

DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2017.11.018

· 论 著 ·

## 手足口病住院患儿的病原学和临床特征

周喜桃, 肖鹏程, 曾莉怡, 龙云铸, 吕霞, 肖飞跃

(株洲市中心医院, 湖南 株洲 412007)

**[摘要]** **目的** 了解手足口病(HFMD)病原体分布情况及流行趋势,为 HFMD 的防治提供依据。**方法** 调查 2015 年 1—12 月某院确诊的 HFMD 住院患儿,采用实时荧光 PCR 法对 HFMD 病例标本进行肠道病毒(EV)通用型、肠道病毒 71(EV71)型和柯萨奇 A16(CoxA16)型核酸检测。分析不同月份、性别、年龄组、感染类型患儿 EV 阳性检出率及各型别分布情况。**结果** 2015 年共采集 837 例 HFMD 患儿咽拭子标本,其中 EV 阳性标本 380 份,阳性率为 45.40%。病毒分型结果显示:EV71 阳性标本 110 例(28.95%);CoxA16 阳性标本 7 例(1.84%);EV71 + CoxA16 阳性标本 6 例(1.58%);其他 EV 阳性标本 257 例(67.63%)。该病从 4 月份开始进入高发期,5~6 月达到最高峰,7~12 月持续高发。不同月份患儿 EV 阳性检出率比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。发病年龄主要集中在 3 岁以下儿童。不同年龄组患儿 EV 阳性检出率、EV 各型别构成比较,差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ )。重症 HFMD 病例的 EV 阳性检出率为 65.34%,高于普通病例的 27.06%( $P < 0.001$ )。EV71 型感染患儿中重症病例比率为 90.00%;由其他 EV 感染所致的患儿中重症病例比率为 60.70%;EV71 + CoxA16 双重感染的患儿全部为重症病例。不同感染类型患儿 EV 各型别构成比较,差异有统计学意义( $P < 0.001$ )。**结论** 2015 年该院收治的 HFMD 住院患儿的 EV 感染型别主要以非 EV71、非 CoxA16 的其他 EV 为主,对高发季节、3 岁以下的高发人群及重症病例应高度关注,做好预防和治疗工作。

**[关键词]** 手足口病; 荧光 PCR; 肠道病毒

**[中图分类号]** R512.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2017)11-1069-05

## Pathogenic and clinical characteristics of hospitalized children with hand-foot-and-mouth disease

ZHOU Xi-tao, XIAO Peng-cheng, ZENG Li-yi, LONG Yun-zhu, LV Xia, XIAO Fei-yue  
(Zhuzhou Central Hospital, Zhuzhou 412007, China)

**[Abstract]** **Objective** To understand the pathogenic distribution and epidemiological trend of hand-foot-and-mouth disease (HFMD), and provide evidence for the prevention and control of HFMD. **Methods** Children who were diagnosed with HFMD in a hospital between January and December 2015 were investigated, real-time fluorescence PCR was used to detect enterovirus universal type EV, enterovirus 71 (EV71), and Coxsackievirus A16 (CoxA16) in specimens from children with HFMD. Positive rates and distribution of various types of EV among children of different months, genders, age groups, and infection types were analyzed. **Results** A total of 837 throat swab specimens from HFMD children were collected in 2015, 380 (45.40%) of which were EV positive specimens. Virus typing showed that 110 (28.95%), 7 (1.84%), 6 (1.58%), and 257 (67.63%) were positive specimens for EV71, CoxA16, EV71 + CoxA16, and other types of EV. HFMD had a high prevalence since April, reached a peak in May-June, and remained high incidence in July-December. Positive rates of EV in children of different months were statistically different ( $P < 0.05$ ). The age of onset was mainly in children under 3 years. Positive rates of EV and constitute ratios of different types of EV in children of different age groups were all statistically different (all  $P < 0.05$ ). The positive rate of EV in severe HFMD cases was higher than common cases (65.34% vs 27.06%,  $P <$

**[收稿日期]** 2016-11-20

**[作者简介]** 周喜桃(1972-),女(汉族),湖南省株洲市人,副主任技师,主要从事医学检验微生物学、临床医院感染监测研究。

**[通信作者]** 周喜桃 E-mail:2976987852@qq.com

0.001)。The proportion of severe cases in children with EV71 infection and other types of EV infection were 90.00% and 60.70% respectively; children with EV71 + CoxA16 double infection were all severe cases. Constitute of EV types in children with different infection types was statistically different( $P < 0.001$ ). **Conclusion** In 2015, EV infection in hospitalized children with HFMD in this hospital was mainly caused by other types of EV (non-EV71 and non-CoxA16), the high prevalence season, high-risk population under 3 years of age, and severe cases should be paid high attention, prevention and treatment should be performed well.

[**Key words**] hand-foot-and-mouth disease; fluorescence PCR; enterovirus

[Chin J Infect Control, 2017, 16(11): 1069 - 1073]

手足口病(hand-foot-and-mouth disease, HFMD)是由肠道病毒(EV)引起的一种儿童常见传染病,常引起发热和手、足、口腔以及臀部等部位的皮疹或疱疹。少数患者出现无菌性脑膜炎、脑炎、急性迟缓性麻痹、神经源性肺水肿和心肌炎等,个别重症患儿病情发展快,可导致死亡<sup>[1]</sup>。2008年5月, HFMD被正式纳入《中华人民共和国法定传染病防治法》丙类传染病。该病的传染性强,传播速度快,传播途径多,可在短时间内造成大范围流行。因此,及时掌握 HFMD 的病原体及流行特征对于控制其传播、阻止病情恶化以及减少危重病例有积极作用。本研究对 HFMD 患儿进行病原学检测和流行病学分析,进而为临床的诊治和防控提供依据和建议。

## 1 对象与方法

1.1 研究对象 2015年1—12月湖南省株洲市中心医院确诊的 HFMD 住院患儿。

1.2 诊断标准 临床诊断标准遵照我国卫生部发布的《手足口病诊疗指南》(2013年版)和第七版《诸福棠实用儿科学》。重症病例诊断标准:出现神经系统受累、呼吸及循环功能障碍等表现,实验室检查可有外周血白细胞增高、脑脊液异常、血糖增高,脑电图、脑脊髓磁共振、胸部 X 线、超声心动图检查可有异常<sup>[2]</sup>。

### 1.3 方法

1.3.1 标本的采集 标本采集过程中坚持无菌操作原则,采集的标本均为咽拭子标本,在患者入院后 72 h 内采集,用专用棉签适度拭抹咽后壁和两侧扁桃腺部位,采集后迅速将棉签放于盛有 3 mL 生理盐水的专用采样管中,盖紧管盖密封,2 h 内送检。

1.3.2 标本的处理和检测 标本检测采用荧光 PCR 法,试剂采用获国家注册证江苏默乐生物科技有限公司生产的 EV71、柯萨奇病毒 A16 型(CoxA16)和通用型肠道病毒核酸检测试剂盒(PCR

- 荧光法),试验过程中严格按照试剂盒说明书的要求进行检测、分型,检测仪器为 ABI 7500 实时荧光定量聚合酶链反应扩增仪(美国 ABI 公司)。

1.3.3 结果的判断 按照说明书,在每一批次标本检测中,阴性质控品 Ct 值应为阴性;强阳性质控品的 EV、CoxA16 和 EV71 三种荧光的 Ct 值均位于 16~23 之间;弱阳性质控品的 EV、CoxA16 和 EV71 三种荧光的 Ct 值均位于 28~35 之间。且三个质控品需在试验中同时满足以上条件,才表明此次试验有效,方可进行各标本检测结果的判断。结果判断:检测 Ct 值  $\leq 35$ , 检测结果为阳性, Ct 值  $> 38$  为阴性, 35~38 之间为可疑阳性标本。对可疑的阳性标本浓缩纯化处理(可能会增加检测灵敏度,未经过验证)后进行二次检验,二次检验 Ct 值仍  $\leq 38$ , 则判定为阳性标本,否则为阴性标本。试验结果解释:EV 通用型和 EV71 型试剂盒检测阳性标本诊断为 EV71 阳性;EV 通用型和 CoxA16 型试剂盒检测阳性标本诊断为 CoxA16 阳性;EV 通用型阳性,而 EV71 和 CoxA16 型均阴性的标本诊断为非 EV71 非 CoxA16 肠道病毒阳性;EV 通用型、EV71 和 CoxA16 型均阳性的标本诊断为双重感染(EV71 + /CoxA16 +)。

1.4 统计学处理 应用 SPSS 17.0 软件对资料进行统计学分析,计数资料采用  $\chi^2$  检验,  $P \leq 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 病原体检出情况 2015 年共采集 837 例 HFMD 患儿咽拭子标本,380 例检出 EV 阳性,阳性率为 45.40%。其中检出 EV71 型 110 例,占 EV 阳性标本的 28.95%(110/380);CoxA16 型较少,共 7 例,仅为 EV 阳性标本的 1.84%(7/380);检出其他 EV 阳性的患儿共 257 例,占 EV 阳性标本的 67.63%(257/380);其次还有 6 例双重感染患儿,占

EV 阳性标本的 1.58% (6/380)。2015 年 4 月份 HFMD 病例开始增多(37 例),进入高发期,5—6 月份为全年发病高峰期(共 374 例),7 月份开始下降(78 例),但 7—12 月份仍处于高发状态,1—3 月份

为该病的低发期。EV71 型感染主要在 4—8 月份(共 95 例),低发时段主要检出为其他型别 EV。不同月份患儿 EV 阳性检出率比较,差异有统计学意义( $\chi^2 = 28.927, P = 0.002$ )。见表 1。

表 1 不同月份患儿 EV 检出阳性情况及各型别构成[例(%)]

Table 1 Positive detection result and constituent of types of EV in children of different months (No. of cases[%])

月份	送检例数	EV(+)	分型			
			EV71	CoxA16	EV71 + CoxA16	其他 EV
1	7	1(14.29)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	1(100.00)
2	5	1(20.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	1(100.00)
3	13	5(38.46)	1(20.00)	0(0.00)	0(0.00)	4(80.00)
4	37	20(54.05)	9(45.00)	0(0.00)	0(0.00)	11(55.00)
5	151	78(51.66)	24(30.77)	1(1.28)	0(0.00)	53(67.95)
6	223	87(39.01)	40(45.98)	1(1.15)	2(2.30)	44(50.57)
7	78	33(42.31)	14(42.42)	0(0.00)	0(0.00)	19(57.58)
8	57	32(56.14)	8(25.00)	0(0.00)	0(0.00)	24(75.00)
9	72	46(63.89)	1(2.17)	3(6.52)	0(0.00)	42(91.31)
10	72	33(45.83)	4(12.12)	0(0.00)	2(6.06)	27(81.82)
11	68	26(38.24)	3(11.54)	1(3.85)	2(7.69)	20(76.92)
12	54	18(33.33)	6(33.33)	1(5.56)	0(0.00)	11(61.11)
合计	837	380(45.40)	110(28.95)	7(1.84)	6(1.58)	257(67.63)

2.2 不同性别患儿 EV 型别分布 住院的 837 例 HFMD 病例中,男性患儿 509 例,女性患儿 328 例,男女比例为 1.55 : 1(509/328)。其中 EV 检出阳性

的 380 例病例中,男女患儿比例为 1.59 : 1。不同性别患儿 EV 阳性检出率、EV 各型别构成比较,差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。见表 2。

表 2 不同性别患儿 EV 检出阳性情况及各型别构成[例(%)]

Table 2 Positive detection result and constituent of types of EV in children of different genders (No. of cases[%])

性别	送检例数	EV(+)	分型			
			EV71	CoxA16	EV71 + CoxA16	其他 EV
男性	509	233(45.78)	64(27.47)	3(1.29)	3(1.29)	163(69.95)
女性	328	147(44.82)	46(31.29)	4(2.72)	3(2.04)	94(63.95)
合计	837	380(45.40)	110(28.95)	7(1.84)	6(1.58)	257(67.63)

2.3 不同年龄组患儿 EV 型别分布 在 837 例 HFMD 病例中,年龄为 0~8 岁。其中 <3 岁患儿共 609 例,占 72.76%;3~5 岁患儿 178 例,占 21.27%; ≥5 岁患儿共 50 例,占总人数的 5.97%。其中 EV 检出阳性的 380 例病例中,<3 岁患儿共 292 例

(76.84%),3~5 岁患儿 72 例(18.95%), ≥5 岁患儿 16 例(4.21%)。不同年龄组患儿 EV 阳性检出率、EV 各型别构成比较,差异均有统计学意义( $\chi^2$  值分别为 6.976、18.489,均  $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 不同年龄组患儿 EV 检出阳性情况及各型别构成[例(%)]

Table 3 Positive detection result and constituent of types of EV in children of different age groups(No. of cases[%])

年龄(岁)	送检例数	EV(+)	分型			
			EV71	CoxA16	EV71 + CoxA16	其他 EV
<3	609	292(47.95)	77(26.37)	7(2.40)	2(0.68)	206(70.55)
3~5	178	72(40.45)	24(33.33)	0(0.00)	4(5.56)	44(61.11)
≥5	50	16(32.00)	9(56.25)	0(0.00)	0(0.00)	7(43.75)
合计	837	380(45.40)	110(28.95)	7(1.84)	6(1.58)	257(67.63)

2.4 不同病例类型患儿 EV 型别分布 837 例 HFMD 住院患儿中,重症病例 401 例,占 47.91%,普通病例 436 例,占 52.09%。重症 HFMD 病例中 EV 阳性检出率为 65.34%,高于普通病例的 27.06%,差异有统计学意义( $\chi^2 = 123.432, P < 0.001$ )。由 EV71 型肠道病毒感染所致的 HFMD

患儿中重症病例比率为 90.00%(99/110);由其他 EV 感染所致的患儿中重症病例比率为 60.70%(156/257);由 EV71 + CoxA16 双重感染的患儿全部为重症病例。不同感染类型患儿 EV 各型别构成比较,差异有统计学意义( $\chi^2 = 43.407, P < 0.001$ )。见表 4。

表 4 重症病例与普通病例患儿 EV 检出阳性情况及各型别构成[例(%)]

Table 4 Positive detection result and constituent of types of EV in children with severe and common HFMD (No. of cases [%])

病例类型	送检例数	EV(+)	分型			
			EV71	CoxA16	EV71 + CoxA16	其他 EV
重症病例	401	262(65.34)	99(37.79)	1(0.38)	6(2.29)	156(59.54)
普通病例	436	118(27.06)	11(9.32)	6(5.08)	0(0.00)	101(85.59)
合计	837	380(45.40)	110(28.95)	7(1.84)	6(1.58)	257(67.63)

### 3 讨论

引起 HFMD 的 EV 有 20 多种(型),柯萨奇病毒 A 组的 16、4、5、9、10 型, B 组的 2、5 型,以及 EV71 型均为 HFMD 较为常见的病原体,其中以 CoxA16 和 EV71 最为常见。各个地区每年引起 HFMD 的病原体优势病毒型别一直都在发生变化,而且不同型别在不同时期存在着交替和循环,因此, HFMD 病原学的监测中对肠道病毒的分型鉴定尤为重要,以便更全面地了解优势型别的变化和病原谱的构成。虽然目前 EV71 和 CoxA16 已被广泛认同是导致 HFMD 的最主要两种病原体,但近年来由非 EV71、非 CoxA16 的其他 EV 所致感染明显上升,已具有超过 EV71 和 CoxA16 的趋势<sup>[3]</sup>。本研究发现,该院 2015 年非 EV71、非 CoxA16 的其他 EV 感染率最高,已明显超过 EV71 和 CoxA16 的感染,与相关文献<sup>[4-6]</sup>报道一致;其次为 EV71 型, CoxA16 比较少见,还存在 EV71 和 CoxA16 混合感染情况。株洲地区由非 EV71、非 CoxA16 的其他 EV 感染引起的 HFMD 应引起足够的重视,该院应加强对 EV71 和 CoxA16 外的其他 EV 型别进行进一步鉴定,为 HFMD 的预防和治疗提供更有依据,以便更加有效地控制 HFMD 的暴发流行。

HFMD 多见于 5 岁以下儿童。从年龄分布上分析,主要集中于 0~5 岁年龄组(94.03%),占 EV 阳性检出率为 95.79%。其中 0~3 岁患儿最多,占到 76.84%,这与相关报道一致<sup>[7-9]</sup>。主要原因可能为该年龄段幼儿自身免疫力尚差,对 EV 感染抵抗

力低,且儿童间接触易引起交叉感染所致。<5 岁患儿中,非 EV71、非 CoxA16 其他 EV 感染所占比例高于 EV71 和 CoxA16;5 岁以上儿童未见 CoxA16 和 EV71 + CoxA16 双重感染。从患儿性别与病例分析,男女比例为 1.55:1,但不同性别患儿 EV 阳性检出率、EV 各型别构成比较,差异均无统计学意义,这与相关文献报道结果不一致<sup>[10-11]</sup>。

从时间分布来看, HFMD 全年均有发病,好发于夏秋季节。从 4 月份开始逐渐增加,5~6 月份达到全年发病高峰,而后有所下降。至 12 月份处于持续平缓高发期,表明 HFMD 的发病虽有季节性变化,但高发时段长,这与相关报道存在差异<sup>[12]</sup>。这可能与 2015 年湖南株洲地区的天气有关:1~3 月是此地区气温最低时段,随着气温升高、空气潮湿,易引起 HFMD 的流行;秋冬季节气候一直温暖,有利于 EV 的生长繁殖和传播。非 EV71、非 CoxA16 其他 EV 感染全年均存在, EV71 型感染主要为 4~7 月。

众多研究表明, EV 的类型决定了疾病严重程度。EV71 较其他病毒更易导致重症甚至死亡病例<sup>[13]</sup>。本次调查结果显示,引起重症病例主要为 EV 阳性的病例,占 65.34%。其中 90% 的 EV71 型感染可致重症; EV71 + CoxA16 混合感染虽然不多,但均致重症;非 EV71、非 CoxA16 其他 EV 感染也不可忽视,大约三分之二可致重症。此结果提示,虽然 EV71 仍然是重症病例感染的主要病原体,但非 EV71、非 CoxA16 的其他 EV 感染所致重症病例已远远超过 EV71 的感染,且导致重症病例的比例偏高, EV71 和其他 EV 混合感染后致病性更强,这

与本地区前几年的相关报道存在明显变化<sup>[14]</sup>。有关文献<sup>[15-17]</sup>表明, EV71 和 CoxA16 感染病例由于特征性临床症状易被确诊为 HFMD, 而其他型别的 EV 感染病例由于临床表现不典型, 例如疱疹或皮疹的位置、形态和大小等, 一般在发病初期难以确诊, 但是 HFMD 的病情发展往往迅速, 极易恶化, 导致严重后果。HFMD 病原体种类多, 且常轮流交替流行, 流行态势较为复杂。由非 EV71、非 CoxA16 的其他 EV 成为 HFMD 的主要病原体在各地越来越常见, 由于其所致患儿的临床表现不典型、重症病例日渐增多, 因此, 在 HFMD 病原学监测上应注重病原谱的变化, 在关注 EV71 和 CoxA16 感染的同时应加强对非 EV71、非 CoxA16 的其他 EV 的监测和研究, 警惕未来其他型别 EV 导致 HFMD 暴发可能。

#### [参 考 文 献]

- [1] 杨兴林, 梁跃东, 洪章萍, 等. 2012 年贵阳地区住院患儿手足口病的病原学研究[J]. 重庆医学, 2015, 44(14):1946-1948.
- [2] 中华人民共和国卫生部. 手足口病诊疗指南[S]. 北京, 2013.
- [3] 孟一星, 梁金秋, 庞琳, 等. 2012 年度 211 例手足口病住院患儿病原学检测及分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2014, 8(2):203-207.
- [4] 熊倩好, 蒙楠. 贵阳市 616 例手足口病标本核酸检测结果分析[J]. 贵州医药, 2014, 38(1):68-69.
- [5] 牛志强, 吉耀华, 冯国和, 等. 2014 年沈阳地区 5 070 例手足口病患儿病原分布及临床特征[J]. 中国小儿急救医学, 2015, 22(6):410-413.
- [6] 李晓君, 李芳, 唐海丰. 上海市普陀区 2013 年手足口病病原学监测结果分析[J]. 海南医学, 2015, 26(5):755-757.
- [7] 唐丽. 278 例手足口病病原学监测结果分析[J]. 实用预防医学, 2013, 20(7):879-881.
- [8] 李晓寒, 李一苇, 刘雅娟, 等. 菏泽市 2013 年手足口病病毒核酸检测结果分析[J]. 实用预防医学, 2015, 22(6):743-745.
- [9] 谢海珍, 祝晓静, 陆红云. 1 728 例手足口病病原学检测结果分析及临床意义[J]. 实验与检验医学, 2015, 33(1):74-76.
- [10] 翟凯齐, 张丽娜. 2014 年某医院 6 224 例手足口病病原学分析[J]. 实用检验医师杂志, 2015, 7(1):60-62.
- [11] 孙炳欣, 许爽, 崔薇, 等. 长春市 2013 年手足口病病原学监测结果与分析[J]. 中国实验诊断学, 2015, 19(5):762-764.
- [12] 龙春平, 杨婵, 赵路, 等. 湘西自治州 2012 年手足口病病原学检测结果分析[J]. 实用预防医学, 2013, 20(10):1260-1261, 1243.
- [13] 谢群, 谭徽, 刘爱平, 等. 2011 年郴州市手足口病病原学及 EV71 型分离株基因特性研究[J]. 实用预防医学, 2013, 20(3):287-291.
- [14] 李丹, 曾欣荣, 龙云铸, 等. 株洲地区重症手足口病患儿临床与实验室特点[J]. 中国感染控制杂志, 2011, 10(6):433-436.
- [15] 王丽娟, 祝益民. 肠道病毒 71 型致神经源性肺水肿机制的研究进展[J]. 中国医师杂志, 2016, 18(1):144-147.
- [16] 宋秦伟, 黄辉, 邓洁, 等. 2013 至 2014 年北京手足口病流行季相关肠道病毒型别变化和分型分析[J]. 中华儿科杂志, 2015, 53(8):610-615.
- [17] 史晓燕, 柴青, 宫金伶, 等. 2013 年青岛地区手足口病病原谱及三种主要肠道病毒青岛分离株的基因特征分析[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2015, 35(10):765-770.

(本文编辑:陈玉华)