

柯萨奇病毒A组6型手足口病研究进展

高立超, 许红梅

重庆医科大学附属儿童医院感染科, 重庆

收稿日期: 2025年3月14日; 录用日期: 2025年4月7日; 发布日期: 2025年4月14日

摘要

柯萨奇病毒A组6型(Coxsackievirus A6, CA6)是一种常见的经呼吸道和消化道感染人体的肠道病毒, 主要引起手足口病(hand-foot-mouth disease, HFMD)、疱疹性咽峡炎、心肌炎等疾病, 严重者可导致神经系统受累、呼吸循环衰竭等, 甚至死亡。随着肠道病毒71型(Enterovirus A71, EV71)疫苗的推广, CA6或其他肠道病毒已逐渐取代EV71和柯萨奇病毒A组16型(Coxsackievirus A16, CA16)成为手足口病致病的主要流行病原。因此, 研究CA6对手足口病的早期认识及防控具有重要意义。现对CA6的分子结构、致病机制、流行病学及临床表现进行综述。

关键词

手足口病, 柯萨奇病毒A组6型, 肠道病毒

Research Advances on Hand-Foot-Mouth Disease Caused by Coxsackievirus A6

Lichao Gao, Hongmei Xu

Department of Infectious Disease of Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Mar. 14th, 2025; accepted: Apr. 7th, 2025; published: Apr. 14th, 2025

Abstract

Coxsackievirus A6 (CA6) is a prevalent enterovirus that infects the human body via the respiratory and gastrointestinal tracts, primarily responsible for hand-foot-mouth disease (HFMD), herpetic angina, myocarditis, and various other conditions. Severe cases may result in neurological involvement, respiratory and circulatory failure and so on, and potentially fatal outcomes. With the introduction of the Enterovirus A71 (EV71) vaccine, CA6 and other enteroviruses have increasingly supplanted EV71 and Coxsackievirus A16 (CA16) as the predominant agents of HFMD outbreaks. Consequently, research on CA6 holds significant importance for early detection and prevention of HFMD.

associated with CA6. This paper reviewed on the molecular structure, pathogenic mechanisms, epidemiology, clinical manifestations of CA6.

Keywords

Hand Foot and Mouth Disease, Cocksackievirus A6, Enterovirus

Copyright © 2025 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

自 2012 年以来, 柯萨奇病毒 A 组 6 型(Coxsackievirus A6, CA6)已逐渐超过肠道病毒 A71 (Enterovirus A71, EV71)和柯萨奇病毒 A16 (Coxsackievirus A16, CA16)成为手足口病(hand, foot and mouth disease, HFMD)的主要病原。CA6 不仅能够引发典型的手足口病症状, 更可导致一系列非典型表现, 如全身性大水疱疹或不典型疱疹、甲状损害乃至指甲脱落, 以及睾丸炎等严重并发症。此外, 它还可能诱发无菌性脑膜炎等重症病例。除引起手足口病外, CA6 还可导致疱疹性咽峡炎、心肌炎等疾病。CA6 致病率上升, 因此对其研究至关重要。本文就 CA6 的分子结构、致病机制、流行病学及临床表现方面进行阐述。

2. CA6 分子结构特征

1949 年柯萨奇病毒 A 组 6 型的原始菌株 Gdula (GenBank No.: AY421764)在美国首次分离和鉴定[1]。CA6 属肠道病毒 A 种, 是一种长度约为 7.4 kb 的无包膜单股正链 RNA 病毒。CA6 基因组编码序列两侧分别有一个连接病毒编码肽(3BVPg)的 5'非翻译区(untranslated region, UTR)和一个 3' UTR 的多聚腺苷酸尾部。CA6 含有一个包含长达 6606 个碱基的开放阅读框(Open Reading Frame, ORF), 该 ORF 能编码一个约 2200 个氨基酸的多肽前体。

CA6 的 ORF 被分为 3 个区域: P1、P2 和 P3。P1 区编码 4 个结构蛋白 1A-1D (分别为 VP4、VP2、VP3 和 VP1 亚基)。这些亚基构成了 CA6 的衣壳蛋白。主要的衣壳蛋白 VP1、VP2 和 VP3 呈假 T = 3 二十面体对称排列, 其中 VP1 亚基围绕五倍轴形成五聚体, 而 VP2 和 VP3 围绕衣壳的三重对称轴形成异六聚体, VP4 是附着在衣壳内表面的长肽[2]。VP1 在 CA6 表面高度表达, 具有良好的遗传相关性, 因此它常被用于病毒鉴定和进化研究。P2、P3 区分别编码 2A-2C、3A-3D 共 7 个非结构蛋白, 这些非结构蛋白在 CA6 病毒的多肽加工、RNA 复制以及关闭宿主细胞蛋白质合成的过程中发挥着关键作用[3]-[5]。

3. 发病机制

目前 CA6 的致病机制尚不明。Sun [6]等研究发现, CA6 的 VP1 抗原与小鼠脑内 GFAP 阳性星形胶质细胞共定位, 上调抗病毒和免疫反应基因如 Zbp1、Usp18、Oas2、Irf7、Ddx60、Ifit3、Ddx58 和 Isg15, 下调神经系统过程相关基因包括 Fcrls、Ebnrb、Cdk1 和 Anxa5, 引起神经源性发病。Wang [7]等研究发现, CA6 的 2C 蛋白(2C protein of CV-A6, 2CCV-A6)与黑色素瘤分化相关基因 5 (melanoma differentiation-associated gene 5, MDA5)和维甲酸诱导基因 I (retinoic acid-inducible gene I, RIG-I)相互作用抑制 HEK293T 细胞中干扰素 β (IFN- β)产生, 且特定氨基酸(含 F28A、V75A 和 I96V 氨基酸)突变的 CA6 可降低 MDA5/RIG-I 缺失, 进一步抑制 IFN- β 的产生。这凸显了 2C 在肠病毒复制中的免疫调节作用。Zhang [8]则认为 3D 蛋白可能通过结合受体相互作用激酶 3 (receptor-interacting protein kinases 3, RIPK3)上调坏死性凋亡通路, 抑制病

毒释放, 促进病毒产生。

另有学者发现 CA6 致病或与炎症介质表达调节有关。茆静[9]研究指出, CA6 病毒感染人 Jurkat T 细胞后上调 Toll 样受体 7 (Toll-like receptor 7, TLR7) 表达, 诱导炎性介质白介素 8 (IL-8) 分泌增多, 表明 CA6 致炎症反应可能与 TLR 介导的信号转导途径有关, 这与 EV71 导致炎症反应机制类似。EV71 主要通过 TLR 7 被免疫活性细胞识别, 激活相关信号通路, 诱导促炎因子产生, 参与炎症反应[10]。

综上所述, CA6 致病机制涉及结构蛋白与非结构蛋白的多种调节作用, 以及与炎症介质表达调节的关联, 但具体机制仍需深入研究。

4. 流行病学

4.1. CA6 病毒的分子流行病学

CA6 主要通过 VP1 结构蛋白进行基因分型, 非结构蛋白区域的基因重组产生新基因型。分型标准因分析软件、版本、序列数量及来源不同而异, 目前 CA6 分为 A-D、A-E、A-F 和 A-G 等型, 其中 A-D 分型较为普遍。

CA6 Gdula 原始菌株为 A 型。B 型、C 型分别在中国、印度传播。其中 B1 型 1992 年在中国山东被发现, 后在中国青海流行, B2 型 2004~2007 年在中国广东流行。2013 年北京朝阳区[11] CA6 均为 C 型, 多为 C1 亚型。D 型自 1999 年起在全球流行, 分为 D1-D5 亚型。马来西亚[12] 2012 年至 2013 年 CA6 型手足口病患儿感染 D1、D2 亚型。安阳地区[13] 2011~2015 年流行 D1、D2 亚型。D3 型自 2008 年起在芬兰、西班牙、法国、巴西、日本、菲律宾等地成为优势菌株[14]-[17], 部分地区进一步分为 D3/RF-A 基因型。泰国[18]近 20 年 CA6 型手足口病以 D3 亚型为主, 含分支 1~4。2016 年盐城[19] 56 株 CA6 中 54 株属 D4 分支, 远离原型株 Gdula。2018 年中国山东济南[20] CA6 主要流行 D5 型, 少数为 D4 亚型。

近 10 年来, 云南[21]-[27]、成都[28]、广东[29]-[33]、烟台[34]、青岛[35]、沈阳[36]等中国内陆城市流行的 CA6 菌株主要为 D3 型, 部分地区以 D3a 为主。1992-2015 年中国 807 个 CA6 VP1 全基因组序列分析[37]显示, D3 型占 734 株, 为中国内陆主要流行亚型。CA6 病毒 VP1 区基因流行病学分析表明[38], D2 亚型 VP1 区相对稳定, D3 亚型 VP1 区易发生多点氨基酸替换, 可能增强传播性、传染性和毒力, 是 CA6 持续传播的主要原因。

4.2. CA6 型手足口病的流行特点

2008 年 CA6 首次在芬兰引起手足口病暴发[39], 同年在西班牙发生的伴指甲脱落的手足口病亦由 CA6 所致[40]。2010 年, 法国[41] CA6 与 CA10 (Coxsackievirus A10, CA10) 共同导致欧洲第三次手足口病、疱疹性咽峡炎双重暴发。2012 年, CA6 型手足口病在泰国[18]大规模暴发, 并在越南[42]、印度[43]等亚洲地区与 EV-A71、CA16 共同传播。2019 年, 巴西北部亚马逊地区[44]手足口病病例中 CA6 检出率高达 81.8%, 表明 CA6 已成为国外手足口病的主要病原。

在国内, CA6 逐渐取代 EV71 和 CA16, 成为手足口病的主要流行病原。2011 年, 广东[45]首次暴发 CA6 型手足口病, 该病毒与多国流行株同源。2013 年北京市[46]手足口病住院患儿中, CA6 阳性率最高; 甘肃省[47]手足口病病例中, 其他肠道病毒占比逐渐增加, CA6 占比上升。2016 年, 杭州市[48]肠道感染患者标本中 CA6 占比 30.2%, 手足口病患儿中 CA6 最多。2016~2020 年, 西安市[49]手足口病病例中, 除 EV71、CA16 外, 其他肠道病毒的检出率最高, 其中 CA6 占比 70.43%。2021~2023 年, 河南省[50]手足口病病例病原组成分析中, CA6 占比最高。

2012~2023 年对各省共 882 例重症手足口病病例进行病原谱分析发现[51], 从 2016 年起重症手足口病的病例数开始逐年下降。从 2018 年开始, CA6 和 CA10 逐渐取代 EV71 和 CA16 成为重症手足口病的

主要病原体, 两者占比均超 50%。近年来重症手足口病病原谱变化显著, EV71 和 CA16 比例大幅度下降, 其它肠道病毒占比上升, 尤以 CA6 最为明显。

综上, CA6 已成为全球范围内手足口病的主要病原, 国内外均呈现逐渐取代传统病原 EV71 和 CA16 的趋势, 提示手足口病的监测、防控和疫苗研制应重点关注 CA6。

CA6 型手足口病多发于夏季或秋冬季, 部分地区呈双峰分布。张楠等[52]发现北京市 2015 年-2017 年 CA6 型手足口病发病高峰在 5~11 月。曾庆[29]则指出 CA6 型手足口病在每年的 5~7 月份及 9~11 月份有两个发病高峰。咸阳市[53] 2020 年以 CA6 为主要病原的手足口病发病高峰为 9~11 月, 2021 年 EV 阳性的手足口病流行以 5~7 月为主高峰。而薛润泽[49]研究发现 CA6 所致手足口病的发病高峰主要为 4~6 月。周伟[54]分析了合肥市 44,044 例手足口病发现, 主要流行株为 CA6 的手足口病主要发病时间在 5~8 月。河南省[50] 2022~2023 年以 CA6 为主的手足口病发病高峰在 6~8 月。

多项研究表明, CA6 型手足口病发病无性别差异, 发病年龄多在 5 岁以下, 散居儿童为主。Janiza Lianne M 等人[16]发现, 菲律宾 2012~2017 年实验室确诊的 CA6 型手足口病病例年龄中位数为 2 岁。法国[15] 2010~2018 年 CA6 检测阳性患者的平均年龄为 1.5 岁。张楠[52]分析了 2015~2017 年 467 例 CA6 阳性的手足口病, 其中婴幼儿组(≤ 3 岁)占比最多。薛润泽[49]分析的 CA6 感染的手足口病中, ≤ 5 岁患儿占 95.18%, 与 EV71 和 CA16 型手足口病无统计学差异。

各研究间发病高峰存在地域性差异, 但年龄分布特征较为一致。

5. 临床表现

手足口病典型临床症状为发热, 手、足、口、臀部皮疹, 纳差, 流涎, 少数会出现神经系统受累如神靡、易惊、抽搐等。重症表现为心率呼吸增快、脑功能衰竭、血压降低或休克等。非典型 HFMD (atypical HFMD, aHFMD) 主要表现为非典型部位或全身性的皮疹, 脱皮、脱甲等。

5.1. 典型表现

大多数患儿表现为发热, 伴有典型的手足口及臀周的皮疹。有研究[55]-[58]表明, CA6 型手足口病高热比例高, 但发热持续时间较非 CA6 型短。张楠[52]发现, 婴幼儿更易发热。Foronda 等[16]发现, 除发热、皮疹外, 多数患儿还有食欲不振、咽痛的表现。另外, CA6 型手足口病并发症以呼吸系统疾病为主, 如肺炎、支气管炎, 少数出现神经系统并发症, 如脑膜炎、癫痫, 其他罕见并发症还包括麻疹、脱水、败血症等。

薛泽润[49]发现, CA6 型手足口病多为轻症, 重症率及病死率低于往年, 重症患儿的年龄多小于 3 岁, 低于轻症儿童。关君艳等[55]发现, CA6 型重症手足口病患儿长时间发烧(≥ 3 天)比例低于 EV71 型, 且重症患儿男性居多, 常伴更长发热时间、消化系统症状及高血糖, 还可能出现非典型症状, 如水疱疹、大疱疹、脱甲等, 危重型手足口病还易并发无菌性脑膜炎和肺水肿[59]。

综上, CA6 型手足口病在临床表现及并发症方面具有独特性, 需特别关注重症表现及并发症风险, 尤其是 3 岁以下婴幼儿及男性患儿。

5.2. 非典型表现

CA6 型手足口病非典型表现主要体现在皮疹上, 与 EV71 及 CA16 相比, 其皮疹分布广, 形态多样, 疱疹及后期脱甲发生率高。脱甲多在发病 1~2 月内出现, 多为自限性。巴西[60]研究显示, 80% CA6 型手足口病患儿出现手脚掌脱屑, 约 1/3 出现脱甲。北京市某幼托机构[61]中, 约一半 CA6 阳性的患儿在发病 1 个月内出现脱皮、脱甲, 但均在 6 个月内恢复正常。李荣等[62]研究 127 例儿童脱甲病发现, 脱甲

指(趾)甲数目及程度不一,最常出现在右拇指及右拇趾甲,新指(趾)甲长出时间从半月到3月不等,部分新甲初不平滑后变平整,部分患儿还会出现甲横沟,又称博氏线(Beau' lines)。而脱甲现象与病毒载量高低无关[63]。国内研究[57][58][64]发现,CA6感染更易出现大疱或大囊泡样改变的皮疹,伴明显瘙痒,还有面部斑丘疹,疱疹结痂或脱皮恢复后无色素沉着,部分患儿后期出现甲脱落,但大多预后良好。

相比EV71或CA16,CA6型手足口病患儿粪便病毒核酸转阴时间最长5周,肠道排毒时间较短[65]。

相较于典型症状,非典型HFMD症状更具多样性,需仔细甄别。临床应准确识别各类症状,以进行及时有效的治疗。

6. 小结

自2016年EV71减毒活疫苗普及以来,EV71和CA16导致手足口病病例数大幅下降,CA6感染成为新主导。CA6虽不易致重症,但易引发全球手足口病暴发,且其基因变异快,发病机制不明,无相关疫苗。这加剧了CA6型手足口病的流行,甚至可能导致重症。因此,应重视引起CA6相关手足口病,加强其基因型及临床表现的监测,探讨致病机制,推动相关疫苗研发,以有效防控CA6。

基金项目

重庆市首批公共卫生重点学科(专科)。

参考文献

- [1] Dalldorf, G. (1953) The Coxsackie Virus Group. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **56**, 583-586. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1953.tb30251.x>
- [2] Jiang, P., Liu, Y., Ma, H., Paul, A.V. and Wimmer, E. (2014) Picornavirus Morphogenesis. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, **78**, 418-437. <https://doi.org/10.1128/mmb.00012-14>
- [3] Oberste, M.S., Peñaranda, S., Maher, K. and Pallansch, M.A. (2004) Complete Genome Sequences of All Members of the Species Human Enterovirus A. *Journal of General Virology*, **85**, 1597-1607. <https://doi.org/10.1099/vir.0.79789-0>
- [4] Noisumdaeng, P., Sangsiriwut, K., Prasertsopon, J., Klinmalai, C., Payungporn, S., Mungaomklang, A., et al. (2018) Complete Genome Analysis Demonstrates Multiple Introductions of Enterovirus 71 and Coxsackievirus A16 Recombinant Strains into Thailand during the Past Decade. *Emerging Microbes & Infections*, **7**, 1-12. <https://doi.org/10.1038/s41426-018-0215-x>
- [5] Yuan, J., Shen, L., Wu, J., Zou, X., Gu, J., Chen, J., et al. (2018) Enterovirus A71 Proteins: Structure and Function. *Frontiers in Microbiology*, **9**, Article 286. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00286>
- [6] Sun, Q., Li, J., Wang, R., Sun, T., Zong, Y., Wang, C., et al. (2023) Coxsackievirus A6 Infection Causes Neurogenic Pathogenesis in a Neonatal Murine Model. *Viruses*, **15**, Article 511. <https://doi.org/10.3390/v15020511>
- [7] Wang, S., Du, J., Yu, J., Zhao, Y., Wang, Y., Hua, S., et al. (2023) Coxsackievirus A6 2C Protein Antagonizes IFN- β Production through MDA5 and RIG-I Depletion. *Journal of Virology*, **97**, e01075-23. <https://doi.org/10.1128/jvi.01075-23>
- [8] Zhang, S., Yu, X., Meng, X., Huo, W., Su, Y., Liu, J., et al. (2020) Coxsackievirus A6 Induces Necroptosis for Viral Production. *Frontiers in Microbiology*, **11**, Article 42. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00042>
- [9] 荏静, 郑晓晨, 李敏杰, 等. Ca6感染对人 jurkat t 细胞 toll 样受体表达的影响[J]. 中国卫生检验杂志, 2023, 33(22): 2701-2704.
- [10] 荏静, 何雅青, 余光清, 等. Toll 样受体 7 在肠道病毒 71 型感染人 jurkat t 细胞诱导炎症因子中的作用[J]. 中华预防医学杂志, 2016, 50(3): 266-269.
- [11] 王海滨, 雷娜, 赵剑虹, 等. 2013 年北京市朝阳区柯萨奇 a6 型病毒分子流行病学研究[J]. 首都公共卫生, 2016, 10(1): 16-20.
- [12] Aw-Yong, K.L. and ICSM (2017) Causative Agents of Hand, Foot and Mouth Disease in University Malaya Medical Centre, Kuala Lumpur, Malaysia in 2012-2013. *Tropical Biomedicine*, **34**, 240-248.
- [13] Yang, L. and Honghong, B. (2017) Vp1 Genetic Analysis Concerning Coxsackievirus a6 Associated with Hand, Foot and Mouth Disease in Anyang City from 2011 to 2015. *Chinese Journal of Experimental and Clinical Virology*, **31**, 113-117.

- [14] Liu, H., Zhang, M., Feng, C., Cong, S., Xu, D., Sun, H., *et al.* (2021) Characterization of Coxsackievirus A6 Strains Isolated from Children with Hand, Foot, and Mouth Disease. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **11**, Article 700191. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.700191>
- [15] Tomba Ngangas, S., Bisseux, M., Jugie, G., Lambert, C., Cohen, R., Werner, A., *et al.* (2022) Coxsackievirus A6 Recombinant Subclades D3/A and D3/H Were Predominant in Hand-Foot-And-Mouth Disease Outbreaks in the Paediatric Population, France, 2010-2018. *Viruses*, **14**, Article 1078. <https://doi.org/10.3390/v14051078>
- [16] Foronda, J.L.M., Jiao, M.M.A.D., Climacosa, F.M.M., Oshitani, H. and Apostol, L.N.G. (2023) Epidemiological and Molecular Characterization of Coxsackievirus A6 Causing Hand, Foot, and Mouth Disease in the Philippines, 2012-2017. *Infection, Genetics and Evolution*, **114**, Article 105498. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2023.105498>
- [17] Luchs, A., Azevedo, L.S.D., Souza, E.V.D., Medeiros, R.S., Souza, Y.F.V.P.D., Teixeira, D.L.F., *et al.* (2022) Coxsackievirus A6 Strains Causing an Outbreak of Hand-Foot-and-Mouth Disease in Northeastern Brazil in 2018. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, **64**, e16. <https://doi.org/10.1590/s1678-9946202264016>
- [18] Noisumdaeng, P. and Puthavathana, P. (2023) Molecular Evolutionary Dynamics of Enterovirus A71, Coxsackievirus A16 and Coxsackievirus A6 Causing Hand, Foot and Mouth Disease in Thailand, 2000-2022. *Scientific Reports*, **13**, Article 17359. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-44644-z>
- [19] 陈国清, 李春香, 邵荣标, 王瑶, 李峰. 2016 年盐城地区非 cv71 非 cva16 其他肠道病毒分子分型及肠道病毒 cva6 型 vp1 基因特征分析[J]. 中国疾病控制杂志, 2018, 22(1): 52-56.
- [20] 赵怀龙, 王春荣, 杨国樑, 等. 2018 年济南市 14 株柯萨奇病毒 a 组 6 型 vp1 基因特征分析[J]. 现代预防医学, 2021, 48(5): 925-929.
- [21] 刘艳艳, 姜黎黎, 李文龙, 等. 2021 年昆明市手足口病流行病学和肠道病毒病原谱特征[J]. 中国疫苗和免疫, 2023, 29(1): 64-70.
- [22] 赵丽娟, 姜黎黎, 段丽忠, 等. 2020-2021 年云南省保山市手足口病病例中柯萨奇病毒 a6 型基因特征分析[J]. 中国病毒病杂志, 2023, 13(2): 150-154.
- [23] Zhou, X.H. and Yang, X. (2022) Pathogen Surveillance and Genetic Characteristics of Coxsackievirus A6 and A16 in Children with Hand, Foot and Mouth Disease in Wenshan Prefecture of Yunnan Province, 2020. *Chinese Journal of Microbiology and Immunology*, **42**, 478-483.
- [24] 刘艳艳, 李桂满, 张勇. 云南省曲靖地区手足口病病原学监测(2019 年)[J]. 国际流行病学传染病学杂志, 2021, 48(5): 362-367.
- [25] Zhou, X.H. and Zhou, Y.M. (2021) Etiological Surveillance of HFMD and the Phylogenetic Analysis of Coxsackievirus A6 in Wenshan Prefecture of Yunnan Province, China, 2014 to 2018. *Chinese Journal of Microbiology and Immunology*, **41**, 629-634.
- [26] 姜黎黎, 李楠. 昆明市手足口病病原构成及柯萨奇病毒 a 组 6 型基因特征分析(2016-2018 年)[J]. 国际流行病学传染病学杂志, 2021, 48(2): 104-108.
- [27] Zhang, Y. and Fu, X.Q. (2019) Etiology Analysis of Hand, Foot and Mouth Disease Cases and Genetic Characteristics of Coxsackievirus A6 in Six Prefectures/Cities of Yunnan Province in 2018. *Chinese Journal of Microbiology and Immunology*, **39**, 885-891.
- [28] 周玉真, 谢汶君, 沈丹芸, 程悦, 何迅, 陈恒. 2018-2022 年成都市手足口柯萨奇病毒 a6 型 vp1 基因进化特征分析[J]. 预防医学情报杂志, 2024: 1-5. <https://doi.org/10.19971/j.cnki.1006-4028.240052>
- [29] Zeng, Q. and Liu, J.W. (2019) Molecular Epidemiological Characteristic Analysis for Coxsackievirus A6 in Guangzhou, from 2017 to 2019. *Chinese Journal of Experimental and Clinical Virology*, **35**, 252-256.
- [30] 黄小丽, 陈龙, 姚相杰, 孟君. 2020-2022 年深圳地区柯萨奇病毒 a6 的流行病学与分子特征分析[J]. 病毒学报, 2024, 40(1): 106-114.
- [31] Yao, X.J. Chen, L., *et al.* (2019) Sequence Analysis of vp1-vp4 Genes of Coxsackievirus A6 Strains Isolated from Children with Severe Hand, Foot, and Mouth Disease in Shenzhen from 2012 to 2015. *Chinese Journal of Microbiology and Immunology*, **12**, 24-29.
- [32] 陈龙, 杨洪, 姚相杰. 2017-2018 年广东省深圳市疱疹性咽峡炎患者肠道病毒分子流行病学研究[J]. 疾病监测, 2023, 38(9): 1048-1053.
- [33] 陈敬鸿, 陈爽, 张鸿, 黄洁, 曾汉日. 2018-2021 年广东汕头手足口病病原谱及 cva6/cva10 基因特征分析[J]. 病毒学报, 2023, 39(5): 1285-1296.
- [34] Sun, Z.L. and Ma, X.D. (2020) Research on Pathogenic Spectrum of Hand, Foot and Mouth Disease and Genetic Characteristics of vp1 of Coxsackievirus A6 in Yantai Region, Shandong Province, China in 2016. *Chinese Journal of Experimental and Clinical Virology*, **34**, 429-434.

- [35] Chao, Z. and Jing, J. (2021) Genetic Characteristics of Coxsackievirus A6 in Hospitalized Patients with Hand, Foot and Mouth Disease in Autumn and Winter in Qingdao 2019. *Chinese Journal of Experimental and Clinical Virology*, **35**, 257-261. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112866-20210129-00020>
- [36] 王德成, 栗凡, 丛如意, 等. 2013-2021 年在沈阳地区持续传播的柯萨奇病毒 a 组 6 型的分子进化研究[J]. 病毒学报, 2023, 39(5): 1253-1260.
- [37] Song, Y., Zhang, Y., Ji, T., Gu, X., Yang, Q., Zhu, S., *et al.* (2017) Persistent Circulation of Coxsackievirus A6 of Genotype D3 in Mainland of China between 2008 and 2015. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 5491. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-05618-0>
- [38] 范云燕, 欧嵩凤, 陈敏玫. 我国柯萨奇病毒 a 组 6 型 vp1 区基因分子流行病学特征[J]. 中华疾病控制杂志, 2020, 24(8): 934-938+945.
- [39] Österback, R., Vuorinen, T., Linna, M., Susi, P., Hyypiä, T. and Waris, M. (2009) Coxsackievirus A6 and Hand, Foot, and Mouth Disease, Finland. *Emerging Infectious Diseases*, **15**, 1485-1488. <https://doi.org/10.3201/eid1509.090438>
- [40] Salazar, A., Febrer, I., Guiral, S., Gobernado, M., Pujol, C. and Roig, J. (2008) Onychomadesis Outbreak in Valencia, Spain, June 2008. *Eurosurveillance*, **13**. <https://doi.org/10.2807/ese.13.27.18917-en>
- [41] Mirand, A., Henquell, C., Archimbaud, C., Ughetto, S., Antona, D., *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>
- [42] Anh, N.T., Nhu, L.N.T., Van, H.M.T., Hong, N.T.T., Thanh, T.T., Hang, V.T.T., *et al.* (2018) Emerging Coxsackievirus A6 Causing Hand, Foot and Mouth Disease, Vietnam. *Emerging Infectious Diseases*, **24**, 654-662. <https://doi.org/10.3201/eid2404.171298>
- [43] Saxena, V.K., Pawar, S.D., Qureshi, T.H.I.H., Surve, P., Yadav, P., Nabi, F., *et al.* (2020) Isolation and Molecular Characterization of Coxsackievirus A6 and Coxsackievirus A16 from a Case of Recurrent Hand, Foot and Mouth Disease in Mumbai, Maharashtra, India, 2018. *Virus Disease*, **31**, 56-60. <https://doi.org/10.1007/s13337-020-00567-1>
- [44] Justino, M.C.A., da S. Mesquita, D., Souza, M.F., Farias, F.P., dos S. Alves, J.C., Ferreira, J.L., *et al.* (2020) Atypical Hand-Foot-Mouth Disease in Belém, Amazon Region, Northern Brazil, with Detection of Coxsackievirus A6. *Journal of Clinical Virology*, **126**, Article 104307. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104307>
- [45] Ying, Z. and Peng, H. (2014) Molecular Epidemiology Characteristics of Human Enterovirus Coxsackievirus A6 in Guangzhou, in 2011. *Chinese Journal of Epidemiology*, **35**, 103-104.
- [46] Gu, H.Y., Liu, Z.D., *et al.* (2015) The Etiological and Clinical Characteristics of Hospitalized Children with Hand, Foot and Mouth Disease in Beijing in 2013. *Chinese Journal of Pediatrics*, **53**, 459-463.
- [47] Chen, J.H. and Wu, H.Z. (2017) Epidemic and Etiological Characteristics of Hand, Foot and Mouth Disease in Gansu Province during 2013-2015. *Chinese Journal of Experimental and Clinical Virology*, **31**, 108-112.
- [48] Zhou, J., Wu, Y.D., *et al.* (2018) Epidemiological Survey of Common Enterovirus Infections among Children in Hangzhou, 2016. *Chinese Journal of Infectious Diseases*, **12**, 160-163.
- [49] Xue, R.Z. and Wu, R. (2022) Epidemiological Characteristics of Hand, Foot and Mouth Disease Cases Caused by Coxsackievirus Group A Type 6 in Xi'an City, 2016-2020. *Chinese Journal of Experimental and Clinical Virology*, **36**, 564-568.
- [50] Chen, Y., Chen, S., Shen, Y., Li, Z., Li, X., Zhang, Y., *et al.* (2024) Molecular Evolutionary Dynamics of Coxsackievirus A6 Causing Hand, Foot, and Mouth Disease from 2021 to 2023 in China: Genomic Epidemiology Study. *JMIR Public Health and Surveillance*, **10**, e59604. <https://doi.org/10.2196/59604>
- [51] 冀天娇, 路环环, 肖金波, 严冬梅. 2012-2023 年 882 例重症手足口病病例病原谱及 cv-a6 基因特征分析[J]. 病毒学报, 2024, 40(2): 383-391.
- [52] Nan, Z. and Hui, H. (2019) Clinical Characteristics of Hand, Foot and Mouth Disease Caused by Coxsackievirus A6 in Different Age Groups. *Chinese Journal of Experimental and Clinical Virology*, **33**, 495-499. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1003-9279.2019.05.011>
- [53] 王士峰, 李珍妮, 秦龙, 等. 2020-2021 年咸阳市手足口病病原构成及柯萨奇病毒 a6 型序列分析[J]. 中国预防医学杂志, 2024, 25(6): 763-769.
- [54] 周伟, 张文艳, 朱引娣, 等. 合肥市 2019-2022 年手足口病流行特征及病原学检测结果分析[J]. 安徽预防医学杂志, 2024, 30(2): 165-168.
- [55] 詹飞, 关君艳. 两种病毒所致重症手足口病的临床特征比较分析[J]. 国际病毒学杂志, 2018, 25(5): 338-343.
- [56] Qi, L., Weikun, Z., Chan, X., *et al.* (2016) Clinical Characteristics and Molecular Epidemiology of Coxsackievirus A6 Hand, Foot, and Mouth Disease in Wenzhou, 2014. *Chinese Journal of Infectious Diseases*, **34**, 655-659.

-
- [57] 刘潇潇, 初艳慧, 任剑, 等. 北京地区柯萨奇病毒 a 组 6 型、肠道病毒 ev71 型和柯萨奇病毒 a 组 16 型手足口病流行特征及临床特点比较[J]. 公共卫生与预防医学, 2016, 27(5): 8-11.
- [58] 刘国涛, 刘民. 柯萨奇病毒 a 组 6 型与肠道病毒 71 型感染所致手足口病临床特征比较[J]. 国际病毒学杂志, 2017, 24(2): 127-130.
- [59] 孙敏, 孙建红, 王琰华, 等. 柯萨奇病毒 a6 致儿童手足口病的临床特征分析[J]. 公共卫生与预防医学, 2022, 33(6): 132-135.
- [60] Justino, M.C.A., da S. Mesquita, D., Souza, M.F., Farias, F.P., dos S. Alves, J.C., Ferreira, J.L., *et al.* (2020) Atypical Hand-Foot-Mouth Disease in Belém, Amazon Region, Northern Brazil, with Detection of Coxsackievirus A6. *Journal of Clinical Virology*, **126**, Article 104307. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104307>
- [61] 杨军勇, 李若曦. 北京市某托幼机构一起由柯萨奇病毒轭组 6 型引起的手足口病流行病学调查[J]. 中华传染病杂志, 2016, 34(9): 568-569.
- [62] 李晓南, 李荣, 陈银花, 陈梦莹, 田国英. 儿童手足口病后脱甲病和 beau lines 改变的回顾性调查[J]. 中华传染病杂志, 2018, 36(2): 107-108.
- [63] 滕淑, 赵仕勇, 陈海哨, 等. 柯萨奇病毒 a 组 6 型手足口病并发脱甲症的相关因素及基因分析[J]. 中国现代医生, 2021, 59(21): 5-10.
- [64] Deng, H.L., Zhang, Y.F., Ma, C.F., *et al.* (2015) Pathogenic and Clinical Presentation of Bullous Rash in Hand, Foot and Mouth Disease. *Chinese Journal of Pediatrics*, **53**, 616-620.
- [65] Zhao, S.Y., Wang, J., *et al.* (2017) Observation on Intestinal Viral Shedding Time of Hand, Foot and Mouth Disease Induced by Coxsackievirus A6. *Chinese Journal of Pediatrics*, **55**, 369-372. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2017.05.012>