

·疫苗可预防疾病·

# 2012—2014 年江苏省儿童肠道病毒 71 型血清流行病学特征分析

周洋 李靖欣 孟繁岳 胡月梅 金鹏飞 张雪峰 朱凤才

**【摘要】目的** 分析 2012—2014 年江苏省 6~35 月龄儿童肠道病毒 71 型(EV-A71)中和抗体变化规律及在不同人群中的分布特征。**方法** 2012 年 3 月至 2014 年 3 月,以江苏省赣榆县、射阳县、东海县、宝应县、邳州市和泰兴市为研究现场,依托现场建立的肠道病毒监测系统,结合监护人主动报告和被动就医的方式,对该期间入组的 1 276 名 6~35 月龄安慰剂组研究对象进行基线时、随访第 1 年和第 2 年定期血清学随访,对发现疑似肠道病毒感染所致疾病患者,采集标本进行 EV-A71 病原学确诊。采用  $\chi^2$  检验、 $\chi^2$  趋势检验或方差分析分别比较不同特征调查对象 EV-A71 中和抗体阳性率和抗体几何平均滴度(GMT)水平的差异。**结果** 2 年随访中,EV-A71 中和抗体阳性率随着年龄增加而升高( $\chi^2$  趋势值分别为 39.33、56.41 和 32.25,  $P$  值均  $<0.001$ ),基线时、随访第 1 年和第 2 年分别为 22.57% (288/1 276)、37.72%(444/1 177)和 42.84%(422/985);基线时、随访第 1 年和第 2 年 GMT 水平分别为 9.95、15.37 和 24.05( $F$  值分别为 22.90、46.36 和 41.58,  $P$  值均  $<0.001$ )。2 年间,EV-A71 年新发感染率分别为 13.47%(158/1 173)和 20.73%(192/926),其中,319 例基线时月龄为 24~35 的儿童 2 年间新发感染率较高,基线时至随访第 1 年为 17.87%(57 例),随访第 1 年至第 2 年为 27.20%(65 例);EV-A71 中和抗体年衰减率分别为 2.81%(33/1 173)和 8.10%(75/926)。**结论** 2012—2014 年,江苏省儿童 EV-A71 中和抗体阳性率和 GMT 水平随着年龄增长而上升;3~4 岁儿童 EV-A71 新发感染率较高;自然感染后所诱导的 EV-A71 中和抗体水平可至少维持 2 年。

**【关键词】** 肠道病毒属; 中和,抗体; 血清流行病学; 队列研究

**Analysis of seroepidemiology of enterovirus 71 diseases in children in Jiangsu province** Zhou Yang\*, Li Jingxin, Meng Fanyue, Hu Yuemei, Jin Pengfei, Zhang Xuefeng, Zhu Fengcai. \*School of Public Health, Southeast University, Nanjing 210009, China

Corresponding author: Zhu Fengcai, Email: jszfc@vip.sina.com; Zhang Xuefeng, Email: njzhangxf@126.com

**【Abstract】 Objective** To analyze the dynamic pattern and the distributive characteristics of neutralizing antibody against enterovirus 71 (EV-A71) in children aged 6–35 months in Jiangsu province from 2012 to 2014. **Methods** From March, 2012 to March, 2014, a total of 1 276 children aged between 6 and 35 months were regularly followed up on day 0, year 1 and year 2 for EV-A71 neutralizing antibody test based on the enterovirus surveillance system, with the method of reporting by their guardian or being visited in Ganyu Sheyang Taixing Donghai Pizhou and Baoying in Jiangsu province. At the same time, samples were taken from the suspected persons infected by enterovirus. The  $\chi^2$  test or variance analysis was used to compare the difference of the positive rates and the geometric mean titer(GMT) of EV-A71 neutralizing antibody in different subjects. **Results** In 2 years follow-up, the positive rates of EV-A71 antibody increased as the growth of the age, and the positive rates on day 0, year 1 and year 2 were 22.57% (288/1 276), 37.72%(444/1 177) and 42.84%(422/985), respectively ( $\chi^2$  values were 39.33, 56.41, 32.25;  $P < 0.001$ ). The GMTs were 9.95, 15.37 and 24.05, respectively ( $F$  values were 22.90, 46.36, 41.58;  $P < 0.001$ ). In 2 years, the annually new infection rates were 13.47%(158/1 173) and 20.73%(192/926), respectively, and the annually decay rates of EV-A71 antibody were 2.81%(33/1 173) and 8.10%(75/926). **Conclusions** In 2012 to 2014, the positive rates and the GMTs of EV-A71 antibody of children increased as the growth of the age

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2015.12.006

基金项目: 国家科技重大专项(2012ZX1004-703、2012ZX1002-001)

作者单位: 210009 南京, 东南大学公共卫生学院(周洋); 江苏省疾病预防控制中心疫苗临床评价所(李靖欣、孟繁岳、胡月梅、朱凤才); 急性传染病防治所(张雪峰); 南京医科大学公共卫生学院(金鹏飞)

通信作者: 朱凤才, Email: jszfc@vip.sina.com; 张雪峰, Email: njzhangxf@126.com

in Jiangsu. The higher annually new infection rate was in children aged 3 to 4 years. The EV-A71 neutralizing antibody level could maintain at least two years after natural infection.

**【Key words】** Enterovirus; Antibodies, neutralizing; Seroepidemiology; Cohort study

肠道病毒 71 型 (enterovirus 71, EV-A71) 是引起儿童急性感染的一种常见肠道病毒, 可引起重症和死亡手足口病例, 以及无菌性脑膜炎、脊髓灰质炎样麻痹等神经系统并发症。EV-A71 对人群普遍易感, 主要影响 3 岁以下婴幼儿, 该年龄段儿童感染后并发症的发生率和死亡率较高。机体感染 EV-A71 后, 可产生特异性中和抗体, 具有中和病毒活性, 能够抵抗 EV-A71 病毒感染<sup>[1]</sup>。因此, EV-A71 中和抗体水平不仅能够间接反映人群中 EV-A71 感染状况, 还能反映人群对 EV-A71 自然感染的免疫应答规律及群体免疫水平。本研究对江苏省 6 个县(市) 6~35 月龄儿童进行为期 2 年的 EV-A71 血清流行病学随访调查, 了解儿童 EV-A71 中和抗体变化规律及在不同人群中的分布特征。

## 对象与方法

1. 对象: 本研究是在 EV-A71 灭活疫苗 III 期临床试验及延续观察监测阶段的基础上进行<sup>[2-3]</sup>。2012 年 3 月至 2014 年 3 月, 以江苏省赣榆县、射阳县、宝应县、东海县、邳州市和泰兴市为研究现场。依托研究现场建立的肠道病毒监测系统, 结合监护人主动报告和被动就医的方式, 对该时期入组的 1 276 名 6~35 月龄 (分为 6~11、12~23 和 24~35 月龄) 安慰剂组研究对象进行基线时、随访第 1 年和第 2 年定期血清学随访, 对发现疑似肠道病毒感染所致疾病患者, 采集标本进行 EV-A71 病原学确诊。纳入标准为, 在预定研究期间 (2 年内) 无长期外出计划、经询问病史及相关体检判断为健康、经监护人书面知情同意参加研究及 6~35 月龄常住儿童。本研究经江苏省 CDC 伦理审查委员会审查批准。

2. 试剂与仪器: 横纹肌肉瘤细胞 (RD 细胞)、C4 基因型 EV-A71 病毒和参比血清均由中国食品药品检定研究院提供。MEM 稀释液和 MEM 细胞培养液均购自美国 GIBCO 公司。

3. 标本采集: 于研究开始当天、随访第 1 年和第 2 年时分别采集每位调查对象全血 3 ml。为避免溶血风险和转移血清时残留血细胞, 使用的真空采血管含有血清分离胶和促凝剂。采集后在 4℃ 条件下立即送至实验室, 经实验室分离 10 min 后,

使用一次性灭菌移液管以无菌的处理方式转移至 1.5 ml EP 管内, 标记后以直立的方式于 -20℃ 低温冷冻保存待检。

4. 实验室检测: 采用微量细胞病变法检测 EV-A71 中和抗体效价<sup>[4]</sup>。所有待检血清均经 56℃ 水浴灭活 30 min。使用 96 孔酶标板, 将待检血清从 1:8 开始 2 倍系列稀释, 与浓度为 100 CCID<sub>50</sub>/0.05 ml (CCID<sub>50</sub> 为细胞培养半数感染量) 的病毒液等体积混匀, 置 37℃ 培养箱中孵育 2 h 后, 每孔加入浓度为 1.5×10<sup>5</sup>~2×10<sup>5</sup> 个/ml 细胞悬液 0.1 ml, 混匀, 放入 35℃ 体积分数为 5% 的 CO<sub>2</sub> 孵箱中培养, 同时设立阴性血清对照、阳性参考血清对照、样品血清对照及正常细胞对照。培养 7 d 后, 进行细胞病变观察, 以能抑制 50% 细胞病变的最高稀释度的倒数作为中和抗体效价。抗体检测均由中国食品药品检定研究院完成。

5. 判断标准与定义: (1) EV-A71 感染: 中和抗体滴度 ≥1:8 判为阳性, <1:8 判为阴性。计算几何平均滴度 (GMT) 时, 当抗体滴度 ≥1:8, 取实际数值, 当滴度 <1:8, 取为 1:4。(2) EV-A71 年新发感染指基线时至随访第 1 年或随访第 1 年至第 2 年, EV-A71 中和抗体滴度发生 4 倍以上增长。(3) EV-A71 中和抗体年衰减指基线时至第 1 年或第 1 年至第 2 年, EV-A71 中和抗体滴度 ≥1:16 者, 抗体滴度发生 4 倍以上降低。

6. 统计学分析: 采用 EpiData 3.1 软件进行数据双录入, 核对无误后导入 SPSS 21.0 软件进行统计学分析。调查对象的年龄符合正态分布, 采用  $\bar{x} \pm s$  表示。采用  $\chi^2$  检验比较不同特征调查对象 EV-A71 中和抗体阳性率、新发感染率和中和抗体衰减率差异。采用 *t* 检验或方差分析比较不同特征调查对象中和抗体 GMT 水平差异。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

1. 基本情况: 1 276 名调查对象中, 男童 680 名 (53.29%), 女童 596 名 (46.71%)。基线时, 年龄为 (18.35±8.06) 月龄。经 2 年随访观察, 儿童的月龄范围为 30~59 个月。2 年随访观察中, 第 1 年的随访率为 92.24% (1 177/1 276), 第 2 年为 83.69%

(985/1 177), 调查对象随访观察依从性较好。

2. EV-A71 中和抗体阳性率情况: 2 年随访期间, 调查对象 EV-A71 抗体阳性率为 8.31%~58.94%。基线时 6~11、12~23 和 24~35 月龄儿童的抗体阳性率均随着年龄增加呈增长趋势( $\chi^2_{趋势}$  值分别为 39.33、56.41 和 32.25,  $P$  值均  $<0.001$ )。不同地区阳性率差异有统计学意义。基线时、随访第 1 年和第 2 年阳性率较高的分别为东海县、邳州市和赣榆县, 较低均为泰兴市。见表 1。

3. EV-A71 中和抗体 GMT 分布特征: EV-A71 抗体 GMT 水平为 1:5.38~1:49.43。6~11、12~23 和 24~35 月龄 GMT 增长趋势与阳性率一致( $F_{趋势}$  值分别为 22.90、46.34 和 41.58,  $P$  值均  $<0.001$ )。不同地区 EV-A71 抗体 GMT 差异有统计学意义。基线时、随访第 1 年和第 2 年 GMT 较高的分别为邳州市、赣榆县和东海县, 较低均为泰兴市。见表 2。

4. EV-A71 年新发感染情况: 第 1 年随访中, 有 1 173 名儿童完成基线时至随访第 1 年的血清学检测, EV-A71 新发感染 158 例, 年新发感染率为 13.47%, 其中临床感染占 13.29%(21 例), 亚临床感

染占 86.71%(137 例)。第 2 年随访中, 完成随访第 1 年至第 2 年血清学检测有 926 名, 新发感染 192 例, 年新发感染率为 20.73%, 其中临床感染占 6.25%(12 例), 亚临床感染占 93.75%(180 例)。不同月龄段年新发感染率差异有统计学意义, 随着月龄的增加, EV-A71 年新发感染率总体呈上升趋势。男童基线时至第 1 年、随访第 1 年至第 2 年的年新发感染率均高于女童( $P<0.05$ )。不同地区 EV-A71 年新发感染率差异有统计学意义。随访第 1 年发生 EV-A71 感染的儿童中有 18 例在第 2 年中再次出现感染, 主要分布在 12~23 月龄(10 例, 占 55.56%), 其次是 24~35 月龄(6 例, 占 33.33%) 和 6~11 月龄(2 例, 占 11.11%)。见表 3。

5. EV-A71 中和抗体年衰减情况: 第 1 年随访中, 有 33 例儿童出现 EV-A71 抗体衰减, 年衰减率为 2.81%; 第 2 年随访中, 有 75 例儿童出现 EV-A71 抗体衰减, 年衰减率为 8.10%。2 年间不同性别 EV-A71 中和抗体年衰减率差异无统计学意义。第 1 年随访中, 不同地区 EV-A71 抗体年衰减率差异无统计学意义; 第 2 年随访中, 各地区 EV-A71 抗体

表 1 江苏省不同月龄、性别和地区儿童基线及随访时肠道病毒 71 型中和抗体阳性情况比较

特征	基线时			随访第 1 年			随访第 2 年		
	人数	阳性例数	阳性率(%)	人数	阳性例数	阳性率(%)	人数	阳性例数	阳性率(%)
月龄									
6~11	313	26	8.31	289	66	22.84	237	67	28.27
12~23	606	128	21.12	569	206	36.20	485	200	41.24
24~35	357	134	37.54	319	172	53.92	263	155	58.94
$\chi^2$ 值			82.91			63.43			48.88
$P$ 值			$<0.001$			$<0.001$			$<0.001$
性别									
男	680	169	24.85	629	242	38.47	532	236	44.36
女	596	119	19.97	548	202	36.86	453	186	41.06
$\chi^2$ 值			4.34			0.32			1.09
$P$ 值			0.037			0.569			0.297
地区									
东海县	200	72	36.00	187	72	38.50	147	87	59.18
邳州市	226	80	35.40	216	99	45.83	182	97	53.30
宝应县	218	26	11.93	195	66	33.85	180	67	37.22
赣榆县	195	67	34.36	182	77	42.31	116	71	61.21
射阳县	210	25	11.90	185	70	37.84	177	59	33.33
泰兴市	227	18	7.93	212	60	28.30	183	41	22.40
$\chi^2$ 值			113.07			16.98			80.20
$P$ 值			$<0.001$			0.005			$<0.001$
合计	1 276	288	22.57	1 177	444	37.72	985	422	42.84

注: 月龄组中, 随访第 1 年时 6~11、12~23 和 24~35 月龄分别对应的实际月龄为 18~23、24~35 和 36~47 月龄, 随访第 2 年时分别为 30~35、36~47 和 48~59 月龄

**表 2** 江苏省不同月龄、性别和地区儿童基线及随访时肠道病毒 71 型中和抗体 GMT 水平

特征	基线时		随访第 1 年		随访第 2 年	
	人数	GMT(1:)	人数	GMT(1:)	人数	GMT(1:)
月龄						
6~11	313	5.38	289	7.28	237	11.89
12~23	606	9.94	569	15.48	485	22.95
24~35	357	17.11	319	29.89	263	49.43
F 值	36.67		39.19		25.30	
P 值	<0.001		<0.001		<0.001	
性别						
男	680	11.02	629	16.64	532	26.99
女	596	8.85	548	14.04	453	21.00
t 值	2.19		1.44		1.72	
P 值	0.028		0.151		0.086	
地区						
东海县	200	15.63	187	17.21	147	64.68
邳州市	226	17.83	216	20.57	182	57.88
宝应县	218	6.68	195	14.35	180	21.94
赣榆县	195	16.06	182	21.66	116	28.18
射阳县	210	6.42	185	15.17	177	14.62
泰兴市	227	5.44	212	8.30	183	7.26
F 值	21.49		6.15		25.27	
P 值	<0.001		<0.001		<0.001	
合计	1 276	9.95	1 177	15.37	985	24.05

注:月龄组中,随访第 1 年时 6~11、12~23 和 24~35 月龄分别对应的实际月龄为 18~23、24~35 和 36~47 月龄,随访第 2 年时分别为 30~35、36~47 和 48~59 月龄;GMT:几何平均滴度

年衰减率差异有统计学意义。见表 4。

### 讨 论

本研究 EV-A71 中和抗体阳性率分布特征分析表明,随着年龄的增长,累积越来越多的感染者,阳性率随之升高,与其他研究报道的增长趋势一致<sup>[5-8]</sup>。男童的 EV-A71 抗体阳性率在基线时高于女童,但在随后 2 年随访中,阳性率在不同性别间的分布无差异,提示随着年龄的增长,男童和女童接触暴露的机会相似,因而 EV-A71 感染率相近。而阳性率在不同地区间的分布存在较大差异,两年间,东海县、邳州市和赣榆县的抗体阳性率高于宝应县、射阳县和泰兴市,提示不同地区 EV-A71 流行程度不同,与近几年东海县、邳州市发生手足口病的报道一致<sup>[9-10]</sup>。本研究 EV-A71 中和抗体 GMT 的人群分布规律与阳性率相似。

2012 和 2013 年 EV-A71 年新发感染率及其中

**表 3** 江苏省不同月龄、性别和地区儿童随访时肠道病毒 71 型新发感染情况

特征	基线时至随访第 1 年			随访第 1 年至第 2 年		
	人数	新发感染例数	新发感染率(%)	人数	新发感染例数	新发感染率(%)
月龄						
6~11	285	24	8.42	224	39	17.41
12~23	569	77	13.53	463	88	19.01
24~35	319	57	17.87	239	65	27.20
χ <sup>2</sup> 值	11.53			8.42		
P 值	0.003			0.015		
性别						
男	627	86	13.72	503	114	22.66
女	546	72	13.19	423	78	18.44
χ <sup>2</sup> 值	0.07			2.49		
P 值	0.791			0.114		
地区						
东海县	187	14	7.49	137	44	32.12
邳州市	216	18	8.33	180	49	27.22
宝应县	193	37	19.17	168	28	16.67
赣榆县	181	21	11.60	108	35	32.41
射阳县	184	36	19.57	160	11	6.88
泰兴市	212	32	15.09	173	25	14.45
χ <sup>2</sup> 值	22.90			48.91		
P 值	<0.001			<0.001		
合计	1 173	158	13.47	926	192	20.73

注:月龄组中,随访第 1 年至第 2 年时 6~11、12~23 和 24~35 月龄对应的实际月龄为 18~23、24~35 和 36~47 月龄

的亚临床感染率均高于其他研究结果<sup>[11]</sup>。从 EV-A71 年新发感染率的人群分布特征来看, EV-A71 新发感染率总体随着月龄的增加而上升,与其他研究报道结果相似<sup>[12-13]</sup>。3~4 岁儿童 EV-A71 新发感染率较高(27.20%),与其他研究报道一致<sup>[14]</sup>,进一步提示 3~4 岁儿童为 EV-A71 的高发人群,是 EV-A71 所致疾病最重要的防控对象。

相关研究表明, EV-A71 相关疾病发生或疾病流行后, EV-A71 中和抗体均能维持在较高水平<sup>[15]</sup>,能够降低 EV-A71 病毒引起的感染率和死亡率<sup>[16-17]</sup>。本研究结果显示,两年间,江苏省 4 岁以下儿童 EV-A71 中和抗体衰减率分别为 2.81% 和 8.10%,衰减较缓慢,且抗体衰减率在月龄和性别间的分布无差异,提示 EV-A71 自然感染后所诱导的抗体稳定性较好,并可至少维持两年,对预防再次感染 EV-A71 病毒具有保护作用<sup>[18-19]</sup>。本次研究还发现,射阳县在第 1 年的 EV-A71 年新发感染率最高,而第 2 年最低,进一步提示 EV-A71 感染后具有预防再次感染的保护。第 2 年,不同地区儿童 EV-A71 抗体衰

**表 4** 江苏省不同月龄、性别和地区儿童随访时肠道病毒 71 型中和抗体衰减情况

特征	基线时至随访第 1 年			随访第 1 年至第 2 年		
	人数	衰减例数	衰减率(%)	人数	衰减例数	衰减率(%)
<b>月龄</b>						
6~11	285	7	2.46	224	11	4.91
12~23	569	18	3.16	463	39	8.42
24~35	319	8	2.51	239	25	10.46
$\chi^2$ 值	0.50			4.91		
P值	0.780			0.086		
<b>性别</b>						
男	627	20	3.19	503	43	8.55
女	546	13	2.38	423	32	7.56
$\chi^2$ 值	0.70			0.30		
P值	0.403			0.585		
<b>地区</b>						
东海县	187	9	4.81	137	1	0.73
邳州市	216	10	4.63	180	6	3.33
宝应县	193	2	1.04	168	11	6.55
赣榆县	181	5	2.76	108	26	24.07
射阳县	184	4	2.17	160	13	8.13
泰兴市	212	3	1.42	173	18	10.40
$\chi^2$ 值	9.36			54.29		
P值	0.095			<0.001		
合计	1 173	33	2.81	926	75	8.10

注:月龄组中,随访第 1 年至第 2 年时 6~11、12~23 和 24~35 月龄对应的实际月龄为 18~23、24~35 和 36~47 月龄

减率的差异有统计学意义,考虑是由不同地区 EV-A71 流行差异导致。

目前,尚缺乏针对 EV-A71 相关疾病的特效治疗药物和预防 EV-A71 感染的有效疫苗,建立健全疫情监测体系,对上报疫情及时处理,对易感人群和高发人群采取相应的保护措施,是 EV-A71 感染的关键防控措施。本次研究显示,3~4 岁儿童是 EV-A71 感染高发人群,应作为重点防护人群,且根据不同地区的实际情况应采取不同程度的预防措施。本次研究还发现, EV-A71 自然感染所诱导的中和抗体持久性良好,水平能维持至少 2 年,对防止再次感染 EV-A71 病毒具有重要意义。由于 EV-A71 感染周期目前尚不清楚,本研究以 1 年间隔周期观察新发感染情况,不能排除期间发生感染未被发现的可能性,今后有待进一步研究。

参 考 文 献

[1] Yu CK, Chen CC, Chen CL, et al. Neutralizing antibody

provided protection against enterovirus type 71 lethal challenge in neonatal mice[J]. J Biomed Sci, 2000, 7(6): 523-528.

[2] Zhu F, Xu W, Xia J, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of an enterovirus 71 vaccine in China[J]. N Engl J Med, 2014, 370(9):818-828.

[3] Zhu FC, Meng FY, Li JX, et al. Efficacy, safety, and immunology of an inactivated alum-adjuvant enterovirus 71 vaccine in children in China: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. Lancet, 2013, 381(9882): 2024-2032.

[4] Mao QY, He P, Yu X, et al. Laboratory evaluation of method for determination of neutralizing antibody against human enterovirus 71[J]. Chin J Biologicals, 2010, 23:885-888.

[5] 罗莉, 邢薇佳, 廖巧红, 等. 儿童肠道病毒 71 型和柯萨奇病毒 A16 型感染血清流行病学研究进展[J]. 中华预防医学杂志, 2015, 49(2):184-188.

[6] 刘凤仁, 刘渠, 李刚, 等. 深圳市龙岗区健康儿童 EV71 感染血清流行病学研究[J]. 华南预防医学, 2013, 39(3):40-42.

[7] 王金章, 陈炜, 翁育伟, 等. 2010 年福建省肠道病毒 71 型血清流行病学调查[J]. 中国人兽共患病学报, 2015, 31(3): 227-231.

[8] 赵生仓, 张世杰, 岳建宁, 等. 西宁市儿童人肠道病毒 71 型血清学调查[J]. 中国公共卫生, 2011, 27(3):361-362.

[9] 侍建波, 张廷禄. 东海县 2008-2011 年手足口病流行病学分析[J]. 现代预防医学, 2014, 41(5):933-935.

[10] 张奎, 温之花, 陈雷, 等. 2009—2011 年邳州市手足口病流行病学分析[J]. 中国校医, 2012, 26(10):761-762.

[11] Ooi EE, Phoon MC, Ishak B, et al. Seroepidemiology of human enterovirus 71, Singapore[J]. Emerg Infect Dis, 2002, 8(9): 995-997.

[12] 万俊峰, 朱理业, 刘红, 等. 阜阳市手足口病(EV71 感染)疫情流行病学分析[J]. 安徽医学, 2008, 29(4):344-345.

[13] 王春荣, 关恒云, 杨国樑, 等. 2010-2013 年济南地区肠道病毒 71 型感染手足口病流行病学分析[J]. 疾病监测, 2015, 30(3):194-197.

[14] 张颖, 和鹏, 陈纯, 等. 广州市 2011 年柯萨奇病毒 A 组 6 型的分子流行病学特征[J]. 中华流行病学杂志, 2014, 35(1): 103-104.

[15] Zhu FC, Liang ZL, Meng FY, et al. Retrospective study of the incidence of HFMD and seroepidemiology of antibodies against EV71 and CoxA16 in prenatal women and their infants[J]. PLoS One, 2012, 7(5):e37206.

[16] Foo DGW, Alonso S, Chow VTK, et al. Passive protection against lethal enterovirus 71 infection in newborn mice by neutralizing antibodies elicited by a synthetic peptide[J]. Microbes Infect, 2007, 9(11):1299-1306.

[17] Yu CK, Chen CC, Chen CL, et al. Neutralizing antibody provided protection against enterovirus type 71 lethal challenge in neonatal mice[J]. J Biomed Sci, 2000, 7(6): 523-528.

[18] 许文波, 檀晓娟. 肠道病毒 71 型疫苗使用策略[J]. 中华预防医学杂志, 2014, 48(6):443-444.

[19] 嵇红, 毛群颖, 王慎玉, 等. 肠道病毒 71 型灭活疫苗临床试验的现状与展望[J]. 中华预防医学杂志, 2014, 48(9): 827-832.

(收稿日期:2015-08-19)

(本文编辑:梁明修 吕相征)