

手足口病重症病例临床分期与结局分析

张静 靳妍 孙军玲 王彦霞 王显军 伏晓庆 缪梓萍 吕强

102206 北京, 中国疾病预防控制中心传染病处(张静、孙军玲); 318000 台州市疾病预防控制中心传染病科(靳妍); 450016 郑州, 河南省疾病预防控制中心传染病所(王彦霞); 250014 济南, 山东省疾病预防控制中心病毒病所(王显军); 650022 昆明, 云南省疾病预防控制中心传染病所(伏晓庆); 310051 杭州, 浙江省疾病预防控制中心传染病所(缪梓萍); 610041 成都, 四川省疾病预防控制中心传染病所(吕强)

通信作者:张静, Email:zhangjing@chinacdc.cn

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2017.05.019

【摘要】 **目的** 了解手足口病重症病例临床分期与结局的特征及关联性, 为建立临床重症病例评估方法提供依据。**方法** 根据地理位置、经济状况和疫情高发水平选择河南、山东、浙江、四川和云南省, 随机抽取法定传染病报告中手足口病重症病例, 收集病例人口学、临床资料和实验室检测结果等, 按统一标准进行临床分期, 分析各期病例构成、临床结局及其关联性。**结果** 共调查手足口病重症病例657例。实验室诊断病例357例, 其中肠道病毒71型阳性病例326例, 占91.3% (326/357)。临床分期: 2期(神经系统受累期)病例542例、3期(心肺功能衰竭前期)病例99例、4期(心肺功能衰竭期)病例16例, 分别占重症病例数的82.5% (95%CI: 79.4% ~ 85.3%)、15.1% (95%CI: 12.4% ~ 18.0%)、2.4% (95%CI: 1.4% ~ 3.9%)。11例有后遗症, 占重症病例数的1.7% (95%CI: 0.9% ~ 3.0%); 8例死亡, 病死率为1.2% (95%CI: 0.6% ~ 2.3%)。临床2、3和4期在各年龄组、5个省份、后遗症病例数、死亡例数的构成比差异均有统计学意义(分别为 $\chi^2=22.632, P=0.012$; $\chi^2=41.481, P=0.000$; $\chi^2=12.960, P=0.001$; $\chi^2=16.850, P=0.001$)。**结论** 手足口病重症病例临床分期与后遗症、死亡结局有关联性。临床分期可用于手足口病重症病例严重程度的评价。

【关键词】 手足口病; 重症病例; 临床分期; 临床结局

Clinical stages and outcomes of severe cases on hand, foot and mouth disease Zhang Jing, Jin Yan, Sun Junling, Wang Yanxia, Wang Xianjun, Fu Xiaoqing, Miao Ziping, Lyu Qiang

Division of Infectious Disease, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 102206, China (Zhang J, Sun JL); Division of Infectious Disease, Taizhou City Center for Disease Control and Prevention, Taizhou 318000, China (Jin Y); Institute of Infectious Disease, Henan Provincial Center for Disease Control and Prevention, Zhengzhou 450016, China (Wang YX); Institute of Viral Disease, Shandong Provincial Center for Disease Control and Prevention, Jinan 250014, China (Wang XJ); Institute of Infectious Disease, Yunnan Provincial Center for Disease Control and Prevention, Kunming 650022, China (Fu XQ); Institute of Infectious Disease, Zhejiang Provincial Center for Disease Control and Prevention, Hangzhou 310051, China (Miao ZP); Institute of Infectious Disease, Sichuan Provincial Center for Disease Control and Prevention, Chengdu 610041, China (Lyu Q)

Corresponding author: Zhang Jing, Email: zhangjing@chinacdc.cn

【Abstract】 Objective To understand the characteristics and relation of clinical stage and outcome of severe cases on hand, foot and mouth disease (HFMD) and to establish the evaluation method for understanding severity of this disease. **Methods** According to factors as geographical location, economic and epidemic levels, five provinces (Henan, Shandong, Yunnan, Zhejiang and Sichuan provinces) were selected. Reported severe cases of HFMD from the National Notifiable Diseases Reporting System were selected randomly in the five provinces. Basic epidemiological information, clinical data, and pathogen testing results in the involved hospitals were collected. Clinical stages on all the patients were decided in accordance with “the clinical expert consensus on diagnosis and treatment for severe case of enterovirus type 71 (EV71) infections (2011 edition)”. Data were analyzed using SPSS software 18.0 and other epidemiological methods. **Results** A total of 657 severe HFMD cases were investigated, with 326 cases positive of EV71, accounting for 91.3% (326/357) among all the laboratory-confirmed cases. Of the 657 cases, 542 cases (82.5%, 95% CI:

79.4%–85.3%) were diagnosed as in stage 2 (with nervous system involvement), 99 cases (15.1%, 95% CI: 12.4%–18.0%) in stage 3 (early phase of function failure on heart and lung), and 16 cases (2.4%, 95% CI: 1.4%–3.9%) were in stage 4 (function failure of heart and lung). 11 cases (1.7%, 95% CI: 0.9%–3.0%) were with squeal when discharged from hospital with 8 cases (1.2%, 95% CI: 0.6%–2.3%) died. When comparing the proportions among stage 2, stage 3 and stage 4, significant differences were found between age groups ($\chi^2=22.632, P=0.012$). The younger the patient was the lower the proportions of stage 2 and the more proportion of stage 3 appeared. When comparing the proportions of clinical stages among the five provinces, significant differences ($\chi^2=41.481, P=0.000$) were noticed. Proportions of different clinical stages in gender, ethnicity, occupation, place of residence types and the type of pathogen appeared no significant differences, respectively. However, the proportions of squeal and death in stage 2, stage 3 and stage 4 showed significant differences (sequela: $\chi^2=12.960, P=0.001$; Death: $\chi^2=16.850, P=0.001$), respectively. **Conclusions** The percentage of clinical stages of severe HFMD patients related to the rate of squeal and death. Clinical staging can be used for assessing the clinical severity of complications and the effectiveness of treatment, of HFMD.

【Key words】 Hand, foot and mouth disease; Severe case; Clinical stage; Clinical outcome

手足口病是由肠道病毒(EV)引起的儿童常见传染病,部分病例可发生神经系统等严重并发症,甚至死亡^[1]。自 2007 年在山东^[2]、2008 年在安徽^[3]发生 EV71 引起的严重的手足口病暴发疫情后,2008 年 5 月 2 日,卫生部将手足口病列入《中华人民共和国传染病防治法》丙类传染病进行管理。2008 年至今手足口病在我国持续流行,以疫情早期的重症率和病死率最高,因我国疫情早期对手足口病并发症严重性的评估方法研究较少,因而对全国手足口病严重程度缺乏全面的了解。为此,我们开展了一次回顾性调查,了解我国手足口病疫情流行“早期阶段”的并发症发生率、后遗症发生率及病死率,分析临床分期与临床结局的关联性,探讨建立我国手足口病并发症严重程度的统一评估方法,为今后比较不同时间、不同地区手足口病并发症的严重程度、指导制定临床诊断、报告及治疗环节的干预措施,降低疾病负担提供依据。

对象与方法

1. 病例选择:调查病例来源于“全国传染病信息报告管理系统”报告的手足口病重症病例。手足口病重症病例诊断按卫生部颁布的《手足口病诊疗指南》(2010 版)的病例诊断标准执行。

样本量计算公式为:

$$n = \frac{\mu_{\alpha}^2 \times \pi(1 - \pi)}{\delta^2}$$

其中, π 为诊断符合率, δ 为容许误差。根据预调查的结果重症病例诊断符合率为 66%,按照 $\alpha=0.05$ 水平, $\delta=4\%$,估算样本量应为 538 例,失访率按 10%考虑,样本量增加至 582 例。估计区(县)级医院的重症诊断符合率比省市医院低再增加抽样数量,最后

确定调查样本量至少 645 例。

按照地理位置、经济水平、疫情高发等选择浙江、四川、云南、山东、河南 5 省为调查地区,各省对 2011 年 1—5 月报告的所有手足口病重症病例按省、市、县医院排序,用等容量随机抽样方法抽出调查病例。

2. 病例调查:采用回顾性调查方法,调查员经统一培训,现场查看每例手足口病重症病例住院病案,并与主治医师进行沟通,调查问卷由流行病学人员与临床医生共同制定,包括病例人口学信息、发病就诊信息、临床表现、治疗和临床结局、实验室采样检测结果、治疗费用等。临床分期标准按照卫生部手足口病临床专家组制定的《肠道病毒 71 型(EV71)感染重症病例临床救治专家共识》(2011 年版)^[4]关于并发症临床分期标准执行:第 2 期为神经系统受累期、第 3 期为心肺功能衰竭前期、第 4 期为心肺功能衰竭。将调查病例的临床表现进行比对,确定其临床分期。后遗症按医生诊断记录为准。

3. 统计学分析:使用 EpiData 3.02 软件建立数据库,将调查问卷采用双录法输入数据库。采用 SPSS 18.0 软件进行数据统计分析。计数资料以率/构成比进行统计,对构成比、病死率、病原学检测阳性率均用 χ^2 检验进行统计学比较,采用趋势 χ^2 检验,比较各组构成比趋势。多因素分析采用 logistic 回归分析,进入标准为 0.05,排除标准为 0.10。研究分析中, P 值均取双侧概率,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

结 果

1. 病例基本特征:共调查重症病例 657 例,标本采集例数占重症病例数的 61.0%(401/657),实验室确诊病例占重症病例数的 54.3%(357/657)。EV 检

测阳性率占标本采集例数的89.0%(357/401),其中, EV71阳性数326例,柯萨奇病毒A组16型(Cox A16)阳性数6例,其他EV阳性数25例,分别占实验室确诊阳性数的91.3%(326/357)、1.7%(6/357)、7.0%(25/357)。其中河南286例、山东145例、云南166例、浙江30例、四川30例。病例年龄范围0~10岁,1~岁组病例所占比例最高(244例,37.1%),其次为2~岁组(29.1%),男女性别比为1.8:1。散居儿童为主(86.5%),农村病例占75.3%。见表1。

2. 病例基本特征与临床分期构成的关系:657例病例中,第2期病例542例,占82.5%(95%CI:79.4%~85.3%),3期病例99例,占15.1%(95%CI:12.4%~18.0%),4期病例16例,占2.4%(95%CI:1.4%~3.9%)。各年龄组分期构成差异有统计学意义

($\chi^2=22.632, P=0.012$),经趋势检验,0~5岁组比较,2期比例随年龄的增加而增加($\chi^2=13.47, P=0.000$),3期比例随年龄的增加而减少($\chi^2=10.58, P=0.001$),4期比例无明显变化趋势($\chi^2=2.52, P=0.134$)。不同性别、民族、职业、居住地的病例临床分期构成比差异均无统计学意义。临床诊断病例和确诊病例的临床分期构成差异无统计学意义($\chi^2=0.923, P=0.630$),比较不同病毒型别的分期构成差异均无统计学意义($\chi^2=1.329, P=0.868$)。5个省病例分期的构成比较差异也有统计学意义($\chi^2=41.481, P=0.000$),两两比较结果显示,浙江、四川和云南省的病例临床分期构成差异无统计学意义,而河南省除了与浙江省外,与其余4省分期构成比均差异有统计学意义,山东省与云南省临床分期比

表1 手足口病重症病例基本特征、病原诊断、临床分期情况

特征	病例数	构成比 (%)	死亡数	病死率 (%)	临床分期			χ^2 值	P值
					2期例数及构成比(%)	3期例数及构成比(%)	4期例数及构成比(%)		
年龄组(岁)								22.632	0.012
0~	29	4.4	0	0.0	18(62.1)	10(34.5)	1(3.4)		
1~	244	37.1	3	1.2	190(77.9)	46(18.9)	8(3.2)		
2~	191	29.1	2	1.1	167(87.4)	20(10.5)	4(2.1)		
3~	109	16.6	3	2.8	90(82.6)	16(14.7)	3(2.8)		
4~	50	7.6	0	0.0	44(88.0)	6(12.0)	0(0.0)		
5~10	34	5.2	0	0.0	33(97.1)	1(2.9)	0(0.0)		
性别								0.535	0.765
男	424	64.5	8	1.9	350(82.5)	65(15.3)	9(2.1)		
女	233	35.5	0	0.0	192(82.4)	34(14.6)	7(3.0)		
民族								1.070	0.586
汉族	617	93.9	6	1.0	508(82.3)	93(15.1)	16(2.6)		
少数民族	40	6.1	2	5.0	34(85.0)	6(15.0)	0(0.0)		
职业								9.003	0.061
散居	568	86.5	7	1.2	459(80.8)	93(16.4)	16(2.8)		
幼托儿童	81	12.3	1	1.2	75(92.6)	6(7.4)	0(0.0)		
学生	8	1.2	0	0.0	8(100.0)	0(0.0)	0(0.0)		
居住地								5.234	0.183
农村	495	75.3	8	1.6	406(82.0)	74(14.9)	15(3.0)		
城区	157	23.9	0	0.0	135(86.0)	21(13.4)	1(0.6)		
城乡结合部	2	0.3	0	0.0	1(50.0)	1(50.0)	0(0.0)		
地区分布*								41.481	0.000
河南	286	43.4	4	1.4	217(75.9)	65(22.7)	4(1.4)		
山东	145	22.1	1	0.7	125(86.2)	10(6.9)	10(6.9)		
云南	166	25.3	2	1.2	147(88.6)	18(10.8)	1(0.6)		
浙江	30	4.6	0	0.0	25(83.3)	5(16.7)	0(0.0)		
四川	30	4.6	1	3.3	28(93.3)	1(3.3)	1(3.3)		
诊断类别								0.923	0.630
临床诊断病例	300	45.7	3	1.0	248(82.7)	43(14.3)	9(3.0)		
实验室确诊病例	357	54.3	5	1.4	294(82.3)	56(15.7)	7(2.0)		
实验室确诊病例								1.329	0.868
肠道病毒71型	326	91.3	5	1.5	269(82.5)	50(15.3)	7(2.2)		
柯萨奇病毒A组16型	6	1.7	0	0.0	5(83.3)	1(16.7)	0(0.0)		
其他肠道病毒	25	7.0	0	0.0	20(80.0)	5(20.0)	0(0.0)		
合计	657	100.0	8	1.2	542(82.5)	99(15.1)	16(2.4)		

注: *2,3,4期病例构成比的比较:河南与山东, $\chi^2=24.106, P=0.000$;河南与云南, $\chi^2=10.777, P=0.0027$;河南与浙江, $\chi^2=0.560, Fisher's P=0.664$;河南与四川, $\chi^2=8.192, Fisher's P=0.016$;四川与浙江, $\chi^2=3.593, Fisher's P=0.195$;浙江与云南, $\chi^2=1.548, Fisher's P=0.460$;浙江与山东, $\chi^2=4.363, Fisher's P=0.089$;山东与云南, $\chi^2=10.057, P=0.06$

例差异也有统计学意义。见表 1。

3. 后遗症发生率: 11 例病例出院时有后遗症, 发生率为 1.7%(95%CI: 0.9% ~ 3.0%)。其中 1 岁组 5 例, 2 岁组 5 例, 3 岁组 1 例。主要临床表现: 神经系统症状/体征 9 例(81.8%), 呼吸系统表现 2 例(18.2%), 以 2 期病例数最多(6 例), 其次为 4 期病例(3 例)。呼吸系统后遗症病例中, 2 期(呼吸音粗、双肺痰鸣音)和 4 期(自主呼吸不规则, 晚间入睡时无自主呼吸)病例各 1 例。神经系统后遗症病例中, 2 期 5 例(癫痫 1 例, 双侧胫腓神经受损 1 例, 体温不稳定、浅昏迷、四肢活动差 1 例, 易惊 1 例, 肢体抖动、精神差 1 例), 3 期 2 例(双眼内视 1 例, 右下肢瘫痪 1 例), 4 期 2 例(四肢无自主运动 1 例, 四肢肌力低 1 例)。

各分期病例的后遗症率差异有统计学意义($\chi^2=12.960, P=0.001$), 4 期病例最高, 达 21.4%(95%CI: 4.7% ~ 50.1%), 其次 3 期达 2.1%(95%CI: 0.3% ~ 7.4%), 2 期为 1.1%(95%CI: 0.4% ~ 2.4%)。河南 3 例、山东 5 例、云南 2 例、四川 1 例, 后遗症发生率分别为 1.1%、3.5%、1.2%、0 和 3.3%, 经比较差异无统计学意义($\chi^2=4.358, P=0.311$)。见表 2。

以后遗症(1=有, 0=无)为因变量, 选择临床分期、年龄组、省份为自变量进行多因素 logistic 回归分析, 基于 Wald 前进法, 模型似然比检验成立, 结果显示临床分期是后遗症的危险因素, 其中 4 期比 2 期病例后遗症发生危险高 20.62 倍[OR 值(95%CI): 20.62(4.64 ~ 91.57)], 3 期病例比 2 期病例后遗症发生危险无统计学意义[OR 值(95%CI): 1.84(0.34 ~ 9.26)]。

4. 重症病死率: 共有 8 例病例死亡, 病死率为 1.2%(8/657, 95%CI: 0.6% ~ 2.3%)。其中 1 岁组 3 例, 2 岁组 2 例, 3 岁组 3 例, 全部为男性。各年龄组、职业、性别、居住地重症病死率差异均无统计学意义。河南、山东、云南、浙江和四川省病死率分别为 1.4%、0.7%、1.2%、0 和 3.3%, 经比较差异无统计学意义($\chi^2=2.128, P=0.669$)。见表 1。

4 期病死率最高, 为 12.5%(95%CI: 1.6% ~

38.4%), 3 期为 4.0%(95%CI: 1.1% ~ 10.0%), 2 期为 0.4%(95%CI: 0.04% ~ 1.3%), 3 期病死率差异有统计学意义($\chi^2=16.850, P=0.001$)。见表 2。

以死亡(1=是, 0=否)为因变量, 选择临床分期、年龄组、省份为自变量进行多因素 logistic 回归分析, 基于 Wald 前进法, 模型似然比检验成立, 结果显示临床分期是死亡的危险因素, 4 期比 2 期病例死亡的危险高 38.57 倍[OR 值(95%CI): 38.57(5.06 ~ 293.84)], 3 期病例比 2 期病例死亡的危险高 11.37 倍[OR 值(95%CI): 11.37(2.05 ~ 62.94)]。

讨 论

1997 年在马来西亚^[5]、1998 年在我国台湾地区^[6]发生 EV71 引起的严重的暴发疫情, 其中台湾地区手足口病重症病死率高达 19.3%(78/405)。随着对 EV71 的神经源性肺水肿致病机制研究的深入以及临床实践的总结, 我国台湾地区制定了手足口病临床分期及管理指南, 病死率从 19% 降低至 3% 以下^[7]。2011 年, WHO 西太区参考各国和地区的经验, 编写了“A Guide to Clinical Management and Public Health Response for Hand, Foot and Mouth Disease (HFMD)”, 提出了 EV71 手足口病并发症 5 个临床分期及分期管理策略^[8]。2011 年我国卫生部专家组参照 WHO 的指南, 发布了《肠道病毒 71 型(EV71)感染重症病例临床救治专家共识》(2011 年版)^[4], 将 EV71 手足口病分为 5 期进行管理。EV71 是手足口病重症和死亡的危险因素^[9], 尽管指南和共识中临床分期是针对 EV71 病例, 但是, 非 EV71 的其他肠道病毒也可引起重症甚至死亡, 近年有所增加。河南省报道 2014 年手足口病重症病例中 Cox A10 所占比例加大, 且感染后亦可致心肺功能衰竭, EV71 和 Cox A10 感染致心肺功能衰竭发生率和致死率的差异无统计学意义^[10], 提示非 EV71 感染病例也会出现心肺功能衰竭的并发症。本调查非 EV71 感染在 2、3 期病例中可见; 不同病毒型别的临床分期构成差异尚无统计学意义, 综合分析认为, 现行临床分期标准可用于 EV71 及非 EV71 病原导致的手足口病重症病例的评估。

本次调查的 2011 年重症病例以 2 期为主(占 82.5%), 低于上海地区 2009、2010 年重症病例 2 期比例(93.7%、98.5%)^[11]。本调查 3 期的比例(15.0%) 分别高于上海地区 2009 年的 6.3% 和 2010 年的 1.5%^[11], 可能原因为上海地区进行分期诊断研究时间早于 2011 年版临床诊断

表 2 手足口病重症病例临床分期与后遗症及死亡统计

结局	分类	病例数	构成比 (%)	2 期例数 (%)	3 期例数 (%)	4 期例数 (%)	χ^2 值	P 值 ^a
后遗症	是	11	1.7	6(1.1)	2(2.0)	3(21.4)	12.960	0.001
	否	646	98.3	536(98.9)	97(98.0)	13(81.3)		
死亡	是	8	1.2	2(0.4)	4(4.0)	2(12.5)	16.850	0.001
	否	649	98.8	540(99.6)	95(96.0)	14(87.5)		

注: ^aFisher 精确概率法

专家共识发布的时间,两标准存在差异,进而显示建立我国统一的临床严重性评价标准的必要性。临床4期病例病死率最高,为12.5%,但低于1998年我国台湾地区EV71重症病例病死率(19.3%)^[6]。多因素分析显示,3期、4期病例引起死亡的风险明显高于2期病例,4期病例出现后遗症的风险也明显高于2期病例,表明临床分期与临床不良结局有关联性。

本调查发现不同省份间病例临床分期有明显差异,但5个省的重症病例病死率、后遗症发生率差异并无统计学意义,提示地区间医疗救治水平的高低对临床结局会有所影响,即有效的临床干预可能减少不良临床结局。而性别、职业、病原类型的不同对临床分期构成的差异无显著影响,这与上海地区的研究结果一致^[11]。

本次调查得出了我国手足口病疫情早期阶段的重症病例临床分期构成比、后遗症发生率和死亡率,临床3期、4期病例后遗症发生率和病死率较高,亟需加强对手足口病高发地区医疗救治技术的指导,同时应提高重症病例早期诊断能力和用药的规范性。目前我国手足口病病例评分标准尚未建立,因此,可将《肠道病毒71型(EV71)感染重症病例临床救治专家共识》中的临床分期标准用于手足口病重症病例的评估。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] Zhang Y, Tan XJ, Wang HY, et al. An outbreak of hand, foot, and mouth disease associated with subgenotype C4 of human enterovirus 71 in Shandong, China [J]. *J Clin Virol*, 2009,44(4): 262-267. DOI:10.1016/j.jcv.2009.02.002.
- [3] Yang F, Ren LL, Xiong ZH, et al. Enterovirus 71 outbreak in the People's Republic of China in 2008 [J]. *J Clin Microbiol*, 2009, 47(7):2351-2352. DOI:10.1128/JCM.00563-09.
- [4] 卫生部手足口病临床专家组. 肠道病毒71型(EV71)感染重症病例临床救治专家共识 [J]. *中华儿科杂志*, 2011, 49(9): 675-678. DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2011.09.007.
- [5] 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 [J]. *Clin Infect Dis*, 2000, 31(3): 678-683. DOI: 10.1086/314032.
- [6] Ho M, Chen ER, Hsu KH, et al. An epidemic of enterovirus 71 infection in Taiwan [J]. *N Engl J Med*, 1999, 341(13): 929-935. DOI:10.1056/NEJM199909233411301.
- [7] Lin TY, Chang LY, Hsia SH, et al. The 1998 enterovirus 71 outbreak in Taiwan: pathogenesis and management [J]. *Clin Infect Dis*, 2002, 34 Suppl 2: S52-57. DOI:10.1086/338819.
- [8] World Health Organization, Office for the Western Pacific Region. A guide to clinical management and public health response for hand, foot and mouth disease (HFMD) [R]. Geneva: World Health Organization, 2011.
- [9] 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. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2011.07.009.
- [9] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2011.07.009.
- [10] 李幸乐,李懿,张白帆,等. 河南省2014年手足口病重症病例病原学分析 [J]. *中华流行病学杂志*, 2016, 37(4): 568-571. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2016.04.026.
- [10] Li XL, Li Y, Zhang BF, et al. Etiology study on severe cases caused by hand-foot-mouth disease in children from Henan province, 2014 [J]. *Chin J Epidemiol*, 2016, 37(4): 568-571. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2016.04.026.
- [11] 严秀峰,葛艳玲,谢新宝,等. 上海地区重症手足口病住院患儿临床分析 [J]. *中华儿科杂志*, 2012, 50(4): 217-275. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2012.04.007.
- [11] Yan XF, Ge YL, Xie XB, et al. Clinical analysis of children with severe hand-foot-and-mouth disease in Shanghai [J]. *Chin J Pediatr*, 2012, 50(4): 271-275. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2012.04.007.

(收稿日期:2016-12-23)

(本文编辑:斗智)