

福建省4岁以下儿童手足口病再次罹患特征的队列分析

谢忠杭 王灵岚 严延生 洪荣涛 欧剑鸣 黄文龙 祝寒松 陈光敏

【摘要】 目的 探讨福建省<4岁儿童手足口病再次罹患特征,为制定防控策略提供依据。**方法** 运用队列研究方法以福建省手足口病监测资料中<4岁患儿为研究对象,以首次罹患时的特征作为其再次罹患的影响因素,采用SAS 9.0软件的logistic逐步回归法筛选。**结果** 共纳入研究对象82 949例,其中多次罹患患者2 612例(3.15%)。在多次罹患患者中,累计罹患2次者2 510例,3次者98例,4次者3例,5次者1例。年龄<2岁和2岁者首次罹患时,其再次罹患风险分别是年龄为3岁者的4.39(95%CI:3.80~5.07)倍和2.73(95%CI:2.35~3.18)倍;以居住地区<6岁儿童手足口病患率<2%为对照,患病率>4%、3%~4%和2%~3%的再次罹患风险分别为2.15(95%CI:1.88~2.45)倍、2.10(95%CI:1.85~2.38)倍和1.65(95%CI:1.44~1.89)倍;在妇幼保健机构就诊者再次罹患风险是在非妇幼保健机构就诊者的1.64(95%CI:1.51~1.78)倍;男性再次罹患风险是女性的1.34(95%CI:1.23~1.46)倍。引起再次罹患的主要病原是肠道病毒(EV)71型(33/60),并进展为重症病例(8/2 612);首次、再次罹患的致病病原有可能均为EV71型毒株(3/6)。**结论** 是否重复罹患与其再次接触病原体的机会密切相关,对首次罹患的低龄幼儿应及时采取干预措施。

【关键词】 手足口病;再次罹患;队列研究;流行病学

A cohort study on the characteristics of the recurrent epidemics on hand, foot and mouth disease, in Fujian province Xie Zhonghang^{1,2}, Wang Linglan¹, Yan Yansheng^{1,2}, Hong Rongtao^{1,2}, Ou Jianming¹, Huang Wenlong¹, Zhu Hansong¹, Chen Guangmin^{1,2}. 1 Fujian Provincial Center for Disease Control and Prevention, Fuzhou 350001, China; 2 Public Health College of Fujian Medical University
Corresponding author: Yan Yansheng, Email: yysh@fjcdc.com.cn

This work was supported by a grant from the Youth Scientific Research Project of Fujian Provincial Health Department (No. 2012-2-23).

【Abstract】 Objective To explore the recurrent epidemiological characteristics of hand, foot and mouth disease (HFMD) among children aged <4 years to provide evidence for HFMD prevention and control. **Methods** Principles on historical cohort study were followed when analyzing data related to HFMD surveillance in Fujian province. All the research objects were restricted to patients aged <4, with HFMD and who were permanent residents in Fujian province. Characteristics of the study objects were extracted as potential factors when the patients first showed symptoms of HFMD. These factors might cause the recurrence of HFMD and were filtered by the logistic stepwise regression with SAS 9.0. **Results** A total of 82 949 children were included. Among them, 2 612 had repetitiously suffered from HFMD (occupied 3.15%), including 2 510 who had the histories of suffering twice, 98 suffering three times, 3 suffering four times, and 1 even suffering five times. Comparing with the objects who had the first onset at the age of 3, also with the risk increased to 4.39 (95%CI:3.80-5.07) times, when compared to those who had the first onset at the age below 2. Again, the risk among children whose first onset was at the age of 2 had increased to 2.73 (95%CI:2.35-3.18) times. According to the current residents areas, the morbidities of patients under 6 years old were below 2% when the symptoms first started, but the risk of the objects whose morbidities were higher than 4%, had increased 2.15 (95%CI:1.88-2.45) times. Again, risk of the objects whose morbidities were between 3% and 4% had increased to 2.10(95%CI:1.85-2.38) times. Among those

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2014.10.007

基金项目:福建省卫生厅青年科研基金(2012-2-23)

作者单位:350001 福州,福建省疾病预防控制中心(谢忠杭、王灵岚、严延生、洪荣涛、欧剑鸣、黄文龙、祝寒松、陈光敏);福建医科大学公共卫生学院(谢忠杭、严延生、洪荣涛、陈光敏)

通信作者:严延生, Email: yysh@fjcdc.com.cn

whose specific morbidities were between 2% and 3%, the risk had increased to 1.65 (95% CI: 1.44–1.89) times. Comparing with the objects who never visited any maternal/child care settings when started the first onset, the risk among the ones who had been to the maternal/child care settings, had increased to 1.64 (95% CI: 1.51–1.78) times. Boys had the risk 1.34 (95% CI: 1.23–1.46) times increase than girls. The preponderant pathogen causing HFMD recurrence was EV71 (33/60). Recurrence might cause more severe symptoms or signs (8/2 612). Pathogens causing the initial infection and recurrence might both belonged to the same-EV71 (3/6). **Conclusion** Recurrence of the disease were closely related to the opportunities of contacting the pathogens. Interventions should be imposed on patients in time as soon as the disease initiated, especially at the younger age.

【Key words】 Hand, foot and mouth disease; Recurrence; Cohort study; Epidemiology

手足口病目前尚无疫苗和有效药物防治,且传染源和传播途径难以控制^[1-13],在我国大陆地区发病人群以<6岁婴幼儿为主^[4,7,14-19],部分病例病情进展快^[1,11,14,17,20]。该病在福建省也呈现高强度广泛、持续流行态势^[14-19,21]。为此本研究利用历史性队列研究方法分析近年福建省手足口病监测资料,探讨<4岁儿童手足口病再次罹患特征及对患儿采取干预措施的必要性,为制定防控策略提供依据。

资料与方法

1. 样本及其来源:研究对象均为福建省<4岁手足口病罹患儿童,以出生日期为其随访开始日期、年满4周岁为其随访终止日期,首次罹患手足口病的特征为危险因素,年满4周岁前是否再次罹患为结局事件。结局事件的判定按研究对象年满4周岁前罹患手足口病史中 M 个发病日期信息:若 $M>1$ 、且有 $N(2\leq N\leq M)$ 个发病日期两两间的间隔均>30 d,则判定该研究对象曾罹患手足口病 N 次并记为再发病例,否则判定为仅罹患1次并记为单发病例。研究对象纳入标准:①现住址为福建省内;②出生日期在2008年5月2日至2010年5月1日(仅选用该病被纳入法定传染病以来的资料);③参照卫生部“手足口病诊疗指南(2010年版)”^[13]标准的临床诊断或实验室确诊者;④诊断后填报手足口病报告卡(卡片)并可提取“对象姓名”和“联系人手机号”者。

2. 分析方法:①对纳入研究对象的卡片根据“对象姓名”和“联系人手机号”信息分组,使这两项信息在各组内均相同、在各组间均不同;②再根据“发病日期”分为亚组,使发病日期间隔在各亚组间均>30 d、在各亚组内均≤30 d,则各组的亚组数反映了研究对象的罹患次数。

3. 评价指标:本研究采用再次患病率(%)=再发病例数÷研究对象总数×100%,用以说明<4岁首次罹患者在其年满4周岁前的再次罹患手足口病概率,反映再次罹患现象发生的频率;手足口病再次发病比(%)=(∑再发病例非首次罹患的累计罹患

次数)÷(单发病例数+∑再发病例的累计罹患次数)×100%,用以说明<4岁儿童在疫情中再次罹患手足口病所占的比重,反映控制再次罹患发病后疫情可能下降的幅度。

为降低可能因多次就诊而被同一和/或不同医疗机构多次报告,导致卡片重复报告现象及对实际疫情的高估,本研究按“传染病信息报告工作管理规范(2006年版)”^[22]要求对报告数据进行审核、订正、补报、查重删除等;考虑到手足口病发病以<6岁儿童为主,本研究以现住址<6岁儿童的手足口病患率(%)=入组研究对象卡片数÷2008–2013年<6岁儿童累计人口数×100%,用以反映当地手足口病疫情流行强度(发病专率)。

4. 统计学分析:利用 SAS 9.0 软件进行数据整理、筛选与统计分析;率/构成比的比较采用 χ^2 检验(必要时辅以 Fisher 确切概率法);趋势检验采用 Cochran-Armitage 法;利用 logistic 逐步回归分析方法筛选影响因素;偏态数值变量资料采用 M 及四分位数间距(25%分位数 Q_1 、75%分位数 Q_3)描述;检验水准以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 样本概况:

(1)卡片统计:2008年5月2日至2014年5月1日福建省法定传染病监测资料中符合手足口病纳入条件的卡片377 971张。其中含“身份证号”信息卡片占1.27%(4 788/377 971)、“已删除卡”占7.02%(26 528/377 971);发病至卡片终审的时间间隔≤5 d者占96.71%(365 517/377 971),≤18 d者占99.67%(376 722/377 971)。记录发病年龄<4岁的卡片占86.56%(327 162/377 971);出生日期在2008年5月2日与2010年5月1日之间者占34.86%(114 033/327 162);可提取“对象姓名”者占96.43%(109 963/114 033);可提取“联系人手机号”者占81.03%(89 108/109 963)。共纳入研究对象卡片89 108张,占总卡片的23.58%(89 108/377 971)。

(2)研究对象统计:共纳入研究对象82 949例。根据发病日期间隔分成单发病例组(80 337例)和再发病例组(2 612例),总体再发率为3.15%(2 612/82 949);在再发病例中,累计罹患2次者2 510例(96.09%,2 510/2 612),3次98例,4次3例,5次1例;总体再次发病比为3.17%。再发病例首次罹患时为22($Q_1=15, Q_3=29$)月龄、第2次罹患时为34($Q_1=26, Q_3=40$)月龄、第3次罹患时为36($Q_1=29, Q_3=44$)月龄,单发病例为27($Q_1=20, Q_3=36$)月龄。在再发病例首次罹患与第2次罹患间,其“性别”信息不同者占4.13%(108/2 612),“出生日期”相同者占55.51%(1 450/2 612),间隔<30 d者占71.59%(1 870/2 612),间隔<180 d者占89.93%(2 349/2 612),间隔<360 d者占97.40%(2 544/2 612);现住址不同者占6.78%(177/2 612)。

2. 手足口病再次罹患的影响因素:研究对象首次罹患时性别(X_1)、年龄(X_2)、发病专率(X_3)、诊疗机构类型(X_4)、入托机构(X_5)的分组情况见表1。可见 $X_1 \sim X_5$ 各因素与再发率间的关联性均有统计学意义。

由 $X_1 \sim X_5$ 两两间的列联系数值可见(表2), X_1 与 X_2 间的关联性无统计学意义,与 $X_3 \sim X_5$ 间的关联性有统计学意义,但列联系数值均较小; X_2 与 $X_3 \sim X_5$ 间的关联性均有统计学意义,与 X_3, X_4 间列联系数值较小,但与 X_5 间的列联系数值较大(0.38); X_3 与 X_4, X_5 间的关联性均有统计学意义,与 X_4 间的列联系数值较大(0.26); X_4 与 X_5 间的关联性有统计学意义,但列联系数值较小。

发病专率(X_3)依次取值0、1、2、3时,在妇幼保健机构就诊者($X_4=1$)的比例依次为14.81%(2 983/20 139)、22.33%(4 503/20 165)、30.78%(7 369/23 944)和49.33%(9 225/18 701),该比例总体趋势呈随 X_3 取值的增加而升高($Z=76.36, P<0.001$);在非妇幼保健机构就诊者($X_4=0$)和妇幼保健机构就诊者($X_4=1$)再发率总体均呈随 X_3 取值的增加而升高趋势(分别 $Z=10.39, P<0.001; Z=3.74, P<0.001$)。 X_4 不同取值, X_3 均对再发率的变化产生显著影响,但其效应(RR 值、总体趋势性等)因 X_4 的水平不同而存在差异,

表明 X_4 与 X_3 间可能存在交互效应(表3)。

将 X_2, X_3 分别以其赋值为0组为对照分类变量,并用哑变量 X_{2_1}, X_{2_2} 和 $X_{3_1}, X_{3_2}, X_{3_3}$ 表示;因若引入诊疗机构类型(X_4)与发病专率(X_3)相乘效应的交互作用项,则交互效应显著,但发病专率(X_3)的主效应不显著,且该交互作用项的流行病学意义不够明确,故以 $X_1, X_{2_1}, X_{2_2}, X_{3_1}, X_{3_2}, X_{3_3}, X_4, X_5$ 为自变量,是否再次罹患 Y 为应变量,采用logistic逐步回归分析方法筛选影响因素,则依次纳入了 $X_{2_2}, X_4, X_{2_1}, X_1, X_{3_2}, X_{3_3}, X_{3_1}$ 变量,无剔除变量,最后选中因素的参数估计、Wald检验和OR估计值结果见表4。

最终得到的logistic回归方程: $\ln[p/(1-p)] = -2.814 2 + 0.146 1X_1 + 0.502 6X_{2_1} + 0.739 9X_{2_2} + 0.250 5X_{3_1} + 0.370 4X_{3_2} + 0.381 8X_{3_3} + 0.246 5X_4$,该模型对训练样本预测的正确率为63.9%、错误率为

表1 可能影响手足口病再次罹患的单因素分析($n=82 949$)

因素及其赋值	研究例数	再发病例数	再发率(%)	χ^2 值	P值	RR值(95%CI)
性别(X_1)						
女=0	29 714	780	2.63	-	-	-
男=1	53 235	1 832	3.44	41.67	<0.001	1.31(1.21 ~ 1.42)
年龄(X_2)						
3岁=0	19 302	214	1.11	-	-	-
2岁=1	27 428	787	2.87	167.54	<0.001	2.59(2.23 ~ 3.01)
<2岁=2	36 219	1 611	4.45	441.66	<0.001	4.01(3.48 ~ 4.62)
发病专率(X_3)						
<2%=0	20 139	354	1.76	-	-	-
2%~3%=1	20 165	598	2.97	63.73	<0.001	1.69(1.48 ~ 1.92)
3%~4%=2	23 944	908	3.79	162.80	<0.001	2.16(1.91 ~ 2.44)
>4%=3	18 701	752	4.02	179.56	<0.001	2.29(2.02 ~ 2.59)
诊疗机构类型(X_4)						
非妇幼保健机构=0	58 869	1 519	2.58	-	-	-
妇幼保健机构=1	24 080	1 093	4.54	214.99	<0.001	1.76(1.63 ~ 1.90)
入托机构(X_5)						
托儿童=0	15 971	353	2.21	-	-	-
非托儿童=1	66 978	2 259	3.37	57.14	<0.001	1.53(1.37 ~ 1.70)

注: χ^2, RR 值计算,均以各因素相应变量赋值为0组作对照;非妇幼保健机构主要为综合医院(89.25%,52 541/58 869)、中医医院(3.72%,2 190/58 869)、乡镇卫生院(3.14%,1 851/58 869)和传染病医院(2.63%,1 548/58 869);妇幼保健机构主要为妇幼保健院(85.49%,20 587/24 080)和儿童医院(14.12%,3 401/24 080)

表2 研究因素两两间列联系数值

研究因素	研究因素			
	性别(X_1)	年龄(X_2)	发病专率(X_3)	诊疗机构类型(X_4)
年龄(X_2)	0.004 5 ^a	-	-	-
发病专率(X_3)	0.026 1 ^b	0.068 5 ^b	-	-
诊疗机构类型(X_4)	0.008 3 ^c	0.033 2 ^b	0.263 5 ^b	-
入托机构(X_5)	0.009 6 ^d	0.381 1 ^b	0.079 6 ^b	0.036 3 ^b

注:^a差异无统计学意义($P=0.43$);^b差异有统计学意义($P<0.001$);^c差异有统计学意义($P=0.017$);^d差异有统计学意义($P=0.006$)

29.1%,模型的拟合优度尚可。故可认为性别、年龄、发病专率、诊疗机构类型是影响其再次罹患的因素。

3. 手足口病再次罹患的发病日期间隔:再发病例的首次与第 2 次罹患的发病日期间隔,首次罹患年龄为 0 岁者 ≤360 d 占 53.02% (202/381)、≤540 d 占 71.65% (273/381),首次罹患年龄为 1 岁者 ≤360 d 占 63.82% (785/1 230)、≤540 d 占 81.22% (999/1 230),首次罹患年龄为 2 岁者 ≤360 d 占 85.64% (674/787)。

4. 再次罹患手足口病的临床及病原学特征:重症病例所占构成比,在再发病例第 2 次罹患中为 3.05% (8/2 612),与再发病例首次罹患 (7.98%, 21/2 612) 的差异有统计学意义 ($\chi^2=5.86, P=0.016$),与单发病例 (10.60%, 861/80 337) 的差异也有统计学意义 ($\chi^2=14.30, P<0.001$),但再发病例首次罹患与单发病例间的差异无统计学意义 ($\chi^2=1.72, P=0.19$);再发病例中未出现死亡病例,而单发病例中

死亡 35 例 (病死率为 0.44%),但两者差异无统计学意义 (Fisher 确切概率法, $P=0.63$);实验室确诊病例中分离出其他肠道病毒 (EV) 所占比例,再发病例第 2 次罹患为 30.00% (18/60),与再发病例首次罹患 (13.70%, 10/73) 和单发病例 (18.90%, 617/3 284) 间的差异均有统计学意义 (χ^2 值分别为 5.27 和 4.82, P 值分别为 0.022 和 0.028),再发病例首次罹患与单发病例间的差异无统计学意义 ($\chi^2=1.22, P=0.27$);EV71 型和柯萨奇病毒 A16 型 (Cox A16) 毒株的比例在三者间的差异均无统计学意义 (表 5)。

讨 论

上述结果表明①手足口病在 <4 岁幼儿中存在再次罹患现象,总体再发率为 3.15%、再发比为 3.17%;再发病例主要为累计罹患 2 次者 (96.09%),累计罹患次数可达 5 次。这与既往的报道不同^[23-25],可能与研究设计和资料涵盖范围差异有关。②引起幼儿再次罹患的病原主要是 EV71 型病毒 (33/60),与福建省此期间流行的优势病毒株的关系密切。③再次罹患后可进展为重症病例 (8/2 612),但可能性较低,这与再次罹患时发病年龄相对较大有关,也可能与机体免疫状况相关^[10]。④可重复感染 EV71 型病毒株 (3/6)。⑤半数以上的再次罹患现象发生在首次罹患后的 1 年内,可能与幼儿某些发病危险因素 (如家庭条件、卫生条件和卫生习惯等^[26-30]) 在其发病前后的短时间内并未发生根本改变。⑥是否再次罹患与再次接触病原体的机会关系密切。首次罹患时性别、年龄、发病专率、诊疗机构类型、入托幼机构情况均与再发率存在统计学关联,但部分因素间存在共线性和交互作用。由 logistic 回归分析结果可见,首次罹患时年龄 ≤2 岁者,其再次罹患风险分别是 3 岁者的 4.39 (95% CI: 3.80 ~ 5.07) 倍和 2.73 (95% CI: 2.35 ~ 3.18) 倍,可能与研究对象免疫状况及其年龄有关;发病专率 ≥4%、3% ~ 4% 和 2% ~ 3% 者,其再次罹患风险分别是发病专

表 3 福建省 82 949 例手足口病患儿按诊疗机构类型分层的发病专率与再发率间关系分析

X ₄ 取值	X ₃ 取值	研究对象例数	再发病例数	再发率 (%)	χ^2 值	P值	RR值(95%CI)
0	0	17 156	256	1.49	-	-	-
0	1	15 662	388	2.48	41.30	<0.001	1.66(1.42 ~ 1.94)
0	2	16 575	597	3.60	152.21	<0.001	2.41(2.09 ~ 2.79)
0	3	9 476	278	2.93	64.56	<0.001	1.97(1.66 ~ 2.33)
1	0	2 983	98	3.29	-	-	-
1	1	4 503	210	4.66	8.64	0.003	1.42(1.12 ~ 1.80)
1	2	7 369	311	4.22	4.89	0.027	1.28(1.03 ~ 1.61)
1	3	9 225	474	5.14	17.33	<0.001	1.56(1.26 ~ 1.94)

注: X₄=0、1 分别表示诊疗机构类型为非妇幼保健机构和妇幼保健机构; X₃=0、1、2、3 分别表示发病专率 <2%、2% ~ 3%、3% ~ 4%、>4%; χ^2 、RR 值的计算,是在 X₄=0、1 的各组内分别以 X₃=0 组作对照

表 4 选中因素的参数估计、Wald 检验和 OR 估计值

变量	β 值	s _e	Wald χ^2 值	P值	OR 估计值(95%CI)
常数项	-2.814 2	0.044 2	4 058.555 0	<0.000 1	
X ₁	0.146 1	0.021 8	44.860 1	<0.000 1	1.339(1.230 ~ 1.459)
X _{2,1}	0.502 6	0.038 9	166.806 8	<0.000 1	2.732(2.346 ~ 3.183)
X _{2,2}	0.739 9	0.036 8	404.995 9	<0.000 1	4.392(3.803 ~ 5.073)
X _{3,1}	0.250 5	0.034 1	54.115 5	<0.000 1	1.650(1.444 ~ 1.886)
X _{3,2}	0.370 4	0.032 0	133.775 7	<0.000 1	2.098(1.850 ~ 2.378)
X _{3,3}	0.381 8	0.033 7	128.125 7	<0.000 1	2.146(1.880 ~ 2.449)
X ₄	0.246 5	0.021 1	136.662 5	<0.000 1	1.637(1.507 ~ 1.778)

表 5 手足口病不同类型研究对象的临床及病原学特征

研究对象类型	普通病例					重症病例				
	例数	确诊病例数	病毒株类型			例数	确诊病例数	毒株类型		
			Cox A16	EV71	其他			Cox A16	EV71	其他
再发病例										
首次罹患	2 591	56	11	35	10	21	17	1	16	0
第 2 次罹患	2 604	55	9	28	18	8	5	0	5	0
单发病例	79 476	2 751	622	1 545	584	861	533	20	480	33

率 $<2\%$ 者的2.15(95%CI:1.88~2.45)倍、2.10(95%CI:1.85~2.38)倍和1.65(95%CI:1.44~1.89)倍,可能与当地疫情流行强度和外环境中存在病原体的量及再次接触病原体的机会有关;在妇幼保健机构就诊者再次罹患风险是在非妇幼保健机构就诊者的1.64(95%CI:1.51~1.78)倍,有研究显示手足口病相关肠道病毒阳性检出率儿童高于成人^[31,32],且感染后排毒时间长^[3],可见相对于非妇幼保健机构,妇幼保健机构的诊疗环境中病原体的存量可能更大,提示院内交叉感染可能是导致疫情持续蔓延的重要原因;男性再次罹患风险是女性的1.34(95%CI:1.23~1.46)倍,这可能与性别间生活习性、卫生习惯等存在的差异有关。本研究未将入托幼机构情况纳入logistic回归模型,主要因其与年龄间存在较强关联。

本研究存在偏倚。如总体低估了实际疫情中的再次罹患现象。因手足口病罹患年龄越小病情越易凶险^[2,3,9,10,14-17,33], $>90\%$ 的重症、死亡病例为 <4 岁患儿^[15-17,19,21], ≥ 4 岁研究对象的罹患史未纳入本文分析。本研究依据发病日期间隔 >30 d判定罹患次数,而该病存在30 d内多次罹患可能^[3,13]。研究中以提取“对象姓名”+“联系人手机号”信息建立卡片与研究对象间关联,并据此判定研究对象总例数,而两者在其罹患史中并非能提取到或并非相同,可能导致对总例数的高估和降低再发病例的筛出率。监测信息的报告质量,包括手足口病的误(漏)诊率、卡片信息的填写率、填写准确率以及卡片的漏报率、未经审核即被删除等情况亦增加了低估偏倚。信息提取过程中,因就诊医疗机构类型等信息可能具有非唯一性,也可能导致错分偏倚。

(本研究得到福建省各级医疗卫生机构及中国疾病预防控制中心大力支持,谨致谢意)

参 考 文 献

- [1] Yi L, Lu J, Kung HF, et al. The virology and developments toward control of human enterovirus 71 [J]. Crit Rev Microbiol, 2011, 37(4):313-327.
- [2] 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.
- [3] Wong SS, Yip CC, Lau SK, et al. Human enterovirus 71 and hand, foot and mouth disease [J]. Epidemiol Infect, 2010, 138(8):1071-1089.
- [4] Mao Q, Wang Y, Yao X, et al. Coxsackievirus A16: epidemiology, diagnosis, and vaccine [J]. Hum Vaccin Immunother, 2013, 10(2):360-367.

- [5] Liang Z, Mao Q, Gao F, et al. Progress on the research and development of human enterovirus 71 (EV71) vaccines [J]. Front Med, 2013, 7(1):111-121.
- [6] Liang ZL, Mao QY, Wang YP, et al. Progress on the research and development of inactivated EV71 whole-virus vaccines [J]. Hum Vaccin Immunother, 2013, 9(8):1701-1705.
- [7] Sun JL, Zhang J. A review on the advancement of epidemiology on hand-foot-mouth disease [J]. Chin J Epidemiol, 2009, 30(9):973-976. (in Chinese)
孙军玲, 张静. 手足口病流行病学研究进展 [J]. 中华流行病学杂志, 2009, 30(9):973-976.
- [8] Tu ZB, Fan J, Chen HY. Prevalence and prevention progress of hand, foot and mouth disease [J]. Zhejiang J Prev Med, 2012, 21(7):21-26. (in Chinese)
涂正波, 范骏, 陈海婴. 手足口病流行与预防进展 [J]. 浙江预防医学, 2012, 21(7):21-26.
- [9] Ministry of Health of the People's Republic of China. Guidelines for the prevention and control of hand, foot and mouth disease (2009 Edition) [EB/OL]. [2009-06-04]. <http://www.moh.gov.cn/publicfiles/business/htmlfiles/mohbgt/s3582/200906/41047.htm>. (in Chinese)
中华人民共和国卫生部. 手足口病预防控制指南(2009版) [EB/OL]. [2009-06-04]. <http://www.moh.gov.cn/publicfiles/business/htmlfiles/mohbgt/s3582/200906/41047.htm>.
- [10] Liu SL, Lin JF, Zhang J. Selection and translation of WHO guidelines on clinical management and public health response to hand, foot and mouth disease (section 1) [J]. Dis Surveill, 2012, 27(12):1019-1022. (in Chinese)
刘社兰, 林君芬, 张静. WHO手足口病临床管理与公共卫生应对指南摘译(第一部分) [J]. 疾病监测, 2012, 27(12):1019-1022.
- [11] Sui JL. Research progress of hand, foot and mouth disease caused by EV71 [J]. Chin J Prev Med, 2011, 12(4):373-375. (in Chinese)
隋吉林. 肠道病毒71型手足口病研究进展 [J]. 中国预防医学杂志, 2011, 12(4):373-375.
- [12] Zhan HJ, Ke CW. Global epidemic situation and research progress of molecular epidemiology of hand, foot and mouth disease [J]. South Chin J Prev Med, 2011, 37(5):34-41. (in Chinese)
占华剑, 柯昌文. 全球手足口病流行现状及分子流行病学研究进展 [J]. 华南预防医学, 2011, 37(5):34-41.
- [13] Ministry of Health of the People's Republic of China. Guidelines for the diagnosis and treatment of hand, foot and mouth disease (2010 Edition) [EB/OL]. [2010-04-20]. <http://www.moh.gov.cn/publicfiles/business/htmlfiles/mohyzs/s3586/201004/46884.htm>. (in Chinese)
中华人民共和国卫生部. 手足口病诊疗指南(2010年版) [EB/OL]. [2010-04-20]. <http://www.moh.gov.cn/publicfiles/business/htmlfiles/mohyzs/s3586/201004/46884.htm>.
- [14] Xing W, Liao Q, Viboud C, et al. Hand, foot and mouth disease in China, 2008-12: an epidemiological study [J]. Lancet Infect Dis, 2014, 14:308-318.
- [15] Cao Y, Hong ZH, Jin LM, et al. Surveillance of hand foot and mouth disease in China, 2011-2012 [J]. Dis Surveill, 2013, 28

- (12):975-980. (in Chinese)
曹洋,洪志恒,金连梅,等. 2010—2012年全国手足口病疫情监测分析[J]. 疾病监测, 2013, 28(12):975-980.
- [16] Chang ZR, Zhang J, Sun JL, et al. Epidemiological features of hand, foot and mouth disease in China, 2008-2009 [J]. Chin J Epidemiol, 2011, 32(7):676-680. (in Chinese)
常昭瑞,张静,孙军玲,等. 中国2008—2009年手足口病报告病例流行病学特征分析[J]. 中华流行病学杂志, 2011, 32(7):676-680.
- [17] Xie ZH, Cai SJ, Lin YY, et al. Epidemiology of hand, foot and mouth disease in Fujian province, 2010-2012 [J]. Dis Surveill, 2013, 28(10):839-843. (in Chinese)
谢忠杭,蔡少健,林英英,等. 福建省2010—2012年手足口病流行病学特征分析[J]. 疾病监测, 2013, 28(10):839-843.
- [18] Chen W, Xie ZH, Ou JM, et al. Epidemiology of hand, foot and mouth disease in Fujian province in 2009 [J]. Strait J Prev Med, 2011, 17(1):38-40. (in Chinese)
陈武,谢忠杭,欧剑鸣,等. 福建省2009年手足口病流行病学特征分析[J]. 海峡预防医学杂志, 2011, 17(1):38-40.
- [19] Ou JM, Hong RT, Cai SJ, et al. Epidemic analysis of hand, foot and mouth disease in Fujian province in 2008 [J]. Strait J Prev Med, 2009, 15(3):8-10. (in Chinese)
欧剑鸣,洪荣涛,蔡少健,等. 2008年福建省手足口病疫情分析[J]. 海峡预防医学杂志, 2009, 15(3):8-10.
- [20] Sui JL, Wang ZJ. Epidemic and clinical analysis of 635 hand, foot and mouth disease death cases [J]. Chin J Epidemiol, 2012, 33(11):1201-1202. (in Chinese)
隋吉林,王子军. 635例手足口病死亡病例流行病学及临床特征分析[J]. 中华流行病学杂志, 2012, 33(11):1201-1202.
- [21] Yu SC, Zhou ZQ, Yang F, et al. Temporal and spatial clustering characteristics and changes of severe hand, foot and mouth disease in mainland of China, from 2008 to 2013 [J]. Chin J Epidemiol, 2014, 35(3):271-275. (in Chinese)
于石成,周征奇,杨芳,等. 中国2008—2013年度重症手足口病的时空聚集性及其变化趋势分析[J]. 中华流行病学杂志, 2014, 35(3):271-275.
- [22] Chinese Center for Disease Control and Prevention. The working management specification of the information report for the infectious diseases (2006 Edition) [S]. Beijing: Chinese Center for Disease Control and Prevention, 2006. (in Chinese)
中国疾病预防控制中心. 传染病信息报告工作管理规范(2006年版)[S]. 北京:中国疾病预防控制中心, 2006.
- [23] Xie ZH, Zhang YZ, Yan YS, et al. Preliminary study on recurrence with viruses causing hand foot and mouth disease [J]. Dis Surveill, 2013, 28(9):735-739. (in Chinese)
谢忠杭,张莹珍,严延生,等. 手足口病再次发病特征初探[J]. 疾病监测, 2013, 28(9):735-739.
- [24] Pan JJ, Wang YX, Ru WP, et al. Analysis of incidence of repeated infection and influencing factors of hand-foot-mouth disease in Henan province [J]. Chin Trop Med, 2012, 12(9):1091-1093. (in Chinese)
潘静静,王彦霞,茹维萍,等. 河南省手足口病重复感染及影响因素分析[J]. 中国热带医学, 2012, 12(9):1091-1093.
- [25] Chen C, Xiao XC, Ding P, et al. Analysis of repeated infection in hand-foot-mouth disease cases in Guangzhou from 2008 to 2011 [J]. Chin Trop Med, 2012, 12(8):934-936. (in Chinese)
陈纯,肖新才,丁鹏,等. 2008—2011年广州市手足口病重复感染情况分析[J]. 中国热带医学, 2012, 12(8):934-936.
- [26] Liu SL, Lin JF, Zhang J. Selection and translation of WHO guidelines on clinical management and public health response to hand, foot and mouth disease (section 2) [J]. Dis Surveill, 2013, 28(1):83-84. (in Chinese)
刘社兰,林君芬,张静. WHO手足口病临床管理与公共卫生应对指南摘译(第二部分)[J]. 疾病监测, 2013, 28(1):83-84.
- [27] Wei LY, Peng SM, Wu JL, et al. Analysis of risk factors of hand, foot and mouth disease [J]. J Pract Med, 2010, 26(13):2442-2444. (in Chinese)
魏凌云,彭淑梅,吴婕翎,等. 手足口病感染危险因素分析[J]. 实用医学杂志, 2010, 26(13):2442-2444.
- [28] Lyu HK, Miao ZP, Cai J, et al. Epidemiological analysis of hand, foot and mouth disease in Zhejiang [J]. Zhejiang J Prev Med, 2011, 23(1):29-30. (in Chinese)
吕华坤,缪梓萍,蔡剑,等. 浙江省手足口病流行现状分析[J]. 浙江预防医学, 2011, 23(1):29-30.
- [29] Guo RN, Zhang ZM, Yang F, et al. Study on the characteristics and risk factors for hand-foot-mouth disease in Guangdong province [J]. Chin J Epidemiol, 2009, 30(5):530-531. (in Chinese)
郭汝宁,张正敏,杨芬,等. 广东省手足口病流行特征和危险因素研究[J]. 中华流行病学杂志, 2009, 30(5):530-531.
- [30] Xu WT, Gao L, Zhang Y, et al. A case-control study on the risk factors of hand, foot and mouth disease in children in Tianjin [J]. Chin J Epidemiol, 2009, 30(1):100-101. (in Chinese)
徐文体,高璐,张颖,等. 天津市手足口病患儿危险因素病例对照研究[J]. 中华流行病学杂志, 2009, 30(1):100-101.
- [31] Zhang X, Wang H, Ding S, et al. Prevalence of enteroviruses in children with and without hand, foot, and mouth disease in China [J]. BMC Infect Dis, 2013, 13:606.
- [32] Deng AP, Zhang YH, Sun LM, et al. Survey on the recessive infection of pathogen to hand-foot-mouth disease among healthy adults and children in Guangdong province [J]. Chin J Epidemiol, 2012, 33(2):189-191. (in Chinese)
邓爱萍,张永慧,孙立梅,等. 广东省健康人群手足口病病原隐性感染状况调查[J]. 中华流行病学杂志, 2012, 33(2):189-191.
- [33] Pan H, Zheng YX, Mao SH, et al. A case-control study on risk factors that associated with severe hand-foot-mouth disease in Shanghai [J]. Chin J Epidemiol, 2012, 33(8):763-767. (in Chinese)
潘浩,郑雅旭,毛盛华,等. 上海市手足口病重症病例危险因素研究[J]. 中华流行病学杂志, 2012, 33(8):763-767.

(收稿日期:2014-06-11)

(本文编辑:张林东)