

# 湖南省安化县2013—2016年手足口病住院负担估计

于栓宝<sup>1</sup> 罗垲炜<sup>2</sup> 周永红<sup>3</sup> 戴兵兵<sup>4</sup> 刘凤凤<sup>1</sup> 杨浩<sup>2</sup> 罗莉<sup>1</sup> 刘嘉<sup>5</sup> 王莉莉<sup>3,5</sup>  
李青<sup>6</sup> 任凌霜<sup>3</sup> 廖巧红<sup>1,3</sup> 余宏杰<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>中国疾病预防控制中心传染病预防控制处传染病监测预警国家重点实验室,北京102206; <sup>2</sup>湖南省疾病预防控制中心,长沙410005; <sup>3</sup>复旦大学公共卫生学院公共卫生安全教育国家重点实验室,上海200032; <sup>4</sup>湖南省益阳市安化县疾病预防控制中心413513; <sup>5</sup>中国科学院上海巴斯德研究所,上海200031; <sup>6</sup>湖南省益阳市疾病预防控制中心413000

通信作者:余宏杰, Email: cfetpyhj@vip.sina.com

**【摘要】** **目的** 估计2013年10月至2016年9月湖南省安化县各血清型及分年龄组的手足口病住院负担。**方法** 收集6家病毒学监测医院的儿童手足口病住院记录及23个乡镇卫生院的手足口病新农合报销记录,估计安化县分年龄组的手足口病住院负担。结合病毒学监测结果,估计各血清型肠道病毒(EV)相关的手足口病住院负担。**结果** 共纳入手足口病住院病例3 541例,其中实验室确诊病例数为3 146例。仅有1例为手足口病重症,其余均无并发症。临床诊断和实验室确诊手足口病平均住院率分别为723/10万(95%CI:699/10万~747/10万)和642/10万(95%CI:620/10万~665/10万)。柯萨奇病毒(Cox)A组16型(Cox A16)(208/10万)和6型(Cox A6)(202/10万)相关的手足口病住院率高于EV71(130/10万)、Cox A10(38/10万)和其他EV(64/10万),差异有统计学意义( $P<0.001$ )。手足口病住院率在1岁组最高(3 845/10万),之后随年龄增长住院率逐渐降低。与EV71和Cox A16相比,Cox A6相关的手足口病住院率表现出低年龄特点( $P<0.001$ )。**结论** 湖南省安化县轻症手足口病住院负担严重,尤其在低年龄组儿童中,且主要由EV71、Cox A16、Cox A6和Cox A10导致。

**【关键词】** 手足口病; 肠道病毒; 血清型; 住院负担

**基金项目:** 国家杰出青年科学基金(81525023); 国家自然科学基金(81473031); 李嘉诚牛津大学全球卫生科研计划(B9RST00-B900.57); 中华预防医学会科研项目(20101801)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2019.01.016

## Hospitalization burden of hand, foot and mouth disease in Anhua county of Hunan province, 2013–2016

Yu Shuanbao<sup>1</sup>, Luo Kaiwei<sup>2</sup>, Zhou Yonghong<sup>3</sup>, Dai Bingbing<sup>4</sup>, Liu Fengfeng<sup>1</sup>, Yang Hao<sup>2</sup>, Luo Li<sup>1</sup>, Liu Jia<sup>5</sup>, Wang Lili<sup>3,5</sup>, Li Qing<sup>6</sup>, Ren Lingshuang<sup>3</sup>, Liao Qiaohong<sup>1,3</sup>, Yu Hongjie<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Division of Infectious Disease, Key Laboratory of Surveillance and Early-warning on Infectious Disease, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 102206, China; <sup>2</sup>Hunan Provincial Center for Disease Control and Prevention, Changsha 410005, China; <sup>3</sup>School of Public Health, Fudan University, Key Laboratory of Public Health Safety, Ministry of Education, Shanghai 200032, China; <sup>4</sup>Anhua County Center for Disease Control and Prevention of Yiyang City of Hunan Province, Anhua 413513, China; <sup>5</sup>Institute Pasteur of Shanghai, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China; <sup>6</sup>Yiyang Prefectural Center for Disease Control and Prevention of Hunan Province, Yiyang 413000, China

Corresponding author: Yu Hongjie, Email: cfetpyhj@vip.sina.com

**【Abstract】** **Objective** To estimate the serotype and age-specific hospitalization burden associated with hand, foot and mouth disease (HFMD) in Anhua county of Hunan province, between October 2013 and September 2016. **Methods** We collected hospitalization records of HFMD patients from 6 virological surveillance hospitals, and reimbursement records through new rural cooperative medical system from 23 township health centers to estimate the age-specific hospitalization burden of HFMD in Anhua. Combined with the results of virological surveillance, the serotype-specific hospitalization

burden of HFMD in Anhua, was estimated. **Results** During the three years, it was estimated that 3 541 clinical diagnosed HFMD cases, including 3 146 laboratory-confirmed HFMD cases, were hospitalized in Anhua, but only one was diagnosed as being severe. The estimated average hospitalization rate was 723/100 000(95% CI: 699/100 000–747/100 000) for clinical diagnosed HFMD and 642/100 000 (95% CI: 620/100 000–665/100 000) for laboratory-confirmed HFMD between October 2013 and September 2016. The cases caused by Cox A16 (208/100 000) and Cox A6 (202/100 000) had higher hospitalization rates compared with the cases caused by EV71 (130/100 000), Cox A10 (38/100 000) and other enterovirus (64/100 000), and the difference was statistically significant ( $P < 0.001$ ). HFMD-associated hospitalization rates peaked in children aged 1 year (3 845/100 000), and then decreased with age. Compared with the hospitalized HFMD caused by EV71 and Cox A16, Cox A6-associated hospitalizations mainly occurred in younger age groups ( $P < 0.001$ ). **Conclusion** Our study revealed a substantial hospitalization burden associated with mild HFMD caused by EV71, Cox A16, Cox A6 and Cox A10, especially in young children, in Anhua.

**【Key words】** Hand, foot and mouth disease; Enterovirus; Serotype; Hospitalization burden

**Fund programs:** National Science Fund for Distinguished Young Scholars (81525023); National Natural Science Foundation of China (81473031); Li Ka Shing Oxford Global Health Programme (B9RST00–B900.57); Chinese Preventive Medicine Association (20101801)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2019.01.016

手足口病是由肠道病毒(EV)71型(EV71)、柯萨奇病毒(coxsackievirus, Cox) A组16型(Cox A16)、6型(Cox A6)和10型(Cox A10)等多种血清型EV感染引起的儿童常见传染病<sup>[1]</sup>。手足口病以发热、口腔溃疡、手足疱疹或斑丘疹为主要症状,部分病例会出现神经系统和/或循环系统并发症,严重时危及生命<sup>[2]</sup>。重症手足口病多由EV71感染所致<sup>[3]</sup>,同时,Cox A16、Cox A6和Cox A10等其他血清型EV感染也可引起严重的神经系统并发症<sup>[4-6]</sup>。自1997年以来,手足口病在亚太地区特别是中国地区广泛流行<sup>[7]</sup>。2008—2015年,全国累计报告约1 300万手足口病例,包括约13万例重症和3 322例死亡<sup>[6]</sup>。本研究旨在系统估计湖南省安化县不同年龄组和优势血清型EV相关的手足口病住院负担。

## 资料与方法

1. 病毒学监测:2013年10月1日至2016年9月30日,在湖南省益阳市安化县3家县级医院和3个乡镇卫生院纳入儿童(0~14岁)手足口病住院病例,方法参考文献[8]。病例纳入标准:符合手足口病病例定义<sup>[1,8]</sup>,且住院时长 $\geq 24$  h。病例入院后,医生经儿童的监护人和/或儿童的同意后,在24 h内采集病例的临床标本包括咽拭子、肛拭子或粪便,并于 $-80$  °C条件保存;使用标准问卷收集病例的基本人口学信息、发病日期、并发症和临床结局。采用QIAamp Viral RNA Mini试剂盒(德国Qiagen公司)提取病毒核酸。使用Real-time RT-PCR方法检测通用型EV、EV71、Cox A16和Cox A6;如果通用型EV检测阳性,但EV71、Cox A16和Cox A6检测均为阴性,采用巢式RT-PCR进行通用型EV衣壳蛋白VP1

或VP4-VP2区域扩增,将扩增产物测序后根据核酸序列信息进行分型<sup>[8]</sup>。

### 2. 手足口病住院负担估计:

(1)收集县级医院手足口病住院数:依据医院信息系统(Hospital Information System, HIS),收集研究期间3家县级医院分年龄组手足口病住院数。

(2)估计乡镇卫生院手足口病住院数:依据纸质病历,统计3家调查乡镇卫生院研究期间出院诊断为手足口病的分年龄组住院数。依据湖南省城乡居民基本医疗保险管理系统(<http://222.247.54.158:8052/anhua/apps/index.jsp>),收集23个乡镇卫生院参与新型农村合作医疗(新农合)报销的分年龄组手足口病住院数。假设各乡镇卫生院新农合报销比例在手足口病住院病例中相等,则:

$$23\text{家乡镇卫生院手足口病住院数} = \sum_i a_i \frac{c_i}{b_i}$$

$i$ 表示年龄组(1代表 $<6$ 月龄,2代表6~11月龄,3代表12~23月龄,4代表24~35月龄,5代表36~47月龄,6代表48~59月龄,7代表5~9岁,8代表10~14岁); $a_i$ 表示3家调查乡镇卫生院出院诊断为手足口病的分年龄组住院数; $b_i$ 表示3家调查乡镇卫生院参与新农合报销的分年龄组手足口病住院数; $c_i$ 表示23个乡镇卫生院参与新农合报销的分年龄组手足口病住院数。

(3)估计各血清型EV相关的手足口病住院数:假设纳入与未纳入病原学监测的手足口病住院病例血清型分布一致,则:

$$\text{各血清型和年龄组手足口病住院数} = \sum_i m_{ij} \frac{T_i}{N_i}$$

$T_i$ 表示安化县分年龄组手足口病住院数,安化县手

足口病住院数=县医院手足口病住院数+乡镇卫生院手足口病住院数;  $N_j$ 表示纳入病原学监测的分年龄组手足口病住院数;  $m_{ij}$ 表示各血清型分年龄组手足口病住院数,  $j$ 表示血清型(0代表通用型EV, 1代表EV71, 2代表Cox A16, 3代表Cox A6, 4代表Cox A10, 5代表其他EV)。

(4)估计手足口病住院率:手足口病住院率=安化县手足口病住院数/安化县人口数。安化县分年龄组人口数从国家统计局获取<sup>[9]</sup>。

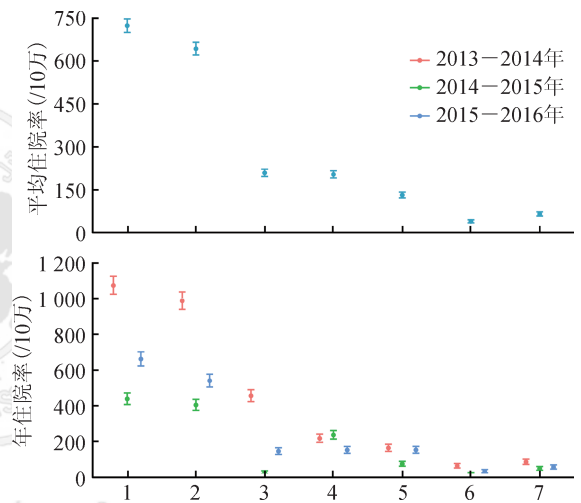
3. 统计学分析:采用R 3.4.2软件清理数据并进行统计学分析。采用Poisson分布计算住院率95%CI; 采用 $\chi^2$ 检验或Fisher's exact检验分析分类数据; 采用 $t$ 检验分析连续性数据; 若连续性数据不满足 $t$ 检验条件, 则采用Mann-Whitney  $U$ 检验。

### 结 果

1. 病原学监测结果:3家县级医院和3个乡镇卫生院共3 326例儿童手足口病住院。病原学监测纳入2 836例(85%), 490例(15%)因拒绝提供临床标本而不同意参加该研究, 未纳入与纳入的儿童手足口病病例性别、年龄和住院时长等基本特征相似。RT-PCR检测显示2 517例(89%)住院手足口病通用型EV阳性, 其中2 513例(99%)已鉴定出血清型, 优势血清型依次为Cox A16(819, 33%)、Cox A6(785, 31%)、EV71(514, 20%)和Cox A10(149, 6%); 其他EV共250例(10%), 包括31例Cox A2、75例Cox A4、8例Cox A5、40例Cox A8、2例Cox A9、6例Cox B2、2例Cox B3、2例Cox B4、8例Cox B5、埃可病毒3型(E3)1例、9型(E9)5例、16型(E16)1例、18型(E18)12例、25型(E25)1例、30型(E30)1例, 51例混合感染(23例EV71和Cox A6混合感染、19例EV71和Cox A16混合感染和9例Cox A16和Cox A6混合感染)和4例未鉴定出血清型。

2. 不同血清型手足口病住院率:3家县级医院共3 273例儿童手足口病住院;3家调查乡镇卫生院共53例儿童手足口病住院, 其中50人(94%)参与新农合报销。23个乡镇卫生院参与新农合报销的儿童手足口病共252例, 估计23个乡镇卫生院共268例手足口病住院。安化县共3 541例临床诊断手足口病(0~14岁)住院, 平均住院率为723/10万(95%CI: 699/10万~747/10万); 其中实验室确诊病例3 146例, 平均住院率为642/10万(95%CI: 620/10万~665/10万)。临床诊断和实验室确诊手足口病住院率均在2013—2014年最高和2014—2015年最低。假设

纳入和未纳入病原学监测的手足口病住院病例中EV血清型分布一致, 估计Cox A16、Cox A6、EV71、Cox A10和其他EV相关的手足口病住院率分别为208/10万(95%CI: 195/10万~221/10万)、202/10万(95%CI: 190/10万~215/10万)、130/10万(95%CI: 121/10万~141/10万)、38/10万(95%CI: 33/10万~44/10万)和64/10万(95%CI: 57/10万~71/10万)。Cox A16和Cox A6相关的手足口病住院率高于EV71、Cox A10和其他EV(均 $P<0.001$ )。EV71、Cox A16和Cox A10相关的手足口病住院和总手足口病住院表现出相似的时间趋势; 而Cox A6则表现出相反的时间趋势: 住院率在2014—2015年最高。见图1。



注: 1: 临床诊断手足口病病例; 2: 实验室确诊手足口病病例; 3: Cox A16感染病例; 4: Cox A16感染病例; 5: EV71感染病例; 6: Cox A10感染病例; 7: 其他肠道病毒感染病例

图1 2013年10月至2016年9月湖南省安化县手足口病病例住院率

3. 不同年龄组手足口病住院率:手足口病住院率在不同年龄组间变化差异较大, 1岁组手足口病住院率最高(3 845/10万), 其次为2岁组(2 057/10万)和6~11月龄人群(1 821/10万), 手足口病住院率在<6月龄(415/10万)及5~14岁(89/10万)人群中均较低。实验室确诊与临床诊断手足口病住院呈相似的年龄变化。同时, 临床诊断和实验室确诊手足口病住院率在不同年份间也表现出相似的年龄变化。见表1。

EV71、Cox A16、Cox A6和Cox A10相关的手足口病住院率也在1岁组儿童中达到最高, 分别为615/10万、936/10万、1 292/10万和260/10万; 之后随着年龄逐渐升高, 住院率逐渐降低。不同血清型相比较, Cox A6相关的手足口病在<2岁组儿童中住

院率(884/10 万)高于 Cox A16(567/10 万)、EV71(388/10 万)和 Cox A10(163/10 万)(均  $P < 0.001$ ),而 Cox A16 相关的手足口病在  $\geq 2$  岁组儿童中住院率最高(142/10 万)。统计学检验结果显示, Cox A6 相关的手足口病住院比 EV71 和 Cox A16 呈现更低的年龄趋势(均  $P < 0.001$ )。EV71、Cox A16、Cox A6 和 Cox A10 相关的手足口病住院率在  $< 6$  月龄儿童中呈现逐年降低,在  $\geq 6$  月龄儿童中呈现隔年升高的趋势。见表 2。

### 讨 论

本研究系统估计了湖南省安化县 0~14 岁儿童手足口病住院负担,提示该县存在严重的临床诊断和实验室确诊手足口病住院负担。Cox A16 和 Cox A6 相关的手足口病住院率高于 EV71 和 Cox A10。手足口病住院率在 1 岁组儿童中最高,其后住院率随年龄增长逐渐降低。

本研究利用住院手足口病新农合报销比例估计的手足口病住院率,与采用手足口病住院比例估计的住院率(未发表数据),差异无统计学意义( $P = 0.621$ ),比较结果提示两种方法估计的手足口病住院负担可靠。本研究中手足口病住院病例除 1 例有并发症外,其余均为轻症。该研究中多数轻症手足口病住院可能与以下因素相关:手足口病可迅速出

现并发症,甚至死亡,当地医生采取低手足口病住院标准,可尽早发现重症手足口病病例并实施治疗;多数轻症手足口病住院也与当地医疗报销机制即住院报销比例高相关<sup>[10]</sup>。同时,其他研究中无并发症手足口病住院比例为 80%~99%<sup>[11-13]</sup>,提示可能存在过度使用医疗资源的风险。

隔年升高的手足口病住院率与其他研究报道的发病率时间趋势一致<sup>[6]</sup>,该现象可能与易感人群的积累与减少相关。3 年研究期间 Cox A6 相关的手足口病住院率高于 EV71,与之前报道的手足口病发病主要由 EV71 和 Cox A16 导致存在差异。其他研究结果也显示,2013 年以来 Cox A6 导致的手足口病发病正逐渐增多<sup>[4, 14-15]</sup>。研究结果表明 Cox A6、Cox A16 和 EV71 已成为导致手足口病的优势血清型。同时,由 Cox A10 和其他血清型 EV 导致的手足口病发病与住院也显著增多。因此,开展病原学研究监视手足口病病原谱变化,尤其在 EV71 疫苗接种后,非常重要。

手足口病住院率在 1 岁组达到最高,与手足口病发病率年龄趋势一致<sup>[6, 16-17]</sup>。Cox A6 相关的手足口病较 EV71 和 Cox A16 表现出低年龄趋势<sup>[18-19]</sup>,Cox A6 的低年龄趋势可能与母体内 Cox A6 抗体阳性率偏低及各血清型 EV 无交叉免疫保护作用相关<sup>[20]</sup>。Cox A6 相关的手足口病住院与 EV71 和

表 1 2013 年 10 月至 2016 年 9 月湖南省安化县各年龄组临床诊断和实验室确诊手足口病住院率(/10 万)

年龄组	临床诊断手足口病				实验室确诊手足口病			
	第一年	第二年	第三年	$\bar{x}$	第一年	第二年	第三年	$\bar{x}$
<6 月龄	704	337	208	415	635	321	190	381
6~11 月龄	2 358	1 710	1 397	1 821	2 054	1 639	1 151	1 617
12~23 月龄	5 850	2 556	3 210	3 845	5 456	2 387	2 666	3 473
24~35 月龄	2 962	1 191	2 012	2 057	2 733	1 076	1 685	1 833
36~47 月龄	1 899	432	1 075	1 110	1 782	375	883	988
48~59 月龄	1 059	271	679	665	1 012	244	511	582
5~9 岁	229	54	180	154	198	47	134	126
10~14 岁	23	8	14	15	19	6	12	12

注:第一年为 2013 年 10 月至 2014 年 9 月;第二年为 2014 年 10 月至 2015 年 9 月;第三年为 2015 年 10 月至 2016 年 9 月

表 2 2013 年 10 月至 2016 年 9 月湖南省安化县不同年龄组各血清型 EV 相关的手足口病住院率(/10 万)

年龄组	Cox A16				Cox A6				EV71				Cox A10			
	第一年	第二年	第三年	$\bar{x}$	第一年	第二年	第三年	$\bar{x}$	第一年	第二年	第三年	$\bar{x}$	第一年	第二年	第三年	$\bar{x}$
<6 月龄	248	42	26	104	228	169	78	159	83	21	0	34	62	21	0	28
6~11 月龄	696	53	113	283	657	1 111	491	762	329	176	321	273	116	71	113	99
12~23 月龄	2 178	95	582	936	1 576	1 368	960	1 292	743	526	582	615	472	95	222	260
24~35 月龄	1 402	113	508	676	377	590	448	471	502	227	468	399	188	57	70	105
36~47 月龄	997	40	299	428	267	211	139	204	340	40	358	242	36	30	30	32
48~59 月龄	571	0	214	257	95	160	62	105	262	62	214	179	24	0	9	11
5~9 岁	115	13	48	59	22	19	17	19	39	11	46	32	7	0	9	5
10~14 岁	13	0	5	6	5	6	2	5	0	0	2	1	0	0	0	0

注:第一年为 2013 年 10 月至 2014 年 9 月;第二年为 2014 年 10 月至 2015 年 9 月;第三年为 2015 年 10 月至 2016 年 9 月

Cox A16表现出不同的时间趋势;其他研究也表明Cox A6相关的手足口病发病高峰在冬季<sup>[21-22]</sup>,与EV71和Cox A16表现出不同的季节特点。因此,应进一步开展研究去阐释Cox A6相关手足口病的低年龄特征和不同时间趋势。

本研究系统估计了湖南省安化县分年龄组和血清型的手足口病住院负担,揭示轻症手足口病住院负担严重,且主要由EV71、Cox A16、Cox A6和Cox A10导致。为减少过度使用医疗资源,应建立早期预测手足口病发展为重症的临床指征和/或生物标志物;同时,应加强临床医生对手足口病发展为重症的早期识别及治疗的培训,引导公众对手足口病的正确认识。本研究的不足之处是仅纳入了1个县城,研究结果在外推时具有局限性。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

### 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] 郑亚明,常昭瑞,姜黎黎,等. 手足口病重症病例分析:基于全国手足口病监测试点数据[J]. *中华流行病学杂志*, 2017, 38(6): 759–762. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254–6450.2017.06.014. Zheng YM, Chang ZR, Jiang LL, et al. Severe cases with hand, foot and mouth disease: data based on national pilot hand, foot and mouth disease surveillance system [J]. *Chin J Epidemiol*, 2017, 38(6) : 759–762. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254–6450.2017.06.014.
- [3] 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.
- [4] Yang F, Yuan J, Wang XF, et al. Severe hand, foot, and mouth disease and coxsackievirus A6—Shenzhen, China [J]. *Clin Infect Dis*, 2014, 59(10) : 1504–1505. DOI: 10.1093/cid/ciu624.
- [5] Chen MY, He SZ, Yan Q, et al. Severe hand, foot and mouth disease associated with Coxsackievirus A10 infections in Xiamen, China in 2015 [J]. *J Clin Virol*, 2017, 93: 20–24. DOI: 10.1016/j.jcv.2017.05.011.
- [6] Yang BY, Liu FF, Liao QH, et al. Epidemiology of hand, foot and mouth disease in China, 2008 to 2015 prior to the introduction of EV-A71 vaccine [J]. *Euro Surveill*, 2017, 22 (50) : 16–00824. DOI: 10.2807/1560–7917.ES.2017.22.50.16–00824.
- [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] 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.
- [9] National Bureau of Statistics of China. *China Statistical Year Book 2015* [EB/OL]. [2017–08–15]. <http://www.stats.gov.cn/tjsj/ndsj/2015/indexeh.htm>.
- [10] Sun YL, Gregersen H, Yuan W. Chinese health care system and clinical epidemiology [J]. *Clin Epidemiol*, 2017, 9: 167–178. DOI: 10.2147/CLEP.S106258.
- [11] Koh WM, Badaruddin H, La H, et al. Severity and burden of hand, foot and mouth disease in Asia: a modelling study [J]. *BMJ Glob Health*, 2018, 3 (1) : e000442. DOI: 10.1136/bmjgh-2017–000442.
- [12] Wang YR, Sun LL, Xiao WL, et al. Epidemiology and clinical characteristics of hand foot, and mouth disease in a Shenzhen sentinel hospital from 2009 to 2011 [J]. *BMC Infect Dis*, 2013, 13: 539. DOI: 10.1186/1471–2334–13–539.
- [13] Zeng M, Li YF, Wang XH, et al. Epidemiology of hand, foot, and mouth disease in children in Shanghai 2007–2010 [J]. *Epidemiol Infect*, 2012, 140 (6) : 1122–1130. DOI: 10.1017/s0950268811001622.
- [14] Zhang C, Zhu R, Yang Y, et al. Phylogenetic analysis of the major causative agents of hand, foot and mouth disease in Suzhou City, Jiangsu province, China, in 2012–2013 [J]. *Emerg Microbes Infect*, 2015, 4(2) : e12. DOI: 10.1038/emi.2015.12.
- [15] Gu HY, Ma CJ, Yang QZ, et al. Hand, foot and mouth disease caused by coxsackievirus A6, Beijing, 2013 [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2014, 33 (12) : 1302–1303. DOI: 10.1097/inf.00000000000000467.
- [16] NikNadia N, Sam IC, Rampal S, et al. Cyclical patterns of hand, foot and mouth disease caused by enterovirus A71 in Malaysia [J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2016, 10(3) : e0004562. DOI: 10.1371/journal.pntd.0004562.
- [17] 陈琦,邢学森,吴杨,等. 湖北省2009–2015年手足口病流行病学和病原学分析 [J]. *中华流行病学杂志*, 2017, 38(4) : 441–445. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254–6450.2017.04.006. Chen Q, Xing XS, Wu Y, et al. Hand, foot and mouth disease in Hubei province, 2009–2015: an epidemiological and etiological study [J]. *Chin J Epidemiol*, 2017, 38 (4) : 441–445. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254–6450.2017.04.006.
- [18] Huang Y, Zhou YP, Lu H, et al. Characterization of severe hand, foot, and mouth disease in Shenzhen, China, 2009–2013 [J]. *J Med Virol*, 2015, 87(9) : 1471–1479. DOI: 10.1002/jmv.24200.
- [19] Mirand A, Le Sage FV, Pereira B, et al. Ambulatory pediatric surveillance of hand, foot and mouth disease as signal of an outbreak of coxsackievirus A6 infections, France, 2014–2015 [J]. *Emerg Infect Dis*, 2016, 22(11) : 1884–1893. DOI: 10.3201/eid2211.160590.
- [20] 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.
- [21] Lu J, Zeng H, Zheng H, et al. Hand, foot and mouth disease in Guangdong, China, in 2013: new trends in the continuing epidemic [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2014, 20 (7) : O442–445. DOI: 10.1111/1469–0691.12468.
- [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.

(收稿日期:2018–07–20)

(本文编辑:万玉立)