临床研究 DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.000786

感染肠道病毒 71 型手足口病患儿粪便排毒时间及病毒载量的相关因素研究

黎梅花，黄延风，朱朝敏，苏　薇
（重庆医科大学附属儿童医院感染消化科，重庆　40014）

【摘　要】**目的**：通过连续性监测 EV71 病毒核酸，研究手足口病患儿感染 EV71 病毒后在粪便中的排毒时间、病毒载量及其相关因素。**方法**：观察 45 例 EV71 患儿 12 周，及非 EV71 组 27 例作为对照。每隔 7 d 收集粪便 1 次，采用 real-time PCR TaqMan 探针法定量检测病毒核酸。并用 Kaplan-Meier 生存分析法进行数据分析。**结果**：57 例(79.2%)患儿为持续排毒(EV71 39 例，非 EV7118 例)，有 15 例(20.8%)为间歇排毒(EV71 组 6 例，非 EV71 组 9 例)。在持续性排毒中，EV71 组患儿在第 1~7 周病毒核酸阳性率均为 100%，第 8~12 周分别为 94.4%、91.2%、81.6%、81.6%、81.6%，非 EV71 组在第 1~10 周病毒核酸阳性率分别为 100%、88.9%、83.3%、72.2%、55.5%、23.2%、38.9%、22.2%、14.8%、14.8%、14.8%。这 2 组粪便核酸阳性率分布有统计学差异(t=4.00，P=0.00)。EV71 组与非 EV71 组患儿的病毒载量在第 9 周有统计学意义(Z=-2.17，P=0.03)。EV71 与非EV71 重症组、EV71 与非 EV71 普通组及 EV71 普通组与重症组患儿的病毒载量在各随访时间内均无统计学意义(P>0.05)。EV71 组患儿病毒载量在年龄和性别上均无统计学差异(χ^2=3.15，P=0.21；Z=-0.03，P=0.98)。**结论**：手足口病患儿多数为持续排毒，可持续 12 周以上，EV71 组排毒时间长于非 EV71 组；但 EV71 组病毒载量低于非 EV71 组。EV71 组病毒载量与年龄和性别无关。

【关键词】手足口病；肠道病毒属；排毒时间；排毒量
【中图分类号】R72　　【文献标志码】A　　【收稿时间】2015-05-14

Viral load and the duration of virus shedding of enterviru 71 in stool samples of children with hand, food and mouth disease and its related factors

Li Meihua, Huang Yanfeng, Zhu Chaomin, Su Wei
(*Department of Infection and Gastroenterology, the Children's Hospital, Chongqing Medical University*)

【Abstract】***Objective***: To study entervirus 71(EV71) virus viral load and shedding period in stool samples of children with hand, food and mouth disease(HFMD) and its related factors. ***Methods***: Forty five HFMD children infected with EV71 for a 12-week follow-up were included in the study as EV71 group. Another 27 HFMD cases infected with other enterovirus were involved as control group. Stool samples for each patient were collected every 7 days and TaqMan probe real-time fluorescent quantitative PCR(RT-PCR) was conducted to detect EV71 virus load. Statistical analysis was performed based on Kplan-Meier method. ***Results***: Fifty seven cases (79.2%) showed persistently detoxifying(39 in EV71 group and 18 in control group), and 15 cases(20.8%) showed intermittently detoxifying(6 in EV71 group and 9 in control group). In 57 cases with persistently detoxification, the positive rates of EV71 in EV71 group were 100% from 1 to 7 weeks , and for 8 to 12 weeks the positive rates were 94.4%, 91.2%, 81.6%, 81.6%, and 81.6%, respectively. The positive rates in the control group from 1 to 10 weeks were 100%, 88.9%, 83.3%, 72.2%, 55.5%, 23.2%, 38.9%, 22.2%, 14.8%, 22.2% and 14.8%, respectively. The EV71 positive rates of samples obtained from patients between EV71 and control groups distributed statistically different(t=4.00, P=0.00). A significant difference was identified in the virus load between EV71 and control groups in week 9(Z=-2.17, P=0.03). No significant difference in virus load was found between EV71 and control cases in either severe or mild patients, as well as between serve and mild patients in EV71 group during the 12-week follow-up(P>0.05). No significant difference in the distribution of virus load was identified among different age groups and between male and female among patients infected with EV71(χ^2=3.15, P=0.21; Z=-0.03, P=0.98). ***Conclusion***: Consistently detoxification is exhibited in the majority of children with HFMD for over 12 weeks. The viral shedding period of patients is longer in EV71 group than in control group. However, the viral load in EV71 group is lower than in control group. In EV71 group, age and sex are not significantly associated with viral load.

【Key words】hand, food and mouth disease; enterovirus; duration of virus shedding; viral load

作者介绍：黎梅花，Email：591093765@qq.com，
研究方向：儿科感染消化。
通信作者：黄延风，Email：ymhykq@126.com。
优先出版：http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20151022.2102.004.html
(2015-10-22)

手足口病是由肠道病毒引起的儿童常见传染病，该病好发于 3 岁以下婴幼儿，以发热、手足及口腔黏膜等部位皮疹为主，大多数患儿病情较轻，少数病例可因脑膜脑炎、神经源性肺水肿、肺出血及循环衰竭而死亡。其中肠道病毒 EV71 型最易引起重症手足口病。目前肠道病毒排毒时间的研究很少，其结果存在争议，且病毒载量的相关研究鲜有报道。故本文主要了解手足口病患儿感染 EV71 病毒后在粪便中的排毒时间、病毒载量及相关因素。

1 材料和方法

1.1 对象

按照入院的先后顺序连续 12 周收集 2013 至 2014 年我院临床分子中心确诊的 EV71 感染的住院手足口病患儿粪便标本。随机收集同期非 EV71 组（其中 CA16 共 5 例，EVU 共 22 例）的粪便标本作为对照组。

1.2 纳入标准

患儿家长知情同意后愿意每周随访，且符合手足口病诊断标准参照卫生部颁布的《手足口病诊疗指南》（2010 年版）。

分组：(1) 参照我院临床分子中心 PCR 检测病原分为 EV71 组（45 例）与非 EV71 组（27 例）（说明原因：EV71 易发展重症，病情较重，家长高度重视，住院率较非 EV71 高，家长随访率也高于非 EV71，因此可能造成 2 组数据相差较大。）。(2) 按照《肠道病毒 71 型（EV71）感染重症病例临床救治专家共识》2011 版分为普通组与重症组。

排除标准：患儿家长不愿意随访及不符合手足口病的诊断标准。

1.3 随访内容

自患儿住院期间第 1 次收集大便起，每隔 7 d 收集 1 次大便，连续采集 8~12 周。粪便标本的采集量为 5~8 g，-70 ℃低温保存。

1.4 主要试剂和仪器

主要试剂：中山大学达安股份有限公司核酸提取及检测试剂盒。主要仪器：ABI step-one 型荧光 PCR。

1.5 实验室检测

按照达安公司手足口病核酸提取试剂盒及检测试剂盒的说明书提取病毒 RNA 并检测。RNA-70 ℃保存。

1.6 统计学分析

标本采集信息和实验室检测结果经核对后输入计算机，用 SPSS 18.0 软件进行数据分析。四格表资料用 χ^2 检验，两组间计量资料的比较采用 t 检验（正态分布）或秩和检验（非正态资料）。用 Kaplan-Meier 生存分析法分析随访期内病毒核酸阳性率，用秩检验分析不同组别间病毒核酸阳性率的分布及病毒载量的差异（检验水准 α=0.05）。阳性率 P 的计算公式为 $P(\chi>t)=\pi P=\pi[(n-d)/n]$，其中 π 为连乘符号，P 为阳性率估计值，n 为期初随访数，d 为检测阴性数，各时点生存率估计值 P 的连乘积即为该时点病毒核酸检测阳性的概率。结局变量的定义：病例标本中各型别间病毒核酸检测为阴性者。截尾变量的定义：以标本检测结果阴性为结局变量时，以检测结果仍为阳性的所有观察对象为截尾值，包括失访。

2 结 果

2.1 一般资料

共有 45 例 EV71 感染组接受了随访，患儿年龄为 4 月 13 d~8 岁 6 月，其中以 3 岁以下婴幼儿为主，占到 68.9%；大于 5 岁以上有 6 例。与非 EV71 组对比，2 组患儿在年龄、性别上均无统计学差异（χ^2=2.60，P=0.27；χ^2=0.38，P=0.54）。见表 1。EV71 组住院时间为 3~13 d，$M(Q_1,Q_3)$=6(5,7) d，非 EV71 组住院时间为 3~14 d，$M(Q_1,Q_3)$=5(4,6) d，在临床上，由于 EV71 易引起重症，故住院时间往往长于非 EV71 组，但 2 组样本量相差较大，无法进行统计学比较。

2.2 EV71 与非 EV71 连续性排毒组中核酸检测情况

在 39 例 EV71 型患儿中，失访 1 例，第 7 周截尾 2 例，第 8 周截尾 6 例，第 9 周 8 例，第 10 周截尾 10 例，第 11 周截尾 4 例，第 12 周随访时病毒核酸仍为阳性（81.5%）

在 18 例非 EV71 型患儿中，第 6 周截尾 1 例，第 8 周截尾 1 例，第 10 周随访时病毒核酸仍为阳性（11.1%）。见图 1。

2.3 EV71 组与非 EV71 组手足口病患儿粪便中核酸检测情况

在 72 名排毒患儿中，有 15 例（20.8%）为间歇排毒，有 57 例（79.2%）患儿持续排毒。在 57 例持续排毒患儿中，由表

表 1 EV71 与非 EV71 年龄与性别因素分析

Tab.1 Analysis of age and sex between the EV71 group and the control group

组别	n	年龄			性别	
		<1 岁	1~3 岁	>3 岁	男	女
EV71 组	45	3(6.67)	28(62.20)	14(31.10)	25(55.60)	20(44.40)
非 EV71 组	27	3(11.10)	20(74.10)	4(14.80)	17(62.96)	10(37.04)
χ^2/Fisher 值			2.60		0.38	
P 值			0.27		0.54	

2中可见，EV71 组和非 EV71 组的粪便核酸阳性率随着时间的延长均呈下降趋势。EV71 组在第 7 周阳性率仍为 100%，第 11 周阳性率高达 81.6%，而非 EV71 组第 7 周阳性率仅为 22.2%，第 10 周仅为 14.8%，2 组患儿粪便核酸阳性率有统计学意义（t=4.00，P=0.003）。

2.4 EV71 与非 EV71 组病毒载量的比较

对 2 组病毒载量（表 3）进行秩和检测分析发现：EV71组与非 EV71 组患儿的病毒载量在第 9 周内有统计学意义（Z=-2.17，P=0.03）。

2.5 EV71 与非 EV71 重症组病毒载量的比较

对 2 组病毒载量（表 4）进行秩和检测分析发现：EV71组与非 EV71 组重症患儿的病毒载量在随访时间内均无统计学意义（P>0.05）。

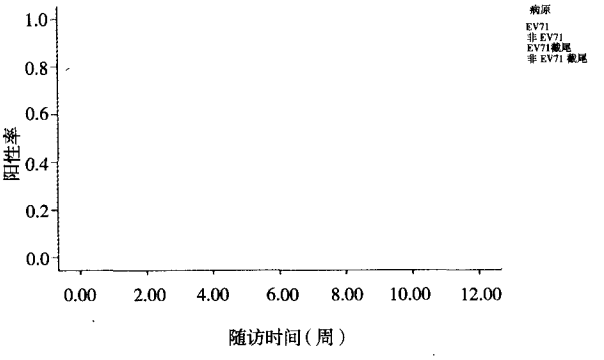


图 1 手足口病患儿在不同随访时间内粪便标本中病毒核酸阳性率

Fig.1 Positive rates of virus nucleic acid in stool specimens with HFMD in different follow-up time periods

表 2 EV71 组与非 EV71 组患儿在各随访阶段的粪便病毒核酸检测情况

Tab.2 Detection of virus nucleic acid in the EV71 group and the control group in different follow-up time periods

时间（周）	EV71组						非 EV71 组					
	随访例数	失访例数	病毒转阴例数	病毒阳性		阳性率（%）	随访例数	失访例数	病毒转阴例数	病毒阳性		阳性率（%）
				例数	阳性率估计值（%）					例数	阳性率估计值（%）	
1	39	1	0	39	100.0	100.0	18	0	0	18	100.0	100.0
2	38	0	0	38	100.0	100.0	18	0	2	16	88.9	88.9
3	38	0	0	38	100.0	100.0	16	0	1	15	93.8	83.3
4	38	0	0	38	100.0	100.0	15	0	2	13	86.7	72.2
5	38	0	0	38	100.0	100.0	13	0	3	10	76.9	55.5
6	38	0	0	38	100.0	100.0	10	1	2	7	70.0	38.9
7	38	2	0	38	100.0	100.0	7	1	3	4	57.1	22.2
8	36	5	2	34	94.4	94.4	3	0	1	2	66.7	14.8
9	29	9	1	28	96.6	91.2	2	0	0	2	100.0	14.8
10	19	10	2	17	89.5	81.6	2	0	0	2	100.0	14.8
11	7	4	0	7	100.0	81.6	/	/	/	/	/	/
12	3	0	0	3	100.0	81.6	/	/	/	/	/	/

表 3 EV71 组与非 EV71 组病毒载量的比较

Tab.3 Viral load in the EV71 group and control group in different follow-up time periods

时间	EV71组（39 例）	非 EV71 组（18 例）	Z 值	P 值
1	5.56E4(1.03E6,7.70E3)	2.25E5(.1.08E6,9.87E4)	-1.94	0.05
2	1.13E4(6.84E4,1.90E3)	6.62E4(2.51E5,6.61E3)	-1.53	0.13
3	1.86E4(1.07E5,1.34E3)	4.42E4(1.16E5,1.55E3)	-0.21	0.84
4	3.84E3(2.15E4,1.04E3)	1.08E4(1.02E5,7.17E2)	-0.85	0.40
5	2.94E3(5.21E4,6.32E2)	8.97E2(1.32E4,17.62)	-1.58	0.12
6	2.22E3(1.79E4,4.35E2)	1.29E4(1.09E5,7.88E2)	-0.70	0.48
7	2.31E3(1.20E4,2.52E2)	1.92E2(4.83E5,0)	-1.16	0.25
8	1.36E3(1.87E4,1.32E2)	5.92E2(1.39E4,0)	-0.53	0.60
9	3.41E2(9.24E3,94.76)	2.64E5(3.74E5,2.31E4)	-2.17	0.03
10	3.53E2(9.32E3,1.18E2)	7.01E5(1.05E6,5.37E1)	-0.48	0.63

注：非正态分布数据平均载量 $M(Q_1,Q_3)$；E 代表 10 的 n 次方

2.6 EV71 与非 EV71 普通组病毒载量的比较

对 2 组病毒载量（表 5）进行秩和检验发现：EV71 组与非 EV71 组普通组患儿的病毒载量在在随访时间内均无统计学意义（P>0.05）。

表 4 EV71 与非 EV71 重症组病毒载量平均值的比较

Tab.4 Average viral load in the severe group of EV71 and control group in different follow-up time periods

时间	EV71重症组（36 例）	非 EV71 组重症（6 例）	Z 值	P 值
1	5.06E4（9.97E5,6.06E3）	2.27E5（1.13E6,1.01E5）	-1.44	0.15
2	1.28E4（6.06E4,1.48E3）	1.15E5（7.37E5,8.91E3）	-1.84	0.07
3	2.09E4（1.06E5,9.11E2）	8.82E4（7.33E5,2.43E4）	-1.70	0.09
4	3.63E3（1.87E4,9.40E2）	9.89E3（3.98E4,5.56E2）	-0.33	0.74
5	2.90E3（5.21E4,6.78E2）	2.27E3（3.79E5,7.01E2）	-0.22	0.83
6	1.27E3（1.95E4,2.80E2）	1.61E4（2.99E5,8.21E3）	-1.90	0.06
7	1.43E3（9.94E3,2.49E2）	0（5.84E5,0）	-0.72	0.47
8	1.36E3（2.03E4,1.52E2）	6.95E3（1.04E4,0）	-0.66	0.51

注：非正态分布数据平均载量 $M(Q_1,Q_3)$；E 代表 10 的 n 次方

表 5 非 EV71 与 EV71 普通组病毒载量平均值的比较

Tab.5 Average viral load in the mild group of EV71 and control group in different follow-up time periods

时间	非 EV71 普通组（12 例）	EV71组普通组（3 例）	Z 值	P 值
1	2.25E5（1.17E6,7.01E4）	7.28E4（1.25E6,9.77E3）	-0.77	0.44
2	1.26E4（1.84E5,1.68E3）	5.86E3（1.28E7,2.24E3）	-0.41	0.68
3	3.55E3（6.23E4,4.76E1）	5.61E3（4.90E5,1.63E3）	-1.33	0.18
4	6.01E4（2.32E5,8.83E2）	5.65E3（2.99E4,1.76E3）	-1.14	0.25
5	4.02E2（3.38E3,0）	5.41E3（4.82E5,3.21E2）	1.67	0.13
6	7.88E2（5.63E4,0）	1.13E4（1.74E4,2.47E3）	-1.39	0.16
7	3.28E2（5.28E2,1.29E2）	9.64E3（2.69E4,9.40E3）	-1.73	0.08

注：非正态分布数据平均载量 $M(Q_1,Q_3)$；E 代表 10 的 n 次方

2.7 EV71 普通组与重症组病毒载量的比较

对 2 组病毒载量（表 6）进行秩和检测分析发现：EV71组普通组与重症患儿的病毒载量在随访时间内均无统计学意义（P>0.05）。

2.8 EV71 组第 1 周病毒载量与年龄、性别的关系

将 39 例 EV71 组患儿进行年龄分组，其中<1 岁 EV71 组患儿（2 例）第 1 周平均病毒载量 1.65E4（2.26E4,2.19E3），1~3 岁组（24 例）平均病毒载量为 4.38E4（7.33E5,6.06E3），>3 岁组（13 例）平均病毒载量为 7.28E4（2.10E6,2.38E4），3 组进行秩和检验发现 EV71 组患儿平均病毒载量在年龄上差异无统计学意义（χ^2=3.150，P=0.210）。

将 39 例 EV71 组患儿进行性别分组，其中男性 EV71组患儿（24 例）第 1 周平均病毒载量 5.10E4（9.97E5,1.08E4），女性患儿组（15 例）平均病毒载量为 5.56E4（1.86E6,4.34E4），2 组进行秩和检验发现 EV71 组患儿平均病毒载量在性别上差异无统计学意义（Z=-0.030，P=0.980）。

表 6 EV71 重症组与普通组病毒载量平均值的比较

Tab.6 Average viral load in the severe group of EV71 and the mild group group in different follow-up time periods

时间	非 EV71 普通组（12 例）	EV71组普通组（3 例）	Z 值	P 值
1	5.06E4（9.97E5,6.06E3）	7.28E4（1.25E6,9.77E3）	-0.32	0.75
2	1.28E4（6.06E4,1.48E3）	5.86E3（1.28E7,2.24E3）	-0.41	0.69
3	2.09E4（1.06E5,9.11E2）	5.61E3（4.9E5,1.63E3）	-0.19	0.85
4	3.63E3（1.87E4,9.40E2）	5.65E3（2.99E4,1.76E3）	-0.35	0.73
5	2.90E3（5.21E4,6.78E2）	1.05E4（6.39E5,3.21E2）	-0.46	0.65
6	1.27E3（1.95E4,2.80E2）	5.16E3（1.74E4,1.58E3）	-0.68	0.50
7	1.43E3（9.94E3,2.49E2）	9.64E3（2.69E4,9.40E2）	-1.54	0.12
8	1.36E3（2.03E4,1.52E2）	2.22E3（3.34E3,0）	-0.79	0.43

注：非正态分布数据平均载量 $M(Q_1,Q_3)$；E 代表 10 的 n 次方

3 讨 论

手足口病是一种全球性传染病，其传播途径多样化，可通过呼吸道、消化道等途径传播，由于其消化道中病毒可长期持续存在，故采用粪便标本检测手足口病肠道病毒。目前手足口病患儿病毒载量的报导不多，排毒时间存在争议，这为手足口病的预防带来很大的困难。

本研究连续性检测手足口病患儿肠道病毒核酸 12 周，发现多数为持续排毒，有 15 例（20.8%）为间歇排毒，分析病原类型发现：EV71 组 6 例（13.3%），非 EV71 组 9 例（33.3%）。与马跃等人研究报道[1]基本一致。非 EV71 组间歇性排毒的病例数多于 EV71 组（χ^2=4.09，P=0.04）。

本研究显示在持续性排毒的手足口病患儿中，EV71 组在第 1~7 周病毒核酸阳性率均为 100%，第 8~12 周分别为 94.4%、91.2%、81.6%、81.6%、81.6%，非 EV71 组在第 1~10 周病毒核酸阳性率分别为 100%、88.9%、83.3%、72.2%、55.5%、38.9%、22.2%、14.8%、14.8%、14.8%。手足口病患儿的大便病毒核酸阳性率随着时间的延长呈下降趋势。经统计学分析发现 EV71 组与非 EV71 组在随访时间内病毒阳性率有统计学差异（t=4.00，P=0.003），与何义林[2]、Li[3]等人研究相符；但与滕淑等人[4]研究报导不符。提示手足口病排毒时间可能与病毒血清型有关。EV71

患儿排毒时间明显长于非 EV71 组，随着随访时间的延长，EV71 组病毒阳性率明显高于非 EV71 组。与何义林[2]、滕淑[4]、Jun[5]等人报道基本一致。Lee 等人[6]比较蛋白组学差异发现绝大部分 EV71 感染后，宿主细胞在最初 6 h 时内多数宿主蛋白下调，之后上调，而 CA16 感染机体后宿主蛋白则处于持续上调的状态。这可能是由于 EV71 感染所致的宿主翻译机制的关闭比 CA16 更有效，宿主细胞的免疫系统对 EV71 组病毒清除能力慢于非 EV71 组[7-9]。但是本研究排毒时间较这些文献更长，长达 12 周，可能因为本研究在后期的随访例数多，随访时间长所致。目前，手足口病隔离期定义为自发病起 2 周内。但此研究表明患儿隔离 2 周对阻断手足口病传播的作用可能极其有限[2-4]。根据本研究结果提示非 EV71 型感染的患儿消化道隔离时间应大于 6 周；EV71 感染患儿消化道隔离时间应大于 12 周。在手足口病暴发疫情应急处理中，除了隔离传染源外，应保持空气流通、注意个人卫生（特别是饭前、便后勤洗手）、常规消毒、及加强教育等预防措施。治疗疗程应以患儿临床症状消失为准。

本研究发现：(1)EV71 组患儿第 1 周病毒载量在性别及各年龄阶段上均无统计学差异；EV71 组与非 EV71 组在各年龄阶段上病毒载量做秩和检验分析无统计学差异（χ^2=8.27，P=0.14）。EV71 组与非 EV71 组在性别上病毒载量做秩和检验分析无统计学差异（χ^2=3.83，P=0.28）。但从表 7 中可看出病毒载量随着年龄的增长而升高。造成这一现象的原因还有待进一步探讨。(2)EV71 和非 EV71 组患儿的病毒载量在第 9 周有统计学意义（Z=-2.17，P=0.03）。EV71 组患儿病毒载量低于非 EV71 组。EV71 与非 EV71 重症组、EV71 与非 EV71 普通组以及 EV71 普通组与重症组患儿的病毒载量在在随访时间内均无统计学意义。目前造成这一现象的原因并不清楚。通过病毒载量是否作为手足口病患儿预后判断的指标及与发病机理的关系仍需进一步扩大样本量进行系统研究。

本研究是一个随访性研究，患儿及其家长依从性随着时间的延长而下降，截尾原因如下：患儿家长认为患儿临床症状消失，不必复检；路途遥远；怕麻烦。

故失访率较高，本研究所获取的数据存在一定局限性。由于本时间主要研究粪便中病毒的排毒时间及病毒载量，未与血液、咽拭子等标本进行对比，望今后进一步完善随访制度及收集多种类型的临床样本，从而对手足口病患儿肠道排毒时间、病毒载量更加全面、客观的研究。

参 考 文 献

[1] 马 跃.玉溪市手足口病患者发病危险因素及患病后排毒情况研究[D].昆明：昆明医科大学，2013.

[2] 何义林，张 翔，查 杰，等.手足口病患者愈后粪便中肠道病毒核酸检出状况分析[J].中华预防医学杂志，2011，45(12)：1073-1076.

[3] Li J，Lin C，Qu M，et al.Excretion of enterovirus 71 in persons infected with hand，foot and mouth disease[J].Virol J，2013，31(3)：491-492.

[4] 滕 淑，赵仕勇，韦 翊，等.手足口病患儿大便中病毒核酸检出时间观察[J].中华儿科杂志，2013，51(10)：787-792.

[5] Jun H，XJ M，JF W，et al.Long persistence of EV71 specific nucleotides in respiratory and feces samples of the patients with Hand-Foot-Mouth disease after recovery[J].BMC Infect Dis，2010，10(10)：178.

[6] JJ L.Comparative proteome analyses of host protein expression in response to Enterovirus 71 and Coxsackievirus A16 infections[J].Journal of Proteomics，2011，74(10)：2018-2024.

[7] Zhang Y，Db W.Assembly of MHC class I molecules within the endoplasmic reticulum[J].Immunologic Research，2006，35(1-2)：151-162.

[8] Leong WF，Chow VTK.Transcriptomic and proteomic analyses of rhabdomyosarcoma cells reveal differential cellular gene expression in response to enterovirus 71 infection[J].Cellular Microbiology，2006，8(4)：565-580.

[9] 张文慧，井申荣.手足口病病原 EV71 和 CA16 的比较[J].中国生物制品学杂志，2012，25(5)：61-63.

（责任编辑：冉明会）