

# 205例手足口病合并惊厥患儿的病原学及临床特征

张玉凤<sup>1</sup> 符佳<sup>1</sup> 王军<sup>1</sup> 徐鹏飞<sup>1</sup> 袁娟<sup>1</sup> 刘瑞清<sup>1</sup> 唐甜甜<sup>1</sup> 邓慧玲<sup>1,2</sup>

**【摘要】目的** 探讨手足口病(HFMD)合并惊厥患儿的病原学及临床特征。**方法** 选择西安市儿童医院2019年1月至12月收治的手足口病合并惊厥的患儿为研究对象,收集患儿的年龄、性别、个人史、症状、体征与临床转归等临床资料,采集其肛拭子,应用逆转录聚合酶链式反应(PCR)对患儿标本进行病毒检测。**结果** 2019年本院共收治手足口病合并惊厥的患儿205例,其中重症病例34例,普通病例171例(包括热性惊厥单纯型134例、复杂型30例、癫痫7例)。肛拭子病原学核酸检测肠道病毒核酸阳性195例(95.1%),其中血清学分型CA6患儿124例(60.5%),EV71分型患儿7例(3.4%),CA16分型患儿7例(3.4%),CA10分型患儿5例(2.4%),其他肠道病毒感染患儿52例(25.4%)。34例重症患儿中,CA6感染23例(67.6%),EV71感染2例(5.9%,其中1例放弃治疗后死亡),CA10感染2例(5.9%),CA16感染1例(2.9%),其他肠道病毒感染4例(11.8%),肠道病毒阴性2例(5.9%)。CA6分型患儿皮疹形态以大疱样皮疹为主,恢复期可出现脱皮、脱甲,EV71病例皮疹表现为小、厚、硬、少;入组病例经镇静止惊及对症支持治疗后仅1例因放弃治疗后死亡,余患儿均临床治愈出院。**结论** 2019年本院手足口病合并惊厥患儿病原以CA6为主,其所致手足口病皮疹以大疱表现为,恢复期可出现脱皮、脱甲;死亡病例仍为EV71所致。

**【关键词】** 手足口病;惊厥;临床特点;病原学;柯萨奇病毒A6型

**Etiology and clinical characteristics of 205 children with hand, foot and mouth disease complicated with convulsions** Zhang Yufeng<sup>1</sup>, Fu Jia<sup>1</sup>, Wang Jun<sup>1</sup>, Xu Pengfei<sup>1</sup>, Yuan Juan<sup>1</sup>, Liu Ruiqing<sup>1</sup>, Tang Tiantian<sup>1</sup>, Deng Huiling<sup>1,2</sup>. <sup>1</sup>The 2nd Department of Infectious Diseases, Xi'an Children's Hospital, Xi'an 710003, China; <sup>2</sup>Pediatrics, Xi'an Central Hospital, Xi'an 710003, China

Corresponding author: Deng Huiling, Email: denghuiling70@126.com

**【Abstract】Objective** To investigate the etiology and clinical characteristics of hand, foot and mouth disease (HFMD) complicated with convulsion. **Methods** Children of HFMD complicated with convulsion admitted to Xi'an Children's Hospital from January to December in 2019 were selected. Age, gender, personal history, symptoms, physical signs and clinical outcome of children were collected, respectively, while the anal swabs were collected, and virus samples were detected by reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR). **Results** In 2019, children of HFMD complicated with convulsion were treated in Xi'an Children's Hospital, including 34 severe cases and 171 mild cases. After etiological detection, 195 cases (95.1%) were positive for enterovirus nucleic acid, among whom, 124 cases (60.5%) were serotyped CA 6, 7 cases (3.4%) were serotyped EV71, 7 cases (3.4%) were serotyped CA16, 5 cases (2.4%) were serotyped CA10 and 52 cases (25.4%) were with other enteroviruses. Among the 34 severe cases, 23 cases (67.6%) were infected with CA6, 2 cases with EV71 (5.9%) infection (one case died after giving up treatment), one case (2.9%) with CA16 infection, other enterovirus infection were found in 4 cases (11.8%) and 2 cases (5.9%) with enterovirus negative. Among the cases with CA6 infection, bullous rash was the main form, desquamation and nail removal may occur in convalescent stage. Among the cases with EV71 infection, the rash was small, thick, hard and few.

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2021.01.009

基金项目: 西安市科技计划项目[No. 201805098YX6SF32 (7)]; 陕西省科技统筹重点产业创新链工程计划资助项目(No. 2016KTZDSF02-04)

作者单位: 710003 西安市, 西安市儿童医院感染二科<sup>1</sup>; 710003 西安市, 西安市中心医院儿科<sup>2</sup>

通信作者: 邓慧玲, Email: denghuiling70@126.com

After stasis shock and symptomatic supportactive treatment, only one case died due to abandoning treatment, and the rest cases were clinically cured and discharged. **Conclusions** CA6 was the main pathogen of HFMD complicated with convulsion in our hospital in 2019. The skin rash of HFMD caused by CA6 was mainly bullae, desquamation and nail removal could occur in convalescent period. Dead cases were still caused by EV71 infection.

**【Key words】** Hand, foot and mouth disease; Convulsion; Clinical characteristics; Etiology; Cocksackievirus A6

手足口病(hand foot and mouth disease, HFMD)由肠道病毒感染引起,临床以手、足、臀等部位皮疹、口腔疱疹、伴或不伴发热为主要表现。多数患儿预后良好,少数重症病例易出现神经源性肺水肿、脑炎、脑干脑炎等神经系统并发症,甚至死亡。既往研究发现肠道病毒71型(enterovirus 71, EV71)和柯萨奇病毒A16型(Cocksackievirus A16, CA16)是导致手足口病的主要病原<sup>[1]</sup>,但近年来手足口病的病原不断发生变化, EV71型HFMD有明显下降趋势,重症病例明显减少,但以惊厥为主要表现的手足口病较往年增多,且皮疹以大疱样表现为主。为分析2019年西安市儿童医院HFMD合并惊厥患儿的病原学及临床特征,对该型HFMD的诊治和防控提供科学依据,现对2019年西安市儿童医院收治的HFMD合并惊厥患儿病原进行探讨并回顾性分析其临床特征,现报道如下。

## 资料与方法

### 一、研究对象

本院2019年1月至2019年12月收治住院的1 876例HFMD患儿中合并惊厥的病例共205例,占10.9%。其中重症病例34例,普通病例171例。惊厥表现为意识突然丧失,双眼上翻,四肢及躯干肌肉呈强直性或阵挛性抽动,有时伴有口吐白沫或嘴角牵动,呼吸暂停,面色青紫,发作持续数秒至数分钟不等,严重者可反复发作,甚至呈持续状态。收集合并惊厥患儿的临床资料,回顾性分析其临床特点及实验室指标。

HFMD(普通病例和重症病例)的诊断标准符合国家卫生健康委员会《EV71感染重症病例临床救治专家共识(2011年版)》<sup>[2]</sup>和《手足口病诊疗指南(2018版)》<sup>[3]</sup>的诊断标准<sup>[3]</sup>。即:①普通病例:手、足、口、臀部皮疹,口腔疱疹,伴或不伴发热,可伴有头痛、咳嗽和呕吐等非特异性表现。②重症病例:包括重型和危重型患儿,重型:神经

系统受累表现有精神差、嗜睡、频繁肢体抖动、易惊、谵妄;眼球震颤、共济失调、吞咽困难、饮水呛咳;肌无力、脊髓灰质炎样急性弛缓性麻痹;腱反射减弱或消失,脑膜刺激征阳性,巴宾斯基征阳性。危重型:出现以下3种情况之一:频繁抽搐、昏迷、脑疝;呼吸困难、紫绀、血性泡沫痰等;休克等循环功能不全表现。

### 二、研究方法

回顾患儿病历资料,收集并分析合并惊厥的HFMD患儿临床资料,包括年龄、性别、个人史、症状、体征,诊断与治疗及临床转归。实验室检查:血常规,脑电图及头颅MRI,炎症指标:降钙素原(procalcitonin, PCT)和C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)。

肠道病毒核酸检测:对患儿的肛拭子标本进行肠道病毒检测。将标本放置在装有3 ml Hank's保存液的螺口试管中,置于-20℃冰箱暂存。每月用4℃的运输箱将标本运送至西安市疾病预防控制中心病毒室,采用实时荧光定量RT-PCR方法对肛拭子标本进行EV71、CA16、CA6、CA10的检测。使用手足口病肠道病毒核酸测试剂盒(江苏硕世生物科技有限公司),严格按照说明书进行检测,所用实时荧光定量PCR仪器为CFX96(美国Bio-Rad公司)。

本研究通过西安市儿童医院医学伦理委员会伦理审查(批准文号:20190028)。

### 三、治疗

入组惊厥患儿除镇静止惊外,一旦确诊重症病例后积极给予甘露醇脱水降颅压、短期应用小剂量糖皮质激素抑制炎症、抗感染、对症支持治疗。诊断热性惊厥患儿给予抗感染、对症支持治疗。重症病例抗感染分别给予利巴韦林静脉滴注、干扰素雾化,普通型病例给予干扰素雾化抗病毒治疗;心肌损害患儿给予磷酸肌酸钠或果糖营养心肌,感染中毒性肝炎患儿给予多烯磷脂酰胆碱保护肝功能,合并细菌感染患儿加用抗菌药物。

#### 四、统计学处理

应用SPSS 20.0软件进行数据处理,采用描述性分析,计数资料以例(%)表示。

### 结 果

#### 一、病原学分析

2019年1月至2019年12月本院住院治疗的205例合并惊厥的HFMD患儿标本中,肠道病毒核酸检测阳性病例共195例(95.1%),其中CA6阳性124例(60.5%),EV71阳性7例(3.4%),CA16阳性7例(3.4%),CA10阳性5例(2.4%),其他肠道病毒核酸阳性52例(25.4%)。肠道病毒核酸检测阴性10例。CA6为惊厥病例的优势病毒株。

#### 二、一般资料

205例合并惊厥的HFMD病例中,男134例,女

71例;男女比为1.89:1。其中0~1岁患儿10例,1~3岁患儿164例,3~5岁患儿25例,>5岁患儿6例。不同病原患儿性别和年龄分布见表1。

#### 三、不同病原体所致HFMD病例的惊厥发病时间分布

对2019年本院HFMD合并惊厥病例全年的监测结果显示5月份发生惊厥的病例数增多,6~9月份达到高峰,11月份病例数明显降低,见图1;不同病原所致HFMD合并惊厥病例的发病月份见表2。

#### 四、不同病情合并惊厥的HFMD患儿的病原学分布

205例惊厥病例中,171例为普通病例,其中热性惊厥(单纯型)151例,热性惊厥(复杂型)13例,既往有癫痫病史或本次确诊癫痫共7例;34例为重症病例。惊厥病例主要为普通型HFMD,病原以CA6为主;CA6除易导致热性惊厥外,还可导

表 1 205 例合并惊厥的不同病原 HFMD 患儿性别及年龄分布

	CA6 (124例)	EV71 (7例)	CA16 (7例)	CA10 (5例)	其他 (52例)	阴性 (10例)
性别 (男/女)	80/44 (1.82 : 1)	4/3 (1.33 : 1)	5/2 (2.5 : 1)	3/2 (1.5 : 1)	35/17 (2.06 : 1)	7/3 (2.33 : 1)
年龄 [例 (%)]						
0~1岁	4 (3.2)	2 (28.6)	2 (28.6)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (10.0)
1~3岁	98 (79.1)	3 (42.8)	2 (28.6)	3 (60.0)	50 (96.2)	8 (80.0)
3~5岁	16 (12.9)	2 (28.6)	3 (42.8)	2 (40.0)	1 (1.9)	1 (10.0)
> 5岁	6 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

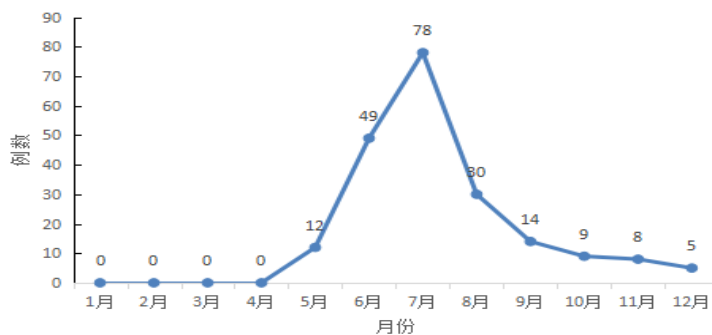


图1 2019年205例合并惊厥HFMD患儿的发病时间分布

表 2 205 例合并惊厥 HFMD 患儿发病时间分布 (例)

病原体	1月	2月	3月	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月
CA6	0	0	0	0	4	25	45	20	10	8	7	5
EV71	0	0	0	0	2	4	1	0	0	0	0	0
CA16	0	0	0	0	2	3	1	1	0	0	0	0
CA10	0	0	0	0	0	0	2	2	1	0	0	0
其他	0	0	0	0	2	14	26	6	2	1	1	0
阴性	0	0	0	0	2	3	3	1	1	0	0	0
合计	0	0	0	0	12	49	78	30	14	9	8	5

致重症病例。见表3。

五、临床特点

1. 发热：205例合并惊厥的HFMD患儿中共201例（98.0%）出现发热。热型多不规则，多在皮疹前1~3 d出现发热，低热（37.5~38℃）6例（2.9%）；中热（38~39℃）42例（20.5%）；高热（39~41℃）153例（74.6%）。一般持续（2.857±1.34）d后热退。发热患儿病原分布见表4。

2. 皮疹：205例患儿均有皮疹，手、足、臀部同时出现皮疹的患儿153例。此部分患儿中累及膝关节96例（46.8%），典型病例见图2A；累及肘关节89例（43.4%），典型病例见图2B；累及躯干部76例（37.1%），典型病例见图2C；口周或面部出现皮疹76例（37.1%），典型病例见图2D。膝关节、肘关节、躯干及面部均累及59例（28.8%），此部分患儿病程早期皮疹表现为散在米粒大小红色

斑丘疹，轻微痒感；病程进展为黄豆大小疱疹，部分可见融合成片，表现为皮肤黏膜大疱反应，形状及大小不规则，内含清亮或稍浑浊疱液，疼痛感及痒感均较明显（典型病例见图2E）。病程后期疱液逐渐吸收，部分出现结痂和大片脱皮（典型病例见图2F），基底新出皮肤无渗出，后期随访无明显色素沉着。大疱样皮疹经病原学检测为CA6和CA10。7例EV71患儿皮疹不典型，表现为小、厚、硬、少（典型病例见图2G）。大疱样皮疹患儿后期随访病程2~4周有45例出现脱甲（典型病例见图2H），指/趾甲均可累及，经病原检测CA6患儿43例，CA10患儿2例，新出指甲无异常，皮疹不典型患儿后期未见脱甲表现。

3. 主要临床表现和既往病史：入组患儿惊厥平均发作次数为1.24次，惊厥发作1次者176例，2次者19例，3次及以上者10例；每次发作持续时间数

表3 不同病情合并惊厥 HFMD 患儿的病原学分布 [ 例 (%) ]

病情程度	例数	CA6 (124例)	EV71 (7例)	CA16 (7例)	CA10 (5例)	其他 (52例)	阴性 (10例)
重症病例	34	23 (18.5)	2 (28.6)	1 (14.3)	2 (40.0)	4 (7.7)	2 (20.0)
普通病例	171						
热性惊厥		100 (81.4)	5 (71.4)	6 (85.7)	3 (60.0)	42 (82.3)	8 (80.0)
单纯型		95 (76.6)	3 (42.8)	6 (85.7)	3 (60.0)	39 (75.0)	5 (50.0)
复杂型		5 (4.0)	2 (28.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.8)	3 (30.0)
癫痫		1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (11.5)	0 (0.0)

表4 合并惊厥的普通和重症 HFMD 发热患儿病原分布 [ 例 (%) ]

组别	例数	CA6 (123例)	EV71 (7例)	CA16 (7例)	CA10 (5例)	其他 (50例)	阴性 (9例)
普通病例	171	101 (82.1)	5 (71.4)	6 (85.7)	3 (60.0)	48 (96.0)	8 (88.9)
重症病例	30	22 (17.9)	2 (28.6)	1 (14.3)	2 (40.0)	2 (4.0)	1 (11.1)



注：A：膝关节处皮疹，B：皮疹累及肘关节，C：皮疹累及躯干部，D：口周可见斑丘疹，E：大疱样皮疹，F：恢复期大片脱皮，G：EV71皮疹，H：指甲脱落

图2 合并惊厥HFMD患儿典型皮疹特征

秒~15 min患儿196例,  $\geq 15$  min患儿9例;既往有热性惊厥病史42例,有癫痫病史患儿2例;5例患儿父/母幼时有热性惊厥病史。惊厥患儿中34例不同病原所致重症病例的神经系统受累表现见表5。

4. 实验室检查:所有病例均完成了血常规、CRP和PCT检查。外周血白细胞计数升高86例( $> 12 \times 10^9/L$ ),最高 $31.2 \times 10^9/L$ (放弃治疗后死亡),其中普通病例56例,重症病例30例;白细胞正常108例,均为普通病例;白细胞降低11例( $< 4.0 \times 10^9/L$ ),普通病例中白细胞降低7例,重症病例中白细胞降低4例。CRP正常患儿35例,均为普通病例;CRP水平升高( $> 10$  mg/L)患儿170例,其中普通病例136例,重症病例34例,提示重症病例均有CRP升高;PCT升高( $> 0.1$  ng/ml)患儿89例,其中普通病例60例,重症病例29例;PCT水平正常116例,其中普通病例111例,重症病例5例;脑脊液检查:重症患儿除1例入院后出现频繁惊厥未做脑脊液检测外,其余33例均做脑脊液检测,结果示:脑脊液糖、氯化物均正常;其中6例患儿脑脊液白细胞数 $[(18 \sim 800) \times 10^6/L]$ 增高,治疗后正常;3例患儿脑脊液蛋白增高,不同病原所致

HFMD患儿的实验室指标见表6。患儿上述指标经治疗后出院时或后期随访均恢复正常。

5. 脑电图及头颅MRI检查:除放弃治疗的1例外,患儿均行脑电图及头颅MRI检查。脑电图:异常(弥漫性慢波增多)10例(CA6:5例, EV71:2例, CA16:1例, CA10:1例,其他型别肠道病毒:1例);可见癫痫棘波或尖波7例(CA6:1例,其他型别肠道病毒:6例),正常188例。头颅MRI检查:194例正常,异常(脑沟回不同程增宽、加深或可见信号异常影,感染性病变不排除)8例(CA6:3例, EV71:2例, CA16:1例, CA10:1例,其他型别肠道病毒1例),颅内囊肿(右颞部蛛网膜囊肿/垂体Rathke囊肿/右枕部表皮样囊肿,出院后于外科随诊治疗)3例(CA6:1例,其他型别肠道病毒:1例,肠道病毒阴性:1例)。

6. 预后:18例(8.8%)重症患儿因病情严重(反复发热,出现急性迟缓性麻痹、嗜睡、昏迷、呼吸、心率增快等)加用丙种球蛋白静脉治疗。1例因脑干脑炎并发神经源性肺水肿应用机械通气,家长放弃治疗后死亡。患儿住院时间5~10 d,204例临床治愈出院。

表5 不同病原所致34例重症HFMD惊厥患儿的神经系统受累表现[例(%)]

神经系统受累	例数	CA6 (23例)	EV71 (2例)	CA10 (2例)	CA16 (1例)	其他 (4例)	肠道病毒(-) (2例)
精神差	30	22 (73.3)	2 (6.7)	2 (6.7)	1 (3.3)	3 (10.0)	0 (0.0)
烦躁	15	9 (60.0)	2 (13.3)	2 (13.3)	1 (6.7)	1 (6.7)	0 (0.0)
嗜睡	10	7 (70.0)	2 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)
昏迷	2	0 (0.0)	2 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肢体抖动	28	21 (75.0)	2 (7.1)	1 (3.6)	1 (3.6)	3 (10.7)	0 (0.0)
易惊	32	23 (71.9)	0 (0.0)	2 (6.3)	1 (3.1)	4 (12.5)	2 (6.3)
头痛	3	2 (66.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)
呕吐	28	20 (71.4)	1 (3.6)	2 (7.2)	1 (3.6)	3 (10.7)	1 (3.6)
急性迟缓性麻痹	4	2 (50.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)
脑干脑炎并发神经源性肺水肿	1	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表6 不同病原所致HFMD患儿的实验室指标[例(%)]

病原体	例数	WBC升高 (86例)	WBC降低 (11例)	CRP升高 (170例)	PCT升高 (89例)	脑脊液WBC升高 (6例)	脑脊液蛋白升高 (3例)
CA6	124	69 (80.2)	3 (27.2)	109 (64.1)	61 (68.5)	3 (50.0)	2 (66.7)
EV71	7	4 (4.7)	1 (9.1)	6 (3.5)	6 (6.7)	2 (33.3)	1 (33.3)
CA16	7	2 (2.3)	1 (9.1)	5 (2.9)	3 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
CA10	5	2 (2.3)	2 (18.2)	4 (2.4)	3 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
其他	52	5 (5.8)	2 (18.2)	40 (23.5)	12 (13.5)	1 (16.7)	0 (0.0)
阴性	10	4 (4.7)	2 (18.2)	6 (3.5)	4 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)

## 讨 论

HFMD由肠道病毒感染引起, 传染性强、发病率高, 是影响儿童身体健康和生命安全的常见丙类传染性疾病<sup>[4-5]</sup>, 多数患儿预后良好, 少数病例可并发脑炎、脑脊髓炎、急性迟缓性麻痹、神经源性肺水肿等严重并发症, 极少数因循环衰竭或肺出血而死亡<sup>[6-7]</sup>。

既往研究发现引起HFMD的主要病原为CA16和EV71, 其他肠道病毒如柯萨奇病毒A组的2、4、5、6、8、9和10型, 柯萨奇病毒B组的1~5型及埃可病毒等亦占一定比例, 导致重症的主要病原为EV71<sup>[8]</sup>。但近年来HFMD的病原不断发生变化<sup>[9-10]</sup>, EV71和CA16型HFMD发病率显著降低, CA6感染所致的HFMD发病率逐年升高, 其暴发流行已引起了极大关注<sup>[11-13]</sup>。自2013年开始其在某些地区发病率甚至已经超过了CA16与EV71, 成为HFMD最主要的病原体: 北京地区2013年HFMD监测发现CA6成为当年HFMD的主要致病原<sup>[14]</sup>。2013年长春市发现CA6成为当地普通型HFMD的首要病原体, 重症病例中CA6和EV71感染者比例相当<sup>[15]</sup>。2015年南京地区对1 097例HFMD患儿的病原学监测发现CVA6占主导地位, 感染率为41.75%, 其次为EV71 (27.48%) 和CA16 (7.43%)<sup>[16]</sup>。

2013至2015年西安地区CA6型HFMD呈显著上升趋势, 已成为HFMD的主要病原<sup>[17-18]</sup>。本研究发现, 2019年本院HFMD合并惊厥病例以普通病例为主, 病原以CA6为主 (占62.0%), 而EV71仅占3.5%, 提示CA6为普通病例惊厥患儿的优势病原; 34例合并惊厥的重症病例中, EV71感染2例, CA6感染23例, 提示CA6可导致以惊厥为主要表现的重症病例, 而EV71感染致重症者发生惊厥相对少见, 原因推测EV71感染所致惊厥与其他病毒性脑炎不同, 反复、持续的惊厥发作很少见, EV71感染所致惊厥持续时间短, 意识恢复快, 更可能是热性惊厥, 这也表明EV71主要累及脑干而非大脑皮层, EV71感染病例亦有以严重脑功能衰竭为主, 本研究中1例患儿因严重脑功能障碍频繁惊厥发作并出现昏迷, 其为EV71感染。本院2018年收治的95例重症病例中, CA6阳性患儿39例 (41.0%), EV71阳性患儿30例 (31.6%), 提示CA6相关的HFMD也可并发脑炎和脑膜炎等严重并发症, 其

引起的重症HFMD已显著超过EV71, 成为2018年西安市重症HFMD的首要病原体, 目前CA6相关HFMD呈现显著上升趋势, 已成为近年来HFMD主要病原体<sup>[19]</sup>, 故政府及卫生防疫部门应积极采取对CA6感染传播的各种防控措施, 早发现、早隔离、早治疗, 有效地控制CA6感染的传播流行。

本研究从2019年惊厥病例发病时间看, 5月份开始惊厥病例逐渐增多, 6~9月份为惊厥病例发病高峰, 11月起惊厥病例明显减少, 1~3月份未见惊厥病例, 惊厥病例的发病时间考虑和CA6流行时间有关, CA6感染主要流行于5~9月<sup>[20-21]</sup>。一方面可能由于这几个月的气候条件较利于病毒生长繁殖, 另一方面亦和CA6在此时间段有较强的感染性、传播较快及病毒适应性较强有关。

既往研究发现, CA6感染所致HFMD好发于较大年龄组儿童以及成人, 2011年至2012年美国暴发的HFMD中24% (15/63) CA6感染所致HFMD病例发生在18岁以上<sup>[22]</sup>, 有报道显示CA6相关HFMD和其他肠道病毒所致的HFMD年龄分布差异无统计学意义<sup>[23]</sup>。CA6在普通型患者中亦好发于较大年龄组儿童, 但本研究发现CA6型HFMD惊厥病例主要以3岁以下儿童为主, 其中以1~3岁病例最多, 一方面与该年龄阶段为热性惊厥好发年龄有关; 另一方面该年龄阶段儿童的免疫功能不健全, 且断乳后从母亲获得的抗体消失, 社会活动范围逐渐扩大, 卫生习惯还未养成, 因而发病率较高<sup>[24]</sup>。惊厥病例中男性患儿多于女性, 考虑与男性患儿发病率高有关系。

发热为惊厥患儿的重要临床表现, 本研究中发热患儿占98.0%, 平均发热天数为 (2.857 ± 1.34) d, 持续时间较长。除手、足以及口腔等多个部位出现典型的皮疹外, 59例患儿皮疹表现为大疱或大囊泡样改变, 痒感及疼痛感明显, 伴面部斑丘疹。病程后期皮疹结痂伴大片脱皮, 新出皮肤无明显异常, 经病原学检测证实为CA6和CA10感染。7例患儿皮疹表现为小、厚、硬、少, 经病原检测提示为EV71感染。大疱样病例后期随访发现在发生HFMD后2~4周出现脱甲病, 脱甲时无红肿疼痛等不适, 新甲于1~2个月长出, 其临床特点与本课题组2015年报道一致<sup>[25]</sup>。脱甲患儿中45例病原为CA6, 2例为CA10。重症HFMD患儿会出现神经系统受累、呼吸和循环功能衰竭等表现。本研究显示, 34例惊厥患儿发生不同程度的神经精神系统、呼吸道和循环系统症状, 尤其神经系统受累比

例较高。目前CA6所致重症病例中尚无死亡病例。1例放弃治疗的患儿是因严重脑功能障碍频繁惊厥发作,该患儿为EV71感染,其存在嗜神经性,可引起神经源性肺水肿,从而导致死亡。提示CA6嗜神经性显著低于EV71,多数死亡病例仍由EV71所致<sup>[26]</sup>。

CA6已成为近年来导致HFMD的主要病原之一,皮疹形态以大疱为主,皮疹极期伴有痒感和疼痛,部分患儿后期伴有脱皮、脱甲,与既往CA16和EV71所致HFMD不尽相同。目前CA6已成为近年来HFMD的主要流行病原,可导致高热惊厥甚至出现重症病例,但尚未发现危及生命及预后不良的严重病例,但应重视CA6与其他病原并进行长期监测,以便能够更好地控制和预防暴发。

### 参 考 文 献

- [1] 邓慧玲,张玉凤. 肠道病毒71型感染致重症手足口病新认识[J]. 中华实用儿科临床杂志,2016,31(10):736-743.
- [2] 卫生部手足口病临床专家组. 肠道病毒71型(EV71)感染重症病例临床救治专家共识[J]. 中华儿科杂志,2011,49(9):675-678.
- [3] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 手足口病诊疗指南(2018年版)[J]. 中华临床感染病杂志,2018,11(3):161-166.
- [4] 王军,邓慧玲,袁娟,等. 淋巴细胞亚群失衡与EV71型手足口病重症化的相关性[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2017,11(2):156-161.
- [5] Lu M, Xin S, Yan K, et al. An assessment of a pediatric early warning system score in severe hand-foot-and-mouth disease children: to detect clinical deterioration in hospitalized children[J]. *Medicine*,2018,97(26):e11355.
- [6] Esposito S, Principi N. Hand, foot and mouth disease: current knowledge on clinical manifestations, epidemiology, aetiology and prevention[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*,2018,37(3):391-398.
- [7] 刘宇阳,张玉凤,邓慧玲,等. EV71感染致危重症手足口病循环衰竭的相关因素研究[J]. 中国临床医生杂志,2018,46(3):357-359.
- [8] 钱素云,李兴旺. 我国手足口病流行及诊治进展十年回首[J]. 中华儿科杂志,2018,56(5):321-323.
- [9] 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 Ther*,2015,13(9):1061-1071.
- [10] Huang Y, Zhou Y, Lu H, et al. Characterization of severe hand, foot, and mouth disease in Shenzhen, China, 2009-2013[J]. *J Med Virol*,2015,87(9):1471-1479.
- [11] Wei SH, Huang YP, Liu MC, et al. An outbreak of coxsackievirus A6 hand, foot, and mouth disease associated with onychomadesis in Taiwan, 2010[J]. *BMC Infect Dis*,2011,11(1):346.
- [12] Xu M, Su L, Cao L, et al. Genotypes of the enterovirus causing hand foot and mouth disease in Shanghai, China, 2012-2013[J]. *PLoS One*,2015,10(9):e0138514.
- [13] Chansaenroj J, Tuanthap S, Thanusuwannasak T, et al. Human enteroviruses associated with and without diarrhea in Thailand between 2010 and 2016[J]. *PLoS One*,2017,12(7):e0182078.
- [14] 宋秦伟,黄辉,邓洁,等. 2013至2014年北京手足口病流行季相关肠道病毒型别变化和分析[J]. 中华儿科杂志,2015,53(8):610-615.
- [15] 孙炳欣,许爽,崔薇,等. 长春市2013年手足口病病原学监测结果及分析[J]. 中国实验诊断学,2015,19(5):762-764.
- [16] Chen Q, Zhang Q, Hu Z. Profiles of human enteroviruses associated with hand, foot, and mouth disease in Nanjing, China[J]. *Disaster Med Public Health Prep*,2019,13(4):740-744.
- [17] 杨国梁,马超峰,陈海龙,等. 2013年西安地区柯萨奇病毒A6流行情况及基因特征[J]. 西安交通大学学报(医学版),2014,35(4):486-489,498.
- [18] 杜全丽,陈海龙,陈志军. 2015年西安市手足口病实验室检测结果[J]. 职业与健康,2016,32(16):2204-2206.
- [19] 邓慧玲,张玉凤,薛泽润,等. 2018年西安地区重症手足口病病原学及临床特点[J]. 中华实用儿科临床杂志,2019,34(22):1715-1719.
- [20] Kelly F, Ilan Y, Huang J, et al. Hand, foot, and mouth disease caused by Coxsackievirus A6[J]. *Emerg Infect Dis*,2012,18(10):1702-1704.
- [21] 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.
- [22] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Notes from the field: severe hand, foot, and mouth disease associated with coxsackievirus A6--Alabama, Connecticut, California, and Nevada, November 2011-February 2012[J]. *Morb Mortal Wkly Rep*,2012,61(12):213-214.
- [23] 陈炜,翁育伟,何文祥,等. 2011-2013年福建省手足口病相关病原柯萨奇病毒A组6型的分子流行病学研究[J]. 病毒学报,2014,30(6):624-629.
- [24] Ji H, Fan H, Lu PX, et al. Surveillance for severe hand, foot, and mouth disease from 2009 to 2015 in Jiangsu province: epidemiology, etiology, and disease burden[J]. *BMC Infect Dis*,2019,19(1):79.
- [25] 邓慧玲,张玉凤,马超峰,等. 以大疱样皮疹为特征的手足口病病原学及临床特点分析[J]. 中华儿科杂志,2015,53(8):616-620.
- [26] Li J, Sun Y, Du Y, et al. Characterization of Coxsackievirus A6- and enterovirus 71-associated hand foot and mouth disease in Beijing, China, from 2013 to 2015[J]. *Front Microbiol*,2016,7:391.

(收稿日期: 2020-03-02)

(本文编辑: 孙荣华)

张玉凤,符佳,王军,等. 205例手足口病合并惊厥患儿的病原学及临床特征[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2021,15(1):53-59.