

· 中医药 · 中西医结合 ·

血清核因子- κ B 对手足口病儿童五味消毒饮疗效的评估价值及病毒性脑炎预测效能

徐丽华¹, 陈佳², 史晓晓³, 孙克兴², 刘芳¹, 王君霞⁴

1. 同济大学附属东方医院, 上海 200120; 2. 上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心, 上海 200120;
3. 同济大学附属杨浦医院, 上海 200090; 4. 西南医科大学附属中医医院, 四川 泸州 646099

摘要: **目的** 分析五味消毒饮治疗手足口病儿童的临床疗效、血清核因子- κ B (NF- κ B) 变化及 NF- κ B 对病毒性脑炎 (VE) 的预测效能。**方法** 选择上海儿童医学中心 2020 年 12 月至 2022 年 12 月就诊的 116 例手足口病患者进行回顾性研究, 根据治疗方法的不同将其分为两组, 各 58 例, 对照组给予常规西药治疗, 观察组在对照组基础上给予五味消毒饮治疗, 比较两组临床疗效、临床症状消失时间、血清 NF- κ B 水平、血清炎症因子指标 [肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6)、C 反应蛋白 (CRP)]、不良反应总发生率、VE 发生率。治疗结束后, 根据 116 例患儿是否发生 VE 分为 VE 组 ($n=11$)、非 VE 组 ($n=105$), 比较两组入院 24 h 内血清 NF- κ B 水平, 绘制受试者工作特征曲线 (ROC), 计算曲线下面积 (AUC), 分析血清 NF- κ B 对 VE 的预测效能。**结果** 观察组临床总有效率 (96.55%) 高于对照组 (77.59%, $\chi^2=9.265$, $P<0.01$)。观察组不良反应总发生率 (5.17%) 与对照组 (8.62%) 比较差异无统计学意义 ($P>0.05$), 观察组 VE 发生率 (1.72%) 低于对照组 (17.24%, $P<0.05$)。非 VE 组入院 24 h 内血清 NF- κ B 水平低于 VE 组 [(2.99 \pm 0.34) μ g/mL vs (3.85 \pm 0.51) μ g/mL, $t=7.590$, $P<0.01$]。血清 NF- κ B 截断值取 1.65 μ g/mL 时, 预测 VE 的 AUC 最佳, 为 0.826 (95% CI: 0.731~0.952), 灵敏度为 94.28%, 特异度为 90.06%。**结论** 五味消毒饮可有效缓解手足口病患者手足皮疹、口腔溃疡等症状, 降低血清 NF- κ B 含量, 减轻炎症反应, 降低 VE 发生率, 安全有效。血清 NF- κ B 在预测手足口病患者发生 VE 方面的灵敏度、特异度较高, 具有一定的参考价值。

关键词: 五味消毒饮; 手足口病; 血清核因子- κ B; 病毒性脑炎

中图分类号: R272 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2024)04-0585-06

Evaluation value of serum nuclear factor- κ B for the efficacy of Wuwei Xiaodu Decoction in children with hand, foot and mouth disease and its predictive value for viral encephalitis

XU Lihua*, CHEN Jia, SHI Xiaoxiao, SUN Kexing, LIU Fang, WANG Junxia

* Dongfang Hospital Affiliated to Tongji University, Shanghai 200120, China

Corresponding author: SUN Kexing, E-mail: sunkexing@scmc.com.cn

Abstract: Objective To analyze the clinical efficacy, serum nuclear factor- κ B (NF- κ B) changes, and predictive value for viral encephalitis (VE) in children with hand, foot, and mouth disease (HFMD) treated with Wuwei Xiaodu Decoction. **Methods** A total of 116 children with HFMD who visited Shanghai Children's Medical Center were selected for a retrospective study from December 2020 to December 2022. According to the different treatment methods, they were divided into two groups, with 58 cases in each group. The control group received routine Western medicine treatment, while the observation group received Wuwei Xiaodu Decoction on the basis of control group. The clinical efficacy, clinical symptom disappearance time, serum NF- κ B level, serum inflammatory factor indicators [tumor necrosis factor- α (TNF-

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2024.04.020

基金项目: 上海市卫生健康委员会中医药传承和创新项目 (ZYCC2019022); 上海市市级财政项目 [ZY (2021-2023)-0206-08]; 西南医科大学附属中医医院联合项目 (2020XYLH-042)

通信作者: 孙克兴, E-mail: sunkexing@scmc.com.cn

出版日期: 2024-04-20

α), interleukin-6 (IL-6), C-reactive protein (CRP)], total incidence of adverse reactions, and incidence of VE were compared between the two groups. After treatment, the children were divided into a VE group ($n=11$) and a non-VE group ($n=105$) according to whether they developed VE. The serum NF- κ B levels within 24 h after admission in the two groups were compared, and the receiver operating characteristic curve (ROC) was plotted to analyze the predictive value of serum NF- κ B for VE. **Results** The total clinical efficiency of the observation group was higher than that of the control group (96.55% vs 77.59%, $\chi^2=9.265$, $P<0.01$). The total incidence of adverse reactions in the observation group (5.17%) was not significantly different from that in the control group (8.62%), but the incidence of VE in the observation group (1.72%) was lower than that in the control group (17.24%), and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The serum NF- κ B level in the non-VE group within 24 hours after admission was lower than that in the VE group [(2.99±0.34) μ g/mL vs (3.85±0.51) μ g/mL, $t=7.590$, $P<0.01$]. When the serum NF- κ B cutoff value was 1.65 μ g/mL, the best prediction for VE was obtained, with an area under ROC curve (AUC) of 0.826 (95% CI: 0.731–0.952), a sensitivity of 94.28%, and a specificity of 90.06%. **Conclusion** Wuwei Xiaodu Decoction can effectively alleviate the symptoms of children with HFMD such as rash and ulcers on hands and feet, decrease serum NF- κ B level, reduce inflammation response and the incidence of VE, which is safe and effective. Moreover, serum NF- κ B has high sensitivity and specificity in predicting the occurrence of VE in children with HFMD, which has certain reference value.

Keywords: Wuwei Xiaodu Decoction; Hand, foot, and mouth disease; Serum nuclear factor- κ B; Viral encephalitis

Fund program: Chinese Medicine Inheritance and Innovation Project of Shanghai Municipal Health Commission (ZYCC2019022); Shanghai Municipal Finance Project [ZY (2021-2023)-0206-08]; Joint Project of Affiliated Traditional Chinese Medicine Hospital of Southwest Medical University (2020XYLH-042)

手足口病是一种儿童时期常见的传染性疾病,主要是由于感染肠道病毒所致,在5岁以下儿童中的发病率较高,典型症状是口腔、手、足等部位出现皮疹、溃疡^[1-2]。西医治疗手足口病以抗病毒、保持呼吸道通畅、维持血压稳定、降颅压、纠正水电解质紊乱等为主,虽然对患者症状具有一定的缓解作用,但整体疗效欠佳^[3]。手足口病属于中医“温病”等范畴,中医认为该病的发生与正气不足、外感时疫、温热内蕴等有关,小儿由于脏气未充,脏腑娇嫩,正气不足,受邪气侵袭,时邪疫毒经口鼻而入,损伤正气,侵袭肺脾,与内蕴湿热互结,导致气化失司,水湿内停,毒、热、湿等互搏,导致四肢、口舌、咽喉、手足等出现疱疹等症状,治疗应遵循“清热解毒”的原则。大部分患儿给予对症治疗均可治愈,但仍有少数患儿可累及神经系统会发生病毒性脑炎(viral encephalities, VE)、肺水肿等并发症^[4]。核因子- κ B(NF- κ B)是TLR4下游的信号分子,广泛参与机体炎症反应、免疫应答,影响手足口病进展及预后^[5]。基于此,为探究血清NF- κ B对手足口病儿童五味消毒饮疗效的评估价值及VE预测效能,本研究选择116例手足口病患儿进行回顾性研究。报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择上海儿童医学中心2020年12月至2022年12月就诊的116例手足口病患儿进行回顾

性研究,根据治疗方法的不同将其分为观察组(使用五味消毒饮)和对照组(未用五味消毒饮),各58例,两组性别、疾病严重程度、年龄、病程、入院时体温、身体质量指数(BMI)相比差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。(1)西医诊断标准:均符合《手足口病诊疗指南(2018年版)》^[6]中对“手足口病”诊断标准:臀、口、手、足等部位出现皮疹,伴有发热症状,均经疱疹液、咽喉洗液或咽拭子等组织标本中分离出肠道病毒,如EV71。(2)中医诊断标准:均参考《中医病证诊断疗效标准》^[7]中对“肺脾湿热型”诊断标准。主症,手足掌心、口腔出现疱疹,疱液清亮;次症,神情倦怠,咽喉疼痛,恶心呕吐,食欲不振,咳嗽,舌质红,苔黄腻,脉浮数。主症+ ≥ 2 项次症+舌苔脉象,即可确诊。(3)纳入标准:①年龄 <14 周岁,不限性别;②疱疹出现时间 <48 h;③疾病均处于非危重期;④临床资料齐全、完整;⑤肝、肾等主要器官功能无异常,例如丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天冬氨酸氨基转移酶(AST) <1.5 倍正常上限值(ULN),血清碱性磷酸酶(ALP) <1.5 倍ULN,总胆红素(TBIL) <1.5 mg/dL;⑥近1周末使用过阿昔洛韦、利巴韦林等抗病毒药物;⑦视听、沟通能力正常。(4)排除标准:①既往存在癫痫、高热惊厥病史者;②合并佝偻病、严重营养不良者;③对本研究涉及药物过敏不适者;④合并先天性、遗传性疾病者;⑤同期参与其他研究或中途因病情变化退出者;⑥合并恶性肿瘤者;⑦合并其他皮肤病者;⑧近6月存在

传染病病史者;⑨合并呼吸系统、肺部疾病者;⑩免疫缺陷者。本研究经上海儿童医学中心伦理委员会审批(批件编号:202311037)。

1.2 方法 对照组给予常规西药治疗:给予利巴韦林10 mg/kg(国药准字H19993263;规格:1 mL:0.1 g;生产企业:济南利民制药),溶于100~200 mL 5%葡萄糖溶液中,静脉滴注,每日1次,同时给予保持呼吸道通畅、维持血压稳定、降颅压、纠正水电解质紊乱等对症治疗,共治疗7 d。观察组在对照组基础上给予五味消毒饮治疗:金银花20 g、蒲公英10 g、野菊花10 g、紫背天葵子10 g、紫花地丁10 g,每日1剂,水煎服,分2次服用,共计用药7 d。

1.3 观察指标及评价标准 (1)临床疗效:口腔、手足等部位疱疹消退,疱疹无液体渗出、结痂,体温复常是显效;口腔、手足等部位疱疹明显好转,大部分疱疹结痂,体温较治疗前明显降低,基本接近正常是有效;口腔、手足等部位疱疹及体温无改善是无效。(显效+有效)/总例数 $\times 100.00\%$ = 总有效率^[8]。(2)临床症状消失时间:包括手足皮疹、口腔溃疡、发热症状消失时间。(3)血清NF- κ B水平、血清炎症因子指标:抽取患者治疗前后5 mL空腹静脉血,离心10 min,离心速率3 000 r/min,离心半径10 cm,分离上层清液后放置在-80℃环境,以酶联免疫吸附法(ELISA)检测NF- κ B、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)、C反应蛋白(CRP),试剂盒均由上海江莱生物科技提供。(4)不良反应总发生率:统计白细胞减少、恶心呕吐、血红蛋白降低、肝功能异常等不良不良反应发生率。(5)VE发生率:参考《2011年英国儿童疑似病毒性脑炎诊疗指南》^[9]中对VE的诊断标准。治疗结束后,根据患儿是否发生VE分为VE组、非VE组,比较两组入院24 h内血清NF- κ B水平。

1.4 统计学方法 数据处理选择SPSS26.0软件。计量资料符合正态分布以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用成组 t 检验和配对 t 检验;计数资料以例(%)表示,采用 χ^2 检验;绘制受试者工作曲线(ROC),分析血清NF- κ B对VE的预测效能。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 观察组临床总有效率(96.55%)高于对照组(77.59%),差异有统计学意义($P<0.01$)。见表2。

2.2 两组临床症状消失时间比较 观察组手足皮疹、口腔溃疡、发热症状消失时间均短于对照组,差异有统计学意义($P<0.01$)。见表3。

2.3 两组血清NF- κ B水平比较 观察组治疗前血清NF- κ B水平[(3.06 \pm 0.45) μ g/mL]与对照组[(3.09 \pm 0.50) μ g/mL]比较,差异无统计学意义($t=0.340$, $P=0.735$);观察组治疗后血清NF- κ B水平[(1.56 \pm 0.12) μ g/mL]低于对照组[(2.04 \pm 0.16) μ g/mL],差异有统计学意义($t=18.278$ $P<0.01$)。

2.4 两组血清炎症因子指标比较 观察组治疗前血清TNF- α 、IL-6、CRP水平与对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后两组血清TNF- α 、IL-6、CRP水平均降低,且观察组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表4。

2.5 两组不良反应总发生率、VE发生率比较 观察组发生白细胞减少1例,恶心呕吐2例,不良反应总发生率5.17%;对照组发生白细胞减少1例,恶心呕吐2例,血红蛋白降低1例,肝功能异常1例,不良反应总发生率8.62%,两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。观察组VE发生率(1/58,1.72%)低于对照组(10/58,17.24%)($\chi^2=8.14$, $P=0.004$)。

2.6 VE组、非VE组入院24 h内血清NF- κ B水平比较 非VE组(105例)入院24 h内血清NF- κ B水平[(2.99 \pm 0.34) μ g/mL]低于VE组(11例)[(3.85 \pm 0.51) μ g/mL],差异有统计学意义($t=7.590$ $P<0.001$)。

表1 两组一般资料比较 ($n=58$, $\bar{x}\pm s$)

Tab. 1 Comparison of general information between two groups ($n=58$, $\bar{x}\pm s$)

组别	男/女 (例)	年龄 (岁)	病程 (d)	入院时体 温(℃)	BMI (kg/m ²)
观察组	30/28	7.16 \pm 1.52	1.12 \pm 0.25	38.62 \pm 1.95	21.62 \pm 1.05
对照组	32/26	7.11 \pm 1.95	1.15 \pm 0.34	38.88 \pm 1.62	21.88 \pm 1.01
χ^2/t 值	0.139	0.154	0.541	0.781	1.359
P 值	0.710	0.878	0.589	0.436	0.177

表2 两组临床疗效比较 [例(%)]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between two groups [case (%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
观察组	58	21(36.21)	35(60.34)	2(3.45)	56(96.55)
对照组	58	14(24.14)	31(53.45)	13(22.41)	45(77.59)
χ^2 值					9.265
P 值					0.002

表3 两组临床症状消失时间比较 (d, $\bar{x}\pm s$)

Tab. 3 Comparison of clinical symptom disappearance time between two groups (d, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	手足皮疹	口腔溃疡	发热
观察组	58	3.86 \pm 0.95	3.33 \pm 0.26	2.13 \pm 0.46
对照组	58	4.98 \pm 1.13	4.58 \pm 1.07	2.98 \pm 0.33
t 值		5.778	8.645	11.435
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.7 血清 NF- κ B 对 VE 的预测效能 ROC 曲线结果显示,血清 NF- κ B 最佳截断值取 1.65 μ g/mL 时,血清 NF- κ B 预测 VE 的标准误是 0.010, AUC 是 0.826 (95%CI: 0.731~0.952), 灵敏度为 94.28%, 特异度为 90.06%。见图 1。

表 4 两组血清炎症因子指标比较 ($\bar{x}\pm s$)
Tab. 4 Comparison of serum inflammatory factor indicators between two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	TNF- α (ng/L)		IL-6 (ng/L)		CRP (mg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	58	126.82 \pm 15.06	30.62 \pm 4.85 ^a	69.82 \pm 16.08	32.62 \pm 12.55 ^a	33.82 \pm 6.66	10.16 \pm 1.95 ^a
对照组	58	123.55 \pm 19.64	59.88 \pm 5.17 ^a	68.11 \pm 18.62	46.87 \pm 16.84 ^a	33.16 \pm 6.98	18.82 \pm 2.74 ^a
<i>t</i> 值		1.006	31.435	0.529	5.167	0.521	19.611
<i>P</i> 值		0.316	<0.001	0.598	<0.001	0.603	<0.001

注:与本组治疗前比较,^a*P*<0.05。

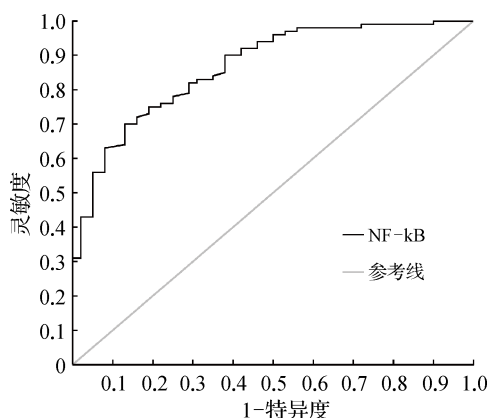


图 1 血清 NF- κ B 预测 VE 的 ROC 曲线
Fig. 1 ROC curve of serum NF- κ B for predicting VE

3 讨论

手足口病属于我国丙类传染性疾病,具有一定的传染性,可通过呼吸道飞沫、粪口途径传播^[10]。肠道病毒经呼吸道、消化道进入人体后,会在局部繁殖并入侵血液循环系统,导致手足、臀部、口腔等部位出现疱疹等特征性表现,若肠道病毒入侵中枢神经系统,还会引发 VE 等并发症,增加治疗难度,威胁到患儿生命安全^[11-13]。有研究表明,手足口病患儿在感染肠道病毒后,病毒可结合 Toll 样受体 3 (TLR3),介导免疫反应,激活下游信号通路,活化 NF- κ B,诱发免疫功能紊乱,刺激机体释放大量的炎症因子,引起炎症损伤^[14]。因此,临床可将下调血清 NF- κ B 表达量作为治疗手足口病、预防 VE 发生的靶点,疾病治疗期间通过检测血清 NF- κ B 水平变化,评估疗效并预测 VE 发生风险,有助于指导临床及尽早结合个体差异性针对性地制定、调整治疗方案,最大限度改善患者预后。

近年来,临床发现单纯西药在手足口病治疗中疗效欠佳,达不到预期疗效。中医学在治疗手足口病方面具有悠久的历史,遵循辨证论治的观点,在整体观

的指导下调理脏腑、气血,充分调动机体防御机能。手足口病多发生于夏秋季节,邪气从口鼻而入,损伤正气。《素问》中讲到“邪之所凑,其气必虚”。另外,由于小儿属于稚阳稚阴之体,内热偏盛,脾常不足,易生内湿,内湿、邪毒互结,邪气外发肌表,从而出现疱疹等症状。中医理论认为,脾开窍于口,因此口腔也会出现疱疹等症状。故手足口病常是由肺脾湿热、邪毒入侵所致。应以“清热解毒、运脾化湿、宣肺理气”为治则。五味消毒饮出于《医宗金鉴》,具有疗疮解毒、清热消散等作用,是清热解毒的代表方。本研究表明,观察组临床总有效率(96.55%)高于对照组(77.59%),观察组症状消失时间均短于对照组。可见五味消毒饮可提高手足口病治疗效率。五味消毒饮中的金银花与野菊花具有清热解毒、消肿散结作用,善于解上焦热毒、清肝火;紫花地丁、蒲公英是治疗痈疮的要药,具有清热解毒功效,其中蒲公英善于清下焦湿热,配伍紫花地丁,可清除血热;紫背天葵子善于清三焦之火,整方诸药配伍,协同作用,可发挥疏表利湿、清热解毒作用,祛邪而不伤正。五味消毒饮辅助西药,中西医结合,优势互补,可有效提高治疗效率,促进手足疱疹等症状消退。

NF- κ B 是一种广泛存在于所有细胞的转录因子,被激活后参与免疫调节、炎症损伤等病理生理过程^[15-16]。手足口病患儿感染肠道病毒后,会刺激机体产生大量的 NF- κ B,而 NF- κ B 是始发炎症反应标志物,活化后可结合相应靶基因,过度表达会介导机体释放大量的促炎因子,产生级联反应^[17-18]。因此,抑制 NF- κ B 释放,对于减轻手足口病患儿免疫损伤及炎症反应具有重要意义。本研究表明,五味消毒饮可下调血清 NF- κ B 水平,减轻炎症反应。五味消毒饮中的金银花中含有黄酮类、有机酸类等成分,可有效抑制多种致病病原体,阻碍病原体中蛋白质合成,还可增强机体免疫力,恢复巨噬细胞功能,调控炎症

反应。现代药理研究表明,金银花可有效抑制 NF- κ B 表达。野菊花中含有挥发油、黄酮类等成分,具有免疫调节、抗炎等作用^[19]。蒲公英中含有三萜类等成分,对于病毒、真菌等均具有抑制作用。有学者发现,蒲公英中含有的甾醇等物质,对 NF- κ B 通路具有一定的调节作用,通过下调 NF- κ B 表达量,可抑制炎症反应^[20]。紫花地丁中含有香豆素类、黄酮类、生物碱等成分,具有抗病毒、杀菌、抗炎、抗肿瘤、免疫调节等作用。紫背天葵子中含有氨基酸等成分,可增强机体免疫功能,发挥抗衰老、抗肿瘤、抗病毒等作用。本研究显示,五味消毒饮联合西药并未增加不良反应发生率,整体而言安全性较高,患儿耐受性良好。观察组 VE 发生率低于对照组,可见五味消毒饮可有效预防 VE 发生,减轻患儿中枢神经受损程度,与五味消毒饮可有效抑制病毒复制,抑制炎症因子的合成、释放及免疫调节等药理作用有关。

NF- κ B 作为一种快速反应蛋白,参与脑损伤及修复,在脑细胞受损后机会释放大量的 NF- κ B 至血液循环、脑脊液中。本研究将血清 NF- κ B 应用于 VE 发生风险预测,对有、无 VE 患者入院 24 h 内血清 NF- κ B 含量进行对比,结果发现非 VE 组低于 VE 组。可见入院 24 h 内血清 NF- κ B 含量较高者,为 VE 的高危人群,应当引起临床重视与关注。李仁君等^[21]研究发现,VE 患儿随着病情好转,血清 NF- κ B 水平会逐渐降低,临床可将抑制 NF- κ B 通路作为预防、治疗 VE 的方向。本研究通过绘制 ROC 曲线,发现血清 NF- κ B 预测 VE 的曲线下面积是 0.826,灵敏度为 94.28%,特异度为 90.06%,可见其在预测 VE 发生方面具有较高的灵敏度、特异度,有助于临床及早筛选出 VE 高危人群,及早给予对症处理并加强病情观察,尽可能降低 VE 发生率。

综上所述,五味消毒饮辅助西药可提高手足口病治疗效率,促进手足疱疹、口腔溃疡等症状消退,抑制炎症因子释放,降低血清 NF- κ B 水平及 VE 发生率,且中西医结合未引发严重不良反应,具有一定的安全性。血清 NF- κ B 检测可提高对 VE 的预测效能,在手足口病治疗中发挥着重要作用。

利益冲突 无

参考文献

[1] Duan XX, Zhang CY, Wang X, et al. Molecular epidemiology and clinical features of hand, foot and mouth disease requiring hospitalization after the use of enterovirus A71 inactivated vaccine in Chengdu, China, 2017-2022: a descriptive study[J]. Emerg Microbes Infect, 2022, 11(1): 2510-2519.

[2] 戴莎莎,夏晨.热毒宁联合五味赖氨酸颗粒治疗手足口病的疗效及对血清 cTn I 和 CK-MB 水平影响[J].中华中医药学刊,2022,40(4):176-179.
Dai SS, Xia C. Therapeutic effect of Reduning combined with Wuwei lysine granules on hand-foot-mouth disease and its influence on serum cTn I and CK-MB levels[J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2022, 40(4): 176-179.

[3] Shi HJ, Huang J, Chen K. Curative effect of modified Ganlu Xiaodu micropill combined with interferon in treatment of children with hand-foot-and-mouth disease of damp-heat accumulation toxin syndrome and the impact on serum inflammatory factors and immune indexes[J]. Matern Child Health Care China, 2021, 36(9): 2068-2071.

[4] 魏金凤,吴素玲,滕淑.74 例无典型皮疹的手足口病脑炎患儿临床特征分析[J].中华全科医学,2022,20(1):80-82,128.
Wei JF, Wu SL, Teng S. Clinical analysis of children with hand-foot-mouth disease encephalitis without typical rash[J]. Chinese Journal of General Practice, 2022, 20(1): 80-82, 128.

[5] 秦新华,王芳,赵保玲.重组人干扰素对手足口病大鼠的治疗作用及对 Toll 样受体/髓样分化因子相关信号分子的影响[J].新乡医学院学报,2020,37(1):15-20.

[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.
National Health Commission of the People's Republic of China. Diagnosis and treatment guideline on hand, foot and mouth disease (2018)[J]. Chin J Clin Infect Dis, 2018, 11(3): 161-166.

[7] 国家中医药管理局.中医病证诊断疗效标准[S].南京:南京大学出版社,2002:238-240.
National Administration of Traditional Chinese Medicine. Diagnostic and therapeutic efficacy standards for traditional Chinese medicine diseases[S]. Nanjing: Nanjing University Press,2002: 238-240.

[8] 李娜,宋凌,赫金凤,等.清热败毒汤联合利巴韦林治疗小儿手足口病临床研究[J].中华中医药学刊,2020,38(8):225-228.
Li N, Song L, He JF, et al. Qingre Baidu Decoction combined with ribavirin in treatment of infantile hand-foot-mouth disease[J]. China Ind Econ, 2020, 38(8): 225-228.

[9] 张涛,刘春峰.《2011 年英国儿童疑似病毒性脑炎诊疗指南》解读[J].中国小儿急救医学,2020,27(7):497-501.
Zhang T, Liu CF. Interpretation of Management of suspected viral encephalitis in children-Association of British Neurologists and British Paediatric Allergy, Immunology and Infection Group National Guidelines[J]. Chin Pediatr Emerg Med, 2020, 27(7): 497-501.

[10] Gopalkrishna V, Ganorkar N. Epidemiological and molecular characteristics of circulating CVA16, CVA6 strains and genotype distribution in hand, foot and mouth disease cases in 2017 to 2018 from Western India[J]. J Med Virol, 2021, 93(6): 3572-3580.

[11] 向淑芳,薛勇.自拟清解透表方联合利巴韦林治疗小儿手足口病的疗效及对 T 淋巴细胞和血清 sICAM-1、hs-CRP 水平的影响[J].四川中医,2021,39(9):160-163.
Xiang SF, Xue Y. Efficacy of self-made Qingjie Toubiao recipe combined with ribavirin in the treatment of hand, foot and mouth disease in children and its influence on T lymphocytes and serum levels of

- sICAM-1 and hs-CRP[J]. J Sichuan Tradit Chin Med, 2021, 39(9): 160-163.
- [12] Head JR, Collender PA, Lewnard JA, et al. Early evidence of inactivated enterovirus 71 vaccine impact against hand, foot, and mouth disease in a major center of ongoing transmission in China, 2011-2018: a longitudinal surveillance study[J]. Clin Infect Dis, 2020, 71(12): 3088-3095.
- [13] 王杨记, 宋春兰, 崔君浩, 等. 血清单核细胞趋化蛋白-1 水平在 EV71 型手足口病患儿中的变化及意义[J]. 热带医学杂志, 2023, 23(3): 372-374, 400.
- Wang YJ, Song CL, Cui JH, et al. Changes of serum monocyte chemoattractant protein-1 in hand-foot-and-mouth disease caused by EV71 infection[J]. J Trop Med, 2023, 23(3): 372-374, 400.
- [14] 邢红怡, 卓珠琳, 周谨, 等. 重症手足口病脑炎患儿脑脊液 TLR3/NF- κ B 信号通路蛋白表达及其诊疗价值[J]. 中华医院感染学杂志, 2022, 32(9): 1406-1409.
- Xing HY, Zhuo ZL, Zhou J, et al. Expression of TLR3/NF- κ B signaling pathway proteins in cerebrospinal fluid of severe hand-foot-mouth disease children complicated with encephalitis and its diagnostic value [J]. Chin J Nosocomiology, 2022, 32(9): 1406-1409.
- [15] 刘欢, 邓海艳, 田小雪, 等. 黄芪多糖通过抑制钙蛋白酶 1/NF- κ B 信号通路减轻低氧诱导的肺动脉高压小鼠肺炎反应和纤维化[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2022, 36(2): 98-107.
- Liu H, Deng HY, Tian XX, et al. *Astragalus* polysaccharides alleviates pulmonary inflammation and fibrosis in mice with hypoxia-induced pulmonary arterial hypertension by inhibiting calpain-1/NF- κ B signaling pathway [J]. Chin J Pharmacol Toxicol, 2022, 36(2): 98-107.
- [16] 李坚, 薛燕, 韩卫红, 等. 重症肺炎患者血清 NF- κ B 和 CD64 及相关炎症因子表达水平及临床意义[J]. 热带医学杂志, 2022, 22(7): 948-952.
- Li J, Xue Y, Han WH, et al. Expression and clinical significance of serum NF- κ B, CD64 and related inflammatory factors in patients with severe pneumonia[J]. J Trop Med, 2022, 22(7): 948-952.
- [17] 李学广, 苏志恒, 梁其跃, 等. 干扰素联合炎琥宁治疗小儿手足口病的疗效及其对核因子- κ B 和炎症因子水平的影响[J]. 儿科药理学杂志, 2020, 26(8): 26-29.
- Li XG, Su ZH, Liang QY, et al. Interferon combined with yanahuning on hand, foot and mouth disease in children and its effects on nuclear factor- κ B and related factors[J]. China Ind Econ, 2020, 26(8): 26-29.
- [18] 邵海岩, 秦思文, 杨雪葳, 等. 手足口病患儿外周血单个核细胞中 TLR4 通路检测与病情、炎症反应、免疫功能的关系[J]. 临床和实验医学杂志, 2020, 19(3): 286-289.
- Shao HY, Qin SW, Yang XW, et al. Detection of TLR4 pathway in peripheral blood mononuclear cells of children with hand-foot-mouth disease and its relationship with disease, inflammatory response and immune function[J]. J Clin Exp Med, 2020, 19(3): 286-289.
- [19] 姜序笙, 胡京红, 王芬, 等. 金银花对病毒性心肌炎小鼠 Caspase-3、NF- κ B 表达的影响[J]. 上海中医药杂志, 2019, 53(9): 71-74.
- Lou XS, Hu JH, Wang F, et al. Effect of honeysuckle on expression of Caspase-3 and NF- κ B in mice with viral myocarditis [J]. Shanghai J Tradit Chin Med, 2019, 53(9): 71-74.
- [20] 李翰嵩, 贾纯亮, 梁磊, 等. 蒲公英甾醇通过 NOD1/NF- κ B 通路对 Hp 相关性胃炎脾胃湿热证小鼠改善作用研究[J]. 中医药导报, 2021, 27(11): 25-29.
- Li HS, Jia CL, Liang L, et al. Effect of taraxasterol on improvement of hp-associated gastritis mice with spleen stomach damp heat syndrome through NOD1/NF- κ B pathway[J]. Guid J Tradit Chin Med Pharm, 2021, 27(11): 25-29.
- [21] 李仁君, 任小玲, 冉亚林. 高压氧治疗对病毒性脑炎患儿脑神经功能、Th17/Treg 细胞水平以及 TLR2/NF- κ B 通路的影响[J]. 中华航海医学与高压医学杂志, 2021, 28(4): 469-474.
- Li RJ, Ren XL, Ran YL. Effects of hyperbaric oxygen therapy on neurological function, Th17/Treg levels and TLR2/NF- κ B pathway in children with viral encephalitis [J]. Chin J Naut Med Hyperb Med, 2021, 28(4): 469-474.

收稿日期: 2023-06-05 修回日期: 2023-08-05 编辑: 王娜娜