

肠道病毒 71 型灭活疫苗使用技术指南

中国疾病预防控制中心

二〇一六年五月

目 录

一、病原学	1
二、临床学	3
(一) 临床特征	3
(二) 诊断与治疗	5
三、流行病学	5
(一) 全球流行概况	5
(二) 我国流行特征	6
(三) 血清流行病学	7
(四) 疾病负担	8
(五) 传播方式、传染性和潜伏期	8
(六) 非疫苗预防措施	9
四、EV71 疫苗	9
(一) 疫苗研发进展	9
(二) 疫苗免疫原性和保护效力	10
(三) 疫苗安全性	11
(四) 免疫持久性	11
五、EV71 疫苗使用建议	12
(一) 接种对象	12

（二）接种程序.....	12
（三）接种途径及剂量.....	12
（四）接种禁忌和慎用情况.....	13
（五）接种管理.....	13
（六）注意事项.....	14
（七）其他相关问题.....	15
参考文献.....	16

肠道病毒 71 型 (Enterovirus type 71, EV71) 是人类肠道病毒的一种。EV71 感染可引起多种疾病, 其中以手足口病 (Hand, foot and mouth disease, HFMD) 最为常见。2007 年以来, EV71 感染相关 HFMD 在我国婴幼儿人群中持续流行, 发病率高, 并导致一定比例的患儿死亡。由于 EV71 病毒主要通过接触传播, 儿童普遍易感且隐性感染比例高, 常规卫生学预防措施实施难度大、防控效果差。

2015 年 12 月, 我国两家疫苗企业研发、生产的 EV71 灭活疫苗 (EV71 疫苗) 通过国家食品药品监督管理总局生产注册审批, 其在人群中的应用将为预防 EV71 感染和 HFMD 提供重要手段。

为指导临床医生、疾病预防控制专业人员和预防接种人员合理使用 EV71 疫苗, 做好受种儿童家长沟通与咨询, 中国疾病预防控制中心在对现有科学文献进行评估和专家论证基础上, 制定了《肠道病毒 71 型灭活疫苗使用技术指南》(以下简称指南)。我们将根据新的科学认识和证据, 及时对本《指南》进行更新。

一、病原学

EV71 是人肠道病毒的一种, 是引起婴幼儿 HFMD 主要病原体之一。由于该病毒具有脊髓前角神经组织嗜性, 因而可以引起中枢神经系统感染 (无菌性脑炎和脑膜炎、脊髓灰质炎样麻痹)。1969 年, EV71 首次从美国加利福尼亚州发生中枢神经系统感染症状的婴儿粪便标本中分离到^[1]。1998 年, 我国从深圳

HFMD 患儿标本中首次分离出 EV71。2007 年以来，EV71 感染相关疾病在我国广泛流行^[2]。

EV71 为单股正链 RNA 病毒，属于小 RNA 病毒目小 RNA 病毒科肠道病毒属，基因组全长大约 7500 个碱基，仅有一个开放读码框架，编码一个多聚蛋白，这一多聚蛋白经进一步水解剪切后产生病毒的 4 个结构蛋白（VP1-VP4）和 7 个非结构蛋白（2A-2C 和 3A-3D），两侧为 5'和 3'非编码区（UTRs）。

基于全长 VP1 区核苷酸序列的差异，目前可将 EV71 分为 A、B、C、D、E、F 和 G 七个基因型，其中 A 基因型只有 1 个成员，即 EV71 的原型株—BrCr 株；B 和 C 基因型又进一步划分为 B0-B7 和 C1-C6 基因亚型。由于各个基因型的 EV71 在不同国家和地区都引起过重症和死亡病例较多的 HFMD 暴发，所以基因型的差别并不是决定 EV71 神经毒力强弱的唯一因素，病毒毒力与病毒基因型的关系尚不明确。B 基因型和 C 基因型分布较广，B 基因型主要分布地区包括美国、澳大利亚、哥伦比亚、新加坡、中国大陆部分地区与中国台湾地区、马来西亚等；C 基因型主要分布地区包括美国、澳大利亚、欧洲、中国大陆、中国台湾、加拿大和马来西亚等。C4 基因亚型为我国 1998 年以来 EV71 流行的优势基因型，其又可进一步分为 C4a 和 C4b 分支，其中的 C4a 分支则为 2007 年来引起我国较多重症和死亡 HFMD 病例的绝对优势亚型。我国的 EV71 疫苗是以 C4a 分支病毒株为基础研发的^[3-12]。

二、 临床学

（一） 临床特征

EV71 感染有不同的临床表现，部分人可呈隐性感染^[13-14]，部分发展为临床病例，其中以 HFMD、疱疹性咽峡炎和神经系统感染最常见^[15]。EV71 感染还可对一定比例的感染者造成严重后果（重症和死亡）。

1. EV71 感染相关 HFMD

HFMD 是一种常见的儿童感染性疾病，可由多种肠道病毒引起，其中 EV71 是导致 HFMD 的重要病原之一。除 EV71 外，柯萨奇 A 组 16 型(Coxsackie virus group A type 16, CV-A16)、埃可病毒等均可引起 HFMD。该病急性起病，一般症状较轻，以发热及手、足、口等部位斑丘疹或疱疹为主要特征。可伴有咳嗽、流涕、食欲不振等症状。多在一周内痊愈，预后良好。3 岁以下婴幼儿 HFMD 发病率最高，症状典型的 HFMD 一般发生在较大婴幼儿，2 岁及以下儿童广泛的非典型皮疹较常见^[16]。

HFMD 普通病例皮疹特征为：口腔粘膜出现散在疱疹，手、足和臀部出现斑丘疹、疱疹，疱疹周围可有炎性红晕，疱内液体较少。部分病例皮疹表现不典型，如：单一部位出疹或仅表现为斑丘疹。

少数病例(尤其是小于 3 岁者)病情进展迅速，在发病 1-5 天左右出现脑膜炎、脑炎(以脑干脑炎最为凶险)、脑脊髓炎、肺水肿、循环障碍等，极少数病例病情危重，可致死亡，存活病例可留有后遗症（重症病例表现详见下文）。

2. EV71 感染所致其他疾病

部分 EV71 感染病人表现为疱疹性咽峡炎，其特点是发热和口腔后部溃疡，包括前咽褶皱、小舌、扁桃体和软腭。

EV71 感染还可以表现为上呼吸道感染、肠胃炎和非特异性病毒疹^[17]，特别在幼儿中，还可以引起支气管哮喘恶化、支气管炎发作和肺炎^[18]。

与其他肠道病毒类似，EV71 可引起无菌性脑膜炎、急性弛缓性麻痹、脑炎及其它罕见临床表现^[19]。EV71 脑炎通常为脑干脑炎，常伴有严重的心肺症状。具体表现如下：

(1) 神经系统：精神差、嗜睡、易惊、头痛、呕吐、谵妄甚至昏迷；肢体抖动，肌阵挛、眼球震颤、共济失调、眼球运动障碍；无力或急性弛缓性麻痹；惊厥。查体可见脑膜刺激征，腱反射减弱或消失，巴氏征等病理征阳性。

(2) 呼吸系统：呼吸浅促、呼吸困难或节律改变，口唇紫绀，咳白色、粉红色或血性泡沫样痰液；肺部可闻及湿啰音或痰鸣音。

(3) 循环系统：面色苍灰、皮肤花纹、四肢发凉，指(趾)发绀；出冷汗；毛细血管再充盈时间延长。心率增快或减慢，脉搏浅速或减弱甚至消失；血压升高或下降^[20]。

在 Sarawak 持续超过七年的多个流行期大型前瞻性临床研究中发现，10%-30%EV71 感染 HFMD 住院儿童有神经系统并发症^[21-22]。脑干脑炎是最常见的表现，占神经系统并发症的 58%，其次是无菌性脑膜炎（36%）以及脑干脑炎伴心肺功能不全（4%）。多数中枢神经系统受累患儿具有 HFMD 的典型特点，

但小部分病例只有神经系统特征^[21]。与其他肠道病毒感染相比，肌阵挛在 EV71 感染中更为常见，可能是神经系统受累的早期预警症状，特别是脑干受损^[23]。EV71 感染引起的癫痫发作多见于 2 岁以下儿童，通常较短暂，神志恢复良好。

（二）诊断与治疗

EV71 感染引起的有关症状为非特异性临床表现，需要通过实验室诊断来确定具体感染的病原种类。可通过采集患者粪便、咽拭子、疱疹液、肛拭子等标本，进行 EV71 病原学检测，也可通过血清学标本检测 EV71 IgM 阳性或恢复期血清中和抗体有 4 倍及以上升高，来确诊是否为 EV71 病毒感染引起的相关疾病^[24]。

EV71 感染目前尚无特异性治疗方法，以支持疗法为主。大多数患者为轻症，临床上表现为 HFMD 或者疱疹性咽峡炎，仅需对症治疗，自然病程 1 周左右，预后良好。但少数病例神经系统受累，一旦并发神经源性肺水肿、肺出血、心肺衰竭，病死率很高，需要早期识别和及时采取针对性治疗措施。

三、流行病学

（一）全球流行概况

1969 年美国加利福尼亚州报告全球首例 EV71 感染病例^[25]。上世纪 70-80 年代，EV71 仅在欧美地区出现暴发。近二十年来，HFMD 在亚太地区广泛流行，包括马来西亚、中国台

湾、日本、新加坡、越南、香港、韩国和柬埔寨等^[10, 15, 26-27]。EV71 相关 HFMD 已在亚太地区多个国家或地区长期流行，成为重要的公共卫生问题。

（二） 我国流行特征

我国 1998 年首次分离到 EV71, 2007 年以前 EV71 相关 HFMD 以散发为主。2007 年和 2008 年分别在山东临沂^[28]和安徽阜阳^[29]发生 EV71 相关 HFMD 暴发疫情。2008 年 5 月, 卫生部将 HFMD 纳入法定报告的丙类传染病 (EV71 感染引起的疱疹性咽峡炎和神经系统感染无相关数据)。2008-2015 年, 我国共报告 HFMD 约 1380 万例, 平均年发病率为 147 /10 万, 报告重症病例约 13 万例, 死亡 3300 多人, 给我国儿童生命健康带来严重威胁。

我国 HFMD 报告病例中有病原学诊断和分类的病例数很低。2008-2015 年, 全国共报告约 57 万例 HFMD 实验室诊断病例, 占有所有报告病例的 4%。实验室诊断病例中, EV71、CV-A16 和其他肠道病毒阳性比例分别为 44%、25%和 31%; 轻症、重症和死亡等不同严重程度病例中 EV71 构成比分别为 40%、74%和 93%。不同年度 HFMD 病原构成存在差异, 轻症病例中, 2009-2012 年及 2014 年均以 EV71 为主 (44.5%-61.1%), 2013 年和 2015 年 EV71 构成比有所下降 (分别为 37.4%和 29.7%)。但重症病例和死亡病例中始终以 EV71 为主。

疫情报告数据分析显示, 我国 HFMD 流行呈现以下特征。

1. 季节性和周期性

HFMD 有明显的季节性。春夏季是我国 HFMD 的主要流行季

节，部分地区在秋季还出现疫情回升。南方省份流行季节高峰时间略早于北方。

根据日本、马来西亚、英国等国家报道，EV71 有周期性流行特点，流行间隔约 2-4 年^[30]。而我国多数地区的流行间隔多为 1 年，部分省份也观察到 2-3 年周期性流行的特征。

2. 地区分布

我国 31 个省（自治区、直辖市）均有 HFMD 发病。南部、东部省份年平均发病率高于其他省份。2008-2015 年报告年平均发病率高于全国平均水平的省份为海南、广西、广东、浙江、上海、湖南、福建、北京、安徽和天津，年平均发病率在 129/10 万-423/10 万之间；其他省份年平均发病率在 31/10 万-126/10 万之间。

3. 人群特征

HFMD 主要发生在 5 岁以下儿童，占总病例数的 90%。其中 1 岁组发病水平最高，年发病率可达 3000/10 万以上，2 岁组次之，其发病率约 2500/10 万，年龄别发病率随年龄增长而下降，5 岁组发病率约为 500/10 万。6 月龄以下婴儿因母传抗体保护和暴露机会较少，其发病水平相对较低。病情严重程度（病死率、重症比例和重症死亡比例）随着年龄增长而下降，6 月龄以下婴儿病情最重。

HFMD 发病率和病情严重程度均无明显的性别差异。

（三）血清流行病学

根据最近发表的我国儿童 EV71 血清抗体水平研究的系统

综述^[31]，0-5月龄婴儿的EV71中和抗体阳性率随着年龄增长而迅速下降，从出生时78%（95%CI：72-85%）降至5月龄的10%（95%CI：4-16%）；6-11月龄婴儿的中和抗体阳性率维持在较低水平（10-22%）。学龄前各年龄组儿童的EV71中和抗体阳性率随年龄增长而逐渐增高，从1岁的26%（95%CI：18-33%）上升至5岁的70%（95%CI：62-78%）。5岁后，各年龄组阳性率相对稳定。

（四）疾病负担

据估算，我国每年由EV71感染发病所致重症和轻症HFMD病例的费用（直接医疗费用和间接费用）分别为1.8亿元和10-20亿元。由于存在漏报漏诊，疱疹性咽峡炎和部分神经系统感染未纳入报告，且未计算长期后遗症病例，EV71感染所致疾病的总经济负担将比上述估计值更高^[32]。上海市2011年0-9岁儿童HFMD经济负担大于4960万元，每个病例人均费用为1346元，估算EV71感染引起的HFMD花费为2280万，占有所有HFMD费用的46.1%^[33]。2013年，对江苏省农村地区343例EV71所致疾病的经济负担及其对患儿生命质量的影响研究结果显示，轻症和重症HFMD的经济负担分别为3172元和13284元，健康相关生存质量损失分别为1.76/1000和3.47 /1000伤残调整生命年^[34]。

（五）传播方式、传染性和潜伏期

EV71主要通过接触病人的粪便、呼吸道分泌物（如打喷嚏

喷的飞沫等) 和疱疹液及被其污染的物品传播。

病人和隐性感染者均可排出病毒，均可成为本病的传染源。出现症状前数天，病人血液、鼻咽分泌物和粪便中均已存在病毒，因此，病人潜伏期也具有传染性。通常以发病后一周内传染性最强。有研究^[35]估计，HFMD暴发中EV71的基本再生数(R_0)的中位数为5.48，四分位数间距为4.20-6.51，即HFMD暴发中，1个EV71感染HFMD病例可传染5.48个易感者。

EV71相关HFMD潜伏期一般为3-7天。

(六) 非疫苗预防措施

HFMD的非疫苗预防措施主要为：1. 保持良好的个人卫生。2. 用清水和皂液洗手，特别是在接触口鼻前、进食前、如厕后、当手被水疱或呼吸道分泌物污染时（如咳嗽或打喷嚏后）。3. 打喷嚏或咳嗽时用手绢或纸巾遮住口鼻，随后将纸巾包裹好丢入有盖得垃圾桶内。4. 不要共用毛巾或其他个人物品。5. 经常清洁和消毒常接触的物品表面（如家具、玩具和共用物品）和患者的分泌物、呕吐物或排泄物。6. 避免与患者密切接触，如接吻、拥抱等。7. 为防止把病毒传染给别人，患病的儿童应该避免上学（幼儿园）或参加集体活动。

四、EV71 疫苗

(一) 疫苗研发进展

为防控EV71感染引起的HFMD及相关疾病的流行，多个国家或地区开展了EV71疫苗的研发，疫苗类型包括全病毒灭活

疫苗、减毒活疫苗、亚单位疫苗、DNA 疫苗、表位肽疫苗和重组病毒样颗粒 (virus like particles, VLP) 疫苗等。

全病毒灭活疫苗的研发进展最快，全球已有 5 家企业或机构研发的 EV71 疫苗进入临床试验阶段，新加坡 1 家疫苗完成 I 期临床试验，台湾地区研发的疫苗进入 II 期临床试验。

中国医学科学院医学生物学研究所（以下简称昆明所）、北京科兴生物制品有限公司（以下简称北京科兴）、国药中生生物技术研究院有限公司和武汉生物制品研究所有限责任公司（以下简称中生集团）等企业研发的 EV71 疫苗于 2013 年完成 III 期临床试验。昆明所和北京科兴的 EV71 疫苗已于 2015 年 12 月获国家食品药品监督管理总局批准上市。

（二）疫苗免疫原性和保护效力

疫苗企业分别在广西和江苏开展了 I、II、III 期临床试验。结果显示，疫苗具有良好的免疫原性和保护效力^[36-39]。两剂次 EV71 疫苗接种后 28 天，血清抗体阳转率为 88.1%-91.7%，对于 EV71 感染相关 HFMD 的保护效力在 90% 以上。受样本量限制，对 EV71 感染所致重症病例的保护效力尚缺乏准确估计。对 CV-A16 感染 HFMD 和其他肠道病毒感染 HFMD 无保护效力^[40,42]。

不同基因型毒株的免疫原性研究结果显示，疫苗株对 EV71 不同基因型和亚型具有交叉保护作用^[41-42]。

由于临床试验阶段观察的是个体水平的直接保护效果，EV71 疫苗在群体水平上的间接保护效果、总保护效果和综合保护效果尚需通过进一步研究进行评估。

（三）疫苗安全性

临床研究数据^[36-39]显示，接种疫苗后的局部反应主要表现为接种部位红、硬结、疼痛、肿胀、瘙痒等，以轻度为主，持续时间不超过3天，可自行缓解。全身反应主要表现为发热、腹泻、食欲不振、恶心、呕吐、易激惹等，呈一过性。严重程度达到3级以上的所有症状（如发热、腹泻、恶心呕吐等）的发生率在疫苗接种组和对照组之间无显著性差异。结果表明EV71疫苗具有良好的安全性。

由于上市前临床试验观察的疫苗接种者数量仅为数千人，该疫苗的罕见异常反应发生情况尚需要通过上市后的安全性监测与评价获得。

（四）免疫持久性

目前，尚缺乏可靠的免疫持久性研究数据。根据对III期临床研究对象的跟踪观察^[36, 38]，接种后56天到8个月，EV71中和抗体滴度有所下降，8-14个月抗体水平处于相对稳定状态，但抗体阳性率未见下降。免疫后两年的观察结果显示，中和抗体水平和临床保护效力仍然维持在较高水平^[43]。

但利用III期临床试验现场开展的跟踪观察，无法排除接种对象持续受到EV71病毒自然暴露的影响，因此，对EV71疫苗免疫持久性的准确评估尚需在上市应用后，通过科学设计和严格质量控制，进行观察和评价，以便为是否需要制定加强免疫程序提供依据。

五、EV71 疫苗使用建议

（一）接种对象

根据现有数据，EV71 母传抗体水平出生后逐渐衰减，在婴儿 5-11 月龄时最低，而发病率最高的年龄组在 1-2 岁。因此，6 月龄开始接种可及时为易感儿童提供保护。由于 5 岁以上儿童和成人的发病率很低，故可推测，5 岁以上人群使用 EV71 疫苗，无论在个体层面还是群体层面，其公共卫生意义有限、成本效益欠佳。

建议 EV71 疫苗接种对象为 ≥ 6 月龄易感儿童，越早接种越好；鼓励在 12 月龄前完成接种程序，以便尽早发挥保护作用。对于 5 岁以上儿童，不推荐接种 EV71 疫苗。如今后疾病流行病学特征发生变化，出现大年龄组儿童发病率增高的趋势时，经科学评估后，再对接种对象做出评估和调整。

不同厂家疫苗的接种年龄范围可参照相应产品疫苗说明书。

（二）接种程序

基础免疫程序为 2 剂次，间隔 1 个月。是否需要加强免疫，暂未确定。

（三）接种途径及剂量

上臂三角肌肌肉内注射。每次接种剂量为 0.5ml。

（四）接种禁忌和慎用情况

已知对 EV71 疫苗任何一种成分过敏者，发热、急性疾病期患者及慢性疾病急性发作患者不得接种。

如有下列情况，应在决定是否接种时慎重考虑：

1. 患有血小板减少症或者出血性疾病者，肌肉注射本疫苗可能会引起注射部位出血。

2. 正在接受免疫抑制治疗或免疫功能缺陷的患者，接种本疫苗产生的免疫应答可能会减弱。接种应推迟到治疗结束后或确保其得到了很好的保护。但对慢性免疫功能缺陷的患者，即使基础疾病可能会使免疫应答受限，也应推荐接种。

3. 未控制的癫痫患者和其他进行性神经系统疾病（如格林巴利综合征等）患者，应慎重考虑是否接种该疫苗。

其他禁忌和慎用情况可参考相应企业的疫苗说明书。

（五）接种管理

有接种 EV71 疫苗意愿的接种对象，应到卫生计生行政部门批准的具有疫苗接种资质的预防接种单位接种 EV71 疫苗。

1. 接种服务流程

(1) 预检登记：询问儿童监护人受种者的基本信息，了解其健康状况，告知疫苗、相关疾病信息和知识以及接种后可能出现的不良反应和注意事项，严格掌握 EV71 疫苗接种的适用年龄和禁忌症，并按相关规定请接种对象监护人签署疫苗接种知情同意书。

(2) 接种：由接种医生或护士实施 EV71 疫苗接种，按照《预

防接种工作规范》^[44]的操作要求进行安全注射。

(3)留观：接种疫苗后，要求接种对象在接种单位留观 30 分钟。

2. 接种记录

预防接种单位应按照《预防接种工作规范》要求，将接种 EV71 疫苗的相关信息记录于接种证，并录入儿童预防接种信息管理系统和（或）登记到接种卡/簿中。接种单位要按照第二类疫苗的管理要求，准确记录和定期上报 EV71 疫苗的接种信息。

3. 接种后疑似预防接种异常反应监测

医疗机构、接种单位、疾病预防控制机构、药品不良反应监测机构、疫苗生产企业及其执行职务的人员发现疑似预防接种异常反应（AEFI），应按照《全国疑似预防接种异常反应监测方案》^[45]等有关规定，进行报告。疾病预防控制机构要及时做好 AEFI 调查诊断。

（六）注意事项

1. 同其它疫苗一样，接种 EV71 疫苗不一定产生 100% 的保护效果。接种前，需向接种对象监护人做出解释和说明。

2. EV71 疫苗可刺激机体产生针对 EV71 病毒的免疫力，用于预防 EV71 感染所致的 HFMD 和相关疾病，不能预防其他肠道病毒（包括 CV-A16）感染所致的 HFMD。

3. 接种 EV71 疫苗与注射人免疫球蛋白应至少间隔 1 个月，以免影响免疫效果。

4. EV71 疫苗应于 2~8℃ 避光保存、运输，严禁冻结。

5. 疫苗开启后应立即使用。使用时应充分摇匀，如疫苗瓶有裂纹、标签不清或疫苗瓶内有异物等均不得使用。开启疫苗瓶和注射时，切勿使消毒剂接触疫苗。严禁血管内注射。

6. 接种 EV71 疫苗时应备有肾上腺素等药物，以备偶发过敏反应时，用于急救。

（七）其他相关问题

1. 与其他疫苗同时接种

在临床试验阶段未进行 EV71 疫苗同期（先、后或同时）接种其他疫苗时，对疫苗免疫原性、安全性等相互影响的研究。由于尚无 EV71 疫苗与其他疫苗同时接种的相关数据，故现阶段暂不推荐 EV71 疫苗与其他疫苗同时接种，建议 EV71 疫苗与其他疫苗接种间隔 2 周以上。

2. 特殊人群接种

对于接受免疫抑制药物的儿童，免疫抑制剂、化疗药物、抗代谢药物、烷化剂、细胞毒素类药物、皮质类固醇类药物等可能会降低机体对本疫苗的免疫应答。对于免疫缺陷儿童（亦包括 HIV 感染儿童），接种 EV71 疫苗的有效性和安全性尚无数据，可在评估儿童感染 EV71 病毒风险后决定是否接种。

3. 不同企业疫苗的序贯接种

目前，已上市企业的 EV71 疫苗均为两剂次接种程序，尚无使用不同企业疫苗进行序贯接种的免疫原性、安全性的研究数据。现阶段建议使用同一企业疫苗完成两剂次接种，暂不建

议使用不同企业疫苗完成接种程序。

4. 暴露后预防

目前，尚无该疫苗在儿童暴露于 EV71 感染病例后紧急接种是否可以预防发病的数据，也无针对疫情暴发时开展群体性应急接种的效果评价数据。若发现儿童暴露后，家长希望为儿童接种 EV71 疫苗，应对其接种后的发病风险或偶合发病的可能性进行充分告知。目前，尚无法提出该疫苗用于群体性应急接种的建议。

5. 公众交流与信息传播

HFMD 是由多病原引起的症候群，但重症 HFMD 和相关死亡主要由 EV71 感染所致。EV71 疫苗只对 EV71 感染引起的 HFMD 具有保护作用，不能预防 CV-A16 或其他型别肠道病毒引起的 HFMD。在与儿童监护人和公众进行沟通交流时，要科学、客观地告知和解释疾病与疫苗保护效果的相关知识和信息。

参考文献

1. Alexander JP Jr, Baden L, Pallansch MA, et al. Enterovirus 71 infection and neurologic disease-United States, 1977-1991[J]. J Infect Dis, 1994, 169(4): 905-908.
2. Guan D, Vander Sanden S, Zeng H, et al. Population dynamics and genetic diversity of C4 strains of human enterovirus 71 in Mainland China, 1998-2010[J]. PLoS One, 2012, 7(9): e44386.
3. 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.
4. Chang LY, Huang YC, Lin TY. Fulminant neurogenic pulmonary oedema with hand, foot, and mouth disease[J]. Lancet, 1998, 352(9125): 367-368.
5. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Nonpolio enterovirus and human parechovirus surveillance -- United States, 2006-2008[J]. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2010, 59(48): 1577-1580.
6. Li YP, Liang ZL, Xia JL, et al. Immunogenicity, safety, and immune persistence of a novel inactivated human enterovirus 71 vaccine: a phase II, Randomized, double-blind,

- placebo-controlled trial[J]. *J Infect Dis*, 2014, 209(1): 46-55.
7. Chang SC, Li WC, Chen GW, et al. Genetic characterization of enterovirus 71 isolated from patients with severe disease by comparative analysis of complete genomes[J]. *J Med Virol*, 2012, 84(6): 931-939.
 8. Brown BA, Oberste MS, Alexander JP Jr, et al. Molecular epidemiology and evolution of enterovirus 71 strains isolated from 1970 to 1998[J]. *J Virol*, 1999, 73(12): 9969-9975.
 9. Cardosa MJ, Perera D, Brown BA, et al. Molecular epidemiology of human enterovirus 71 strains and recent outbreaks in the Asia-Pacific region: comparative analysis of the VP1 and VP4 genes[J]. *Emerg Infect Dis*, 2003, 9(4):461-468.
 10. Chan LG, Parashar UD, Lye MS, et al. Deaths of children during an outbreak of hand, foot, and mouth disease in Sarawak, Malaysia: clinical and pathological characteristics of the disease. For the Outbreak Study Group[J]. *Clin Infect Dis*, 2000, 31(3): 678-683.
 11. Huang YP, Lin TL, Kuo CY, et al. The circulation of subgenogroups B5 and C5 of enterovirus 71 in Taiwan from 2006 to 2007[J]. *Virus Res*, 2008, 137(2): 206-212.
 12. Huang Y, Zhou Y, Lu H, et al. Characterization of severe hand, foot, and mouth disease in Shenzhen, China, 2009-2013[J]. *J Med Virol*, 2015, 87(9): 1471-1479.
 13. 邓爱萍, 张永慧, 孙立梅, 等. 广东省健康人群 HFMD 病原隐性感染状况调查[J]. *中华流行病学杂志*, 2012, 33(2): 189-191.
 14. 张东晓, 杨帆, 王冰, 等. 深圳市社区人群 EV71 和 CoxA16 隐性感染的流行病学分析[J]. *中国热带医学*, 2011, 11(11): 1332-1333.
 15. Ho M, Chen ER, Hsu KH, et al. An epidemic of enterovirus 71 infection in Taiwan[J]. *N Engl J Med*, 1999, 341: 929-935.
 16. Ooi MH, Wong SC, Lewthwaite P, et al. Clinical features, diagnosis, and management of enterovirus 71[J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9(11): 1097-1105.
 17. Chang LY, Tsao KC, Hsia SH, et al. Transmission and clinical features of enterovirus 71 infections in household contacts in Taiwan[J]. *JAMA*, 2004, 291: 222-227.
 18. Merovitz L, Demers AM, Newby D, et al. Enterovirus 71 infections at a Canadian center[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2000, 19: 755-777.
 19. McMinn PC. An overview of the evolution of enterovirus 71 and its clinical and public health significance[J]. *FEMS Microbiol Rev*, 2002, 26: 91-107.
 20. 卫生部. 《HFMD 诊疗指南 (2010 年版)》. 卫发明电 (2010) 38 号.
 21. Ooi MH, Wong SC, Podin Y, et al. Human enterovirus 71 disease in Sarawak, Malaysia: a prospective clinical, virological, and molecular epidemiological study[J]. *Clin Infect Dis*, 2007, 44: 646-656.
 22. Ooi M, Wong S, Mohan A, et al. Identification and validation of clinical predictors for the risk of neurological involvement in children with hand, foot, and mouth disease in Sarawak[J]. *BMC Infect Dis*, 2009, 9: 3.
 23. Lu HK, Lin TY, Hsia SH, et al. Prognostic implications of myoclonic jerk in children with enterovirus infection[J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2004, 37: 82-87.
 24. 国家卫生和计划生育委员会. 《HFMD 监测试点运行方案》. 国卫办疾控函 (2015) 820 号.
 25. Schmidt N, Lennette E, Ho H. An apparently new enterovirus isolated from patients with disease of the central nervous system[J]. *J Infect Dis*, 1974, 129: 304-309.
 26. Hand, foot and mouth disease in Japan, 2002–11: IASR, 2012.

27. Chan KP, Goh KT, Chong CY, et al. Epidemic hand, foot and mouth disease caused by human enterovirus 71, Singapore[J]. *Emerg Infect Dis*, 2003, 9(1): 78-85.
28. Zhang Y, Tan XJ, Wang HY, et al. An outbreak of hand, foot, and mouth disease associated with subgenotype C 4 of human enterovirus 71 in Shandong, China[J]. *J Clin Virol*, 2009, 44: 262-267.
29. Zhang Y, Zhu Z, Yang WZ, 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.
30. 周伯平, 李成荣. 肠道病毒 71 型 HFMD[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 45.
31. Yang B, Wu P, Wu JT, et al. Seroprevalence of enterovirus 71 antibody among children in China: a systematic review and meta-analysis[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2015, 34(12): 1399-1406.
32. Li L, Yin HZ, An ZJ, et al. Considerations for developing an immunization strategy with enterovirus 71 vaccine[J]. *Vaccine*, 2015, 33(9): 1107-1112.
33. Wang ZL, Xia AM, Li YF, et al. Socioeconomic burden of hand, foot and mouth disease in children in Shanghai, China[J]. *Epidemiol Infect*, 2016, 144(1): 138-143.
34. Gan ZK, Jin H, Li JX, et al. Disease burden of enterovirus 71 in rural central China: A community-based survey[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2015, 11(10): 2400-2405.
35. Edmond Ma, Connie Fung Steven H. L. Yip, et al. Estimation of the Basic Reproduction Number of Enterovirus 71 and Coxsackievirus A16 in Hand, Foot, and Mouth Disease Outbreaks[J]. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30: 675-679.
36. 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.
37. Hu YM, Wang X, Wang JZ, et al. Immunogenicity, safety, and lot consistency of a novel inactivated enterovirus 71 vaccine in Chinese children aged 6 to 59 months[J]. *Clin Vaccine Immunol*, 2013, (12): 1805-1811.
38. Zhu FC, Meng FY, Li JX, et al. Efficacy, safety, and immunology of an inactivated alum-adjunct enterovirus 71 vaccine in children in China: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2013, 381(9882): 2024-2032.
39. Li R, Liu L, Mo Z, et al. An inactivated enterovirus 71 vaccine in healthy children[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(9): 829-837.
40. Mao Q, Wang Y, Shao J, et al. The compatibility of inactivated-Enterovirus 71 vaccination with Coxsackievirus A16 and Poliovirus immunizations in humans and animals[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2015, 11(11): 2723-2733.
41. Mao Q, Cheng T, Zhu F, et al. The cross-neutralizing activity of enterovirus 71 subgenotype c4 vaccines in healthy Chinese infants and children[J]. *PLoS One*, 2013, 8(11): e79599.
42. Zhang H, An D, Liu W, et al. Analysis of cross-reactive neutralizing antibodies in human HFMD serum with an EV71 pseudovirus-based assay[J]. *PLoS One*, 2014, 9(6): e100545.
43. Liu LD, Mo ZJ, Liang ZL, et al. Immunity and clinical efficacy of an inactivated enterovirus 71 vaccine in healthy Chinese children: a report of further observations. *BMC Medicine*. 2015, 17(13):226.
44. 卫生部.《预防接种工作规范》.卫疾控发[2005]373号.
45. 国家卫生和计划生育委员会.《全国疑似预防接种异常反应监测方案》.卫办疾控发(2010)94号