

• 论 著 •

2013—2016 年柳州市手足口病病原监测结果分析*

余钧池, 黄萍, 陈柳军

(柳州市疾病预防控制中心微生物检验科, 广西柳州 545007)

摘要:目的 掌握柳州市 2013—2016 年手足口病病原学流行特征及病原谱变化情况, 为制定柳州市手足口病预防控制措施提供科学依据。方法 收集柳州市 2013—2016 年医院和县级疾病预防控制中心送检的手足口病病例咽拭子、肛拭子及疱疹液标本, 应用实时荧光定量-聚合酶链反应 (real-time PCR) 技术对标本中的肠道病毒 71 型 (EV71)、柯萨奇病毒 A 组 16 型 (CoxA16) 及非 EV71 和 CoxA16 的其他肠道病毒 (EV) 进行核酸检测。结果 2013—2016 年共收集临床诊断手足口病病例标本 3 503 份, 实验室确诊 EV 阳性标本 2 720 份; 2013—2016 年柳州市每年手足口病主要病原体均有变化, 除 EV71 和 CoxA16 外, 还存在着较高比例的 EV; 手足口病发病有明显季节性, 主要集中在每年 3—9 月; 5 岁以下儿童为主要发病的人群, 其中 1—3 岁儿童发病最多, 男性发病例数高于女性; EV71 为引起重症及死亡手足口病的主要病原体, 死亡病例未见 CoxA16。结论 EV 是引起柳州市 2013—2016 年手足口病流行的主要病原体, 但每年病原谱在不断变化, EV71 是引起重症及死亡手足口病的主要病原体。

关键词: 手足口病; 病原监测; 肠道病毒 71 型; 柯萨奇病毒 A 组 16 型

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2017.17.016

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2017)17-2377-03

Etiology Study of Hand-foot-mouth Disease in Liuzhou city from 2013 to 2016*

YU Junchi, HUANG Ping, CHEN Liujun

(Department of Microbiology Test, Liuzhou Center for Disease Control and Prevention, Liuzhou 545007, Guangxi, China)

Abstract: Objective To analyze the etiological and epidemiological characteristics of hand-foot-mouth disease (HFMD) in Liuzhou city from 2013 to 2016, and to provide scientific evidence for preventive policy making. **Methods** Specimens of HFMD cases were collected from the hospitals and county CDC from 2013 to 2016. The nucleic acids which are enterovirus viruses 71 (EV71), coxsackie virus A16 (CoxA16) and other enterovirus (EV) was detected by Real time PCR technique. **Results** A total of 3 503 suspected HFMD cases were found, and 2 720 cases were identified. The main pathogen of HFMD in Liuzhou city was change every year from 2013 to 2016, in addition to EV71 and CoxA16, there was a higher proportion of EV. HFMD was a seasonal disease, most cases occurred from March to September. The children under 5 years old, especially 1—3 years old were the main patients, and male patients was higher than female. Severe and death HFMD was EV71, but death HFMD had no CoxA16. **Conclusion** EV was the main pathogen of mild HFMD in Liuzhou city from 2013 to 2016, but the pathogenic spectrum was changing every years. EV71 was the main pathogen of severe and death HFMD.

Key words: hand-foot-mouth disease; pathogen; enterovirus virus 71; CoxA16

手足口病是一种由多种肠道病毒 (EV) 引起的常见传染病, 好发于 5 岁以下儿童, 多数症状较轻, 但严重者亦可导致死亡。引起手足口病的病原体多达 20 余种, 其中人肠道病毒 71 型 (EV71) 和柯萨奇病毒 16 型 (CoxA16) 是最常见的病原体, 也是引起手足口病暴发和死亡的主要病原体。手足口病可由一种型别病原体引起, 也可同时由几种型别病原体引起^[1], 机体同时感染两种或几种型别病原体时, 容易引起病原体突变甚至重组, 导致新型别病原体出现, 引起手足口病大流行。柳州市于 2009 年开展手足口病核酸检测工作, 并从 2010 年 3 月起, 将手足口病纳入常规监测, 保存有大量手足口病相关数据。本文章旨在分析柳州市 2013—2016 年手足口病的病原学流行特征及病原谱变化情况, 为 2017 年手足口科学防控工作提供基础依据。

1 材料与方 法

1.1 材料 柳州市 2013—2016 年各县 (区) 医院、疾病预防控

制中心送检的 3 503 例手足口病病例肛拭子、咽拭子、疱疹液标本。

1.2 仪器与试剂 病毒 DNA/RNA 提取试剂盒购自西安天隆生物科技有限公司、EV CoxA16 型/EV71 型/EV-U 型核酸检测试剂盒购自江苏硕世生物有限公司, 提取病毒核酸使用 ABI 公司的全自动核酸提取仪、核酸扩增使用 ABI 公司的 7500 实时荧光 PCR 仪。

1.3 方法

1.3.1 病毒 RNA 提取 充分混匀标本后, 取 200 μ L 使用西安天隆公司病毒 DNA/RNA 提取试剂盒提取 RNA, 具体操作参照试剂盒说明书。

1.3.2 病毒核酸检测 使用硕世生物公司提供的 EV CoxA16 型/EV71 型/EV-U 型核酸检测试剂盒对标本 RNA 进行实时荧光定量-聚合酶链反应 (real-time PCR), 具体操作及结果判定参照试剂盒说明书。

* 基金项目: 广西自然科学基金资助项目 (2014GXNAFBA118179); 广西卫生厅立项课题 (Z2014568); 广西卫生厅立项课题 (Z2013634)。

作者简介: 余钧池, 女, 主管技师, 主要从事病原微生物检测研究。

1.4 统计学处理 应用 SPSS17.0 软件对检测结果进行统计分析,率的比较用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 手足口病病原检测结果 2013—2016 年实验共检测手足口病病例各类样本 3 503 例, EV71 病毒核酸阳性 511 例, 阳性率为 18.79% (511/3 503); CoxA16 病毒核酸阳性 733 例, 阳

性率为 26.95% (733/3 503); 非 EV71 和 CoxA16 的其他 EV 核酸阳性 1 476 例, 阳性率为 54.26% (1 476/3 503)。4 年间, EV 的阳性率高于 EV71 和 CoxA16, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 39.58, P = 0.00$), 提示柳州市除了 EV71 和 CoxA16 流行外, 还存在着相当高比例的 EV, 见表 1。

表 1 手足口病核酸检测结果

年份	总检测例数 (n)	总检出例数 (n)	总阳性率 (%)	EV71		CoxA16		EV	
				检出例数	检出率	检出例数	检出率	检出例数	检出率
				(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)
2013 年	682	574	84.16	38	6.62	203	35.40	333	58.01
2014 年	993	755	76.03	279	36.95	189	25.00	287	38.02
2015 年	934	773	82.76	73	9.44	56	7.24	644	83.32
2016 年	894	618	69.12	121	19.57	285	46.12	212	34.30
合计	3 503	2 720	77.65	511	18.79	733	26.95	1 476	54.26

2.2 手足口病实验室确诊病例每月分布 柳州市 2013—2016 年每月均有实验室确诊病例报告, 且病例报告数呈明显季节性。2013 年主要集中在 4—8 月, 以 5 月最高, 114 例; 2014 年主要集中在 4—7 月, 以 5 月最高, 197 例; 2015 年主要集中在 5—9 月, 以 8 月最高, 152 例; 2016 年主要集中在 3—5 月, 以 4 月最高, 见图 1 (见《国际检验医学杂志》网站首页“论文附件”)。

2.3 手足口病病原每月分布 2013 年 1—10 月柳州市手足口病以 EV 为主要病原体, 在 6 月时, EV 流行强度与 CoxA16 相当, 随后 EV 逐渐增强, CoxA16 开始减弱, 至 10 月后, EV 流行强度出现快速减弱, CoxA16 流行强度开始快速增强, 11 月后 EV 流行处在较低水平, CoxA16 则成为主要病原体, 而 EV71 除 2 月流行强度有所增强外, 全年均处在较低水平; 2014 年病原体 EV、EV71 与 CoxA16 三者出现相互交替现象, 1—4 月以 CoxA16 为主要病原体, 5—7 月以 EV71 主要病原体, 8—12 月以 EV 主要病原体; 2015 年 1—11 月以 EV 为主

要病原体, CoxA16 在 2014 年 6 月至 2015 年 10 月一直处于低流行期, 自 2015 年 10 月开始流行强度快速增强, 至 12 月取代 EV 成为主要病原体, EV71 从 1—4 月有一段较强流行期后, 开始进入低流行期; 2016 年 1—5 月以 CoxA16 为主要病原体, 随后 CoxA16 流行强度快速减弱, 而 EV 及 EV71 经过一段时间的蛰伏后, 分别在 3 月和 5 月开始加强流行的强度, 经过 7—11 月的博弈后, EV71 成为主要病原体, 见图 2 (见《国际检验医学杂志》网站首页“论文附件”)。

2.4 不同病例类型的手足口病病原学检测结果 根据病例类型统计柳州市 2013—2016 年手足口病病例的检测情况, 共检测轻症病例 3 223 例, 重症病例 270 例, 死亡病例 10 例。在轻症病例和重症病例中, 均能检测出 EV、EV71 及 CoxA16, 其中, EV 为引起轻症手足口病的主要病原体, EV71 则是引起重症及死亡手足口病的主要病原体; 同时, 在死亡病例中, 没有检测出 CoxA16, 见表 2。

表 2 不同病例类型手足口病病原学检测结果

病例类型	总检测例数(n)	总检出例数(n)	总阳性率 (%)	EV71		CoxA16		EV	
				检出例数	检出率	检出例数	检出率	检出例数	检出率
				(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)
轻症	3 223	2 503	77.66	396	15.82	715	28.57	1 392	55.61
重症	270	209	77.41	108	51.67	18	8.61	83	39.71
死亡	10	8	80.00	7	87.50	0	0.00	1	12.50
合计	3 503	2 720	77.65	511	18.79	733	26.95	1 476	54.26

2.5 不同年龄与性别的手足口病病原学检测结果 从年龄来看, 柳州市 2013—2016 年发病年龄最小为 27 d, 最大为 12 岁, 发病的人群以 5 岁以下儿童为主, 占 95.69% (3 352/3 503)。其中 1—3 岁儿童发病最多, 占总病例数的 83.19% (2 914/3 503)。从性别来看, 男性发病例数高于女性, 比例为 1.37 : 1, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 35.76, P = 0.09$)。其中重

症病例男女比例为 1.51 : 1, 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.27, P = 0.61$), 死亡病例男女比例为 1.25 : 1。

3 讨 论

手足口病是婴幼儿常见 EV 感染性疾病, 流行范围广, 在亚洲东部及东南部地区已经造成越来越沉重的社会负担, 原卫生部于 2008 年 5 月将其纳为法定丙类传染病^[2]。据数据显

示,手足口病在近几年连续位居我国 39 种法定传染病报告数首位,死亡数前 5 位^[3],由此可见,手足口病已成为危害我国儿童健康的重要公共卫生问题。本文通过对柳州市 2013—2016 年手足口病病原体流行特征监测发现,柳州市手足口病全年均可发病,且发病存在季节性变化,病例主要集中在 3—9 月,这与王琦等^[4]报道的手足口病在夏、秋季均有明显流行高峰一致,分析原因可能与柳州市气候相关,柳州市属中亚热带季风气候,夏半年盛行偏南风,高温、高湿、多雨,冬半年盛行偏北风,干燥、少雨。夏长冬短、雨热同季,年平均气温 20.5℃,年平均降雨量约 1 400 mm,年平均日照月 1 600 h,无霜期长达 300 d 以上,而在高温高热的条件下,儿童感染手足口病的概率会增加^[5]。柳州市 2013—2016 年手足口病的发病的人群为 5 岁以下儿童,其中 1~3 岁儿童发病数最多,此结果与杭惠等^[6]报道的结果相符,该现象可能与人群免疫水平及个人卫生习惯有关,5 岁以下儿童免疫水平较低,卫生意识淡薄,容易受到各种细菌病毒入侵,疾病感染的风险增大。同时,新生儿出生时带有母体相应的血清抗体,因此 0~1 岁婴幼儿感染手足口病概率低,随着血清抗体逐渐消失,儿童感染概率逐渐增加。比较发现,1 岁与 4 岁儿童 EV71 和 CoxA16 血清抗体阳性率分别为 12.0% 和 27.0%^[7],在 2~5 岁间,儿童血清抗体阳性率每年提高 12.0% 左右^[8],同时柳州市儿童一般 3 岁开始就读幼儿园,幼儿园在手足口流行季节有晨检制度,规范因病追踪、出勤和消毒记录等措施,故儿童在 1~3 岁时发病最多,5 岁后较少。从性别来看,男童发病例数高于女童,可能与男童好动,活动范围较女童广,个人卫生习惯不如女童有关。因此,在每年夏、秋季加强对 5 岁以下儿童,尤其是 1~3 岁男童的手足口病防控,可有效控制本市手足口病的蔓延。

1985 年以前,我国手足口病病原体为 CoxA16,此后, EV71 与 CoxA16 交替出现,成为我国手足口病的主要病原体^[9]。对柳州市 2013—2016 年 3 503 例手足口病临床诊断病例的病原学检测结果分析发现,柳州市重症及死亡手足口病的主要病原体是 EV71,其次为 EV,在死亡病例中,没有检测出 CoxA16,验证了 EV71 是引起重症及死亡手足口病主要病原体的观点。柳州市 2013—2016 年每年手足口病主要病原体均会发生变化,可能与机体免疫水平及病原体变异情况相关。值得注意的是,引起柳州市轻症手足口病的病原体除 EV71 和 CoxA16 外,还存在着相当高比例的其他 EV,而 EV 间的交替流行与混合感染,容易导致病毒发生基因交换,形成新的重组病毒^[10],从而引起手足口病的爆发流行。同时,有研究报道儿童感染手足口病后,可获得特异性免疫,但不同种类、型别间缺乏交叉保护^[11],而能引起手足口病的 EV 有 20 多种,且广泛存在环境中,从而造成儿童重复发病,为柳州市手足口病的防控和治疗增加了难度,防控现状不容乐观。根据历年监测数据发现,重症手足口病例数每隔 1~2 年会有一次较大变化,此结果与陈莹等^[12]研究结果一致。2015、2016 年柳州市重症手足口病病例较少,推测 2017 年可能会进入一个暴发流行期。因此,加强对柳州市手足口病其他型别病原体的监测,尽快建立并完善柳州市手足口病详细病原谱,把握手足口病病原体流行

趋势,可为今后手足口病疫苗研发及手足口病防治工作提供基础数据。

总之,目前除针对 EV71 病毒有预防疫苗外,对其他能引起手足口病的 EV 均无有效疫苗,且目前对于手足口病没有特效的抗病毒药物和特异性治疗手段,因此加强疾病监测、掌握病例数量变化、当地优势病原体、毒株变异重组情况、及时准确地对疫情进行预警及处置和开展全民健康教育是控制手足口病流行的关键。

参考文献

- [1] 柯昌文,王珣章. 人肠道病毒分类和鉴别方法研究进展[J]. 中国计划免疫, 2006, 12(6): 515-520.
- [2] 牛卫东,戴蕾,史军. 2011 年郑州市手足口病病原学检测分析[J]. 中外医学研究, 2012, 10(30): 41-42.
- [3] 朱启谔,曾玫. 手足口病的流行现状及挑战[J]. 微生物与感染, 2012, 7(2): 82-88.
- [4] 王琦,王子军. 2008 年中国手足口病流行特征分析[J]. 疾病监测, 2010, 25(3): 181-184.
- [5] 吴倩,顾潇旗,吴起武,等. 2009—2015 年五指山地区手足口病流行病学分析[J]. 现代预防医学, 43(15): 2700-2702.
- [6] 杭惠,夏瑜,陈立凌. 2011—2015 年苏州市手足口病流行病学特征分析[J]. 现代预防医学, 43(21): 3850-3854.
- [7] Rabenau HF, Richter M, Doerr HW. Hand, foot and mouth disease: seroprevalence of Coxsackie A16 and Enterovirus 71 in Germany[J]. Med Microbiol Immunol, 2010, 199(1): 45-51.
- [8] 周建孟,黄勇,李艳芬,等. 2010 年东莞市手足口病病原监测分析[J]. 中国热带医学, 2013, 13(1): 82-85.
- [9] Li L, He Y, Yang H, et al. Genetic characteristics of human enterovirus 71 and coxsackievirus A16 circulating from 1999 to 2004 in Shenzhen, People's Republic of China[J]. J Clin Microbiol, 2005, 43(8): 3835-3839.
- [10] 姚昕. 肠道病毒 71 型基因重组的研究进展[J]. 中国生物制品学杂志, 2013, 26(3): 433-436.
- [11] 吴一峰,周逸夫,韩丽媛,等. 宁波市江北区 2012—2014 年手足口病重复发病率及其影响因素[J]. 中国感染控制杂志, 15(4): 227-232.
- [12] 陈莹,陈维进. 2010 至 2013 年黄石市手足口病的流行特征及病原学分析[J]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2016, 10(1): 73-77.

(收稿日期: 2017-02-05 修回日期: 2017-04-05)

