

· 全科医学论著 ·

# 重组人干扰素 $\alpha$ -2b 喷雾剂联合热毒宁 治疗小儿手足口病的疗效分析

王凯<sup>1</sup>, 孔慧霞<sup>1</sup>, 刘静炎<sup>1</sup>, 刘磊<sup>1</sup>, 张艳华<sup>1</sup>, 高东培<sup>1</sup>, 徐发林<sup>2</sup>

1. 郑州大学附属郑州中心医院新生儿科, 河南 郑州 450000; 2. 郑州大学第三附属医院新生儿科, 河南 郑州 450052

**摘要:** **目的** 探讨重组人干扰素  $\alpha$ -2b 喷雾剂联合热毒宁对小儿手足口病免疫功能及血清炎性因子的影响。**方法** 将2016年2月—2018年8月郑州市中心医院收治的340例手足口病患儿按随机数字法分为2组, 每组170例。对照组给予重组人干扰素  $\alpha$ -2b 喷雾剂(20 mL, 3次/d), 观察组在对照组基础上给予热毒宁(0.6~0.8 mL/kg, 1次/d)。使用SPSS 23.0统计学软件进行数据处理并比较2组治疗前后临床体征、免疫功能与血清炎性因子水平。**结果** 治疗后, 观察组退热时间[(0.97±0.16) d]短于对照组[(1.75±0.39) d],  $t = -24.125$ ,  $P < 0.001$ ], 皮疹消退时间、口腔溃疡愈合时间及住院时间均短于对照组(均  $P < 0.05$ )。治疗后, 2组  $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 、 $CD8^+$ 水平改善(均  $P < 0.05$ ), 且改善效果观察组优于对照组(均  $P < 0.05$ )。治疗后, 2组 IgM、IgG 及 IgA 水平均升高(均  $P < 0.05$ ), 且观察组高于对照组(均  $P < 0.05$ )。治疗后, 2组血清 CRP、IL-4 及 IL-6 水平降低(均  $P < 0.05$ ), 且观察组低于对照组(均  $P < 0.05$ )。**结论** 重组人干扰素  $\alpha$ -2b 喷雾剂联合热毒宁治疗小儿手足口病可明显改善患者临床体征, 增强患儿免疫功能, 降低患儿血清炎性因子水平, 疗效显著, 有助于患儿康复。

**关键词:** 手足口病; 热毒宁针; 重组人干扰素  $\alpha$ -2b 喷雾剂; 免疫功能**中图分类号:** R512.5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-4152(2020)04-0561-04**DOI:** 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.001298

## Efficacy analysis of recombinant human interferon $\alpha$ -2b spray combined with Reduning injection in the treatment of children with hand, foot and mouth Disease

WANG Kai\*, KONG Hui-xia, LIU Jing-yan, LIU Lei, ZHANG Yan-hua, GAO Dong-pei, XU Fa-lin

\* Department of Neonatology, Zhengzhou Central Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan 450000, China

**Abstract:** **Objective** To investigate the effect of recombinant human interferon  $\alpha$ -2b spray combined with Reduning injection on immune function and serum inflammatory factors in children with hand, foot and mouth disease. **Methods** A total of 340 children with hand, foot and mouth disease admitted to Zhengzhou Central Hospital from February 2016 to August 2018 were randomly divided into two groups according to random number method, each group of 170 cases. The control group was treated with recombinant human interferon  $\alpha$ -2b spray (20 mL, 3 times/day), and the observation group was treated with Reduning injection on the basis of the control group (0.6–0.8 mL/kg, 1 time/day). SPSS 23.0 statistical software was used to process the data and compare the clinical signs, immune function and serum inflammatory factors of the two groups before and after treatment. **Results** After treatment, the antipyretic time of the observation group (0.97±0.16) d was lower than that of the control group (1.75±0.39) d ( $t = -24.125$ ,  $P < 0.001$ ), and the time of rash regression, healing time of oral ulcer and hospitalization time were shorter than those of the control group (all  $P < 0.05$ ). The levels of  $CD4^+$ ,  $CD4^+/CD8^+$ , and  $CD8^+$  were improved in the two groups (all  $P < 0.05$ ), but the improvement effect was better in the observation group than those in the control group (all  $P < 0.05$ ). The IgM, IgG and IgA levels in the two groups were significantly increased (all  $P < 0.05$ ), but the levels in the observation group were significantly higher than those in the control group (all  $P < 0.05$ ). The serum levels of CRP, IL-4 and IL-6 in the two groups were significantly reduced (all  $P < 0.05$ ), but the levels in the observation group were significantly lower than those in the control group (all  $P < 0.05$ ). **Conclusion** Recombinant human interferon alpha-2b spray combined with Reduning injection in the treatment of pediatric hand, foot and mouth disease can significantly improve the clinical signs, enhance the immune function of children, and reduce the level of serum inflammatory factors. The curative effect is significant, conducive to the recovery of children.

**Key words:** Hand, foot and mouth disease; Reduning injection; Recombinant human interferon  $\alpha$ -2b spray; Immune function

手足口病是由肠道病毒 71 型、柯萨奇病毒 A 组

16 型等引起的常见儿科传染病, 具有病情进展快、传播速度快及传染性强的特点<sup>[1-2]</sup>。患儿得病后, 临床主要表现为手、足部皮疹及口腔黏膜疱疹或溃疡等症状, 大部分患儿在发病 1 周左右可自行缓解, 部分患儿病**基金项目:** 2015 年度河南省医学科技攻关计划 (201502013); 河南省 2017 年度科技发展计划项目 (172102310205)**通信作者:** 王凯, E-mail: 185269081@qq.com

情严重,可并发脑炎、脑膜炎、脊髓炎、脑脊髓炎及心肌炎等危重症,严重影响患儿正常生长发育,更甚者威胁患儿生命健康<sup>[3-4]</sup>。研究发现,手足口病病情与患者的免疫功能密切相关,婴幼儿免疫系统功能发育不完善,且生理性免疫功能低下,是造成手足口病发生的主要原因<sup>[5-6]</sup>。目前,对于手足口病的治疗尚无特效药物,临床多以对症支持治疗及干扰素进行抗病毒治疗,由于缺乏特异性,治疗效果并不理想,且复发率高<sup>[7-8]</sup>。热毒宁是临床上常用的清热、解毒药物,研究证实其在抗病毒、调节免疫功能紊乱等方面有着较为显著的作用<sup>[9]</sup>。鉴于此,本研究采用重组人干扰素 $\alpha$ -2b喷雾剂联合热毒宁治疗小儿手足口病,并探讨了其对患儿免疫功能的影响,现报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 选取郑州市中心医院2016年2月—2018年8月收治手足口病患儿340例,采用随机数字法分为对照组与观察组,各170例。观察组男92例,女78例;年龄1~6岁,平均(3.27±1.35)岁;病程1~9d,平均(4.92±1.13)d;体温38.0~41.0℃,平均(38.51±0.36)℃。对照组男89例,女81例;年龄1~7岁,平均(3.32±1.28)岁;病程1~10d,平均(4.96±1.07)d;体温38.0~41.0℃,平均(38.56±0.32)℃。2组一般资料比较差异无统计学意义(均 $P>0.05$ ),具有可比性。本研究经我院伦理委员会批准实施,患儿家长知情同意。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:①符合手足口病诊断标准<sup>[10]</sup>,参照中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会编制的《手足口病诊疗指南(2018年版)》诊断标准;②近期末使用其他抗病毒药物进行治疗。排除标准:①对本次研究药物过敏的患儿;②合并心、肝、肾、肺等功能障碍患儿;③有中枢神经系统疾病史的患儿。

1.3 治疗方法 2组患儿均明确诊断,并给予对症支持治疗。对照组给予重组人干扰素 $\alpha$ -2b喷雾剂[天津华立达生物工程有限公司,国药准字S20030028,20 mL:200万(IU240喷)/瓶]20 mL,1~2喷咽部喷

涂/次,3次/d。观察组重组人干扰素 $\alpha$ -2b喷雾剂给药剂量与次数同对照组,同时给予热毒宁注射液(江苏康缘药业股份有限公司,国药准字Z20050217)0.6~0.8 mL/kg(最大剂量不超过10 mL),使用0.9%的生理盐水注射液100 mL稀释后静脉滴注,1次/d。2组患儿均治疗5d,于治疗前、治疗后采集所有患儿静脉血5 mL,离心分离血清(转速为5 000 r/min,离心半径为13.5 cm,离心时间为10 min),测定相关指标水平。

1.4 观察指标 ①临床体征:包括退热时间、皮疹消退时间、口腔溃疡愈合时间及住院时间;②T淋巴细胞亚群:采用单克隆抗体间接免疫荧光法测定CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>水平,并计算CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值;③免疫球蛋白:采用多克隆抗体单向免疫扩散法测定IgM、IgG及IgA水平;④炎症因子:ELISA法测定患儿血清C-反应蛋白(CRP)、白细胞介素-4(IL-4)与白细胞介素-6(IL-6)水平。

1.5 统计学方法 使用SPSS 23.0统计学软件处理数据,计数资料比较采用 $\chi^2$ 检验;计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组内比较行配对 $t$ 检验,组间比较行成组 $t$ 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 2组临床体征比较 治疗后,与对照组比较,观察组退热时间、皮疹消退时间、口腔溃疡愈合时间与住院时间更短(均 $P<0.05$ ),见表1。

表1 2组手足口病患儿临床体征比较( $\bar{x}\pm s, d$ )

组别	例数	退热时间	皮疹消退时间	口腔溃疡愈合时间	住院时间
观察组	170	0.97±0.16	3.69±0.72	1.92±0.38	5.13±1.17
对照组	170	1.75±0.39	5.22±1.08	3.36±0.65	6.61±1.23
$t$ 值		-24.125	-15.369	-24.936	-11.367
$P$ 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 2组T淋巴细胞亚群水平比较 治疗后,观察组与对照组CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>及CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>水平均得到明显改善(均 $P<0.05$ ),且观察组改善效果优于对照组(均 $P<0.05$ ),见表2。

表2 2组手足口病患儿T淋巴细胞亚群水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	CD4 <sup>+</sup> (%)		CD8 <sup>+</sup> (%)		CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	170	38.72±6.95	47.94±8.16 <sup>a</sup>	39.10±7.28	31.81±5.13 <sup>a</sup>	0.99±0.17	1.51±0.29 <sup>a</sup>
对照组	170	38.56±6.62	43.21±7.09 <sup>a</sup>	39.37±7.65	35.96±5.70 <sup>a</sup>	0.98±0.15	1.20±0.23 <sup>a</sup>
$t$ 值		0.217	5.705	-0.333	-7.056	0.575	10.920
$P$ 值		0.828	<0.001	0.739	<0.001	0.566	<0.001

注:与治疗前比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ 。

2.3 2组免疫球蛋白水平比较 治疗后,观察组与对照组IgM、IgG及IgA水平均得到显著改善(均 $P<0.05$ ),且观察组改善效果优于对照组(均 $P<0.05$ ),

见表3。

2.4 2组血清炎症因子水平比较 治疗后,观察组与对照组血清CRP、IL-4及IL-6水平均降低,且观察组

低于对照组(均  $P < 0.05$ ),见表4。

### 3 讨论

手足口病是由肠道病毒导致的一种以手、足部皮疹与口腔溃疡为主要特征的传染病,可通过呼吸道、密切接触等途径传播,具有传播速度快及传染性强特点,好发于5岁以下儿童,且以区域性流行<sup>[11-12]</sup>。该病一年四季均可发生,尤以夏季爆发较为频繁,患儿患病后,绝大部分为自限性疾病,但有0.3%左右的患儿病情进展

较快并导致死亡,且重症患儿病死率高达3%<sup>[13]</sup>。目前,手足口病尚无特效的治疗手段,临床多以对症支持治疗为主,但治疗效果并不是很理想,如何能更有效的治疗手足口病依然是临床研究的热点<sup>[14]</sup>。手足口病的发病机制迄今为止尚未完全阐明,研究<sup>[15]</sup>证实其发病机制与患儿机体免疫功能紊乱造成的免疫损伤有着密切的关系。因此,调节患儿免疫功能紊乱、增强患儿的免疫功能对手足口病的治疗有着积极的作用。

表3 2组手足口病患儿免疫球蛋白水平比较( $\bar{x} \pm s$ , g/L)

组别	例数	IgG		IgM		IgA	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	170	6.12±1.09	12.89±2.24 <sup>a</sup>	0.91±0.18	1.49±0.26 <sup>a</sup>	0.52±0.09	1.36±0.23 <sup>a</sup>
对照组	170	6.31±1.15	8.77±1.42 <sup>a</sup>	0.88±0.16	1.13±0.21 <sup>a</sup>	0.53±0.11	0.95±0.17 <sup>a</sup>
<i>t</i> 值		-1.564	20.255	1.624	14.044	-0.917	18.691
<i>P</i> 值		0.119	<0.001	0.105	<0.001	0.360	<0.001

注:与治疗前比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$

表4 2组手足口病患儿血清炎症因子水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	CRP (mg/L)		IL-4 (ng/L)		IL-6 (ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	170	6.19±1.25	2.10±0.39 <sup>a</sup>	28.53±5.18	15.67±2.92 <sup>a</sup>	31.07±5.36	13.26±2.11 <sup>a</sup>
对照组	170	6.23±1.17	3.96±0.75 <sup>a</sup>	28.22±5.07	21.43±3.81 <sup>a</sup>	30.92±5.21	22.49±4.05 <sup>a</sup>
<i>t</i> 值		-0.305	-28.688	0.558	-15.645	0.262	-26.353
<i>P</i> 值		0.761	<0.001	0.578	<0.001	0.794	<0.001

注:与治疗前比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

重组人干扰素  $\alpha$ -2b 是一种采用 DNA 重组技术制成,可与细胞表面特异性受体相结合的水溶性蛋白质,能阻止受感染病毒细胞病毒复制与释放,从而发挥抗 DNA 与 RNA 病毒的作用,是一种特异性的广谱抗病毒药物;另外,研究发现其对淋巴细胞表面的组织相容抗原具有明显的增强效果,可调节 T 细胞、B 细胞及 IgG、IgM 受体表达,具有较好的免疫调节作用<sup>[16]</sup>。热毒宁是由金银花、青蒿及栀子制成的一种中药制剂,金银花疏风散热、凉血消咽,青蒿清热解暑、宣郁散邪,栀子护肝利胆、凉血清热,诸药共用,可使其清热、解毒。现代药理研究<sup>[17]</sup>显示,热毒宁抗炎、抗菌、抗病毒及增强免疫力作用显著。本次研究显示,在给予手足口病患儿重组人干扰素  $\alpha$ -2b 喷雾剂联合热毒宁治疗后,患儿的退热时间、皮疹消退时间、口腔溃疡愈合时间及住院时间均显著短于单用重组人干扰素  $\alpha$ -2b 喷雾剂治疗(均  $P < 0.05$ ),提示联合用药可提高手足口病的治疗效果,这可能是因为重组人干扰素  $\alpha$ -2b 喷雾剂与热毒宁发挥了协同作用,从而促进手足口病患儿临床症状的恢复。

小儿免疫系统发育不完善与生理性免疫功能低下是小儿手足口病发病的重要诱因,亦是其发病的主要机制,手足口病患儿均存在免疫功能紊乱的情况<sup>[18]</sup>。T 淋巴细胞是免疫系统中重要的效应细胞,其中 CD4<sup>+</sup> 为辅助/诱导 T 淋巴细胞,可辅助 T 淋巴细胞转换成效

应细胞,CD8<sup>+</sup> 是抑制/杀伤 T 淋巴细胞,可抑制其他细胞发挥细胞免疫及 B 淋巴细胞分泌抗体,正常生理状态下,CD4<sup>+</sup> 与 CD8<sup>+</sup> 相互协作、相互制约,CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 处于动态平衡,以维持机体内环境的稳定<sup>[19]</sup>。本次研究显示,手足口病患儿经重组人干扰素  $\alpha$ -2b 喷雾剂联合热毒宁治疗后,CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 水平明显升高(均  $P < 0.05$ ),CD8<sup>+</sup> 水平显著降低( $P < 0.05$ ),且效果均优于单用重组人干扰素  $\alpha$ -2b 喷雾剂治疗(均  $P < 0.05$ ),提示联合用药在调节手足口病患儿细胞免疫功能紊乱方面有着更积极的作用,这与热毒宁具有良好的促进细胞免疫作用有关。在抗病毒感染中,机体细胞免疫与体液免疫是一个相辅相成的过程,B 淋巴细胞在 T 淋巴细胞的辅助作用下,可活化为浆细胞,进而产生特异性抗体 IgM、IgG 及 IgA 等,参与免疫应答。其中 IgM 是最早出现的免疫球蛋白,具有较强的抗全身感染作用;IgG 在再次体液免疫中发挥中和毒素的作用;而 IgA 可在黏膜局部发挥免疫作用<sup>[20]</sup>。本次研究显示,手足口病患儿经重组人干扰素  $\alpha$ -2b 喷雾剂联合热毒宁治疗后,IgM、IgG 及 IgA 水平均显著升高(均  $P < 0.05$ ),且明显高于单用重组人干扰素  $\alpha$ -2b 喷雾剂治疗(均  $P < 0.05$ ),说明联合用药对手足口病患儿体液免疫的增强有着积极的作用。

炎症反应是介导免疫功能紊乱的主要因素,手足口病发生时,患儿体内释放大量的炎性(下转第 567 页)

(S2):189-190.

- [13] 石芸,李思秀. Thompson 评分在新生儿缺氧缺血性脑病中的应用[J]. 实用临床医药杂志,2016,20(13):132-133,140.
- [14] 王文翔,姚宝珍,姚金,等. 脑电图检查对新生儿缺氧缺血性脑病的早期诊断及预后判断价值[J]. 现代生物医学进展,2016,16(27):5258-5261.
- [15] 王粉,张银珠,王晓冰. 振幅整合脑电图在窒息早产儿脑损伤及脑发育监测中的应用[J]. 中国医药导刊,2017,19(2):146-147,152.
- [16] 邱锐琴,吴小波,夏明月,等. 持续脑功能监测在新生儿脑损伤早期诊断及预后评价中的应用[J]. 贵州医药,2019,43(1):126-

128.

- [17] 任雪军,罗文秀,黎晓燕,等. 持续脑功能监测在早期诊断新生儿低血糖脑损伤中的应用价值[J]. 中国医学创新,2017,14(15):94-97.
- [18] 石惠英,杨长仪,张宝泉,等. 振幅整合脑电图对新生儿脑损伤早期诊断价值[J]. 海峡预防医学杂志,2015,21(4):96-98.
- [19] 罗惠玲,白波,黄暖潮,等. 持续脑功能监测在新生儿缺氧缺血性脑病早期诊断中的应用效果[J]. 中国当代医药,2019,26(7):137-139.

(本文编辑:赵瑞)

收稿日期:2019-07-01

(上接第563页)

介质,致使患儿机体的免疫力降低<sup>[21]</sup>。CRP 是一种急性相蛋白,主要由肝脏合成,其变化程度与病毒感染程度相关,是衡量炎症反应程度与病毒感染程度的金标准<sup>[22]</sup>。而 IL 是由巨噬细胞、Th2 细胞及嗜碱性粒细胞等多种细胞分泌产生的一类参与免疫反应的炎性介质,研究认为其能促进免疫细胞的成熟、活化与增殖以及调节免疫功能<sup>[23]</sup>。本次研究显示,手足口病患儿经重组人干扰素  $\alpha$ -2b 喷雾剂联合热毒宁治疗后,患儿血清 CRP、IL-4 及 IL-6 水平降低(均  $P < 0.05$ ),联合用药效果更优,提示联合用药能有效减轻患儿机体炎症反应,对增强患儿的免疫力有明显的促进作用,这得益于重组人干扰素  $\alpha$ -2b 喷雾剂与热毒宁均具有良好的抗病毒及抗炎作用。

综上所述,重组人干扰素  $\alpha$ -2b 喷雾剂联合热毒宁治疗小儿手足口病可明显改善患者临床体征,增强患儿免疫功能,降低患儿血清炎性因子水平,疗效显著,有助于患儿康复。

利益冲突 无

## 参考文献

- [1] ESPOSITO S, PRINCIPI N. Hand, foot and mouth disease: current knowledge on clinical manifestations, epidemiology, aetiology and prevention[J]. Eur J Clin Microbiol, 2018, 37(3):1-8.
- [2] 陈宏,祝金华,苏明玉. 疏风解毒胶囊治疗小儿手足口病的有效性研究[J]. 北京医学,2017,39(4):427-428.
- [3] 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.
- [4] XIAO X, GASPARRINI A, HUANG J, et al. The exposure-response relationship between temperature and childhood hand, foot and mouth disease: a multicity study from mainland China[J]. Environ Int, 2017, 100:102-109.
- [5] 李文莲,李文菊,陈寿珊,等. 肠道病毒 71 与肺炎支原体二重感染对手足口病患儿免疫功能的影响[J]. 中国现代医学杂志,2018,28(21):53-57.
- [6] 孙广超,曾华松. 手足口病患儿 CD3<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>与 CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>淋巴细胞百分率 hs-CRP 水平变化[J]. 河北医学,2019,25(4):48-51.
- [7] 任娜,胡善雷,刘建民,等. 自拟金莲清热方联合干扰素治疗小儿重症手足口病的临床观察[J]. 中国中西医结合杂志,2018,38(6):677-680.
- [8] HUANG X, ZHANG X, WANG F, et al. Clinical efficacy of therapy

with recombinant human interferon  $\alpha$ 1b in hand, foot, and mouth disease with enterovirus 71 infection[J]. PLoS One, 2016, 11(2):1-9.

- [9] 连新生. 喜炎平联合热毒宁注射液对重症手足口病合并脑炎患儿的免疫水平影响[J]. 中药药理与临床,2017,33(4):184-187.
- [10] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 手足口病诊疗指南(2018年版)[J]. 中国实用乡村医生杂志,2018,25(6):8-13.
- [11] CHEN W, YANG Z, LIAN L, et al. Case report: features of hand, foot and mouth disease in neonates[J]. Medicine, 2017, 96(42):e8307-e8308.
- [12] 陈聪,陈静,王成秀,等. 重型手足口病患儿血清前清蛋白、清蛋白、C 反应蛋白、血糖、外周血白细胞的变化及意义[J]. 现代医药卫生,2017,33(18):2769-2771.
- [13] QIU J, LU X, LIU X, et al. Derivation and validation of a mortality risk score for severe hand, foot and mouth disease in China[J]. Sci Rep-UK, 2017, 7(1):3371-3379.
- [14] 闵晓兰,蔡强,卢玉容. 重组人干扰素  $\alpha$ -1b 联合大剂量丙种球蛋白治疗重症手足口病合并病毒性脑炎的疗效[J]. 安徽医学,2019,40(4):392-395.
- [15] 石瑛,任静静,王云凤,等. 肠道病毒 71 型感染手足口病患儿免疫学相关指标变化与临床应用价值[J]. 中华实用儿科临床杂志,2017,32(22):1741-1743.
- [16] LIN H, HUANG L, ZHOU J, et al. Efficacy and safety of interferon- $\alpha$ 2b spray in the treatment of hand, foot, and mouth disease: a multicenter, randomized, double-blind trial[J]. Arch Virol, 2016, 161(11):1-8.
- [17] 李海波,于洋,王振中,等. 热毒宁注射液化学成分研究(II)[J]. 中草药,2017,48(15):1597-1602.
- [18] 易鹰,于天晓,程伟. 手足口病儿童外周血淋巴细胞亚群与免疫球蛋白的检测与分析[J]. 国际检验医学杂志,2018,39(3):364-366.
- [19] COX J A, HISCOX J A, TOM S, et al. Immunopathogenesis and virus-host interactions of enterovirus 71 in patients with hand, foot and mouth disease[J]. Front Microbiol, 2017, 28(8):2249-2262.
- [20] 徐忠飞,吴玉林,汪国余,等. 金银花颗粒联合人免疫球蛋白治疗手足口病患儿的疗效及对血清细胞因子和免疫功能的影响[J]. 中华医院感染学杂志,2017,27(20):4775-4781.
- [21] 刘艳芹,王玉珍,李洁. 丙种球蛋白对重症手足口病患儿血清 CRP、TNF- $\alpha$  和 IL-6 水平的影响[J]. 中国临床研究,2017,30(5):644-646.
- [22] 周国芹. 手足口病患儿血清炎症因子、PCT、免疫球蛋白及氧化应激指标检测临床意义[J]. 中国地方病防治杂志,2018,33(1):85-86.
- [23] 李梅,李亚萍,邓慧玲,等. EV71 感染手足口病严重程度与 IL-6、IL-1 $\beta$  基因多态性的相关性研究[J]. 中国儿童保健杂志,2018,26(11):1228-1232.

(本文编辑:代莹莹)

收稿日期:2019-08-05