

· 论 著 ·

外周血 Ang II、SAA/CRP、HMGB1 水平对危重症手足口病的早期诊断价值及其与 EWS 评分的相关性分析^{*}

息华丽¹, 边 朋²

1. 河北省衡水市第二人民医院儿科, 河北衡水 053000; 2. 冀中能源峰峰集团有限公司总医院儿科, 河北邯郸 056000

摘 要:目的 探讨外周血血管紧张素 II (Ang II)、淀粉样蛋白 A/C 反应蛋白 (SAA/CRP)、高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1) 水平诊断危重症手足口病的价值及其与早期预警系统 (EWS) 评分的相关性。方法 选取 2020 年 3 月至 2021 年 6 月衡水市第二人民医院收治的 112 例手足口病患儿作为研究对象, 其中普通 43 例, 重症 41 例, 危重症 28 例。比较不同病情严重程度患儿的临床资料及外周血 Ang II、SAA/CRP、HMGB1 水平, 分析外周血 Ang II、SAA/CRP、HMGB1 水平与 EWS 评分的相关性及其对危重症手足口病的诊断价值, 并分析外周血 Ang II、SAA/CRP、HMGB1 水平与危重症手足口病发病风险的关系。结果 危重症患儿 EWS 评分均高于重症和普通患儿, 重症患儿又高于普通患儿, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 危重症患儿外周血 Ang II、SAA/CRP、HMGB1 水平均高于重症和普通患儿, 重症患儿又高于普通患儿, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 危重症手足口病患儿外周血 Ang II、SAA/CRP、HMGB1 水平与 EWS 评分均呈正相关 ($P < 0.05$); 外周血 Ang II、SAA/CRP、HMGB1 水平诊断危重症手足口病的受试者工作特征曲线下面积 (AUC) 分别为 0.749、0.709、0.750, 3 项指标联合检测诊断的 AUC 最大, 为 0.851; 外周血 Ang II、SAA/CRP、HMGB1 水平升高均会明显增加危重症手足口病发病的风险 ($P < 0.05$)。结论 外周血 Ang II、SAA/CRP、HMGB1 水平对危重症手足口病的早期诊断具有一定价值, 并且与患儿 EWS 评分均呈正相关。

关键词: 手足口病; 血管紧张素 II; 淀粉样蛋白 A; C 反应蛋白; 高迁移率族蛋白 B1; 早期预警系统评分

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2022.20.009

中图法分类号: R725.1; R446.1

文章编号: 1673-4130(2022)20-2481-05

文献标志码: A

Value of peripheral blood Ang II, SAA/CRP and HMGB1 levels in the early diagnosis of critical hand-foot-mouth disease and their correlation with EWS score^{*}

XI Huali¹, BIAN Peng²

1. Department of Pediatrics, Hengshui Second People's Hospital, Hengshui, Hebei 053000, China; 2. Department of Pediatrics, General Hospital of Jizhong Energy Fengfeng Group Co., Ltd, Handan, Hebei 056000, China

Abstract: **Objective** To explore the value of peripheral blood angiotensin II (Ang II), amyloid A/C reactive protein (SAA/CRP), high mobility group protein B1 (HMGB1) levels in the diagnosis of critical hand-foot-mouth disease and their correlation with early warning system (EWS) score. **Methods** A total of 112 children with hand-foot-mouth disease in Hengshui Second People's Hospital from March 2020 to June 2021 were selected as research objects, of which 43 cases were common type, 41 cases were severe type, and 28 cases were critical type. The clinical data, peripheral blood Ang II, SAA/CRP, HMGB1 levels of children with different disease severity were compared, the correlation between the peripheral blood Ang II, SAA/CRP, HMGB1 levels and the EWS score and the diagnostic value for critical hand-foot-mouth disease were analyzed, and the relationship between the levels of Ang II, SAA/CRP, HMGB1 in peripheral blood and the risk of critical hand-foot-mouth disease was analyzed. **Results** The EWS score in children with critical type was higher than those in children with severe and common types, and that in children with severe type was higher than that in children with common type, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The peripheral blood

^{*} 基金项目: 河北省医学科学研究课题计划 (20201262)。

作者简介: 息华丽, 女, 主治医师, 主要从事手足口病诊疗方面的研究。

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20220914.1422.002.html\(2022-09-15\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20220914.1422.002.html(2022-09-15))

Ang II ,SAA/CRP and HMGB1 levels in children with critical type were higher than those in children with severe and common types,and those in children with severe type was higher than those in children with common type,and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The peripheral blood Ang II ,SAA/CRP, HMGB1 levels in children with critical type positively correlated with EWS score ($P<0.05$). The area under the receiver operating characteristic curve (AUC) of peripheral blood Ang II ,SAA/CRP,and HMGB1 for the diagnosis of critical hand-foot-mouth disease were 0.749,0.709,and 0.750,respectively. The AUC of the combined detection of three indexes was the largest,which was 0.851. The elevated levels of Ang II ,SAA/CRP and HMGB1 in peripheral blood could significantly increase the risk of critical hand-foot-mouth disease ($P<0.05$). **Conclusion** The peripheral blood Ang II ,SAA/CRP and HMGB1 levels have certain value in the early diagnosis of critical hand-foot-mouth disease,and they positively correlate with the EWS score of children with critical hand-foot-mouth disease.

Key words: hand-foot-mouth disease; angiotensin II ; amyloid A; C-reactive protein; high mobility group protein B1; early warning system score

手足口病是临床常见的急性传染病,好发于 5 岁以下儿童,危重症患儿病情严重且发展较快,严重威胁其生命安全^[1]。有研究显示,手足口病严重程度与患儿体内炎症反应程度密切相关^[2]。淀粉样蛋白 A (SAA)是近年来新发现的一种较为敏感的急性期反应蛋白,其与 C 反应蛋白(CRP)比值(SAA/CRP)已被证实的儿童感染性疾病诊断方面具有一定的价值^[3]。高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)也是与手足口病病情密切相关的炎症因子,其水平随着患儿病情加重逐渐升高^[4]。有报道指出,重症手足口病患儿血清血管紧张素 II (Ang II)水平明显升高,可作为评估病情严重程度的指标^[5]。此外,早期预警系统(EWS)评分是预测小儿危重症风险的常用工具,可对患儿病情进行综合评估^[6]。本研究尝试探讨外周血 Ang II 、SAA/CRP、HMGB1 水平诊断危重症手足口病的价值及其与 EWS 评分的相关性,旨在为手足口病的病情判断提供依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究经衡水市第二人民医院伦理委员会审批通过。选取 2020 年 3 月至 2021 年 6 月衡水市第二人民医院收治的 112 例手足口病患儿作为研究对象,其中男 74 例,女 38 例;年龄 6 个月至 6 岁,平均(3.06±1.18)岁;参照《手足口病诊疗指南(2018 年版)》^[7]对患儿病情严重程度进行评估,其中普通 43 例,重症 41 例,危重症 28 例。

1.2 纳入和排除标准

1.2.1 纳入标准 (1)参照《手足口病诊疗指南(2018 年版)》^[7]相关标准诊断为手足口病;(2)首次患病;(3)患病至入院时间<24 h;(4)患儿监护人知晓本研究并签署知情同意书。

1.2.2 排除标准 (1)血液系统疾病患儿;(2)合并其他可能影响本研究指标水平的疾病,如肺炎、心肌炎、乙型肝炎、肺结核、脑炎等患儿;(3)免疫系统疾病患儿;(4)脏器功能不全患儿。

1.3 方法

1.3.1 外周血指标检测方法 所有患儿均于入院后采集外周静脉血 4 mL,取 2 mL 标本采用 109 mmol/L 枸橼酸钠抗凝(9 : 1)处理后,经离心处理(转速 3 000 r/min,半径 8 cm,时间 10 min)取血清,采用化学发光法检测血清 Ang II 水平,试剂盒购自郑州安图生物工程股份有限公司。取 2 mL 标本经离心处理(转速 3 500 r/min,半径 5 cm,时间 5 min)取血清,采用酶联免疫吸附试验检测血清 SAA、CRP、HMGB1 水平,试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司,酶标仪为 MR-96T 型酶标仪(购自深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司),并计算 SAA/CRP。

1.3.2 EWS 评分评估方法 包括患儿意识、呼吸频率、体温、收缩压、心率共 5 个项目,每个项目 0~3 分,总分 0~15 分,评分越高提示患儿病情越严重^[8]。

1.4 观察指标 (1)不同病情严重程度患儿临床资料,包括性别、年龄、EWS 评分;(2)不同病情严重程度患儿外周血 Ang II 、SAA/CRP、HMGB1 水平,分析外周血 Ang II 、SAA/CRP、HMGB1 水平与 EWS 评分的相关性及其对危重症手足口病的诊断价值,并分析外周血 Ang II 、SAA/CRP、HMGB1 水平与危重症手足口病发病风险的关系。

1.5 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行数据分析处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,多组间两两比较采用 SNK-*q* 检验,两组间比较采用独立样本 *t* 检验。相关性分析采用 Pearson 相关进行分析。采用多因素 Logistic 回归分析外周血 Ang II 、SAA/CRP、HMGB1 水平与危重症手足口病发病风险的关系。采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析外周血 Ang II 、SAA/CRP、HMGB1 水平对危重症手足口病的诊断效能。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同病情严重程度患儿临床资料比较 不同病

情严重程度患儿性别、年龄比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);不同病情严重程度患儿 EWS 评分比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),并且随着病情严重程度加重,患儿 EWS 评分明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 不同病情严重程度患儿临床资料比较(n/n 或 $\bar{x}\pm s$)				
类别	n	性别(男/女)	年龄(岁)	EWS 评分(分)
危重症	28	16/12	2.78 ± 1.02	$4.19\pm 0.41^{* \#}$
重症	41	28/13	3.04 ± 1.27	$3.98\pm 0.35^{*}$
普通	43	30/13	3.25 ± 1.56	3.52 ± 0.31
χ^2/F		1.348	1.052	34.818
P		0.510	0.353	<0.001

注:与普通比较, * $P<0.05$;与重症比较, # $P<0.05$ 。

2.2 不同病情严重程度患儿外周血 Ang II、SAA/CRP、HMGB1 水平比较 不同病情严重程度患儿外周血 Ang II、SAA/CRP、HMGB1 水平比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),并且随着病情严重程度加重,患儿外周血 Ang II、SAA/CRP、HMGB1 水平均明显升高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 不同病情严重程度患儿外周血 Ang II、SAA/CRP、HMGB1 水平比较($\bar{x}\pm s$)				
类别	n	Ang II (pg/mL)	SAA/CRP	HMGB1 (pg/mL)
危重症	28	$43.84\pm 15.27^{* \#}$	$10.86\pm 4.09^{* \#}$	$55.41\pm 20.19^{* \#}$
重症	41	$31.25\pm 10.83^{*}$	$7.86\pm 3.06^{*}$	$43.27\pm 15.83^{*}$
普通	43	25.84 ± 8.49	5.28 ± 2.14	28.69 ± 12.37
F		21.655	28.452	24.875
P		<0.001	<0.001	<0.001

注:与普通比较, * $P<0.05$;与重症比较, # $P<0.05$ 。

2.3 外周血 Ang II、SAA/CRP、HMGB1 水平与 EWS 评分的相关性分析 Pearson 相关分析结果显示,危重症手足口病患儿外周血 Ang II、SAA/CRP、HMGB1 水平与 EWS 评分均呈正相关($r=0.574$ 、 0.601 、 0.598 , $P<0.05$)。

2.4 外周血 Ang II、SAA/CRP、HMGB1 水平对危重症手足口病的诊断价值 以手足口病患儿中危重症作为阳性样本,普通和重症作为阴性样本,绘制 ROC 曲线,结果显示,外周血 Ang II、SAA/CRP、HMGB1 水平联合检测诊断危重症手足口病的曲线

下面积(AUC)为 0.851,灵敏度为 89.74%,特异度为 68.25%。见表 3、图 1。

2.5 外周血 Ang II、SAA/CRP、HMGB1 水平与危重症手足口病发病风险的关系 以本研究纳入的手足口病患儿病情严重程度作为因变量(普通/重症=0,危重症=1),以外周血 Ang II、SAA/CRP、HMGB1 作为因变量(因变量赋值:以 ROC 曲线中截断值为界, $\leq$ 截断值=1, $>$ 截断值=2),进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示,外周血 Ang II、SAA/CRP、HMGB1 水平升高均为危重症手足口病发病的危险因素,并且外周血 Ang II、SAA/CRP、HMGB1 水平均与病情严重程度呈正相关,其水平越高,手足口病患儿危重症可能性越大,Ang II >40.25 pg/mL 的患儿危重症可能性是 ≤ 40.25 pg/mL 患儿的 9.142 倍;SAA/CRP >11.37 患儿危重症可能性是 ≤ 11.37 患儿的 14.068 倍;HMGB1 >58.69 pg/mL 患儿危重症可能性是 ≤ 58.69 pg/mL 患儿的 8.002 倍。见表 4。

表 3 外周血 Ang II、SAA/CRP、HMGB1 水平对危重症手足口病的诊断价值

指标	截断值	AUC	95%CI	P
Ang II	40.25 pg/mL	0.749	0.640~0.852	<0.001
SAA/CRP	11.37	0.709	0.591~0.826	<0.001
HMGB1	58.69 pg/mL	0.750	0.636~0.863	<0.001
3 项联合	—	0.851	0.774~0.928	<0.001

注:—表示无数据。

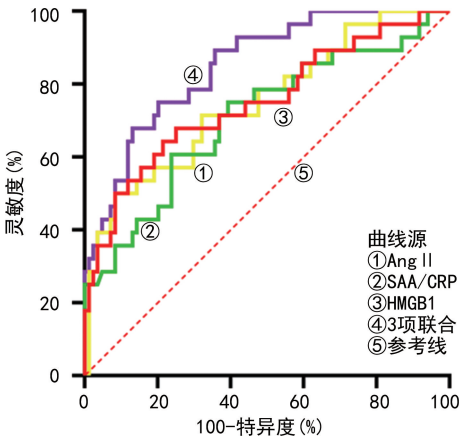


图 1 外周血 Ang II、SAA/CRP、HMGB1 水平诊断危重症手足口病的 ROC 曲线

表 4 外周血 Ang II、SAA/CRP、HMGB1 水平与危重症手足口病发病风险的关系

指标	截断值	β	SE	Wald χ^2	OR	95%CI	P
Ang II	40.25 pg/mL	2.213	0.447	24.509	9.142	4.782~17.156	<0.001
SAA/CRP	11.37	2.644	1.819	34.520	14.068	6.784~29.174	<0.001
HMGB1	58.69 pg/mL	2.080	0.391	28.291	8.002	3.256~19.666	<0.001

3 讨 论

手足口病由肠道病毒引起,具有患病率高、传播途径广、传染性强等特点。手足口病可引起手、足、口腔等部位出现皮疹、疱疹,多数患儿症状较轻,但部分危重症患儿可出现心肌炎、脑膜炎等并发症,甚至死亡^[9]。因此,早期准确评估患儿病情对临床开展针对性治疗、改善患儿预后至关重要。

EWS 评分是评估危重症患者早期病情的重要工具之一,主要通过心血管、行为意识、呼吸等方面对病情进行综合判定,在预测小儿危重症风险中有一定指导意义^[10]。本研究发现,随着手足口病患儿病情严重程度加重,其 EWS 评分明显升高,说明 EWS 评分与手足口病患儿病情严重程度存在良好的关联性,进一步说明其在水足口病病情严重程度评估方面具有一定价值。目前,血液生物学指标检测在危重症诊断、病情及预后评估方面应用非常广泛,具有操作便捷、疾病相关性强、可重复性好等优势。临床已发现多种生物学指标可用于炎症反应程度的评估,如降钙素原、CRP、中性粒细胞比例等,但单项指标检测对危重症手足口病早期诊断的价值有限^[11]。与 CRP 相同, SAA 也是与感染性疾病密切相关的非特异性急性时相反应蛋白,在机体发生流感病毒感染时, CRP 水平几乎不升高或升高幅度不明显,但 SAA 水平在细菌性感染和病毒性感染时均会明显升高,并且在细菌感染时 SAA 水平较 CRP 水平升高幅度更大、上升时间更早, SAA/CRP 在细菌感染、病毒感染诊断中均具有较高价值^[12]。临床已有证据表明,手足口病患儿血清 SAA、CRP 水平均明显升高,二者联合检测有助于提高疾病的诊断价值^[13-14]。本研究结果显示,手足口病患儿血清 SAA/CRP 随着病情严重程度加重逐渐升高,且与 EWS 评分呈正相关,提示血清 SAA/CRP 与手足口病患儿病情严重程度密切相关,可作为评估病情严重程度的辅助性指标。HMGB1 属于炎症介质,广泛分布于肺、淋巴组织等多种器官组织中,其释放至细胞外可立即发挥致炎作用^[15-16]。本研究结果显示,血清 HMGB1 水平随着手足口病患儿病情严重程度加重呈升高趋势,也与 EWS 评分呈正相关。韩晓群等^[17]研究显示,肠道病毒 71 型感染引起的水足口病可引发机体免疫应答紊乱,细胞因子异常分泌并发生级联活化,其中血清 HMGB1 水平随着病情加重逐渐升高,与本研究结果一致。

此外,有学者认为,肾素-血管紧张素系统过度激活是导致危重症手足口病患儿心肺损伤的主要原因之一,抑制其过度激活对改善患儿预后至关重要,而 Ang II 是肾素-血管紧张素系统最重要的活性因子,在介导心肺损害方面发挥重要作用,其水平随着肾素-血管紧张素系统活性增强而升高^[18-19]。因此,本研究进

一步分析了手足口病患儿外周血 Ang II 水平与病情严重程度关系,结果发现其水平随着病情严重程度加重逐渐升高,与 EWS 评分呈正相关,说明外周血 Ang II 水平也与手足口病的病情进展密切相关,也可应用于早期病情严重程度评估。基于上述研究结果,本研究推测,外周血 Ang II、SAA/CRP、HMGB1 均可用于诊断危重症手足口病。通过 ROC 曲线分析发现, Ang II、SAA/CRP、HMGB1 单项检测诊断危重症手足口病的 AUC 均在 0.700 以上,具有一定的诊断价值,尤其是 3 项指标联合检测诊断的 AUC 达到了 0.851,说明 3 项指标联合检测有助于提高危重症手足口病的早期诊断价值。本研究分析外周血 Ang II、SAA/CRP、HMGB1 水平与危重症手足口病发病风险的关系发现,各项指标水平升高至截断值以上均会明显增加危重症手足口病的发病风险,说明早期检测外周血 Ang II、SAA/CRP、HMGB1 水平有助于临床评估患儿病情重症化风险。国内有研究指出,血浆 HMGB1 ≥ 13110 pg/mL 为手足口病患儿病情重症化的危险因素^[20]。而本研究结果中血清 HMGB1 > 58.69 pg/mL 是患儿进展至危重症的独立危险因素,均证实外周血中 HMGB1 水平升高会促进患儿病情严重程度加重,但 HMGB1 水平存在一定差异,其原因可能是因为检测介质不同、患儿个体差异等。

综上所述,外周血 Ang II、SAA/CRP、HMGB1 水平随手足口病患儿病情严重程度加重逐渐升高,并且与患儿 EWS 评分均呈正相关,早期检测各项指标水平对危重症手足口病诊断具有一定价值。

参考文献

- [1] SAGUIL A, KANE S F, LAUTERS R, et al. Hand-foot-and-mouth disease; rapid evidence review[J]. Am Fam Physician, 2019, 100(7): 408-414.
- [2] 代文琼, 黄秋芳. 重症手足口病患儿免疫功能及细胞因子水平对预后的影响分析[J]. 中国地方病防治杂志, 2019, 34(3): 305-306.
- [3] 王荣祺, 章军焰, 潘玥, 等. 联合检测 SAA、CRP 和血常规在儿童感染性疾病鉴别诊断中的应用[J]. 标记免疫分析与临床, 2020, 27(5): 790-793.
- [4] 张维娜, 张雪娇, 王建国. 25(OH)D 和 HMGB1 在水足口病患儿的表达[J]. 中国病案, 2020, 21(11): 88-92.
- [5] 陈婷, 周小妹, 姚莉, 等. 血浆血管生成素-2、白细胞介素-8 在重症社区获得性肺炎疾病严重程度及其预后评估中的价值[J]. 安徽医药, 2020, 24(3): 488-491.
- [6] CHAPMAN S M, MACONOCHE I K. Early warning scores in paediatrics: an overview[J]. Arch Dis Child, 2019, 104(4): 395-399.
- [7] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 手足口病诊疗指南(2018 年版)[J]. 中华临床感染病杂志, 2018, 11(3): 161-166.

transradial coronary angiography from right radial artery: a randomized comparison with conventional two-catheter strategy[J]. J Interv Cardiol, 2016, 29(3):257-264.

[10] SERRUYS P W, MORICE M C, KAPPETEIN A P, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting for severe coronary artery disease [J]. N Engl J Med, 2009, 360(10):961-972.

[11] FUCHS F D, WHELTON P K. High blood pressure and cardiovascular disease [J]. Hypertension, 2020, 75 (2): 285-292.

[12] MIKOLAJCZYK T P, GUZIK T J. Adaptive immunity in hypertension[J]. Curr Hypertens Rep, 2019, 21(9):68.

[13] HUANG M, BOLIN S, MILLER H, et al. ROR γ structural plasticity and druggability[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(15):5329.

[14] WENZEL U O, BODE M, KURTS C, et al. Salt, inflammation, IL-17 and hypertension [J]. Br J Pharmacol, 2019, 176(12):1853-1863.

[15] SINGH M V, CICHA M Z, KUMAR S, et al. Abnormal CD161⁺ immune cells and retinoic acid receptor-related orphan receptor γ t-mediate enhanced IL-17F expression in the setting of genetic hypertension[J]. J Allergy Clin Immunol, 2017, 140(3):809-821.

[16] 王敏, 吴春立, 魏芳晶, 等. 视黄酸相关孤儿受体-白介素-23 信号通路诱导病理性 Th17 细胞分化介导血压升高机制研究[J]. 陕西医学杂志, 2021, 50(4):398-402.

[17] WANG Z, LEE J, ZHANG Y, et al. Increased Th17 cells

in coronary artery disease are associated with neutrophilic inflammation[J]. Scand Cardiovasc J, 2011, 45(1):54-61.

[18] ZHAO M X, ZHOU B, LING L, et al. Salusin- β contributes to oxidative stress and inflammation in diabetic cardiomyopathy[J]. Cell Death Dis, 2017, 8(3):e2690.

[19] 赵振梅, 马丽娜, 张文霞, 等. 原发性高血压患者血清 salusin- β 水平与颈动脉病变关系[J]. 心脑血管病防治, 2020, 20(3):239-241.

[20] SUN H, ZHANG F, XU Y, et al. Salusin- β promotes vascular calcification via nicotinamide adenine dinucleotide phosphate/reactive oxygen species-mediated klotho downregulation[J]. Antioxid Redox Signal, 2019, 31(18):1352-1370.

[21] SUN H J, ZHAO M X, LIU T Y, et al. Salusin- β induces foam cell formation and monocyte adhesion in human vascular smooth muscle cells via miR155/NOX2/NF κ B pathway[J]. Sci Rep, 2016, 6:23596.

[22] WANG Y, WANG S, ZHANG J, et al. Salusin- β is superior to salusin- α as a marker for evaluating coronary atherosclerosis[J]. J Int Med Res, 2020, 48(2):300060520903868.

[23] 王哲辉, 杨士保. 独立与联合时糖尿病及高血压的心脑血管并发症风险差异[J]. 中国卫生统计, 2021, 38(1):18-20.

[24] 阴淑莹, 韩伟, 王敏. 高血压合并冠心病同型半胱氨酸水平及冠状动脉病变的临床分析[J]. 内蒙古医学院学报, 2018, 40(5):435-438.

(收稿日期:2022-01-10 修回日期:2022-05-20)

(上接第 2484 页)

[8] 周麟永, 陈建丽, 凌萍, 等. 儿童早期预警评分对急诊收入重症监护室患儿病情判断的有效性[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2019, 34(18):1394-1397.

[9] COX B, LEVENT F. Hand, foot, and mouth disease[J]. JAMA, 2017, 320(23):2492-2496.

[10] PIMENTEL M A F, REDFERN O C, GERRY S, et al. A comparison of the ability of the national early warning score and the national early warning score 2 to identify patients at risk of in-hospital mortality: a multi-centre database study[J]. Resuscitation, 2019, 134(1):147-156.

[11] 吴文静. 儿科早期预警评分及常见血常规、炎症标志物对危重症手足口病患儿早期诊断的价值[J]. 标记免疫分析与临床, 2021, 28(3):472-475.

[12] 秦中华, 宋晓梅, 杜岩青, 等. 血清 SAA/CRP/CD64 对儿童甲型流感早期诊断的临床价值分析[J]. 中国妇幼保健, 2020, 35(1):61-64.

[13] 孔江英, 韩光玺, 杨爱平, 等. 血清淀粉样蛋白 A 与 C 反应蛋白联合检测在手足口病临床诊断中的价值[J]. 预防医学, 2019, 31(11):1186-1188.

[14] 王春阳, 王羽, 熊钻, 等. 血清淀粉样蛋白 A、C 反应蛋白及白细胞计数联合检测在小儿手足口病诊断中的应用效

果评价[J]. 实用临床医药杂志, 2019, 23(18):99-102.

[15] YANG H, WANG H, ANDERSSON U. Targeting inflammation driven by HMGB1 [J]. Front Immunol, 2020, 11(1):484.

[16] WANG S, ZHANG Y. HMGB1 in inflammation and cancer[J]. J Hematol Oncol, 2020, 13(1):116.

[17] 韩晓群, 吕锦鹏, 唐任彪, 等. EV71 感染手足口病血清细胞因子联合免疫球蛋白检测的临床意义[J]. 宜春学院学报, 2019, 41(9):1-4.

[18] 沈怀云, 王磊, 夏群, 等. 手足口病患儿血清血管紧张素 II 水平及基础生命体征变化及其意义[J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(16):3695-3697.

[19] ZHANG C, CHEN S, ZHOU G, et al. Involvement of the renin-angiotensin system in the progression of severe hand-foot-and-mouth disease[J]. PLoS One, 2018, 13(5):e0197861.

[20] 张玉凤, 袁娟, 刘瑞清, 等. 高迁移率族蛋白 1 与肠道病毒 71 型手足口病重症化的相关性研究[J]. 中国小儿急救医学, 2021, 28(2):131-134.

(收稿日期:2021-11-16 修回日期:2022-04-26)