

论著·临床研究

肠道病毒 71 型和柯萨奇病毒 A 组 16 型 感染的手足口病患儿的相关特征对比研究

贾蕾¹ 赵成松² 张莉¹ 李爽¹ 张代涛¹ 刘白薇¹ 王全意¹ 黎新宇¹

(1. 北京市疾病预防控制中心传地所, 北京 100013;

2. 首都医科大学附属北京儿童医院内科, 北京 100045)

【摘要】目的 比较由肠道病毒 71 型(EV71)和柯萨奇病毒 A 组 16 型(CA16)感染的手足口病(HFMD)患儿流行病学情况及临床特征的差异。**方法** 采集 108 名临床诊断 HFMD 患儿疱疹液和咽拭子标本, 使用 RT-PCR 进行肠道病毒检测, 对 EV71 和 CA16 感染患儿的临床资料进行回顾性分析并比较。**结果** 108 名患儿的肠道病毒总阳性率为 97.2% (105/108), 其中 EV71、CA16、其他肠道病毒及 EV71 和 CA16 混合感染分别占 51.9% (56/108), 36.1% (39/108), 1.9% (2/108), 7.4% (8/108)。EV71 感染患儿和 CA16 感染患儿两组间年龄、性别差异无统计学意义。单因素分析显示, CA16 感染患儿口腔疱疹、膝部皮疹、流涕的发生比率高于 EV71 感染患儿。进一步多因素分析显示, 出现膝部皮疹的患儿 CA16 感染可能性大。**结论** 发现口腔无疱疹、膝部无皮疹、无流涕等症状的 HFMD 患儿时, 应考虑 EV71 感染的可能。 [中国当代儿科杂志, 2011, 13(8): 635-637]

【关键词】 手足口病; 肠道病毒 71 型; 柯萨奇病毒 A 组 16 型; 儿童

【中图分类号】 R729 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1008-8830(2011)08-0635-03

Comparisons of epidemiological and clinical characteristics in children with hand-foot-mouth disease caused by Enterovirus 71 and Coxsackievirus A16

JIA Lei, ZHAO Cheng-Song, ZHANG Li, LI Shuang, ZHANG Dai-Tao, LIU Bai-Wei, WANG Quan-Yi, LI Xin-Yu. Institute for Infectious Disease and Endemic Disease Control, Beijing Center for Disease Prevention and Control, Beijing 100013, China (Li X-Y, Email: bjcdclxy@163.com)

Abstract: Objective To compare the differences of epidemiological and clinical characteristics in children with hand-foot-mouth disease (HFMD) caused by Coxsackievirus A16 (CA16) and Enterovirus 71 (EV71). **Methods** The samples of vesicle fluid and throat swabs of 108 children with HFMD were collected and detected for enterovirus by RT-PCR. The clinical data of children with EV71 and CA16 infection were retrospectively reviewed and compared. **Results** The total positive rate of enterovirus was 97.2% (105/108). Of the 105 cases, 56 cases were positive for EV71 (51.9%), 39 cases were positive for CA16 (36.1%), 2 cases were positive for other enterovirus (1.9%), and 8 cases were co-infected by EV71 and CA16 (7.4%). There were no significant differences in age and sex between EV71 and CV16 infected cases. The univariate analysis showed that the incidences of herpes of mouth, erythra of knees, and nose running in children infected by CA16 were higher than in those infected by EV71. The multivariate logistic regression analysis showed that the HFMD children who had erythra of knees had higher probability of CA16 infection. **Conclusions** EV71 should be considered as the pathogen in children with HFMD who have no herpes of mouth, erythra of knees, and nose running. [Chin J Contemp Pediatr, 2011, 13(8): 635-637]

Key words: Hand-foot-mouth disease; Enterovirus 71; Coxsackievirus 16; Child

手足口病(hand-foot-mouth disease, HFMD)自 1957 年在新西兰首次报道后, 目前在全球已有数十个国家和地区发生和流行^[1]。多项调查资料显示, 肠道病毒 71 型(EV71)感染是导致预后不良的重要

影响因素^[2-3]。目前, 实验室检测是否 EV71 感染所需仪器、人员水平、费用均较高, 不可能普及应用, 故临床上通过症状判断患儿是否为 EV71 感染有较大的现实意义。但是, 不同病原体感染的 HFMD 的症

[收稿日期] 2010-12-31; [修回日期] 2011-02-12
[基金项目] 2010 年北京市卫生局青年科研资助项目。
[作者简介] 贾蕾, 女, 硕士, 主治医师。
[通信作者] 黎新宇, 副主任医师。

状是否有差别? 目前关于此方面的研究极少。因此,本研究比较了 EV71 型和柯萨奇病毒 A 组 16 型 (CA16) 感染患儿的临床表现等方面的差异,希望对诊疗起到指导作用。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2010 年 7 月在首都医科大学附属北京儿童医院就诊的有皮肤疱疹的 HFMD 患儿 108 例为研究对象,其中男性 75 例,女性 33 例,年龄 7 个月至 7 岁,中位年龄 1.9 岁。诊断标准参照《手足口病诊疗指南(2010 年版)》^[4],采集患儿咽拭子、疱疹液双份样本送检,并就 EV71 或 CA16 感染的患儿的流行病学、临床表现等方面的差异进行比较分析。本研究获得家长书面知情同意。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 参照卫生部手足口病预防控制指南(2009 版)^[5],用病毒采样液采集患儿的咽拭子及疱疹液标本。

1.2.2 标本检测 采用德国 QIAGEN 公司的 QIAamp Viral RNA Mini kit 提取病毒核酸,用达安基因股份有限公司的荧光定量试剂盒,检测肠道病毒通用型(EV)、EV71、CA16 等 3 种病原。荧光定量 RT-PCR 反应体系为:RT-PCR 反应液 15 μ L、逆转录酶 2 μ L、Taq 酶 3 μ L,三者混匀后分装 20 μ L 于单个 PCR 反应管中,再在已加入反应液的管中分别加入样本液、阴性质控品、阳性质控品,将 PCR 反应管离心,3000 rpm,30 s,放入 PCR 扩增仪。反应条件:40℃ 25 min,1 个循环;94℃ 3 min,1 个循环;93℃ 15 s,55℃ 45 s,40 个循环。结果分析:在阳性质控和阴性质控都满足质量控制要求的条件下,阳性样本呈典型的 S 型扩增曲线且 Ct 值 $\leq$ 34.9

(EV),Ct 值 $\leq$ 35.1 (EV71),Ct 值 $\leq$ 34.8 (CA16),阴性样本无典型的 S 型扩增曲线或无 Ct 值显示。

1.3 统计学分析

采用 EpiData 3.0 软件建立数据库,采用 SPSS 13.0 软件进行统计分析。组间年龄的比较采用秩和检验,率的比较采用 χ^2 检验,多因素分析采用非条件 logistic 回归, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

108 名患儿的咽拭子或疱疹液标本中,肠道病毒阳性 105 例(占 97.2%),其中 EV71 感染 56 例(51.9%),CA16 感染 39 例(36.1%),其他肠道病毒感染 2 例(1.9%),EV71 和 CA16 混合感染 8 例(7.4%)。

56 例 EV71 感染患儿中,男性 39 例,女性 17 例,年龄 9 个月至 6 岁,中位数 2.1 岁;39 例 CA16 感染者中,男性 29 例,女性 10 例,年龄 7 个月至 7 岁,中位数 1.8 岁。二者性别和年龄差异均无统计学意义($\chi^2 = 0.251, Z = -0.284, P > 0.05$)。

2.2 单因素分析

单因素分析显示:CA16 感染患儿口腔疱疹、膝部皮疹以及流涕的比例高于 EV71 感染患儿,见表 1。即口腔疱疹、膝部皮疹、流涕等 3 个因素为不同病原体感染的相关因素。其他特征如患儿居住在楼房或平房,发病前是否接触过类似患儿,是否去过医院,是否用流动水洗手,患儿毛巾、饮水杯、碗筷等是否分开,有无饲养宠物,发热天数,除流涕外的其他症状如咳嗽、呕吐、腹泻等,手、足部皮疹,CRP 值,血常规检测结果(包括白细胞数目、中性粒细胞百分比、淋巴细胞百分比等 3 项内容)等方面,与不同病原体感染均无统计学关联。

表 1 EV71 感染相关特征单因素分析结果 [例(%)]

变量	CA16 感染($n = 39$)	EV71 感染($n = 56$)	χ^2 值	P 值	OR 值(95% CI)
口腔疱疹	36(92)	41(73)	5.457	0.019	0.228(0.061,0.851)
膝部皮疹	21(51)	15(27)	7.153	0.007	0.314(0.132,0.744)
流涕	17(44)	11(20)	6.342	0.012	0.316(0.127,0.789)
恶心	2(5)	0(0)	—	0.166	0.398(0.310,0.511)
人均月收入 > 2000 元	21(54)	22(39)	1.967	0.161	0.555(0.243,1.268)

2.3 多因素分析

将单因素筛选的 $P < 0.2$ 的各因素,在 $\alpha = 0.05$ 的水平上,应用后退法进行多因素非条件 logistic 回

归分析,经统计学检验, $\chi^2 = 18.807 (P < 0.01)$,logistic 回归模型有显著性,符合率 70.5%。显示出现膝部皮疹者,CA16 感染可能性大,见表 2。

表 2 EV71 感染相关特征非条件 logistic 回归分析结果					
变量	β	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
口腔疱疹	-1.379	3.627	0.057	0.252	0.061 ~ 1.041
膝部皮疹	-1.110	5.321	0.021	0.330	0.128 ~ 0.846
流涕	-0.940	3.560	0.059	0.391	0.147 ~ 1.037
人均月收入 >2000 元	-0.843	3.111	0.078	0.430	0.169 ~ 1.098

3 讨论

HFMD 由数种肠道病毒感染所致,常见的病毒型别是 CA16 和 EV71。有资料表明,CA16 病毒所致 HFMD 症状典型,并发症少,预后良好;但是 EV71 所致 HFMD 临床症状较重,常有中枢神经系统并发症^[1-3,6-7]。北京市 2009 年监测资料也显示 EV71 感染重症患儿构成比为 CA16 的 4.9 倍^[7],故寻找 EV71 感染患儿的临床特征,有针对性地提早采取措施,预防病情进展,对于减少重症和死亡患儿均有较为现实的意义。

本研究结果显示,108 例 HFMD 患儿中 97.2% 可检测出肠道病毒,高于其他调查的研究结果^[8-10],考虑和调查选取的对象均有疱疹等典型 HFMD 症状有关。单因素分析发现口腔疱疹、膝部皮疹、流涕等 3 个因素与不同病原体感染密切相关,CA16 感染患儿口腔疱疹、膝部皮疹以及流涕的比例高于 EV71 感染患儿。其他流行病学特征如居住地点、是否接触过类似患儿、是否去过医院;卫生学指标如患儿是否有单独的毛巾、饮水杯、碗筷,是否用流动水洗手;其他临床表现及一般实验室检查结果等,均与不同病原体感染无统计学关联。

本研究进一步多因素分析发现,出现膝部皮疹的 HFMD 患儿,CA16 感染可能性大,这和一些已有的研究结果不符^[8-9]。其他如口腔疱疹、流涕等因素,多因素分析显示 *P* 值也较低,但 95% *CI* 却包含 1,故尚不能作出是 CA16 感染相关因素的判断。计划在下一步的工作中增加样本量,以明确这些因素

和不同病原体感染之间的关系。

综合分析表明,在诊断 HFMD 时,如发现患儿口腔无疱疹、膝部无皮疹、无流涕等症状,则应考虑其 EV71 感染的可能。但本次调查未涉及重症病例,且样本量较小,并仅分析了 CA16 和 EV71 感染的区别,未考虑到其他肠道病毒和混合感染的情况,故结果可能存在片面性,预计在下一步工作中开展更为细致的调查工作予以弥补。

[参 考 文 献]

[1] 耿贯一. 流行病学[M]. 第 2 版. 北京:人民卫生出版社,1996.

[2] 朱理业,丁振涛,万俊峰,刘奇泉,将饒,徐海洋. 阜阳市手足口病(EV71 感染)重症病例流行病学调查分析[J]. 安徽医学, 2008,29(5):595-596.

[3] Ang LW, Koh BK, Chan KP, Chua LT, James L, Goh KT. Epidemiology and control of hand, foot and mouth disease in Singapore, 2001-2007. [J]. Ann Acad Med Singapore, 2009, 38(2): 106-112.

[4] 中华人民共和国卫生部. 手足口病诊疗指南(2010 年版)[EB/OL]. [2010-04-21]. <http://www.moh.gov.cn/publicfiles/business/htmlfiles/mohyzs/s3586/201004/46884.htm>.

[5] 中华人民共和国卫生部. 手足口病预防控制指南(2009 版)[EB/OL]. <http://www.moh.gov.cn/publicfiles/business/htmlfiles/mohjbyfkzj/s3578/200906/41047.htm>

[6] 杨凌,胡景伟,周忠蜀. 肠道病毒 71 型感染与手足口病中枢神经系统损害[J]. 实用儿科临床杂志,2008,23(22):1782-1785.

[7] 贾蕾,李洁,李锡太,严寒秋,吴晓娜,林晖,等. 2009 年北京市手足口病重症病例流行病学分析[J]. 疾病监测,2010,25(9): 680-683.

[8] 杨智宏,朱启镛,李秀珠,王晓红,王建设,胡家瑜,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):648-652.

[9] 张寿斌,廖华,黄呈辉,谭庆瑜,张炜灵,黄艳,等. 深圳 237 例手足口病肠道病毒血清型基因及临床特征[J]. 中国当代儿科杂志,2008,10(1):38-41.

[10] Ooi MH, Solomon T, Podin Y, Mohan A, Akin W, Yusuf MA, et al. Evaluation of different clinical sample types in diagnosis of human enterovirus 71-associated hand-foot-and-mouth disease[J]. J Clin Microbiol, 2007, 45(6): 1858-1866.

(本文编辑:王庆红)