

· 公共卫生与预防医学研究 ·

柯萨奇病毒 A6 引起的一起手足口病暴发疫情感染情况和排毒时长研究

马涛¹, 孙红敏¹, 何敏², 周沁易¹, 汪君君¹, 林其洲³, 乔梦凯², 李德林³, 谢国祥¹, 丁洁¹, 张敏^{1*}

¹南京市疾病预防控制中心急性传染病防制科, ²微生物检验科, 江苏 南京 210003; ³南京市浦口区疾病预防控制中心传染病防制科, 江苏 南京 211800

[摘要] 目的: 了解柯萨奇病毒 A6 (coxsackievirus A6, CV-A6) 感染情况和排毒时长, 指导科学制定防控策略和措施。方法: 制定病例定义, 搜索病例。经过知情同意, 采集某幼儿园所有病例和罹患率较高的小 1 班、中 2 班全体儿童的咽拭子和肛拭子标本, RT-PCR 检测肠道病毒核酸, 对检测阳性的儿童, 每间隔 1 周再次采集标本开展检测, 直至连续两次均为阴性时终止采样。结果: 儿童罹患率为 8.2% (17/208), 发现隐性感染者 17 例。小 1 班和中 2 班流行曲线都呈现单峰分布, 卫生学调查排除饮食和饮水传播。病原检测显示为 CV-A6 型肠道病毒核酸阳性。检测阳性者中隐性感染比例为 52% (95%CI: 34%~69%)。排毒时长中位数为 18 d (95%CI: 16~25 d), 最短为 1 周内 (4 d), 最长为 5.5 周 (39 d), Log-rank 检验显示病例与隐性感染者、男性与女性、咽部与肠道排毒时长差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论: 此轮由 CV-A6 肠道病毒引起的手足口病暴发疫情中, CV-A6 隐性感染比例高, 排毒时间长。建议提高监测敏感性, 病例解除隔离返园 (校)、班级复课后应开展持续的健康监测和防控措施。

[关键词] 柯萨奇病毒 A6 型; 手足口病; 暴发; 排毒时长; 幼儿园

[中图分类号] R511

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2022)04-573-05

doi: 10.7655/NYDXBNS20220419

手足口病是由多种肠道病毒引起的急性传染病, 常在托幼机构和小学低年级中呈聚集性发病, 是我国分布最广泛、流行强度最高的儿童传染病^[1-2]。南京市监测显示, 自 2017 年开始检测柯萨奇病毒 A6 型 (coxsackievirus A6, CV-A6) 以来, CV-A6 已几乎取代肠道病毒 71 型 (enterovirus 71, EV-71), 与 CV-A16 共同成为优势毒株^[3]。

2018 年 5 月 14 日 11 时, 南京市某幼儿园向所在辖区疾控中心电话报告, 该园近几日出现 10 多例手足口病患儿。为进一步核实诊断, 查明波及的范围, 控制疫情进一步传播, 市、区疾控中心专业人员组成联合调查组, 对本起疫情开展了流行病学调查和处置工作。采集的患儿咽拭子和肛拭子标本经逆转录聚合酶链反应 (reverse transcription polymerase chain reaction, RT-PCR) 检测, 显示 CV-A6 型肠道病毒核酸阳性, 这是南京市首次报告由 CV-A6 型肠道病毒引起的手足口病暴发。为进一步了解

该病毒隐性感染情况和排毒时长, 调查组采集了罹患率较高的两个班级所有儿童咽拭子和肛拭子标本, 开展感染情况和排毒时长研究。

1 对象和方法

1.1 对象

本次调查的对象为南京市某幼儿园全体儿童和教职工。参照国家卫生健康委员会印发的《手足口病诊疗指南 (2018 年版)》^[4], 结合现场调查, 制定本次暴发的病例定义。可能病例: 2018 年 5 月 1—27 日, 手、足、口腔任一部位出现皮疹 (疱疹、斑丘疹) 者。确诊病例: 可能病例的咽拭子或肛拭子标本经 RT-PCR 检测 CV-A6 病毒核酸阳性者。隐性感染者: 2018 年 5 月 1—27 日, 无任何临床症状出现, 但咽拭子或肛拭子标本经 RT-PCR 检测 CV-A6 病毒核酸阳性者。

1.2 方法

1.2.1 病例搜索和调查

通过浏览“传染病报告信息管理系统”, 查看该园儿童健康监测和因病缺课记录, 访谈该园保健老师、班级管理人员等方式开展病例搜索。利用病例

[基金项目] 江苏省预防医学课题 (Y2018077); 南京市医学重点专科

*通信作者 (Corresponding author), E-mail: min_yezi@163.com

一览表,通过电话访谈患儿家长,收集患儿基本信息、发病时间、临床特征、既往手足口病史和EV-71疫苗接种情况等信息。

1.2.2 实验室检测

经过知情同意,采集所有病例和罹患率较高的小1班、中2班全体儿童的咽拭子和肛拭子标本,利用肠道病毒通用引物,通过RT-PCR方法开展肠道病毒核酸检测,阳性标本再分别检测EV-71、CV-A6和CV-A16型肠道病毒核酸。对于检测阳性的儿童,每间隔1周再次采集咽拭子和肛拭子标本,检测CV-A6病毒核酸,直至连续两次都为阴性时终止采样。

1.3 统计学方法

使用Microsoft Excel 2007建立病例调查数据库,使用R3.5.2开展数据分析,连续性变量如年龄、体温、病程等使用中位数(最小值~最大值)进行描述,罹患率或比的比较采用卡方检验;利用survival、survminer包开展数据统计分析,使用Kaplan-Meier法估算排毒时长及95%可信区间(confidence interval, CI),利用Log-rank检验比较不同性别、不同排毒途径、病例与隐性感染者排毒时长的差异,统计检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 基本情况

该园为私立幼儿园,位于某小区内。有6个班级,小、中、大班各2个班级,共有教职工25人,在园儿童208人,其中小1班35人,中2班38人。教学楼分为两层,一楼是小班和大1班3个班级,二楼是中班和大2班3个班级。

截至2018年5月27日,共搜索到病例17例,均为确诊病例,全园儿童罹患率为8.2%(17/208),另发现隐性感染者17例。

2.2 临床特征

病例都有发热(100%)和皮疹(100%)症状,体温中位数为38.6℃(38.0~39.8℃),皮疹主要出现在手(100%)、足(82%)和口腔(71%)部位,均为轻症病例,无脑膜炎症状出现,病程中位数为6 d(3~10 d)。

2.3 流行特征

2.3.1 时间分布

首例病例为小1班儿童,5月9日发病,末例病例发病日期为5月17日,首末病例发病时间间隔8 d,发病日期中位数为5月11日。其中小1班和中2班流行曲线都呈现单峰分布,小1班发病高峰出现

在5月10日,首末病例发病时间间隔7 d;中2班发病高峰比小1班晚2 d(5月12日),首末病例发病时间间隔6 d。结合手足口病的潜伏期(2~10 d,多为3~5 d^[4])判断,符合点源暴露模式,但5月15—17日发病的3例病例也有可能全部或部分是由病例引起的二代病例(图1)。

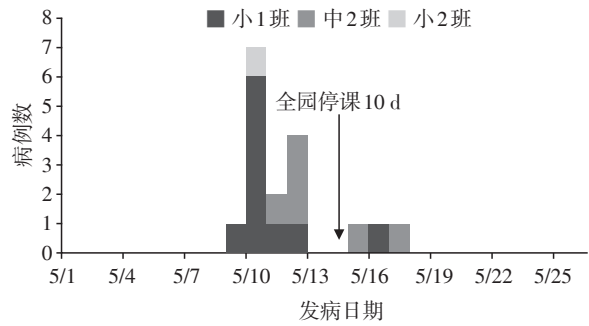


图1 2018年南京市某幼儿园一起由CV-A6病毒引起的手足口病暴发流行曲线

2.3.2 空间分布

6个班级中有3个班级有病例报告,小1班罹患率为29%(10/35),中2班罹患率为16%(6/38),小2班罹患率为3%(1/31),3个班级罹患率不完全相同($\chi^2=7.74, P < 0.05$),而且小1班罹患率与中2班相比差异无统计学意义($\chi^2=1.74, P > 0.05$,图2)。

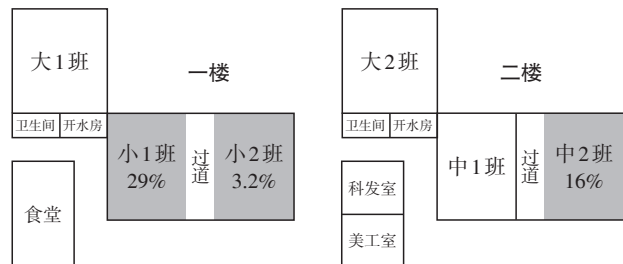


图2 2018年南京市某幼儿园一起由CV-A6病毒引起的手足口病暴发病例班级分布

2.3.3 人群分布

教职工中无病例报告。男童罹患率为7.2%(8/111),女童罹患率为9.3%(9/97),性别差异无统计学意义($\chi^2=0.30, P > 0.05$)。病例年龄中位数为4岁(3~6岁)。

2.4 卫生学调查

饮水情况:该园供水为市政管网自来水,无二次供水,无桶装水。儿童饮水为开水器烧的开水。

饮食情况:该园设置有一个食堂,食堂仅提供午餐,食物由食堂工作人员分好后送至各班级,各班级食物相同,儿童与教职工食用相同的午餐。

该园卫生环境较好,卫生间配有儿童洗手设施。平时各班级之间并无儿童混班情况,但在5月10日该园组织全园儿童健康体检,所有儿童曾以班级为单位聚集在一楼大厅。病例均无既往手足口病史,且均未接种过EV71疫苗。

2.5 实验室资料

5月14日采集搜索到的17例可能病例的咽拭子、肛拭子各17份,检测显示,100%(17/17)CV-A6病毒核酸阳性。5月16日采集小1班和中2班其他57名儿童的咽拭子和肛拭子标本,检测显示30%(17/57)CV-A6病毒核酸阳性。

2.6 感染情况和排毒时间调查

2.6.1 感染情况

小1班和中2班总感染率为45%(33/73),无症状者中隐性感染比例为30%(17/57),检测阳性者中

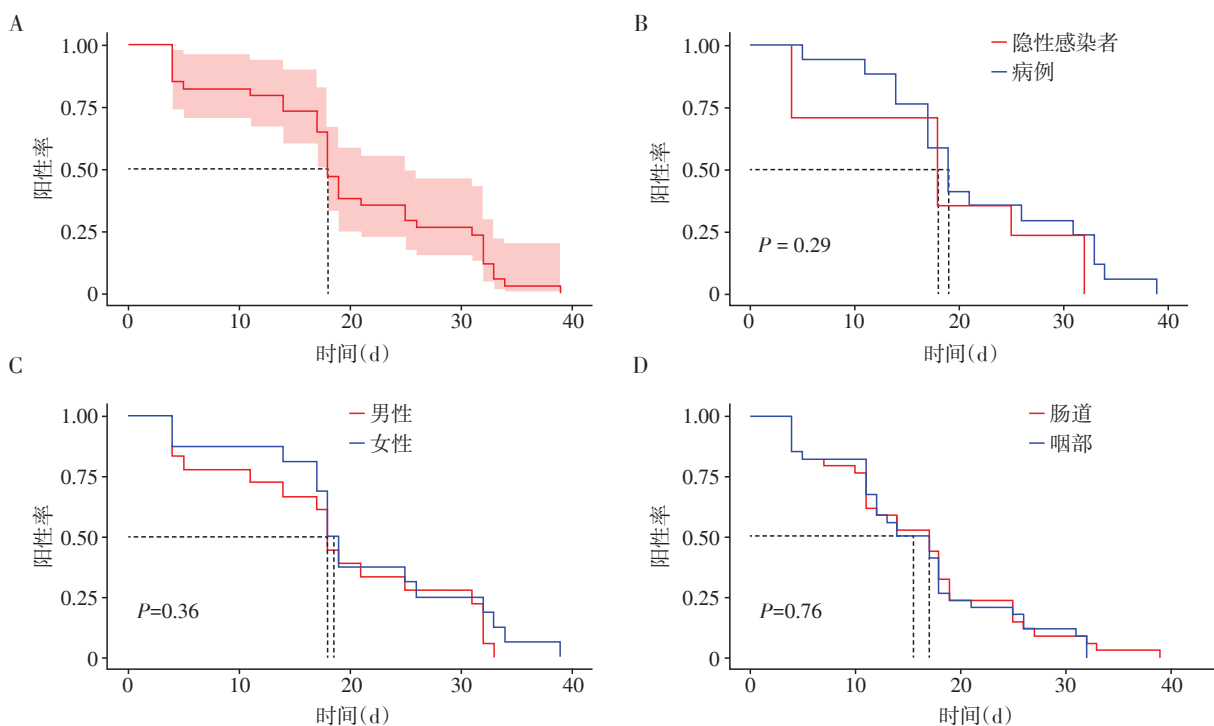
隐性感染比例为52%(17/33)。小1班感染率(71%, 25/35)、无症状者中隐性感染比例(60%, 15/25)高于中2班的感染率(21%, 8/38)、无症状者中隐性感染比例(6%, 2/32),差异均存在统计学意义($P < 0.001$);小1班检测阳性者中隐性感染比例(60%, 15/25)高于中2班(25%, 2/8),但差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.6.2 排毒时长

随着时间推移,检测阳性者阳性率逐渐降低,排毒时长最短为1周内(4 d),最长为5.5周(39 d),阳性率由第2.5周的79%下降至第3.5周的38%。排毒时长中位数为18 d(95%CI: 16~25 d),Log-rank检验显示病例与隐性感染者、男性与女性、咽部与肠道排毒时长差异无统计学意义($P > 0.05$,表1、图3)。

表1 2018年南京市某幼儿园一起由CV-A6病毒引起的手足口病暴发病例和隐性感染者排毒时长 [n(%)]

| 时间 | 病例(n=17) | | | 隐性感染者(n=17) | | | 合计(n=34) | | |
|-------|----------|--------|--------|-------------|--------|--------|----------|--------|--------|
| | 咽拭子 | 肛拭子 | 合计 | 咽拭子 | 肛拭子 | 合计 | 咽拭子 | 肛拭子 | 合计 |
| 第1.5周 | 16(94) | 16(94) | 16(94) | 12(71) | 12(71) | 12(71) | 28(82) | 28(82) | 28(82) |
| 第2.5周 | 11(65) | 11(65) | 15(88) | 8(47) | 8(47) | 12(71) | 19(56) | 19(56) | 27(79) |
| 第3.5周 | 7(41) | 3(18) | 7(41) | 4(24) | 4(24) | 6(35) | 11(32) | 7(21) | 13(38) |
| 第4.5周 | 4(24) | 2(12) | 5(29) | 2(12) | 1(6) | 3(18) | 6(18) | 3(9) | 8(24) |
| 第5.5周 | 0(0) | 1(6) | 1(6) | 0(0) | 0(0) | 0(0) | 0(0) | 1(3) | 1(3) |



A:总排毒曲线;B:病例和隐性感染者排毒曲线;C:分性别排毒曲线;D:咽部和肠道排毒曲线。
图3 2018年南京市某幼儿园一起由CV-A6病毒引起的手足口病暴发排毒时间曲线

2.7 防控措施

全园停课10 d(5月14—24日);所有病例和隐性感染者每周开展病原检测1次,连续2次阴性者方可返园;开展终末消毒,地面、桌面、门把手、楼梯扶手、厕所等,使用含氯消毒剂消毒,书籍、被褥等采用暴晒消毒,玩具等耐腐蚀物品使用消毒液浸泡消毒,教室加强开窗通风,儿童返校后做好日常消毒;开展肠道病毒病防治知识宣传,做好舆情监测和风险沟通等。

3 讨论

2018年5月,南京市首次报告一起由CV-A6肠道病毒引起的手足口病暴发,发生场所为某幼儿园,病例临床症状较为典型,均有发热,且体温均 $\geq 38.0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。经过回顾性病例搜索,首例病例发病向前推一个最长潜伏期末搜索到符合病例定义的病例,推测其传染来源可能为隐性感染者。本次暴发涉及3个班级,其中小1班和中2班罹患率最高,这两个班级流行曲线显示都为单峰分布,提示为点源暴露模式,且中2班高峰比小1班晚2 d,提示可能先在小1班传播,然后传播至中2班。卫生学调查排除食源和水源传播,传播方式可能为人与人接触或间接接触传播。

肠道病毒感染谱中存在隐性感染者,袁伟、Meng等^[5-6]研究显示,在健康儿童的标本中检出一定比例的肠道病毒核酸阳性,在发生手足口病疫情的班级中阳性率更高^[7]。朱海城等^[8]在一起CV-A6导致的手足口病暴发中发现阳性率达45%。本研究中,CV-A6肠道病毒的感染率极高,两个罹患率较高班级的感染率达45%,可能由于受到疫情发现、处置及时性和暴露比例、风险的影响,两个班级的感染率和无症状者中隐性感染比例存在统计学差异,但是阳性检测者中隐性感染占比相比无统计学差异,本研究中该指标为52%,孙景异等^[9]的研究中发现隐性感染与显性感染比例为1.4:1,提示CV-A6肠道病毒的致病力较低,在集体单位(班级)中发现手足口病病例时,该指标或可以用来评估潜在的隐性感染者数量。CV-A6肠道病毒排毒时间较长,排毒时长中位数为18 d(95%CI:16~25 d),最长排毒时间约5周,与赵仕勇等^[10]研究结果一致,与CV-A16排毒时长接近^[11-13],排毒时长短于EV-71肠道病毒^[14-15]。病例与隐性感染者、男性与女性、咽部与肠道的排毒时长相比无统计学差异,既往研究多是以病例作为研究对象,极少研究隐性感染者的

排毒时长,本研究发现,隐性感染者与病例排毒时长并无显著差异,提示潜在的隐性感染者以及咽部和肠道的排毒,可能增加疾病传播的风险。

引起手足口病的肠道病毒有多种,常见的优势毒株为EV-71和CV-A16^[16-18]。近年来,CV-A6所占比例升高并逐渐成为优势毒株^[1,19-21],肠道病毒传染性强,有研究分析CV-A6的基本再生数为5.04,高于EV-71和CV-A16^[22],对CV-A6肠道病毒开展研究具有重大的公共卫生意义。本研究为指导CV-A6疫情防控提供了科学依据,CV-A6隐性感染比例高,排毒时间长,发生疫情后如防控措施落实不及时、不到位,可能会导致疫情迁延出现。建议提高托幼机构、学校等集体单位手足口病监测的敏感性,发现手足口病病例后应密切关注疫情进展,达到手足口病聚集性或暴发标准的,应及时进行信息报告,按照国家有关方案(指南)的要求,严格落实停课(10 d)、病例隔离(至症状消失后7 d)、环境消毒、晨午检等防控措施,病例和隐性感染者排毒时间长,病例解除隔离返园(校)、班级复课后仍存在排毒可能,应开展持续的健康监测和防控措施,预防疫情再次发生。

本研究仍存在一定的局限性:①未采集幼儿园教职工的标本开展检测;②未开展病毒载量检测,以确定随时间推移病毒载量是否减少以及减少程度变化;③病例以发病日期作为开始排毒时间,隐性感染者开始排毒时间无法准确确定,本研究中隐性感染者的排毒时间使用的是病例发病日期中位数。

【参考文献】

- [1] LI Y, CHANG Z R, WU P, et al. Emerging enteroviruses causing hand, foot and mouth disease, China, 2010–2016 [J]. *Emerg Infect Dis*, 2018, 24(10): 1902–1906
- [2] 李鹏,葛淼,王聪霞,等. 2008RLINK年中国大陆手足口病的时空变化规律[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2018, 38(3): 380–385
- [3] 孙红敏,马涛,丰罗菊,等. 2008—2017年南京市手足口病流行特征及病原学分析[J]. *现代预防医学*, 2019, 46(16): 3037–3041
- [4] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 关于印发手足口病诊疗指南(2018年版)的通知[EB/OL]. [2021-10-08]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s3594q/201805/5db274d8697a41ea84e88eedd8bf8f63.shtml>
- [5] 袁伟,程秀伟,刘雅琼,等. 健康儿童手足口病隐性感染情况及影响因素分析[J]. *预防医学情报杂志*, 2018, 34(8): 1062–1065

- [6] MENG J J, GAO C, TANG C L, et al. Prevalence of hypochondriac symptoms among health science students in China: a systematic review and meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2019, 14(9): e0222663
- [7] 颜玉炳,郑惠能,苏成豪. 幼托机构手足口病暴发疫情后儿童隐性感染情况[J]. *中国学校卫生*, 2016, 37(2): 250-252
- [8] 朱海城,古素芬,张秀莲,等. 河源市1起柯萨奇病毒A6型手足口病暴发疫情的调查分析[J]. *华南预防医学*, 2015, 41(4): 397-398
- [9] 孙景巽,崔海洋,曲倩倩. 北京西城区托幼机构手足口病密切接触者感染状况及危险因素分析[J]. *中国学校卫生*, 2015, 36(6): 939-941
- [10] 赵仕勇,王娟,滕淑,等. 柯萨奇病毒A组6型所致手足口病患儿肠道排毒时间的观察研究[J]. *中华儿科杂志*, 2017, 55(5): 369-372
- [11] 常树丽,张鑫,杨寅秋. 深圳市450例手足口病患儿患病后排毒情况及排毒时间生存分析[J]. *中华预防医学杂志*, 2014, 48(12): 1110-1111
- [12] 滕淑,赵仕勇,韦翊,等. 手足口病患儿大便中病毒核酸检出时间观察[J]. *中华儿科杂志*, 2013, 51(10): 787-792
- [13] 陈健明,陈胜棣,黄绮云,等. 手足口病患儿的肠道病毒核酸转阴时间探讨[J]. *新医学*, 2018, 49(9): 651-655
- [14] 黎梅花,黄延风,朱朝敏,等. 感染肠道病毒71型手足口病患儿粪便排毒时间及病毒载量的相关因素研究[J]. *重庆医科大学学报*, 2015, 40(12): 1582-1586
- [15] 赵仕勇,林先耀,滕淑,等. 肠道病毒71型感染手足口病患儿的肠道排毒时间及传播机制的初步探讨[J]. *疾病监测*, 2015, 30(1): 23-26
- [16] 单军,夏瑜,付建光,等. 2014—2015年江苏省肠道病毒71型VP1基因特征分析[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2017, 37(7): 895-898
- [17] 练维,魏叶,韩颖颖,等. 差分自回归移动平均模型在南通市手足口病疫情预测中的应用[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2021, 41(1): 59-64
- [18] ZHAO T S, DU J, SUN D P, et al. A review and meta-analysis of the epidemiology and clinical presentation of coxsackievirus A6 causing hand-foot-mouth disease in China and global implications [J]. *Rev Med Virol*, 2020, 30(2): e2087
- [19] 张婉雪,刘珏. 柯萨奇病毒A组6型手足口病的流行病学研究进展[J]. *中华疾病控制杂志*, 2021, 25(5): 605-611
- [20] ZENG H R, 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
- [21] XIAO K L, DUAN L, PENG Y, et al. Epidemiologic features of enterovirus associated with hand, foot and mouth disease in 2013 and 2014 in Shenzhen, China [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 3856
- [22] LIM C T K, JIANG L, MA S, et al. Basic reproduction number of coxsackievirus type A6 and A16 and enterovirus 71: estimates from outbreaks of hand, foot and mouth disease in Singapore, a tropical city-state [J]. *Epidemiol Infect*, 2016, 144(5): 1028-1034
- [收稿日期] 2021-01-25
(本文编辑:蒋莉)

(上接第559页)

- [13] LEE H, BAEK S, SEO H S. Re: "quantitative assessment of optic nerve with diffusion tensor imaging in patients with thyroid ophthalmopathy" [J]. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*, 2015, 31(6): 486
- [14] LEE H, LEE Y H, SUH S I, et al. Characterizing intraorbital optic nerve changes on diffusion tensor imaging in thyroid eye disease before dysthyroid optic neuropathy [J]. *J Comput Assist Tomogr*, 2018, 42(2): 293-298
- [15] BLANDFORD A D, ZHANG D, CHUNDURY R V, et al. Dysthyroid optic neuropathy: update on pathogenesis, diagnosis, and management [J]. *Expert Rev Ophthalmol*, 2017, 12(2): 111-121
- [收稿日期] 2021-08-30
(本文编辑:蒋莉)