

## 多种肠道病毒在手足口病流行中扮演的角色及演变趋势

王春荣

王春荣, 济南市疾病预防控制中心病毒性疾病检验所  
山东省济南市 250021

王春荣, 副主任技师, 主要从事肠道病毒及相关疾病的研究。

基金项目: 山东省医药卫生科技发展计划基金资助项目, No. 2011HW009.

作者贡献分布: 本文由王春荣独立完成。

通讯作者: 王春荣, 副主任技师, 250021, 山东省济南市槐荫区纬六路2号, 济南市疾病预防控制中心病毒性疾病检验所。  
wcrhplc@163.com  
电话: 0531-81278960

收稿日期: 2016-04-27  
修回日期: 2016-05-27  
接受日期: 2016-06-03  
在线出版日期: 2016-10-18

### Role and evolution trend of multiple enteroviruses in epidemic of hand, foot and mouth disease

Chun-Rong Wang

Chun-Rong Wang, Institute for Viral Disease Detection, Ji'nan Center for Disease Control and Prevention, Ji'nan 250021, Shandong Province, China

Supported by: Medical Science Research Development Plan of Shandong Province, No. 2011HW009.

Correspondence to: Chun-Rong Wang, Associate Chief Technician, Institute for Viral Disease Detection, Ji'nan Center for Disease Control and Prevention, 2 Weiliu Road, Huaiyin District, Ji'nan 250021, Shandong Province, China. wcrhplc@163.com

Received: 2016-04-27  
Revised: 2016-05-27  
Accepted: 2016-06-03  
Published online: 2016-10-18

### Abstract

There are a variety of enteroviruses (EV) that can cause hand, foot and mouth disease (HFMD), and the major pathogens include enterovirus 71 (EV71) and coxsackievirus A16 (CVA16). EV71 and CVA16 have attracted much attention for their high prevalence and pathogenicity, and disease surveillance and vaccine development are mainly concentrated on them. EV71 can cause serious harm to children with HFMD, especially the damage to the nervous system such as aseptic meningitis, brain stem encephalitis and paralytic disease, or even lead to death. However, in recent years, due to the epidemic of EV71 and CVA16, people have established an immune barrier through natural infection in a certain degree. Although there is no cross protection between types, the immune protection against the relevant type can persist for a long time. Thus, the number of HFMD cases caused by EV71 and CVA16 shows a decreasing trend, while the epidemic of HFMD caused by other EV exhibits an upward trend. Further studies found that non-EV71 and non-CVA16 EV are very complex, and there are also differences in EV prevalence each year, which makes the development, evolution and control of HFMD become complicated. At present, there is not enough attention paid to the sporadic virus in the HFMD epidemic, and a complete research system for non-EV71 and non-CVA16 EV has not formed. Therefore, it is necessary to strengthen the monitoring of multiple non-EV71 and non-CVA16 EV, further investigate their pathogenicity and genetic characteristics, and evaluate the relative frequency and biological hazard of infection. In this review, we

### ■背景资料

近年来肠道病毒71型(enterovirus 71, EV71)和柯萨奇病毒A组16型(coxsackievirus A16, CVA16)引发的手足口病(hand, foot and mouth disease, HFMD)病例数呈递减趋势, 其他肠道病毒引发的疫情呈上升趋势; 而其他肠道病毒的构成很复杂, 每年的优势型别也在变化, 这种病原的多变性和不确定性使得HFMD防控变得更加复杂。

### ■同行评议者

缪梓萍, 主任医师, 浙江省疾病预防控制中心传染病预防所

## ■ 研发前沿

EV71灭活疫苗已获批上市,而在不同地区、不同时间, EV71流行型别可能存在差异,故疫苗株的免疫效果有待检验;此外,引起HFMD的病原体众多并随时发生变化,如何通过配伍等方式获得更为广谱高效的疫苗将是研发重点。

summarize a variety of EV changes, molecular evolution, as well as typical epidemics, which may provide clues to the development of antiviral drugs and vaccines, and prevention and control of HFMD.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Hand, foot and mouth disease; Epidemic situation; Enterovirus; Evolution trend

Wang CR. Role and evolution trend of multiple enteroviruses in epidemic of hand, foot and mouth disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(29): 4029-4039 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i29/4029.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i29.4029>

## 摘要

引起手足口病(hand, foot and mouth disease, HFMD)的肠道病毒(enterovirus, EV)有多种,其中两种重要的病原体为肠道病毒71型(enterovirus 71, EV71)和柯萨奇病毒A组16型(coxsaekievirus A16, CVA16)。因为EV71和CVA16具有高流行性与高致病性,获得了较多的关注,国家的疫情监控和疫苗研发也主要集中在这两种EV;尤其是EV71,不仅引起HFMD,还能引起无菌性脑膜炎、脑干脑炎和急性迟缓性麻痹等神经系统并发症,甚至导致死亡。然而,近年来,伴随着EV71和CVA16的交替流行,人们通过自然感染建立起一定程度的免疫屏障,尽管没有型别间的交叉保护,但仍具有对本型别较长时间的免疫保护。从而造成EV71和CVA16这两个主要型别引发的病例数呈递减趋势,而其他EV引发的疫情呈上升态势。进一步研究发现,其他EV的构成很复杂,每年的优势型别也有差异,这种病原的多变性和不确定性使得HFMD的发展、演变及防控变得更加复杂。当前对HFMD流行中出现的散在病毒血清型尚未给予足够重视,对其他EV还没有形成完整的研究体系。因此,今后有必要加强对其他EV的监测,并深入研究其致病力与基因特性,以科学评估其感染的相对频率与生物危害性。本文就HFMD流行中多种EV的交替变化、分子进化以及所造成的代表性疫情进行了简要综述,为HFMD疫情的监测和防控、抗病毒药物和疫苗的研究提供启发。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**关键词:** 手足口病; 疫情; 肠道病毒; 演变趋势

**核心提要:** 基于手足口病(hand, foot and mouth disease, HFMD)病原谱的复杂性、临床症状的多样性,有必要加强HFMD病原学、分子流行病学、临床特征及生物学特性等方面的系统研究;尤其在疫情防控、疫苗策略和临床管理中,应高度关注疾病流行过程中病原谱的变化。

王春荣. 多种肠道病毒在手足口病流行中扮演的角色及演变趋势. *世界华人消化杂志* 2016; 24(29): 4029-4039 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i29/4029.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i29.4029>

## 0 引言

手足口病(hand, foot and mouth disease, HFMD)作为全球性传染病,是由多种肠道病毒(enterovirus, EV)引起的一种急性传染病,常见于5岁以下儿童,以12-23 mo的幼儿发病率和死亡率最高<sup>[1]</sup>。典型临床症状以发热和手、足、口腔等部位的皮疹或疱疹为特征;重症患者可出现无菌性脑膜炎、脑炎、急性弛缓性麻痹、神经源性肺水肿及心肌炎等并发症,个别重症患儿病情进展迅速,易发生死亡<sup>[2-4]</sup>。

自1957年首次报告HFMD疫情<sup>[5]</sup>、1960年正式命名HFMD<sup>[6]</sup>以来, HFMD疫情在1997年之前主要发生在欧美地区,但都属于中小规模暴发,重症病例较少。1997年之后, HFMD主要在亚太地区流行,马来西亚<sup>[7]</sup>、新加坡<sup>[8,9]</sup>、中国台湾<sup>[10]</sup>、中国大陆<sup>[11,12]</sup>、越南<sup>[13]</sup>等多个国家和地区都先后暴发了大规模的HFMD疫情,出现了大量的重症和死亡病例。2008-05-02, HFMD被列入我国法定报告传染病。2010-2015年,我国每年报告162-277万HFMD病例,包括约几万例重症和数百例死亡病例,其发病数位列39种法定报告传染病首位,死亡数位列前5位,成为严重威胁儿童健康的传染病之一。

引起HFMD的病毒属于小RNA病毒科中的肠道病毒属,主要为肠道病毒属A组和B组的部分血清型,其中最常见的是肠道病毒71型(enterovirus 71, EV71)和柯萨奇病毒A组16型(coxsaekievirus A16, CVA16)<sup>[2,3]</sup>。近年来,由非EV71非CVA16的其他EV感染引起的HFMD的暴发也在不断增加<sup>[8,14]</sup>, HFMD病原体的复杂性及流行毒株的交替变化,造成HFMD疫情高发

表 1 人肠道病毒传统分类和基因分类汇总表

传统分类		基因分类	
Virus	Serotype	VP1(genotyping)	Serotype
Poliovirus(PV)	1-3(3)	EV-A	CVA2-8、10、12、14、16, EV71、76, 89-92(17)
Coxsackievirus A(CVA)	1-14、16、17、 19-22、24(21)	EV-B	ECHO1-7、9、11-21、24-27、29-33; CVB1-6; CVA9; EV69、73-75、77、78、93、97、98、 100、101、106、107(58)
Coxsackievirus B(CVB)	1-6(6)	EV-C	PV1-3; CVA1、11、13、17、19-22、24; EV95、 96、99、102-105、109(20)
Echovirus(ECHO)	1-7、9、11-21、 24-27、29-33(28)	EV-D	EV68、70、94(3)
New enterovirus	68-71(4)	Undetermined	EV106、108、112、113(4)

CVA: 柯萨奇病毒A组; CVB: 柯萨奇病毒B组; EV: 肠道病毒。

常态化<sup>[15]</sup>。

我国自主研制的EV71灭活疫苗已于2015-12获批上市,但其免疫效果还有待于检验。目前临床上还局限于对症治疗,针对HFMD并没有有效的治疗药物;不同EV感染引起HFMD的临床症状有所不同,而一种疾病尤其是传染性疾病只有掌握了其病原体特点和流行特征,才能采取有效措施,控制疾病的传播流行。本文结合HFMD近几十年来在全球范围内的重大疫情,对引起HFMD的多种EV流行毒株的交替变化及分子进化等进行阐述,帮助了解HFMD流行中各类EV演变趋势以及所造成的代表性疫情,为HFMD的防控与治疗提供参考。

## 1 肠道病毒病原学特点

根据国际病毒分类委员会的分类<sup>[16,17]</sup>,肠道病毒主要包括脊髓灰质炎病毒、埃可病毒、柯萨奇病毒A组、B组以及1968年以来新发现的肠道病毒68-72型;根据其基因亲缘性关系又可分为A、B、C、D 4组(表1)<sup>[18,19]</sup>。引起HFMD的病原体主要是柯萨奇病毒A组(coxsackievirus A, CVA)2、4、5、6、7、8、10、16型,柯萨奇病毒B组(coxsackievirus B, CVB)1-5型、埃可病毒1、4、5、6、7、9、11、13、19型以及新型EV71。

EV病毒颗粒均为20面立体对称的球形结构,无包膜和突起,直径约30 nm,基因组为单股正链RNA,长度约为7.2-8.5 kb。基因组两端为保守的非编码区,同源性非常高,中间为连续的开放阅读框(open reading frame, ORF)。此外,

5'端有以共价结合的约23个氨基酸组成的病毒基因组连接蛋白(viral genome-linked protein, Vpg),3'端带有多聚腺苷酸(poly A)尾<sup>[2]</sup>。病毒RNA编码4个结构蛋白(VP1-VP4)和7个非结构蛋白。其中VP4位于衣壳的内侧与病毒RNA相连接,VP1-VP3组成病毒衣壳暴露在病毒颗粒的表面,因此病毒的抗原决定簇主要位于VP1-VP3上<sup>[3]</sup>。但VP1基因最具研究价值<sup>[20]</sup>,这是因为:(1)VP1蛋白是主要的病毒中和决定因子,他直接决定病毒的抗原性;(2)VP1基因具有与病毒血清型完全对应的遗传多样性;(3)VP1是肠道病毒属内不同血清型分类的依据,而且也是小RNA病毒科内属间的分类参考。

EV在外环境中普遍存在,室温下可存活数日,污水和粪便中可存活数月,冰冻条件下可存活数年。EV主要通过口腔进入消化道,由于其生化及结构上的特性,使得他能抵抗胃肠道的恶劣生存环境,通过消化道后仍保有病毒活性。EV主要经由胃肠道或呼吸道传染,也可经由接触患者皮肤水泡的液体而受到感染。另外,患儿和隐性感染者均为传染源,成人感染后成为隐性感染者和无症状带毒者,本身不发病,但可作为潜在的传染源将病毒传染给幼儿<sup>[21-23]</sup>,这也是造成疾病传播难以控制的主要原因之一。

## 2 CVA16开启HFMD的命名

1957年新西兰首次报道HFMD,1958年加拿大学者Robinson等<sup>[5]</sup>首次在HFMD患者的咽拭子及粪便中分离出CVA16,并被第一次认定为HFMD的病原体。1959年英国学者Alsop等<sup>[6]</sup>再次从患者疱疹液中分离出CVA16,进一步证明

## ■ 相关报道

根据全国传染病疫情信息网,2014-2015年全国累计报告HFMD 4776232例,死亡630例,可见HFMD防控形势仍然十分严峻。



## ■ 创新盘点

本文以HFMD流行时间为主线,对引起HFMD的多种肠道病毒的交替变化、分子进化及代表性疫情进行评述,囊括了从HFMD发生、命名及流行过程中优势病原体的变化趋势,尤其是近几年发生的具体变化。

此病毒与HFMD的关系,并根据病变分布特点命名为“HFMD”,此后CVA16在全球范围内流行。

早期发现的HFMD病原体主要为CVA16,英国、日本等国家曾发生过多起CVA16所致HFMD的大规模流行<sup>[24,25]</sup>,马来西亚、台湾、新加坡也都有CVA16引起HFMD暴发流行的报道。日本是历史上记载发生HFMD最多的国家,其中1969-1970年的HFMD流行以CVA16感染为主。1994年,英格兰、威尔士监测到由CVA16感染引起的HFMD,其中多为1-4岁婴幼儿。新加坡2001-2007年HFMD的流行都是由CVA16引起<sup>[26]</sup>。1986年前中国大陆HFMD病原体主要以CVA16为主:1983-05/1983-10,我国天津市发生CVA16引起的HFMD暴发流行,共有7000余病例发生,患者主要集中在托儿所和幼儿园<sup>[27]</sup>,经过2年低水平散发后,1986年再次暴发CVA16所致HFMD<sup>[28]</sup>;1983-10/1983-12,北京市首次出现由CVA16引起的HFMD疫情,先后发病62例,罹患率为32.1%<sup>[29]</sup>,此后北京市每年发生以托幼机构为主的小规模HFMD流行,其病原以CVA16为主。2001-2009年香港地区HFMD流行中,以CVA16为主的CVA约占HFMD流行总量的80%<sup>[30]</sup>。日本曾报道<sup>[31]</sup>Fukushima地区1983-2003年CVA16感染HFMD流行每3-4年出现一个流行高峰。2007年以来,CVA16和EV71常相伴引起中国大部分地区HFMD的暴发和流行<sup>[32]</sup>,其中几次比较大的暴发流行都是由EV71和CVA16共同循环引起<sup>[33]</sup>,也有两者混合感染的研究<sup>[34-36]</sup>报道,而混合感染更易导致患者中枢神经系统并发症,危害更加严重<sup>[37]</sup>。不同基因型或基因亚型的CVA16和EV71交替循环或共同循环于东亚和东南亚地区,引发了HFMD在该地区的反复流行<sup>[38,39]</sup>。

自从1958年分离到CVA16以来,其流行范围已遍布全球,但有关CVA16的分子流行病学研究相对较少。以往CVA16所致HFMD症状相对较轻,近来研究显示CVA16感染亦可引发心肌炎、脑干脑炎和肺炎等并发症<sup>[40]</sup>,甚至引起婴幼儿死亡<sup>[41]</sup>,逐渐受到重视。目前,依据CVA16的VP1和VP4编码区全基因序列资料,CVA16被划分为A、B两个基因型,其中的B基因型又可以划分为B1、B2两个基因型<sup>[42]</sup>,而B1基因型被进一步分为B1a、B1b及B1c 3个

基因亚型<sup>[43]</sup>。A基因型在20世纪70年代后就未再发现,B2基因型在2000年之后鲜有报道<sup>[44]</sup>,而B1基因型成为近期的流行优势株<sup>[39]</sup>。据文献报道<sup>[45-47]</sup>,中国大陆1999年以来分离的CVA16毒株大都属于B1a和B1b基因亚型,进一步说明CVA16氨基酸序列具有较高的保守性<sup>[31]</sup>。

## 3 EV71导致大规模暴发HFMD疫情

EV71是引起HFMD的主要病原体之一,作为一种嗜神经组织病毒,感染EV71除出现HFMD症状外,还能感染神经系统和其他脏器,引起无菌性脑膜炎、脑干脑炎和脊髓灰质炎样的麻痹性疾病,可导致死亡<sup>[48]</sup>。

3.1 EV71与HFMD疫情 1970年,Schmidt等<sup>[49]</sup>首次从美国加利福尼亚州1例脑炎患儿的粪便标本中分离出EV71(BrCr/CA/70)。1972-1977年,在美国纽约检出28例EV71感染病例,其中19例伴有严重的神经系统症状如脑炎和弛缓性麻痹<sup>[50]</sup>。1975年保加利亚HFMD大流行,705例患儿中149例发生了急性弛缓性瘫痪,44例死亡;随后EV71在世界各地流行,尤其是欧美地区<sup>[51-54]</sup>。1997年之后,EV71感染HFMD主要在亚太地区流行,马来西亚<sup>[8]</sup>、新加坡<sup>[9]</sup>、中国台湾<sup>[10]</sup>、越南<sup>[13]</sup>、中国大陆<sup>[14]</sup>等多个国家和地区先后暴发了大规模的HFMD疫情,出现了大量的重症和死亡病例。其中有4次比较大的流行:1997年马来西亚大流行,共有2628人发病,30多例患儿死亡,平均年龄为1.5岁<sup>[8]</sup>;1998年我国台湾地区EV71大暴发,有129106例病例发生,其中405例为重症病例,78例死亡,死亡原因主要为由中枢神经系统感染导致的肺水肿和肺出血,91%的死亡患儿<5岁<sup>[55]</sup>;2007年中国大陆首次在山东省临沂市暴发以EV71感染为主的大规模HFMD疫情,导致405例重症病例,其中78例死亡<sup>[38]</sup>;但真正震撼全世界的是2008年中国安徽省阜阳市发生的HFMD暴发疫情,2 mo报告病例6049例,由于疫情早期重症患者主要表现为中枢神经系统症状而不是典型的HFMD症状,病情进展迅速,疫情迅猛扩散,造成353例重症和22例死亡病例<sup>[56]</sup>。在后脊髓灰质炎时代,EV71取代脊髓灰质炎病毒成为全球范围内最重要的中枢神经毒性病原<sup>[57]</sup>,作为我国及东南亚国家的重大公共卫生问题之一而引起医学界的广泛关注。

3.2 EV71基因型 EV71属小RNA病毒科肠道病毒

属,基因组为单股正链RNA,长度约为7.4 kb. 基因组两端为5'和3'非编码区(untranslated region, UTR),中间为连续的ORF,编码含有约2194个氨基酸的多聚蛋白. 该多聚蛋白可被EV71自身的蛋白酶裂解成P1、P2和P3 3个前体蛋白; P1编码VP1、VP2、VP3和VP4 4种结构蛋白, P2和P3分别编码7种非结构蛋白(2A-2C和3A-3D)<sup>[2,3]</sup>.

目前EV71分子流行病学研究内容主要是VP1基因<sup>[58,59]</sup>、VP4基因和5'-UTR的变异<sup>[60]</sup>. 依据VP1核苷酸序列的差异,可将EV71分为A、B、C 3个基因型. 其中B型和C型又进一步分为B0, B1, B2, B3, B4和B5以及C1, C2, C3, C4和C5亚型,每种亚型感染均可引起HFMD,其诱发的中枢神经系统并发症是导致重症患儿死亡的主要原因<sup>[61]</sup>.

1995年, Brown等<sup>[62]</sup>对1970年从加利福尼亚分离的BrCr毒株进行了测序,并在1999年鉴定EV71基因型时将其划分为A基因型<sup>[58]</sup>. BrCr在历史上长期被认为是唯一测序的A型病毒株,直至中国大陆于2009-2011年间分别在安徽<sup>[63]</sup>、北京<sup>[12]</sup>和湖北<sup>[11]</sup>发现了多株A型EV71,且与BrCr高度同源.

据文献报道<sup>[64-66]</sup>, B0基因型在上世纪60年代出现并和A一起流行, B1和B2基因型分别于70年代和80年代在欧美流行,而其他地区只有中国台湾有零星报道<sup>[67]</sup>. B3、B4及B5基因型都曾在马来西亚的疫情中出现<sup>[59,68,69]</sup>. 1997年, B3引起马来西亚大规模HFMD疫情之后,又引起新加坡1998年大规模疫情,紧接着于1999年在澳大利亚和中国香港出现,短暂流行后便在亚太消失. 在1999-2001年马来西亚疫情中, B4成为优势基因型并伴发C1<sup>[59,69]</sup>,还首次发现了B5基因型;此后, B5成为马来西亚的优势基因型,并造成了2003、2005年末至2006年初两次较大规模HFMD疫情.

C1基因型在80年代末开始流行并于1995年之前都是欧美地区的优势病毒株,之后C2基因型开始出现并和C1交替在欧美流行. 1998年中国台湾地区发生的大规模HFMD疫情中, C2是优势基因型<sup>[70,71]</sup>. C1和C2基因型也曾在马来西亚的多次疫情中出现. 2007年,在中国山东首次暴发C4基因型引起的大规模HFMD疫情<sup>[72]</sup>,紧接着又出现在安徽省阜阳市的2008年疫情<sup>[56]</sup>. 随后, C4基因型引起的HFMD疫情

在全国大规模流行,发病率和死亡率均位于丙类传染病首位<sup>[1]</sup>. 有研究<sup>[14,73,74]</sup>认为,在中国大陆流行的C4基因型可以再细分为两个亚型: 1998-2004年主要流行C4b,而2004年之后主要流行C4a. 目前中国大陆分离的EV71几乎都是C4型,而在欧美地区只有零星的C4报道<sup>[66,75,76]</sup>. C5基因型在越南出现并曾成为优势基因型后主要在中国台湾散发.

#### 4 非EV71和非CVA16的其他EV推动HFMD流行

EV71和CVA16交替或共同流行,一直是引起HFMD的主要病原体. 然而,近年来, HFMD病原谱发生了变化,非EV71和非CVA16的其他EV的构成比例呈上升趋势<sup>[14,77-79]</sup>,并可导致重症或死亡病例发生<sup>[80,81]</sup>,在HFMD的散发和暴发中显示出越来越重要的作用<sup>[82]</sup>.

4.1 其他EV与HFMD疫情 引起HFMD的病原体较多,伴随EV71和CVA16流行的其他EV的构成很复杂,每年的优势型别也在变化. 台湾在1998-2005年HFMD病例标本中检出的病原体达20余种,除前2位的EV71和CVA16外, CVB3构成比也较高,达13%<sup>[55]</sup>. 2008年新加坡HFMD大规模流行与CVA6和CVA10密切相关<sup>[81]</sup>;同年安徽阜阳市HFMD暴发中检出了ECHO9、CVA4、CVA9和CVB3<sup>[56]</sup>. 2009年北京市西城区鉴定出5株CVA5<sup>[83]</sup>. Huang等<sup>[84]</sup>对2010年中国台湾地区HFMD的研究中发现CVA6占80%、CVA5占10%,并发现CVA6可引起非典型的HFMD. Lu等<sup>[79]</sup>通过对2009-2011年重庆、河南和山东的HFMD标本进行研究,认为CVA10可单独引起HFMD重症. 2011年龙岩市HFMD流行与CVB5和CVA10有关<sup>[85]</sup>,同年广州市检出CVA2、CVA4-6、CVA8、CVA21、CVB1、CVB4、ECHO9和EV96等多种其他EV<sup>[86]</sup>;而深圳市2011年HFMD病原构成中, CVA6取代CVA16排在第2位, CVA10也占有较大比例,另外还检出CVA2、CVA4、CVA9、CVA12、CVB2、CVB4、ECHO2、ECHO14和ECHO18等多种病原体<sup>[87]</sup>. 2009-2013年济南市引起HFMD的病原体除EV71和CVA16,还存在CVA2、CVA4、CVA6、CVA9、CVA10、CVA12、CVB1、CVB3、ECHO3和ECHO6等10余种其他EV<sup>[88]</sup>,其中CVA6和CVA10构成比例较高. 2008-2013年,十堰市每一年度均有CVA6、CVA10感

#### 应用要点

探讨HFMD的病原分布特征,尤其是非EV71和非CVA16肠道病毒在HFMD流行中扮演角色的变化,可为HFMD疫情的监测和防控、抗病毒药物和疫苗的研究提供启发.

### ■名词解释

非EV71和非CVA16其他肠道病毒: HFMD作为法定传染病, 目前国家的疫情监控主要集中在EV71和CVA16; 虽然引起HFMD的肠道病毒种类很多, 但国家并不要求进行型别鉴定, 没有分型的病原体统称为其他肠道病毒。

染HFMD流行<sup>[89]</sup>, 且CVA6比例呈持续上升的趋势. 2010-2013年泰州市检出12种其他血清型<sup>[90]</sup>, 分别是CVA2、CVA4-6、CVA10、CVA12、CVA14、CVA24、CVB3、ECHO3、ECHO9及ECHO19, 其中CVA6是主要的血清型, 其次为CVA10. 自2013年以来, 其他EV检出比例逐步增加<sup>[91-94]</sup>, 甚至超越EV71和CVA16成为HFMD感染的主要病原体<sup>[77,95-98]</sup>.

4.2 CVA6在HFMD流行中的重要性 研究<sup>[99,100]</sup>表明, EV71和CVA16是2013年之前引起HFMD的主要病原体, 2013年之后CVA6作为引起HFMD局部暴发和流行的主要病原体受到了国内外的广泛关注.

CVA6作为柯萨奇病毒A组23种血清型之一, 曾是引起婴幼儿疱疹性咽峡炎的主要病原体<sup>[101]</sup>. 2005年日本报道CVA6感染HFMD的流行, 并发现其传播性比EV71强<sup>[102]</sup>. 2008年以来, 芬兰<sup>[103]</sup>、西班牙<sup>[104]</sup>、法国<sup>[105]</sup>、日本<sup>[106]</sup>、泰国<sup>[107]</sup>、和美国<sup>[108]</sup>等国家中相继暴发了CVA6引起的HFMD疫情. 2011年CVA6引起广州市HFMD重症病例<sup>[109]</sup>, 并逐渐成为广东省HFMD的主要病原体<sup>[77,110]</sup>; 2012年CVA6在湖北省十堰市开始流行<sup>[89]</sup>, 2013年与CVA16并列第2位<sup>[111]</sup>; 上海市2013年引起HFMD的优势病原原型由EV71/CVA16转变为CVA6<sup>[112]</sup>, 同年北京市发生CVA6感染HFMD的局部流行<sup>[113]</sup>, 而在济南市CVA6不仅可引起HFMD重症病例, 还可引起暴发及聚集性疫情<sup>[82]</sup>. Tan等<sup>[114]</sup>研究发现, 2013年天津市HFMD的主要病原是CVA6, 并指出其与中国大陆东南地区的CVA6具有高度同源性. Feng等<sup>[115]</sup>对上海市2012-2013年引起HFMD的CVA6进行了全基因测序, 发现流行的CVA6为新的2C基因型. CVA6可导致患者高烧<sup>[108]</sup>, 其引起的HFMD皮疹累及范围广泛, 除出现典型的手、足、口腔部位皮疹外, 在不典型位置如口周、躯干和/或颈部等也可出现皮疹, 而且在恢复期可出现甲脱落<sup>[110]</sup>. 2015年顾红岩等<sup>[116]</sup>报道, CVA6患儿可出现类似于EV71感染所见的神经系统受累甚至肺水肿, 并可导致2型呼吸衰竭, 提示CVA6感染的致病机制可能与EV71相似, 需引起临床医生的高度关注.

## 5 HFMD防控面临的机遇与挑战

近年来, 其他EV感染HFMD的比例明显增多,

说明导致HFMD流行的主导毒株是多变的, 他们交替出现或同时存在; 由于其间不存在交叉免疫, 一种毒株通过自然感染建立的免疫屏障达到一定水平后, 另一种毒株就会发挥主要作用<sup>[117]</sup>. 因此, 当EV71和CVA16都达到一定的免疫保护水平后, 其他EV可能就会成为HFMD的主导毒株, 这也佐证了其他EV感染HFMD稳步上升的原因.

由于EV型别众多, 一种型别的病毒往往可致几种疾病或病征, 而一种疾病或病征又可由几种型别的EV引起<sup>[118]</sup>. 因而从公共卫生的角度, 对病原体进行分型鉴定尤为必要, 只有对病原体进行分型鉴定, 才能在一次疾病的暴发或流行中确定各病例间的流行病学联系, 才能认识EV特异血清型的疾病谱并区分散发还是流行. 另外, 由于可能存在多种病原体的混合感染、全球范围持续的病毒迁移及缺乏有效的治疗药物等原因, HFMD流行可能会持续较长时间<sup>[119]</sup>, 并且EV间可能存在频繁的基因重组, 对多种EV持续进行分子流行病学特征及生物学特性的研究具有十分重要的意义, 将有助于全面了解其遗传学信息及动态变化.

由于历史上EV71和CVA16具有高流行性与高致病性, 尤其是EV71仍然是导致HFMD重症病例的主要病原体, 目前国家的疫情监控和疫苗研发主要集中在这两种EV, 有研究团队针对EV71已完成疫苗研制并获批上市. 然而, 由于EV71在不同地区、不同时间, 其流行型别可能存在差异, 他们之间在抗原性和免疫原性上存在一定的差别, 故疫苗株的免疫效果应得到重视和检验; 此外, 引起HFMD的病原体随时发生变化, 这将直接影响临床检测、诊断试剂研发及疫苗研究的实际意义, 从而使HFMD的防控更加困难. 因此, 如何通过配伍等方式获得更为广谱高效的HFMD疫苗将是今后重点研发方向.

## 6 结论

目前, 我国面临的HFMD形势依然严峻. 因此, 基于HFMD病原谱的复杂性、临床症状的多样性以及小RNA病毒的易突变性, 有必要加强HFMD的病原学、分子流行病学、临床特征及生物学特性等方面的系统研究. 国家在今后的疫情防控、疫苗策略和临床管理中, 应高度关注HFMD流行过程中病原谱的变化, 并适时



修订HFMD防控指南.

## 7 参考文献

- Xing W, Liao Q, Viboud C, Zhang J, Sun J, Wu JT, Chang Z, Liu F, Fang VJ, Zheng Y, Cowling BJ, Varma JK, Farrar JJ, Leung GM, Yu H. Hand, foot, and mouth disease in China, 2008-12: an epidemiological study. *Lancet Infect Dis* 2014; 14: 308-318 [PMID: 24485991 DOI: 10.1016/S1473-3099(13)70342-6]
- Solomon T, Lewthwaite P, Perera D, Cardosa MJ, McMinn P, Ooi MH. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of enterovirus 71. *Lancet Infect Dis* 2010; 10: 778-790 [PMID: 20961813 DOI: 10.1016/S1473-3099(10)70194-8]
- McMinn PC. Recent advances in the molecular epidemiology and control of human enterovirus 71 infection. *Curr Opin Virol* 2012; 2: 199-205 [PMID: 22482716 DOI: 10.1016/j.coviro.2012.02.009]
- Repass GL, Palmer WC, Stancampiano FF. Hand, foot, and mouth disease: identifying and managing an acute viral syndrome. *Cleve Clin J Med* 2014; 81: 537-543 [PMID: 25183845 DOI: 10.3949/ccjm.81a.13132]
- Robinson CR, Doane FW, Rhodes AJ. Report of an outbreak of febrile illness with pharyngeal lesions and exanthem: Toronto, summer 1957; isolation of group A Coxsackie virus. *Can Med Assoc J* 1958; 79: 615-621 [PMID: 13585281]
- Alsop J, Flewett TH, Foster JR. "Hand-foot-and-mouth disease" in Birmingham in 1959. *Br Med J* 1960; 2: 1708-1711 [PMID: 13682692 DOI: 10.1136/bmj.2.5214.1708]
- Chan YF, Wee KL, Chiam CW, Khor CS, Chan SY, Amalina W MZ, Sam IC. Comparative genetic analysis of VP4, VP1 and 3D gene regions of enterovirus 71 and coxsackievirus A16 circulating in Malaysia between 1997-2008. *Trop Biomed* 2012; 29: 451-466 [PMID: 23018509]
- Wu Y, Yeo A, Phoon MC, Tan EL, Poh CL, Quak SH, Chow VT. The largest outbreak of hand; foot and mouth disease in Singapore in 2008: the role of enterovirus 71 and coxsackievirus A strains. *Int J Infect Dis* 2010; 14: e1076-e1081 [PMID: 20952237 DOI: 10.1016/j.ijid.2010.07.006]
- Ang LW, Phoon MC, Wu Y, Cutter J, James L, Chow VT. The changing seroepidemiology of enterovirus 71 infection among children and adolescents in Singapore. *BMC Infect Dis* 2011; 11: 270 [PMID: 21988931 DOI: 10.1186/1471-2334-11-270]
- Chia MY, Chiang PS, Chung WY, Luo ST, Lee MS. Epidemiology of enterovirus 71 infections in Taiwan. *Pediatr Neonatol* 2014; 55: 243-249 [PMID: 24120535 DOI: 10.1016/j.pedneo.2013.07.007]
- Yang Z, Lu S, Xian J, Ye J, Xiao L, Luo J, Zen K, Liu F. Complete genome sequence of a human enterovirus 71 strain isolated in wuhan, china, in 2010. *Genome Announc* 2013; 1: pii e01112-e01113 [PMID: 24371206 DOI: 10.1128/genomeA.01112-13]
- Zhu J, Luo Z, Wang J, Xu Z, Chen H, Fan D, Gao N, Ping G, Zhou Z, Zhang Y, An J. Phylogenetic analysis of Enterovirus 71 circulating in Beijing, China from 2007 to 2009. *PLoS One* 2013; 8: e56318 [PMID: 23418551 DOI: 10.1371/journal.pone.0056318]
- Tu PV, Thao NT, Perera D, Huu TK, Tien NT, Thuong TC, How OM, Cardosa MJ, McMinn PC. Epidemiologic and virologic investigation of hand, foot, and mouth disease, southern Vietnam, 2005. *Emerg Infect Dis* 2007; 13: 1733-1741 [PMID: 18217559 DOI: 10.3201/eid1311.070632]
- Tao Z, Wang H, Li Y, Liu G, Xu A, Lin X, Song L, Ji F, Wang S, Cui N, Song Y. Molecular epidemiology of human enterovirus associated with aseptic meningitis in Shandong Province, China, 2006-2012. *PLoS One* 2014; 9: e89766 [PMID: 24587020 DOI: 10.1371/journal.pone.0089766]
- 魏凌云, 彭淑梅, 吴捷翎, 李正梅, 邱亿腾. 手足口病感染危险因素分析. *实用医学杂志* 2010; 26: 2442-2444
- Muir P, Kämmerer U, Korn K, Mulders MN, Pöyry T, Weissbrich B, Kandolf R, Cleator GM, van Loon AM. Molecular typing of enteroviruses: current status and future requirements. The European Union Concerted Action on Virus Meningitis and Encephalitis. *Clin Microbiol Rev* 1998; 11: 202-227 [PMID: 9457433]
- Sawyer MH. Enterovirus infections: diagnosis and treatment. *Semin Pediatr Infect Dis* 2002; 13: 40-47 [PMID: 12118843 DOI: 10.1053/spid.2002.29756]
- Yamashita T, Ito M, Tsuzuki H, Sakae K, Minagawa H. Molecular identification of enteroviruses including two new types (EV-98 and EV-107) isolated from Japanese travellers from Asian countries. *J Gen Virol* 2010; 91: 1063-1066 [PMID: 19955564 DOI: 10.1099/vir.0.016014-0]
- Nasri D, Bouslama L, Pillet S, Bourlet T, Aouni M, Pozzetto B. Basic rationale, current methods and future directions for molecular typing of human enterovirus. *Expert Rev Mol Diagn* 2007; 7: 419-434 [PMID: 17620049 DOI: 10.1586/14737159.7.4.419]
- Oberste MS, Maher K, Kilpatrick DR, Pallansch MA. Molecular evolution of the human enteroviruses: correlation of serotype with VP1 sequence and application to picornavirus classification. *J Virol* 1999; 73: 1941-1948 [PMID: 9971773]
- 许文波, 檀晓娟. 手足口病: 中国儿童传染病防控面临的新挑战. *疾病监测* 2009; 24: 649-651
- 韩秀云, 潘晶, 刘岚铮, 杨国樑, 关恒云, 王春荣. 济南市健康人群手足口病血清学调查. *中国卫生检验杂志* 2014; 24: 877-878
- 孙宝昌, 朱传新, 陈俐丽, 陈栋. 健康人群EV71、CA16及其他肠道病毒携带率调查. *浙江预防医学* 2015; 27: 585-587
- Masek V. [Determination of benzo-a-pyrene in respirable airborne dusts from metallurgical working sites]. *Zentralbl Arbeitsmed Arbeitsschutz Prophyl* 1978; 28: 168-170 [PMID: 664928]
- Yamazaki K, Okuno Y. [Genetic diagnosis and molecular epidemiological analyses of hand, foot and mouth disease which prevailed in Osaka Prefecture in 2000]. *Kansenshogaku Zasshi* 2001; 75: 909-915 [PMID: 11766373 DOI: 10.11150/kansenshogakuzasshi1970.75.909]
- Ang LW, Koh BK, Chan KP, Chua LT, James L, Goh KT. Epidemiology and control of hand, foot and mouth disease in Singapore, 2001-2007. *Ann Acad Med Singapore* 2009; 38: 106-112 [PMID: 19271036]

## 同行评价

本文作为述评性文章, 建议进一步补充信息资料, 可对研究专题进行概述、评论、展望和预测。

- 27 于长水. 天津市由CVA16肠道病毒引起的手足口病流行. *中华流行病学杂志* 1985; 6: 66-69
- 28 沙爱龙, 刘颖. 手足口病的研究概况. *生命科学仪器* 2007; 5: 13-18
- 29 王德生, 舒唐. 北京发现由CVA16病毒引致的一次手足口病. *北京医学* 1986; 4: 228
- 30 Ma E, Lam T, Chan KC, Wong C, Chuang SK. Changing epidemiology of hand, foot, and mouth disease in Hong Kong, 2001-2009. *Jpn J Infect Dis* 2010; 63: 422-426 [PMID: 21099093 DOI: 10.1128/JCM.00718-06]
- 31 Hosoya M, Kawasaki Y, Sato M, Honzumi K, Hayashi A, Hiroshima T, Ishiko H, Kato K, Suzuki H. Genetic diversity of coxsackievirus A16 associated with hand, foot, and mouth disease epidemics in Japan from 1983 to 2003. *J Clin Microbiol* 2007; 45: 112-120 [PMID: 17093028 DOI: 10.1128/JCM.00718-06]
- 32 黄威, 周帅锋, 张帆, 陈雨, 刘运芝, 檀晓娟, 许文波, 张红. 2008-2010年湖南省哨点医院手足口病病原学检测结果及基因特征分析. *实用预防医学* 2011; 18: 779-784
- 33 Zhu Z, Zhu S, Guo X, Wang J, Wang D, Yan D, Tan X, Tang L, Zhu H, Yang Z, Jiang X, Ji Y, Zhang Y, Xu W. Retrospective seroepidemiology indicated that human enterovirus 71 and coxsackievirus A16 circulated widely in central and southern China before large-scale outbreaks from 2008. *Virol J* 2010; 7: 300 [PMID: 21050463 DOI: 10.1186/1743-422X-7-300]
- 34 姜法春, 郝华, 董礼艳, 刘艳. 青岛地区2007-2011年手足口病病原学分析. *中华疾病控制杂志* 2013; 17: 153-155
- 35 刘杨, 秦玲, 滕月舟, 孟祥慧. 2009-2013年丹东市托幼机构手足口病聚集性疫情分析. *职业与健康* 2015; 31: 390-392
- 36 刘红莲, 郑惠能, 颜玉炳, 林勇. 厦门市2011-2014年手足口病病原监测分析. *海峡预防医学杂志* 2015; 21: 28-31
- 37 张伟, 王玉光, 杨朝晖, 庞保东, 吴昊, 杨巧芝, 金敏, 杨金玲, 李兴旺, 刘清泉, 张永利. 肠道病毒71型与柯萨奇A组16型混合感染致手足口病并发中枢神经系统感染的临床分析. *中国全科医学* 2011; 14: 3341-3346
- 38 Zhang Y, Tan XJ, Wang HY, Yan DM, Zhu SL, Wang DY, Ji F, Wang XJ, Gao YJ, Chen L, An HQ, Li DX, Wang SW, Xu AQ, Wang ZJ, Xu WB. An outbreak of hand, foot, and mouth disease associated with subgenotype C4 of human enterovirus 71 in Shandong, China. *J Clin Virol* 2009; 44: 262-267 [PMID: 19269888 DOI: 10.1016/j.jcv.2009.02.002]
- 39 Zong W, He Y, Yu S, Yang H, Xian H, Liao Y, Hu G. Molecular phylogeny of Coxsackievirus A16 in Shenzhen, China, from 2005 to 2009. *J Clin Microbiol* 2011; 49: 1659-1661 [PMID: 21325543 DOI: 10.1128/JCM.00010-11]
- 40 Xu W, Liu CF, Yan L, Li JJ, Wang LJ, Qi Y, Cheng RB, Xiong XY. Distribution of enteroviruses in hospitalized children with hand, foot and mouth disease and relationship between pathogens and nervous system complications. *Virol J* 2012; 9: 8 [PMID: 22230340 DOI: 10.1186/1743-422X-9-8]
- 41 Astrup BS, Johnsen IB, Engsbro AL. The role of Coxsackievirus A16 in a case of sudden unexplained death in an infant - A SUDI case. *Forensic Sci Int* 2016; 259: e9-e13 [PMID: 26747753 DOI: 10.1016/j.forsciint.2015.12.017]
- 42 Perera D, Yusof MA, Podin Y, Ooi MH, Thao NT, Wong KK, Zaki A, Chua KB, Malik YA, Tu PV, Tien NT, Puthavathana P, McMinn PC, Cardoso MJ. Molecular phylogeny of modern coxsackievirus A16. *Arch Virol* 2007; 152: 1201-1208 [PMID: 17308978 DOI: 10.1007/s00705-006-0934-5]
- 43 Zhang Y, Wang D, Yan D, Zhu S, Liu J, Wang H, Zhao S, Yu D, Nan L, An J, Chen L, An H, Xu A, Xu W. Molecular evidence of persistent epidemic and evolution of subgenotype B1 coxsackievirus A16-associated hand, foot, and mouth disease in China. *J Clin Microbiol* 2010; 48: 619-622 [PMID: 20018819 DOI: 10.1128/JCM.02338-09]
- 44 李静, 金玉, 檀晓娟, 叶宁, 喻文亮, 李晓乐, 陆芬. 南京市2010年柯萨奇病毒A组16型VP1区基因特征分析. *中华流行病学杂志* 2012; 33: 1099-1100
- 45 卫灿东, 李琳琳, 何雅晴, 徐星晔, 薛颖, 金奇. 中国柯萨奇病毒A组16型部分VP1区序列测定及系统进化分析. *病毒学报* 2005; 21: 223-227
- 46 张宝敏, 陈海云, 檀晓娟, 李静, 冀天娇, 曾祥洁, 祝双利, 许文波, 马焱, 王世文. 海南省2010年柯萨奇病毒A组16型VP1区基因特征分析. *中华实验和临床病毒学杂志* 2014; 28: 173-175
- 47 王东艳, 陈慧, 严冬梅, 张勇, 安军静, 马江涛, 祝双利, 马学昊, 安洪秋, 许文波. 宁夏地区2008年柯萨奇病毒A组16型VP1区基因特征分析. *中华流行病学杂志* 2010; 31: 904-908
- 48 Qiu J. Enterovirus 71 infection: a new threat to global public health? *Lancet Neurol* 2008; 7: 868-869 [PMID: 18848307 DOI: 10.1016/S1474-4422(08)70207-2]
- 49 Schmidt NJ, Lennette EH, Ho HH. An apparently new enterovirus isolated from patients with disease of the central nervous system. *J Infect Dis* 1974; 129: 304-309 [PMID: 4361245 DOI: 10.1093/infdis/129.3.304]
- 50 Ishimaru Y, Nakano S, Yamaoka K, Takami S. Outbreaks of hand, foot, and mouth disease by enterovirus 71. High incidence of complication disorders of central nervous system. *Arch Dis Child* 1980; 55: 583-588 [PMID: 6254449 DOI: 10.1136/adc.55.8.583]
- 51 Melnick JL. Enterovirus type 71 infections: a varied clinical pattern sometimes mimicking paralytic poliomyelitis. *Rev Infect Dis* 1984; 6 Suppl 2: S387-S390 [PMID: 6330839 DOI: 10.1093/clinids/6.Supplement\_2.S387]
- 52 Takimoto S, Waldman EA, Moreira RC, Kok F, Pinheiro Fde P, Saes SG, Hatch M, de Souza DF, Carmona Rde C, Shout D, de Moraes JC, Costa AM. Enterovirus 71 infection and acute neurological disease among children in Brazil (1988-1990). *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1998; 92: 25-28 [PMID: 9692141 DOI: 10.1016/S0035-9203(98)90939-7]
- 53 Nagy G, Takátsy S, Kukán E, Mihály I, Dömök I. Virological diagnosis of enterovirus type 71 infections: experiences gained during an epidemic of acute CNS diseases in Hungary in 1978. *Arch Virol* 1982; 71: 217-227 [PMID: 6285858 DOI: 10.1007/BF01314873]
- 54 Kravchenko AT, Omel'chenko TN. [Detection of antibodies against enterovirus 71 in the sera of Moscow residents]. *Zh Mikrobiol Epidemiol*



- Immunobiol* 1984; (3): 94-95 [PMID: 6328805]
- 55 Chen KT, Chang HL, Wang ST, Cheng YT, Yang JY. Epidemiologic features of hand-foot-mouth disease and herpangina caused by enterovirus 71 in Taiwan, 1998-2005. *Pediatrics* 2007; 120: e244-e252 [PMID: 17671037 DOI: 10.1542/peds.2006-3331]
  - 56 Zhang Y, Zhu Z, Yang W, Ren J, Tan X, Wang Y, Mao N, Xu S, Zhu S, Cui A, Zhang Y, Yan D, Li Q, Dong X, Zhang J, Zhao Y, Wan J, Feng Z, Sun J, Wang S, Li D, Xu W. An emerging recombinant human enterovirus 71 responsible for the 2008 outbreak of hand foot and mouth disease in Fuyang city of China. *Virol J* 2010; 7: 94 [PMID: 20459851 DOI: 10.1186/1743-422X-7-94]
  - 57 da Silva EE, Winkler MT, Pallansch MA. Role of enterovirus 71 in acute flaccid paralysis after the eradication of poliovirus in Brazil. *Emerg Infect Dis* 1996; 2: 231-235 [PMID: 8903236 DOI: 10.3201/eid0203.960312]
  - 58 Brown BA, Oberste MS, Alexander JP, Kennett ML, Pallansch MA. Molecular epidemiology and evolution of enterovirus 71 strains isolated from 1970 to 1998. *J Virol* 1999; 73: 9969-9975 [PMID: 10559310]
  - 59 McMinn P, Lindsay K, Perera D, Chan HM, Chan KP, Cardoso MJ. Phylogenetic analysis of enterovirus 71 strains isolated during linked epidemics in Malaysia, Singapore, and Western Australia. *J Virol* 2001; 75: 7732-7738 [PMID: 11462047 DOI: 10.1128/JVI.75.16.7732-7738.2001]
  - 60 Zheng ZM, He PJ, Caueffield D, Neumann M, Specter S, Baker CC, Bankowski MJ. Enterovirus 71 isolated from China is serologically similar to the prototype E71 BrCr strain but differs in the 5'-noncoding region. *J Med Virol* 1995; 47: 161-167 [PMID: 8830120 DOI: 10.1002/jmv.1890470209]
  - 61 Chan YF, Sam IC, AbuBakar S. Phylogenetic designation of enterovirus 71 genotypes and subgenotypes using complete genome sequences. *Infect Genet Evol* 2010; 10: 404-412 [PMID: 19465162 DOI: 10.1016/j.meegid.2009.05.010]
  - 62 Brown BA, Pallansch MA. Complete nucleotide sequence of enterovirus 71 is distinct from poliovirus. *Virus Res* 1995; 39: 195-205 [PMID: 8837884 DOI: 10.1016/0168-1702(95)00087-9]
  - 63 Yu H, Chen W, Chang H, Tang R, Zhao J, Gan L, Liu B, Chen J, Wang M. Genetic analysis of the VP1 region of enterovirus 71 reveals the emergence of genotype A in central China in 2008. *Virus Genes* 2010; 41: 1-4 [PMID: 20306124 DOI: 10.1007/s11262-010-0472-9]
  - 64 van der Sanden S, Koopmans M, Uslu G, van der Avoort H. Epidemiology of enterovirus 71 in the Netherlands, 1963 to 2008. *J Clin Microbiol* 2009; 47: 2826-2833 [PMID: 19625480 DOI: 10.1128/JCM.00507-09]
  - 65 Bible JM, Iturriza-Gomara M, Megson B, Brown D, Pantelidis P, Earl P, Bendig J, Tong CY. Molecular epidemiology of human enterovirus 71 in the United Kingdom from 1998 to 2006. *J Clin Microbiol* 2008; 46: 3192-3200 [PMID: 18650362 DOI: 10.1128/JCM.00628-08]
  - 66 Schuffenecker I, Mirand A, Antona D, Henquell C, Chomel JJ, Archimbaud C, Billaud G, Peigue-Lafeuille H, Lina B, Bailly JL. Epidemiology of human enterovirus 71 infections in France, 2000-2009. *J Clin Virol* 2011; 50: 50-56 [PMID: 21035387 DOI: 10.1016/j.jcv.2010.09.019]
  - 67 Huang SW, Hsu YW, Smith DJ, Kiang D, Tsai HP, Lin KH, Wang SM, Liu CC, Su IJ, Wang JR. Reemergence of enterovirus 71 in 2008 in taiwan: dynamics of genetic and antigenic evolution from 1998 to 2008. *J Clin Microbiol* 2009; 47: 3653-3662 [PMID: 19776232 DOI: 10.1128/JCM.00630-09]
  - 68 Cardoso MJ, Krishnan S, Tio PH, Perera D, Wong SC. Isolation of subgenus B adenovirus during a fatal outbreak of enterovirus 71-associated hand, foot, and mouth disease in Sibu, Sarawak. *Lancet* 1999; 354: 987-991 [PMID: 10501361 DOI: 10.1016/S0140-6736(98)11032-2]
  - 69 Herrero LJ, Lee CS, Hurrelbrink RJ, Chua BH, Chua KB, McMinn PC. Molecular epidemiology of enterovirus 71 in peninsular Malaysia, 1997-2000. *Arch Virol* 2003; 148: 1369-1385 [PMID: 12827466 DOI: 10.1007/s00705-003-0100-2]
  - 70 Wu TN, Tsai SF, Li SF, Lee TF, Huang TM, Wang ML, Hsu KH, Shen CY. Sentinel surveillance for enterovirus 71, Taiwan, 1998. *Emerg Infect Dis* 1999; 5: 458-460 [PMID: 10341187 DOI: 10.3201/eid0503.990321]
  - 71 Ho M, Chen ER, Hsu KH, Twu SJ, Chen KT, Tsai SF, Wang JR, Shih SR. An epidemic of enterovirus 71 infection in Taiwan. Taiwan Enterovirus Epidemic Working Group. *N Engl J Med* 1999; 341: 929-935 [PMID: 10498487 DOI: 10.1056/NEJM199909233411301]
  - 72 Guan D, van der Sanden S, Zeng H, Li W, Zheng H, Ma C, Su J, Liu Z, Guo X, Zhang X, Liu L, Koopmans M, Ke C. Population dynamics and genetic diversity of C4 strains of human enterovirus 71 in Mainland China, 1998-2010. *PLoS One* 2012; 7: e44386 [PMID: 22984501 DOI: 10.1371/journal.pone.0044386]
  - 73 Tan X, Huang X, Zhu S, Chen H, Yu Q, Wang H, Huo X, Zhou J, Wu Y, Yan D, Zhang Y, Wang D, Cui A, An H, Xu W. The persistent circulation of enterovirus 71 in People's Republic of China: causing emerging nationwide epidemics since 2008. *PLoS One* 2011; 6: e25662 [PMID: 21980521 DOI: 10.1371/journal.pone.0025662]
  - 74 Tao Z, Wang H, Xu A. Identification of a C2 subgenogroup strain of enterovirus 71 in a retrospective study in Shandong Province, China, from 1990 to 2010. *J Clin Microbiol* 2012; 50: 1823-1824 [PMID: 22357503 DOI: 10.1128/JCM.06850-11]
  - 75 Diedrich S, Weinbrecht A, Schreier E. Seroprevalence and molecular epidemiology of enterovirus 71 in Germany. *Arch Virol* 2009; 154: 1139-1142 [PMID: 19506798 DOI: 10.1007/s00705-009-0413-x]
  - 76 Huemer HP, Ortner B, Huang CW, Schmid D, Mutz I, Wewalka G, Yang JY, Allerberger F. Isolating Asian enterovirus 71 subgenogroup C4 in two Austrian clinical samples from 2004. *Euro Surveill* 2008; 13: pii 18922 [PMID: 18761929]
  - 77 He YQ, Chen L, Xu WB, Yang H, Wang HZ, Zong WP, Xian HX, Chen HL, Yao XJ, Hu ZL, Luo M, Zhang HL, Ma HW, Cheng JQ, Feng QJ, Zhao DJ. Emergence, circulation, and spatiotemporal phylogenetic analysis of coxsackievirus a6- and coxsackievirus a10-associated hand, foot,

- and mouth disease infections from 2008 to 2012 in Shenzhen, China. *J Clin Microbiol* 2013; 51: 3560-3566 [PMID: 23966496 DOI: 10.1128/JCM.01231-13]
- 78 Lu J, Zeng H, Zheng H, Yi L, Guo X, Liu L, Sun L, Tan X, Li H, Ke C, Lin J. Hand, foot and mouth disease in Guangdong, China, in 2013: new trends in the continuing epidemic. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20: O442-O445 [PMID: 24428125 DOI: 10.1111/1469-0691.12468]
- 79 Lu QB, Zhang XA, Wo Y, Xu HM, Li XJ, Wang XJ, Ding SJ, Chen XD, He C, Liu LJ, Li H, Yang H, Li TY, Liu W, Cao WC. Circulation of Coxsackievirus A10 and A6 in hand-foot-mouth disease in China, 2009-2011. *PLoS One* 2012; 7: e52073 [PMID: 23272213 DOI: 10.1371/journal.pone.0052073]
- 80 Hu YF, Yang F, Du J, Zhang T, Xue Y, Jin Q. Coxsackievirus B5, associated with neurological hand, foot and mouth disease, China. *J Infect* 2012; 65: 189-191 [PMID: 22484273 DOI: 10.1016/j.jinf.2012.03.021]
- 81 Tian H, Zhang Y, Sun Q, Zhu S, Li X, Pan Z, Xu W, Xu B. Prevalence of multiple enteroviruses associated with hand, foot, and mouth disease in Shijiazhuang City, Hebei province, China: outbreaks of coxsackieviruses a10 and b3. *PLoS One* 2014; 9: e84233 [PMID: 24392117 DOI: 10.1371/journal.pone.0084233]
- 82 王春荣, 关恒云, 刘岚铮, 杨国樑, 韩秀云. 济南市柯萨奇病毒A组6型手足口病流行病学特征分析. *现代预防医学* 2015; 42: 1925-26, 64
- 83 吉彦莉, 王保全. 北京市西城区手足口病柯萨奇病毒A5型VP4区基因特征分析. *中国病原生物学杂志* 2012; 7: 165-167
- 84 Huang WC, Huang LM, Lu CY, Cheng AL, Chang LY. Atypical hand-foot-mouth disease in children: a hospital-based prospective cohort study. *Virol J* 2013; 10: 209 [PMID: 23800163 DOI: 10.1186/1743-422X-10-209]
- 85 王炳发, 曹春远, 何云, 陈前进, 张彦锋, 李美华. 2011年龙岩市手足口病肠道病毒通用引物核酸阳性未分型样本病原分析. *预防医学论坛* 2014; 20: 407-408
- 86 和鹏, 陈纯, 狄飏, 吴继彬, 谢华萍, 耿进妹, 李嘉琪, 吴忠道, 王鸣. 2011年广州市手足口病病原谱分析. *热带医学杂志* 2012; 12: 613-616
- 87 杨洪, 何雅青, 张泽娜, 冼慧霞, 罗敏, 张海龙, 姚相杰. 2011年广东省深圳市手足口病的病原学监测. *疾病监测* 2013; 28: 189-192
- 88 Guan H, Wang J, Wang C, Yang M, Liu L, Yang G, Ma X. Etiology of Multiple Non-EV71 and Non-CVA16 Enteroviruses Associated with Hand, Foot and Mouth Disease in Jinan, China, 2009-June 2013. *PLoS One* 2015; 10: e0142733 [PMID: 26562154 DOI: 10.1371/journal.pone.0142733]
- 89 梅玉发, 杨小丽, 王喜云, 崔龙, 程时秀, 郑向梅. 2008-2013年湖北省十堰地区手足口病病原谱动态分析. *疾病监测* 2014; 29: 437-440
- 90 查杰封琦, 马智龙. 2010-2013年江苏省泰州市非EV71和非Cox A16型手足口病肠道病毒病原谱及CoxA6VP1基因特征分析. *中华流行病学杂志* 2014; 35: 1181-1182
- 91 张钟, 洪镭, 许阳婷. 2009-2013年南京市手足口病流行病学特征及病原学监测分析. *现代预防医学* 2015; 42: 772-776
- 92 黎俊宏, 徐晓怡, 王凤鸣, 姚萍, 李琼, 徐辉, 何明祯. 2010-2013年常州地区手足口病病原学分析. *传染病信息* 2015; 28: 25-27
- 93 陆献嵩, 梁小凤. 2011-2014 年百色市手足口病病原学监测结果分析. *临床医学* 2015; 18: 17-18
- 94 刘红莲, 郑惠能, 颜玉炳, 林勇. 厦门市2011-2014年手足口病病原监测分析. *海峡预防医学杂志* 2015; 21: 28-31
- 95 姜法春, 董礼艳, 潘蓓, 郝毕. 2009~2012年青岛市手足口病流行特征分析. *预防医学论坛* 2015; 21: 279-282
- 96 杨兴林, 梁跃东, 洪章萍, 熊金凤, 王云芬, 姚骏, 黄海. 2012年贵阳地区住院患儿手足口病的病原学研究. *重庆医学* 2015; 44: 1946-1948
- 97 付云, 闻栋, 刘光涛, 朱新凤, 张鹏. 2010-2013年浙江省湖州市手足口病流行特征及病原学监测分析. *疾病监测* 2015; 30: 198-202
- 98 牛志强, 吉耀华, 冯国和, 李书琴. 2014年沈阳地区5070例手足口病患者病原分布及临床特征. *中国小儿急救医学* 2015; 22: 410-413
- 99 Ventarola D, Bordone L, Silverberg N. Update on hand-foot-and-mouth disease. *Clin Dermatol* 2015; 33: 340-346 [PMID: 25889136 DOI: 10.1016/j.clindermatol.2014.12.011]
- 100 Gaunt E, Harvala H, Österback R, Sreenu VB, Thomson E, Waris M, Simmonds P. Genetic characterization of human coxsackievirus A6 variants associated with atypical hand, foot and mouth disease: a potential role of recombination in emergence and pathogenicity. *J Gen Virol* 2015; 96: 1067-1079 [PMID: 25614593 DOI: 10.1099/vir.0.000062]
- 101 Wei SH, Huang YP, Liu MC, Tsou TP, Lin HC, Lin TL, Tsai CY, Chao YN, Chang LY, Hsu CM. An outbreak of coxsackievirus A6 hand, foot, and mouth disease associated with onychomadesis in Taiwan, 2010. *BMC Infect Dis* 2011; 11: 346 [PMID: 22168544 DOI: 10.1186/1471-2334-11-346]
- 102 Yamashita T, Ito M, Taniguchi A, Sakae K. Prevalence of coxsackievirus A5, A6, and A10 in patients with herpangina in Aichi Prefecture, 2005. *Jpn J Infect Dis* 2005; 58: 390-391 [PMID: 16377876]
- 103 Osterback R, Vuorinen T, Linna M, Susi P, Hyypä T, Waris M. Coxsackievirus A6 and hand, foot, and mouth disease, Finland. *Emerg Infect Dis* 2009; 15: 1485-1488 [PMID: 19788821 DOI: 10.3201/eid1509.090438]
- 104 Bracho MA, González-Candelas F, Valero A, Córdoba J, Salazar A. Enterovirus co-infections and onychomadesis after hand, foot, and mouth disease, Spain, 2008. *Emerg Infect Dis* 2011; 17: 2223-2231 [PMID: 22172227 DOI: 10.3201/eid1712.110395]
- 105 Mirand A, Henquell C, Archimbaud C, Ughetto S, Antona D, Bailly JL, Peigue-Lafeuille H. Outbreak of hand, foot and mouth disease/herpangina associated with coxsackievirus A6 and A10 infections in 2010, France: a large citywide, prospective observational study. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18: E110-E118 [PMID: 22404077 DOI: 10.1111/j.1469-0691.2012.03789.x]
- 106 Fujimoto T, Iizuka S, Enomoto M, Abe K, Yamashita K, Hanaoka N, Okabe N, Yoshida H, Yasui Y, Kobayashi M, Fujii Y, Tanaka H, Yamamoto M, Shimizu H. Hand, foot, and mouth disease caused by coxsackievirus A6, Japan,

2011. *Emerg Infect Dis* 2012; 18: 337-339 [PMID: 22304983 DOI: 10.3201/eid1802.111147]
- 107 Puenpa J, Chieochansin T, Linsuwanon P, Korkong S, Thongkomplew S, Vichaiwattana P, Theamboonlers A, Poovorawan Y. Hand, foot, and mouth disease caused by coxsackievirus A6, Thailand, 2012. *Emerg Infect Dis* 2013; 19: 641-643 [PMID: 23631943 DOI: 10.3201/eid1904.121666]
- 108 Feder HM, Bennett N, Modlin JF. Atypical hand, foot, and mouth disease: a vesiculobullous eruption caused by Coxsackie virus A6. *Lancet Infect Dis* 2014; 14: 83-86 [PMID: 24287184 DOI: 10.1016/S1473-3099(13)70264-0]
- 109 张颖, 和鹏, 陈纯, 狄飏, 谢华萍, 吴继彬, 耿进妹, 肖新才, 蒋力云. 广州市2011年柯萨奇病毒A组6型的分子流行病学特征. *中华流行病学杂志* 2014; 35: 103-104
- 110 钟晓, 张晓丽, 郑振喜, 汪东篱. CVA6型手足口病影响因素分析. *热带医学杂志* 2015; 15: 696-698, 707
- 111 梅玉发, 王喜云, 崔龙, 刘经凤, 郑向梅. 2013年十堰市手足口病流行病学及病原学监测. *现代预防医学* 2015; 42: 588-590
- 112 蔡明毅, 赵文良, 沈琦, 王平, 何永频. 上海市某医院2011-2014年手足口病病原谱及流行特征分析. *国际病毒学杂志* 2015; 22: 376-379
- 113 Hongyan G, Chengjie M, Qiaozhi Y, Wenhao H, Juan L, Lin P, Yanli X, Hongshan W, Xingwang L. Hand, foot and mouth disease caused by coxsackievirus A6, Beijing, 2013. *Pediatr Infect Dis J* 2014; 33: 1302-1303 [PMID: 25037037 DOI: 10.1097/INF.0000000000000467]
- 114 Tan X, Li L, Zhang B, Jorba J, Su X, Ji T, Yang D, Lv L, Li J, Xu W. Molecular epidemiology of coxsackievirus A6 associated with outbreaks of hand, foot, and mouth disease in Tianjin, China, in 2013. *Arch Virol* 2015; 160: 1097-1104 [PMID: 25680566 DOI: 10.1007/s00705-015-2340-3]
- 115 Feng X, Guan W, Guo Y, Yu H, Zhang X, Cheng R, Wang Z, Zhang Z, Zhang J, Li H, Zhuang Y, Zhang H, Lu Z, Li M, Yu H, Bao Y, Hu Y, Yao Z. A novel recombinant lineage's contribution to the outbreak of coxsackievirus A6-associated hand, foot and mouth disease in Shanghai, China, 2012-2013. *Sci Rep* 2015; 5: 11700 [PMID: 26121916 DOI: 10.1038/srep11700]
- 116 顾红岩, 刘志达, 张玲, 陈勇, 杨思园, 张维燕, 李兴旺. 2013年北京地区手足口病住院患儿的病原分布及临床特点. *中华儿科杂志* 2015; 53: 459-463
- 117 王永全, 吉彦莉, 曲梅. 北京地区与手足口病相关的非EV71、非CoxA16型肠道病毒的分子特征分析. *国际病毒学杂志* 2011; 18: 78-79
- 118 Stalkup JR, Chilukuri S. Enterovirus infections: a review of clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Dermatol Clin* 2002; 20: 217-223 [PMID: 12120436 DOI: 10.1016/S0733-8635(01)00009-2]
- 119 Yang F, Zhang T, Hu Y, Wang X, Du J, Li Y, Sun S, Sun X, Li Z, Jin Q. Survey of enterovirus infections from hand, foot and mouth disease outbreak in China, 2009. *Virol J* 2011; 8: 508 [PMID: 22054534 DOI: 10.1186/1743-422X-8-508]

编辑: 于明茜 电编: 胡珊



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

•消息•

## 《世界华人消化杂志》参考文献要求

**本刊讯** 本刊采用“顺序编码制”的著录方法,即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序。提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映,并在文内引用处右上角加方括号注明角码。文中如列作者姓名,则需在“Pang等”的右上角注角码号;若正文中仅引用某文献中的论述,则在该论述的句末右上角注角码号。如马连生<sup>[1]</sup>报告……,研究<sup>[2-5]</sup>认为……;PCR方法敏感性高<sup>[6,7]</sup>。文献序号作正文叙述时,用与正文同号的数字并排,如本实验方法见文献[8]。所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准,通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献,包括世界华人消化杂志(<http://www.wjgnet.com/1009-3079/index.jsp>)和World Journal of Gastroenterology(<http://www.wjgnet.com/1007-9327/index.jsp>)。期刊: 序号, 作者(列出全体作者)。文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部), 书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页。





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
8226 Regency Drive, Pleasanton,  
CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243  
E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

