

河北省 2013—2017 年其他肠道病毒手足口病重症和死亡病例流行病学和病原特征分析

于秋丽¹ 刘莹莹¹ 赵文娜¹ 苏通¹ 谢赞¹ 张文俊² 齐顺祥¹ 李琦¹

¹河北省疾病预防控制中心病毒病防治所, 石家庄 050021; ²华北理工大学公共卫生学院, 唐山 063200

通信作者: 李琦, Email: Liqinew@aliyun.com

【摘要】 目的 掌握 2013—2017 年河北省其他肠道病毒感染所致手足口病重症和死亡病例的流行病学特征; 分析柯萨奇病毒 A 组 6 型(CoxA6)的基因特征, 进一步阐明其遗传进化特点及规律。方法 利用描述性流行病学方法对 2013—2017 年河北省其他肠道病毒感染所致手足口病重症和死亡病例的三间分布特征进行分析。运用 Mega 5.2 软件对 CoxA6 的 VP1 区序列进行系统进化树分析。结果 2013—2017 年河北省累计报告其他肠道病毒手足口病重症和死亡病例 86 例(重症 84 例, 死亡 2 例), 占其他肠道病毒手足口病报告病例的 1.12%(86/7 698)。每年 4 月份发病人数逐渐上升, 5—7 月达到最高峰。人群分布上, 1~5 岁年龄组儿童的 5 年累计占比 65.12%(56/86)。男女性别比为 1.39 : 1(50/36)。职业分布上, 散居儿童占总发病人数的 93.02%(80/86)。标本经病毒分离获得阳性毒株 39 份, 阳性分离率为 45.35%(39/86)。亲缘进化树显示, CoxA6 分离株与 D3a 和 D3b 这 2 种亚型代表株处于同一分支。结论 2013—2017 年河北省其他肠道病毒手足口病重症和死亡病例在发病时间上呈现季节性, 与手足口病流行的整体趋势一致。CoxA6 属于 D3 基因型, 且未出现新的进化分支。

【关键词】 手足口病; 其他肠道病毒; 流行病学特征; 柯萨奇病毒 A 组 6 型; 基因进化

基金项目: 河北省科技计划(172777111D); 国家科技重大专项(2018ZX10713002)

DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20190802-00575

Epidemiological and pathogenic characteristics of cases with severe and fatal hand, foot, and mouth disease caused by other enterovirus in Hebei province, 2013–2017

Yu Qiuli¹, Liu Yingying¹, Zhao Wenna¹, Su Tong¹, Xie Yun¹, Zhang Wenjun², Qi Shunxiang¹, Li Qi¹

¹Institute for Viral Disease Prevention and Control, Hebei Provincial Center for Disease Control and Prevention, Shijiazhuang 050021, China; ²School of Public Health, North China University of Science and Technology, Tangshan 063200, China

Corresponding author: Li Qi, Email: Liqinew@aliyun.com

【Abstract】 Objective To understand the epidemiological characteristics of cases with severe and fatal hand, foot, and mouth disease (HFMD) caused by other enterovirus in Hebei province, 2013–2017. Genetic characteristics of the main pathogen cosackie virus A6 (CoxA6) were also analyzed to further clarifying the characteristics and rules of genetic evolution on this virus. **Methods** Descriptive epidemiological methods were used to analyze the distribution of severe and fatal cases with HFMD caused by other enterovirus in Hebei, 2013–2017. The VP1 sequences of CoxA6 were phylogenetically analyzed, using the Mega 5.2 software package. **Results** A total of 86 severe and fatal cases with HFMD caused by other enterovirus were reported, accounting for 1.12%, comparing to all the HFMD caused by other enterovirus. Cases began to rise in April, and peaked in May–July. 65.12% of the cases occurred in children between 1 and 5 years old. The sex ratio between male and female was 1.39 : 1. A total of 93.02% of the cases were children outside the child care settings. A total of 39 positive strains were identified, with positive isolation rate as 45.35%. Phylogenetic analysis on the VP1 sequences of CoxA6 strains in this study revealed that CoxA6 strains belonged to sub-genotypes D3a and D3b. **Conclusions** Severe and fatal HFMD cases that caused by other enterovirus in Hebei province was with seasonal feature, consistent with the overall trend of this disease, 2013–2017. No new evolutionary branch appeared in the CoxA6 strain.

【Key words】 Hand, foot, and mouth disease; Other enteroviruses; Epidemiological characteristics; Cosackie virus A6; Gene evolution

Fund programs: Scientific and Technological Program of Hebei Province (172777111D); National Science and Technology Major Projects of China (2018ZX10713002)

DOI:10.3760/cma.j.cn112338-20190802-00575

手足口病是一种儿童常见传染病,其病原型别主要为肠道病毒71型(EV71)和柯萨奇病毒A组16型(CoxA16)^[1-2]。手足口病重症和死亡病例的病原构成以EV71占绝对优势,且EV71可导致复杂的神经系统疾病,故而日益引起人们的重视^[3]。

河北省手足口病重症和死亡病例均以EV71感染为主,重症病例、死亡病例的病原构成比较, EV71>其他肠道病毒>CoxA16^[4],表明其他肠道病毒继EV71病原之后,成为导致河北省手足口病重症和死亡的主要病原体。重症的发生对患儿的生命,患儿家庭均造成严重的负担^[5-6]。因此,掌握其他肠道病毒手足口病重症和死亡的现状对手足口病的防控意义重大。

资料与方法

1. 资料来源:

(1)疫情资料:中国疾病预防控制中心传染病监测信息管理系统,收集2013—2017年河北省其他肠道病毒手足口病重症/死亡病例的相关资料,内容包括报告病例的发病时间、所在地区、年龄、性别、职业等。

(2)病原学资料:肛拭子和/或咽拭子标本来源于河北省各市级手足口病实验室,2013—2017年手足口病实验室确诊的其他肠道病毒阳性手足口病重症/死亡病例。

2. 基因特征分析方法:运用Mega 5.2软件的ClustalX进行多序列对比分析,然后采用Neighbor-Joining方法构建亲缘进化树,参考株均来源于GenBank。

3. 统计学分析:采用描述性流行病学方法,分析2013—2017年河北省其他肠道病毒手足口病重症/死亡病例的流行病学特征;运用Excel 2010软件对数据进行整理并建立数据库;采用SPSS 16.0统计软件进行统计学分析,率或构成比的比较采用 χ^2 检验,

以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 流行特征:

(1)流行概况:2013—2017年河北省累计报告手足口病300 323例,其中,其他肠道病毒手足口病7 698例,占手足口病报告总病例的2.56%(7 698/300 323)。5年累计报告,其他肠道病毒手足口病重症/死亡病例86例(重症84例,死亡2例),占其他肠道病毒手足口病报告病例的1.12%(86/7 698)。2014年报告重症病例最多,2013年和2017年各报告1例死亡病例。见表1。各年度其他肠道病毒病例中,重症/死亡病例占比呈现下降趋势,差异有统计学意义($\chi^2=18.97, P=0.001$);各年度其他肠道病毒手足口病重症和死亡发病率差异无统计学意义($\chi^2=4.85, P=0.30$)。

(2)时间分布:2013—2017年河北省手足口病发病呈明显的季节性分布。每年4月开始,发病人数逐渐上升,5—7月达到最高峰。见图1。每年均有其他肠道病毒手足口病重症病例报告,2013年和2017年各报告1例死亡病例。病例发病时间主要集中在4—10月,5—7月达到发病高峰。见图2。

(3)地区分布:2013—2017年河北省10个城市有其他肠道病毒手足口病重症和死亡病例报告。5年累计报告发病数前4位的是衡水市、石家庄市、邢台市、秦皇岛市,累计报告病例数分别为29、20、12和8例,共占河北省5年累计报告重症和死亡病例的80.23%(69/86)。5年来,石家庄市、衡水市各报告1例死亡病例,沧州市无重症和死亡病例的报告。

(4)人群分布:将86例其他肠道病毒手足口病重症/死亡病例按0~、1~、3~、4~、5~岁分为5个年龄组,各组病例分别为11、56、9、8、2例。发病以1~岁年龄组儿童为主,5年累计占比65.12%(56/

表1 2013—2017年河北省其他肠道病毒手足口病流行概况

年份	总病例(例)	其他肠道病毒病例(例)	发病率(/10万)	重症(例)	死亡(例)	重症死亡比(%)
2013	56 737	1 446	19.78	18	1	1.31
2014	85 271	1 044	14.19	24	0	2.30
2015	52 424	2 146	28.98	16	0	0.75
2016	60 768	1 148	15.41	13	0	1.13
2017	45 123	1 914	25.54	13	1	0.73
合计	300 323	7 698	20.80	84	2	1.12

讨 论

本研究发现,2013—2017年河北省各年度其他肠道病毒病例中,重症/死亡病例占比呈现下降趋势,原因可能是加大了对其他肠道病毒手足口病的重视,加强了诊疗力度。

时间分布上,2013—2017年河北省其他肠道病毒手足口病重症/死亡病例发病呈现明显的季节性,与我国传染病监测信息报告管理系统中手足口病发病在时间分布上一致,与河北省手足口病的发病情况的研究结果相吻合^[7]。发病呈现季节性可能与肠道病毒的季节性变化密切相关。

地区分布上,除沧州市外,其他10个城市均有重症和死亡病例的报告。2013—2017年河北省其他肠道病毒手足口病重症/死亡病例主要分布于河北省南部地区,可能与该地区省会石家庄市较近,人口较为密集、流动人口相对较大,更容易造成病毒的传播。

人群分布上,患者主要为≤5岁儿童且1~岁组发病最多,与曹洋等^[7]研究一致。这可能与该年龄段儿童免疫系统不完善,机体抵抗力较低有关^[8]。发病以男童为主的原因,分析是男童的个人卫生习惯不好、好动等特点,增加了其暴露、感染肠道病毒的机会。

2008年,芬兰暴发了一起由CoxA6引起的手足口病疫情,临床表现为脱甲症。CoxA6已成为一种新型的、重要的导致手足口病的肠道病毒^[9]。本研究中CoxA6占40.00%,为中国河北省其他肠道病毒中引起重症和死亡的主要病原。

关于CoxA6基因型别的划分,目前尚无公认且统一的标准。国内目前有研究将其划分为4个(A~D)基因分支^[10-11]。CoxA6原型株(Gdula)属于A分支^[12],与其他国内外参考株有明显的型别差异。基因进化树显示,8株河北省CoxA6分离株属于D基因型。与Song等^[13]得到的2013年河北参考株(54149/HeB/CHN/2013)同属于D3基因型,并未进化出新的基因型。8株河北省CoxA6分离株又可分为D3a和D3b的2个亚分支,说明河北省CoxA6分离株存在一定程度的变异情况,2013—2017年至少存在2个毒株传播链,引起河北省其他肠道病毒手足口病重症和死亡的流行。本研究仅得到部分毒株序列信息,未得到序列信息毒株可能与标本核酸降解等原因有关,有待于进一步研究。

近年来,研究者逐渐把研究重点转移到其他肠道病毒,由CoxA6等其他肠道病毒导致的手足口病流行的文献陆续出现。因此,加强其他肠道病毒手

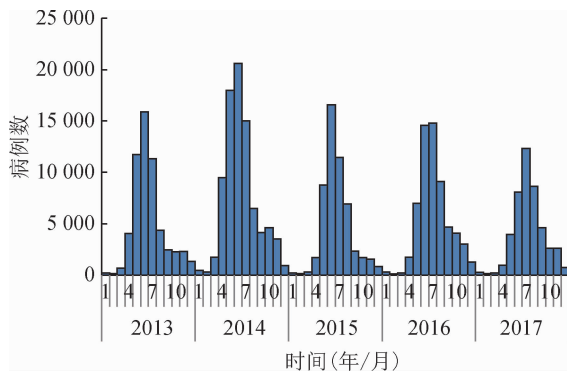


图1 2013—2017年河北省手足口病时间分布

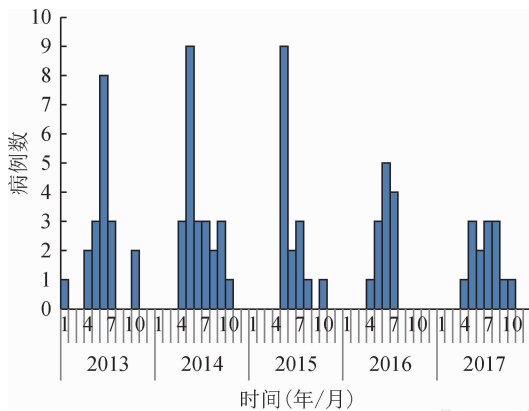
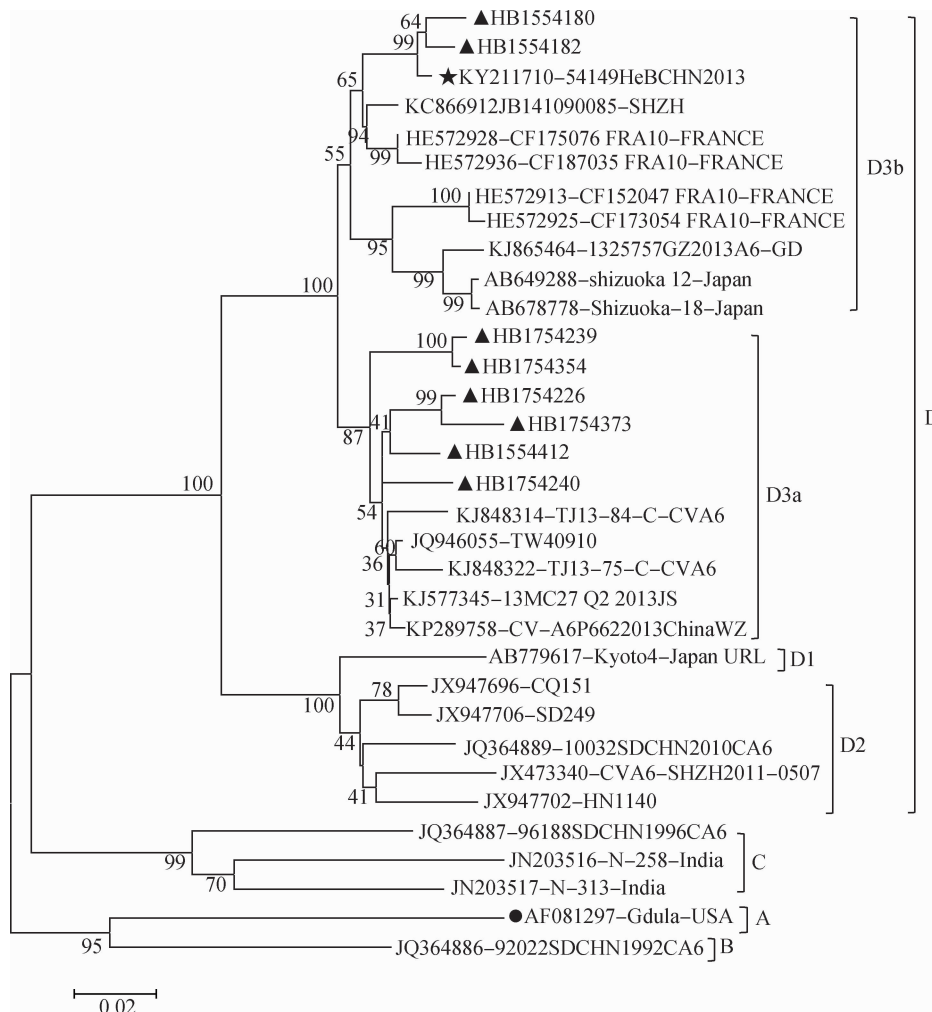


图2 2013—2017年河北省其他肠道病毒手足口病重症和死亡病例时间分布

86)。86例其他肠道病毒手足口病重症/死亡病例中,男性50例,女性36例,性别比为1.39:1。职业分布上,以散居儿童、托幼儿童、学生为主,发病人数分别为80、4、2例,散居儿童占总发病人数的93.02%(80/86)。

2. 病原特征:收集2013—2017年河北省报告的其他肠道病毒手足口病重症/死亡病例标本86份,经病毒分离获得阳性毒株39份,毒株阳性分离率为45.35%(39/86)。对毒株进行VP1区序列扩增测序,得到20条序列。经Blast比对确定病毒病原型别包括CoxA2(1条)、CoxA4(2条)、CoxA6(8条)、CoxA9(1条)、CoxA10(6条)、埃可病毒3型(Echo3)(1条)和Echo11(1条)。其中,CoxA6、CoxA10分别占40.00%(8/20)、30.00%(6/20)。

将8株CoxA6分离株与从GenBank检索得到的国内外代表株构建基于部分VP1区基因序列的系统进化树,见图3。本研究中2013—2017年8株河北省手足口病重症和死亡病例其他肠道病毒CoxA6分离株属于D基因型,其中分离株HB1554180和HB1554182属于D3b亚分支,分离株HB1554412、HB1754226、HB1754239、HB1754240、HB1754354、HB1754373属于D3a亚分支。



注:▲河北分离株;★河北参考株;●原型株;其他为国内外参考株

图3 2013—2017年河北省基于柯萨奇病毒A组6型部分VP1核苷酸序列的系统发育谱系

手足口病尤其是重症和死亡病例的流行病学调查,提高其他肠道病毒病毒分离率,深入研究其病原构成及基因进化特征,从而为手足口病的全面监测及防控工作提供科学依据,具有十分重要的意义。

综上所述,2013—2017年河北省其他肠道病毒手足口病重症和死亡病例在发病时间上呈现季节性,与手足口病流行的整体趋势一致。CoxA6属于D3基因型,且未出现新的进化分支。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Lu QB, Zhang XA, Wo Y, et al. Circulation of Coxsackievirus A10 and A6 in hand-foot-mouth disease in China, 2009-2011 [J]. PLoS One, 2012, 7 (12) : e52073. DOI: 10.1371/journal.pone.0052073.

[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] Li XL, Li Y, Zhang BF, et al. Etiology study on severe cases caused by hand-foot-mouth disease in children from Henan province, 2014 [J]. Chin J Epidemiol, 2016, 37 (4) : 568-571. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2016.04.026.

[4] 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.

[5] 于秋丽, 曹洋, 刘莹莹, 等. 2010—2015年河北省EV-A71病原流行及分子特征分析[J]. 病毒学报, 2017, 33 (6) : 868-873.

Yu QL, Cao Y, Liu YY, et al. Epidemiology and molecular characterization of EV-A71 pathogens in Hebei province, China, 2010-2015 [J]. Chin J Virol, 2017, 33(6) : 868-873.

[6] Gan ZK, Jin H, Li JX, et al. Disease burden of enterovirus 71 in rural central China: A community-based survey [J]. Hum Vaccin Immunother, 2015, 11 (10) : 2400-2405. DOI: 10.1080/21645515.2015.1059980.

[7] 于栓宝, 罗焯炜, 周永红, 等. 湖南省安化县2013—2016年手足口病住院负担估计[J]. 中华流行病学杂志, 2019, 40(1) : 79-83. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2019.01.016.

Yu SB, Luo KW, Zhou YH, et al. Hospitalization burden of hand, foot and mouth disease in Anhua county of Hunan province, 2013-2016 [J]. Chin J Epidemiol, 2019, 40 (1) : 79-83. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2019.01.016.

[8] 曹洋, 刘莹莹, 于秋丽, 等. 2010—2015年河北省手足口病流行特征分析[J]. 疾病监测, 2017, 32 (1) : 29-33. DOI: 10.3784/j.issn.1003-9961.2017.01.009.

Cao Y, Liu YY, Yu QL, et al. Epidemiology of hand foot and mouth disease in Hebei, 2010-2015 [J]. Dis Surveill, 2017, 32 (1) : 29-33. DOI: 10.3784/j.issn.1003-9961.2017.01.009.

[9] Chang LY, Hsiung CA, Lu CY, et al. Status of cellular rather than humoral immunity is correlated with clinical outcome of enterovirus 71 [J]. Pediatr Res, 2006, 60 (4) : 466-471. DOI: 10.1203/01.pdr.0000238247.86041.19.

[10] Osterback R, Vuorinen T, Linna M, et al. Coxsackievirus A6 and hand, foot, and mouth disease, Finland [J]. Emerg Infect Dis, 2009, 15(9) : 1485-1488. DOI: 10.3201/eid1509.090438.

[11] 谢逸鸿, 姚栩, 陈智伟, 等. 福州市柯萨奇A6型流行情况及VP1区基因特征分析[J]. 中国卫生检验杂志, 2018, 28(21) : 2567-2570.

Xie NH, Yao X, Chen ZW, et al. Epidemic situation and gene characteristics analysis for VP1 region of coxsackie A6 in Fuzhou [J]. Chin J Health Lab Technol, 2018, 28(21) : 2567-2570.

[12] 谭昭麟, 吕莉琨, 李力, 等. 2013—2017年天津市柯萨奇病毒A6型分离株基因特征分析[J]. 中国病原生物学杂志, 2018, 13 (11) : 1248-1252. DOI: 10.13350/j.cjpb.181115.

Tan ZL, Lv LK, Li L, et al. The genetic characteristics of coxsackievirus A6 strains isolated in Tianjin from 2013-2017 [J]. J Pathog Biol, 2018, 13(11) : 1248-1252. DOI: 10.13350/j.cjpb.181115.

[13] Oberste MS, Maher K, Kilpatrick DR, et al. Molecular evolution of the human enteroviruses: correlation of serotype with VP1 sequence and application to picornavirus classification [J]. J Virol, 1999, 73(3) : 1941-1948. DOI: 10.1128/JVI.73.3.1941-1948.1999.

[14] Song Y, Zhang Y, Ji TJ, et al. Persistent circulation of coxsackievirus A6 of genotype D3 in mainland of China between 2008 and 2015 [J]. Sci Rep, 2017, 7: 5491. DOI: 10.1038/s41598-017-05618-0.

(收稿日期:2019-08-02)
(本文编辑:斗智)