

肠道病毒

71

型感染与
相关儿科知识

王纪文 编著

山东大学出版社

肠道病毒 71 型感染与相关儿科知识

王纪文 编著

山东大学出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

肠道病毒 71 型感染与相关儿科知识/王纪文编著.

—济南: 山东大学出版社, 2011. 1

ISBN 978-7-5607-4262-5

I. ①肠…

II. ①王…

III. ①肠道病毒—感染—小儿疾病—防治

IV. ①R725.112.5

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2010) 第 246508 号

山东大学出版社出版发行

(山东省济南市山大南路 27 号 邮政编码: 250100)

山东省新华书店经销

济南景升印业有限公司印刷

787×980 毫米 1/16 19.25 印张 354 千字

2011 年 1 月第 1 版 2011 年 1 月第 1 次印刷

定价: 39.00 元

版权所有, 盗印必究

凡购本书, 如有缺页、倒页、脱页, 由本社营销部负责调换

序

手足口病是由多种肠道病毒引起的常见传染病，以婴幼儿发病为主，多数患者症状轻微，个别重症患儿病情进展快，易发生死亡。近年来，手足口病发病呈蔓延趋势。为进一步加强该病防治工作，从2008年5月2日起，卫生部将其列为丙类传染病管理。山东省是手足口病多发省份，2007年以来连续在一些地区发生疫情，严重威胁广大儿童的生命健康安全。山东省委、省政府高度重视，坚持抓早、抓主动，加强领导，加大投入，强化督导检查。各级卫生部门采取积极应对措施，全力以赴开展患儿救治。广大医疗卫生人员不讲条件，服从组织调遣，兢兢业业地工作在预防和救治第一线，有效地控制了疫情蔓延，挽救了大量患儿生命。

王纪文同志是齐鲁医院一位忠于职守、刻苦钻研的中青年医生，是全省防治手足口病专家组成员。2007年春天，临沂市发生手足口病疫情，他作为省卫生厅指导专家，连续几十天不分昼夜工作在临床一线，指导当地医务人员搞好患儿救治。2009年春，菏泽市暴发EV71型手足口病疫情，他又带领齐鲁医院医疗队在菏泽市中医院进行了1个月的救治，同时负责对菏泽市所辖区县的危重患儿进行会诊抢救，此后又在枣庄市工作1周。他还全面负责指导济南市儿童医院及潍坊市、淄博市、东营市、枣庄市等地的危重手足口病患儿救治工作，经常到全省各地会诊，多次在学习班上传授经验。王纪文同志还结合临床实践，积极开展手足口病救治科学研究。2007年在临沂指导救治期间，经过认真细致的临床观察，同时参考国外文献，他推测EV71感染所致者可能性很大，并根据文献提出的阶段管理治疗方案和神经源性肺水肿、神经源性心脏损害的发生机制指导临床救治，收到明显效果。几年来，他先后发表相关论文数篇，承担了山东省科技发展计划项目课题“肠道病毒71型感染的临床与基础研究”，提出了重症手足口病的救治方案，并与其他专家一起制定了全国《手足口病防治技术规范（草案）》。

近期，王纪文同志在广泛收集大量文献资料的基础上，结合自己临床救治经验，编著了本书，比较系统地概括了EV71感染的病原学、流行病学、发病

机制、临床症状、辅助检查、诊断与鉴别诊断、治疗与预防，以及儿科的常见危重症和相关实用儿科基础知识等，内容丰富，反映了国内外对 EV71 感染研究的最新成果。相信本书的出版会对从事手足口病临床和基础研究的儿科、传染病科、ICU、皮肤科等医务工作者及传染病预防控制人员有较大的参考价值和指导意义，对我省甚至全国的手足口病防治工作作出应有的贡献。

山东省卫生厅党组书记、厅长
包文辉

2010 年 9 月 17 日

前 言

手足口病 (HFMD) 是由多种肠道病毒引起的一种常见传染病, 多年来虽时有暴发流行, 但并没有引起人们的高度重视。20 世纪 90 年代后期在亚太地区 HFMD 流行中, 特别是 1998 年在我国台湾地区出现 405 例重症患儿和 78 例死亡, 大多数为肠道病毒 71 型 (EV71) 所致, 许多患儿从出现轻微的中枢神经系统症状到死亡的平均时间为 12 小时, 人们才认识到 EV71 型 HFMD 的危害性, 并认为在脊髓灰质炎病毒被根除后, EV71 将成为感染儿童的最重要肠道病毒。在我国内地, EV71 自 1987 年就被分离出来, 但其所致的心肺衰竭和迅速死亡在 2007 年山东临沂和 2008 年安徽阜阳等地区才被发现。2008 年 5 月 2 日起, 我国将 HFMD 列为丙类传染病管理, 政府投入了大量人力和物力用于防治 HFMD。事实证明, 绝大多数重症 HFMD 由 EV71 感染引起, EV71 感染在病因、发病机制、临床表现、防治等方面都有其明显的特点, 因此充分认识 EV71 感染对防治 HFMD 有着极其重要的意义。

笔者广泛参考了大量国内外有关 HFMD 和 EV71 感染的研究资料, 结合近年来自己在救治重症 HFMD 和 EV71 感染的临床经验, 提出下列两点, 希望引起特别重视, 以避免延误 EV71 感染的诊治: ①当 HFMD 病因不明时, 姑且先将其当作 EV71 感染对待, 按照 EV71 感染的分期或阶段进行诊治。②当患儿具有肌阵挛 (抽动、抖动或颤抖、易惊吓样动作)、呕吐和嗜睡, 在 HFMD 流行季节或地区, 患儿年龄在 3 岁以下, 尤其是 1 岁以内时, 重症 EV71 感染的可能性极大, 此时若再有肢体瘫痪、白细胞和血糖升高, 患儿可能很快就发生心肺衰竭甚至死亡。但若无皮疹黏膜表现, 不宜诊断为 HFMD。

HFMD 的诊治涉及儿科、传染病学和急诊、重症监护医学等领域知识。重症 EV71 感染引起的心肺衰竭是儿科中特殊的急危重症, 其发病机制尚不明瞭并有争议分歧, 救治困难, 死亡率较高。基于此, 笔者编写了这本书, 汇总了 EV71 感染的有关知识, 并简要介绍了儿科的常见危重症和相关实用儿科基础知识, 以期相关科室的临床医生在 HFMD 救治中将两方面的知识结合起来, 互为参考, 在实践中思索和研究探讨, 阐明该病的发病机制, 提高患儿的

治愈率。

由于笔者的水平有限，编写时间仓促，缺点和错误在所难免，恳切希望读者提出批评、指正，以便今后不断进行修改完善。

在编写本书过程中承蒙许多领导、师生、同事、家人等给予了很大的支持和鼓励。近年来经常和山东省卫生厅的厅领导以及有关处室的领导、疾病预防控制中心的专家们参加 HFMD 的防治工作，他们兢兢业业，忘我的工作精神给笔者留下了深刻印象，特别是包文辉厅长更是十分关心该病的防治研究工作，又在百忙之中为本书作序，笔者深为感动和感激。笔者的老师、山东省医学会儿科专业委员会主任委员孙若鹏教授对本书的编写给予极大的鼓励和指导，薛宁、张洪伟、郭庆辉、李婧、刘莉莉、孔清玉、孟祥水、于臻等医师以及王欣荷同学也参加了本书资料的收集和审阅等工作，在此一并表示衷心的感谢。

山东大学齐鲁医院儿童医疗中心

王纪文

2010 年 9 月

目 录

第一章 概 述	(1)
第一节 手足口病.....	(1)
第二节 EV71 的病原学特征	(2)
第三节 EV71 的流行病学	(6)
第二章 EV71 感染的发病机制与病理	(11)
第一节 发病机制	(11)
第二节 病理改变	(16)
第三章 EV71 感染的临床表现	(19)
第一节 手足口病、疱疹性咽峡炎	(19)
第二节 神经系统表现	(21)
第三节 心肺衰竭	(30)
第四节 其他系统并发症	(35)
第五节 预 后	(39)
第四章 EV71 感染的辅助检查	(42)
第一节 实验室检查	(42)
第二节 影像学及其他特殊检查	(55)
第五章 EV71 感染的诊断与鉴别诊断	(67)
第一节 临床诊断及实验室诊断	(67)
第二节 鉴别诊断	(72)
第六章 EV71 感染的治疗	(87)
第一节 EV71 手足口病分期治疗原则	(87)
第二节 手足口病、疱疹性咽峡炎的治疗	(89)
第三节 神经系统受累期的治疗	(91)
第四节 心肺衰竭期的治疗	(97)
第五节 其他系统并发症的治疗.....	(103)
第六节 康复治疗.....	(110)

第七章	EV71 的预防	(112)
第八章	小儿常见危重症	(116)
第一节	小儿惊厥	(116)
第二节	急性颅内压增高	(122)
第三节	昏 迷	(125)
第四节	心跳呼吸骤停与心肺复苏	(130)
第五节	急性呼吸衰竭	(134)
第六节	心力衰竭	(140)
第七节	休 克	(148)
第八节	小儿脓毒症	(155)
第九节	多脏器功能障碍综合征	(160)
第九章	相关实用儿科基础知识	(171)
第一节	儿科疾病的诊治原则	(171)
第二节	小儿液体疗法	(184)
第三节	儿科常用相关药物	(195)
第四节	儿科常用检查正常参考值	(230)
附 录		(233)
附录一	肠道病毒 71 型感染的神经系统表现及其心肺衰竭的发生机制	(233)
附录二	肠道病毒 71 型感染的处理原则和机理探讨	(242)
附录三	62 例重症手足口病患儿的临床表现及阶段管理	(247)
附录四	大剂量甲泼尼龙冲击治疗重症手足口病的意义探讨	(254)
附录五	肠道病毒 71 型感染脑干脑炎 20 例	(261)
附录六	肠道病毒 (EV71) 感染诊疗指南 (2008 年版)	(269)
附录七	手足病预防控制指南 (2008 年版)	(272)
附录八	手足口病诊疗指南 (2010 年版)	(277)
附录九	肠病毒感染并发重症临床处理注意事项	(284)

第一章 概 述

第一节 手足口病

手足口病(hand-foot-mouth disease, HFMD)是由多种肠道病毒引起,以发热和手、足、口腔等部位的皮疹或疱疹为主要特征的常见于小儿的急性传染病,以婴幼儿发病为主。引起手足口病的肠道病毒有 20 余种,包括柯萨奇病毒 A 组(Coxsackie virus, group A, CoxA)16、4、5、9、10、7 型, B 组 2、5、13 型;埃可病毒(Echo virus)和肠道病毒 71 型(Enterovirus type 71, EV71)等,其中以 EV71 及 CoxA16 最为常见。多数患儿症状轻微,少数可并发无菌性脑膜炎、脑炎、急性弛缓性麻痹、呼吸道症候群或消化道症状等,个别重症患儿病情进展快,易发生死亡。与 CoxA16 不同的是, EV71 急性感染更易引起中枢神经系统损害。

1957 年,新西兰学者首次报道了一起以手、足、口腔等部位的皮疹、溃疡为特征的急性传染病流行。随后,加拿大 Robinson 医生从这些患儿粪便和咽拭子中分离出 CoxA16,同时患儿血清抗体有四倍增高,初步查明 CoxA16 为致病病原。1959 年,英国将这种传染病正式命名为手足口病。早期发现的手足口病的病原体主要为 CoxA16,它也是人类发现的第一种能够导致手足口病的肠道病毒。

EV71 最早于 1969 年首次从美国加利福尼亚州患有手足口病合并中枢神经系统疾病的婴儿粪便中分离出来。1970 年~1974 年该病毒逐渐被鉴定为一种新型肠病毒,并命名为肠病毒 71 型。20 世纪 70 年代初期,在美国纽约、澳大利亚墨尔本等地中枢神经系统感染流行时鉴定到 EV71,随后不同地理气候环境的国家和地区相继暴发了 EV71 感染。病毒感染多呈季节性流行(春夏季为主),亦可全年散发。感染可以仅引起手足口病,也可出现疱疹性咽峡炎等呼吸道症候群或消化道症状等,少数重症患儿则可累及神经系统并出现心肺症状,甚至导致死亡。该病流行具有周期性,一般每 2~4 年发生一次。当病毒发生变异、人群处于聚集状态以及一定的适合季节、气候和地理条件下则易发生暴发流行。人群对 EV71 普遍易感,患者以 4 岁以下小儿多见。本病属急性自限性疾病。

病,绝大多数患儿会自然痊愈并产生中和抗体,成人大多通过隐性感染获得相应抗体,本身并不发病。由于部分被 EV71 感染的重症患儿可出现脑干脑炎、急性弛缓性麻痹等神经系统受累表现以及心肺衰竭,有较高的病死率和致残率,严重危害婴幼儿的生命健康,因此有学者将其喻为 21 世纪的“脊髓灰质炎”。

CoxA16 是早期手足口病的主要病原体,20 世纪 70~80 年代 EV71 和 CoxA16 感染交替出现,进入 20 世纪 90 年代, EV71 感染逐渐成为引起全球手足口病的主要原因,特别是在亚太地区如 1997 年马来西亚、1998 年台湾地区、1999 年澳大利亚、2000 年新加坡和 2006~2009 年中国内地等均有较大规模暴发流行。以 1998 年台湾地区暴发流行为例,共导致 129 106 例患儿感染,其中近 2/3 患儿是 EV71 感染。近年来,神经源性肺水肿的发生几乎均与 EV71 感染有关。每当疫情暴发时,政府和卫生防疫部门需要组织大量的人力、物力对公共场所进行消毒,对感染者进行隔离、救治,给个人、家庭、社会带来了一定的紧张和恐惧心理,增加了经济负担,严重影响人们的日常工作、学习和生活。

2008 年 5 月 2 日起,我国将该病列为丙类传染病管理。由于 EV71 型手足口病主要发生在婴幼儿,特别是小于 4 岁的婴幼儿,而人群缺乏免疫力,普遍易感。该病传播途径复杂,隐性感染者比例大,在婴幼儿之间传染性强,给我们的防控带来极大的挑战。另外,对于该病的发病机制尚未完全认清,特别是神经源性心肺衰竭发生机制缺少认识,给重症患儿的治疗带来很大困难。资料表明, EV71 型手足口病发病率在我国呈明显上升趋势,给广大婴幼儿和少年儿童身心健康带来不良的影响,同时对国民经济发展和社会稳定造成较大的负面影响。本病正日益受到人们的广泛关注,并成为卫生防疫部门和医务工作者当前研究的热点。

目前,对 EV71 型手足口病尚存在诸多问题,如缺乏适合我国国情的病原学快速诊断方法、重症患儿的有效治疗药物及特异性好的预防疫苗等。因此,加强 EV71 病毒发病机制的研究,建立危重病例早期预警识别评估体系,尽早研制出安全有效的疫苗和抗病毒药物迫在眉睫,对 EV71 型手足口病的防治具有重要的意义。

第二节 EV71 的病原学特征

迄今为止,人类已发现了九十余种肠道病毒,包括脊髓灰质炎病毒 1~3 型,埃可病毒 1~33 型,柯萨奇病毒 A1~A24 型,柯萨奇病毒 B1~B6 型,新型肠道病毒 68~72 型。1969 年以后分离的肠道病毒新血清型,统称为新型肠道病毒,并按抗

原排列顺序分别命名。人肠道病毒 71 型最早是在 1969 年从美国加利福尼亚的一例无菌性脑膜炎患儿粪便中分离获得,但直到 1974 年才被鉴定并命名。

一、肠道病毒血清分型

人类肠道病毒感染的疾病谱非常广泛,可以引起心肌、骨骼肌、中枢神经系统、胰腺、皮肤、黏膜等多种脏器或组织的疾病。由于疾病临床表现多样,而肠道病毒感染又几乎没有其特征性的表现,很难通过疾病的临床表现来诊断肠道病毒感染。病毒病原分型对区分相似临床表现的肠道病毒感染及与其他疾病的鉴别诊断、评价感染预后和暴发流行等有重要作用。

传统的血清学分型,需要从标本中分离病毒,然后根据病毒对已知病毒血清型特异性抗血清的中和作用来鉴定病毒的血清型。然而,由于肠道病毒属是一个超过 90 种病毒组成的大家族,采用型特异性标准抗血清逐个对病毒进行血清分型显然是不现实的。为此,学者构建了交叉组合抗血清库对各组肠道病毒进行分型。比较经典的有美国国立卫生院(NIH)研制的 Lim Benyesh-Melnick (LBM)组合血清组。此外,还有荷兰公共卫生和环境研究所(RIVM)研制的肠道病毒标准分型抗血清组,该血清组被成功用于鉴定新肠道病毒 68 型、69 型、70 型和 71 型,还被 WHO 脊髓灰质炎实验室网络用于肠道病毒的分型,是取代 LBM 血清组的候选。

根据抗原及对人和实验动物的致病性分为以下几群,即脊髓灰质炎病毒、柯萨奇 A 组病毒、柯萨奇 B 组病毒、埃可病毒和新型肠道病毒,具体分型见表 1-1。

表 1-1

肠道病毒属分组

	A 群	B 群	C 群	D 群
脊髓灰质炎病毒			1~3	
柯萨奇 A 组	2~8、10、12、14、16	9	1、11、13、15	
柯萨奇 B 组		1~6		
埃可病毒		1~7、9、11~21 24~27、29~33		
新肠道病毒	71、76、89~91	69、73~75、77~78	68、70	

二、EV71 的基因分型

肠道病毒的基因组为单股正链 RNA,长度为 7408bp。5'端为长度约 746bp 的非编码区(5'UTR),紧接的是一个编码长度为 2193 个氨基酸的多聚蛋白的开放读码框(ORF),随后是 3'端的非编码区(3'UTR)与多聚腺苷酸尾巴。ORF

编码一个多聚蛋白,后者在翻译的同时或翻译后被水解为组成核衣壳的 4 个结构蛋白(VP4、VP2、VP3、VP1)和 7 个非结构蛋白。核衣壳被证明与病毒的毒力、病毒粒子的温度稳定性、宿主范围的变化、细胞亲嗜性、病毒持续性感染和病毒在感染细胞中形成的空斑形态密切相关。其中结构蛋白 VP1 是编码蛋白中基因序列变异最大的,具有高度的遗传多变性,编码着主要抗原决定簇和大部分型特异性中和位点,也最适合用于基因分型。

Brown 最先应用 VP1 基因序列分析方法对 1970~1998 年间美国和其他 5 个国家的 113 株 EV71 病毒进行了同源序列分析,将其分为 A、B、C 三个基因型,进一步可分为 B1、B2、C1 和 C2 基因亚型。其型内变异率低于 12%,型间变异率为 16.5%~19.7%。近年来的研究(尤其是通过对亚太地区近 10 年的流行病学调查)表明,EV71 的基因变异存在众多的基因亚型,包括 B1~B5, C1~C5,以及 C-U1 和 C-U2,且 C 基因型有逐渐取代 B 基因型的趋势,而 BrCr 株为 A 基因型的唯一成员。如中国内地 1998~2008 年流行的 EV71 均为 C4 亚型,并引起了较大规模的流行。

三、EV71 的形态结构和理化性质

EV71 的病毒颗粒为正二十面体立体对称的球形结构,无包膜和突起,直径为 24~30nm,核酸为单股正链 RNA。病毒粒子的衣壳结构较复杂,由 60 个相同的亚单位构成,此种亚单位再由 5 个原聚体拼装,原聚体内共包含 VP1~VP4 四种衣壳蛋白。在这四种结构蛋白中,除 VP4 包埋在病毒粒子外壳的内侧与病毒核心紧密连接以外,其他三种结构蛋白均暴露在病毒颗粒的表面,因而抗原决定簇基本上位于 VP1~VP3 上。目前认为,EV71 各种蛋白功能与同属的其他肠道病毒相似。

由于病毒颗粒没有类脂性的包膜,所以对亲脂性消毒剂、去污剂、乙醚、脱氧胆酸盐以及弱酸有抵抗力。此外,该病毒还能抵抗 75%乙醇、5%甲酚皂溶液及胃酸和胆汁,这些都决定了该病毒较强的野外生存能力。病毒对已知抗菌素及化学治疗药物具有抵抗性,有机物可保护病毒,在粪便和污水中可存活数月,在 4℃可存活一年,在 -20℃可长期保存,在外环境中可长期存活。病毒不耐强碱,对高温(50℃以上)及紫外线的抵抗能力较差,但对阳离子稳定,二价阳离子环境可提高病毒对热灭活的抵抗力。各种氧化剂如 1%高锰酸钾、1%双氧水和含氯消毒剂、甲醛、碘酒均可灭活病毒。

四、EV71 的分子生物学特性

EV71 基因组为 7408 个核苷酸的单股正链 RNA,腺嘌呤核苷酸和尿嘧啶

核苷酸丰富($A+U=52.8\%$), 病毒的单链 RNA 具有感染性。基因组中仅有一个开放阅读框(ORF), 编码含 2193 个氨基酸的多聚蛋白(polyprotein), 在其两侧分别为 746 个核苷酸的 5' 端非编码区(UTRs)和 83 个核苷酸的 3' 端非编码区。在 3' 端非编码区的末端连有一个长度可变的多聚腺苷酸尾巴(poly-A), 而其 5' 末端共价结合一个小分子量的蛋白(VPg)。该多聚蛋白可进一步被水解成 P1、P2、P3 三个前体蛋白, P1 前体蛋白编码 1A(多肽 VP4)、1B(多肽 VP2)、1C(多肽 VP3)、1D(多肽 VP4)四个病毒外壳蛋白; P2 前体蛋白编码 2A(特异性蛋白酶)、2B、2C; P3 前体蛋白编码 3A、VPg(5' 末端结合蛋白, 3B)、3C(特异性蛋白酶)、3D(RNA 多聚酶组分)。病毒 RNA 正链和负链的 5' 末端和 3' 末端非编码区中分别含有多肽翻译的起始信号以及 RNA 合成起始信号。VPg 蛋白通过其酪氨酸残基的羟基基团与 RNA 5' 末端的 pUPU 形成磷酸二酯键与基因组 RNA 结合。5' UTR 通常折叠成多个特异性的空间结构, 这些结构通过与宿主细胞蛋白因子的结合在起始病毒基因组 RNA 的合成以及病毒蛋白的翻译过程中发挥重要作用。此外, 5' UTR 结构还涉及病毒的宿主范围和病毒的毒力等多个方面的功能。3' UTR 区和多聚腺苷酸尾的功能目前尚不清楚。

EV71 基因组的复制类似于其他正链 RNA 的病毒。当病毒基因组编码的 RNA 聚合酶 3C 完成翻译和加工后, 病毒基因组便开始进行复制。病毒基因组 RNA 首先作为 mRNA 合成病毒蛋白, 然后再作为模板在病毒 RNA 聚合酶的作用下合成负链 RNA。后者又作为模板在细胞内质网进一步合成大量的正链 RNA。体外实验证实, 病毒基因组的复制至少需要病毒 RNA 聚合酶 3C、末端结合蛋白 VPg 以及一种以上的宿主细胞蛋白。随着大量病毒正链 RNA 在细胞浆内的堆积, 病毒开始进入子代毒粒的组装阶段。由于蛋白酶 3C 或 3CD 的增多以及活性的增强, 加速了 P1 前体蛋白的切割。其产物构成的原聚体组成五聚体, 然后 12 个五聚体沿着一个二十面体的 12 个顶点形成前衣壳, 即前毒粒。一般情况下, 肠道病毒的原病毒毒粒无感染性, 经过蛋白酶的再加工(水解切割 P1, 产生 VP1~VP4 多肽), 才产生有感染性的病毒粒子。

EV71 具有较强的嗜神经性, 病毒入侵细胞的机制目前不明确, 尚没有发现神经细胞表面 EV71 特异性受体, 也还没有找到决定病毒毒力的决定簇。对脊髓灰质炎病毒的分子遗传学研究表明, 在病毒基因组 5' UTR 含有决定病毒神经毒性的关键位点。另外, VP1、VP3 区个别氨基酸突变亦对病毒的致病性有重要影响。因此, 推测 EV71 与脊髓灰质炎病毒具有相似的毒力决定簇, 然而国外学者的相关研究未得出阳性结果。相信随着自然科学的进一步发展, 会顺利解决这一问题。

第三节 EV71 的流行病学

自从 EV71 被发现以来,世界不同国家和地区先后报道了 EV71 的流行情况。1971~2009 年间,全球共报道 20 余次 EV71 流行,在时间分布上呈现 4 个明显的“波”,间隔约为 10 年。其中有 4 次较大规模的流行:1975 年保加利亚流行、1978 年匈牙利流行、1997~1998 年马来西亚、台湾地区流行和 2007~2009 年越南、新加坡、中国内地流行。

一、国内外流行概况

1974 年, Schmidt 等首次报道从美国加利福尼亚地区的一个脑炎患儿(1969 年)粪便中分离鉴定到 EV71。1972~1977 年,纽约共有 28 例病例被鉴定 EV71 感染,其中有 19 例出现神经系统受累表现,包括脑炎和急性弛缓性麻痹。1972~1973 年在澳大利亚墨尔本发生的无菌性脑膜炎流行疫情中鉴定到 EV71,这是首次在美国之外的地区发现 EV71。1973 年,瑞典和日本发生 HFMD 疫情,发现 EV71 与该疾病相关。1975 年,保加利亚暴发 EV71 流行,超过 750 例患儿发病,有 545 例表现为无菌性脑膜炎,149 例表现为急性弛缓性麻痹,在急性麻痹病例中,延髓受累 68 例,死亡 44 例,本次疫情中无 HFMD 表现。1978 年,匈牙利发生 826 例无菌性脑膜炎和 724 例脑炎,其中 332 例被证实为 EV71 感染,共导致 45 例死亡,仅 4 例表现为 HFMD。1978 年,日本再次发生 EV71 型 HFMD,共有 36301 例患儿患病,此次病情较轻,仅有少数无菌性脑膜炎病例出现。1987 年,美国报道了 45 例 EV71 感染病例,有 8 例表现为急性弛缓性麻痹,1 例死亡。20 世纪 90 年代后期, EV71 开始在东亚地区传播。1997 年,马来西亚发生了主要由 EV71 引起的 HFMD 流行,4~8 月共发生 2628 例病例,仅前 3 个月就有 29 例病人死亡。1998 年,在日本、马来西亚和新加坡分别报道了 EV71 型 HFMD 局部流行,出现多种神经系统受累表现。同年,中国台湾则发生了迄今为止最大规模的 EV71 型 HFMD 大暴发。本次暴发共导致 129 106 例患儿感染,其中重症病例 405 例,死亡 78 例,神经系统受累表现包括脑炎、无菌性脑膜炎、脑干脑炎、急性弛缓性麻痹等,而脑干脑炎并发神经源性肺水肿成为最显著的特征。由于统计病例均为哨点医生(10%)报告,推算此次可能涉及病例数达到 150 万例,210 万无症状感染者。1999 年,澳大利亚的 Perth 发生 HFMD 流行,其中 29 例重症神经系统受累患儿均证实为 EV71 感染。2000 年 9~10 月底,新加坡报告 HFMD 病例 3790 例,5 例死亡, EV71 是主要的病原体。2005 年,越南胡志明市儿童医院共报道 HFMD 患儿 764 例,有 173 例分离

到 EV71, 3 例死亡。而在随后的数年中, 越南、马来西亚、新加坡等地均有不同程度的局部流行报道。

手足口病在我国早有流行, 而首次发现 EV71 感染是在 1987 年湖北省的一起 HFMD 流行, 期间没有无菌性脑膜炎和急性弛缓性麻痹病例发生。自 1999 年以来, 我国广东、福建、上海、重庆等地有报道局部 EV71 感染流行, 发现 EV71 是我国南方地区 HFMD 的主要病原之一。2003 年, 山东新泰市报道 HFMD 病例 1359 例, 并发脑炎 44 例, 死亡 9 例, 共分离出三种肠道病毒, 包括 ECHO19、EV71、ECHO30。2004 年 3~7 月深圳共报道 106 例 HFMD, EV71 感染率约为 56%。2005 年, 浙江疾控中心采集了 9 例 HFMD 患儿标本, 均证实为 EV71 感染。近几年来, HFMD 在我国多个省市均有发病报道, 并呈逐年扩大趋势。仅 2009 年 1~4 月, 全国累计报道 HFMD 病例 115 618 例, 死亡 50 例, EV71 感染是主要病原体。

历史上 EV71 相关 HFMD 流行事件见表 1-2。

表 1-2 EV71 相关 HFMD 流行事件

时间(年)	国家(地区)	主要病毒类型	发病人数	死亡人数
1968~1972	美国加州	首次分离 EV71	—	—
1973	日本	EV71	—	—
1975	保加利亚	EV71	750	44
1978	匈牙利	EV71	1550	47
1978	日本	EV71	—	—
1980	中国台湾	EV71	20	0
1997	马来西亚	EV71	2628	34
1997~2000	日本	EV71 和 CoxA16	—	—
1998	中国台湾	EV71 和 CoxA16	129106	78
2000	中国台湾	EV71	—	25
2000	日本	EV71 和 CoxA16	—	—
2000	新加坡	EV71	3790	5
2000	中国山东	EV71	2026	4
2001	中国台湾	EV71	—	26
2003	越南	EV71	—	26
2005	越南胡志明市	EV71 和 CoxA16	764	3
2006	中国	EV71 等	13637	6
2006	马来西亚沙捞越	EV71 等	13800	13
2007	中国	EV71 等	83344	17
2008	中国	EV71 等	—	—
2009 年 1~4 月	中国	EV71 等	115618	50

注: “—”表示数据不详

二、流行特征

EV71 型手足口病一年四季均可发病,但存在明显的季节性,不同地区的流行季节不甚相同,3~4 月开始增多,夏季达到高峰,冬季则较少见。病毒感染基本没有地域性,遍及世界各大洲。综合多国发病资料提示,该病有周期流行的特点,平均每隔 2~4 年发生一次局部流行,每十年发生一次大流行。主要是由于非流行期间新生儿出生,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。本病的潜伏期为 2~7 天,患者与健康带毒者是本病流行期和流行间歇的主要传染源,在流行过程中隐性感染者比显性发病者多百倍以上。病毒在患者发病 1~2 周时自咽部排出,3~5 周时从粪便排出,患儿皮损的疱疹液内含有大量病毒,破溃时即可溢出。显性感染者是最具有传染性的,发病前数天就可从咽部与粪便检出病毒,通常发病后 1 周内的传染性最强。该病主要发生在幼托儿童和散居儿童,以 3 岁及以下的婴幼儿发病率最高,成人感染者少见,国内外多为个案报道。多个研究显示,年龄越小发病率越高,且男性高于女性,卫生条件差的农村高于城市,家庭内发病率较高,同胞间的传染率最高。这可能与易感程度、感染机会、人口居住密集程度等有关。

目前,人类是 EV71 病毒唯一已知的自然宿主。病毒传播方式多种多样,主要通过粪一口途径和(或)呼吸道飞沫传播以及密集人群间的接触传播,而被污染的手是传播中的关键媒介。但近年 EV71 感染发病流行曲线提示,呼吸道传播似乎更为重要,如 Tseng 等认为,飞沫传播是引起 2000~2005 年我国台湾地区 EV71 病毒播散的最重要途径。此外,医院内交叉感染、口腔器械消毒不严格等造成的医源性传播也是 EV71 传播的原因之一。还有学者认为,包括苍蝇在内的一些昆虫和特殊交通工具(飞机、汽车等)也有可能成为病毒的传播媒介,但尚需进一步证实。1998 年,我国台湾 EV71 流行时报道了一例 28 岁孕妇在妊娠期间感染 EV71,结果导致胎儿死亡,提示 EV71 可通过胎盘感染胎儿。但母婴传播所占数量甚少,在 EV71 型手足口病流行病学上的意义不大。

三、分子流行病学

分子流行病学是应用分子生物技术测量生物学标志的分布情况,结合流行病学现场研究方法,从分子和基因水平阐明疾病及相关的致病过程,并研究疾病防治策略和措施的科学。

由于 VP1 蛋白是 EV71 病毒的主要决定因子,它直接决定病毒的抗原性,VP1 基因具有与病毒血清型完全对应遗传多样性,以及变异快速的特点,VP1 基因成为 EV71 基因分型的最重要对象。到目前为止,EV71 共分为 A、B、C 三