

# 肠道病毒 71 型所致疾病及其流行病学特征

甘正凯 李靖欣 孟繁岳 胡月梅 姚学君 张雪峰 朱凤才

**【摘要】目的** 探讨肠道病毒(EV)71型(EV71)所致疾病的流行特征。**方法** 对江苏省及北京市7个研究现场10 158名6~35月龄儿童进行为期1年的队列随访,系统调查EV71所致疾病及其流行病学特征。**结果** EV71感染所致疾病发病密度为15.17/千人年,其中手足口病、疱疹性咽峡炎、呼吸系统疾病、消化系统疾病和其他疾病分别占82.00%、2.67%、13.33%、1.33%和0.67%。病例以12~23月龄婴儿为主(58.67%),不同月龄组发病密度之间的差异有统计学意义( $\chi^2=7.789, P=0.020$ )。发病时间主要集中在4~6月;重症病例9例(男性7例,女性2例),占病例总数的6.00%,均为手足口病病例;3个年龄段(6~11、12~23、24~35月龄)重症病例分别为1、7、1例。手足口病、非手足口病病例的病程 $M$ 值分别为9 d和6 d,差异有统计学意义( $Z=-4.000, P<0.001$ ),排毒周期的 $M$ 值分别为9 d和11 d,差异无统计学意义。**结论** EV71感染所致疾病以手足口病为主,主要影响婴幼儿,且具有一定的季节性。

**【关键词】** 肠道病毒71型; 流行病学

**Epidemiological characteristics of enterovirus type 71 diseases** Gan Zhengkai<sup>1</sup>, Li Jingxin<sup>2</sup>, Meng Fanyue<sup>2</sup>, Hu Yuemei<sup>2</sup>, Yao Xuejun<sup>3</sup>, Zhang Xuefeng<sup>2</sup>, Zhu Fengcai<sup>2</sup>. 1 School of Public Health, Southeast University, Nanjing 210009, China; 2 Jiangsu Provincial Center for Disease Control and Prevention; 3 School of Public Health, Nanjing Medical University

Corresponding authors: Zhu Fengcai, Email: jszfc@vip.sina.com; Zhang Xuefeng, Email: njzhangxf@126.com

This work was supported by grants from the National Science and Technology Major Project of China (No. 2012ZX10004-703 and No. 2012ZX10002-001).

**【Abstract】Objective** The objective of this study was to investigate the epidemiological characteristics of disease caused by enterovirus type 71. **Methods** A total of 10 158 children aged between 6 and 35 months, were recruited from 7 sites where EV71 inactivated vaccine phase 3 clinical trial was carried out. All the subjects were followed up to one year to investigate the epidemiological characteristics of the disease caused by EV71. **Results** The accumulate incidence density of disease caused by EV71 was 15.17/1 000 person-year. Of all the cases, hand, foot and mouth disease (HFMD), herpangina, respiratory system diseases, digestive system diseases and other diseases accounted for 82.00%, 2.67%, 13.33%, 1.33% and 0.67%, respectively. The difference of the incidence density between boys and girls showed no statistical significance. Majority of the patients were between 12 and 23 months of age, which accounted for 58.67% of the total patients. The differences of incidence density between different months of age were statistically significant ( $\chi^2=7.789, P=0.020$ ). The peak incidence density of disease caused by EV71 occurred from April to June. Nine cases showed severe symptoms or signs that accounted for 6.00% of all the cases. All severe cases were identified as HFMD, of which 7 were boys and 2 were girls. The number of severe cases in different months of age appeared to be 1, 7, and 1, all occurred between April and June. The median courses of HFMD cases and non-HFMD cases were 9 and 6 days, with difference statistically significant ( $Z=-4.000, P<0.001$ ). Median of excretion cycle for HFMD and non-HFMD cases were 9 and 11 days respectively. But with no statistically significant difference between the two. **Conclusion** Majority of the disease that caused by EV71 appeared as HFMD. Most of them were younger children and with seasonal variation.

**【Key words】** Enterovirus type 71; Epidemiology

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2015.01.011

基金项目: 国家科技重大专项(2012ZX10004-703, 2012ZX10002-001)

作者单位: 210009 南京, 东南大学公共卫生学院(甘正凯); 江苏省疾病预防控制中心(李靖欣、孟繁岳、胡月梅、张雪峰、朱凤才); 南京医科大学公共卫生学院(姚学君)

通信作者: 朱凤才, Email: jszfc@vip.sina.com; 张雪峰, Email: njzhangxf@126.com

肠道病毒(EV)71型(EV71)可引起手足口病、疱疹性咽峡炎、非特异性发热及无菌性脑膜炎、肺炎、肺炎、心肌炎等<sup>[1-4]</sup>,致残及病死率较高。以往关于EV71的研究主要是针对手足口病常规监测、重症患者分析或手足口病暴发调查,缺乏对EV71感染所致疾病的全面系统了解。为此本研究对江苏省赣榆县、射阳县、泰兴市、东海县、邳州市、宝应县及北京市朝阳区部分6~35月龄儿童进行EV71感染所致疾病的监测,了解EV71感染所致疾病的流行情况,为综合防治提供依据。

### 对象与方法

1. 样本来源:本研究是在EV71灭活疫苗Ⅲ期临床试验监测阶段的基础上进行<sup>[5-6]</sup>,在研究现场建立了涉及15个县/市级医院、64个镇卫生院、1 115个村卫生室的EV感染疾病监测系统,采取监护人主动报告和被动就医相结合的方式,自2012年3月至2013年2月对同期入组的10 158名6~35月龄安慰剂组受试者进行为期1年的队列随访,以研究人群的观察人年以及确诊EV71感染所致疾病的病例数,计算发病密度作为主要研究指标,系统调查EV71所致疾病及其流行病学特征。本研究经江苏省疾病预防控制中心伦理审查委员会审查批准,并经研究对象监护人知情同意。

2. 标本采集:由于EV所致疾病临床表现复杂,为保证检测的灵敏度,采用排除诊断方法,即在监测期间,凡监测对象出现除外科疾病、先天性疾病、肿瘤、精神行为障碍等有明确诊断的疾病外,其他未能明确诊断或病因的症状、体征或疾病者均作为筛查对象。由专业人员及时采集咽、肛拭子,进行EV71、柯萨奇病毒A组16型(CA16)和肠道病毒通用型(EV-G)特异性核酸检测。对于检测为EV71阳性病例,采集症状期内粪便标本1份,症状期内每3天采集1次咽拭子和肛拭子,症状结束后每7天采集1次咽拭子和肛拭子,进行EV71特异性核酸检测,至连续2次检测EV71均为阴性;同时收集该次病程观察期内所有发病资料和流行病学资料。

#### 3. 实验室检测:

(1)病毒核酸检测:使用江苏默乐生物科技有限公司提供的EV71、CA16及EV-G核酸检测试剂盒(荧光PCR法)[注册号:国食药监械(准)字2010第3401300号]提取、检测病毒RNA。按说明书进行操作及结果判定。

(2)病毒分离与鉴定:选择EV敏感细胞系RD

细胞(来源于人横纹肌肉瘤细胞)和Hep-2细胞(来源于人喉癌上皮细胞),应用MEM生长液进行细胞传代及培养。记录接种管和对照管细胞发生特征性的细胞病变(CPE),对出现CPE标本,进行病毒鉴定。

4. EV71病例定义:EV71感染所致疾病包括手足口病、疱疹性咽峡炎、呼吸系统疾病、消化系统疾病以及其他。病例诊断参照我国卫生部《手足口病诊疗指南(2010版)》和《肠道病毒71型(EV71)感染重症病例临床救治专家共识(2011年版)》,以及WHO《Guidance for the clinical management of HFMD》和相关文献<sup>[7]</sup>。分类及临床诊断依据见表1。在临床诊断的基础上各类病例确诊至少满足以下条件之一:①EV71特异性核酸检测阳性;②分离出EV,并鉴定为EV71。

表1 EV71感染病例分类及临床诊断依据

疾病分类	临床诊断依据
手足口病	①手、足、口、臀等部位中≥1个部位有疹,可伴发热等症;②同时有颊或咽峡部疱疹或溃疡症状,应按手足口病病例计;③有高热、呼吸急促、烦躁不安、惊厥、四肢发凉等症,则判为重症手足口病病例;④排除单纯躯干、四肢、面部等其他部位有疹者
疱疹性咽峡炎	有颊或咽峡部疱疹或溃疡,伴发热等症,可伴口部疹(手、足、臀等部位无疹)
呼吸系统疾病	①主要症状为咳嗽、流涕、咽痛及肺部痰鸣音、湿罗音等≥2个呼吸道症状,或具有1个呼吸道症状同时伴发热;②同时具有呼吸道症状及消化道症状的按呼吸道感染病例计
消化系统疾病	主要症状为恶心、呕吐、腹痛、腹泻等≥2个消化道症状,或具有1个消化道症状同时伴发热
其他	单纯发热或其他不属于以上4类情况者

5. 统计学分析:采用EpiData 3.1软件进行数据双录入,SPSS 18.0软件进行统计学分析,分类资料的比较采用 $\chi^2$ 检验或Fisher确切概率法,非正态分布的计量资料比较采用秩和检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

### 结 果

1. 病例概况:在1年的随访中,10 158名监测对象有566人存在不同程度的失访,累积观察9 885.24人年,共计报告150例EV71感染病例,其发病密度为15.17/千人年(150/9 885.24人年),其中手足口病123例(82.00%, 123/150)、疱疹性咽峡炎4例(2.67%, 4/150)、呼吸系统疾病20例(13.33%, 20/150)、消化系统疾病2例(1.33%, 2/150)、其他疾病1例(0.67%, 1/150),见表2。报告重症病例9例,占总发病儿童的6.00%(9/150),均为手足口病病例。

**表 2** EV71 感染不同分类病例的构成及累积发病密度

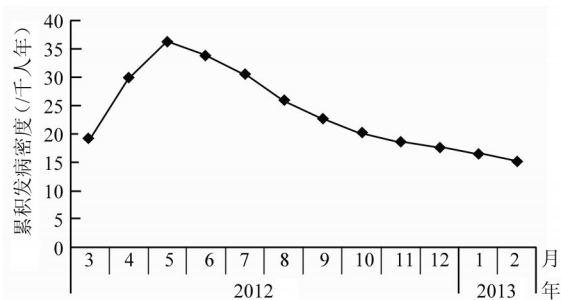
疾病分类	例数	构成比(%)	累积发病密度(/千人年)
手足口病	123	82.00	12.44(123/9 885.24)
疱疹性咽峡炎	4	2.67	0.40(4/9 885.24)
呼吸系统疾病	20	13.33	2.02(20/9 885.24)
消化系统疾病	2	1.33	0.20(2/9 885.24)
其他	1	0.67	0.10(1/9 885.24)
合计	150	100.00	15.17(150/9 885.24)

2. 临床特征: 呼吸系统疾病主要包括上呼吸道感染、流涕、咳嗽、咽痛, 比例分别占 65.0%(13/20)、15.0%(3/20)、15.0%(3/20)、5.0%(1/20); 消化系统疾病主要包括腹泻、呕吐, 比例分别占 50.0%(1/2)、50.0%(1/2); 其他疾病包括单纯发热 1 例。EV71 所致疾病的病程为 1~42( $M=9$ )d; 其中手足口病病程为 3~42( $M=9$ )d, 非手足口病病程为 1~29( $M=6$ )d。手足口病与非手足口病病程的  $M$  值差异有统计学意义( $Z=-4.000, P<0.001$ ), 见表 3。

**表 3** EV71 感染手足口病与非手足口病病程比较

分组	例数	病程(d)			Z 值	P 值
		最短	最长	M		
手足口病	123	2	42	9	-4.000	<0.001
非手足口病	27	1	29	5		
疱疹性咽峡炎	4	5	8	6		
呼吸系统疾病	20	1	29	4		
消化系统疾病	2	1	7	4		
其他	1	3	3	3		

3. 流行病学特征: 4、5、6 月 EV71 感染所致疾病的累积发病密度较高, 分别为 29.94/千人年(50/1 669.84 人年)、36.37/千人年(91/2 501.98 人年)、33.91/千人年(113/3 332.48 人年), 见图 1。所有的重症病例均发生在此期间, 分别占当月发病儿童的 5.88%(2/34)、12.20%(5/41)、9.09%(2/22)。EV71 感染所致疾病男童 88 例, 女童 62 例, 发病密度分别为 16.23/千人年(88/5 422.69 人年)、13.89/千人年(62/4 462.55 人年), 差异无统计学意义( $\chi^2=0.885, P=0.347$ ); 6~、12~、24~35 月龄 3 个年龄段儿童感染 EV71 所致疾病分别为 32、88、30 例, 发病密度分别



**图 1** EV71 感染发病风险的时间分布

为 13.53/千人年(32/2 364.94 人年)、18.56/千人年(88/4 740.21 人年)、10.79/千人年(30/2 780.09 人年), 差异有统计学意义( $\chi^2=7.789, P=0.020$ ), 见表 4。重症病例男童 7 例, 女童 2 例, 分别占男女发病儿童的 7.95%(7/88)、3.23%(2/62), 差异无统计学意义( $\chi^2=1.442, P=0.230$ )。3 个月龄段重症病例分别为 1、7、1 例, 分别占各月龄段发病儿童的 3.13%(1/32)、7.95%(7/88)、3.33%(1/30), 差异无统计学意义( $\chi^2=1.443, P=0.486$ )。

4. 排毒周期: 所有病例排毒周期为 1~51( $M=8$ )d。其中手足口病病例为 1~51( $M=9$ )d, 非手足口病病例 1~24( $M=11$ )d, 两者排毒周期  $M$  值的差异无统计学意义( $Z=-1.647, P=0.103$ ), 见表 5。

## 讨 论

Chang 等<sup>[8]</sup>和 Liu 等<sup>[9]</sup>发现: EV71 感染疾病以手足口病(50%)、疱疹性咽峡炎(10%)、中枢神经系统疾病(25.0%~45.0%)为主。Chen 等<sup>[10]</sup>的研究显示, EV71 感染疾病主要包括手足口病(78.4%)、疱疹性咽峡炎(16.5%)和呼吸系统疾病(3.1%), 与广东地区的研究结果相似<sup>[11]</sup>。本研究发现 EV71 感染所致疾病除大部分(82%)为手足口病外, 还包括疱疹性咽峡炎、呼吸系统疾病、消化系统疾病及其他疾病, 所占比例分别为 2.67%、13.33%、1.33%、0.67%。据此推测目前国家传染病网络报告和监测系统仅报告手足口病可能会低估 EV71 所致疾病的发病风险。

**表 4** EV71 感染病例人群分布特征

特征	监测人数	手足口病	疱疹性咽峡炎	呼吸系统疾病	消化系统疾病	其他	合计	$\chi^2$ 值	P 值	发病密度(/千人年)
性别										
男	5 574	76	2	9	1	0	88	0.885	0.347	16.23(88/5 422.69)
女	4 584	47	2	11	1	1	62			13.89(62/4 462.55)
年龄组(月龄)										
6~	2 449	24	0	6	2	0	32	7.789	0.020	13.53(32/2 364.94)
12~	4 856	73	3	11	0	1	88			18.56(88/4 740.21)
24~35	2 853	26	1	3	0	0	30			10.79(30/2 780.09)
合计	10 158	123	4	20	2	1	150			15.17(150/9 885.24)



表5 手足口病与非手足口病病例排毒周期比较

分组	例数	排毒周期(d)			Z值	P值
		最短	最长	M		
手足口病	123	1	51	9	-1.647	0.103
非手足口病	27	1	24	7		
疱疹性咽峡炎	4	4	11	5		
呼吸系统疾病	20	1	24	7		
消化系统疾病	2	14	15	14.5		
其他	1	4	4	-		

本研究EV71感染所致疾病的发病密度为15.17/千人年,6~11、12~23、24~35月龄3个年龄段儿童发病密度分别为13.53/千人年、18.56/千人年、10.79/千人年,以前2个年龄段儿童发病风险较高,与台湾、广东、香港地区的报道类似<sup>[8, 12-14]</sup>。EV71感染所致疾病的高发期为4~6月,与其他研究报告相似<sup>[13-14]</sup>,重症病例的流行高峰与EV71感染所致疾病的流行高峰基本一致。3个年龄段重症病例在患儿中构成比的差异无统计学意义,但大部分重症病例均出现在中低年龄组,与台湾地区报道75%的重症病例发生在2周岁以下儿童的结论基本一致<sup>[15]</sup>。因此,在EV71感染流行季节其防控重点应关注中低年龄儿童及重症病例。

本研究EV71感染所致疾病的病程为1~42(M=9)d,与台湾<sup>[16]</sup>、广东<sup>[13]</sup>及西安地区<sup>[17]</sup>报告的病程有较大差异。手足口病与非手足口病病例病程的M值差异有统计学意义,提示手足口病临床症状较为严重,且所有重症病例均为手足口病,因此临床诊疗过程中应重点关注手足口病,特别是重症病例。

本研究EV71感染所致疾病最长排毒周期与相关文献报告相似<sup>[18-20]</sup>。Han等<sup>[21]</sup>随访观察34例EV71感染的手足口病患儿排毒周期,发现在发病后37~40d,20%的患儿粪便标本病毒核酸检测仍呈阳性,粪便最长排毒时间为42d。潘浩等<sup>[22]</sup>报道EV71临床感染病例的粪便排毒最长周期为8周,与张慎荣等<sup>[23]</sup>的观察相似。手足口病与非手足口病病例排毒周期M值的差异无统计学意义,提示除了手足口病病例外,非手足口病病例同样也是EV71感染重要传染源之一,目前尚未给予足够的重视。

参 考 文 献

[1] Roohandeh A, Rahimi P, Sohrabi A, et al. Frequency of human enterovirus 71 in children under 8 years old with aseptic meningitis in Tehran [J]. Clin Lab, 2012, 59(7/8):915-920.  
 [2] Hao B, Gao D, Tang DW, et al. Distribution of human enterovirus 71 in brainstem of infants with brain stem encephalitis and infection mechanism [J]. J Forensic Med, 2012, 28(2): 85-88, 91. (in Chinese)  
 郝博,高迪,汤大为,等.肠道病毒71型在脑干脑炎婴幼儿脑干中的分布及感染机制[J].法医学杂志,2012,28(2):85-88,91.  
 [3] Chang LY, Lin TY, Hsu KH, et al. Clinical features and risk factors

of pulmonary oedema after enterovirus-71-related hand, foot, and mouth disease[J]. Lancet, 1999, 354(9191): 1682-1686.  
 [4] Chan KP, Goh KT, Chong CY, et al. Epidemic hand, foot and mouth disease caused by human enterovirus 71, Singapore [J]. Emerg Infect Dis, 2003, 9(1): 78.  
 [5] Zhu FC, Meng FY, Li JX, et al. Efficacy, safety, and immunology of an inactivated alum-adsorbed enterovirus 71 vaccine in children in China: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. Lancet, 2013, 381: 2024-2032.  
 [6] Zhu F, Xu W, Xia J, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of an enterovirus 71 vaccine in China[J]. N Engl J Med, 2014, 370: 818-828.  
 [7] World Health Organization. A guide to clinical management and public health response for hand, foot and mouth disease (HFMD) [M]. World Health Organization, 2011: 35-38.  
 [8] Chang LY, Lin TY, Huang YH, et al. Comparison of enterovirus 71 and coxsackievirus A16 clinical illnesses during the Taiwan enterovirus epidemic, 1998 [J]. J Pediatr Infect Dis, 1999, 18(12): 1092-1096.  
 [9] Liu CC, Tseng HW, Wang SM, et al. An outbreak of enterovirus 71 infection in Taiwan, 1998: epidemiologic and clinical manifestations [J]. J Clin Virol, 2000, 17(1): 23-30.  
 [10] Chen SP, Huang YC, Li WC, et al. Comparison of clinical features between coxsackievirus A2 and enterovirus 71 during the enterovirus outbreak in Taiwan, 2008: a children's hospital experience [J]. J Microbiol Immunol Infect, 2010, 43(2): 99-104.  
 [11] Sun LM, Zheng HY, Zheng HZ, et al. An enterovirus 71 epidemic in Guangdong province of China, 2008: epidemiological, clinical, and virogenic manifestations [J]. Jpn J Infect Dis, 2011, 64(1): 13-18.  
 [12] Lee MS, Chiang PS, Luo ST, et al. Incidence rates of enterovirus 71 infections in young children during a nationwide epidemic in Taiwan, 2008-09[J]. PLoS Neglect Trop Dis, 2012, 6(2): e1476.  
 [13] Wu WH, Kuo TC, Lin YT, et al. Molecular epidemiology of enterovirus 71 infection in the central region of Taiwan from 2002 to 2012[J]. PLoS One, 2013, 8(12): e83711.  
 [14] Ma E, Chan KC, Cheng P, et al. The enterovirus 71 epidemic in 2008—public health implications for Hong Kong[J]. Int J Infect Dis, 2010, 14(9): e775-780.  
 [15] Chen KT, Chang HL, Wang ST, et al. Epidemiologic features of hand-foot-mouth disease and herpangina caused by enterovirus 71 in Taiwan, 1998-2005[J]. Pediatrics, 2007, 120(2): e244-252.  
 [16] Chang LY. Enterovirus 71 in Taiwan [J]. Pediatr Neonatol, 2008, 49(4): 103-112.  
 [17] Nie XJ, Zhang GC, Li SX, et al. Clinical characteristics of enterovirus 71-associated hand-foot-mouth disease in Xi'an area [J]. J Clin Pediatr, 2010, 28(6): 546-548. (in Chinese)  
 聂晓晶,张国强,李思袖,等.西安地区EV71感染手足口病的临床特征[J].临床儿科杂志,2010,28(6):546-548.  
 [18] Zhou LL. The research progress of enterovirus type 71 and hand, foot and mouth disease [J]. Chin Mater Child Health Care, 2013, 28(3): 562-564. (in Chinese)  
 周丽玲.肠道病毒71型与手足口病的研究进展[J].中国妇幼保健,2013,28(3):562-564.  
 [19] Li SJ. Enterovirus 71 infective disease [J]. J Appl Clin Pediatr, 2008, 23(22): 1780-1782. (in Chinese)  
 李双杰.肠道病毒71型感染性疾病[J].实用儿科临床杂志,2008,23(22):1780-1782.  
 [20] Chung PW, Huang YC, Chang LY, et al. Duration of enterovirus shedding in stool [J]. J Microbiol Immunol Infect, 2001, 34(3): 167-170.  
 [21] Han J, Ma XJ, Wan JF, et al. Long persistence of EV71 specific nucleotides in respiratory and feces samples of the patients with Hand-Foot-Mouth Disease after recovery [J]. BMC Infect Dis, 2010, 10: 178.  
 [22] Pan H, Zhu YF, Qi X, et al. Analysis on the epidemiological and genetic characteristics of enterovirus type 71 and Coxsackie A16 virus infection in Jiangsu, China, 2008 [J]. Chin J Epidemiol, 2009, 30(4): 339-343. (in Chinese)  
 潘浩,朱叶飞,祁贤,等.江苏省2008年某福利院手足口病暴发的流行病学和病原学特征研究[J].中华流行病学杂志,2009,30(4):339-343.  
 [23] Zhang SR, Jia LH, Li GQ, et al. Clinical analysis and follow-up of 8 children who have hand, foot and mouth disease and acute flaccid paralysis [J]. Mod Pract Med, 2013, 25(7): 806-808. (in Chinese)  
 张慎荣,贾黎红,李光乾,等.手足口病合并急性弛缓性瘫痪患儿8例临床分析及随访[J].现代实用医学,2013,25(7):806-808.

(收稿日期:2014-07-10)

(本文编辑:张林东)