

手足口病重症病例分析:基于全国手足口病监测试点数据

郑亚明 常昭瑞 姜黎黎 嵇红 陈国平 罗平 潘静静 田晓灵 魏雷雷
霍达 缪梓萍 邹晓妮 陈建华 廖巧红

102206 北京,中国疾病预防控制中心传染病预防控制处传染病监测预警国家重点实验室(郑亚明、常昭瑞、廖巧红); 650011 昆明,云南省疾病预防控制中心急传所(姜黎黎); 210009 南京,江苏省疾病预防控制中心急传所(嵇红); 230601 合肥,安徽省疾病预防控制中心(陈国平); 422000 湖南省邵阳市疾病预防控制中心(罗平); 450016 郑州,河南省疾病预防控制中心(潘静静); 010031 呼和浩特,内蒙古自治区疾病预防控制中心(田晓灵); 130062 长春,吉林省疾病预防控制中心(魏雷雷); 100013 北京市疾病预防控制中心(霍达); 310051 杭州,浙江省疾病预防控制中心(缪梓萍); 517017 广州,广东省妇幼保健院(邹晓妮); 730000 兰州,甘肃省疾病预防控制中心(陈建华)

通信作者:廖巧红, Email: liaoqh@chinacdc.cn

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2017.06.014

【摘要】 **目的** 了解手足口病重症病例的患病情况、病原构成以及危险因素。**方法** 对2015年11月1日至2016年11月30日全国手足口病监测试点网络直报系统报告的1 489例手足口病重症及死亡病例进行研究,对基本信息、就诊及治疗情况、临床严重程度及病原构成进行描述性分析并通过多项logistic逐步回归分析重症病例治疗结果的危险因素。**结果** 1 489例重症病例中有7例死亡病例。960例(72.9%)年龄<3岁,937例(62.9%)为男性,病例大部分居住于农村(63.9%)。494例(33.2%)患者首次就诊时选择村级和乡镇级机构。重症病例的发病-就诊、发病-诊断为手足口病和发病-重症诊断的时间间隔分别为0(0~1)d、1(0~2)d和2(1~4)d。并发症有无菌性脑膜炎(51.9%,773例)、非脑干脑炎(25.3%,377例)、脑干脑炎(17.5%,260例)、脑脊髓炎(0.4%,6例)、急性弛缓性麻痹(0.1%,1例)、肺水肿/肺出血(0.3%,4例)和心肺功能衰竭(4.6%,68例)。1 217例纳入病原分析的重症及死亡病例的病原构成依次为肠道病毒(EV)71(52.8%,642例)、其他肠道病毒(21.5%,261例)、柯萨奇病毒(Cox) A16(3.0%,36例)、EV71和Cox A16合并感染(0.1%,1例)。并发症($Z=3.15, P=0.002$)和发病-重症诊断的时间($Z=3.95, P<0.001$)为治疗结果的危险因素。**结论** 手足口病重症病例以农村男童为主,并发症以无菌性脑膜炎、非脑干脑炎和脑干脑炎为主。EV71是重症及死亡病例的重要病原构成。确诊的及时性以及并发症类型对于治疗结果具有重要影响。

【关键词】 手足口病;重症;病原学构成;危险因素

Severe cases with hand, foot and mouth disease: data based on national pilot hand, foot and mouth disease surveillance system Zheng Yaming, Chang Zhaorui, Jiang Lili, Ji Hong, Chen Guoping, Luo Ping, Pan Jingjing, Tian Xiaoling, Wei Leilei, Huo Da, Miao Ziping, Zou Xiaoni, Chen Jianhua, Liao Qiaohong

Division of Infectious Disease, Key Laboratory of Surveillance and Early Warning on Infectious Disease, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 102206, China (Zheng YM, Chang ZR, Liao QH); Yunnan Provincial Center for Disease Control and Prevention, Kunming 650011, China (Jiang LL); Jiangsu Provincial Center for Disease Control and Prevention, Nanjing 210009, China (Ji H); Anhui Provincial Center for Disease Control and Prevention, Hefei 230601, China (Chen GP); Shaoyang Center for Disease Control and Prevention, Shaoyang 422000, China (Luo P); Henan Provincial Center for Disease Control and Prevention, Zhengzhou 450016, China (Pan JJ); Inner Mongolia General Autonomous Region Center for Disease Control and Prevention, Hohhot 010031, China (Tian XL); Jilin

Provincial Center for Disease Control and Prevention, Changchun 130062, China (Wei LL); Beijing Center for Disease Control and Prevention, Beijing 100013, China (Huo D); Zhejiang Provincial Center for Disease Control and Prevention, Hangzhou 310051, China (Miao ZP); Guangdong Maternal and Child Health Hospital, Guangzhou 517017, China (Zou XN); Gansu Provincial Center for Disease Control and Prevention, Lanzhou 730000, China (Chen JH)

Corresponding author: Liao Qiaohong, Email: liaogh@chinacdc.cn

【Abstract】 Objective To investigate the clinical severity, etiological classification and risk factors of severe cases with hand, foot and mouth disease (HFMD). **Methods** A total of 1 489 records on severe and fatal HFMD cases reported to the national pilot surveillance system of HFMD were used to analyze the demographic, medical treatment, etiological classification of the cases. Treatment outcome related risk factors were also studied with multi-variable stepwise logistic regression method. **Results** Seven out of the 1 489 severe HFMD cases died of this disease. A total of 960 (72.9%) were under three years old and 62.9% were male and most of the cases (937, 62.9%) resided in rural areas. Among all the cases, 494 (33.2%) went to seek the first medical assistance at the institutions of village or township level. Durations between disease onset and first medical attendance, being diagnosed as the disease or diagnosed as severe cases were 0(0-1) d, 1 (0-2) d and 2 (1-4) d, respectively. In total, 773 (51.9%) of the severe HFMD cases were diagnosed as with aseptic meningitis, 260 (17.5%) with brainstem encephalitis, 377 (25.3%) with non-brainstem encephalitis, 6 (0.4%) with encephalomyelitis, 1 (0.1%) with acute flaccid paralysis, 4 (0.3%) with pulmonary hemorrhage/pulmonary edema and 68 (4.6%) with cardiopulmonary failure. Of the etiologically diagnosed 1 217 severe and fatal HFMD cases, 642 (52.8%) were with EV71, other enterovirus 261 (21.5%), Cox A16 36 (3.0%), 1 (0.1%) with both EV71 and Cox A16. However, 277 (22.8%) showed negative on any pathogenic virus. Complication ($Z=3.15$, $P=0.002$) and duration between onset and diagnosed as severe cases ($Z=3.95$, $P<0.001$) were shown as key factors related to treatment outcomes. **Conclusions** Most severe HFMD cases appeared in boys, especially living in the rural areas. Frequently seen complications would include aseptic meningitis, non-brainstem encephalitis and brainstem encephalitis. EV71 was the dominant etiology for severe and fatal cases. Early diagnosis and complication control were crucial, related to the treatment outcome of HFMD.

【Key words】 Hand, foot and mouth disease; Severe cases; Aetiological structure; Risk factors

手足口病(hand, foot and mouth disease, HFMD)是由肠道病毒引起的急性发热出疹性疾病,主要感染病原体为肠道病毒71型(Enterovirus 71, EV71)和柯萨奇病毒A16型(Coxsackie virus A16, Cox A16),近年来Cox A6和Cox A10感染也呈现上升趋势^[1-3]。手足口病发病人群以≤5岁儿童为主,大多数患者症状轻微,主要表现为发热、口腔疱疹或溃疡、手掌、足底等部位出现皮疹^[4]。少数患者可出现无菌性脑膜炎、急性弛缓性麻痹、神经源性肺出血或肺水肿、心肺功能衰竭等重症表现^[5],部分重症患儿病情进展迅速可导致死亡^[6]。中国CDC在2015年11月选择北京市、内蒙古自治区呼和浩特市、吉林省长春市、江苏省南京市、浙江省温州市、安徽省阜阳市、河南省开封市、湖南省邵阳市、广东省广州市、云南省昆明市和甘肃省天水市作为试点地市开展手足口病监测试点工作,对上述11个试点地市辖区内诊断为手足口病重症和死亡的病例进行个案调查并将其粪便或肛拭子/咽拭子标本送至市级CDC进行核酸检测,旨在阐明手足口病重症病例的分布特点、人群特征、临床严重程度及其变化趋势,分析重症手足口病的危险因素等。

资料与方法

1. 数据来源:重症及死亡病例信息来自于2015年

11月1日至2016年11月30日报告至“全国手足口病监测试点数据网络直报系统”的重症和死亡病例调查表。试点地市辖区内各级各类医疗机构发现手足口病重症或死亡病例,病例所属辖区的县(区)级CDC或市级CDC负责对监测病例进行个案调查填写调查表,并在病例出院或死亡后48 h内将病例相关信息录入监测试点数据库。对于跨区域诊治的病例,由诊断重症或死亡的医疗机构所属辖区的县(区)级CDC或市级CDC开展个案调查。

2. 统计学分析:采用Stata 12.0软件对监测数据进行清理和统计学分析。描述性统计分析结果采用病例数(百分比,%) and $\bar{x} \pm s$, 偏态分布数据采用 M 值($P_{25} \sim P_{75}$)表示。病原学分析时有272人核酸检测信息缺失,因此病原学分析的病例数为1 217例。偏态连续变量的组间差异采用秩和检验,非连续变量采用 χ^2 检验。危险因素分析采用logistic多项回归逐步分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

1. 基本情况:手足口病监测试点报告系统共报告重症或死亡病例1 541例,去除重复录入及关键信息缺失记录,共1 489例纳入分析,其中死亡7人。病例平均年龄为(2.3±1.4)岁,960例(72.9%)年龄<

3岁,其中1~2岁的重症病例最多。出生体重为(3.4±0.5) kg, 1 359例(91.3%)为母乳喂养,其母乳喂养时间为(9.1±4.2)个月,共计360例(24.2%)母乳喂养时间<6个月。共计14例有基础性疾病,分别为先天性心脏病3例,出生缺氧2例、蚕豆病、贫血、肾积水、小脑发育异常、喉骨发育异常、甲状腺功能低下、先天性眼球震颤、腭裂和癫痫各1例。试点地市中重症病例分布最多为昆明市(440例),最少为长春市(3例),病例大部分居住于农村。见表1。

表1 重症及死亡手足口病病例基本信息及治疗情况(n=1 489)

类别	人数 (百分比,%)	类别	人数 (百分比,%)
地区		居住地城乡分布	
吉林省长春市	3(0.2)	城市	536(36.1)
安徽省阜阳市	381(25.6)	农村	951(63.9)
内蒙古呼和浩特市	10(0.7)	是否足月分娩	
河南省郑州市	91(6.1)	是	1 439(95.5)
云南省昆明市	440(29.5)	否	67(4.5)
江苏省南京市	397(26.7)	是否剖宫产	
湖南省邵阳市	167(11.2)	否	925(62.1)
性别		是	564(37.9)
男	937(62.9)	首次就诊医院等级	
女	560(37.1)	村/社区	361(24.3)
年龄组(岁)		乡镇	133(8.9)
0~	130(8.7)	县(区)	373(25.1)
1~	607(40.8)	市	612(41.1)
2~	348(23.4)	省部级	9(0.6)
3~	223(15.0)	重症诊断医疗机构等级	
4~	112(7.5)	村/社区	1(0.1)
≥5	69(4.6)	乡镇	5(0.3)
民族		县(区)	1(0.1)
汉族	1 442(96.8)	市	1 478(99.3)
少数民族	47(3.2)	省部级	4(0.2)
出生体重<2.5 kg	39(2.6)	基础性疾病	14(0.9)

2. 就诊及治疗情况:超过33%的患者首次就诊时选择村级和乡镇级机构。重症诊断的医疗机构中,99.3%的病例均为市级医院确诊。重症病例发病-就诊、发病-诊断为手足口病和发病-重症诊断的时间间隔分别为0(0~1) d、1(0~2) d和2(1~4) d。共有355例(23.9%)重症病例入住ICU病房。各并发症的发病-就诊时间在0~1 d,组间差异具有统计学意义($\chi^2=32.97, P=0.000 1$)。各并发症发病-确诊为手足口病的时间介于0~2 d之间,组间差异无统计学意义($\chi^2=6.88, P=0.332 1$)。各并发症发病-重症诊断时间介于1~3 d之间,组间差异有统计学意义($\chi^2=61.92, P=0.000 1$)。见表2。

3. 并发症及病原学分型:1 489例手足口病重症病例各个并发症的比例分别为无菌性脑膜炎(51.9%)、脑干脑炎(17.5%)、非脑干脑炎

(25.3%)、脑脊髓炎(0.4%)、急性弛缓性麻痹(0.1%)、肺水肿/肺出血(0.3%)和心肺功能衰竭(4.6%)。1 217例纳入病原分析的重症及死亡病例中,核酸结果显示EV71为主要病原(52.8%),其次为阴性(22.8%)和其他肠道病毒(21.5%)。各并发症的病原均以EV71为主,见表3。

4. 死亡病例分析:11个试点地市辖区内纳入分析的死亡病例共计7人,其中湖南省邵阳市5人、江苏省南京市2人。男性6人,少数民族1人,6人居住地为农村,2人出生方式为剖宫产。平均出生体重为(3.3±0.3) kg,平均母乳喂养时间为(7.4±2.8)个月。均无基础性疾病。3人首次就诊为村级医院,2人为乡镇级医院,2人为市级医院。5人主要诊断为心肺衰竭,2人为无菌性脑膜炎。救治时5人采用气管插管,6人入住ICU。发病-就诊时间为0(0~1) d,与重症存活病例差异无统计学意义[0(0~1) d, $Z=0.231, P=0.817$]。发病-诊断为手足口病的时间为2(1~4) d,高于重症存活病例[1(0~2) d],差异无统计学意义($Z=1.720, P=0.085$)。发病-重症诊断的时间为3(2~6) d,高于重症存活病例[2(1~4) d],差异无统计学意义($Z=1.431, P=0.153$),病原学构成为EV71 5人,其他肠道病毒1人,阴性1人。

5. 危险因素分析:采用logistic多项逐步回归分析,治疗结果为因变量,1=死亡,0=重症存活;纳入的自变量赋值:年龄组(岁)(1=<1, 2=1~ , 3=2~ , 4=3~ , 5=4~ , 6≥5)、性别(1=男, 2=女)、城乡(1=城市, 2=农村)、发病-重症诊断时间(自然数值)、初次就诊医院等级(1=村级/社区级, 2=乡镇级, 3=县区级, 4=市级, 5=省部级)、民族(1=汉族, 2=少数民族)、出生体重(自然取值)、并发症类型(1=无菌性脑膜炎, 2=脑干脑炎, 3=非脑干脑炎, 4=脑脊髓炎, 5=急性弛缓性麻痹, 6=肺水肿/肺出血, 7=心肺功能衰竭)。病原学结果(1=EV71, 2=EV71和Cox A16, 3=Cox A16, 4=其他肠道病毒, 5=阴性)。分析结果显示,并发症($Z=3.15, P=0.002$)和发病-重症诊断的时间($Z=3.95, P<0.001$)为死亡的危险因素,见表4。

讨 论

本研究结果显示,病例首次就诊与确诊为重症在医院等级存在较大的差异,可见相当比例的患者在就诊时存在转诊。从发病-就诊时间间隔来看,患者在发病-确诊和发病-重症诊断间有约1 d和2 d的时间间隔。手足口病的进展非常迅速,1~2 d内

表2 1 489例不同并发症的重症手足口病患者就诊时间间隔(d)

类别	合计 (n=1 489)	无菌性脑膜炎 (n=773)	脑干脑炎 (n=260)	非脑干脑炎 (n=377)	脑脊髓炎 (n=6)	急性弛缓性麻痹 (n=1)	肺水肿/肺出血 (n=4)	心肺功能衰竭 (n=68)	χ^2 值	P值
发病-就诊	0(0~1)	0(0~1)	0(0~1)	0(0~1)	0.5(0~2)	1(1~1)	0(0~0.5)	0(0~1)	32.97	0.000 1
发病-确诊	0(0~2)	0(0~2)	0(0~2)	1(0~2)	1.5(0~2)	1(1~1)	1.5(0.5~2.5)	2(0~3)	6.88	0.332 1
发病-诊断为重症	2(1~4)	3(2~4)	2(1~3)	2(1~3)	2(1~2)	1(1~1)	3(2~4)	3(2~4)	61.92	0.000 1

注:括号外数据为M,括号内数据为 $P_{25} \sim P_{75}$

表3 不同并发症手足口病重症病例病原类型

病原	合计	无菌性脑膜炎	脑干脑炎	非脑干脑炎	脑脊髓炎	急性弛缓性麻痹	肺水肿/肺出血	心肺功能衰竭	χ^2 值	P值
EV71	642(52.8)	350(28.8)	95(7.8)	155(12.7)	2(0.2)	-	-	40(3.3)	73.57	<0.001
EV71和Cox A16	1(0.1)	-	-	1(0.1)	-	-	-	-		
Cox A16	36(3.0)	14(1.2)	8(0.7)	12(1.0)	1(0.1)	-	-	1(0.1)		
OEV	261(21.5)	128(10.5)	57(4.7)	67(5.5)	-	1(0.1)	-	8(0.7)		
阴性	277(22.8)	189(15.5)	20(1.6)	55(4.5)	-	-	4(0.3)	9(0.7)		
合计	1 217(100.0)	681(56.0)	180(14.8)	290(23.8)	3(0.3)	1(0.1)	4(0.3)	58(4.8)		

注:OEV:其他肠道病毒;括号外数据为病例数,括号内数据为百分比(%)

表4 手足口病重症病例死亡危险因素 logistic 多项逐步回归分析

危险因素	系数	s_e	Z值	P值	95%CI
并发症	0.70	0.22	3.15	0.002	0.26~1.13
发病-重症诊断时间间隔	0.12	0.03	3.95	0.000	0.06~0.18
常数项	-8.11	1.37	-5.92	0.000	-10.80~-5.43

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] 罗莉,邢薇佳,廖巧红,等. 儿童肠道病毒71型和柯萨奇病毒A16型感染血清流行病学研究进展[J]. 中华预防医学杂志, 2015, 49(2): 184-188. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2015.02.018.
- [2] 李幸乐,李懿,张白帆,等. 河南省2014年手足口病重症病例病原学分析[J]. 中华流行病学杂志, 2016, 37(4): 568-571. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2016.04.026.
- [3] 查杰,封琦,马智龙. 2010-2013年江苏省泰州市非EV71和非Cox A16型手足口病肠道病毒病原谱及Cox A6 VP1基因特征分析[J]. 中华流行病学杂志, 2014, 35(10): 1181-1182. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2014.10.024.
- [4] 卫生部办公厅. 手足口病诊疗指南(2010年版)[DB/OL]. (2010-04-20) [2017-03-03]. <http://www.nhfp.gov.cn/mohyzs/s3586/201004/46884.shtml>. General Officer of Ministry of Health. Hand, foot and mouth disease diagnosis and treatment guidelines (2010 edition) [DB/OL]. (2010-04-20) [2017-03-03]. <http://www.nhfp.gov.cn/mohyzs/s3586/201004/46884.shtml>.
- [5] 卫生部办公厅. 肠道病毒71型(EV71)感染重症病例临床救治专家共识(2011年版)[DB/OL]. (2011-04-29) [2017-03-03]. <http://www.nhfp.gov.cn/mohyzs/s3585/201105/51750.shtml>. Medical Administration of Ministry of Health. Expert consensus on clinical treatment of severe patients with enterovirus 71 (EV71) infection (2011 edition). (2011-04-29) [2017-03-03]. <http://www.nhfp.gov.cn/mohyzs/s3585/201105/51750.shtml>.
- [6] Solomon T, Lewthwaite P, Perera D, et al. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of enterovirus 71 [J]. Lancet Infect Dis, 2010, 10(11): 778-790. DOI: 10.1016/S1473-3099(10)70194-8.
- [7] 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.
- [8] 潘浩,郑雅旭,毛盛华,等. 上海市手足口病重症病例危险因素研究[J]. 中华流行病学杂志, 2012, 33(8): 763-767. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2012.08.002.

(收稿日期:2017-03-14)
(本文编辑:万玉立)

如不能及早诊断并救治,患者病情会快速恶化。危险因素分析显示,发病-重症诊断的时间和并发症对病例是否死亡具有显著影响。及时救治能够控制并发症的进展,影响最终的治疗结果。与以往对重症病例的病原研究相比^[7-8],本研究的EV71的构成较低,阴性和其他肠道病毒的占比较高。其他肠道病毒和检测阴性病原构成的增长提示未来的监测工作需要开展更广泛的核酸检测,随着EV71疫苗的应用,我国手足口病的病原构成还会继续发生变化,应当加强对其他肠道病毒如Cox A6、Cox A10的检测。

本研究通过多项 logistic 逐步回归分析确定了病例死亡的危险因素,揭示了就诊及时性及并发症对治疗结果的影响,并展示手足口病重症病例各并发症的病原构成,深入了解其疾病特征。本研究反映了全国手足口病重症及死亡病例的病原构成情况,是对全国法定报告传染病监测系统中手足口病监测数据的补充。不足之处为试点监测项目在全国11省份开展且仅持续1年,未能形成持续的监测,无法掌握我国手足口病重症患者并发症以及病原学构成的持续变化。如何持续有效地开展对手足口病重症病例的临床特征监测以及病原学变化是下一步工作亟需考虑的问题。

志谢 感谢11个试点监测省、市、区(县)CDC及哨点医院负责人员在手足口病监测试点工作中的大力支持与帮助