

2009-2013 年济南地区重症手足口病病原学及流行病学分析

王春荣 关恒云 韩秀云 赵红 吕燕 刘岚铮

作者单位: 济南市疾病预防控制中心 (山东 济南 250021)

[摘要] 目的 了解2009-2013年济南地区重症手足口病(HFMD)病原及流行特征, 为防控提供科学依据。方法 对辖区哨点医院送检的138例重症HFMD病例标本, 应用RT-PCR技术检测肠道病毒71型(EV71)、柯萨奇病毒A组16型(CVA16)、非EV71和CVA16的其它肠道病毒(EV); 并采用描述流行病学方法对重症HFMD病例进行流行病学分析。结果 138例重症HFMD病例中, 有132例感染了肠道病毒, 阳性率为95.65%。其中感染EV71的有114例, 占阳性病例的86.36%; 感染CVA16的有9例 (6.82%), 感染其他EV的9例 (6.82%)。HFMD重症病例呈散发, 主要集中于5~8月份 (74.64%), 病例人群男性明显高于女性($\chi^2=48.75$, $P<0.01$), 其中3岁以下幼儿是重症病例发生主要年龄段 (84.06%)。结论 重症HFMD具有明显的人群特征, EV71是重症及死亡病例的主要病毒类型; 应关注高危人群, 早期识别重症并及时干预治疗是降低病死率的关键。

[关键词] 手足口病; 重症; 分析; 济南

Analysis on etiology and epidemiology of severe hand, foot and mouth disease in Jinan region in 2009-2013

WANG Chun-rong, GUAN Heng-yun, HAN Xiu-yun, ZHAO Hong, LU Yan, LIU Lan-zheng
Jinan Municipal Center for Disease Control and Prevention, Jinan, Shandong 250021, China

Abstract: Objective To investigate the etiological and epidemiological characteristics of severe hand, foot and mouth disease (HFMD) in Jinan region in 2009-2013 so as to provide scientific evidence for HFMD prevention and control. Methods: RT-PCR technique was used to detect enterovirus 71 (EV71), coxsackievirus A16 (CVA16) and other enteroviruses in 138 specimens collected from severe HFMD cases in the sentinel hospital. All the data of severe HFMD cases were analyzed by descriptive epidemiological method. Results: Among 138 severe HFMD cases, 132 (95.65%) were positive for EV RNA, of which 86.36% (114/132) were positive for EV71,

基金项目: 山东省医药卫生科技发展计划项目(2011HW009)

作者简介: 王春荣(1972-), 女, 山东聊城人, 博士, 副主任技师, 主要从事分子病毒学研究。

通讯作者: 刘岚铮, Tel:0531-81278811, E-mail: Jncdcllz_@163.com, 地址: 济南市槐荫区纬六路2号 (250021)

Corresponding author: LIU Lan-zheng, E-mail: Jncdcllz@163.com

6.82% (9/132) positive for CVA16 and 6.82% (9/132) positive for other enteroviruses. All of the severe HFMD cases were sporadic, and 74.64% of the cases occurred between May and August. Male cases of severe HFMD were significantly more than females ones ($X^2=48.75$, $P<0.01$), and 84.06% of the severe HFMD cases were children aged less than 3 years. Conclusions: The severe HFMD cases show obvious population characteristics, and EV71 is the main pathogen for severe or dead HFMD cases in Jinan region during 2009-2013. It is necessary to pay more attention to the high-risk population, and the early recognition and timely intervention and treatment of severe cases are the keys to reduce the mortality rate.

Key words: Hand, foot and mouth disease; Severe case; Analysis; Jinan

手足口病 (Hand, foot and mouth disease, HFMD) 是由多种肠道病毒 (enterovirus, EV) 引起的一种急性传染病, 多发生于婴幼儿。重症HFMD具有进展快、病情凶险及多系统功能损害的特点, 对婴幼儿危害严重^[1]; 目前对该病尚无有效疫苗预防, 更无特异性治疗方法, 给家庭及社会造成极大的影响, 引起各级政府和群众的普遍关注。2010年济南地区首次发生HFMD死亡病例^[2], 为了探明重症HFMD的病原及流行特征, 本研究对2009~2013年济南地区发生的138例重症HFMD病例进行了分析, 探索可能的影响因素, 为今后疫情趋势预测及政府相关部门制定防控策略提供依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取2009-2013年济南地区临床诊断为重症手足口病病例为研究对象, 共计138例。采集患者发病1周内的粪便标本, 4℃冷链运输, -80℃保存备用。手足口病重症病例诊断符合卫生部发布的《手足口病预防控制指南》(2009年版)。

1.2 主要试剂及仪器 病毒RNA提取试剂(Roche公司), One-Step RT-PCR试剂盒(QIAGEN公司), PCR引物由南京金斯瑞生物科技有限公司合成; PCR扩增仪(Eppendorf公司), QIAxcel全自动毛细管核酸分析仪(QIAGEN公司)。

1.3 标本处理及病毒RNA提取 取大约2.0g粪便标本加入标记好的离心管中,

每管中加入9ml PBS、1ml氯仿；用冷冻离心机在8000r / min条件下离心20min，收集上清液4-8℃备用。采用Roche公司的 High Pure Viral RNA Kit，严格按照试剂盒说明书进行操作，提取的RNA立即进行实验，剩余提取物于-80℃保存。

1.4 RT-PCR检测 采用肠道病毒通用引物（Pan-enterovirus, PE）和EV71、CVA16 VP1区特异性引物进行RT-PCR检测，引物序列和反应条件参考《手足口病防控指南》（2009年版）；EV71扩增产物大小为226bp，CVA16扩增产物大小为208bp, 肠道病毒通用引物(EV)扩增产物大小为116bp。PCR产物经QIAxcel全自动毛细管核酸分析系统对相应条带进行分析。

1.5 统计学方法 应用描述流行病学方法对数据进行对比分析；并采用SPSS17.0统计软件对有关资料进行 χ^2 检验， $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病原学结果 采用 PE、EV71 和 CVA16 特异性引物对重症 HFMD 患者标本进行 RT-PCR 检测，结果显示，2009-2013 年济南地区 138 例重症病例中，有 132 例感染了肠道病毒，阳性率为 95.65%；其中感染 EV71 的有 114 例，占阳性病例的 86.36%；感染 CVA16 的有 9 例，占阳性病例的 6.82%；感染其他 EV 的 9 例，占 6.82% （表 1）。经统计学分析，EV71 型阳性率显著高于其他病毒类型 ($\chi^2=245.237, P=0.0000<0.05$)。

表1 2009-2013年济南地区重症HFMD病原学结果

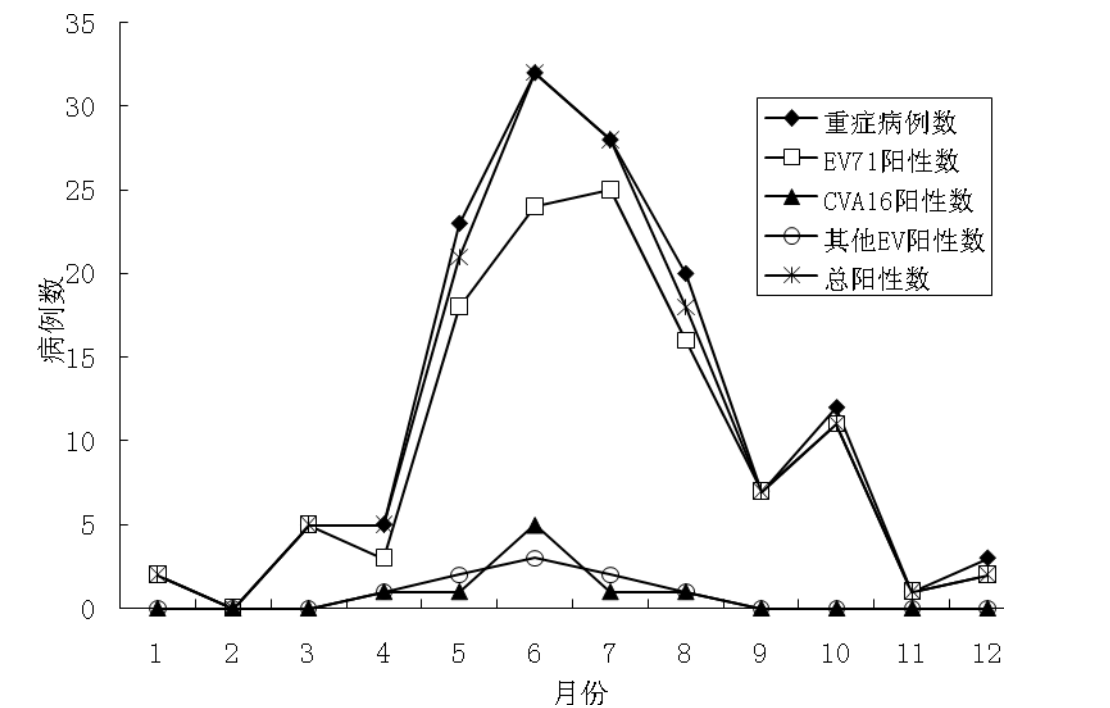
| 年份 | 病例数 | EV71 | CoxA16 | 其他EV | 阳性率 |
|------|-----|------------|----------|----------|------------|
| | | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 2009 | 24 | 22 (91.67) | 1 (4.17) | 0 | 23 (95.83) |
| 2010 | 40 | 30 (75.00) | 3 (7.50) | 5(12.50) | 38 (95.00) |

| | | | | | |
|------|-----|-------------|----------|----------|-------------|
| 2011 | 10 | 10 (100.00) | 0 | 0 | 10 (100.00) |
| 2012 | 45 | 36 (80.00) | 4 (8.89) | 2(4.44) | 42 (93.33) |
| 2013 | 19 | 16 (84.21) | 1 (5.26) | 2(10.53) | 19 (100.00) |
| 合计 | 138 | 114(82.61) | 9(6.52) | 9(6.52) | 132(95.65) |

2.2 季节分布特征 重症HFMD病例发生时间主要集中于5~8月份，占全部病例的74.64%（103/138）；重症病例除2月份外均有发生，5月份以后逐渐呈现高发状态，9月份发生明显减少，10月份有所回升继而下降，而12月份又有发生（图1）。

从重症HFMD感染病原随时间变化的趋势上看：EV71活跃程度很高，在4~8月份与CVA16及其他EV伴随流行，而在其他月份EV71是肠道病毒引起的重症病例的唯一病原；CVA16流行趋势与其他EV相似，均在4月份开始出现，6月份到达高峰，8月份以后消失。

、



2.3 年龄分布特征 2009-2013年发生的138例重症HFMD病例中，年龄最大的6岁，最小的4个月；发病年龄主要集中于3岁以下幼童，占发病总数的84.06%（116/138），其中两例死亡病例均不到1岁，结果见表2。

表2 2009-2013年济南地区重症HFMD病例年龄分布

| 年龄组 (岁) | 病例数 (例) | 构成比 (%) | EV71 n (%) | CVA16 n (%) | 其他EV n (%) | 阳性率 n (%) |
|------------|------------|------------|---------------|----------------|---------------|--------------|
| 0~ | 34 | 24.64 | 26(76.47) | 3(8.82) | 5(14.71) | 34(100.00) |
| 1~ | 50 | 36.23 | 45(90.00) | 2(4.00) | 3(6.00) | 50(100.00) |
| 2~ | 32 | 23.19 | 26(81.25) | 3(9.38) | 0(0.00) | 29(90.62) |
| 3~ | 16 | 11.59 | 14(87.50) | 0(0.00) | 1(6.25) | 15(93.75) |
| 4~ | 2 | 1.45 | 1(50.00) | 0(0.00) | 0(0.00) | 1/2 |
| ≥5 | 4 | 2.90 | 2(50.00) | 1(25.00) | 9(6.52) | 3/4 |
| 合计 | 138 | 100.0 | 114(82.61) | 9(6.52) | | 132(95.65) |

2.4 性别分布特征 138例重症HFMD病例中，男性98例，女性40例，男女性别比为2.45:1，男性构成比明显高于女性 ($\chi^2=16.577, P=0.0000<0.05$)；男性94例检出阳性，女性38例检出阳性，阳性检出率男女之比为2.47:1，经统计学分析，阳性检出率与性别无关 ($\chi^2=0.0576, P=0.810>0.05$) (表3)。

表 3 2009-2013 年济南地区重症 HFMD 病例性别分布

| 性别 | 病例数 (例) | 构成比 (%) | EV71 n (%) | CVA16 n (%) | 其他EV n (%) | 阳性率 n (%) |
|----|------------|------------|---------------|----------------|---------------|--------------|
| 男 | 98 | 71.01 | 82(83.67) | 6(6.12) | 6(6.12) | 94(95.92) |
| 女 | 40 | 28.99 | 32(80.00) | 3(7.50) | 3(7.50) | 38(95.00) |
| 合计 | 138 | 100.00 | 114(82.61) | 9(6.52) | 9(6.52) | 132(95.80) |

3 讨论

HFMD多数预后良好，但少数患儿就诊时即有神经系统受累，并迅速发生肺水肿、肺出血而导致死亡^[3]，故早期、及时识别重症HFMD患儿，采取积极适当的治疗，对改善患儿预后有重要意义。

分析结果显示，引起济南地区2009-2013年重症HFMD的感染病原主要为EV71(86.36%)，与国内其他报道一致^[4,5]；其中2例死亡病例均是由EV71感染引起，经刘岚铮等^[6]测序证实为C4亚型。其中9例未检出EV71或CVA16病毒，因此不能忽视EV71或CVA16检测阴性的患者发展为重症的可能性，这可能是由于毒株与细胞结合的靶受体部位发生了变异^[7]导致假阴性，或是由其它型肠道病毒感染引起。尤其值得探讨的是，6例未检测到肠道病毒感染，究竟是何病原体感染还需深入研究。

季节性分析表明，2009-2013年济南地区重症HFMD病例呈散发，主要集中于5~8月份，其中2例死亡病例发生于5~6月份，与贵阳市的报道有所不同^[8]，这可能与济南地区的地理位置和气候变化有关。从人群分布特征来看，济南地区重症HFMD病例男性比例明显高于女性，其中2例死亡病例均为男性，男性患儿成为HFMD重症及死亡病例的主要特征人群，与以往报道相似^[9]；但肠道病毒阳性检出率与性别无关，与秦皇岛市报道相似^[10]，而与北京市不同^[11]；重症HFMD发病年龄主要集中于3岁以下幼儿（84.06%），成为HFMD防控的重点人

群，与惠州及唐山市的报道相似^[12, 13]；其中2例死亡病例年龄均不到1岁，可能是因为年龄越小，免疫功能越不健全，预后亦相对较差；随着儿童年龄的增长，身体抵抗力增强，更易获得自然免疫，感染并发展为重症病例的机率降低。

分析结果提示，应该在夏季对3岁以下幼儿进行HFMD的重点防护，尤其是1岁以下男童更需要关注；一旦发现EV71感染重症HFMD病例，应立即给予干预治疗，以减少死亡病例的发生。

[参考文献]

- [1] 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): 184-189.
- [2] 王春荣, 吕燕, 赵红, 等. 2010 年济南地区手足口病病原及流行特征[J]. 中华疾病控制杂志, 2012, 16(5): 404-407.
- [3] 韩秀珍, 李化兵. 重症手足口病致神经源性肺水肿[J]. 实用儿科临床杂志, 2009, 24(10): 732-733.
- [4] 杨秀玉, 黄帆, 郑捷琳, 等. 三明市2007-2012年手足口病流行病学分析[J]. 实用预防医学, 2013, 20(11): 1338.
- [5] 张克春, 林达云, 李苑, 等. 2009-2010年深圳市宝安区手足口病重症及死亡病例流行病学分析[J]. 中华疾病控制杂志, 2011, 15(7): 579-581.
- [6] 刘岚铮, 岑瑞琦, 王春荣, 等. 济南市 2009—2011 年手足口病病原学及基因特征分析[J]. 中华流行病学杂志, 2012, 33(7): 658-659.
- [7] 邓洁, 朱汝南, 钱渊, 等. 2007-2008年北京地区儿童手足口病的病原学分析[J]. 中华检验医学杂志, 2009, 32(10): 1124-1127.

- [8] 李家伟, 舒莎, 袁茂阳, 等. 2009年贵阳市重症手足口病流行病学分析[J].中国现代医学杂志, 2010, 20 (24): 3826-3829.
- [9] 黄威, 周帅锋, 张帆, 等. 2008-2010年湖南省哨点医院手足口病病原学检测结果及基因特征分析[J]. 实用预防医学, 2011, 18(5): 779-784.
- [10] 刘兰吉, 张海滨, 罗永松. 2009-2010年秦皇岛市手足口病病原学监测结果[J]. 职业与健康, 2011, 27: 548-549.
- [11] 王永全, 吉彦莉. 北京市西城区2009年手足口病病原学监测结果分析[J]. 中国卫生检验杂志, 2011, 21: 978-982.
- [12] 肖和龙, 杨剑英, 严宇斌, 等. 2008-2011年惠州市重症手足口病病原学特征分析[J]. 实用预防医学, 2012, 19(4): 524-526.
- [13] 高雯, 张志坤, 高庆华, 等. 264例重症手足口病临床流行病学及病原学分析[J]. 中国实验诊断学, 2012, 16(5): 918-920.