

引用:师玥,吴力群,王静,霍婧伟,陈海鹏. 中西医防治儿童手足口病的研究进展[J]. 湖南中医杂志,2022,38(7): 183-188.

中西医防治儿童手足口病的研究进展

师 玥¹,吴力群²,王 静¹,霍婧伟²,陈海鹏²

(1. 北京中医药大学,北京,100029;

2. 北京中医药大学东方医院,北京,100078)

[关键词] 手足口病;西医治疗;中医治疗;综述;学术性

[中图分类号] R272.9 [文献标识码] A DOI:10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2022.07.045

手足口病(hand foot and mouth disease, HFMD)是由肠道病毒感染引起的一种儿童常见传染病,主要症状为手足肌肤、口咽部的疱疹。在过去 15 年内主要以环太平洋地区病例报告为主,我国 HFMD 的发病率、病死率位列全球首位^[1]。中西医在防治该病的过程中起着相辅相成的作用,现将其研究概况综述如下。

1 对疾病的认识

1.1 西医认识 HFMD 的病原体为肠道病毒,主要致病血清型包括部分柯萨奇病毒(CV)、埃可病毒

(Echovirus)和肠道病毒 71 型(EV-71)等,最为常见的毒株为肠道病毒柯萨奇 A16 型(CoxA16)、肠道病毒 A71 型(EVA71),后者多与重症及死亡病例相关,EV-71 中 C4 基因亚型为我国 1998 年以来的优势基因型。近年亚洲地区肠道病毒柯萨奇 A6 型(CoxA6)、肠道病毒柯萨奇 A10 型(CoxA10)有增多的趋势,并与神经系统并发症和病死率增加有关^[2]。HFMD 的优势病原夏季以 CoxA10 和 CoxA16 为主,秋季以 CoxA6、CoxA10 和 CoxA16 为主^[3]。传染源方面,患儿和隐性感染者为主要传染源,HFMD 的

第一作者:师玥,女,2021 级硕士研究生,研究方向:中医儿科学

通信作者:吴力群,女,医学博士,教授,主任医师,博士研究生导师,研究方向:小儿肺肾疾病的诊疗,E-mail:wulq1211@163.com

- [32] 陈紫岳. 基于动脉自旋标记功能磁共振成像技术的艾灸治疗原发性痛经的中枢镇痛机制研究[D]. 北京:北京中医药大学,2017.
- [33] 张冰月. 基于 ASL-fMRI 技术研究艾灸关元穴治疗原发性痛经的脑功能影响机制[D]. 北京:北京中医药大学,2019.
- [34] 谢丁一,周梅,李巧林,等. 艾灸热敏态关元穴对原发性痛经患者脑功能连接网络影响的研究[J]. 世界中医药,2019,14(8):1922-1928,1935.
- [35] 宋云娥,徐放明,唐成林,等. 原发性痛经患者关元穴艾灸前后的静息态功能磁共振研究[J]. 重庆医科大学学报,2012,37(9):753-758.
- [36] 宋云娥,徐放明,唐成林,等. 基于 ReHo 方法的原发性痛经静息态功能磁共振成像研究[J]. 世界科技研究与发展,2012,34(3):501-505.
- [37] MENDELL LM,刘婷婷. 疼痛闸门控制学说的构建与解构[J]. 中国疼痛医学杂志,2014,20(10):694-695.
- [38] 王冰倩. 推拿对缓解疼痛的作用机制的研究进展[J]. 按摩与康复医学,2020,11(24):6-10.
- [39] 郭蕊,陈曙. 推拿治疗原发性痛经有效性和安全性的系统评价[J]. 湖南中医杂志,2020,36(5):126-130.
- [40] 张磊,李征宇,岳旭迎,等. 推拿镇痛临床及机理研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报,2014,16(1):115-118.
- [41] 樊远志,吴耀持. 推拿在原发性痛经治疗中的应用与思考[J]. 上海医药,2018,39(24):6-8.
- [42] 王强. 推拿治疗原发性痛经(寒凝血瘀型)的临床观察和机理研究[D]. 济南:山东中医药大学,2009.
- [43] 阎杰. 平衡针联合推拿治疗原发性痛经 50 例临床观察[J]. 河北中医,2013,35(2):259,261.
- [44] 张秀娟,徐满英. 伏隔核功能的研究进展[J]. 哈尔滨医科大学学报,2002,36(4):334-336.
- [45] 张琴明,张华,房敏. 推拿治疗原发性痛经研究进展[J]. 上海中医药杂志,2006,40(2):65-66.
- [46] 李征宇,孙兮文,张效初,等. 推拿镇痛的脑功能核磁共振研究[J]. 国际中医中药杂志,2007,29(6):329-332.

(收稿日期:2021-10-11)

隐性感染率高。传播途径方面,密切接触是 HFMD 的重要传播方式,此外还可通过呼吸道飞沫传播或消化道传播。易感人群方面,婴幼儿和儿童普遍易感。症状方面, HFMD 潜伏期在 1 周左右,依据病情演化及严重程度可分为 5 期(5 型)。肠道病毒毒力的差异会影响症状和体征的发展,症状明显的患儿多为 5 岁以下^[1]。早期症状为低热、咳嗽、咽部不适及疼痛、食欲消失。最常见的症状是口腔(94%)、手(88%)、足(76%)、臀部(47%)等部位出现斑丘疹或疱疹,其中 66% 的患者出现发热^[4-5]。预后方面, HFMD 是自限性疾病^[2],病程多在 1 周内,患儿大多预后良好,无后遗症;少数病例神经系统迅速受累,表现为严重的中枢神经并发症(以脑干脑炎最为凶险)^[6],发展为循环衰竭、神经源性肺水肿者病死率高。

1.2 中医认识 中医学认为本病属于“温病”“时疫”“瘟疫”“温热夹湿”范畴^[7]。其外因为感受 HFMD 时邪,内因为小儿脏腑娇嫩,卫外功能不足。病机为邪蕴肺脾,外透肌肤。“温病得于天地之杂气,怫热在内,由内而达于外”,本病多发于湿热气候,小儿稚阴未长,时邪侵犯易于入里,化毒化火,并发变证。病性方面,“湿热证属阳明太阴经居多,中气实则病在阳明,中气虚则病在太阴”,小儿形气未充,抵御外邪的能力低下,易为疫邪侵袭而发病。本病临床以实证、热证居多,若病情进一步发展,也可表现为虚证或虚实夹杂之证。

2 预 防

2.1 发病预测与模型研究 刘丽丽等^[8]进行了我国南北方不同地区发病影响因素和模型的研究,在气候条件与发病时间方面的研究结果显示, HFMD 符合“风温”邪气特点,此与隋美丽等^[9]、王有鹏等^[10]、刘景源^[11]学者基于温病理论讨论儿童 HFMD 的结论一致。这可反映 HFMD 的发病趋势并用于短期预测 HFMD 流行情况,为精细化防控提供依据。

2.1.1 气象因素 多项研究认为 HFMD 的发生与高温和高湿度有密切联系。Hongchao Qi 等^[12]研究认为 HFMD 发病情况与日平均气温有非线性关系,且在不同的年龄段这种影响也不同,在日平均气温高于 18.5℃ 时应特别注意预防和控制本病。Cui

Guo 等^[13]认为日平均温度和相对湿度对儿童 HFMD 有非线性和延迟性影响,此影响与城市经纬度显著相关。Ding Li 等^[14]观察到 HFMD 的发病率与气候变化的时间相对应,具有大雨、高温、高湿度的特点。Huan Liu 等^[15]发现广西地区 HFMD 的高风险因素以高温和高湿度为特征。Pan Qing 等^[16]发现 HFMD 病例严重率高的城市主要集中在中国中部,城市以暖湿为特征。Lianfa Li 等^[17]设计了时空地学叠加模型来分析预测因子(气象、社会经济和地理环境变量)与 HFMD 发病率,提出了气象等因素与 HFMD 风险分布模式之间有非线性关系。

2.1.2 时间因素 多项研究认为 HFMD 呈明显季节性流行趋势,北方 1 年通常有 1 个发病高峰(春末夏初),南方有 2 个发病高峰(春、秋季)。韩玲等^[18]运用季节性自回归移动平均混合(SARIMA)模型分析预测河北省 HFMD 发病趋势的可行性和适用性,模型 SARIMA(1,1,1)(0,1,1)₁₂ 可以较好拟合该省 HFMD 月发病率资料。王彦文^[19]认为桂林市 HFMD 隔年高发,呈现双峰特点,ARIMA 模型可以较好拟合该市 HFMD 月发病率数据。Jijun Zhao 等^[20]认为 HFMD 的传播速率具有复杂的季节性,大峰值在初春,小峰值在秋季。学校条件、春节时期、人口流量与气象因素对中国大陆 HFMD 传播季节性有综合效应。Xiangxue Zhang 等^[21]认为 HFMD 高风险主要出现在大城市及其邻近地区的湿热季节。发病率最高的时期为春末夏初。

2.1.3 预警系统的建设 通过上述研究可知, HFMD 常发生在高温高湿环境,符合我国南方地区特点,而重症率高的城市却集中在中国中部。综合文献报告推测,其可能原因为南方终年湿热,儿童体质已适应此气候,且对高温高湿的应对或卫生措施相对完善;而中部地区的高温高湿出现在特定时间,变异性较大,容易形成致病邪气,同时儿童对湿热天气的适应能力也较弱,导致有时不能及时采取预防措施。有效的预警系统对于防控暴发性疫情有重要作用,Wang Yanhao 等^[22]通过从城市网络和高维数据中挖掘动态信息,开发景观动态网络标记(L-DNM)方法,用于在暴发前检测暴发前信号,防止 HFMD 暴发的灾难性转变;并建立多层次的预警系统,以期达到区分暴发规模的目的。

2.2 预防措施

2.2.1 一般措施 个人应保持良好的卫生习惯,有潜在肠道病毒感染儿童的照顾者可能会成为潜在的感染源^[23],故与儿童接触的人员应提高防病意识和了解相关知识,建立分餐习惯,并在流行季节减少前往公共场所的次数。医院应加强感染控制,完善消毒与传染病上报机制。政府可根据不同地区的具体情况制定针对区域的政策并开展周边地区之间的合作,加强对移民和流动人口的健康管理^[24]。

2.2.2 接种疫苗 目前有针对 EV-A71 感染所致手足口病的灭活疫苗,但无法对其他型毒株提供明显有效或长期的交叉保护。基础免疫程序为 2 剂次,建议间隔 28 d,但保护作用持续时间有限,第 3 次给药至少可以延长 2 年的保护作用^[2]。据 TSIR 模型估算婴幼儿中 EV-A71 型疫苗接种率需达 96%,才能消除 EV-A71 的持续循环。EV-A71 疫苗覆盖率越高,相关 HFMD 的发病率下降越显著^[25]。其他 HFMD 疫苗正在研制中,重组蛋白和合成肽、DNA 疫苗、重组载体疫苗、减毒活疫苗、类病毒颗粒疫苗等已经过测试^[2]。

2.2.3 中医药特色措施 在上述预防基础上,中医更重视自体因素对发病的影响,如马书鸽等^[26]认为 HFMD 患儿以湿热质、脾虚质为主,普通型可见痰湿质,重症患儿另有肝火旺质。中医以“未病先防,既病防变”为原则,其早期识别与干预的理念与现行诊疗指南一致,如在儿童 HFMD 的预防控制中应用消风散等方剂,可达到降低发病率、重症率的目的^[27]。

3 诊 断

3.1 西医 临床结合流行病学史、临床表现和辅助检查做出诊断。临床表现通常为疼痛的口腔病变和红斑、手掌和脚掌上的斑丘疹或疱疹,皮损发生前可有发热、严重咽痛、腹痛等症状;根据症状和病情发展阶段可分为 5 个时期:1 期为出疹期(普通型)、2 期为神经系统受累期(重型)、3 期为心肺功能衰竭前期(危重型)、4 期为心肺功能衰竭期(危重型)、5 期为恢复期。实验室检查包括血常规及 C 反应蛋白、血生化、血清学检查[白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-2 (IL-2)、白细胞介素-6

(IL-6)、白细胞介素-8 (IL-8)、干扰素- γ 、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 等]^[28],病原学可以进行病毒培养或 PCR 试验(来自咽喉、粪便或尿液)以确定确切菌株,有助于识别与严重并发症和病死率增加相关的 EV-A71 菌株,必要时可检测血液中柯萨奇抗体^[28]。PCR 检测在中枢神经系统病变患儿中的应用价值较高,有助于与其他出现手足部皮损的疾病(疱疹性湿疹、水痘、多形红斑等)、出现口腔黏膜受累的疾病(疱疹性咽峡炎、口疮性口炎等)、其他病毒所致中枢系统炎性病变、肺炎等进行鉴别。

儿童重症 HFMD 病亡的危险因素包括女性、1~3 岁、EV-A71 型感染、冬季发病、发热超过 3d,意识、循环障碍,一般情况较差等^[24]。对于有上述特征儿童,可考虑其他实验室检查如脑脊液、血气分析,影像学检查如胸部影像学、颅脑 CT 和/或 MRI;必要时行心电图、脑电图、超声心动图检查,以早期识别。

3.2 中医 除以上的西医辅助检查外,重视辨证及各证型的演变规律。根据《手足口病诊疗指南(2018 年版)》^[7],HFMD 传变特点具有“卫气营血”的规律。“温邪上受,首先犯肺”,出疹期多为邪犯肺卫证^[29],并可见肺胃热炽证、湿热交阻证、心脾积热证^[30]。时邪毒毒侵入,肺气失宣,卫阳被遏,则发热、咳嗽;脾失健运,胃失和降,则纳差、呕吐;邪毒内郁,熏蒸肌表,则手足肌肤、口咽部疱疹、溃疡;舌红、苔腻,脉数,指纹红紫,为湿热蒸盛之象。风动期多为毒热内壅、肝热惊风证,感邪较重或素体虚弱,热毒内盛伤及营血,则身热持续,疱疹稠密,舌暗红或红绛、苔黄腻或黄燥。若出现壮热不退、神昏、抽搐等,则为邪毒内陷厥阴心肝。“(风温)失治则入手厥阴心包络”,喘脱期多为邪闭心肺、气虚阳脱证,壮热,喘促,神昏,手足厥冷,大汗淋漓,面色苍白,口唇发绀。舌紫暗,脉细数或沉迟,或脉微欲绝,指纹紫暗。恢复期多为气阴不足、络脉不畅证,表现为乏力、纳差或伴肢体痿软,或肢体麻木。舌淡红、苔薄腻,脉细,指纹色淡或青紫^[7]。

4 治 疗

4.1 西医 目前尚无特效抗肠道病毒药物,主要为对症支持治疗。应隔离患儿,避免交叉感染;做好受累皮肤和黏膜的护理;积极控制高热及惊厥,

采用物理降温或服用退热药物、抗惊厥药物;注意营养支持,维持水、电解质平衡;保持呼吸道通畅,必要时吸氧。避免使用糖皮质激素,因其可能与重型 HFMD 的发展相关^[16]。重症及危重症病例可采用液体疗法、降颅压、血管活性药物、静脉注射丙种球蛋白及机械通气、血液净化、体外生命支持等进行治疗^[13]。

4.2 中医

4.2.1 中药方 临床常采用清热解毒类方剂联合非特异性抗病毒类西药治疗。治疗常证方面,邪犯肺脾证应解表化湿,予银翘三仁汤口服联合干扰素及对症支持治疗^[31];湿热蕴结证应清利湿热,予宣肺健脾清瘟汤联合利巴韦林治疗^[32];心脾积热证予清心泻脾法^[33],或用代天宣化导赤散^[34]。治疗变证方面,毒热内壅、肝热惊风证应息风镇惊、清热解毒,方用清瘟败毒饮合羚角钩藤汤^[7];邪毒侵心证应清热化湿、宁心通络,方用葛根黄芩黄连汤合血府逐瘀汤加减;邪伤心肺证应泻肺逐水、解毒利湿,方用己椒苈黄丸合参附汤加减^[35];邪闭心肺证,气虚阳脱者可予参附汤、生脉散合安宫牛黄丸治疗^[4],心阴耗伤者以滋阴养心法联合西医治疗^[36]。在恢复期,多从虚、瘀两方面论治,气阴不足、络脉不畅证应补气养阴通络,方用生脉散合七味白术散^[4];湿毒伤络证应清热利湿、活血通络,方用四妙丸加减^[4]。

4.2.2 中成药 在口服剂型中成药方面,临床实践证明,多种具有清热解毒,且常用于治疗儿童上呼吸道感染的中成药对于 HFMD(普通型)有较好疗效,且未见明显不良反应。治疗常证方面,小儿豉翘清热颗粒联合干扰素注射可减轻炎症反应,加快症状改善,缩短住院时间^[37]。蒲地蓝消炎口服液联合利巴韦林口服有较高的安全性,可以改善免疫,降低炎症因子水平^[38];联合开喉剑喷雾剂可促进临床症状缓解,提高机体免疫力,药物安全性高^[39]。蓝芩口服液可有效改善症状,缩短治疗时间,且安全性较高^[40]。金莲清热泡腾片治疗普通型 HFMD 患儿退热时间快,并能明显改善患儿的生活质量^[41-42]。抗病毒口服液可以改善小儿 HFMD 普通型肺脾湿热证皮损及黏膜损伤等体征及中医证候,缩短其病程,临床使用有效、安

全^[43-44]。四季抗病毒合剂能明显改善患儿临床症状,缩短体征消失时间^[45]。治疗变证方面,可在西医对症支持治疗的基础上加服羚羊散^[46],或在西医治疗的同时加用羚羊角粉,可缩短病程、改善神经系统症状^[47]。

在中药注射制剂方面,其疗效和安全性仍需验证。根据《中医儿科临床诊疗指南·手足口病(修订)》^[35],热毒宁注射液用于邪犯肺脾、邪陷心肝证(推荐级别:A),喜炎平注射液用于邪犯肺脾、湿热毒盛证(推荐级别:B),痰热清注射液用于邪犯肺脾、邪伤心肺证(推荐级别:B)。刘敏等^[48]研究表明中药注射液治疗小儿 HFMD,在提高临床总有效率方面应首选炎琥宁,而在改善临床症状、缩短体征消失时间及安全性方面应首选热毒宁。

4.2.3 外治法 出疹期患儿在西医常规治疗或中药内服的基础上,联合使用中药外治法如外洗、灌肠、小儿推拿等,可有效改善症状。目前相关报告集中于我国南方乡镇地区,因其较为简便、安全,可考虑在基层医疗部门推广。如外感Ⅱ号合剂联合苦柏洗剂^[49]、清解透表汤联合参芥止痒散熏洗治疗^[50]、清疹洗剂外洗^[51]、甘露消毒丹加减灌肠与苦黄散外洗联合干扰素治疗^[52]等。恢复期患儿中西医结合治疗均以促进各脏器功能,尤其是神经系统功能(如大运动、智力及语言功能等)的早日恢复为目的,而中医治疗尤其是多种外治方法在此期具有较大优势。可采用针灸、推拿、位点加穴位药物注射治疗等^[53-54],如小续命汤联合综合康复^[55]治疗神经系统后遗症可促进身体机能康复。

另外,中医特色护理如外用药物、饮食、情志调护、健康教育干预等,能够有效提高患儿满意度、用药依从性,缩短患儿临床症状消失时间、住院时间,对患儿预后改善具有重要的促进作用,值得推广应用^[56]。

5 小结与展望

综上,对于 HFMD,目前西医尚无特效药物,临床主要是对症支持治疗,在重症 HFMD 的治疗方面已取得一定成果,如静脉注射丙种球蛋白(IVIG)^[28]可减少中枢神经系统损伤,脉搏指示连续心输出量监测(PiCCO)^[57]可减少液体负荷,缩短

机械通气时间等,但未来仍需要更多的随机试验研究,并发展其他新型、有效的监测方法与治疗药物。在疫苗研制方面,因病毒可产生免疫逃逸而导致疫苗对亚基因型的保护效果不佳,故需针对主要病毒设计多价 HFMD 疫苗,并加强 HFMD 病毒的流行病学监测^[2]。

中医药防治 HFMD 可发挥辨证施治的特有优势,在西医没有特效药物的时候仍有计可施,取效较好。目前,中医针对普通型 HFMD 主要运用中成药及外治疗法,针对重型及危重型 HFMD 则在西医治疗中加用中药,在 HFMD 恢复期主要运用中医康复疗法;但仍存在防治标准尚未健全、治疗指南更新较慢、需要高证据级别研究支持等问题。未来在建设中医药特色防控网络和治疗平台的过程中,应体现中医未病先防、欲病救萌、既病防变的思路,将中医药预防方案融入日常保健,发挥中医药在 HFMD(普通型)治疗中的优势以及在瘥后调平中的价值。

总之,对于 HFMD 的防治,应着眼于积极预防、早期识别、减轻症状、缩短病程、预防严重并发症和安全有效等关键点,广大儿科医师对该病的中西医结合诊疗应当给予足够重视。

参考文献

- [1] SUSANNA ESPOSITO, NICOLA PRINCIPI. Hand, foot and mouth disease: Current knowledge on clinical manifestations, epidemiology, aetiology and prevention[J]. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 2018, 37(3): 391-398.
- [2] S. ASWATHYRAJ, G. ARUNKUMAR, E. K. ALIDJINO, et al. Hand, foot and mouth disease(HFMD): Emerging epidemiology and the need for a vaccine strategy[J]. *Medical Microbiology and Immunology*, 2016, 205(5): 397-407.
- [3] JIA XIE, XIAO-HAN YANG, SI-QI HU, et al. Co-circulation of coxsackieviruses A-6, A-10, and A-16 causes hand, foot, and mouth disease in Guangzhou city, China[J]. *BMC Infectious Diseases*, 2020, 20(1): 271.
- [4] MA E, CHAN KC, CHENG P, et al. The enterovirus 71 epidemic in 2008—public health implications for Hong Kong[J]. *Int J Infect Dis*, 2010, 14(9): c775-780.
- [5] RYU W S, KANG B, HONG J, et al. Clinical and etiological characteristics of enterovirus 71-related diseases during recent 2-year period in Korea[J]. *J Clin Microbiol*, 2010, 48(7): 2490-2494.
- [6] ZHANG Y, ZHU Z, YANG W, et al. An emerging recombinant human enterovirus 71 responsible for the 2008 outbreak of hand foot

and mouth disease in Fuyang city of China[J]. *Virol J*, 2010(7): 94.

- [7] 国家卫生健康委员会. 手足口病诊疗指南(2018年版)[J]. *中国病毒病杂志*, 2018, 8(5): 347-352.
- [8] 刘丽丽, 王有鹏, 景伟超, 等. 基于温病理论探讨寒地儿童手足口病的病因病机[J]. *中国中医急症*, 2019, 28(6): 1036-1038, 1041.
- [9] 隋美丽, 李懿, 刘新奎, 等. 手足口病流行病学、病原学及重症化机制的研究进展[J]. *中国病原生物学杂志*, 2017, 12(1): 92-96.
- [10] 王有鹏, 刘璐佳, 田春馨, 等. 310例小儿手足口病中医证候特征及证候演变规律的研究[J]. *中国中医急症*, 2017, 26(1): 42-45.
- [11] 刘景源. 刘景源温病学讲稿[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2016: 204.
- [12] HONGCHAO QI, YUE CHEN, DONGLI XU, et al. Impact of meteorological factors on the incidence of childhood hand, foot, and mouth disease(HFMD) analyzed by DLNMs-based time series approach[J]. *BioMed Central*, 2018, 7(1): 7.
- [13] CUI GUO, JUN YANG, YUMING GUO, et al. Short-term effects of meteorological factors on pediatric hand, foot, and mouth disease in Guangdong, China: A multi-city time-series analysis[J]. *BMC Infectious Diseases*, 2016, 16(1): 524.
- [14] DING LI, ZHANG NING, ZHU BIN, et al. Spatiotemporal characteristics and meteorological determinants of hand, foot and mouth disease in Shaanxi Province, China: A county-level analysis[J]. *BMC public health*, 2021, 21(1): 374.
- [15] HUAN LIU, GENXIN SONG, NAN HE, et al. Spatial-temporal variation and risk factor analysis of hand, foot, and mouth disease in children under 5 years old in Guangxi, China[J]. *BMC Public Health*, 2019, 19(5): 1491.
- [16] PAN QING, LIU FENGFENG, ZHANG JUYING, et al. Regional-level risk factors for severe hand-foot-and-mouth disease: An ecological study from mainland China[J]. *Environmental Health and Preventive Medicine*, 2021, 26(1): 4.
- [17] LIANFA LI, WENYANG QIU, CHENG DONG XU, et al. A spatiotemporal mixed model to assess the influence of environmental and socioeconomic factors on the incidence of hand, foot and mouth disease[J]. *BioMed Central*, 2018, 18(1): 274.
- [18] 韩玲, 王鸿, 颜隆, 等. 河北省手足口病发病趋势的时间序列分析[J]. *中华中医药杂志*, 2019, 34(12): 5904-5907.
- [19] 王彦文. 2010—2018年桂林市手足口病流行特征及发病趋势预测研究[D]. 南宁: 广西医科大学, 2019.
- [20] JIJUN ZHAO, XIANGYU HU. The complex transmission seasonality of hand, foot, and mouth disease and its driving factors[J]. *BioMed Central*, 2019, 19(1): 521.
- [21] XIANGXUE ZHANG, CHENG DONG XU, GEXIN XIAO. Space-time heterogeneity of hand, foot and mouth disease in children and its potential driving factors in Henan, China[J]. *BioMed*

- Central, 2018, 18(1): 638.
- [22] WANG YANHAO, ZHAO HAN, OU RONG, et al. Epidemiological and clinical characteristics of severe hand-foot-and-mouth disease (HFMD) among children: A 6-year population-based study[J]. BMC public health, 2020, 20(1): 801.
 - [23] LIU JUNDI, CHEN YAN, HU PEIPEI, et al. Caregivers: The potential infection resources for the sustaining epidemic of hand, foot, and mouth disease/herpangina in Guangdong, China[J]. Archives of Public Health, 2021, 79(1): 54.
 - [24] REPASS GREGORY L, PALMER WILLIAM C. Hand, foot, and mouth disease: Identifying and managing an acute viral syndrome[J]. Cleveland Clinic journal of medicine, 2014, 81(9): 537-543.
 - [25] TAKAHASHI S, LIAO Q, VAN BOECKEL TP, et al. Hand, foot, and mouth disease in China: Modeling epidemic dynamics of enterovirus serotypes and implications for vaccination[J]. PLoS Med, 2016, 13(2): e1001958.
 - [26] 马书鸽, 张晓莹, 郑小红, 等. 广州地区 280 例手足口病患者中医体质分析[J]. 中医临床研究, 2018, 10(24): 60-61, 104.
 - [27] 邵林. 消风散在儿童手足口病预防控制中的疗效观察[J]. 名医, 2019(7): 264.
 - [28] KANG CAI, YIZHONG WANG, ZHONGQIN GUO, et al. Clinical characteristics and managements of severe hand, foot and mouth disease caused by enterovirus A71 and coxsackievirus A16 in Shanghai, China[J]. BioMed Central, 2019, 19(1): 285.
 - [29] 刘璐佳. 黑龙江地区儿童手足口病证候特征及证候演变规律的研究[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2017.
 - [30] 王有鹏. 黑龙江地区儿童手足口病中医证候分型及证候演变规律的研究[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2018.
 - [31] 陈海燕. 银翘三仁汤治疗普通型手足口病(邪犯脾肺证)的临床研究[D]. 泸州: 西南医科大学, 2019.
 - [32] 张绚辉, 黄海龙, 赖丽金. 宣肺运脾清瘟汤联合利巴韦林治疗对手足口病(脾肺湿热证)患儿临床症状、T 细胞亚群、NK 细胞及血清炎症因子的影响[J]. 四川中医, 2019, 37(2): 133-135.
 - [33] 龙华婧, 邱芳华, 范文萃, 等. 清心泻脾法内外合治对心脾积热型小儿手足口病患者心肌酶及白细胞分类的影响[J]. 中国中西医结合儿科学, 2019, 11(1): 15-18.
 - [34] 杨潮. 代天宣化导赤散治疗小儿心脾积热型手足口病临床疗效观察[D]. 成都: 成都中医药大学, 2018.
 - [35] 汪受传, 王雷, 尚莉丽. 中医儿科临床诊疗指南·手足口病(修订)[J]. 世界中医药, 2016, 11(4): 734-740.
 - [36] 王艳艳, 邵丽丽, 李志彬, 等. 滋阴养心方对重症手足口病的疗效及患儿血清模式识别受体和损伤指标的影响[J]. 中国临床研究, 2020, 33(9): 1250-1253.
 - [37] 王上, 丁莉莉, 陈娇磊, 等. 儿童豨薟清热颗粒联合重组人干扰素 α -2b 喷雾剂治疗手足口病疗效观察[J]. 健康之路, 2018, 17(9): 307.
 - [38] 荣潇, 李刚, 段建飞, 等. 蒲地蓝消炎口服液对儿童手足口病免疫功能及炎性因子的影响[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(3): 714-717.
 - [39] 李丽, 石庆生, 李红艳, 等. 中药“喷灌疗法”治疗普通型手足口病的疗效观察[J]. 北京中医药, 2019, 38(11): 1126-1128.
 - [40] 王咏超, 梁志顺. 蓝芩口服液治疗儿童手足口病的临床疗效[J]. 临床合理用药杂志, 2019, 12(33): 112-113.
 - [41] 闫永彬, 丁樱, 韩姗姗. 金莲清热泡腾片治疗手足口病专家建议[J]. 中医儿科杂志, 2019, 15(3): 93-96.
 - [42] 江维亮, 毛彦欢. 中医药治疗儿童手足口病的临床疗效观察[J]. 深圳中西医结合杂志, 2019, 29(9): 54-55.
 - [43] 许明利, 胡思源, 林侃侃, 等. 抗病毒口服液治疗手足口病的研究进展[J]. 中国药物经济学, 2020, 15(1): 125-128.
 - [44] 徐强, 刘虹, 胡思源, 等. 抗病毒口服液治疗儿童手足口病脾湿热证的随机对照、多中心临床研究[J]. 药物评价研究, 2019, 42(5): 973-978.
 - [45] 罗世杰, 董彬厂, 金瑄, 等. 四季抗病毒合剂治疗儿童普通型手足口病 40 例临床观察[J]. 中医儿科杂志, 2020, 16(5): 45-48.
 - [46] 张繁锦. 羚珠散辅助治疗儿童手足口病邪陷心肝证 79 例临床观察[J]. 中医儿科杂志, 2019, 15(5): 56-58.
 - [47] 邓健, 房春晓, 杨向娜, 等. 羚羊角粉结合耳穴贴敷配合治疗重症手足口病的临床观察[J]. 海南医学院学报, 2019, 25(16): 1256-1259, 1266.
 - [48] 刘敏, 杨宇鹏. 手足口病流行及防治研究进展[J]. 社区医学杂志, 2019, 17(10): 619-622.
 - [49] 陆怀虎. 外感 II 号合剂联合苦柏洗剂治疗儿童手足口病(普通型)的临床研究[D]. 南宁: 广西中医药大学, 2019.
 - [50] 胡代平, 程赵蓓, 李名球. 清解透表汤联合参芥止痒散熏洗治疗儿童手足口病的临床疗效及对其生活质量的影响[J]. 时珍国医国药, 2019, 30(5): 1151-1153.
 - [51] 黎丽, 蔡颖, 李秀声. 清疹洗剂外洗治疗儿童手足口病皮疹 41 例[J]. 中国卫生标准管理, 2019, 10(1): 103-106.
 - [52] 李国清. 甘露消毒丹加减联合苦黄散外洗治疗儿童手足口病的临床观察[J]. 河北中医, 2019, 41(9): 1359-1363.
 - [53] 黄苑辉, 林健瑶, 邓文, 等. 小儿推拿疗法对手足口病患儿的临床疗效[J]. 深圳中西医结合杂志, 2018, 28(21): 48-49.
 - [54] 唐国皓, 李三松, 张广宇, 等. 位点加穴位药物注射治疗手足口病合并单侧下肢急性弛缓性瘫痪的效果[J]. 广东医学, 2018, 39(21): 3273-3276.
 - [55] 李前前, 韩雪, 葛国岚. 小续命汤联合综合康复治疗重症手足口病恢复期疗效观察[J]. 新中医, 2018, 50(12): 166-168.
 - [56] 张玫, 陈燕银, 覃萍, 等. 中医护理联合健康教育干预普通型手足口病患儿的临床效果分析[J]. 内科, 2019, 14(5): 596-597, 622.
 - [57] WANG FENGYUN, QIANG XINHUA, JIANG SUHUA, et al. The fluid management and hemodynamic characteristics of PiCCO employed on young children with severe hand, foot, and mouth disease—a retrospective study[J]. BMC infectious diseases, 2021, 21(1): 208.