

指南规范 I 手足口病诊疗指南(2018 年版) 解读 (一)

病原学

手足口病是由肠道病毒 (Enterovirus , EV) 感染引起的一种儿童常见传染病 , 属于我国法定丙类传染病。手足口病是全球性疾病 , 其中我国发病人数约占 95%。手足口病在全国范围内普遍流行 , 传染性强、传播途径复杂、防控难度大 , 易出现聚集性病例和暴发疫情。近年来 , 每年报告手足口病病例数约 200 万例 , 其发病率、病死率居于法定丙类传染病首位 , 给我国儿童生命健康带来了严重威胁 , 同时也给患儿家庭带来巨大的经济负担 , 成为备受关注的公共卫生问题。

我国政府历来十分重视传染病的防控工作 , 针对手足口病的高流行态势 , 国家卫生健康委员会 (原卫生部) 于 2008 年和 2010 年分别印发了《手足口病诊疗指南 (2008 年版) 》和《手足口病诊疗指南 (2010 年版) 》 , 2011 年又印发了《肠道病毒 71 型感染重症病例临床救治专家共识》作为补充 , 这对指导医疗卫生机构落实科学的手足口病诊疗方案 , 尤其是重症病例的救治工作起到了积极作用 , 手足口病的临床救治水平和科学防控水平逐渐得到较大程度的提升 , 手足口病的重症率和病死率逐年下降。然而 , 手足口病的发病率仍居高不下 , 病原谱构成有所变化 , 不同病原所致的临床表现亦有所差异 , 特别是柯萨奇病毒 A 组 6 型 (CV-A6) 和 10 型 (CV-A10) 的出现带来不同的流行趋势及不典型的临床表现 ; 同时 , 随着医学科学的快速发展和手足口病临床诊疗经验的不断积累 , 手足口病发病机制的不断深

入研究，临床诊断治疗技术和方案不断涌现，EV-A71 疫苗的接种逐渐覆盖适龄儿童，这些变化对手足口病规范防治提出更新、更高的要求。因此，为了进一步规范和加强手足口病的临床管理，有效降低手足口病的重症率和病死率，科学推进手足口病规范诊疗工作，**国家卫生健康委员会特组织国内感染性疾病、疾病预防控制、儿科、院感控制等相关领域的专家，历时十月余完成《手足口病诊疗指南（2018年版）》的制定工作，并于2018年5月21日正式发布。**

《手足口病诊疗指南及解读（2018版）》由国家卫生健康委员会医政医管局指导，国家儿童医学中心（北京）、首都医科大学附属北京地坛医院组织编写，在《手足口病诊疗指南（2018年版）》的基础上，结合国内外有关手足口病基础及临床研究的最新成果，充分展示国内手足口病临床实践的优秀经验，编委们经过近1年的共同努力，以高度的责任感、科学专业的态度，攻坚克难，数易其稿，成功完成了我国乃至全球第一部《手足口病诊疗指南及解读》的编写工作。

《手足口病诊疗指南及解读》是《手足口病诊疗指南(2018年版)》的重要组成部分，是手足口病规范防治的专业指导性诊疗方案，是规范手足口病临床诊疗行为、指导和促进手足口病防控的技术规范；是各级医疗机构开展手足口病规范防治工作的重要参考依据。本平台将摘录部分内容供大家参考学习，先睹为快。

第一章 病原学

第一节 肠道病毒

一、肠道病毒概述及引起手足口病的主要肠道病毒

手足口病 (hand foot mouth disease, HFMD) 是一种儿童常见的急性传染病, 由肠道病毒 (enterovirus, EV) 引起。EV 属于小核糖核酸病毒科、肠道病毒属。根据 EV 基因组和生物学特征, 2017 年在新加坡召开的第十次病毒分类学大会, 将引起人类疾病的肠道病毒属中人肠道病毒 (Human enterovirus, HEV) 中 HEV-A、HEV-B、HEV-C 和 HEV-D 四个种改为 EV-A、EV-B、EV-C 和 EV-D, 即在病毒名称上去掉了宿主类别。

EV-A、EV-B、EV-C 和 EV-D 四个种, 包含脊髓灰质炎病毒 (poliovirus, PV)、柯萨奇病毒 (coxsackievirus, CV)、埃可病毒 (echovirus, ECHO) 及新型肠道病毒。EV 病毒体积小, 呈球形, 正 20 面体对称, 含有 1 个单股正链 RNA 分子, 大小为 7~8kb。病毒颗粒裸露无包膜和突起, 主要包括 4 个病毒外壳结构蛋白 (VP1、VP2、VP3 和 VP4) 和 7 个非结构蛋白 (2A、2B、2C、3A、3B、3C 和 3D), 4 种结构蛋白中, VP4 包埋在病毒粒子外壳的内侧与病毒核心紧密连接, VP1~VP3 暴露在病毒颗粒表面, 因而抗原决定簇基本上位于 VP1~VP3 上。VP1 基因序列不仅可作为肠道病毒属内不同血清型分类的依据, 也可作为小 RNA 病毒科内不同属分类的参考, VP1 基因为研究 EV 分型和遗传进化最重要的基因。EV 对一般理化因素抵抗力较强, 耐低温、耐酸, 对氧化剂 (游离氯、高锰酸钾等) 极其敏感, 对热、干燥和紫外线也较敏感。病毒在 100℃ 可被迅速灭活, 在 4℃ 可存活 1 年, 在 -20℃ 可长期保存, 在外环境污水中病毒可存活数月。

EV 血清型众多, 一种血清型的病毒往往可致几种疾病或病症, 不同血清型病毒可以引起相同的临床表现, 两种以上的肠道病毒能够同时在人体咽部和消化道的淋巴结复制。其中引起手足口病的血清型包括肠道病毒 A 组 (enterovirus A) 71 型, 柯萨奇病毒 A 组 (coxsackievirus A, CV-A) 2、4~7、9、10、16 等型别, 柯萨奇病毒 B 组 (coxsackievirus B, CV-B) 的 1~3、5 等型别, 埃可病毒 (ECHO) 的部分血清型; 但以柯萨奇病毒 A 组 16 型 (CV-A16) 和肠道病毒 A 组 71 型 (EV-A71) 最为常见, 但近年部分国家和我国一些省份柯萨奇病毒 A 组 6 型 (CV-A6) 引起的手足口病显著增加。柯萨奇病毒是最早被发现的手足口病的致病病原, EV-A71 感染引起手足口病相关的报道则始自 20 世纪 70 年代初, 1974 年 EV-A71 在美国被首次报道。此后, EV-A71 与 CV-A16 在人群中流行交替出现, 成为手足口病流行的主要病原体。通常情况下, EV-A71 感染引起的手足口病在临床症状方面与 CV-A16 引起的手足口病难以区别, 但 EV-A71 在重症和死亡病例中的病原构成中占绝对优势, 引起严重的并发症, 包括心肺并发症 (如急性神经源性肺水肿、肺出血和心肌炎等) 和神经系统并发症 (如脑干脑炎、无菌性脑膜炎和脊髓灰质炎样麻痹等)。

二、肠道病毒 A 组 71 型

肠道病毒 71 型属于小 RNA 病毒科，肠道病毒属，A 组 EV。1974 年 Schmidt 等人首次报道美国加利福尼亚州爆发(1969~1973 年)的手足口病表现为神经系统症状疾病的患者中分离到 EV-A71，随后，世界上许多国家和地区相继报道了 EV-A71 在不同地区的流行情况。目前已知 EV-A71 的感染可以导致手足口病、疱疹性咽峡炎、无菌性脑脊髓膜炎、脑炎和脊髓灰质炎样的麻痹性疾病等，并可伴有严重的中枢神经系统并发症或致死性肺水肿。近年来，EV-A71 的流行在亚太地区呈上升趋势，1975 年保加利亚大流行，共有 705 名患儿受到感染，死亡 44 例；1998 年我国台湾地区的 EV-A71 大流行，有 12 万以上的人被感染，死亡 78 人。因此，有关 EV-A71 的生物学特性、致病机制，以及对所引起疾病的诊断和预防等研究日益受到人们的重视。

EV-A71 的基因组为含有大约 7400 个核苷酸的单股正链 RNA。EV-A71 衣壳蛋白 VP1 是该病毒主要的中和决定因子，它直接决定病毒的抗原性。基于 VP1 核苷酸序列的差异，将 EV-A71 分为 A、B、C、D、E、F、G 七个基因型；B 型进一步划分为 B0、B1、B2、B3、B4、B5、B6、B7 亚型；C 型也进一步划分为 C1、C2、C3、C4、C5、C6 亚型。而我国流行的 EV-A71 主要为 C4 基因亚型，根据我国 EV-A71 C4 基因亚型的变异变迁，又将 EV-A71 划分为 C4a 和 C4b 两个进化分支，1998~2004 年我国以 C4b 为绝对优势型别，2003~2008 年间 C4b 和 C4a 进化分支并存，并出现 C4b 向 C4a 抗原性转变，2008 年以后 C4a 成为绝对优势型别，2008 年 C4a 导致阜阳地区出现聚集性死亡病例，之后的 10 年间 C4a 也是引起我国手足口病重症和死亡病例的绝对优势病原。

EV-A71 的潜伏期一般为 2~10 天，常见的为 3~5 天，但是患者或亚临床感染者的粪便和含漱液中的排毒期可达 1 周或更长。EV-A71 在致病性方面具有肠道病毒所共有的特点，即相同血清型的毒株在同一地区即可引起临床症状相同的疾病暴发，有时也会引起临床症状不同的散发病例或流行。

三、柯萨奇病毒 A 组 16 型

柯萨奇病毒感染可以导致多种疾病，从较轻的呼吸道感染，到严重的心肌炎、心包炎及神经系统的一些疾病，甚至导致患儿死亡。柯萨奇病毒的型别较多，已知有 27 个血清型。

柯萨奇病毒于 1948 年首次被分离出，早期发现的手足口病病原体主要为 CV-A16。此后，EV-A71 感染与 CV-A16 感染交替出现，成为手足口病的主要病原体。

CV-A16 基因组全长约 7410 个核苷酸，包括 5' 和 3' 端的非编码区和中间一个大的开放读码区，依次由 VP4、VP2、VP3、VP1、2A、2B、2C、3A、3B、3C、3D 这 11 个基因组成。主要编码产生病毒结构蛋白和病毒复制所需要的酶类，其中 VP1 区长 891bp，编码含 297 个氨基酸的 VP1 蛋白。CV-A16 可以在横纹肌肉瘤细胞 (rhabdomyosarcoma cells, RD 细胞) 上复制。在潜伏期末期或前驱期，以及在此后的 1 周左右，可自咽洗液或咽拭子标本中分离到病毒。患病后的第 1 周排毒量最高，以后逐渐下降。病毒还可以从患者的脑脊液、疱疹液、血液、尿、胸腔积液、心

包液、骨髓等处检出，在死亡患者的各种脏器，如心、脑、肝、脾、肾、睾丸等，以及肌肉中也可分离到病毒。

病毒在体内的不断复制，使人体产生一种具有抑制病毒复制的干扰素，当干扰素及特异性中和抗体在血中出现时，病毒即自血循环中消失。唾液及肠分泌物中的分泌性 IgA 是各种免疫球蛋白中最早出现的，有阻抑病毒自消化道侵入体内的作用。继而在血中出现 IgM，自病程第 1 周起迅速上升，而于 3~4 周下降或消失。IgG 型中和抗体于感染后 7~14 日出现，3~4 周达高峰，并可维持多年。补体结合抗体与中和抗体同时出现，但仅维持 2~3 个月。

四、柯萨奇病毒 A 组 6 型

90%以上的手足口病病例都是由 EV-A 引起的，监测数据显示，引起我国 2008~2012 年手足口病的主要病原体为 EV-A71 和 CV-A16 两种病原体交替流行。但是 2013 年以来不断报道由 CV-A6 引起的大规模手足口病爆发，2013 年和 2015 年在我国一些省市，CV-A6 甚至已经超过 EV-A71 和 CV-A16 成为导致手足口病的主要病原体。

CV-A6 属于 EV-A，1949 年在美国的纽约首次分离得到；CV-A6 引起的手足口病的临床症状与 EV-A71 和 CV-A16 有所不同，和典型的手足口病临床表现相比，CV-A6 经常引起“非典型手足口病”（atypical HFMD，aHFMD），疱疹除手、足、口周外还往往蔓延至脖子、躯干及四肢等处，部分患者还合并脱甲病。CV-A6 引起的部分病例与普通手足口病相比，皮疹和发热症状更为严重，包括持续高热，湿疹与大水疱常蔓延全身，临床上需与湿疹性皮炎、疱疹性湿疹等疾病相鉴别。CV-A6 偶尔也会引起重症手足口病，严重时可导致脑炎等神经系统疾病。

近年来，全世界许多国家和地区都有过 CV-A6 暴发的报道。自从 2008 年由 CV-A6 引发的手足口病在芬兰暴发后，世界上许多其他国家也暴发了以 CV-A6 为主要病原体的手足口病。在 2009~2011 年 CV-A6 在法国、西班牙等其他欧洲国家流行传播。自 2009 年开始，CV-A6 成为亚洲国家手足口病的最主要病原体之一。2013 年以来，CV-A6 也在中国大陆某些省份中成为手足口病的主要病原体之一。

根据 CV-A6 的 VP1 核苷酸序列差异，可将 CV-A6 分为 A、B、C、D 四个基因型，B、C、D 基因型又可以进一步划分为 B1、B2，C1、C2 和 D1、D2、D3 基因亚型。中国自 2013 年大规模流行的 CV-A6 毒株以 D3 基因亚型的 D3a 进化分支为绝对优势型别。我国大陆的 CV-A6 流行可概括为三个阶段：第一阶段：2008 年及以前流行的 CV-A6 可能以 D2 基因亚型为优势基因亚型；第二阶段：2009~2013 年，D2 与 D3 基因亚型共同流行，且 D3 为优势基因亚型，出现 D2 和 D3 基因亚型的更替；第三阶段：2013 年及以后流行的 CV-A6，D2 基因亚型几乎消失，D3 基因亚型尤其是 D3a 进化分支毒株成为引起大规模暴发的 CV-A6 的绝对优势基因亚型。

第二节 病原学检测和监测方法

主要包括针对不同类型临床标本及处理、直接检测病毒核酸、病毒分离与鉴定、血清学抗体检测等诊断方法。

一、病原学检测

(一) 临床标本

1. 标本类型 多种标本均可用于 EV 临床检测。一般来说,用于 EV 临床检测的理想标本应是:感染急性期从病变部位或具有临床症状的部位采集的相应标本。例如:可采集具有皮肤疱疹病例的疱疹液、具有中枢神经系统症状病例的脑脊液、出现心肌损伤病例的心包液等。手足口病患者发病急性期可从咽部排毒和消化道排毒,临床上通常采集咽拭子、粪便和肛拭子用于 EV 病原学检测。

可用于 EV 病毒感染实验室病原学检测的临床标本类型有:呼吸道标本(咽拭子)、粪便及肛拭子、疱疹液、结膜拭子、脑脊液、心包液,以及其他病变组织(心肌、脑组织等)。

处理具有潜在 EV 感染性的标本,均应在生物安全二级实验室的二级生物安全柜中进行操作,并根据相关要求做好个人防护。

2. 标本的处理

(1) 粪便标本:由于粪便标本成分较为复杂,含有的细菌、真菌、毒素等成分可干扰后续的 EV 分离培养以及 EV 核酸直接检测。粪便标本应先用氯仿进行处理,然后用于 EV 的病原学检测。氯仿处理过程可灭活有包膜的微生物(细菌、真菌、含包膜病毒等),以及大部分脂溶性毒素,并充分分散聚集成团的 EV。

操作过程及步骤:①在生物安全柜中,取约 2g 粪便标本、10ml 含有抗生素的完全 PBS(含钙、镁离子的磷酸缓冲液)、1ml 氯仿,加入 50ml 耐氯仿的离心管中。②使用机械振荡器剧烈振荡 20 分钟,制成粪便悬液。③使用低温挎篮式离心机(bucket centrifuger),4℃条件下,1500g 离心力,水平离心 20 分钟。离心后,包含有脂溶性毒素以及有包膜微生物的氯仿位于底层,EV 则位于上层的 PBS 中。④在生物安全柜中,将含有 EV 的上清液转移至无菌的内螺旋冻存管中,用于后续检测。⑤分别吸入 2 个有外螺旋盖的冻存管中(如上清液不清澈,应再用氯仿处理一次);一管粪便悬液冻存于-20℃作为备份,另一管存于 4~8℃以备接种。

(2) 肛拭子的处理可参考粪便标本的处理。

(3) 咽拭子标本:咽拭子要在标本运输(保存)液中充分搅动,洗下拭子上黏附的病毒及含有病毒的细胞等。然后,在 4℃条件下,10000 rpm 离心 20 分钟,上清液用于后续病原学检测。如果标本用于病毒分离,标本应在标本运输(保存)液中 4℃过夜,目的是使标本运输(保存)液中的

抗生素杀死细菌后再接种细胞；如果接种细胞后发现细菌污染，则应使用无菌滤器对原始标本进行过滤以去除细菌。其他呼吸道标本处理可参考咽拭子。

(4) 其他标本：脑脊液、疱疹液、心包液标本 4℃ 条件下离心去除杂质后，可直接用于后续检测。结膜拭子的处理可参考咽拭子。

(5) 新鲜组织标本：标本采集后应置于超低温保存（液氮），处理过程应保证低温条件（如置于冰上进行操作），加入病毒保护液后进行物理研磨，制备成组织匀浆。离心去除杂质后，上清液用于病毒分离培养或核酸直接检测。经过醛固定石蜡包埋处理的标本，由于病毒已被灭活，因此标本不能用于病毒分离。醛类处理会导致病毒核酸的降解和片段化，使核酸检出率下降。目前，有专门用于此类组织标本中 RNA 或 DNA 提取的商品化试剂盒，可在一定程度上提高核酸的提取和纯化效率。

3. 标本的质量控制 良好的标本质量决定 EV 检出成功率。高质量病原学标本应在发病后尽早采集最适宜的标本种类。标本采集后置于合适的标本保存液中，在 4℃ 条件下保存和运输。如不能在 24 小时内进行处理，则应置于 -20℃ 冻存。处理过程中标本应清楚标注，使用无菌、无核酸污染的一次性耗材，严格避免处理过程中标本的微生物污染，并避免标本间的交叉污染。

(二) 病毒分离

病毒分离技术是分子检测技术发明之前，用于 EV 检测的基本实验技术。大多数 EV 病毒可在多种人或灵长类来源细胞系上进行复制。但由于每种细胞系对不同 EV 的敏感性不同，没有任何一种细胞系可以分离到所有型别的 EV。一般通过增加使用具有不同分离谱的细胞系种类，来增加 EV 分离敏感性。最为常用的细胞系有：人横纹肌肉瘤细胞系 (rhabdomyosarcoma, RD)、人喉癌上皮细胞系 (human laryngeal epidermoid carcinoma, HEp-2)、非洲绿猴肾细胞系 (Vero) 等。转基因表达人 CD155 的鼠源细胞系 (L20B) 可用于 PV 的筛选。某些型别的 EV 不易在细胞系上复制（如：柯萨奇病毒 A 组部分型别），可在乳鼠上进行分离和培养。

在敏感细胞系上，EV 复制后可导致细胞的裂解，出现典型的致细胞病变效应 (cytopathogenic effect, CPE)。CPE 大多可在接种后 7 天内出现，正常细胞形态发生改变：显微镜下细胞变圆、缩小、细胞核固缩、折光率增加、细胞变性。使用细胞系进行 EV 分离时，一般需至少盲传 2 代，每代维持 5~7 天。此外，一些型别的 EV 在某些细胞系上无明显 CPE，这时需要借助分子生物学方法确定 EV 是否分离成功。

某些标本中含有的细胞毒性物质可在首次接种后 24 小时内引起细胞毒性反应，导致细胞坏死、脱落。细胞毒性反应有时不易与 CPE 进行区分，这些已接种标本的试管应在 -20℃ 冻存，融化后取 0.2ml 接种到同一类型细胞中（此时是第二代）。如果又出现了毒性反应，取原始标本用 PBS 稀释 10 倍，再次接种到同种细胞中。这时应被认为是第一代。

(三) 核酸检测

普通反转录-聚合酶链反应 (reverse transcriptase-polymerase chain reaction , RT-PCR) , 尤其是实时荧光 RT-PCR (real-time RT-PCR , rRT-PCR) 具有快速、灵敏、特异的特点, 被广泛应用于 EV 的核酸检测。EV 在 5' UTR 较为保守, 以此作为检测靶基因的 RT-PCR 和 rRT-PCR 方法可用于 EV 的定性检测。而以 VP1 编码区作为检测靶基因的核酸扩增则可用于 EV 血清型别的鉴定。由于不同型别间 VP1 编码区核苷酸序列差异较大, 且每个血清型的 VP1 区不同基因型或亚型的基因也有一定差异, 因此对每个血清型的检测, 需针对不同型别的 EV 设计特异引物或探针; 引物、探针与病毒基因不匹配会导致 PCR 体外扩增失败, 导致假阴性结果的出现。

现阶段, 针对手足口病商业化检测试剂盒可以多通道同时鉴定手足口病标本中是否有肠道病毒及其主要病原 EV-A71 和 CV-A16, 解决了单管多次检测病原体的繁琐操作过程。该方法克服了多套引物和探针在同一管中反应时的相互干扰, 减少了工作负荷和费用, 成为手足口病哨点监测多个病原快速筛选的一种常规方法。该法检测 EV-A71、CV-A16 和其他肠道病毒快捷、敏感度高、特异性强, 其中双重、三重 rRT-PCR 能在一次检测中同时对 2 种或 3 种病毒进行特异性筛选, 提高了检测效率; 如 EV-A71、CV-A16 阴性, 而肠道病毒阳性, 提示该患者为非 EV-A71、CV-A16 的其他肠道病毒引起的感染。

(四) EV 血清型和基因型别鉴定

体外微量中和实验, 是分子生物学技术发明之前用于 EV 型别鉴定的方法。用不同型别 EV 标准株免疫动物后制备的组合抗血清, 被用于 EV 的中和定型。但由于中和实验耗时耗力, 并且随着 EV 新型别的不断被发现, 使用中和实验进行型别鉴定的方法已不再实用。近 20 年来核酸体外扩增和基因序列测定和分析技术的发展, 使 EV 分子生物学型别鉴定变得越来越普及。研究表明结构蛋白编码区, 尤其是 VP1 编码区序列与血清型别具有较好的对应关系, 基于 VP1 编码区的序列测定和分析是目前用于 EV 血清型别和基因型鉴定的标准方法。

(五) 病原学结果的临床意义

从病变部位 (疱疹液、病理标本、尸检标本或脑脊液) 分离到 EV 或检测到 EV 核酸, 即可确认 EV 为引起相应临床症状的病原。EV 存在较大比例的亚临床感染, 因此, 从咽拭子或粪便和肛拭子中检测到 EV 病毒或核酸后, 还需结合流行病学数据和临床表现进行具体分析, 以确定 EV 是否为致病病原。

二、血清学检测

EV 感染后可诱导特异性体液免疫, 产生特异性的中和抗体。患者的急性期-恢复期配对血清进行抗体的血清学检测, 恢复期血清特异中和抗体的 4 倍或 4 倍以上升高可作为 EV 感染的血清学诊断依据。但某些 EV 感染病例的恢复期中中和抗体升高水平 < 4 倍, 甚至低于急性期, 可能是由于恢复

期血清标本采集较迟所致。也有学者认为，是由于某些个体 EV 感染后潜伏期较长，出现临床症状时，中和抗体水平已经有了显著升高。由于中和抗体检测耗时耗力，一般不用于 EV 感染的实验室诊断，多用于人群血清流行病学研究。

急性期血清中特异性 IgM 抗体检测，可用于病毒急性期感染的血清学诊断，但由于引起手足口病的 EV 血清型有 30 多个，尚无针对 EV-A71 和 CV-A16 以外的其他 EV 的血清学 IgM 试剂。

EV-A71 病毒触发 IgM 应答早在病毒感染 2 天后出现，用 ELISA 法可从发病 2 天后检测出患儿血清中特异性 IgM 抗体(假阳性率约 11.4%，来源于交叉反应)，血清中 IgM 抗体含量在感染后 6~16 天内持续增加，随后出现下降。EV-A71 感染后 2~7 天内检出的阳性率为 94.7%，感染 1~5 周内血清 IgM 阳性率为 100%。而 CV-A16 在发病 8 天后，阳性率达 100%。IgM 通常在血清流行病学研究中指示肠道病毒感染中具有较好的敏感性，但严格来说不能被认为具有肠道病毒血清型特异性。早期研究中有通过靶向 EV-A71-VP1 的 IgM 捕获技术，以提高 IgM 检测的特异性，但研究表明仍然很难避免交叉免疫反应，尤其出现于 CV-A16 和 E-6 感染的样本中。近期研究有人提出使用重组 VP1 片段的抗 EV-A71 IgM 抗体捕获的检测方法(保留 EV-A71 的 VP1 区 N 段，在 A-C 基因型中高度保守的 6~43 个氨基酸，去除具有交叉反应的片段)，虽然能保证 EV-A71 检出的特异性，但使用 WB 和 ELISA 方法的敏感性仅有 91.7%和 77.8%，仍需进一步改进。此外，IgM 抗体在体内存在时间较长，EV-A71 存在较大比例亚临床感染，单份标本检测为阳性难以区别是急性期感染还是近期曾经感染。血清学检测证实 EV-A71 IgM 阳性，还需结合临床表现和流行病学数据综合判断。已有多种检测手段可辅助手足口病的病原学确定，病毒培养、病毒核酸检测、IgM 抗体检测各有其优势及局限性，目前多通道检测手足口病多病原荧光定量 RT-PCR 法应用最为广泛。

(执笔专家：许文波*，许汴利*，黄学勇*，李兴旺，钱素云，蒋荣猛，赵成松，陈强，王荃等)

*为主要执笔专家