

2016年度首都医科大学附属北京地坛医院手足口病患者病原学及临床特征分析

梁璞^{1,2} 刘婷^{1,2} 刘顺爱^{1,2} 庞琳³ 芦红萍^{1,2} 闫永红^{1,2} 韩铭^{1,2} 袁晓雪^{1,2}
韩凯^{1,2} 杨松⁴ 成军^{1,2}

【摘要】目的 分析首都医科大学附属北京地坛医院2016年度手足口病患者的病原体类型及其分布特点,并结合临床资料进一步掌握不同型别病原体感染的特点,为手足口病的诊疗和预防提供指导建议。**方法** 本研究共采集本院儿科137例手足口病住院患儿的咽拭子及粪便标本,提取病毒RNA后采用实时荧光定量PCR的方法对样本进行肠道病毒(EV)通用型、肠道病毒71(EV71)型、柯萨奇病毒A16(CoxA16)型核酸检测,病原学分型结果结合137例手足口病患儿的临床资料和实验室检查结果进行统计分析。**结果** 2016年度本院137例手足口病患者中EV71阳性率最高(40.88%);手足口病患者主要集中出现在6~8月份(62.04%);1~2岁患病儿童最多(32.12%);EV71型阳性患者中重症病例最多,且住院天数也显著多于CoxA16、非EV71非CoxA16型阳性患者;入组手足口病患者最常见的临床症状依次为发热(96.35%),皮疹/疱疹出现在手部(93.43%)、足部(88.32%)、口/咽部(75.91%)和臀部(53.28%)和易惊(41.61%);非EV71非CoxA16型肠道病毒阳性患者较EV71阳性患者的皮疹范围更广泛,且最高体温均高于EV71组和CoxA16组患者;EV71型阳性患者更易合并脑炎。**结论** 本院2016年手足口病患者主要以EV71型病毒感染为主,且EV71型手足口病更易发展为重症,应该引起高度重视;对近些年逐渐增多的非EV71非CoxA16型肠道病毒阳性病例也应密切监测,防止引起新的暴发流行。

【关键词】 手足口病;病原学;肠道病毒;临床特点

Etiological and clinical features of cases with hand, foot and mouth disease in a hospital in Beijing in 2016

Liang Pu^{1,2}, Liu Ting^{1,2}, Liu Shun'ai^{1,2}, Pang Lin³, Lu Hongping^{1,2}, Yan Yonghong^{1,2}, Han Ming^{1,2}, Yuan Xiaoxue^{1,2}, Han Kai^{1,2}, Yang Song⁴, Cheng Jun^{1,2}. ¹Institute of Infectious Diseases, ²Beijing Key Laboratory of Emerging Infectious Diseases, ³The Third Department of Liver Diseases, ⁴Pediatric, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, 100015 Beijing, China

Corresponding author: Cheng Jun, Email: chengj0817@sina.cn

【Abstract】 Objective To investigate the pathogens types and distribution features among pediatric patients with hand, foot and mouth diseases (HFMD) in Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University in 2016, which were combined with clinical data, in order to further study the characteristics of different types of pathogens infection, and to provide guidance for the diagnosis and treatment of HFMD. **Methods** The throat swabs or fecal samples of 137 patients in Division of Pediatrics in 2016 were collected. Virus RNA was tested by real-time fluorescence quantitative (RT-PCR) kits with universal enterovirus (EV) primers, Coxsackievirus A16 (CoxA16)-specific primers and enterovirus 71 (EV71)-specific primers. **Results** The positive rate of EV71 in 137 cases with HFMD in 2016 was the highest (40.88%). Patients with HFMD mainly concentrated in 6-8 months (62.04%) among children of 1-2 years old (32.12%). The most severe cases were in EV71 positive patients, and the number of hospitalisation days were significantly more than those of CoxA16, non-EV71,

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2017.06.003

基金项目:北京市科委科技项目(No. D131100005313016);北京市卫生系统高层次卫生技术人才培养计划(No. 2015-3-108);国家重点研发计划“华北地区中国人类遗传资源样本库集群建设”(No. 2016YFC1201703)

作者单位:100015 北京,首都医科大学附属北京地坛医院传染病研究所¹、新发突发传染病研究北京市重点实验室²、儿科³、肝病科⁴

通信作者:成军, Email: chengj0817@sina.cn

non-CoxA16 enteroviruses positive patients. The clinical data of patients showed the most common clinical symptoms of HFMD patients were fever (96.35%); rash/herpes appeared in the hand (93.43%), foot (88.32%), mouth/throat (75.91%) hip (53.28%) and irritable (41.61%). Non-EV71, non-CoxA16 enteroviruses positive patients got a more extensive range of skin rashes than EV71 positive patients. The maximum body temperature of non-EV71, non-CoxA16 enteroviruses positive patients was higher than patients infected EV71 or CoxA16. And EV71 positive patients with encephalitis most easily. **Conclusions** The main prevalent type in 2016 was EV71 which was most likely to develop into severe HFMD. In recent years, the increasing number of cases with non-EV71, non-CoxA16 enteroviruses positive should be paid more attention to prevent new outbreaks.

【Key words】 Hand foot and mouth disease; Etiology; Enterovirus; Clinical feature

手足口病(hand, foot and mouth disease, HFMD)是由肠道病毒感染引起的急性传染病,好发于5岁以下儿童。临床症状主要表现为短暂的发热,手、足、臀等部位斑丘疹或疱疹和口腔溃疡等。少数重症病例可短期内出现脑炎、急性脊髓炎、肺水肿、心肌炎等并发症^[1-2]。1981年,我国上海首次报道了手足口病的发生^[3],2007至2008年,山东和安徽两地相继发生EV71大规模暴发流行,分别造成14人和23人死亡^[4]。国家卫计委报告的全国丙类传染病中,2009至2016年手足口病发病数及死亡数均位居首位,且发病率及病死率逐年增长^[5],其预防控制和治疗工作十分紧迫。

手足口病主要由人肠道病毒A组(HEV-A)引起,包括柯萨奇病毒(Coxsackievirus)A2、CoxA3、CoxA4、CoxA5、CoxA6、CoxA7、CoxA8、CoxA10、CoxA12、CoxA14、CoxA16和肠道病毒71型(EV71)^[6-8]。其中,EV71和CoxA16是引起手足口病的主要病原体,EV71具有潜在的嗜神经毒性,易合并严重的神经系统并发症,如无菌性脑膜炎、急性迟缓性麻痹和认知功能减退等^[9]。近年来,由CoxA6和CoxA10引起的手足口病逐年增多,甚至在部分地区成为引起手足口病暴发流行的主要病原体类型^[10-11]。收集2016年就诊于本院儿科的手足口病住院患儿的临床资料和咽拭标本及粪便标本进行临床特征分析和肠道病毒病原学检测分析,以了解2016年手足口病病原分布以及不同病原所致手足口病相应的临床特点,对手足口病的诊疗和预防起到积极作用,现报道如下。

资料与方法

一、研究对象

本研究收集2016年1月至2016年12月就诊于首都医科大学附属北京地坛医院儿科的手足口病住院

患者共137例,临床诊断标准符合我国卫生部发布的《手足口病诊疗指南》(2010版)。137例手足口病患者中,男性82例,女性55例,患儿年龄39 d~7岁,发病年龄主要集中在0~5岁(98.54%)根据以上诊断标准将入组患者分为普通型和重症两组,根据实验室诊断分为EV71(+)、CoxA16(+)、非EV71非CoxA16(+)和EV(-)共4组。

二、研究方法

1. 标本采集:使用病毒采样管采集手足口病患儿入院后第1天的咽拭子标本,暂存于4℃,24 h内用无RNA酶的冻存管分装,分装前震荡混匀,-80℃保存。无菌采便管采集手足口病患儿入院3 d内粪便标本5~10 g/份,15 ml无菌离心管中加入10 ml无菌PBS溶液及1 ml氯仿后加入粪便标本约5 g,剧烈震荡20 min,3 000 r/min(离心半径r=9.68 cm)、离心20 min后取上清分装于无RNA酶的冻存管中,-80℃保存。

2. 肠道病毒检测方法:首先用QIAamp® Viral RNA Mini Kit试剂盒提取咽拭子和粪便标本病毒RNA,之后采用中山大学达安基因股份有限公司的肠道病毒71型/柯萨奇病毒A16型/通用型肠道病毒RNA检测试剂盒及ABI 7500仪进行real-time PCR反应,对手足口病患者标本进行肠道病毒鉴定以及EV71、CoxA16的分型。

3. 结果判定:EV通用型、EV71型试剂盒检测阳性标本判为EV71(+);EV通用型、CoxA16型试剂盒检测阳性标本判为CoxA16(+);EV通用型阳性,而EV71型、CoxA16型均为阴性的标本则判为非EV71非CoxA16(+);最后EV通用型阴性的标本判为EV(-)。

三、统计学处理

收集并统计分析137例手足口病患儿的一般资料(性别、年龄、住址、临床诊断、入/出院时间、临床表现及并发症、发热、皮疹部位等)、实

实验室病原学诊断，采用SPSS 19.0软件对数据分别进行临床资料及实验室资料的统计分析和比较。连续变量的描述用中位数和四分位数范围（IQR）表示，分类变量的描述用例数和百分比表示。对于非正态分布的连续变量的比较使用非参数检验，两组数据比较用Mann-Whitney *U*检验，两组以上数据比较用Kruskal-Wallis检验。分类变量则使用 χ^2 检验或Fisher确切概率检验进行比较，以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、不同月份手足口病病原学变化

2016年1月1日~2016年12月31日本院共收集137例手足口病患者咽拭子标本及粪便标本，其中检测咽拭子标本31份、粪便标本106份。肠道病毒核酸检测结果显示，EV阳性患者共115例，占83.94%。其中EV71阳性患者最多，占总标本数的40.88%（56/137）；之后是近年来逐步引发关注的非EV71非CoxA16肠道病毒阳性患者，占本年度总标本数的27.74%（38/137）；CoxA16阳性患者次

之，占总标本数的15.33%（21/137）。
2016年度不同月份手足口病病例变化趋势分析发现，1~3月份无患者标本，而6~8月份患者总数最多，占全年的62.04%（85/137），为该病高发期，7月份数量达到最高后逐渐下降，至12月仅有2例患者。EV阳性患者数量变化趋势较总病例数变化趋势更为明显，6~8月份EV阳性患者占全年的68.7%（79/115），同样是7月份患者例数最多，见图1。

二、手足口病病原学分布与患者年龄和性别的相关性

不同年龄段和不同性别患者的病原学分布见表1。结果显示，不同年龄组间各型别分布差异均无统计学意义；从患者年龄构成比来看，1~2岁患病儿童最多（32.12%）。

入组137例手足口患者中，男性82例、女性55例，男女比例为1.49：1，不同性别组间各型别分布差异均无统计学意义。

三、不同病原体型别患者中普通病例与重症病例的分布

将2016年手足口患者按临床诊断分为普通型（71例）和重症型（65例）两种，分别统计分析不同

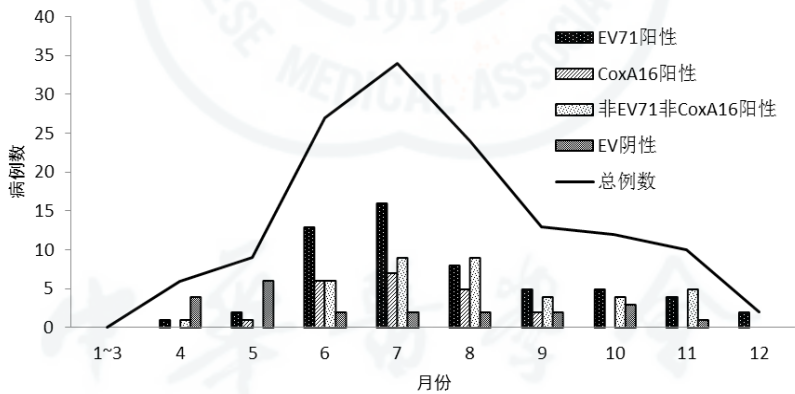


图1 2016年1至12月份不同病毒型手足口病的分布

表 1 不同年龄性别手足口病患者的病原学分布

组别	例数	EV71 (+) (56例)	CoxA16 (+) (21例)	非EV71非CoxA16 (+) (38例)	EV (-) (22例)
年龄 (岁)					
0~1	11	5 (8.93)	1 (4.76)	3 (7.89)	2 (9.09)
1~2	44	16 (28.57)	8 (38.10)	14 (36.84)	6 (27.27)
2~3	26	9 (16.07)	4 (19.05)	7 (18.42)	6 (27.27)
3~4	31	15 (26.79)	4 (19.05)	7 (18.42)	5 (22.73)
≥ 4	25	11 (19.64)	4 (19.05)	7 (18.42)	3 (13.64)
性别					
男	82	37 (66.07)	11 (52.38)	23 (60.53)	11 (50.00)
女	55	19 (33.93)	10 (47.62)	15 (39.47)	11 (50.00)

病原体别患者中普通病例和重症病例的分布(图2), 结果显示, 不同病原体别患者中普通和重症病例的分布差异具有统计学意义($\chi^2 = 22.1780$ 、 $P < 0.001$)。其中EV71型阳性患者中重症病例的比例显著高于CoxA16型阳性患者($\chi^2 = 11.6634$ 、 $P < 0.001$)和非EV71非CoxA16型肠道病毒阳性患者($\chi^2 = 12.7511$ 、 $P < 0.001$)。

临床诊断为普通或者重症病例还直接关系到住院天数, 故本研究进一步比较不同病原体别患者住院天数的差异, 结果如图3所示, 3组患者住院天数的中位数分别为7、6和5.5 d, 差异具有统计学意义($\chi^2 = 21.9609$ 、 $P < 0.001$)。两两比较结果显示, EV71阳性患者的住院天数显著多于其他两组, 均具有统计学意义; 而CoxA16型与非EV71非CoxA16型肠道病毒阳性患者住院天数的差异无统计学意义。

四、不同地区手足口病病原学变化

本研究中的137例手足口病病例与2016年深圳龙华区278例手足口病病例^[12]的研究结果见表2, 两地手足口病患者的病原学分布具有显著统计学差异($\chi^2 = 42.1731$ 、 $P < 0.001$); 其中本院手足口病患者的EV71感染率显著高于深圳龙华区患者; CoxA16的感染率则显著低于深圳龙华区。

五、不同病原体别患者的临床表现及并发症

本研究入组的137例手足口病患者中, 最常见的临床表现依次为发热(96.35%)、皮疹/疱疹出

现在手部(93.43%)、足部(88.32%)、口/咽部(75.91%)和臀(53.28%)、易惊(41.61%)以及呕吐(24.09%)。各组患者临床表现及其并发症特点, 结果如表3所示。非EV71非CoxA16型阳性患者较EV71型阳性患者的皮疹范围更广泛(臀、四肢、颈、胸、腹、背部)(P 均 < 0.05)。CoxA16组患者中以发热为第一症状的例数显著低于EV71阳性($P = 0.036$)和非EV71非CoxA16型阳性患者($P = 0.006$)。CoxA16组患者38℃以上者显著少于EV71阳性组($P = 0.038$)和非EV71非CoxA16阳性组($P = 0.041$); EV71组患者体温持续38℃及以上天数显著多于CoxA16组患者($P = 0.007$)和非EV71非CoxA16组患者($P < 0.001$); 非EV71非CoxA16组患者的最高体温则显著高于EV71阳性患者($P = 0.008$)和CoxA16阳性患者($P = 0.005$)。EV71型阳性患者最易合并脑炎, EV71组脑炎发生率显著高于CoxA16组($P < 0.001$)和非EV71非CoxA16组($P < 0.001$)。但EV71型阳性患者惊厥和抽搐的发生率较低, 与CoxA16组和非EV71非CoxA16阳性组患者差异具有统计学意义(P 均 < 0.001)。CoxA16组患者咳嗽的比例略低于非EV71非CoxA16组($P = 0.041$)。

讨 论

SARS过后, 我国加强了对传染病的统计监测

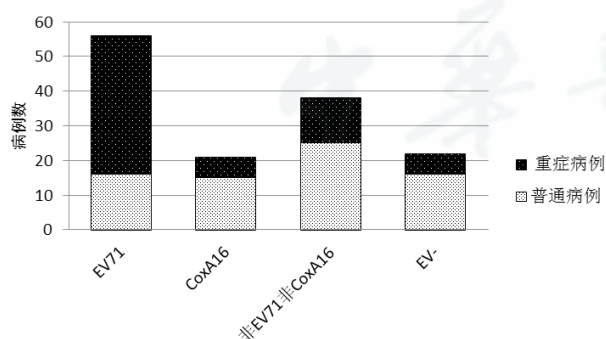


图2 不同病原体别患者中普通和重症病例的分布

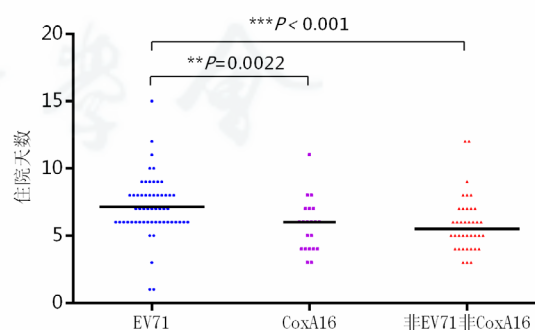


图3 不同病原体别患者住院天数的分布

表2 2016年本院和深圳龙华区手足口病患者病原学分布[例(%)]

型别	本院 (137例)	深圳龙华区 (278例)	P值	χ^2 值
EV+	115 (83.94)	236 (84.89)	0.801	0.063
EV71	56 (40.88)	40 (14.39)	< 0.001	36.210
CoxA16	21 (15.33)	98 (35.25)	< 0.001	17.811
非EV71非CoxA16	38 (27.74)	98 (35.25)	0.125	2.352

表3 不同型别肠道病毒阳性和阴性患者的临床资料 [例 (%)]

临床资料	EV71 (56例)	CoxA16 (21例)	非EV71非CoxA16 (38例)	EV ⁻ (22例)	P值
皮疹分布					
手	53 (94.64)	21 (100.0)	33 (86.84)	21 (95.45)	0.260
足	53 (94.64)	19 (90.48)	29 (76.32)	20 (90.91)	0.059
口	38 (67.86)	19 (90.48)	31 (83.78)	16 (72.73)	0.118
臀	36 (64.29)	12 (57.14)	16 (42.11)	9 (40.91)	0.107
四肢	6 (10.71)	5 (23.81)	11 (28.95)	6 (27.27)	0.095
颈	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (5.26)	0 (0.00)	0.172
胸	0 (0.00)	0 (0.00)	3 (7.89)	1 (4.55)	0.107
腹	0 (0.00)	0 (0.00)	4 (10.53)	1 (4.55)	0.027
背	0 (0.00)	0 (0.00)	7 (18.42)	1 (4.55)	0.001
发热为第一症状	26 (46.43)	4 (19.05)	22 (57.89)	8 (36.36)	0.029
皮疹为第一症状	14 (25.00)	8 (38.10)	6 (15.79)	7 (31.82)	0.240
≥ 38℃	56 (100.00)	18 (85.71)	38 (100.00)	20 (90.91)	0.003
≥ 38℃持续天数 ^a	5 (3.0~6.0)	2.5 (2.0~4.0)	3.0 (2.0~4.0)	4.5 (3.0~6.0)	< 0.001
最高体温 (℃) ^a	39.1 (38.95~39.50)	38.95 (38.70~39.50)	39.50 (39.00~40.00)	39.45 (39.65~39.05)	0.005
呕吐	22 (39.29)	8 (38.1)	11 (28.95)	8 (36.36)	0.775
脑炎	32 (57.14)	3 (14.29)	7 (18.42)	7 (31.82)	< 0.001
支气管炎	2 (3.57)	0 (0.00)	3 (7.89)	5 (22.73)	0.024
惊厥	1 (1.79)	7 (33.33)	8 (21.05)	1 (4.55)	< 0.001
抽搐	3 (5.36)	7 (33.33)	12 (31.58)	2 (9.09)	< 0.001
易惊	30 (53.57)	6 (28.57)	13 (34.21)	8 (36.36)	0.126
肢体抖动	13 (23.21)	3 (14.29)	2 (5.26)	4 (18.18)	0.117
咳嗽	10 (17.86)	0 (0.00)	8 (21.05)	9 (40.91)	0.006

注：^a：中位数（四分位范围）

工作，并且随着手足口病患者的逐年增多，我国于2008年5月2日将手足口病纳入了丙类法定传染病报告，在之后的十年里，手足口病的年患病率和年病死率一直位居榜首^[14]，对0~5岁儿童的身体健康构成了极大的威胁。手足口病病原体种类多，且常呈现交替循环流行，流行情况复杂，从本院2012至2015年数据^[15-17]来看，2012和2013年本院手足口病患者中均为非EV71非CoxA16型肠道病毒感染率最高，而2014年EV71型感染率则再次抬头占据主要地位，2015年二者持平，2016年数据则呈现为EV71型主要流行趋势，而EV71型病毒感染又往往合并脑炎，造成本年度重症病例与普通病例数目基本持平。

本研究虽然总例数相对较少，但对不同病原体感染者的临床特点分析结果也具有一定的提示作用，如非EV71非CoxA16阳性患者更易发生全身性的皮疹，包括四肢胸颈腹背处，而且首发症状多见高热，且最高发热温度显著高于EV71型和CoxA16

型阳性患者，但高热时间持续不长，这均与其他研究成果相一致^[18-20]。

比较本研究与深圳龙华区的手足口病原学分析报告^[12]后发现，本院EV71型的阳性率显著高于深圳龙华区，EV71型并不是深圳龙华区手足口病患者的主要病原体，而是CoxA16型；深圳地处我国南方地区，而本院位于北京，气候地理、风土人情均有较大的差异，故可见手足口病病原体的地区分布差异较大，还可能受到多种环境和社会因素的影响，形成多种病原体混合交替流行的模式，需要开展多点监测，采取因地制宜的预防治疗措施。

虽然近年来非EV71非CoxA16型肠道病毒受到越来越多的关注，但本研究结果提示，EV71型仍然非常活跃，随时可能引起大规模流行，而且考虑到EV71型感染后可能发生严重的并发症，对EV71的监测和预防不能松懈。目前灭活人肠道病毒71型疫苗已经上市，且临床试验结果证明保护率可达90%以上，安全性和免疫原性良好^[21]。同时针对

CoxA16的疫苗、EV71-CoxA16的双联疫苗以及针对EV-B型的疫苗也都在进一步研发中^[22], 未来手足口病应该会得到有效的预防控制。

参 考 文 献

- [1] 中华人民共和国卫生部. 手足口病诊疗指南(2010年版). 国际呼吸杂志,2010,30(24):1473-1475.
- [2] Yang F, Yuan J, Wang X, et al. Severe hand, foot, and mouth disease and coxsackievirus A6-Shenzhen, China[J]. Clin Infect Dis,2014,59(10):1504-1505.
- [3] Yang T, Xu G, Dong H, et al. A case-control study of risk factors for severe hand-foot-mouth disease among children in Ningbo, China, 2010-2011[J]. Eur J Pediatr,2012,171(9):1359-1364.
- [4] Crawford NW, Graham SM. EV71 vaccine: protection from a previously neglected disease[J]. Lancet,2013,381(9882):1968-1970.
- [5] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 2016年全国法定传染病疫情概况[EB/OL]. [2017-02-23]. <http://www.nhfp.gov.cn/jkj/s3578/201702/38ca5990f8a54ddf9ca6308fec406157.shtml>
- [6] Pöyry T, Kinnunen L, Hyypiä T, et al. Genetic and phylogenetic clustering of enteroviruses[J]. J Gen Virol,1996,77 (Pt 8):1699-1717.
- [7] Hyypiä T, Hovi T, Knowles NJ, et al. Classification of enteroviruses based on molecular and biological properties[J]. J Gen Virol,1997,78 (Pt 1):1-11.
- [8] Zhang Y, Wang J, Guo W, et al. Emergence and transmission pathways of rapidly evolving evolutionary branch C4a strains of human enterovirus 71 in the Central Plain of China[J]. PLoS One,2011,6(11):e27895.
- [9] Ooi MH, Wong SC, Lewthwaite P, et al. Clinical features, diagnosis, and management of enterovirus 71[J]. Lancet Neurol,2010,9(11):1097-1105.
- [10] Mirand A, Henquell C, Archimbaud C, et al. Outbreak of hand, foot and mouth disease/herpangina associated with Coxsackievirus A6 and A10 infections in 2010, France: a large citywide, prospective observational study[J]. Clin Microbiol Infect,2012,18(5):E110-E118.
- [11] Tian H, Zhang Y, Sun Q, et al. Prevalence of multiple enteroviruses associated with hand, foot, and mouth disease in Shijiazhuang City, Hebei province, China: outbreaks of coxsackieviruses a10 and b3[J]. PLoS One,2014,9(1):e84233.
- [12] 余好, 许少坚, 任燕, 等. 深圳市龙华区2016年手足口病流行病学和病原学特征[J]. 中国热带医学,2017,17(4):402-404.
- [13] 李巧玲, 肖娜, 陈思源, 等. 湘潭市2010年-2016年重症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,2017,27(9):1311-1313.
- [14] Shigui Y, Jie W, Cheng D, et al. Epidemiological features of and changes in incidence of infectious diseases in China in the first decade after the SARS outbreak: an observational trend study[J]. Lancet Infect Dis,2017,17(7):716-725.
- [15] 孟一星, 梁金秋, 庞琳, 等. 2012年度211例手足口病住院患儿病原学检测及分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志:电子版,2014,9(2):203-207.
- [16] 芦红萍, 孟一星, 梁金秋, 等. 2013至2014年度首都医科大学附属北京地坛医院手足口病住院患儿的病原学检测分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2015,9(6):5-8.
- [17] 刘婷, 芦红萍, 庞琳, 等. 2013至2015年度某院手足口病患儿的病原学分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志:电子版,2016,10(6):203-207.
- [18] 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.
- [19] Notes from the field: severe hand, foot, and mouth disease associated with coxsackievirus A6-Alabama, Connecticut, California, and Nevada, November 2011-February 2012[J]. MMWR Morb Mortal Wkly Rep,2012,61(12):213-214.
- [20] 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.
- [21] Yi E, Shin Y, Kim J, et al. Enterovirus 71 infection and vaccines[J]. Clin Exp Vaccine Res,2017,6(1):4-14.
- [22] Mao Q, Wang Y, Bian L, et al. EV-A71 vaccine licensure: a first step for multivalent enterovirus vaccine to control HFMD and other severe diseases[J]. Emerg Microbes Infect,2016,20,5(7):e75.

(收稿日期: 2017-03-16)

(本文编辑: 孙荣华)

梁璞, 刘婷, 刘顺爱, 等. 2016年度首都医科大学附属北京地坛医院手足口病患者病原学及临床特征分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2017,11(6):533-538.