

DOI:10.13350/j.cjpb.231106

• 论著 •

# 2011-2020年福建省手足口病相关柯萨奇病毒A组8型和12型分子流行病学特征分析\*

朱颖<sup>1</sup>, 李林丰<sup>2</sup>, 何文祥<sup>1</sup>, 翁育伟<sup>1,2</sup>, 陈炜<sup>1,2\*\*</sup>

(1. 福建省疾病预防控制中心, 福建省人兽共患病研究重点实验室, 福建福州 350012; 2. 福建医科大学公共卫生学院)

**【摘要】** 目的 研究福建省2011-2020年手足口病(hand foot and mouth disease, HFMD)相关柯萨奇病毒A组8型(CVA8)和12型(CVA12)型的流行病学及全基因组序列特征。方法 对2011-2020年福建省疾病预防控制中心实验室收集的HFMD相关CVA8和CVA12病例进行流行病学特征分析;采用Mega X和Simplot 3.5.1等软件对病毒VP1区和全基因组序列遗传进化分析和重组分析。结果 2011-2020年福建省HFMD相关CVA8和CVA12感染各7例。获得4株CVA8完整VP1基因福建分离株,其中2株属于D基因型,2株属于E基因型;获得CVA12完整VP1基因福建分离株6株,其中2株属于B1基因亚型,4株属于B2基因亚型。比对CVA8和CVA12全基因组序列与其原型株核苷酸相似性分别为68.7%~77.7%和69.1%~78%。结合P2和P3区进化树和重组分析结果显示,CVA12-2011FJQZ168在P3区与EVA71可能发生重组,CVA8-2011FJQZ146在P2-P3区与CVA7、在P3区与CVA12-2011FJQZ168可能发生重组。结论 2011-2020年福建省发现散发CVA8和CVA12感染相关手足口病病例,CVA8和CVA12福建分离株在系统进化树均存在不同的进化分支,在非结构区域存在疑似重组现象。需进一步加强对CVA8和CVA12的监测。

**【关键词】** 手足口病;柯萨奇病毒A8;柯萨奇病毒A12;分子流行病学

**【中图分类号】** R373.2

**【文献标识码】** A

**【文章编号】** 1673-5234(2023)11-1269-05

[*Journal of Pathogen Biology*. 2023 Nov. ;18(11):1269-1273.]

## Molecular epidemiological characteristics of Coxsackieviruses A8 and A12 associated with hand, foot, mouth disease in Fujian Province, China, 2011-2020

ZHU Ying<sup>1</sup>, LI Linfeng<sup>2</sup>, HE Wenxiang<sup>1</sup>, WENG Yuwei<sup>1,2</sup>, CHEN Wei<sup>1,2</sup> (1. Fujian Provincial Center for Disease Control and Prevention, Fujian Provincial Key Laboratory of Zoonosis Research, Fuzhou 350012 China; 2. School of Public Health, Fujian Medical University) \*\*

**【Abstract】** **Objective** To study the molecular epidemiological characteristics of Coxsackie A 8 (CVA8) and CVA12 associated with hand, foot and mouth disease (HFMD) in Fujian Province from 2011 to 2020. **Methods** The epidemiological characteristics of CVA8 and CVA12 that collected by the laboratory of Fujian Provincial Center for Disease Control and Prevention from 2011 to 2020 were analyzed, and phylogenetic of VP1 region and genome sequences were performed by Mega X and recombination analysis were performed by Simplot 3.5.1. **Results** From 2011 to 2020, seven cases of CVA8 and CVA12 were found in HFMD, respectively. Four CVA8 complete VP1 gene of Fujian isolates were obtained, two of which belonged to D genotype and two belonged to E genotype. Six CVA12 complete VP1 gene of Fujian isolates were obtained, two of which belonged to B1 subgenotype, and four belonged to B2 subgenotype. The nucleotide similarities between CVA8 and CVA12 and their own prototypes were found to be 68.7%-77.7% and 69.1%-78%, respectively. When compared to other prototypes of enterovirus A, the nucleotide similarities of certain fragments in the non-structural protein region were higher than those of their own prototypes. Combining the results of phylogenetic analysis of P2 and P3 regions and the recombination analysis, it showed that CVA12-2011FJQZ168 was probably recombined with EVA71 in P3 region, CVA8-2011FJQZ146 was probably recombined with CVA7 in P2 and P3 region and CVA12-2011FJQZ168 in partial P3 region. **Conclusion** From 2011 to 2020, sporadic cases of HFMD related to CVA8 or CVA12 infections were found in Fujian Province. The CVA8 and CVA12 isolates in Fujian have different evolutionary branches, respectively. And the suspected recombination may occurred in the non-structural protein region. The surveil-

\* **【基金项目】** 国家科技重大专项课题(No. 2017ZX10104001);福建省卫生健康科技计划项目(No. 2021GGB012);福建省疾病预防控制中心科研专项项目(No. 2022QN01)。

\*\* **【通讯作者】** 陈炜, E-mail: fjwchen@163.com

**【作者简介】** 朱颖(1990-),女,福建人,硕士,主管技师。研究方向:病毒性疾病相关检测。E-mail: zhuyingfj@163.com

lance of CVA8 and CVA12 should be further strengthened.

**【Key words】** Hand foot and mouth disease(HFMD);Coxsackievirus A8;Coxsackievirus A12;molecular epidemiology

人肠道病毒(enterovirus, EV)感染导致可导致手足口病(hand, foot and mouth disease, HFMD)、疱疹性咽峡炎、急性弛缓性麻痹、无菌性脑膜炎等多种疾病,严重时可导致死亡。肠道病毒目前可分为 A-L 组<sup>[1]</sup>, A 组肠道病毒多达 25 个血清型,其中柯萨奇病毒 A 组 8 型(coxsackievirus A8, CVA8)和 CVA12 型引起手足口病、疱疹性咽峡炎、呼吸道感染,以及急性迟缓性麻痹等症状,且近年来这两种病毒监测到的数量有所上升<sup>[2-4]</sup>。本研究拟对 2011-2020 年福建省手足口病相关 CVA8 和 CVA12 的流行情况和分子流行特征进行分析,探讨两种病毒在福建省的流行情况,为手足口病的防控提供依据。

## 材料与方法

### 1 材料

**1.1 疫情资料** 福建省手足口病疫情资料来源于中国疾病预防控制中心传染病检测信息管理系统,内容包括病例年龄、性别、发病时间、现住址等。

**1.2 标本** 利用福建省手足口病实验室监测系统,收集 2011-2020 年实验室确诊的非 EVA71、非 CVA16 的其他肠道病毒手足口病标本。

**1.3 细胞** 人横纹肌肉瘤细胞(Rhabdomyosarcoma, RD)和人喉癌上皮细胞(Human Larynx Carcinoma Epithelial Cell, HEp-2)由中国疾病预防控制中心提供,本实验室传代保存。

### 2 方法

**2.1 病毒的分离培养** 病毒分离培养采用 RD 细胞和 HEp-2 细胞,按照《手足口病实验室手册》标准和步骤操作<sup>[5]</sup>。

**2.2 CVA8 和 CVA12 的鉴定、VP1 区基因扩增和及全基因组序列获取** 根据 Chen 等<sup>[6]</sup>建立的方法进行病毒的基因型鉴定并扩增完整 VP1 区基因;通过 Ion torrent S5 和 Illumina 平台进行测序,利用 CLC Genomics Workbench 10(QIAGEN)软件组装拼接获得全基因序列。

**2.3 系统进化分析** 从 GenBank 数据库中下载 CVA8 和 CVA12 的 VP1 区核苷酸序列及全基因组序列,分别挑选相应代表株与本研究分离的毒株序列进行比对。运用 Mega X 软件进行多序列对比,采用最大似然法构建系统进化树,通过 1000 bootstrap 评估建树可靠性。核苷酸序列差异性利用 MEGA X 软件,采用 p-distance 法比对获得。将福建分离株全基因组分区段进行 BLAST,寻找相似性最高的基因序

列作为参比株。使用 SimPlot 3.5.1 软件进行重组分析。分别设置本研究全长序列为 query 样本,采用 200 bp 窗口,每步为 20 bp 进行重组分析(100 次自展;邻接法;Kimura 双参数模型)。

## 结果

### 1 流行特征

2011-2020 年福建省手足口病相关 CVA8 和 CVA12 病例流行病学信息见表 1。其中,累计报告 CVA8 导致的手足口病病例 7 例,男女性别比 0.4 : 1 (2/5),发病年龄中位数为 2.32 岁(Q25=1.46, Q75=3.90),以散居儿童为主(6/7),皆为轻症病例。累计报告 CVA12 导致的手足口病病例 7 例,男女性别比 1.3 : 1(4/3),发病集中在 1~2 岁幼儿,发病年龄中位数为 1.64 岁(Q25=1.06, Q75=2.00),以散居儿童为主(6/7);轻症病例 6 例,重症病例 1 例。

表 1 2011-2020 年福建省手足口病相关科萨奇病毒 A 组 8 型和 12 型感染的流行病学信息  
Table 1 Epidemiology of HFMD cases associated with CVA8 or CVA12 in Fujian, 2011-2020

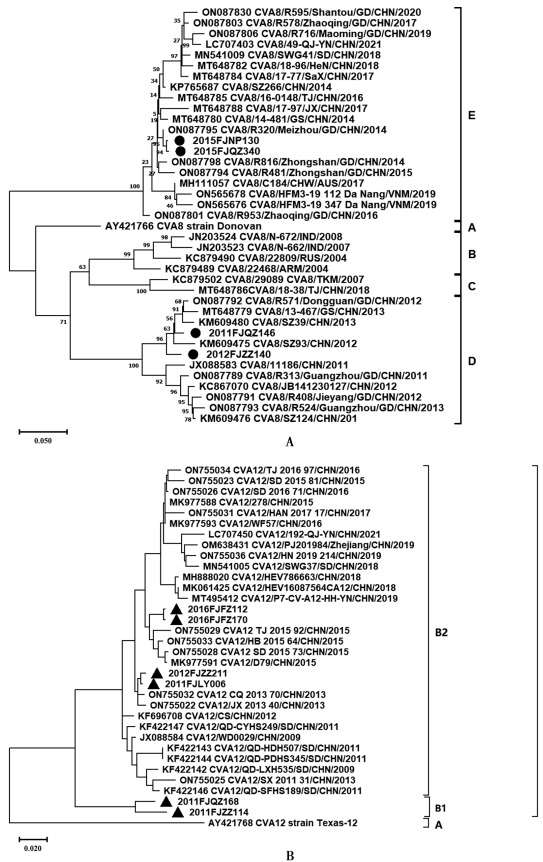
标本 Sample	性别 Sex	年龄 Age	地区 District	发病日期 Date of incidence	人群 分类 Occupation	病例类型 Disease severity	基因型 Genotype	序列 Sequence
2011FJQZ146	女	2.32	泉州	2011/06/25	散居儿童	普通	A8	VP1/全长
2012FJZZ140	女	6.28	漳州	2012/06/04	散居儿童	普通	A8	VP1/全长
2012FJZZ183	女	3.81	漳州	2012/06/08	散居儿童	普通	A8	
2012FJNP206	女	1.96	南平	2012/06/11	散居儿童	普通	A8	
2015FJNP130	男	3.99	南平	2015/03/14	幼儿	普通	A8	VP1
2015FJQZ337	女	0.65	泉州	2015/06/21	散居儿童	普通	A8	
2015FJQZ340	男	0.95	泉州	2015/06/24	散居儿童	普通	A8	VP1
2011FJQZ130	男	4.00	泉州	2011/06/14	散居儿童	普通	A12	
2011FJZZ114	男	0.61	漳州	2011/06/30	散居儿童	普通	A12	VP1
2011FJQZ168	男	1.64	泉州	2011/07/19	散居儿童	普通	A12	VP1/全长
2011FJLY006	男	1.12	龙岩	2011/11/11	散居儿童	普通	A12	VP1/全长
2012FJZZ211	女	1.00	漳州	2012/06/10	幼儿	普通	A12	VP1/全长
2016FJFZ112	女	2.01	福州	2016/04/07	散居儿童	普通	A12	VP1
2016FJFZ170	女	1.99	福州	2016/05/01	散居儿童	重症	A12	VP1

2011-2020 年 CVA8 和 CVA12 呈零星散发状态。其中 CVA8 流行主要集中在 2012 和 2015 年的 6 月份,地区分布集中在沿海城市,其中泉州 3 例,漳州 2 例,南平 2 例;CVA12 主要在 2011 和 2016 年流行,地区分布相对集中在沿海城市,其中福州 2 例,漳州 2 例,泉州 2 例,龙岩 1 例。2016-2020 年未检出 CVA8 和 CVA12 感染所致的手足口病病例。

### 2 VP1 区基因系统进化分析

将 4 个 CVA8 福建分离株的 VP1 区核苷酸序列与参考株排列比对后构建最大似然法遗传进化树(图

1A), CVA8分为A~E5个基因型<sup>[2-3]</sup>, 原型株(Donovan)为A基因型唯一成员; B基因型由2004-2008年印度、俄罗斯的流行株组成; C基因型由2004年土库曼斯坦和2018年中国流行株组成; D基因型主要由2011-2015年中国的CVA8构成, 福建分离株2011FJQZ146、2012FJZZ140位于该进化分支, 与2012年深圳分离株KM609475亲缘关系最近。E基因型为目前中国及全球的CVA8优势基因型, 福建分离株2015FJNP130和2015FJQZ340位于该进化分支, 与2014年广东分离株ON087795亲缘关系最近。



A CVA8遗传进化树(“●”为福建省CVA8分离株) B CVA12遗传进化树(“▲”为福建省CVA12分离株)

图1 VP1区遗传进化树

A Phylogenetic tree of CVA8(“●”CVA8 isolates of Fujian) B Phylogenetic tree of CVA12(“▲”CVA12 isolates of Fujian)

Fig. 1 Phylogenetic tree base on the VP1 region

将6个CVA12福建分离株的VP1区核苷酸序列与参考株排列比对后构建最大似然法遗传进化树(图1B), 根据基因型划分标准<sup>[7-8]</sup>, CVA12分为A和B两个基因型, B基因型可进一步分为B1、B2基因亚型。原型株Texas-12为A基因型, 福建分离株2011FJZZ114、2011FJQZ168独立为B1基因亚型进化分支, 其他4株为B2基因亚型, 2011FJLY006、2012FJZZ211与2013年重庆分离株ON755032亲缘关系最近, 2016FJFZ112、2016FJFZ170与2015年天

津及山东等地的分离株位于同一进化分支。

### 3 全基因组特征及系统进化分析

2个CVA8福建分离株基因组全长7398~7399 bp, ORF框6570 bp, 编码2189个氨基酸; 3个CVA12福建分离株基因组全长7395~7397 bp, ORF框6576 bp, 编码2191个氨基酸。上述编码区均未见插入或缺失。

将CVA8和CVA12福建分离株分别与相应参考株构建最大似然法进化树(图2), 结果与VP1区进化树结构相似。福建CVA8分离株与2012-2013年广东省、甘肃省的流行株亲缘关系较近; 福建CVA12分离株2011FJQZ168位于B1基因亚型, 2012FJZZ211和2011FJLY006位于B2基因亚型, 与2009-2013年江西省、重庆市的流行株亲缘关系较近。

### 4 重组分析

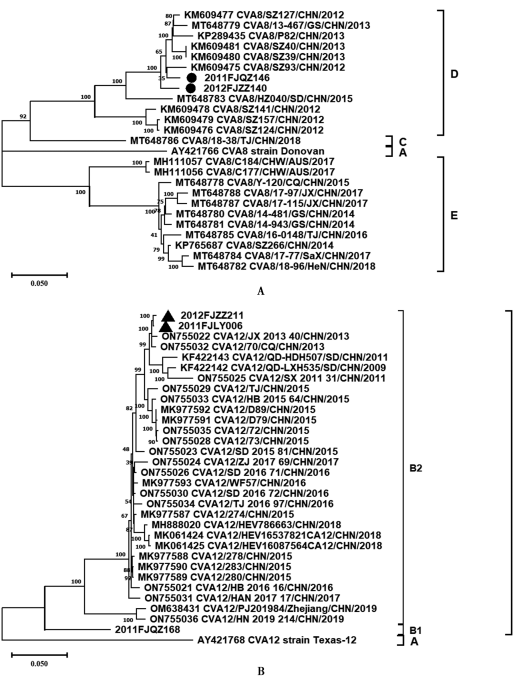
将CVA8和CVA12福建分离株与相应原型株及其他A组肠道病毒原型株在各个区段进行核苷酸序列相似性比较(表2), 结果显示CVA8和CVA12福建分离株在P2和P3区部分区段的核苷酸序列相似性高于相应原型株, 存在重组可能性。遗传进化树显示福建株CVA8和CVA12在P1区与相应的血清型聚在一个进化分支(图3A), 在P2和P3区段分别与一些其他A组血清型(CVA7, EVA71)的流行株位于同一个进化分支(图3B, C)。CVA12-2011FJQZ168与福建CVA8分离株在P3区亲缘关系较近, 而与其他福建省CVA12分离株亲缘关系较远, 推测这两种病毒可能发生重组。

表2 CVA8和CVA12福建分离株与同组原型株核苷酸相似性比较(%)

Table 2 Nucleotide similarity of CVA8 isolates and CVA12 isolates comparing with the prototypes of EV A group(%)

基因区域 Genomic region	CVA8原型株 Prototype of CVA8		EV-A组 病毒 其他原型株 Prototypes of other EV-A	CVA12原型株 Prototype of CVA12			EV-A组 病毒 其他原型株 Prototypes of other EV-A	
	A8-2011F JQZ146	A8-2012F JZZ140		A12-2011F JQZ168	A12-2011F JLY006	A12-2012F JZZ211		
全长	80.9	81.0	68.7~77.7	80.0	80.3	80.2	69.1~78.0	
5'UTR	82.3	83.1	72.0~89.4	83.8	83.0	82.9	72.1~87.7	
CDS	80.6	80.6	68.6~76.7	79.4	79.8	79.8	69.1~77.1	
P1	VP1	84.8	84.9	58.6~72.4	82.3	82.9	82.8	56.5~71.1
	VP2	83.2	82.7	62.4~75.1	78.8	81.0	80.7	65.0~81.0
	VP3	84.2	83.4	63.9~72.8	80.8	81.7	81.7	64.6~74.3
	VP4	84.0	84.5	63.1~80.1	76.8	77.3	77.3	63.3~75.8
P2	2A	78.7	79.6	66.7~81.6	78.4	78.7	78.4	65.6~81.6
	2B	78.1	77.8	64.6~84.2	78.1	78.5	78.8	68.4~85.5
	2C	80.0	80.3	72.9~85.5	80.5	80.7	80.6	73.5~84.9
P3	3A	76.6	76.6	71.3~85.8	78.9	76.6	77.0	69.3~85.4
	3B	80.3	80.3	59.1~97.0	72.7	71.2	71.2	57.6~87.9
	3C	76.5	76.0	72.1~85.4	79.4	77.8	77.8	71.8~85.1
	3D	78.4	78.4	72.5~84.0	77.7	78.2	78.3	71.9~84.9
3'UTR	85.8	86.7	40.8~95.0	84.2	87.2	85.0	38.3~95.5	



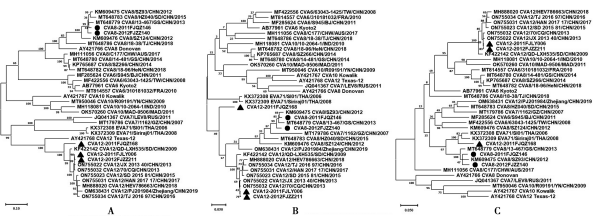


A CVA8 遗传进化树(●福建省 CVA8 分离株) B CVA12 遗传进化树(▲福建省 CVA12 分离株)

图 2 全基因组遗传进化树

A Phylogenetic tree of CVA8(●CVA8 isolates of Fujian) B Phylogenetic tree of CVA12(▲CVA12 isolates of Fujian)

Fig. 2 Phylogenetic tree base on the whole genome



注:●福建省 CVA8 分离株;▲福建省 CVA12 分离株;→示重组供体。

图 3 P1(A)、P2(B)及 P3(C)区基因遗传进化树

Notes:●CVA8 isolates of Fujian;▲CVA12 isolates of Fujian;→recombined donors.

Fig. 3 Phulogenetic trees based on P1, P2 and P3 region

Simplot 重组分析显示,CVA8-2011FJQZ146 在 P2-P3 区与 2007 年广州 CVA7(登录号:MT179786) 存在重组可能性,在 P3 区与 2011 年福建 CVA12 分离株 2011FJQZ168 存在重组的可能性(图 4A)。CVA12 分离株 2011FJQZ168 在 P3 区段与泰国 2006-2008 年分离株(登录号:KX372308 和 KX372309) 存在重组可能性(图 4B)。

### 讨论

CVA8 和 CVA12 在我国散发流行,病原谱中占比不高<sup>[2-4,9]</sup>,偶尔引起小范围暴发,如 CVA8 在 2013 年引起广东幼儿园疱疹性咽颊炎暴发<sup>[10]</sup>。山东省青岛市多年有 CVA12 检出,2008-2011 年为其主要的非 EVA71 和非 CVA16 的其他肠道病毒,并有相关重症

手足口病例报道<sup>[11-12]</sup>。Puenpa 等<sup>[13]</sup>报道 CVA8 为 2012 年泰国疱疹性咽颊炎的主要病原。虽然在临床标本的监测中 CVA8 和 CVA12 检出较少,但随着监测的深入,在污水监捕获到的 CVA8 和 CVA12 反映出这两种型别的病毒引起的疾病负担有可能被低估<sup>[14-16]</sup>。

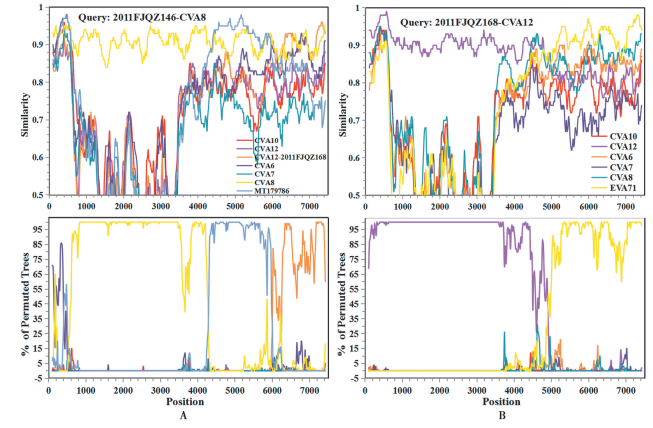


图 4 CVA 8 和 CVA12 福建分离株重组分析

Fig. 4 Recombination analysis of CVA 8 and CVA12 isolates in Fujian Province

2011-2020 年福建省的 CVA8 流行情况与全国其他省市、地区的报道情况类似,为点状散发流行。研究显示手足口病男性可能更易感<sup>[17]</sup>,而在本研究中 CVA8 引起的手足口病的男女性别比为 0.4 : 1,在相关报道中较为少见,或有可能 CVA8 对于女性更加易感,受限于收集到的标本较少,后续应加强监测或将疱疹性咽颊炎病例和健康人群纳入监测范围。

CVA8 的 D 基因型和 E 基因型是我国主要的流行株,目前 E 基因型为我国及全球的优势基因型,福建省 2012 年前的 CVA8 属于 D 基因型,2015 年后的 CVA8 属于 E 基因型,与国内流行情况基本一致。本研究中的 CVA8 重组株 2011FJQZ146 在 P2 和 P3 区与 CVA7(登录号:MT179786)和福建省内同年份的 CVA12 (2011FJQZ168) 存在重组的可能性,说明 CVA8 可能是福建省肠道病毒遗传进化中一个重要的环节。既往对福建省其他肠道病毒的研究发现,CVA8 可能是福建省 2020 年 CVA2 重组株的重组供体<sup>[18]</sup>,说明虽然 2015 年以后福建省未检出 CVA8,但可能在福建省内也存在 CVA8 输入或低水平流行的情况,通过不断的重组获得一些遗传特性。

CVA12 分为两个 AB 基因型,B 基因型的 B2 基因型为主要流行分支,我国 CVA12 存在跨省传播,处在相互扩散和不断分化的状态中<sup>[4]</sup>。分析 2011-2020 年福建省手足口病相关的 CVA12 亚型流行情况,其中 2011 年的 2 株 CVA12 为 B1 基因亚型,其余(2011-2016 年)为 B2 基因亚型,与国内其他 CVA12

聚为一簇。2011年CVA12重组株2011FJQZ168在P3区与泰国2006-2008年EVA71分离株(登录号KX372308和KX372309)存在重组的可能性,表明CVA12可能与手足口病疫情暴发相关<sup>[4]</sup>。

CVA8和CVA12的研究资料多来源于我国南方地区,密码子偏好分析显示自然选择可能在柯萨奇病毒的进化中起主导作用<sup>[19]</sup>,地理与气候等因素对这两种病毒的流行和进化的影响有待进一步研究。而对柯萨奇病毒A型病毒群体遗传学研究表明,自然选择和重组造成其显著的遗传多样性,其中CVA6和CVA12可能会在一定条件下进化出新的谱系<sup>[20]</sup>。CVA8和CVA12这两种病毒常在非结构蛋白区域与其他A组肠道病毒在非结构区发生重组<sup>[3-4,21]</sup>,或与其传播能力提升有关,需重视其潜在暴发流行的风险。本研究中福建株CVA8和CVA12之间可能存在的重组现象也提示需要结合整个地区肠道病毒的流行情况对其加以分析。

由于检测方法、实验室检测能力及细胞培养的偏好性等因素<sup>[22]</sup>,CVA8和CVA12的现有研究资料不足限制了对CVA8和CVA12遗传进化、毒力位点等方面的研究,有必要加强对福建省其他EV的监测和分子流行病学研究,并将疱疹性咽颊炎、呼吸道感染等症状纳入监测范围,获取更完善的信息对其进行分析,以便更好地应对可能存在的风险。

#### 【参考文献】

- [1] Zell R, Delwart E, Gorbalenya AE, et al. ICTV virus taxonomy profile: Picornaviridae[J]. J Gen Virol, 2017, 98(10): 2421-2422.
- [2] 王东艳, 宋洋, 韩振志, 等. 手足口病相关柯萨奇病毒A组8型全基因组序列特征分析[J]. 中华流行病学杂志, 2021, 42(8): 1487-1492.
- [3] Song Y, Wang DY, Zhang Y, et al. Genetic diversity analysis of Coxsackievirus A8 circulating in China and worldwide reveals a highly divergent genotype[J]. Viruses, 2020, 12(10): 1061.
- [4] Guo Q, Zhao HH, Zhang Y, et al. Genetic characterization and molecular epidemiology of Coxsackievirus A12 from mainland China during 2010-2019[J]. Front Microbiol, 2022, 13: 988538.
- [5] 国家脊髓灰质炎实验室. 手足口病实验室手册(2010年)[M]. 第4版. 北京, 2010.
- [6] Chen W, Weng YW, He WX, et al. RT-nPCR assays for amplification and sequencing of VP1 genes in human enterovirus A-D from clinical specimens[J]. Biomed Environ Sci, 2020, 33(11): 829-838.
- [7] Brown BA, Oberste MS, Alexander JP, et al. Molecular epidemiology and evolution of enterovirus 71 strains isolated from 1970 to 1998[J]. J Virol, 73(12): 9969-9975.
- [8] Song Y, Zhang Y, Ji TJ, et al. Persistent circulation of Coxsackievirus A6 of genotype D3 in mainland of China between 2008 and 2015[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 5491.
- [9] 陈晓丽, 曾汉日, 郑焕英, 等. 广东省柯萨奇病毒A8型流行及其VP1基因特征分析[J]. 中国公共卫生, 2023, 39(2): 6.
- [10] Chen L, Yang H, Wang C, et al. Genomic characteristics of coxsackievirus A8 strains associated with hand, foot, and mouth disease and herpangina[J]. Arch Virol, 2016, 161(1): 213-217.
- [11] 史晓燕, 张艳辉, 苏志磊, 等. 青岛市柯萨奇病毒A12型VP1区基因特征及相关重症手足口病临床表现[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2018, 38(9): 658-664.
- [12] Liu XL, Mao NY, Yu WS, et al. Genetic characterization of emerging coxsackievirus A12 associated with hand, foot and mouth disease in Qingdao, China[J]. Arch Virol, 2014, 159(9): 2497-2502.
- [13] Puenpa J, Mauleekoonphairoj J, Linsuwanon P, et al. Prevalence and characterization of enterovirus infections among pediatric patients with hand foot mouth disease, herpangina and influenza like illness in Thailand, 2012[J]. PLoS One, 2014, 9(6): e98888.
- [14] Rmadi Y, Elargoubi A, Gonzalez-Sanz R, et al. Molecular characterization of enterovirus detected in cerebrospinal fluid and wastewater samples in Monastir, Tunisia, 2014-2017[J]. Virol J, 2022, 19(1): 45.
- [15] Majumdar M, Klapsa D, Wilton T, et al. High diversity of human non-polio enterovirus serotypes identified in contaminated water in Nigeria[J]. Viruses, 2021, 13(2): 249.
- [16] Tao Z, Chen P, Cui N, et al. Detection of enteroviruses in urban sewage by next generation sequencing and its application in environmental surveillance[J]. Sci Total Envir, 2020, 728: 138818.
- [17] Esposito S, Principi N. Hand, foot and mouth disease: current knowledge on clinical manifestations, epidemiology, aetiology and prevention[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2018, 37(3): 391-398.
- [18] 朱颖, 陈炜, 何文祥, 等. 2011-2020年福建省手足口病相关柯萨奇病毒A2型分子流行病学特征分析[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2022, 36(4): 417-423.
- [19] 姚雪, 谢彬, 韦庆娟, 等. 柯萨奇A2, A4, A6, A10和A12型病毒的密码子使用偏好性分析[J]. 病毒学报, 2023, 39(1): 12.
- [20] Khan H, Khan A. Genome-wide population structure inferences of human coxsackievirus-A; insights the genotypes diversity and evolution[J]. Infect Genet Evol, 2021, 95: 105068.
- [21] Hu L, Zhou L, Wang P, et al. Molecular characteristics of a coxsackievirus A12 strain in Zhejiang of China, 2019[J]. Virol J, 2022, 19(1): 160.
- [22] Faleye TO, Adewumi MO. Direct detection and identification of enteroviruses from faeces of healthy nigerian children using a cell-culture independent RT-Seminested PCR assay [J]. Adv Virol, 2016: 1412838.

【收稿日期】 2023-05-22 【修回日期】 2023-08-13