

柯萨奇病毒 A4 研究进展

刘春晓^{1,2}, 卫海燕², 马红霞^{1,2}

1.河南医药大学公共卫生学院,河南新乡 453003;2.河南省疾病预防控制中心传染病预防控制所/河南省传染病病原生物重点实验室,河南郑州 450016

摘要:柯萨奇病毒 A4(Coxsackievirus A4, CVA4)作为人类肠道病毒 A 组的成员,已从散发病原体转变为引起局部暴发的重要病原体,其感染不仅引起手足口病(hand, foot and mouth disease, HFMD)、疱疹性咽峡炎(herpangina, HA)等儿科常见疾病,也与 1 型糖尿病及罕见的神经和心血管综合征等疾病相关。目前,尚无针对 CVA4 的疫苗或抗病毒药物上市。本综述总结了 CVA4 的病原学特征、流行病学、临床疾病、实验室检测及相关疫苗和药物的最新研究进展,以期为加强监测、循证预防和确定重点研究方向提供参考。

关键词:柯萨奇病毒 A4;流行病学;手足口病;疱疹性咽峡炎;疫苗

中图分类号:R373 **文献标识码:**A

Progress in research on Coxsackievirus A4

LIU Chunxiao^{1,2}, WEI Haiyan², MA Hongxia^{1,2}

1.School of Public Health, Henan University of Medicine, Xinxiang, Henan 453003, China; 2.Henan Provincial Infectious Disease Control and Prevention Institute, Henan Center for Disease Control and Prevention/Henan Provincial Key Laboratory of Infectious Disease Pathogens, Zhengzhou, Henan 450016, China

Corresponding author: MA Hongxia, E-mail: hncdcmahx@163.com

Abstract: Coxsackievirus A4 (CVA4), a member of human enterovirus A, has emerged from a sporadic pathogen to an important causative agent of localized outbreaks. CVA4 infection is associated not only with common pediatric diseases such as hand, foot and mouth disease (HFMD) and herpangina (HA), but also with type 1 diabetes and rare neurological and cardiovascular syndromes. Currently, there are no vaccines or antiviral drugs available against CVA4 on the market. This review summarizes the latest research progress regarding CVA4, including its etiological characteristics, epidemiology, clinical diseases, laboratory diagnostics, and advances in vaccines and antiviral drugs. The insights aim to provide a reference for enhancing surveillance, evidence-based prevention, and identifying key research directions.

Keywords: Coxsackievirus A4; Epidemiology; hand, foot and mouth disease; herpangina; Vaccine

肠道病毒(enterovirus, EV)归属于小 RNA 病毒科,肠道病毒属,其中与人类感染相关的主要分为 A、B、C、D 四个组,涵盖超过 100 种血清型^[1],可引起手足口病(hand, foot and mouth disease, HFMD)、疱疹性咽峡炎(herpangina, HA)、急性弛缓性脊髓炎(acute flaccid myelitis, AFM)、无菌性脑膜炎(aseptic meningitis, AM)、急性出血性结膜炎、病毒性心肌炎等多种疾病^[2-3],严重危害人类健康。

作为肠道病毒 A 组中的一员,柯萨奇病毒 A4

(Coxsackievirus A4, CVA4)自 1948 年在美国首次被分离鉴定以来^[4],已被发现与多种临床疾病相关。既往研究表明,与同组的肠道病毒 71 型(enterovirus 71, EV71)、柯萨奇病毒 A 组 16 型(Coxsackievirus A16, CVA16)、柯萨奇病毒 A 组 6 型(Coxsackievirus A6, CVA6)和柯萨奇病毒 A 组 10 型(Coxsackievirus A10, CVA10)等主要血清型相比,CVA4 的检出率相对较低,多呈散发性流行。然而,近年来的流行病学监测数据显示,中国多地报告了由 CVA4 引起的 HFMD 和

基金项目:河南省卫生健康中青年学科带头人培养项目(豫卫人[2024]3号);中原医疗卫生领军人才项目(20240601)

作者简介:刘春晓,在读硕士研究生,研究方向:疾病预防与控制

通信作者:马红霞, E-mail: hncdcmahx@163.com

HA 疫情^[5-7],并且发现 CVA4 开始与上述其他主要血清型共同循环传播,逐渐成为肠道病毒感染的常见病原体^[8-9],其潜在的公共卫生风险值得密切关注。本文就 CVA4 的研究进展作一综述,以期为该病毒的科学防控与后续研究提供理论参考。

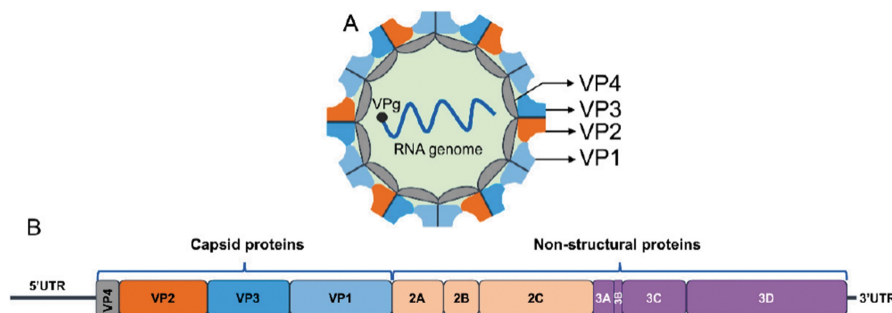
1 病原学特征

CVA4 隶属小核糖核酸病毒科,肠道病毒属,该病毒颗粒为正二十面体对称球形结构,无突起和包膜,直径为 27~30 nm^[10]。其基因组为一条全长约 7.4kb 的单股正链 RNA(RNA genome),由位于两侧的 5' 和 3' 非编码区(untranslated regions, UTR)、一个编码多聚蛋白的开放阅读框(open reading frame, ORF)组成,呈现出肠道病毒属的典型结构特征。基因组 5'UTR 包含关键的顺式作用元件,其末端形成的苜蓿草样结构在病毒 RNA 复制中起调控作用,而内部核糖体进入位点(internal ribosome entrance site, IRES)则负责驱动病毒蛋白的帽非依赖性翻译^[11-12]。3'UTR 相对较短,末端带有病毒感染所必需的多聚腺苷酸(polyA)

尾,呈高度保守的二级结构,对病毒基因组的稳定性和复制有重要影响^[10-11,13]。

开放阅读框编码一个多聚蛋白前体,经病毒蛋白酶切割后生成 11 个功能各异的成熟蛋白^[10,12,14]。该多聚蛋白可分为 P1、P2 和 P3 三个区域。P1 区编码的四种结构蛋白(VP1, VP2, VP3, VP4)共同组装成病毒衣壳(Capsid proteins)。其中,VP1 区是主要的抗原决定簇所在地,其序列的变异与病毒血清型的进化密切相关^[11,13,15]。对我国 CVA4 分离株的基因组分析显示,VP1 区是基因型的关键区域,当前流行株主要属于 C 基因型^[15]。P2(编码 2A, 2B, 2C)和 P3(编码 3A, 3B, 3C, 3D)区则编码非结构蛋白(Non-structural proteins),负责调控宿主细胞代谢、进行多聚蛋白的加工以及催化 RNA 复制等,是病毒复制的核心^[10,12,14]。

重组会引起病毒变异频率的增加,是病毒株进化的重要因素^[14-15]。研究发现,CVA4 与共循环的其他血清型之间常发生基因重组,重组位置通常位于编码非结构蛋白的 P2 和 P3 区,这种型间重组潜在的影响着病毒的传播能力和致病性^[16-17]。见图 1。



注:A 为肠道病毒病原体结构,B 为肠道病毒基因组结构^[18]。

图 1 肠道病毒的病原体和基因组结构

2 流行病学

2.1 流行概况 自 1948 年 CVA4 原型株 High Point 首次从美国北卡罗来纳州的城市污水中分离以来^[4],该病毒已在全球多个国家和地区引起多次流行事件,见表 1。北美地区作为 CVA4 病毒的最早发现地,1970—2005 年间的监测数据显示其流行强度超过同期的 CVA10 和 CVA6^[19];欧洲波兰的上西里西亚地区早在 1956 年就报告了由 CVA4 引起的博恩霍尔姆疫情^[20],2010 年俄罗斯萨哈林地区关于急性肠道感染的病例中 CVA4 阳性占比达 34%^[21];与此同时病毒传播至亚洲,新加坡、泰国、日本等^[22-25]相继报告了与 CVA4 相关的疫情。我国从 21 世纪初开始陆续出现多起疫情,台湾地区于 2004 年和 2006 年先后两次报告了 CVA4 引起的 HFMD 暴发疫情^[26],2010 年 CVA4

与 CVA16 共同循环传播成为当地导致 HFMD 发生的主要病原之一^[27];大陆地区的疫情呈现出广泛分布的特点,从北京的发热疫情、广东深圳、浙江杭州的 HA 暴发疫情,再到江苏常熟的流感样病例暴发^[28-32],这些事件表明 CVA4 疫情覆盖了我国多个地区,证实了该病毒的广泛传播。近期,北京通州区及经济技术开发区^[7,33]的聚集性发热疫情再次确认由 CVA4 引起,进一步警示该病毒在我国的传播活跃,需持续加强监测与防控。

CVA4 感染具有明显的季节性特征,我国部分地区疫情数据^[28,31]显示发病高峰主要出现在夏秋季节,与 HFMD 的总体流行季节一致,但张燕等^[32]报告的江苏疫情出现在冬季,提示可能存在地域性差异。研究还表明 CVA4 能在封闭环境中持续传播,这可能与其

表1 柯萨奇病毒A4感染引起的流行事件

时间	地区	场所	主要疾病/特点
1956	波兰上西里西亚 ^[26]	未知	博恩霍尔姆病
2004	中国台湾 ^[26]	幼儿园	HFMD
2006	中国台湾 ^[26]	幼儿园	HFMD
2010	俄罗斯萨哈林 ^[21]	未知	急性肠道感染
2011	中国北京 ^[28]	幼儿园	发热
2012	中国广东深圳 ^[29]	幼儿园	HA
2014	中国广东深圳 ^[30]	幼儿园	HA
2015	中国浙江杭州 ^[31]	未知	HA
2020	中国江苏常熟 ^[32]	幼儿园	流感样病例
2023	中国北京 ^[7]	幼儿园	聚集性发热
2024	中国北京 ^[33]	幼儿园	聚集性发热

长时间经粪便排出、手部卫生不良和/或密切接触有关^[26]。据统计,CVA4主要侵袭5岁以下的儿童群体,发病率男性高于女性,并在托幼机构等环境中易引起暴发流行^[26,28,31],但也有CVA4感染成人并引起严重临床表现的个案报道,如由CVA4引起成人皮肤黏膜淋巴结综合征和老年双侧阻塞性视网膜血管炎病例^[24-25],显示出CVA4致病表现的多样性。

综上,CVA4是一种在全球范围内持续活跃的原核体,其感染在时间和人群上具有明显的分布特征,持续的监测与防控对于应对其公共卫生威胁至关重要。

2.2 分子流行病学

目前针对CVA4的基因分型尚未形成国际统一的划分标准。肠道病毒的VP1区包含主要的中和抗原表位,可作为EV血清型鉴定和基因分型的依据。Ji等^[15]基于覆盖中国大陆27个省份(直辖市、自治区)的样本,共142条完整VP1序列,提出了被广泛应用于CVA4进化分型的规则,即同一个血清型中核酸序列差异>15%时可作为单独的一个基因型。依据该规则,CVA4被划分为A、B、C、D四个基因型。监测数据^[34-36]显示,近年来我国多个省份发现的CVA4分离株绝大部分属于C基因型,其中C2亚型为国内现阶段的优势基因亚型,提示其具有一定的进化优势。同时,经分析发现C2亚型可进化出三个分支,其中C2a分支是自2006年以来在中国持续广泛传播的主要分支,并且与重症病例存在关联^[15]。此外,VP1区氨基酸位点的变异也可能导致病毒毒力的改变,嘉兴市、云南省、昆明市等地^[35,37-38]关于CVA4分离株的报道中氨基酸位点的突变情况大部分一致,如T23V、A34T、S102A、A200T、I262V、Y285H变异,但目前对CVA4病毒VP1区氨基酸位点功能深入研究的报道并不多,氨基酸位点的变异对毒株传播性和致病能力的影响还需进一步深入研究。

RNA病毒易发生遗传变异,研究发现CVA4的

分子进化速率约为 6.4×10^{-3} 替换/位点/年^[8],具有较高的人群感染率,未来可能会成为大型流行病的潜在病原体。重组是病毒株进化的重要因素^[14-15],特别是编码非结构蛋白的基因组区域发生的型间重组,可能导致病毒的环境适应性和疾病严重程度的变化^[16-17]。

研究表明,肠道病毒基因组中P1区通常较稳定,用于维持血清型特性和受体结合能力,而P2和P3区则频繁与其他共循环的肠道病毒发生遗传物质交换^[9,39]。通过对CVA4全基因组序列的研究^[15]发现,C2亚型的P1区与原型株保持着较高的同源性,表明P1区是相对保守的区域,但在5'UTR和3D区却与其他肠道病毒A组原型株存在特定的遗传重组模式。2000—2012年我国大陆报道的部分CVA4分离株与输入型EV71毒株在P3区发生重组^[40];2015年香港^[41]在发生的HFMD中发现了新型重组CVA6毒株,与CVA4在非结构蛋白区域发生基因重组,其中3D区是常见的重组区域;王伟栋等^[42]发现2013—2015年青岛分离出的4株CVA4毒株与2013年大陆柯萨奇病毒A组2型(Coxsackievirus A2, CVA2)流行株存在重组现象,并表现出不同的重组方式;2020年安徽省CVA4分离株在P2、P3区与其他EV-A原型株发生频繁重组事件^[36],与柯萨奇病毒A组5型(Coxsackievirus A5, CVA5)原型株重组区段较长,尤其在3A~3C区;2021年云南测序数据显示CVA4分离株与EV71在3D区发生重组现象^[43]。上述研究均证实,CVA4与多种肠道病毒血清型存在重组现象,重组多发生在非结构蛋白区域,可能会导致其在中国的大范围传播及其所致疾病严重程度的增加,提示需要继续加强对CVA4毒株的分子流行病学监测。

3 临床疾病

与大多数EV感染类似,CVA4感染常呈无症状或轻度自限性过程,但也会导致广泛的临床疾病,如HFMD、HA、无菌性脑膜炎及病毒性心肌炎等^[44]。在一项前瞻性队列研究^[45]中发现CVA4感染导致中枢神经系统并发症的比例在EV不同血清型中仅次于EV71。临床表现上,CVA4引起的HFMD好发于5岁以下儿童,男性多于女性^[46],可表现为发热,手、足、口腔和臀部出现斑丘疹或水泡,伴食欲不振,流涎等,少数患者可出现神经系统并发症^[47],同时有研究^[48]发现老年人感染CVA4导致HFMD的个例,后经保守治疗康复;而由CVA4感染引起的HA则以突发高热、咽峡部疱疹溃疡为特征,病程呈自限性,预后良好,但个别患者可继发脑炎、心肌炎、肺水肿等严重并发症,与重症HFMD类似^[49-50]。

除上述主要疾病外, CVA4 被证实具有广泛的组织嗜性。研究发现 CVA4 与 1 型糖尿病的发病存在关联^[51-52]; 临床个案报告显示该病毒可累及神经系统、心脏及眼部等多个组织器官, 引起低血糖脑病、心肌炎、心包炎以及罕见的横纹肌溶解症和视网膜血管炎等疾病^[25, 53-56], 表明其潜在的致病性不容忽视。因此, CVA4 不仅是引起 HFMD 和 HA 的常见病原体, 更是一种具有广泛组织嗜性和潜在致病性的病毒, 其对重要器官的侵袭能力需要引起高度重视。

4 实验室检测

4.1 病毒分离培养 病毒分离培养法是诊断病毒感染金标准, 目前主要利用人横纹肌肉瘤细胞(RD)、人喉癌上皮细胞(Hep-2)、非洲绿猴肾细胞(Vero)等细胞系进行肠道病毒分离培养, 其中 RD 细胞是分离培养 CVA4 最常用的细胞系。该方法通过观察病毒感染细胞后产生的特征性细胞病变效应(cytopathic effect, CPE)进行判定, 具有很高的诊断特异性, 且分离出的病毒可用于后续的血清学分型。尽管病毒分离培养对 HFMD 有较高的诊断价值, 但其灵敏度较低, 且需要较长的培养周期, 通常为 7~14 d, 无法满足 HFMD 等疾病快速诊断和早期干预的需求^[57-58]。

4.2 血清学检测 血清学检测是通过检测患者血液中针对病毒的特异性抗体, 来判断是否感染过病毒或当前是否存在病毒感染的一种实验室检测方法。常用的方法包括中和抗体检测法和酶联免疫吸附法(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)。中和抗体检测法通过抗体中和活病毒活性, 将其接种到细胞后进行培养, 观察病变效应来评估免疫保护效果, 操作耗时, 在 HFMD 的早期诊断中意义不大, 更适用于肠道病毒分离后血清学分型与流行病学调查^[58]; ELISA 则用于检测病毒的抗原和抗体, 通过采集患者急性期和恢复期血清的滴度来判断, 当抗体滴度升高>4 倍时表明病毒感染^[59], 操作简单快速, 适用于大量样本的筛查。

4.3 分子生物学检测 随着分子生物学的不断发展, 拓宽了病原体检测的途径。目前, 逆转录聚合酶链式反应(reverse transcription-polymerase chain reaction, RT-PCR)因其高特异性和灵敏度, 已成为病毒病原学检测和临床早期诊断的主要技术^[60]。它能够直接从临床样本(如咽拭子、粪便)中快速检测出肠道病毒核酸, 实现早期、快速诊断, 是 HFMD 病原学确诊的重要依据。与此同时, 以高通量为核心特征的下一代测序(next-generation sequencing, NGS)技术正被广泛地应用于病毒检测领域^[61], 已成功用于从环境样本

中鉴定新型肠道病毒, 并对血清学方法难以分型的肠道病毒进行精确的基因组分析^[62-63]。该技术不依赖于已知的病毒序列, 能对样本中所有核酸进行无偏性测序, 因此在发现新病毒、鉴定未知病原体方面具有独特优势, 在病毒变异监测和溯源研究中发挥关键作用。但由于其成本较高、数据分析复杂且耗时, 目前仍主要用于科研和特殊的流行病学调查, 尚未在常规临床诊断中普及。

5 疫苗及相关抗病毒药物的研究

虽然疫苗是预防肠道病毒感染最有效的干预手段, 但肠道病毒血清型较多, 目前缺乏多价保护疫苗。有效的广谱抗病毒药物也尚未发现。因此, 肠道病毒感染一直是全球公共卫生领域的重要挑战。

5.1 动物模型 理想的动物模型是研究病原体致病机制或评估新型抗病毒药物及疫苗候选物效力的重要工具^[64]。早期研究^[65-66]发现, CVA4 感染可致显著的细胞超微结构病变, 通过引起线粒体肿胀、肌原纤维溶解等细胞器损伤导致细胞坏死, 该过程在去神经肌肉组织中更为显著。为了推进相关药物评价与致病机制研究, Zhang 等^[67]成功建立了首个 CVA4 感染 3 日龄新生 ICR 小鼠模型, 选择 YT226R 株感染新生小鼠后出现后肢麻痹和死亡的情况, 证实了 CVA4 具有显著的亲肌肉性和神经嗜性; 随后 Su 等^[64]也建立了 CVA4 感染 13 日龄幼年小鼠模型, 该模型通过培养 YZ08 病毒, 发现其对幼年小鼠中具有高度致死性感染, 能较好地模拟人类感染进程。利用该模型, 利巴韦林、鱼腥草提取物以及抗 CVA4 血清等制剂的治疗效果已得到系统评估, 为后续研究提供了实验依据。

5.2 疫苗研究 目前 EV71 疫苗在我国已成功上市并广泛应用, 但其无法对不同血清型产生交叉免疫, 故研发多价疫苗已成为全面防控 HFMD 的必然趋势。当前针对肠道病毒疫苗的研发, 已发现灭活疫苗、减毒活疫苗、病毒样颗粒疫苗以及亚单位疫苗等, 但针对 CVA4 疫苗暂时只关注到灭活疫苗的情况。Zhang 等^[67] 2019 年开发的 CVA4 灭活全病毒疫苗, 通过诱导成年雌鼠产生特异性抗体并将抗体传给子代, 从而保护幼鼠免受致死剂量的 CVA4 毒株攻击, 该疫苗能覆盖不同基因特征的 CVA4 流行株, 但不能提供针对其他主要 HFMD 病原体的交叉保护。所以针对肠道病毒引起的多种血清型共同循环的现状, 未来亟需推进多价疫苗的研发, 以实现更全面的防护。

5.3 抗病毒药物研究 目前, 利巴韦林是被批准用于治疗 HFMD 的广谱抗病毒药物, 其作用机制是通过抑制单磷酸次黄嘌呤腺苷, 阻止病毒核酸合成, 但

该药物在婴幼儿患者中可能引起溶血性贫血、白细胞刺激、皮疹等严重不良反应^[68],限制了其临床应用。近年来,基于天然产物和宿主靶向的抗病毒策略展现出重要价值。一方面,中药在抗病毒治疗中的价值日益增长,鱼腥草(HC)作为一种非药食同源的中草药,具有广谱抗病毒活性,对包括 CVA4 在内的多种肠道病毒均表现出抑制作用,在控制 CVA4 致死性感染方面显示出潜力^[69],使其成为抗病毒药物研发的重要来源;另一方面,血小板因子 4(platelet factor 4, PF4)作为一种内源性细胞因子,能够抑制 EV71、CVA16、CVA6 等肠道病毒的入侵与复制,其中 PF4 的 C 末端的 15 个氨基酸片段(C15)起关键作用,可通过与病毒颗粒表面结合,阻断其与宿主细胞受体的相互作用,从而发挥广谱抗病毒效应,C15 不仅对上述病毒有效,也对其他多种肠道病毒显示出抑制潜力,有望发展成为一类新型针对多种 EV 的广谱抗病毒候选药物^[70]。

6 小结与展望

近年来,由于引起 HFMD 的病原谱发生变化,CVA4 逐渐成为引起 HFMD 和 HA 的重要病原体之一,该病原体在相关疾病的阳性病例中所占比例逐渐增高,引发公众的关注。目前该病毒的致病机制尚未完全阐明,且未被纳入常规监测体系,对其疫情分布情况、基因进化规律及导致的真实疾病负担等都缺乏数据支持,建议后续将 CVA4 纳入哨点监测网络,开展持续、主动的病原学监测,以掌握其流行株演变与传播规律。针对 CVA4 感染,现尚无可用的特异性疫苗及高效抗病毒药物,未来需加强对 CVA4 致病机制的深入研究,并积极推动多价疫苗或基于保守表位的通用型疫苗研发,以提供更广泛的免疫保护。

参考文献

- [1] BROUWER L, MORENI G, WOLTERS KC, et al. World-wide prevalence and genotype distribution of enteroviruses[J]. *Viruses*,2021,13(3):434.
- [2] WIECZOREK M, FIGAS A, KRZYSZTOSZEK A. Enteroviruses associated with aseptic meningitis in Poland, 2011–2014[J]. *Pol J Microbiol*,2016,65(2):231–235.
- [3] ZHU P, JI W, LI D, et al. Current status of hand-foot-and-mouth disease[J]. *J Biomed Sci*,2023,30(1):15.
- [4] MELNICK JL. Studies on the Coxsackie viruses; properties, immunological aspects and distribution in nature[J]. *Bull N Y Acad Med*,1950,26(5):342–356.
- [5] 张文婷,杜阳光,高雪,等.2021 年江苏省徐州市手足口病和疱疹性咽峡炎病例肠道病毒病原谱分析[J]. *疾病监测*,2024,39(7):863–868.
- [6] 张洁,游春芳,明雪微,等.2023 年自贡市一起柯萨奇病毒

- A4 引起的幼儿园疱疹性咽峡炎暴发疫情[J]. *职业卫生与病伤*,2024,39(1):21–25.
- [7] 邹林,甄博琚,张萍,等.北京市通州区一起聚集性发热疫情的病原学鉴定及柯萨奇病毒 A4 型基因特征分析[J]. *病毒学报*,2024,40(6):1316–1323.
- [8] CHEN P, WANG H, TAO Z, et al. Multiple transmission chains of coxsackievirus A4 co-circulating in China and neighboring countries in recent years: Phylogenetic and spatiotemporal analyses based on virological surveillance[J]. *Mol Phylogenet Evol*,2018(118): 23–31.
- [9] HU YF, YANG F, DU J, et al. Complete genome analysis of coxsackievirus A2, A4, A5 and A10 strains isolated from hand, foot, and mouth disease patients in China revealing frequent recombination of human enterovirus A[J]. *J Clin Microbiol*,2011,49(7):2426–2434.
- [10] WANG M, LI J, YAO MX, et al. Genome analysis of coxsackievirus A4 isolates from hand, foot, and mouth disease cases in shandong, china[J]. *Front Microbiol*,2019(10): 1001.
- [11] OBERSTE MS, PENARANDA S, MAHER K, et al. Complete genome sequences of all members of the species Human enterovirus A[J]. *J Gen Virol*,2004,85(Pt 6):1597–1607.
- [12] AGOL VI. Molecular mechanisms of poliovirus variation and evolution[J]. *Curr Top Microbiol Immunol*,2006(299): 211–259.
- [13] OBERSTE MS, MAHER K, KILPATRICK DR, et al. Molecular evolution of the human enteroviruses: correlation of serotype with VP1 sequence and application to picornavirus classification[J]. *J Virol*,1999,73(3):1941–1948.
- [14] NOISUMDAENG P, SANGSIRIWUT K, PRASERTSOPON J, et al. Complete genome analysis demonstrates multiple introductions of enterovirus 71 and coxsackievirus A16 recombinant strains into Thailand during the past decade[J]. *Emerg Microbes Infect*,2018,7(1):214.
- [15] JI T, GUO Y, LV L, et al. Emerging recombination of the C2 sub-genotype of HFMD-associated CV-A4 is persistently and extensively circulating in China[J]. *Sci Rep*,2019,9(1):13668.
- [16] LIN CH, WANG YB, CHEN SH, et al. Precise genotyping and recombination detection of enterovirus[J]. *BMC Genomics*, 2015,16(Suppl 12): S8.
- [17] LIU W, WU S, XIONG Y, et al. Co-circulation and genomic recombination of coxsackievirus A16 and enterovirus 71 during a large outbreak of hand, foot, and mouth disease in central china[J]. *PLoS One*,2014,9(4):e96051.
- [18] XIE Z, KHAMRIN P, MANEEKARN N, et al. Epidemiology of enterovirus genotypes in association with human diseases [J]. *Viruses*,2024,16(7):1165.
- [19] KHETSURIANI N, LAMONTE-FOWLKES A, OBERST S, et al. Enterovirus surveillance—United States, 1970–2005 [J]. *MMWR Surveill Summ*,2006,55(8):1–20.

- [20] GIBINSKI K, MAKOWER H, SKURSKA Z, et al. Bornholm disease in Upper Silesia[J].Bull World Health Organ,1960,22(3-4):421-429.
- [21] DEMINA AV, TERNOVOI VA, DARIZHAPOV BB, et al. [Outbreak of acute enterovirus intestinal infection in Sakhalin region in August 2010][J].Vestn Ross Akad Med Nauk,2012(2):64-68.
- [22] WU Y, YEO A, PHOON MC, et al. The largest outbreak of hand; foot and mouth disease in Singapore in 2008: The role of enterovirus 71 and coxsackievirus A strains[J].Int J Infect Dis,2010,14(12): e1076-e1081.
- [23] 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.
- [24] UEDA Y, KENZAKA T, NODA A, et al. Adult -onset Kawasaki disease (mucocutaneous lymph node syndrome) and concurrent Coxsackievirus A4 infection: a case report[J].Int Med Case Rep J,2015(8):225-230.
- [25] MINE I, TAGUCHI M, SAKURAI Y, et al. Bilateral idiopathic retinal vasculitis following coxsackievirus A4 infection: a case report[J].BMC Ophthalmol,2017,17(1): 128.
- [26] WU PC, HUANG LM, KAO CL, et al. An outbreak of coxsackievirus A16 infection: comparison with other enteroviruses in a preschool in Taipei[J].J Microbiol Immunol Infect, 2010,43(4): 271-277.
- [27] CHU PY, LU PL, TSAI YL, et al. Spatiotemporal phylogenetic analysis and molecular characterization of coxsackievirus A4[J].Infect Genet Evol, 2011, 11(6): 1426-1435.
- [28] LI JS, DONG XG, QIN M, et al. Outbreak of febrile illness caused by coxsackievirus A4 in a nursery school in Beijing, China[J].Virol J, 2015, 12: 92.
- [29] 蔡春林,姚相杰,卓菲,等.深圳地区疱疹性咽峡炎疫情的柯萨奇病毒 A4 型 VP1 区基因特征分析[J].中华医学杂志,2015,95(16):1226-1229.
- [30] 姚相杰,何雅青,蔡春林,等.深圳地区 2014 年柯萨奇病毒 A 组 4 型 VP1 区基因特征分析[J].中国人兽共患病学报, 2015,31(6):565-568,573.
- [31] LI W, GAO HH, 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): 35388.
- [32] 张燕,王冬月,张华,等.1 起柯萨奇病毒 A4 型引起的幼儿园流感样暴发疫情[J].江苏预防医学,2021,32(5):620-621,647.
- [33] 尉秀霞,肖金波,李敏,等.聚集性发热疫情相关的柯萨奇病毒 A 组 4 型 VP1 区基因特征分析[J].病毒学报,2025,41(5):1361-1366.
- [34] 樊欢,鲍俊俊,朱立国,等.2015—2022 年江苏省柯萨奇病毒 A 组 4 型全基因组序列特征分析[J].中华微生物学和免疫学杂志,2024,44(3):249-258.
- [35] 吕沈聪,吉季梅,陈中文,等.2022 年嘉兴市手足口病病原构成及柯萨奇病毒 CV-A4 基因特征分析[J].实用预防医学,2025,32(3): 297-302.
- [36] 刘以诺,葛盈露,杨灵康,等.安徽省 2020 年柯萨奇病毒 A 组 4 型分离株全基因组序列分析[J].中华实验和临床病毒学杂志,2024,38(3):269-278.
- [37] 曹亿会,杨景晖,周晓芳,等.2018—2020 年云南省手足口病病原监测及柯萨奇病毒 A 组 4 型 VP1 基因特征分析[J].中华微生物学和免疫学杂志,2022,42(12):917-923.
- [38] 刘艳艳,周永明,赵云珍,等.昆明市 2018—2021 年手足口病病例中柯萨奇病毒 A 组 4 型流行情况及 VP1 编码序列基因特征分析[J].中国病毒病杂志,2022,12(5):364-370.
- [39] LUKASHEV AN. Role of recombination in evolution of enteroviruses[J].Rev Med Virol,2005,5(3): 157-167.
- [40] 宋丽芳,刘明琛,闫旭佳,等.我国大陆柯萨奇病毒 A4 的 C2 亚型重组株进化分析[J].中国病毒病杂志,2022,12(4): 260-270.
- [41] LAU SKP, ZHAO PSH, SRIDHAR S, et al. Molecular epidemiology of coxsackievirus A6 circulating in Hong Kong reveals common neurological manifestations and emergence of novel recombinant groups[J].J Clin Virol,2018(108): 43-49.
- [42] 王伟栋,贾光,宫金伶,等.4 株手足口病相关柯萨奇病毒 A4 型的全基因组特征[J].中华微生物学和免疫学杂志,2021,41(1):50-55.
- [43] 冯昌增,张名,许丹菡,等.一株分离自云南重症手足口病患者的柯萨奇病毒 A 组 4 型毒株的全基因组分析 [J].中华实验和临床病毒学杂志,2021,35(4):395-403.
- [44] ESTRADA GR, MASP P. Virological studies in acute polyradiculoneuritis, LGBS type. Various findings in relation to Coxsackie A4 virus[J].Neurol Neurocir Psiquiatr,1977,18(2-3 Suppl): 527-531.
- [45] LI Y, YANG J, LIANG L, et al. Clinical characteristics and severity of hand, foot, and mouth disease by virus serotype: A prospective hospital-based cohort study[J].PLoS Negl Trop Dis,2025,19(5): e0013039.
- [46] 陶晓玲,王雪玉,陈敏,等.2022 年成都东部地区疱疹性咽峡炎的流行病学特征和病原学分析[J].中华实验和临床病毒学杂志,2023,37(6):613-617.
- [47] 吴可心,张玉婷.成人手足口病流行病学及临床特征研究进展[J].中国感染控制杂志,2022,21(7):712-717.
- [48] PARK S, INABA Y, TSURUTA K, et al. Hand foot and mouth disease in an elderly adult caused by coxsackievirus A4[J].J Dermatol, 2024, 51(7): e239-e240.
- [49] HUEBNER RJ, COLE RM, BEEMAN EA, et al. Herpangina; etiological studies of a specific infectious disease[J].J Am Med Assoc, 1951, 145(9): 628-633.
- [50] 周艳玲,张月华,郑云丽,等.手足口病和疱疹性咽峡炎流

- 行病学和病原学特征分析[J].中国感染与化疗杂志,2019,19(3):274-278.
- [51] TAN SY, MEI WJL, SIM YJ, et al. Type 1 and 2 diabetes mellitus: A review on current treatment approach and gene therapy as potential intervention[J].Diabetes Metab Syndr, 2019, 13(1): 364-372.
- [52] RAJSFUS BF, MOHANA-BORGES R, AIIOSO D. Diabetogenic viruses: linking viruses to diabetes mellitus[J].Heliyon, 2023, 9(4): e15021.
- [53] ISHII M, HOSHINA T, FUJIMOTO T, et al. A Pediatric Case of Encephalopathy With Hypoglycemia Induced by Coxsackievirus A4 Infection[J].Pediatr Infect Dis J, 2024, 43(9): e324-e326.
- [54] AKUZAWA N, HARADA N, HATORI T, et al. Myocarditis, hepatitis, and pancreatitis in a patient with coxsackievirus A4 infection: a case report[J].Virol J, 2014(11): 3.
- [55] YAMAMOTO H, ISOGAI J. Transient constrictive pericarditis following coxsackievirus A4 infection as a rare cause of acute mediastinitis: A case report[J].Heliyon, 2023, 9(9): e19555.
- [56] YAMAGUCHI H, TANIGUCHI-IKEDA M, NAGASE H, et al. Acute rhabdomyolysis following viral infection with coxsackie A4 in a 50-day-old infant with Fukuyama congenital muscular dystrophy[J].J Infect Chemother, 2020, 26(5): 516-519.
- [57] 李斌,欧维琳.手足口病病原学及检测方法研究进展[J].中华实用儿科临床杂志,2016,31(6):477-480.
- [58] 李润祥.手足口病病原学及检测方法的研究进展[J].医疗装备,2020,33(8):194-195.
- [59] 手足口病诊疗指南(2018年版)[J].中国病毒病杂志,2018,8(5):347-352.
- [60] 欧晓燕,许彬.手足口病实验室检测方法的研究进展[J].分子诊断与治疗杂志,2018,10(6):428-432.
- [61] DORADO G, GALVEZ S, ROSALES TE, et al. Analyzing modern biomolecules: the revolution of nucleic acid sequencing - review[J].Biomolecules, 2021, 11(8): 1111.
- [62] HE H, TANG C, CHEN X, et al. Isolation and characterization of a new enterovirus F in yak feces in the qinghai-tibetan plateau[J].Arch Virol, 2017, 162(2): 523-527.
- [63] CHIEN YS, LUO ST, TSAO KC, et al. Genomic analysis of serologically untypable human enteroviruses in taiwan[J].J Biomed Sci, 2019, 26(1): 49.
- [64] SU Q, CHEN X, ZHENG Z, et al. A lethal juvenile mouse model for the evaluation of antiviral reagents against coxsackievirus A4[J].iScience, 2025, 28(8): 113022.
- [65] HARRISON AK, MURPHY FA, GARY GW. Ultrastructural pathology of coxsackie A4 virus infection of mouse striated muscle[J].Exp Mol Pathol, 1971, 14(1): 30-42.
- [66] SATO T, CHOU SM. Effect of denervation on coxsackie a virus myositis in mice: an electronmicroscopic study [J]. Neurology, 1978, 28(12): 1232-1240.
- [67] ZHANG Z, ZHANG X, CARR MJ, et al. A neonatal murine model of coxsackievirus A4 infection for evaluation of vaccines and antiviral drugs[J].Emerg Microbes Infect, 2019, 8(1): 1445-1455.
- [68] 于瑛. 蒲地蓝消炎口服液联合利巴韦林治疗婴幼儿疱疹性咽峡炎 45 例[J].陕西中医药大学学报,2018,41(5):100-101.
- [69] SU Q, WEI H, XU Y, et al. The antiviral effect and potential mechanism of Houuttuynia cordata thunb. (HC) against coxsackievirus A4[J].J Ethnopharmacol, 2025, 337(Pt 3): 118975.
- [70] LV S, LI C, PEI Z, et al. Platelet factor 4-derived C15 peptide broadly inhibits enteroviruses by disrupting viral attachment[J].J Virol, 2025, 99(1): e0185924.

收稿日期:2025-11-27 本文编辑:焦晓磊