

湖北省2009—2015年手足口病流行病学和病原学分析

陈琦 邢学森 吴杨 廖巧红 刘公平 蒋晓清 官旭华

430079 武汉,湖北省疾病预防控制中心传染病预防控制所(陈琦、邢学森、吴杨、刘公平、蒋晓清、官旭华); 102206 北京,中国疾病预防控制中心传染病预防控制处(廖巧红)

通信作者:官旭华, Email:552371433@qq.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2017.04.006

【摘要】 目的 描述2009—2015年湖北省手足口病的分年龄组、轻症和重症死亡病例的流行病学和病原学特征,为制定手足口病防控策略提供依据。**方法** 利用2009—2015年传染病报告信息管理系统中报告的湖北省手足口病例个案信息和湖北省各级CDC病原学监测的信息;通过对病例年龄、病例类型、临床诊断病例和实验室确诊及不同血清型分层分析。**结果** 2009—2015年湖北省累计报告手足口病495 783例,年均发病率为1 231.0/100万。手足口病高发的年龄段为0.5~5岁,重症和死亡病例发生风险的高发年龄段为6~11月龄。轻症病例2009—2015年的优势病原每年依次是EV71、Cox A16、Cox A16、Cox A16、EV71、Cox A16和其他肠道病毒。发病高峰出现于每年的4—6月和11—12月,偶数年比奇数年发病峰值高。**结论** 2009—2015年湖北省手足口病重点干预人群是0.5~5岁婴幼儿,尤其是发生重症死亡风险高的6~11月龄婴儿。加强对重点人群的监测,有效防控手足口病,减少重症和死亡。

【关键词】 手足口病; 流行特征; 病原学

Hand, foot and mouth disease in Hubei province, 2009–2015: an epidemiological and etiological study

Chen Qi, Xing Xuesen, Wu Yang, Liao Qiaohong, Liu Gongping, Jiang Xiaoping, Guan Xuhua
Institute of Infectious Disease Control and Prevention, Hubei Provincial Center for Disease Control and Prevention, Wuhan 430079, China (Chen Q, Xing XS, Wu Y, Liu GP, Jiang XQ, Guan XH); Division of Infectious Disease Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 102206, China (Liao QH)

Corresponding author: Guan Xuhua, Email: 552371433@qq.com

【Abstract】 Objective To clarify the age patterns and types of differences so as to provide reference on prevention and interventions of hand, foot and mouth disease (HFMD) cases, in Hubei province. **Methods** We collected the HFMD case information of Hubei province from the Chinese National Notifiable Infectious Disease Reporting System in 2009–2015 while the information on pathogens from the laboratory monitoring system of Center for Disease Control and Prevention at all levels in Hubei province. All the data were stratified by age, disease severity, laboratory confirmation status, and serotypes of enterovirus. **Results** There were 495 783 reported HFMD cases from 2009 to 2015, in Hubei province, of which 1 045 were severe with 99 fatal. The annual notification rate was 1 231.0/10⁶. HFMD cases were concentrated mainly in 0.5–5 year olds, with highest severity and mortality seen in 6–11 month-olds. The predominated pathogen in mild laboratory-confirmed cases each year, in order during 2009–2015 as: EV71, Cox A16, Cox A16, Cox A16, EV71, Cox A16 and other EV. HFMD showed semiannual peaks in April–June, November–December, and with more cases in the even years than in the odd years. **Conclusions** Children aged 0.5 to 5 years with 6 to 11 month-olds in particular, were the focused groups of attention in Hubei province. Our findings provided evidence for the improvement on monitoring program. Targeted intervention approaches should be strengthened to reduce the mortality and morbidity of HFMD in the province.

【Key words】 Hand, foot and mouth disease; Epidemiological characteristics; Pathogens spectrum

手足口病是由肠道病毒71型(EV71)、柯萨奇病毒A组16型(Cox A16)等多种肠道病毒血清型感染引起的常见儿童传染性疾病。1969年,美国加利福

尼亚州首次从婴儿粪便标本分离出EV71^[1]。手足口病在马来西亚、中国台湾、日本、新加坡、越南等亚太地区广泛流行^[2-6]。1998年,深圳市首次分离出

EV71。近15年来,我国婴幼儿人群中手足口病暴发和流行日趋严重,手足口病病例死亡事件多发^[7-8]。2008年5月我国将手足口病纳入法定报告传染病进行监测。湖北省一直是手足口病高发省份,为及时掌握手足口病流行病学和病原学特征,现对2009—2015年湖北省手足口病流行病学资料进行回顾性分析。

资料与方法

1. 数据来源:2009—2015年湖北省手足口病报告病例个案、人口学信息(性别、出生日期、现住址)、病原学结果(EV71、Cox A16、其他肠道病毒)、病例类型(临床诊断病例、确诊病例、重症、死亡)、发病时间等信息来自“传染病报告信息管理系统”。描述2009—2015年湖北省手足口病轻症病例、重症病例和死亡病例的病原学(EV71、Cox A16、其他肠道病毒)构成信息来自湖北省各级CDC实验室手足口病病原学监测数据。

2. 病例定义:临床诊断病例是发热伴手、足、口、臀部皮疹病例,部分病例可无发热。确诊病例是临床诊断病例中特异性RNA检测阳性、病毒分离阳性或急性期与恢复期血清病毒中和抗体升高4倍以上的证实为肠道病毒感染者。重症病例是出现神经系统受累表现,体征可见脑膜刺激征,腱反射减弱或消失。或者出现频繁抽搐、昏迷、脑疝;呼吸困难、紫绀、血性泡沫痰、肺部啰音等;休克等循环功能不全表现中任意1项者。

3. 病原学监测:2009年1月1日至6月30日由湖北省CDC负责每周采集5例轻症临床诊断病例和全部的重症、死亡病例的标本,采用real time RT-PCR法检测和病毒分离检测。于2009年7月1日至2015年12月31日由98个县市级CDC和4个市级CDC负责每月采集5例轻症临床诊断病例和全部的重症、死亡病例标本,每月将检出的阳性标本送省CDC复核和病毒分离。标本采集分咽拭子、肛拭子、粪便、疱疹液、脑脊液、血清等,死亡病例还可以采集脑干组织、肺组织等。常规采集的标本不包括暴发疫情病例标本。

4. 统计学分析:2009—2015年湖北省手足口病病例数据采用SPSS 13.0和R 3.2.2软件,对病例年龄、病例类型、临床诊断病例和实验室确诊及不同血清型分层来定量分析。采用Poisson分布法计算分年龄组的发病率(估算发病率95%CI)、重症率(估算重症率95%CI)、死亡率(估算死亡率95%CI)。定量描述手足口病轻症、重症和死亡病例的病原学

(EV71、Cox A16、其他肠道病毒)构成。定量描述临床诊断病例和不同病原的确诊病例在不同年龄组别发生重症和发生死亡的风险。采用Arc GIS 10.3软件制作2009—2015年湖北省各地的手足口病发病率地图。描述2009—2015年湖北省手足口病临床诊断病例和不同病原的确诊病例的月分布、发病趋势、峰值和病原循环。

结 果

1. 流行病学特征:2009—2015年湖北省共报告手足口病临床诊断病例495 783例,其中实验室确诊病例占11.2%(55 757/495 783)。报告发病率波动在579.3/100万~1 679.9/100万,年均1 231.0/100万,位居湖北省法定报告传染病第一位。其中重症1 045例,占总病例数0.2%(1 045/495 783);死亡99例,年均死亡率为0.3/100万,重症病死率为9.5%(99/1 045),病死率为0.2%(99/495 783)。2008年5月2日手足口病成为法定报告传染病以来,病例报告和监测还在不断完善改进中,2009—2015年湖北省手足口病报告趋于稳定,发病率总体呈现上升趋势,并且出现偶数年份较奇数年份高发的特点(表1)。

不同年龄段手足口病发病率有很大差异,手足口病高发的年龄段主要集中在6月龄~5岁,尤其是12~23月龄,但是<6月龄、>5岁和成年人的发病率很低。重症病例主要集中在6月龄~2岁的散居婴幼儿,其次是2~4岁。死亡病例主要是6~11月龄婴幼儿,其次是1~2岁(表1)。年均发病率男性1 503.2/100万,女性941.4/100万;男女性别比为1.6:1。

2. 病原学特征:轻症病例2009—2015年的优势病原依次是EV71、Cox A16、Cox A16、Cox A16、EV71、Cox A16和其他肠道病毒。EV71是重症和死亡病例的优势病原,且EV71在死亡病例中优势更明显(图1)。

临床诊断病例和确诊病例的易感人群主要为6月龄~5岁婴幼儿。重症和死亡病例发生风险的高发年龄段为6~11月龄。随着年龄增大,发生重症和死亡的风险变小。发生死亡、重症以及重症导致死亡的病原中EV71占绝对优势,其次是其他肠道病毒(图2)。

3. 发病地图:图3显示,报告发病率较高的城市是随州市、襄阳市和黄石市。2009—2015年湖北省手足口病每月都有病例报告,偶数年的发病峰值高于奇数年。每年两个季节性高峰明显,高峰出现于每年的4—6月,次高峰出现在11—12月(图4)。不同病原手足口病时间分布、季节性特征相似,但是Cox

表1 2009—2015年湖北省手足口病分年龄段的发病率(100万)、重症率(100万)和死亡率(100万)

年龄组	发病率						
	2009年	2010年	2011年	2012年	2013年	2014年	2015年
<6月龄	673.3 (593.5~760.9)	1 282.4 (1 182.8~1 399.4)	2 008.8 (1 858.5~2 167.9)	3 109.4 (2 907.9~3 321.2)	2 754.6 (2 566.4~2 952.9)	2 842.8 (2 654.8~3 040.5)	2 991.2 (2 798.6~3 193.7)
6~11月龄	4 844.1 (4 638.4~5 056.6)	9 736.1 (9 447.7~10 031.0)	12 378.0 (12 022.6~12 741.2)	23 130.8 (22 607.6~23 663.0)	19 250.2 (18 776.4~19 732.8)	20 357.3 (19 878.5~20 844.7)	20 682.0 (20 199.8~21 172.8)
12~23月龄	8 167.2 (7 966.5~8 371.8)	24 692.7 (24 348.1~25 040.9)	29 560.5 (29 148.6~29 976.8)	45 823.5 (45 303.3~46 348.2)	36 426.6 (35 966.5~36 891.2)	47 806.2 (47 288.2~48 328.6)	41 280.0 (40 799.1~41 765.1)
2~4岁	9 877.0 (9 745.8~10 009.4)	16 557.5 (16 388.4~16 727.9)	18 369.4 (18 174.9~18 565.4)	27 047.4 (26 806.6~27 289.9)	17 325.0 (17 132.5~17 518.9)	27 164.6 (26 927.1~27 403.7)	19 799.6 (19 597.1~20 003.7)
5~9岁	761.1 (731.2~791.9)	1 405.6 (1 364.9~1 447.2)	1 443.7 (1 398.7~1 489.9)	1 931.8 (1 881.0~1 983.7)	1 034.2 (1 000.0~1 069.3)	1 822.9 (1 778.1~1 868.7)	1 150.5 (1 114.9~1 186.9)
10~14岁	105.1 (107.2~135.2)	276.1 (255.6~297.8)	229.4 (209.1~251.1)	280.6 (258.8~303.7)	222.9 (202.1~245.3)	308.2 (283.4~334.5)	225.7 (204.6~248.4)
≥15岁	1.7 (1.4~2.1)	4.0 (3.4~4.6)	3.3 (2.8~3.9)	3.8 (3.3~4.4)	4.4 (3.8~5.0)	6.1 (5.4~6.8)	5.3 (4.7~6.0)
合计	579.3 (573.1~585.6)	1 161.4 (1 152.6~1 170.2)	1 109.6 (1 101.0~1 118.3)	1 605.7 (1 595.4~1 616.1)	1 143.1 (1 134.4~1 151.8)	1 679.9 (1 669.4~1 690.5)	1 327.5 (1 318.2~1 336.9)
年龄组	重症率						
	2009年	2010年	2011年	2012年	2013年	2014年	2015年
<6月龄	0.0(0.0~0.0)	10.2(2.8~26.1)	18.2(6.7~39.7)	17.6(5.7~41.0)	6.9(0.8~25.0)	10.0(2.1~29.3)	10.0(2.1~29.3)
6~11月龄	2.3(0.0~12.9)	67.7(45.7~96.6)	97.0(68.0~134.3)	152.7(112.9~201.8)	83.0(54.7~120.7)	124.6(89.8~168.4)	148.0(109.9~195.2)
12~23月龄	3.9(0.8~11.4)	60.5(44.6~80.2)	109.8(86.1~138.1)	109.8(85.7~138.4)	39.6(25.9~58.0)	135.2(109.0~165.8)	118.8(94.3~147.7)
2~4岁	4.1(1.9~7.8)	22.1(16.4~29.3)	35.6(27.5~45.2)	40.4(31.6~50.8)	22.9(16.5~31.1)	52.9(34.0~53.5)	29.8(22.5~38.8)
5~9岁	0.0(0.0~0.0)	1.2(0.3~3.2)	1.1(0.2~3.3)	1.4(0.4~3.6)	0.6(0.1~2.2)	1.5(0.5~3.4)	0.6(0.1~2.1)
10~14岁	0.0(0.0~0.0)	0.4(0.0~2.3)	0.0(0.0~0.0)	0.0(0.0~0.0)	0.0(0.0~0.0)	0.0(0.0~0.0)	0.0(0.0~0.0)
≥15岁	0.0(0.0~0.0)	0.0(0.0~0.1)	0.0(0.0~0.0)	0.0(0.0~0.0)	0.0(0.0~0.0)	0.0(0.0~0.0)	0.0(0.0~0.0)
合计	0.2(0.1~0.4)	2.4(2.0~2.8)	3.2(2.8~3.7)	3.5(3.0~4.0)	1.7(1.4~2.1)	3.8(3.3~4.3)	3.3(2.8~3.8)
年龄组	死亡率						
	2009年	2010年	2011年	2012年	2013年	2014年	2015年
<6月龄	0.0(0.0~0.0)	5.1(0.6~18.4)	3.0(0.0~16.9)	0.0(0.0~0.0)	0.0(0.0~0.0)	3.3(0.1~18.6)	0.0(0.0~0.0)
6~11月龄	0.0(0.0~0.0)	22.6(10.8~41.5)	21.6(9.3~42.5)	24.9(10.8~49.1)	3.1(0.1~17.1)	11.9(3.2~30.4)	8.9(1.8~26.0)
12~23月龄	0.0(0.0~0.0)	7.6(2.8~16.5)	10.5(4.2~21.7)	10.8(4.4~22.3)	4.6(1.0~13.4)	10.3(4.1~21.2)	2.9(0.4~10.6)
2~4岁	0.5(0.0~2.5)	3.2(1.3~6.5)	3.8(1.5~7.8)	4.5(1.9~8.8)	1.1(0.1~4.0)	0.5(0.1~3.0)	0.5(0.0~3.0)
5~9岁	0.0(0.0~0.0)	0.0(0.1~1.7)	0.0(0.0~0.0)	0.0(0.0~0.0)	0.0(0.0~0.0)	0.3(0.0~1.6)	0.0(0.0~0.0)
10~14岁	0.0(0.0~0.0)	0.0(0.0~0.0)	0.0(0.0~0.0)	0.0(0.0~0.0)	0.0(0.0~0.0)	0.0(0.0~0.0)	0.0(0.0~0.0)
≥15岁	0.0(0.0~0.0)	0.0(0.0~0.0)	0.0(0.0~0.0)	0.0(0.0~0.0)	0.0(0.0~0.0)	0.0(0.0~0.0)	0.0(0.0~0.0)
合计	0.0(0.0~0.1)	0.5(0.3~0.7)	0.4(0.3~0.6)	0.4(0.3~0.6)	0.1(0.0~0.2)	0.2(0.1~0.4)	0.1(0.0~0.2)

注: 括号外数据为率, 括号内数据为率的95%CI

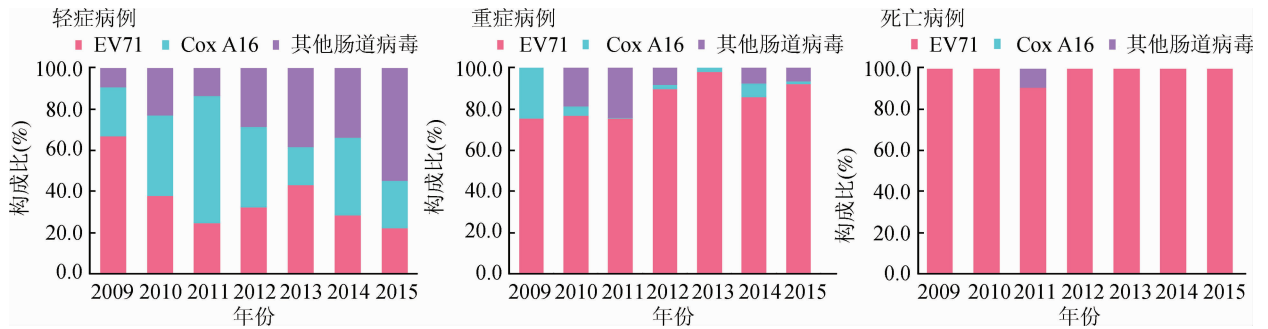
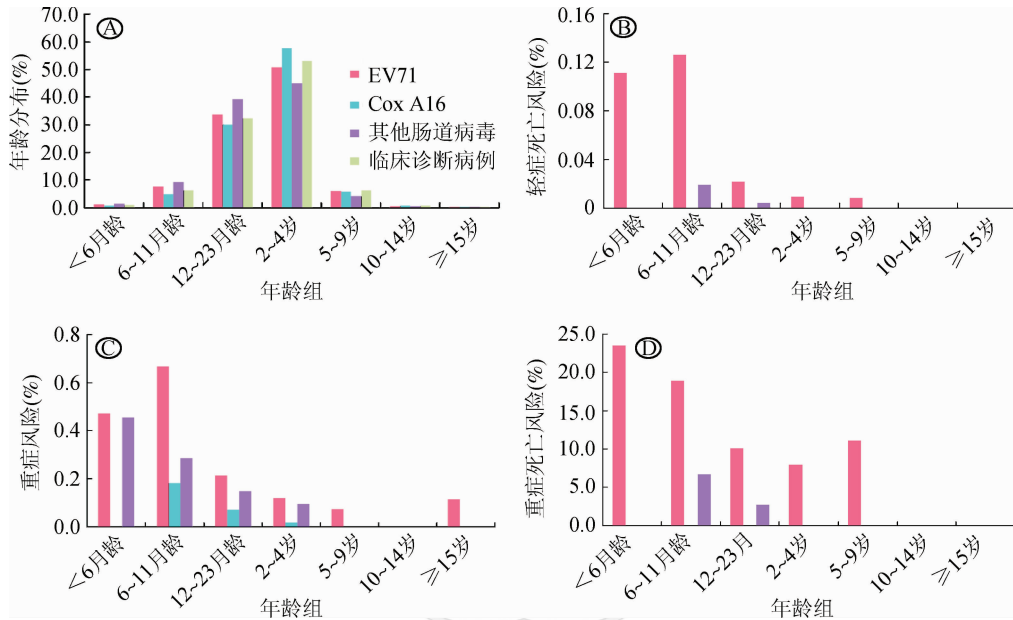


图1 2009—2015年湖北省各级疾控机构病原监测的手足口病轻症、重症和死亡病例病原学构成



注:A:不同年龄段的临床诊断病例及实验室确诊病例的不同病原构成比; B:不同年龄段的轻症病例发生死亡的风险; C:不同年龄段的轻症病例发生重症的风险; D:不同年龄段的重症病例发生死亡的风险

图2 2009—2015年湖北省各级疾控机构常规病原学监测数据手足口病不同年龄段的临床诊断病例及实验室确诊病例的不同病原构成比

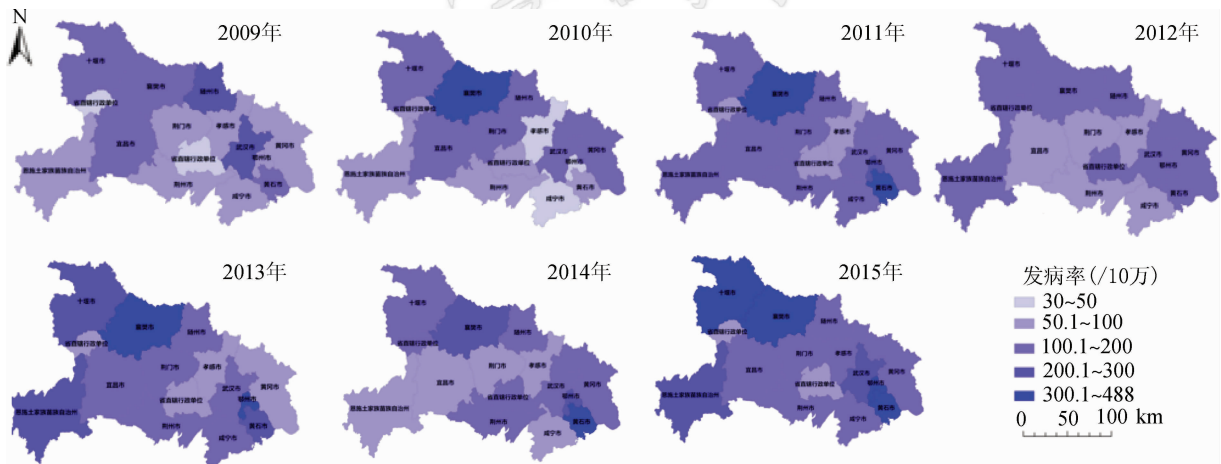


图3 2009—2015年湖北省各地市传染病报告信息管理系统报告的手足口病发病率

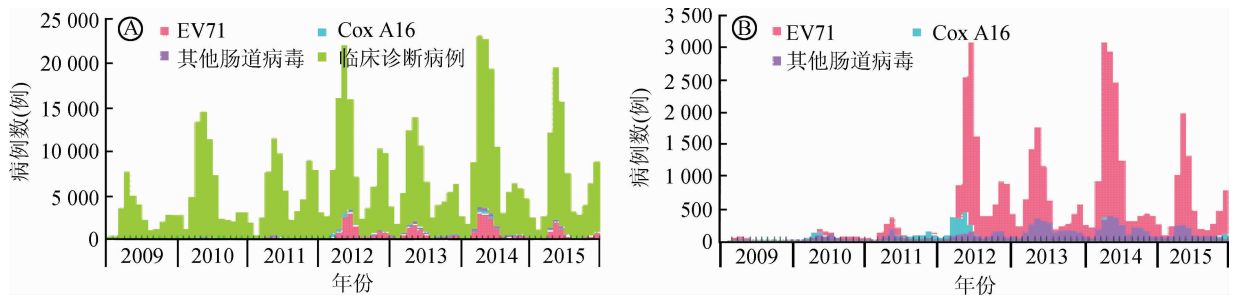
A16发病高峰最先出现,其次是EV71,其他肠道病毒的发病高峰在最后(图5)。

讨论

本研究是对2009—2015年湖北省手足口病近

50万病例进行流行病学特点和病原学特点的描述分析。7年来湖北省手足口病报告总体呈现上升趋势,年均发病率为0.12%,年均死亡14人,且98.0%为<5岁婴幼儿,88.8%为<3岁婴幼儿。

手足口病的易感人群是0.5~5岁婴幼儿,尤其



注:A:EV71、Cox A16、其他肠道病毒和临床诊断病例数的时间分布; B:EV71、Cox A16 和其他肠道病毒病例数的时间分布
图4 2009—2015年湖北省传染病报告信息管理系统报告手足口病临床诊断病例和实验室确诊病例不同血清型流行曲线

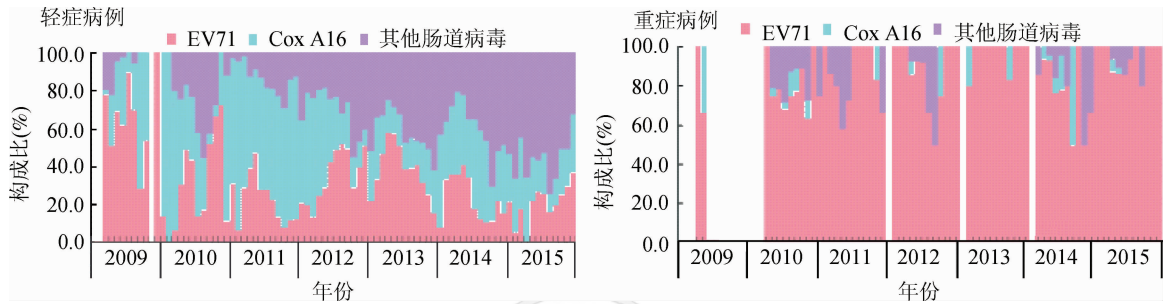


图5 2009—2015年湖北省监测数据手足口病轻症和重症的不同血清型构成比

是12~23月龄,死亡病例主要是6~11月龄,<6月龄婴儿发病率低可能与母传抗体的保护作用有关^[9-10],但是<6月龄婴儿发生重症和死亡的风险仅次于6~11月龄婴儿。易感人群中发生重症和死亡的风险与年龄成反比,年龄越小,发生重症和死亡的风险越大。>5岁儿童尤其是>15岁的人群手足口病发病率非常低,可能与年幼时发生过自然免疫反应产生了保护性抗体有关,这对通过手足口病疫苗的接种来预防疾病具有重要意义。

手足口病的防控重点地区为随州市、襄阳市和黄石市等高发地。手足口病疫情在偶数年的发病峰值高于奇数年,每年两个季节性高峰,高峰在4—6月,次高峰在11—12月,与以往的研究结果相似。不同病原的时间分布特征相似,但是Cox A16发病高峰时间较EV71和其他肠道病毒提前,与Xing等^[11]的研究相同。有研究显示手足口病发病高峰数量呈现双峰与易感人群的免疫屏障形成周期有关,与生育率成正比,新加坡等国家人口生育率接近3,手足口病每年3个高峰^[12]。日本等人口生育率低的国家,手足口病高峰每年一次^[5]。我国内地20多年的独生子女政策,目前总和生育率只有1.4,与我国香港地区人口生育率相当,均为一年两次的发病高峰^[13]。2016年中国全面放开二胎生育政策,手足口病的发病双峰模式变化有待进一步观察。

利益冲突 无

参 考 文 献

[1] Alexander JP Jr, Baden L, Pallansch MA, et al. Enterovirus 71

infections and neurologic disease—United States, 1977–1991 [J]. *J Infect Dis*, 1994, 169 (4) : 905–908. DOI: 10.1093/infdis/169.4.905.

[2] Guan DW, van der Sanden S, Zeng HR, et al. Population dynamics and genetic diversity of C4 strains of human enterovirus 71 in Mainland China, 1998–2010 [J]. *PLoS One*, 2012, 7 (9) : e44386. DOI:10.1371/journal.pone.0044386.

[3] Chan LG, Parashar UD, Lye MS, et al. Deaths of children during an outbreak of hand, foot, and mouth disease in Sarawak, Malaysia: clinical and pathological characteristics of the disease [J]. *Clin Infect Dis*, 2000, 31(3):678–683. DOI:10.1086/314032.

[4] Ho M, Chen ER, Hsu KH, et al. An epidemic of enterovirus 71 infection in Taiwan [J]. *N Engl J Med*, 1999, 341 (13) : 929–935. DOI: 10.1056/NEJM199909233411301.

[5] National Institute of Infectious Diseases (NIID). Hand, foot and mouth disease in Japan, 2002–2011 [R]. *Infectious Agents Surveillance Report (IASR)*, 2012.

[6] 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): 78–85. DOI: 10.3201/eid1301.020112.

[7] Zhang Y, Tan XJ, Wang HY, et al. An outbreak of hand, foot, and mouth disease associated with subgenotype C4 of human enterovirus 71 in Shandong, China [J]. *J Clin Virol*, 2009, 44(4) : 262–267. DOI: 10.1016/j.jcv.2009.02.000.

[8] Zhang Y, Zhu Z, Yang WZ, et al. An emerging recombinant human enterovirus 71 responsible for the 2008 outbreak of hand foot and mouth disease in Fuyang city of China [J]. *Virol J*, 2010, 7(1):94. DOI: 10.1186/1743-422X-7-94.

[9] Wang SM, Ho TS, Lin HC, et al. Reemerging of enterovirus 71 in Taiwan: the age impact on disease severity [J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2012, 31 (6) : 1219–1224. DOI: 10.1007/s10096-011-1432-6.

[10] Zhu FC, Liang ZL, Meng FY, et al. Retrospective study of the incidence of HFMD and seroepidemiology of antibodies against EV71 and Cox A16 in prenatal women and their infants [J]. *PLoS One*, 2012, 7 (5) : e37206. DOI: 10.1371/journal.pone.0037206.

[11] Xing WJ, Liao QH, Viboud C, et al. Hand, foot, and mouth disease in China, 2008–12: an epidemiological study [J]. *Lancet Infect Dis*, 2014, 14 (4) : 308–318. DOI: 10.1016/S1473-3099(13)70342-6.

[12] Ang LW, Koh BK, Chan KP, et al. Epidemiology and control of hand, foot and mouth disease in Singapore, 2001–2007 [J]. *Ann Acad Med Singapore*, 2009, 38(2) : 106–112.

[13] 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. DOI: 10.1016/j.ijid.2010.02.2265.

(收稿日期:2016-12-25)
 (本文编辑:斗智)