

# EV71 感染所致手足口病的流行病学及其 普通型和脑炎型的临床特征分析<sup>①</sup>

王文文, 汤光明, 田健美, 孔小行, 周卫芳

(苏州大学附属儿童医院感染科, 江苏 苏州 215003 E-mail: w—apple@foxmail.com)

**摘要:**目的 研究苏州地区 2016 年度肠道病毒 71 型(enterovirus 71, EV71)感染引起的手足口病(hand foot mouth disease, HFMD)的流行病学特征, 探讨该年度 HFMD 普通型及脑炎型的临床特点, 为临床早期发现 HFMD 重症提供预警。**方法** 采集我院 2016 年度收治住院 HFMD 病例的咽拭子及肛拭子, 采用实时荧光 PCR 技术进行肠道病毒核酸检测, 确诊 EV71 感染病例。收集 EV71 感染所致 HFMD 普通型及脑炎型病例的临床资料, 分析其临床特征, 并进行组间比较。**结果** ①2016 年 1 月—12 月我院共收治 HFMD 1141 例, 其中 EV71 核酸检测阳性 297 例, 检出率 26.03%, 春末夏初为发病高峰, 发病群体以婴幼儿及学龄前儿童多见, ≤6 岁患儿共 287 例, 占 96.63%。②EV71 核酸检测阳性病例中普通型 HFMD 共 188 例, 占 63.30%; 脑炎型共 109 例, 占 36.70%。③普通型及脑炎型临床特征比较显示发热时间、尿酮体升高例数差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 发病年龄、病程、住院天数、神经系统表现(呕吐、惊跳及肢体抖动、头痛、病理征)、血糖及体液免疫和细胞免疫差异均有统计学意义( $P < 0.001$ 、 $P < 0.01$  或  $P < 0.05$ )。**结论** EV71 感染引起的 HFMD 疫情的发生与年龄、季节有关。在 EV71 感染引起的 HFMD 中脑炎发病率较高, 临床通过观察患儿发病季节、热程、病程、神经系统表现(呕吐、惊跳及肢体抖动、头痛、病理征)等的表现可以早期识别脑炎, 警惕重症的发生, 提高治愈率。

**关键词:** 手足口病; 肠道病毒 A 型, 人; 流行病学; 脑炎

中图分类号: R512.57

文献标识码: A

文章编号: 1001-5817(2018)02-0145-04

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2018.02.013

## Epidemiology of HFMD caused by enterovirus 71 and the clinical features of the common type and encephalitis type HFMD

Wang Wenwen, Tang Guangming, Tian Jianmei, Kong Xiaoxing, Zhou Weifang

(Department of Infection, Affiliated Children's Hospital of Soochow University, Suzhou 215003, Jiangsu, China E-mail: w—apple@foxmail.com)

**Abstract:** **Objective** To research the epidemiology of hand, foot mouth disease(HFMD) caused by enterovirus 71 (EV71) in Suzhou in 2016, and to explore the clinical features of the common type and encephalitis type HFMD in that year, and to provide warning for clinical early diagnosis of severe HFMD. **Methods** Real-time PCR assay was used to detect enterovirus RNA of anus swab samples and throat swab samples collected from the children with HFMD admitted to our hospital during 2016. The EV71 infected cases were proved. The clinical data of children diagnosed with common type and encephalitis type HFMD caused by EV71 were collected. The clinical characteristics of the common group and the encephalitis group were analyzed and compared between the two groups. **Results** ①A total of 1141 children with HFMD were admitted to our hospital from January to December 2016. Of 1141 cases, 297 cases carried positive EV71 by nucleic acid detection. The detection rate was 26.03%. The peak of EV71 infection happened at the end of spring and the beginning of summer. HFMD mostly occurred in infants and pre-school children. Children under 6 years old accounted for 96.63% (287 cases) cases infected. ②The positive EV71 nucleic acid cases included 188 common cases (63.30%) and 109 severe cases (about 36.70%) with the complication of neuvaxitis. ③By comparison between the common and the severe groups, there were statistically significant differences in fever time and the number

① 基金项目: 苏州市医学重点学科——感染性疾病学(Szjk201508)

of urine acetone bodies elevation cases ( $P < 0.05$ ), and there were all statistically significant differences in disease age, disease progress, hospital duration, manifestation of nervous system (including vomiting, startle and limb jitter, headache, pathological signs), blood glucose, humoral immunity and cellular immunity ( $P < 0.001$ ,  $P < 0.01$  or  $P < 0.05$ ). **Conclusion** HFMD caused by EV71 is related to ages and seasons. HFMD cases caused by EV71 have higher incidence of neuvaxitis. We will diagnose neuvaxitis earlier by observing the children's clinical manifestation of disease season, fever time, disease progress, manifestation of central nervous system (including vomiting, startle and limb jitter, headache, pathological sign) and we must be vigilant the severe complication occurrence and improve curative rate.

**Key words:** hand, foot and mouth disease; enterovirus A, human; epidemiology; encephalitis

手足口病(hand foot mouth disease, HFMD)是一种由肠道病毒感染引起的传染病。在儿童间有极强的传染性,多发生在学龄前儿童,尤以3岁以下的年龄组发病率最高,可以通过呼吸道、消化道及密切接触传播,患者及隐性感染者均可作为传染源<sup>[1]</sup>。引起手足口病的肠道病毒有20多种,以柯萨奇A16型(Coxsackievirus A16)、肠道病毒71型(enterovirus 71, EV71)为多见<sup>[2]</sup>。主要症状表现为手、足、口腔等部位出现斑丘疹、疱疹。少数病例可出现脑膜炎、脑炎、脑脊髓炎、肺水肿、循环障碍等,致死原因主要为脑干脑炎及神经源性肺水肿<sup>[3]</sup>。其中EV71感染引起的手足口病容易合并重症、极重症表现,国内外均有报道<sup>[4]</sup>,其机制目前尚不清楚。那么目前EV71感染引起的手足口病的流行病学如何,我们临床工作中如何早期识别HFMD脑炎呢?本文将通过对我院2016年度EV71感染引起HFMD的病例进行回顾性分析来进一步探讨以上问题。

## 1 对象与方法

**1.1 研究对象** 2016年1月—2016年12月苏州大学附属儿童医院所有住院的临床诊断为HFMD的患儿。纳入标准:①符合我国卫生部制定的HFMD诊疗指南<sup>[1]</sup>临床诊断标准;在流行季节发病,手、足、口或臀部皮疹,伴或不伴发热;②入院后采集患儿肛拭子和咽拭子进行肠道病毒核酸检测,肛拭子或咽拭子EV71核酸检测阳性者均可确诊为EV71感染HFMD。病史资料完整。

**1.2 肠道病毒核酸检测** 患儿入院24h内采集肛拭子和咽拭子,采用实时荧光PCR技术进行肠道病毒通用型、柯萨奇病毒A16型和肠道病毒71型检测,试剂盒购于江苏硕世生物科技有限公司。

**1.3 临床资料收集** 所有患儿的临床资料包括性别、年龄、临床表现、实验室检查等。出院后作回顾性分析。临床分型参照我国卫生部制定的HFMD诊疗指南<sup>[1]</sup>。普通病例:手、足、口、臀部皮疹,伴或不伴发热。脑炎型病例:出现神经系统受累表现,如:嗜睡、易惊、精神差、谵妄,呕吐、头痛,惊跳、肢体抖动,肌阵挛、眼

球震颤、共济失调,惊厥,无力或急性弛缓性麻痹。体征可见脑膜刺激征。

**1.4 统计学方法** 正态分布计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,两组间比较采用 $t$ 检验,计数资料以百分比表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验或者确切概率法。非正态分布计量资料以中位数和四分位数范围 $[M(P25-P75)]$ 表示,两组间比较采用Mann-Whitney U检验。采用SPSS 17.0统计软件进行统计分析, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 HFMD流行病学分析** 2016年1月—2016年12月我院共收治1141例HFMD,其中确诊EV71阳性的病例297例,检出率26.03%。普通型HFMD 188例(占63.30%),脑炎组109例(36.70%)。发病高峰为春末夏初(见图1)。发病年龄最小22d,最大12岁,以婴幼儿及学龄前为高发, $\leq 3$ 岁(婴幼儿)的占65.99%,6岁以下(学龄前期)占96.63%(见表1)。男性192例,女性105例,男性人数>女性人数。

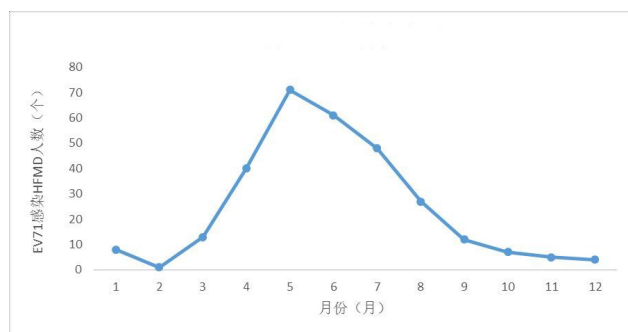


图1 EV71感染HFMD的月份分布

**2.2 临床症状与体征** 2016年度我院EV71感染HFMD的临床表现主要有:皮疹(297例,占100%)、口腔损害(238例,占80.14%)、发热(292例,占98.32%)、惊跳及肢体抖动(155例,占52.19%),伴随症状可有:纳差、流涎、呕吐、腹泻、呼吸道感染症状,合并脑炎可有相应神经系统表现:呕吐、头痛、惊跳、肢体

表1 297例EV71感染引起的HFMD年龄分布

发病人群	发病人数	构成比(%)
婴儿		
0岁~	34	11.45
幼儿		
1岁~	99	33.33
2岁~	63	21.21
学龄前儿童		
3岁~	48	16.16
4岁~	31	10.44
5~6岁	12	4.04
学生		
10岁~	8	2.69
15岁~	2	0.67

抖动及神经系统病理征(巴氏征、克氏征、布氏征及颈强直)。在297例中皮疹多发共157例(52.86%),口腔损害严重共110例(37.04%)。

普通组和脑炎组临床特征比较见表2。两组性别均以男性居多,但差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。发病月份,普通组以五月中旬为发病高峰,而脑炎组检测以六月份为发病高峰,差异有统计学意义( $P = 0.01$ )。发病年龄,普通组和脑炎组相比差异有统计学意义( $P < 0.001$ )。普通组病人发热时间少于脑炎组病人发热时间,差异有统计学意义( $P = 0.002$ )。普通组病人住院时间少于脑炎组病人发热时间,差异有统计学意义( $P < 0.001$ )。普通组病人住院时间病程短于脑炎组病人病程,差异有统计学意义( $P < 0.001$ )。两组病人的皮疹及口腔损害程度差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。普通组有呕吐表现者共44例,脑炎组共有51例,差异有统计学意义( $P < 0.001$ )。普通组有惊跳及肢体抖动表现者共53例,脑炎组共102例,差异有统计学意义。而只有脑炎组有头痛和病理征阳性表现,差异均有统计学意义( $P < 0.001$ )。

2.3 实验室辅助检查 EV71感染HFMD患儿入院24h内采集静脉血检测相关指标,两组比较结果显示,见表3。两组比较差异均有统计学意义( $P < 0.001$ 或 $P < 0.05$ )。

2.4 并发症 2016年度我院收治EV71感染引起的HFMD并发症有支气管肺炎10例,支气管炎5例,上呼吸道感染8例,喉炎1例,中耳炎1例,胃肠炎3例,高热惊厥1例。

2.5 治疗经过 住院期间常规予口腔护理、消毒隔离、疾病宣教,予热毒宁、喜炎平、炎琥宁等中成药清热解毒,盐酸赖氨酸、葡萄糖氯化钠钾、小儿电解质等营养支持治疗,如有CKMB、ALT、AST等脏器损伤,予

相关对症支持治疗。合并脑炎的患儿采用甘露醇降颅压,甲泼尼龙抗炎,脑苷肌肽、神经节苷酯等营养脑神经,必要时予人丙种球蛋白支持治疗。

表2 EV71感染引起的普通型HFMD和脑炎型的临床特征比较

临床特征	普通组 (n=188)	脑炎组 (n=109)	统计量	P
性别(n)			$\chi^2=0.15$	0.80
男	120	72		
女	68	37		
月份(月)			$z=2.57$	0.01
M(P25-P75)	5.5(4-7)	6(5-7)		
年龄(岁)			$z=3.67$	<0.001
M(P25-P75)	2(2-4)	3(2-4)		
发热时间(d)	3.75±1.27	4.67±1.07	$t=12.73$	0.002
病程(d)	8.27±1.88	15.18±1.90	$t=30.44$	<0.001
住院天数(d)	5.18±1.40	12.07±1.60	$t=38.83$	<0.001
皮疹多发(n,%)	101(53.72)	56(51.38)	$\chi^2=0.15$	0.72
口腔损害严重(n,%)	66(35.11)	44(40.37)	$\chi^2=0.82$	0.39
神经系统表现(n,%)				
呕吐	44(23.40)	51(46.79)	$\chi^2=17.34$	<0.001
惊跳及肢体抖动	53(28.19)	102(93.58)	$\chi^2=118.22$	<0.001
头痛	0	15(13.76)	$\chi^2=27.25$	<0.001
病理征(巴氏征、颈强直、布氏征、克氏征)	0	17(15.60)	$\chi^2=31.10$	<0.001

表3 EV71感染引起的普通型HFMD和脑炎型的实验室检查结果比较

实验室检查指标	普通组 (n=188)	脑炎组 (n=109)	统计量	P
WBC↑(n,%)	75(39.89)	52(47.71)	$\chi^2=1.72$	0.22
CRP↑(n,%)	27(14.36)	17(15.60)	$\chi^2=0.08$	0.87
PCT↑(n,%)	70(37.23)	31(28.44)	$\chi^2=2.38$	0.13
CKMB↑(n,%)	20(10.64)	5(4.59)	$\chi^2=3.28$	0.08
cTnT↑(n,%)	25(13.30)	9(8.26)	$\chi^2=1.73$	0.26
CK↑(n,%)	5(2.66)	1(0.92)	$\chi^2=1.06$	0.42
尿酸↑(n,%)	67(35.64)	55(50.46)	$\chi^2=6.26$	0.01
ALT↑(n,%)	13(6.91)	3(2.75)	$\chi^2=2.35$	0.18
AST↑(n,%)	9(4.79)	2(1.83)	$\chi^2=1.69$	0.34
LDH↑(n,%)	62(32.98)	31(28.44)	$\chi^2=0.66$	0.44
血糖(mmol·L <sup>-1</sup> )	5.51±1.20	6.04±3.22	$t=4.57$	<0.001
IgG(g·L <sup>-1</sup> )	9.01±2.08	10.02±2.45	$t=11.14$	<0.001
IgM(g·L <sup>-1</sup> )	1.57±0.56	1.72±0.74	$t=2.09$	0.04
IgA(g·L <sup>-1</sup> )	0.93±0.50	1.27±0.72	$t=3.99$	<0.001
CD3 <sup>+</sup>	61.37±7.79	60.53±8.92	$t=6.31$	<0.001
CD3 <sup>-</sup> CD19 <sup>+</sup>	25.32±6.92	25.45±7.60	$t=0.72$	0.47
CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup>	33.61±7.04	32.56±7.62	$t=6.55$	<0.001
CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup>	24.49±6.03	23.42±5.77	$t=7.22$	<0.001
CD4/CD8	1.91±1.09	23.42±5.77	$t=2.38$	0.02
CD19 <sup>+</sup> CD23 <sup>+</sup>	15.60±5.72	15.81±8.15	$t=0.85$	0.39
CD3 <sup>-</sup> CD(16 <sup>+</sup> 56 <sup>+</sup> ) <sup>+</sup>	18.49±8.02	19.97±9.13	$t=5.54$	<0.001

2.6 转归 297例患儿均好转出院,预后良好。

### 3 讨论

EV71在历史上曾经造成多起手足口病疫情<sup>[5]</sup>,

尽管EV71感染多数患儿预后较好,但其致神经系统损害后遗症乃至死亡病例也仍然存在。由于EV71在环境中的稳定性、遗传性及基因重组使疫情难以得到缓解,至今疾病的预防与控制仍为一大难题<sup>[6]</sup>。目前手足口病疫苗效果尚不确切<sup>[7]</sup>,亦无特效抗病毒药物,主要依赖对症治疗,因此,提高疾病意识、及早甄别危重征象、早期采取治疗措施、阻断中枢神经系统损害、防止肺水肿和循环衰竭的发生是改善疾病预后的关键。

本研究显示:2016年度苏州儿童医院收治EV71感染手足口发病具有明显的季节性,高峰为春末夏初,与国内各地区的报道基本一致<sup>[8]</sup>。分析原因,这可能与本地的气候,温度和总雨量密切相关,陈正荣等<sup>[9]</sup>已有详细报道。发病年龄最小22d,最大12岁,以婴幼儿及学龄前为高发, $\leq 3$ 岁(婴幼儿)的占65.99%,6岁以下占96.63%,而年长儿少见,提示本病发病率与年龄有关,一方面与儿童不同年龄阶段的免疫力有关,另一方面患病年长儿临床表现不重,门诊随访治疗,未纳入本文统计。性别分布提示男性 $>$ 女性,分析原因可能与男性患儿更好动,卫生习惯欠佳有关,与相关报道一致<sup>[10]</sup>。

本次研究纳入的297例EV71感染HFMD在临床上以皮疹、口腔损害为主要表现,伴或不伴有发热,部分有惊跳及肢体抖动,可伴有纳差、流涎、呕吐、腹泻、呼吸道感染症状,合并脑炎可有相应神经系统表现。其中合并脑炎共109例,占36.70%。提示EV71感染HFMD易合并脑炎<sup>[6]</sup>。脑炎型与普通型的临床表现及实验室检查相比,脑炎型的发热时间、病程及住院天数更长,均有典型的神经系统表现(呕吐、惊跳及肢体抖动、头痛、病理征)。糖代谢紊乱是常见的手足口重症患儿代谢紊乱,应激性高血糖的发生和应激后发生的神经内分泌调节有关<sup>[11]</sup>,本研究显示脑炎型患儿血糖水平升高更明显,提示脑炎型HFMD应激反应更重<sup>[12]</sup>。酮体是脂肪酸氧化代谢的中间产物,当糖代谢发生障碍,脂肪分解增多,酮体产生速度超过机体组织利用速度时,血中的酮体浓度升高,一旦其水平超过肾阈值,就可产生酮尿。有学者发现<sup>[13]</sup>,小儿尿酮体阳性主要因发热、呕吐、不能进食引起,病情越重,尿中酮体含量越高,因此尿酮体可作为患儿机体代谢紊乱的指标。本研究显示脑炎型患儿尿酮体阳性率明显升高,提示脑炎型患儿摄食更差,能量代谢紊乱更严重。有学者认为人体免疫功能可能对HFMD的转归发挥重要作用<sup>[14]</sup>。本研究结果显示普通型及脑炎型的手足口病患儿均出现了不同程度的体液免疫和细胞免疫紊乱,但是脑炎型患儿的免疫紊乱更严重,考虑可能是脑炎型HFMD患儿产生强烈的免疫反应,在保护机体的同时,可能造成一定程度的免疫损伤,与田健美等相关报道一致<sup>[15]</sup>。以上结果提示我们在临床工作中如发现HFMD患儿持续高热4d以上,伴有惊跳

及肢体抖动,同时伴有EV71感染,需警惕脑炎型HFMD,及时收住院治疗,入院积极完善血糖、尿酮、体液免疫及细胞免疫检查,必要时行腰椎穿刺,早期识别重症,及时治疗。

综上所述,苏州地区EV71感染HFMD疫情的发生有明显的季节性,易合并脑炎,在高发季节,临床通过观察患儿热程、病程、神经系统表现(呕吐、惊跳及肢体抖动、头痛、病理征)等的表现可以早期识别脑炎,警惕重症的发生,提高治愈率。

#### 参考文献:

- [1] 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.
- [2] Wu JS,Zhao N,Pan H,et al. Patterns of polymorphism and divergence in the VP1 gene of enterovirus 71 circulating in the Asia-Pacific region between 1994 and 2013[J]. J Virol Methods,2013,193(2):713-728.
- [3] 陶建平,杨思达,邓力,等. 重症手足口病的诊断与治疗[J]. 中国实用儿科杂志,2009,24(6):423-426.
- [4] Lee TC,Guo HR,Su HJ,et al. Diseases caused by enterovirus 71 infection[J]. Pediatr Infect Dis J,2009,28(10):904-910.
- [5] 刘志芳,桂娟娟,华启航,等. 人肠道病毒71型与手足口病的分子流行病学及其分子进化[J]. 遗传,2015,37(5):426-435.
- [6] 陈程,彭忠田. 肠道病毒71型感染致重症手足口病研究进展[J]. 现代医药卫生,2016,32(6):861-863.
- [7] 姜铭波,陆瑾,牟文,等. 手足口病疾病负担和EV71疫苗的研究进展[J]. 上海预防医学,2016,28(6):382-384.
- [8] 胡跃华,肖革新,郭莹,等. 2008—2011年中国大陆手足口病流行特征分析[J]. 中华疾病控制杂志,2014,18(8):693-697.
- [9] Chen Z,Sun H,Yan Y,et al. Epidemiological profiles of hand, foot, and mouth disease, including meteorological factors, in Suzhou, China [J]. Arch Virol,2015,160(1):315-321.
- [10] 张进,史永林,吴家兵,等. 安徽省2008~2012年手足口病流行病学及病原学特征分析[J]. 中华疾病控制杂志,2014,18(6):497-500.
- [11] 赵淑艳,李桂海. 儿童应激性高血糖[J]. 中国实用儿科杂志,2008,23(4):316-318.
- [12] 刘惠双,王俊宏,王红旭. 手足口病重症患儿血糖水平分析[J]. 医学检验,2011,18(10):69,71.
- [13] 弋锐田,刘红莉,李悦,等. 尿酮体检测对快速识别重症手足口病患儿的意义[J]. 中华传染病杂志,2015,33(11):688-689.
- [14] 郭振华,刘桂芳,高俊书,等. 急性脑梗死CD3、CD4、CD8、CD4/CD8变化及其意义的研究[J]. 脑与神经疾病杂志,2005,13(3):223-224.
- [15] 田健美,李健琴,孔小行,等. 144例手足口病患儿细胞和体液免疫变化及意义[J]. 临床儿科杂志,2011,29(12):1156-1158.

收稿日期:2018-03-22