

• 论著 •

# 山东省 EV71 和 CoxA16 所致手足口病重症病例 流行病学及临床特征分析\*

牛文柯<sup>1,2</sup>, 林艺<sup>2</sup>, 丁淑军<sup>2</sup>, 裴耀文<sup>2</sup>, 王连森<sup>2</sup>, 王显军<sup>1,2\*\*</sup>, 姜宝法<sup>1\*\*</sup>

(1 山东大学公共卫生学院, 山东济南 250012; 2 山东省疾病预防控制中心, 山东省传染病预防控制重点实验室, 山东济南 250014)

**【摘要】** 目的 比较 EV71 和 CoxA16 所致手足口病重症病例临床症状和体征, 为手足口病的诊疗和防控提供依据。

**方法** 采用实时荧光定量 RT-PCR 对重症病例进行病原学分型; 收集病例基本信息和临床资料, 对 2010 年确诊的 EV71 和 CoxA16 所致手足口病重症病例的临床特征进行比较分析。 **结果** EV71 与 CoxA16 所致手足口病重症患者主要为 3 岁以下儿童(占 81.61%), 患者平均年龄为 2.30 岁(0.20~16.39 岁)。EV71 所致重症患者最高体温为(38.75±0.04)℃, CoxA16 所致重症患者为(38.60±0.07)℃, 差异无统计学意义( $t=-1.61, P>0.05$ ); 两种病毒所致重症患者口腔部位皮疹、咳嗽、流涕和心率加快发生率差异均有统计学意义( $P<0.05$ ), 其他症状和体征均一致。 **结论** CoxA16 与 EV71 所致重症手足口病患者临床特征基本一致, 均引起严重并发症。应加强对 CoxA16 感染的监测和防控。

**【关键词】** 手足口病; 重症病例; 肠道病毒 71 型; 柯萨奇病毒 A 组 16 型; 临床特征

**【中图分类号】** R373.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-5234(2012)02-0101-04

[*Journal of Pathogen Biology*. 2012 Feb; 7(2): 101-104.]

## The epidemiological and clinical characteristics of severe cases of hand, foot and mouth disease (HFMD) caused by EV71 and CoxA16 in Shandong Province

NIU Wen-ke<sup>1,2</sup>, LIN Yi<sup>2</sup>, DING Shu-jun<sup>2</sup>, PEI Yao-wen<sup>2</sup>, WANG Lian-sen<sup>2</sup>, WANG Xian-jun<sup>2</sup>, JIANG Bao-fa<sup>1</sup> (1. School of Public Health, Shandong University, Jinan 250012, China; 2. Shandong Center for Disease Control and Prevention, Shandong Key Laboratory for Infectious Disease Control and Prevention, Jinan 250014, China)

**【Abstract】 Objective** To analyze the differences in the clinical characteristics of severe cases of HFMD caused by EV71 and CoxA16 so as to provide a scientific basis for the diagnosis, treatment, and prevention of HFMD. **Methods** The pathogenic subtypes of the severe cases were determined with real-time quantitative RT-PCR, and clinical information was collected by a case investigation. Differences in the clinical characteristics of severe HFMD cases caused by EV71 and CoxA16 were comparatively analyzed. **Results** Severe cases of HFMD caused by EV71 and CoxA16 were mainly in children under 3 years of age (accounting for 81.61% of patients); patients had an average age of 2.30 years (0.20-16.39 years). Patients with severe HFMD caused by EV71 had a mean maximum temperature of (38.75±0.04)℃; patients with severe HFMD caused by CoxA16 had a maximum temperature of (38.60±0.07)℃. There were no significant differences between the two groups ( $t=-1.610, P>0.05$ ). The clinical features of severe cases of HFMD caused by these two viruses differed significantly in terms of a rash in the mouth, cough, runny nose, and rapid heart-beat. **Conclusion** There were no significant differences in the clinical characteristics of severe cases of HFMD caused by EV71 and CoxA16. Both CoxA16 and EV71 can cause serious complications. Surveillance and control of CoxA16 infection should be enhanced.

**【Key words】** Hand, foot and mouth disease; severe case; Enterovirus 71; Coxsackievirus A16; clinical characteristics

手足口病(HFMD)是一种由多种肠道病毒引起的出疹性传染病,主要临床表现为发热,手、足、口腔等部位出现斑丘疹、疱疹,肠道病毒 71 型(Enterovirus 71, EV71)和柯萨奇病毒 A 组 16 型(Coxsackievirus A16, CoxA16)是其最主要病原体<sup>[1,2]</sup>。我国手足口病分布广泛,山东省是高发地区之一<sup>[3]</sup>。

手足口病多表现为轻症,但部分病例可发展为重症,甚至危及生命。当前,针对手足口病病原学和临床

特征的研究较多,但尚未见到有关不同病原体所致手足口病重症患者的临床症状和体征的报告。本研究通

\* **【基金项目】** 山东省科学技术发展计划资金项目(No. 2009GG10002055)。

\*\* **【通讯作者】** 王显军, E-mail: xjwang62@163.com; 姜宝法, Email: bjiang@sdu.edu.cn

**【作者简介】** 牛文柯(1987-),男,河南平顶山人,硕士研究生。主要研究方向:传染病流行病学。E-mail: keke6608@163.com

过对 2010 年 EV71 和 CoxA16 手足口病重症病例临床特征的比较分析,为重症患者的临床诊疗和手足口病防控提供依据。

### 材料与方 法

#### 1 对象

为 2010 年山东省经实验室确诊的手足口病重症患者。

#### 2 手足口病诊断标准及病例分型

参照《手足口病诊疗指南(2008 年版)》<sup>[4]</sup>。

#### 3 病原学检测

**3.1 标本采集** 采集发病 7 d 内的手足口病重症患者的粪便、咽拭子、疱疹液标本,立即放入无菌采样管内,4 ℃ 下于 12 h 内送达实验室,-20 ℃ 冻存。

**3.2 核酸提取** 采用 Rneasy Minikit(德国 Qiagen 公司生产)提取核酸,操作步骤参照 Rneasy Minikit Handbook。

#### 3.3 实时荧光定量 RT-PCR 法检测肠道病毒

**3.3.1 引物** 人肠道病毒核酸检测通用引物 PE 上游:5'-TCC GGC CCC TGA ATG CGG CTA ATC C-3';PE 下游:5'-ACA CGG ACA CCC AAA GTA GTC GGT CC-3'。EV71 核酸检测引物 EV71-S(上游):5'-GCA GCC CAA AAG AAC TTC AC-3';EV71-A(下游):5'-ATT TCA GCA GCT TGG AGT GC-3'。CoxA16 核酸检测引物 CoxA16-S(上游):5'-ATT GGT GCT CCC ACT ACA GC-3';CoxA16-A(下游):5'-TCA GTG TTG GCA GCT GTA GG-3'(引物序列由中国疾病预防控制中心提供)。

**3.3.2 PCR 反应** 采用硕世公司 RNA 实时荧光定量 RT-PCR 试剂盒。反应条件:42 ℃ 逆转录 45 min;95 ℃ 预变性 3 min,95 ℃ 变性 20 s,45 ℃ 退火 25 s,72 ℃ 延伸 30 s,共 32 个循环;72 ℃ 再延伸 10 min。

#### 4 问卷调查

重症患者的流行病学特征及临床特征采用专门设计的《手足口病重症或死亡病例个案调查表》进行个案调查。

#### 5 统计分析

应用 EpiData 3.1 软件进行数据录入,应用 SPSS 16.0 软件进行统计分析。其中计量资料用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,计数资料采用相对数表示。计量资料的比较采用独立样本 t 检验,计数资料比较采用  $\chi^2$  检验。

### 结 果

#### 1 病原学检测

2010 年山东省经实验室确诊手足口病重症病例

521 例,其中 EV71 感染者 351 例,占 67.40%,CoxA16 感染者 84 例,占 16.1%,其他肠道病毒感染者 86 例,占 16.50%。将 EV71 和 CoxA16 阳性病例共 435 例纳入本研究。

#### 2 流行病学特征

**2.1 EV71 和 CoxA16 感染重症手足口病病例的人口学特点比较** 手足口病重症患者以 3 岁以下儿童为主,共 355 例,占 81.61%。患者平均年龄为 2.30 岁(0.20~16.39 岁),其中 EV71 感染组患者年龄为(2.34±0.08)岁,CoxA16 感染组(2.10±0.15)岁,差异无统计学意义( $t = -1.29, P > 0.05$ )(表 1)。重症患者中男性 305 人,女性 130 人,男女性别比为 2.35:1,其中 EV71 感染组男、女性患者分别为 248 例和 103 例,CoxA16 感染组分别为 57 例和 27 例,差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.25, P > 0.05$ )。

表 1 EV71 和 CoxA16 所致手足口病重症病例年龄分布  
Table 1 The age distribution of severe cases caused by EV71 and CoxA16

年龄(岁) Age (Year)	EV71 No.	CoxA16 No.	合计 Total
0~	59	22	81
1~	133	30	163
2~	91	20	111
3~	45	7	52
4~	14	2	16
5~	9	3	12
合计 Total	351	84	435

**2.2 地区分布** 手足口病重症患者多数来自农村,其中 EV71 感染组来自农村、城乡结合部和城市的患者分别为 257、33 和 54 例,CoxA16 感染组分别为 68、7 和 8 例,差异无统计学意义( $\chi^2 = 2.24, P > 0.05$ )。

**2.3 时间分布** EV71 感染组和 CoxA16 感染组病例均主要集中出现在 4~8 月,其中 EV71 组病例数为 299 例,占本组总数的 85.19%;CoxA16 组病例数为 72 例,占本组总数的 85.71%,两组比较差异有统计学意义( $\chi^2 = 27.25, P < 0.01$ )(图 1)。

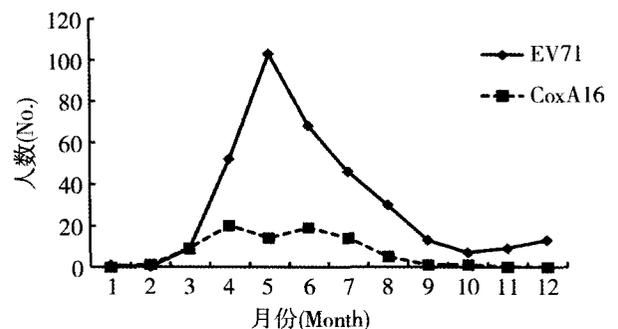


图 1 EV71 和 CoxA16 所致手足口病重症病例时间分布  
Fig. 1 The temporal distribution of severe cases caused by EV71 and CoxA16

#### 3 EV71 和 CoxA16 感染重症病例临床特征比较

**3.1 病程** EV71 组患者从发病发展至重症的时间为(3.06±0.10)d, CoxA16 组为(2.99±0.18)d, 差异无统计学意义( $t = -0.39, P > 0.05$ ); 病程分别为(10.90±0.31)d 和(9.7±0.74)d, 差异无统计学意义( $t = -1.53, P > 0.05$ )。

**3.2 一般症状和体征**

**3.2.1 发热** EV71 组患者中有 323 人(占 92.02%) 出现发热症状, CoxA16 组有 79 人(占 94.04%) 出现发热, 差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.40, P > 0.05$ ); EV71 组热程为(3.25±0.08) d, CoxA16 组为(3.02±0.17) d, 差异无统计学意义( $t = -1.20, P > 0.05$ )。EV71 组最高体温为(38.75±0.04)℃, CoxA16 组为(38.60±0.07), 差异无统计学意义( $t = -1.61, P > 0.05$ )。

**3.2.2 出疹** 重症患者出疹以斑疹、丘疹和疱疹为主, 出疹部位主要为手、足、口腔、臀部(表 2)。两组间口腔部位皮疹发生率差异有统计学意义( $\chi^2 = 6.73, P < 0.01$ )。

表 2 EV71 和 CoxA16 所致重症病例出疹疹型及部位比较  
Table 2 The difference of rash types/site of the severe cases caused by EV71 and CoxA16

疹型/部位 Rash type /Site	EV71(n=351)		CoxA16(n=84)		$\chi^2$ 值 $\chi^2$ value	P 值 P value
	例数 No.	发生率(%) Ratio (%)	例数 No.	发生率(%) Ratio (%)		
斑疹	196	55.84	54	64.29	1.978	0.160
疹型						
丘疹	237	67.52	57	67.85	0.003	0.953
疱疹	192	54.70	44	52.38	0.147	0.701
部位						
手	319	90.88	79	94.05	0.872	0.350
足	308	87.75	71	84.52	0.629	0.428
口	263	74.93	74	88.10	6.732	0.009
臀	197	56.13	53	63.10	1.347	0.246
四肢	11	3.13	5	5.95	0.828	0.323
躯干	4	1.14	1	1.19	—	1.00*

注(Note): \* 费舍尔确切概率法(Fisher's exact test)。

**3.2.3 其他症状** 除发热和出疹表现外, 重症患者还可出现头疼、咳嗽、咽痛、鼻塞、流涕和腹泻等症状, 其中咳嗽、流涕症状发生率两组间差异有统计学意义( $P < 0.05$ )(表 3)。

表 3 EV71 和 CoxA16 所致重症病例一般症状发生率比较  
Table 3 The difference of general symptoms of the severe cases caused by EV71 and CoxA16

症状 Symptom	EV71(n=351)		CoxA16(n=84)		$\chi^2$ 值 $\chi^2$ value	P 值 P value
	例数 No.	发生率(%) Ratio (%)	例数 No.	发生率(%) Ratio (%)		
头疼	12	3.42	2	2.38	0.020	0.889
咳嗽	36	10.26	16	19.05	4.977	0.026
咽痛	11	3.13	6	7.14	1.931	0.165
鼻塞	2	0.57	1	1.19	—	0.483
流涕	7	1.99	7	8.33	—	0.008
腹泻	3	0.85	3	3.57	1.952	0.162

**3.3 重症症状及体征** 重症患者以神经系统、呼吸系统、循环系统和消化系统症状或体征为主, 病人精神

差、易惊、惊厥、手足抖动、嗜睡、气促、心率加快, 易发生呕吐等。其中心率加快症状发生率 EV71 组与 CoxA16 组比较差异有统计学意义( $\chi^2 = 7.14, P < 0.05$ )(表 4)。

**讨 论**

1981 年以来, 伴随着 EV71 感染所致患者比例的逐步上升和局部小范围 EV71 的暴发流行, 我国手足口病流行的病原体从以 CoxA16 为主, 逐渐发展为以 EV71 为主, EV71 和 CoxA16 共同循环流行的局面<sup>[5,6]</sup>, 导致近年来各地区手足口病疫情反复暴发。

Chang 等<sup>[7]</sup>对 1998 年中国台湾地区手足口病暴发期间 EV71 和 CoxA16 所致手足口病临床特征比较发现, 两者所致手足口病的临床症状相似, 但 EV71 感染手足口病患者重症发生率和病死率显著高于 CoxA16 感染患者。本研究对 EV71 和 CoxA16 所致重症手足口病患者的出疹和并发症与体征进行分析, 发现两者间口腔部位皮疹、咳嗽、流涕、心率加快等症状发生率有显著差异( $P < 0.05$ ), 其他症状发生率差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。心率异常由自主神经功能紊乱引起, 而肠道病毒感染很可能是导致严重的自主神经功能紊乱的原因之一<sup>[8]</sup>, 本研究结果显示, EV71 组患者心率加快发生率显著高于 CoxA16 组( $P < 0.05$ ), 提示 EV71 感染对自主神经系统影响大于 CoxA16。

表 4 EV71 和 CoxA16 感染所致重症病例重症症状和体征  
Table 4 The difference of severe symptoms of the severe cases caused by EV71 and CoxA16

症状或体征 Symptom or sign	EV71(n=351)		CoxA16(n=84)		$\chi^2$ 值 $\chi^2$ value	P 值 P value
	例数 No.	发生率(%) Ratio (%)	例数 No.	发生率(%) Ratio (%)		
精神差	209	59.54	57	67.86	1.972	0.160
易惊	117	33.33	28	33.33	0	1.000
烦躁不安	33	9.40	10	11.90	0.477	0.490
抽搐	33	9.40	10	11.90	0.477	0.490
惊厥	44	12.54	10	11.90	0.025	0.875
神经系统						
痉挛	9	2.56	4	4.76	0.498	0.480
手足抖动	236	67.24	53	63.10	0.521	0.470
肢体乏力	25	7.12	3	3.55	1.419	0.234
颈抵抗	30	8.55	9	10.71	0.390	0.532
嗜睡	51	14.50	10	11.90	0.387	0.534
瞳孔对光反射异常	8	2.28	2	2.38	0	1.000
气促	48	13.68	13	15.48	0.182	0.669
呼吸减慢	3	0.85	0	0	—	1.000*
呼吸系统						
呼吸节律改变	13	3.70	3	3.57	0	1.000
口吐泡沫痰	5	1.42	1	1.19	0	1.000
肺部湿罗音	5	1.42	0	0	—	0.588*
心率加快	56	15.95	4	4.76	7.141	0.008*
循环系统						
心律失常	11	3.13	0	0	—	0.133*
脉搏浅速	4	1.14	0	0	—	1.000*
消化系统						
呕吐	125	35.61	29	34.52	0.035	0.851

注(Note): \* 费舍尔确切概率法(Fisher's exact test)。

本研究表明, EV71 和 CoxA16 所致手足口病重症患者多为 3 岁以下儿童, 提示低龄手足口病患儿更容易发展为重症。应加强对低龄手足口病患儿的监护, 及早发现患者的重症表现并进行对症治疗<sup>[9]</sup>。与 EV71 组比较, CoxA16 所致重症患儿的年龄更低, 患者的性别分布和地区分布两组间差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ )。发病时间上, EV71 重症患者多见于夏秋季节, 而 CoxA16 重症患者分布相对分散, 这可能与当年流行优势毒株有关。手足口病重症患者常出现神经系统、呼吸系统等并发症, 其中 EV71 感染的患者主要并发症为中枢神经系统疾病, 如脑膜炎、脑炎、脑脊髓炎、脑出血、心肌炎、急性弛缓性瘫痪、神经源性肺水肿、循环障碍等<sup>[7,10,11]</sup>。与 EV71 感染相比, CoxA16 所致手足口病症状相对较轻, 常见的并发症为上呼吸道感染, 可导致无菌性脑膜炎、脑膜脑炎、心肌炎、弛缓性瘫痪等<sup>[12]</sup>。

当前对手足口病的研究主要集中于 EV71 感染与该病的关系, 而对 CoxA16 感染所致手足口病的研究较少, 且普遍认为 CoxA16 感染所致手足口病症状较轻, 较少出现神经系统症状及并发症, 疾病过程多为自限性<sup>[13]</sup>, 故对 CoxA16 感染所致手足口病缺乏足够重视。本研究发现, EV71 和 CoxA16 所致手足口病患者发展到重症阶段, 其基本情况和临床症状特征基本一致, 表明 CoxA16 同样可引起神经系统、呼吸系统以及循环系统并发症, 尽管症状相对较轻, 但仍可对患者健康产生重大损害。因此, 应加强对 CoxA16 感染的监测和控制。

#### 【参考文献】

[1] McMinn PC. An overview of the evolution of enterovirus 71 and its clinical and public health significance[J]. FEMS Microbiol Re-

views, 2002, 26: 91-107.

- [2] Oberste MS, Penaranda S, Maher K, et al. Complete genome sequences of all members of the species Human enterovirus A[J]. J Gen Virol, 2004, (85): 1597-607.
- [3] 许华茹, 成洪旗, 常彩云. 2007~2009 年济南市手足口病疫情分析[J]. 中国病原生物学杂志, 2010, 5(12): 935-7.
- [4] 中华人民共和国卫生部. 手足口病诊疗指南(2008 年版)[J]. 医药导报, 2009, 28(3): 404-5.
- [5] 李晖, 方苓, 莫艳玲, 等. 2008 年广东儿童手足口病流行病学及病原学相关临床特征分析[J]. 中华传染病杂志, 2009, 27(12): 753-5.
- [6] 张乐海, 马丽霞, 王世富, 等. 山东省部分地区脑炎与非脑炎手足口病肠道病毒 71 型 VP1 区基因特征[J]. 中国病原生物学杂志, 2010, 5(8): 567-71.
- [7] Chang LY, Lin TY, Huang YC, et al. Comparison of enterovirus 71 and coxsackievirus A16 clinical illnesses during the Taiwan enterovirus epidemic, 1998[J]. Pediatr Infect Dis, 1999, 18: 1092-6.
- [8] Lin MT, Wang JK. Heart rate variability monitoring in the detection of central nervous system complications in children with enterovirus infection[J]. J Critical Care, 2006, 21: 280-6.
- [9] 孙大鹏, 王显军, 方立群, 等. 2009 年临沂市手足口病流行特征及重症病例危险因素分析[J]. 中国病原生物学杂志, 2011, 6(2): 108-10.
- [10] Wong SSY, Yip CCY, Lau SKP, et al. Human enterovirus 71 and hand, foot and mouth disease[J]. Epidemiol Infect, 2010, 138: 1071-89.
- [11] 杨智宏, 朱启镛, 李秀珠, 等. 2002 年上海儿童手足口病病例中肠道病毒 71 型和柯萨奇病毒 A 组 16 型的调查[J]. 中华儿科杂志, 2005, 43(9): 648-52.
- [12] Fei IP. Hand, foot and mouth disease[J]. Hong Kong Practitioner, 1991, 13(5): 1487-9, 1491.
- [13] Knipe DM, Howley PM, Griffin DE, et al. Fields virology[M]. Hagerstown, USA: Lippincott, Williams & Wilkins, 2001.

【收稿日期】 2011-11-29 【修回日期】 2012-02-14

(上接 100 页)

- [5] 唐神结, 肖和平. 细胞凋亡与结核病[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2004, 27(7): 477-80.
- [6] Mustafa T, Phyu S, Nilsen R, et al. Increased expression of fas ligand on mycobacterium tuberculosis infected macrophages: a potential novel mechanism of immune evasion by *Mycobacterium tuberculosis* [J]. Inflammation, 1999, 23(6): 507-21.
- [7] Hirsch CS, Johnson JL, Okwera A, et al. Mechanisms of apoptosis of T-cells in human tuberculosis[J]. J Clin Immunol, 2005, 25: 353-64.
- [8] 李月翠, 黄小东, 唐神杰. 流式细胞术检测肺结核患者血清中 T 淋巴细胞亚群的变化[J]. 浙江临床医学, 2006, 8(5): 456-7.
- [9] De la Barrera S, Aleman M, Musella R, et al. IL-10 down-regulates costimulatory molecule on *Mycobacterium tuberculosis*-pulsed macrophages and impairs the lytic activity of CD4 and CD8 CTL in tuberculosis patients [J]. Clin Exp Immunol, 2004, 138(1): 128

-8.

- [10] 于春宝, 左云, 王俊玲, 等. 肺结核病人细胞免疫功能的研究[J]. 临床肺科杂志, 2008, 13(2): 138-41.
- [11] 温文冲, 梁国飞, 梁国添. 细胞免疫抑制性肺结核的临床特征分析[J]. 实用医学杂志, 2009, 25(1): 84-7.
- [12] 邓国防, 雷建平. 结核病与相关免疫细胞和细胞因子[J]. 中国防痨杂志, 2008, 30(5): 109-11.
- [13] Bonocini-Almeida MG, Ho JL, Boechat N, et al. Down-modulation of lung immune responses by interleukin-10 and TGF- $\beta$  and analysis of TGF- $\beta$  receptors I and II in active tuberculosis[J]. Infect Immun, 2004, 72(5): 2628-34.
- [14] 刘萍, 张丽, 庞楠楠, 等. 血清 IFN- $\gamma$ , TGF- $\beta$ 1, IL-10 检测对儿童潜伏性结核感染的诊断价值[J]. 中国病原生物学杂志, 2011, 6(9): 650-2.

【收稿日期】 2011-09-14 【修回日期】 2011-12-18