

DOI:10.13350/j.cjpb.200523

• 综述 •

嗜血分枝杆菌病的研究进展*

陈越, 王国富, 吴利先**

(大理大学基础医学院微生物与免疫学教研室, 云南大理 671000)

【摘要】 嗜血分枝杆菌属非结核分枝杆菌(Nontuberculous mycobacteria, NTM), 主要感染免疫受损的成年人以及免疫功能正常的儿童。病变累及皮肤、淋巴结、四肢等部位。但至今对嗜血分枝杆菌的病原学检测、流行病学研究、诊断以及治疗标准等方面的认识仍存在缺陷, 常导致临床的误诊、漏诊、延误治疗, 为此对嗜血分枝杆菌做一综述。

【关键词】 嗜血分枝杆菌; 非结核分枝杆菌; 综述

【中图分类号】 R378

【文献标识码】 A

【文章编号】 1673-5234(2020)05-0605-04

[Journal of Pathogen Biology. 2020 May; 15(5): 605-608.]

Advances in the study of *Mycobacterium haemophilum*

CHEN Yue, WANG Guo-Fu, WU Li-xian (Department of Microbiology and Immunology, Dali University, Dali, Yunnan, China 671000)

【Abstract】 *Mycobacterium haemophilum* is a type of non-tuberculous mycobacteria (NTM) that mainly infects immunocompromised adults as well as immunocompetent children. *M. haemophilum* prefers a lower temperature than other bacteria, so it most often infects the skin of the arms and legs. It also infects the lymph glands, bones, and lungs. There are gaps in our knowledge of *M. haemophilum*, such as its detection, study of its epidemiology, and diagnostic and treatment criteria. This often leads to clinical misdiagnosis, missed diagnosis, or delayed treatment. This review provides an overview of *M. haemophilum*.

【Key words】 *Mycobacterium haemophilum*; nontuberculous mycobacteria; overview

* ** 嗜血分枝杆菌(*Mycobacterium haemophilum*)于1978年被发现, 在一位霍奇金淋巴瘤患者的深层皮下肉芽肿中分离出该菌^[1]。嗜血分枝杆菌主要感染免疫抑制的成年人与免疫功能正常的儿童。病变好发于皮肤、四肢等部位。从首次被发现至今已在中国、泰国、日本、以色列、美国等国家有病例报道。

1 病原学

嗜血分枝杆菌为非结核分枝杆菌家族成员之一, 属于慢生长菌中的非产色素菌。培养时需要在培养基内加入氯化血红素或高价铁复合物, 并在30~32℃的条件下生长, 这明显低于其他非结核分枝杆菌(35~37℃)所需的温度, 温度作为该菌感染的一个重要参数, 嗜血分枝杆菌在24℃和37℃不生长。通常需要在2~3周甚至长达8周的时间内才出现小的、光滑平坦的、无色菌落。本菌革兰染色不着色, 该菌不是一种腐生菌, 也不是实验室污染菌。嗜血分枝杆菌烟酸试验阳性、硝酸盐还原试验与吐温水解试验均为阴性、无触酶以及硫酸芳香脂酶活性^[2-4]。嗜血分枝杆菌不能合成分枝杆菌素与嗜血杆菌基因组的一个显著特征在mbt-1(mbtA-mbtJ)基因簇中mbtG、mbtF、mbtE、mbtD、mbtC、mbtB和mbtA缺失有关。嗜血分枝杆菌只具有部分的mbtI基因, 而mbtI是合成分枝杆菌素的必要成分之一。嗜血分枝杆菌缺乏摄取和或利用铁载体结合铁离子的能力。mbt-2(mbtK-mbtN)是编码铁载体生物合成的组分, 而整个mbt-2基因簇在嗜血分枝杆菌中不存在^[5]。该菌对消毒剂具有抵抗作用, 并会污染医疗器械^[6]。给小鼠、豚鼠和青蛙通过肌肉注射、皮下注射或静脉注射感染嗜血杆菌表明, 免疫功能正常的动物可以抵抗该菌的感染^[7]。

2 流行病学

嗜血分枝杆菌属非结核分枝杆菌, 其流行病学的研究并不容易, 因为在不少国家和地区非结核分枝杆菌不作为强制性报告的病原菌, 这样就给嗜血分枝杆菌的研究带来了困难。

Merkler等^[8]用断层扫描证明, 嗜血分枝杆菌能够入侵皮肤并随血液扩散到眼睛和中枢神经系统。传播途径包括破损的皮肤与病原菌的接触如纹身。目前尚未发现动物传染人以及人与人之间传播的证据^[10]。许多国家和地区都有被该菌感染的病例报告, 包括以色列、澳大利亚、美国和日本等, 对所报告病例的回顾和迄今为止收集的实验室数据表明, 嗜血分枝杆菌无处不在^[11]。有报道人与珊瑚碰触而感染嗜血分枝杆菌的案例以及海龟感染该菌的病例, 因此人们推测嗜血分枝杆菌存在于海洋环境中^[11-12]。

曾经由嗜血分枝杆菌引起疾病的病例报道在以前并不多见, 但近几年却有增长的趋势。这一现象与人们对非结核分枝杆菌的不断认识和分子检测技术的提高有关。以色列有关机构的研究表明, 由嗜血分枝杆菌引起的儿童淋巴结炎中, 年龄多在8个月~15.5岁之间且女性多于男性。该病的发生率在一些国家和地区已远远超过结核性淋巴结炎^[13-14]。

3 临床表现

嗜血分枝杆菌引起的感染通常伴有皮肤损伤, 但已知关节、骨、淋巴管、血液和肺等其他组织脏器也受到感染^[15]。

* **【基金项目】** 国家自然科学基金项目(No. 81760357)。

** **【通讯作者】** 吴利先, E-mail: w-lixian@163.com

【作者简介】 陈越(1992-), 女, 山东人, 在读硕士研究生。主要研究方向: 非结核分枝杆菌。E-mail: 1606032251@qq.com

该菌易感染皮肤表现为无痛的红斑丘疹、斑块和结节且可能会聚集成环状结构并可发展为坏死性脓肿和慢性溃疡。早期病变通常是无痛性的,但如果它们进展为脓肿或溃疡则为有痛性的^[16]。在皮肤病变中四肢皮肤较为常见,这与嗜血分枝杆菌在较低温度下生长有关。

免疫功能正常的儿童中因非结核分枝杆菌感染常会引起淋巴结病变。近年来,NTM淋巴结病也呈增多趋势,嗜血分枝杆菌是引起淋巴结病变的主要菌种之一。病变表现在下颌下部、颈部、耳前,单侧累及多见,双侧少见。部分患儿可见到皮肤颜色改变^[13-14]。目前也有报道除了免疫功能正常的儿童感染该菌外,免疫功能受抑制的儿童也被报道感染嗜血分枝杆菌。该患儿已移植肾脏数年之久,其临床表现类似于免疫功能受损的成人患者,以四肢受累为主表现在腿部、肘部、膝盖和手指,关节肿胀伴有疼痛、溃疡结节^[17]。嗜血分枝杆菌还可引起播散性 NTM 病,其临床表现多种多样,常与其他感染不易区别,最常见症状为不明原因的、持续性或间歇性发热,多有进行性体重减轻、夜间盗汗等症状^[13]。嗜血分枝杆菌感染中枢神经系统的病例少见。Phowthongkum 等^[18]报道了一位 40 岁男性艾滋病患者被嗜血分枝杆菌感染中枢神经系统,出现右侧偏瘫,共济失调和眩晕的症状并发现有梭形细胞假瘤。

4 组织病理学

组织病理学上,最常报道的嗜血杆菌感染的皮肤表现是混合性肉芽肿和化脓反应,各种组织学变化包括脂膜炎、溃疡坏死、脓肿形成、苔藓样界面皮炎和淋巴细胞性血管炎^[3]。艾滋病病人的肉芽肿不典型,可见到多核粒细胞和中性粒细胞浸润,抗酸杆菌检查通常阳性^[4]。

5 诊断与鉴别诊断

由于缺乏特殊的临床表现和体征,慢性的、难以让人察觉的病程以及特殊的培养条件使得嗜血分枝杆菌难以诊断。

5.1 诊断 患者通常为 HIV 病毒感染者、器官移植者、自身免疫性疾病患者、IgA 缺乏者等免疫功能异常的人群,少有免疫功能正常的人群感染嗜血分枝杆菌。但近几年有报道因纹身、纹眉、使用针灸而感染的患者^[6,19-21]。可推测外伤可以导致嗜血分枝杆菌的感染。对于免疫功能低下的患者若有不明原因的皮肤病变尤其是在四肢,其进行抗酸染色寻找到抗酸杆菌,但常规分枝杆菌培养阴性,这种情况应怀疑嗜血分枝杆菌感染^[22]。病变组织进行穿刺活检并进行 HE 染色显示真皮非坏死性结核性肉芽肿性炎症,伴有淋巴细胞和少量的中性粒细胞浸润^[9,16]。PPD 没有针对嗜血分枝杆菌的特异性抗原测试使得不同病原体与 PPD 之间有交叉反应性,以及目前一些地区对 NTM-PPD 制品已停产而导致结核菌素试验不是检测嗜血分枝杆菌感染的可靠指标^[23]。以 16S rRNA 进行聚合酶链式反应扩增非结核分枝杆菌 DNA,从而鉴定嗜血分枝杆菌。为了增强检测的灵敏度可进行巢式 PCR,扩增 550 bp 产物,然后直接测序^[19]。播散性嗜血分枝杆菌疾病的诊断需要满足以下条件之一:①血培养结果为阳性;②皮肤活检培养为阳性或 PCR 结果为嗜血分枝杆菌,并且要满足培养结果阳性的标本与 PCR 的标本来自个体的不同组织部位;③至少一次深部组织活检培养或 PCR 结果为嗜血分枝杆菌^[24]。

5.2 鉴别诊断 嗜血分枝杆菌与麻风分枝杆菌具有一些共同特征,例如 16SrRNA 和 rpoB 基因,以及具有相似的由酚类糖

脂抗原组成的细胞壁^[25]。麻风杆菌和嗜血分枝杆菌所致疾病都会表现出皮肤病变。嗜血杆菌感染患者的面部病变具有与麻风杆菌相似的表现,病理表现也同样会有肉芽肿性炎症及周围神经束受累,会误诊为麻风病^[16,26]。SoRelle 等^[9]报道嗜血分枝杆菌与麻风分枝杆菌会感染同一患者,由此给疾病的诊断带来了困难。嗜血分枝杆菌眼部感染是一种严重并且罕见的眼内并发症,可导致失明。当患者有慢性肉芽肿性眼内炎症时要考虑非结核分枝杆菌感染的可能性并实施预防性干预^[2]。在日本曾出现将嗜血分枝杆菌错误鉴定为胞内分枝杆菌的案例。嗜血分枝杆菌中有 10 个错配的碱基存在于 TaqMan 探针的结合位点,在本案例中一个碱基插入了错配序列附近形成环状结构,这样就导致了与嗜血分枝杆菌相匹配的探针结合部位的消除,最终与胞内分枝杆菌匹配的探针与该结合部位结合使得最终鉴定结果为胞内分枝杆菌^[27]。

除了以上疾病,嗜血分枝杆菌感还需与芽生菌病、卡波西瘤、血管炎、疝病、隐球菌病、鸟分枝杆菌复合体感染、曲霉病、弓形虫病、肉芽肿、孢子丝菌病、结核和其他分枝杆菌感染鉴别。儿童淋巴结炎需与急性弓形虫病、放线菌病、EB 病毒感染、淋巴瘤和其他分枝杆菌感染鉴别^[4]。

6 治疗

目前尚未有针对嗜血杆菌感染的抗生素治疗的标准指南,也没有标准化的抗菌药物敏感性测试。治疗方案需根据患者的临床表现和免疫抑制程度而制订。抗生素是否能完全治愈嗜血分枝杆菌病很难评估,病情的恢复很大程度上取决于免疫状态的改善。感染嗜血分枝杆菌的患者通常可以通过药物或手术治疗的手段达到较为满意的结果。部分未治愈或是在治疗过程中死亡与患者本身患有严重的基础性疾病如艾滋病、白血病等有关。泰国曼谷的一家医院进行的一项对 21 例免疫功能低下的患者回顾性研究表明,药物治疗由嗜血分枝杆菌引起的皮肤、肌肉骨骼和眼部疾病的疗效分别为 80%、50% 和 50%。此次研究中所有中枢神经系统受累的患者均治疗失败。感染嗜血杆菌的艾滋病患者更容易发生中枢神经系统受累^[22]。

根治性手术对于少数皮损较少的嗜血分枝杆菌病例具有可行性^[28]。对于淋巴结受累的免疫功能正常的患者可以手术切除病患部位^[5]。在患淋巴结炎的儿童中,外科切除是首选^[4]。一项研究显示,手术切除与手术刮除都可以治愈儿童面部由嗜血分枝杆菌引起的淋巴结炎。手术切除的平均伤口愈合时间为 3.6 周±1.2 周,手术刮除的平均伤口愈合时间为 11.4 周±5.1 周。手术切除可以快速解决嗜血分枝杆菌引起的颈面部淋巴结炎。刮除手术有导致伤口愈合延迟的风险,但是如果在面神经分支粘连的情况下用切除手术切除坏死淋巴结风险更大,因此可以考虑以刮除手术替代切除手术。使用抗生素预防方案从短时间单次剂量的氟氯西林改变为长时间抗生素治疗,未观察到术后感染^[29]。梅奥诊所的一项研究中发现,若在患者中分离到一个或几个局部淋巴结并且不涉及相邻软组织的嗜血杆菌感染可以仅通过手术切除成功治疗^[30]。

用于治疗嗜血分枝杆菌感染的药物主要有利福平、环丙沙星、强力霉素、阿奇霉素、克拉霉素^[2,19]。在体外嗜血杆菌对环丙沙星,克拉霉素,利福布汀和氟氯沙星敏感,但对异烟肼和乙胺丁醇具有耐药性^[31]。尽管如此,大多数专家建议大环内酯,

利福霉素和喹诺酮联合用药至少 12 个月。如果条件允许,免疫抑制治疗应该逐渐减少^[32]。嗜血分枝杆菌的药物敏感试验表明大多数菌株对二氨基二苯砷具有较高的 MIC 值,这个结果提示嗜血分枝杆菌对二氨基二苯砷耐药^[26]。美国的一项研究表明嗜血杆菌之所以耐药是因为 NTM 休眠体的形成与 NTM 粘附和生物膜形成。NTM-休眠细胞无论是在患者组织中还是在含有抗生素的培养基中都可以形成。而 NTM 粘附和生物膜形成使得药物无法进入细菌细胞。开发抗嗜血分枝杆菌抗生素的一个关键途径是合成疏水性抗生素衍生物。Thomas Dick 认为两种抗菌药物的联合运用可以治疗该菌引起的疾病,第一种为降低嗜血分枝杆菌的疏水性及改善渗透性差的外膜屏障的药物,第二种药物的职责是抑制细胞关键物质的合成即 DNA、RNA、蛋白质、外膜。现已有疏水性红霉素衍生物的例子,红霉素是一种对嗜血杆菌活性很小的常见抗生素,但红霉素的疏水衍生物即克拉霉素和阿奇霉素已经显示出在治疗嗜血杆菌感染引起的疾病中是有效的^[33]。

7 结语

嗜血分枝杆菌是一种机会致病菌,免疫力低下的人群易感。近年来,对嗜血分枝杆菌的报道逐渐增加,其给人们带来的危害也越来越受到重视。由于非结核分枝杆菌感染为非强制性上报菌种,所以在我国嗜血分枝杆菌的报道并不多见。再者由于嗜血分枝杆菌特殊的培养条件;其临床表现与结核分枝杆菌以及其他疾病有诸多相似之处;以及嗜血分枝杆菌对一些常规抗结核药物的耐药;虽有分子生物学的检测方法但尚未普及,以上这些因素使得嗜血分枝杆菌在临床中容易造成漏诊、误诊、延误治疗。应充分利用现有资源以及技术攻克嗜血分枝杆菌研究方面的种种困难,为临床诊断和治疗提供依据。

【参考文献】

- [1] Sompolinsky D, Lagziel A, Rosenberg I, et al. Further studies of a new pathogenic mycobacterium (*M. haemophilum* sp. nov.) [J]. Can J Microbiol, 1979, 25(2): 217-26.
- [2] Pinitpuwadol W, Sarunket S, Boonsoon S, et al. Late-onset postoperative *Mycobacterium haemophilum* endophthalmitis masquerading as inflammatory uveitis: a case report[J]. BMC Infect Dis, 2018, 18(1): 70.
- [3] Oh CC, Pang SM, Busmanis I, et al. *Mycobacterium haemophilum* in an elderly Chinese woman[J]. Int J of Dermatol, 2014, 53(9): 1129-32.
- [4] 赵辨. 中国临床皮肤病学[M]. 1版. 南京:江苏科学技术出版社, 2009: 503-4.
- [5] Tufariello JM, Kerantzas CA, Vilcheze C, et al. The complete genome sequence of the emerging pathogen *Mycobacterium haemophilum* explains its unique culture requirements[J]. MBio, 2015, 6(6): e01313-15.
- [6] Castro-Silva AN, Freire AO, Grinbaum RS, et al. Cutaneous *Mycobacterium haemophilum* infection in a kidney transplant recipient after acupuncture treatment[J]. Transplant Infect Dis, 2011, 13(1): 33-7.
- [7] Sarah J, Woodhouse DVM, Scott D, et al. Disseminated *Mycobacterium haemophilum* infection in an assam trimket snake (elaphe frenate)[J]. J Zoo Wildl Med, 2014, 45(4): 966-9.
- [8] Merkle AE, Parlitsis G, Patel S, et al. Infection of the optic apparatus and hypothalamus by *Mycobacterium haemophilum* [J]. Neurology, 2014, 83(7): 659-60.
- [9] SoRelle JA, Beal SG, Scollard DM, et al. *Mycobacterium leprae* and *Mycobacterium haemophilum* co-infection in an iatrogenically immunosuppressed patient[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2014, 78(4): 494-6.
- [10] 唐神结. 非结核分枝杆菌病诊断与治疗专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2012, 35(8): 572-80.
- [11] Smith S, Taylor GD, Fanning EA. Chronic cutaneous *Mycobacterium haemophilum* infection acquired from coral injury[J]. Clin Infect Dis, 2003, 37(7): 100-1.
- [12] Donnelly K, Waltzek TB, Wellehan JF, et al. *Mycobacterium haemophilum* infection in a juvenile leatherback sea turtle (*Dermochelys coriacea*) [J]. J Vet Diagn Invest, 2016, 28(6): 718-21.
- [13] 唐神结. 非结核分枝杆菌病诊断与治疗专家共识解读[J]. 中国医刊, 2016, 51(3): 21-4.
- [14] Cohen YH, Amir J, Ashkenazi S, et al. *Mycobacterium haemophilum* and lymphadenitis in immunocompetent children, israel [J]. Emerg Infect Dis, 2008, 14(9): 1437-9.
- [15] Collins CS, Terrell C, Mueller P. Disseminated *Mycobacterium haemophilum* infection in a 72-year-old patient with rheumatoid arthritis on infliximab[J]. BMJ Case Rep, 2013.
- [16] Copeland NK, Arora NS, Ferguson TM. *Mycobacterium haemophilum* masquerading as leprosy in a renal transplant patient [J]. Case Rep Dermatol Med, 2013.
- [17] Shah MK, Sebti A, Kiehn TE, et al. *Mycobacterium haemophilum* in immunocompromised patients[J]. Clin Infect Dis, 2001, 33(3): 330-7.
- [18] Phowthongkum P, Puengchitprapai A, Udomsantisook N, et al. Spindle cell pseudotumor of the brain associated with *Mycobacterium haemophilum* and *Mycobacterium simiae* mixed infection in a patient with AIDS: the first case report[J]. Int J Infect Dis, 2008, 12(4): 421-4.
- [19] Giulieri S, Morisod B, Edney T, et al. Outbreak of *Mycobacterium haemophilum* Infections after Permanent Makeup of the Eyebrows [J]. Clin Infect Dis, 2011, 52(4): 488-91.
- [20] Wollina U. Nodular skin reactions in eyebrow permanent makeup: two case reports and an infection by *Mycobacterium haemophilum* [J]. J Cosmet Dermatol, 2011, 10(3): 235-9.
- [21] Kay MK, Perti TR, Duchin JS. Tattoo-associated *Mycobacterium haemophilum* skin infection in immunocompetent adult, 2009 [J]. Emerg Infect Dis, 2011, 17(9): 1734-6.
- [22] Nookeu P, Angkasekwina N, Foongladda S, et al. Clinical characteristics and treatment outcomes for patients infected with *Mycobacterium haemophilum* [J]. Emerg Infect Dis, 2019, 25(9): 1648-52.
- [23] Kuijper EJ, Bruijnesteijn Van Coppenraet LE, Van Soolingen D, et al. Clinical manifestations, diagnosis, and treatment of *Mycobacterium haemophilum* infections[J]. Clin Microbiol Rev, 2011, 24(4): 701-17.
- [24] Dalia Y, Joseph F, Sarah K, et al. Disseminated *Mycobacterium haemophilum* Infection and *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in a patient receiving immunosuppressive therapy: case report and review of literature[J]. Infect Dis Clin Pract, 2019, 27(1): 12-8.

- [25] Ishii K, Ishii N, Nakanaga K, et al. *Mycobacterium haemophilum* infection with prominent facial manifestation mimicking leprosy[J]. J Dermatol, 2015, 42(10): 992-5.
- [26] Kitaoka N, Fukano H, Yoshida M, et al. Discrimination of *Mycobacterium leprae* and *Mycobacterium haemophilum* in clinical isolates and specimens by multiplex PCR assay and prediction of drug susceptibility[J]. J Clin Microbiol, 2019, 57(2).
- [27] Nishikawa R, Yamada Y, Kanki H, et al. Case of *Mycobacterium haemophilum* misdiagnosed as *Mycobacterium intracellulare* due to one base insertion in the bacterial genome[J]. J Dermatol, 2018, 45(1): 64-6.
- [28] 魏彦昌, 付玉荣. 非结核分枝杆菌实验室诊断研究进展[J]. 中国病原生物学杂志, 2018, 13(8): 911-3, 916.
- [29] Lindeboom JA. Surgical treatment for nontuberculous mycobacterial (NTM) cervicofacial lymphadenitis in children[J]. J Oral
Maxillofac Surg, 2012, 70(2): 345-8.
- [30] Tyner HL, Wilson JW. Fifteen-year clinical experience with *Mycobacterium haemophilum* at the Mayo Clinic: A case series [J]. J Clin Tuberc Other Mycobact Dis, 2017, 8:26-32.
- [31] Shah MK, Sebti A, Kiehn TE, et al. *Mycobacterium haemophilum* in immunocompromised patients[J]. Clin Infect Dis, 2001, 33(3): 330-7.
- [32] Brissot E, Gomez A, Aline-Fardin A, et al. Report of disseminated *Mycobacterium haemophilum* infection after double cord blood allo-SCT[J]. Bone Marrow Transplant, 2014, 49(10): 1347-8.
- [33] Falkinham JO. Challenges of NTM drug development[J]. Front Microbiol, 2018(9): 1613.
- 【收稿日期】 2019-09-17 【修回日期】 2020-04-17

(上接 604 页)

研究一致^[14]。年龄分布上 3~5 岁患儿手足口病发病并肠道病毒呈阳性人数最多,这可能与这一年龄段幼儿在幼儿园上学有关。口腔部位疱疹主要出现在上颌和咽峡处,年龄较大患儿可主诉口腔疱疹对应部位,较小患儿则哭啼。EV-A71 病毒引起的脑炎、心肌伤害和肺水肿患者数量多于其他肠道病毒引起的重症,这与国内研究其他一致。

【参考文献】

- [1] Xia F, Deng F, Tian H, et al. Estimation of the reproduction number and identification of periodicity for HFMD infections in northwest China[J]. J Theoretical Biol, 2019, (9): 27.
- [2] Koh WM, 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): e285-300.
- [3] Harvala H, Calvert J, Van Nguyen D, et al. Comparison of diagnostic clinical samples and environmental sampling for enterovirus and parechovirus surveillance in Scotland, 2010 to 2012[J] Euro Surveill, 2014, 19(15): 20772.
- [4] Mirand A, Henquell C, Archimabaud C, et al. Our break of band, foot and mouth disease/herpangina associated with coxsackievirus A6 and A10 infections in 2010, France: a large city-wide, prospective observational study[J/OL]. Clin Microbiol Infect, 2012 18(5): e110-e118.
- [5] Kobayashi M, Makino T, Hanaoka N, et al. Clinical manifestations of coxsackievirus A6 infection associated with a major outbreak of hand, foot, and mouth disease in Japan[J]. Jpn J Infect Dis, 2013, 66(3): 260-1
- [6] Fujimoto T, Iizuka S, Enomoto M, Abe K, et al. Hand, foot, and mouth disease caused by coxsackievirus A6, Japan, 2011[J]. Emerg Infect Dis, 2012, 18(2): 337-9.
- [7] 张进, 史永林, 吴家兵, 等. 安徽省 2008—2012 年手足口病流行病学及病原学特征分析[J]. 中华疾病控制杂志, 2014, 18(6): 497-500.
- [8] 靳妍, 张静, 孙军玲, 等. 2011 年中国大陆手足口病流行特征分析[J]. 疾病监测, 2012, 27(9): 676-9.
- [9] 李洋, 张相萍, 翟明强, 等. 安阳地区 2013 年手足口病柯萨奇病毒 A6 VP1 基因特征研究[J]. 病毒学报, 2016, 32(03): 324-30.
- [10] 鲍金圭, 李崇建, 江慧, 等. 2016—2018 年钦州市手足口病住院患儿病原学检测结果分析[J]. 检验医学与临床, 2019, 16(24): 3592-5.
- [11] 蒋立立, 关绍山. 2010—2016 年桂林市手足口病患者肠道病毒检测结果分析[J]. 应用预防医学, 2018, 24(5): 392-4.
- [12] 潘蕊, 林书祥, 舒剑波, 等. 2016 年天津手足口病住院患儿的病原构成与分子分型[J]. 中华检验医学杂志, 2017, 40(5): 367-71.
- [13] 郭景霞, 李红叶, 刘玉霞, 等. 新疆生产建设兵团手足口病柯萨奇病毒 A6 型的流行及其基因特征分析[J]. 中国病原生物学杂志, 2018, 13(2): 181-4, 188.
- [14] 鲍金圭, 李崇建, 江慧, 等. 2016—2018 年钦州市手足口病住院患儿病原学检测结果分析[J]. 检验医学与临床, 2019, 16(24): 3592-5.
- [15] 符宗敏, 何玲, 施丽斌, 等. 昆明市手足口病病原监测及气候对手足口病发病影响研究[J]. 中国病原生物学杂志, 2018, 13(7): 751-4, 728.
- 【收稿日期】 2020-01-18 【修回日期】 2020-04-20