

天津市由Coxsackie A₁₆肠道病毒引起的手足口病流行

于长水* 肖明华* 张之伦* 庄凤仙* 叶智贞* 田秀琴* 杜正武# 刘福荣## 郭宝林**

手足口病(Hand Foot and Mouth Disease, HFMD)自1957年加拿大报告流行后,在世界许多国家不断报告病例的发生或流行,已成为一种常见的传染病[1,2]。

我国自1981年始见上海、浙江、广州、北京、福建、长春、承德等地报告少数HFMD病例,但都缺乏病原学的确切诊断和流行病学资料[2,3]。

1983年4~9月,天津市出现HFMD流行,从现有资料看,这是我国首次HFMD较大流行。在这次流行中,我们从病原学、流行病学及临床学各方面,进行了调查分析与实验研究。

材料和方法

一、病毒分离与鉴定:病人标本采自发病后1~3天的疱疹液。将疱疹刺破,用棉签蘸取疱疹液,放入Hank's液中,置低温待检;

取0.2ml标本液接种于原代人胚肾细胞,加0.8ml维持液,36~37℃培养。观察10天,当细胞病变达++~+++时为阳性,收获放-20℃待鉴定。另取标本接种1~2日龄乳鼠脑内、腹腔,乳鼠出现典型麻痹者为阳性,不待死亡取其躯干制成20%悬液,放-20℃待鉴定。

试验用Coxsackie A₁₆(Cox A₁₆)和71型肠道病毒(EV₇₁)标准毒株及其标准诊断血清,为日本秋田大学医学部须藤恒久教授1984年7月赠予。

用乳鼠中和试验与交叉中和试验,对分离病毒株进行分型鉴定。以分离的毒株作抗原,用乳鼠中和试验测定患者中和抗体增长效

价。

免疫电镜观察:将细胞分离病毒株,冻融后超声波粉碎2分钟,离心10000rpm30分钟,取上清液再离心32000rpm90分钟后,弃上清液,加2ml PBS,分别与等量不同稀释度的Cox A₁₆标准血清作用1小时,放4℃过夜,滴加铜网进行负染后,电镜观察。

二、流行病学资料:在HFMD流行中或流行后,用统一设计的调查表,调查本市中心区托幼单位,统计儿童机构发病率,传播因素及父母缺勤天数。

三、临床病例分析:由天津市儿童医院和口腔病医院从门诊登记和门诊病例整理。

结果

一、病毒分离与鉴定

1. 标本液所致细胞病变,表现细胞圆缩,折光度增强,病变发展较快,出现椭圆形、多角形细胞等肠道病毒样细胞病变(图1、2)。

2. 标本接种乳鼠,1~9天发病,为双后肢麻痹,掌心向上,肢体软弱,呼吸加快,无法爬行。症状出现后12~28小时死亡。

3. 中和试验与交叉中和试验:自患儿3号疱疹液标本中,分离得稳定病毒株,定名“津防H-837”株,进行鉴定。该毒株与Cox A₁₆标准血清为阳性,和EV₇₁型标准血清为阴性。交叉中和试验,津防H-837株兔抗血清与

* 天津市卫生防病中心

* 天津市和平区卫生防疫站

** 天津市儿童医院

** 天津市口腔病医院

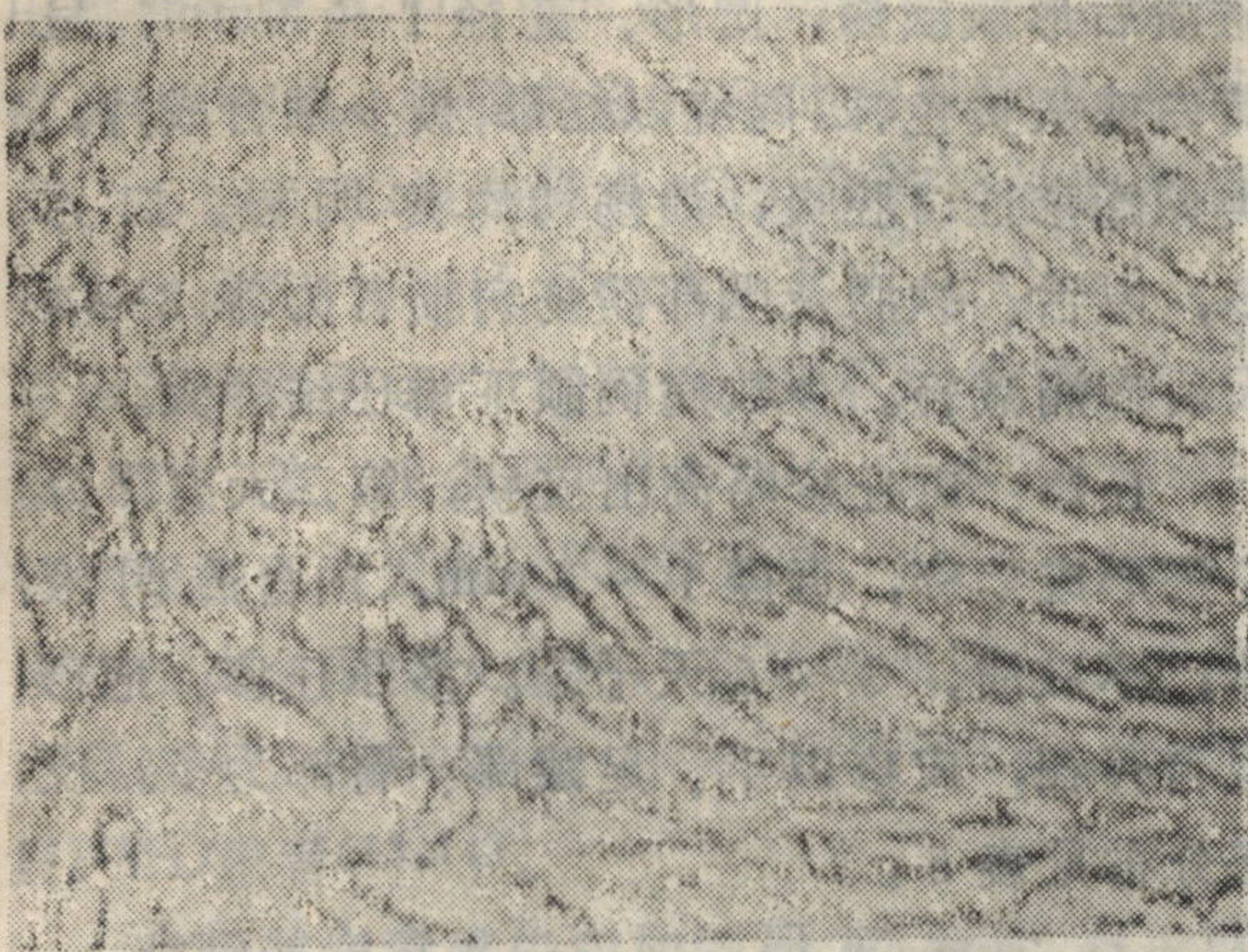


图1 正常人胚肾组织细胞(光镜)

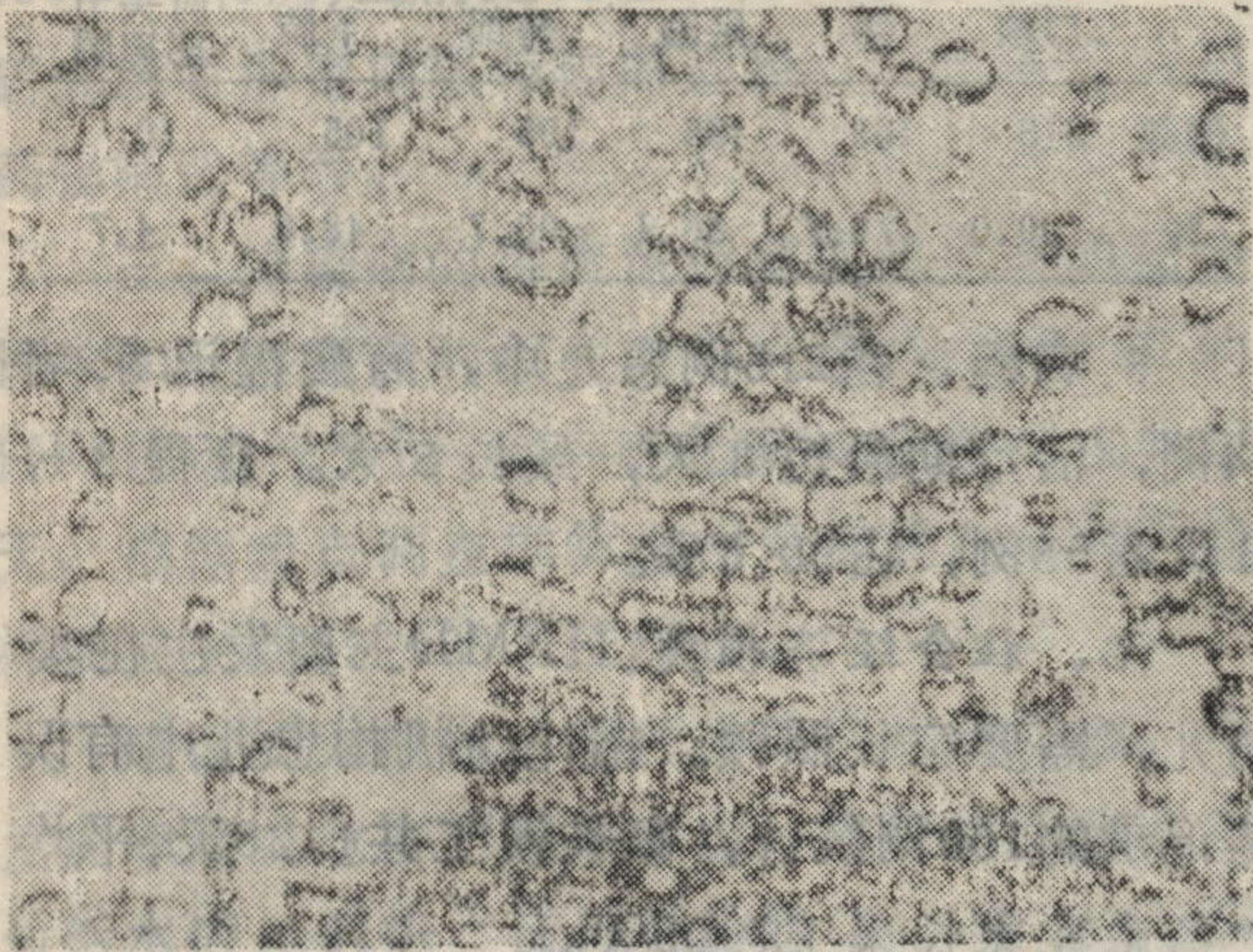


图2 出现肠道病毒样病变的人胚肾组织细胞(光镜)

CoxA₁₆标准株完全中和, EV₇₁为阴性。

从5例患者采集到双份血或恢复期血标本(该5例患者的疱疹液等标本在人胚肾细胞上均致阳性病变)。以Cox A₁₆标准毒株作抗原,用乳鼠测定中和抗体滴度,结果见表1。

表1 5例患者中和抗体测定

患者	中和抗体滴度	
	急性期	恢复期
H1	<1:4	1:16
H2	<1:4	1:4
H20	<1:4	1:128
H22	未做	1:128
H24	未做	1:8

4. 免疫电镜观察: 未加免疫血清的负染标本, 电镜下可见散在病毒颗粒; 加入1:8稀

释的免疫血清的标本, 出现病毒颗粒堆积, 与免疫血清形成明显的复合物, 突出于背景。病毒颗粒平均直径为25~26nm(图3、4)。

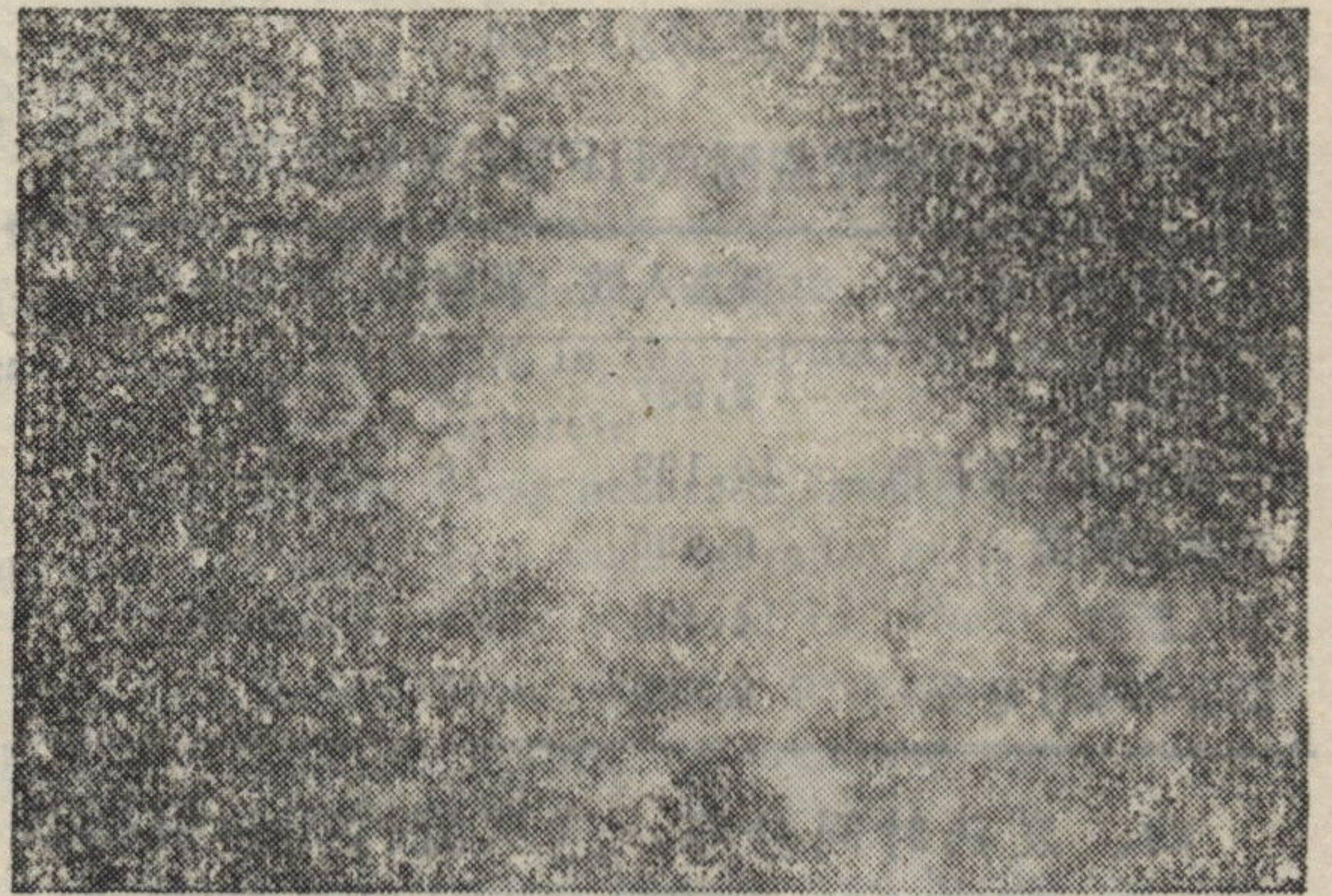


图3 未加Cox A₁₆标准血清, 见散在病毒颗粒, 颗粒平均直径25~26nm(×175,000)

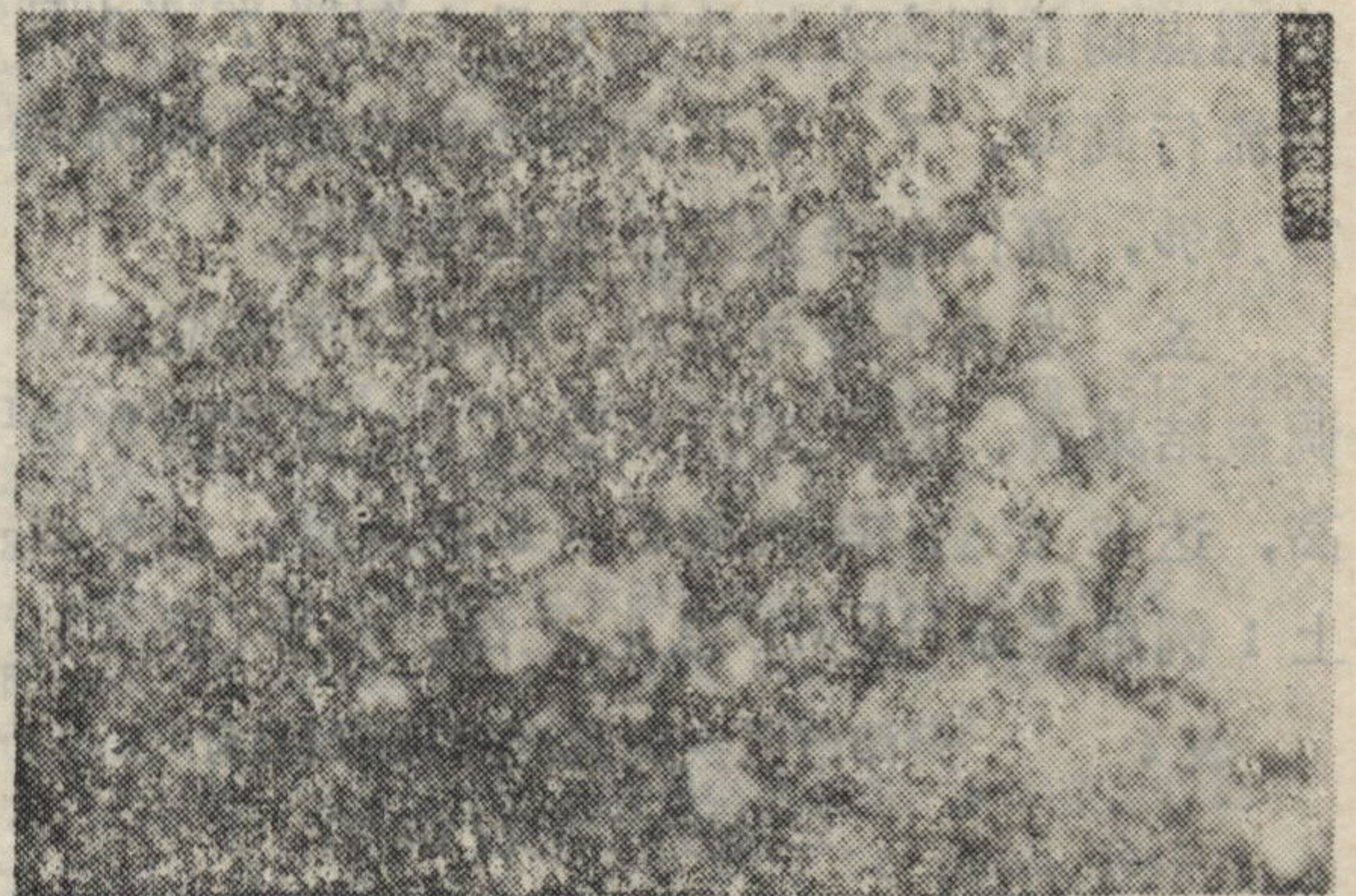


图4 加Cox A₁₆标准血清(1:8), 见堆积的病毒颗粒(×175,000)

二、托幼机构发病率: 调查了248个托幼单位, 16,938名儿童, 占全部入托儿童的99.43%(表2)。

表2 天津市中心区托幼单位HFMD发病情况(1983)

	儿童数	发病数	发病率(%)
托儿所	4814	289	60.03
幼儿园	12124	101	8.33
合计	16938	390	23.03

托幼机构由于儿童集中, 发病率较高, 尤以托儿所儿童发病率高达60.03%。

三、不同地区发病率: 从疾病监测点调查结果看, 这次HFMD流行以市中心区(体育馆

街)严重,发病率达6.34%,市边缘区(京津公路)发病率低,仅为1.2%。远离市区的塘沽区(工人新村)更低。农村疾病监测点(梁头、陈官屯乡)无病例发生(表3)。

表3 天津市疾病监测点HFMD发病情况(1983)

监测点	调查人数	发病数	发病率(%)
体育馆街	2,997	19	6.34
先春园和三条石街	10,199	18	1.76
京津公路街	6,690	8	1.20
工人新村	4,430	4	0.90
梁头和陈官屯乡	8,879	0	0

四、发病时间分布:这次流行托幼机构从4月开始见病例,5、6月增多,7月发病最多,8月下降,9月以后仅有散发病例,疾病监测点的首例病人发生在6月上旬,7、8月为流行高峰,7、8月病例之和占全部病例的77.6%,流行高峰较托幼单位出现晚。

五、发病年龄与性别:从市区疾病监测点调查结果看,这次流行3岁以下儿童发病率最高,达32.85%,其次是3~6岁儿童。13岁以上1例患者系HFMD患儿之母,31岁(表4)。

表4 天津市市区疾病监测点HFMD分年龄发病情况(1983)

年龄(岁)	调查人数	发病数	发病率(%)
0~	1,035	34	32.85
3~	773	11	14.23
7~	1,360	3	2.21
13~	21,148	1	0.05
合计	24,316	49	2.02

男性发病率为1.73%,女性为2.30%。女性较高,但经统计学处理无显著差异($F=2.21$, $P>0.05$)。

六、临床表现

1.体温:据215例统计,患儿在发病初期,除有流涕、咳嗽、倦怠、食欲不振等一般症状外,多有不同程度的发热。在有体温记录的130例中,体温升高者81例,占62.3%。最高体温达 39.5°C ,但以 $38\sim 38.9^{\circ}\text{C}$ 者居多。

2.皮疹:口腔内初为粘膜疹,大小不等,

破溃后形成溃疡,圆形,直径 $1\sim 3\text{mm}$,呈黄白或灰黄色,四周绕以红晕,极少融合成片,类似疱疹性口腔炎,溃疡初灼疼明显,口水多,以舌、软腭及咽部溃疡病损者为著,3~4天后疼痛减轻。少数病例颌下淋巴结肿大。

丘疹、斑丘疹略高出皮肤,第二天有部分丘疹形成疱疹,直径 $1\sim 4\text{mm}$,内含透明液体,不破溃,3~5天干缩。多系丘疹、疱疹混合存在,皮疹以手、足趾部、臀部为多。皮疹分布见表5。

表5 215例HFMD患儿粘膜疹与皮疹分布

	口腔	手	足趾	臀部	下肢	肘关节部周围
例数	215	165	185	195	105	10
%	100.0	76.7	86.1	90.7	48.8	4.7

3.病程:在215例患儿中,有病程记录者64例,治疗期最短3天,最长8天。疗程3~6天者58例,占90.6%。

七、社会经济损失:HFMD主要发生在婴幼儿,需要家长照顾。据托幼机构患儿中有误工记录的160例统计,家长误工共1128天,平均一名患儿家长误工7.05天。

讨 论

一、Cox A₁₆肠道病毒引起HFMD的特征:1983年天津市流行的HFMD,从患儿疱疹液中分离出Cox A₁₆肠道病毒,这是国内首次经病原学证实的HFMD较大流行。其主要特征表现为:1.流行时间长,从晚春一直到秋季,冬季还有散发病例;2.流行地区以城市为主,农村没有流行报告;3.患者主要是学龄前儿童,3岁以下发病率最高;因而托幼单位发生流行;4.临床表现在手、足、臀部有典型的丘疹及疱疹,口腔粘膜疹形成溃疡,病程7天左右;5.预后良好,未发现严重并发症。与文献报道大体一致[4~6]。

二、肠道病毒感染趋于严重:据近年文献报告,急性感染性多发性神经根炎[7],由肠道病毒70型引起的常伴有神经系统合并症的急性

出血性结膜炎^[8]，由EV₇₁引起的类小儿麻疹症流行^[9,10]，肠道病毒引起的胸肌痛病、心肌炎、心包炎，以及脑膜炎、脑炎和流行性腹泻都有发生或流行^[7,11]。CoxA₁₆、EV₇₁及CoxA_{10.5}等肠道病毒引起的HFMD，更广泛地流行于欧、亚、美、澳各洲^[2,5,9,12]。日本从1963年首次报告东京发现HFMD之后，20年来先后发生四次全国性大流行，在局部地区几乎年年出现流行。1982年全日本报告了143,304例HFMD患者^[13,14]。

对肠道病毒感染应加强研究与防治。就HFMD来说，查清危害程度，调查感染状况，研究患者排毒期限与传播途径，并加强防治和药物筛选等等。

三、传染病的每次流行都造成广泛的社会影响和经济建设的损失。以天津市1983年的HFMD流行为例，每一患儿家长平均误工7.05天，根据重点调查推算全市发病约7,500例，这样就损失约53,000个工作日。

建议扩大报告、管理传染病病种范围。从发病率高或危害严重来考虑，建议扩大病种应包括水痘、风疹、流行性腮腺炎、手足口病等。

摘 要

1983年天津市首次报告我国由Coxsackie A16肠道病毒引起手足口病流行，托幼单位发病率达23.03%，人群发病率为2.02%。这次流行主要特征是：1.流行时间长，从晚春一直到秋季，冬季尚有散发病例；2.流行地区以城市为主，农村没有流行报告；3.患者主要是学龄前儿童，3岁以下发病率最高；4.临

床表现在手、足、臀有典型的丘疹、疱疹，口腔粘膜疹形成溃疡，病程7天左右；5.预后良好，未发现严重并发症。

ABSTRACT

This paper has first reported the epidemic of HFMD caused by Coxsackie virus A16 in 1983 in Tianjin China. The incidence was 23.03% in the child-care centres and 2.02% in the population respectively.

The epidemic features:

1. The epidemic was occurred from later spring to autumn, and there were some sporadic cases in winter;
2. The epidemic was occurred in urban;
3. The patients were mainly preschool children, the highest incidence among children was under the age of three;
4. There were typical papulas and herpes on the hands, feet and buttocks. In the mouth mucous some rashes became ulcers. The course of this disease was about seven days;
5. No severe complication was seen. The recover of the disease was favourable.

参 考 文 献

1. Robinson CR et al: Can Med Assoc J, 79: 615, 1958
2. 张安宁等: 医学情报资料(天津), 7: 54, 1983
3. 孙东信: 临床皮肤科杂志, 11: 93, 1982
4. 须藤恒久: 秋田县卫生科学研究所报, 15: 97, 1979
5. Coh KT et al: Bull WHO, 60: 965, 1982
6. 须藤恒久: 感染症学杂志, 52: 497, 1978
7. 丘福禧等: 国外医学流行病传染病分册, 8: 17, 1981
8. Wadia NH et al: J Infect Dis, 147: 660, 1983
9. Melnick JL et al: Intervirology, 12: 297, 1979
10. Chonmaitree T et al: pediatrics, 67: 489, 1981
11. Melnick JL (丘福禧等译): 肠道病毒P.68, 人民卫生出版社, 北京, 1983
12. Blomberg J et al: Lancet, 2: 112, 1974
13. 须藤恒久: 内科, 44: 777, 1979
14. 木村三生夫: 临床ヒウイルス11: 182, 1983

(承蒙日本秋田大学医学部须藤恒久教授和神戸大学医学部本间守男教授赠予病毒株和血清及材料, 在此深致谢意)

《中国鼠类防制杂志》出版消息

经上级批准,《中国鼠类防制杂志》将于1985年9月创刊发行。

本刊编辑委员会由全国卫生、农林和科研单位的专家组成,编辑部驻张家口市河北省鼠疫防治所。

本刊的读者对象是:卫生防疫、农、林、牧业和科研单位从事灭鼠的专业人员及其它专业的相关人员。

本刊的内容是:鼠类与疾病关系的研究;鼠类对工、农、林、牧及交通危害的调查;灭鼠技术方法的实验和经验总结;鼠类生态、区系和分类的调查报告以及与灭鼠密切相关的内容。

本刊16开,季刊,每期10万字,设英文目录,于每季末月20日出版,单价0.50元,面向全国,各地邮局(所)均可订阅。国内代号:16—15。欢迎订阅。

一九八五年三月二日