

高迁移率族蛋白1在肠道病毒71型手足口病患者中的表达及临床价值

张玉凤¹ 万涵² 樊华峰¹ 袁娟¹ 刘瑞清¹ 徐鹏飞¹ 王军¹ 邓慧玲³

【摘要】目的 分析不同分期肠道病毒71型(EV71)手足口病(HFMD)患儿高迁移率族蛋白1(HMGB1)水平的表达变化,研究HMGB1在HFMD重症化中的临床价值及其相关作用机制。**方法** 将2018年5月至2019年12月西安市儿童医院感染科收治住院的EV71型HFMD患儿共130例纳入研究(研究组),其中普通型90例(轻症组)、重症40例(重症组)。以儿保科同期体检的50例健康儿童纳入对照组,采用Real time-PCR检测各组儿童外周血单核细胞HMGB1 mRNA表达水平,同时用ELISA方法检测血浆HMGB1和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、转化生长因子- β (TGF- β)及白细胞介素-6(IL-6)水平,比较血浆高水平HMGB1和低水平HMGB1患儿重症发生率并分析HMGB1与细胞因子肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、转化生长因子- β (TGF- β)、白细胞介素-6(IL-6)间的相关性。**结果** HFMD轻症组和重症组患儿和对照组HMGB1 mRNA表达水平和血浆HMGB1含量差异有统计学意义($F = 54.629$ 、 $P < 0.001$, $F = 127.924$ 、 $P < 0.001$)。受试者工作特征曲线提示,当HMGB1为13 090 pg/ml时约登指数最大,对应的敏感度和特异度分别为80.9%和73.5%。高HMGB1患儿重症发生率(44.6%、33/74)显著高于低HMGB1患儿(12.5%、7/56),差异有统计学意义($\chi^2 = 26.986$ 、 $P < 0.001$)。三组研究对象TNF- α ($F = 11.284$ 、 $P < 0.001$)、TGF- β ($F = 57.346$ 、 $P < 0.001$)及IL-6 ($F = 45.362$ 、 $P < 0.001$)差异均有统计学意义,重症组较轻症组患儿升高更为显著(TNF- α : $t = 7.503$ 、 $P = 0.035$; TGF- β : $t = 9.307$ 、 $P = 0.017$; IL-6: $t = 25.618$ 、 $P < 0.001$)。入组HFMD患儿血浆中HMGB1含量与TNF- α 、TGF- β 及IL-6水平均呈正相关($r = 0.642$ 、 0.775 、 0.825 , P 均 < 0.001)。**结论** HFMD患儿HMGB1水平升高,以重症患儿HMGB1水平升高更显著;HMGB1可能通过调控IL-6、TGF- β 和TNF- α 等细胞因子参与手足口病重症的发生、发展过程。

【关键词】 手足口病; 高迁移率族蛋白1; 细胞因子; 临床价值

Expression and clinical value of high mobility group protein 1 in patients with enterovirus 71 related hand, foot and mouth disease

Zhang Yufeng¹, Wan Han², Fan Huafeng¹, Yuan Juan¹, Liu Ruiqing¹, Xu Pengfei¹, Wang Jun, Deng Huiling³. ¹Department of Infectious Diseases, Xi'an Children's Hospital, Xi'an 710003, China; ²Department of Hepatology, 521 Hospital of Xi'an Ordnance Industry, Xi'an 710065, China; ³Department of Pediatrics, Xi'an Central Hospital, Xi'an 710003, China

Corresponding author: Deng Huiling, Email: denghuiling70@126.com

【Abstract】Objective To investigate the expression changes of high mobility group protein 1 (HMGB1) in children with different stages of enterovirus 71 (EV71) related hand, foot and mouth disease (HFMD), and to analyze the clinical value and mechanism of HMGB1 in the severity of HFMD. **Methods** Total of 130 cases of EV71 HFMD admitted to the Department of infection of Xi'an Children's Hospital from May 2018 to December 2019 were enrolled in study group, including 90 mild cases (mild group) and 40 severe cases (severe group). While a total of 50 healthy children who had medical check-up in Child Health Unit in the same period were selected as the control group. Real time PCR was used to detect the

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2022.01.002

基金项目: 陕西省科技统筹重点产业创新链工程计划资助项目(No. 2016KTZD SF02-04); 西安市科技计划项目[No. 201805098YX6SF32 (7)]

作者单位: 710003 西安市, 西安市儿童医院感染二科¹; 710065 西安市, 西安市兵器工业521医院肝胆科²; 710003 西安市, 西安市中心医院儿科³

通信作者: 邓慧玲, Email: denghuiling70@126.com

expression of HMGB1 mRNA in peripheral blood mononuclear cells in each group. ELISA was used to detect the plasma levels of HMGB1, tumor necrosis factor- α (TNF- α), transforming growth factor- β (TGF- β) and interleukin-6 (IL-6). The incidence of severity in children with high plasma level of HMGB1 and low level of HMGB1 was compared, and the correlation between HMGB1 and cytokines TNF- α , TGF- β and IL-6 were analyzed, respectively. **Results** The expression of HMGB1 mRNA and the content of plasma HMGB1 were significantly different among cases in mild group, severe group and control group ($F = 54.629, P < 0.001$; $F = 127.924, P < 0.001$). The receiver operating characteristic curve (ROC) showed that when HMGB1 was 13 090 pg/ml, the Youden index was the highest, the sensitivity was 80.9%, and the specificity was 73.5%. The incidence of severe cases in children with high HMGB1 (44.6%, 33/74) was significantly lower than that of children with low HMGB1 (12.5%, 7/56), with significant difference ($\chi^2 = 26.986, P < 0.001$). The levels of TNF- α ($F = 11.284, P < 0.001$), TGF- β ($F = 57.346, P < 0.001$) and IL-6 ($F = 45.362, P < 0.001$) among the three groups were all significantly different, especially in severe group (TNF- α : severe group vs. mild group: $t = 7.503, P = 0.035$; TGF- β : severe group vs. mild group: $t = 9.307, P = 0.017$; IL-6: severe group vs. mild group: $t = 25.618, P < 0.001$). The level of plasma HMGB1 of children with HFMD was positively correlated with the levels of TNF- α , TGF- β and IL-6 ($r = 0.642, 0.775, 0.825$; all $P < 0.001$). **Conclusions** HMGB1 level were increased in children with EV71 HFMD, especially in severe cases; HMGB1 may participate in the occurrence and development of severe HFMD by regulating cytokines such as IL-6, TGF- β and TNF- α .

【Key words】 Hand, foot and mouth disease; High mobility group protein 1; Cytokines; Clinical value

近年来,手足口病(hand foot and mouth disease, HFMD)是威胁儿童健康和生命安全最常见的丙类传染性疾病,柯萨奇病毒A16(Coxsackievirus A16, CA16)、肠道病毒71型(enterovirus 71, EV71)是其最主要病原体,其中重症及死亡患儿多由EV71感染导致。目前重症HFMD发病机制尚不清楚。国内外研究发现异常的免疫活化及炎症反应与肠道病毒所致HFMD发病密切相关^[1-2]。高迁移率族蛋白1(high mobility group protein box 1 protein, HMGB1)具有炎症介质的作用,是一种重要的晚期炎症因子,是启动和维持炎症瀑式反应的中心分子,介导多种急性慢性炎症疾病;在组织损伤、修复及多种疾病过程中具有重要功能,在相关疾病诊断与治疗中发挥重要作用^[3]。本课题组通过对不同病情HFMD患儿HMGB1及肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)水平进行检测,探讨HMGB1在HFMD病情进展中的临床价值,现报道如下。

资料与方法

一、研究对象

将2018年5月至2019年12月西安市儿童医院

感染科收治住院的EV71型HFMD患儿共130例为研究组,其中普通型病例90例(轻型组),重症病例40例(重症组),普通型和重症病例均符合《手足口病诊疗指南(2018年版)》^[4]及《肠道病毒71型(EV71)感染重症病例临床救治专家共识(2011年版)》^[5]诊断标准,入选患儿EV71核酸均为阳性。将同期于本院儿保科体检的50例健康儿童纳入对照组(对照组和研究组儿童性别、年龄均相匹配)。

排除标准:①近3个月内使用免疫抑制剂,有基础疾病者,如呼吸系统疾病、心血管系统疾病、严重肝肾功能不全、血液及循环系统疾病等。②除EV71外,合并其他肠道病毒感染的HFMD患儿。③病例资料不完整者。

本研究通过西安市儿童医院医学伦理委员会伦理审查(批准文号:20200098),且患儿监护人同意参与本研究并签署知情同意书。

二、方法

1. 研究组患儿于入院次日清晨,对照组儿童于体检时空腹抽取静脉血3 ml,由上海西唐生物科技有限公司ELISA试剂盒进行HMGB1及相关细胞因子TNF- α 、TGF- β 及IL-6的检测。

2. HMGB1 mRNA水平采用实时逆转录聚合酶链反应(reverse transcription-polymerase chain reaction, RT-PCR)检测,从外周血标本中获取

单个核细胞后提取RNA进行逆转录,配置反应体系,包括引物、*Taq* DNA聚合酶、靶序列DNA、4种dNTP和PCR反应缓冲液共20 μ l, HMGB1 mRNA表达水平以相对GAPDH来表示。HMGB1上下游引物: 5'-TGGCAAAGGCTGACAAGGCTC-3'、5'-GGAT-GCTCGCCTTTGATTTTGG-3', 产物长度为234 bp; GAPDH上下游引物分别为5'-CAAA TTCAACGGCACAGT-CAA-3'、5'-TGGTGAAGACACCAGTAGACTC-3', 产物长度229 bp。

三、统计学处理

应用SPSS 20.0软件进行统计学分析, HMGB1、HMGB1 mRNA、TNF- α 、TGF- β 和IL-6水平均为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,组间两两比较采用LSD-*t*检验。低HMGB1病例和高HMGB1患儿重症化发生率比较采用Pearson χ^2 检验。HMGB1水平与TNF- α 、TGF- β 及IL-6间相关性采用Pearson相关分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、研究组病例一般资料

研究组130例患儿中轻症病例90例,其中男52例、女38例,平均年龄为(2.74 \pm 1.27)岁;重症病例40例,其中男23例、女17例,平均年龄为(2.72 \pm 1.29)岁,轻症和重症患儿性别($\chi^2 = 1.876$ 、 $P = 0.165$)、年龄($t = 2.536$ 、 $P = 0.079$)差异无统计学意义,具有可比性。

二、重症组、轻症组和对照组儿童外周血单核细胞HMGB1 mRNA表达及血浆HMGB1水平

三组儿童外周血单核细胞HMGB1 mRNA表达及血浆HMGB1水平差异有统计学意义($F = 54.629$ 、127.924, $P < 0.001$)。其中重症组患儿外周血单核细胞HMGB1 mRNA表达水平、血浆HMGB1含量均高于轻症组(HMGB1 mRNA: $t = 8.173$ 、 $P = 0.015$; HMGB1: $t = 6.231$ 、 $P = 0.026$),轻症组患儿显著高于对照组(HMGB1 mRNA表达水平: $t = 6.384$ 、 $P = 0.025$; HMGB1水平: $t = 4.238$ 、 $P = 0.038$),见表1。

三、EV71 HFMD患儿血浆HMGB1水平的ROC曲线

基于Youden指数统计方法对EV71 HFMD患儿血浆HMGB1水平进行受试者ROC曲线分析, HMGB1曲线下面积为0.734,当HMGB1浓度为13 090 pg/ml时约登指数最大,其对应的敏感度和特异度分别为80.9%和73.5%(见图1)。

根据HMGB1临界值13 090 pg/ml,130例患儿中低HMGB1(HMGB1 < 13 090 pg/ml)病例和高HMGB1(HMGB1 \geq 13 090 pg/ml)病例分别为56例和74例,低HMGB1患儿中重症病例7例(12.5%),高HMGB1患儿重症病例为33例(44.6%),差异有统计学意义($\chi^2 = 26.986$ 、 $P < 0.001$),提示高水平HMGB1病例更易发生重症化。

四、各组儿童血清细胞因子水平

三组儿童血清TNF- α 、TGF- β 及IL-6水平差异有统计学意义($F = 11.284$ 、57.346、45.362, P 均< 0.001),其中轻症组(TNF- α : $t = 8.029$ 、 $P = 0.026$; TGF- β : $t = 25.647$ 、 $P < 0.001$; IL-6: $t = 19.549$ 、

表1 三组儿童 HMGB1 mRNA 表达和血浆 HMGB1 水平 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	HMGB1 mRNA	HMGB1 (pg/ml)
重症组	40	28.53 \pm 2.46	15 759.39 \pm 2 419.28
轻症组	90	16.89 \pm 2.53	11 598.89 \pm 2 199.37
对照组	50	5.76 \pm 1.27	10 116.41 \pm 2 435.59
<i>F</i> 值		54.629	127.924
<i>P</i> 值		< 0.001	< 0.001

注:组间两两比较: HMGB1 mRNA: 重症组 vs. 轻症组: $t = 17.349$ 、 $P < 0.001$, 重症组 vs. 对照组: $t = 28.975$ 、 $P < 0.001$, 轻症组 vs. 对照组: $t = 14.386$ 、 $P < 0.001$; HMGB1: 重症组 vs. 轻症组: $t = 25.834$ 、 $P < 0.001$, 重症组 vs. 对照组: $t = 28.368$ 、 $P < 0.001$, 轻症组 vs. 对照组: $t = 8.036$ 、 $P = 0.024$

$P < 0.001$) 和重症组 (TNF- α : $t = 12.548$ 、 $P = 0.001$; TGF- β : $t = 34.317$ 、 $P < 0.001$; IL-6: $t = 36.507$ 、 $P < 0.001$) 患儿TNF- α 、TGF- β 及IL-6含量较对照组均有不同程度升高; 以重症组升高更为显著, 与轻症组差异具有统计学意义 (TNF- α : $t = 7.503$ 、 $P = 0.035$; TGF- β : $t = 9.307$ 、 $P = 0.017$; IL-6: $t = 25.618$ 、 $P < 0.001$)。见表2。

五、血浆HMGB1水平与TNF- α 、TGF- β 及IL-6的相关性

Pearson相关分析发现EV71 HFMD患儿血浆HMGB1水平与TNF- α 、TGF- β 及IL-6水平均具有相关性, 其中血浆HMGB1与TNF- α 水平呈正相关 ($r = 0.642$ 、 $P < 0.001$), 与TGF- β 水平呈正相关 ($r = 0.775$ 、 $P < 0.001$), 与IL-6水平呈正相关 ($r = 0.825$ 、 $P < 0.001$)。

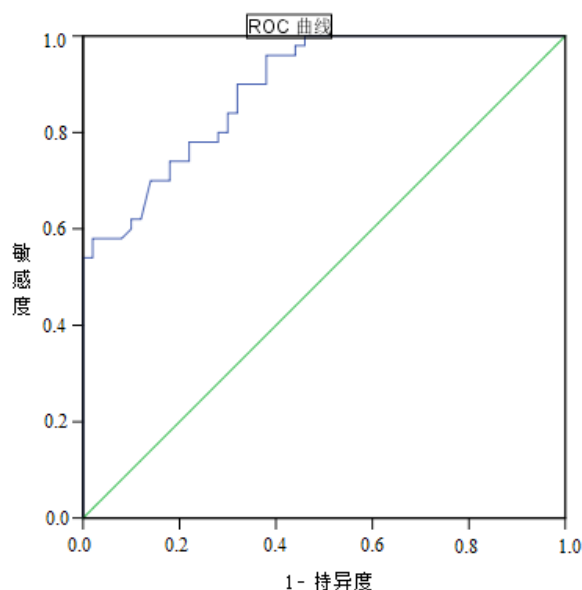


图1 血浆HMGB1水平预测EV71 HFMD重症化的ROC曲线

表2 三组儿童血浆 TNF- α 、TGF- β 及 IL-6 水平 ($\bar{x} \pm s$, pg/ml)

组别	例数	TNF- α	TGF- β	IL-6
重症组	50	29.56 \pm 9.58	259.41 \pm 31.58	65.27 \pm 11.57
轻症组	100	25.69 \pm 10.97	229.48 \pm 21.64	28.26 \pm 10.74
对照组	50	21.30 \pm 8.69	44.36 \pm 16.32	14.32 \pm 2.97
F值		11.284	57.346	45.362
P值		< 0.001	< 0.001	< 0.001

注: 组间两两比较: TNF- α : 重症组 vs. 轻症组: $t = 7.503$ 、 $P = 0.035$, 重症组 vs. 对照组: $t = 12.548$ 、 $P = 0.001$, 轻症组 vs. 对照组: $t = 8.029$ 、 $P = 0.026$; TGF- β : 重症组 vs. 轻症组: $t = 9.307$ 、 $P = 0.017$, 重症组 vs. 对照组: $t = 34.317$ 、 $P < 0.001$, 轻症组 vs. 对照组: $t = 25.647$ 、 $P < 0.001$; IL-6: 重症组 vs. 轻症组: $t = 25.618$ 、 $P < 0.001$, 重症组 vs. 对照组: $t = 36.507$ 、 $P < 0.001$, 轻症组 vs. 对照组: $t = 19.549$ 、 $P < 0.001$

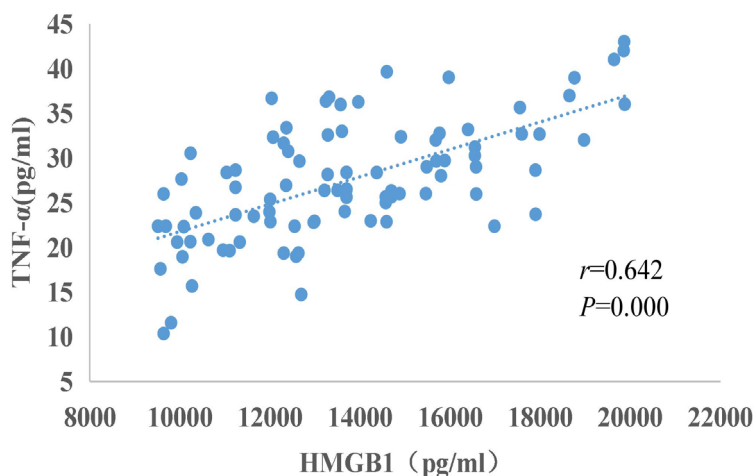


图2 EV71 HFMD患儿血浆HMGB1与TNF- α 水平的相关性

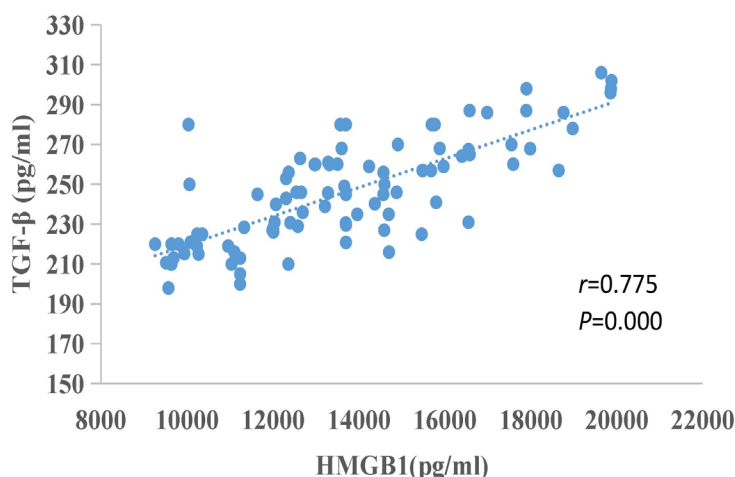


图3 EV71型HFMD患儿血浆HMGB1与TGF-β水平的相关性

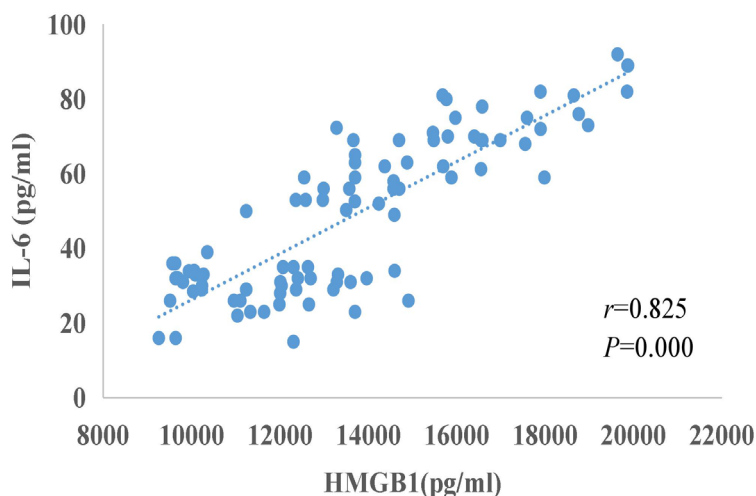


图4 EV71型HFMD患儿血浆HMGB1与IL-6水平的相关性

讨 论

HFMD为小儿常见丙类传染性疾病,可由多种型别肠道病毒感染所致,我国以CA16和EV71最为常见^[6-7]。其中EV71具有嗜神经性,感染后易引起神经系统并发症,甚至危及生命^[8]。近年来,HFMD疫情在亚太地区不断暴发,在我国多个地区亦出现大范围流行^[9-10]。研究显示大部分病毒性感染性疾病的组织损伤及病情进展过程中都涉及细胞免疫及体液免疫,因此免疫治疗成为该类疾病机制研究的热点^[2];目前也有研究显示重症甚至危重症HFMD的病原体主要是EV71,同时研究显示病毒本身的基因并未改变^[11]。因此,临床转归可能与机体免疫功能改变有关,免疫功能紊乱或降低是罹患各种感染性疾病重要原因^[12],故推测HFMD危重症

度与机体免疫功能密切相关。

HMGB1是一种在哺乳动物细胞中广泛存在的核蛋白,其结构高度保守。因其具有重要的晚期促炎作用,近年来HMGB1已成为危重医学研究的热点之一^[13]。HMGB1较早期炎症介质(TNF-α和IL-1等)分泌延迟且持续时间较长,故被称作“晚期”炎症介质。健康人、正常动物血清中HMGB1水平非常低。HMGB1作为一种重要的炎症介质和致炎因子,是启动和维持炎症瀑式反应的中心分子,介导多种急慢性炎症疾病。目前学者研究发现HMGB1在脓毒症^[14-15]、全身炎症反应综合征^[16-17]和多器官功能障碍^[18-19]发生和发展过程中均起到了重要作用,对维持和延长机体炎症反应具有重要意义,参与了多种疾病的组织损伤、修复过程^[20-21]。

本研究通过对EV71型HFMD患儿外周血

HMGB1 mRNA表达和血浆HMGB1水平进行检测,发现HFMD急性期HMGB1表达水平显著高于健康儿童,且重症组较轻症组显著升高,提示重症HFMD患儿HMGB1水平较高。另外,本研究对HFMD患儿HMGB1水平绘制了ROC曲线,发现当HMGB1 > 13 090 pg/ml时可预测重症,提示当HMGB1 > 130 90 pg/ml时HFMD可能发展为重症,推测HMGB1可能影响HFMD患儿机体炎症水平从而影响病情进展,与国内外研究一致^[22-23],故当手足口病患儿HMGB1显著升高,尤其> 13 090 pg/ml时则需高度警惕重症的可能,需积极调整治疗方案,争取治疗时机。

同时,本研究中亦检测了EV71 HFMD患儿炎症因子水平,结果提示HFMD患儿体内炎症因子水平较对照组儿童显著升高,以重症组升高更明显,提示肠道病毒感染可致免疫功能紊乱及细胞因子过度产生,与既往文献报道一致^[24]。感染EV71患儿机体免疫状态与病情有关,轻症患者处于全身炎症反应状态,重症或危重症病例处于代偿性炎症反应或混合性拮抗反应状态^[25]。本课题组前期研究^[26]亦证实了在HFMD发展过程中,细胞因子发挥了重要作用,其中促炎因子水平升高、抗炎因子水平下降是疾病恶化的重要标志。另外,本研究对HMGB1水平与炎症因子TNF- α 、TGF- β 及IL-6水平进行相关性分析,提示HMGB1和炎症因子TNF- α 、TGF- β 及IL-6水平呈正相关。推测在重症HFMD的发生、发展过程中,单核/巨噬细胞过度激活,可释放大炎症因子,从而诱导HMGB1释放并介导炎症反应,炎症反应级联放大,导致病情恶化。同时当EV71感染细胞受损甚至坏死时,胞核内HMGB1亦被释放到细胞外,并引发单核巨噬细胞分泌促炎因子;而促炎因子又促进HMGB1的分泌,两者间相互促进,在炎症反应后期,这种反馈效应对炎症的维持起到了非常重要的作用。因此,推测抑制HMGB1的表达可能成为阻止HFMD病情进展的关键点之一。

目前研究认为HFMD病情进展主要和病毒直接侵犯中枢神经系统、病毒感染后引起的免疫性损伤,各种炎症因子的释放激发机体过激的炎症反应,导致神经系统等严重并发症有关。HMGB1作为一个广泛的致炎因子被发现后,为抗炎治疗开拓了新领域。本研究证实HMGB1在HFMD病情演变中发挥重要作用, HMGB1可能通过调控TNF- α 、

TGF- β 及IL-6等炎症因子参与重症HFMD的发生、发展过程。本研究对HFMD病情变化的评估、及时采取积极有效的干预措施对降低HFMD重症率有重要临床意义,为HMGB1抑制剂转化成药物干预HFMD病情进展奠定了基础。

参 考 文 献

- [1] Sun JF, Li HL, Sun BX. 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.
- [2] 崔强华, 余明达, 孙莉. 儿童早期预警评分联合C-反应蛋白和降钙素原动态监测在小儿手足口病分诊诊断及转归预测中的应用价值[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2021, 15(5): 330-336.
- [3] Deng M, Scott MJ, Fan J, et al. Location is the key to function: HMGB1 in sepsis and trauma-induced inflammation[J]. J Leukoc Biol, 2019, 106(1): 161-169.
- [4] Li XW, Ni X, Qian SY, et al. Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of hand, foot and mouth disease(2018 edition)[J]. World J Pediatr, 2018, 14(5): 437-447.
- [5] 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.
- [6] Kimmis BD, Downing C, Tying S. Hand-foot-and-mouth disease caused by coxsackievirus A6 on the rise[J]. Cutis, 2018, 102(5): 353-356.
- [7] Sun BJ, Chen HJ, Chen Y, et al. The risk factors of acquiring severe hand, foot, and mouth disease: A meta-analysis[J]. Can J Infect Dis Med Microbiol, 2018, 2018: 2751457.
- [8] Jin Y, Zhang R, Wu W, et al. Antiviral and inflammatory cellular signaling associated with enterovirus 71 infection[J]. Viruses, 2018, 10(4): 155.
- [9] Zheng Y, Jit M, Wu JT, et al. Economic costs and health-related quality of life for hand, foot and mouth disease (HFMD) patients in China[J]. PLoS One, 2017, 12(9): e0184266.
- [10] Xie C, Wen H, Yang W, et al. Trend analysis and forecast of daily reported incidence of hand, foot and mouth disease in Hubei, China by prophet model[J]. Sci Rep, 2021, 11: 1445.
- [11] 陈程, 刘映霞, 杨桂林, 等. 基于转录组测序技术的重症手足口病相关基因研究[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2016, 10(1): 26-30.
- [12] Zhou JF, Chen ZY, Yang SM, et al. Clinical features and peripheral blood T lymphocyte subsets in hand, foot, and mouth disease according to different pathogens[J]. Indian J Pediatr, 2017, 84(2): 124-127.
- [13] Tripathi A, Shrinet K, Kumar A. HMGB1 protein as a novel target for cancer[J]. Toxicol Rep, 2019, 6: 253-261.
- [14] 陈艳青, 黄潇, 孔桂青, 等. HMGB1和vWF等细胞因子对脓毒症患者病情严重程度及预后评估的意义[J]. 中华危重病急救医学, 2020, 32(8): 933-937.
- [15] 尹晓晗, 栾正刚. 高迁移率族蛋白1在脓毒症中作用研究进展[J]. 创伤与急危重病医学, 2014, 2(3): 157-162.
- [16] 朱义超, 凌斌, 孙洁, 等. 高迁移率族蛋白B1在多器官功能障碍综合征中炎症调控作用的研究进展[J]. 中国急救医学, 2015, 35(5): 465-468.
- [17] 雷伟健. 脓症患者连续性血液净化治疗后休克指数与全

- 身炎症反应综合征, 免疫应答的相关性[J]. 海南医学院学报, 2017, 23(11): 1499-1501, 1505.
- [18] 李峥. 严重烧伤并发多器官功能障碍综合征患者高迁移率族蛋白B1的水平变化及临床意义分析[J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(25): 2780-2782.
- [19] 徐逸洲, 叶晨, 唐磊, 等. PHB1表达下调介导HMGB1促肺动脉内皮细胞损伤[J]. 中南大学学报(医学版), 2020, 45(9): 1024-1034.
- [20] Takahashi H, Nishibori M. Current status and future prospects in HMGB1 and receptor researches[J]. Nihon Rinsho, 2016, 74(4): 703-711.
- [21] Tang Y, Zhao X, Antoine D, et al. Regulation of posttranslational modifications of HMGB1 during immune responses[J]. Antioxid Redox Sign, 2016, 24(12): 620-634.
- [22] 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.
- [23] Zheng W, Shi H, Chen Y, et al. Alteration of serum high-mobility group protein 1 (HMGB1) levels in children with enterovirus 71-induced hand, foot, and mouth disease[J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96: e6764.
- [24] Lee KY. Enterovirus 71 infection and neurological complications[J]. Korean J Pediatr, 2016, 59(10): 395-401.
- [25] 王洁, 陈东, 赵昕峰, 等. EV71型手足口患儿免疫相关指标变化水平分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(14): 2197-2201.
- [26] 邓慧玲, 张玉凤, 符佳, 等. 手足口病患儿机体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): 209-211, 214.
- (收稿日期: 2021-04-27)
(本文编辑: 孙荣华)

张玉凤, 万涵, 樊华峰, 等. 高迁移率族蛋白1在肠道病毒71型手足口病患者中的表达及临床价值[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2022, 16(1): 9-15.