

· 论 著 · DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2019. 24. 012

# 2016—2018 年钦州市手足口病住院患儿病原学检测结果分析\*

鲍金圭<sup>1</sup>, 李崇建<sup>1</sup>, 江 慧<sup>2</sup>, 柳明波<sup>1</sup>, 李仕娟<sup>1</sup>, 梁 玲<sup>1</sup>

广西壮族自治区钦州市第一人民医院:1. 检验科;2. 科研科, 广西钦州 535000

**摘要:**目的 分析 2016—2018 年该院住院患儿手足口病的病原构成及其变化,为钦州地区儿童手足口病的防治提供科学依据。**方法** 采集 2016—2018 年该院诊断为手足口病的住院患儿粪便标本 778 份,采用实时荧光定量 PCR 方法,进行肠道病毒通用型(EV)、肠道病毒 71 型(EV71)、柯萨奇病毒 A 组 16 型(CA16)、CA6 和 CA10 的检测。分析不同性别、不同年龄及不同月份肠道病毒型的检出率是否存在差异。**结果** 2016—2018 年各年收治的患儿数分别为 266、319、193 例,病原检测阳性率分别为 88.72%、89.34%、89.12%。其中 2016 年以 EV71 型为主,2017 年以 CA6 为主,2018 年以 CA16 为主。各型肠道病毒阳性患儿的构成比在不同年份之间比较,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。患儿主要为 4 岁以下儿童,1~<2 岁儿童高发。手足口病发病高峰期在 5—7 月以及 9—10 月。手足口病感染率每年从 4 月份开始上升,11 月份下降,呈现夏秋季节流行特征。**结论** 2016—2018 年钦州市手足口病优势病原体存在一定差异,分别为 EV71、CA6 及 CA16 型。持续检测病原体的变化对手足口病的防治具有重要的临床意义。

**关键词:**手足口病; 肠道病毒; 实时荧光定量 PCR; 柯萨奇病毒

**中图分类号:**R446.5

**文献标志码:**A

**文章编号:**1672-9455(2019)24-3592-04

## The pathogenic composition of hospitalized children with hand, foot and mouth disease in Qinzhou during 2016—2018\*

BAO Jingui<sup>1</sup>, LI Chongjian<sup>1</sup>, JIANG Hui<sup>2</sup>, LIU Mingbo<sup>1</sup>, LI Shijuan<sup>1</sup>, LIANG Ling<sup>1</sup>

1. Department of Clinical Laboratory; 2 Department of Scientific Research, The First People's Hospital of Qinzhou, Qinzhou, Guangxi 535000, China

**Abstract: Objective** To explore pathogenic composition of hand, foot and mouth disease (HFMD) in the first people's hospital of Qinzhou during 2016—2018, to provide the scientific basis for its treatment and control. **Methods** A total of 778 samples of HFMD cases which collected from the hospital from 2016 to 2018 were tested for enterovirus (EV), EV71, coxsackie virus (CA)16, CA6 and CA10 by real-time reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR), and the differences of EV types among different genders, ages and months were analyzed. **Results** There were 266 cases in 2016, 319 cases in 2017 and 193 cases in 2018. And the positive rates were 88.72%, 89.34% and 89.12%, respectively. The EV71, CA6 and CA16 type were the main type from 2016 to 2018. The proportion of the number of EV positive cases were compared between different years, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). The HFMD mainly occurred in children under four years old, especially in children aged 1—2 years old in Qinzhou. The peak of HFMD was from May to July and September to October in Qinzhou. Infection rate increased from April and decreased from November, which was popular in summer and autumn. **Conclusion** The dominant pathogens of HFMD are different in Qinzhou from 2016 to 2018, which is EV71, CA6 and CA16 type. Therefore, the detection of the etiology of HFMD is extremely important for its prevention and treatment.

**Key words:** hand, foot and mouth disease; enterovirus; real-time reverse transcription polymerase chain reaction; coxsackie virus

手足口病(HFMD)是由肠道病毒引起的一种儿童常见传染病,5岁以下儿童多发<sup>[1]</sup>,我国各地均有暴发或流行。研究表明,引起 HFMD 的主要病原体为多种人类肠道病毒<sup>[1]</sup>。目前临床实验室主要检测的

\* 基金项目:广西壮族自治区钦州市科研项目(201616810)。

作者简介:鲍金圭,女,副主任技师,主要从事分子生物学方面的研究。

病原体有肠道病毒通用型(EV)、肠道病毒 71 型(EV71)和柯萨奇病毒 A 组 16 型(CA16)。近年来,其他肠道病毒如柯萨奇病毒 A 组 6 型(CA6)和柯萨奇病毒 A 组 10 型(CA10)等病原体感染引起的 HFMD 患儿正逐渐增多并引起临床重视。本研究通过对 778 例 HFMD 患儿的粪便标本进行核酸检测及病原分析,旨在掌握 HFMD 流行趋势,为钦州市 HFMD 的诊断和有效防治提供依据。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2016 年 1 月至 2018 年 10 月在本院儿科确诊为 HFMD 的患儿 778 例,诊断依据为《手足口病诊疗指南(2010 年版)》<sup>[2]</sup>、《肠道病毒 71 型(EV71)感染重症病例临床救治专家共识》<sup>[3]</sup>及《手足口病诊疗指南(2018 年版)》<sup>[1]</sup>。患儿中男 533 例,女 245 例;年龄 3 d 至 11 岁;所辖地区包括钦南区、钦北区、灵山县和浦北县。本研究中标本采集工作均征得患儿家长同意。

**1.2 仪器与试剂** 采用中山大学达安基因股份有限公司生产的 EV、EV71、CA16、CA6 及 CA10 型核酸检测试剂盒(PCR-荧光探针法)提取核酸,然后使用上海宏石医疗科技有限公司生产的 SLAN-96S 实时荧光定量 PCR 扩增仪进行检测。所有试剂盒均在有效期内使用。

**1.3 方法** 采集患儿发现皮疹 3 d 内的粪便标本 5~8 g 放入无菌采便管内及时送检。按照试剂盒说明书提取标本 RNA,然后在 PCR 反应管中按说明书加入反应液、taq 酶、反转录酶及标本 RNA,最后在实时荧光定量 PCR 扩增仪上设置 RT-PCR 反应程序:40 °C 25 min,1 个循环;94 °C 3 min,1 个循环;93 °C 15 s,55 °C 45 s,40 个循环,在 55 °C 时读取荧光值。检测标本无典型 S 型曲线或 Ct 值>35 判断为阴性,标本呈典型 S 型曲线且 Ct 值≤35 则判断为阳性。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS16.0 统计软件进行数据分析。计数资料采用百分数表示,组间比较采用  $\chi^2$

检验;以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 2 结果

**2.1 肠道病毒型别分布情况** 778 例患儿中病原检测阳性 693 例。2016—2018 年各年收治的病例数分别为 266、319、193 例,病原检测阳性数分别为 236 例(88.72%)、285 例(89.34%)、172 例(89.12%)。其中 2016 年以 EV71 型为主,占 52.54%;2017 年以 CA6 为主,占 80.70%;2018 年则以 CA16 为主,占 81.40%。EV71 型( $\chi^2 = 1.502, P < 0.01$ )、CA16 型( $\chi^2 = 4.825, P < 0.01$ )、CA6 型( $\chi^2 = 3.921, P < 0.01$ )、CA10 型( $\chi^2 = 10.850, P < 0.01$ )阳性患儿构成比在不同年份之间比较,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。不同年份各型肠道病毒检出情况见表 1。

**2.2 年龄分布情况** 结果显示,检出的 HFMD 患儿主要为 4 岁以下儿童。2016—2018 年 4 岁以下阳性患儿所占比例为 89.83%、95.79%和 95.93%。其中患病最多的为 1~<2 岁组儿童,该年龄组患儿数占患儿总数的 46.03%(319/693)。各年龄组阳性病例及各型病毒检出情况见表 2。

表 1 2016—2018 年 HFMD 患儿各型肠道病毒检出情况[n(%)]

年份	总阳					
	性数	EV71	CA16	CA6	CA10	未分型 EV
2016 年	236	124(52.54)	9(3.81)	20(8.48)	10(4.24)	73(30.93)
2017 年	285	33(11.58)	1(0.35)	230(80.70)	2(0.70)	19(6.67)
2018 年	172	14(8.14)	140(81.40)	8(4.56)	1(0.58)	9(5.23)

**2.3 各型肠道病毒与疾病严重程度** 脑炎和心肌损害为重症期 HFMD 的主要并发症。778 例患儿中,合并脑炎 213 例,合并心肌损害 22 例,合并脑炎和心肌损害 33 例。其中, EV71 亚型引起的重症病例数最多,占 49.25%。其次为 CA6 亚型,占 24.25%。见表 3。

表 2 不同年龄组 HFMD 患儿 2016—2018 年各型肠道病毒核酸检出情况(n)

年龄组	2016 年						2017 年						2018 年					
	n	EV71	CA16	CA6	CA10	其他 EV	n	EV71	CA16	CA6	CA10	其他 EV	n	EV71	CA16	CA6	CA10	其他 EV
0~<1 岁组	36	9	0	4	2	21	78	3	1	65	0	9	35	4	27	1	0	3
1~<2 岁组	100	60	5	8	4	23	134	16	0	111	0	7	85	9	72	2	0	2
2~<3 岁组	59	30	3	5	2	19	37	7	0	30	0	1	29	1	23	4	0	1
3~<4 岁组	17	8	1	1	1	6	24	6	0	15	0	3	16	0	13	1	0	2
4~<5 岁组	10	8	0	1	0	1	9	1	0	7	0	1	5	0	4	0	0	1
≥5 岁组	14	9	0	1	1	3	3	0	0	2	0	1	2	0	1	0	0	1

**2.4 时间季节分布情况** HFMD 在 2016—2018 年各年中全年均有发生。钦州市 HFMD 发病高峰期在 5—

7 月以及 9—10 月。HFMD 感染率每年从 4 月份开始 上升,11 月份下降,呈现夏秋季节流行特征。见表 4。

表 3 各型肠道病毒感染患儿 2016—2018 年并发症发生情况(n)

肠道病毒	2016 年			2017 年			2018 年			合计
	合并脑炎	合并心肌损害	合并脑炎+心肌损害	合并脑炎	合并心肌损害	合并脑炎+心肌损害	合并脑炎	合并心肌损害	合并脑炎+心肌损害	
EV71	89	1	13	25	1	1	2	0	0	132
CA16	5	0	0	1	0	0	8	1	1	16
CA6	6	0	0	32	14	12	0	0	1	65
CA10	4	0	0	0	0	0	0	0	0	4
其他 EV	30	3	4	6	2	1	5	0	0	51
合计	134	4	17	64	17	14	15	1	2	268

表 4 2016—2018 年 HFMD 患儿在不同月份的检出情况(n)

年份	n	1 月	2 月	3 月	4 月	5 月	6 月	7 月	8 月	9 月	10 月	11 月	12 月
2016 年	236	8	4	4	36	71	43	29	11	8	10	8	4
2017 年	285	2	3	2	8	21	48	49	41	47	57	5	2
2018 年	172	1	2	2	7	40	38	36	10	6	30	—	—

注:—代表该项无数据

### 3 讨 论

从 2008 年开始, HFMD 被纳入我国丙类法定传染病报告管理。全国省市疾病预防控制中心均加大力度对 HFMD 进行监测,各地区均有局部暴发或流行的趋势。本研究通过对本院收治的 HFMD 患儿进行病原学检测,发现导致钦州市 HFMD 患儿发病的主要病原体分别为 EV71 型、CA6 型和 CA16 型。其中 2016 年结果与蒋立立等<sup>[4]</sup>、余钧池等<sup>[5]</sup>对广西壮族自治区桂林及柳州地区的研究,与黄威等<sup>[6]</sup>对湖南省的研究,以及刘文俊等<sup>[7]</sup>对江苏省扬州市的研究均不一致,而与潘蕊等<sup>[8]</sup>对天津地区的住院儿童研究相似;2017 年结果与我国湖南、江苏及日本福冈市流行趋势相近<sup>[6-7,9]</sup>,而与我国宁夏<sup>[10]</sup>及辽宁<sup>[11]</sup>地区的研究不同。因此,笔者认为 HFMD 病原体在不同地区之间的流行存在差异。

从患儿年龄分布情况可以看出,钦州市 HFMD 总体发病情况为男性大于女性,比例约为 2.18 : 1,可能原因为男孩户外活动普遍较女孩多,病毒感染机会增加。该地区 HFMD 患儿以 4 岁以下儿童为主,尤其在 1~<2 岁组高发,这与全国各个省份研究结果相似<sup>[4-7,10-15]</sup>,其原因可能与幼儿免疫机制不完善有关。

HFMD 第 1 期(轻症期)的临床表现主要为发热,手、足、口及臀部等出现皮疹,可伴咳嗽、流涕及食欲不振等症状;个别病例可不出现皮疹。HFMD 第 2 期(重症期)除 1 期症状外,还可出现以中枢神经系统损害为特征的脑炎或脑膜炎,表现为精神差、嗜睡、惊

跳、肢体抖动及呕吐等症状。HFMD 第 3、4 期患儿(重症期)除具有轻症期症状外,还会出现心肌损害和心力衰竭。本研究中, EV71 亚型引起的重症病例数最多,占 49.25%;其中又以中枢神经系统损害为主。其次是 CA6 亚型,占 24.25%,患儿均有并发脑炎及心肌损害。部分报道均显示, EV71 亚型是导致 HFMD 病例病情加重或死亡的主要原因<sup>[4-7,10-15]</sup>。近年来, CA6 亚型肠道病毒引起的重症及死亡病例数量逐渐上升。该亚型引起的 HFMD 所致皮损严重,可有大疱样改变,伴疼痛及痒感,且疱疹不限于手、足、口及臀部,严重者甚至会出现脱甲症状,需加以关注。

从时间分布来看,钦州市 HFMD 流行的季节特征符合南方城市特点:5—7 月出现第一个高峰,秋冬季再出现一个高峰。这与浙江、广东、广西等南方省份的报道相似<sup>[12-15]</sup>。有研究显示,影响 HFMD 季节特征的主要因素有温度、湿度、日照时间及降雨量等<sup>[12,16]</sup>,未来将对 HFMD 的影响因素进行深入分析。

综上所述,对疑似病例开展 HFMD 病原学检测,是我国当前 HFMD 防控的主要策略之一。病原学检测不仅可以发现病原谱特征,还可以为 HFMD 的预防与治疗提供重要的科学依据。本院从 2015 年开展 HFMD 病原学检测,并进行持续监测。从监测数据可以看出,重症病例以 EV71 型为主, CA6 型次之。非 EV71、非 CA16 型的其他肠道病毒引起的 HFMD 显著升高。因此,钦州地区 HFMD 防控的重点应该放在如何评估病原学变化对流行趋势的影响。

参考文献

[1] 《手足口病诊疗指南(2018 版)》编写专家委员会. 手足口病诊疗指南(2018 年版)[J]. 中华传染病杂志, 2018, 36(5):257-263.

[2] 中华人民共和国卫生部. 手足口病诊疗指南(2010 年版)[J]. 国际呼吸杂志, 2010, 30(24):1473-1475.

[3] 卫生部手足口病临床专家组. 肠道病毒 71 型(EV71)感染重症病例临床救治专家共识[J]. 中华儿科杂志, 2011, 49(9):675-678.

[4] 蒋立立, 关绍山. 2010—2016 年桂林市手足口病患者肠道病毒检测结果分析[J]. 应用预防医学, 2018, 24(5):392-394.

[5] 余钧池, 黄萍, 陈柳军. 2013—2016 年柳州市手足口病病原监测结果分析[J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(17):2377-2379.

[6] 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.

[7] 刘文俊, 吴倩, 周乐, 等. 扬州市 2014—2017 年手足口病病原学监测结果[J]. 江苏预防医学, 2019, 30(1):82-83.

[8] 潘蕊, 林书祥, 舒剑波, 等. 2016 年天津手足口病住院患儿的病原构成与分子分型[J]. 中华检验医学杂志, 2017, 40(5):367-371.

[9] YOSHITOMI H, ASHIZUKA Y, ICHIHARA S, et al. Molecular epidemiology of coxsackievirus A6 derived

from hand, foot, and mouth disease in Fukuoka between 2013 and 2017[J]. Med Virol 2018, 90(11):1712-1719.

[10] 李婕, 马江涛, 刘俐, 等. 2016—2017 年宁夏手足口病的病原构成及流行的 EV-A71 和 CV-A16 基因特征分析[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2019, 33(1):10-15.

[11] 王子江, 王伶, 于伟, 等. 辽宁省 2008—2017 年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):6-9.

[12] 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.

[13] 杨坤祥, 陈剑虹, 贺海林, 等. 2014—2016 年惠州市手足口病住院患儿流行病学研究[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2018, 10(1):25-29.

[14] 詹鑫婕, 农皓, 裴建新, 等. 2015—2017 年南宁市手足口病病原学监测结果分析[J]. 现代预防医学, 2019, 46(3):547-551.

[15] 葛鸿科, 覃敏兰, 谢镇. 2009—2017 年梧州市手足口病流行病学特征及时空聚集性分析[J]. 现代预防医学, 2019, 46(1):17-20.

[16] CHEN L, YAO X J, XU S J, et al. Molecular surveillance of coxsackievirus A16 reveals the emergence of a new clade in mainland China[J]. Arch Virol, 2018, 164(3):867-874.

(收稿日期:2019-02-10 修回日期:2019-05-02)

(上接第 3591 页)

et al. Associations between Vitamin D Receptor (VDR) Gene Polymorphisms and Colorectal Cancer Risk and Effect Modifications of Dietary Calcium and Vitamin D in a Japanese Population[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2015, 16(5):2019-2026.

[7] 林绪涛, 范德军, 何晓生, 等. 结直肠癌预后相关分子生物学指标研究现状[J]. 中国实用外科杂志, 2014, 34(9):890-894.

[8] WATANABE T, ITABASHI M, SHIMADA Y, et al. Japanese society for cancer of the colon and rectum (JSC-CR) guidelines 2010 for the treatment of colorectal cancer[J]. Int J Clin Oncol, 2012, 17(1):1-29.

[9] 花蕾, 敬兆飞, 靳家扬, 等. 肠道菌群调控炎症微环境在结肠癌中的作用及机制研究进展[J]. 中国免疫学杂志, 2017, 33(4):625-629.

[10] 秧茂盛, 周密. 肠道菌群微环境与结直肠癌的关系研究进展[J]. 世界华人消化杂志, 2016, 24(36):4759-4763.

[11] LIN M, ZENG C X, JIA X Q, et al. The composition and structure of the intestinal microflora of *Anguilla marmorata* at different growth rates: a deep sequencing study [J]. J Appl Microbiol, 2019, 126(5):1340-1352.

[12] ZHENG Y, LUO Y, LV Y X, et al. Clostridium difficile colonization in preoperative colorectal cancer patients[J]. Oncotarget, 2017, 8(7):11877-11886.

[13] SHUWEN H, JIANLAN G, QING Z, et al. Role of intestinal flora in colorectal cancer from the metabolite perspective: a systematic review [J]. Cancer Manag Res, 2018, 10:199-206.

[14] LI Y, ZHANG X, WANG L, et al. Distribution and gene mutation of enteric flora carrying  $\beta$ -glucuronidase among patients with colorectal cancer[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(4):5310-5316.

[15] SLATTERY M L, HERRICK J S, MULLANY L E, et al. An evaluation and replication of miRNAs with disease stage and colorectal cancer-specific mortality [J]. Int J Cancer, 2015, 137(2):428-438.

[16] NGAN C Y, YAMAMOTO H, SESHIMO I, et al. Quantitative evaluation of vimentin expression in tumour stroma of colorectal cancer[J]. Br J Cancer, 2007, 96(6):986-992.

(收稿日期:2019-03-18 修回日期:2019-08-10)