

淋巴细胞亚群失衡与EV71型手足口病重症化的相关性

王军^{1,2} 邓慧玲^{1,2} 袁娟^{1,2} 张玉凤² 李亚萍¹ 李梅¹ 王文俊¹ 高宁¹ 党双锁¹

【摘要】目的 研究EV71型手足口病患者淋巴细胞亚群失衡与手足口病重症化之间的相关性。

方法 收集2013年4月至2015年10月间本院收治的EV71型手足口病患者共496例,根据病情分为普通型组(220例)、重症组(191例)以及危重症组(85例);选择同期本院门诊100例健康体检儿童为对照组。采取流式细胞仪检测各组患儿外周血T淋巴细胞(CD3⁺)、Th细胞(CD3⁺CD4⁺)、Tc细胞(CD3⁺CD8⁺)、NK细胞(CD16⁺56⁺)和B淋巴细胞(CD19⁺)数量及其所占淋巴细胞的百分比,并应用ELISA法测定各组细胞因子IL-6、IL-10、TNF- α 和IFN- γ 的血清浓度。结果 淋巴细胞亚群CD3⁺、CD3⁺CD4⁺、CD3⁺CD8⁺的百分比在对照组、普通型组、重症组和危重症组中逐渐降低;而CD19⁺则呈相反趋势;CD16⁺CD56⁺百分比在对照组、重症组、普通型组、危重症组中依次降低。各组淋巴细胞亚群差异具有统计学意义($F = 243.38、206.52、41.85、4.27、314.54, P < 0.05$),而组间比较中,除重症组和危重症组患儿CD3⁺CD4⁺、对照组和重症组以及普通型组和危重症组患儿CD16⁺CD56⁺差异无统计学意义外($P > 0.05$),其余各组差异具有统计学意义($P < 0.05$)。细胞因子IL-6和IL-10在对照组、普通型组、重症组和危重症组中逐渐升高;TNF- α 和IFN- γ 在对照组、普通型组、重症组中逐渐升高,但在危重症组中却出现下降。各组细胞因子差异具有统计学意义($F = 55.32、75.47、416.37、321.31, P < 0.05$);而组间多重比较中,差异亦具有统计学意义($P < 0.05$)。结论 EV71型手足口病患者存在细胞免疫功能紊乱和炎症因子失调;淋巴细胞亚群失衡可能为手足口病重症化的重要因素之一。

【关键词】手足口病;肠道病毒71型;免疫功能;淋巴细胞亚群;细胞因子

Correlation between the unbalanced lymphocyte subsets and the aggravation condition of hand, foot and mouth disease with EV71 infection Wang Jun^{1,2}, Deng Huiling^{1,2}, Yuan Juan^{1,2}, Zhang Yufeng², Li Yaping¹, Li Mei¹, Wang Wenjun¹, Gao Ning¹, Dang Shuangso¹. ¹Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, China; ²Department of Infectious Diseases, Xi'an Children's Hospital, Xi'an 710003, China

Corresponding author: Dang Shuangso, Email: dang212@126.com

【Abstract】Objective To investigate the correlation between the unbalanced lymphocyte subsets and the aggravation condition of children with EV71-associated hand, foot and mouth disease (HFMD). Methods Total of 496 patients with EV71-associated HFMD were collected in the hospital from April 2013 to October 2015, and were divided into the common group (220 cases), severe group (191 cases) and critical group (85 cases). While 100 healthy children who received checkup during the same period were recruited in the control group. The lymphocyte subsets in peripheral blood, including T lymphocytes (CD3⁺), Th cells (CD3⁺CD4⁺), Tc cells (CD3⁺CD8⁺), NK cells (CD16⁺56⁺) and B lymphocytes (CD19⁺) were detected by flowcytometry in terms of count and percentage in total lymphocytes. And the serum levels of IL-6, IL-10, TNF- α and IFN- γ were determined by ELISA. Results The percentages of such lymphocyte subsets as CD3⁺, CD3⁺CD4⁺ and

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2017.02.011

基金项目: 西安交通大学重大科研自助项目 [No.YJ (ZDJH) 201301]; 陕西省科技统筹重点产业创新链工程计划项目 (No. 2016KTZDSF02-04); 西安市科学技术局医疗卫生研究项目 (No. 2016052SF/YX08)

作者单位: 710004 西安市, 西安交通大学第二附属医院感染科¹; 710003 西安市, 西安市儿童医院感染科²

通信作者: 党双锁, Email: dang212@126.com

CD3⁺CD8⁺ were decreased sequentially in the control group, and the common, severe and critical groups; and the oppositely sequential decline was indicated in the percentage of CD19⁺. The percentage of CD16⁺CD56⁺ was reduced sequentially in the control group, and the severe, common and critical groups. The lymphocyte subsets were significantly different among the patients in different groups ($F = 243.38, 206.52, 41.85, 4.27, 314.54$; all $P < 0.05$). In inter-group comparison, no significant difference of CD3⁺CD4⁺ was observed between the severe and critical groups (all $P > 0.05$), and no significant difference of CD16⁺CD56⁺ were observed between the control group and the severe group and also between the common and critical groups (all $P > 0.05$); a significant difference of the other subsets was indicated among the four groups (all $P < 0.05$). The levels of such cytokines as IL-6 and IL-10 were increased sequentially in the control group, and the common, severe and critical groups; the levels of TNF- α and IFN- γ were increased sequentially in the control group, the common and severe groups, but decreased in the critical group. The levels of the cytokines were significantly different among the four groups ($F = 55.32, 75.47, 416.37, 321.31$; all $P < 0.05$), a significant difference was also observed in multiple inter-group comparisons (all $P < 0.05$). **Conclusions** The children with EV71-associated HFMD had disordered cellular immune function and abnormal inflammatory factors. And the unbalanced lymphocyte subsets may play an important role in the aggravation condition in those with HFMD.

【Key words】 Hand, foot and mouth disease; Human enterovirus 71; Immune function; Lymphocyte subsets; Cytokines

手足口病(hand, foot and mouth disease, HFMD)是由肠道病毒引起的急性传染病,以婴幼儿最为多见。近年来,其发病率居高不下,且病死率较高。研究发现,肠道病毒71型(human enterovirus 71, EV71)感染是引起重症手足口病的主要病原体^[1]。EV71感染后患儿临床表现各异,原因在于其感染结局不仅与机体所感染的病原有关,而且与宿主状态尤其是免疫状态也有着密切相关性。基于此,本研究通过检测所收集的EV71感染手足口病患儿急性期外周血中淋巴细胞亚群和相关细胞因子的变化,进一步探讨淋巴细胞亚群变化与手足口病重症化之间的相关性,现报道如下。

资料与方法

一、研究对象

收集本院2013年4月至2015年10月收治的手足口病患儿496例,均符合中华人民共和国卫生部颁布的《手足口病诊疗指南(2010年版)》^[2]诊断标准,且外周血肠道病毒EV71-IgM和咽拭子EV71 RNA检测均为阳性。根据指南中方法将患儿分为3组:普通组患者220例,男128例,女92例,平均年龄(2.17 ± 0.96)岁;重症组191例,男107例,女84例,平均年龄(2.39 ± 1.18)岁;危重症组患者85例,男53例,女32例,平均年龄(2.03 ± 1.12)岁。随机选择同期

本院门诊健康体检儿童100例为正常对照组,男56例,女44例,平均年龄(2.32 ± 1.40)岁,对照组与其他3组患儿的性别、年龄差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。

二、检测指标

1. 淋巴细胞亚群的检测:所有入组患儿于入院时采集外周静脉血,采用流式细胞仪(美国Becton Dickinson公司)收获细胞,严格按照试剂盒说明书步骤进行操作,检测T淋巴细胞亚群(CD3⁺、CD3⁺CD4⁺、CD3⁺CD8⁺)、自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)(CD16⁺56⁺)和B淋巴细胞(CD19⁺)在外周血中的数量及其所占淋巴细胞的百分比。试剂由美国BD公司提供,取手足口病患儿急性期及正常儿童外周肝素抗凝血2 ml,用50 μ l混匀全血标本分别加入含有相应荧光标记单克隆抗体10 μ l的专用试管中,室温避光孵育20 min后每管加入溶血素250 μ l,振荡混匀37 $^{\circ}$ C水浴15 min后加入磷酸盐缓冲液(phosphate buffered saline, PBS),继续室温水浴15 min,加入PBS 1 ml振荡混匀,以1 800 r/min离心5 min,弃去上清液,并加入PBS 250 μ l,混匀后上机检测,并用Simulset软件自动分析结果。

2. 细胞因子血清浓度的检测:采用酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)检测肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis

factor- α , TNF- α)、干扰素 γ (interferon- γ , IFN- γ)、IL-6以及IL-10。检测仪器为美国雷杜RT-6100, 试剂购自深圳晶美生物技术有限公司, 操作严格按照试剂盒说明书进行。

三、统计学处理

采用SPSS 18.0统计软件进行分析。淋巴细胞含量百分比和细胞因子浓度为计量资料且呈正态分布, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多个样本均数比较采用单因素方差分析 (one-way ANOVA), 两组间多重比较采用SNK- q 检验。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、各组患儿淋巴细胞亚群的变化

本资料检测结果显示, EV71型手足口病患儿血淋巴细胞亚群CD3⁺、CD3⁺CD4⁺、CD3⁺CD8⁺数量百分比在对照组、普通型组、重症组和危重症组中逐渐降低; 而CD19⁺则呈相反的变化趋势; 此外, CD16⁺CD56⁺的百分比按对照组、重症组、普通型组、危重症组的顺序依次降低。统计结果显示, 各研究组淋巴细胞亚群CD3⁺、CD3⁺CD4⁺、CD3⁺CD8⁺、CD16⁺CD56⁺和CD19⁺百分比差异具有统计学意义 ($F = 243.38$ 、 206.52 、 41.85 、 4.27 、

314.54 , P 均 < 0.05), 见表1; 而各淋巴细胞亚群组间进行的多重比较结果中, 除重症组和危重症组患儿CD3⁺CD4⁺、对照组和重症组以及普通型组和危重症组患儿CD16⁺CD56⁺的组间差异无统计学意义外 (P 均 > 0.05), 其余各组间差异均具有统计学意义 (P 均 < 0.05), 详见表2。

二、细胞因子的变化

本研究检测结果显示, 随病情加重EV71型手足口病患儿血清前炎性细胞因子IL-6和抗炎细胞因子IL-10血清浓度在对照组、普通型组、重症组和危重症组中逐渐升高; 前炎性细胞因子TNF- α 和IFN- γ 浓度在对照组、普通型组、重症组中也逐渐升高, 但随着病情进一步加重, 其在危重症组中却出现下降趋势。统计结果显示, 各研究组在细胞因子IL-6、TNF- α 、IFN- γ 、IL-10浓度差异均具有统计学意义 ($F = 55.32$ 、 75.47 、 416.37 、 321.31 , P 均 < 0.001), 见表3; 而各细胞因子组间的两两多重比较, 差异亦具有统计学意义 (P 均 < 0.05), 详见表4。

讨 论

在抵抗病毒感染过程中, 机体免疫系统发挥着重要的保护作用, 而这一作用的实现则主要依赖

表1 各组患儿外周血淋巴细胞亚群水平 ($\bar{x} \pm s$, %)

组别	例数	CD3 ⁺	CD3 ⁺ CD4 ⁺	CD3 ⁺ CD8 ⁺	CD16 ⁺ CD56 ⁺	CD19 ⁺
对照组	100	68.95 \pm 8.31	44.60 \pm 10.50	27.05 \pm 8.12	13.15 \pm 6.19	14.10 \pm 6.75
普通型组	220	59.50 \pm 9.72 ^a	29.65 \pm 8.68 ^a	22.05 \pm 10.79 ^a	11.20 \pm 5.62 ^a	21.65 \pm 9.21 ^a
重症组	191	44.72 \pm 10.58 ^{ab}	21.55 \pm 7.39 ^{ab}	17.92 \pm 6.41 ^{ab}	12.73 \pm 7.48 ^b	39.34 \pm 10.58 ^{ab}
危重症组	85	38.38 \pm 7.45 ^{abc}	19.57 \pm 5.42 ^{ab}	14.76 \pm 4.99 ^{abc}	10.57 \pm 6.79 ^{ac}	47.76 \pm 9.99 ^{abc}
F 值		243.380	206.520	41.850	4.270	314.540
P 值		< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.005	< 0.001

注: ^a 与对照组比较, $P < 0.05$; ^b 与普通型组比较, $P < 0.05$; ^c 与重症组比较, $P < 0.05$

表2 淋巴细胞亚群组间 SNK- q 检验结果

淋巴细胞亚群	对照组						普通型组				重症组	
	普通型		重症组		危重症组		重症组		危重症组		危重症组	
	q 值	P 值	q 值	P 值	q 值	P 值	q 值	P 值	q 值	P 值	q 值	P 值
CD3 ⁺	11.66	< 0.01	29.21	< 0.01	30.83	< 0.01	22.24	< 0.01	24.61	< 0.01	7.23	< 0.01
CD3 ⁺ CD4 ⁺	21.25	< 0.01	32.02	< 0.01	29.09	< 0.01	14.04	< 0.01	13.53	< 0.01	2.59	> 0.05
CD3 ⁺ CD8 ⁺	6.96	< 0.01	12.43	< 0.01	14.00	< 0.01	7.01	< 0.01	9.59	< 0.01	4.07	< 0.01
CD16 ⁺ CD56 ⁺	3.50	< 0.05	0.73	> 0.05	3.78	< 0.05	3.35	< 0.05	1.06	> 0.05	3.58	< 0.05
CD19 ⁺	9.37	< 0.01	30.63	< 0.01	34.18	< 0.01	26.80	< 0.01	30.63	< 0.01	9.67	< 0.01

表3 各组患儿细胞因子水平 ($\bar{x} \pm s$, pg/ml)

组别	例数	IL-6	TNF- α	IFN- γ	IL-10
对照组	100	9.25 \pm 5.48	18.3 \pm 5.65	20.19 \pm 10.15	8.59 \pm 2.62
普通型组	220	16.38 \pm 7.59 ^a	20.6 \pm 10.24 ^a	45.07 \pm 12.31 ^a	18.31 \pm 5.61 ^a
重症组	191	20.21 \pm 9.71 ^{ab}	28.9 \pm 8.61 ^{ab}	69.22 \pm 18.61 ^{ab}	24.59 \pm 4.95 ^{ab}
危重症组	85	22.94 \pm 8.23 ^{abc}	14.5 \pm 3.04 ^{abc}	15.02 \pm 10.45 ^{abc}	32.15 \pm 8.57 ^{abc}
F值		55.320	75.470	416.370	321.310
P值		< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001

注: ^a 与对照组比较, $P < 0.05$; ^b 与普通型组比较, $P < 0.05$; ^c 与重症组比较, $P < 0.05$

表4 细胞因子组间 SNK- q 检验结果

指标	对照组						普通型组				重症组	
	普通型		重型组		危重型组		重症组		危重症组		危重症组	
	q 值	P 值	q 值	P 值	q 值	P 值	q 值	P 值	q 值	P 值	q 值	P 值
IL-6	10.27	< 0.01	15.43	< 0.01	16.12	< 0.01	6.73	< 0.01	8.92	< 0.01	3.63	< 0.01
TNF- α	3.24	< 0.05	14.59	< 0.01	4.37	< 0.01	14.26	< 0.01	8.11	< 0.01	18.77	< 0.01
IFN- γ	20.63	< 0.01	39.72	< 0.01	3.50	< 0.01	24.42	< 0.01	23.53	< 0.01	41.57	< 0.01
IL-10	20.44	< 0.01	32.88	< 0.01	40.51	< 0.01	16.10	< 0.01	27.49	< 0.01	14.70	< 0.01

于免疫细胞和细胞因子间的紧密联系和相互调节。T淋巴细胞(CD3⁺)代表机体的细胞免疫功能,主要包括CD3⁺CD4⁺T细胞和CD3⁺CD8⁺T细胞,在抑制和清除病毒感染过程中起着核心作用。初始CD4⁺T细胞和CD8⁺T细胞在抗原肽等因素刺激后,在不同细胞因子的诱导下可分化为不同亚群,并通过分泌相应的细胞因子调节机体免疫系统中其他细胞的生物活性,对免疫反应的启动、强弱表现以及最终结局起重要作用。研究表明,CD4⁺T细胞受诱导后可进一步分化为辅助性T细胞(helper T cell, Th)和调节性T细胞(regulatory T cells, Tregs),CD8⁺T细胞则分化为细胞毒性T细胞(cytotoxic T cell, Tc)。其中,Th1通过分泌TNF- α 、IFN- γ 等细胞因子介导细胞毒作用和局部炎症反应,发挥促炎作用;Th2通过分泌IL-6和IL-10等细胞因子辅助B细胞(CD19⁺)的增殖,调动机体的体液免疫反应^[3-4];Tregs通过分泌IL-10等细胞因子参与机体的免疫调节,能够抑制Th、Tc、B细胞以及NK细胞(CD16⁺CD56⁺)等的活化和增殖,发挥免疫抑制作用,而当Tregs功能低下时,上述细胞功能亢进,可能导致自身免疫损伤^[5]。而Tc细胞在Th1辅助下,通过穿孔素/颗粒酶途径和Fas/FasL凋亡途径发挥抗病毒作用^[6]。NK淋巴细胞为自然杀伤细胞,可在细胞因子IL-2、IFN- α 和TNF- α 等诱导下通

过分泌穿孔素、NK细胞毒因子和TNF在病毒感染早期发挥免疫杀伤作用^[3]。因此,感染后免疫功能的动态平衡对促进机体炎症反应的转归有着重要影响^[7],而检测淋巴细胞亚群将对评估病情及干预治疗有积极意义。

本研究结果显示,EV71型手足口病患儿的淋巴细胞亚群:T细胞、Th细胞、Tc细胞以及NK细胞的百分比正常儿童偏低,并且随病情加重有逐渐降低的趋势,而B淋巴细胞百分比高于正常儿童,并且随病情加重逐渐增高,这一变化趋势说明手足口病患儿存在病毒感染后细胞免疫功能的紊乱,机体成熟T淋巴细胞、NK细胞在EV71感染后处于低水平状态,B淋巴细胞处于活化增殖状态。考虑可能与EV71感染后通过多种途径促使T细胞、NK细胞凋亡或抑制其增殖,从而引起机体固有免疫和细胞免疫功能缺失有关^[8-9]。而在细胞免疫功能低下无法有效杀灭或抑制病毒时,机体会通过B细胞活化增殖为浆细胞并分泌抗体,积极调动体液免疫来参与抗病毒过程;但由于EV71感染后T细胞减少导致Tregs细胞无法正常发挥免疫抑制的作用,从而有可能出现因过度活跃的体液免疫而导致机体免疫损伤^[10]。Wang等^[11]研究也发现T淋巴细胞降低可能与EV71直接感染淋巴细胞而导致其凋亡有关,同时也提示EV71感染对细胞免疫有抑制作用。提示

手足口病患儿在EV71感染后存在淋巴细胞亚群失衡,尤其是细胞免疫功能降低可能是病情容易加重的主要原因之一,而且可能也是引起手足口病不同临床表现的关键因素^[12]。

在细胞因子检测中,本研究发现手足口病患儿促炎细胞因子IL-6、TNF- α 、IFN- γ 水平增高,提示EV71感染后可能诱导机体Th细胞等通过分泌促炎细胞因子来调动机体的适应性免疫有关,并且随着炎症反应的持续过度发生,有可能引起全身炎症反应综合征^[13],并导致手足口病多种并发症。但随着病情加重,危重症组患者的TNF- α 、IFN- γ 水平却出现下降趋势,可能与EV71感染后导致T细胞、NK细胞功能抑制,促炎细胞因子过度消耗且分泌减少有关,这与本研究结果中T细胞亚群和NK细胞的检测相符。另一方面,抗炎细胞因子IL-10在手足口病进展过程中持续性增高,考虑与机体过度的炎症反应导致Tregs分泌大量的IL-10来抑制T细胞的活化,负向调控免疫反应有关^[14]。因此,机体在EV71感染后所出现的免疫紊乱以及促炎/抗炎反应的“细胞因子风暴”^[15-18]可能在手足口病患儿病情加重过程中发挥重要作用。

在影响手足口病重症化的因素中,目前已证实宿主的一般状况如较差的家庭、社会经济状况、居住在农村地区、由年长者照顾、低出生体重儿、非母乳喂养,出入过医疗场所,发热 $> 39^{\circ}\text{C}$, EV71感染以及合并EBV感染等因素均增加了发生重症手足口病的风险^[19-22]。本研究结果表明, EV71感染后免疫功能紊乱,尤其是淋巴细胞亚群T细胞、NK细胞和B细胞异常以及由此产生的促炎/抗炎状态失衡也是手足口病重症化的重要影响因素,这与其他研究结果相似^[23-24]。而在其他病毒感染性疾病的重症化过程中也有类似发现,如在感染甲型流感病毒H7N9、H1N1和H5N1感染者中,病程早期即出现淋巴细胞明显减少,并进一步在感染人高致病性甲型流感病毒H5N1的小鼠实验中也发现,通过FAS-FAS配体信号转导通路, CD4⁺ T和CD8⁺ T细胞凋亡明显减少,且其减少程度与病情严重程度密切相关。从而提出淋巴细胞减少是甲型流感病毒感染机体早期的一个可信赖的实验室异常指标,而以炎症因子方式参与的细胞免疫与H7N9感染的早期致病作用以及不良的临床结局有关^[25]。因此,本研究结果也提示, EV71感染所导致的淋巴细胞亚群和

相关的炎症因子异常与重症及危重症手足口病的发生具有一定相关性,可能是导致手足口病重症化的重要因素之一。

EV71手足口病传染性强,部分患儿病情进展迅速,容易出现严重并发症而导致死亡,个别经抢救治愈的危重症患儿在恢复期甚至留有后遗症^[26]。因此,如何早期识别重症病例具有积极的临床意义。检测淋巴细胞亚群的变化可能对病情评估及治疗有重要指导价值,尤其是在手足口病诊治过程中注意淋巴细胞亚群的比例失衡可能是手足口病重症化的预警,进而有助于强化干预措施,积极救治,从而提高重症及危重症手足口病患儿的治愈率。

参 考 文 献

- [1] 党双锁,邓慧玲,李亚萍,等. 1 381例手足口病患者的流行病学及临床特征分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2013,7(4):505-508.
- [2] 中华人民共和国卫生部. 手足口病诊疗指南(2010年版)[J]. 国际呼吸科杂志,2010,30(24):1473-1475.
- [3] 何维主编. 医学免疫学[M]. 北京:人民卫生出版社,2010:152, 187-193.
- [4] Bedoui S, Heath WR, Mueller SN. CD4(+) T-cell help amplifies innate signals for primary CD8(+) T-cell immunity[J]. Immunol Rev,2016,272(1):52-64.
- [5] Sakaguchi S, Vignali DA, Rudensky AY, et al. The plasticity and stability of regulatory T cells[J]. Nat Rev Immunol,2013,13(6):461-467.
- [6] 王鹏鹏,柴长斌,汪洋. CD8⁺ T细胞激活和免疫记忆形成的分子调节机制[J]. 中华微生物和免疫学杂志,2015,35(7):541-545.
- [7] 邓慧玲,张玉凤,符佳,等. 手足口病患儿免疫功能变化及细胞因子水平的相关研究[J]. 医学临床研究,2015,32(2):209-214.
- [8] 王蓓. EV71拮抗 I 型干扰素产生的分子机制研究[D]. 北京:北京协和医学院,2013:41-45.
- [9] 谢广成,段招军. EV71的感染和抗病毒天然免疫应答[J]. 病毒学报,2016,32(4):501-508.
- [10] 池传珍,孙其玉,金玉. 肠道病毒71型调控宿主免疫反应机制的研究进展[J]. 国际儿科学杂志,2013,40(6):613-616.
- [11] Wang SM, Lei HY, Huang KJ, et al. Pathogenesis of enterovirus 71 brainstem encephalitis in pediatric patients:roles of cytokines and cellular immune activation in patients with pulmonary edema[J]. J Infect Dis,2003,188(4):564-570.
- [12] 付丹,李成荣,何颜霞,等. 肠道病毒71型感染患儿免疫功能探讨[J]. 中华儿科杂志,2009,47(11):829-834.
- [13] 王晓雪,欧维琳. EV71病毒感染与全身性炎症反应综合征的关系研究进展[J]. 华夏医学,2015,28(3):145-148.
- [14] 周琳,周光炎,路丽明. IL-10的双向免疫调节作用[J]. 细胞与分子免疫学杂志,2012,28(10):1100-1102, 1106.
- [15] 安纪红. 感染与细胞因子风暴[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2013,7(6):117-118.

- [16] 王伟. 细胞因子风暴在流感病毒诱导的急性肺损伤中作用机制的研究[D]. 北京: 北京协和医学院, 2015:93-94.
- [17] Han J, Wang Y, Gan X, et al. Serum cytokine profiles of children with human enterovirus 71-associated hand, foot, and mouth disease[J]. J Med Virol, 2014, 86(8):1377-1385.
- [18] Chen Z, Li R, Xie Z, et al. IL-6, IL-10 and IL-13 are associated with pathogenesis in children with Enterovirus 71 infection[J]. Int J Clin Exp Med, 2014, 7(9):2718-2723.
- [19] Li Y, Dang S, Deng H, et al. Breastfeeding, previous Epstein-Barr virus infection, Enterovirus 71 infection, and rural residence are associated with the severity of hand, foot and mouth disease[J]. Eur J Pediatr, 2013, 172(5):661-666.
- [20] Li Y, Deng H, Dang S, et al. Prolonged breastfeeding is associated with lower risk of severe hand, foot and mouth disease in Chinese children[J]. Pediatr Infect Dis J, 2016, 35(3):353-355.
- [21] Chen SM, Du JW, Jin YM, et al. Risk factors for severe hand-foot-mouth disease in children in Hainan, China, 2011-2012[J]. Asia Pac J Public Health, 2015, 27(7):715-722.
- [22] Gan ZK, Jin H, Li JX, et al. Disease burden of enterovirus 71 in rural central China: A community-based survey[J]. Hum Vaccin Immunother, 2015, 11(10):2400-2405.
- [23] Li S, Cai C, Feng J, et al. Peripheral T lymphocyte subset imbalances in children with enterovirus 71-induced hand, foot and mouth disease[J]. Virus Res, 2014, 180:84-91.
- [24] 杨晓泉, 叶晓明, 农少云, 等. 手足口病患儿的免疫功能[J]. 实用儿科临床杂志, 2011, 26(22):1764-1768.
- [25] Shen Z, Chen Z, Li X, et al. Host immunological response and factors associated with clinical outcome in patients with the novel influenza A H7N9 infection[J]. Clin Microbiol Infect, 2014, 20(8):493-500.
- [26] 高宁, 党双锁, 李梅. 肠道病毒71型手足口病致神经系统发病机制的最新进展[J]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2012, 6(2):162-164.
- (收稿日期: 2016-07-04)
(本文编辑: 孙荣华)

王军, 邓慧玲, 袁娟, 等. 淋巴细胞亚群失衡与EV71型手足口病重症化的相关性[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2017, 11(2):156-161.