

北京市 2006—2008 年急性弛缓性麻痹与手足口病关联分析

罗明 龚成 张铁钢 张朱佳子

【摘要】 目的 探讨北京市手足口病流行对急性弛缓性麻痹(AFP)发病的影响及其流行病学联系。方法 分析 2006—2008 年北京市 AFP 发病情况。对 AFP 病例利用 RD、L20B 细胞分离及鉴定病毒,并对非脊髓灰质炎肠道病毒(NPEV)阳性标本进行肠道病毒 71 型(EV71)和柯萨奇病毒 A16 型(Cox A16)检测。通过国家法定传染病报告系统收集 2008 年北京市手足口病发病数据,并对北京市 2008 年 AFP 发病情况与手足口病流行特点进行比较和分析。结果 2006—2008 年北京市 AFP 报告病例数从 108 例增加到 177 例,NPEV 分离率从 11.11% 上升到 20.34%,EV71 和 Cox A16 两种病毒总检出率从 0.93% 上升到 10.17%。结论 EV71 和 Cox A16 可能是 AFP 发病增加的重要原因。这部分病例并不表现出疹等手足口病的典型症状,而是以 AFP 为惟一表现,尤其是在手足口病流行期,这部分病例所占比例更高。

【关键词】 手足口病;急性弛缓性麻痹;肠道病毒 71 型

Study on the prevalence of acute flaccid paralysis and hand foot mouth disease in Beijing 2006—2008 LUO Ming, GONG Cheng, ZHANG Tie-gang, ZHANG Zhu-jia-zi. Beijing Center for Disease Control and Prevention, Beijing 100013, China

Corresponding author: GONG Cheng, Email: gongcheng1109@gmail.com

【Abstract】 **Objective** To study the prevalence of acute flaccid paralysis (AFP) and hand foot mouth disease (HFMD) in Beijing, from 2006—2008. **Methods** Data on AFP and HFMD was analyzed epidemiologically, during 2006—2008 in Beijing. All the specimens from AFP cases were isolated and identified by RD and L20B cell and all of non-polio enterovirus (NPEV) cases were assayed by HFMD real-time PCR kit. The relationship between AFP and HFMD was analyzed. **Results** During 2006—2008, the number of AFP case in Beijing increased from 108 to 177 while the NPEV isolation rate increased from 11.11% to 20.34% and the positive rate of enterovirus 71 (EV71) and/or coxsackie virus A16 (Cox A16) increased from 0.93% to 10.17%. **Conclusion** The prevalence of HFMD caused by EV71 and/or Cox A16 might have contributed to the increase of AFP cases in Beijing.

【Key words】 Hand foot mouth disease; Acute flaccid paralysis; Enterovirus 71

急性弛缓性麻痹(AFP)病例监测,目的是及时发现本土或输入性脊髓灰质炎(脊灰)病例^[1]。北京市按照《全国急性弛缓性麻痹病例监测方案》开展 AFP 监测工作,2006—2008 年北京市 AFP 病例逐年增多,同期手足口病例也逐年增加。2008 年北京市发生手足口病较大规模流行,为观察该病流行是否对 AFP 发病有影响,进行了本项研究。

资料与方法

1. 资料来源:2006—2008 年北京市 AFP 病例所有资料均来自 AFP 病例监测系统。由各区(县)疾

病预防控制中心(CDC)对 AFP 病例进行个案调查,同时采集病例粪便标本,冷藏送至北京市 CDC 脊灰实验室检测。2007—2008 年北京市手足口发病数据和 2008 年全国手足口发病数据来源于全国法定传染病网络直报系统。

2. 检测方法:用于病毒分离及鉴定的 RD、L20B 细胞系及脊灰 I、II、III 型标准血清均来自 WHO。病毒分离与鉴定按照 WHO《脊髓灰质炎实验室手册》(2004 年第四版)操作,脊灰病毒阳性分离株带冰送往中国 CDC 国家脊灰实验室,通过序列分析进行型内鉴定。对于 2006—2008 年分离出的非脊灰肠道病毒(NPEV),提取病毒 RNA,检测肠道病毒 71 型(EV71)和柯萨奇病毒 A16 型(Cox A16)。病毒 RNA 提取试剂盒为 QIAGEN Viral RNA Mini Kit(德

国 QIAGEN 公司), 实时荧光 PCR 核酸测试剂盒 (包括 EV 通用型、EV71、Cox A16) 购自达安基因股份有限公司。核酸提取与检测参照相应试剂盒说明书操作。实时荧光 PCR 仪为美国应用生物公司 ABI Prism 7500 Fast Real Time PCR System。

3. 统计学分析: 采用 SPSS 13.0 软件。因 AFP 发病符合 Poisson 分布, 采用正态近似法对不同年份 AFP 病例数进行比较; 对不同年份 AFP 标本中 EV71 检出率和 EV71 阳性或阴性 AFP 病例的年龄构成比较, 均采用 Pearson χ^2 检验; 对 EV71 阳性或阴性 AFP 病例平均年龄的比较采用 *t* 检验。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

1. 发病概况: 2007 年北京市 AFP 病例数比 2006 年增加 16.7% (18 例), 2008 年比 2007 年增加 40.5% (51 例)。2007 年北京市本地 AFP 病例数与 2006 年基本持平, 2008 年比 2007 年增加 125% (25 例), 差异有统计学意义 (Poisson 分布正态近似检验, $u = 3.10$, $P < 0.01$)。2007 年北京市发生小范围的手足口病流行, 同年该病列为丙类法定传染病报告。2008 年包括北京市在内的多个省份发生较大规模手足口病流行, 卫生部并将该病正式纳入丙类法定传染病管理^[2]。2008 年北京市手足口病例数相对于 2007 年有大幅上升, 增幅为 67.43% (表 1); 其中男性 11 235 例, 女性 7 202 例, 男女性别比为 1.56 : 1; 患者以 0~5 岁儿童发病最多, 占发病数的 81.1%。2008 年全国手足口病例数为 488 955 例, 北京市病例数占全国的 3.77%。

表 1 2006—2008 年北京市 AFP 和手足口病报告发病情况

年份	AFP		手足口病 例数
	总例数	本地病例	
2006	108	19(1.20)	-
2007	126	20(1.26)	11 012
2008	177	45(2.91)	18 437
合计	411	84	-

注: 括号外数据为例数, 括号内数据为发病率(/10 万); 本地 AFP 病例是指发病时在北京市居住时间 3 个月以上, AFP 发病率指本地 AFP 病例的报告发病率

2. 发病时间分布: 2006 年北京市本地 AFP 病例数未表现出明显的季节性, 2007 年在 11 月出现一个小高峰, 2008 年在 7 月出现一个明显的发病高峰, 2008 年 5—10 月本地 AFP 病例数明显高于 2006 年和 2007 年同期本地病例数, 是该年本地 AFP 病例数大幅上升的主要时期 (图 1)。手足口病流行具有明

显的季节性。北京市 2007 年该病高发期为 5—10 月, 发病例数占全年例数的 88.85%, 发病高峰出现在 7 月; 2008 年高发期为 4—9 月, 发病例数占全年发病数的 89.18%, 发病高峰出现在 5 月。2008 年全国手足口病高发期为 4—8 月, 发病数占全年发病数的 78.97%, 发病高峰出现在 5 月, 北京市手足口病的流行规律与全国基本一致。2008 年手足口病流行高峰较 2007 年提前 1 个月。

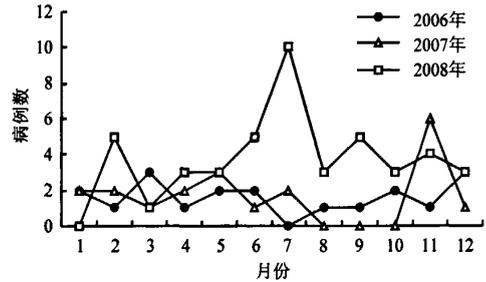


图 1 2006—2008 年北京市本地 AFP 病例月份分布

2007 年北京市本地 AFP 发病高峰相对于同年手足口病发病高峰延迟约 4 个月, 2008 年延迟约 2 个月 (图 2)。

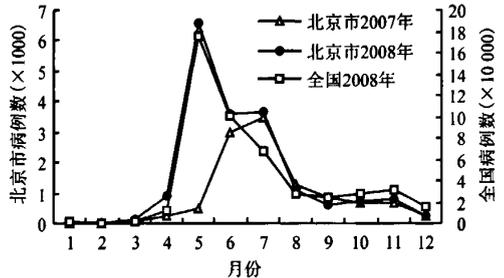


图 2 2007—2008 年全国和北京市手足口病例数的月份分布

3. AFP 病例病原构成: 与 2006 年相比, 2007、2008 年脊灰病毒分离率明显下降。但 2006—2008 年北京市 AFP 病例标本中, NPEV 分离率却逐年增高, 2008 年分离率达 20.34%, 为历年之最。对 NPEV 阳性标本检测 EV71 和 Cox A16, 2006 年检出 1 例 EV71, 未检出 Cox A16; 2007 年检出 3 例 EV71 和 1 例 Cox A16; 2008 年检出 18 例 EV71, 未检出 Cox A16, 其中包含 1 例 EV71 和脊灰病毒 III 型混合感染。2008 年 EV71 检测阳性数分别为 2006 年和 2007 年的 18 倍和 3 倍, 差异均有统计学意义 ($\chi^2 = 9.211$, $P < 0.01$; $\chi^2 = 6.922$, $P < 0.01$) (表 2)。

2008 年 EV71 检测阳性的 18 例 AFP 病例全部发生于 4—9 月, 其中 7 月是流行高峰。2008 年北京市

表2 2006—2008年北京市AFP病例病毒分离率(%)

病毒分离	2006年		2007年		2008年	
	病例数	分离率	病例数	分离率	病例数	分离率
合计	108	-	126	-	177	-
阴性	84	-	107	-	136	-
脊灰病毒	12	11.11	3	2.38	6	3.39
I	3	2.78	0	0	1	0.56
II	6	5.56	1	0.79	3	1.69
III	0	0	1	0.79	2	1.13
I+II	1	0.93	1	0.79	0	0
II+III	1	0.93	0	0	0	0
I+II+III	1	0.93	0	0	0	0
NPEV	12	11.11	16	12.70	36	20.34
EV71	1	0.93	3	2.38	18	10.17
Cox A16	0	0	1	0.79	0	0
其他	11	10.19	12	7.94	18	10.17

注：1例为脊灰病毒III型与EV71混合感染

AFP高发期与手足口病高发期一致,高峰出现月份也与本地AFP病例高峰月份相符(图3)。

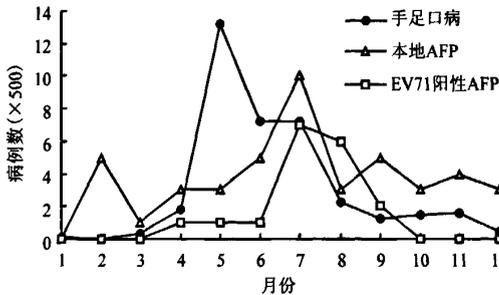


图3 2008年北京市手足口病和AFP病例月份分布

2006—2008年EV71检测阳性的AFP病例共22例,其中21例(95.45%)年龄不足2岁,平均年龄为1.50岁;而389例EV71检测阴性的AFP病例中,258例为≤5岁的婴幼儿,平均年龄为4.38岁。EV71阳性的AFP病例年龄明显低于EV71阴性的AFP病例,差异有统计学意义(构成比比较Pearson检验 $\chi^2=17.20, P=0.000$;平均年龄比较 $t=-4.739, P=0.000$)(表3)。EV71阳性的AFP病例恰好处在手足口病的好发年龄。

表3 2006—2008年北京市409例EV71检测阳性或阴性AFP病例的年龄分布

EV71检测	年龄组(岁)			年龄(岁) $\bar{x} \pm s$
	0~	3~	6~14	
阳性	21(95.45)	0(0)	1(4.55)	1.50±2.65
阴性	194(50.13)	64(16.54)	129(33.33)	4.38±4.43
合计	215(52.57)	64(15.65)	130(31.78)	4.23±4.40

注:括号外数据为例数,括号内数据为构成比(%);EV71阳性AFP病例与EV71阴性AFP病例年龄频数分布具有统计学差异(Pearson $\chi^2=17.20, P=0.000$),均值也具有统计学差异($t=-4.739, P=0.000$);有2例AFP病例年龄数据缺失

讨论

2006—2008年北京市AFP报告发病率分别为1.20/10万、1.26/10万和2.91/10万,高于WHO要求1/10万的指标^[1];AFP病例标本中NPEV分离率分别为11.11%、12.70%和20.34%,符合WHO关于实验室监测系统敏感度要求(AFP标本NPEV分离率为10%),表明北京市AFP监测系统灵敏有效,所获得数据具有较好的代表性。

2006—2008年北京市手足口病发生率逐年增高。2006年呈散发态势,2007年仅发生小范围流行,2008年全国包括北京市在内的多个省市发生较大规模的手足口病流行。2006—2008年北京市总AFP病例中本地病例仅占15.87%~26.55%,且2006年以前总AFP病例数一直维持在一个相对稳定的较低水平。但2007年后总AFP病例数连续两年出现较大幅度增长,本地AFP病例数在2007年尚无明显增高,但2008年手足口病大规模流行时,本地AFP病例相对于2007年增加了125%。从流行趋势分析,2006—2008年北京市AFP与手足口病表现出相同的变化方向。

分析北京市2006—2008年AFP与手足口发病的时间分布,2006年本地AFP病例未表现出明显的季节性分布,2007年出现一个小的发病高峰,2008年则出现明显的发病高峰。表明2008年本地AFP病例数相对于2006年和2007年有大幅增长,主要集中在2008年5—10月,这段时期恰好与2008年手足口病高发期重叠,即2008年5月出现手足口病发病高峰,2个月后本地AFP病例出现发病高峰。在时间分布上,AFP发病与手足口病流行可能存在一定联系。

实验室监测数据显示,2006—2008年北京市AFP病例粪便标本脊灰病毒分离率明显降低,而NPEV分离率却从11.11%上升到20.34%,EV71检出率从0.93%上升到10.17%。2008年EV71阳性的AFP病例发病时期与同年手足口病高发期一致,发病高峰出现月份与同年北京市本地AFP病例高峰月份完全一致,表明EV71检测阳性的AFP病例与手足口病存在流行病学上关联。李仁清等^[3]取2006年1例EV71阳性的健康儿童粪便标本和2007年1例EV71阳性AFP病例粪便标本,与2008年7例EV71手足口病标本(粪便1例,咽拭子1例,疱疹液5例)进行病毒分离,做VP1区全长测序比对,9株EV71序列同源性为95.9%~100.0%,与A、B、C各型

代表株比对,9株EV71同属C4亚型,表明来源于AFP病例的EV71和来源于手足口病例的EV71在遗传学上同源性较高。

国内外已有多篇文献报道EV71可能导致AFP,日本、伊朗、马来西亚也陆续报道了从AFP病例中分离出EV71^[4,5]。1998年台湾地区发生EV71导致的手足口病流行,Liu等^[6]和Huang等^[7]报道了EV71引起的4例AFP病例,并对发病机制进行探索性研究,但粪便标本均未检出脊灰病毒,在发病5d内对患者脊髓做MRI扫描,发现其中3例AFP患者脊髓前角和/或相应脊神经前根区域MRI图像出现明显异常。其中2例为单侧AFP病例,MRI异常出现于单侧相应脊髓节段,1例为双侧AFP病例,MRI异常出现于双侧相应脊髓节段,推测EV71引起AFP的机制可能与脊灰病毒相似,损伤脊髓灰质前角运动神经元造成相应肢体运动功能障碍。

本研究从AFP病例标本的RD细胞NPEV阳性分离物中检出21例EV71,检出数和检出率远远超过上述文献报道,为EV71感染与AFP的相关性提供了进一步的流行病学证据。但是本研究是从粪便标本,而不是从脑脊液标本中分离出EV71,并不能完全排除所分离出的EV71只是被AFP患者健康携带的可能性,且采用RD细胞分离EV71的敏感性目前尚无标准评价方法,本研究采用先细胞分离后核酸鉴定的EV71检测策略,可能存在因细胞敏感性不够而漏检的风险。本研究属于观察性研究,只能提供提示性的线索,要进一步确证EV71感染与AFP病因关联,还需要按照科赫氏原则,从发病机制上对病因关系进行证实。这对于手足口病的诊断和治疗具有重要价值,因为可能一部分手足口病例并不表现出疹等典型症状,而只是以AFP为惟一表现,尤其是在手足口病流行期,这种病例所占比例会更高,应

提高警惕。

参 考 文 献

- [1] Department of General Administration of Ministry of Health. Acute Flaccid Paralysis (AFP) Surveillance Program. [2006]93. (in Chinese)
卫生部办公厅. 全国急性弛缓性麻痹(AFP)病例监测方案. 卫办疾控[2006]93号.
- [2] Ministry of Health. The condition of hand foot and month disease control and prevention in China, <http://www.moh.gov.cn/publicfiles/business/htmlfiles/mohjbyfkzj/s3578/200805/35214.htm>. (in Chinese)
卫生部网站. 卫生部通报全国手足口病防控工作情况. <http://www.moh.gov.cn/publicfiles/business/htmlfiles/mohjbyfkzj/s3578/200805/35214.htm>.
- [3] Li RQ, Chen LJ, Wang YM, et al. Genetic characteristics of enterovirus 71 isolated in Beijing, 2006–2008. Chin J Epidemiol. 2009,30(1):45–49. (in Chinese)
李仁清, 陈丽娟, 王玉梅, 等. 北京地区2006–2008肠道病毒71型VP1区基因特征分析. 中华流行病学杂志, 2009,30(1):45–49.
- [4] Shahmahmoodi S, Mehrabi Z, Eshraghian MR, et al. First detection of enterovirus 71 from an acute flaccid paralysis case with residual paralysis in Iran. J Clin Virol, 2008,42(4):409–411.
- [5] Cardoso MJ, Krishnan S, Tio PH, et al. Isolation of subgenus B adenovirus during a fatal outbreak of enterovirus 71-associated hand, foot, and mouth disease in Sibu, Sarawak. Lancet, 1999, 354(9183):987–991.
- [6] 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.
- [7] Huang CC, Liu CC, Chang YC, et al. Neurologic complications in children with enterovirus 71 infection. N Engl J Med, 1999,341(13):936–942.

(收稿日期:2011-01-04)

(本文编辑:张林东)