手足口病的流行病学特征及预防策略探究

孙常州 朱萱萱
(承德医学院，河北 承德 067000)

摘 要：手足口病是一种常见于5岁以下幼儿的病毒性疾病，由柯萨奇病毒引起。病毒具有高度传染性，对神经系统有偏好，严重病例可能出现致命的神经或心肺并发症。目前尚无特定药物干预措施，但中国已批准使用肠道病毒A71灭活疫苗预防相关手足口病。然而，由于多种病原体的同时传播和传染源分子流行病学的演变，单一病原体的干预措施相对不足。因此，需要深入了解手足口病的病毒学、流行病学、发病机制、治疗、后遗症和疫苗开发的最新发现，以更好地提供临床实践和公共卫生措施。对此，本文详细介绍了手足口病的流行病学特征、病因特征、病理学特征和预防治疗措施，为进一步研究和预防手足口病提供了重要的参考。

关键词：手足口病；流行病学特征；预防策略
中图分类号：R181.2 **文献标识码：**A **文章编号：**3006-0036(2024)01-0007-04
DOI:10.62022/FMR.issn3006-0036.2024.01.003

Epidemiological Characteristics and Prevention Strategies of Hand, Foot, and Mouth Disease

SUN Chang-zhou, ZHU Xuan-xuan
(Chengde Medical College, Chengde, Hebei 067000)

Abstract: Hand, foot, and mouth disease is a viral disease commonly seen in children under 5 years old, caused by the Coxsackie virus. The virus is highly contagious and has a preference for the nervous system. In severe cases, fatal neurological or cardiovascular complications may occur. At present, there are no specific drug interventions, but China has approved the use of inactivated vaccines against enterovirus A71 to prevent related hand, foot, and mouth diseases. However, due to the simultaneous transmission of multiple pathogens and the evolution of molecular epidemiology of infectious sources, intervention measures for a single pathogen are relatively insufficient. Therefore, it is necessary to have a deep understanding of the latest findings in the virology, epidemiology, pathogenesis, treatment, sequelae, and vaccine development of hand, foot, and mouth disease, in order to better provide clinical practice and public health measures. This article provides a detailed introduction to the epidemiological, etiological, pathological features, and preventive and therapeutic measures of hand, foot, and mouth disease, providing important references for further research and prevention of hand, foot, and mouth disease.

Keywords: hand, foot, and mouth disease; epidemiological characteristics; preventive strategies

手足口病是一种常见的传染性疾病，主要影响5岁以下的儿童。这种疾病由多种肠道病毒引起，包括肠道病毒A16和肠道病毒71等。手足口病的流行病学特征表现为季节性流行，多发生在夏季和秋季，且在幼儿园和托儿所等密集人群中易发生传播。手足口病的主要症状包括发热、咽痛、口腔溃疡和手足皮疹等。虽然手足口病通常是自限性的，但在少数情况下可能会导致严重并发症，如脑炎、心肌炎和肺水肿等。因此，探究手足口病的流行病学特征及预防策略是十分重要的。本文将对手足口病的流行病学特征进行分析，并探讨有效的预防措施，以降低手足口病的发病率和传播风险。

收稿日期：2023年11月26日
作者简介：孙常州，硕士研究生，研究方向为手足口病的预防；朱萱萱，硕士研究生，研究方向为手足口病的预防。

1 手足口病的流行病学特征

手足口病的潜伏期大多为2-10天，平均为3-5天。手足口病的进展可分为5个阶段(皮疹、神经功能障碍、心肺功能衰竭早期、心肺衰竭、恢复)，大多数病例通常只经历第一阶段，并在一周内恢复[1]。

人类通常被认为是人类EVs的唯一宿主，患者和无症状感染者都是手足口病感染的来源[2]。该病毒可以在感染者发病前几天在咽部和粪便中检测到，通常在症状出现后一周内最具传染性。目前，粪口传播和接触被认为是手足口病的主要传播途径。基于一些动物研究，也提出了气溶胶和呼吸道的潜在传播途径。

作为一种常见的儿童传染病，手足口病主要发生在5岁以下的儿童[3]。由于免疫系统不成熟和幼儿园前阶段的聚集性，儿童对EV非常敏感。除了减少易感人群的聚集和加强个人保护外，通过疫苗接种的“群体”免疫在降低人群易感方面更有效。在中国EV-A71高传播的城市地区，已开始接种灭活的EV-A71疫苗，观察到与EV-A71相关的手足口病发病率显著下降。EVs可以刺激更强的免疫反应，但不同血清型之间几乎没有交叉免疫。因此，迫切需要多价疫苗来进一步提高群体免疫力。

2 手足口病的病因特征

手足口病是由人类肠道病毒(EVs)引起的，EVs是小核糖核酸病毒科肠道病毒属的成员[4]。如图1所示，EVs的病毒颗粒是对称的二十面体，由60个外壳蛋白亚基和一个正极性的单链RNA组成。病毒基因组的开放阅读框(ORF)编码2194个氨基酸，3′非翻译区UTR(3′UTR)后面是可变长度的Poly-A尾部。病毒基因组编码的蛋白质主要包括三个区域：P1、P2和P3，其中P1编码四种结构蛋白VP1-VP4，P2和P3分别编码七种非结构蛋白2A-2C和3A-3D。VP1-VP4进一步参与病毒粒子衣壳组装。尽管VP1、VP2和VP3排列在衣壳的外侧，但VP1是主要的抗原结合位点。因此，VP1是主要血清学分型和疫苗开发的合适候选者，并已被广泛用作EVs分子研究的靶基因。

此外，EV的物理化学特性包括对醚、氯仿等有机溶剂和低温条件的耐受性，以及对高温、氯化消毒剂、甲醛和紫外线等的敏感性。

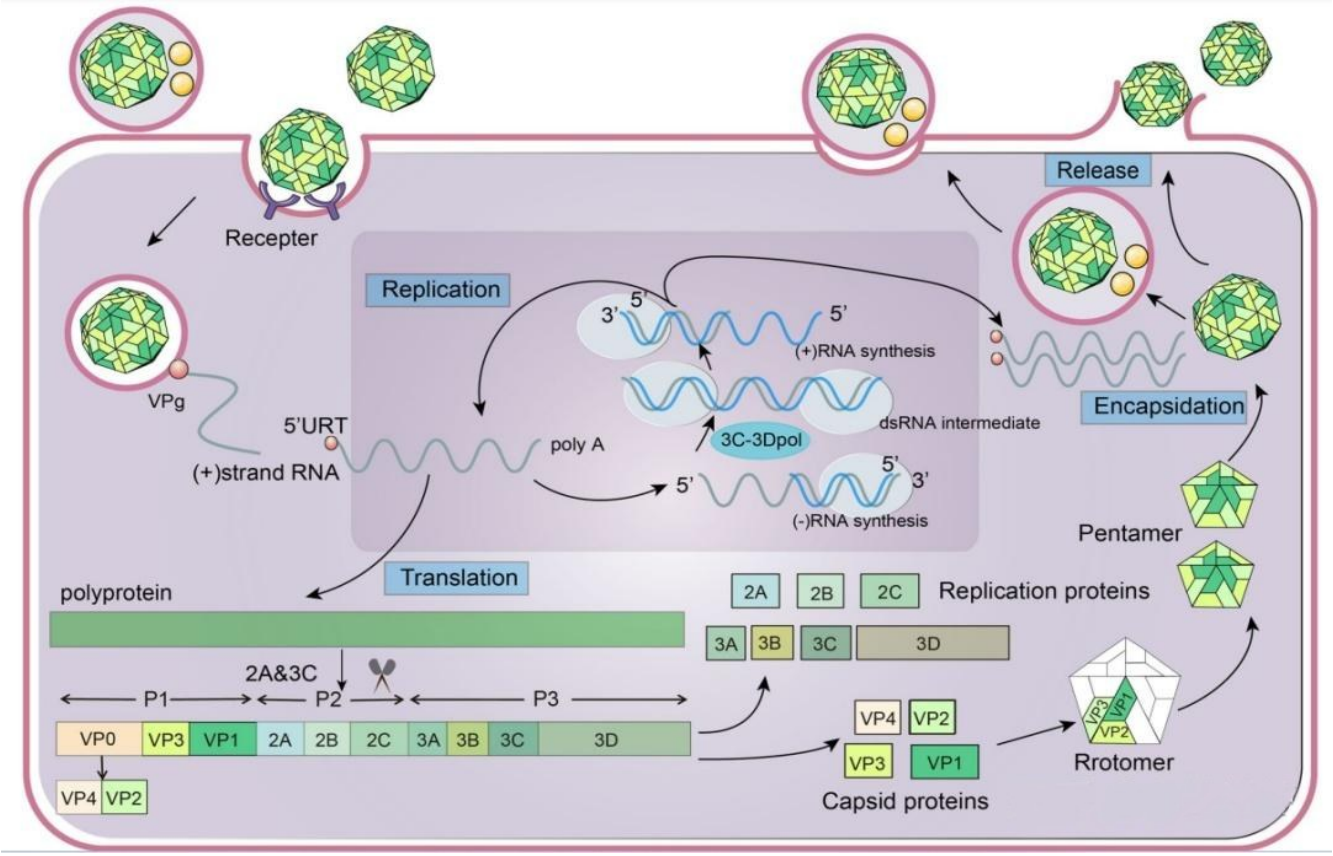

图1 人类肠道病毒(EVs)

3 手足口病的病理学特征

病毒受体在感染的初始阶段起着至关重要的作用。病毒进入的第一个要求是与宿主细胞表面的受体结合,从而触发下一步的内吞作用。受体的可用性通常限制病毒感染并影响组织和物种的特异性。目前,EVs的大多数受体属于免疫球蛋白超家族(IgSF),是I型跨膜糖蛋白。如图2所示,hSCARB2、PSGL-1、Annexin II、硫酸乙酰肝素被鉴定为EV-A71的主要受体,KREMEN1被确认为CVA2、CVA3、CVA4、CVA5、CVA6、CVA7、CVA10、CVA14、CVA16的主要受体。受体的多样性和各种结合模式促进了EVs的感染。

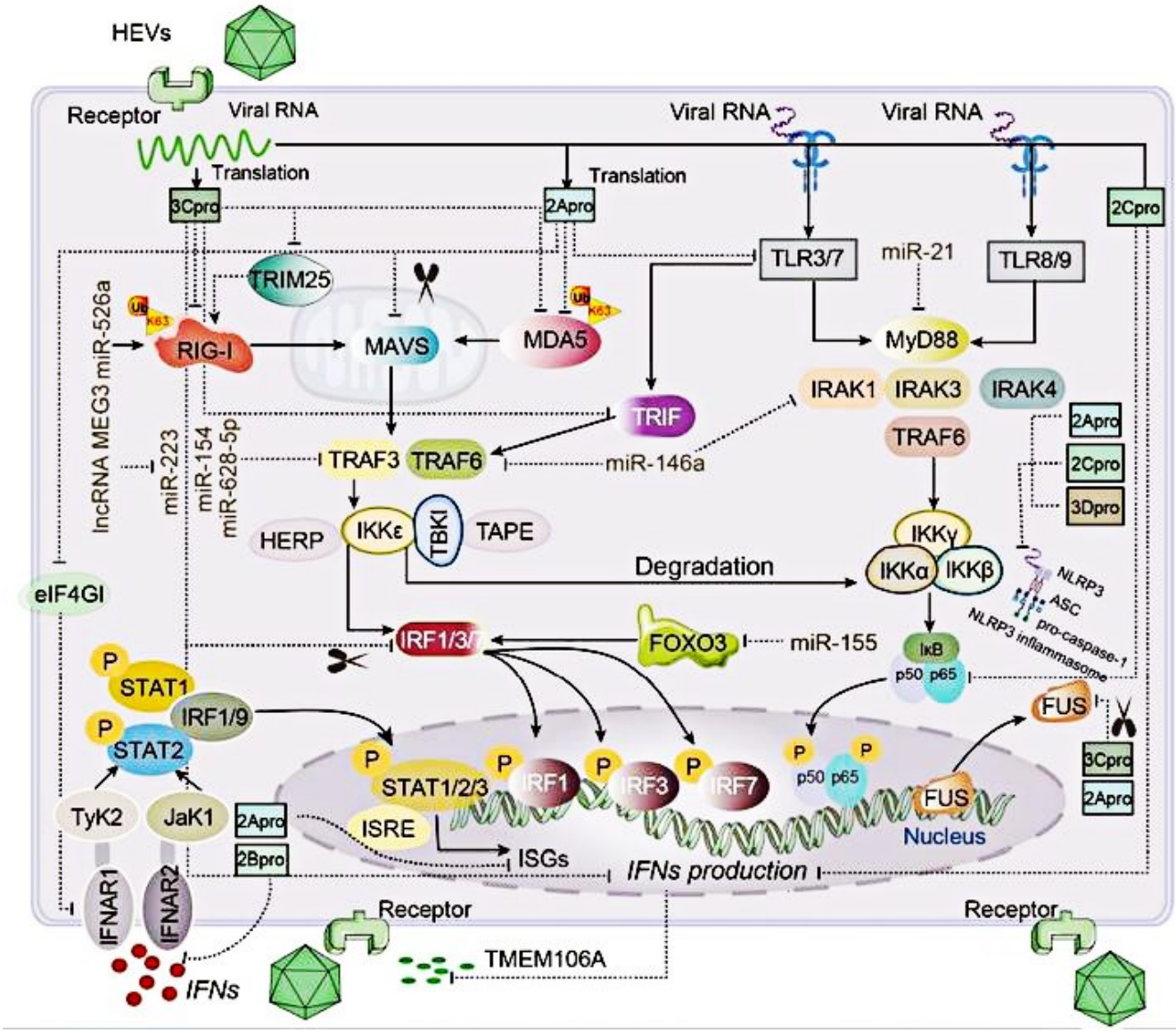

图2 病毒受体

3.1 EV的固有免疫逃逸

对病毒的最初防御是激活感染部位IFN和其他抗病毒分子的分泌,并通过自分泌和旁分泌机制发挥其抗病毒作用。宿主细胞通过三种病原体识别受体(PRRs)识别病原体相关分子模式(PAMPs):toll样受体(TLRs)、视黄酸诱导基因样受体(RLRs)和核苷酸结合寡聚结构域类受体(NLRs)。

EVs已经进化出各种策略来抑制由IFNs介导的抗病毒反应。2Apro和3Cpro直接抑制IFNs的产生和IFNs受体的表达。EVs主要作用于PRR信号通路中的多种蛋白质分子,以完成免疫逃避。EVs主要通过控制宿主非编码RNA(ncRNA)的水平来抑制TLR依赖性信号传导,从而间接影响TLR感知宿主细胞的能力,以及切割下游分子MyD88和TRIF以阻止IFNs的

产生。EVs除了参与常见的先天免疫信号通路外,还直接抑制抗病毒蛋白分子,如ZAP和酰基辅酶A氧化酶1(ACOX1)。它们还间接靶向泛素化的关键蛋白,如Ubc6e,以诱导细胞凋亡和自噬,最终加剧病毒感染。

3.2 对EVs的适应性免疫

人体适应性免疫也进化为提供更广泛、更复杂的识别机制来消除病毒。临床证据表明,EVs可以引发针对同型病毒的中和抗体(NAb)。一项研究结果表明,NAb滴度在发病后2周内迅速达到峰值,并在2年内保持在高水平。此外,有研究认为,对决定EV-A71感染的结果有更大影响的是细胞免疫反应,而不是体液免疫。T细胞进行的细胞免疫对维持身体防御至关重要。活检显示患者CD4+T细胞和CD8+T细胞发生异常变化。感染EV-A71的儿童外周血样本中显示Th(辅助T细胞)、Tc(杀伤T细胞)和Treg细胞(调节性T细胞)的总数减少,B细胞、Th2细胞和Th17细胞的百分比增加。此外,在轻度和重度手足口病感染的儿童中,Th1/Tc1和Th17/Treg显著增加。快速有效的免疫反应是抵御病毒感染的坚实防线。然而,过度和失调的免疫反应会引发一系列连锁反应,主要表现为具有神经源性成分的全身免疫失调。

3.3 手足口病的细胞因子谱

研究发现,健康个体、轻度手足口病患者和重度HFMD患者的细胞因子水平显著不同,这表明细胞因子在疾病进展中发挥着关键作用,并为诊断和治疗提供了潜在的靶点。参与细胞因子产生的先天细胞包括中性粒细胞、巨噬细胞和自然杀伤细胞。同时,参与"细胞因子风暴"的适应性细胞主要是各种亚群的T细胞。全身炎症通常与伴随中枢神经系统损伤的血脑屏障破裂有关,这导致脑源性促炎细胞因子进入循环,进一步激活包括补体在内的炎症级联反应。

例如,在检测到的淋巴细胞趋化因子中,在严重手足口病患者的血浆和脑脊液中发现了高水平的干扰素γ诱导蛋白-10(IP-10)。研究显示,IP-10的缺乏显著降低了血清中Mig(由IFN-γ诱导的单因子)的水平,以及小鼠大脑中IFN-γ的水平和CD8+T细胞的数量,这反过来又导致EV-A71感染小鼠的死亡率增加。此外,趋化因子配体CXCL-10在EV阳性脑膜脑炎小鼠中显著上调,CXCL10/CXCR3轴的进一步干扰会降低危重小鼠器官中白细胞、中性粒细胞和巨噬细胞的水平。最终,免疫系统崩溃,宿主的多个器官受损,导致不可逆转的多器官衰竭和死亡。

4 手足口病的预防和治疗

目前还没有针对手足口病的抗病毒治疗方法,也没有具体的临床管理和治疗方法。对于常见病例,通常采用一般治疗,隔离患者以避免交叉感染,并进行良好的口腔和皮肤护理以避免污染。IFN-α和利巴韦林治疗在一定程度上对手足口病的抗病毒治疗显示出积极作用。治疗手足口病重症的主要方法主要是通过支持和症状缓解措施。

接种疫苗被认为是控制手足口病发病率的最有效和最具成本效益的方法。目前,有针对手足口病病原体的单价和多价疫苗。单价疫苗主要包括灭活全病毒疫苗、合成肽和蛋白质疫苗、重组亚单位疫苗和重组病毒载体疫苗。目前,在中国获批的EV71全病毒灭活疫苗由和中国医学科学院研发。中国一项随机、双盲的3期试验结果显示,EV71灭活疫苗的有效率为97.4%。CVA16、CVA10、CVA6和CVA5的单价灭活病毒候选疫苗仅在动物模型中进行了研究,缺乏保护的临床证据。

然而,单价疫苗提供的保护范围有限,仅针对一种基因型,这意味着它们不能对其他EVs相关的手足口病提供保护。因此,降低手足口病发病率的最有效方法是使用多价疫苗,这些疫苗是通过有效的单价疫苗的组合或构建具有不同病毒血清型的嵌合疫苗开发的,可以提供更好的交叉反应性和保护。目前,灭活的多价疫苗,包括二价、三价和四价疫苗,主要在动物研究中测试其保护作用。

5 结论

手足口病是一种常见的儿童传染病,其流行病学特征包括潜伏期长短不一,易感人群主要是5岁以下的儿童,传播途径主要为粪口传播和接触。预防策略主要包括个人保护、疫苗接种和减少易感人群聚集。病因特征主要是由人类肠道病毒引起,病毒的固有免疫逃逸和宿主的适应性免疫反应对疾(下转第51页)