doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2020.02.016

· 综述 ·

柯萨奇病毒 A6 型感染研究进展

唐英 综述,许红梅 审校(重庆医科大学附属儿童医院,儿童发育疾病研究教育部重点实验室,儿童发育重大疾病国家科技合作基地,儿科学重庆市重点实验室,重庆 400014)

[中图分类号]R725.1 [文献标识码]A [文章编号]1672-108X(2020)02-0051-04

Advances of Coxsackievirus A6 Infection

Tang Ying, Xu Hongmei (*Children's Hospital of Chongqing Medical University, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders Chongqing, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Child International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders, Chongqing* 400014, *China*)

手足口病(HFMD)是由肠道病毒感染引起的一种常见感染性疾病,主要见于 5 岁以下儿童,其主要临床表现是发热及手、足、口腔、臀部皮疹等。根据疾病预防控制局网[1]显示,2008-2017 年我国手足口病共报告约 1 817 万例,其中死亡 3 500 多人,我国手足口病平均年发病率为 147/100 000,给我国儿童生命健康带来巨大威胁。手足口病病毒致病血清型包括柯萨奇 A 组(4、5、6、7、9、10、16 型)、B 组(1、2、3、5 型),埃可病毒的部分血清型和肠道病毒 71 型(EV-71)[2]。历史上,手足口病主要致病血清型为 EV-71 及柯萨奇病毒 A16 型(CV-A16)[3-4],但自 2013 年开始 CV-A6 已逐渐取代 EV-71 和 CV-A16 成为手足口病主要致病血清型[5]。目前对 CV-A6 的研究尚不全面,尤其是在致病机制、免疫应答等方面。现就 CV-A6 流行概况、致病机制、疫苗研究等方面作一综述。

1 CV-A6 结构

CV-A6 属于小 RNA 病毒科的肠道病毒 A 组,和家系其他肠道病毒一样,CV-A6 基因组编码 4 种结构蛋白(VP4、VP2、VP3 和 VP1)和 7 个非结构蛋白(2A、2B、2C、3A、3B、3C 和 3D)[2]。VP1 蛋白在肠道病毒子表面高度表达。它因为含有中和表位,在病毒的发病机制中起着重要的作用。VP1 序列与肠道病毒血清型有很好的遗传相关性[6]。

2 CV-A6 流行概况及分型

2.1 流行趋势

CV-A6 于 1949 年在美国首次分离[7]。自 2008 年开始,国外越来越多的报道显示 CV-A6 感染引起大规模手足口病暴发[8-12]。Anh N T 等[13]对 2011-2015 年越南手足口行病原学分析发现,CV-A6 占 23.0%(514/2 230);一项对日本大阪市 2011-2015 年手足口病的病原分析发现,在 2011、2013、2015 年 CV-A6 为手足口病最常见血清型,分别为 57.1%(12/21)、42.9%(3/7)、64.0%(16/25)[14]。自 2013 年以来,CV-A6 逐渐成为中国多个省市手足口病主要致病血清型。Lu J 等[15]对广东省 2013 年肠道病毒阳性样本分析发现,CV-A6 占 60.3%(483/800);李晓君等[16]对 2013 年上海市普陀区手足口病原分析得出,CV-A6 占 46.17%(169/366);在深圳市龙华区 2013-2017 年收集的手足口病样本中,CV-A6 占 37.6%(259/689)[17];华近等[18]对大连市 2015 年手足口病病原分析表明,CV-A6 为 50.35%(288/572)。He S 等[19]对厦门市 2009-2015 年共 4 426 例血清学阳性手足口标本进行病原检测发现,CV-A6 是 2013 年和 2015 年的主要病原体;2009 年 CV-A6 的比例为 3.0%,2010 年为 2.6%,2011 年为 23.3%,2012 年为 19.9%,2013 年为 59.4%,2014 年为 29.9%,2015 年为 52.0%。该研究数据显示,CV-A6 存在流行周期,因为 CV-A6 在 2013 大规模流行后,2015 年再次引起了大规模的手足口病流行。

2.2 分型及分子流行病学

VP1 是肠道病毒的结构蛋白之一,是识别、鉴定肠道病毒的重要区域[6]。Lu J 等[15]及 Zeng H 等[20]对广东省 2008-2013 年期间收集的 CV-A6 阳性标本进行 VP1 区的直接测序,绘制系统发育树表明,CV-A6 可分为 A~G 8 个基因簇群。在 2008-2011 年,从中国广东和其他地区分离出的 CV-A6 菌株主要为两个不同的子群——A 群和 D 群;而 2012 年和 2013 年,流行的 CV-A6 菌株都为 A 群。Anh N T 等[13]根据 VP1 序列进行的系统发育分析,也将 CV-A6 分为了 6 个群,Lu J 等[15]及 Zeng H 等[20]得出的结论一致,且所有的越南株都被分为 A 群。Song Y 等[21]利用完整的中国 CA-V6 株(807 株)VP1 序列和国际 CV-A6 菌株(53 株)的 VP1 序列进行分析,结果表明 CV-A6 菌株可分为 A、B、C、D 4 种基因型,并可进一步细分为 B1~B2、C1~C2 和 D1~D3 亚基因型。D3 亚型是近年来在中国大陆流行的主要亚型。该研究揭示了 CV-A6 在中国大陆的不同传播阶段,

作者简介:唐英(1992.06-),女,硕士,住院医师,主要从事儿童感染性疾病研究,E-mail:852732013@qq.com。

D2 亚型可能是 2009 年前中国大陆 CV-A6 循环的优势亚型。D3 亚型在 2008 年首次流行,自 2009 年以来已成为主要的亚基因型,然后在 2013 年达到高峰,D3 亚型可能具有较强的传播能力、传染性和毒力,可能是 CV-A6 持续循环的主要原因。而 He S 等[19]通过对 2006–2016 年 1 250 株中国株及 2009–2015 年 618 株厦门株进行研究,并参考基因银行其他 CV-A6 株,基于近完整的 VP1 区核苷酸序列行系统发育分析表明,CV-A6 菌株同样被分为 4 种主要基因型,即 A ~ D。D 基因型包括来自世界各地的 CV-A6 菌株,可分为 5 种亚型(D1 ~ D5),而在中国大陆,CV-A6 菌株大部分属于 D5 亚型。D1 亚型和 D5 亚型在 2013 年以前共同传播,但自 2009 年以来,D5 亚型一直是主要的亚支。在法国、德国、西班牙、日本、泰国和中国台湾分离的菌株构成 D2 ~ D4 亚型,部分法国、西班牙、丹麦、日本、泰国和越南菌株属于 D5 亚型。中国株的谱系分布随时间呈规律性,D5 亚型流行率的增加是造成 2013–2015 年大流行的原因。Feng X 等[22]等对上海市 2012–2013 年分离得到的 162 株 CV-A6 株和基因银行的其他 CV-A6 株,同样根据 VP1 基因的序列进行的系统发育表明,也可将其划分为 4 个基因型亚组,即 A、B、C 和 D 型,并且得出 D6 和 D7 为中国手足口病流行的主要优势亚群。造成以上研究中基因亚型不同的原因可能为基因型的划分仅基于部分 VP1 序列、基因型及基因亚型的划分没有遵循一致的原则、收集 CV-A6 菌株的差异(时间及区域跨度不一)。中国幅员辽阔,对 CV-A6 进行长期、全面的监测,对其分子流行病学研究有着重要意义。

3　CV-A6 感染临床表现

CV-A6 相关手足口病的临床特征与其他肠道病毒引起的手足口病略有不同,即为所谓的非典型手足口病(atypical HFMD, aHFMD),包括躯干、臀部、口腔的严重皮疹及脱甲症[23]。Fabrizio C 等[24]报道了美国 1 例 65 岁成人 CV-A6 严重感染引起的急性心肌炎。刘莹莹等[25]对河南省 45 例出现指(趾)甲脱落症状的手足口患者进行病原学分析发现,其中 41 例确诊为 CV-A6 感染,且脱甲症主要发生于手足口病后 20 ~ 40 d,指甲脱落率高于趾甲脱落率。颜湘等[26]对 2015 年重庆市 10 例 CV-A6 感染所致脱甲患儿随访发现,脱甲发生于急性感染期后 2 ~ 8 周,且 CV-A6 组重症病例比例(2.3%)较 EV-71 组(45.9%)明显降低。Anh N T 等[13]也发现,2011–2015 年 CV-A6 感染相关的重症手足口病占越南 CV-A6 患者总数的 3.9%(17/434),较 EV-71 重症感染者明显减少。Fan Y 等[27]对 2013 年深圳市某医院 CV-A6(8 例)相关和 EV-71(11 例)相关重型手足口病患者的临床特征进行比较得出,CV-A6 引起的重症病例其特点是高热、发热持续时间短、抽搐,与 EV-71 相关的严重病例相比,CV-A6 感染有时还会引起脑干脑炎和无菌性脑膜炎,其中 2 例重型 CV-A6 感染合并心肌损伤。

4　CV-A6 致病机制

4.1　基因重组

Feng X 等[22]对 2012–2013 年上海市 283 例符合临床分析标准的患者,进行了全基因组测序及重组分析,进一步对比重组组(n = 60)及非重组组(n = 223)临床特点得出,重组 CV-A6 感染病例皮损分布更为广泛。他们推测重组可能发生在 CV-A6 病毒和新出现的 CV-A4 株之间的非衣壳 2C 区内。Gaunt E 等[28]在比较 CV-A6 全基因组序列差异时发现,在 2A ~ 2C、VP3、5' 非翻译区与 VP1 之间存在重组断点,重组与疱疹性咽峡炎、皮疹等临床表现之间有相关性,但与 VP1 或其他结构基因无关。这些结果表明重组基因区域可能对 CV-A6 感染的临床表现和结局有潜在影响。

4.2　VP1 蛋白的氨基酸替换

VP1 蛋白在病毒致病性中具有重要作用。VP1 蛋白的变化可能与 EV-71 感染引起的神经系统症状有关[29]。He S 等[19]发现不同的 CV-A6 菌株具有不同的致病机制,他们进一步分析了 CV-A6 株 VP1 在不同谱系或分支间的氨基酸替换情况,发现了 8 个位点的氨基酸替换,这为 CV-A6 毒力增强的研究提供了一个方向。

4.3　2C 蛋白

Wang S H 等[30]对致死性和非致死性 CV-A6 菌株进行的序列差异分析表明,两组菌株在病毒 2C 蛋白区存在 3 个不同位点氨基酸(324、339 和 556)的差异。进一步将含有变异氨基酸的 2C 蛋白片段行细胞转染表明,2C 蛋白的表达与相关 CV-A6 菌株的致死性密切相关,病毒 2C 蛋白通过自噬方式触发细胞死亡,参与了 CV-A6 病毒的发病机制,提示病毒 2C 蛋白可能是抗病毒药物设计的良好靶点。

4.4　3C 蛋白

3C 蛋白通过对 RLR 及 TLR 信号通路的阻断,从而破坏宿主的免疫应答。Rui Y 等[31]通过细胞学实验,揭示了在 RLR 通路中,MDA5 触发的 IIFN 信号传导被阻断。3C 蛋白酶的活性使 MDA5 和 MAVS 相互作用失效,进而拮抗 MDA5 介导的 IFN-β 激活。此外,3C 蛋白切割 TAK1,抑制 NF-κB 的激活,对 TLR 信号通路阻断也至关重要。

4.5　细胞因子及趋化因子

Teo F M S 等[32]对马来西亚和新加坡不同血清型所致手足口病患者(42 例 EV-71、11 例 CV-A6 感染患者)及健康志愿者血清进行了 48 种细胞因子和趋化因子的分析,结果表明,EV-71 和 CV-A6 存在大量细胞因子/趋化因子失调:EV-71 和 CV-A6 感染的手足口病患者血清 IL-1α、MIF、IL-1β、IL-2、IL-8、IL-15、FGF-basic、GM-CSF、MCP-1、MIP-1α 及 MIP-1β 水平显著降低;IL-16、IL-18、C-TACK、β-NGF、SDF-1α、IL-5、IL-7、IL-13、IP-10 和 PDGF-β 水平升高。CV-A6 相关手足口病患者 IL-2Rα、GRO-α、IFN-α2、TRAIL、IL-1Rα、IL-10 和 TNF-α 表达增

强。C-TACK 是一种以皮肤细胞为主的选择性趋化因子[33],它在 CV-A6 感染患者中表达上调,所以预期会出现皮肤特异性的免疫反应,与手足口病患者所表现出来的皮疹相符。FGF-Basic 能诱导局部感染以促进愈合过程[34],它在 CV-A6 感染患者中明显减少,可引起更持久的症状,比如脱甲症等晚发症状。Ventura A 等[35]在受银屑病影响的指甲床中发现 IL-10 增加,提示 IL-10 可能与指甲的改变有关。IL-16 可以延缓病毒的传播和控制病毒的传播[36],这也可能是 CV-A6 感染晚发的原因。通过探讨这些细胞因子和趋化因子对手足口病病毒发病的影响,可以解释许多与 CV-A6 感染后手足口病的临床表现。综上所述,CV-A6 的致病性增强及其引起的不典型临床症状,可能是由多个原因引起的,如病毒的基因重组、氨基酸替换及其他蛋白的不同作用,病毒进入机体引起机体免疫破坏、细胞因子/趋化因子的改变从而致病及导致不同的临床症状。目前对于 CV-A6 感染致病机制研究仍不全面,仍需进一步探索。

5 疫苗研究

Xu L 等[37]在研究中发现 CV-A6 核衣壳和 A-粒子具有良好的生物化学稳定性和天然抗原性,可作为疫苗候选。特别是 A 粒子在体内和体外生物化学和结构稳定,能同时保持传染性和免疫活性。他们通过 A-粒子与中和抗体结合的结构和功能确定了 VP1 上的 4 个表面环,这些可作为疫苗设计的靶点。手足口病主要致病血清型的变化,对手足口病疫苗提出了新需求。由于肠道病毒中和表位氨基酸序列的差异,在细胞培养试验中,EV-71/CV-A16 二价疫苗未能对 CV-A6 和 CV-A10 感染起保护作用[38],这说明迫切需要一种有效的多价手足口病疫苗。Liu C C 等[39]通过小鼠和兔的免疫原性研究发现,CV-A6 特异性抗血清只能中和 CV-A6 感染,不能交叉中和 EV-71、CV-A10、CV-A16 感染,只有福尔马林灭活的多价疫苗(EV-71、CV-A6、CV-A10 和 CV-A16)的组合才能产生交叉中和抗体应答。研究团队[40-41]在昆虫杆状病毒系统和毕赤酵母系统中产生了 CV-A6 重组病毒样颗粒(CV-A6 VLP),该 VLP 疫苗免疫小鼠后能够诱导产生针对 CV-A6 的高效价抗体,能使小鼠完全抵抗 CV-A6 病毒的致死性感染。他们进一步提供了 CV-A6 VLP 的原子分辨率结构,为 CV-A6 疫苗的开发提供了结构基础[42]。应用同样的方法,该团队构建了 EV-71 VLP、CV-A16 VLP 和 CV-A10 VLP,并将四者结合从而构建成一种四价 VLP 疫苗。在小鼠免疫实验中,该四价疫苗表现出来对 EV-71、CV-A16、CV-A6 和 CV-A10 混合感染的保护作用,并且其中和效价与单价疫苗相似,表明疫苗中的 4 种抗原具有良好的相容性[43]。这为手足口病的多价疫苗的研制提供了可能,对于有效防控多种病毒引起的手足口病具有非常重要的意义。

6 小结

手足口病已经成为一个危害全球儿童健康的重要公共卫生问题,而每年新增的手足口病患儿也带来了巨大的社会经济负担。近年来,CV-A6 已经成为手足口病主要病原学之一,且 CV-A6 感染常引起不典型临床症状,因此加强对手足口病病原学监测,及时掌握本年度流行优势菌株,对于全面防控手足口病至关重要,而目前 CV-A6 感染致病机制有待进一步探索。长期监测 CV-A6 相关的手足口病流行和病毒进化对疾病控制、预防、诊断和疫苗研究具有重要意义。

参考文献:

[1] 疾病预防控制局. 传染病预防控制[EB/OL]. http://www.nhfpc.gov.cn/jkj/s2907/new_list.shtml.

[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] LIU S, PAN H, LIU P, et al. Comparative epidemiology and virology of fatal and nonfatal cases of hand, foot and mouth disease in mainland China from 2008 to 2014 [J]. Rev Med Virol, 2015, 25(2): 115-128.

[4] 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(4): 308-318.

[5] BIAN L, WANG Y, YAO X, et al. Coxsackievirus A6: a new emerging pathogen causing hand, foot and mouth disease outbreaks worldwide [J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2015, 13(9): 1061-1071.

[6] OBERSTE M S, MAHER K, KILPATRICK D R, et al. Molecular evolution of the human enteroviruses: correlation of serotype with VP1 sequence and application to picornavirus classification [J]. Journal of virology, 1999, 73(3): 1941-1948.

[7] OBERSTE M S, PEÑARANDA S, MAHER K, et al. Complete genome sequences of all members of the species Human enterovirus A [J]. J Gen Virol, 2004, 85(Pt 6): 1597-1607.

[8] ÖSTERBAC K R, VUORINEN T, LINNA M, et al. Coxsackievirus A6 and hand, foot, and mouth disease, Finland [J]. Emerging infectious diseases, 2009, 15(9): 1485-1488.

[9] MIRAND A, HENQUELL C, ARCHIMBAUD C, et al. Outbreak of hand, foot and mouth disease/herpangina associated with coxsackievirus A6 and A10 infections in 2010, France: a large citywide, prospective observational study [J]. Clin Microbiol Infect, 2012, 18(5): E110-E118.

[10] MONTES M, ARTIEDA J, PIÑEIRO L D, et al. Hand, foot, and mouth disease outbreak and coxsackievirus A6, Northern Spain, 2011 [J]. Emerging infectious diseases, 2013, 19(4). doi: 10.3201/eid1904.121589.

[11] CABRERIZO M, TARRAGÓ D, MUÑOZALMAGRO C, et al. Molecular epidemiology of enterovirus 71, coxsackievirus A16 and A6 associated with hand, foot and mouth disease in Spain [J]. Clinical microbiology & infection, 2014, 20(3): 150-156.

[12] JIRATCHAYA P, THAWEESAK C, PIYADA L, et al. Hand, foot and mouth disease caused by coxsackievirus A6, Thailand, 2012 [J]. Emerging infectious disease journal, 2013, 19(4): 641-643.

[13] ANH N T, NHU L N T, VAN H M T, et al. Emerging coxsackievirus A6 causing hand, foot and mouth disease,

Vietnam [J]. Emerg Infect Dis, 2018, 24(4): 654-662.
[14] KANBAYASHI D, KAIDA A, YAMAMOTO S P, et al. Impact of coxsackievirus A6 emergence on hand, foot, and mouth disease epidemic in Osaka city, Japan [J]. J Med Virol, 2017, 89(12): 2116-2121.
[15] 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]. Clinical microbiology and infection, 2014, 20(7): 442-445.
[16] 李晓君, 李芳, 唐海丰. 上海市普陀区 2013 年手足口病病原学监测结果分析[J]. 海南医学, 2015, 26(5): 755-757.
[17] 王金明, 路澔, 许少坚, 等. 2013-2017 年深圳市龙华区手足口病流行病学及病原学特征分析[J]. 华南预防医学, 2018, 44(3): 250-253.
[18] 华近, 李程程, 王洋, 等. 2015 年大连市手足口病重症病例流行病学分析[J]. 微量元素与健康研究, 2016(6): 21-22.
[19] HE S, CHEN M, WU W, et al. An emerging and expanding clade accounts for the persistent outbreak of coxsackievirus A6-associated hand, foot, and mouth disease in China since 2013 [J]. Virology, 2018, 518: 328-334. doi: 10.1016/j.virol.2018.03.012.
[20] ZENG H, LU J, ZHENG H, et al. The epidemiological study of coxsackievirus A6 revealing hand, foot and mouth disease epidemic patterns in Guangdong, China [J]. Sci Rep, 2015, 5: 10550. doi: 10.1038/srep10550.
[21] SONG Y, ZHANG Y, JI T, et al. Persistent circulation of coxsackievirus A6 of genotype D3 in mainland of China between 2008 and 2015 [J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 5491.
[22] FENG X, GUAN W, GUO Y, et al. A novel recombinant lineage's contribution to the outbreak of coxsackievirus A6-associated hand, foot and mouth disease in Shanghai, China, 2012-2013 [J]. Scientific reports, 2015, 5: 11700. doi: 10.1038/srep11700.
[23] FEDER H, BENNETT N, MODLIN J. Atypical hand, foot, and mouth disease: a vesiculobullous eruption caused by coxsackie virus A6 [J]. Lancet Infect Dis, 2014, 14(1): 83-86.
[24] FABRIZIO C, HORGAN S, LAZZARA D, et al. Hand-foot-and-mouth (and heart) disease: coxsackievirus A6 as a recently recognized cause of acute myocarditis [J]. Journal of the American college of cardiology, 2017, 69(11): 2111-2116.
[25] 刘莹莹, 于秋丽, 赵文娜, 等. 河北省手足口病伴脱甲症的流行特征分析[J]. 疾病监测, 2015, 30(12): 1036-1039.
[26] 颜湘, 刘泉波. 柯萨奇病毒 A 组 6 型与肠道病毒 71 型感染所致的手足口病临床特点比较[J]. 中国循证儿科杂志, 2015, 10(3): 206-209.
[27] FAN Y, YUAN J, WANG X, et al. Severe hand, foot, and mouth disease and coxsackievirus A6-Shenzhen, China [J]. Clinical infectious diseases, 2014, 10(59): 1504-1505.
[28] GAUNT E, HARVALA H, ÖSTERBACK R, et al. Genetic characterization of human coxsackievirus A6 variants associated with atypical hand, foot and mouth disease: a potential role of recombination in emergence and pathogenicity [J]. Journal of general virology, 2015, 96(5): 1067-1079.
[29] ZHANG B, WU X, HUANG K, et al. The variations of VP1 protein might be associated with nervous system symptoms caused by enterovirus 71 infection [J]. BMC Infectious Diseases, 2014, 14(1): 243.
[30] WANG S H, WANG A, LIU P P, et al. Divergent pathogenic properties of circulating coxsackievirus A6 associated with emerging HFMD [J]. Journal of virology, 2018, 92(11): e303-e318.
[31] RUI Y, SU J, WANG H, et al. Disruption of MDA5-mediated innate immune responses by the 3C proteins of coxsackievirus A16, coxsackievirus A6, and enterovirus D68 [J]. J Virol, 2017, 91(13): e00546-17.
[32] TEO F M S, NYO M, WONG A A, et al. Cytokine and chemokine profiling in patients with hand, foot and mouth disease in singapore and malaysia [J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 4087.
[33] MORALES J, HOMEY B, VICARI A P, et al. CTACK, a skin-associated chemokine that preferentially attracts skin-homing memory T cells [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 1999, 96(25): 14470-14475.
[34] KÄLICKE T, KÖLLER M, FRANGEN T M, et al. Local application of basic fibroblast growth factor increases the risk of local infection after trauma: an in-vitro and in-vivo study in rats [J]. Acta orthopaedica, 2007, 78(1): 63-73.
[35] VENTURA A, MAZZEO M, GAZIANO R, et al. New insight into the pathogenesis of nail psoriasis and overview of treatment strategies [J]. Drug design development & therapy, 2017, 11: 2527-2535. doi: 10.2147/DDDT.S136986.
[36] CUMMINS N, BADLEY A. The TRAIL to viral pathogenesis: the good, the bad and the ugly [J]. Current molecular medicine, 2009, 9(4): 495-505.
[37] XU L, ZHENG Q, LI S, et al. Atomic structures of coxsackievirus A6 and its complex with a neutralizing antibody [J]. Nat Commun, 2017, 8(1): 505.
[38] LIU C C, CHOW Y H, CHONG P, et al. Prospect and challenges for the development of multivalent vaccines against hand, foot and mouth diseases [J]. Vaccine, 2014, 32(47): 6177-6182.
[39] LIU C C, GUO M S, WU S R, et al. Immunological and biochemical characterizations of coxsackievirus A6 and A10 viral particles [J]. Antiviral Res, 2016, 129: 58-66. doi: 10.1016/j.antiviral.2016.02.008.
[40] SHEN C, KU Z, ZHOU Y, et al. Virus-like particle-based vaccine against coxsackievirus A6 protects mice against lethal infections [J]. Vaccine, 2016, 34(34): 4025-4031.
[41] YU Z, SHEN C, CHAO Z, et al. Yeast-produced recombinant virus-like particles of coxsackievirus A6 elicited protective antibodies in mice [J]. Antiviral research, 2016, 132: 165-169. doi: 10.1016/j.antiviral.2016.06.004.
[42] CHEN J, ZHANG C, ZHOU Y, et al. A 3.0-angstrom resolution cryo-electron microscopy structure and antigenic sites of coxsackievirus A6-like particles [J]. Journal of virology, 2018, 92(2): e01257-17.
[43] ZHANG W, DAI W, ZHANG C, et al. A virus-like particle-based tetravalent vaccine for hand, foot, and mouth disease elicits broad and balanced protective immunity [J]. Emerging microbes & infections, 2018, 7(1): 94.

（编辑：刘雄志）
（收稿日期：2018-09-21　修稿日期：2018-11-07）