共识，并提出诊疗关键在于及时准确地甄别其临床分期，尤其是甄别第2期和第3期<sup>[19]</sup>。而本研究纳入的主要危险因素均为临床2期和3期的症状、体征或重要指标，因此具有较强的现实指导意义。

本研究利用Meta分析系统评价了一般手足口病发展成为重症手足口病的主要危险因素，研究结果显示，精神差、颈抵抗、神经反射异常、有手足抖动抽搐症状、感染病毒为EV71、发热大于39℃、外周血WBC $>12\times10^9/L$ 、有呕吐症状和年龄小于3岁合并后的OR值均大于1，是重症手足口病的危险因素，与独立研究的单因素和多因素分析结果基本一致<sup>[4-15]</sup>。其中，精神差、颈抵抗、有手足抖动抽搐症状、神经反射异常等4个危险因素合并后的OR值及95%CI均超过10，说明与重症手足口病之间的联系强度很高，而这些临床表现均可提示患儿中枢神经系统可能受到损害。郭青等人报道<sup>[20]</sup>，在确诊的重症和死亡病例中EV71感染比例处于较高水平，是手足口病重症和死亡的主要病因。可能因为EV71作为一种嗜神经组织性病毒，可通过诱发机体细胞免疫发生改变等因素导致机体发生严重的神经系统并发症，从而加速发展成为重症病例和死亡<sup>[21]</sup>。提示EV71感染与各个高关联强度的神经系统临床表现有密切关系。

Meta分析的质量取决于所收集资料的真实性和完整性，本研究结果显示颈抵抗、手足抖动抽搐症状、呕吐和外周血WBC $>12\times10^9/L$ 等4个危险因素存在发表偏倚，敏感性分析也显示患儿有手足抖动抽搐症状、有呕吐症状和外周血WBC $>12\times10^9/L$ 等3个危险因素的合并结果也不稳定。这可能与样本含量及各研究的基线水平不同有关，提示今后可待收集更多文献后进一步完善分析结果。但Meta分析对全部文献资料进行统计合并，研究效应比单个研究更全面、更可靠，临床医师可根据本研究结果，结合相关规范性诊疗方案，加强对重症手足口病危险因素的综合识别，及早采取干预措施，以降低重症病例发病率和死亡率。

#### [参考文献]

- [1] 邓鹏, 杨颖, 林健东, 等. 手足口病危险因素的Meta分析[J]. 中华疾病控制杂志, 2013, 17(4): 310-313.
- [2] 安庆玉, 姚伟, 吴隽, 等. 手足口病危险因素的Meta分析[J]. 中国卫生统计, 2013, 30(4): 576-578.
- [3] 赵风源, 贺圣文, 赵仁宏, 等. 胃癌危险因素的Meta分析[J]. 中国卫生统计, 2010, 27(2): 146-148.
- [4] 施晓飞. 小儿重症手足口病危险因素及临床特点分析[J]. 当代医学, 2012, 18(30): 162-162.
- [5] 张裕莉, 邓时莉. 小儿手足口病重症的危险因素及临床治疗分析[J]. 大家健康, 2013, 7(4): 152-153.

- 
- [6] 阮菁如, 梁英, 黄佳峰, 等. 危重症手足口病危险因素的病例对照研究[J]. 中国人兽共患病学报, 2012, 28(8):857-860.
- [7] 隋吉林, 王秀云, 李宏通, 等. 手足口病重症发病危险因素的病例对照研究[J]. 实用预防医学, 2012, 19(10):1486-1488.
- [8] 潘浩, 郑雅旭, 毛盛任, 等. 上海市手足口病重症病例危险因素研究[J]. 中华流行病学杂志, 2012, 33(8):763-767.
- [9] 郭秀荣, 高晓凤, 李明. 门诊初步筛查判断手足口病重症的危险因素[J]. 中国综合临床, 2012, 28(10):1108-1109.
- [10] 汤奋扬, 嵇红, 李亮, 等. 儿童手足口病重症病例影响因素的病例对照研究[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2011, 31(1):123-128.
- [11] 吴寰宇, 郑雅旭, 毛盛华, 等. 上海市手足口病重症病例发病危险因素研究[J]. 环境与职业医学, 2011, 28(5):257-261.
- [12] 林海波, 刘晓娟, 钟文明. 小儿重症手足口病临床特征及危险因素分析[J]. 职业与健康, 2013, 29(16):2056-2058.
- [13] 舒波, 夏生林, 彭青青, 等. 中山市手足口病重症病例早期危险因素分析[J]. 热带医学杂志, 2013, 13(7):907-912.
- [14] 慎强, 胡爱荣, 施凯舜, 等. 重症手足口病危险因素及临床特点分析[J]. 医学研究杂志, 2011, 40(2):93-95.
- [15] 颜伟, 高艳玲, 马长利, 等. 2010年滨州市手足口病重症病例发生的影响因素分析[J]. 预防医学论坛, 2012, 18(7):491-496.
- [16] 方积乾. 卫生统计学[M]. 第6版. 北京:人民卫生出版社, 2008:438-453.
- [17] 李李, 博庆丽, 王素芳, 等. 脂肪肝危险因素的Meta分析[J]. 中国卫生统计, 2008, 25(1):42-43.
- [18] 肖革新, 胡跃华, 于石成, 等. 2008-2011年中国5岁以下儿童手足口病流行特征分析[J]. 疾病监测, 2012, 27(12):932-936.
- [19] 中华人民共和国卫生部. 肠道病毒71型(EV71)感染重症病例临床救治专家共识(2011版)[S]. 2011.
- [20] 郭青, 张春曦, 王晓凤, 等. 2008-2009年中国大陆手足口病流行特征分析[J]. 疾病监测, 2011, 26(11):852-856.
- [21] 高宁, 党双锁, 李梅. 肠道病毒71型手足口病致神经系统发病机制的最新进展[J]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2012, 6(2):162-164.

通讯作者: 袁慧(1971-), 女, 医学博士, 副教授, 皖南医学院预防医学教研室主任。研究方向: 流行病与卫生统计学, 电

子邮箱: [yuanhui0553@163.com](mailto:yuanhui0553@163.com)。通讯地址: 安徽省六安市皋城东路六安市疾病预防控制中心(新卫校对面), 237008。

**联系电话:** 0564-3380872, **传真:** 05643380871, **手机:** 13505647157, **邮箱:** [luancdc@163.com](mailto:luancdc@163.com)。

作者介绍: 秦伟(1984-), 男, 汉族, 合肥长丰人, 主管医师, 学士, 主要从事疾病预防控制工作。