

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.05.010

2014—2016 年海口市手足口病流行特征及病原体分析

李 平, 庞 燕, 邝仕壮

(海南省海口市疾病预防控制中心 571100)

摘要:目的 分析 2014—2016 年海口市手足口病流行病学特征情况,了解引起手足口病的常见病原体及其他肠道病毒的特征,为不同型别手足口病病例监测和防控提供参考依据。方法 收集海口市 2014 年 1 月至 2016 年 12 月各哨点监测医院的疑似手足口病病例及疑似暴发疫情标本,使用实时荧光定量聚合酶链反应法检测病毒核酸。结果 3 年内共采集疑似及确诊病例的咽拭子、肛拭子标本 1 836 例,经检测确诊的总肠道病毒阳性 1 234 例,总发病率为 67.21%(1 234/1 836);2015 年发病率最高,为 73.26%(463/632)。海口市手足口病的高发期为 4—8 月;0~5 岁年龄组儿童确诊为手足口病患者的人数最多,共 1 204 例,占 97.57%(1 211/1 234),该年龄组中肠道病毒 71 型(EV71)、柯萨奇病毒 A16 型(Cox A16)的男性患者均比女性多。2014 年手足口病病原体以 EV71 型为主,但在 2015、2016 年,EV71 型和 Cox A16 型相比其他年份均出现下降,而其他肠道病毒所占比例呈现明显上升。结论 手足口病主要病原体有以 EV71 型为主转变为其他肠道病毒为主的趋势;男性及 5 岁以下儿童更易感染。建议在手足口病高发期,应加强对其他肠道病毒的检测,掌握病原体的流行规律,以分析手足口病病原谱的变化。

关键词:手足口病; 肠道病毒; 实验室诊断

中图分类号:R512.5

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2019)05-0610-04

Epidemiological features of hand-foot-mouth disease in Haikou City during 2014—2016 and pathogen analysis

LI Ping, PANG Yan, KUANG Shizhuang

(Haikou Municipal Center for Disease Control and Prevention, Haikou, Hainan 571100, China)

Abstract: Objective To analyze the epidemiological characteristics of hand-foot-mouth disease (HFMD) in Haikou City during 2014—2016, and to understand the characteristics of common pathogens causing HFMD and other enteric viruses to provide reference for the case surveillance, prevention and control of different types of HFMD. **Methods** The cases of suspected HFMD and samples of suspected epidemic outbreaks in sentinel surveillance hospitals of Haikou City from January 2014 to December 2016 were collected. The virus nucleic acid of HFMD was detected by real-time fluorescent quantitative PCR. **Results** A total of 1 836 cases of throat swab and anal swab samples were collected within 3 years. The definitely diagnosed positive cases were 1 234, the total prevalence rate was 67.21% (1 234/1 836). The incidence rate in 2015 was the highest [73.26%(463/632)]. The high-incidence period of HFMD in Haikou City was from April to August. The majority of patients with definitely diagnosed HFMD were in the 0—5 years old group (1 204 cases), accounting for 97.57%, and the boys with type EV71 and type Cox A16 in this age group were more than the girls with. The pathogens were mainly EV71 in 2014. But also in peak season during 2015—2016, the types of EV71 and Cox A16 trended to decrease compared with the other years, while the proportion of other enteric viruses showed a significant increase. **Conclusion** The main pathogens of HFMD show the trend from EV71 transferring to other enteric viruses; the males and children aged under 5 years old are easier to be infected. It is suggested to strengthen the monitoring of other enteric viruses in HFMD high incidence period and master the epidemic rule of pathogens for analyzing the pathogenic spectrum change of HFMD.

Key words: hand-foot-mouth disease; enterovirus; laboratory diagnosis

手足口病在我国传染病法定报告管理中被列入丙类传染病^[1],其病原体为肠道病毒。引发手足口病的肠道病毒有 20 多种(型),其中以柯萨奇病毒 A16 型(Cox A16)和肠道病毒 71 型(EV71)最为常见。手

足口病夏秋季节高发,多发生于 5 岁以下儿童^[2],临床表现为口痛、厌食、低热,以及手、足、口腔等部位出现小疱疹或小溃疡,多数患儿 1 周左右自愈,少数患儿可引起心肌炎、肺水肿、无菌性脑膜脑炎等并发症。

个别重症患儿病情发展快,导致死亡。

自 1981 年上海报道了中国内地首例手足口感染病例^[3],全国各地均出现大量手足口病病例报告。2009—2014 年,海口市的手足口病发病率在法定传染病中一直高居首位^[4]。海口市作为海南省北部中心城市,承担着辖区 4 个区(美兰、琼山、龙华、秀英)以及定安县、澄迈县的手足口病监测任务。为了解海口市手足口病病原体的流行规律及特征,保障广大儿童的身体健康,并为今后的防控提供理论参考,本文对海口市 2014—2016 年手足口病疫情的流行病学和病原学监测资料进行了分析,结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2014—2016 年海口市美兰、琼山、龙华、秀英 4 个区及 2 个县(澄迈、定安)共 1 836 例疑似手足口病患者。其中 2014 年收集 753 例,2015 年 632 例,2016 年 451 例;≤5 岁 1 770 例,>5 岁 66 例;男 1 173 例,女 663 例;来自农村的患者 776 例,来自城市的患者 1 060 例。用病毒采样管采集疑似及确诊病例的肛拭子或咽拭子。各哨点医院或区疾控中心采集标本后冻存于-20℃,并将标本及临床资料送往海口市疾病预防控制中心实验室检测。

1.2 方法

1.2.1 标本前处理 将病毒采样管在漩涡混匀器上震荡混匀,剧烈震荡 1 min 后待用。

1.2.2 RNA 提取 取 140 μL 上清液提取 RNA,加 50 μL 洗脱液获得模板 RNA, RNA 提取采用中山达安核酸提取试剂盒;核酸检测采用肠道病毒 Cox A16 型/EV71 型/通用型三重核酸检测试剂盒(中山达安基因股份有限公司)。采用实时荧光定量聚合酶链反应法(RT-PCR)检测病毒核酸。

1.2.3 PCR 反应体系 取 PCR 反应管,每管(20 μL)按照反应液配置表加量要求依次加入反转录 PCR(RT-PCR)反应液、酶混合液、Cox A16 型/EV71 型/通用型三重反应液、去 RNA 酶水;再分别加入待测标本 RNA、阴性参考品、阳性参考品各 5 μL,终体积为每管 25 μL。

1.2.4 所需主要设备 ABI7500fast Real-Time PCR 仪, Tommy 漩涡混匀器, Baker 生物安全柜。

1.2.5 检验结果判断 阳性:标本检测结果 Ct 值≤35,线性呈 S 型且有明显指数增长期,判断肠道病毒 Cox A16 型/EV71 型/通用型(FAM/VIC/TEXAS RED)为阳性。可疑:标本检测结果 35<Ct 值≤38,此时应重复检测,如重读结果 Ct 值仍在<35~38,线性呈标准 S 型且有明显指数增长期,则判断肠道病毒 Cox A16 型/EV71 型/通用型阳性,否则判断为阴性。阴性:在 Ct 值>38 或者未检出,判断肠道病毒 Cox A16 型/EV71 型/通用型为阴性。

1.3 统计学处理 用 Excel2010 建立数据库,运用

SPSS16.0 进行统计分析。计数资料以例数或百分率表示,单因素分析运用 χ^2 检验,多因素分析运用 Logistic 回归方法,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 发病概况 2014—2016 年共收集疑似手足口病病例及疑似暴发疫情标本共 1 836 例,经检测确诊为总肠道病毒阳性的有 1 234 例,总发病率为 67.21% (1 234/1 836),2014—2016 年分别为 480、463、291 例,其中 2015 年发病率最高,为 73.26% (463/632)。总肠道病毒阳性病例中, EV71 型阳性 504 例, Cox A16 型阳性 214 例,其他肠道病毒 516 例,分别占总肠道病毒阳性数的 40.84%、17.34%、41.81%。2014 年 EV71 型阳性率(46.08%)较高,2015、2016 年其他肠道病毒阳性率较高, Cox A16 型阳性率自 2014 年起呈逐年升高趋势,见表 1。

表 1 海口市 2014—2016 年手足口病检出情况[n(%)]

年份(年)	n	总肠道病毒阳性	EV71 型阳性	Cox A16 型阳性	其他肠道病毒阳性
2014	753	480(63.75)	347(46.08)	54(7.17)	79(10.49)
2015	632	463(73.26)	90(14.24)	84(13.29)	289(45.73)
2016	451	291(64.52)	67(14.86)	76(16.86)	148(32.82)
合计	1 836	1 234(67.21)	504(40.84)	214(17.34)	516(41.81)

2.2 2014—2016 年海口市手足口病发病的流行特征

2.2.1 时间分布情况 海口市 3 年手足口病发病的时间分布见图 1。由图 1 可以发现,3 年内全年均有手足口病病例报告,3 年间 1—3 月发病数均较少,2 月的发病率均为全年最低,4 月起病例开始增多,7—11 月较高;2016 年的 8 月后,手足口病阳性率节节攀升,持续到年底。3 年监测数据表明,3 年均均有发病,平均月发病阳性率超过了 50.00%,达到 64.55%。

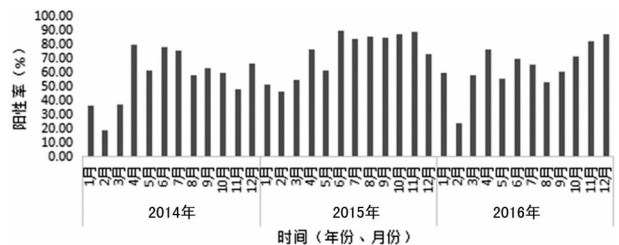


图 1 2014—2016 年手足口病阳性率按月分布情况

2.2.2 地区分布情况 由表 2 可以看出,2014 年全市的手足口病 EV71 患者比较多,各个区县的情况也是如此。2015 年,全市的手足口病其他肠道病毒患者比较多,各个区县均是如此。2016 年除秀英区外,其余 5 个区县手足口病其他肠道病毒患者比较多,秀英区则是 Cox A16 型患者较多。总的来看,2015—2016 年海口市的手足口病以其他肠道病毒占主导,其中龙华区的阳性率最高,为 33.51% (62/185);定安县的阳性率最低,为 27.96% (52/186)。2014 年琼山区在 EV71 型这个单项检出率最高,为 57.07% (222/

389),除琼山区外,其余5个区县在其他肠道病毒这一单项检测上均在2015年达到最高。

表2 2014—2016年海口市各区县手足口病的检测结果[n(%)]

区县	年份(年)	n	EV71型阳性	Cox A16型阳性	其他肠道病毒阳性
澄迈	2014	121	53(43.80)	8(6.61)	11(9.09)
	2015	89	5(5.62)	9(10.11)	49(55.06)
	2016	59	11(18.64)	9(15.25)	20(33.90)
定安	2014	58	19(32.76)	3(5.17)	4(6.90)
	2015	68	6(8.82)	10(14.71)	32(47.06)
	2016	60	6(10.00)	10(16.67)	16(26.67)
龙华	2014	63	16(25.40)	13(20.63)	9(14.29)
	2015	61	3(4.92)	11(18.03)	33(54.10)
	2016	61	4(6.56)	11(18.03)	20(32.79)
美兰	2014	64	14(21.88)	4(6.25)	10(15.63)
	2015	68	3(4.41)	9(13.24)	33(48.53)
	2016	68	5(7.35)	13(19.12)	23(33.82)
琼山	2014	389	222(57.07)	12(3.08)	36(9.25)
	2015	276	68(24.64)	27(9.78)	103(37.32)
	2016	130	25(19.23)	6(4.62)	51(39.23)
秀英	2014	58	23(39.66)	14(24.14)	9(15.52)
	2015	70	5(7.14)	18(25.71)	39(55.71)
	2016	73	16(21.92)	27(36.99)	18(24.66)

2.3 手足口主要病原体在不同年龄段、性别及地区的分布情况 见表3。从表3中可知,2014—2016年手足口病发病患者年龄主要集中在0~5岁,≤5岁儿童发病1 204例,阳性率为68.02%(1 204/1 770),占总阳性数的97.57%(1 204/1 234);>5岁人群中发病30例,阳性率为45.45%(30/66);在总肠道病毒阳性的1 234例中,男性814例,女性420例,男女比为1.94:1。EV71型的男女比为2.09:1(341/163),Cox A16型的男女比1.43:1(126/88)。

表3 手足口病在不同年龄、性别及地区中的分布情况[n(%)]

项目	n	总肠道病毒阳性	EV71阳性	Cox A16阳性	其他肠道病毒阳性
年龄					
≤5岁	1 770	1 204(68.02)	490(27.68)	209(11.81)	505(28.53)
>5岁	66	30(45.45)	14(21.21)	5(7.58)	11(16.67)
性别					
男	1 173	814(69.39)	341(29.07)	126(10.74)	347(29.58)
女	663	420(63.35)	163(24.59)	88(13.27)	169(25.49)
来源					
城市	1 060	700(66.04)	260(24.53)	126(11.89)	314(29.62)
农村	776	534(68.81)	244(31.44)	88(11.34)	202(26.03)

2.4 归因分析

2.4.1 单因素结果分析 研究手足口病总发病率与各因素之间的关系,根据表3的内容将病例按照年

龄、性别、来源(城市/农村)做 χ^2 检验可以得出年龄组 $\chi^2_1 = 14.705, P < 0.05$,性别组 $\chi^2_2 = 7.027, P < 0.05$,患者来源 $\chi^2_3 = 1.56, P > 0.05$ 。由单因素分析结果可以看出,患者来源于城市与来源于农村的手足口病发病率间的差异无统计学意义($P > 0.05$);≤5岁的儿童发病率高于>5岁儿童的发病率,男性发病率高于女性发病率。

2.4.2 多因素分析 将单因素分析结果中有意义的研究因素性别、年龄(按0~1、>1~2、>2~3、>3~4、>4~5、>5岁分类)做Logistic回归分析,按照 $\alpha = 0.05$ 的检验水准,可以看出年龄、性别是有意义的。OR值显示年龄越大、女孩的发病的风险性更小。见表4。

表4 疾病发病与性别、年龄关系的 Logistic 回归参数估计结果

变量	回归系数	标准误	Wald χ^2	P	OR
截距	1.706 8	0.299 6	32.458 0	<0.000 1	
年龄(>5岁)	-0.249 4	0.112 3	4.718 3	0.029 8	0.78
性别(女)	-0.527 1	0.205 5	6.579 8	0.010 3	0.59
年龄×性别	0.093 1	0.077 5	1.444 9	0.229 3	

3 讨 论

本研究结果显示,2014—2016年中每个月每个区县均有确证的手足口病病例报告,2014—2016年每年的2月份均为全年发病率最低的月份,可能是2月份为海口气候最冷的时候,人们外出活动相对较少,减少了接触病原体的概率。海口市2014—2016年≤5岁儿童发病占总发病的97.57%,与文献[5]报道的80.00%以上相符合。

病原学方面,引起海口市手足口病的病原体2015、2016年主要为其他肠道病毒,2014年则为EV71型。该结果表明,引起海口市的手足口病的主要病原体型别逐渐向其他肠道病毒转变。这种趋势与变化与其他地方的报道相吻合^[6-7]。

单因素分析结果显示,≤5岁的儿童发病率高>5岁的人群,男性发病率高于女性,为了排除年龄与性别交互因素的影响,选用Logistic回归分析。从Logistic回归分析结果看出,年龄越小、男孩的发病风险越大,可能是男孩相对于女孩更好动,其接触病原体的概率更大。而年龄小、抵抗力弱、缺乏相关防护意识及没有手足口病相关免疫力造成其相对更易被病毒感染。

从目前来看,手足口病的发病率居高不下,成为威胁儿童健康的一大主要因素。究其原因可能是由于经济社会的发展,人与人之间的交流与联系变得更为紧密,易于手足口病的病原体在人群间的传播。为了更好地预防和控制手足口病,对手足口疫情应该实施全方位、动态监测,发现学校、托幼(下转第617页)

发出,影响临床诊断与治疗。郜红琴等^[11]建议低效价冷凝集素标本可采用 37℃ 温水浴处理法;本文认为高效价冷凝集素标本可采用预稀释处理法和多次血浆置换方法。虽然后两种方法操作要求比较严格,步骤相对较繁琐,但是这两种纠正方案不仅降低了标本中冷凝集素的水平,也通过 37℃ 预温血细胞分析稀释液提升了检测标本的温度,降低了细胞表面的电荷,故认为其纠正效果更接近于真实。

另外需要鉴别检测的是另一种特殊的冷反应抗体,即 Donath-Landsteiner,其存在于阵发性冷性血红蛋白尿症患者血清中。其具有下面的试验特性:冷热溶血试验阳性,在 20℃ 以下(通常 0~4℃)时与红细胞结合,同时吸附补体,但不溶血。当温度升至 37℃ 时,补体激活,红细胞膜破坏而发生急性血管内溶血^[1]。D-L 抗体效价可高于 1:40。某些病毒感染如麻疹、流行性腮腺炎、水痘、传染性单核细胞增多症也可有冷反应抗体阳性。

综上所述,本文认为临床实验室可以根据具体标本冷凝集素滴度的不同,选用不同的纠正方案进行处理,但是一定要掌握其关键技术要点,否则难以保障纠正效果,防止再次出现失真现象,避免给临床造成误诊。

参考文献

[1] 叶应妩,王毓三,申子瑜. 全国临床检验操作规程[M]. 3 版. 南京:东南大学出版社,2006:193-194.

[2] WIMROBE M. Clinical Hematology [M]. Philadelphia: Lea & Febiger,1976:921-933.
 [3] 庞保军. 肺炎支原体实验室检测方法进展及其临床应用[J]. 临床肺科杂志,2004,9(5):515.
 [4] 邢莉民,邵宗鸿. 冷凝集素病研究进展[J]. 国际输血及血液学杂志,2012,35(6):535-538.
 [5] 张进红. 冷凝集试验影响因素分析[J]. 临床血液学杂志,2009,22(2):97-99.
 [6] 杨世明,张勇萍,潘晓莉. 凝集素综合征的血清学特性及检测方法探讨[J]. 细胞与分子免疫学杂志,2006,22(4):541-543.
 [7] 乐家新,马骏龙,徐茵,等. 红细胞冷凝集对不同类型血细胞分析仪检测结果的影响探讨[J]. 医疗卫生装备,2009,30(2):69-71.
 [8] 盛大专. 冷凝集素对 1 例末梢血常规检测结果影响分析[J]. 国际检验医学杂志,2016,37(5):718-719.
 [9] 张丽霞,张杰,陆琳,等. 温育加稀释法可解除冷凝集素对血常规检测的干扰[J]. 临床检验杂志,2011,29(4):317-318.
 [10] 王励,黄瑞英. 生理盐水置换等量血浆并温育法可消除冷凝集素对血常规检验的影响[J]. 临床检验杂志,2014,32(8):637.
 [11] 郜红琴,闫华,苗慧丽. 红细胞冷凝集现象对血常规检验结果的影响及几种消除方法比较[J]. 长治医学院学报,2014,28(6):453-455.

(收稿日期:2018-09-20 修回日期:2018-11-26)

(上接第 612 页)

机构及家庭病情应及时、有效地处理,避免疫情扩散。若儿童出现发热、出疹等症状要及时就医;居家治疗患儿应隔离,减少交叉感染。需要注意的是,EV71 型是引起手足口病重症及死亡的主要病原体^[8]。2016 年新上市的 EV71 灭活病毒疫苗的推广使用,可以有效地减少重症和死亡病例,但对其他病原体造成的手足口病没有预防作用,因此不要疏于防范,要注意个人卫生,加强运动,谨防感染 EV71 之外的其他肠道病毒。同时建议在手足口病高发期,要加强对其他肠道病毒的检测,掌握病原体的流行规律,以分析手足口病病原谱的变化。

参考文献

[1] 中华人民共和国卫生部. 手足口病预防控制指南[S]. 北京:中华人民共和国卫生部,2010.
 [2] 赵奇,朱俊萍. 中国手足口病的流行状况及病原谱变化分析[J]. 病毒学报,2015,31(5):554-559.

[3] 李方军. 手足口病的流行现状与防控措施[J]. 世界最新医学信息文摘,2018,18(1):26-27.
 [4] 林春燕,陈琴,王明昌,等. 海口市 10 年间法定传染病流行趋势变迁[J]. 现代预防医学,2016,43(18):3281-3284.
 [5] 薛娜,樊旭成,韩志国,等. 乌鲁木齐市手足口病的病原学特征分析[J]. 现代预防医学,2017,44(23):4358-4360.
 [6] ZHUANG Z C, KOU Z Q, BAI Y J, et al. Epidemiological research on hand, foot, and mouth disease in mainland China[J]. Viruses,2015,7(12):6400-6411.
 [7] 刘静文,耿进妹,陈纯,等. 2011—2015 年广州市手足口病流行病学特征及病原学监测分析[J]. 现代预防医学,2017,44(5):772-777.
 [8] 王春荣,关恒云,杨国樑,等. 济南地区 2009—2013 年手足口病分子流行病学特征[J]. 中国公共卫生,2016,32(1):53-56.

(收稿日期:2018-07-15 修回日期:2018-10-30)