

手足口病流行病学研究进展

孙军玲 张静

【关键词】 手足口病; 流行病学

A review on the advancement of epidemiology on hand-foot-mouth disease SUN Jun-ling, ZHANG Jing. Office for Disease Control and Emergency Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 100050, China

Corresponding author: ZHANG Jing, Email: jkccdc@vip.sina.com

【Key words】 Hand-foot-mouth disease; Epidemiology

手足口病(hand-foot-mouth disease)是世界范围内流行的儿童常见病,可由多种病毒感染引起,以发热和手、足、口腔等部位出现皮疹或疱疹为主要特征。少数患儿可出现脑炎、急性弛缓性麻痹、脑水肿和心肌炎等严重并发症,病情进展快,易发生死亡。近十多年来,手足口病在许多国家和地区,特别是亚太地区发生过多次较大规模的暴发或流行,引起一定数量儿童的死亡,越来越受到各国的关注。众多研究表明,感染病毒的类型决定了疾病的严重程度,肠道病毒 71 型(EV71)较其他病毒毒株更易导致出现重症病例,甚至死亡病例。为进一步了解手足口病,特别是 EV71 感染所致手足口病的流行概况、传播模式和分子流行病学研究进展,指导防控工作,现综述如下。

1. 手足口病流行概况:

(1)全球流行概况:1957 年新西兰首次报道手足口病,1958 年分离出该病的常见病毒之一——柯萨奇病毒 A 组 16 型(CoxA16)。1959 年英国、美国加利福尼亚地区也发生流行,并被正式命名为手足口病。1974 年 Schmidt 等^[1]对 1969—1974 年间美国加利福尼亚地区 20 例脑膜炎或脑炎的患者进行病原学检测,首次从 1 例脑炎患儿(1969 年)的粪便标本中分离出病毒并鉴定为 EV71。1972—1977 年,在美国纽约有 28 例 EV71 病例被检出,其中 19 例伴有严重的神经系统表现(脑炎、弛缓性麻痹)^[2]。1972—1973 年澳大利亚墨尔本发生的一起无菌性脑膜炎疫情被鉴定为 EV71 感染^[3]。1973 年瑞典和日本从发生的 2 次局部手足口病流行疫情中首次发现 EV71 与该疾病相关^[4,5]。

此后,全世界很多国家和地区报道了 EV71 的流行情况,如保加利亚、匈牙利、马来西亚、新加坡、中国内陆、中国香港和中国台湾等。1975 年保加利亚报告 EV71 感染病例 750 例,其中 149 例致瘫,44 例死亡^[6];1978 年匈牙利有 45 例死于

EV71 感染^[7]。1987 年美国报道 45 例 EV71 感染病例,其中有 8 例瘫痪病例和 1 例死亡病例^[8]。1999 年在澳大利亚佩斯发生一起 EV71 感染大流行,在 2—9 月约有 6000 例手足口病病例发生,其中 29 例为重症神经系统疾病病例^[9]。Bible 等^[10]将全球 1970—2000 年 EV71 感染所致的手足口病流行情况分为 3 个阶段,每 10 年为一个阶段。

亚太地区在 20 世纪 70 年代也有手足口病的暴发与流行。新加坡最早于 1970 年发现手足口病暴发,但当时病因不清,之后在 1972 和 1981 年又发生 2 次暴发,分别有 104 人和 742 人发病,主要致病原均为 CoxA16^[11,12]。日本于 1973 和 1978 年发生 2 次 EV71 相关的手足口病流行,但在流行中有神经并发症的病例并不多见。90 年代后期,手足口病的暴发或流行在亚太地区表现得非常活跃^[10]。1997 年 4 月起,马来西亚沙捞越发生 EV71 流行,有 2628 例病例,其中 39 例为急性脊髓灰质炎样麻痹或无菌性脑膜炎,30 多例患儿死亡^[13,14]。澳大利亚(1999 年)和新加坡(2000 年)也发生了较大规模的 EV71 暴发,报告 3790 例手足口病病例,死亡 3 例^[15]。2005 年越南胡志明市发生手足口病暴发,共有 764 名患儿发病,173 例为 EV71 感染病例,其中 51 例(29.5%)伴有神经症状,3 例(1.7%)死亡^[16]。

(2)中国流行概况:1981 年上海市首次报道手足口病。此后,北京、河北、天津、福建、吉林、山东、湖北、青海和广东等省(直辖市)陆续有该病报道。1983 年 10 月 21 日至 12 月 6 日,北京市某幼儿园首次出现由 CoxA16 引起的手足口病疫情,先后发病 62 例,罹患率为 32.1%^[17]。同年天津市发生 CoxA16 引起的手足口病暴发,5—10 月间发生 7000 余病例^[18];之后经过 2 年低水平散发后,1986 年再次暴发。

1998 年我国台湾地区发生 EV71 感染大暴发,哨点医生共报告 129 106 例手足口病和疱疹性咽峡炎病例,其中 405 例为有中枢神经系统感染的重症病例,78 例死亡^[19]。2000 年台湾地区再次发生 EV71 感染大规模暴发,有 80 677 人感染,291 例重症,41 例死亡;2001 年发生 389 例重症感染者,55 例死亡^[20,21]。深圳地区 1998 年从手足口病患儿标本中分离出 2 株 EV71 毒株^[22],2002 年从 71 份手足口病病例的标本中检出 21 份 EV71 阳性^[23],2003 年从 124 份标本中检出 5 份阳性,2004 年又从 10 起暴发的 106 例手足口病病例中采集 59 份标本,检测出 33 份 EV71 阳性^[24]。2000 年 5—7 月山东省招远市发生手足口病暴发,共报告病例 2026 例,发病率 350.64/10 万,死亡 4 例。2003 年 5—9 月,山东省泰安市发生一起肠道病毒暴发疫情,以手足口病为主要临床表现,伴有较高比例的无菌性脑膜炎和心肌炎,病毒分离结果提示以 ECHO19 为主(62.9%),伴有 EV71(9.68%)和 ECHO30

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2009.09.027

作者单位:100050 北京,中国疾病预防控制中心疾病控制与应急处理办公室

通信作者:张静, Email:jkccdc@vip.sina.com

(6.5%)以及其他肠道病毒(20.97%)^[25]。2007年4月末,山东省临沂市发生手足口病暴发,并在早期出现3例重症患者死亡,病原以EV71为主,伴有ECHO和CoxB感染。2008年3—5月,安徽省阜阳市发生手足口病暴发疫情,共报告6882例病例,其中有168例重症病例,死亡23例,发病率为82/10万。2008年5月2日,中国将手足口病纳入丙类法定传染病报告与管理。

2. 手足口病流行特征:

(1)时间分布:马来西亚、日本、中国台湾既往年份的数据提示,手足口病发病存在连续2年高发、隔1年或隔2年出现较大规模暴发的情况;而EV71感染高发存在着隔2年一高发的特点^[26],但每次暴发的流行毒株大多不同。

手足口病的发病存在季节性变化,受发病地区的地理位置影响。中国内陆、台湾^[20]、香港及新加坡等地手足口病病例的时间分布曲线提示,5—7月为手足口病发病高峰,在10—11月还会出现一个次高峰。日本2007年手足口病监测数据表明^[27],手足口病发病高峰为第31周,第36周为第二个高峰。越南2005年手足口病暴发显示,在当地有两个发病高峰,分别为3—5月和10—11月,前一个高峰病毒毒株以CoxA16为主(占81.1%),后一个高峰以EV71为主(占65.3%)^[16]。Urashima等^[28]利用54个气候参数和1987—1999年每周报告病例数进行多元回归分析,建立季节模型,并用1999—2002年的数据验证模型,结果提示日照时间、每周平均气温 $\geq 30^{\circ}\text{C}$ 的天数、每周平均气温 $\geq 25^{\circ}\text{C}$ 的天数均与每周手足口病病例数呈正相关,这些气候和月份参数可解释每周病例数变异的64%。

(2)地区分布:世界各地都有肠道病毒的流行分布。非脊髓灰质炎肠道病毒的流行特征因时间和国家地区不同而存在着差异^[29-31]。在温带气候地区,肠道病毒会在夏季和秋季相应的月份里出现感染流行;然而,热带地区全年的感染发生率都保持在一个高的水平^[31]。1998年我国台湾EV71暴发疫情中,第一个高峰的病例分布在台湾的各个地区,第二个高峰则集中在台湾南部;重症病例的发病率在四个地区之间差异无统计学意义,而重症的病死率在中部最高(31%),在台湾东部最低(7.7%)^[10]。某一地区是否有手足口病暴发或流行以及严重程度,可能与当地易感人群的累积、流行毒株、地理气候条件等诸多因素有关。

(3)人群分布:手足口病在各年龄段人群中均可发病,以5岁以下儿童为主,男童的发病率高于女童,其中3岁及以下年龄组发病率最高,且发生重症或死亡的概率较大。随着年龄的增长,手足口病的发病率和病死率下降。我国台湾地区1998—2005年的研究表明,重症病例大多为4岁及以下儿童,占93%,其中75%重症病例都 ≤ 2 岁^[20]。这也可以解释为什么该病会每隔2—3年出现一次流行,与积累出新的易感人群有关。

有少量报道显示,在同一手足口病病例中存在复发的情况,从而增加感染病程;有报道3例儿童病例在感染14 d后复发,但没有描述细节和基因型别;另1例40岁病例先受到

CoxB5感染后出现同样症状(后受CoxB3感染)。Sutton-Hayes等^[32]于2006年报告1例15岁病例在3周后再次发病的情况,他认为与前后感染了不同的病毒株有关。

3. 手足口病传播模式:

(1)传染源:人是人肠道病毒惟一宿主,患者和隐性感染者均为传染源。该病潜伏期一般为3—7 d,没有明显的前驱症状,多数患者突然起病。发病前数天,感染者咽部与粪便标本可检出病毒,通常以发病后1周内传染性最强。Chung等^[33]于1998年9月至1999年6月对12例肠道病毒感染患儿进行排毒检测,每1或2周末采集1次咽拭子和粪便标本进行病毒分离,结果提示,感染后2周内可在咽部检出病毒,在感染后的第11周仍能从粪便中排出病毒。

Chang等^[34]研究发现,183例感染EV71的患儿中,6%为无症状感染者,73%为无并发症感染者(只患有手足口病、疱疹性咽峡炎、非特异性热症、上呼吸道感染、肠炎、病毒性皮疹等疾病),21%的感染者出现包括中枢神经感染或心肺衰竭在内的合并症;而在87例成年感染者中,53%为无症状感染者,39%感染者只出现了非特异性症状,例如发烧、咽喉痛、胃肠道不适等,8%感染者为手足口病,没有出现合并症的病例。

(2)传播途径:肠道病毒主要经粪—口和/或呼吸道飞沫传播,亦可经接触患者皮肤、黏膜疱疹液而感染。是否可经水或食物传播尚不明确。患者粪便、疱疹液和呼吸道分泌物及其污染的手、毛巾、手绢、牙具、玩具、食具、奶具、床上用品、内衣以及医疗器具等均可传播^[35]。

Chang等^[36]对我国台湾1998年暴发病例和健康人群进行家访式问卷调查,logistic回归分析显示与EV71感染相关的因素是年龄小($OR=2.5$)、上幼儿园或育婴中心($OR=1.8$)、与手足口或疱疹性咽峡炎病例接触($OR=1.6$)、家庭中孩子多($OR=1.4$)、生活在农村($OR=1.4$)。家庭和幼儿园内传播是1998年台湾EV71快速传播的主要途径。Chang等^[34]研究发现,EV71家庭接触传染率为52%(176/339);其中同胞和堂表亲的传染率最高(分别为84%、83%),对父母亲的传染率中等(41%),对祖父母和叔叔阿姨等传染率较低(分别为28%、26%)。研究还发现,儿童家庭接触者中EV71分离率为39%,明显高于成年接触者的分离率(4.3%),这可能与成年人由于前期的暴露体内有保护性抗体或者病毒浓度低有关。这些数据也说明儿童患者传播病毒的能力比成年患者高,密切的家庭接触、高病毒载量和长期病毒的排出也许是儿童间家庭传播率高的原因。他还认为EV71在咽喉拭子标本(93%)中的分离率明显比从直肠拭子或粪便标本中(30%)的高,提示在EV71传播中口—口传播或飞沫传播也许比粪—口途径更重要。

Hsu等^[37]对台湾地区23份水样(17份地表水库水、3份地下水、3份小的水处理系统水)进行肠道病毒检测,结果4份水库水、1份地下水和2份水处理系统供水中肠道病毒阳性;肠道病毒为CoxA2、CoxA6和EV71。这提示如果水未进行有效处理,存在水源性传播肠道病毒的可能。

(3) 易感人群: 人对肠道病毒普遍易感, 显性感染和隐性感染后均可获得特异性免疫力, 持续时间尚不明确。各年龄组均可感染发病, 以 5 岁以下儿童为主。了解 EV71 的血清流行病学特点并积累相关的资料是进行有效控制其传播流行的前提条件。近年来马来西亚^[38]、新加坡^[39]以及我国台湾和深圳市等进行了 4 次针对健康人群大规模的 EV71 血清流行病学调查^[36,40]。多个国家的血清学研究显示, 6 月龄至 2 岁儿童的血清抗-HEV71 抗体阳性最低(低于 20%); 5 岁后血清阳性的比例达到一个稳定的状态(50%左右), 之后抗-HEV71 抗体的 GMT 随着年龄的增加而下降。其中台湾地区的一项研究是以 1998 年 EV71 大规模流行界^[36], 选取数千份各年龄段健康人血清样品进行检测。结果表明, 流行前期年龄为 6 月龄至 3 岁儿童的血清阳性率最低(6 月龄至 1 岁, 1~2 岁儿童阳性率均为 4%, 2~3 岁阳性率为 22%), 6 月龄以下、3~6 岁儿童阳性率为 36%, 6 岁及以上年龄组的阳性率为 53%~67%。在 6 月龄至 3 岁的儿童中有 86%(24/28) 死亡, 69%(102/147) 为严重病例, 死亡率在 6~11 月龄的婴儿中最高, 即流行前特定年龄 EV71 血清阳性率与肠道病毒相关的死亡率、严重病例发生率呈负相关。这证实 EV71 在台湾呈地方性流行, 缺乏 EV71 保护性抗体是这个年龄组高感染率和高死亡率的主要原因; 更好地解释了为何 1~2 岁儿童发病率最高, 且病例主要发生于 5 岁及以下儿童。台湾的研究还发现, 不同地区 EV71 流行后的高血清阳性率与高死亡率相关($r=0.88$)^[36]。

4. EV71 毒株的分子流行病学: EV71 分 3 个基因型(A、B 和 C 型)和 11 个基因亚型(BrCr、B1~B5 和 C1~C5 亚型)。EV71 基因型别的变化和易感宿主的累积被认为是手足口病在某一地区间歇性暴发或流行的主要原因^[41]。对当地进行手足口病毒株的分子流行病学监测, 掌握毒株的变化趋势, 对于预测和评估手足口病疫情的规模和严重程度有重大的意义。清华大学生物科学与技术系分子免疫学实验室对 1970—2004 年全球分离的 532 株 EV71 毒株进行分子流行病学分析^[42], 结果发现, EV71 的基因亚型与分离地区和分离时间有一定的关联; 1996 年之前, EV71 病毒主要流行于美国和澳大利亚, 之后在亚洲广为传播。根据现有报道, 最早分离的 EV71 毒株是 1969 年美国加利福尼亚州的 BrCr^[1], 也是 A 型病毒的惟一成员; 流行于 1972—1980 年的只有 B1 亚型的病毒, 而 1981—1988 年则主要流行 B2 亚型, 美国尤为明显。最早的 C1 亚型毒株出现于 1986 年的澳大利亚, 并在 1986—1993 年间成为 EV71 流行的主要亚型。C2 亚型的病毒则直到 1995 年后才见报道, 主要流行于 1996—2006 年。4 种新亚型(B3、B4、C3、C4)与 C1 和 C2 在同一时期出现并流行。1997—1999 年的马来西亚、我国台湾、日本、澳大利亚的基因亚型均为 C2 亚型; 1999—2002 年, 马来西亚、我国台湾、日本均以 B4 为主要的基因亚型^[43,44]。2003 年马来西亚和日本均发现了 B5 亚型。而 C5 首先出现于 2005 年上半年的越南, 并伴有 C1 和 C4 亚型, 2005 年的下半年则以 C5 亚型为主^[16]。之后 C5、B5 亚型则分别出现于 2006 和 2007 年的我国

台湾地区^[45]。

美国 EV71 基因亚型的变迁过程为 1969 年 A 型, 1972—1980 年则为 B1 型, 1981—1988 年为 B2 型, 1986—1993 年为 C1 型, 1996—2006 年为 C1 和 C2 型。而我国台湾 1998 年暴发之前仅有 2 株毒株(1980 和 1986 年), 为 B 型(具体不清), 1998 年为 C2 和 B4 型, 1999—2003 年为 B4 型, 2004—2005 年为 C4 型, 2006 年为 C5 型, 2007 年为 C5 和 B5 型^[45], 2008 年为 B5 型。而中国自 1999—2008 年一直为 C4 亚型^[46]。Mizuta 等^[47]对日本 1998—2003 年 EV71 的基因型别进行分析, 1998—1999 年流行的 EV71 基因型为 C2 型, 2000 年为 B4 型, 2001 年为 C2 型, 2002 年为 C4, 2003 年为 C4 和 B5 型, 在与同时期周边其他国家的流行毒株进行序列进化数相比较之后, 他认为应关注当地、全国、周边国家或地区 EV71 型别的流行和循环, 这对本地区 EV71 的流行和严重程度有重要的作用。

EV71 是一种常见的病毒, 为何会在很多国家和地区引起大规模的暴发或流行, 并伴有很高的病死率, 这其中的原因目前尚不清楚。病毒变异或重组、家庭内传播的病毒载量高于普通人群、易感人群的积累和个体遗传的易感性、医生缺乏对此病的认识可能都是相关因素^[41], 还需要更大范围收集更多毒株, 开展更深入的研究。

5. 小结: 综上所述, 手足口病的暴发或流行已经成为全球性的重要公共卫生问题。EV71 病毒毒株的变异、重组或引入, 都会影响手足口病流行的规模和严重程度。可借鉴成功控制脊髓灰质炎的经验, 加强手足口病的监测, 加大对病毒毒株的遗传、变异以及病毒与宿主之间关系等基础性研究; 研制有效疫苗, 从而达到控制 EV71 暴发或流行的目的。

参 考 文 献

- [1] 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(3): 304-309.
- [2] Deibel R, Gross L, Collins D. Isolation of a new enterovirus (38506). *Proc Soc Exp Biol Med*, 1975, 148(1): 203-207.
- [3] Kennett M, Birch C, Lewis F. Enterovirus type 71 infection in Melbourne. *Bull WHO*, 1974, 51(6): 609-615.
- [4] Blomberg J, Lycke E, Ahlfors K. Letter: New enterovirus type associated with epidemic meningitis and/or hand, foot and mouth disease. *Lancet*, 1974, 2(7872): 112.
- [5] Gohara F, Hagaki A, Ho Y. Properties of virus isolated from an epidemic of hand-foot, and-mouth disease in 1973 in the city of Matsue. Comparison with coxsackievirus group A type 16 prototype. *Microbiol Immunol*, 1977, 21(4): 207-217.
- [6] Chumakov M, Voroshilova M, Shindarov L, et al. Enterovirus 71 isolated from cases of epidemic poliomyelitis-like disease in Bulgaria. *Arch Virol*, 1979, 60(3-4): 329-340.
- [7] Nagy G, Takatsy S, Kukan E, et al. Virological diagnosis of enterovirus type 71 infections: experiences gained during an epidemic of acute CNS diseases in Hungary in 1978. *Arch Virol*, 1982, 71(3): 217-227.
- [8] Jr Alexander JP, Baden L, Pallansch MA, et al. Enterovirus 71 infections and neurologic disease — United States, 1977—1991. *J Infect Dis*, 1994, 169(4): 905-908.
- [9] McMinn P, Stratov I, Nagarajan L, et al. Neurological

- manifestations of enterovirus 71 infection in children during an outbreak of hand, foot, and mouth disease in Western Australia. *Clin Infect Dis*, 2001, 32(2): 236-242.
- [10] Bible JM, Pantelidis P, Chan PK, et al. Genetic evolution of enterovirus 71 epidemiological and pathological implications. *Rev Med Virol*, 2007, 17(6): 371-379.
- [11] Tay CH, Gaw CYN, Low T, et al. Outbreak of hand, foot and mouth disease in Singapore. *Singapore Med J*, 1974, 15: 174-183.
- [12] Goh KT, Doraisingham S, Tan JL, et al. An outbreak of hand, foot and mouth disease in Singapore. *Bull WHO*, 1982, 60: 965-969.
- [13] Cardoso MJ, Krishnan S, Tio PH, et al. Isolation of subgenus B adenovirus during a fatal outbreak of enterovirus 71-associated hand, foot, and mouth disease in Sibiu, Sarawak. *Lancet*, 1999, 354(9183): 987-991.
- [14] Chan LG, Parashar UD, Lye MS, et al. Deaths of children during an outbreak of hand, foot, and mouth disease in Sarawak, Malaysia: clinical and pathological characteristics of the disease. For the Outbreak Study Group. *Clin Infect Dis*, 2000, 31(3): 678-683.
- [15] Chan KP, Goh KT, Chong CY, et al. Epidemic hand, foot and mouth disease caused by human enterovirus 71, Singapore. *Emerg Infect Dis*, 2003, 9(1): 78-85.
- [16] Tu PV, Thao NT, Perera D, et al. Epidemiologic and virologic investigation of hand, foot, and mouth disease, Southern Viet Nam, 2005. *Emerg Infect Dis*, 2007, 13(11): 1733-1741.
- [17] 王德生, 舒唐. 北京发现由 CoxA₁₆ 病毒所致的一次手足口病. *北京医学*, 1986, (4): 228.
- [18] 于长水. 天津市由 CoxA₁₆ 肠道病毒引起的手足口病流行. *中华流行病学杂志*, 1985, 6(2): 66-69.
- [19] Ho M, Chen E, Hsu K. An epidemic of enterovirus 71 infection in Taiwan. Taiwan Enterovirus Epidemic Working Group. *N Engl J Med*, 1999, 341(13): 929-935.
- [20] Chen KT, Chang HL, Wang ST, et al. Epidemiologic features of hand-foot-mouth disease and herpangina caused by enterovirus 71 in Taiwan, 1998-2005. *Pediatrics*, 2007, 120(2): 244-252.
- [21] Chang LY. Enterovirus 71 in Taiwan. *Pediatr Neonatol*, 2008, 49(4): 103-112.
- [22] 李良成, 何雅青, 杨帆. 我国深圳地区手足口病患者肠道病毒 71 型的分离与鉴定. *中华实验和临床病毒学杂志*, 1999, 13(1): 83-84.
- [23] 杨洪, 何雅青, 丰素娟. 深圳市 2002 年肠道病毒 71 型的监测. *中华流行病学杂志*, 2003, 24(11): 1015.
- [24] 谭洁, 何雅青, 杨洪. 深圳市 2004 年手足口病暴发疫情处理及病原学检测. *实用预防医学*, 2005, 12(6): 5431.
- [25] 王海岩, 许文波, 徐爱强. 一起传染病暴发中肠道病毒血清型鉴定和 ECHO30 基因特征分析. *病毒学报*, 2005, 21(2): 106.
- [26] Podin Y, Gias EL, Ong F, et al. Sentinel surveillance for human enterovirus 71 in Sarawak, Malaysia lessons from the first 7 years. *BMC Public Health*, 2006, 6: 180-190.
- [27] Miyazawa I, Azegami Y, Kasuo S, et al. Prevalence of enterovirus from patients with herpangina and hand, foot and mouth disease in Nagano Prefecture, Japan, 2007. *Jpn J Infect Dis*, 2008, 61(3): 247-248.
- [28] Urashima M, Shindo N, Okabe N. Seasonal models of herpangina and hand-foot-mouth disease to simulate annual fluctuations in urban warming in Tokyo. *Jpn J Infect Dis*, 2003, 56(2): 48-53.
- [29] Trallero G, Casas I, Tenorio A. Enteroviruses in Spain: virological and epidemiological studies over 10 years (1988-1997). *Epidemiol Infect*, 2000, 124: 497-506.
- [30] Strikas R, Anderson L, Parker R. Temporal and geographic patterns of isolates of nonpolio enterovirus in the United States, 1970-1983. *J Infect Dis*, 1986, 153: 346-351.
- [31] Bahri O, Rezig D, Nejma-Queslati B. Enteroviruses in Tunisia: virological surveillance over 12 years (1992-2003). *J Med Microbiol*, 2005, 54: 63-69.
- [32] Sutton-Hayes S, Weisse ME, Wilson NW, et al. A recurrent presentation of hand, foot, and mouth disease. *Clin Pediatr (Phila)*, 2006, 45(4): 373-376.
- [33] Chung PW, Huang YC, Chang LY, et al. Duration of enterovirus shedding in stool. *J Microbiol Immunol Infect*, 2001, 34(3): 167-170.
- [34] Chang L, Tsao K, Hsia S, et al. Transmission and clinical features of enterovirus 71 infections in household contacts in Taiwan. *JAMA*, 2004, 291(2): 222-227.
- [35] 卫生部. 手足口病预防控制指南. 2008. <http://view.QQ.com>.
- [36] Chang LY, King CC, Hsu KH, et al. Risk factors of enterovirus 71 infection and associated hand, foot, and mouth disease/herpangina in children during an epidemic in Taiwan. *Pediatrics*, 2002, 109(6): 88.
- [37] Hsu B, Chen C, Wan M, et al. Detection and identification of enteroviruses from various drinking water sources in Taiwan. *J Hydrol*, 2009, 365: 134-139.
- [38] Herrero LJ, Lee CS, Hurrelbrink RJ. Molecular epidemiology of enterovirus 71 in peninsular Malaysia, 1997-2000. *Arch Virol*, 2003, 148(7): 1369-1385.
- [39] Eong OE. Human enterovirus 71 seroepidemiology in Singapore. *Epidemiol News Bull*, 2002, 28(7): 37-42.
- [40] 周世力, 李琳琳, 何雅青. 深圳市肠道病毒 71 型血清流行病学初步调查. *热带医学杂志*, 2007, 7(1): 66.
- [41] Lin T, Twu S, Ho M, et al. Enterovirus 71 outbreaks, Taiwan: occurrence and recognition. *Emerg Infect Dis*, 2003, 9(3): 291-293.
- [42] 董晓楠, 剑应, 陈应华. 1970-2004 年全球肠道病毒 71 型分离株的分子流行病学分析. *科学通报*, 2007, 52(9): 1021.
- [43] Shimizu H, Utama A, Onnimala N, et al. Molecular epidemiology of enterovirus 71 infection in the Western Pacific Region. *Pediatric International*, 2004, 46: 231-235.
- [44] Cardoso MJ, Perera D, Brown BA, et al. Molecular epidemiology of human enterovirus 71 strains and recent outbreaks in the Asia-Pacific Region: Comparative analysis of the VP1 and VP4 genes. *Emerg Infect Dis*, 2003, 9(4): 461-468.
- [45] Huang Y, Lin T, Kuo C, et al. The circulation of subgenogroups B5 and C5 of enterovirus 71 in Taiwan from 2006 to 2007. *Virus Res*, 2008, 137: 206-212.
- [46] Li L, He Y, Yang H, et al. Genetic characteristics of human enterovirus 71 and coxsackievirus A16 circulating from 1999 to 2004 in Shenzhen, People's Republic of China. *J Clin Microbiol*, 2005, 43(8): 3835-3839.
- [47] Mizuta K, Abiko C, Murata T, et al. Frequent importation of enterovirus 71 from surrounding countries into the local community of Yamagata, Japan, between 1998 and 2003. *J Clin Microbiol*, 2005, 43(12): 6171-6175.

(收稿日期: 2009-02-26)

(本文编辑: 尹廉)