for relapsed Langerhans cell histiocytosis with isolated skull bone lesion [J]. Pediatr Int, 2019, 61(3): 315-317.
[22] BARTANUSZ V, ZIU M, JIMENEZ D F, et al. Zoledronic acid therapy for recurrent giant cell tumor of the C2 vertebra in an adolescent [J]. Spine J, 2015, 15(8): 1886-1887.
[23] IVANYUK A, SEGARRA N G, BUCLIN T, et al. Myoglobinuria in two patients with duchenne muscular dystrophy after treatment with zoledronate: a case-report and call for caution [J]. Neuromuscul Disord, 2018, 28(10): 865-867.
[24] SAINES-BOONE A T, ALCÁNTARA-MONTIE J C, SÁNCHEZ-SÁNCHEZ L M, et al. Zoledronate as effective treatment for minimal trauma fractures in a child with STAT3 deficiency and osteonecrosis of the hip [J]. Pediatr Blood Cancer, 2016, 63(11): 2054-2057.
[25] SIMM P J, JOHANNESEN J, BRIODY J, et al. Zoledronic acid improves bone mineral density, reduces bone turnover and improves skeletal architecture over 2 years of treatment in children with secondary osteoporosis [J]. Bone, 2011, 49(5): 939-943.
[26] LIM A, ZACHARIN M, PITKIN J, et al. Therapeutic options to improve bone health outcomes in duchenne muscular dystrophy: zoledronic acid and pubertal induction [J]. J Paediatr Child Health, 2017, 53(12): 1247-1248.
[27] SIMM P J, BIGGIN A, ZACHARIN M R, et al. Consensus guidelines on the use of bisphosphonate therapy in children and adolescents [J]. J Paediatr Child Health, 2018, 54(3): 223-233.
[28] WEBER D R, DIAZ M C G, LOUIS S, et al. A quality improvement project to address the challenges surrounding zoledronic acid use in children [J]. J Bone Miner Metab, 2021, 39(4): 693-699.
[29] 王芳芳, 陈维红, 何志强, 等. 注射用唑来膦酸药品不良反应文献及临床病例分析[J]. 中国药物警戒, 2019, 16(4): 223-227.

（编辑：杨丹）
（收稿日期：2022-09-14　修回日期：2023-08-02）

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2024.02.013

· 综述 ·

# 肠道病毒 A 组 71 型手足口病的流行病学研究进展

何艳　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，国家儿童健康与疾病临床医学研究中心，儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地，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(2024)02-0050-06

## Progress on Epidemiology of Enterovirus A Group 71-Associated Hand, Foot, and Mouth Disease

He Yan, Xu Hongmei (*Children's Hospital of Chongqing Medical University, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing* 400014, *China*)

手足口病(hand, foot, and mouth disease, HFMD)是一种急性传染病，由多种肠道病毒引起，5 岁以下儿童普遍易感[1]。大多数肠道病毒引起的手足口病症状轻微，但肠道病毒 A 组 71 型(enterovirus A group 71, EV-A71)具有致病性强、传染性高、嗜神经等特点，可致严重甚至致命的神经系统及心肺并发症[2]，曾在世界各地尤其是亚太地区引起各种规模的反复流行和暴发[3]，给社会及儿童健康带来极大危害。手足口病在我国的发病率常年位于所有传染病前列，是所有法定报道传染病中 5 岁以下儿童死亡的主要原因，一直是我国重点关注的公共卫生问题之一[4]。EV-A71 疫苗在我国的成功上市和广泛接种会对我国 EV-A71 手足口病的流行产生重大影响，因此，本文将围绕 EV-A71 手足口病的流行病学尤其是疫苗上市后我国 EV-A71 手足口病的流行情况进行综述，以便对疫苗的进一步开发及手足口病的防控提供相应支持。

## 1　病原学

### 1.1　EV-A71 基因结构

EV-A71 是单股正链 RNA 病毒，基因组由长约 7.4 kb 的核苷酸组成，包含开放阅读框、5′非翻译区和 3′非翻译区(图 1)。开放阅读框负责编码多聚蛋白，5′非翻译区参与病毒蛋白的翻译和 RNA 复制，3′非翻译区与病毒感染性相关[5]。多聚蛋白裂解成前体蛋白(P1～P3)，前体蛋白进一步降解为 4 种结构蛋白(VP1～VP4)和 7 种非结构蛋白(2A～2C、3A～3D)，这 11 种蛋白与肠道病毒 71 型(EV71)感染、炎症反应、宿主免疫反应密切相关[6]。

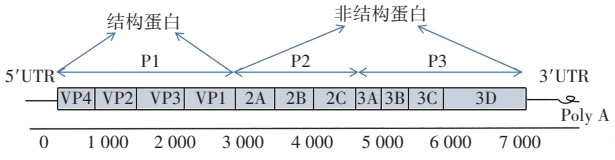



图 1　EV-A71 基因组结构

作者简介：何艳(1995.11-)，女，硕士，住院医师，主要从事儿童感染性疾病研究，E-mail：983539042@qq.com。

### 1.2 EV-A71 基因分型

根据病毒蛋白 1(VP1)衣壳核苷酸序列的多样性,可将 EV-A71 分为 8 种基因型,包括常见的 A、B、C 基因型和少见的 D~H 基因型,其中 B 型和 C 型可分为国际通用的 B1~B5 亚基因型、C1~C5 亚基因型,C4 又分为 C4a 和 C4b[7-10]。此外,在荷兰、哥伦比亚、巴西和中国台湾还分别分离出 B0、B6、B7 和 C6 亚基因型[11-12],但目前关于 B6、B7 流行和时空分布的证据较匮乏,仍需更多证据支持。

### 1.3 EV-A71 基因重组

重组被认为是一种有助于遗传多样性的适应性机制,EV71 的基因重组主要是由 RNA 依赖的 RNA 聚合酶(RdRp)介导的复制过程[13],EV-A71 不同亚型内、不同型间等类型的基因重组产生了 EV-A71 的暴发相关菌株,其表现出毒力和/或传播性增加,并且产生新的进化[14-15]。

1.3.1 EV-A71 不同基因型间的基因重组 Geoghegan J L 等[16]通过对 2011-2013 年源自越南各地的 EV-A71 毒株构建全基因组序列并进行基因重组分析(GARD),在 2C 基因序列(碱基位置 4554)中发现一个重组断点($P<0.01$),并在该断点的两侧推断出最大似然系统发育树,表明序列在亚基因型 B5 分支内经历了拓扑位置的微小变化,由于系统发育运动极小,该序列保留数据集中,证实了基因型 B、C 发生了基因重组。有研究对中国台湾 2005-2016 年收集的 64 个 EV-A71 临床分离株的全长基因组进行了测序,并结合从病毒病原体资源库下载的 91 株中国台湾 EV-A71 分离株的系统发育关系,通过型内重组发现 B3 亚基因型是 EV-A71 C2 和 C4 的潜在重组亲本,表明基因重组可促使新亚型的产生[17]。

1.3.2 EV-A71 与其他肠道病毒间的基因重组 Guo W P 等[18]对 2013 年中国温州某医院的手足口病病毒进行测序,获得各肠道病毒型的全病毒基因组,并通过系统发育分析进行比较,发现 B 基因型进化分支上的 EV-A71 分离株的重组断裂点主要位于 5′-UTR 与 P1 区相邻处和 P2 区域的 2A 中。另一研究[19]通过对 2 949 个完整基因组的分析也验证了 5′UTR-衣壳区连接处和 P2 区起始处这两个突出的重组热点,而柯萨奇病毒 A6(CVA6)也在同样的区域检测到了 2 个重组断点,从基因进化树推断可能发生了 EV-A71 与 CVA6 的基因重组。有研究对苏州分离株和 GenBank 数据库中检索到的其他分离株 EV-A71 和柯萨奇病毒 A16(CVA16)的部分 VP1 序列进行多核苷酸序列比对,系统发育分析发现,在 44 株苏州 CVA16 序列中,25 个与 EV-A71 有潜在的重组位点,提示 EV-A71 与 CVA16 之间可能存在基因重组[20]。

1.3.3 EV-A71 亚型间和跨型间的多重基因重组 有学者利用系统发育等分析方法对泰国 2006-2014 年分离到的 32 株肠道病毒进行全基因组或 VP1 序列分析,从 25 株 EV-A71 和 7 株 CVA16 中共鉴定出 12 株重组病毒,发现其中 4 株 EV-A71 C4 分离株是经过亚型间和与其他肠道病毒间双重重组的结果[21]。另一研究对中国 EV-A71 A 基因型病毒的基因重组进行了一系列分析,发现中国大陆在 1987-2011 年流行的 EV-A71 病毒株主要是 C4 亚型(C4a1、C4a2 和 C4b),另外还有 17 株 A 基因型及 C0、C3、B5 亚基因型各 1 株。2008-2009 年中国东部和中部 A 基因型病毒与主要分支 C4a2 和重新出现的分支 C4b 共同流行,综合重组分析表明,A 基因型病毒由最早期的 C4b 毒株、C1 毒株和柯萨奇病毒 A5(CVA5)毒株通过型内和型间重组相结合产生的“三重组”毒株[22]。

EV-A71 存在多种重组类型,其基因重组为多种亚基因型的共同循环和未来新型重组变体的出现创造了条件,了解并掌握 EV-A71 的基因重组对于疾病的防控和疫苗的研制具有重要意义。

## 2 流行趋势

### 2.1 国外流行趋势

20 世纪 70 年代开始,EV-A71 在美国、保加利亚、荷兰等欧美国家和地区呈小规模的地方性流行,主要引起严重神经系统疾病[23]。保加利亚在 1975 年报道了 EV-A71 相关疫情,700 多例感染者中有 21.1%发生急性弛缓性麻痹[24]。

20 世纪 90 年代末,亚太地区手足口病出现大规模流行,其中 EV-A71 是其主要病原,曾在马来西亚、越南、日本等多个国家或地区发生多次大规模暴发并持续流行。马来西亚自 1998 年 3 月起设立手足口病哨点监测项目,发现自 2000 年起几乎每 3 年发生一次大的流行,并报告了多例中枢神经系统并发症病例[25]。越南在 2005 年首次暴发了 EV-A71 手足口病,确诊病例超过 700 例,死亡 3 例;2013-2015 年 EV-A71 和 CV-A6 是其地方性病例中发病率最高的种属;2018 年越南的手足口病例数量显著增加,有 53 000 多例住院和 6 例死亡,EV-A71 是引起手足口病疫情的主要病原学[26-27]。在日本,手足口病呈流行病模式,平均每 2~3 年暴发一次,其中几起发生在过去十年(2011 年、2013 年、2015 年、2017 年),2011 年是日本有记录的手足口病疫情中最大的一起,共报告 347 362 例病例,监测发现 EV-A71 和 CV-A16 共同循环,且 EV-A71 在 2018 年成为日本主要血清型,其引起的脑炎数量远远高于其他病原学[28]。由此可知,全球可流行 EV-A71,亚太地区是高水平的 EV-A71 手足口病流行且病情较重。

### 2.2 国内流行趋势

1998 年中国台湾出现重大 EV-A71 手足口病疫情,报告约 130 000 例病例,其中 405 例为重症,78 例为致死性,并于 2000 年、2001 年、2005 年、2008 年在中国台湾多次出现[28]。2008 年春季中国安徽阜阳暴发了手足口病疫情,在短短两个多月就报告了 6 049 例病例,其中重症 353 例、死亡 22 例,进一步研究发现为 EV-A71 所致[29],随后我国将手足口病纳入丙类传染病管理。中国疾病预防控制中心(http://www.chinacdc.cn/)的统计数据显示,手足口病活动一直保持在较高水平,2008-

2020 年报告了 23 210 000 例手足口病，自监测起几乎每年都有 1 000 000～3 000 000 例患儿受累，包括死亡 3 690 例，EV-A71 是引起多年流行及死亡病例的主要病原体之一。Xing W 等[30]研究了 2008-2012 年中国大陆手足口病的流行情况，结果显示 EV-A71 在病原学确诊病例中分别占轻症、重症和致死性病例的 45%、80% 和 93%。2009-2013 年中国浙江手足口病的调查研究报告发现，在病原学阳性的手足口病病例中 EV-A71 检测出 7 650 例（42.6%）[31]。Yang B 等[32]对我国 EV-A71 疫苗上市前（2008-2015 年）进行手足口病病原学调查，发现 EV-A71 不仅在轻症病例中检出率较高（39.4%～52.6%），并且是各年间重症病例（50.7%～82.3%）和致死性病例（88.5%～95.4%）的主要血清型。

据中国疾病预防控制中心（http://www.chinacdc.cn/）关于法定传染病的数据统计可知疫苗上市前（2008-2015 年）中国手足口病死亡病例为 126～905 例，疫苗上市后（2016-2020 年）死亡病例分别为 195 例、95 例、35 例、20 例、3 例。中国昆明自 2016 年 3 月开始接种 EV-A71 灭活疫苗后，检测发现 2017 年（1 094 例）和 2018 年（822 例）的 EV-A71 阳性患者数量较 2015 年（2 672 例）和 2016 年（3 500 例）大幅下降，并且 EV-A71 在所有手足口病患者中的百分比从 32.49%（2014 年）、22.30%（2015 年）、29.21%（2016 年）下降至 9.13%（2017 年）和 6.86%（2018 年）[33]。一项关于中国 2011-2018 年手足口病的纵向研究将 2017-2018 年观察到的疫苗接种后的发病率与疫苗接种前（2011-2015 年）的随机森林模型进行相反预测所得结果进行比较，发现 2017-2018 年 EV-A71 手足口病的平均发病率比无免疫接种的预测发病率低 60%［95% 预测区间（PI）41%～72%］，相当于两年内减少了 6 911 例（95% PI 3 246～11 542 例）EV-A71 病例，且重症手足口病病例比预测少 52%（95%PI 42%～60%），表明疫苗接种后 EV-A71 发生率、重症及致死性手足口病病例均显著下降[34]。由此可见，疫苗的广泛接种在很大程度上影响了 EV-A71 的流行，对于预防 EV-A71 手足口病的暴发起到了不可替代的作用。

在 EV-A71 疫苗上市前，EV-A71 是导致我国手足口病流行的优势病原，并且是重症及致死性手足口病病例的主要肠道病毒。疫苗上市后在我国各地陆续开展接种，EV-A71 的流行得到有效控制，重症尤其是致死性手足口病病例显著下降。

### 2.3　基因型流行趋势

EV-A71 的基因型和基因亚型在时间和地区分布上有差异，并且 EV-A71 的多个基因型可在一个国家的单个季节/年中共循环并随时间发生变化。

A 型 BrCr 原型株于 1969 年首次在 1 例美国脑炎患者中分离，之后未在其他地区报告，直到 2008 年才再次在中国检测到代表株，这可能与病毒重组、病毒致病性和循环模式有关[35]。

B 和 C 基因型是在世界各地流行的主要基因型，在不同年代常常交替或共流行，并在各地间互相传播。其中 B1、B2、C1 和 C2 主要在欧洲、澳大利亚和美国等地同时流行，监测表明 20 世纪 70 年代，B1 和 B2 亚基因型在美国和欧洲占主导地位，20 世纪 80 年代 B2 传入澳大利亚；20 世纪 90 年代以后，C1 成为欧美地区的主要基因型，主要与 C2 共流行（表 1）[36]。

B1～B5 和 C1～C5 在亚太地区均有流行报道，尤其是 B3～B5 和 C4，是亚太地区手足口病大流行的主要亚型，见表 1。1997 年马来西亚暴发重大手足口病疫情，分子特征显示其主要与 B3、B4 等亚型有关，这也是 B3、B4 亚型首次被报道，且 B4 是亚太地区 90 年代末的主要基因型；B5 也是后来在马来西亚的疫情中发现，并从 2003 年起成为亚太地区最重要的流行基因型之一[28,37]。C4 亚基因型一直是我国分离最多的 EV-A71 毒株，2004 年前以 C4b 亚型为主，2004 年至今以 C4a 亚型为主，其他亚型散在出现；C4 亚基因型与 2011-2012 年手足口病在越南全境大规模的流行有关[38-41]。目前 EV-A71 疫苗主要在中国大陆广泛接种，这是否会对 EV-A71 基因型及基因亚型的进化和突变产生影响目前尚未可知，仍需长期全面监测基因型的流行变化。

**表 1　1963-2020 年不同国家及地区 EV-A71 流行基因型变化情况**

| 国家及地区 | 1963-1996 年 | 1997-2007 年 | 2008-2020 年 |
|---|---|---|---|
| 美国 | A、B1、B2、C1 | C1、C2 | - |
| 荷兰 | B0、B1、B2、C1、C2 | C1、C2 | C1、C2 |
| 澳大利亚 | - | B3、C1、C2、C4 | C4 |
| 中国　中国台湾 | - | B4、B5、C2、C4、C5 | B5、C4 |
| 　　中国大陆 | C0、C2 | B5、C3、C4 | A、C4 |
| 韩国 | - | C3、C4 | C1、C4、C5 |
| 日本 | - | B3、B4、B5、C2、C4 | C2 |
| 新加坡 | - | B3、B4、B5、C1 | B5 |
| 菲律宾 | - | C2 | C2 |
| 马来西亚 | - | B3、B4、B5、C1 | B5 |
| 泰国 | - | B5、C1、C4 | B4、B5、C4 |
| 越南 | - | C1、C4、C5 | B5、C4、C5 |

## 3　流行特点

在地区分布上，EV-A71 手足口病主要高发区是亚太地区，我国是其中的主要代表。在我国，EV-A71 手足口病流行和分布有较明显的地区差异，2008-2017 年中国手足口病流行趋势显示，EV-A71 在中国中北部（河北、北京、天津、山东等）和中南部地区（河南、安徽、湖南、湖北、江西等）流行频率较高。另外，中国东部沿海属于手足口病发生的热点区域，发病率明显高于西北内陆及东北地区；并且人口密度高的城市或城乡边缘地区发病率多高于农村[42-44]。

在人群分布上，EV-A71 手足口病主要影响散居儿童，总体来看男孩感染 EV-A71 的风险高于女孩，男女性别比例约为 1.5∶1；好发年龄为 5 岁以下，尤其是 1～3 岁，按年龄报告的 EV-A71 手足口病在 0～11 月龄和≥60 月龄儿童发病率较低，12～23 月龄儿童可见发病高峰，发

病率总体上随年龄呈现先上升后下降趋势[45-47]。

在时间分布上,手足口病在亚洲地区并不是全年暴发,温带地区(日本、中国华北等)发现手足口病具有夏季高峰,亚热带地区(中国西南、中国华南及中国台湾等)具有春夏和秋季高峰,但热带地区(泰国、越南、马来西亚等)没有发现明显的季节高峰[37]。据报道,EV-A71 在日本和马来西亚大概以 3 年为一个周期循环[48];进一步分析中国大陆 2008-2017 年 EV-A71 手足口病流行特点发现,EV-A71 从 2008 年开始广泛流行,总体呈隔年高发、双数年份流行增强的特点,但西南部有存在单数年份升高的现象[42],另外部分省份如广西呈现 2~3 年周期性流行[49]。

## 4 影响因素

多项研究表明气候因素与手足口病季节模式有关,主要是从病毒活动和户外活动方面描述其与手足口病的关系,不过气候因素对手足口病的影响存在地域差异性,而且我国手足口病季节性的复杂性不能用单一的气候变量进行解释[50-52]。如 Huang J 等[53]量化了温度对我国武汉地区手足口病发病率的影响,发现手足口病的累积相对危险度在 7 天内随温度呈线性增加,而在 14 天内呈近似倒 V 形。但 Qi H 等[54]却发现我国华东地区温度与手足口病的暴露-反应关系呈 M 形。

EV-A71 疫苗可有效预防 EVA-71 手足口病,自疫苗接种以来我国各地区观察到 EV-A71 手足口病发病率明显下降,并且发现 EV-A71 比例的趋势与疫苗接种率呈负相关[55]。

宿主免疫应答是影响疾病易感性和严重程度的因素,人体清道夫受体 B 类成员 2(SCARB2)和 P-选择素糖蛋白配体-1(PSGL-1)被鉴定为 EV-A71 的功能性受体,在疾病的发生发展中起重要作用。Yen T Y 等[56]发现 *SCARB2* 基因多态性(rs6824953 和 rs11097262)可能与 EV-A71 易感性相关,*PSGL-1* 基因多态性(rs7137098 和 rs8179137)可能与重症 EV-A71 感染相关。同样的,通过研究功能性单核苷酸多态性(SNP)和热点 SNP,发现 rs6812193 T 基因型被确定为易感 SNP,rs6812193 多态性可能与 EV-A71 手足口病的临床严重程度有相当大的关系[57-58],这也是支持 EV-A71 较其他肠道病毒更易引起重症手足口病的一点。关于 EV-A71 在亚太地区活动频繁的原因,有学者猜测与基因易感性有关,后来发现 *HLA-A33* 与 EV-A71 病毒的易感性存在关联,这种基因出现在亚洲人比白种人更频繁,这也在某种程度上解释了 EV-A71 病毒在亚洲的广泛流行的原因[59]。人口密度大、人员流动性高也是手足口病暴发的影响因素,如中国部分大中城市,如北京、上海、深圳、广州等地的手足口病暴发风险均相对较高[60-61]。

## 5 展望

自 2008 年起,中国给予了手足口病尤其是 EV-A71 手足口病高度重视,目前 EV-A71 疫苗已成功投入使用,取得了不错的成效,EV-A71 特异性和重症手足口病病例大幅减少,很大程度上控制了 EV-A71 手足口病的暴发和流行,因而需继续加大宣传,加强易感人群的疫苗接种。但是据统计,EV-A71 疫苗使用前后手足口病病例总数无明显减少(2020 年除外),基因重组促使新的变异体出现并流行,且其他肠道病毒正逐渐成为各地手足口病疫情暴发的主要病原学,所以中国目前的手足口病前景仍不容乐观。由于人群水平的 EV-A71 感染风险降低,预计大规模疫苗接种后 EV-A71 相关发病率的高峰年龄可能将向更大年龄转变,而 EV-A71 以外血清型的感染年龄模式可能保持不变,现仅有的 EV-A71 疫苗对其他病原学无交叉保护作用,且灭活疫苗不能产生持久免疫,需要多次接种。因此,未来需加强对其他类型 EV-A71 疫苗和多价疫苗的研究,并且持续全面监测中国手足口病病原谱的变迁。

## 参考文献:


[1] 邓慧玲, 高洁, 黄学勇, 等. 手足口病诊疗指南(2018 年版)[J]. 中华传染病杂志, 2018, 36(5): 257-263.

[2] LONG L, XU L, XIAO Z, et al. Neurological complications and risk factors of cardiopulmonary failure of EV-A71-related hand, foot and mouth disease [J]. Sci Rep, 2016, 6(1): 23444.

[3] CHIU M L, LUO S T, CHEN Y Y, et al. Establishment of Asia-Pacific network for enterovirus surveillance [J]. Vaccine, 2020, 38(1): 1-9.

[4] YANG S, WU J, DING C, et al. Epidemiological features of and changes in incidence of infectious diseases in China in the first decade after the SARS outbreak: an observational trend study [J]. Lancet Infect Dis, 2017, 17(7): 716-725.

[5] YUAN J, SHEN L, WU J, et al. Enterovirus A71 proteins: structure and function [J]. Front Microbiol, 2018, 9: 286. doi: 10.3389/fmicb.2018.00286.

[6] WANG H, LI Y. Recent progress on functional genomics research of enterovirus 71 [J]. Virol Sin, 2019, 34(1): 9-21.

[7] MANDARY M B, POH C L. Changes in the EV-A71 genome through recombination and spontaneous mutations: impact on virulence [J]. Viruses, 2018,10(6): 320.

[8] SAXENA V K, SANE S, NADKARNI S S, et al. Genetic diversity of enterovirus A71, India [J]. Emerg Infect Dis, 2015, 21(1): 123-126.

[9] FERNANDEZ-GARCIA M D, KEBE O, FALL A D, et al. Enterovirus A71 genogroups C and E in children with acute flaccid paralysis, West Africa [J]. Emerg Infect Dis, 2016, 22(4): 753-755.

[10] MAJUMDAR M, SHARIF S, KLAPSA D, et al. Environmental surveillance reveals complex enterovirus circulation patterns in human populations [J]. Open Forum Infect Dis, 2018, 5(10): 250.

[11] VAN DER SANDEN S, VAN DER AVOORT H, LEMEY P, et al. Evolutionary trajectory of the *VP1* gene of human enterovirus 71 genogroup B and C viruses [J]. J Gen Virol, 2010, 91(Pt 8): 1949-1958.

[12] HUANG Y P, LIN T L, HSU L C, et al. Genetic diversity and C2-like subgenogroup strains of enterovirus 71, Taiwan, 2008 [J]. Virol J, 2010, 7(1): 1-11.

[13] WOODMAN A, LEE K M, JANISSEN R, et al. Predicting intraserotypic recombination in enterovirus 71 [J]. J Virol, 2019, 93(4): e02057-18.
[14] LIU W, WU S, XIONG Y, et al. Co-circulation and genomic recombination of coxsackievirus A16 and enterovirus 71 during a large outbreak of hand, foot, and mouth disease in Central China [J]. PLoS One, 2014, 9(4): e96051.
[15] ZHOU J, SHI Y, MIAO L, et al. Molecular epidemiology and recombination of enterovirus A71 in mainland China from 1987 to 2017 [J]. Int Microbiol, 2021, 24(3): 291-299.
[16] GEOGHEGAN J L, TAN L V, KUHNERT D, et al. Phylodynamics of enterovirus A71-associated hand, foot, and mouth disease in Viet Nam [J]. J Virol, 2015, 89(17): 8871-8879.
[17] LEE K M, GONG Y N, HSIEH T H, et al. Discovery of enterovirus A71-like nonstructural genomes in recent circulating viruses of the enterovirus A species [J]. Emerg Microbes Infect, 2018, 7(1): 111.
[18] GUO W P, LIN X D, CHEN Y P, et al. Fourteen types of co-circulating recombinant enterovirus were associated with hand, foot, and mouth disease in children from Wenzhou, China [J]. J Clin Virol, 2015, 70(6): 29-38.
[19] NIKOLAIDIS M, MIMOULI K, KYRIAKOPOULOU Z, et al. Large-scale genomic analysis reveals recurrent patterns of intertypic recombination in human enteroviruses [J]. Virology, 2019, 526: 72-80.
[20] 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.
[21] NOISUMDAENG P, SANGSIRIWUT K, PRASERTSOPON J, et al. Complete genome analysis demonstrates multiple introductions of enterovirus 71 and coxsackievirus A16 recombinant strains into Thailand during the past decade [J]. Emerg Microbes Infect, 2018, 7(1): 214.
[22] LIU Y, ZHANG F, FU C, et al. Combination of intratypic and intertypic recombinant events in EV71: a novel evidence for the 'triple-recombinant' strains of genotype A viruses in mainland China from 2008 to 2010 [J]. Virus genes, 2015, 50(3): 365-374.
[23] HUANG S W, CHENG D, WANG J R. Enterovirus A71: virulence, antigenicity, and genetic evolution over the years [J]. J Biomed Sci, 2019, 26(1): 81.
[24] CHUMAKOV M, VOROSHILOVA M, SHINDAROV L, et al. Enterovirus 71 isolated from cases of epidemic poliomyelitis-like disease in Bulgaria [J]. Arch Virol, 1979, 60(3-4): 329-340.
[25] NIKNADIA N, SAM I C, 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): e4562.
[26] HOANG M, NGUYEN T A, TRAN T T, et al. Clinical and aetiological study of hand, foot and mouth disease in southern Vietnam, 2013 - 2015: inpatients and outpatients [J]. Int J Infect Dis, 2019, 80: 1-9. doi: 10.1016/j.ijid.2018.12.004.
[27] NHAN L, HONG N, NHU L, et al. Severe enterovirus A71 associated hand, foot and mouth disease, Vietnam, 2018: preliminary report of an impending outbreak [J]. Euro Surveill, 2018, 23(46): 1800590.
[28] PUENPA J, WANLAPAKORN N, VONGPUNSAWAD S, et al. The history of enterovirus A71 outbreaks and molecular epidemiology in the Asia-Pacific region [J]. J Biomed Sci, 2019, 26(1): 75.
[29] ZHANG Y, ZHU Z, YANG W, et al. An emerging recombinant human enterovirus 71 responsible for the 2008 outbreak of hand foot and mouth disease in Fuyang city of China [J]. Virol J, 2010, 7: 94. doi: 10.1186/1743-422X-7-94.
[30] XING W, LIAO Q, VIBOUD C, et al. Hand, foot, and mouth disease in China, 2008 - 2012: an epidemiological study [J]. Lancet Infect Dis, 2014, 14(4): 308-318.
[31] WANG Z, LV H, ZHU W, et al. Epidemiologic features of enterovirus 71-associated hand-foot-and-mouth disease from 2009 to 2013 in Zhejiang, China [J]. Int J Environ Res Public Health, 2016, 14(1): 33.
[32] YANG B, LIU F, LIAO Q, 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): 816-824.
[33] JIANG H, ZHANG Z, RAO Q, et al. The epidemiological characteristics of enterovirus infection before and after the use of enterovirus 71 inactivated vaccine in Kunming, China [J]. Emerg Microbes Infect, 2021, 10(1): 619-628.
[34] HEAD J R, COLLENDER P A, LEWNARD J A, et al. Early evidence of inactivated enterovirus 71 vaccine impact against hand, foot, and mouth disease in a major center of ongoing transmission in China, 2011 - 2018: a longitudinal surveillance study [J]. Clin Infect Dis, 2020, 71(12): 3088-3095.
[35] VAKULENKO Y, DEVIATKIN A, LUKASHEV A. Using statistical phylogenetics for investigation of enterovirus 71 genotype A reintroduction into circulation [J]. Viruses, 2019, 11(10): 895.
[36] 黄克强, 张勇, 许文波. 全球 EV-A71 的基因型分布[J]. 病毒学报, 2017, 33(3): 469-476.
[37] KOH W M, BOGICH T, SIEGEL K, et al. The epidemiology of hand, foot and mouth disease in Asia: a systematic review and analysis [J]. Pediatr Infect Dis J, 2016, 35(10): e285-e300.
[38] ZHANG Y, TAN X, CUI A, et al. Complete genome analysis of the C4 subgenotype strains of enterovirus 71: predominant recombination C4 viruses persistently circulating in China for 14 years [J]. PLoS One, 2013, 8(2): e56341.
[39] 孙海燕, 崔大伟. 中国大陆手足口病相关的肠道病毒 71 型基因特征分析[J]. 中华临床感染病杂志, 2020, 13(5): 353-358.
[40] GEOGHEGAN J L, TAN L V, KUHNERT D, et al. Phylodynamics of enterovirus A71-associated hand, foot, and mouth disease in Viet Nam [J]. J Virol, 2015, 89(17): 8871-8879.
[41] CHEN M, HE S, YAN Q, et al. Sporadic hand, foot, and mouth disease cases associated with non-C4 enterovirus 71 strains in Xiamen, China, from 2009 to 2018 [J]. Arch Virol, 2021, 166(8): 2263-2266.
[42] ZHANG J. Trend of epidemics and variation of pathogens of hand, foot and mouth disease in China: a dynamic series analysis, 2008 - 2017 [J]. Chinese journal of endemiology, 2019, 40(2): 147-154.

[43] 李颉, 郑步云, 王劲峰. 2008-2018 年中国手足口病时空分异特征[J]. 地球信息科学学报, 2021,23(3): 419-430.
[44] KOU Z, JIA J, LIU X, et al. Epidemiological characteristics and spatial-temporal clusters of hand, foot, and mouth disease in Qingdao city, China, 2013-2018 [J]. PLoS One, 2020, 15(6): e233914.
[45] 陈纯, 谢华萍, 汪慧, 等. 2013-2017 年广东省广州市肠道病毒 71 型感染所致手足口病病例的流行特征分析[J]. 疾病监测, 2019, 34(8): 737-740.
[46] LI J, SUN Y, Du Y, et al. Characterization of coxsackievirus A6- and enterovirus 71-associated hand foot and mouth disease in Beijing, China, from 2013 to 2015 [J]. Front Microbiol, 2016, 7: 391.
[47] WANG Z, LV H, ZHU W, et al. Epidemiologic features of enterovirus 71-associated hand-foot-and-mouth disease from 2009 to 2013 in Zhejiang, China [J]. Int J Environ Res Public Health, 2016, 14(1): 33.
[48] GONZALEZ G, CARR M J, KOBAYASHI M, et al. Enterovirus-associated hand-foot and mouth disease and neurological complications in Japan and the rest of the world [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(20): 5201.
[49] CHEN M, JU Y, CHEN M, et al. Epidemiological and genetic characteristics of EV71 in hand, foot, and mouth disease in Guangxi, Southern China, from 2010 to 2015 [J]. PLoS One, 2017, 12(12): e188640.
[50] YANG Y, YOU E, WU J, et al. Effects of relative humidity on childhood hand, foot, and mouth disease reinfection in Hefei, China [J]. Sci Total Environ, 2018, 630: 820-826.
[51] DU Z, LAWRENCE W R, ZHANG W, et al. Interactions between climate factors and air pollution on daily HFMD cases: a time series study in Guangdong, China [J]. Sci Total Environ, 2019, 656: 1358-1364. doi: 10.1016/j.scitotenv.2018.11.391.
[52] 刘洋, 李刚, 高燕琳, 等. 北京市手足口病流行特征分析及气象因素对其发病的影响[J]. 公共卫生与预防医学, 2021, 32(4): 12-17.
[53] HUANG J, CHEN S, WU Y, et al. Quantifying the influence of temperature on hand, foot and mouth disease incidence in Wuhan, central China [J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 1934.
[54] QI H, LI Y, ZHANG J, et al. Quantifying the risk of hand, foot, and mouth disease (HFMD) attributable to meteorological factors in East China: a time series modelling study [J]. Sci Total Environ, 2020, 728(3): 138548.
[55] DU Z, HUANG Y, LAWRENCE W R, et al. Leading enterovirus genotypes causing hand, foot, and mouth disease in Guangzhou, China: relationship with climate and vaccination against EV71 [J]. Int J Environ Res Public Health, 2021, 18(1): 292.
[56] YEN T Y, SHIH W L, HUANG Y C, et al. Polymorphisms in enterovirus 71 receptors associated with susceptibility and clinical severity [J]. PLoS One, 2018, 13(11): e206769.
[57] YAMAYOSHI S, IIZUKA S, YAMASHITA T, et al. Human *SCARB2*-dependent infection by coxsackievirus A7, A14, and A16 and enterovirus 71 [J]. J Virol, 2012, 86(10): 5686-5696.
[58] WANG X, LIU H, LI Y, et al. Relationship between polymorphism of receptor *SCARB2* gene and clinical severity of enterovirus-71 associated hand-foot-mouth disease [J]. Virol J, 2021, 18(1): 132.
[59] CHANG L Y, CHANG I S, CHEN W J, et al. *HLA-A33* is associated with susceptibility to enterovirus 71 infection [J]. Pediatrics, 2008, 122(6): 1271-1276.
[60] BO Y C, SONG C, WANG J F, et al. Using an autologistic regression model to identify spatial risk factors and spatial risk patterns of hand, foot and mouth disease (HFMD) in Mainland China [J]. BMC Public Health, 2014, 14(1): 1-13.
[61] HU Y, XU L, PAN H, et al. Transmission center and driving factors of hand, foot, and mouth disease in China: a combined analysis [J]. PLoS Negl Trop Dis, 2020, 14(3): e8070.

(编辑:杨丹)
(收稿日期:2021-09-07 修回日期:2022-02-15)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2024.02.014

· 综述 ·

# 急性呼吸窘迫综合征后认知功能障碍研究进展

刘艳玲,党红星(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,国家儿童健康与疾病临床医学研究中心,儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地,儿科学重庆市重点实验室,重庆 400014)

[中图分类号]R748 [文献标识码]A [文章编号]1672-108X(2024)02-0055-06

## Progress of Cognitive Impairment after Acute Respiratory Distress Syndrome

Liu Yanling, Dang Hongxing (*Children's Hospital of Chongqing Medical University, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing* 400014, *China*)

**作者简介**:刘艳玲(1996.03-),女,硕士,住院医师,主要从事儿童呼吸系统疾病与危重症研究,E-mail: liuyanling23@163.com。
**通信作者**:党红星(1976.06-),男,博士,副教授,主要从事儿童危重症研究,E-mail: dhxdoc@163.com。