

• 论 著 •

CV-A16 型手足口病患儿血清 TNF- α 、内毒素水平与 高热惊厥发生的相关性分析^{*}

李亚鹏, 李 琴, 李 莉, 杨 拳

四川省遂宁市中心医院儿科, 四川遂宁 629000

摘 要:目的 通过检测柯萨奇病毒 A 组 16(CV-A16)型手足口病患儿血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、内毒素水平,分析二者与患儿发生高热惊厥的相关性。方法 选取 2018 年 12 月至 2021 年 10 月该院收治的 100 例 CV-A16 型手足口病患儿作为研究对象,根据是否发生高热惊厥分为高热惊厥组(39 例)和非高热惊厥组(61 例);另选取同期在该院健康体检的 52 例儿童作为对照组。检测所有受试儿童血液中性粒细胞比例、血钾、血钠、血钙、血镁、血清 TNF- α 、内毒素水平;分析 CV-A16 型手足口病患儿血清 TNF- α 水平与内毒素水平的相关性、发生高热惊厥的影响因素及二者对发生高热惊厥的诊断价值。结果 对照组、非高热惊厥组、高热惊厥组中性粒细胞比例、血清 TNF- α 、内毒素水平均依次升高,血钙和血镁水平均依次降低,差异均有统计学意义($P<0.05$);CV-A16 型手足口病患儿血清 TNF- α 水平与内毒素水平呈正相关($P<0.05$);血清 TNF- α 、内毒素水平升高是 CV-A16 型手足口病患儿发生高热惊厥的独立危险因素($P<0.05$),而血钙、血镁水平升高是 CV-A16 型手足口病患儿发生高热惊厥的独立保护因素($P<0.05$);血清 TNF- α 、内毒素单项和二者联合检测诊断 CV-A16 型手足口病患儿发生高热惊厥的受试者工作特征曲线下面积分别为 0.810、0.765、0.930,二者联合检测优于血清 TNF- α 和内毒素单项检测($P<0.05$)。结论 CV-A16 型手足口病患儿血清 TNF- α 、内毒素水平与患儿高热惊厥的发生有关,可作为诊断 CV-A16 型手足口病患儿发生高热惊厥的生物学指标。

关键词:柯萨奇病毒 A 组 16 型; 手足口病; 肿瘤坏死因子- α ; 内毒素; 高热惊厥

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.20.017 **中图法分类号:**R725.1;R446.1

文章编号:1673-4130(2022)20-2521-05 **文献标志码:**A

Correlation analysis of serum TNF- α , endotoxin levels and febrile convulsion in children with CV-A16 hand-foot-mouth disease^{*}

LI Yapeng, LI Qin, LI Li, YANG Quan

Department of Pediatrics, Suining Central Hospital, Suining, Sichuan 629000, China

Abstract: Objective To analyze the correlation between tumor necrosis factor- α (TNF- α) and endotoxin and febrile convulsion by detecting the levels of the two in children with Coxsackievirus A16 (CV-A16) hand-foot-mouth disease. **Methods** A total of 100 children with CV-A16 hand-foot-mouth disease who were treated in the hospital from December 2018 to October 2021 were selected. According to the occurrence of febrile convulsion, they were divided into high febrile convulsion group (39 cases) and non high febrile convulsion group (61 cases). At the same time, another 52 cases of healthy children in the hospital were selected as the control group. Proportion of blood neutrophils, blood potassium, blood sodium, blood calcium, blood magnesium, serum TNF- α , endotoxin levels were measured in all children. The correlation between serum TNF- α and endotoxin levels in children with CV-A16 hand-foot-mouth disease, the influencing factors of febrile convulsion and their diagnostic value in febrile convulsion were analyzed. **Results** The proportion of neutrophils, serum TNF- α , endotoxin levels in the control group, non high febrile convulsion group and high febrile convulsion group increased in turn, and the levels of blood calcium and blood magnesium levels decreased in turn, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). There was a positive correlation between serum TNF- α and endotoxin levels in children with CV-A16 hand-foot-mouth disease ($P<0.05$). Increased serum TNF- α and en-

^{*} 基金项目:四川省卫生健康委员会科研项目(20PJ177)。

作者简介:李亚鹏,男,主治医师,主要从事小儿内科疾病临床研究。

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20220913.1943.002.html\(2022-09-14\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20220913.1943.002.html(2022-09-14))

dotoxin levels were independent risk factors for febrile convulsion in children with CV-A16 hand-foot-mouth disease ($P < 0.05$), while increased serum calcium and magnesium levels were independent protective factors for febrile convulsion in CV-A16 hand-foot-mouth disease children ($P < 0.05$). The area under receiver operating characteristic curve of serum TNF- α and endotoxin alone or in combination for the diagnosis of febrile convulsion in children with CV-A16 hand-foot-mouth disease were 0.810, 0.765 and 0.930, respectively, and the combined detection of TNF- α and endotoxin was better than the single detections of serum TNF- α and endotoxin ($P < 0.05$). **Conclusion** The levels of serum TNF- α and endotoxin in children with CV-A16 hand-foot-mouth disease are associated with febrile convulsion, which could be used as biological indexes for the diagnosis of febrile convulsion in children with CV-A16 hand-foot-mouth disease.

Key words: Cocksackievirus A16; hand-foot-mouth disease; tumor necrosis factor- α ; endotoxin; febrile convulsion

手足口病好发于 5 岁以下儿童,是一种由肠道病毒感染引起的急性传染性疾病,主要临床表现为手、足、口咽部发生疱疹,有些情况下可能出现发热等症状,一般情况患儿预后良好,少数患儿进展为重症病例,可能会发生惊厥、脑炎、神经源性肺水肿等,严重者可危及生命^[1-2]。柯萨奇病毒 A 组 16(CV-A16)型是引起手足口病的主要病原体之一,患儿感染此病毒后临床症状较轻,但具有较高的发病率^[3]。高热惊厥是儿科常见的一种急性代谢性疾病,通常指小儿中枢神经系统以外的感染导致体温超过 38℃ 发生的惊厥^[4],是手足口病患儿常见的并发症。手足口病患儿可能会出现长时间惊厥和惊厥持续状态,严重者可能导致惊厥性脑损伤,影响患儿健康。内毒素是革兰阴性菌菌体裂解后释放出的毒素,又被称为“热原”。有研究表明,手足口病患儿内毒素水平明显高于健康者^[5]。肿瘤坏死因子- α (TNF- α)是一种多功能细胞因子,能够参与包括细胞增殖、分化和死亡多个生物学过程^[6]。有研究表明,重症组手足口病患儿血清 TNF- α 水平高于轻症组与健康对照组^[7]。内毒素能够作用于体内的巨噬细胞、中性粒细胞等产生 TNF- α 等细胞因子,细胞因子作用于下丘脑的体温调节中枢,导致人体体温升高而致发热。目前,对手足口病患儿惊厥发生的机制尚不清楚, TNF- α 与内毒素是影响手足口病发生的生物学因子。本研究通过检测 CV-A16 型手足口病患儿血清 TNF- α 与内毒素水平,分析二者与 CV-A16 型手足口病患儿发生高热惊厥的相关性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 12 月至 2021 年 10 月本院收治的 100 例 CV-A16 型手足口病患儿作为研究对象,其中男 56 例,女 44 例;年龄 0.5~5.0 岁,平均(2.36±0.58)岁。根据是否发生高热惊厥^[8]分为高热惊厥组(39 例)和非高热惊厥组(61 例)。高热惊

厥组男 21 例,女 18 例,年龄 0.5~5.0 岁,平均(2.28±0.50)岁;非高热惊厥组男 35 例,女 26 例,年龄 0.5~5.0 岁,平均(2.41±0.63)岁。纳入标准:(1)患儿均符合《手足口病诊疗指南(2018 年版)》^[9]中的手足口病诊断标准;(2)经病原菌检测为 CV-A16 型手足口病。排除标准:(1)以往发生过惊厥或癫痫的患儿;(2)父母曾有过惊厥或癫痫病史的患儿;(3)合并其他病原感染的患儿;(4)合并有脑炎等严重神经系统症状的患儿。另选取同期在本院健康体检的 52 例儿童作为对照组,其中男 30 例,女 22 例;年龄 0.5~6.0 岁,平均(2.45±0.67)岁。3 组受试者性别、年龄比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。所有受试者及其监护人均知情同意并签署知情同意书,本研究经本院伦理委员会批准实施。

1.2 试剂与仪器 TNF- α 酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒(型号:ab181421)、显色基质法萤试剂盒(型号:AT7571-10T)均购自艾博抗(上海)贸易有限公司;酶标仪(型号:JC-MB68)、紫外可见分光光度计(型号:Alpha-1860Plus)、全自动生化分析仪(型号:URIT-8401)均购自济南泽凯医疗器械有限公司。

1.3 方法

1.3.1 标本采集 CV-A16 型手足口病患儿于入院第 2 天清晨、对照组儿童于体检当天清晨抽取空腹静脉血 4 mL,其中 2 mL 用于检测实验室指标,剩余 2 mL 在 4℃ 下以 3 000 r/min 离心 15 min,转移上清液至新离心管中,置于-20℃ 冰箱备用。

1.3.2 实验室指标检测 采用全自动生化分析仪检测血液中性粒细胞比例及血清钾(血钾)、血清钠(血钠)、血浆钙(血钙)、血清镁(血镁)水平。

1.3.3 血清 TNF- α 、内毒素水平检测 采用 ELISA 试剂盒对血清 TNF- α 水平进行检测,使用酶标仪检测 450 nm 波长处的 A 值,根据标准品浓度绘制标准曲线,并利用回归方程计算血清 TNF- α 水平。采用

改良基质偶氮显色法对血清内毒素水平进行检测,使用紫外可见分光光度计测定 545 nm 波长处的 A 值,并通过标准曲线计算血清内毒素水平。

1.4 统计学处理 采用 SPSS25.0 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;计数资料以例数表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用 Pearson 相关分析 CV-A16 型手足口病患者血清 TNF- α 与内毒素水平的相关性;采用多因素 Logistic 回归分析 CV-A16 型手足口病患者发生高热惊厥的影响因素;采用受试者工作特征曲线

(ROC 曲线)分析血清 TNF- α 、内毒素水平对 CV-A16 型手足口病患者发生高热惊厥的诊断价值,以 *Z* 检验比较 ROC 曲线下面积(AUC)。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 对照组、非高热惊厥组和高热惊厥组实验室指标水平比较 对照组、非高热惊厥组和高热惊厥组中性粒细胞比例依次升高,血钙和血镁水平依次降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$);3 组血钾和血钠水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 对照组、非高热惊厥组和高热惊厥组实验室指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	中性粒细胞比例(%)	血钾(mmol/L)	血钠(mmol/L)	血钙(mmol/L)	血镁(mmol/L)
对照组	52	59.23±9.87	4.40±0.51	136.86±3.01	2.31±0.14	0.95±0.16
非高热惊厥组	61	66.14±10.49 [*]	4.29±0.44	136.31±2.79	1.64±0.17 [*]	0.84±0.07 [*]
高热惊厥组	39	73.50±8.91 ^{*#}	4.31±0.47	135.74±2.65	1.51±0.13 ^{*#}	0.79±0.09 ^{*#}
<i>F</i>		23.294	0.821	1.753	401.019	24.732
<i>P</i>		<0.001	0.442	0.177	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^{*} $P < 0.05$;与非高热惊厥组比较,[#] $P < 0.05$ 。

2.2 对照组、非高热惊厥组和高热惊厥组血清 TNF- α 、内毒素水平比较 对照组、非高热惊厥组和高热惊厥组血清 TNF- α 、内毒素水平均依次升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 2 对照组、非高热惊厥组和高热惊厥组血清 TNF- α 、内毒素水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	TNF- α (pg/mL)	内毒素(EU/mL)
对照组	52	53.49±8.51	0.58±0.14
非高热惊厥组	61	119.36±32.64 [*]	0.87±0.22 [*]
高热惊厥组	39	167.76±53.12 ^{*#}	1.19±0.37 ^{*#}
<i>F</i>		128.437	68.090
<i>P</i>		<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^{*} $P < 0.05$;与非高热惊厥组比较,[#] $P < 0.05$ 。

2.3 CV-A16 型手足口病患者血清 TNF- α 与内毒素水平的相关性分析 CV-A16 型手足口病患者血清 TNF- α 水平与内毒素水平呈正相关($r = 0.486$, $P < 0.001$),见图 1。

2.4 多因素 Logistic 回归分析 CV-A16 型手足口病患者发生高热惊厥的影响因素 多因素 Logistic 回归分析结果显示,血清 TNF- α 、内毒素水平升高是 CV-A16 型手足口病患者发生高热惊厥的独立危险因素($P < 0.05$);而血钙、血镁水平升高是 CV-A16 型手足口病患者发生高热惊厥的独立保护因素($P < 0.05$)。见表 3。

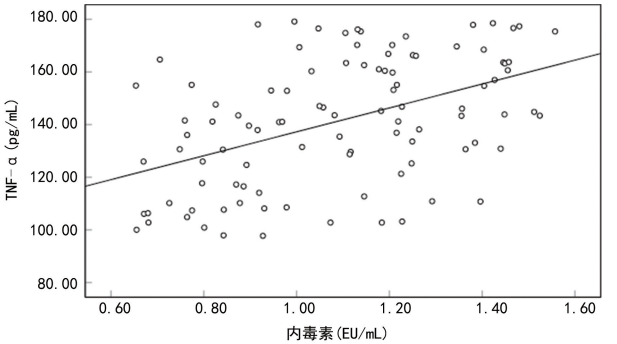


图 1 CV-A16 型手足口病患者血清 TNF- α 水平与内毒素水平的相关性分析

表 3 多因素 Logistic 回归分析 CV-A16 型手足口病患者发生高热惊厥的影响因素

影响因素	β	<i>SE</i>	<i>Wald</i>	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>
TNF- α	0.671	0.126	28.35	<0.001	1.956	1.528~2.504
内毒素	0.568	0.133	18.21	<0.001	1.764	1.359~2.289
中性粒细胞比例	0.504	0.544	0.89	0.067	1.655	0.716~3.824
血钙	-0.459	0.119	14.87	<0.001	0.632	0.501~0.798
血镁	-0.675	0.142	22.62	<0.001	0.509	0.385~0.672

2.5 血清 TNF- α 、内毒素水平对 CV-A16 型手足口病患者发生高热惊厥的诊断价值 ROC 曲线分析结果显示,血清 TNF- α 、内毒素单项和二者联合检测诊断 CV-A16 型手足口病患者发生高热惊厥的 AUC 分别为 0.810、0.765、0.930,二者联合检测优于单项检

测($P<0.05$)。见表 4、图 2。

表 4 血清 TNF-α、内毒素水平对 CV-A16 型手足口病患儿发生高热惊厥的诊断价值						
指标	截断值	AUC	95%CI	灵敏度 (%)	特异度 (%)	Youden 指数
TNF-α	142.38 pg/mL	0.810	0.711~0.910	77.20	85.60	0.628
内毒素	1.05 EU/mL	0.765	0.666~0.864	71.50	79.50	0.510
二者联合	—	0.930	0.877~0.983	94.20	76.10	0.703

注：—表示无数据。

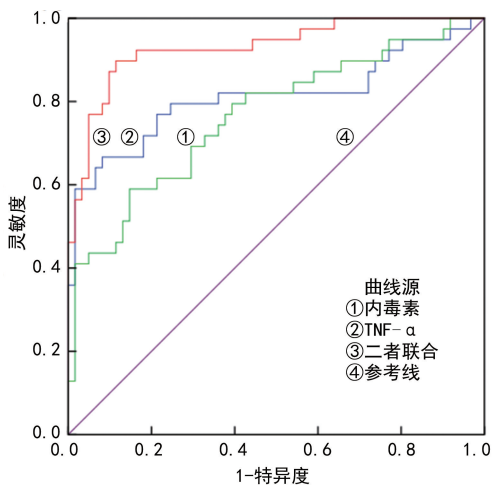


图 2 血清 TNF-α、内毒素水平诊断 CV-A16 型手足口病患儿发生高热惊厥的 ROC 曲线

3 讨 论

CV-A16 型是引起手足口病的主要肠道病毒,其感染人体后,能够与咽部和肠道上皮细胞表面相应的病毒受体结合,经细胞内吞作用进入细胞,在患儿体内进行复制和扩散后作用于相应的细胞和组织,从而引起患儿组织和器官发生一系列炎症反应^[10]。中性粒细胞是机体抵御感染入侵的一种特殊白细胞,中性粒细胞增多与急性感染和炎症非反应有关,并且增加程度与感染程度也有一定关系^[11]。中性粒细胞比例是炎症反应的一项可靠指标,有研究表明其与儿童多种感染性疾病有关^[12-13]。本研究结果显示,对照组、非高热惊厥组和高热惊厥组中性粒细胞比例依次升高,提示 CV-A16 型手足口病患儿存在炎症反应,且 CV-A16 型高热惊厥手足口病患儿炎症反应更严重。有研究表明,血钙、血镁水平降低与小儿热性惊厥的发作有一定关系^[14-15]。本研究结果显示,对照组、非高热惊厥组和高热惊厥组血钙和血镁水平依次降低,多因素 Logistic 回归分析结果显示,血钙、血镁水平升高是 CV-A16 型手足口病患儿发生高热惊厥的独立保护因素,提示低血钙、低血镁可能是 CV-A16 型手足口病患儿发生高热惊厥的因素之一,患儿发生高热惊厥时,需要进一步检查血液电解质水平,维持机

体内环境稳定,从而尽可能避免惊厥发生^[16]。

TNF-α 主要由活化的单核细胞和巨噬细胞产生,是能够促进细胞增殖和分化的一种重要炎症因子,与多种炎症性疾病的发生有关^[17]。张荣等^[18]研究表明,TNF-α 参与手足口病的发病,手足口病患儿血清 TNF-α 水平明显高于健康者,随着病情加重,TNF-α 水平逐渐升高。本研究结果显示, CV-A16 型手足口病患儿血清 TNF-α 水平明显高于健康儿童,与以上研究结果一致^[17],原因可能是因为 TNF-α 的过量表达形成过度炎症反应,从而导致机体免疫失衡,进而参与手足口病发生的某一机制。陈豪等^[19]研究表明,高热惊厥患儿血清 TNF-α 水平高于健康者,血清 TNF-α 水平升高与高热惊厥的发生有关。本研究结果显示,高热惊厥组血清 TNF-α 水平明显高于非高热惊厥组,多因素 Logistic 回归分析结果显示,血清 TNF-α 水平升高是 CV-A16 型手足口病患儿发生高热惊厥的独立危险因素,提示 TNF-α 可能与患儿高热惊厥的发生有关,原因可能是因为 TNF-α 对炎症反应的促进作用,具体机制有待进一步研究。

徐鹏飞等^[20]研究发现,肠黏膜屏障功能损伤与手足口病的发生有一定关系,手足口病患儿肠屏障功能受损导致肠道通透性增加,从而使肠道病毒有机会入侵机体并大量繁殖,使手足口病病情加重。本研究结果显示, CV-A16 型手足口病患儿血清内毒素水平明显高于健康儿童,与权亚利^[5]的研究结果一致,原因可能是因为 CV-A16 型感染致患儿肠道屏障功能受损,导致内毒素水平升高。内毒素是革兰阴性菌细胞壁中的一种成分,也被称之为脂多糖。有研究表明, Toll 样受体 4 可以活化核因子-κB 信号通路,导致 TNF-α 等炎症细胞因子合成与释放,促进炎症反应发生^[21]。本研究结果显示, CV-A16 型手足口病患儿血清 TNF-α 水平与内毒素水平呈正相关,可能是因为内毒素作用于体内的巨噬细胞产生 TNF-α 等细胞因子。本研究还发现, CV-A16 型高热惊厥手足口病患儿血清内毒素水平明显高于 CV-A16 型非高热惊厥患儿,内毒素水平升高是 CV-A16 型手足口病患儿发生高热惊厥的独立危险因素,提示内毒素可能通过影响 TNF-α 的表达水平,导致患儿炎症因子水平升高,从而引起体温升高,患儿出现高热时可能引起血浆钙离子浓度下降,进而可能会导致高热惊厥发生。此外,本研究的 ROC 曲线分析结果显示,血清 TNF-α、内毒素均可作为诊断 CV-A16 型手足口病患儿发生高热惊厥的有效指标,且二者联合检测诊断价值更高。当血清 TNF-α 水平 ≥ 142.38 pg/mL 和血清内毒素水平 ≥ 1.05 EU/mL 时, CV-A16 型手足口病患

儿更易发生高热惊厥,临床应密切关注血清 TNF- α 、内毒素水平异常升高的患儿,以便早期防治高热惊厥。

综上所述, CV-A16 型手足口病患儿血清 TNF- α 和内毒素水平均呈高表达,二者与患儿高热惊厥的发生有一定关系,可能为研究 CV-A16 型手足口病患儿高热惊厥的发生机制提供一定参考。但本研究纳入 CV-A16 型手足口病患儿数相对较少,且患儿血清 TNF- α 和内毒素水平的相关性较低,今后将收集更多的患儿以验证血清 TNF- α 和内毒素水平的相关性,并分析二者在 CV-A16 型手足口病发病过程中的具体机制。

参考文献

- [1] LI M, LI Y P, DENG H L, et al. Association of gene polymorphisms of CD55 with susceptibility to and severity of hand, foot, and mouth disease caused by enterovirus 71 in the Han Chinese population[J]. J Med Virol, 2020, 92(12):3119-3124.
- [2] 韩娟子, 赵青. 手足口病患儿细胞免疫功能低下的影响因素分析[J]. 医学综述, 2022, 28(4):828-832.
- [3] 罗定富, 张丽芬, 徐敏, 等. 2019 年云南省德宏州手足口病的病原构成及柯萨奇病毒 A 组 16 型基因特征分析[J]. 中国病毒病杂志, 2021, 11(2):96-100.
- [4] SMITH D K, SADLER K P, BENEDUM M. Febrile seizures: risks, evaluation, and prognosis[J]. Am Fam Physician, 2019, 99(7):445-450.
- [5] 权亚利. 手足口病患儿肠道菌群分布及其对免疫功能和肠道黏膜通透性的影响[J]. 中国肛肠病杂志, 2020, 40(4):26-28.
- [6] WANG Z, LIU Y, PENG L, et al. Role of fibrosarcoma-induced CD11b⁺ myeloid cells and tumor necrosis factor- α in B cell responses[J]. Oncogene, 2022, 41(10):1434-1444.
- [7] 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.
- [8] 中华医学会儿科学分会神经学组. 热性惊厥诊断治疗与管理专家共识(2016)[J]. 中华儿科杂志, 2016, 54(10):723-727.
- [9] 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]. 中国病毒病杂志, 2018, 8(5):347-

352.

- [10] 陈月, 许红梅. 柯萨奇病毒 A16 型感染引起手足口病的研究进展[J]. 儿科药学杂志, 2020, 26(1):53-56.
- [11] CUI S N, TAN H Y, FAN G C. Immunopathological roles of neutrophils in virus infection and COVID-19[J]. Shock, 2021, 56(3):345-351.
- [12] GRUDZINSKA F S, BRODLIE M, SCHOLEFIELD B R, et al. Neutrophils in community-acquired pneumonia: parallels in dysfunction at the extremes of age[J]. Thorax, 2020, 75(2):164-171.
- [13] SEBINA I, PHIPPS S. The contribution of neutrophils to the pathogenesis of RSV bronchiolitis[J]. Viruses, 2020, 12(8):808.
- [14] SHAJARI H, SHAJARI A, AZIZKHAN H, et al. Correlation of serum ferritin and calcium level with febrile seizures: a hospital-based prospective case-control study[J]. Maedica (Bucur), 2021, 16(3):420-425.
- [15] 张碧, 田培超. 镁作为神经保护剂在新生儿及儿童神经系统疾病中的应用[J]. 中国实用医刊, 2019, 46(7):119-122.
- [16] 李侗曾, 吉杉, 蔡妙甜, 等. 手足口病伴发热性惊厥患儿的临床特点及影响因素分析[J]. 北京医学, 2019, 41(6):487-490.
- [17] CLARK I A, VISSEL B. Broader insights into understanding tumor necrosis factor and neurodegenerative disease pathogenesis infer new therapeutic approaches[J]. J Alzheimers Dis, 2021, 79(3):931-948.
- [18] 张荣, 杜健, 薛智民. 不同病情手足口病患儿血清 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6、IL-10 水平变化及其临床意义研究[J]. 中国妇幼保健, 2020, 35(18):3491-3493.
- [19] 陈豪, 潘阳琼, 张香敏, 等. 热性惊厥患儿血清白细胞介素-1 β 、白细胞介素-6 和 TNF- α 水平变化及相关性研究[J]. 中国临床新医学, 2018, 11(6):528-531.
- [20] 徐鹏飞, 邓慧玲, 王小燕, 等. 不同严重程度手足口病患儿肠道屏障功能和 S-100 蛋白水平变化的研究[J]. 中国临床医生杂志, 2020, 48(2):239-241.
- [21] ZHANG J, FENG Y, HU Y, et al. Mast cell activation, TLR4-NF- κ B/TNF- α pathway variation in rats' intestinal ischemia-reperfusion injury and Tongxinluo's therapeutic effect[J]. Pak J Pharm Sci, 2020, 33(4):1599-1608.

(收稿日期:2022-01-15 修回日期:2022-05-26)