

文章编号 1006-8147(2019)05-0522-04

论著

2010-2017年天津市滨海新区健康人群人肠道病毒71型血清中和抗体动态变化研究

宋婷^{1,2}, 王颖², 王相超², 崔壮¹

(1.天津医科大学公共卫生学院流行病与卫生统计学系,天津 300070;2.天津市滨海新区疾病预防控制中心传控科,天津 300453)

摘要 目的:了解天津市滨海新区健康人群人肠道病毒71型(EV-A71)中和抗体动态变化,为手足口病防控方案提供依据。方法:采集2010-2017年天津市滨海新区健康人的血清学标本368份,进行EV-A71中和抗体测定,并对监测结果进行统计学分析。结果:EV-A71中和抗体阳性率为79.35%;不同年份间的抗体阳性率差异有统计学意义($\chi^2=6.695, P=0.01$),呈周期性变化;不同年龄组人群的抗体阳性率差异有统计学意义($\chi^2=46.531, P<0.01$),5岁及以下年龄组抗体阳性率最低为59.26%;5岁以下各年龄组抗体阳性率无统计学差异($\chi^2=1.481, P=0.830$);不同性别间抗体阳性率差异无统计学意义($\chi^2=3.480, P=0.062$);以健康人群EV-A71中和抗体阳性率作为应变量,对健康人群的卫生习惯及环境进行Logistic回归分析,发现与没去过医院的相比,半年内去过医院患病风险更大(OR=2.291, 95%CI: 1.488~4.946)。结论:天津市滨海新区人群EV-A71中和抗体水平较高,易感人群为5岁及以下年龄组儿童,继续加强和完善EV-A71流行监测系统是防控手足口病的重要环节。

关键词 手足口病(HFMD);人肠道病毒71型(EV-A71);健康人群;中和抗体;动态变化

中图分类号 R183.4

文献标志码 A

Dynamic changes in EV-A71 neutralizing antibody in healthy people living in Binhai New Area of Tianjin, China, from 2010 to 2017

SONG Ting^{1,2}, WANG Ying², WANG Xiang-chao², CUI Zhuang¹

(1. Department of Epidemiology and Health Statistics, School of Public Health, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China; 2. Epidemic Prevention Section, Binhai New Area Center for Disease Control and Prevention, Tianjin 300453, China)

Abstract Objective: To understand the dynamic changes of human enterovirus 71 (EV-A71) and antibodies in healthy population of Binhai New Area of Tianjin, and provide the basis for the prevention and control of hand-foot-mouth disease (HFMD). **Methods:** A total of 368 serological specimens of healthy people in Binhai New Area of Tianjin were collected from 2010 to 2017, the determination of EV-A71 neutralization antibody was carried out, and the monitoring results were analyzed statistically. **Results:** The positive rate of EV-A71 neutralizing antibody was 79.35%; The positive rate of antibody in different years was statistically significant ($\chi^2=6.695, P=0.01$) and showed periodic change; The positive rate of antibody in different age groups was statistically significant ($\chi^2=46.531, P<0.01$), the positive rate of antibody in the age group 5 and below was 59.26%. There was no statistical difference in the positive rates of antibody between all age groups under 5 years old ($\chi^2=1.481, P=0.830$); There was no significant difference in the positive rates between different genders ($\chi^2=3.480, P=0.062$); The positive rate of EV-A71 antibody in healthy population was used as the dependent variable, logistic regression analysis was carried out on the health habits and environment of healthy population, and it was found that compared with those who have not been to the hospital, it was more risky for patients to go to the hospital within half a year (OR=2.291, 95%CI: 1.488~4.946). **Conclusion:** In Binhai New Area of Tianjin, the population EV-A71 antibody level is higher. Vulnerable groups are children aged 5 and under, and to strengthen and improve the EV-A71 epidemic monitoring system is an important part in the prevention and control of HFMD.

Key words hand, foot and mouth disease (HFMD); Enterovirus 71 (EV-A71); healthy people; neutralizing antibody; dynamic change

手足口病(hand-foot-and-mouth disease, HFMD)是一种幼儿常见的急性肠道传染病,以发热和手、足、口等部位出现皮疹为主要临床表现。1995年,中国首次从手足口病患者分离出肠道病毒71型(EV71)^[1]。近年来, EV71手足口病疫情持续在我国

大规模流行。在我国手足口病病原学调查中,70%的重症病例和90%以上的死亡病例均由EV71引起^[2],引起了社会的恐慌和政府的关注。手足口病是一种急性自限性传染病,人类机体感染肠道病毒后可产生保护性中和抗体,在体内长期存在,能有效保护机体,避免再次感染^[3]。而目前针对普通人群EV71中和抗体血清流行病学的研究还较少,仅在小年龄

作者简介 宋婷(1989-),女,硕士在读,研究方向:流行病与卫生统计学;通信作者:崔壮, E-mail: cuizhuang@tmu.edu.cn.

组儿童范围内开展研究^[1,3-4],对于有效防控EV71流行非常不利。本研究通过血清流行病学调查研究,了解滨海新区2010-2017年8年间滨海新区健康人群人肠道病毒71型血清中和抗体的动态变化,评价当前人群的免疫水平,进而为EV71引起的手足口病监测系统的完善提供科学依据。

1 材料与方法

1.1 研究人群及资料 2010-2017年,在滨海新区地区开展,每年选择未患过手足口病的在滨海新区居住超过6个月以上的健康人群,分5岁及以下年龄组、5岁以上至15岁年龄组、15岁以上至25岁年龄组、25岁以上至35岁年龄组及35岁以上年龄组。在知情同意的前提下,每年每个年龄组均采用单纯随机的方法至少选择8人,8年共368人。工作人员进行流调随访,填写人口学资料、生活习惯、环境及既往史等信息。

1.2 标本采集 除5岁及以下年龄组人群采集3 mL 静脉血外,其余年龄组人群均采集5 mL 静脉血。全血标本置于真空无菌采血管中,自凝后,分离血清,将血清移到2 mL 外螺旋的血清保存管中,外表粘上带有唯一识别号码的标签。将血清置于-20℃以下冰箱中冷冻保存。

1.3 检测方法及判断标准 按照原卫生部发布的《手足口病预防控制指南(2009年版)》中的病毒中和抗体测定的操作步骤进行检测,每份血清标本进行4倍系列稀释,即1:4、1:16、1:64、1:256、1:1 024。以<1:4判为阴性,≥1:4判为阳性。

1.4 统计学分析 全部资料录入EXCEL数据库,用EXCEL2003制作线图,用SPSS15.0软件进行统计分析,计数资料采用 χ^2 检验,影响因素的分析采用Logistic回归分析。检验水准为0.05。

2 结果

2.1 调查对象基本特征 2010-2017年共采集天津市滨海新区368名健康人群的血清标本,年龄范围在出生至50岁,年龄中位数为20岁,其中5岁及以下年龄组81人,5岁以上至15岁年龄组71人,15岁以上至25岁年龄组75人,25岁以上至35岁年龄组71人,35岁以上年龄组70人。男女比为

1:0.94。368人中有292人EV-A71抗体阳性,占调查对象的79.35%。

2.2 不同年份健康人群EV-A71抗体阳性率 2010-2017年天津市滨海新区健康人群EV-A71抗体阳性率呈周期性变化,有整体逐渐下降的趋势($\chi^2=6.695$, $P=0.01$),2011年最高为100%,2016年最低为70.21%。见图1。

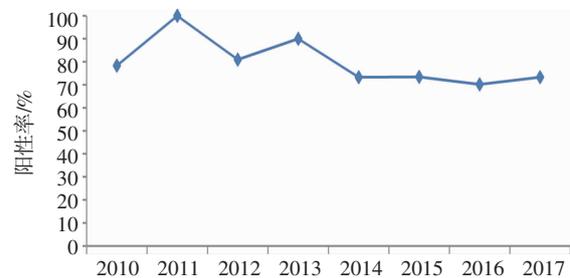


图1 2010-2017年天津市滨海新区健康人群EV-A71抗体阳性率变化动态趋势

Fig 1 The trend in the positive rate of EV-A71 neutralizing antibody among healthy people in Binhai New Area of Tianjin, 2010-2017

2.3 不同年龄组健康人群EV-A71抗体阳性率

2.3.1 性别 368人中男性178人,EV-A71抗体阳性的为134人,阳性率为75.28%;女性190人,EV-A71抗体阳性的为158人,阳性率为83.16%;经 χ^2 检验,男、女EV-A71抗体阳性率无统计学意义, $\chi^2=3.480$, $P=0.062$ 。

2.3.2 年龄 对不同年龄组人群的EV-A71抗体阳性率进行分析,发现小于等于5岁的人群抗体阳性率最低为59.26%,随着年龄的上升,EV-A71抗体阳性率也逐步升高,至大于35岁年龄组EV-A71抗体阳性率略有下降。经卡方趋势检验 $\chi^2=46.531$, $P<0.01$,有统计学意义,见表1。

对5岁及以下年龄人群EV-A71抗体阳性率进行比较,1岁年龄组人群EV-A71抗体阳性率最高,为65.00%,随后随着年龄的增加逐渐降低,4岁组EV-A71抗体阳性率最低,为46.67%,至5岁年龄组又略有升高,为55.56%。但对5岁以下各年龄组人群的EV-A71抗体阳性率进行 χ^2 检验发现5岁以下各年龄组人群的EV-A71抗体阳性率没有统计学意义($\chi^2=1.481$, $P=0.830$)。

表1 2010-2017年天津市滨海新区不同年龄组健康人群EV-A71抗体阳性率比较

Tab 1 Comparison of the positive rates of EV-A71 neutralizing antibody among different ages of healthy people in Binhai New Area of Tianjin, 2010-2017

EV-A71 抗体	年龄组					χ^2	P
	~5岁	~15岁	~25岁	~35岁	>35岁		
阳性数(%)	48(59.26)	43(60.56)	69(92.00)	67(94.37)	65(92.86)	46.531	<0.01
阴性数(%)	33(40.74)	28(39.44)	6(8.00)	4(5.63)	5(7.14)		

2.3.3 抗体滴度 对不同年龄 EV-A71 抗体滴度进一步分析,发现 5 岁组及以下年龄组、5 岁以上至 15 岁年龄组、15 岁以上至 25 岁年龄组、25 岁以上至 35 岁年龄组和 35 岁以上年龄组人群不同抗体滴度构成比有统计学意义($\chi^2=25.310, P<0.01$),结果显示不同年龄组人群的 EV-A71 不同抗体滴度构成比有差异。对 5 个年龄组抗体滴度的构成比采用 χ^2 检验进行两两比较,发现 5 岁及以下年龄组与 5 岁以上至 15 岁年龄组人群的 EV-A71 抗体滴度构成比没有统计学意义($\chi^2=2.523, P=0.773$);与其它 3 个年龄组人群的 EV-A71 抗体滴度构成比有统计学意义 ($\chi^2=32.252, P<0.01; \chi^2=32.557, P<0.01; \chi^2=36.104, P<0.01$)。5 岁以上至 15 岁年龄组与其它 3 个年龄组人群的 EV-A71 抗体滴度构成比也有统计学意义 ($\chi^2=22.365, P<0.01; \chi^2=25.544, P<0.01; \chi^2=25.255, P<0.01$)。其余年龄组两两间比较均无统计学意义(15 岁以上至 25 岁年龄组与 25 岁以上至 35 岁年龄组 $\chi^2=2.341, P=0.800$; 15 岁以上至 25 岁年龄组与 35 岁以上年龄组 $\chi^2=2.770, P=0.735$; 25 岁以上至 35 岁年龄组与 35 岁以上年龄组 $\chi^2=6.153,$

$P=0.292$),见图 2。

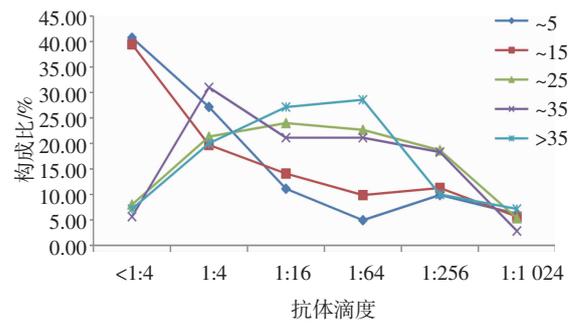


图 2 2010-2017 年天津市滨海新区不同年龄组健康人群 EV-A71 抗体滴度变化情况

Fig 2 Change in the titer of EV-A71 neutralizing antibody among different ages of healthy people in Binhai New Area of Tianjin, 2010-2017

2.4 影响因素

2.4.1 单因素 Logistic 回归分析结果 本次调查共涉及 8 个因素,将所有变量进行单因素条件 Logistic 回归分析,以 $\alpha \leq 0.05$ 初步筛选出与健康人群 EV-A71 抗体阳性率有关的因素为:接触过手足口病患者、半年内去过医院 2 项,见表 2。

表 2 天津市滨海新区健康人群 EV-A71 抗体阳性率影响因素单因素 Logistic 回归分析

Tab 2 Univariate Logistic regression analysis of the rate of EV-A71 neutralizing antibody of healthy people in Binhai New Area of Tianjin

变量	赋值	β	标准误	Wald χ^2	OR	95%CI	P
半年前得过手足口病	1=有,0=无	0.370	0.780	0.226	1.448	0.314~6.677	0.635
接触过手足口病患者	1=有,0=无	0.872	0.423	4.241	2.391	1.043~5.481	0.039
半年内去过医院	1=有,0=无	0.774	0.279	7.718	2.170	1.256~3.747	0.005
半年内患过上感	1=有,0=无	0.449	0.261	2.964	1.566	0.940~2.611	0.085
饭前洗手	1=有,0=无	-0.370	0.780	0.226	0.690	0.150~3.183	0.635
便后洗手	1=有,0=无	0.250	1.162	0.046	1.284	0.132~12.525	0.829
外出回家后洗手	1=有,0=无	-0.273	0.259	1.107	0.761	0.458~1.266	0.761
家庭周围环境	0=好	-0.203	1.129	0.032	0.816	0.089~7.460	0.857
	1=中	0.268	1.142	0.055	1.307	0.139~12.254	0.815
	2=差*	-	-	2.816	-	-	0.245

* 表示以家庭周围环境差为对照

2.4.2 多因素的条件 Logistic 回归分析结果 将单因素分析筛选出有意义的变量及被调查者年龄纳入多因素 Logistic 回归模型,分析结果表明年龄越大、半年内去过医院患病的风险增加,见表 3。

表 3 天津市滨海新区健康人群 EV-A71 抗体阳性率影响因素多因素 Logistic 回归分析

Tab 3 Multivariate Logistic regression analysis of the rate of EV-A71 neutralizing antibody of healthy people in Binhai New Area of Tianjin

变量	β	标准误	Wald χ^2	OR	95%CI	P
年龄	0.086	0.013	41.312	1.090	1.062~1.119	0.000
接触过手足口病患者	0.861	0.453	3.602	2.364	0.972~5.750	0.058
半年内去过医院	0.998	0.306	10.609	2.291	1.488~4.946	0.001

3 讨论

手足口病是肠道病毒引起的全球性传染病,1980 年后我国内地出现相关报道^[5]。EV-A71 作为手足口病主要病原体之一,是引起重症及死亡病例的主要病原体,患者、无症状带毒者和隐性感染者均是本病的传染源。本研究采集了 368 名健康人群的血清学标本,标本覆盖了婴幼儿及成人,使用 χ^2 检验及 Logistic 回归两种方法对结果进行统计分析。因此比较全面客观的反应 EV-A71 中和抗体在健康人群中的变化特征。

本次通过对天津市滨海新区健康人群 EV-A71 中和抗体连续 8 年的横断面调查研究,显示人群抗

体阳性率较高,为79.35%。说明手足口病以隐性感染为主,这与天津市河东区健康人群隐性感染状况一致^[6],不同年龄组人群血清EV-A71中和抗体阳性率存在统计学差异,随着年龄的增长呈上升趋势^[7],年龄每增加1岁,EV-A71抗体阳性率就增加9.00%。5岁及以下年龄组儿童中和抗体阳性率仅为59.26%,而5岁及以下年龄组人群EV-A71抗体阳性率变化无统计学意义,提示5岁以下年龄组是EV-A71感染引起手足口病流行的最易感人群,由于该年龄组人群于外界接触密切,集中在托幼机构,可通过日常接触、玩具和其他教学用具传播EV-A71病毒,故该年龄组应作为EV-A71防控的重点对象^[8]。

从人群血清EV-A71抗体构成比来看,不同年龄组人群的EV-A71不同抗体滴度构成比有差异($\chi^2=25.310, P<0.01$)。通过两两比较发现5岁及以下年龄组与5岁以上至15岁年龄组人群的EV-A71抗体滴度构成比没有统计学意义,但两年龄组人群分别与其它3个年龄组人群的EV-A71抗体滴度构成比有统计学意义。说明15岁及以下年龄组人群的EV-A71抗体滴度保持在1:4水平,而15岁以上年龄组人群的EV-A71抗体滴度保持在1:4、1:16及1:64等3个水平上。滴度 $\geq 1\ 024$ 在各个年龄组人群中均有,提示人们对EV-A71普遍易感^[9]。

经多因素Logistic回归分析发现,半年内未出入过医院人群隐性感染发生的风险小,这可能是由于医疗机构是各种病人聚集的场所,大大增加了直接或间接接触导致感染的概率。这一研究结果与天津市健康人群EV-A71抗体动态变化研究结果一致^[10]。

手足口病是滨海新区的主要法定传染病之一,虽然从2017年引进了手足口病疫苗,但其为自费疫苗,群众的接受程度未知,所以作为防控工作者,要开拓思路,对手足口病防控知识的宣传要做到多

角多方面。要多通过电视、广播、报纸等大众媒体在人群中普及手足口病防控知识,尤其加强幼儿园老师及家长等重点人群的手足口病相关知识的普及;加强学校、托幼机构以及医疗机构的联合防控,学校、托幼机构应多组织手足口病防控知识的讲座活动,医疗机构应设立手足口病诊疗专室或专区,规范手足口病患儿的就诊流程,一旦发现手足口病患者,应立即转至手足口病专区进行就诊,防止院内的交叉感染;医疗机构还应加强相关科室医务人员的数量,加快就诊速度,降低就诊人员滞留时间,医务人员应做到一诊一洗手,并加强病区的消毒工作。

通过本研究,初步掌握了滨海新区健康人群血清EV-A71抗体分布情况,流行规律及影响因素等流行病学特点,为制定手足口病预防与控制措施,完善EV-A71流行监测系统提供了帮助。

参考文献:

- [1] 赵曦,刘明石,陈绮娟,等.手足口病病毒EV71衣壳蛋白VP1基因特征分析[J].中国病原生物学杂志,2017,12(10):939
- [2] 郭磊,李琦涵.肠道病毒71型感染的血清流行病学分析近况[J].国际生物制品学杂志,2012,35(3):118
- [3] 褚兴杰,赵琪,王宇卓,等.2014年廊坊市0~5岁组健康儿童肠道病毒71型血清流行病学调查[J].医学动物防制,2016,32(5):573
- [4] 刘凤仁,刘渠,李刚,等.深圳市龙岗区健康儿童EV71感染血清流行病学研究[J].华南预防医学,2013,39(3):40
- [5] 周丽玲.肠道病毒71型与手足口病的研究进展[J].中国妇幼保健,2013,28(3):562
- [6] 孙秋云.天津市河东区健康人群EV71和Coxsackievirus A16隐性感染状况[J].职业与健康,2014,30(19):2753
- [7] 王金章,陈炜,翁育伟,等.2010年福建省肠道病毒71型血清流行病学调查[J].中国人兽共患病学报,2015,31(3):227
- [8] 谢榜元.贵州省毕节市2008-2013年手足口病流行病学特征分析[J].现代医药卫生,2015,31(1):48
- [9] 熊英,龚甜,施勇,等.南昌市2010年初不同人群肠道病毒71型血清流行病学调查[J].现代预防医学,2013,40(1):7
- [10] 李佳萌,李琳,李力,等.2009-2015年天津市健康人群人肠道病毒71型血清中和抗体动态变化研究[J].病毒学报,2017,33(6):874
(2018-12-14收稿)

(上接第521页)

参考文献:

- [1] 张通.中国脑卒中康复治疗指南(2011完全版)[J].中国医学前沿杂志:电子版,2012,4(6):55
- [2] 石学敏.“醒脑开窍”针刺法治疗脑卒中[J].中国临床康复,2003(7):1057
- [3] 全国第四届脑血管病学术会议.脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准(1995)[J].中华神经科杂志,1996,29(6):381
- [4] 恽晓平.康复疗法评定学[M].北京:华夏出版社,2005:393
- [5] 于克生.运动疗法与作业疗法[M].北京:华夏出版社,2002:469
- [6] 张建斌,李晓惠,王素芳,等.早期康复对急性脑梗死患者肢体运动功能及脑血流动力学的影响[J].中华物理医学与康复杂志,

- 2009,31(8):551
- [7] 王欣,王宁华.脑损伤后功能恢复机制的研究进展[J].中国康复理论与实践,2008,14(9):808
- [8] 李西兄.早期康复介入对急性脑卒中偏瘫患者运动功能的影响[J].西部中医药,2013,26(7):107
- [9] 张红,李毓,王东,等.针刺结合定量训练法对卒中患者偏瘫肢体运动功能的影响[J].河北中医,2010,32(12):1848
- [10] 李翔,倅剑平,梁敬红.综合运动疗法治疗脑卒中偏瘫的疗效观察[J].实用心脑血管病杂志,2011,19(7):1145
(2018-09-14收稿)