

# 2008—2018 年中国手足口病重症病例流行病学特征分析

任敏睿<sup>1</sup> 崔金朝<sup>1</sup> 聂陶然<sup>1,2</sup> 刘凤凤<sup>1</sup> 孙军玲<sup>1</sup> 张业武<sup>3</sup> 常昭瑞<sup>1</sup>

<sup>1</sup>中国疾病预防控制中心传染病管理处, 传染病监测预警重点实验室, 北京 102206;

<sup>2</sup>北京市密云区疾病预防控制中心 101500; <sup>3</sup>中国疾病预防控制中心信息中心, 北京 102206

通信作者: 常昭瑞, Email: changzr@chinacdc.cn

**【摘要】** 目的 了解我国 2008—2018 年手足口病重症病例的流行病学特征, 为重症手足口病的防控提供依据。方法 从中国疾病预防控制中心传染病报告信息管理系统中获取 2008—2018 年所有手足口病重症病例个案资料, 采用描述性流行病学方法分析手足口病重症病例的三间分布、病原构成及变化, 采用 Joinpoint 回归模型分析重症率、重症比例和重症病死率的变化趋势。结果 2008—2018 年全国手足口病重症病例 157 065 例, 年均重症率为 1.05/10 万, 重症比例为 0.76%, 重症病死率为 2.34%, 重症率和重症比例 2010 年后出现下降趋势, 重症病死率 2014 年后显著下降。重症病例男性高于女性 (1.78 : 1), 以 ≤3 岁婴幼儿为主 (91.47%), EV-A71 引起的重症手足口病中位年龄最高 (1.99 岁) 且逐年升高, 其他肠道病毒感染在 ≤1 岁婴儿中构成较高 (66.56%)。4—7 月为主要的发病高峰, 2018 年其他肠道病毒代替 EV-A71 成为优势血清型 (61.97%)。西南部、中部及东部地区部分省份为手足口病重症病例高发省份。结论 我国大陆地区手足口病重症率、重症比例及重症病死率整体呈下降趋势, 部分省份优势病原由 EV-A71 转为其他肠道病毒, 应加强重点人群、高发季节、区域防控工作, 开展多种手足口病病原监测。

**【关键词】** 手足口病; 重症; 流行特征

**基金项目:** 肠道病毒 71 型灭活疫苗 IV 期临床应用研究 (2016ZX09101120-004); 国家科技重大专项 (2018ZX10713001); 北京市自然科学基金 (L192014)

DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20200201-00063

## Epidemiological characteristics of severe cases of hand, foot, and mouth disease in China, 2008–2018

Ren Minrui<sup>1</sup>, Cui Jinzhao<sup>1</sup>, Nie Taoran<sup>1,2</sup>, Liu Fengfeng<sup>1</sup>, Sun Junling<sup>1</sup>, Zhang Yewu<sup>3</sup>, Chang Zhaorui<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Key Laboratory of Surveillance and Early-warning on Infectious Disease, Division of Infectious Disease Management, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 102206, China; <sup>2</sup>Miyun District Center for Disease Control and Prevention, Beijing 101500, China; <sup>3</sup>Information Center, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 102206, China

Corresponding author: Chang Zhaorui, Email: changzr@chinacdc.cn

**【Abstract】 Objective** To characterize the epidemiology of severe hand, foot and mouth disease (HFMD) in China from 2008 to 2018 and provide evidence for the prevention and control of severe HFMD. **Methods** The incidence data of severe HFMD cases from 2008 to 2018 were collected from the National Notifiable Infectious Diseases Reporting System of Chinese Center for Disease Control and Prevention. Descriptive epidemiological methods were used to analyze distributions, pathogen constituent and change of severe HFMD. Joinpoint regression model was used to analyze the trends of severity rate, proportion of severe cases and severe fatality rate. **Results** From 2008 to 2018, a total of 157 065 cases of severe HFMD were reported in China, with an average annual case-severity rate of 1.05/100 000, a severe case proportion of 0.76% and a severity-fatality rate of 2.34%. The severity rate and the proportion of severe cases showed a downward trend after 2010, and severe fatality rate decreased significantly after 2014. The severe cases mainly occurred in infants aged ≤3 years (91.47%), more boys were affected than girls (1.78 : 1). The median age of severe HFMD cases caused by EV-A71 was highest (1.99 years) and increased year by year, other enterovirus infection cases accounted for a higher proportion in infants aged ≤1 year (66.56%). The

incidence peak occurred during April–July, other enteroviruses replaced EV-A71 as the predominant serotype in 2018 (61.97%). The incidence of severe HFMD were high in some provinces in southwestern, central and eastern China. **Conclusion** The overall severity rate, proportion of severe cases and severe fatality rate of HFMD in the mainland of China have shown a downward trend. The predominant pathogen in some provinces has changed from EV-A71 to other enteroviruses. It is necessary to strengthen the prevention and control of HFMD in key population, high incidence seasons and areas and carry out the surveillance of various pathogens of HFMD.

**【Key words】** Hand, foot, and mouth disease; Severe case; Epidemiological characteristic

**Fund programs:** Phase IV Clinical Application of Inactivated Enterovirus 71 Vaccine (2016ZX09101120-004); National Science and Technology Major Project of China (2018ZX10713001); Beijing Natural Science Foundation (L192014)

DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20200201-00063

手足口病(hand, foot, and mouth disease, HFMD)是由多种肠道病毒引起的常见传染病,多发于<5岁儿童<sup>[1]</sup>,肠道病毒A组71型(EV-A71)及柯萨奇病毒A组16型(CV-A16)是其主要病原。近年来,柯萨奇病毒A组6型(CV-A6)和10型(CV-A10)也逐渐成为我国手足口病重要病原<sup>[2-3]</sup>,大多数手足口病患者症状轻微,主要表现为手、足、臀部皮疹及口腔溃疡,伴或不伴发热<sup>[4]</sup>。部分患者可出现神经系统或循环系统并发症,甚至导致死亡<sup>[5]</sup>。20世纪90年代以来,西太平洋地区国家曾多次报告发生手足口病疫情<sup>[5-7]</sup>。2008年5月,手足口病被纳入《传染病防治法》丙类法定报告传染病管理。自监测以来,其发病率和发病数一直居法定报告传染病之首,造成的疾病负担尤其严重<sup>[8]</sup>。本研究对我国2008—2018年报告的手足口病重症病例流行病学特征进行系统分析,为手足口病重症病例防治策略的制定提供科学依据。

## 资料与方法

1. 数据来源:手足口病重症病例数据来自中国疾病预防控制中心传染病报告信息管理系统,按发病日期收集2008—2018年全国各级医疗机构报告的手足口病重症病例个案数据,个案信息包括基本人口学特征(性别、出生日期、现住址、职业)、病例分类(临床诊断病例、实验室确诊病例)、发病日期、诊断日期、死亡日期、实验室诊断结果(EV-A71、CV-A16和其他肠道病毒)等,人口数据来自国家统计局《卫生统计年鉴》。

2. 病例定义:依据《手足口病诊疗指南(2008年版)》<sup>[9]</sup>、《手足口病诊疗指南(2010年版)》<sup>[10]</sup>、《手足口病诊疗指南(2018年版)》<sup>[11]</sup>和《WS 588—2018手足口病诊断》<sup>[12]</sup>,手足口病的临床诊断病例是指患者手部、足部或臀部出现斑丘疹或者疱疹,口腔出现疱疹或者溃疡,伴或不伴发热,如果临床诊断病例通过

RT-PCR、实时RT-PCR、病毒分离或者中和实验的方法确定为肠道病毒(EV-A71阳性、CV-A16阳性或者其他肠道病毒阳性)感染,则为实验室确诊病例。手足口病重症病例指手足口病患者出现无菌性脑膜炎、脑炎、脑脊髓炎、急性弛缓性麻痹或自主神经失调等神经系统并发症或出现肺水肿、肺出血、心肺衰竭等呼吸或循环系统并发症。

3. 病原学监测:按照《手足口病预防控制指南(2009年版)》要求<sup>[13]</sup>,对所有重症病例进行标本采集和实验室检测。标本由接诊医疗机构医务人员或辖区疾控中心人员采集,标本类型有咽拭子、肛拭子或粪便等,标本采集后及时运送至手足口病网络实验室,采用RT-PCR或实时RT-PCR对本体进行肠道病毒核酸检测,为保证检测质量,中国CDC每年对网络实验室进行盲样考核和培训。

4. 统计学分析:采用SAS 9.4软件对2008—2018年手足口病重症病例个案进行整理,删除重报和有逻辑错误信息卡,订正诊断结果与病例类型不符卡。使用Joinpoint 4.7.0.0软件,采用Age-adjusted Rate Calculation Session模型进行回归分析<sup>[14]</sup>,计算年度变化百分比(annual percent change, APC),对重症率、重症比例和重症病死率的变化趋势进行分析。使用Arc GIS Map 10.7软件对手足口病重症病例数及病原构成时空分布进行分析。

## 结 果

1. 流行概况:2008—2018年,全国累计报告手足口病20 537 199例,其中重症病例157 065例,年均重症率1.05/10万,重症比例为0.76%,死亡3 668例,重症病死率为2.34%。手足口病重症率、重症比例和重症病死率变化趋势分析结果显示:2008—2018年,重症率在2010年出现一个转折点,在2008—2010年呈上升趋势,APC为151.93%,2010—2018年呈下降趋势,APC=-12.67%(图1A);重症比例在2008—

2010 年呈上升趋势 (APC=29.18%), 2010—2018 年呈下降趋势 (APC=-17.02%) (图 1 B); 重症病死率在 2008—2018 年呈下降趋势, 2014 年出现转折点, 2008—2014 年的 APC 为 -8.50%, 2014—2018 年的 APC 为 -23.54% (图 1 C)。

2. 人群分布特征: 重症病例中, 男性 100 556 例, 女性 56 509 例, 性别比为 1.78 : 1; EV-A71、CV-A16 及其他肠道病毒引起的重症病例性别比分别为 1.90 : 1、1.92 : 1 和 1.77 : 1。重症病例年龄最小为 1 d, 最大 40 岁, 年龄中位数为 1.89 [四分位间距 (IQR): 1.16~2.82] 岁, 主要集中在 ≤3 岁婴幼儿, 占 91.47%, 其中 1 岁组构成最高 (39.80%), 其次为 2 岁组 (20.73%) 和 6~11 月龄组 (17.71%)。EV-A71 引起的重症病例, 年龄中位数为 1.99 (IQR: 1.25~2.99) 岁, 随年度变化呈增加趋势, 从 2009 年的 1.75 (IQR: 1.11~2.49) 岁逐年增加至 2018 年的 2.30 (IQR: 1.47~3.56) 岁; CV-A16 和其他肠道病毒引起的重症病例, 年龄中位数分别为 1.84 (IQR: 1.22~2.78) 岁和 1.62 (IQR: 1.05~2.39) 岁 (图 2 A)。不同病原引起重症病例年龄构成略有不同, 与 EV-A71 和 CV-A16 相比, 其他肠道病毒感染的重症病例 ≤1 岁婴儿占 66.56%, 高于 CV-A16 (59.15%) 和

EV-A71 (56.07%) (图 2 B)。

3. 时间变化: 除 2008 和 2018 年外, 偶数年重症病例数高于奇数年, 呈隔年增高趋势, 2010 年报告重症病例数最多 (27 912 例) (图 3 A)。每年的 4—7 月为春夏季发病高峰, 共报告重症病例 110 075 例 (占 70.08%), 2011、2013、2016 和 2017 年等部分年份出现次高峰 (图 3 B)。重症病例中, 76 343 例实验室确诊, 实验室确诊率为 48.61%, 其中, EV-A71、CV-A16 和其他肠道病毒阳性率分别为 69.39%、6.26% 和 24.35%。2008—2017 年 EV-A71 为优势循环血清型, 2017 年构成最低 (49.43%), 2011 年最高 (82.66%), 2018 年其他肠道病毒为优势血清型, 占 61.97%, EV-A71 仅占 22.14%; 各年度 CV-A16 构成均较低, 所占比例在 2.81%~15.89% 之间, 2008 年最低 (2.81%), 2018 年 CV-A16 构成明显增加 (15.89%) (图 3 C)。2013、2015 及 2017 年出现 EV-A71 和其他肠道病毒病原的循环更替, 7—10 月其他肠道病毒所占比例增高 (图 3 B、D)。

4. 空间变化: 2008—2018 年, 纳入传染病报告信息管理系统的 31 个省 (自治区、直辖市) 累计重症病例数波动在 7~35 431 例之间, 累计重症病例数居前 5 位的省份依次是河南省 (35 431 例)、广西壮

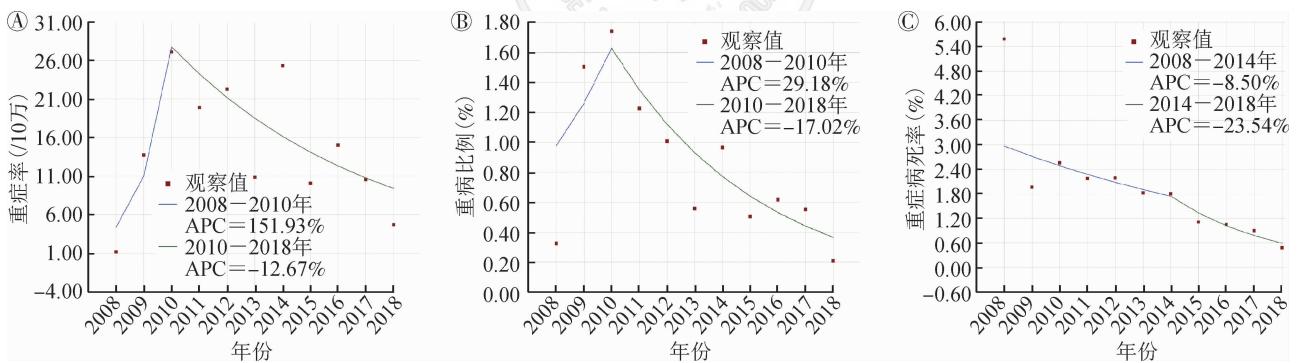


图 1 2008—2018 年全国手足口病重症病例变化趋势

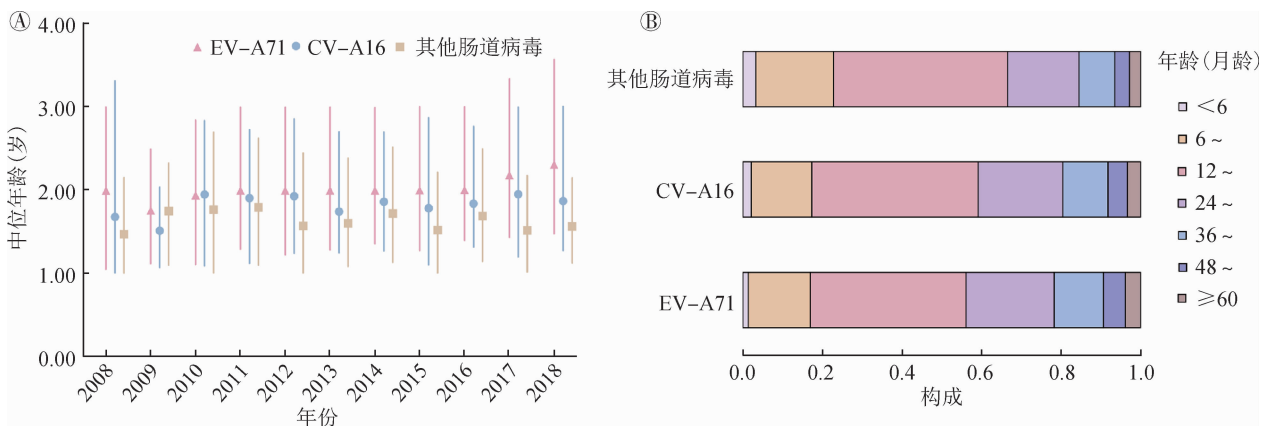


图 2 2008—2018 年全国手足口病重症病例不同病原年龄分布



族自治区(18 341例)、山东省(14 440例)、湖南省(10 397例)、云南省(9 689例),5省报告重症病例数占全国总例数的56.22%,重症比例较高的省份有河南省(3.91%)、贵州省(2.14%)、云南省(1.47%)、山东省(1.35%)、陕西省(1.14%)。

不同时间段重症病例年度平均数≥1 000例的省份由2008—2010年的2个(河南省、山东省),增加到2011—2013年的6个(河南省、江苏省、湖南省、山东省、云南省和广西壮族自治区),随后下降到2014—2016年的5个(河南省、广西壮族自治区、云南省、湖南省和贵州省)和2017—2018年的2个省份(广西壮族自治区、河南省)。EV-A71为优势病原的省份由2008—2010年的31个省份降至2017—2018年的14个省份。2017—2018年14个省份均以其他肠道病毒为优势病原(图4)。

### 讨 论

本研究显示,我国手足口病重症率、重症比例和重症病死率总体呈下降趋势,重症率和重症比例下降拐点出现在2010年,重症病死率呈逐年下降趋势,2014年后下降趋势更加显著。引起重症病例发生的优势病原总体以EV-A71为主,但在2013年和2015年后EV-A71占比呈现下降趋势,2018年其他

肠道病毒成为优势病原。男性高于女性,重症病例以≤3岁婴幼儿为主。西南部、中部及东部地区部分省份为手足口病重症病例高发省份。

初步分析手足口病重症病例发病水平及重症病死率下降可能与以下因素有关。首先,EV-A71灭活疫苗的上市使用,可有效减少EV-A71感染引起的重症病例的发生。研究表明,EV-A71感染是导致重症和死亡病例发生的重要病原学因素之一<sup>[7]</sup>,EV-A71有嗜神经性,感染的手足口病患儿较易出现神经源性肺水肿和急性弛缓性麻痹等肢体活动障碍,而神经系统、循环系统和呼吸系统受累是手足口病重症的主要发病机制。2016年,我国自主研发的EV-A71单价灭活疫苗注册上市,三期临床试验表明,疫苗对EV-A71所致手足口病的保护效果达到90%以上,对EV-A71所致重症手足口病的保护效果达到100%<sup>[15-17]</sup>;研究显示,截至2018年,北京市≤5岁儿童疫苗接种覆盖率达到30%,对EV-A71感染起到保护作用<sup>[18]</sup>。其次,引起手足口病的肠道病毒优势病原发生了转变。自2012年以来,引起手足口病的病原中,以CV-A6和CV-A10为主的其他肠道病毒呈增加趋势,2018年其他肠道病毒比例占61.97%,成为优势病原;而其他肠道病毒构成增高的年份,如2013、2015、2017和2018年,重症病例发病水平较

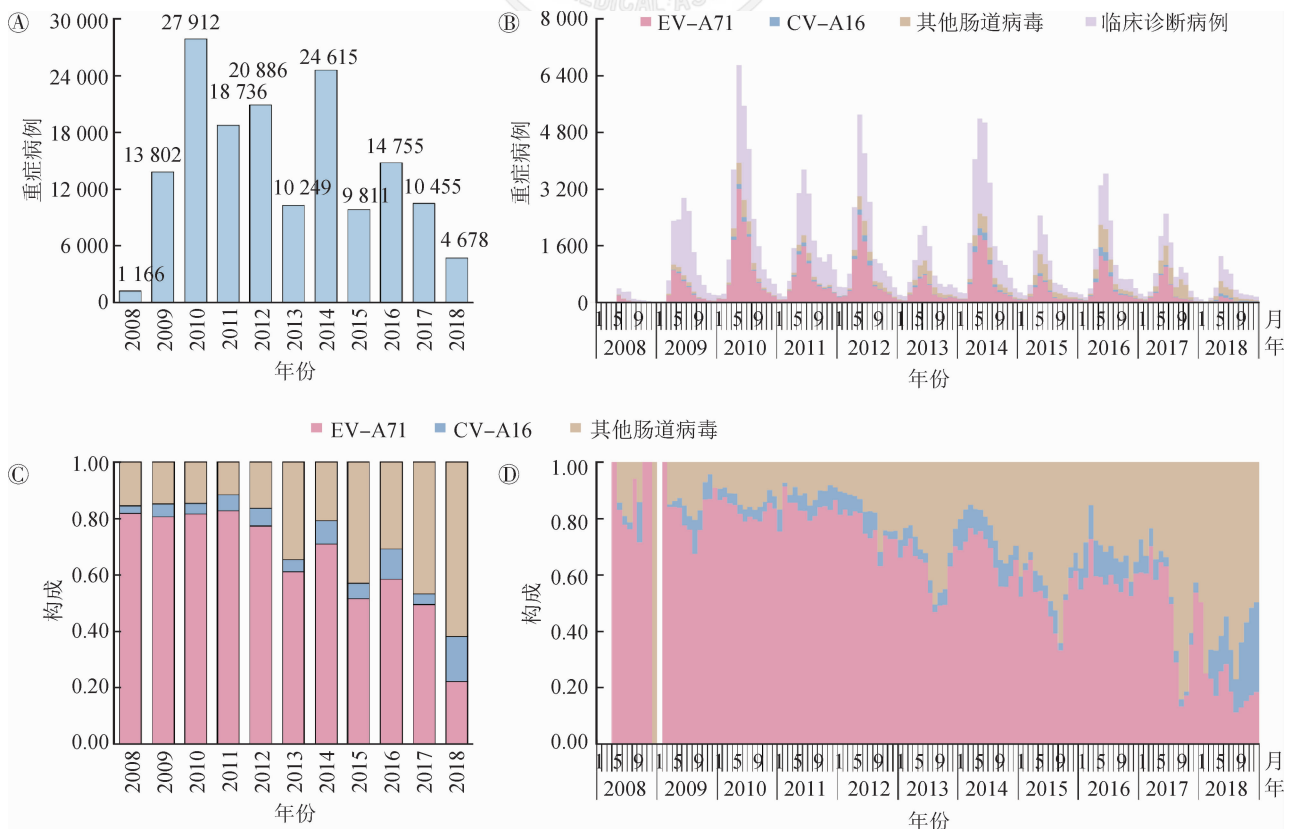


图3 2008—2018年全国手足口病重症病例时间变化

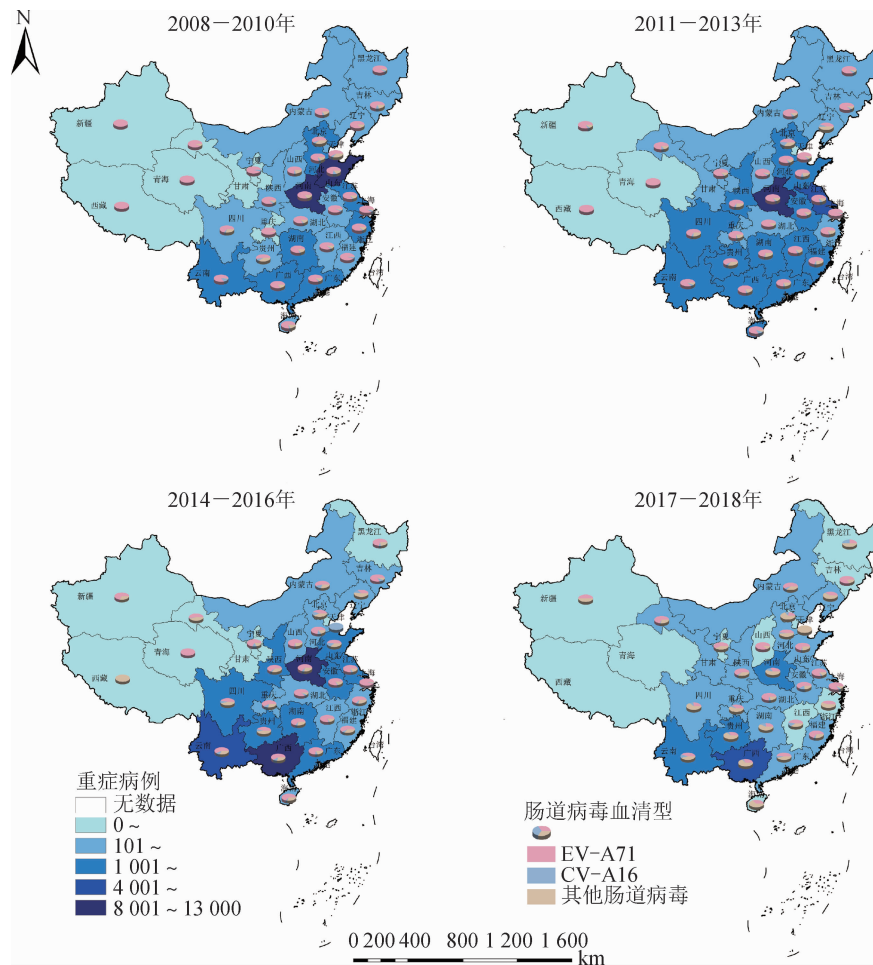


图 4 2008—2018 年全国手足口病重症病例地区分布

低。尤其 2018 年,虽然同期手足口病发病水平较高,但重症病例数发病为近年来最低水平。另外,一些非药物干预措施如公共卫生意识提高、卫生习惯改变等综合措施的落实,对手足口病重症病例的减少也起到促进作用。

不同病原引起的重症病例中,男性均大于女性,可能与男孩与外界接触范围更广及频率更高有关。与手足口病所有病例主要集中在 <5 岁儿童不同<sup>[1]</sup>,重症病例主要集中在 ≤3 岁婴幼儿(91.47%), <6 月龄婴儿重症比例较低,主要与新生儿有胎传抗体的保护,其肠道病毒抗体水平较高、和外界接触机会少、暴露风险低等因素有关<sup>[19]</sup>。6 月龄之后母传抗体降低至较低水平,因此 6~11 月龄、1 岁和 2 岁组婴幼儿感染率升高。本研究显示,与 EV-A71 和 CV-A16 相比,其他肠道病毒感染的重症病例在 ≤1 岁婴儿中比例更高,与 Gao 等<sup>[20]</sup>研究一致,其他肠道病毒如 CV-A6、CV-A10 和 CV-A4 感染更易在小年龄段发生,可能与其他肠道病毒作为我国手足口病优势血清型时间较短、人群中相关抗体水平较低、

低年龄组儿童尤其是 6 月龄以下儿童中缺少母传抗体的保护有关,目前相关的血清流行病学研究非常有限,应及时开展 CV-A6、CV-A10 等相关肠道病毒血清型抗体水平及变化研究,以阐明不同肠道病毒血清型感染的模式。

与 2018 年手足口病总体发病水平高于 2017 年不同,2018 年手足口病重症病例流行强度较低;每年的 4—7 月为重症病例主要的发病高峰,秋冬季小高峰不明显,仅 2017 年 9—11 月出现了明显的秋冬季高峰。初步分析与肠道病毒血清型 EV-A71 和 CV-A16 具有明显的季节性,在初夏季传播力较强,而 CV-A6 通常在较凉爽的季节传播有关,既往研究也有报道<sup>[21-22]</sup>。手足口病重症的流行强度和肠道病毒季节性的驱动因素尚未完全了解,需要进一步研究。

重症病例分布存在明显的地区差异,总体以西南部、中部、东部地区报告重症病例数较多,西南部省份重症病例数增多的趋势。既往研究显示 EVA71\_C4 亚型在中国西南部(81.1%)和中部(72.4%)的比例较高,且与其他肠道病毒毒株同时流

行,CVA6\_D和CVA16\_B1亚型在华南、华东和华北的比例较高,南部、东部和北部地区4种比例相似的肠道病毒共同循环<sup>[23]</sup>,而EVA71\_C4亚型是引起手足口病重症发病的主要病原,另外手足口病重症发病还受温度、湿度、就诊及时性及人口密度等因素影响。

本研究存在局限性。第一,未对全部重症病例进行采样检测,仅报告了实验室检测阳性结果,无法掌握不同肠道病毒活动水平。第二,未对EV-A71和CV-A16以外其他肠道病毒进行分型,未能全面掌握手足口病重症病例的病原谱。第三,监测数据通过被动监测获得,受各地医疗卫生资源可及性、就诊意识、诊断及报告水平等因素影响,目前获得的监测数据虽可掌握手足口病重症病例的流行特征及变化,但对重症病例疾病特征及发生危险因素的进一步认识需开展专题研究。

综上所述,我国手足口病重症率、重症比例及重症病死率整体呈下降趋势,重症手足口病的流行与人群、时间、地域密切相关。2008—2017年间的重症病例均以EV-A71为主,但以CV-A6和CV-A10为主的其他肠道病毒呈上升趋势,成为引起重症病例的重要病原,提示我国需将其纳入常规监测,加强重症和死亡病例中其他肠道病毒型别鉴定,关注手足口病病原谱的变化,并加快多价疫苗的研发,进一步降低手足口病的疾病负担。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

**志谢** 感谢各级CDC及医院医务人员在手足口病监测工作中的大力支持

## 参 考 文 献

- [1] Xing WJ, Liao QH, Viboud C, et al. Hand, foot, and mouth disease in China, 2008–12: an epidemiological study [J]. *Lancet Infect Dis*, 2014, 14 (4): 308–318. DOI: 10.1016/S1473–3099 (13)70342–6.
- [2] Li Y, Chang ZR, Wu P, et al. Emerging Enteroviruses Causing Hand, Foot and Mouth Disease, China, 2010–2016 [J]. *Emerg Infect Dis*, 2018, 24(10): 1902–1906. DOI: 10.3201/eid2410.171953.
- [3] Liu FF, Ren MR, Chen SM, et al. Pathogen Spectrum of Hand, Foot, and Mouth Disease Based on Laboratory Surveillance — China, 2018 [J]. *China CDC Weekly*, 2020, 2(11): 167–171. DOI: 10.46234/ccdcw2020.044.
- [4] Tseng FC, Huang HC, Chi CY, et al. Epidemiological survey of enterovirus infections occurring in Taiwan between 2000 and 2005: analysis of sentinel physician surveillance data [J]. *J Med Virol*, 2007, 79(12): 1850–1860. DOI: 10.1002/jmv.21006.
- [5] Ooi MH, Wong SC, Lewthwaite P, et al. Clinical features, diagnosis, and management of enterovirus 71 [J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9(11): 1097–1105. DOI: 10.1016/S1474–4422(10)70209–X.
- [6] Liu MY, Liu WY, Luo J, et al. Characterization of an outbreak of hand, foot, and mouth disease in Nanchang, China in 2010 [J]. *PLoS One*, 2011, 6(9): e25287. DOI: 10.1371/journal.pone.0025287.
- [7] 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. DOI: 10.1016/S1473–3099 (10)70194–8.
- [8] Ji H, Fan H, Lu PX, et al. Surveillance for severe hand, foot, and mouth disease from 2009 to 2015 in Jiangsu province: epidemiology, etiology, and disease burden [J]. *BMC Infect Dis*, 2019, 19(1): 79. DOI: 10.1186/s12879–018–3659–7.
- [9] 卫生部. 手足口病诊疗指南(2008年版) [EB/OL]. (2008–12–12) [2020–03–27]. <http://www.nhc.gov.cn/wjw/gfxwj/201304/4a5c8d7485c64d189afd5392a390bd84.shtml>. Ministry of Health. Guide of Diagnosis and Treatment for Hand, Foot, Mouth Disease (2008 edition) [EB/OL]. (2008–12–12) [2020–03–27]. <http://www.nhc.gov.cn/wjw/gfxwj/201304/4a5c8d7485c64d189afd5392a390bd84.shtml>.
- [10] 卫生部. 手足口病诊疗指南(2010年版) [EB/OL]. (2010–04–20) [2020–03–27]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/wslgf/201306/6d935c0f43cd4a1fb46f8f71acf8e245.shtml>. Ministry of Health. Guide of Diagnosis and Treatment for Hand, Foot, Mouth Disease (2010 edition) [EB/OL]. (2010–04–20) [2020–03–27]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/wslgf/201306/6d935c0f43cd4a1fb46f8f71acf8e245.shtml>.
- [11] 国家卫生健康委员会. 手足口病诊疗指南(2018年版) [EB/OL]. (2018–05–18) [2020–03–23]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s3594q/201805/5db274d8697a41ea84e88eedd8bf8f63.shtml>. National Health Commission. Guide of Diagnosis and Treatment for Hand, Foot, Mouth Disease (2018 edition) [EB/OL]. (2018–05–18) [2020–03–23]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s3594q/201805/5db274d8697a41ea84e88eedd8bf8f63.shtml>.
- [12] 国家卫生健康委员会. WS 588–2018 手足口病诊断 [EB/OL]. (2018–03–30) [2020–03–27]. <http://www.nhc.gov.cn/wjw/s9491/201803/fd30701a6bb24564b081349aaf6ff024.shtml>. National Health Commission. Diagnosis for hand, foot and mouth disease [EB/OL]. (2018–03–30) [2020–03–27]. <http://www.nhc.gov.cn/wjw/s9491/201803/fd30701a6bb24564b081349aaf6ff024.shtml>.
- [13] 中国疾病预防控制中心. 手足口病预防控制指南(2009年版) [EB/OL]. (2009–06–12) [2020–03–17]. [http://www.chinacdc.cn/jkzt/crb/bl/szkb/jszl\\_2275/200906/t20090612\\_24707.html](http://www.chinacdc.cn/jkzt/crb/bl/szkb/jszl_2275/200906/t20090612_24707.html). Chinese Center for Disease Control and Prevention. Guide of Prevention and Control for Hand, Foot and Mouth Disease (2009 edition) [EB/OL]. (2009–06–12) [2020–03–17]. [http://www.chinacdc.cn/jkzt/crb/bl/szkb/jszl\\_2275/200906/t20090612\\_24707.html](http://www.chinacdc.cn/jkzt/crb/bl/szkb/jszl_2275/200906/t20090612_24707.html).
- [14] Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ, et al. Permutation tests for jointpoint regression with applications to cancer rates [J]. *Stat Med*, 2000, 19(3): 335–351. DOI: 10.1002/(sici)1097–0258(20000215)19:3<335:aid-sim336>3.0.co;2-z.
- [15] Zhu FC, Meng FY, Li JX, et al. Efficacy, safety, and immunology of an inactivated alum-adjuvant enterovirus 71 vaccine in children in China: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2013, 381(9882): 2024–2032. DOI: 10.1016/S0140–6736(13)61049–1.
- [16] Zhu FC, Xu WB, Xia JL, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of an enterovirus 71 vaccine in China [J]. *N Engl J Med*, 2014, 370 (9): 818–828. DOI: 10.1056/NEJMoa1304923.
- [17] Li RC, Liu LD, Mo ZJ, et al. An inactivated enterovirus 71 vaccine in healthy children [J]. *N Engl J Med*, 2014, 370 (9): 829–837. DOI: 10.1056/NEJMoa1303224.
- [18] 王小莉. 北京市手足口病疾病负担及其EV-A71疫苗接种效果的评价研究 [D]. 中国疾病预防控制中心, 2019. Wang XL. Study on the burden of Hand, foot, and mouth disease and the effectiveness evaluation of the EV-A71 vaccination program in Beijing [D]. Beijing: Chinese Center for Disease Control and Prevention, 2019.
- [19] Yang BY, Wu P, Wu JT, et al. Seroprevalence of Enterovirus 71 Antibody Among Children in China: A Systematic Review and Meta-analysis [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2015, 34(12): 1399–1406. DOI: 10.1097/INF.0000000000000900.
- [20] Gao LD, Zou G, Liao QH, et al. Spectrum of Enterovirus Serotypes Causing Uncomplicated Hand, Foot, and Mouth Disease and Enteroviral Diagnostic Yield of Different Clinical Samples [J]. *Clin Infect Dis*, 2018, 67 (11): 1729–1735. DOI: 10.1093/cid/ciy341.
- [21] Di B, Zhang Y, Xie HP, et al. Circulation of Coxsackievirus A6 in hand-foot-mouth disease in Guangzhou, 2010–2012 [J]. *Virology*, 2014, 11: 157. DOI: 10.1186/1743–422X–11–157.
- [22] He YQ, Chen L, Xu WB, et al. 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]. *J Clin Microbiol*, 2013, 51 (11): 3560–3566. DOI: 10.1128/JCM.01231–13.
- [23] Fu XM, Wan ZZ, Li YP, et al. National Epidemiology and Evolutionary History of Four Hand, Foot and Mouth Disease-Related Enteroviruses in China from 2008 to 2016 [J]. *Virology*, 2020, 35(1): 21–33. DOI: 10.1007/s12250–019–00169–2.

(收稿日期: 2020–02–01)

(本文编辑: 李银鸽)