

DOI:10.13350/j.cjpb.220914

• 调查研究 •

2017-2020年黔东南地区手足口病病原构成及监测分析*

单竹周¹,裴峰锋¹,胡维¹,王宇^{2**},唐小敏^{3**}

(1.黔东南州疾病预防控制中心,贵州黔东南 556000;2.贵阳市第一人民医院检验科;3.贵州省疾病预防控制中心)

【摘要】 目的 分析2017-2020年黔东南地区手足口病(Hand, foot and mouth disease, HFMD)病原构成,了解本地区近几年病原分布及变化趋势。方法 对2017-2020年黔东南地区共收集的疑似HFMD病例标本3576份,采用荧光定量RT-PCR法检测肠道病毒核酸,对主要病原进行分型鉴定,对监测结果进行描述性分析。结果 2017-2020年黔东南地区从3576份HFMD病例标本中检出阳性标本2272份(2272/3576,63.5%),其中,肠道病毒A组71型(Enterovirus A71, EV-A71)病原构成比为16.6%,柯萨奇病毒A组16型(Coxsackievirus A16, CV-A16)为16.2%,柯萨奇病毒A组6型(Coxsackievirus A6, CV-A6)为5.9%,柯萨奇病毒A组10型(Coxsackievirus A10, CV-A10)为0.2%,其他未分型肠道病毒(Enterovirus, EV)为61.1%。黔东南地区HFMD好发于男性(2264份,63.3%);多数为1~7岁儿童,其检测量占了89.4%;一般4~6月为HFMD检出阳性的高峰期,但个别年份由于新型冠状病毒肺炎疫情影响HFMD流行趋势。结论 2017-2020年黔东南地区HFMD病例病原谱主要为其他未分型EV,且EV-A71、CV-A16、CV-A6交替作为第二优势病原在传播流行,应关注其流行并加强HFMD监测力度。

【关键词】 手足口病(HFMD);肠道病毒;病原学;流行病学

【中图分类号】 R373.2

【文献标识码】 A

【文章编号】 1673-5234(2022)09-1057-04

[*Journal of Pathogen Biology*. 2022 Sep.;17(9):1057-1060.]

Pathogenic spectrum and surveillance analysis of Hand, Foot and Mouth disease in Qiandongnan area of Guizhou province, China, 2017-2020

SHANG Zhu-zou¹, PEI Feng-feng¹, HU Wei¹, WANG Yu², TANG Xiao-min³ (1. Qiandongnan Center for Disease Control and Prevention, Qiandongnan, Guizhou 556000, China; 2. Department of Clinical Laboratory, The First People's Hospital of Guiyang; 3. Center for Disease Control and Prevention of Guizhou Province)***

【Abstract】 **Objective** To analyze the pathogenic spectrum of hand, foot and mouth disease (HFMD) in Qiandongnan area of Guizhou province, China, during 2017-2020, and to understand the distribution and trend of pathogens in the region in recent years. **Methods** A total of 3576 suspected HFMD cases were collected from 2017 to 2020 in Qiandongnan area of Guizhou province. The enterovirus nucleic acids were detected using real-time RT-PCR and an enterovirus was identified and genotyped, including the major pathogen enterovirus A71 (EV-A71), coxsackievirus A16 (CV-A16), coxsackievirus A6 (CV-A6) and coxsackievirus A10 (CV-A10). A descriptive analysis of surveillance data was performed. **Results** From 2017 to 2020, there were 2272 positive specimens (2272/3576, 63.5%) from 3576 HFMD samples submitted for diagnosis in Qiandongnan area of Guizhou province, of which the pathogenic ratio of EV-A71 was 16.6%, CV-A16 was 16.2%, CV-A6 was 5.9%, CV-A10 was 0.2%, other untyped enterovirus (EVs) was 61.1%. In Qiandongnan area of Guizhou province, most patients were males ($n = 2264$, 63.3%). The majority of HFMD samples were children and 89.4% samples aged 1-7 years old from 2017 to 2020. Generally, the peak period of positive test was from April to June. However, the epidemic trend of HFMD would be affected by COVID-19 pandemic in 2020. **Conclusion** Other untyped EVs was the predominately causative agent of HFMD in Qiandongnan area of Guizhou province, China, during 2017-2020. Moreover, EV-A71, CV-A16, and CV-A6 were alternately spreading as the second dominant pathogen. In the future, HFMD should be focused on, and the epidemiological and virological surveillance should be strengthened in Qiandongnan area of Guizhou province.

【Key words】 hand, foot and mouth disease (HFMD); enteroviruses; pathogen; epidemiology

* **【基金项目】** 国家自然科学基金项目(No. 81860594);贵州省科技计划项目(黔科合基础[2018]1094);筑科合同[2021]43-25号。

** **【通讯作者】** 唐小敏, E-mail: 570819107@qq.com; 王宇, E-mail: wangzhongyuwy@163.com

【作者简介】 单竹周(1971-),男,黔东南州麻江县人,主任技师,研究方向:呼吸道与肠道病毒实验室检测。E-mail: 2967367971@qq.com

手足口病 (Hand, foot and mouth disease, HFMD) 是一种常见急性传染病, 它是由多种肠道病毒 (Enterovirus, EV) 感染引起的病毒性传染病, 易感于婴幼儿与儿童。主要临床表现为发热, 手、足、臀部出现皮疹或疱疹, 口腔黏膜溃疡^[1]。此病多为自限性, 但少数患者可出现病毒性脑炎、脑膜炎、急性弛缓性麻痹、神经呼吸综合征等并发症, 个别重症患儿病情进展快甚至死亡^[2]。

人类肠道病毒 (human enteroviruses, HEVs) 属于小核糖核酸病毒科肠道病毒属, 研究发现有多种 HEVs 会导致 HFMD^[3-4]。其中, 肠道病毒 A 组 71 型 (Enterovirus A71, EV-A71) 是最为常见和重要的血清型之一, 与疾病的严重程度相关^[5], 柯萨奇病毒 A 组 16 型 (Coxsackievirus A16, CV-A16) 在 HFMD 中也较为常见。然而, 其他肠道病毒导致 HFMD 疾病有所增加, 如柯萨奇病毒 A 组 6 型 (Coxsackievirus A6, CV-A6) 与柯萨奇病毒 A 组 10 型 (Coxsackievirus A10, CV-A10)^[6-8]。2016 年以来, 我国陆续推出 3 种非活性单价 EV-A71 疫苗^[9], 此疫苗的推广使用除可减低 EV-A71 导致的 HFMD 发病率, 同时, 也能改变 HFMD 病原构成及流行病学趋势。黔东南地区自从开展 HFMD 实验室监测以来, 持续地关注 HFMD 引起的区域性流行变化趋势, 但目前, 本地区尚无系统化实验数据来评估这些变化, 本研究对 2017-2020 年黔东南地区实验室 HFMD 病原检测情况进行的回顾性监测分析, 分析 HFMD 病原谱及流行趋势, 为 HFMD 所致相关疾病的防控策略提供理论参考。

材料与方法

1 材料

1.1 标本来源 2017-2020 年黔东南地区各市 (县) 采集的疑似 HFMD 临床标本, 主要由咽拭子和 (或) 肛拭子标本组成。标本采集按《手足口病诊断》(WS 588-2018) 标准来执行^[10]。标本采集后立即冷藏送检至州疾病预防控制中心手足口病实验室进行检测, 标本置于 -70 °C 以下保存备用。

1.2 主要试剂和设备 核酸提取试剂购于西安天隆科技有限公司; 肠道病毒核酸检测试剂购于达安基因股份有限公司; 全自动核酸提取仪 (NP968) 购于西安天隆 NP968; 荧光 PCR 仪购于美国 ABI 7500 公司。

2 方法

2.1 病毒 RNA 提取 HFMD 临床标本经预处理, 采用核酸提取仪进行 RNA 提取, 操作按试剂盒说明书进行。RNA -70 °C 保存备用。

2.2 肠道病毒 RNA 检测 使用肠道病毒核酸检测试剂, 采用实时荧光 RT-PCR 法检测肠道病毒: EV-

A71, CV-A16, CV-A6, CV-A10 及通用 EV; 提供 PCR 反应体系及反应条件。

2.3 统计学分析 利用 Excel 2010 和 SPSS 23.0 软件进行数据分析; 计量资料比较采用 *t* 检验; 计数资料的比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

1 HFMD 检测基本情况

2017-2020 年, 黔东南地区对 3 576 份标本进行了肠道病毒核酸检测, 其中病毒核酸阳性标本为 2 272 份, 阳性率为 63.5%; 肠道病毒感染导致的重症病例为 40 例; HFMD 病例中检出 5 份 EV-A71 与 CV-A16 混合感染 (表 1)。3 576 份标本中, 多数为男性, 男女检测份数分别为 2 264、1 312 份, 性别比为 1.73 : 1, 男女 HFMD 检出阳性比例分别为 41.1%、22.4%, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 5.181, P = 0.023$); 1~7 岁以下儿童检测份数为 3 196 份, 占检测总数的 89.4%, 检测出的核酸阳性数为 2 055 份, 占阳性标本数的 90.4%, 1~7 岁人群 HFMD 检出阳性率与其他人群相比较差异有统计学意义 ($\chi^2 = 7.859, P = 0.020$) (表 2)。

表 1 2017-2020 年黔东南地区 HFMD 检测情况
Table 1 Detection of HFMD in Qiandongnan area of Guizhou province, China, 2017-2020

年份 Year	检测份数 No. samples	阳性率 (%) No. positive (%)	重症病例数 No. severe HFMD cases	混合感染数 (EV-A71+CV-A16) No. mixed infections
2017	787	55.4	4	0
2018	1181	58.0	12	1
2019	916	70.6	15	4
2020	692	72.8	9	0
合计 Total	3576	63.5	40	5

表 2 2017-2020 年黔东南地区 HFMD 检测人口学特征
Table 2 Demographic of HFMD in Qiandongnan area of Guizhou Province, China, 2017-2020

分组 Group	标本数 No. samples	阳性数 No. positive	阳性率 (%, n=3576) Positive rate	P	
性别	男	2264	1470	41.1	0.023
	女	1312	802	22.4	
年龄 (岁)	< 1 岁	303	175	4.9	0.020
	1~7 岁	3196	2055	57.5	
	> 7 岁	77	42	1.2	

2 黔东南地区 HFMD 病原构成

黔东南地区 2017-2020 年, 确诊 2 272 份阳性标本中, EV-A71 为 377 份 (16.6%, 包括 5 份检测出 EV-A71 与 CV-A16 混合感染标本), CV-A16 为 369 份 (16.2%), CV-A6 为 133 份 (5.9%), CV-A10 为 5 份 (0.2%), 其他 EV 为 1388 份 (61.1%)。对黔东南地区 2017-2020 年 HFMD 历年病原构成 (图 1) 分析发

现,历年来其他未分型的 EV 占了主要优势,其病原构成分别为 81.9%、52.4%、68.9% 和 44.8%,而 EV-A71 与 CV-A16 分别在 2018 年(CV-A16,33.7%)和 2020 年(EV-A71,38.9%)各有一个小高峰,但 2019 年 CV-A6 其构成比例有所提高,大于 EV-A71 与 CV-A16,其病原构成成为 13.1%。

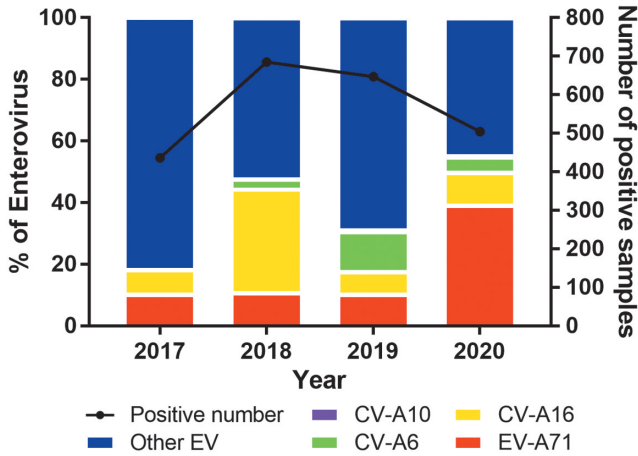


图 1 黔东南地区 2017-2020 年 HFMD 病原构成比
Fig. 1 Pathogenic spectrum of HFMD in Qiongdongnan area of Guizhou province, China, 2017-2020

2017-2020 年黔东南地区重症 HFMD 实验室诊断病例为 40 例,以 EV-A71 为主,其构成比为 40.0% (16/40),其次为其他未分型 EV,达 30.0% (12/40),CV-A6 引起的重症 HFMD 病例有所提高,达 20.0% (8/40)(表 3)。

表 3 黔东南地区 2017-2020 年重症 HFMD 病原谱分布
Table 3 Pathogen spectrum distribution of severe HFMD in Qiongdongnan area of Guizhou Province, China, 2017-2020

年份 Year	EV-A71	CV-A16	CV-A6	CV-A10	Other EV	合计 Total
2017	1	0	0	0	3	4
2018	4	3	0	0	5	12
2019	8	0	6	0	1	15
2020	3	0	2	1	3	9
合计 Total	16	3	8	1	12	40

3 HFMD 病原构成与检测时间分布

黔东南地区 2017-2020 年 HFMD 病原月监测结果显示(图 2),2017-2019 年所致 HFMD 病原体月分布主要为未分型的其他 EV,平均达 65.7%,2020 年 EV-A71 有所提高,平均达 38.9%。从月分布图中显示,2017-2019 年检出阳性病原的高峰期为 4~6 月,但 2020 年比较特殊,出现高峰的月份为 10~12 月份。

4 HFMD 地区分布

黔东南地区辖 16 个市(县),2017-2020 年每个市(县)均有实验室确诊病例,其中,凯里市检测的 HFMD 阳性最多,达 404 份,占全地区总检测阳性比例达 17.8% (404/2272),其次为,麻江县为 9.2% (209/

2272),榕江县为 9.1% (207/2272),检测阳性比例最少的为黎平县为 2.2% (49/2272)(图 3)。

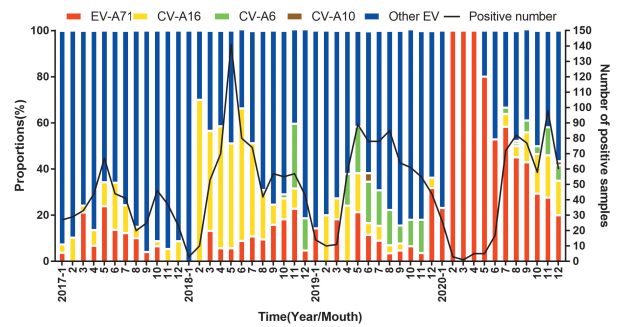


图 2 黔东南地区 2017-2020 年 HFMD 病原构成及检测阳性数月分布
Fig. 2 Monthly distribution of laboratory-confirmed HFMD samples with pathogenic spectrum and positive samples in Qiongdongnan area of Guizhou province, China, 2017-2020

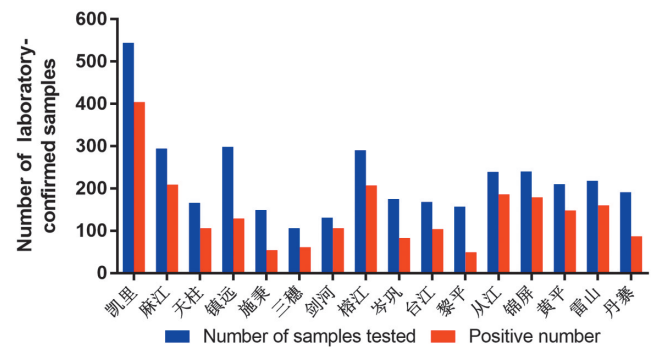


图 3 黔东南地区 2017-2020 年 HFMD 检测情况地域分布图
Fig. 3 Regional distribution of laboratory-confirmed HFMD samples in Qiongdongnan area of Guizhou province, China, 2017-2020

讨论

HFMD 导致的非脊髓灰质炎肠道病毒在全世界范围内流行,造成了较大的公共卫生负担^[11]。黔东南地区除持续对重要的 EV-A71, CV-A16 病原进行监测外,从 2018 年起针对 CV-A6, CV-A10 可能存在的传播流行,增加了二者的实验室监测指标。HFMD 发病率较高,不同地区病原分布极不均匀呈多样性,且随着时间推移与 EV-A71 疫苗的广泛应用会发生不断变化,并可能会涉及新的肠道病毒血清型的出现,现有优势病原可能会被其他肠道病毒所替代。因此,本研究对黔东南地区 2017-2020 年所有疑似 HFMD 病例进行肠道病毒核酸检测,以期了解我地区 HFMD 病原谱构成及流行变化趋势。

黔东南地区 2017-2020 年共检测 3 576 份标本,实验室确诊 HFMD 病例 2 272 份,检出阳性率为 63.5%,且男性患病率高于女性,以 1~7 岁儿童为主,这一趋势与贵州省相关报道相一致^[12]。本研究发现,2017-2020 年全地区 HFMD 病原构成中以其他未分型 EV 为主要优势病原,此变化趋势与我省 2009-2016 年以及我国其他地区结果相一致^[13-14],但与一些地区

病原构成又不相一致^[15]。我国通过 1998-2013 年的持续监测,证实 EV-A71 与 CV-A16 为我国 HFMD 主要病原^[4],本研究提示其他未分型 EV 病原体取代 EV-A71 和 CV-A16 成为优势血清型,表明近几年 HFMD 病原谱发生变化,并呈多样性分布。5 份病例存在不同病原体混合感染(EV-A71 和 CV-A16),均为普通病例未导致重症;混合感染易造成病毒重组,可能会增加病毒的传染性,加重患者病情。在 2018 年和 2020 年 CV-A16 与 EV-A71 分别出现小高峰,2019 年 CV-A6 构成比例有所提高,但 2020 年其比例回落;从 2017 年起在本地区监测中发现 EV-A71、CV-A16 及 CV-A6 交替作为次要优势病原在传播流行。4 年来,共检测到 40 例重症 HFMD,研究发现 EV-A71 在重症 HFMD 病原构成比例最大,达 40.0%,是引起 HFMD 重症的主要病原,但其他 EV 与 CV-A6 也不容忽视^[16]。

HFMD 发病一般呈季节性分布,2017-2019 年检出阳性病原的主高峰期为 4~6 月,其实验室确诊与南方地区临床发病特征一致^[17],但 2020 年比较特殊,出现主高峰的月份为 10~12 月份,这可能是由于 2020 年新型冠状病毒肺炎大流行^[18],尤其是上半年大部份人群居家隔离减少了外出感染病毒的风险;2020 年上半年共检测 116 份样本,阳性标本数为 57 份,2020 年下半年各级机构逐步恢复线下教育,增加了人群接触感染的机率,病例有所增加,2020 年下半年全地区共检测 576 份样本,阳性标本数为 447 份,但总体检测数少于往年。黔东南地区是少数民族聚居地,全地区有 33 个民族,以苗族和侗族为主,凯里市作为全地区政治经济文化中心,学校和幼儿机构多,人流量大,人员往来频繁,使得该市在全地区 HFMD 病例数居首位。

综上所述,黔东南地区 2017-2020 年病原构成以其他未分型的 EV 为主,但未具体明确其他 EV 的型别特征,今后应加强对 HFMD 的监测力度,进一步完善区域性病原谱特征,分析流行规律,对肠道病毒所致 HFMD 疾病的防控策略提供理论依据。

(上接 1056 页)

[6] Herrinton LJ, Shorstein NH, Paschal JF, et al. Comparative Effectiveness of Antibiotic Prophylaxis in Cataract Surgery[J]. *Ophthalmology*, 2016, 123(2):287-294.

[7] 章峥嵘,陈洁,周丽琴. 超声乳化白内障吸除术后医院感染性眼内炎患者的病原菌和耐药性及炎症因子水平的变化[J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38(11):126-128.

[8] 张蕊,金玮,黄平平,等. 感染性眼内炎的临床特征及治疗[J]. *武汉大学学报(医学版)*, 2019, 40(2):306-309.

[9] Brandsdorfer A, Patel SH, Chuck RS. The role of perioperative nonsteroidal anti-inflammatory drugs use in cataract surgery[J]. *Curr Opin Ophthalmol*, 2019, 30(1):44-49.

[10] 孟玥,周典蓉,史艳萍. 感染性眼内炎致病原因及病原菌分布

【参考文献】

[1] Cox B, Levent F. Hand, Foot, and mouth disease[J]. *Jama*, 2018, 320(23):2492.

[2] Owino CO, Chu JJH. Recent advances on the role of host factors during non-poliovirus enteroviral infections[J]. *J Biomed Sci*, 2019, 26(1):47.

[3] Tan YW, Chu JJH. Protecting the most vulnerable from hand, foot, and mouth disease[J]. *Infect Dis*, 2021, 21(3):308-309.

[4] 张勇,杨帆,胡永峰,等. 我国手足口病病原学研究和关键防控技术的建立及推广应用[J]. *中国病毒病杂志*, 2017, 7(02):87-95.

[5] Puenpa J, Wanlapakorn N, Vongpunawad S, et al. The history of enterovirus a71 outbreaks and molecular epidemiology in the asia-pacific region[J]. *J Biomedical Sci*, 2019, 26(1):75.

[6] 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.

[7] Bian L, Wang Y, Yao X, et al. Coxsackievirus A6: a new emerging pathogen causing hand, foot and mouth disease outbreaks worldwide[J]. *Expert Rev Anti Infect Therapy*, 2015, 13(9):1061-1071.

[8] Bian L, Gao F, Mao Q, et al. Hand, foot, and mouth disease associated with coxsackievirus A10: more serious than it seems[J]. *Expert Rev Anti Infect Therapy*, 2019, 17(4):233-242.

[9] Wang J, Jiang L, Zhang C, et al. The changes in the epidemiology of hand, foot, and mouth disease after the introduction of the EV-A71 vaccine[J]. *Vaccine*, 2021, 39(25):3319-3323.

[10] WS 588-2018. 手足口病诊断[S]. 北京:国家卫生计生委, 2018.

[11] Abedi GR, Watson JT, Nix WA, et al. Enterovirus and Parechovirus Surveillance - United States, 2014-2016[J]. *MMWR*, 2018, 67(18):515-518.

[12] 李俞亭. 贵州省部分地区手足口病流行病学及病原学研究[D]. 贵阳:贵州医科大学, 2018.

[13] 王丹,李法锦,姚光海,等. 贵州省 2009-2016 年手足口病流行病学特征研究[J]. *中国疫苗和免疫*, 2017, 23(4):450-454.

[14] 吕静,魏希文,阴珊珊,等. 2013-2018 年泰安地区手足口病病原学构成及流行病学分析[J]. *病毒学*, 2020, 36(6):1037-1042.

[15] 程坤,龙丽,杨雪艳,等. 2015-2018 年贵州省铜仁市手足口病病原学特征分析[J]. *现代预防医学*, 2020, 47(5):776-779,794.

[16] Kimmis BD, Downing C, Tying S. Hand-foot-and-mouth disease caused by coxsackievirus A6 on the rise[J]. *Cutis*, 2018, 102(5):353-356.

[17] Rui J, Luo K, Chen Q, et al. Early warning of hand, foot, and mouth disease transmission: A modeling study in mainland, China[J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2021, 15(3):e0009233.

[18] Wu YC, Chen CS, Chan YJ. The outbreak of COVID-19: An overview[J]. *JCMA*, 2020, 83(3):217-220.

【收稿日期】 2022-05-31 【修回日期】 2022-08-12

[J]. *中国感染控制杂志*, 2020, 19(10):884-888.

[11] Yang XB, Liu YY, Huang ZX, et al. Clinical analysis of 1593 patients with infections endophthalmitis: A 12-year study at a tertiary referral center in Western China[J]. *Chinese Medical Journal*, 2018, 131(4):1658-1665.

[12] 黄丽莎. 感染性眼内炎流行病学特点及治疗效果分析[D]. 南方医科大学, 2020.

[13] 邹玉凌,陈佳,游志鹏. 193 例感染性眼内炎患者致病原因及临床特点分析[J]. *眼科新进展*, 2021, 4(10):948-951.

[14] 缪丽萍,李莉. 白内障术后并发感染性眼内炎的风险因素分析[J]. *护理实践与研究*, 2020, 17(23):12-14.

【收稿日期】 2022-05-18 【修回日期】 2022-08-05