

临床研究

DOI:10.13406/j.cnki.cyx.002191

重症手足口患儿病原学与临床特征的关系研究

饶华坤¹, 焦伟¹, 黄延风², 杨洋², 刘婷¹, 王梅仙¹, 王若曦¹, 牟李红¹

(1. 重庆医科大学公共卫生与管理学院流行病学、医学与社会发展研究中心, 健康领域社会风险预测治理协同创新中心, 重庆 400016; 2. 重庆医科大学附属儿童医院感染科, 重庆 400014)

【摘要】目的:分析不同肠道病毒(enterovirus, EV)引起的重症手足口病在临床特征上的差异, 为临床诊疗和防控提供科学依据。**方法:**选取 2016 年 4 月至 2017 年 4 月在重庆医科大学附属儿童医院住院治疗并确诊为重症手足口病的患儿 421 例, 应用实时荧光定量 PCR (quantitative real-time PCR, RT-PCR) 检测肠道病毒。排除 13 例病毒检测不明确的患儿, 最终纳入研究 408 例, 根据感染病毒不同将其分为 EV71 组、非 EV71 组和 EV 阴性组, 比较各组间在临床特征上的差异。**结果:**408 例患儿中 EV71 阳性 137 例 (33.59%)、非 EV71 阳性 212 例 (51.96%)、EV 阴性 59 例 (14.46%)。EV71 组的发热时间较非 EV71 组 ($P=0.000$) 和 EV 阴性组 ($P=0.017$) 更长, 且 EV71 组发生手足抖动 ($P=0.002$) 和头痛 ($P=0.003$) 的比例大于非 EV71 组。非 EV71 组在口 ($P=0.003$)、四肢 ($P=0.001$)、躯干 ($P=0.006$) 上的皮疹发生率明显多于 EV71 组, 但非 EV71 组皮疹持续时间较 EV71 组 ($P=0.000$) 和 EV 阴性组 ($P=0.015$) 短。**结论:**EV71 型重症手足口病在发热, 神经受累的症状比其他组更严重, 而非 EV71 型在皮疹的分布部位上更为广泛, 但皮疹持续时间更短。

【关键词】重症手足口病; 病原学; 临床特征**【中图分类号】**R725.1**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2019-03-19

A study of the relationship between etiology and clinical features of children with severe hand, foot, and mouth disease

Rao Huakun¹, Jiao Wei¹, Huang Yanfeng², Yang Yang², Liu Ting¹, Wang Meixian¹, Wang Ruoxi¹, Mu Lihong¹

(1. School of Public Health and Management of Chongqing Medical University, Research Center for Medicine and Social Development, Innovation Center for Social Risk Governance in the Health Field;

2. Department of Infections and Digestive Diseases, Children's Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To analyze the differences in clinical features of severe hand, foot, and mouth disease caused by different enteroviruses (EV), and to provide scientific evidence for its clinical diagnosis, treatment, and prevention. **Methods:** A total of 421 children admitted and diagnosed with severe hand, foot, and mouth disease in Children's Hospital of Chongqing Medical University from April 2016 to April 2017 were selected, and quantitative real-time PCR was used to detect EV. Excluding 13 children with unclear results, 408 children were included in the final study. According to EV strains, the children were divided into EV71 group, non-EV71 group, and EV-negative group to compare their clinical features. **Results:** Among the 408 children, 137 (33.59%) were positive for EV71, 212 (51.96%) were positive for non-EV71, and 59 (14.46%) were negative for EV. The EV71 group had a significantly longer duration of fever than the non-EV71 group ($P=0.000$) and the EV-negative group ($P=0.017$), and had a significantly higher incidence of limb tremor ($P=0.002$) and headache ($P=0.003$) than the non-EV71 group. The non-EV71 group had a significantly higher incidence of skin rash on the mouth ($P=0.003$), limbs ($P=0.001$), and trunk ($P=0.006$) than the EV71 group, but had a significantly shorter duration of skin rash than the EV71 group ($P=0.000$) and EV negative group ($P=0.015$). **Conclusion:** Patients with severe hand, foot, and mouth disease caused by EV71 have more severe symptoms of fever and neurological involvement than other groups, while those caused by non-EV71 have a wider distribution but a shorter duration of rashes.

【Key words】severe hand, foot, and mouth disease; etiology; clinical features

作者介绍: 饶华坤, Email: 931575032@qq.com,

研究方向: 重要传染病流行病学。

通信作者: 牟李红, Email: 1097123703@qq.com。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20190531.1106.002.html>

(2019-05-31)

手足口病(hand, foot and mouth disease, HFMD)是由肠道病毒感染引起的一种儿童常见传染病,常见病原体为柯萨奇 A 组 16 型(coxsackievirus A16, Cox A16)、肠道病毒 71 型(enterovirus 71, EV71)^[1]。该病好发于 5 岁以下儿童,主要表现为发热和手、足、口腔等部位的丘疱疹、溃疡,大多为自限性疾病,预后较好,但约 0.03% 的患儿病情变化迅速并死亡,且重症病例(包括重型和危重型)中的病死率可达 3%^[2]。由于该病目前尚无特异性免疫和治疗手段,因此早期识别重症病例,采取针对性干预措施是降低重症病例发病和死亡的关键,对手足口病的临床特征识别显得尤为重要,而感染不同肠道病毒所致的手足口病在临床上的表现存在一定的差异。既往临床研究得出, Cox A16 型肠道病毒所致手足口病在咳嗽、嗜睡、肌肉痉挛及口腔疱疹的分布上与 EV71 型病毒性手足口病具有差异^[3]。重症患者临床表现较轻症更为严重,也更为复杂,但目前针对感染不同肠道病毒所致的重症手足口病在临床特征差异的研究较少。本次研究通过对重庆医科大学附属儿童医院 2016 年至 2017 年间的 EV71 型、非 EV71 型及 EV 阴性的手足口病重症患儿进行临床特征的分析,为重症患者的临床诊疗和手足口病防控提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料

本研究选取 2016 年 4 月至 2017 年 4 月在重庆医科大学附属儿童医院住院治疗并确诊为重症手足口病的住院患儿 421 例,排除其中病毒检测结果不明确的 13 例患儿,共纳入 408 例。本院是中国西南地区最大的儿童专科医院,同时是西南地区重症手足口病转诊医院,研究对象有较好的代表性。

1.2 纳入标准

病例临床诊断及实验室诊断和临床分型均符合《手足口病诊疗指南(2010 年版)》重症诊断标准;病例发病诊疗史明确,临床资料齐全;年龄 ≤ 14 岁;取得家属知情同意。

1.3 排除标准

病例临床诊断或实验室诊断、临床分型不符合《手足口

病诊疗指南(2010 年版)》重症患者诊断标准;病例病案史不清楚,临床资料不全者;年龄 >14 岁;病毒检测结果不明确者。

1.4 病毒检测方法

收集患儿在入院时的粪便、咽拭子和肛拭子标本,应用实时荧光定量 RT-PCR(ABI step-one 型荧光 PCR)检测肠道病毒, EV-U、Cox A16、EV71 肠道病毒检测的引物及试剂盒(中山大学达安股份有限公司)均按照说明书进行相关的操作。

1.5 统计学处理

应用 Epidata 3.1 软件进行数据双人录入,应用 SPSS 24.0 进行数据统计分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用方差分析,进一步两两比较方差齐者采用 Bonferroni 法(检验水准 α 调整至 0.0167),方差不齐者采用 Dunnett's T3 法;计数资料差异性比较采用卡方检验。检验水准 $\alpha=0.05$,两两比较时调整 α 值为 0.0167。

2 结果

2.1 重症手足口病例病原学构成情况

共纳入研究对象 408 例,其中 EV71 阳性 137 例(33.59%)、非 EV71 阳性 212 例(51.96%)、EV 阴性 59 例(14.46%)。RT-PCR 结果及其临床解释见表 1。

表 1 实时荧光 RT-PCR 结果与临床解释

RT-PCR 结果	临床解释
EV(-)EV71(-)非 EV71(-)	肠道病毒检测阴性
EV(+)EV71(-)非 EV71(+)	非 EV71 感染型手足口病
EV(+)EV71(+)非 EV71(-)	EV71 感染型手足口病
EV(-)EV71(+)非 EV71(-)	实验存在问题,无法判断为 EV71 型感染
EV(-)EV71(-)非 EV71(+)	实验存在问题,无法判断为非 EV71 型感染

2.2 不同肠道病毒感染所致手足口病患儿的一般资料比较

纳入研究的患儿中男性 254 例,女性 154 例,平均发病月龄(23.33 ± 13.70)个月,平均体质量(11.73 ± 3.01) kg,手足口患儿的性别、发病月龄及体质量构成见表 2。男性患儿(62.25%)多于女性,但各组间性别构成差异无统计学意义($\chi^2=0.723, P=0.697$)。各组在发病月龄的差异上有统计学意义($F=11.988, P=0.000$),两两比较结果显示非 EV71 组年龄小于 EV71 组($P=0.000$)和 EV 阴性组($P=0.008$)。各组间体质量差异有统计学意义($F=6.210, P=0.002$),两两比较结果显示非 EV71 组体质量小于 EV71 组($P=0.004$)。

表 2 感染不同肠道病毒手足口病患儿的一般情况

分组	例数	性别		年龄/月	体质量/kg
		男	构成比/%		
EV71 组	137	85	62.04	26.74 ± 13.87	12.30 ± 2.96
非 EV71 组	212	135	63.68	20.22 ± 12.72^{ab}	11.24 ± 2.94^c
EV 阴性组	59	34	57.63	26.56 ± 14.27	12.22 ± 3.13
合计	408	254	62.25	23.33 ± 13.70	11.73 ± 3.01

注:a,与 EV71 组比较, $P=0.000$;b,与 EV 阴性组比较, $P=0.008$;c,与 EV71 组比较, $P=0.004$

2.3 发热情况

纳入研究的 408 例患儿中发热 405 例(99.26%),平均发热持续时间(3.77 ± 1.74)d,平均热峰(39.33 ± 0.64)℃,详见表 3。各组间热峰差异无统计学意义($F=0.536, P=0.585$),而各组间发热时间差异有统计学意义($F=48.415, P=0.000$),两两比较结果显示 EV71 组发热时间长于非 EV71 组($P=0.000$)和 EV 阴性组($P=0.017$),且 EV 阴性组的发热时间也长于非 EV71 组($P=0.003$)。

表 3 手足口患儿的发热情况

分组	例数	发热病例	热峰/℃	发热时间/d
EV71 组	137	136	39.31 ± 0.63	4.76 ± 1.73^a
非 EV71 组	212	210	39.32 ± 0.62	3.07 ± 1.35
EV 阴性组	59	59	39.41 ± 0.68	3.96 ± 1.86^c
合计	408	405	39.33 ± 0.64	3.77 ± 1.74

注:a,与非 EV71 组比较, $P=0.000$;b:与 EV 阴性组比较, $P=0.017$;c:与非 EV71 组比较, $P=0.003$

2.4 皮疹情况

所有患儿均出现了皮疹的症状,皮疹类型多以丘疹或丘疱疹为主,口腔多为疱疹或溃疡,少数病例呈斑丘疹,皮疹多分布于手、足、口及臀部,也有少量患儿分布于四肢及躯干,不同肠道病毒感染手足口患儿的皮疹分布部位情况见表 4。各组间出疹持续时间差异有统计学意义($F=19.790, P=0.000$),两两比较结果显示非 EV71 组出疹时间小于 EV71 组($P=0.000$)和 EV 阴性组($P=0.015$)。手($\chi^2=4.463, P=0.107$)、足($\chi^2=0.098, P=0.952$)、臀($\chi^2=1.438, P=0.487$)3 个部位的皮疹发生率在各组间差异无统计学意义。各组之间口腔疱疹发生率的差异有统计学意义($\chi^2=15.843, P=0.000$)。进一步两两比较结果显示,非 EV71 组的发生率高于 EV71 组($\chi^2=9.108, P=0.003$)和 EV 阴性组($\chi^2=14.610, P=0.000$)。各组间在四肢的皮疹发生率差异也有统计学意义($\chi^2=17.215, P=0.000$),两两比较结果显示非 EV71 组在四肢上的皮疹发生率多于 EV71 组($\chi^2=11.112, P=0.001$)和 EV 阴性组($\chi^2=8.869, P=$

0.003);皮疹在躯干的发生率在各组间的差异有统计学意义($\chi^2=10.356, P=0.006$),两两比较结果显示非 EV71 组在躯干上的皮疹发生率多于 EV71 组($\chi^2=7.631, P=0.006$)。

2.5 神经受累情况

所有重症患儿均出现了神经受累的情况,临床上以精神差、易惊、呕吐、手足抖动、嗜睡及头痛等为主,不同肠道病毒感染手足口患儿的神经受累情况见表 5。各组间神经受累时间差异有统计学意义($F=4.685, P=0.01$),两两比较结果显示 EV71 组的神经受累时间大于非 EV71 组($P=0.007$)。各组患儿在发生精神差($\chi^2=1.653, P=0.438$)、易惊($\chi^2=1.653, P=0.438$)、呕吐($\chi^2=5.551, P=0.062$)和嗜睡($\chi^2=2.429, P=0.297$)的人数差异上无统计学意义,而各组间发生手足抖动症状的人数差异有统计学意义($\chi^2=9.651, P=0.008$),两两比较显示 EV71 组发生手足抖动的情况多于非 EV71 组($\chi^2=9.548, P=0.002$)。各组间出现头痛症状的差异有统计学意义($\chi^2=8.668, P=0.013$),两两比较结果显示 EV71 组发生头痛症状的比例多于非 EV71 组($\chi^2=8.650, P=0.003$)。

3 讨论

手足口病是由肠道病毒感染引起的急性传染病,大部分患儿以轻症为主,主要表现为四肢的皮疹、口腔的疱疹并伴有发热,常可自愈^[4]。但有少数病例出现中枢神经系统损害,更有危重病例出现心肺功能衰竭,导致死亡^[5]。国内外大量研究显示重症手足口病主要是由 EV71 引起^[6-8],但近年来我国手足口患儿中 EV71 感染者明显减少^[9],而其他肠道病毒(如 Cox A6 型)引起重症手足口病的报道却逐渐增多^[10]。本次研究除 EV71 以外的其他肠道病毒所致的重症手足口病例占到全部病例的 51.96%,位列第一,也印证了这一趋势。因此,在临床上除了关注感染 EV71 的患儿外,其他肠道病毒的感染也不容

表 4 手足口患儿的皮疹情况($n, \bar{x} \pm s$)

分组	例数	手	足	口	臀	四肢	躯干	出疹持续时间/d
EV71 组	137	134	127	114	86	14	5	8.82 ± 1.68
非 EV71 组	212	198	195	198 ^{ab}	142	52 ^{cd}	26 ^e	7.58 ± 1.82^e
EV 阴性组	59	54	54	45	35	4	2	8.61 ± 2.57
合计	408	386	376	357	263	70	33	8.14 ± 1.99

注:a,与 EV71 比较, $P=0.003$;b:与 EV 阴性组比较, $P=0.000$;c:与 EV71 组比较, $P=0.001$;d:与 EV 阴性组比较, $P=0.003$;e:与 EV71 组比较, $P=0.006$;f:与 EV71 组比较, $P=0.000$;g:与 EV 阴性组比较, $P=0.015$

表 5 手足口患儿的神经受累情况($n, \bar{x} \pm s$)

分组	例数	精神差	易惊	呕吐	手足抖动	嗜睡	头痛	神经受累时间/d
EV71 组	137	133	126	58	52 ^a	20	13 ^b	4.04 ± 1.18^c
非 EV71 组	212	200	179	79	48	10	5	3.59 ± 1.46
EV 阴性组	59	57	45	32	16	6	3	3.81 ± 1.38
合计	408	390	350	169	116	36	21	3.77 ± 1.37

注:a,与非 EV71 组比较, $P=0.008$;b:与非 EV71 组比较, $P=0.003$;c:与非 EV71 组比较, $P=0.007$

轻视。手足口病多发于 5 岁以下儿童,而重症手足口病患儿年龄则更小,一项纳入 2 330 例对象的 Meta 分析结果显示年龄小于 3 岁是重症手足口病早期危险因素($OR=3.07, 95\%CI=2.23\sim4.23$)^[11]。本次研究得出患儿发病平均年龄为(23.75 ± 13.78)个月,也与之符合。因此,在临床上应重点关注低龄手足口患儿,给予密切观察,防止发展为重症。本次研究得出非 EV71 组的重症手足口患儿在年龄上小于其余 2 组,这与隋美丽等^[12]研究得出 EV71 感染组体质量更轻的结果不一致。这可能与本研究为真实世界的研究,存在较多的混杂因素有关。

典型的手足口病皮疹主要分布于手、足、口及臀部,只有较少分布在四肢和躯干。有研究显示,柯萨奇系列病毒主要侵犯患儿的皮肤黏膜^[3],其中某些肠道病毒如 Cox A6 和 Cox A10 所致皮损严重,皮疹可表现为大疱样改变,伴疼痛及痒感,且不限于手、足、口部位^[5]。本次研究发现各组间手、足和臀部的皮疹发生率差异并无统计学意义,但非 EV71 组在口、四肢及躯干的皮疹发生率明显多于 EV71 组和 EV 阴性组,这可能是非 EV71 病毒中的某些病毒所特有的症状,但由于本次研究未深入检测病毒类型,无法得知是何种病毒。除此之外,本次研究还发现非 EV71 组的皮疹持续时间少于 EV71 组和 EV 阴性组,这在既往研究中还无报道,其具体原因和机制还需进一步探讨。

发热是手足口患儿最常见的临床症状,重症患儿相较于轻症发热时体温更高,持续时间也更长。杨朝晖等^[13]研究认为,热程和热峰是手足口患儿进展为重症病例的危险因素。本次研究通过对不同组间发热情况的比较,发现各组间热峰的差异并无统计学意义,但 EV71 组的发热时间却明显长于非 EV71 组和 EV 阴性组,同时 EV71 组手足抖动和头痛的发生率也高于非 EV71 组。这可能是由于 EV71 具有高度嗜神经性,主要侵犯脑干。动物实验提示 EV71 主要通过周围运动神经元的逆向轴浆运输侵入中枢神经系统^[14-16],然后通过病毒直接损伤、免疫损伤、诱导神经元凋亡等途径损伤神经系统^[17]。因此在临床上对于检测为 EV71 感染的患儿应着重关注其发热和神经受累的症状,及时采取应对措施,防止脑水肿和肺水肿的发生,进而危及患儿生命。

综上所述,重症手足口病的发病可由多种肠道病毒引起,但近年来非 EV71 型肠道病毒已成为重症手足口病的主要致病原。不同类型肠道病毒引起的重症病例在临床特征上存在差异,了解这些差异

可为重症手足口病的诊断和治疗提供科学依据,也能为探究不同病毒的致病机制提供参考。

参 考 文 献

- [1] Mark APRPR. Enteroviruses: polioviruses, coxsackieviruses, echo-viruses, and newer enteroviruses[M]. 2nd Ed. New Jersey: John Wiley & Sons, Ltd, 2007.
- [2] Xing W, Liao Q, Cécile V, et al. Hand, foot, and mouth disease in China, 2008–12: an epidemiological study[J]. Lancet Infect Dis, 2014, 14(4): 308–318.
- [3] 赵倩, 张景丽, 蒋秀芳, 等. 手足口病患儿不同类型肠道病毒感染临床特点分析[J]. 中国病原生物学杂志, 2018, 13(7): 755–758.
- [4] Liu B, Luo L, Yan S, et al. Clinical features for mild hand, foot and mouth disease in China[J]. PLoS One, 2015, 10(8): e0135503.
- [5] 国家卫生健康委员会. 手足口病诊疗指南(2018 年版)[J]. 中国病毒病杂志, 2018, 8(5): 347–352.
- [6] 陈瑞珊, 邸菁华, 王岩, 等. 290 例重症手足口病患者的流行病学及病原学特征分析[J]. 中国病原生物学杂志, 2016, 11(1): 65–67.
- [7] 郭悦, 熊英, 王英, 等. 2008~2016 年江西省重症手足口病流行病学及病原学特征分析[J]. 病毒学报, 2018, 34(3): 334–341.
- [8] Sabanathan S, Tan LV, Thwaites L, et al. Enterovirus 71 related severe hand, foot and mouth disease outbreaks in South-East Asia: current situation and ongoing challenges[J]. J Epidemiol Community Health, 2014, 68(6): 500–502.
- [9] Zhou HT, Guo YH, Chen MJ, et al. Changes in enterovirus serotype constituent ratios altered the clinical features of infected children in Guangdong Province, China, from 2010 to 2013[J]. BMC Infect Dis, 2016, 16(1): 399.
- [10] Zeng H, Lu J, Yang F, et al. The increasing epidemic of hand, foot, and mouth disease caused by coxsackievirus–A6, Guangdong, China, 2017[J]. J Infect, 2018, 76(2): 220–223.
- [11] 秦伟, 袁慧, 杨涛, 等. 重症手足口病危险因素的 Meta 分析[J]. 实用预防医学, 2014, 21(11): 1340–1345.
- [12] 隋美丽, 张超, 黄学勇, 等. 重症手足口病病原学与临床特征及实验室指标的关系研究[J]. 中国病原生物学杂志, 2015, 10(6): 481–486.
- [13] 杨朝晖, 秦承志, 季金萍, 等. 儿童手足口病 1570 例危险因素的病例对照研究[J]. 中华传染病杂志, 2014, 32(3): 154–157.
- [14] Chen CS, Yao YC, Lin SC, et al. Retrograde axonal transport: a major transmission route of enterovirus 71 in mice[J]. J Virol, 2007, 81(17): 8996–9003.
- [15] Wong KT, Munisamy B, Ong KC, et al. The distribution of inflammation and virus in human enterovirus 71 encephalomyelitis suggests possible viral spread by neural pathways[J]. J Neuropath Exp Neur, 2008, 67(2): 162–169.
- [16] 王琼肖, 许红梅. 肠道病毒 71 型重症手足口病发病机制研究进展[J]. 儿科药理学杂志, 2015, 21(9): 55–58.
- [17] 宋远斌, 陈志江, 曾其毅, 等. 肠道病毒 71 型感染致中枢神经系统损伤机制的研究进展[J]. 实用儿科临床杂志, 2012, 27(22): 1765–1767.

(责任编辑: 张辉洁)