

福州市手足口病重症患儿危险因素分析

郑霄雁^{1,2}, 郑成浩^{1,2}, 林风华^{1,2}, 黄意坚³, 郑本汇源^{1,2}¹福建医科大学附属福州市疾病预防控制中心, 福建福州 350200; ²福州市疾病预防控制中心, 福建福州 350200;³福州市儿童医院呼吸内科, 福建福州 350004

[中图分类号] R373.1 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.0166.2025.0609

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 郑霄雁, 郑成浩, 林风华, 等. 福州市手足口病重症患儿危险因素分析[J]. 解放军医学杂志, 2025, 50(9): 1110-1116.

[收稿日期] 2025-02-04 [录用日期] 2025-04-06 [上线日期] 2025-06-09

[摘要] 目的 探究福州市手足口病重症患儿的危险因素, 为疾病防控提供科学依据。方法 检索中国疾病预防控制中心信息系统, 收集2017—2024年发病的福州市手足口病重症患儿信息, 并按重症患儿的同发病时期、同发病地区、父母教育学历、年龄 ± 1 岁进行频数匹配, 形成非重症组。收集两组人口学特征、临床表现、既往病史及病原学感染型别等信息; 采用logistic回归模型分析重症患儿的危险因素。结果 2017—2024年福州市共报告手足口病重症患儿503例, 匹配非重症病例1053例。重症组散居儿童、归属地为农村、发病与就诊间隔时间 > 2 d占比高于非重症组, 而EV71疫苗接种、有饭前便后洗手习惯、照料者有手足口病防病教育经历占比则低于非重症组, 差异均有统计学意义($P < 0.001$); 重症组发热 > 3 d、神志改变/惊厥、手足抖动/抽搐、有感染性疾病史和EV71阳性的占比明显高于非重症组($P < 0.001$)。多因素logistic回归分析显示, 散居儿童($OR = 3.213$, 95%CI 1.913~5.398)、现住址归属农村($OR = 2.121$, 95%CI 1.513~2.973)、未接种EV71疫苗($OR = 3.141$, 95%CI 1.996~4.945)、发病与就诊间隔时间 > 2 d($OR = 2.004$, 95%CI 1.410~2.849)、患儿饭前便后无洗手习惯($OR = 3.927$, 95%CI 1.718~5.356)、照料者未接受手足口病防病知识教育($OR = 2.465$, 95%CI 1.807~3.362)、发热 > 3 d($OR = 2.585$, 95%CI 1.801~3.709)、神志改变/惊厥($OR = 4.059$, 95%CI 2.731~6.031)、手足抖动/抽搐($OR = 2.087$, 95%CI 1.398~3.117)、有感染性疾病史($OR = 3.369$, 95%CI 1.725~6.335)、EV71阳性($OR = 3.854$, 95%CI 2.678~5.545)是手足口病重症患儿的危险因素($P < 0.001$)。重症组的治愈时间长于非重症组[18(5, 32) d vs. 11(4, 23) d, $P < 0.001$]。结论 应针对手足口病重症患儿的危险因素, 做好重点人群防控, 加强健康宣教和推进EV71疫苗接种, 提升重症病例救治水平, 以降低发生重症的风险。

[关键词] 手足口病; 重症病例; 危险因素; Logistic回归; 免疫接种

Risk factor analysis for severe hand-foot-mouth disease cases in Fuzhou

Zheng Xiao-Yan^{1,2}, Zheng Cheng-Hao^{1,2}, Lin Feng-Hua^{1,2}, Huang Yi-Jian³, Zheng Ben-Hui-Yuan^{1,2}¹The Affiliated Fuzhou Center for Disease Control and Prevention, Fujian Medical University, Fuzhou, Fujian 350200, China²Fuzhou Center for Disease Control and Prevention, Fuzhou, Fujian 350200, China³Department of Respiratory Medicine, Fuzhou Children's Hospital, Fuzhou, Fujian 350004, China

This work was supported by the Fujian Province Major Scientific Research Project (2022ZD01001), the Guiding Project of Fujian Province Science and Technology Plan (2022D021), and the Major Scientific Research Fund on Health of Fujian (2021ZD0101)

[Abstract] **Objective** To identify risk factors for severe hand-foot-mouth disease (HFMD) cases in Fuzhou, providing scientific evidence for disease prevention and control. **Methods** Severe pediatric HFMD cases in Fuzhou between 2017 and 2024 were collected from the "China Disease Prevention and Control Information System". Non-severe cases were frequency-matched based on the same onset period, same affected region, same parents' educational level, and age (± 1 year) to form a non-severe group. Demographic characteristics, clinical symptoms, medical history, and pathogen types of both groups were collected. Logistic regression was used to identify the risk factors for severe cases. **Results** From 2017 to 2024, Fuzhou reported 503 severe HFMD cases and 1053 matched non-severe cases. Demographically, severe group had a higher proportion of home-based childcare, rural

[基金项目] 福建省重大科研专项(2022ZD01001); 福建省科技计划引导性项目(2022D021); 福建省卫生健康重大科研专项基金(2021ZD0101)

[作者简介] 郑霄雁, 医学硕士, 副主任医师, 主要从事传染性疾病防控工作

residence, care-seeking delay >2 d, while EV71 vaccination rates, handwashing habits before meals and after defecation, and caregivers with HFMD prevention education were lower than those in non-severe group, with statistically significant difference ($P<0.001$). Clinically, severe group showed more frequent fever >3 d, altered consciousness/seizure, limb tremors/convulsions, the proportion of infectious disease and the proportion of EV71-positive cases than those in non-severe group ($P<0.001$). Multivariate logistic regression analysis showed that home-based childcare (OR=3.213, 95%CI 1.913-5.398), rural residence (OR=2.121, 95%CI 1.513-2.973), lack of EV71 vaccination (OR=3.141, 95%CI 1.996-4.945), care-seeking delay >2 d (OR=2.004, 95%CI 1.410-2.849), no handwashing habits before meals and after defecation (OR=3.927, 95%CI 1.718-5.356), caregiver without HFMD education (OR=2.465, 95%CI 1.807-3.362), fever >3 d (OR=2.585, 95%CI 1.801-3.709), altered consciousness/seizures (OR=4.059, 95%CI 2.731-6.031), limb tremors/convulsions (OR=2.087, 95%CI 1.398-3.117), history of infectious disease (OR=3.369, 95%CI 1.725-6.335) and EV71 positivity (OR=3.854, 95%CI 2.678-5.545) were risk factors for severe HFMD cases. The recovery time in severe group was significantly longer than that in non-severe group [18(5, 32) d vs. 11(4, 23) d, $P<0.001$]. **Conclusions** Prevention and control efforts should target high-risk groups by strengthening health education, promoting EV71 vaccination and improving the treatment of severe HFMD cases to reduce the incidence of severe HFMD.

[Key words] hand-foot-and-mouth disease; severe case; risk factor; logistic regression; immune vaccination

手足口病是由肠道病毒感染引起的常见儿童传染病^[1], 主要表现为发热及手、足、口腔等部位出疹^[2]; 重症患儿表现为脑膜炎、神经功能障碍等。手足口病重症病例的致残率和病死率较高^[3], 严重影响患儿的健康和生命安全。本研究收集 2021—2024 年福州市手足口病重症病例和非重症病例的调查资料, 分析手足口病重症的危险因素, 旨在为我市重症病例防控提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 调查对象 信息来源于“中国疾病预防控制中心信息系统”, 选取发病时间为 2017—2024 年、现住址为福州市的手足口病重症患儿 503 例为重症组; 对手足口病重症患儿按相同的发病时期、发病地区、父母教育学历和年龄 ± 1 岁进行频数匹配, 选取 1053 例手足口病非重症患儿为非重症组。纳入标准: 符合手足口病确诊病例和重症病例的诊断标准, 并以临床医师的诊断作为最终依据。排除标准: 患儿家属不配合或临床症状等资料不完整, 以及先天有基础免疫缺陷及其他严重疾病。

1.2 病例定义 参照国家卫生健康委发布的《手足口病诊疗指南(2018 年版)》^[4]。(1) 确诊病例: 具有手足口病临床表现且肠道病毒 71 型(EV71 型)、柯萨奇病毒 A16 型(COXA16 型)或其他肠道病毒核酸检测阳性。(2) 重症病例: 确诊病例出现以下任一指标, ① 高热不退, 体温 >39 °C; ② 出现精神萎靡、易惊、肢体抖动等; ③ 呼吸频率 >40 次/min; ④ 心率增快(>160 次/min)、出冷汗、四肢末梢发凉; ⑤ 出现循环功能障碍, 血乳酸 ≥ 2.0 mmol/L。

1.3 调查内容 (1) 人口学特征, 性别、年龄、疫苗接种史等; (2) 临床表现, 如发热、出疹、神志改变/惊厥、手足抖动/抽搐等; (3) 既往病史, 感染性疾病史、代谢及内分泌系统疾病史等; (4) 病原学感

染型别。

1.4 病原学检测 采集肛拭子标本置于 3 ml 非灭活病毒采样管, 采样后上下混匀静置。使用 PCR 检测试剂盒(江苏硕世生物科技股份有限公司), 基于实时荧光 PCR 技术和水解探针技术检测肠道病毒通用型、EV71 型和 COX A16 型。具体步骤: 提取核酸, 配制反应体系, 在冰上操作, 防止酶失活; 确定各个成分的浓度和体积, 如 DNA 模板 1 μ l, 正反向引物(10 μ mol/L) 各 1 μ l, dNTPs(2.5 mmol/L) 2 μ l, 10 \times PCR 缓冲液 2.5 μ l、Taq 酶(5 U/ μ l) 0.22 μ l, 加 ddH₂O 补至 25 μ l; 最后设置 PCR 程序进行扩增。肠道病毒通用型正向引物: GGCTGCGYTGCGGCC; 反向引物: CCAAAGTAGTCGTTCCGC。EV71 型正向引物: TGATTGAGACACGSTGTGTCTTA; 反向引物: CCCGCTCTGCTGAAGAACT。COX A16 型正向引物: GGGAATTTCTTTAGCCGTGC; 反向引物: CCCATCAARTCAATGTCCC。该试剂盒检测肠道病毒通用型、EV71 型和 COX A16 型的灵敏度分别为 95%、93% 和 93%, 特异度分别为 93%、94% 和 94%。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 26.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验或 Z 检验; 非正态分布的计量资料以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示, 组间比较采用非参数检验; 计数资料以例(%)表示, 组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验。将单因素分析中差异有统计学意义的变量纳入多因素 logistic 回归分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组人口学特征比较 共纳入重症病例 503 例, 非重症病例 1053 例。503 例重症病例中, 男 286 例(56.9%), 女 217 例(43.1%)。1053 例非重症确诊病例

中,男638例(60.6%),女415例(39.4%)。

重症组散居儿童(56.9% vs. 39.6%)、现住址为农村(28.2% vs. 15.3%)、发病与就诊间隔时间>2 d(25.7% vs. 11.5%)占比高于非重症组, EV71 疫苗接种(6.0% vs. 17.3%)、有饭前便后洗手习惯(10.9% vs. 23.5%)和照料者接受手足口病防病知识教育(65.2% vs. 79.2%)占比低于非重症组, 差异均有统计学意义($P<0.001$)。两组性别、年龄、肥胖占比差异无统计学意义($P>0.05$) (表1)。

2.2 两组临床表现比较 重症组发热>3 d、神志改变/惊厥、手足抖动/抽搐占比均明显高于非重症组(23.5% vs. 13.9%, 17.9% vs. 9.7%, 15.1% vs. 8.1%,

表1 2021—2024年福州市手足口病重症组和非重症组患儿人口学特征比较[例(%)]

Tab.1 Comparison of demographic characteristics of severe and non-severe cases with hand-foot-and-mouth disease in Fuzhou in 2021—2024 [n(%)]

指标	重症组 (n=503)	非重症组 (n=1053)	χ^2	P
性别			1.963	0.161
男	286(56.9)	638(60.6)		
女	217(43.1)	415(39.4)		
年龄(岁)			1.017	0.313
≤5	448(89.1)	955(90.7)		
>5	55(10.9)	98(9.3)		
人群特征			44.646	<0.001
散居儿童	286(56.9)	417(39.6)		
托幼儿童	190(37.8)	518(49.2)		
学生	27(5.4)	118(11.2)		
是否肥胖			0.516	0.472
是	30(6.0)	73(6.9)		
否	473(94.0)	980(93.1)		
现住址归属			36.353	<0.001
农村	142(28.2)	161(15.3)		
城区	361(71.8)	892(84.7)		
接种EV71疫苗			37.063	<0.001
是	30(6.0)	182(17.3)		
否	473(94.0)	871(82.7)		
发病与就诊间隔时间			50.577	<0.001
≤2 d	374(74.4)	932(88.5)		
>2 d	129(25.7)	121(11.5)		
患儿饭前便后洗手习惯			34.125	<0.001
有	55(10.9)	247(23.5)		
无	448(89.1)	806(76.5)		
照料者接受手足口病防病知识教育			35.250	<0.001
有	328(65.2)	834(79.2)		
无	175(34.8)	219(20.8)		

EV71. 肠道病毒71型

$P<0.001$); 两组其他临床表现比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$)(表2)。

表2 2021—2024年福州市手足口病重症和非重症患儿的临床症状比较[例(%)]

Tab.2 Comparison of clinical symptom of severe and non-severe cases with hand-foot-and-mouth disease in Fuzhou in 2021—2024 [n(%)]

典型症状	重症组 (n=503)	非重症组 (n=1053)	χ^2	P
发热>3 d	118(23.5)	146(13.9)	22.241	<0.001
出疹(斑丘疹、疱疹等)	298(59.2)	673(63.9)	3.162	0.075
头晕/头痛	43(8.5)	81(7.7)	0.340	0.560
嗜睡/精神差	48(9.5)	95(9.0)	0.111	0.739
神志改变/惊厥	90(17.9)	102(9.7)	21.191	<0.001
烦躁不安	37(7.4)	67(6.4)	0.538	0.463
肢体无力	46(9.1)	91(8.6)	0.107	0.743
颈强直/抵抗	18(3.6)	26(2.5)	1.525	0.217
Kerning征	33(6.6)	52(4.9)	1.735	0.188
手足抖动/抽搐	76(15.1)	85(8.1)	18.172	<0.001
咳嗽	93(18.5)	209(19.8)	0.402	0.526
呕吐	82(16.3)	193(18.3)	0.961	0.327
鼻塞	45(8.9)	77(7.3)	1.258	0.262
流涕	97(19.3)	192(18.2)	0.248	0.618
呼吸困难/急促	21(4.2)	27(2.6)	2.954	0.086
口唇发绀	18(3.6)	26(2.5)	1.525	0.217
泡沫液(痰)	19(3.8)	24(2.3)	2.843	0.092
脉搏减弱	28(5.6)	41(3.9)	2.248	0.134
四肢发凉	49(9.7)	78(7.4)	2.474	0.116
腹痛腹泻	35(7.0)	60(5.7)	0.943	0.331
面色、手、脚末端苍白发灰	23(4.6)	41(3.9)	0.398	0.528

2.3 两组既往病史比较 重症组有感染性疾病史比例明显高于非重症组(17.1% vs. 9.3%, $P<0.001$); 两组代谢及内分泌系统疾病史、癌症/肿瘤史和手术史比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$)(表3)。

2.4 两组病原学检测结果对比 在病毒型别方面, 重症组EV71阳性比例明显高于非重症组(63.0% vs. 37.9%, $P<0.001$), 而其他肠道病毒阳性和Cox A16阳性比例均明显低于非重症组(20.1% vs. 35.9%, 16.9% vs. 26.2%, $P<0.001$)。

2.5 手足口病重症病例危险因素的多因素logistic回归分析 将单因素分析筛选出的11个有意义变量进行共线性诊断, 结果显示, 容忍度均>0.5, 方差膨胀因子均<5, 因此, 认为变量之间没有明显的共线性问题, 可纳入多因素Logistic回归分析(表4)。以是否重症为因变量(是=1, 否=0), 以人群特征(散居儿童=1, 托幼儿童=2, 学生=3)、现住址归属(城区=1, 农村=2)、接种EV71疫苗(是=1, 否=0)、发病与就

表3 2021—2024年福州市手足口病重症和非重症患儿的既往病史比较[例(%)]

Tab.3 Comparison of past medical history of severe and non-severe cases with hand-foot-and-mouth disease in Fuzhou in 2021—2024 [n(%)]

指标	重症组 (n=503)	非重症组 (n=1053)	χ^2	P
感染性疾病史			19.815	<0.001
有	86(17.1)	98(9.3)		
无	417(82.9)	955(90.7)		
代谢及内分泌系统 疾病史			0.551	0.458
有	21(4.2)	36(3.4)		
无	482(95.8)	1017(96.6)		
癌症/肿瘤史			0.066	0.797
有	7(1.4)	13(1.2)		
无	496(98.6)	1040(98.8)		
手术史			0.279	0.598
有	10(2.0)	17(1.6)		
无	493(98.0)	1036(98.4)		

表4 手足口病重症病例危险因素的共线性诊断

Tab.4 Collinearity diagnosis of risk factors for severe cases with hand-foot-and-mouth disease

因素	容忍度	方差膨胀因子
人群特征	0.909	1.100
现住址归属	0.885	1.130
EV71 接种疫苗	0.933	1.072
发病与就诊间隔时间	0.865	1.157
患儿饭前便后洗手习惯	0.643	1.554
照料者手足口病防病知识教育	0.869	1.150
发热>3 d	0.949	1.054
神志改变/惊厥	0.923	1.084
手足抖动/抽搐	0.935	1.069
感染性疾病史	0.636	1.573
病毒型别	0.866	1.155

EV71. 肠道病毒71型

诊间隔时间(≤ 2 d=1, > 2 d=2)、患儿饭前便后洗手习惯(有=1, 无=0)、照料者接受手足口病防病知识教育(有=1, 无=0)、发热>3 d(有=1, 无=0)、神志改变/惊厥(有=1, 无=0)、手足抖动/抽搐(有=1, 无=0)、感染性疾病史(有=1, 无=0)、病毒型别(COX A16阳性=1, 其他肠道病毒阳性=2, EV71阳性=3)为自变量, 多因素 logistic 回归分析结果显示, 散居儿童、现住址归属农村、未接种 EV71 疫苗、发病与就诊间隔时间>2 d、患儿饭前便后无洗手习惯、照料者未接受手足口防病知识教育、发热>3 d、神志改变/惊厥、手足抖动/抽搐、有感染性疾病史、EV71 阳性是

手足口病重症病例的危险因素($P<0.001$, 表5)。

2.6 手足口病重症病例危险因素的交互效应分析以非 EV71 感染和接种疫苗为参照, EV71 感染且未接种疫苗的风险 OR 值为 6.370(95%CI=3.686~11.011)。二者交互作用产生的 OR 值为 2.218(似然比检验, $P<0.05$), 提示 EV71 感染与未接种疫苗存在交互效应。同理, 发病与就诊间隔时间>2 d、EV71 感染交互作用产生的 OR 值为 1.319(似然比检验, $P<0.05$), 说明两者也存在交互效应; 但农村地区和散居儿童、患儿饭前便后无洗手习惯与感染性疾病史不存在交互效应($P>0.05$)(表6)。

2.7 两组手足口病治愈时间比较 重症组的治愈时间明显长于非重症组[18(5, 32) d vs. 11(4, 23) d, $Z=7.514$, $P<0.001$]。

3 讨论

本研究收集了现住址为福州市且发病时间为 2021—2024 年的手足口病重症患儿 503 例和非重症患儿 1053 例, 以分析重症手足口病的危险因素; 结果显示, 重症组散居儿童占比高于非重症组。这与刘航娟等^[5]报道结果一致, 认为主要有 3 个原因: 一是散居儿童一般年龄较小, 免疫系统及脑部神经系统发育尚不完全, 免疫力较弱。Seow 等^[6]认为, 儿童体内 γ 干扰素(IFN- γ)和白细胞介素-2(IL-2)水平较低, T 细胞活化能力和免疫应答能力均较弱。二是散居儿童多未形成良好的卫生习惯, 如喜欢触摸物品、吮吸手指等, 增加了感染机会及重症发生风险。三是散居儿童未进入托幼机构, 缺少定期体检, 难以及时发现异常及采取措施, 增加了重症发生风险^[7]。此外, 本研究还显示, 重症组现住址归属农村占比也高于非重症组。Kammerl 等^[8]发现, 相较于城区, 农村居住环境及医疗卫生条件相对较差, 患儿发病后就诊不便, 导致发生手足口病重症的风险升高。但本研究交互作用分析未显示散居儿童和农村地区之间存在交互效应, 提示这两个危险因素可能独立发挥作用, 没有因为散居儿童处于农村地区而产生新的、额外的重症风险。

在疫苗接种方面, 本研究重症组 EV71 疫苗接种比例低于非重症组, 与 Robbins 等^[9]报道的结果一致。EV71 疫苗已被证实具有良好的安全性和免疫原性, 接种 EV71 疫苗者在感染相关病毒后临床症状较轻, 而未接种疫苗者感染后往往出现典型的手足口病临床症状且易发生并发症, 甚至发展为重症^[10]。因此, 提倡适龄儿童接种 EV71 疫苗, 可降低重症发生的风险。

本研究显示, 发病与就诊间隔时间也是手足口病重症的危险因素; 重症组发病与就诊间隔时间

表5 福州市手足口病重症病例的多因素 logistic 回归分析结果

Tab.5 Multivariate logistic regression analysis of risk factors for severe cases with hand-foot-and-mouth disease in Fuzhou

影响因素	β	SE	Wald χ^2	OR(95%CI)	P
人群特征(以学生为参照)					
散居儿童	1.167	0.265	19.447	3.213(1.913~5.398)	<0.001
托幼儿童	0.130	0.267	0.238	1.139(0.675~1.922)	0.625
现住址归属(以城区为参照)					
农村	0.752	0.172	19.054	2.121(1.513~2.973)	<0.001
接种 EV71 疫苗(以接种疫苗为参照)					
否	1.145	0.231	24.453	3.141(1.996~4.945)	<0.001
发病与就诊间隔时间(以 ≤ 2 d为参照)					
>2d	0.695	0.179	14.995	2.004(1.410~2.849)	<0.001
患儿饭前便后洗手习惯(以有为参照)					
无	1.687	0.444	68.906	3.927(1.718~5.356)	<0.001
照料者接受手足口防病知识教育(以有为参照)					
无	0.902	0.158	32.462	2.465(1.807~3.362)	<0.001
发热>3 d	0.950	0.184	26.567	2.585(1.801~3.709)	<0.001
神志改变/惊厥	1.401	0.202	48.059	4.059(2.731~6.031)	<0.001
手足抖动/抽搐	0.736	0.205	12.936	2.087(1.398~3.117)	<0.001
感染性疾病史(以无为参照)					
有	1.162	0.257	24.887	3.369(1.725~6.335)	<0.001
病毒型别(以 Cox A16 阳性为参照)					
其他肠道病毒阳性	0.279	0.195	2.058	1.322(0.903~1.937)	0.151
EV71 阳性	1.349	0.186	52.810	3.854(2.678~5.545)	<0.001

EV71. 肠道病毒 71 型; COX A16. 肠道病毒 COX A16 型; 调整性别、年龄、同发病时期、同发病地区、父母教育学历

表6 福州市手足口病重症病例危险因素间的交互效应分析

Tab.6 Analysis of interaction effects between risk factors for severe cases with hand-foot-and-mouth disease in Fuzhou

因素	重症组 (n=503)	非重症组 (n=1053)	OR(95%CI)	交互作用	P
EV71 感染(-)+未接种疫苗(-)	16	110	1.000		
EV71 感染(+)+未接种疫苗(-)	14	72	1.337(1.015~1.906)	2.218	<0.05
EV71 感染(-)+未接种疫苗(+)	170	544	2.148(1.237~3.731)		
EV71 感染(+)+未接种疫苗(+)	303	327	6.370(3.686~11.011)		
发病与就诊间隔时间>2 d(-)+EV71 感染(-)	158	597	1.000		
发病与就诊间隔时间>2 d(+)+EV71 感染(-)	28	57	1.856(1.143~3.015)	1.319	<0.05
发病与就诊间隔时间>2 d(-)+EV71 感染(+)	216	335	2.436(1.907~3.112)		
发病与就诊间隔时间>2 d(+)+EV71 感染(+)	101	64	5.963(4.165~8.537)		
农村地区(-)+散居儿童(-)	114	567	1.000		
农村地区(+)+散居儿童(-)	103	69	7.242(5.153~10.698)	0.229	>0.05
农村地区(-)+散居儿童(+)	247	381	3.224(2.493~4.170)		
农村地区(+)+散居儿童(+)	39	36	5.388(3.282~8.845)		
患儿饭前便后无洗手习惯(-)+感染性疾病史(-)	6	149	1.000		
患儿饭前便后无洗手习惯(+)+感染性疾病史(-)	411	798	12.663(5.551~28.887)	0.239	>0.05
患儿饭前便后无洗手习惯(-)+感染性疾病史(+)	49	98	12.417(5.123~30.092)		
患儿饭前便后无洗手习惯(+)+感染性疾病史(+)	37	8	37.563(24.608~52.333)		

EV71. 肠道病毒 71 型

>2 d 比例高于非重症组。这是因为在发病早期及时诊治,有可能遏制病毒复制,减少重症发生^[11];而

一旦诊治延误,如发病与就诊间隔时间>2 d,患儿出现较严重的临床症状和脑膜炎等并发症的风险则

增高。本研究还显示,患儿饭前便后无洗手习惯、照料者无手足口防病知识教育也是重症发生的危险因素。这主要是由于手足口病是肠道传播的传染病,若患儿形成良好的卫生习惯,能显示降低病毒感染及重症发生风险。若照料者懂得手足口防病知识,能有效避免不良因素,如在手足口病高发期,日常做好玩具、用品的清洗、消毒,有助于切断传播途径^[12],降低儿童接触病毒的机会。在儿童发病后,做到早发现、早干预、早治疗,可降低发生重症的风险;而照料者防病知识欠缺,延误治疗和重症发生风险则增加^[13]。

本研究显示,在临床表现方面,持续发热>3 d为手足口病重症的危险因素,与Zhou等^[14]结论一致。究其原因,感染较重的患儿往往出现发热,随着病程发展,发热持续性加重,易引起脑膜炎等神经系统损害,进而发展为重症。因此,对于发热>3 d的手足口病患儿应密切观察,及时进行退热等干预。本研究还显示,神志改变/惊厥也是手足口病重症的危险因素,与Edsen-Moore等^[15]结论一致。原因是病毒可能侵袭血脑屏障,导致神经系统并发症,神志改变/惊厥等症往往提示病情严重。另外,手足抖动/抽搐也是手足口病重症的危险因素。Sopori^[16]发现,手足口病病毒与其他病毒引起的病毒性脑炎类似,感染严重时可累及神经系统,发生脑膜炎等并发症,临床症状表现为手足抖动/抽搐等。因此,手足抖动/抽搐应作为重症手足口病的早期预警表现。

本研究显示,重症组有感染性疾病史占比较高。Yang等^[17]认为,有感染性疾病史儿童体内T细胞比例较低,免疫应答功能也相对低下,更易发生病毒感染,也容易发展为重症病例。

在病毒型别方面,本研究显示重症组以EV71阳性占比较高,与Mei等^[18]研究结果一致。一般认为COXA16所致手足口病症状较轻,而EV71则毒力较强,感染后更易引起免疫损伤、中枢神经系统损害等,进而引发脑膜炎、心肌炎等并发症。付春燕等^[19]发现,EV71能促进大量炎性因子释放,如促进尿激酶型纤溶酶原激活剂(uPA)、组织型纤溶酶原激活剂(tPA)等的表达和细胞凋亡,引发机体出现缺血缺氧进而导致休克等重症^[20]。本研究还显示,重症病例的治愈时间长于非重症病例^[21]。

为做好后续手足口病重症病例的防控和救治,应做好以下几点:一是重点人群的防护,儿童是手足口病重症的高危人群^[22],尤其是散居儿童相关的疫情防控。二是托幼机构防控工作,应落实晨午检和因病缺课登记^[23],做好幼儿园内的病例登记,落实疫情报告制度。三是EV71疫苗接种宣传,福建省

免疫规划信息系统显示福州市儿童EV71疫苗接种率仅约15%,须加强健康宣教,持续推进适龄儿童疫苗接种。此外,部分地区尤其农村的疫苗接种点偏少,应提升疫苗接种点的覆盖率^[24]。四是推动医疗资源下沉农村,提升诊疗保障能力。农村是手足口病重症防控的重要阵地,但卫生人员、医疗物资短缺问题比较突出,迫切要求加强乡镇卫生院技术力量和救治能力^[25]。五是加强医务人员培训,提升重症病例救治水平^[26],确保早发现、早干预、早转诊、早治疗^[27]。

本次福州市手足口病重症危险因素研究有以下特点:一是重症病例较多,接近广西壮族自治区水平^[28],可能是因为福州市人口密度高且托幼机构生源密集,易发生手足口病聚集性疫情。二是通过疾控信息系统收集的病例数较多,而其他报道多以一家医院为监测点收集病例信息,如刘振青等^[29]报道的2019—2022年郑州大学附属儿童医院收治的重症患儿184例;龚雪萍等^[30]报道的2015—2022年惠州市第一妇幼保健院收治的重症患儿148例。较多的病例有利于研究结论更准确^[31]。三是本研究覆盖的危险因素较全面,涉及人口学特征、临床表现、既往病史及病原学感染等,还分析了部分某些危险因素的交互作用,提升了研究深度。

本研究存在局限性:一是采用病例对照研究,可能存在回忆偏倚;同时存在对照组匹配时混杂因素考虑不全面及选择对照时的选择偏倚问题^[32],比如没有考虑到“季节”和“家庭经济水平”的混杂作用,季节会影响病毒传播;经济水平与防病教育知识有关,进而影响是否及时就医。二是某些危险因素如“手足抖动/抽搐”,重症组中共报告76例,样本数较少导致分析结论可能存在偏倚。三是通过疾控信息系统收集病例信息,可能存在系统漏报或误报病例^[33]。四是本研究涉及危险因素较多,各因素间的混杂难以控制,可能导致结论存在偏倚。

综上所述,散居儿童、现住址归属农村、未接种EV71疫苗、发病与就诊间隔时间>2 d、患儿饭前便后无洗手习惯、照料者未接受手足口防病知识教育、发热>3 d、神志改变/惊厥、手足抖动/抽搐、有感染性疾病史、EV71感染是福州市手足口病重症病例的危险因素。

【参考文献】

- [1] 宫晨,韩珊珊,邓革红,等. 2016—2021年广西壮族自治区手足口病流行特征及时空聚集性分析[J]. 疾病监测, 2023, 37(11): 1436-1441.
- [2] 江艺,陈宇鸿. 2018—2021年温岭市手足口病病原学监测及流行特征分析[J]. 中国卫生检验杂志, 2022, 32(17): 2161-2163.

- [3] 庞孟涛,李傅冬,林君芬,等. 2016—2019年浙江省手足口病流行特征[J]. 预防医学, 2022, 34(3): 307-310.
- [4] 国家卫生健康委办公厅. 手足口病诊疗指南(2018年版)[EB/OL]. (2018-5-15). <http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s3594q/201805/5db274d8697a41ea84e88eedd8bf8f63.shtml>.
- [5] 刘航娟,张伟,田云芳,等. 2021—2022年旬邑县手足口病患者的流行特征及重症病例的影响因素分析[J]. 临床医学研究与实践, 2025, 10(1): 51-54.
- [6] Seow J, Graham C, Merrick B, *et al.* Longitudinal observation and decline of neutralizing antibody responses in the three months following SARS-CoV-2 infection in humans[J]. *Nat Microbiol*, 2022, 5(12): 1598-1601.
- [7] 董阿莉,刘元,安建华,等. 2017—2020年山西省手足口病流行特征及空间分布特点[J]. 预防医学论坛, 2022, 28(6): 401-404, 410.
- [8] Kammerl IE, Dann A, Mossina A, *et al.* Impairment of immunoproteasome function by cigarette smoke and in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2023, 193(11): 1230-1241.
- [9] Robbins CS, Franco F, Mouded M, *et al.* Cigarette smoke exposure impairs dendritic cell maturation and T cell proliferation in thoracic lymph nodes of mice[J]. *J Immunol*, 2022, 180(10): 6623-6629.
- [10] 刘必端,郑霄雁,官陈平,等. 2015—2020年福州市手足口病流行特征分析[J]. 热带医学杂志, 2022, 22(3): 420-423.
- [11] Brits E, Adepoju P. Omicron potential under close scrutiny[J]. *Nature*, 2023, 10(2): 197-199.
- [12] Ren SY, Wang WB, Gao RD, *et al.* Omicron variant (B. 1. 1. 529) of SARS-CoV-2: mutation, infectivity, transmission and vaccine resistance[J]. *World J Clin Cases*, 2022, 10(1): 1-11.
- [13] Liao M, Liu Y, Yuan J, *et al.* Single-cell landscape of bronchoalveolar immune cells in patients with COVID-19[J]. *Nat Med*, 2023, 26(6): 78-86.
- [14] Zhou R, To KK, Wong YC, *et al.* Acute SARS-CoV-2 infection impairs dendritic cell and t cell responses[J]. *Immunity*, 2020, 53(4): 864-877.
- [15] Edsen-Moore MR, Fan J, Ness KJ, *et al.* Effects of chronic ethanol feeding on murine dendritic cell numbers, turnover rate, and dendropoiesis[J]. *Alcohol Clin Exper Res*, 2008, 32(7): 1309-1320.
- [16] Sopori M. Effects of cigarette smoke on the immune system[J]. *Nat Rev Immunol*, 2002, 2(5): 372-377.
- [17] Yang F, Yap P, Zhang SY, *et al.* Surveillance and response strategy in the malaria post elimination stage: case study of Fujian province[J]. *Adv Parasitol*, 2024, 86(4): 183-203.
- [18] Mei Q, Li J, Du R, *et al.* Assessment of patients who tested positive for COVID-19 after recovery[J]. *EBioMedicine*, 2022, 20(9): 1004-1009.
- [19] 付春燕,蒋黎,黄炎炎. 新型冠状病毒灭活疫苗接种后血清中和抗体的观察[J]. 上海预防医学, 2023, 35(9): 875-878.
- [20] Hou H, Wang T, Zhang B, *et al.* Detection of IgM and IgG antibodies in patients with coronavirus disease 2019[J]. *Clin Transl Immunol*, 2021, 9(5): 18-26.
- [21] 张昱,刘双辉,楚蓝. 2009—2020年河南省南阳市手足口病病原学流行特征[J]. 河南预防医学杂志, 2022, 33(7): 521-524.
- [22] 宋开发,黄继贵,侯清波,等. 2012—2021年荆州市手足口病流行特征及病原学分析[J]. 应用预防医学, 2022, 28(2): 185-187, 190.
- [23] 陈智琼,李秀芳,赵晓燕. 2011—2020年成都市某区重症手足口病流行特征分析[J]. 中国初级卫生保健, 2022, 36(3): 94-97.
- [24] Qin J, You C, Lin QS, *et al.* Estimation of incubation period distribution of COVID-19 using disease onset forward time: a novel cross-sectional and forward follow-up study[J]. *Sci Adv*, 2022, 6(33): 1202-1208.
- [25] Luo L, Liu D, Liao XL, *et al.* Contact settings and risk for transmission in 3410 close contacts of patients with COVID-19 in Guangzhou, China: a prospective cohort study[J]. *Ann Intern Med*, 2022, 173(11): 879-887.
- [26] 王平平,周璐,吴红照,等. 浙江省金华市某县2008—2020年手足口病流行特征分析[J]. 上海预防医学, 2022, 34(3): 210-213.
- [27] van de berg S, Charles T, Dorre A, *et al.* Epidemiology of common infectious diseases before and during the COVID-19 pandemic in Bavaria, Germany, 2016 to 2021: an analysis of routine surveillance data[J]. *Euro Surveill*, 2023, 28(41): 230-238.
- [28] 蓝洪元,居昱,潘沛江,等. 广西重症手足口病患者接受重症监护及出现死亡的危险特征分析[J]. 广西医科大学学报, 2024, 41(7): 1088-1093.
- [29] 刘振青,宋春兰,郭彩丽,等. 重症手足口病患者发生神经源性肺水肿的影响因素分析[J]. 河南医学研究, 2024, 33(23): 4246-4250.
- [30] 龚雪萍,谢中勇. 影响重症肠道病毒71型感染手足口病患者并发脑炎的相关因素回归分析[J]. 黑龙江医学, 2023, 47(18): 2185-2188.
- [31] Yang C, An S, Qiao B, *et al.* Exploring the influence of COVID-19 on the spread of hand, foot, and mouth disease with an automatic machine learning prediction model [J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2023, 30(8): 20369-20385.
- [32] Pan Q, Chen X, Yu Y, *et al.* The outbreak of seasonal influenza after the COVID-19 pandemic in China: unraveling the immunity debt [J]. *Infect Dis Now*, 2024, 54(1): 104834.
- [33] Cohen R, Pettoello-Mantovani M, Somekh E, *et al.* European pediatric societies call for an implementation of regular vaccination programs to contrast the immunity debt associated to coronavirus disease-2019 pandemic in children [J]. *J Pediatr*, 2022, 242(6): 260-261.

(责任编辑: 蒋铭敏, 郭蕊)