

• 调查报告 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.03.027

## 贵阳地区 2015 年手足口病柯萨奇病毒 A6、A10 型的检测分析\*

杨兴林<sup>1</sup>,洪章萍<sup>1</sup>,王 艺<sup>1</sup>,李 丽<sup>1</sup>,梁跃东<sup>1△</sup>,黄 海<sup>2</sup>

(1. 贵州省贵阳市公共卫生救治中心 550004; 2. 贵州医科大学检验学院, 贵阳 550004)

**[摘要]** **目的** 了解贵阳地区 2015 年引起手足口病(HFMD)的柯萨奇病毒(CV)A6、CVA10 型肠道病毒(EV)的病原构成情况,为本地区 HFMD 防治提供依据。**方法** 根据 GenBank 上的 CVA6 和 CVA10 序列,分别设计特异性引物,建立荧光定量 RT-PCR 方法体系,用基因测序法进行验证,然后利用该方法对 607 例 HFMD 临床病例标本进行检测。**结果** 共检测 HFMD 疑似病例 607 例,总阳性率为 59.47%(361/607),其中 EV71 占 7.25%(44/607),CVA16 占 11.37%(69/607),EV71 和 CVA16 双阳性占 0.16%(1/607),其他 EV 占 40.69%(247/607)。用建立的实时荧光 RT-PCR 法检测出 CVA6、CVA10 和 CVA6+CVA10 型阳性样本分别为 11、71 和 1 例[总阳性率 13.67%(83/607)],且与基因测序法结果完全符合。**结论** CVA6、CVA10 是贵阳地区 2015 年 HFMD 新发的主要病原,应加强对其型别的监测。

**[关键词]** 手足口病;肠道病毒 A 型,人;基因型

**[中图法分类号]** R512.5

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2018)03-0374-03

### Analysis of Coxsackie virus A6 and A10 detection in hand foot and mouth disease in Guiyang area during 2015\*

YANG Xinglin<sup>1</sup>, HONG Zhangping<sup>1</sup>, WANG Yi<sup>1</sup>, LI Li<sup>1</sup>, LIANG Yuedong<sup>1△</sup>, HUANG Hai<sup>2</sup>

(1. Guiyang Public Health Clinical Center, Guiyang, Guizhou 550004, China;

2. College of Laboratory Medicine, Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou 550004, China)

**[Abstract]** **Objective** To understand the enterovirus(EV) pathogenic composition of Coxsackie virus(CV)A6 and A10 causing hand foot and mouth disease(HFMD) in Guiyang area during 2015 to provide a basis for the prevention and treatment of HFMD in local area. **Methods** The specific primers were respectively designed according to CVA6 and CVA10 sequence published in GenBank. The fluorescence quantitative RT-PCR method system was established. The gene sequencing method was used for conducting verification. Then this method was used to detect the clinical samples from 607 cases of HFMD. **Results** A total of 607 samples of suspected HFMD were detected, the overall positive rate was 59.47%(361/607), in which EV71 accounted for 7.25%(44/607), CVA16 for 11.37%(69/607), EV71+CVA16 double positive accounted for 0.16%(1/607) and other EV for 40.69%(247/607). The positive samples of CVA6, CVA10 and CVA6+CVA10 detected by the established real time fluorescence RT-PCR were 11 cases, 71 cases and 1 case. **Conclusion** CVA6 and CVA10 are the main pathogens causing new onset HFMD in Guiyang area and the CVA10 monitoring should be strengthened.

**[Key words]** hand, foot and mouth disease; enterovirus A, human; genotype

手足口病(hand foot and mouth disease, HFMD)是由肠道病毒(EV)引起的出疹发热急性传染病,引起 HFMD 的病毒属于小 RNA 病毒科 EV 属,引发 HFMD 的病毒有 20 多个血清型,包括柯萨奇病毒 A 组(coxsackie virus A, CVA)的 2、4、5、7、9、10、16 型等, B 组(coxsackie virus B, CVB)的 1、2、3、4、5 型等,肠道病毒 71 型(human enterovirus 71, EV71),埃可病毒(echovirus, ECHO)等。其中以 EV71 及 CVA16 型较为常见。目前有研究报道,发现其他型 EV 也能导致 HFMD。近年来在欧洲及我国周边部分国家爆发的 HFMD 疫情中, CVA6、CVA10 型等已经替代 EV71 和 CVA16 被作为主要致病病原体。2008 年在新加坡 HFMD 的流行,病毒血清型以 CVA6、CVA10 型为主<sup>[1]</sup>,同年芬兰爆发了 CVA6、CVA10 型为主的 HFMD<sup>[2]</sup>,2010 年法国 HFMD 病原调查中, CVA10 和 CVA6 型是主要型别<sup>[3]</sup>。近几年在我国广东、福建等地也相继有 CVA6 型和 A10 型引起 HFMD 的报道<sup>[4-6]</sup>。

2013 年 4—6 月本课题组前期开展了 1 410 份 HFMD 临床标本病原研究报道<sup>[7]</sup>,对 100 份其他血清型 EV 抽取标本进行 PCR 产物测序分析,结果 CVA6 为 46 例、CVA10 为 30 例、CVA5 为 10 例、CVA2 为 6 例、CVA3 和 CVA4 各 2 例、CV-AB2 和 ECHO 16 各 2 例。CVA6 和 CVA10 型为本地区 HFMD 的优势 EV 型别。为进一步了解贵阳地区引起 HFMD 的 CVA6 和 CVA10 型 EV 的病原构成,拟通过建立一种荧光定量 RT-PCR 方法,快速筛查 HFMD 病原提供实验依据,为临床 EV 的诊断提供一种有效、快速的检测手段。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2015 年 5 月 20 日至 6 月 19 日,在贵阳市公共卫生救治中心感染科门诊的 HFMD 患儿 607 例,年龄 1 个月至 11 岁,男 359 例,女 248 例。诊断标准参照均符合《HFMD 诊疗指南》(2010 年版)及《诸福棠实用儿科学》HFMD 诊断标准。

\* 基金项目:贵州省贵阳市科技局项目(筑科合[2013]103)9 号);贵州省贵阳市高层次创新型青年卫生人才项目(筑卫合[2013]创 2 号)。

作者简介:杨兴林(1976—),副主任检验技师,本科,主要从事分子生物研究。△ 通信作者, E-mail:lyd@163.com。

1.2 方法

1.2.1 仪器及试剂 病毒检测用 RNA 提取试剂盒购自北京天根公司,一步法实时荧光反转录 PCR 扩增体系(Uotaq Probe 1-Step RT-qPCR System)购自美国 PROMEGA 公司,罗氏 Cobas z 480 荧光定量 PCR 仪,台式高速离心机德国 Eppendorf 公司生产,探针、引物的合成由上海生工生物技术有限公司合成。EV71、CVA16 荧光 PCR 试剂和 EV 通用型荧光 PCR 试剂采用上海之江生物科技有限公司。

1.2.2 标本采集 病毒采样管使用北京友康基业生物技术有限公司提供,在患儿就诊当天由经培训护士用专用采样棉签,从患儿肛门轻轻插入,适度用力弧型左右擦拭数下,拔出后,迅速将棉签放入病毒采样管中,采样管外表贴上患者条码号码。2 h 内送实验室,-20 °C 低温保存,2 d 内用荧光 PCR 法检测 EV 通用型、EV71、CVA16 核酸,对 EV 通用型阳性、EV71 核酸阴性、CVA16 核酸阴性的标本于-80 °C 低温保存。

1.2.3 引物探针的设计与合成 从 GenBank 上下载不同年份和地区的 CVA6、CVA10 基因序列,用生物学软件进行同源性比较,在保守区 polyprotein gene 设计特异性引物和 TaqMan 探针。引物和探针由上海生工公司合成,探针 5' 端标记的荧光报告基团是 FAM,3' 端标记的荧光淬灭基团是 BHQ,见表 1。

1.2.4 CVA6 与 CVA10 荧光定量 RT-PCR 反应体系 总反应体系为 50 μL,包括 dNTPs(20 mmol/L) 1.3 μL 上下游引物各 0.20 μL 探针 0.20 μL,Mg<sup>2+</sup> (1 mmol/L) 0.18 μL,PCR 核苷酸混合物 10 μL,反转录聚合酶(200 U/μL) 0.3 μL,热启动 Taq DNA 聚合酶(5 U/μL) 1.0 μL,酶稀释液 0.7 μL,模板 RNA 5 μL,最后补充焦碳酸二乙酯处理水(DEPC)至 50 μL。反应条件:50 °C 15 min,95 °C 预变性 15 min,95 °C 变性 5 s,退火/延伸:60 °C 45 s;40 个循环。在每个循环退火延伸结束时检测荧光信号,荧光模式设为 FAM/BHQ 双标记模式。

1.2.5 荧光定量结果判读 在罗氏 Cobas z 480 荧光定量

PCR 仪上进行检测。荧光通道检测选择:选用 FAM 通道。结果判断:检测 Ct 值,≤38 为阳性,>38~40 时重复检测一次,若依旧在此范围则为阴性。

表 1 CVA6、CVA10 荧光定量 PCR 引物和探针序列

病毒名称	引物 探针名称	序列(5'-3')
CVA6	C6-F	CTGCVAGAAACGGGAGCVAAG
	C6-R	GAGTAAAAGTGTCCVACVACTCGC
	C6-P	FAM-ACCCCGTTTCGATTC- VATCVACVACVA -BHQ1
CVA10	C10-F	AGAGCTATTAGCVAGTGCTACVAAATG
	C10-R	TCCVAGTCTCTAATCGGTGTGAAC
	C10-P	FAM-TGAATCCCGVAGCCVAAACVAC- CVACTCC -BHQ1

F:正向引物;R:反向引物;P:荧光基因

1.2.6 基因测序 随机选取各 5 份荧光定量 RT-PCR 检测病毒的阳性标本,方法按照本课题组以前的方法进行<sup>[7]</sup>,委托上海生工生物工程有限公司进行基因测序,进一步验证所建方法的准确性。

1.3 统计学处理 应用 SPSS13.0 软件进行数据分析,计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示,比较采用 *t* 检验,计数资料用率表示,比较采用  $\chi^2$  检验,以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HFMD 年龄性别分布情况 2015 年共收集 607 份临床诊断为 HFMD 的标本,患儿发病年龄 1 月至 10 岁,平均(2.7±1.2)岁,0~3 岁组病例最多,占 56.84%。男 359 例,女 248 例,男女比例 1.45:1,其各型 EV 在男女间差异均无统计学意义( $\chi^2=5.939,P=0.676$ ),见表 2。

表 2 607 例 PCR 荧光检测 EV 在性别分布情况(n)

性别	n	EV	EV71	CVA16	CVA6	CVA10	其他 EV	EV71+CVA16	CVA6+CV10
男	359	226	24	44	6	45	106	0	1
女	248	135	20	25	5	26	58	1	0
总计	607	361	44	69	11	71	164	1	1

表 3 607 例标本 PCR 荧光检测 EV 结果

EV 型别	阳性数	检出率	阳性构成比
		[% (n/n)]	[% (n/n)]
EV71	44	7.25(44/607)	12.18(44/361)
CVA16	69	11.37(69/607)	19.11(69/361)
EV71+CVA16	1	0.16(1/607)	0.28(1/361)
CVA6	11	1.81(11/607)	3.05(11/361)
CVA10	71	11.70(71/607)	19.67(71/361)
CVA6+CVA10	1	0.16(1/607)	0.28(1/361)
其他 EV	164	27.02(164/607)	45.43(164/361)
合计	361	59.47(361/607)	100.00(361/361)

2.2 临床 EV 荧光定量 PCR 检测情况 在 607 份临床标本

中,EV 通用型的阳性为 361 例,检出率为 59.47%;其中 EV71 44 例(7.25%);CVA16 阳性 69 例(11.37%);EV71 与 CVA16 同时阳性 1 例(0.16%),CVA6 阳性 11 例(1.81%),CVA10 阳性 71 例(11.70%),其他血清型 EV 164 例(27.02%)。在阳性构成比中以 CVA10、CVA16、EV71 为主,还有 45.43% 未明确的其他型 EV,见表 3。

2.3 不同年龄的病原学检测结果 贵阳地区 2015 年 HFMD 不同年龄组 EV 阳性检出率差异无统计学意义( $\chi^2=4.566,P=0.603$ );不同年龄组之间病原体类型构成比差异无统计学意义( $\chi^2=37.018,P=0.189$ )。CVA6、CVA10 以 1~2 岁年龄组为主,分别占各病原体类型总数的 54.55%(6/11) 和 30.99%(22/71),同时发现 EV71+CVA16 及 CVA6+CV10 的混合感染各 1 例,见表 4。

表 4 不同年龄的病原学检测结果(n)

年龄组(岁)	n	EV	EV71	CVA16	CVA6	CVA10	其他 EV	EV71+CVA16	CVA6+CV10
>0~1	68	31	2	2	0	8	19	0	0
>1~2	159	103	9	20	6	22	49	0	1
>2~3	118	73	11	12	1	14	32	1	0
>3~4	99	61	13	15	2	11	20	0	0
>4~5	73	49	4	8	0	9	27	0	0
>5~6	31	19	2	5	1	1	10	0	0
>6	59	25	3	7	1	6	7	0	0
合计	607	361	44	69	11	71	164	1	1

**2.4 测序验证** 为确认 CVA6 和 CVA10 检测结果,从上面阳性的样本随机抽取 5 例,使用自行设计的 CVA6 和 CVA10 特异性引物对标本进行验证,证实 RT-PCR 的测序结果与特异性引物检测结果一致。

### 3 讨论

除了 EV71 和 CVA16 之外,非 EV71 非 CVA16 的 EV 不断引起 HFMD 的暴发流行逐渐引起人们关注,近年来 CVA10、CVA6 和 CVA3 等多种也逐渐演变成为 HFMD 的常见病原体<sup>[1-10]</sup>。我国在 HFMD 监测中发现 HFMD 的病原体主要是 EV71 和 CVA16,因此目前市场提供的 HFMD 病原检测商品试剂盒主要是针对 EV71 和 CVA16 鉴定,在常规的病原学核酸检测除用 EV 通用引物进行检测外,只进行 EV71 和 CVA16 的分型检测。用实时荧光定量 PCR 检测方法,具有更高的灵敏度和特异度,操作简便快捷,是一种快速可靠又经济有效的核酸扩增分子检测方法,易推广。

本研究运用实时荧光 PCR 技术,采用 CVA6、CVA10 高度特异的引物和荧光标记探针建立检测 CVA6、CVA10 的方法,同时用测序的方法对其阳性的样本进行验证结果相符,采用获得国家注册批准的商品试剂盒检测 EV71、CVA16。对贵阳地区 2015 年 5-6 月 607 例临床 HFMD 病例进行核酸检测,发现病原体为其他 EV 为主的检出率为 59.47%,其次 CVA10 占 11.70%,CVA16 占 11.37%;EV71 占 7.25%,CVA6 占 1.81%,同时检出 EV71+CVA16 及 CVA6+CVA10 各 1 例。其检测数据与贵阳地区 2010 年报道<sup>[11]</sup>、2011 年报道<sup>[12]</sup> 及 2013 年报道<sup>[7]</sup> 相比变化不大。本次检测中以 CVA10 为主,可能与每年的交叉流行有关。通过近年来对本地区 EV 病原监测,说明本地区的 HFMD 病原体主要是非 EV71、非 CVA16 型的其他型 EV 感染,对这些未分型 EV 进一步分型鉴定,将有助于全面了解本地区 HFMD 的病原谱,同时有助于分析是否存在非 EV71、非 CVA16 的其他优势病毒型别,为 HFMD 防控工作提供明确的病原学依据。

在本研究中 CVA6 与 CVA10 在男女性别构成分布上差异无统计学意义( $P>0.05$ ),在年龄构成主要分布上 CVA10 在 3 岁以下而 CVA6 更集中在 2 岁以下,有报道表明,CVA6 型病毒感染多见于 1~2 岁患儿,相比 EV71 和 CVA16 感染患儿平均年龄要小,这意味着该病毒的感染可能会引起更多的并发症<sup>[13]</sup>,提示在日常监测工作中应重视 CVA6 病毒引起的 HFMD。本研究及以往研究均提示贵阳地区 HFMD 中存在 EV71、CVA16 共感染及 CVA6、CVA10 型 EV 共感染现

象<sup>[14]</sup>,有报道显示 EV71 和 CVA16 混合感染更易导致中枢神经系统并发症,加重危害<sup>[15]</sup>,因此应加强共感染在 HFMD 流行中作用的监测研究。

CVA6 和 CVA10 是单股正链 RNA 病毒属于人类肠道病毒(HEV),HEV 按血清型分为脊髓灰质类病毒(poliiovirus, PV1~3 型)、CVA 型(CVA1~22 和 24 型)、CVB 型(CVB1~6 型)、埃可病毒(ECHO1~7、9、11~27、29~33 型)及新型 EV。在 HEV-A 所引起的疾病中,以 HFMD 最为常见。近年来国内外报道 CVA6、CVA10 及其他 EV 流行的文献不断增多,CVA6 引起的 HFMD 约有 56% 的病例会形成大于 1 cm 的大疱疹、有硬痂,导致脱甲症的发生,进而发生重症 HFMD。

临床医生对 CVA16、EV71 引起的轻症及重症 HFMD 了解较多,能够及时、准确诊断,但对于 CVA6、CVA10 等引起的 HFMD 临床表现认识不足,所以应加强 HFMD 病原学监测,及时掌握流行型别,并对医务人员及家长进行宣传培训。

### 参考文献

- [1] WU Y, YEO A, PHOON M C, et al. The largest outbreak of hand; foot and mouth disease in Singapore in 2008; the role of enterovirus 71 and coxsackie virus A strains[J]. *Int J Infect Dis*, 2010, 14(12): e1076-1081.
- [2] BLOMQUIST S, KLEMOLA P, KAIJALAINEN S, et al. Co-circulation of coxsackie viruses A6 and A10 in hand, foot and mouth disease outbreak in Finland[J]. *J Clin Virol*, 2010, 48(1): 49-54.
- [3] MIRAND A, HENQUELL C, ARCHIMBAUD C, et al. Outbreak of hand, foot and mouth disease/herpangina associated with coxsackie virus A6 and A10 infections in 2010, France: a large citywide, prospective observational study[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2012, 18(5): E110-118.
- [4] HE Y Q, CHEN L, XU W B, et al. Emergence, circulation, and spatiotemporal phylogenetic analysis of coxsackie virus A6-and coxsackie virus A10-associated hand, foot, and mouth disease infections from 2008 to 2012 in Shenzhen, China[J]. *J Clin Microbiol*, 2013, 51(11): 3560-3566.
- [5] 朱冰, 钟家禹, 夏慧敏, 等. 2008 年广州地区手足口病的病原学研究[J]. *中华儿科杂志*, 2010, 48(2): 127-130.
- [6] 陈炜, 翁育伟, 何文祥, 等. 2011-2013 年福建省手足口病相关病原柯萨奇病毒 A 组 6 型的分子(下转第 380 页)

顾者身心疲惫,承受着比较重的负担。因此医务人员在对患者进行康复训练,促进其神经功能的恢复外,还应对照顾者给予相应的护理技能指导或培训,以更好地适应照顾患者,减轻其负担<sup>[16]</sup>。

综上所述,95%以上的照顾者在护理家庭肠内营养工作中有中重度的压力,重度压力照顾者高达 12.6%;低水平的家庭经济收入、照顾时间、喂养方式、照顾者伴有负性情绪(焦虑或抑郁)及患者的 NIHSS 评分是家庭肠内营养照顾者重度压力形成的最主要的影响因素。故在工作中,不仅要关注照顾者在院的负担状况,也同样要关注患者出院后照顾者的心理状况,从而改善并提高其生活质量。

## 参考文献

- [1] 熊健,廖维靖,刘琦,等. 头针治疗脑卒中后认知功能障碍的系统评价[J]. 中国康复医学杂志, 2016, 31(3): 333-339.
- [2] MADIGAN S M, O'NEILL S, CLARKE J, et al. Assessing the dietetic needs of different patient groups receiving enteral tube feeding in primary care[J]. J Hum Nutr Diet, 2002, 15(3): 179-184.
- [3] ATTANASIO A, BEDIN M, STOCCO S, et al. Clinical outcomes and complications of enteral nutrition among older adults[J]. Minerva Med, 2009, 100(2): 159-166.
- [4] NOVAK M, GUEST CI. A comparison of the impact of institutional institutionalization on spouse and nonspouse caregivers[J]. J Appl Gerontol, 1992, 11(4): 379-394.
- [5] 岳鹏,付艺,尚少梅,等. 照顾者负担问卷的信度和效度检验[J]. 中国心理卫生杂志, 2006, 20(8): 562-564.
- [6] 段泉泉,胜利. 焦虑及抑郁自评量表的临床效度[J]. 中国心理卫生杂志, 2012, 26(9): 676-679.
- [7] GO A S, MOZAFFARIAN D, ROGER V L, et al. Heart disease and stroke statistics 2014 update: a report from the

American Heart Association[J]. Circulation, 2014, 129(3): e28-292.

- [8] RIGBY H, GUBITZ G, PHILIPS S. A systematic review of caregiver burden following stroke[J]. Int J Stroke, 2009, 4(4): 285-292.
- [9] PADBERG I, KNISPEN P, ZÖLLNER S, et al. Social work after stroke: identifying demand for support by recording stroke patients' and carers' needs in different phases after stroke[J]. BMC Neurol, 2016, 16: 111.
- [10] 梅永霞,张振香,林蓓蓓. 社区脑卒中患者主要照顾者负担与焦虑的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(3): 777-778.
- [11] 彭中华. 社区脑卒中患者的主要照顾者负担、家庭负担及相关影响因素分析[D]. 武汉: 华中科技大学, 2009.
- [12] MCCULLAGH E, BRIGSTOCKE G, DONALDSON N, et al. Determinants of caregiving burden and quality of life in caregivers of stroke patients[J]. Stroke, 2005, 36(10): 2181-2186.
- [13] 董丽萍,耿笑微. 社区脑卒中患者主要照顾者生活质量及影响因素调查[J]. 中国全科医学, 2008, 11(14): 1313-1315.
- [14] 王雯. 推行“医养结合”养老服务模式的必要性、难点和对策[J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(10): 2538-2540.
- [15] BHATTACHARJEE M, VAIRALE J, GAWALI K, et al. Factors affecting burden on caregivers of stroke survivors: population-based study in Mumbai (India)[J]. Ann Indian Acad Neurol, 2012, 15(2): 113-119.
- [16] 王慧萍,陈京立. 提高脑卒中患者日常生活活动能力的干预研究现状[J]. 中华护理杂志, 2012, 47(3): 208-210.

(收稿日期: 2017-06-24 修回日期: 2017-09-03)

(上接第 376 页)

- 流行病学研究[J]. 病毒学报, 2014, 30(6): 624-628.
- [7] 杨兴林,梁跃东,洪章萍,等. 贵阳地区 2013 年手足口病非 EV71、非 CVA16 型肠道病毒的检测分析[J]. 重庆医学, 2016, 45(17): 2343-2345.
- [8] 陈炜,翁育伟,何文祥,等. 福建省 2011—2014 年手足口病相关病原柯萨奇病毒 A 组 10 型的分子流行病学研究[J]. 中华流行病学杂志, 2016, 37(4): 563-567.
- [9] HU Y F, YANG F, DU J, et al. Complete genome analysis of coxsackievirus A2, A4, A5, and A10 strains isolated from hand, foot, and mouth disease patients in China revealing frequent recombination of human enterovirus A[J]. J Clin Microbiol, 2011, 49(7): 2426-2434.
- [10] 杨国梁,马超锋,陈海龙,等. 2013 年西安地区柯萨奇病毒 A6 流行情况及基因特征[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2014, 35(4): 486-489, 498.
- [11] 杨兴林,熊金凤,李丽,等. 贵阳地区 2010 年手足口病病

原体检测分析[J]. 中国卫生检验杂志, 2012, 22(11): 2734-2736.

- [12] 杨兴林,李丽,熊金凤,等. 2011 年贵阳地区手足口病病原学检测结果分析[J]. 实用医学杂志, 2012, 28(12): 2080-2082.
- [13] DI B, ZHANG Y, XIE H P, et al. Circulation of coxsackievirus a6 in hand-foot-mouth disease in Guangzhou, 2010—2012[J]. Virol J, 2014, 11(9): 157.
- [14] 姜法春,郝毕,董礼艳,等. 青岛地区 2007—2010 年手足口病病原学分析[J]. 中华疾病控制杂志, 2013, 17(9): 153-155.
- [15] 张伟,王玉光,杨朝晖,等. 肠道病毒 71 型与柯萨奇 A 组 16 型混合感染致手足口病并发中枢神经系统感染临床分析[J]. 中国全科医学, 2011, 14(29): 3341-3343, 3346.

(收稿日期: 2017-07-12 修回日期: 2017-09-21)