

# 手足口病CA6和CA10的流行病学及临床特征研究进展

张 力, 许红梅\*

重庆医科大学附属儿童医院感染科, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 儿科学重庆市重点实验室, 重庆

收稿日期: 2022年2月28日; 录用日期: 2022年3月21日; 发布日期: 2022年3月31日

## 摘 要

手足口病是一种严重威胁婴幼儿健康的急性传染病, 主要表现为发热及手、足、口部的皮疹, 肠道病毒71 (EV-A71)和柯萨奇病毒A16 (CV-A16)为最常见的致病原。近年来, 由于CV-A6和CV-A10逐渐增多并成为了主要的病原体, 标志着手足口病肠道病毒的病原谱正发生着改变。目前针对手足口病的预防和监测主要集中在EV-71和CV-A16, 因此, 进一步明确CV-A6和CV-A10的病原学特征、流行病学及临床特点对于该疾病的预防、治疗具有显著意义。

## 关键词

手足口病, 柯萨奇病毒A6, 柯萨奇病毒A10, 流行病学, 预防措施

# Research Progress of Hand, Foot and Mouth Disease CA6 and CA10

Li Zhang, Hongmei Xu\*

Department of Infection Children's Hospital of Chongqing Medical University, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing

Received: Feb. 28<sup>th</sup>, 2022; accepted: Mar. 21<sup>st</sup>, 2022; published: Mar. 31<sup>st</sup>, 2022

## Abstract

Hand, foot and mouth disease (HFMD) is an acute infectious disease that seriously threatens the

\*通讯作者。

health of infants and young children. The main manifestations are fever and skin rash on hands, feet and mouth. Enterovirus 71 (EV-A71) and Coxsackie virus A16 (CV-A16) are the most common pathogenic factors. In recent years, CV-A6 and CV-A10 have gradually increased and become the main pathogens, indicating that the pathogenic spectrum of enterovirus of HFMD is changing. At present, the prevention and monitoring of HFMD mainly focus on EV-71 and CV-A16. Therefore, it is of significant significance to further clarify the etiological, epidemiological and clinical characteristics of CV-A6 and CV-A10 for the prevention and treatment of this disease.

## Keywords

Hand, Foot and Mouth Disease, Coxsackie Virus A6, Coxsackie Virus A10, Epidemiology, Preventive Measure

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

手足口病(Hand, foot and mouth disease, HFMD)是一种由人类肠道病毒感染引起的急性传染病, 尤其好发于5岁以下的婴幼儿, 此病具有一定的自限性, 无继发性皮肤感染的患者大多数在2周内即可痊愈, 其主要的临床表现为发热, 手、足、臀部以及口腔黏膜的丘疹或水疱[1] [2] [3]。部分病例可出现严重的全身并发症, 如无菌性脑膜炎、急性弛缓性麻痹、无菌性脑炎、心肺衰竭和严重肺水肿, 甚至可导致死亡[4] [5]。手足口病的传播主要是通过直接接触患者的唾液、飞沫、粪便、水疱液和间接接触被污染的物品。近年来, 手足口病已在新加坡、马来西亚、韩国、越南和中国等地方多次暴发, 这表明手足口病不仅成为对公众健康有巨大威胁的全球性公共卫生问题, 还显著增加了医疗的经济负担[6]-[11]。2008年至2014年, 中国大陆全国疾病报告系统共报告了1000多万例手足口病病例, 其中3000人死亡[12], 2008~2017年我国手足口病的死亡率达0.03/10万[13]。手足口病最常见的致病病毒为小RNA病毒科肠道病毒属, 包括肠病毒(EV)-A71、柯萨奇病毒(CV) A-D组, 其中肠道病毒71 (EV-A71)和柯萨奇病毒A16 (CV-A16)为最常见的致病原[14]。随着各国对手足口病病原学的不断统计研究发现, CV-A6和CV-A10相关疾病的公共卫生负担被低估了, 这可能与以往暴发的大多数手足口病的发病率低于EV-A71和CV-A16有关。最近的流行病学证据表明, CV-A6和CV-A10是与全球特别是亚太地区越来越多的手足口病暴发和散发病例相关的新的和重要的病原体, 此外, CV-A6、CV-A10感染病例更为严重, 基因组也更加多变, 这些足以引起全世界公共卫生系统的警惕。

## 2. CV-A6和CV-A10引起HFMD的流行概况和临床特征

既往流行病学表明, 柯萨奇病毒A16型和人类肠道病毒71型是导致HFMD发生的主要致病原, CV-A6和CV-A10很少引起临床上的注意, 随着手足口病病原学的变迁及EV-A71疫苗的应用, 我国HFMD的病原谱已发生较大变化, 非EV-A71等肠道病毒所致HFMD的比例开始显著增加[15]。

自2008年起, 国外CV-A6和CV-A10为主的HFMD逐渐出现上升趋势。2008年秋季手足口病暴发期间, CV-A6和CV-A10在芬兰各地同时传播, 但是在疾病的早期无法通过临床观察来区分, 部分CV-A6、CV-A10阳性患者甚至出现中枢神经系统并发症, 另外一些患者甚至在数周后出现指甲脱落, 这多与CV-A6感染相关[16] [17]; 西班牙巴伦西亚市区出现的脱甲病病例中61%的患者近期患手足口病, 但并

未发现脱甲病与手足口病严重程度之间具有相关性的联系, 此外, 这些手足口病病例中显示 49% 为 CV-A10 感染, 而其它肠道病毒的发生率为 3%~9% [18]; 新加坡出现的病例中, 最主要的病原学为 CV-A6 和 CV-A10, 为 35.3% [19]; 2007~2009 年期间日本手足口病的主要病原是 CV-A16 和 EV-A71, 其中 2007 年 CV-A6 是导致疱疹性咽峡炎的主要病因, 且在 2009 年日本手足口病中 CV-A6 的检出率有所上升, 2010 年研究显示 CV-A6、CV-A2、CV-A4、CV-A5 和 CV-A10 与疱疹性咽峡炎相关, 将手足口病和疱疹性咽峡炎已被日本列为第五类传染病[20]。2010 年法国暴发的与 CV-A6 和 CV-A10 感染相关的手足口病/疱疹性咽峡炎提示主要的血清型为 CV-A10 (39.9%)、CV-A6 (28%)、CV-A16 (17.5%) 以及 EV-71 (6.3%), 主要于 4 月至 7 月间流行, 此次引起手足口病爆发的 CV-A10 和 CV-A6 病毒与 2008 年在芬兰流行的病毒具有遗传相关性[21]。2012 年印度的一项研究表明, CV-A16 和 CV-A6 是主要的病原, 而 CV-A10 和 EV-71 是少见的[22]。

我国, CV-A6 相关的感染性疾病在临床中也呈上升趋势。2007 年台湾地区长庚医院发现 CV-A6 在肠道病毒感染中的比例为 15.5%, 而 2009 年却高达 22.2%, 另一项研究则发现 2010 年 CV-A6 作为主要病原体在台湾地区流行[23] [24]; 2010~2012 年 CV-A6 取代 CV-A16 成为深圳市 HFMD 排名第二的病原 [25]。2013 年长春市也暴发了由 CV-A6 引起的 HFMD, 该型占有肠道病毒检出的 66.9%, 而之前东北部地区没有报道过 CV-A6 相关 HFMD 的暴发[26]。2011~2015 年在重庆 21615 名手足口病患者中, 分别有 62.3% 和 4.8% 的患儿感染了 CVA6 和 CVA10 [27]。

CV-A6 相关 HFMD 的临床症状与 EV-71 和 CV-A16 相关 HFMD 的临床症状有一定差异, 皮疹分布广泛, 可出现在口唇周围(28.22%)、躯干和/或颈部(39.30%)、全身(6%) [24], 部分甚至出现严重的皮肤黏膜疱疹反应, 多表现为皮肤大疱样改变, 其皮肤损害程度较 EV-A71 和 CV-A16 严重, 病程后期还会出现皮疹结痂伴大片脱皮, 但恢复期皮肤无明显异常[28]。

以上研究均表明, CV-A6 和 CV-A10 开始在世界及全国范围内开始流行, 因此, 对于疾病的监测有必要进行更广泛的区域监测以预测它们引起暴发事件所产生的潜力。

### 3. CV-A6 相关重症 HFMD 发生的危险因素

在疾病的早期阶段, 没有特定的临床症状可以用于识别重症手足口病, 由于目前仍未研发出有效的治疗手足口病的药物, 所以重症手足口病有极高的死亡率。因此, 探究影响重症手足口病的危险因素是有临床意义的。流行病学研究发现, 包括发烧、与手足口病儿童接触、EV-A71 感染等多种因素都可能会增加手足口病的发生风险。以往的研究主要集中在 EV-A71 或 CV-A16 感染的重症手足口病病例, 在中国批准 EV-71 疫苗后, 重症手足口病的主要病原已转变为 CV-A6 [29]。

因此, 先前与 EV-A71 相关的危险因素是否还会影响 CV-A6 以及是否有其它危险因素会导致严重的 CV-A6 手足口病的发生是亟待研究的。

部分学者分析表明, CV-A6 导致的重症手足口病可能与下列因素相关: 1) 热峰 39℃ 及以上且合并惊厥与重症手足口病呈正相关[29] [30] [31], 但也有学者(陈少明 Chen SM)认为, 患者在确诊前就已经是重症手足口病, 因此, 高热可能是严重手足口病的症状, 而非危险因素[32]; 2) 母乳喂养与重症手足口病呈负相关: 既往研究表明母乳喂养与重症 HFMD 无关[33], 然而最近有研究表明母乳喂养可以降低严重 CV-A6 相关手足口病的发生风险, 这可能与乳蛋白组中包含的蛋白酶、糖蛋白和内源性多肽可以影响免疫系统的发育有关, 这也可以解释母乳喂养的婴儿患手足口病的风险较低, 即使患手足口病的病情也较轻[29]; 3) 出生时有疾病被确定为与重症手足口病相关的新因素: 这可能是因为有疾病的患儿在出生时免疫力较差增加了患重症手足口病的可发风险, 此外, 这些患儿往往伴有出生体重低、营养状况差等, 均可能会增加严重手足口病的易感性[29]; 4) 第一胎婴儿是重症手足口病发生的危险因素: 对于

第一胎婴儿而言, 其护理者通常对于缺乏照顾婴儿的经验, 于是通常难以重视疾病的初期症状而导致延误诊治, 从而增加了重症手足口病的发生[29] [34]; 5) 玩耍后洗手与重症手足口病呈负相关: 洗手被认为是重症手足口病的一个保护因素, 有研究报告称洗手可使手足口病风险降低 70%, 这可能是因为肠道病毒对环境条件的抗性较强于是可以在手上长期存在[35] [36]; 6) 此外, 农村居住、看护者教育程度低等因素也增加了重症手足口病发病风险[37] [38]。

## 4. 预防策略

### 4.1. 疫苗

中国大陆手足口病的监测主要集中在 EV-71 和 CV-A16, 但是 CV-A6 和 CV-A10 逐渐成为重要的手足口病病原体。2015 年中国批准的 EV-71 疫苗上市后, EV-71 单价灭活疫苗对其它肠道病毒引起的 HFMD 没有交叉保护作用, 因此, HFMD 多价疫苗是未来的发展方向[39] [40]。

一种甲醛灭活的全病毒二价联合 CV-A6 和 CV-A10 疫苗也可诱导小鼠模型产生抗原特异性全身免疫应答, 从而引发主动免疫, 在控制同型和异型 CV-A6 和 CVA10 感染方面达到 80% 及以上的保护率[41]。一种含有灭活 EV-A71、CV-A16 和 CV-A6 的三价疫苗对 EV-A71 和 CV-A16 的严重感染具有完全的保护作用, 而对 CV-A6 攻击的成功保护则是在一项针对三价疫苗血清的被动转移研究中完成的[42]。另一种由福尔马林环丙内酯灭活的 CV-A6、CV-A10 和 CV-A16 三价疫苗诱导了足够的中和抗体和细胞介导的免疫反应, 而相应的 BPL 单价灭活疫苗则对异种菌株没有足够的交叉反应性或交叉保护作用[43]。

总的来说, 上述研究表明, 抗原之间在诱导病毒特异性免疫反应的能力上没有免疫干扰, 这为广泛预防手足口病的多价疫苗提供了证据。EV-A71 灭活疫苗在疫苗接种人群中表现出高效性、良好的免疫原性持久性和可接受的安全性, 但由此所引起手足口病主要病原体的变化和新出现的致病血清型也需要人们的关注, 因此, 探索具有广谱保护和足够安全性的多价疫苗配方显得势在必行。改进疫苗设计和战略、更好地利用旧疫苗载体以及开发新的疫苗平台等综合努力将有助于这一探索, 这也将有助于更好地了解不同血清型感染时免疫记忆是如何发展的, 这可能为疫苗的开发提供指导。

### 4.2. 预防措施

目前并没有针对手足口病的除 EV71 疫苗外有效疫苗或抗病毒治疗方法, 因此, 积极的预防措施对于控制手足口病具有重要的临床意义。鉴于手足口病具有传染性强、传播途径复杂、流行强度大、传播速度快、短时间内即可造成大暴发等特点, 以下预防措施可以有效预防疾病的爆发[44]: 1) 降低易感人群的传播率, 可以有效控制手足口病的传播: 幼儿园、学校、医院等公共场所进行积极的消毒处理、室内空气清新, 幼儿园应每天对玩具和用具进行清洁和消毒, 并让患病儿童不上学以限制接触、加强传染源的管理。教育发病高峰年龄段儿童养成良好的个人卫生习惯, 并对儿童及其家人进行手足口病的知识普及教育, 医院应加强感染控制, 避免院内交叉感染。此外, 在流行季节尽量避免带儿童到人群密集的公共场所, 减少感染的机会; 2) 降低感染人的发展速度, 可将手足口病的传播控制在较低水平: 对于病情较轻者, 需要充分的休息, 清淡的饮食, 保护患者的口腔和皮肤。对于患者出现的临床症状, 进行对症处理, 并根据病情变化调整治疗措施。对于恢复期患者, 加强患者的营养, 多吃水果、蔬菜, 经常锻炼身体会增强免疫力, 防止出现新的感染, 使患者尽快恢复; 3) 提高非住院感染者的治愈率, 可有效控制手足口病的传播: 所以大家应该及时去看医生, 这样当患者出现发烧、皮疹等症状时就可以减少与他人接触的机会。此外, 除手足口病患者外, 健康携带病毒者也是重要的传染源, 有效的隔离手足口病患者以及加强对病原学及疫情的检测能够有效的防止疾病的蔓延。对于 HFMD 及其病原体进行长期、全面的监测, 特别是加强非 EV-A71 和 CV-A6 肠道病毒的监测是必要的, 此外, 临床医生对于新现的病原体



要引起足够的重视, 以便及时采取适当的干预措施。

## 5. 治疗

手足口病是一种自限性疾病, 通常以多饮水和缓解疼痛为重点的支持性护理; 病变愈合无瘢痕, 但可能留下明显的炎症后色素改变, 可能持续数月至数年, 这取决于疾病的程度和皮肤类型; 受感染的人应根据感染源, 使用适当的抗生素或抗病毒药物进行治疗; 手部卫生非常重要, 住院患者应采取严格的接触预防措施[45]。同样重要的是要将患者与脆弱的个体隔离开来, 特别是孕妇, 因为柯萨奇病毒与宫内感染和流产有关[46]。

## 6. 展望

手足口病肠道病毒病原谱发生改变是导致其不断暴发的原因之一, 因此, 明确不同致病原引起手足口病的危险因素、临床表现对于早期筛选 HFDM 发生高危人群和提高患者的生存率和预后具有重要的临床意义。近年来, 随着多价疫苗的不断研发, 这不仅使得预防 HFDM 的流行成为可能, 而且使得 HFDM 的防治效果更加有效。虽然, 目前已经发现多种与 CV-A6 和 CV-A10 相关 HFDM 形成可能相关的危险因素及分子机制, 但这些对于准确地预防、诊断和治疗 HFDM 还远远不够。

## 参考文献

- [1] Zhao, J., Jiang, F., Zhong, L., *et al.* (2016) Age Patterns and Transmission Characteristics of Hand, Foot and Mouth Disease in China. *BMC Infectious Diseases*, **16**, Article No. 691. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-2008-y>
- [2] Xie, Y.H., Tan, Y., *et al.* (2015) Important Roles of Public Playgrounds in the Transmission of Hand, Foot, and Mouth Disease. *Epidemiology & Infection*, **143**, 1432-1441. <https://doi.org/10.1017/S0950268814002301>
- [3] Li, X.W., Ni, X., Qian, S.Y., *et al.* (2018) Chinese Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Hand, Foot and Mouth Disease (2018 Edition). *World Journal of Pediatrics*, **14**, 437-447. <https://doi.org/10.1007/s12519-018-0189-8>
- [4] Ooi, M.H., *et al.* (2010) Clinical Features, Diagnosis, and Management of Enterovirus 71. *The Lancet Neurology*, **9**, 1097-1105. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70209-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70209-X)
- [5] Chang, Y.K., Chen, K.H. and Chen, K.T. (2018) Hand, Foot and Mouth Disease and Herpangina Caused by Enterovirus A71 Infections: A Review of Enterovirus A71 Molecular Epidemiology, Pathogenesis, and Current Vaccine Development. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, **8**, 60-70. <https://doi.org/10.1590/s1678-9946201860070>
- [6] Mtvha, B., Tan, A., Tan, T., *et al.* (2019) Clinical and Aetiological Study of Hand, Foot and Mouth Disease in Southern Vietnam, 2013-2015: Inpatients and Outpatients. *International Journal of Infectious Diseases*, **80**, 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2018.12.004>
- [7] Chan, L.G., Parashar, U.D., Lye, M.S., *et al.* (2000) Deaths of Children during an Outbreak of Hand, Foot, and Mouth Disease in Sarawak, Malaysia: Clinical and Pathological Characteristics of the Disease. *Clinical Infectious Diseases*, **31**, 678-683. <https://doi.org/10.1086/314032>
- [8] Puenpa, J., Chieochansin, T., Linsuwanon, P., *et al.* (2013) Hand, Foot, and Mouth Disease Caused by Coxsackievirus A6, Thailand, 2012. *Emerging Infectious Diseases*, **19**, 641-643. <https://doi.org/10.3201/eid1904.121666>
- [9] Fujimoto, T., Chikahira, M., Yoshida, S., *et al.* (2002) Outbreak of Central Nervous System Disease Associated with Hand, Foot, and Mouth Disease in Japan during the Summer of 2000: Detection and Molecular Epidemiology of Enterovirus 71. *Microbiology and Immunology*, **46**, 621-627. <https://doi.org/10.1111/j.1348-0421.2002.tb02743.x>
- [10] Ganorkar, N.N., Patil, P.R., Tikute, S.S., *et al.* (2017) Genetic Characterization of Enterovirus Strains Identified in Hand, Foot and Mouth Disease (HFMD, Emergence of B1c, C1 Subgenotypes, E2 Sublineage of CVA16, EV71 and CVA6 Strains in India. *Infection, Genetics and Evolution*, **54**, 192-199. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2017.05.024>
- [11] Zhang, Y.Y., Zhu, Z., Yang, W., *et al.* (2010) An Emerging Recombinant Human Enterovirus 71 Responsible for the 2008 Outbreak of Hand Foot and Mouth Disease in Fuyang City of China. *Virology Journal*, **7**, 94. <https://doi.org/10.1186/1743-422X-7-94>
- [12] Liu, S.L., Pan, H., Liu, P., *et al.* (2015) Comparative Epidemiology and Virology of Fatal and Nonfatal Cases of Hand, Foot and Mouth Disease in Mainland China from 2008 to 2014. *Reviews in Medical Virology*, **25**, 115-128. <https://doi.org/10.1002/rmv.1827>

- [13] Zhang, J. (2019) Trend of Epidemics and Variation of Pathogens of Hand, Foot and Mouth Disease in China: A Dynamic Series Analysis, 2008-2017. *Chinese Journal of Endemiology*, **40**, 147-154.
- [14] Lu, Q.B., Zhang, X.A., Wo, Y., *et al.* (2012) Circulation of Coxsackievirus A10 and A6 in Hand-Foot-Mouth Disease in China, 2009-2011. *PLoS ONE*, **7**, e52073. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0052073>
- [15] 张萌, 陈祥鹏, 谢正德. 我国近十年手足口病原谱及分子流行病学研究进展[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2020, 34(6): 660-664.
- [16] Blomqvist, S., Klemola, P., Kaijalainen, S., *et al.* (2010) Co-Circulation of Coxsackieviruses A6 and A10 in Hand, Foot and Mouth Disease Outbreak in Finland. *Journal of Clinical Virology*, **48**, 49-54. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2010.02.002>
- [17] Osterback, R., Vuorinen, T., Linna, M., *et al.* (2009) Coxsackievirus A6 and Hand, Foot, and Mouth Disease, Finland. *Emerging Infectious Diseases*, **15**, 1485-1488. <https://doi.org/10.3201/eid1509.090438>
- [18] Javier, L.D., *et al.* (2011) Onychomadesis Outbreak in Valencia, Spain Associated with Hand, Foot, and Mouth Disease Caused by Enteroviruses. *Pediatric Dermatology*, **28**, 1-5. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1470.2010.01161.x>
- [19] Wu, Y., *et al.* (2010) The Largest Outbreak of Hand; Foot and Mouth Disease in Singapore in 2008: The Role of Enterovirus 71 and Coxsackievirus A Strains. *International Journal of Infectious Diseases*, **14**, e1076-e1081. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2010.07.006>
- [20] Tsuguto, F., Setsuko, I., Miki, E., *et al.* (2012) Hand, Foot, and Mouth Disease Caused by Coxsackievirus A6, Japan, 2011. *Emerging Infectious Diseases*, **18**, 337. <https://doi.org/10.3201/eid1802.111147>
- [21] Mirand, A., Henquell, C., Archimbaud, C., *et al.* (2012) Outbreak of Hand, Foot and Mouth Disease/Herpangina Associated with Coxsackievirus A6 and A10 Infections in 2010, France: A Large Citywide, Prospective Observational Study. *Clinical Microbiology and Infection*, **18**, E110-E118. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2012.03789.x>
- [22] Gopalkrishna, V., Patil, P.R., Patil, G.P., *et al.* (2012) Circulation of Multiple Enterovirus Serotypes Causing Hand, Foot and Mouth Disease in India. *Journal of Medical Microbiology*, **61**, 420-425. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.036400-0>
- [23] Lo, S.H., Huang, Y.C., Huang, C.G., *et al.* (2011) Clinical and Epidemiologic Features of Coxsackievirus A6 Infection in Children in Northern Taiwan between 2004 and 2009. *Journal of Microbiology, Immunology, and Infection*, **44**, 252-257. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2011.01.031>
- [24] Wei, S.H., Huang, Y.P., Liu, M.C., *et al.* (2010) An Outbreak of Coxsackievirus A6 Hand, Foot, and Mouth Disease Associated with Onychomadesis in Taiwan. *BMC Infectious Diseases*, **11**, Article No. 346. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-11-346>
- [25] He, Y.Q., Chen, A.L., Xu, W.B., *et al.* (2013) 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. *Journal of Clinical Microbiology*, **51**, 3560-3566. <https://doi.org/10.1128/JCM.01231-13>
- [26] Han, J.F., Xu, S., Zhang, Y., *et al.* (2014) Hand, Foot, and Mouth Disease Outbreak Caused by Coxsackievirus A6, China, 2013. *Journal of Infection*, **69**, 303-305. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2014.03.015>
- [27] Tao, J., He, X.Y., Shi, Y., Zhu, G., Liu, S., Zhang, Z., *et al.* (2017) Epidemiology of 45,616 Suspectcases of Hand, Foot and Mouth Disease in Chongqing, China, 2011-2015. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 45630. <https://doi.org/10.1038/srep45630>
- [28] 于方圆, 朱汝南. 手足口病相关病原体柯萨奇病毒 A6 的研究进展[J]. 中国病毒病杂志, 2017, 7(6): 76-81.
- [29] Li, Y., Xiong, T., Meng, Y., *et al.* (2020) Risk Factors for Severe Hand, Foot, and Mouth Disease Infected with Coxsackievirus A6: A Hospital-Based Case-Control Study. *Journal of Medical Virology*, **92**. <https://doi.org/10.1002/jmv.26343>
- [30] Raqib, R., Alam, D.S., Sarker, P., *et al.* (2007) Low Birth Weight Is Associated with Altered Immune Function in Rural Bangladeshi Children: A Birth Cohort Study. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **85**, 845-852. <https://doi.org/10.1093/ajcn/85.3.845>
- [31] Peng, L., Luo, R. and Jiang, Z. (2017) Risk Factors for Neurogenic Pulmonary Edema in Patients with Severe Hand, Foot, and Mouth Disease: A Meta-Analysis. *International Journal of Infectious Diseases*, **65**, 37-43. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2017.09.020>
- [32] Chen, S.M., Du, J.W., Jin, Y.M., *et al.* (2015) Risk Factors for Severe Hand Foot Mouth Disease in Children in Hainan, China, 2011-2012. *Asia Pacific Journal of Public Health*, **27**, 715-722. <https://doi.org/10.1177/1010539515579123>
- [33] Zhang, D., Li, R., Zhang, W., *et al.* (2017) A Case-Control Study on Risk Factors for Severe Hand, Foot and Mouth Disease. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 40282. <https://doi.org/10.1038/srep40282>
- [34] Zhu, J. and Dingess, K.A. (2019) The Functional Power of the Human Milk Proteome. *Nutrients*, **11**, 1834. <https://doi.org/10.3390/nu11081834>

- [35] Wang, Y., Feng, Z., Yang, Y., *et al.* (2011) Hand, Foot, and Mouth Disease in China: Patterns of Spread and Transmissibility. *Epidemiology*, **22**, 781-792. <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e318231d67a>
- [36] Ruan, F., Yang, T., Ma, H., *et al.* (2011) Risk Factors for Hand, Foot, and Mouth Disease and Herpangina and the Preventive Effect of Hand-Washing. *Pediatrics*, **127**, e898-e904. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-1497>
- [37] Zhang, D., Li, Z., Zhang, W., *et al.* (2016) Hand-Washing: The Main Strategy for Avoiding Hand, Foot and Mouth Disease. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **13**, 610. <https://doi.org/10.3390/ijerph13060610>
- [38] Fang, Y., Wang, S., Zhang, L., *et al.* (2014) Risk Factors of Severe Hand, Foot and Mouth Disease: A Meta-Analysis. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, **46**, 515-522. <https://doi.org/10.3109/00365548.2014.907929>
- [39] Long, L., Gao, L.D., Hu, S.X., *et al.* (2016) Risk Factors for Death in Children with Severe Hand, Foot, and Mouth Disease in Hunan, China. *Infectious Diseases*, **48**, 744-748. <https://doi.org/10.1080/23744235.2016.1185801>
- [40] Mao, Q.Y., Wang, Y., Bian, L., *et al.* (2016) EV71 Vaccine, a New Tool to Control Outbreaks of Hand, Foot and Mouth Disease (HFMD). *Expert Review of Vaccines*, **15**, 599-606. <https://doi.org/10.1586/14760584.2016.1138862>
- [41] Zhu, F., Xu, W., Xia, J., *et al.* (2014) Efficacy, Safety, and Immunogenicity of an Enterovirus 71 Vaccine in China. *New England Journal of Medicine*, **370**, 818-828. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1304923>
- [42] Zhang, Z., Dong, Z., Wang, Q., *et al.* (2018) Characterization of an Inactivated Whole-Virus Bivalent Vaccine That Induces Balanced Protective Immunity against Coxsackievirus A6 and A10 in Mice. *Vaccine*, **36**, 7095-7104. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.09.069>
- [43] Lim, H., In, H.J., Lee, J.A., *et al.* (2018) The Immunogenicity and Protection Effect of an Inactivated Coxsackievirus A6, A10, and A16 Vaccine against Hand, Foot, and Mouth Disease. *Vaccine*, **36**, 3445-3452. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.05.005>
- [44] Li, Y., Zhang, J. and Zhang, X. (2014) Modeling and Preventive Measures of Hand, Foot and Mouth Disease (HFMD) in China. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **11**, 3108-3117. <https://doi.org/10.3390/ijerph110303108>
- [45] Brooks, D., *et al.* (2018) Hand-Foot-and-Mouth Disease Caused by Coxsackievirus A6 on the Rise. *Cutis*, **102**, 353-356.
- [46] Ventarola, D., Bordone, L. and Silverberg, N. (2015) Update on Hand-Foot-and-Mouth Disease. *Clinics in Dermatology*, **33**, 340-346. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2014.12.011>