

· 现场调查 ·

# 天津市2009—2010年健康人群肠道病毒71型中和抗体血清流行病学调查

李佳萌 张颖 高璐 刘辉 李力 吕莉琨 杨东靖

**【摘要】** 目的 调查天津市健康人群肠道病毒71型(EV71)隐性感染状况。方法 采集1611名天津市健康人静脉血标本进行EV71中和抗体测定,对检测结果进行分析。结果 以抗体滴度1:4作为临界值,调查对象EV71中和抗体阳性率为66.79%(1076/1611),0~5岁年龄组的抗体阳性率最低为32.71%,16~25岁年龄组的抗体阳性率最高为76.67%,不同年龄组的抗体阳性率差异有统计学意义。市内六区EV71的抗体阳性率最低为59.05%,远郊五县的抗体阳性率最高为72.35%;不同区域间的抗体阳性率差异有统计学意义。EV71抗体滴度≥1:256的人数占5.71%。经logistic回归分析,年龄、流动人口数量和区域都是影响EV71抗体阳性率的因素。结论 年龄的增长增加了EV71隐性感染的机会,但抗体水平不可能持久保持;流动人口较多、卫生条件差的地区应作为手足口病防控的重点。

**【关键词】** 肠道病毒71型;中和抗体;健康人群;血清流行病学

**Seroepidemiology investigation of neutralizing antibody against enterovirus 71 among healthy people in Tianjin** Li Jia-meng, ZHANG Ying, GAO Lu, LIU Hui, LI Li, LV Li-kun, YANG Dong-jing. Tianjin Center for Disease Control and Prevention, Tianjin 300011, China  
Corresponding author: Li Jia-meng, Email: jiamengli2005@yahoo.com.cn

**【Abstract】 Objective** To investigate the latent infection caused by enterovirus 71 (EV71) among healthy people in Tianjin and to provide evidence on prevention and control hand-food and mouth diseases (HFMD). **Methods** 1611 sera specimens were collected from healthy people in Tianjin while EV71 antibody was detected by neutralization test, and then the results were analyzed statistically. **Results** For determining positivity, the cut-point was set at 1:4. The positive rate was 66.79% (1076/1611) for EV71 neutralizing antibody. The lowest positive rate was 32.71% in the 0-5 age group while the highest rate was 76.67% in the 16-25 age group. Significant difference was seen in the positive rates among different age groups. The lowest positive rate (59.05%) was seen in the city areas while the highest rate (72.35%) was seen in the surrounding counties. 5.71% of the people being tested showed their neutralizing antibody as ≥1:256. The difference was statistically significant on positive rates among different areas. We constructed logistic regression models with the EV71 neutralizing antibody positive rate as the dependent variable and age, sex, floating population, area etc. as independent variables. There appeared statistical significances in all the independent variables. **Conclusion** Age seemed a risk factor for recessive infection of EV71, and the neutralizing antibody against EV71 might not be kept permanently. In order to prevent and control the HFMD, more attention should be paid to the areas where more floating population were resided.

**【Key words】** Enterovirus71; Neutralizing antibody; Healthy people; Seroepidemiology

肠道病毒71型(EV71)是引起手足口病的重要病原之一。世界各地曾发生多起手足口病的暴发并导致了很多人死亡病例<sup>[1-4]</sup>。我国安徽省阜阳、池州、铜陵等市在儿童中发生EV71感染流行<sup>[5,6]</sup>。EV71感染后,只有少数表现为显性感染,大多为隐性感染,为疾病的预防和控制带来困难<sup>[7]</sup>。为了解

天津市人群EV71隐性感染情况,本研究于2009和2010年对天津市健康人群进行了EV71血清流行病学调查。

### 对象与方法

1. 研究对象:2009年1月1日至2010年11月30日,在天津市18个区县开展调查,每年进行一次;分别采集各辖区内50岁以下(以50岁为界考虑到此年龄段社会活动比较多)未患过手足口病的在天津

市居住 6 个月以上的健康人群 5 ml 静脉血标本, 每年每区采集的标本数不少于 40 份。按照天津市的地理分布情况把研究对象划分为四个区域, 包括市内六区(和平、河东、河西、河北、南开和红桥区)、环城四区(东丽、西青、津南和北辰区)、滨海新区(原塘沽、汉沽和大港区)及远郊区县(宝坻区、武清区、宁河县、静海县和蓟县)。

2. 抽样方法: 对天津市 18 个区县的街乡名称录入 SPSS 11.5 软件, 而后利用 SPSS 11.5 软件中的 Random Number Seed 过程设定随机种子, 再利用 UNIFORM(Max) 函数生成随机数, 再分别对 18 个区县的街乡名称按照随机数从小到大排序, 从随机数字小的街乡选择, 每个区县选择 10 个街乡。按照同样的方法在被选中的街乡内随机选择村/居委会, 在选择村/居委会开展宣传, 并采用知情同意的告知方式, 18 岁以下未成年人的知情同意书由监护人代签。当面询问调查对象确认未患过手足口病后对其姓名输入计算机, 然后采用随机抽样方法抽取研究对象。2 年共采集 1611 名健康居民的静脉血标本, 其中有 1 名 4 日龄健康儿童其母亲为天津市本地居民, 也纳入了研究对象。

3. 检测方法: 按卫生部《手足口病预防控制指南(2009 年版)》中的“病毒中和抗体测定的操作步骤”进行检测。使用 96 微孔板中和试验检测血清中 EV71 中和抗体, 测定的最低中和抗体滴度为 1:4, 以中和抗体滴度 < 1:4 判定为阴性, ≥ 1:4 判定为阳性。

4. 统计学分析: 将来自健康人群的基础资料及血清抗体的检测结果录入 Excel 文件中, 用 SPSS 11.5 软件对数据进行分析。计数资料采用  $\chi^2$  检验, 回归分析采用 Binary logistic 回归进行统计检验。

## 结 果

1. 一般情况: 本研究选择的 1611 名研究对象中男性 683 人, 女性 928 人, 男女性别比为 1:1.36; 平均年龄(22.76 ± 13.10) 岁(4 日龄 ~ 49 岁); 其中 ≤ 5 岁年龄组 214 人, 6 ~ 15 岁年龄组 325 人, 16 ~ 25 岁年龄组 360 人, 26 ~ 35 岁年龄组 371 人, 36 ~ 50 岁年龄组 341 人。

对天津市不同区域不同年龄组人群 EV71 中和抗体检测显示, 1611 人中有 1076 人中和抗体滴度呈阳性, 占研究人群的 66.79%。其中 16 ~ 25 岁年龄组的抗体阳性率最高为 76.67%, 0 ~ 5 岁年龄组的抗体阳性率最低为 32.71%, 经  $\chi^2$  检验, 不同年龄组间的抗

体阳性率除远郊区县外, 差异均有统计学意义。天津市不同区域人群的 EV71 中和抗体阳性率除 0 ~ 5 岁和 6 ~ 15 岁年龄组外, 其余年龄组差异均无统计学意义(表 1)。

表 1 天津市不同区域不同年龄组人群 EV71 中和抗体阳性率(%) 分布

年龄组(岁)	市内六区	环城四区	滨海新区	远郊区县	合计	P 值
0 ~	17.20	43.90	21.21	61.70	32.71	0.000*
6 ~	56.57	64.94	38.18	75.53	60.92	0.000*
16 ~	73.33	75.64	84.00	75.49	76.67	0.387
26 ~	71.72	75.58	83.78	73.21	75.47	0.281
36 ~ 50	74.44	76.83	75.00	70.10	73.90	0.765
合计	59.05	70.05	66.99	72.35	66.79	0.000*
P 值	0.000*	0.001*	0.000*	0.416	0.000*	

注: \* 有统计学意义

2. EV71 中和抗体构成: 1611 名研究对象的 EV71 中和抗体滴度以 ≤ 1:64 居多, 占研究人群的 94.29%, 且天津市各个区域人群的 EV71 中和抗体滴度均以 ≤ 1:64 为主, EV71 中和抗体滴度 ≤ 1:64 和 > 1:64 之间的构成比例在各区域人群中差异无统计学意义( $\chi^2 = 2.237, P = 0.525$ )。见表 2。

表 2 天津市不同区域人群 EV71 中和抗体滴度构成

抗体滴度(1:)	市内六区	环城四区	滨海新区	远郊区县	合计
<4	199(40.95)	109(29.95)	102(33.01)	125(27.65)	535(33.21)
4	86(17.70)	88(24.18)	81(26.21)	124(27.43)	379(23.53)
16	111(22.84)	86(23.63)	69(22.33)	109(24.12)	375(23.28)
64	67(13.79)	56(15.38)	37(11.97)	70(15.49)	230(14.28)
256	19(3.91)	20(5.49)	17(5.50)	20(4.42)	76(4.72)
1024	4(0.82)	5(1.37)	3(0.97)	4(0.88)	16(0.99)
合计	486(100.00)	364(100.00)	309(100.00)	452(100.00)	1611(100.00)

注: 括号外数据为人数, 括号内数据为构成比(%)

3. 影响健康人群 EV71 中和抗体水平的因素: 把 EV71 中和抗体滴度 ≥ 1:4 赋值为 1、< 1:4 赋值为 0; 年龄为连续性变量; 流动人口少的地区赋值为 1, 流动人口多的地区赋值为 0; 市内六区赋值为 0, 环城四区赋值为 1, 滨海新区赋值为 2, 远郊五县赋值为 3。以健康人群 EV71 中和抗体阳性率作为应变量, 以该人群的年龄、流动人口多少和所在区域作为自变量进行回归分析, 结果显示, 年龄是危险因素, 总体上随着年龄的增长 EV71 隐性感染率增高; 流动人口较少的地区居民患 EV71 隐性感染危险是流动人口多的地区居民的 0.687 倍。与市区相比居住在环城四区和远郊县区的居民获得隐性感染的机会更大(表 3)。

表 3 EV71 中和抗体阳性率 logistic 回归分析

变量	$\beta$	$t$ 值	$P$ 值	OR 值(95%CI)
常数项	-0.319	5.771	0.016 <sup>c</sup>	0.727
年龄	0.037	74.320	0.000 <sup>c</sup>	1.038(1.029 ~ 1.047)
流动人口 <sup>a</sup>	-0.376	7.430	0.006 <sup>c</sup>	0.687(0.524 ~ 0.900)
区域 <sup>b</sup>	-	18.993	0.000 <sup>c</sup>	-
环城四区	0.346	5.064	0.024 <sup>c</sup>	1.414(1.046 ~ 1.912)
滨海新区	0.288	3.328	0.068	1.334(0.979 ~ 1.818)
远郊区县	0.640	18.328	0.000 <sup>c</sup>	1.896(1.415 ~ 2.541)

注：<sup>a</sup>以流动人口多的地区为对照进行分析；<sup>b</sup>以市内 6 区为对照进行分析；<sup>c</sup>有统计学意义

## 讨 论

EV71 引起的手足口病多发生于 6 岁以下的儿童,其传播途径多样,可经胃肠道(粪-口途径)传播,也可经呼吸道(飞沫、咳嗽、打喷嚏等)传播,亦可因接触患者口鼻分泌物、皮肤或黏膜疱疹液及被污染的手及物品等造成传播,手足口病的患者和隐性感染者均为传染源。有研究表明,50%~80%的 EV71 感染者为隐性感染<sup>[8]</sup>。而国内虽有两次对 12 岁以下儿童 EV71 中和抗体血清流行病学调查外<sup>[9,10]</sup>;未见对未患过手足口病的全人群进行研究。根据卫生部《手足口病预防控制指南(2009 年版)》的标准中判定(中和抗体滴度 $\geq 1:256$ ),本次研究有 5.71% 的人曾经感染过 EV71,但未出现疱疹等相关症状。这在一定程度上解释了流行病学调查资料中患者未有接触史的困惑。

本研究显示,随着年龄的增长,EV71 抗体阳性率升高;与郭学斌等<sup>[8]</sup>研究结果基本一致。研究也发现,不同年龄组人群的 EV71 中和抗体阳性率不同,其中 $\leq 5$ 岁儿童的中和抗体阳性率最低,这与 EV71 手足口病好发于 5 岁以下儿童密切相关。新加坡对 0~12 岁的 856 名儿童进行血清流行病学调查显示, $\geq 5$ 岁时抗体达到 50% 左右<sup>[11]</sup>。本次调查结果也显示, $>5$ 岁的人群抗体水平 $>50%$ ,但值得注意的是,此次研究发现 16~25 岁年龄组的抗体阳性率最高,且随后缓慢降低;提示可能存在 EV71 感染后免疫力不能维持较长时间,当抗体水平下降到一定程度后部分人群再次出现隐性感染的现象。这一推论需进一步研究探讨。

对影响 EV71 中和抗体阳性率的影响因素进行分析,由于天津市流动人口手足口病的发病率较高,而居住在流动人口较少的地区居民接触的流动人口少,所以隐性感染率低。与市区相比环城四区和远郊五县居民的卫生条件和卫生意识较差,使得当地居民的隐性感染情况严重。

隐性感染、感染后的免疫力不持久等情况都造成了手足口病防控任务的艰巨,且由于目前没有疫苗可以预防,因此给防控工作增加了难度。在实际工作中应当有所重点的关注那些流动人口多、卫生条件差的地区根据实际情况选择适宜的防控措施,避免造成疫情暴发。

本次研究的局限性:由于本研究是以采集居民的血液标本为基础,所以参加研究的对象有志愿者偏倚;且研究对象中女性数量高于男性,不符合天津市常住人口的性别比例,造成选择偏倚。

## 参 考 文 献

- [1] Chang LY, King CC, Hsu KH, et al. Risk factors of enterovirus 71 infection and associated hand, foot and mouth disease/herpangina in children during an epidemic in Taiwan. *Pediatrics*, 2002, 109(6): 1-6.
- [2] Liu CC, Tseng HW, Wang SM, et al. An outbreak of enterovirus 71 infection in Taiwan, 1998: epidemiologic and clinical manifestations. *J Clin Virol*, 2000, 17(1): 23-30.
- [3] Fujimoto T, Chikahira M, Yoshida S, et al. Outbreak of central nervous system disease associated with hand, foot, and mouth disease in Japan during the Summer of 2000: detection and molecular epidemiology of enterovirus 71. *Microbiol Immunol*, 2002, 46(9): 621-627.
- [4] Chong CY, Chan KP, Shah VA, et al. Hand, Foot and Mouth disease in Singapore: a comparison of fatal and non-fatal cases. *Acta Paediatr*, 2003, 92(10): 1163-1169.
- [5] Yang SJ. Infection by EV71. *New Med*, 2008, 39(6): 354-355, 366. (in Chinese)  
杨绍基. 肠道病毒 71 型感染. *新医学*, 2008, 39(6): 354-355, 366.
- [6] The People's Republic of China Ministry of Health. Manual of preventing and controlling Hand-foot-mouth disease (2008 edition). [2008-05-02]. <http://202.96.155.169/ublicfiles/business/htmlfiles/mohjbyfkzj/s3577/200805/34775.htm>. (in Chinese)  
中华人民共和国卫生部. 手足口病预防控制指南(2008 年版) [EB/OL]. [2008-05-02]. <http://202.96.155.169/ublicfiles/business/htmlfiles/mohjbyfkzj/s3577/200805/34775.htm>.
- [7] Gomes Mde L, de Castro CM, Oli Veira MJ, et al. Neutralizing antibodies to enterovirus 71 in Belem, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 2002, 97(1): 47-49.
- [8] Guo XB, Zhu SL, Wang DY, et al. Seroepidemiology Investigation of HEV\_ (71) in healthy children of 1-6 years old in three counties of China in 2005. *Chin J Vaccin Immunol*, 2009, 15(2): 141-144. (in Chinese)  
郭学斌, 祝双利, 王东艳, 等. 2005 年中国 3 个县 1~6 岁儿童人肠道病毒 71 型血清流行病学调查. *中国疫苗和免疫*, 2009, 15(2): 141-144.
- [9] Huang XY, Liu GH, Chen HM, et al. Seroepidemiological study of enterovirus 71 in Henan province. *J Pathogen Biol*, 2010, 5(8): 617-618, 639. (in Chinese)  
黄学勇, 刘国华, 陈豪敏, 等. 河南省肠道病毒 71 型(EV71)血清流行病学调查. *中国病原生物学杂志*, 2010, 5(8): 617-618, 639.
- [10] Tan XJ, Xu WB. Molecular epidemiological research on enterovirus 71. *Chin J Vaccin Immunol*, 2008, 14(4): 361-367. (in Chinese)  
檀晓娟, 许文波. 肠道病毒 71 型的分子流行病学现状. *中国疫苗和免疫*, 2008, 14(4): 361-367.
- [11] Ooi EE, Phoon MC, Ishak B, et al. Seroepidemiology of human enterovirus 71 Singapore. *Emerg Infect Dis*, 2002, 8(9): 995-997.

(收稿日期: 2011-02-16)

(本文编辑: 尹廉)