

江苏省两县柯萨奇病毒 A 组 16 型流行病学特征分析

陆晓芳¹,朱凤才^{1*},孟繁岳²,张雪峰²,李靖欣²

(¹南京医科大学公共学院流行病与卫生统计学系,江苏 南京 211166;²江苏省疾病预防控制中心,江苏 南京 210009)

[摘要] 目的:探讨柯萨奇病毒 A 组 16 型(CVA16)的流行病学特征,以期对手足口病的综合防治和 CVA16 疫苗研制提供流行病学依据。方法:基于在江苏建立的肠道病毒所致疾病监测系统,通过主动与被动报告相结合的方式对东海县 2 875 人、宝应县 2 080 人进行监测;使用统一调查表格对病例进行个案调查,并采集咽、肛拭子进行实时荧光定量 PCR 法快速检测。结果:截至 2013 年 2 月,东海、宝应两县 CVA16 感染所致发病率分别为 16.73%(481/2 875)和 9.28%(193/2 080),整个监测期间均只出现 1 个发病高峰,均在 2012 年 5 月中下旬;两县病例均覆盖所有乡镇,但不同乡镇间发病率存在地区差异;两县所发现病例年龄范围为 9~42 月龄,男、女性别比分别为 1.59:1 和 1.47:1,不同性别发病率无统计学差异。结论:2012 年 3 月~2013 年 2 月江苏省东海和宝应两县肠道病毒流行以 CVA16 为主,病毒流行具有明显的季节性以及地区差异性。

[关键词] CVA16;流行特征;三间分布;临床特征

[中图分类号] R181.8

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2014)04-511-05

doi:10.7655/NYDXBNS20140424

Analysis of epidemiological characteristics of Coxsackievirus A16 in two counties in Jiangsu Province

Lu Xiaofang¹, Zhu Fengcai^{1*}, Meng Fanyue², Zhang Xuefeng², Li Jingxin²

(¹Department of Epidemiology and Biostatistics, NJMU, Nanjing 211166; ²Jiangsu Provincial Center for Disease Control and Prevention, Nanjing 210009, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the epidemiological characteristics of Coxsackievirus A16 (CVA16), and thus lay foundation for the comprehensive prevention and control of hand, foot and mouth diseases and development of CVA16 vaccines. **Methods:** Based on the active and passive surveillance systems built for enterovirus disease, we performed a surveillance of CVA16-associated diseases among 2 875 and 2 080 infants and young children from Donghai county and Baoying county, respectively, from March, 2012 to February, 2013. A unify investigation form was used to collect related information of CVA16-associated cases, and a series of throat and anal swabs were collected for real-time fluorescent quantitative PCR assay. **Results:** During the whole surveillance period, the incidence rates of CVA16-associated diseases were 16.73% (481/2 875) for Donghai County and 9.28% (193/2 080) for Baoying County. Only one peak of incidence, which occurred in May, 2012, was observed in both counties. The addresses of reported CVA16-associated cases covered all towns in both two counties, but the incidence was different among different towns. All of the reported cases aged between 9 and 42 months. Although the sex ratios (male; female) were 1.59:1 and 1.47:1 for Donghai County and Baoying County, respectively, there was no significant difference of incidence between male and female in both two counties. **Conclusion:** From March, 2012 to February, 2013, CVA16 was the major prevalent enterovirus in Donghai County and Baoying County in Jiangsu Province. The prevalence of CVA16 showed an obvious seasonal trend and regional difference.

[Key words] Coxsackievirus A16; epidemiological characteristics; three-dimension distribution; clinical characteristics

[Acta Univ Med Nanjing, 2014, 34(04):511-515]

柯萨奇病毒 A 组 16 型 (Coxsackie virus A16, CVA16) 是 CVA 的主要成员之一^[1], 是引起手足口

病 (HFMD) 的主要病原体, 常与肠道病毒 71 型 (EV71) 交替或共同流行, 已造成全球范围内多次大流行^[2-3], CVA16 感染多被认为只引起轻症且多为自限性疾病^[4] 而不受关注。然而, 近年已有报道指出

[基金项目] 国家科技部支撑计划十二五重大专项

*通信作者 (Corresponding author), E-mail: jszfc@vip.sina.com

CVA16感染可引起心肌炎、心包病、脑干脑炎、肺炎及难治性休克^[5]等致死性并发症,CVA16感染还与菱脑炎^[6]相关。郝春生等^[7]分离到6株CVA16病毒株,分析结果显示其致病性明显不同,为疫苗的研发提供直接依据。有文献提及抗VLP血清的被动体液免疫保护使乳鼠免遭致命打击,表明走出了成功研制安全有效地对抗CVA16感染的疫苗的第一步^[8]。为探讨CVA16感染的流行病学特征,现对东海县435例和宝应县183例CVA16感染病例流行病学调查分析如下。

1 资料和方法

1.1 资料

可疑CVA16感染所致疾病病例定义:由于CVA16感染所致疾病临床表现复杂,为了保证监测的灵敏度,研究采用排除诊断的方法,除了外科疾病(如疝气、骨折、烧伤、电击、溺水等)、先天性疾病、肿瘤、精神/行为障碍等有明确诊断的疾病外,其他无明确诊断或无明确病因的症状/体征/疾病,均作为“可疑CVA16感染所致疾病”监测对象。

可疑CVA16感染所致疾病病例的发现:基于北京微谷肠道病毒71型灭活疫苗Ⅲ期临床试验所建立的肠道病毒所致的新发病例监测系统,监测系统中各医疗机构通过主动随访与被动接诊相结合的方式,并结合中国疾病预防控制中心及新型农村合作医疗信息网络平台中的信息,及时发现监测人群中符合可疑CVA16感染所致疾病病例。该系统覆盖东海县、宝应县疾病预防控制中心监测的乡镇卫生院、村卫生院、三级公共卫生服务机构以及县级人民医院等医疗卫生机构。

1.2 方法

1.2.1 个案调查

使用统一的《CVA16感染发病的病例个案调查表》,调查CVA16感染所致疾病病例的基本信息:本次发病、就诊及治疗情况、标本采集及检测结果、流行病学资料、本次发病的初步诊断等信息。由具有流行病学现场调查经验的疾控人员实施调查。

1.2.2 咽拭子和肛拭子采集

对可疑病例采集咽拭子和肛拭子标本,当日进行CVA16特异性核酸检测筛查。采集咽拭子时用专用采样棉签,适度用力拭抹咽后壁和两侧扁桃体部位,应避免触及舌部;迅速将棉签放入装有3~5 ml保存液(含5%牛血清维持液或生理盐水,推荐使用维持液)的15 ml外螺旋盖采样管中,在靠近顶端处

折断棉签杆,旋紧管盖并密封,以防干燥。肛拭子采集则采用同样的方法,从患儿肛门轻轻插入,适度用力弧形左右擦拭数下,拔出后,迅速将棉签放入装有3~5 ml保存液的外螺旋采样管中,所有的采样管外表贴上带有唯一识别号码的标签。0~4℃保存,并于当天送至东海、宝应两县的现场监测实验室待检。

1.2.3 病原学检测

咽、肛拭子的检测使用实时荧光定量PCR检测方法,通过待检样品中提取核酸的ROX荧光Ct值对检测标本进行定性。本研究使用试剂盒参考Ct值为ROX荧光35.86。阴性结果:待检样品ROX荧光Ct>38.64或无典型S型扩增曲线;阳性结果:待检样本Ct值呈典型S型扩增曲线。待检样本ROX荧光35.86≤Ct≤38.64且呈典型S型扩增曲线时为可疑样本,对于可疑样本应进行复检以确定结果。实时荧光定量PCR检测结果为CVA16阳性病例可确诊为CVA16感染所致疾病病例。

1.3 统计学方法

应用SPSS20.0统计软件进行统计分析。以描述性统计分析为主。以发病人次进行发病情况的汇总和发病率的计算。计数资料采用 χ^2 检验或Fisher's确切概率法进行分析,取检验水准 $\alpha = 0.05$ 双侧检验, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CVA16病例报告概况

2012年3月~2013年2月东海和宝应县报告CVA16感染病例分别为435例(481例次)和183例(193例次),发病率分别为16.73%(481/2875)和9.28%(193/2080),两县CVA16发病率的差异有统计学意义($\chi^2 = 18.20, P < 0.05$)。前者全县7个镇、后者12个镇均有病例报告,整个监测期间两县均只观察到1个发病高峰,均在2012年5月。

2.2 地区分布

东海和宝应县各镇均有CVA16感染病例,其中东海以曲阳镇发病率最高(26.25%),其次为平明镇(21.38%),发病率最低的为横沟镇(7.62%);宝应以小官庄镇发病率最高(27.06%),其次为射阳湖镇(13.65%),发病率最低的为曹甸镇(1.92%)。两县均大致呈现出乡镇经济发展越好、人口流动越快、交通越便利以及卫生服务工作越好,则发病率越高的趋势。不同乡镇CVA16感染所致疾病发病情况见表1、2。

2.3 年龄与性别分布

表 1 东海县 CVA16 感染病例地区分布

Table 1 The regional distribution of CVA16-associated cases in Donghai County

东海县 (镇)	发病例次	监测总人数	发病率 (%)
曲阳	105	400	26.25
平明	93	435	21.38
白塔	80	430	18.60
桃林	64	383	16.71
李埭	67	428	15.65
青湖	40	379	10.55
横沟	32	420	7.62

表 2 宝应县 CVA16 感染病例地区分布

Table 2 The regional distribution of CVA16-associated cases in Baoying County

宝应县 (镇)	发病例次	监测总人数	发病率 (%)
小官庄	23	85	27.06
射阳湖	37	271	13.65
望直港	37	292	12.67
黄滕	9	72	12.50
汜水	30	286	10.49
泾河	24	233	10.30
鲁垛	6	83	7.23
柳堡	7	134	5.22
山阳	8	167	4.79
安宜	4	94	4.26
西安丰	5	207	2.42
曹甸	3	156	1.92

两个县所有发病病例中,年龄最小为 9 个月、最大为 3 岁 6 个月。东海以 14~月龄组感染最多(133 例),宝应则以 19~月龄组感染最多(41 例)(图 1)。东海 435 例病例中,男(267 例)女(168 例)性别比为 1.59:1,男(16.85%)女(13.02%)发病率差异有统计学意义($\chi^2 = 8.09, P < 0.05$);宝应县 183 例病例中,男(109 例)女(74 例)性别比为 1.47:1,男(9.47%)女(7.97%)发病率差异无统计学意义 ($\chi^2 = 1.45, P > 0.05$,表 3)。

2.4 时间分布

东海和宝应县最早发病时间分别为 2012 年 3 月 17 日和 2012 年 3 月 10 日,发病从 3 月开始抬头,直至 5 月达到高峰,其中分别以 2012 年 5 月 26 日(0.25%)和 2012 年 5 月 16 日(0.19%)为最顶峰,随后逐步下降,至 7 月底维持在较低水平(图 2)。

2.5 不同月份 CVA16 病原构成

CVA16 在不同月份中的检出情况进行分析,结果见表 4。分析表明:2012 年 5 月东海(222 例)和宝

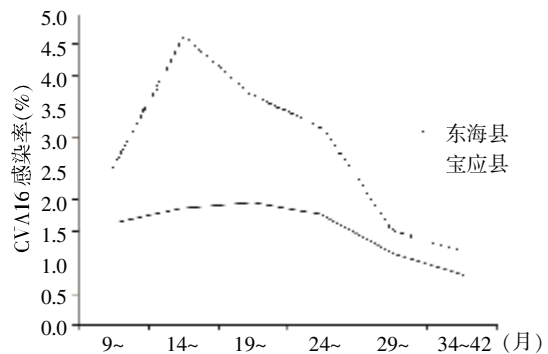


图 1 东海、宝应县 CVA16 感染病例年龄分布

Figure 1 The age distribution of CVA16-associated cases in Donghai and Baoying County

表 3 东海和宝应县 CVA16 发病病例的性别分布

Table 3 The gender distribution of CVA16 infection cases in Donghai and Baoying County

地区 (县)	性别	发病例数	未发病例数	χ^2	P 值
东海	男	267	1 318	8.09	0.00
	女	168	1 122		
宝应	男	109	1 042	1.45	0.23
	女	74	855		

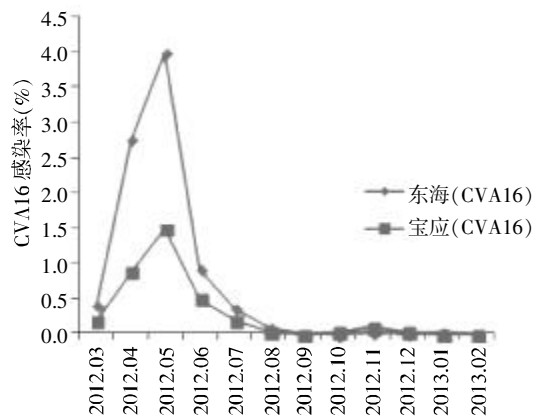


图 2 东海县、宝应县 CVA16 感染病例的时间分布

Figure 2 The time distribution of CVA16 infection cases in Donghai and Baoying County

应县 (83 例)CVA16 阳性检出例数最多;CVA16 的检出高峰期为 5 月份,CVA16 流行高峰与以往资料研究的 EV71 相比较不太明显,其流行高峰期比 EV71 推后 1 个月左右。

2.6 CVA16 感染所致疾病病例临床症状特征

在 1 年的监测期中,经监测系统通过排除法发现的 CVA16 感染所致疾病临床表现除特异性的手足口病、疱疹性咽峡炎外,还包括呼吸系统疾病、消化系统疾病、单纯性发热等,其中仍以手足口病为主;其次为呼吸系统,包括咳嗽、流涕等非特异性症状;单纯性发热也占了一定的比例(表 5)。

表4 东海县和宝应县不同月份 CVA16 检出情况

Table 4 The detected CVA16 cases of different months in Donghai and Baoying County [n(%)]

时间	东海县	宝应县
2012年3月	23(4.78)	10(5.18)
2012年4月	154(32.02)	49(25.39)
2012年5月	222(46.15)	83(43.01)
2012年6月	51(10.60)	28(14.51)
2012年7月	21(4.37)	11(5.70)
2012年8月	5(1.04)	2(1.04)
2012年9月	0	0
2012年10月	0	2(1.04)
2012年11月	2(0.42)	6(3.11)
2012年12月	1(0.21)	2(1.04)
2013年1月	2(0.42)	0

表5 东海和宝应县 CVA16 感染所致疾病临床表现分类

Table 5 Categories of clinical manifestation of CVA16-association diseases in Donghai and Baoying counties [n(%)]

临床症状	东海县	宝应县
手足口病	223 (46.36)	70 (36.27)
疱疹性咽峡炎	29 (6.03)	20 (10.36)
呼吸系统疾病	162 (33.68)	61 (31.61)
消化系统疾病	21 (4.37)	3 (1.55)
发热	43 (8.94)	37 (19.17)
其他	3 (0.62)	2 (1.04)
合计	481 (100.00)	193 (100.00)

3 讨论

肠道病毒是引起婴幼儿 HFMD 的病原,人类是其唯一已知的自然宿主,其中最主要的病原是 EV71 和 CVA16。在本次东海县、宝应县感染 CVA16 病例的研究中,发病率分别为 16.73%、9.28%,两个县的发病高峰主要集中在 5 月份。众所周知 CVA16 病毒易在温暖潮湿的环境中生存与传播,发病季节为夏秋季(6~9 月),本起疫情发病时间有所提前,影响因素有待进一步探讨。据国外文献报道,手足口病以每隔 2~3 年流行 1 次的规律出现,主要是非流行期间新生儿出世,易感者逐渐积累,达到一定数量时,便为新的流行提供先决条件^[9],所以在具备暴发流行的年份要做好疫情防范工作。东海和宝应县幼儿感染年龄最小均为 9 月龄,最大均为 3 岁 6 个月,主要为散居儿童,以 1 岁以内最多,5 岁以下婴幼儿为患病主体,1~3 岁发病率最高,德国研究显示,1~4 岁的儿童大约三分之二都不具有 CVA16 的中和抗体^[10]。两县感染患者的男女之比和构成差异有统计

学意义,男明显高于女,可能与男童户外活动多,暴露机会和感染机会更多有关。临床症状以发热为主,其次是呼吸系统病变、皮疹、口腔疱疹。王凌航等^[11]研究发现 CVA16 等其他肠道病毒感染组的热程明显短于 EV71 感染组,体温峰值更低,且 EV71 感染患儿的病情比其他肠道病毒更严重;CVA16 等其他肠道病毒感染者往往以口腔为首发出疹部位。另外不同于 EV71 感染组以细小栗粒疹为主,很少形成大水疱的特点,CVA16 等其他肠道病毒感染组则以明显疱疹为主^[12]。以上调查研究发现东海和宝应县均以 CVA16 感染流行为主。本次研究中的东海和宝应 CVA16 发病率差异有统计学意义,因为 CVA16 感染主要由粪-口途径传播,可能与两个县级市的易感人群的聚集度和经济发展不同有关。

CVA16 感染是一种常见传染病,CVA16 在全世界大多数地区流行,尤其是东南亚国家^[6],欧洲国家同样也存在^[13]。CVA16 隐性感染较常见,加之人们不够重视,因此病原体会持续存在和流行,有可能长期存在于人类宿主并引发疾病,携带病毒者通过密切接触传播病毒,使易感人群受染,所以有必要对其增加了解。又因监测系统不够完善、无强制性管理和报告制度,医务人员报病意识淡薄,多数病例不能早报告、及时隔离,目前对其引发的疾病尚无特异有效的治疗方法,虽然有利用 RNA 干扰技术治疗的报道^[14],但仍以预防感染为关键。

近些年,日本、马来西亚和中国台湾地区逐渐开始重视对 CVA16 感染的研究^[3]。相对于国内 EV71, CVA16 相关研究投入较小,缺乏流行病学研究资料,应在加深流行病学基础上,积极推进 CVA16 疫苗研发,以提供有效预防 CVA16 感染所致疾病的措施。

[参考文献]

- [1] Sickles GM, Mutterer M, Feorino P, et al. Recently classified types of Coxsackie virus, group A. Behavior in tissue culture [J]. Proc Soc Exp Biol Med, 1955, 90 (2): 529-531
- [2] Zhang Y, Tan XJ, Wang HY, et al. An outbreak of hand, foot, and mouth disease associated with subgenotype C4 of human enterovirus 71 in Shandong, China [J]. J Clin Virol, 2009, 44(4): 262-267
- [3] Iwai M, Masaki A, Hasegawa S, et al. Genetic changes of coxsackievirus A16 and enterovirus 71 isolated from hand, foot, and mouth disease patients in toyama, Japan between 1981 and 2007 [J]. Jpn J Infect Dis, 2009, 62 (4): 254-259

- [4] Tan EL, Chow VT, Quak SH, et al. Development of multiplex real-time hybridization probe reverse transcriptase polymerase chain reaction for specific detection and differentiation of Enterovirus 71 and Coxsackievirus A16[J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2008, 61(3):294-301
- [5] Wang CY, Lu FL, Wu MH, et al. Fatal coxsackievirus A16 infection[J]. *Pediatric Infect Dis J*, 2004, 23(3):275-276
- [6] Goto K, Sanefuji M, Kusahara K, et al. Rhombencephalitis and coxsackievirus A16 [J]. *Emerg Infect Dis*, 2009, 15(10):1689-1691
- [7] 郝春生, 杨永娟, 宋衍燕, 等. 不同 CoxA16 流行株的相关生物学和 VP1 基因的分子生物学研究[J]. *中华微生物学和免疫学杂志*, 2012, 32(3):199-204
- [8] Liu Q, Yan K, Feng Y, et al. A virus-like particle vaccine for coxsackievirus A16 potentially elicits neutralizing antibodies that protect mice against lethal challenge [J]. *Vaccine*, 2012, 30(47):6642-6648
- [9] Ji WJ, Zhang XY. Epidemiology of hand, foot and mouth disease[J]. *Chin Community Doctors*, 2008, 24(352):12
- [10] Rabenau HF, Richter M, Doerr HW. Hand, foot and mouth disease; seroprevalence of Coxsackie A16 and Enterovirus 71 in Germany [J]. *Med Microbiol Immunol*, 2010, 199(1):45-51
- [11] 王凌航, 陈志海, 李兴旺. 肠道病毒 71 型与其他肠道病毒所致的手足口病临床特点差异研究-附 37 例分析[J]. *新医学*, 2009, 40(2):86-88
- [12] McMinn P, Stratov I, Nagarajan L, et al. Neurological manifestations of enterovirus 71 infection in children during an outbreak of hand, foot, and mouth disease in Western Australia[J]. *Clin Infect Dis*, 2001, 32(2):236-242
- [13] Kapusinszky B, Szomor KN, Farkas Á, et al. Detection of non-polio enteroviruses in Hungary 2000-2008 and molecular epidemiology of enterovirus 71, coxsackievirus A16, and echovirus 30 [J]. *Virus Genes*, 2010, 40(2):163-173
- [14] Wu Z, Gao Y, Sun L, et al. Quick identification of effective small interfering RNAs that inhibit the replication of coxsackievirus A16[J]. *Antiviral Res*, 2008, 80(3):295-301

[收稿日期] 2013-07-09

本刊现已启用网上稿件管理系统, 作者登陆
<http://jnmunjmu.edu.cn/>即可在线投稿并查询稿件
审理情况。