

疗,其中 3 例死亡,存活者听力及视力均丧失。

综上所述,由于接种百日咳疫苗产生的免疫一般仅维持 5~10 年,因此 GPI 建议青少年、妊娠期女性、卫生及幼教机构工作人员接种加强针,可以更好地预防百日咳^[18]。

参考文献

- Cherry JD. Pertussis in young infants throughout the world[J]. Clin Infect Dis, 2016, 63(Suppl 4): S119-122
- 中华医学会儿科学分会感染学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 中国儿童百日咳诊断及治疗建议[J]. 中华儿科杂志, 2017, 55(8): 568-572
- Cherry JD, Wendorf K, Bregman B, *et al.* An observational study of severe pertussis in 100 infants $\leq$ 120 days of age[J]. Pediatr Infect Dis J, 2018, 37(3): 202-205
- Forsyth KD. Recommendations to control pertussis prioritized relative to economies: a Global Pertussis Initiative update[J]. Vaccine, 2018, 36(48): 7270-7275
- Bento AI. Core pertussis transmission groups in England and Wales: a tale of two eras[J]. Vaccine, 2018, 36(9): 1160-1166
- 叶万定, 林乐, 吴跃雷, 等. 温州地区百日咳患儿临床特征分析[J]. 中华临床感染病杂志, 2019, 12(3): 197-200
- Ristic M. Performance of the new clinical case definitions of pertussis in pertussis suspected infection and other diagnoses similar to pertussis[J]. PLoS One, 2018, 13(9): e0204103
- Winter K, Zipprich J, Harriman K, *et al.* Risk factors associated with infant deaths from pertussis: a case-control study[J]. Clin Infect Dis, 2015, 61: 1099-1106
- 王军, 孙芳, 刘瑞清, 等. 西安地区百日咳儿童临床特征及重症

- 危险因素[J]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2018, 12(3): 244-250
- 许美, 雷炎玲, 谭锐, 等. 住院患儿百日咳相关性肺炎 309 例临床分析[J]. 中华儿科杂志, 2018, 56(9): 686-690
- Palvo P, Fabro AT, Cervi MC, *et al.* Severe pertussis infection, a clinicopathological study[J]. Medicine, 2017, 96(48): e8823
- 黄辉, 邓莉, 肖飞, 等. 儿童百日咳发病特点及诊断中联合呼吸道病毒检测的临床意义分析[J]. 中华儿科杂志, 2017, 55(8): 580-585
- Frassanito A, Renna R, Nicolai A, *et al.* Infants hospitalized for Bordetella Pertussis infection commonly have respiratory viral coinfections[J]. BMC Infect Dis, 2017, 17: 492-497
- 杨永弘, 杨颖. 百日咳杆菌耐药[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2016, 31(4): 263-265
- Stefanellia P, Buttinellia G, Vaccaa P, *et al.* Severe pertussis infection in infants less than 6 months of age: clinical manifestations and molecular characterization[J]. Human Vaccines Immunotherapeutics, 2017, 13(5): 1073-1077
- 项龙, 曹清, 奚悦玲, 等. 白细胞去除术治疗婴儿高白细胞合并肺动脉高压百日咳三例并文献复习[J]. 中国小儿急救医学, 2018, 25(11): 801-807
- Nieves D, Bradley JS, Gargas J, *et al.* Exchange blood transfusion in the management of severe pertussis in young infants[J]. Pediatric Infect Dis J, 2013, 32(6): 698-699
- Susanna E. Prevention of pertussis: from clinical trials to real world evidence[J]. J Prev Med Hyg, 2018, 59(3): E177-186

(收稿日期: 2020-10-09)

(修回日期: 2020-11-10)

EV71 手足口病患儿血清 CXCL8、LTB4 及 S-100 β 水平及意义

黄振红 王 芳

摘 要 目的 探讨血清趋化因子 8(CXCL8)、白三烯(LTB4)及 S-100 β 在肠道病毒 71 型(EV71)感染引起的手足口病中的应用价值。**方法** 选取 2017 年 1 月~2019 年 6 月在笔者医院治疗的 EV71 感染手足口病患儿 148 例(观察组),其中轻症患儿 56 例,重症患儿 67 例,危重症患儿 25 例,同时选取健康儿童 60 例作为对照组,检测血清 CXCL8、LTB4 及 S-100 β 水平。**结果** 观察组血清 CXCL8、LTB4 及 S-100 β 分别为 5102.02 ± 872.21 pg/ml、 45.51 ± 10.22 ng/L 和 4.89 ± 1.01 mg/L,明显高于对照组($P < 0.05$)。危重症患儿血清 CXCL8、LTB4 及 S-100 β 分别为 6557.13 ± 780.11 pg/ml、 61.34 ± 11.30 ng/L 和 7.93 ± 1.44 mg/L,明显高于轻症和重症患儿($P < 0.05$)。重症患儿血清 CXCL8、LTB4 及 S-100 β 分别为 5120.63 ± 810.05 pg/ml、 48.89 ± 10.32 ng/L 和 5.01 ± 1.02 mg/L,明显高于轻症患儿($P < 0.05$)。重症预后不良患儿血清 CXCL8、LTB4 及 S-100 β 分别为 $5791.36 \pm$

基金项目:河南省医学科技攻关项目(2018020682)

作者单位:450000 郑州大学附属儿童医院/河南省儿童医院/郑州儿童医院感染性疾病科

通讯作者:王芳,电子信箱:huangzhenhong2018@163.com

808.25pg/ml, 49.38 ± 8.74 ng/L 和 5.71 ± 0.94 mg/L, 明显高于预后良好患儿 ($P < 0.05$)。危重症预后不良患儿血清 CXCL8、LTB4 及 S-100 β 分别为 6758.47 ± 812.87 pg/ml, 68.37 ± 9.46 ng/L 和 8.49 ± 1.08 mg/L, 明显高于预后良好患儿 ($P < 0.05$)。血清 CXCL8 和 S-100 β 预测患儿预后不良的 ROC 曲线下面积分别为 0.860 和 0.730 ($P < 0.05$)。观察组恢复期血清 CXCL8、LTB4 及 S-100 β 分别为 2113.16 ± 120.10 pg/ml, 28.10 ± 5.55 ng/L 和 1.39 ± 0.44 mg/L, 明显低于治疗前 ($P < 0.05$)。结论 EV71 感染的手足口病患儿血清 CXCL8、LTB4 及 S-100 β 水平升高, 与患儿病情及预后有一定关系, 其中 CXCL8 和 S-100 β 在预后预测中有一定价值。

关键词 血清趋化因子 8 白三烯 S-100 β 肠道病毒 71 型 手足口病

中图分类号 R512.5

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2021.03.016

Clinical Significance and Levels of Serum CXCL8, LTB4 and S-100 β in Children with EV71 Hand foot Mouth Disease. Huang Zhen-hong, Wang Fang. Infectious Diseases Department, Children's Hospital Affiliated to Zhengzhou University/Henan Children's Hospital/Zhengzhou Children's Hospital, Henan 450000, China

Abstract Objective To investigate the value of serum chemokine 8 (CXCL8), leukotriene (LTB4) and S-100 β in hand-foot-mouth disease caused by enterovirus 71 (EV71) infection. **Methods** Totally 148 cases (observation group) of EV71 infected children with hand, foot and mouth disease treated in our hospital from January 2017 to June 2019 were selected, including 56 cases of mild disease, 67 cases of severe disease and 25 cases of critical disease. Meanwhile, 60 healthy children were selected as the control group, the serum levels of CXCL8, LTB4 and S-100 β were detected. **Results** Serum CXCL8, LTB4 and S-100 β in the observation group were 5102.02 ± 872.21 pg/ml, 45.51 ± 10.22 ng/L and 4.89 ± 1.01 mg/L, which were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). The serum CXCL8, LTB4 and S-100 β of critically ill children were 6557.13 ± 780.11 pg/ml, 61.34 ± 11.30 ng/L and 7.93 ± 1.44 mg/L, which were significantly higher than those of mild and severe children ($P < 0.05$). The serum CXCL8, LTB4 and S-100 β of severe cases were 5120.63 ± 810.05 pg/ml, 48.89 ± 10.32 ng/L and 5.01 ± 1.02 mg/L, which were significantly higher than those of mild cases ($P < 0.05$). Serum CXCL8, LTB4 and S-100 β in children with severe poor prognosis were 5791.36 ± 808.25 pg/ml, 49.38 ± 8.74 ng/L and 5.71 ± 0.94 mg/L, respectively, which were significantly higher than those of children with good prognosis ($P < 0.05$). Serum CXCL8, LTB4 and S-100 β in critically ill children with poor prognosis were 6758.47 ± 812.87 pg/ml, 68.37 ± 9.46 ng/L and 8.49 ± 1.08 mg/L, respectively, which were significantly higher than those with good prognosis children ($P < 0.05$). The area under the ROC curve of serum CXCL8 and S-100 β predicting poor prognosis of children were 0.860 and 0.730, respectively ($P < 0.05$). Serum CXCL8, LTB4 and S-100 β in the observation group during the recovery period were 2113.16 ± 120.10 pg/ml, 28.10 ± 5.55 ng/L and 1.39 ± 0.44 mg/L, respectively, significantly lower than before treatment ($P < 0.05$). **Conclusion** Serum levels of CXCL8, LTB4 and S-100 β are increase in children with HFMD infected with EV71, are related to the condition and prognosis of children, the CXCL8 and S-100 β have certain value in prognosis prediction.

Key words Serum chemokine 8; Leukotriene; S-100 β ; Enterovirus 71; Hand, foot and mouth disease

婴幼儿的免疫功能尚低下, 易患病毒性疾病^[1]。手足口病是患者感染肠病毒 (EV) 所患的传染病^[2,3]。EV71 是手足口病的重要病原体, 在严重的情况下患儿感染 EV71 疾病较为危急^[4]。随着医学的不断发展, 临床对手足口病的诊断和治疗方案已趋于成熟。但是, 由于手足口病的感染倾向于在年幼的儿童中发生, 并且它们以隐蔽和快速的方式发展, 因此很容易错过最佳治疗时间, 从而导致残疾和死亡, 有神经系统症状的儿童更容易引起长期后遗症^[5,6]。本研究探讨血清趋化因子 8 (CXCL8)、白三烯 B4 (leukotriene B4, LTB4) 及 S-100 β 在 EV71 感染引起的手足口病中的价值。

资料与方法

1. 一般资料: 选取 2017 年 1 月 ~ 2019 年 6 月在

笔者医院治疗的 EV71 感染手足口病患儿 148 例 (观察组), 其中男患儿 82 例, 女患儿 66 例; 患儿年龄 2 ~ 6 岁, 平均年龄 4.80 ± 1.01 岁; 其中轻症患儿 56 例, 重症患儿 67 例, 危重症患儿 25 例。纳入标准: ①手足口诊断符合《手足口病诊疗指南 2010 版》中的标准^[7]; ② RT-PCR 检测病原体为 EV71; ③ 患儿家属知情同意。排除标准: ① 有脑外伤史、神经系统疾病、恶性肿瘤等其他疾病; ② 入院前 3 个月内有急慢性感染者。同时选取健康儿童 60 例作为对照组, 其中男性 45 例, 女性 25 例; 年龄 2 ~ 6 岁, 平均年龄 5.01 ± 1.05 岁。

2. 实验方法: 患儿入院 24h 内抽取空腹静脉血 2ml, 3000r/min 离心 7min 后留取上清液。采用化学发光测定仪以电化学免疫发光法测定患儿 S-100 β

蛋白表达水平,试剂盒为美国 ABI 公司产品。使用 ELISA 法测定血清 LTB4 浓度。趋化因子 CXCL8 使用流式细胞仪微阵列(CBA)定量检测血清中的趋化因子浓度。将 50μl 趋化因子抗体混合珠加入试管中,然后添加 50μl 不同浓度的标准品或测试血浆样品,然后添加 PE 标记的检测抗体 50μl,在黑暗中彻底摇动并在室温下孵育 3h,然后用 1ml 洗涤溶液洗涤,然后向每个试管中加入 300μl 缓冲液洗涤 3 ~ 5min。使用 Cellquest 软件建立采集模式以检测趋化因子 CXCL8 的浓度。

3. 治疗及随访方法:通过回顾和电话随访对所有患者进行了有效的随访,为期 12 个月。随访终点为不良预后,包括全因死亡和双侧下肢麻痹。根据预后是否不良将儿童分为不良预后组和良好预后组。

4. 统计学方法:采用 SPSS 22.0 统计学软件对数据进行统计分析,血清 CXCL8、LTB4 及 S - 100β 采用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, *t* 检验或方差分析检验组间差异; χ^2 检验分析组间性别差异;预测价值采用受试者工作特征(ROC)曲线分析,以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. 观察组和对照组血清 CXCL8、LTB4 及 S - 100β 比较:观察组血清 CXCL8、LTB4 及 S - 100β 明显高于对照组(*P* < 0.05),详见表 1。

表 1 观察组和对照组血清 CXCL8、LTB4 及 S - 100β 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	CXCL8 (pg/ml)	LTB4 (ng/L)	S - 100β (mg/L)
观察组	148	5102.02 ± 872.21	45.51 ± 10.22	4.89 ± 1.01
对照组	60	250.02 ± 89.28	22.21 ± 4.10	0.38 ± 0.11
<i>t</i>		42.938	17.091	34.457
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000

2. 观察组不同病情患儿血清 CXCL8、LTB4 及 S - 100β 比较:危重症患儿血清 CXCL8、LTB4 及 S - 100β 明显高于轻症和重症患儿(*P* < 0.05);重症患儿血清 CXCL8、LTB4 及 S - 100β 明显高于轻症患儿(*P* < 0.05),详见表 2。

3. 重症、危重症不同预后患儿血清 CXCL8、LTB4 及 S - 100β 比较:轻症患儿预后均良好。重症、危重症观察组预后不良患儿血清 CXCL8、LTB4 及 S - 100β 明显高于预后良好患儿(*P* < 0.05),详见表 3、表 4。

表 2 观察组不同病情患儿血清 CXCL8、LTB4 及 S - 100β 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	CXCL8 (pg/ml)	LTB4 (ng/L)	S - 100β (mg/L)
轻症	56	4430.15 ± 767.90	34.40 ± 9.15	3.39 ± 0.98
重症	67	5120.63 ± 810.05 *	48.89 ± 10.32 *	5.01 ± 1.02 *
危重症	25	6557.13 ± 780.11 * #	61.34 ± 11.30 * #	7.93 ± 1.44 * #
<i>F</i>		210.021	32.291	12.201
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000

与轻症比较,**P* < 0.05;与重症比较,#*P* < 0.05

表 3 观察组重症不同预后患儿血清 CXCL8、LTB4 及 S - 100β 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	CXCL8 (pg/ml)	LTB4 (ng/L)	S - 100β (mg/L)
预后不良	35	5791.36 ± 808.25	49.38 ± 8.74	5.71 ± 0.94
预后良好	32	4513.41 ± 804.73	43.46 ± 8.21	4.38 ± 0.91
<i>t</i>		6.478	2.851	5.834
<i>P</i>		0.000	0.006	0.000

表 4 危重症不同预后患儿血清 CXCL8、LTB4 及 S - 100β 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	CXCL8 (pg/ml)	LTB4 (ng/L)	S - 100β (mg/L)
预后不良	15	6758.47 ± 812.87	68.37 ± 9.46	8.49 ± 1.08
预后良好	10	5813.25 ± 845.46	51.38 ± 9.31	6.17 ± 0.98
<i>t</i>		2.804	4.427	5.454
<i>P</i>		0.010	0.000	0.000

4. 血清 CXCL8、LTB4 及 S - 100β 预测预后的价值:血清 CXCL8 和 S - 100β 预测患儿预后不良的 ROC 曲线下面积分别为 0.860 和 0.730(*P* < 0.05),血清 LTB4 预测患儿预后不良的 ROC 曲线下面积为 0.496(*P* > 0.05,图 1,表 5)。

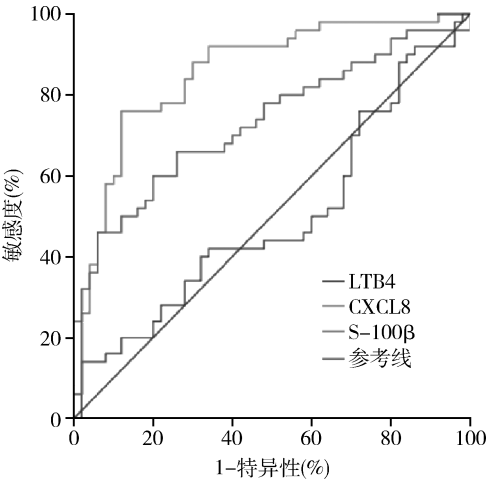


图 1 ROC 曲线图

表 5 ROC 曲线参数

指标	ROC	P	95% CI	截断值	敏感度(%)	特异性(%)
CXCL8	0.860	0.000	0.786 ~ 0.933	5492.56	76.00	88.00
LTB4	0.496	0.951	—	—	—	—
S-100β	0.730	0.000	0.630 ~ 0.829	5.47	60.00	80.00

5. 观察组治疗前与恢复期血清 CXCL8、LTB4 及 S-100β 比较: 观察组恢复期血清 CXCL8、LTB4 及 S-100β 明显高于治疗前 ($P < 0.05$), 详见表 6。

表 6 观察组治疗前后血清 CXCL8、LTB4 及 S-100β 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CXCL8 (pg/ml)	LTB4 (ng/L)	S-100β (mg/L)
治疗前	148	5102.02 ± 872.21	45.51 ± 10.22	4.89 ± 1.01
恢复期	148	2113.16 ± 120.10	28.10 ± 5.55	1.39 ± 0.44
t		41.299	18.212	38.649
P		0.000	0.000	0.000

讨 论

EV71 是导致严重的手足口病的重要病原体, 手足口病的进展与许多因素有关。EV71 感染后新的免疫损伤是其发病机制之一^[8,9]。据研究报道, EV71 感染可引起细胞免疫功能障碍和细胞因子过量产生^[10]。

CXCL8 是一种趋化因子, 具有嗜中性粒细胞、嗜碱性粒细胞和 T 细胞的趋化作用, 在免疫炎症反应中有重要作用^[11,12]。在这项研究中, CXCL8 在感染 EV71 的患儿中的水平较正常者高, 这与郑雅萍等^[13]的研究一致。观察组重症、危重症预后不良患儿血清 CXCL8 明显高于预后良好患儿。提示 CXCL8 可预测疾病的严重程度, CXCL8 水平的增加将预示该疾病从轻度到重度的发展趋势。分析原因是轻症患儿机体内适当水平的 CXCL8 可通过趋化相关炎性细胞及免疫细胞来对病毒起防御作用, 有助于缓解感染初期的自限性疾病恢复。当疾病发展为重症、危重症时, 免疫系统无法有效清除病毒, 将导致疾病恶化, 引起严重的局部和全身性炎性反应, 神经系统因此受累, 最终导致预后不良。

研究显示, 炎症反应可以促进手足口病的发展^[14]。LTB4 是从花生四烯酸脂质代谢中生成的强炎性介质^[15]。LTB4 不仅由炎性细胞合成, 而且其受体广泛分布, 可促进气道炎症的产生, 引起血管舒张和平滑肌痉挛, 增加气道抵抗力以及使血管中的液体外溢^[16]。中性粒细胞主要产生 LTB4, 它在呼吸道过敏性炎症中起重要作用。尽管人体中 LTB4 的含量很少, 但它具有广泛的功能和很高的生理活性。研究

结果表明, 观察组的血清 LTB4 水平显著较对照组高, 危重症患儿的血清 LTB4 明显高于轻症和重症患儿。分析原因是 LTB4 主要聚集嗜中性粒细胞, 白细胞可以黏附在血管内皮细胞上, 并在 LTB4 的趋化作用下脱粒, 导致上皮细胞坏死并引起气道重塑。LTB4 可使气道平滑肌细胞和血管内皮细胞发生增殖, 刺激内皮素-1 的表达, 促进呼吸道的收缩和重建的重要因子, 增加气道阻力。观察组重症、危重症预后不良患儿血清 LTB4 明显高于预后良好患儿, LTB4 不仅能收缩大血管和小血管, 而且对血管通透性的作用比组胺强很多倍, 从而加重了气道炎症。危重症患儿病程中发生严重气道炎症的概率增大, 与轻症患者比较, EV71 感染的手足口病患者更有可能出现诸如心肌损伤等并发症, 血清 LTB4 水平更高, 考虑到血液中 LTB4 水平可以预测患者的预后。

目前, 脑损伤的程度和预后评估依赖于临床表现、神经电生理学和其他检查, 但仍然缺乏客观的神经病理改变定量评估指标^[17]。S-100β 蛋白是一种酸性钙结合蛋白, 成为公认的神经营质细胞、神经元和神经髓磷脂损害的生化标志^[18]。在这一阶段, 有许多关于 S-100β 蛋白在判断病毒性脑炎和脑损伤中的表达的报道, 但很少有关于其在评估手足口病患儿中应用的报道。

结果表明, 观察组血清 S-100β 水平显著较对照组高, 危重症儿血清 S-100 水平明显高于轻症和重症患儿。据报道, 当中枢神经系统受损时, 血清和脑脊液中 S-100β 的表达水平升高。分析结果可能是由于正常水平的 S-100β 蛋白可通过活化葡萄糖磷酸变位酶和脑果糖 1,6 二磷酸醛缩酶, 发挥神经营养作用, 促进损伤后神经的生长和修复, 但 S-100β 过度表达对神经元有害。脑损伤后, 病情加重后, S-100β 蛋白基于急性胶质反应下会大量合成及分泌, 故脑脊液中 S-100β 表达升高。而脑损伤情况下会引起神经细胞变性坏死、水肿, 很大程度上会增加血-脑屏障通透性, 吞噬细胞或蛋白水解酶会吞噬或降解脑脊液中 S-100β 蛋白, 经损害血脑屏障侵入外周血液循环, 最终诱发外周血液中 S-100β 表达水平升高。

观察组重症、危重症预后不良患儿血清 S-100 β 水平高于预后良好的患儿。血清 S-100 β 水平在非危重、危重患儿间呈升高趋势,血清 S-100 β 水平越高,预后越差。病毒侵入脊髓和脑髓质后,引起神经胶质细胞发炎、水肿和坏死,然后在细胞质中释放大量 S-100 β ,并显著增加脑脊液中 S-100 β 的水平。同时,血-脑屏障被破坏, β -100 β 的浓度也增加,重症 EV71 感染的手足口病患儿大多患有病毒性脑炎,脑损伤的程度会加重,病毒直接侵入脑实质,引起神经元细胞严重发炎,预后较差的患儿的 S-100 β 水平要比预后好的患儿高。

本研究结果显示,血清 CXCL8 和 S-100 β 预测患儿预后不良的 ROC 曲线下面积分别为 0.860 和 0.730 ($P < 0.05$),血清 LTB4 预测患儿预后不良的 ROC 曲线下面积为 0.496 ($P > 0.05$)。提示 EV71 感染的手足口病患儿血清 CXCL8、LTB4 及 S-100 β 水平升高,与患儿病情及预后有一定关系,其中 CXCL8 和 S-100 β 在预后预测中有一定价值。

CXCL8 是一种趋化因子,其在免疫炎症反应中有重要作用;LTB4 是一种炎性介质,在许多气道炎症患者中水平较高;S-100 β 蛋白可对脑损伤的程度做出评估。本研究联合检测了上述 3 项指标,从免疫、炎症及脑损伤程度等方面共同对 EV71 感染的手足口病患儿的病情与预后进行评估。

安闻等^[19]通过研究证实了血清 S-100 β 水平对手足口病具有重要指导价值。而 S-100 β 水平仅能对手足口病患者中枢神经系统受损的程度进行预测,本研究纳入的 CXCL8、LTB4 指标对呼吸道和平滑肌等处的炎症反应也有预测作用,而炎症反应参与了手足口病的发生、发展,患儿的免疫功能低下,手足口病预后情况会对患儿造成严重影响,因此,需要综合评估患儿的病情以便及时了解病情和对症治疗。

综上所述,EV71 感染的手足口病患儿血清 CXCL8、LTB4 及 S-100 β 水平升高,与患儿病情及预后密切相关,其中 CXCL8 和 S-100 β 在预后预测中具有一定的参考价值。

参考文献

- Lu M, Xin S, Yan K, *et al.* An assessment of a pediatric early warning system score in severe hand-foot-and-mouth disease children; to detect clinical deterioration in hospitalized children[J]. *Medicine*, 2018, 97(26): e11355
- 颜于博, 应亚萍. 不同病情程度 EV71 感染手足口病患儿血清 T 淋巴细胞亚群, 免疫球蛋白水平变化及临床意义[J]. *中国地方病防治杂志*, 2019, 34(5): 108

- 许红梅, 潘招军. 肠道病毒 71 型感染所致儿童手足口病与天然免疫细胞的研究进展[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2018, 33(22): 1681-1686
- Jim B, Hendrik JT, Jeroen S, *et al.* The life cycle of non-polio enteroviruses and how to target it[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2018, 16(6): 368-381
- Teo TMS, Nyo M, Wong AA, *et al.* Cytokine and chemokine profiling in patients with hand, foot and mouth disease in Singapore and Malaysia[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 4087-4090
- MacArthur KM, Cohen BA. Tailoring diagnostic studies in hand, foot and mouth disease: polymerase chain reaction testing of lesional skin[J]. *Bri J Dermatol*, 2018, 178(3): 801-803
- 中华人民共和国卫生部. 卫生部《手足口病诊疗指南(2010 年版)》[S]. 2010
- Wang J, Teng Z, Cui X, *et al.* Epidemiological and serological surveillance of hand-foot-and-mouth disease in Shanghai, China, 2012-2016[J]. *Emerging Microb Infect*, 2018, 7(1): 8-11
- Wei MW, Meng FY, Wang SY, *et al.* 2-year efficacy, immunogenicity, and safety of vigoo enterovirus 71 vaccine in healthy Chinese children: a randomized open-label study[J]. *J Infect Dis*, 2017, 215(1): 56-63
- Jin YF, Zhang C, Wang H, *et al.* Mast cells contribute to Enterovirus 71 infection-induced pulmonary edema in neonatal mice[J]. *Labo Investigat*, 2018, 98(8): 1-5
- Fallah P, Foddiss R, Elia G, *et al.* Differential modulation by vanadium pentoxide of the secretion of CXCL8 and CXCL11 chemokines in thyroid cells[J]. *Mol Med Repo*, 2018, 17(5): 7415-7418
- Batt J, Milward M, Chapple I, *et al.* TiO₂ nanoparticles can selectively bind CXCL8 impacting on neutrophil chemotaxis[J]. *Eur Cells Mate*, 2018, 35(1): 13-24
- 郑雅萍, 单小云, 袁青, 等. 趋化因子 CXCL8、RANTES 在肠道病毒 EV71 型感染重症手足口病中的临床价值[J]. *中国卫生检验杂志*, 2018, 28(8): 69-71
- 李祥安, 刘金亭, 陈慧敏. EV71 感染重度手足口病患者外周血中 Treg 细胞, 血清乳酸和肿瘤 NSE 变化及其意义[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2019, 26(1): 154-155
- 王艳萍, 华颖, 王健彪, 等. 手足口病并脑炎患儿白细胞介素-1 β 、水通道蛋白 4 变化的意义[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2018, 33(18): 1407-1410
- 张中馥, 张楠, 李清华, 等. 手足口病肠道病毒 71 感染患儿血、尿白三烯水平与病情的相关性分析[J]. *河北医药*, 2019, 41(16): 2462-2465
- 黄葆莹, 钟韩荣, 何丽仪, 等. 血清 S-100 β 表达对小儿手足口病预后的预测价值[J]. *国际儿科学杂志*, 2018, 45(11): 900-902
- Mercier E, Tardif PA, Cameron PA. Prognostic value of S-100 β protein for prediction of post-concussion symptoms after a mild traumatic brain injury systematic review and Meta-analysis[J]. *J Neurotrauma*, 2018, 35(4): 609-611
- 安闻, 范维, 何理. 脑脊液和血清 S100 β 蛋白, 神经元烯醇化酶, sVCAM-1 和 NPY 对重型手足口病患儿脑损害的评估价值[J]. *临床和实验医学杂志*, 2019, 285(5): 57-60

(收稿日期: 2020-09-26)

(修回日期: 2020-11-14)