

2011—2018 年上海市金山区手足口病病原学监测结果及柯萨奇病毒 A6 型分离株 VP1 基因特征分析

孙箬爽,董兆鹏,臧昊,杜荐如,宋灿磊,李淑华

上海市金山区疾病预防控制中心,上海 201599

摘要: **目的** 了解 2011—2018 年上海市金山区手足口病病原学特征,分析柯萨奇病毒 A6 型(coxsackievirus A6, CoxA6) VP1 基因特征,为手足口病防控提供理论依据。 **方法** 对 2011—2018 年金山区手足口病监测病原学检测情况进行统计分析。CoxA6 病毒分离株进行 VP1 基因核苷酸序列测序,分析其同源性并构建系统进化树。 **结果** 2011—2018 年金山区共采集手足口病例标本 1 207 例,病原学检测阳性 703 例,阳性率为 58.24%(703/1 207);病原学构成为 CoxA6 254 例(36.13%)、CoxA16 217 例(30.87%)、EV71 162 例(23.04%)、CoxA10 18 例(2.56%)和其他肠道病毒 52 例(7.40%)。2011—2013 年,EV71、CoxA16、其他肠道病毒为优势病原;2014 年起,CoxA6 逐渐成为优势病原,2018 年占病原学构成达 85.43%。EV71 发病呈单峰分布,高峰出现在 5 月;CoxA16 呈双峰分布,主高峰出现在 6 月,次高峰出现在 11 月;CoxA6 呈双峰分布,主高峰出现在 11 月,次高峰出现在 7 月。监测点监测 2013 年出现 CoxA6 型,疫情监测 2014 年出现 CoxA6 型。监测点监测,EV71、CoxA16 和 CoxA6 病原年龄分布主要集中在 1~5 岁,其中 CoxA6 还主要集中在 7~12 岁。疫情监测,EV71、CoxA16、CoxA6 病原分布主要集中在小班和中班,其中 CoxA6 病原分布还集中在小学。基因分析表明,2017—2018 年金山区流行的 CoxA6 型病原基因特征为 E2 亚型。 **结论** 2011—2018 年金山区手足口病的优势病原已由 EV71、CoxA16 转变为 CoxA6 E2 亚型为主。应进一步加强病原监测,尤其加强对 7~12 岁组病原的监测,及时发现新病原,为落实综合性防控手足口病预防措施提供依据。

关键词: 手足口病;病原谱;柯萨奇病毒 A 组 6 型;分子流行病学

中图分类号:R512.5 文献标识码:A 文章编号:1006-3110(2020)01-0033-05 DOI:10.3969/j.issn.1006-3110.2020.01.009

Etiological surveillance results of hand, foot and mouth disease and genetic characteristics of VP1 from coxsackievirus A6 in Jinshan district of Shanghai, 2011–2018

SUN Qing-shuang, DONG Zhao-peng, ZANG Hao, DU Jian-ru, SONG Can-lei, LI Shu-hua

Jinshan District Center for Disease Control and Prevention, Shanghai 201599, China

Corresponding author: LI Shu-hua, E-mail: hsl167@163.com

Abstract: **Objective** To investigate the etiological features of hand, foot and mouth disease (HFMD) in Jinshan district of Shanghai from 2011 to 2018, to analyze the genetic characteristics of VP1 gene of coxsackievirus A6 (CoxA6), and to provide a theoretical basis for HFMD prevention and control. **Methods** The pathogenic detection results of specimens of HFMD surveillance in Jinshan district during 2011–2018 were statistically analyzed. CoxA6 virus isolates were sequenced for VP1 nucleotide sequence, and homologous diseases were analyzed to construct phylogenetic tree. **Results** A total of 1,207 specimens of HFMD were collected in Jinshan district from 2011 to 2018. 703 cases were positive for etiology, with the positive rate of 58.24% (703/1,207). The main pathogenic viruses were CoxA6 (36.13%, 254/703), CoxA16 (30.87%, 217/703), EV71 (23.04%, 162/703), CoxA10 (2.56%, 18/703) and other enteroviruses (7.40%, 52/703). EV71, CoxA16 and other enteroviruses were the dominant pathogens in 2011–2013. CoxA6 gradually became the dominant pathogen from 2014, accounting for 85.43% of the total pathogenic composition in 2018. The incidence of EV71 showed a single peak distribution, and the peak appeared in May. CoxA16 showed a double peak distribution, the main peak appeared in June and the second peak in November. CoxA6 showed a double peak distribution, the main peak appeared in November and the second peak in July. Results from the monitoring point indicated that CoxA6 type appeared in 2013, whereas results from the epidemic monitoring showed that CoxA6 type appeared in 2014. Results from the monitoring point displayed that the age distribution of EV71, CoxA16 and CoxA6 pathogens was mainly concen-

基金项目:金山区卫生和计划生育委员会面上项目(JSKJ-KTMS-2016-04)

作者简介:孙箬爽(1988-),女,安徽人,硕士,医师,研究方向:急性传染病防制。

通信作者:李淑华,E-mail:hsl167@163.com。

trated in 1–5 years old, of which CoxA6 was mainly concentrated in 7–12 years old. Results from the epidemic surveillance displayed that the distribution of EV71, CoxA16 and CoxA6 pathogens was mainly concentrated in primary classes and middle classes, of which CoxA6 was mainly concentrated in primary schools. Genetic analysis indicated that the CoxA6 pathogen gene prevalent in Jinshan district in 2017–2018 was characterized by the E2 subtype. **Conclusions** The dominant pathogen of HFMD in Jinshan district in 2011–2018 had been transferred from EV71 and CoxA16 to CoxA6 E2. Pathogen surveillance should be further strengthened, especially in the 7–12 year-old group. New pathogens should be found in time so as to provide a basis for implementing comprehensive prevention and control measures against HFMD.

Key words: hand, foot and mouth disease; pathogenic spectrum; coxsackievirus A6; molecular epidemiology

手足口病(hand foot and mouth disease, HFMD)是由肠道病毒(enterovirus, EV)感染引起的一种儿童常见传染病,5岁以下儿童多发。患者手、足、口、臀部出现疱疹,重症患者可出现神经和呼吸系统症状。引起手足口病的肠道病毒血清型有 20 多种,最常见的为肠道病毒 71 型(enterovirus 71, EV71)和柯萨奇病毒 A16 型(coxsackievirus A16, CoxA16)^[1–2]。2012 年以来,我国手足口病流行的优势株逐渐发生演变,CoxA6 型成为了优势病原^[3]。为了解金山区手足口病的病原学特征,本文对金山区 2011—2018 年手足口病病原谱进行汇总分析,并对 CoxA6 VP1 基因进行进化分析,以期对手足口病防控提供技术指导和理论依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源 手足口病病例信息来源于“中国疾病预防控制中心信息管理系统”的子系统“传染病报告信息管理系统”。人口学资料来源于上海市疾病预防控制中心和金山区统计局。

1.2 病例定义 按照《手足口病诊疗指南(2010 年版)》、《手足口病诊疗指南(2018 年版)》的诊断标准,手足口病病例定义为①流行季节高发,常见于学龄前儿童,婴幼儿多见。②急性起病,发热伴手、足、口、臀部皮疹,部分病例可无发热。③极少数重症病例皮疹不典型,临床诊断困难,需结合病原学或血清学检查做出诊断。

1.3 病原学监测 参照《上海市手足口病监测方案(2009 年版)》、《上海市手足口病监测方案(2016 年版)》的要求,病原学监测分为监测点监测和疫情监测。监测点监测:金山区选择 1 家医院作为手足口病哨点监测医院,按月采集手足口病病例咽拭子(或肛拭子)标本开展肠道病毒核酸检测;疫情监测:对金山区内发生的手足口病聚集性疫情和暴发疫情采集病例标本开展肠道病毒核酸检测。

病例标本采集方法:用专用采样棉签采集病人发病 3 d 内的咽拭子(或肛拭子)标本,采集后置于病毒采样管中,4 ℃ 暂存并于 12 h 内送达实验室,如不能及

时检测,需在 -20 ℃ 以下保存,长期保存的标本存于 -70 ℃ 冰箱。

1.4 病原学检测方法 采用实时荧光定量 PCR 方法,使用 Roche 罗氏公司抽提试剂盒 MagNA Pure LC Total Nucleic Acid Isolation Kit 对咽拭子(或肛拭子)标本进行病毒核酸的提取,使用江苏硕世生物技术有限公司的肠道病毒 71 型核酸检测试剂盒、柯萨奇病毒 A16 型核酸检测试剂盒、柯萨奇病毒 A6 型核酸检测试剂盒、柯萨奇病毒 A10 型核酸检测试剂盒,按照试剂盒说明操作,用 Roche 罗氏公司 LightCycler 480 PCR 仪对病毒核酸进行检测。

1.5 CoxA6 基因检测方法 采用 QIAamp ViralRNA mini Kit 试剂盒(QIAGEN)提取手足口病病例咽拭子(或肛拭子)标本病毒核酸,分别采用 PrimeScript™ RT reagent Kit(TaKaRa)及 TaKaRa Ex Taq Kit 对提取的病毒核酸进行反转录和 PCR 扩增 CoxA6 VP1 基因全长片段,反应体系及反应条件按照说明书操作,采用 1% 琼脂糖凝胶电泳对 PCR 扩增产物进行鉴定。琼脂糖凝胶电泳阳性 PCR 产物送上海生工生物有限公司测序。VP1 基因扩增上游引物为 CoxA6-VP1-F:5' - GCTGACACCACAATATCCCG - 3',下游引物为:5' - TTCATAATCCGTGGTGGTT - 3'。

1.6 统计学分析 利用 Excel 2013 对数据进行统计分析。分别采用 Muscle3. 8. 31_i86 和 MEGA 5. 2 对 CoxA6 VP1 全长序列进行序列比对及系统发生树构建,将获得 CoxA6 VP1 片段全长序列与 GenBank 下载的国内外 CoxA6 代表株 VP1 序列进行比对,采用邻接法(neighbor joining, NJ)构建系统发生树,Bootstrap 值为 1 000。参考 Bian 等^[4]对 CoxA6 家系划分标准进行家系划分。

2 结果

2.1 流行概况 2011—2018 年金山区累计报告手足口病病例 11 374 例,报告发病率 90.99/10 万 ~ 310.66/10 万,年均发病率 184.41/10 万,重症病例累计报告 59 例。见表 1。

表 1 2011—2018 年金山区手足口病发病情况

年份	发病数	发病率(1/10 万)	重症数
2011	1 276	170. 87	17
2012	1 235	157. 99	4
2013	1 063	140. 35	4
2014	1 982	257. 78	31
2015	1 092	141. 42	0
2016	1 578	205. 20	2
2017	701	90. 99	1
2018	2 447	310. 66	0
合计	11 374	184. 41	59

2.2 2011—2018 年金山区手足口病病原学概况

2011—2018 年金山区共采集手足口病例标本 1 207

表 2 2011—2018 年金山区手足口病不同采样点病原学构成

病原学分型	总采样		监测点采样		疫情采样	
	确诊病例	构成比(%)	确诊病例	构成比(%)	确诊病例	构成比(%)
EV71	162	23. 04	63	15. 56	99	33. 22
CoxA16	217	30. 87	103	25. 43	114	38. 26
CoxA6	254	36. 13	190	46. 91	64	21. 48
CoxA10	18	2. 56	13	3. 21	5	1. 68
其他肠道病毒	52	7. 40	36	8. 89	16	5. 37
合计	703	100. 00	405	100. 00	298	100. 00

2011—2018 年历年病原构成分析表明,2011—2013 年,EV71、CoxA16 和其他肠道病毒交替居于金山区手足口病病原谱首位;2013 年起出现 CoxA6,2014 年逐渐成为优势病原,2018 年病原谱构成构成比达

表 3 2011—2018 年金山区手足口病病原谱分布(n,%)

病原学分型	2011 年	2012 年	2013 年	2014 年	2015 年	2016 年	2017 年	2018 年
EV71	89(69. 53)	11(13. 25)	13(26. 53)	20(25. 32)	13(16. 46)	13(14. 13)	3(7. 14)	0(0. 00)
CoxA16	29(22. 66)	56(67. 47)	6(12. 24)	37(46. 84)	23(29. 11)	38(41. 30)	12(28. 57)	16(10. 60)
CoxA6	0(0. 00)	0(0. 00)	3(6. 12)	19(24. 05)	41(51. 90)	36(39. 13)	26(61. 90)	129(85. 43)
CoxA10	0(0. 00)	0(0. 00)	2(4. 08)	2(2. 53)	2(2. 53)	5(5. 43)	1(2. 38)	6(3. 97)
其他肠道病毒	10(7. 81)	16(19. 28)	25(51. 02)	1(1. 27)	0(0. 00)	0(0. 00)	0(0. 00)	0(0. 00)
合计	128(100. 00)	83(100. 00)	49(100. 00)	79(100. 00)	79(100. 00)	92(100. 00)	42(100. 00)	151(100. 00)

注: * 2013 年 7 月起开展 CoxA6、CoxA10 病原学检测。

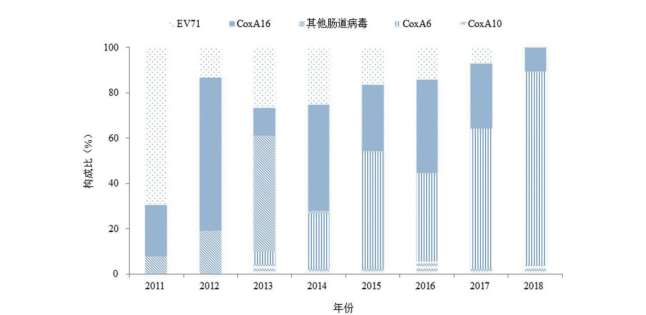


图 1 2011—2018 年金山区手足口病病原谱构成情况

各月优势病原分布表明;EV71 发病呈单峰分布,高峰出现在 5 月;CoxA16 呈双峰分布,主高峰出现在 6

例,阳性 703 例,检测阳性率为 58. 24%(703/1 207)。其中 CoxA6 254 例(36. 13%),CoxA16 217 例(30. 87%),EV71 162 例(23. 04%),其他肠道病毒 52 例(7. 40%),CoxA10 18 例(2. 56%)。1 207 例采样标本中,来自监测点采样 639 例,阳性率 63. 38%(405/639);其中 CoxA6 190 例(46. 91%),CoxA16 103 例(25. 43%),EV71 63 例(15. 56%),其他肠道病毒 36 例(8. 89%),CoxA10 13 例(3. 21%)。来自疫情采样 568 例,阳性率 52. 46%(298/568);其中 CoxA16 114 例(38. 26%),EV71 占 99 例(33. 22%),CoxA6 64 例(21. 48%),其他肠道病毒 16 例(5. 37%),CoxA10 5 例(1. 68%)。见表 2。

85. 43%。EV71 于 2013 年起在病原谱构成比逐年下降,2018 年采样病例中未检测出 EV71 型手足口病。见表 3,图 1。

月,次高峰出现在 11 月;CoxA6 呈双峰分布,主高峰出现在 11 月,次高峰出现在 7 月。见图 2。

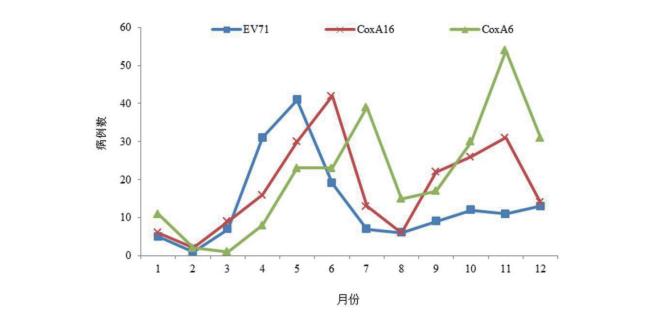


图 2 2011—2018 年金山区手足口病各月优势病原分布

2.3 监测点病原学特征 监测点 405 例检测阳性病

例中, 男性 245 例, 女性 160 例, 男女性别比为 1.53 : 1。年龄最大的 12 岁, 最小的 8 月龄。2013 年起出现 CoxA6 型手足口病。EV71、CoxA16、CoxA6 病原分布主要集中在 1~4 岁组 (72.35%)。其中 CoxA6 分布还集中在 7~12 岁组 (14.21%)。见表 4。

表 4 2011—2018 年金山区监测点手足口病发病年龄分布 (n, %)

年龄(岁)	CoxA10	CoxA16	CoxA6	EV71	其他肠道病毒	总计
8月龄~	0(0.00)	4(3.88)	9(4.74)	1(1.59)	0(0.00)	14(3.46)
1~	3(23.08)	19(18.45)	38(20.00)	11(17.46)	11(30.56)	82(20.25)
2~	3(23.08)	16(15.53)	31(16.32)	6(9.52)	2(5.56)	58(14.32)
3~	3(23.08)	23(22.33)	37(19.47)	14(22.22)	7(19.44)	84(20.74)
4~	2(15.38)	20(19.42)	24(12.63)	16(25.40)	7(19.44)	69(17.04)
5~	2(15.38)	13(12.62)	14(7.37)	8(12.70)	7(19.44)	44(10.86)
6~	0(0.00)	8(7.77)	10(5.26)	5(7.94)	2(5.56)	25(6.17)
7~12	0(0.00)	0(0.00)	27(14.21)	2(3.17)	0(0.00)	29(7.16)
合计	13(100.00)	103(100.00)	190(100.00)	63(100.00)	36(100.00)	405(100.00)

2.4 疫情病原学特征 疫情 298 例检测阳性病例中, 男性 193 例, 女性 105 例, 男女性别比为 1.84 : 1, 年龄最大的 15 岁, 最小的 2 岁。2014 年起出现 CoxA6 型手足口病。EV71、CoxA16、CoxA6 病原分布主要集中在小班 (3~4 岁, 45.97%) 和中班 (4~5 岁, 24.83%)。其中 CoxA6 病原分布还集中在小学 (7~12 岁, 23.44%)。见表 5。

表 5 2011—2018 年金山区手足口病疫情发病年级分布 (n, %)

年级	CoxA10	CoxA16	CoxA6	EV71	其他肠道病毒	总计
托班(2~3岁)	0(0.00)	4(3.51)	7(10.94)	10(10.10)	1(6.25)	22(7.38)
小班(3~4岁)	2(40.00)	68(59.65)	22(34.38)	34(34.34)	11(68.75)	137(45.97)
中班(4~5岁)	3(60.00)	16(14.04)	11(17.19)	40(40.40)	4(25.00)	74(24.83)
大班(5~6岁)	0(0.00)	16(14.04)	4(6.25)	8(8.08)	0(0.00)	28(9.40)
小学(7~12岁)	0(0.00)	10(8.77)	15(23.44)	7(7.07)	0(0.00)	32(10.74)
初中(13~15岁)	0(0.00)	0(0.00)	5(7.81)	0(0.00)	0(0.00)	5(1.68)
总计	5(100.00)	114(100.00)	64(100.00)	99(100.00)	16(100.00)	298(100.00)

2.5 CoxA6 病原分子特性分析 2017—2018 年累计分离出 16 株 CoxA6 毒株, 对分离到的 16 株 CoxA6 毒株与 GenBank 存储的国内外 CoxA6 分离株 VP1 基因进行系统发育分析, 结果表明: 2017—2018 年分离到的 16 株 CoxA6 均位于同一分支, 同属于 E2 亚型, 且与上海株 (KX064307、KX064308、KX064293)、山东株 (KY126092)、广东株 (KX189194、MH716144)、香港株 (MH049748) 等国内分离株及越南株 (MF578380)、澳大利亚株 (MH111054) 等国际分离株亲缘关系均较近, 但与同属于 E2 亚型的芬兰株 (KM114057、KP144344、

KP144345) 亲缘关系较远。见图 3。

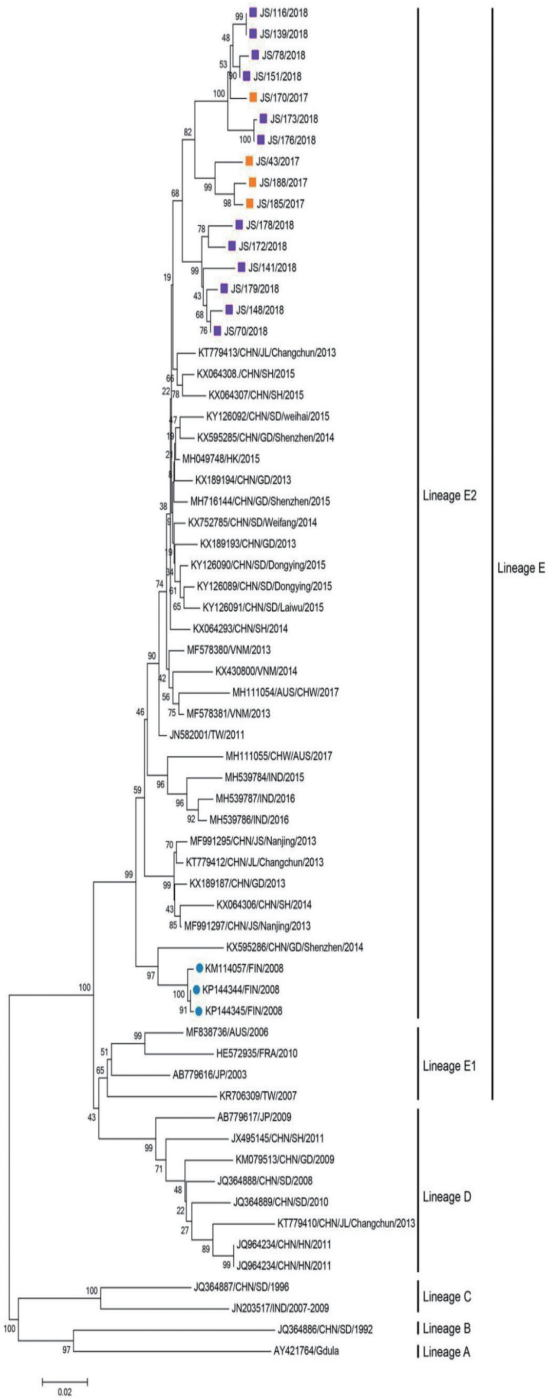


图 3 2017—2018 年金山区 CoxA6 分离株 VP1 基因系统发育分析

3 讨论

2008 年 5 月起, 手足口病纳入我国法定丙类传染病管理。2009 年起, 上海市开展手足口病病原学监测。2013 年 7 月起, 金山区开展手足口病 CoxA6、CoxA10 病原学检测。

本文对 2011—2018 年金山区手足口病病原学监

测结果显示, EV71 在 2011 年占病原学构成的 69.53%, 2013 年起在病原学构成比持续下降, 至 2018 年无该型病例报告。CoxA16 在 2012 年、2014 年、2016 年居于病原谱首位, 历年构成比呈波动状态。CoxA6 2013 年在金山区首次出现, 2014 年已成为手足口病优势病原, 2015 年、2017 年和 2018 年居于病原谱首位, 并于 2018 年占病原学构成的 85% 以上。表明金山区手足口病病原谱的优势病原已由 EV71、CoxA16 转移为 CoxA6。病原谱的改变可能与 2016 年 EV71 单价灭活疫苗正式投入使用有关。目前 CoxA6 肠道病毒是近年来人们比较关注的手足口病病原之一, 2013 年以来, 有报道 CoxA6 已成为上海^[5-7]、江苏^[8]、广州^[9]和郴州^[10]手足口病的优势病原, 与本研究结果一致。

历年按月优势病原分析表明: 5—7 月和 11 月是手足口病的发病高峰。EV71 发病呈单峰分布, 高峰出现在 5 月; CoxA16 呈双峰分布, 主高峰出现在 6 月, 次高峰出现在 11 月; CoxA6 呈双峰分布, 主高峰出现在 11 月, 次高峰出现在 7 月。值得注意的是, CoxA6 为秋季高峰为主, 夏季高峰次之的病原学分型, 与 EV71 和 CoxA16 的季节分布不同。提示秋季应着重关注 CoxA6 型手足口病的防控。

历年病原监测结果显示, 监测点医院 2013 年出现 CoxA6, 疫情监测 2014 年出现 CoxA6, 表明监测点医院出现 CoxA6 早于疫情监测, 提示监测点监测敏感性高于疫情监测, 更易于早期发现新型手足口病。建议在今后的监测中, 根据手足口病流行特征, 多设置哨点医院监测, 加强其他肠道病毒血清型鉴定和基因变异变迁分析, 提高监测敏感性, 有利于对新型手足口病预警, 控制其流行。

年龄监测结果表明, 监测点医院 EV71、CoxA16、CoxA6 病原分布主要集中在 1~4 岁组, 其中 CoxA6 分布还集中在 7~12 岁组。疫情监测 EV71、CoxA16、CoxA6 病原分布主要集中在小班(3~4 岁)和中班(4~5 岁), 其中 CoxA6 病原分布还集中在小学(7~12 岁)。表明手足口病病原年龄分布主要集中在 1~5 岁, 与流行病学一致。CoxA6 型手足口病还集中在 7~12 岁。手足口病监测为长期工作, 除了重视 1~5 岁年龄组监测外, 还需对 7~12 岁高年龄组予以关注, 以期发现新的病原特征。

本文对 CoxA6 VP1 基因测序结果表明: 当前金山区流行的 CoxA6 均为 E2 亚型, 与近几年国内及环西太平洋地区 CoxA6 流行株亲缘关系均较近, 但与分离于 2008 年的芬兰株(KM114057、KP144344、KP144345)亲

缘关系最远, 这表明 CoxA6 流行株基因变异程度随时间推移和空间距离增大而增大。

目前, 对 CoxA6 病例临床表现认识尚不成熟, 有报道 CoxA6 型手足口病的主要临床表现为脱甲、皮疹面积大和发热^[11-13], 提示应加强 CoxA6 病例的临床诊断, 与其他病原型相区别。另外, 我国上市的手足口病疫苗为防控 EV71 手足口病提供了有效工具, 但该疫苗对其他型别的手足口病不能交叉保护。随着手足口病病原谱改变, 研制 CoxA6 型手足口病疫苗或多价疫苗已成为未来的发展方向。

参考文献

- [1] Solomon T, Lewthwaite P, Perera D, et al. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of enterovirus 71 [J]. *Lancet Infect Dis*, 2010, 10(11): 778-790.
- [2] Nassef C, Ziemer C, Morrell DS. Hand-foot-and-mouth disease: a new look at a classic viral rash [J]. *Curr Opin Pediatr*, 2015, 27(4): 486-491.
- [3] 赵奇, 朱俊萍. 中国手足口病的流行状况及病原谱变化分析 [J]. *病毒学报*, 2015, 31(5): 554-559.
- [4] Bian L, Wang Y, Yao X, et al. Coxsackievirus A6: a new emerging pathogen causing hand, foot and mouth disease outbreaks worldwide [J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2015, 13(9): 1061-1071.
- [5] Wang J, Teng Z, Cui X, et al. Epidemiological and serological surveillance of hand-foot-and-mouth disease in Shanghai, China, 2012-2016 [J]. *Emerg Microbes Infect*, 2018, 7(1): 8.
- [6] 于晓楠, 忻丽菁, 杨吉星, 等. 2010—2016 年上海市虹口区手足口流行病学及病原学特征分析 [J]. *中国预防医学杂志*, 2018, 19(1): 58-63.
- [7] 高雅, 金凯, 茅俭英, 等. 2015—2016 年上海市宝山区手足口病流行特征的聚类分析 [J]. *实用预防医学*, 2018, 25(11): 1290-1293.
- [8] Gao F, Mao Q, Chen P, et al. Seroepidemiology of coxsackievirus A6, coxsackievirus A16, and enterovirus 71 infections in infants and children: a prospective cohort study in Jiangsu, China [J]. *J Infect*, 2016, 73(5): 509-512.
- [9] 赵崇泉, 郭勇晖, 沈永棋, 等. 2014—2015 年广州 759 例儿童肠道病毒感染病原谱调查 [J]. *中华疾病控制杂志*, 2017, 21(6): 567-571.
- [10] 谢群, 刘爱平, 谭徽, 等. 2013—2015 年郴州市手足口病病原谱及柯萨奇病毒 A6 基因特征分析 [J]. *实用预防医学*, 2018, 25(11): 1286-1289.
- [11] 李娟娟, 王玉肖, 周美静, 等. 保定市 CoxA6 型手足口病伴脱甲症病例流行病学特征及相关因素分析 [J]. *现代预防医学*, 2017, 44(5): 778-781.
- [12] 黄辉, 金凤华, 郑崇光, 等. 不同型别肠道病毒感染所致手足口病皮疹特点分析 [J]. *中华全科医学*, 2015, 13(12): 1979-1982.
- [13] 何鑫, 杨婷, 谢忠平. 柯萨奇病毒 A6 所致手足口病研究现况 [J]. *中华疾病控制杂志*, 2018, 22(3): 312-316.

收稿日期: 2019-02-26