

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.06.013
文章编号: 1005-8982 (2020) 06-0067-05

疱疹性咽峡炎的病原学、流行病学及治疗进展

王涛, 易文龙

(武汉科技大学附属天佑医院, 湖北 武汉 430064)

摘要: 疱疹性咽峡炎是儿科较常见的呼吸道传染病, 其病原体构成较复杂, 夏季高发, 少数患者可出现多系统并发症, 危害儿童健康。近年来关于疱疹性咽峡炎的疫情报道较多, 为了更好地了解及防治该病, 现就其病原学、流行病学、临床特征、诊断、治疗及预防进行综述。

关键词: 疱疹性咽峡炎; 病原学; 流行病学; 临床特征; 治疗; 疫苗

中图分类号: R725

文献标识码: A

A review on the advancement of etiology, epidemiology and treatment on herpangina

Tao Wang, Wen-long Yi

(Department of Pediatrics, Tianyou Hospital, Wuhan University of Science and Technology, Wuhan, Hubei 430064, China)

Abstract: Herpangina is a common respiratory infection in pediatrics, and its pathogen composition is complicated, with high incidence of summer. In a few cases, multiple system complications can occur, which is harmful to children's health. In recent years, there have been many reports on Herpangina. In order to better understand and prevent it, the etiology, epidemiology, clinical features, diagnosis, treatment and prevention are reviewed.

Keywords: herpangina; etiology; epidemiological; clinical feature; treatment; vaccine

疱疹性咽峡炎 (Herpangina, HA) 是一种主要由人类肠道病毒 (Enterovirus, EV) 引起的以发热和咽峡部疱疹性溃疡为特征的急性传染性疾病。其好发于婴幼儿, 以粪-口或呼吸道为主要传播途径, 传染性较强, 传播快。近些年来, 我国部分地区特别是经济较发达地区儿童 HA 患者增多, 少数患者甚至出现神经、呼吸及循环等多系统并发症, 危及儿童健康。HA 与手足口病 (hand-foot-mouth diseases, HFMD) 同为儿童常见的急性传染病, 但其尚未列入国家法定传染病, 未引起人们足够重视, 导致近年来发病率有所增加, 为了更好了解及防治该疾病, 本文对其病原学、流行病学及治疗进展等进行综述。

1 病原学

HA 的病原体构成比较复杂, 目前已知的主要病原体为 EV, 属于小核糖核酸病毒科, 现包含脊髓灰质炎病毒、柯萨奇病毒 (Coxsackievirus, CV)、埃可病毒及新型 EV, 共计 70 余种血清型, 柯萨奇病毒又分为 A (CV-A)、B (CV-B) 两组, 引起 HA 常见的病原体为柯萨奇病毒 A 组 6 型 (CV-A6)、8 型 (CV-A8)、10 型 (CV-A10)、16 型 (CV-A16)、2 型 (CV-A2) 和 4 型 (CV-A4), 新型 EV 下属的 71 型 (EV-A71) 比例有所上升且易合并严重并发症, 柯萨奇 B 组病毒 (CV-B) 及 ECHO 病毒 6 型和 9 型等也可致病但较少见。近十年来, HA 在全球范围内多个国家或地

收稿日期: 2019-09-18

[通信作者] 易文龙, E-mail: 1006605073@qq.com; Tel: 13476218982

区呈聚集性流行,各地流行的病原体分型有所差异,如 2009 年韩国为 CV-A5^[1];2010 年法国为 CV-A6、CV-A10^[2];2015 年泰国为 CV-A2、CV-A4 和 CV-A16^[3];近年来我国天津、广州等地主要为 CV-A6、CV-A10^[4-5]。

目前 HA 病原体研究较多,但仅限于 EV 及其各亚型分析。值得注意的是,以往研究中 HA 患者检测 EV 阳性率并不高,如 2015 年泰国咽拭子检测阳性率为 40.7%^[3];2014 年天津咽拭子、粪便检测阳性率分别为 62% 和 67%^[4];2016 年北京咽拭子检测阳性率为 53.9%^[6]。此外还有研究数据表明,随着年龄的增长,HA 患儿 EV 检测阳性率逐渐下降,由此可见 HA 还可能存在着较多未知病原体^[7]。而 HA 作为一种较常见的呼吸道传染病,有必要考虑 EV 以外的病原体比如呼吸道病毒的存在。目前已有研究显示甲型流感除有发热、咳嗽、咽痛、头痛及肌肉酸痛等流感症状外,还合并有眼结膜充血、口腔黏膜溃疡及口唇疱疹等表现,这与 HA 表现极其相似^[8]。由此笔者猜想流感病毒也可能参与 HA 病原学构成,这为该病的病原学研究提供了新的方向和思路。

2 流行病学

2.1 流行概况

21 世纪以来,日本、法国、韩国及泰国等多个国家曾相继出现 HA 疫情,我国近年来报道的疫情调查分析也越来越多。该病常见于学龄前儿童,青少年及成人也可感染致病。全年均可患病,夏季为流行高峰,托儿所、幼儿园和学校等公共场所易聚集流行。如 2013 年江苏地区 95 例患儿的研究显示 HA 多见于 2~5 岁儿童,中位年龄为 3.5 岁,夏季(7~9 月)为高发季节,高峰在 7 月,2 月和 10 月发病率较低^[9]。杭州地区 2015 年的 HA 疫情调查显示患儿中位年龄为 1.75 岁,多集中在 5 岁以下,男性比例高于女性(1.26:1.00),5~8 月为高发月份,6 月为高峰^[7]。

2.2 传染源、传播途径及易感人群

由于 HA 与 HFMD 有较多重叠病原体,所以相关 EV 感染者,特别是 HA、HFMD 患儿及其隐性感染者均为 HA 传染源^[1]。HA 多通过呼吸道传播,粪-口传播也较常见,直接或间接接触感染者呼吸道分泌物、口腔疱疹液、皮疹疱疹液或者感染者粪便污染的手、物品均有可能致病^[10]。感染者呼吸道病毒传播时间可

持续 3 周,在粪便中持续 8 周,患者在感染的前 1~2 周最具传染性,各年龄段均可患病,儿童易感,学龄前儿童多见^[11]。感染后可对相同血清型病原体免疫,感染不同血清型的病毒仍会再次发病^[12]。

3 临床特征及诊断

HA 是一种较常见的呼吸道传染病,具有与呼吸道感染类似的一般症状,如发热、咽痛、咳嗽,纳差、恶心、呕吐及腹泻等消化道症状也较常见,婴幼儿则较多表现为流涎、拒食及易哭闹。典型症状为口腔咽峡部疱疹,起初表现为咽红充血,进而咽峡部如扁桃体、软腭、硬腭、悬雍垂甚至整个口腔均可出现散在的米白色疱疹,疱疹周围红肿,2~3 d 后疱疹增大破溃形成黄色溃疡,最后逐渐缓慢恢复^[9,13]。该病为急性自限性疾病,多在 7~10 d 恢复,但仍有少许患者特别是 EV-A71、CV-A16 所致的 HA 易出现脑炎、脑膜炎、神经源性肺水肿及心力衰竭等严重并发症,进而发展为重症病例或 HFMD,因此对 HA 患者特别是重症患者的早期诊治显得尤为重要^[14-15]。

一般情况下根据患者呼吸道感染症状加上典型的咽峡部疱疹或溃疡即可诊断 HA,但需注意与疱疹性口炎、溃疡性口腔炎、麻疹及水痘相鉴别。对诊断困难患者,可采集其咽拭子、粪便或疱疹液标本检测 EV 或检测血清特征性抗体滴度。金标准为病毒的分离培养,但这需要较长时间,临床并不推荐。目前 HA 重症患者的早期识别较困难,确诊为重症患者时多已出现神经、呼吸及循环系统并发症。目前国外尚未有针对 HA 重症患者早期临床特征的系统研究,我国 2019 版《疱疹性咽峡炎诊断及治疗专家共识》(以下简称《共识》)^[16]亦未提及重症患者的诊断,临床上识别重症患者多参考《手足口病诊疗指南(2018 年版)》(以下简称《指南》)^[17]。其将手足口病发展过程分为 5 期,患儿临床表现评估 ≥ 2 期则判定为重症,其对早期重症患者的识别也有陈述。此外,日本有研究显示年龄、血糖与病情关系密切,年龄越小、血糖越高提示病情严重可能性大^[18]。张西凯等^[19]运用《手足口病快速评分表》评估 HA 患者,结果表明重症 HA 患者评分明显低于普通患者。需指出的是,以上标准都只能用作 HA 重症患者的参考标准,切不可套用标准,仍需结合患者的临床症状、实验室检查及临床经验等综合评估病情。

4 治疗

4.1 一般对症支持治疗

一旦确诊为 HA, 应尽早隔离, 保持空气流通, 清淡饮食, 多饮水及漱口; 监测生命征, 体温 $>38.5^{\circ}\text{C}$ 予物理降温或酌情使用退热药物, 适量补液, 密切观察患者有无精神差、嗜睡、烦躁不安及面色苍白等, 特别注意有无神经系统及肺部阳性体征, 及时明确有无并发症出现。

4.2 病因治疗

HA 病原体主要为 EV, 但目前尚无特效抗 EV 药物。早期时, 病毒唑等广谱抗病毒药物曾被用作 HA 的常规治疗, 抗生素也曾被临床医师推崇, 现认为一般患者不推荐使用抗菌药物; 若 CRP 升高或复查 CRP 不降反升、发热时间长 ($\geq 4\text{d}$) 的患者考虑合并细菌性感染可能性大, 可酌情给予抗生素治疗。国外目前针对 HA 尚无特效药物。国内临床报道多使用干扰素和利巴韦林治疗 HA, 干扰素通过抑制病毒复制时蛋白的合成, 增强未感染宿主细胞抗感染能力和激活宿主免疫细胞等多种途径实现抗病毒作用, 而利巴韦林则使 RNA 病毒发生突变。已有研究表明重组人干扰素能减轻 HA 患者临床症状, 提高疗效, 且无不良反应^[20-21]。利巴韦林能减少 HA 患者发热及疱疹持续时间, 改善临床症状, 不良反应少^[22-23]。因此干扰素 α 、利巴韦林也被《指南》《共识》推荐, 具体用法可参照之。

另外,《指南》《共识》均认为不能使用阿昔洛韦、更昔洛韦及单磷酸阿糖腺苷等药物治疗 HA, 认为这些药物是抗 DNA 病毒药物, 理论上对属于 RNA 病毒的 EV 无效, 但是仍有研究表明, 这些药物对 HA 有效甚至优于利巴韦林^[24-25]。还有研究表明抗流感病毒特效药物奥司他韦在辅助治疗 HA 时可改善症状及预后, 提高疗效^[26]。笔者认为上述这些结论并不违背《指南》《共识》, 因为《指南》《共识》推荐用药是针对目前 HA 主要的病原体 EV, 然而如本文病原体部分的分析, HA 患者病原学较复杂, 其 EV 检测阳性率多在 40% ~ 70%, 咽拭子检测较肛拭子或粪便检测阳性率更低, 结合上述阿昔洛韦、更昔洛韦、单磷酸阿糖腺苷及奥司他韦等药物对 HA 也有疗效, 由此笔者猜想 HA 可能存在除 EV 以外的其他病原体, 比如有包膜的 RNA 病毒流感病毒或其他 DNA 病毒。类似观点已被国外学者认可, ESPOSITO 等^[27]的研究结果表明,

HFMD 病原体除已知的 EV 外, 还有几种病毒可能与疾病的发展有关, 这或许会为 HA 的病原学研究及治疗提供一个新的选择或思路。

4.3 急重症处理

目前主流观点认为 HA 重症病例与 EV-A71 及 CV-A16 关系密切, 但国内外均无针对这些病毒的特效药物, 主要治疗措施为针对并发症的对症处理, 另外目前针对 EV-A71 的疫苗研究较多, 将在后文叙述。《共识》针对 HA 重症患者的治疗参考《指南》,《指南》对重症患者的处理措施总结有以下几点: ①惊厥为急症, 一旦发生需及时止惊。②积极调节水及电解质的平衡; 降颅压防治脑水肿; 血管活性药物的应用较复杂, 3 期患儿主要使用扩血管药物, 4 期患儿血压下降则主要使用正性肌力药或升压药物, 需严密监测血压变化并随时调整。③有脑脊髓膜炎或持续高热等表现者, 以及危重患者可酌情使用激素或静脉注射丙种球蛋白。④有机械通气指征时特别是肺水肿患者可予气管插管行机械通气。⑤病危患者使用血液净化及体外生命支持等治疗方式。

4.4 中医药治疗

中医认为 HA 主要病机是外感暑热时邪, 内有心脾积热, 湿热上蒸咽喉, 营阴受损。发热出疹期时暑热挟湿蕴郁阳明气分, 治疗以清热解毒祛湿为主, 退热消疹期时余邪未尽、气阴两伤, 治疗则以清热除湿、益气养阴为主^[28]。中成药及其联合制剂对 HA 效果较好, 如银翘清咽颗粒、百蕊颗粒联合利巴韦林、喜炎平注射液联合开喉剑喷雾剂等均对改善 HA 患者临床症状效果较好, 且不良反应率低, 但这些设计方法不够科学, 结论有待考究, 期待后续有更完善、规范的临床研究来指导临床治疗。

5 预防

根据其流行病学特征可以从以下方面预防 HA: ①通过多途径加强 HA 的宣教, 使人们对其简便识别方法及传播方式有初步了解, 一旦怀疑为 HA 患者, 要尽快前往最近的医疗机构诊治, 做好隔离措施, 从传染源头预防 HA; ②切断传播途径, 这种预防方法最简便易行。HA 主要通过呼吸道及粪-口传播, 要保持空气流通, 保持良好的个人卫生习惯。目前研究认为洗手对 EV-A71 感染所致的 HA 有显著的保护作用, 因此, 手卫生的严格落实对切断传播途径意义重大^[29]; ③保护易感人群, 由于 HA 对人群普遍易感,

多数机构采取强制停课放假等措施保护易感儿童,但因多种因素致可行性较差,作用有限。目前热门的研究是针对 HA 疫苗的探索,由于重症患者多因 EV-A71 及 CV-A16 所致,现对其疫苗的研究进展作简要介绍。

目前针对 EV-A71 的疫苗主要有亚单位疫苗、病毒样颗粒疫苗、DNA 疫苗、减毒活疫苗和灭活病毒疫苗^[30-32]。亚单位疫苗与国内的抗原表位多肽疫苗类似,其与 DNA 疫苗诱导产生的抗体滴度均较低,预防作用有限;病毒样颗粒疫苗的优势是能与 EV-A71 其他亚型病毒产生交叉反应,因此能预防多种 EV-A71,但是其效价低于灭活病毒、稳定性较差,纯化难度和制造成本较高限制其后续研究;减毒活病毒疫苗的安全性限制其后续研究,因为接种动物出现了未预知的神经症状^[33]。然而最近的研究表明减毒疫苗能产生较强的细胞免疫反应,这对疫苗的长期效价意义重大,因此减毒疫苗的研究再次成为热点^[34]。由于灭活病毒疫苗在有效性及安全性上的优势,灭活 EV-A71 疫苗一直是疫苗研究的热点。我国主要使用 EV-A71 C4 亚基因组病毒作为疫苗株并顺利通过 III 期临床试验^[35]。2015 年 12 月,我国食品药品监督管理局批准 EV-A71 灭活疫苗上市,但是其仍存在某些局限性,比如不能抵抗 CV-A16 感染、疫苗的纯度、免疫持久性和生产成本等,目前针对上市后的 IV 期临床的研究较多^[36]。针对 CV-A16 的研究热点主要集中在灭活病毒疫苗和病毒样颗粒,动物实验表明这 2 种疫苗在新生小鼠模型中显示出良好的保护作用^[37-38]。综上所述,目前针对 EV-A71 和 CV-A16 的疫苗研究较多,各有特点但都存在一定缺陷。《指南》推荐 EV-A71 型灭活疫苗可用于 6 月龄~5 岁儿童预防 EV-A71 感染所致的手足口病,基础免疫程序为 2 剂次,间隔 1 个月,鼓励在 1 岁前完成接种。

6 总结

HA 病原学较复杂,主要为 EV,其病原体仍有探索空间。其好发于夏季,多见于学龄前儿童,主要通过呼吸道和粪-口传播。目前仍无特效治疗药物,重症患者需结合《指南》和临床经验进行个性化治疗。隔离和手卫生对预防 HA 意义重大,已经研制出多种针对 EV 的疫苗,但均有一定缺陷,我国已经上市了 EV-A71 灭活疫苗。HA 的防治仍是较重要的公共卫生问题,加强监测、病原学分析、特效药物及特效疫

苗的研制将是后续研究的重点。

参 考 文 献:

- [1] PARK K, LEE B, BAEK K, et al. Enteroviruses isolated from herpangina and hand-foot-and-mouth disease in Korean children[J]. Virology Journal, 2012, 9: 205.
- [2] MIRAND A, HENQUELL C, ARCHIMBAUD C, et al. Outbreak of hand, foot and mouth disease/herpangina associated with coxsackievirus A6 and A10 infections in 2010, France: a large citywide, prospective observational study[J]. Clin Microbiol Infect, 2012, 18(5): E110-E118.
- [3] CHANSAENROJ J, AUPHIMAI C, PUENPA J, et al. High prevalence of coxsackievirus A2 in children with herpangina in Thailand in 2015[J]. Virusdisease, 2017, 28(1): 111-114.
- [4] 李佳萌,李琳,吕莉琨,等. 2014 年天津市肠道病毒所致疱疹性咽峡炎临床流行病学分析[J]. 中华疾病控制杂志, 2016, 20(1): 26-29.
- [5] 曾汉日,郑焕英,刘冷,等. 2015 年广东省广州地区疱疹性咽峡炎病原学特征分析[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2017, 31(5): 409-413.
- [6] 霍达,李洁,王小莉,等. 2016 年北京市疱疹性咽峡炎流行情况及病原体构成分析[J]. 国际病毒学杂志, 2017, 24(5): 309-312.
- [7] LI W, GAO H-H, ZHANG Q, et al. Large outbreak of herpangina in children caused by enterovirus in summer of 2015 in Hangzhou, China[J]. Sci Rep, 2016, 6: DOI: 10.1038/srep35388.
- [8] 陈红,叶庆,刘亚玲,等. 甲型 H1N1 流行性感冒 47 例临床分析[J]. 中华传染病杂志, 2010, 28(6): 369-371.
- [9] YAO X, BIAN L L, LU W W, et al. Epidemiological and etiological characteristics of herpangina and hand foot mouth diseases in Jiangsu, China, 2013-2014[J]. Hum Vaccin Immunother, 2017, 13(4): 823-830.
- [10] 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): DOI: 10.1371/journal.pone.0098888.
- [11] CORSINO C B, LINKLATER D R. StatPearls[M]. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2019.
- [12] CHEN S C, CHANG H L, YAN T R, et al. An eight-year study of epidemiologic features of enterovirus 71 infection in Taiwan[J]. The American journal of tropical medicine and hygiene, 2007, 77(1): 188-191.
- [13] 武晶,杨军勇,徐彦冕,等. 丰台区手足口病和疱疹性咽峡炎流行病学及临床特征比较[J]. 实用预防医学, 2017, 24(10): 1204-1208.
- [14] B'KRONG N, MINH N N Q, QUI P T, et al. Enterovirus serotypes in patients with central nervous system and respiratory infections in Viet Nam 1997-2010[J]. Virol J, 2018, 15(1): 69.
- [15] 刘牧,王彬,高晓凤,等. 疱疹性咽峡炎发展为手足口病患儿早期临床表现分析[J]. 中国综合临床, 2014, 30(3): 329-331.
- [16] 中华医学会儿科学分会感染学组,国家感染性疾病医疗质量

- 控制中心. 疱疹性咽峡炎诊断及治疗专家共识(2019年版)[J]. 中华儿科杂志, 2019, 57(3): 177-180.
- [17] 《手足口病诊疗指南(2018版)》编写专家委员会. 手足口病诊疗指南(2018年版)[J]. 中华传染病杂志, 2018, 36(5): 257-263.
- [18] TAKECHI M, FUKUSHIMA W, NAKANO T, et al. Nationwide survey of pediatric inpatients with hand, foot, and mouth disease, herpangina, and associated complications during an epidemic period in japan: estimated number of hospitalized patients and factors associated with severe cases[J]. J Epidemiol, 2018: DOI:10.2188/jea.JE20180060.
- [19] 张西凯, 卢娜. 手足口病快速评分表在疱疹性咽峡炎患儿中的临床应用[J]. 中国社区医师, 2017, 33(19): 71-72.
- [20] 姚婷新, 廖亦男, 谷芬, 等. 重组人干扰素 α -2b喷雾剂治疗疱疹性咽峡炎患儿疗效观察[J]. 中国中西医结合儿科学, 2017, 9(5): 427-429.
- [21] 李学艳, 吴琼, 于小清. 干扰素治疗疱疹性咽峡炎临床疗效及对患儿的炎症因子的影响[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(16): 3818-3820.
- [22] 鲍先握, 戴杰, 林海升, 等. 利巴韦林联合康复新液雾化吸入治疗疱疹性咽峡炎疗效观察[J]. 中成药, 2015, 37(7): 1622-1623.
- [23] 吴倩. 热毒宁联合利巴韦林治疗小儿疱疹性咽峡炎疗效观察[J]. 中国现代医学杂志, 2013, 23(24): 84-86.
- [24] 文九芳. 注射用单磷酸阿糖腺苷治疗疱疹性咽峡炎的疗效观察[J]. 临床合理用药杂志, 2011, 4(24): 64.
- [25] 孙丽红. 阿昔洛韦治疗疱疹性咽峡炎的临床疗效观察[J]. 中国基层医药, 2011, 18(16): 2195-2196.
- [26] 曾美月. 喜炎平注射液联合奥司他韦治疗小儿疱疹性咽峡炎的临床研究[J]. 深圳中西医结合杂志, 2017, 27(6): 7-9.
- [27] 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.
- [28] 孙桂连. 小儿疱疹性咽峡炎因机证治探讨[J]. 中国中医基础医学杂志, 2015, 21(08): 1048-1049.
- [29] RUAN F, YANG T, MA H, et al. Risk factors for hand, foot, and mouth disease and herpangina and the preventive effect of hand-washing[J]. Pediatrics, 2011, 127(4): e898-e904.
- [30] WANG M, JIANG S, WANG Y. Recombinant VP1 protein expressed in *Pichia pastoris* induces protective immune responses against EV71 in mice[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2013, 430(1): 387-393.
- [31] REED Z, CARDOSA M J. Status of research and development of vaccines for enterovirus 71[J]. Vaccine, 2016, 34(26): 2967-2970.
- [32] TSOU Y L, LIN Y W, SHAO H Y, et al. Recombinant adenovaccine expressing enterovirus 71-like particles against hand, foot, and mouth disease[J]. PLoS Negl Trop Dis, 2015, 9(4): DOI: 10.1371/journal.pntd.0003692.
- [33] ARITA M, NAGATA N, IWATA N, et al. An attenuated strain of enterovirus 71 belonging to genotype a showed a broad spectrum of antigenicity with attenuated neurovirulence in cynomolgus monkeys[J]. J Virol, 2007, 81(17): 9386-9395.
- [34] YEE P T I, POH C L. T cell immunity to enterovirus 71 infection in humans and implications for vaccine development[J]. Int J Med Sci, 2018, 15(11): 1143-1152.
- [35] ZHU F C, MENG F Y, LI J X, 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 (London, England), 2013, 381(9882): 2024-2032.
- [36] WU J T, JIT M, ZHENG Y, et al. Routine pediatric enterovirus 71 vaccination in china: a cost-effectiveness analysis[J]. PLoS Med, 2016, 13(3): DOI: 10.1371/journal.pmed.1001975.
- [37] AN W Q, SU Z G, PAN R W, et al. The immunogenicity and protection effect of the BPL-inactivated CA16 vaccine in different animal systems[J]. Hum Vaccin Immunother, 2014, 10(3): 628-639.
- [38] ZHAO H, LI H Y, HAN J F, et al. Virus-like particles produced in *Saccharomyces cerevisiae* elicit protective immunity against coxsackievirus A16 in mice[J]. Appl Microbiol Biotechnol, 2013, 97(24): 10445-10452.

(李科 编辑)

本文引用格式: 王涛, 易文龙. 疱疹性咽峡炎的病原学、流行病学及治疗进展[J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(6): 67-71.