

• 论 著 •

MCP-1、VCAM-1、LTB4 在手足口病患儿的血清中的表达及对预后预测价值*

周 平¹,高小玲²,付惠群²

1. 海南医学院第一附属医院检验科,海南海口 570102;2. 海南省人民医院检验科,海南海口 570311

摘 要:**目的** 探讨血清单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、血管细胞间黏附分子-1(VCAM-1)、白三烯 B4(LTB4)在手足口病(HFMD)患儿中的表达及对预后的预测价值。**方法** 选取 2018 年 4 月至 2021 年 4 月海南医学院第一附属医院收治的 HFMD 患儿 136 例为观察组,同期选取 60 例体检健康儿童为对照组。比较两组血清 MCP-1、VCAM-1、LTB4 水平,分析 HFMD 患儿血清 MCP-1、VCAM-1、LTB4 水平与病情程度相关性,Logistic 回归分析重症 HFMD 患儿并发神经源性肺水肿(NPE)的影响因素,受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 MCP-1、VCAM-1、LTB4 对重症 HFMD 患儿并发 NPE 的预测价值。**结果** 观察组血清 MCP-1、VCAM-1、LTB4 水平高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);HFMD 患儿血清 MCP-1、VCAM-1、LTB4 水平与病情程度呈正相关($P<0.05$);Logistic 回归分析显示,血清 MCP-1、VCAM-1、LTB4 高表达均为重症 HFMD 患儿并发 NPE 的独立危险因素($P<0.05$);ROC 曲线分析显示,血清 MCP-1、VCAM-1、LTB4 联合预测重症 HFMD 患儿并发 NPE 的 AUC 为 0.910,高于单独预测($P<0.05$)。**结论** HFMD 患儿血清 MCP-1、VCAM-1、LTB4 水平与病情严重程度呈正相关,且对重症患儿并发 NPE 具有预警价值,有助于指导临床救治。

关键词:单核细胞趋化蛋白-1; 血管细胞间黏附分子-1; 白三烯 B4; 手足口病; 神经源性肺水肿

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.06.016 **中图法分类号:**R725.1

文章编号:1673-4130(2023)06-0719-05 **文献标志码:**A

Expression of MCP-1, VCAM-1 and LTB4 in serum of children with hand-foot-mouth disease and their predictive value for prognosis*

ZHOU Ping¹,GAO Xiaoling²,FU Huiqun²

1. Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou, Hainan 570102, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Hainan General Hospital, Haikou, Hainan 570311, China

Abstract: Objective To explore the expression of serum monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1), and leukotriene B4 (LTB4) in children with hand-foot-mouth disease (HFMD) and prognostic value. **Methods** From April 2018 to April 2021, 136 children with HFMD in the First Affiliated Hospital of Hainan Medical College were selected as the observation group, and 60 healthy children were selected as the control group during the same period. The serum levels of MCP-1, VCAM-1, and LTB4 were compared between the two groups. The correlation between serum MCP-1, VCAM-1, LTB4 levels and disease severity in children with HFMD was analyzed. Logistic regression was used to analyze the influencing factors of neurogenic pulmonary edema (NPE) in children with severe HFMD. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the predictive value of serum MCP-1, VCAM-1, and LTB4 in children with severe HFMD complicated by NPE. **Results** The levels of serum MCP-1, VCAM-1 and LTB4 in the observation group were higher than those in the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The levels of serum MCP-1, VCAM-1 and LTB4 in children with HFMD were positively correlated with the severity of the disease ($P<0.05$). Logistic regression analysis showed that the high expression of serum MCP-1, VCAM-1 and LTB4 were independent risk factors for NPE in children with severe HFMD ($P<0.05$). ROC curve analysis showed that the combination of serum MCP-1, VCAM-1, and LTB4 predicted the AUC of NPE in children with severe HFMD at 0.910, which was higher than the single prediction ($P<0.05$). **Conclusion** Serum MCP-1, VCAM-1, LTB4 levels in children with HFMD are positively correlated with the severity of the disease, and have early warning value for severely ill children with NPE, which can

* 基金项目:海南省卫生健康行业科研项目(20A200062)。

作者简介:周平,男,主管技师,主要从事基因、免疫、细胞研究。

help guide clinical treatment.

Key words: monocyte chemoattractant protein-1; vascular cell adhesion molecule-1; leukotriene B4; hand-foot-mouth disease; neurogenic pulmonary edema

手足口病(HFMD)是小儿急性感染性疾病,一般预后良好,重症患儿可累及神经系统,出现脑脊髓炎、脑干脑炎、无菌性脑膜炎等,可短期内发生神经源性肺水肿(NPE),病情进展迅速,病死率高^[1]。目前 HFMD 尚无特效治疗药物,临床主要采取支持对症治疗^[2]。因此,早期识别重症患儿及 NPE 发生风险,及早采取诊治措施,是重症 HFMD 救治的关键。HFMD 主要病原为肠道病毒 71 型(EV71),其致病机制与炎症反应密切相关^[3]。单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、血管细胞间黏附分子-1(VCAM-1)、白三烯 B4(LTB4)均为常见炎症因子,在肺炎、炎症性肠病、病毒性脑炎等多种炎症相关疾病中发挥重要调节作用,且可能参与 HFMD 病理过程^[4-5]。但 MCP-1、VCAM-1、LTB4 参与 HFMD 发生、发展的确切机制,是否与重症 HFMD 并发 NPE 有关,目前报道较少。基于此,本研究探讨 HFMD 患儿血清 MCP-1、VCAM-1、LTB4 水平与病情程度的相关性,并预测重症 HFMD 患儿并发 NPE 的价值,为 HFMD 早期诊断和治疗提供指导意义。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 4 月至 2021 年 4 月海南医学院第一附属医院 HFMD 患儿 136 例为观察组,同期选取 60 例体检健康儿童为对照组。观察组男 77 例、女 59 例,年龄 1~7 岁,平均(3.19±1.05)岁。对照组男 35 例、女 25 例,年龄 1~7 岁,平均(3.25±1.12)岁。纳入标准:(1)均符合《手足口病诊疗指南(2018 年版)》^[6]中 HFMD 诊断标准,EV71 核酸检测为阳性;(2)纳入对象监护人均知情,并签署承诺书。排除标准:(1)合并其他肺部及心脏疾病;(2)合并中枢神经系统疾病;(3)合并肿瘤、结核等引起免疫异常的疾病;(4)过敏性疾病;(5)应用免疫抑制剂或免疫增强剂。两组年龄、性别比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法 血清 MCP-1、VCAM-1、LTB4 检测:入院 24 h 内采集空腹静脉血 3 mL,离心 20 min,分离上清液,采用酶联免疫吸附试验检测 VCAM-1(上海依科赛生物制品有限公司试剂盒)、LTB4(美国 sigma 公司试剂盒),采用瑞士 Tecan 公司 TECAN 全自动酶免仪;MCP-1(美国 BD 公司试剂盒)采用流式微球阵列分析术检测,采用美国 BD 公司 FACS Calibur 流式细胞仪。

1.3 观察指标 (1)两组血清 MCP-1、VCAM-1、LTB4 水平。(2)不同病情程度 HFMD 患儿血清 MCP-1、VCAM-1、LTB4 水平。(3)HFMD 患儿血清 MCP-1、VCAM-1、LTB4 水平与病情程度相关性。参

照文献^[7]评估病情程度,分为轻症组、重症组、危重症组。(4)重症 HFMD 患儿并发 NPE 的影响因素。NPE 诊断标准:参照《手足口病诊疗指南(2018 年版)》^[6],在无心脏疾病及肺部感染基础上,重症 HFMD 患儿突然出现叹息样呼吸、呼吸急促、青紫、口吐血性泡沫;X 线可见双肺野透亮度减低,斑片状、大片状阴影,进展迅速。根据是否并发 NPE 分为并发 NPE 组、无 NPE 组。(5)血清 MCP-1、VCAM-1、LTB4 对重症 HFMD 患儿并发 NPE 的预测价值。

1.4 统计学处理 采用统计软件 SPSS22.0 对数据进行分析,计量资料采取 Bartlett 方差齐性检验与夏皮罗-威尔克正态性检验,均确认具备方差齐性且近似服从正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 描述,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料用 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 检验;采用 Spearman 分析相关性;影响因素采用 Logistic 回归分析;预测价值采用受试者工作特征(ROC)曲线分析,获取曲线下面积(AUC)、95%置信区间、灵敏度、特异度及截断值,联合预测实施 Logistic 二元回归拟合,返回预测概率 $\text{logit}(P)$ 作为独立检验变量。均采用双侧检验, $\alpha=0.05$ 。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清 MCP-1、VCAM-1、LTB4 水平 观察组血清 MCP-1、VCAM-1、LTB4 水平高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组血清 MCP-1、VCAM-1、LTB4 水平($\bar{x} \pm s$, ng/L)				
组别	<i>n</i>	MCP-1	VCAM-1	LTB4
观察组	136	864.03±279.68	429.94±75.38	36.30±7.92
对照组	60	95.28±9.47	84.49±10.25	19.35±3.57
<i>t</i>		21.255	35.305	15.864
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 不同病情程度 HFMD 患儿中血清 MCP-1、VCAM-1、LTB4 水平 观察组 136 例 HFMD 患儿中轻症 59 例,重症 53 例,危重症 24 例。不同病情程度 HFMD 患儿血清 MCP-1、VCAM-1、LTB4 水平比较差异有统计学意义($P<0.05$),随病情程度增加,血清 MCP-1、VCAM-1、LTB4 水平逐渐升高($P<0.05$)。见表 2。

表 2 不同病情程度 HFMD 患儿血清 MCP-1、VCAM-1、LTB4 水平($\bar{x} \pm s$, ng/L)				
组别	<i>n</i>	MCP-1	VCAM-1	LTB4
轻症组	59	341.63±162.08	338.26±75.28	24.08±3.36
重症组	53	1 158.39±347.26	459.57±82.07	39.85±8.63
危重症组	24	1 498.22±445.28	589.89±85.29	58.49±12.57
<i>F</i>		163.342	90.877	173.514
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.3 HFMD 患儿血清 MCP-1、VCAM-1、LTB4 水平与病情程度相关性 HFMD 患儿血清 MCP-1($r=0.804, P<0.001$)、VCAM-1($r=0.789, P<0.001$)、LTB4($r=0.801, P<0.001$) 水平与病情程度呈正相关。

2.4 重症 HFMD 患儿并发 NPE 的单因素分析 77

例重症 HFMD 患儿中 28 例并发 NPE。发热持续 ≥ 3 d、嗜睡、眼球调节障碍、心动过速、白细胞计数、白细胞介素 6、渗出性胸片及血清 MCP-1、VCAM-1、LTB4 水平均为重症 HFMD 患儿并发 NPE 的相关因素($P<0.05$)。见表 3。

表 3 重症 HFMD 患儿并发 NPE 的单因素分析[$n(\%)$ 或 $\bar{x}\pm s$]

指标	并发 NPE 组($n=28$)	无 NPE 组($n=49$)	t/χ^2	P
性别				
男	16(57.14)	28(57.14)	<0.001	1.000
女	12(42.86)	21(42.86)		
年龄(岁)				
≥ 3	8(28.57)	19(38.78)	0.815	0.367
< 3	20(71.43)	30(61.22)		
发热持续 ≥ 3 d	22(78.57)	26(53.06)	4.939	0.026
临床特点				
烦躁	6(21.43)	9(18.37)	0.107	0.744
嗜睡	17(60.71)	18(36.73)	4.133	0.042
眼球调节障碍	11(39.29)	3(6.12)	13.173	<0.001
肢体抖动	14(50.00)	16(32.65)	2.255	0.133
抽搐	8(28.57)	11(22.45)	0.359	0.549
心动过速	22(78.57)	11(22.45)	22.917	<0.001
实验室指标				
中性粒细胞($\%$)	66.93 ± 17.28	75.06 ± 19.35	1.842	0.069
白细胞计数($\times 10^9/L$)	14.12 ± 3.25	11.76 ± 3.07	3.177	0.002
血小板($\times 10^9/L$)	420.85 ± 117.39	397.28 ± 106.37	0.901	0.371
C 反应蛋白(mg/L)	12.68 ± 4.83	11.81 ± 4.75	0.769	0.445
白细胞介素 6(ng/L)	70.36 ± 18.74	56.58 ± 16.39	3.368	0.001
辅助检查资料				
头颅 MR 异常	6(21.43)	11(22.45)	0.011	0.917
脑电图检查异常	9(32.14)	17(34.69)	0.052	0.820
渗出性胸片	24(85.71)	5(10.20)	43.276	<0.001
MCP-1(ng/L)	$1\,459.87\pm 451.39$	$1\,152.58\pm 382.46$	3.174	0.002
VCAM-1(ng/L)	561.54 ± 87.26	465.15 ± 75.93	5.074	<0.001
LTB4(ng/L)	54.28 ± 12.08	40.73 ± 9.25	5.522	<0.001

2.5 重症 HFMD 患儿并发 NPE 的多因素分析 以重症 HFMD 患儿 NPE 发生情况为因变量,将表 3 中差异有统计学意义的项作为自变量(无赋值为 0,有赋值为 1),应用 Logistic 回归模型分析,结果显示,将发热持续 ≥ 3 d、嗜睡、眼球调节障碍、心动过速、白细胞计数、白细胞介素 6、渗出性胸片控制后,血清 MCP-1、VCAM-1、LTB4 高表达均为重症 HFMD 患儿并发 NPE 的独立危险因素($P<0.05$)。见表 4。

2.6 血清 MCP-1、VCAM-1、LTB4 对重症 HFMD 患儿并发 NPE 的预测价值 以并发 NPE 者血清 MCP-1、VCAM-1、LTB4 水平作为阳性样本,以无 NPE 者血清 MCP-1、VCAM-1、LTB4 水平作为阴性

样本,绘制各指标预测 NPE 的 ROC 曲线,结果显示, MCP-1、VCAM-1、LTB4 预测 NPE 的 AUC 分别为 0.723、0.769、0.808,应用 SPSS 软件的联合应用 ROC 理论模式,构建各指标联合预测的 ROC 模型,结果显示,联合预测 AUC 最大(0.910),高于单独预测($P<0.05$)。见图 1、表 5。

表 4 重症 HFMD 患儿并发 NPE 的多因素分析

因素	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
MCP-1	1.534	0.618	6.159	<0.001	4.635	3.058~7.026
VCAM-1	1.515	0.649	5.452	0.003	4.551	2.856~7.253
LTB4	1.435	0.489	8.611	<0.001	4.199	2.573~6.854

表 5 血清 MCP-1、VCAM-1、LTB4 对重症 HFMD 患儿并发 NPE 的预测价值

指标	AUC	95%CI	χ^2	P	截断值	灵敏度(%)	特异度(%)
MCP-1	0.723	0.609~0.819	3.443	<0.001	1 446.49 ng/L	64.89	75.36
VCAM-1	0.769	0.659~0.857	4.655	<0.001	520.65 ng/L	70.71	85.71
LTB4	0.808	0.703~0.889	6.145	<0.001	46.12 ng/L	75.00	79.59
三者联合	0.910	0.822~0.963	12.456	<0.001	—	89.31	83.70

注：—表示无数据。

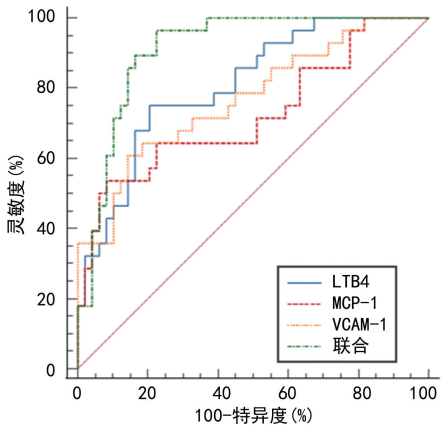


图 1 血清 MCP-1、VCAM-1、LTB4 预测重症 HFMD 患儿并发 NPE 的 ROC 曲线

3 讨论

目前, EV71 在 HFMD 的具体致病机制尚不明确。有研究对 EV71 型 HFMD 死亡患儿尸解发现, 患儿肺组织、脑组织淋巴细胞增多, 表现为明显炎症细胞浸润^[8]。另有学者依靠 miRNA 表达谱及靶基因的计算分析预测 EV71 参与的信号通路, 预测出的下游途径包括血小板衍生生长因子及其受体、转化生长因子-β 及其受体、N 末端激酶/丝裂原活化蛋白激酶、蛋白激酶 A、胰岛素/胰岛素样生长因子等, 这些途径多与炎症因子介导相关^[9]。上述研究均证实炎症反应在 EV71 型 HFMD 发展过程中发挥重要作用。

MCP-1 是趋化因子 CC 亚族的代表性成员, 也是第一个被克隆鉴定的 CC 趋化因子, 可由炎症细胞及组织细胞共同分泌, 如内皮细胞、肥大细胞、单核巨噬细胞, 可特异性趋化激活单核巨噬细胞、树突细胞、T 淋巴细胞等多种细胞, 参与机体多种炎性及免疫调节过程^[10]。谭艳芳等^[11]、郑雅萍等^[12]研究均表明, MCP-1 在 HFMD 发生发展中发挥重要作用, 且对疾病重症化具有预警价值。本研究显示, HFMD 患儿血清 MCP-1 水平明显高于健康体检儿童, 且随病情程度增加, 血清 MCP-1 水平逐渐升高, 与上述研究结果相似, 表明 MCP-1 可能参与 HFMD 的发生、发展过程。分析机制在于, EV71 侵入后可激活机体补体系统, 经活化的旁路途径产生 C5a, 进而刺激巨噬细胞释放 MCP-1, 趋化淋巴细胞与单核巨噬细胞, 促进免疫反应^[13]。可知 EV71 感染可能与异常免疫活化相关, 为阐明 EV71 致病机制奠定基础。

炎症组织常发生一系列血管反应, 细胞黏附分子

通过介导细胞与细胞之间、细胞与细胞外基质之间相互黏附, 促使白细胞黏附及向炎症部位移行, 在此过程中发挥关键作用^[14]。VCAM-1 是细胞黏附分子中的免疫球蛋白超家族成员, 可由血管内皮产生, 通过与白细胞表面的整合素 VLA-4 结合, 介导淋巴细胞、嗜酸性粒细胞与血管内皮间的黏附, 促进炎症细胞活化、迁移, 参与各种免疫应答活动^[15]。本研究显示, HFMD 患儿血清 VCAM-1 呈异常高表达, 且与病情程度呈正相关。EV71 感染引起炎症反应, 产生肿瘤坏死因子-α(TNF-α)诱导血管内皮大量表达 VCAM-1, 进而促使白细胞被大量激活, 于内皮细胞发生黏附, 并向炎症区域浸润、移行, 加速病变部位炎症反应, 同时, 上述炎症细胞被激活后释放大量氧自由基, 加重内皮损伤, 表达更多 VCAM-1, 形成恶性循环^[16]。因此, 监测血清 VCAM-1 水平对了解 HFMD 疾病进展有重要作用。

白三烯是一种很强的炎性介质, 由花生四烯酸脂氧代谢获得, 主要来源于中性粒细胞、巨噬细胞、肥大细胞及树突状细胞, 作为促炎分子, 可促进白细胞趋化、黏附、产生其他炎性介质, 其中 LTB4 是公认的强有力的吞噬细胞趋化物^[17]。近年来 LTB4 在感染性疾病中的作用日益受到重视, 但有关 LTB4 在 HFMD 中发挥的作用少有报道。本研究发现, HFMD 患儿血清 MCP-1 水平明显高于健康体检儿童, 且与病情程度有关。多项研究证实, LTB4 参与炎症和宿主防御, 募集炎症免疫细胞刺激促炎介质释放, 并调节初始免疫细胞, 调控对病毒、细菌的防御, 其保护作用涉及初始免疫反应, 包括白细胞聚集及吞噬、杀伤微生物的作用与间接影响其他炎性分子分泌^[18-19]。推测 LTB4 参与 VE 发病过程机制可能为: 巨噬细胞是 LTB4 的主要来源之一, EV71 感染后, 活化的巨噬细胞生成大量 LTB4, 刺激吞噬细胞、中性粒细胞对病原体的吞噬和杀伤, 也间接刺激其他炎症介质, 如趋化因子、细胞因子表达, 发挥对白细胞的聚集作用及抗菌效应, 另外, LTB4 还可对适应性免疫调节产生影响, 促进淋巴结 T、B 细胞运输到外周组织, 调节 T 细胞在感染中的反应^[20]。因此, LTB4 与 HFMD 病理生理过程关系密切, 检测其水平对判断病情具有一定临床价值。

EV71 感染引发的严重并发症如 NPE 是导致 HFMD 患儿死亡的主要病原^[21]。目前, NPE 发病机制尚未完全明确, 临床仅针对症状采取相应处理, 无

法做到早预防、早治疗。因此,进一步研究需加强对 EV71 型 HFMD 并发 NPE 机制的研究。本研究显示,血清 MCP-1、VCAM-1、LTB4 高表达均为重症 HFMD 患儿并发 NPE 的独立危险因素。有研究认为,细胞免疫应答及某些炎性细胞因子是 EV71 诱发 NPE 的关键环节^[22]。MCP-1、VCAM-1、LTB4 均为常见炎症介质,诱导产生多种炎症因子,导致炎症介质的“炎性反应瀑布”,进而引起血管渗透性增加,诱发 NPE。另外,LTB4 具有血管收缩作用,可直接增加血管渗透性^[23]。进一步 ROC 曲线分析显示,血清 MCP-1、VCAM-1、LTB4 联合预测重症 HFMD 患儿并发 NPE 的 AUC 值为 0.910,高于单独预测($P < 0.05$)。因此,各指标联合可为预测 NPE 发生提供更有效的量化参考依据,以指导临床救治。

综上所述,HFMD 患儿血清 MCP-1、VCAM-1、LTB4 水平与病情严重程度呈正相关,并可有效预测重症患儿并发 NPE 的风险。特异性阻断 MCP-1、VCAM-1、LTB4 的病理效应可能成为 HFMD 治疗的新靶点。

参考文献

[1] WANG J, TENG Z, CUI X, et al. Epidemiological and serological surveillance of hand-foot-and-mouth disease in Shanghai, China, 2012—2016[J]. *Emerg Microbes Infect*, 2018, 7(1):8.

[2] 王美芬,符甜甜,罗云娇,等. 2008—2017 年昆明地区住院手足口病患儿的临床特征研究[J]. *中国全科医学*, 2021, 24(11):1410-1417.

[3] WANG W, XIAO F, WAN P, et al. EV71 3D Protein binds with NLRP3 and enhances the assembly of inflammasome complex[J]. *PLoS Pathog*, 2017, 13(1):e1006123.

[4] 潘招军,沈妍希,梁程飞,等. 外周血自然杀伤 T 细胞数目减少、抑制性受体上调和功能障碍可能参与手足口病重症化[J]. *免疫学杂志*, 2019, 35(9):790-798.

[5] 尹燕泽,许伟,何江龙. VEGF 及 VCAM-1 联合检测对手足口病并肺炎患儿临床诊治的指导意义[J]. *中国地方病防治杂志*, 2018, 33(3):334.

[6] 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.

[7] 卫生部手足口病临床专家组. 肠道病毒 71 型(EV71)感染重症病例临床救治专家共识[J]. *中华儿科杂志*, 2011, 49(9):675-678.

[8] 郑伟华,杨方源,李雄,等. 肠道病毒 71 型感染 9 例临床及尸体解剖特点[J]. *实用儿科临床杂志*, 2012, 27(10):750-752.

[9] BIAN L, WANG Y, LIU Q, et al. Prediction of signaling

pathways involved in enterovirus 71 infection by algorithm analysis based on miRNA profiles and their target genes[J]. *Arch Virol*, 2015, 160(1):173-182.

[10] 黄雨茜,张浩,张双,等. 维生素 D 受体与 MCP-1 在系统性红斑狼疮患者中的表达及意义[J]. *南方医科大学学报*, 2020, 40(1):99-103.

[11] 谭艳芳,魏婷婷,欧阳文献,等. 重症 EV71 型手足口病炎症因子的临床意义[J]. *中国感染控制杂志*, 2017, 16(12):1156-1160.

[12] 郑雅萍,单小云,陈伟. 趋化因子 MIG、MCP-1、IP-10 在重症手足口病中的预警价值分析[J]. *中国卫生检验杂志*, 2021, 31(7):832-835.

[13] 滕淑,蒋茂莹,祁正红,等. 血清趋化因子对肠道病毒 71 型手足口病重症化早期预警的价值[J]. *国际流行病学传染病学杂志*, 2021, 48(3):226-230.

[14] 唐国英,张连花. 儿童细菌性肺炎患儿血清 CD40L、VCAM-1 表达变化与其疾病严重程度相关关系研究[J]. *临床肺科杂志*, 2019, 24(5):827-831.

[15] 褚明慧,赵英弟,黄妍. 支气管哮喘合并肺炎支原体感染患儿血清 CD40L 与血管细胞黏附分子-1 水平的变化及意义[J]. *临床和实验医学杂志*, 2020, 19(17):1814-1817.

[16] 王海萍,陈秀丽,李光乾,等. EV71 脑炎患儿血清和脑脊液血管内皮细胞生长因子和血管细胞粘附分子-1 检测的意义[J]. *实用预防医学*, 2017, 24(3):287-290.

[17] YANG M, BAIR J A, HODGES R R, et al. Resolvin E1 reduces leukotriene B4-induced intracellular calcium increase and mucin secretion in rat conjunctival goblet cells[J]. *Am J Pathol*, 2020, 190(9):1823-1832.

[18] 麻佑锋,郑有光,韩利红,等. 哮喘-慢阻肺重叠患者 EBC 中 8-isoPG、LTB4 及 PCT 检测的意义[J]. *临床肺科杂志*, 2018, 23(10):1812-1814.

[19] 张媛媛,高菲,贾伟娜,等. 白三烯 B4 与 25-羟维生素 D3 在反复呼吸道感染学龄前儿童中表达的临床意义[J]. *临床与病理杂志*, 2018, 38(11):2442-2446.

[20] 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.

[21] SUN J F, LI H L, SUN B X. Correlation analysis on serum inflammatory cytokine level and neurogenic pulmonary edema for children with severe hand-foot-mouth disease[J]. *Eur J Med Res*, 2018, 23(1):21.

[22] 邱世彦. EV71 型手足口病并发神经源性肺水肿的危险因素分析、治疗及基因多态性研究[D]. 济南:山东大学, 2020.

[23] 李丽莎,杨泳,刘星玲,等. 白三烯 B4 在单肺通气致肺微血管内皮细胞通透性增加中的作用机制[J]. *南方医科大学学报*, 2017, 37(11):1523-1528.

(收稿日期:2022-04-07 修回日期:2023-02-19)