

## 临床研究

DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.003192

# 郑州市 2015 年至 2019 年手足口病患者外周血炎症细胞和电解质水平变化与预后关联的巢式病例对照研究

郑 珊<sup>1</sup>, 冯慧芬<sup>2</sup>, 徐 晶<sup>1</sup>, 封 爽<sup>1</sup>, 杨 静<sup>1</sup>

(郑州大学第五附属医院 1. 消化内科; 2. 感染科, 郑州 450052)

**【摘要】目的:**探讨血清炎症细胞和电解质水平变化与手足口病(hand-foot-mouth disease, HFMD)严重程度相关性。**方法:**采用巢式病例对照研究,选取 2015 年至 2019 年于河南省儿童医院住院的 HFMD 患儿为研究对象,绘制趋势图进行对比,并构建 logistic 回归模型预测手足口病重症化的危险因素。**结果:**logistic 回归多因素分析中炎症细胞(白细胞、中性粒细胞比率、血小板计数)增加在轻、重症 HFMD 病程第 1~3 天差异有统计学意义( $P<0.05$ );电解质水平改变( $K^+$ 升高、 $Ca^{2+}$ 和  $Na^+$ 降低)在轻、重症 HFMD 病程第 2~5 天差异有统计学意义( $P<0.05$ );重症 HFMD 组中居住地为农村、高热的比率明显高于普通 HFMD 组( $P<0.05$ )。**结论:**炎症细胞(白细胞、中性粒细胞比率、血小板计数)增加和电解质水平改变( $K^+$ 升高、 $Ca^{2+}$ 和  $Na^+$ 降低)可提示重症 HFMD 不同病程的进展,监测 HFMD 患者病程中外周血炎症细胞和电解质水平变化具有一定的临床价值,应加强对居住地为农村和高热 HFMD 患者的健康管理。

**【关键词】**手足口病; 炎症细胞; 电解质**【中图分类号】**R512.5**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2022-09-27

## Nest case-control study of the correlation between changes in peripheral blood inflammatory cells and electrolyte levels and prognosis of hand-foot-mouth disease in Zhengzhou from 2015 to 2019

Zheng Shan<sup>1</sup>, Feng Huifen<sup>2</sup>, Xu Jing<sup>1</sup>, Feng Shuang<sup>1</sup>, Yang Jing<sup>1</sup>

(1. Department of Gastroenterology; 2. Department of Infectious Diseases,

The Fifth Affiliated Hospital of Zhengzhou University)

**【Abstract】****Objective:** To explore the correlation between serum inflammatory cells and electrolyte levels and the severity of hand-foot-mouth disease (HFMD). **Methods:** Using the Nest case-control study, we selected children hospitalized in Henan Children's Hospital from 2015 to 2019 as research objects, mapped a trend chart for comparison, and built a logistic regression model to predict the risk factors of severe HFMD. **Results:** Multivariate logistic regression analysis showed that the increase of inflammatory cells (leukocyte, neutrophil ratio, platelet count) in the course of mild and severe HFMD (day 1 to day 3) was statistically significant ( $P<0.05$ ). The changes of electrolyte levels (increased  $K^+$ , decreased  $Ca^{2+}$  and  $Na^+$ ) in the course of mild and severe HFMD (day 2 to day 5) was statistically significant ( $P<0.05$ ). The rate of high fever in severe HFMD group was significantly higher than that in common HFMD group ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** The increase of inflammatory cells (leukocyte, neutrophil ratio and platelet count) and the change of electrolyte levels ( $K^+$  increase,  $Ca^{2+}$  and  $Na^+$  decrease) can indicate the progression of severe HFMD. Monitoring the changes of inflammatory cells and electrolyte levels in peripheral blood of patients with HFMD during the course of the disease has certain clinical value. Health management of HFMD patients with high fever who live in rural areas should be strengthened.

**作者介绍:** 郑 珊, Email: zhengshanyz@163.com,

研究方向: 肝脏疾病及感染性疾病基础与临床研究。

**通信作者:** 冯慧芬, Email: huifen.feng@163.com。**基金项目:** 国家自然科学基金资助项目(编号: 81473030); 河南省重

点研发与推广专项资助项目(编号: 192102310376); 河南省医学科技攻关计划(联合共建)资助项目(编号: LHGJ20190426)。

**优先出版:** <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20230316.1132.010.html>

(2023-03-17)

**【Key words】** hand-foot-mouth disease; inflammatory cell; electrolyte

手足口病(hand-foot-mouth disease, HFMD)是一种常见的细小病毒科肠道病毒疾病,主要由肠道病毒 A71(enterovirus A71, EV-A71)和柯萨奇病毒 A16(Coxsackie virus A16, CVA16)引起,通常影响 5 岁以下儿童<sup>[1]</sup>。大多数患者症状轻微,可自愈。少数感染者会迅速出现神经系统或心肺并发症,甚至导致死亡<sup>[2-3]</sup>。对症治疗和针对某些肠道病毒的疫苗接种一直是治疗和预防 HFMD 的主要方法,还没有针对 HFMD 的特效治疗方案,药物治疗通常侧重于缓解症状<sup>[4-5]</sup>。大量研究分别从病原学、环境因素、宿主等方面试图阐明 HFMD 重症病例的发生发展规律及主要影响因素,并对相关因素建立模型进行预测<sup>[6-8]</sup>。但关于 HFMD 患者炎症细胞和电解质水平动态变化的准确定位和研究较少,调查指标受限,各因素之间的交互作用及内在联系仍需进一步探索。本研究采用巢式病例对照研究设计,避免了经典病例对照研究统计效率不高及选择偏倚等不足,对 HFMD 患者便于获得的血清检测指标进行动态分析,为 HFMD 早期预警提供依据。

## 1 对象和方法

### 1.1 研究对象

回顾性收集 2015 年至 2019 年于河南省儿童医院诊断为 HFMD 的患者 5 124 名,其中轻症 3 468 名,重症 1 550 名。

### 1.2 分组设计

病例组和对照组均来自河南省儿童医院。纳入标准:符合 HFMD 临床诊断标准的住院患者;无合并其他感染性疾病;未接受抗生素及激素治疗者。排除标准:病史资料不完整者;病程大于一周者;合并严重先天性系统疾病者;研究过程中失访者。病例组:在随访中诊断为重症 HFMD 者,最终纳入重症 1 124 名。对照组:在参与随访的病例中,符合条件的对照组患者纳入轻症 2 279 例。HFMD 诊断依据《手足口病诊疗指南(2010 年版)》<sup>[9]</sup>。研究前从每位患者的父母处获得书面知情同意书并签字。

### 1.3 信息收集

通过规范的问卷调查表,记录病例的一般资料和检验指标。一般资料包括患儿年龄、性别及最高体温等;检测指标包括血清炎症细胞和电解质水平结果,所有病例的临床信息录入均在 Epidata 软件中完成。由 2 名经过统一培训合格的医师依据患者主诉、出现临床症状到初步诊断时间,将所有

病例分为 5 个不同的亚组,分别为 HFMD 发病后第 1 天、第 2 天、第 3 天、第 4 天和第 5 天,重症 HFMD 患者对应的样本量分别为 449、285、244、105、41 例,轻症 HFMD 患者对应的样本量分别为 1 131、290、382、120、56 例,继而得到连续的实验室检查结果。

### 1.4 统计学处理

采用统计学软件 SPSS 26.0 进行分析,血清炎症细胞和电解质指标等计量资料用均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示,年龄、性别等计数资料用构成比表示。2 组计量资料的比较采用 *t* 检验,计数资料的比较采用卡方检验。通过 logistic 回归对存在明显差异的变量进行多因素分析,筛选出重症 HFMD 相关的独立危险因素,各亚组趋势图的绘制在 Graph-Pad Prism 8.0 进行。所有统计学检验均为双侧检验,检验水准  $\alpha=0.05$ 。

## 2 结 果

### 2.1 一般资料

本研究纳入 5 124 名 HFMD 患者,排除合并其他感染性疾病、肝功能损伤等影响因素,最终纳入 HFMD 患者 3 403 例,重症患者 1 124 例,其中伴呕吐 327 例(29.1%),精神差 857 例(76.2%),肢体抖动 472 例(42.0%);轻症 2 279 例,伴有呕吐 183 例(0.08%),精神差 1 498 例(65.7%),肢体抖动 46 例(2.0%)。2 组间居住地为农村和高热均有统计学意义(表 1)。

表 1 一般资料(*n, %* ;)

变量	轻症 ( <i>n</i> =2 279)	重症 ( <i>n</i> =1 124)	$\chi^2/Z$ 值	P 值
年龄/岁			0.922	0.337
≤2				
>2				
性别			2.989	0.084
男	1 508(66.2)	710(63.2)		
女	771(33.8)	414(36.8)		
居住地			7.106	<0.001
城市	1 541(67.6)	613(54.5)		
农村	675(29.6)	485(43.1)		
郊区	63(2.8)	26(2.3)		
最高体温/℃			4.277	0.039
≤39.0	1 356(59.5)	627(55.8)		
>39.0	923(40.5)	497(44.2)		

### 2.2 轻症和重症 HFMD 患者外周血的炎症细胞和电解质水平比较

重症组白细胞、血小板、中性粒细胞、K<sup>+</sup>水平均高于轻症 ( $P<0.05$ ),而淋巴细胞比率、Na<sup>+</sup>水平低于轻症组 ( $P<0.05$ ),见表 2。

表2 轻症和重症HFMD患者炎症细胞和电解质水平比较

项目	轻症 (n=2 279)	重症 (n=1 124)	t值	P值
WBC/(×10 <sup>9</sup> 个·L <sup>-1</sup> )	10.1 ± 3.5	11.5 ± 4.9	9.374	<0.001
NEUT/%	50.2 ± 18.5	55.8 ± 17.5	8.537	<0.001
LYM/%	43.0 ± 63.6	37.1 ± 20.6	3.021	<0.001
MONOR/%	6.6 ± 3.6	6.5 ± 6.0	0.064	0.949
PLT/(×10 <sup>9</sup> 个·L <sup>-1</sup> )	293.2 ± 73.2	308.9 ± 77.8	5.785	<0.001
Cl <sup>-</sup> /(mmol·L <sup>-1</sup> )	101.8 ± 6.8	101.5 ± 6.9	2.212	0.227
K <sup>+</sup> /(mmol·L <sup>-1</sup> )	4.3 ± 2.9	4.5 ± 0.5	1.681	0.027
Ca <sup>2+</sup> /(mmol·L <sup>-1</sup> )	2.6 ± 5.1	2.4 ± 0.7	1.209	0.427
Na <sup>+</sup> /(mmol·L <sup>-1</sup> )	137.3 ± 8.6	136.8 ± 5.6	0.795	0.093

注: WBC, 白细胞; NEUT: 中性粒细胞比率; LYM: 淋巴细胞比率; MONOR: 单核细胞比率; PLT: 血小板

### 2.3 病程中轻、重症HFMD患者外周血炎症细胞和电解质水平分析

比较轻、重症患者的白细胞、中性细胞比率、淋巴细胞比率、单核细胞比率、血小板、Cl<sup>-</sup>、K<sup>+</sup>、Ca<sup>2+</sup>和Na<sup>+</sup>水平在不同发病时间的变化趋势(图1)。在HFMD患者病程第1~3天重症组白细胞和中性粒细胞比率明显高于轻症组( $P<0.05$ ),随着病情进展呈逐渐下降趋势,最低水平均在第5天(图1A、B);在病程第1~5天轻、重症组淋巴细胞水平均呈上升趋势,第2~3天重症组淋巴细胞水平明显低于轻症组( $P<0.05$ ),最大值出现在第5天(图1C);单核细胞比率水平在病程第1~5天内病例组与对照组无明显差异(图1D);血小板水平在轻、重症患者病程第1~5天均呈上升趋势,在第1、2、4天重症组明显高于轻症组( $P<0.05$ ),最大值出现在第5天(图1E);Cl<sup>-</sup>水平在病程第1~5天中病例组与对照组未见明显差异(图1F);重症组的K<sup>+</sup>水平在病程第1~4天呈缓慢上升趋势( $P<0.05$ ),最大值出现在第3天,而在轻症组中K<sup>+</sup>水平变化不明显(图1G);Ca<sup>2+</sup>水平在轻、重症患者病程第1~5天均呈轻度下降趋势,第2~3天重症组明显低于轻症组( $P<0.05$ ),最小值出现在第5天(图1H);重症组Na<sup>+</sup>水平在病程中呈轻度下降趋势,第4~5天下降明显低于轻症组( $P<0.05$ ),最小值出现在第5天,而在轻症组中Na<sup>+</sup>水平变化不明显(图1I)。

### 2.4 重症HFMD危险因素 logistic 回归分析

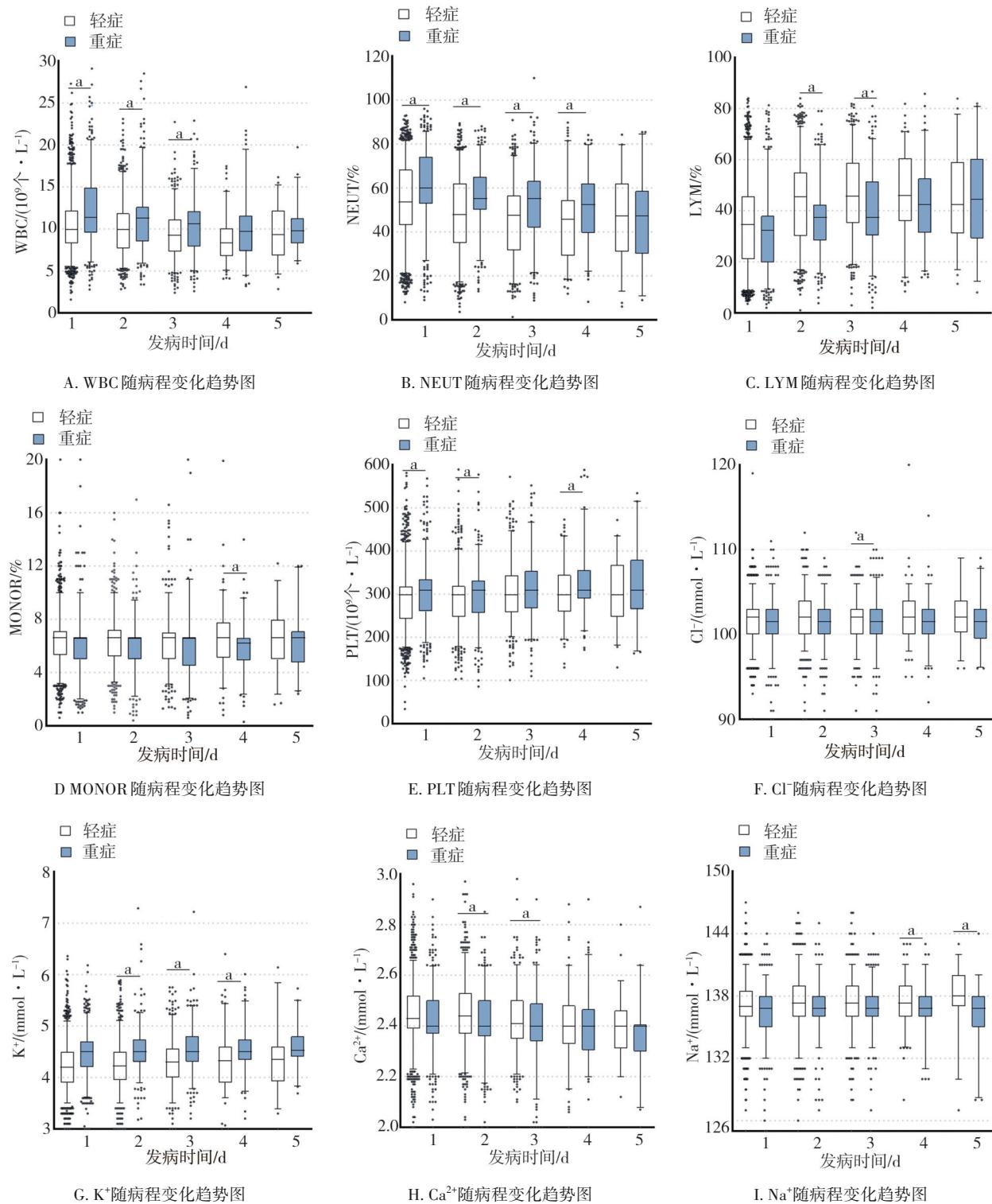
建立logistic回归模型对HFMD患者外周血检测水平分析,筛选重症HFMD患者的独立危险因素。模型检验结果显示,白细胞( $OR=1.050, 95\%CI=1.029\sim1.072, P<0.001$ )、中性粒细胞比率( $OR=1.016, 95\%CI=1.011\sim1.021, P<0.001$ )、血小板( $OR=1.003, 95\%CI=1.002\sim1.004, P<0.001$ )和K<sup>+</sup>( $OR=1.255, 95\%CI=1.09\sim1.445, P<0.001$ )为重症HFMD的危险因素(图2A)。进一步筛选炎症细胞和电解质水平动态变化的准确定位,对不同病程建立logistic回归模型进行分析。结果表明在病程第1天( $OR=1.082, 95\%CI=1.048\sim1.117, P<0.001$ )

(图2B)和第3天( $OR=1.096, 95\%CI=1.038\sim1.157, P<0.001$ )(图2D),白细胞升高是重症HFMD的危险因素;在病程第1天( $OR=1.013, 95\%CI=1.005\sim1.020, P<0.001$ )(图2B)、第2天( $OR=1.036, 95\%CI=1.026\sim1.047, P<0.001$ )(图2C)和第3天( $OR=1.026, 95\%CI=1.015\sim1.037, P<0.001$ )(图2D),中性粒细胞比率增加是重症HFMD的危险因素;血小板是病程第1天( $OR=1.002, 95\%CI=1.000\sim1.004, P<0.05$ )(图2B)和第2天( $OR=1.003, 95\%CI=1.001\sim1.005, P<0.05$ )(图2C)的危险因素;而在病程第2天( $OR=4.175, 95\%CI=2.952\sim5.905, P<0.001$ )(图2C)、第3天( $OR=3.801, 95\%CI=2.598\sim5.560, P<0.001$ )(图2D)和第4天( $OR=2.957, 95\%CI=1.630\sim5.365, P<0.001$ )(图2E),K<sup>+</sup>增多是重症HFMD的危险因素;Ca<sup>2+</sup>减少是重症HFMD病程第2天( $OR=0.171, 95\%CI=0.059\sim0.502, P<0.05$ )(图2D)和第3天( $OR=0.172, 95\%CI=0.054\sim0.547, P<0.05$ )(图2D)的影响因素;Na<sup>+</sup>减少是病程第4天( $OR=0.855, 95\%CI=0.762\sim0.959, P=0.008$ )(图2E)和第5天( $OR=0.826, 95\%CI=0.707\sim0.965, P=0.016$ )(图2F)重症HFMD的独立影响因素。综上,白细胞升高、中性粒细胞增加、血小板增多、K<sup>+</sup>升高、Ca<sup>2+</sup>和Na<sup>+</sup>降低是重症HFMD的影响因素。

### 3 讨 论

HFMD自2008年起被列为我国C类传染病,因在儿童中的普遍易感性,长期居于传染病发病前列,不仅严重危害婴幼儿健康,也给社会和家庭带来一定的经济和心理负担<sup>[10-11]</sup>。引起重症HFMD的确切发病机制尚未完全阐明,多认为涉及炎症反应、细胞因子级联反应和细胞因子风暴<sup>[12-13]</sup>。本研究采用巢式病例对照研究的方法,探究外周血炎症细胞在病程中的募集变化和电解质水平情况,结果显示白细胞升高、中性粒细胞增加、血小板增多、K<sup>+</sup>升高、Ca<sup>2+</sup>和Na<sup>+</sup>降低是重症HFMD的影响因素。分析HFMD患儿的居住地和最高体温变化,发现重症HFMD中居住地为农村和最高体温>39.0°C占多数,居住地为农村患重症HFMD的风险更高,可能与卫生条件稍差、教育程度偏低及经济地位偏低相关<sup>[14-15]</sup>。

以往研究发现白细胞增多引起的炎症在HFMD的发展中起重要作用,轻症HFMD患者处于全身炎症反应状态,重症或危重患者则处于代偿性抗炎反应或混合拮抗反应状态,并且炎症引起的级联反应与HFMD预后密切相关<sup>[15-16]</sup>。机体被感染触发的白细胞招募和激活是清除体内病原体和调节免疫反应的关键。本研究的病程趋势图显示重症HFMD



注:a, P<0.05

图 1 病程中轻、重症患者外周血外周血炎症细胞和电解质水平分析

病程第 1~3 天白细胞和中性粒细胞比率增加明显高于轻症组, 提示重症 HFMD 患者急性期体内可产生强烈的炎症反应<sup>[17]</sup>。Yi ZJ 等<sup>[18]</sup>的一项 Meta 分析发现白细胞计数升高还会增加 HFMD 的死亡率, 中性

粒细胞比率也可作为鉴别重度 HFMD 患者的参考指标。Wang YR 等<sup>[19]</sup>关于新型冠状病毒感染的研究认为, 体内高水平的中性粒细胞会导致明显的临床症状, 如发热、寒战和出汗, 并可用于重症新冠肺炎

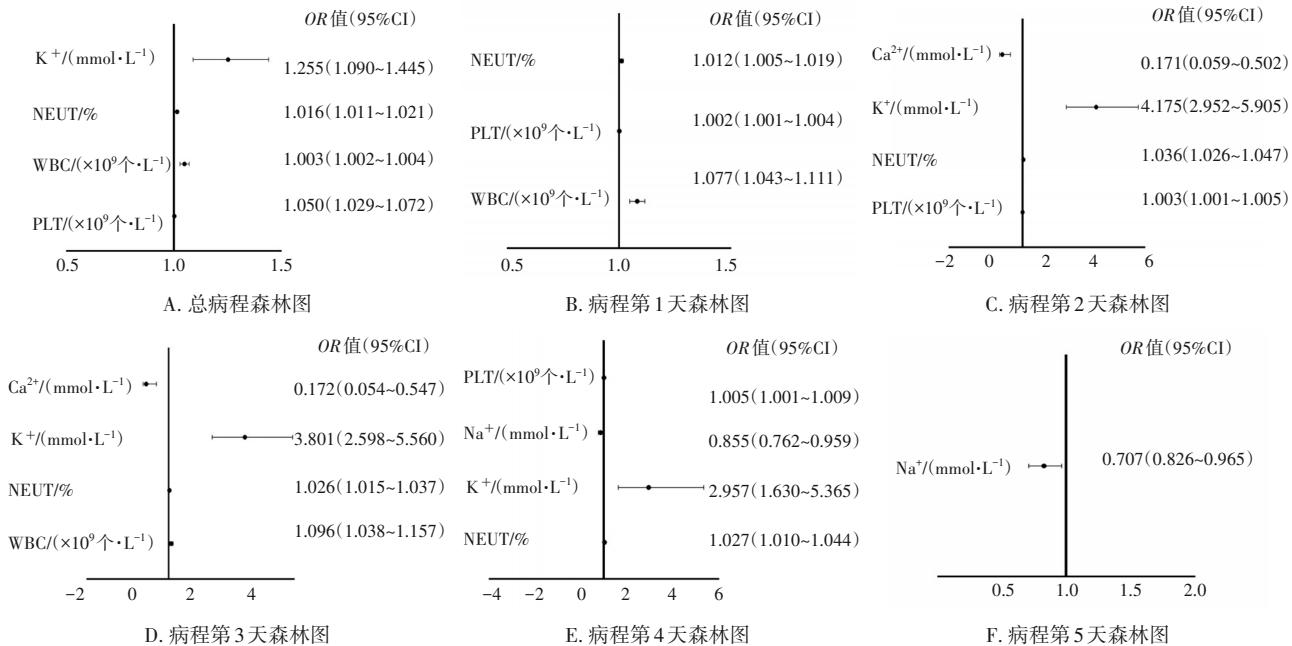


图2 重症HFMD多因素logistic回归分析

患者的预测死亡标志。本研究多因素分析筛选出白细胞和中性粒细胞比率增加为重症HFMD患者病程第1~3天的主要危险因素,进一步说明炎症细胞水平升高在疾病急性期是一个重要参考指标,可为临床医师在门诊的临床决策提供依据。

血小板是血液的重要组成部分,在凝血、血栓形成和炎症等多种生理和病理过程中发挥重要作用。最近的研究证明,血小板可能作为主要炎症细胞参与免疫调节细胞从而影响重症HFMD患者抗病毒免疫的所有阶段<sup>[20~21]</sup>。本研究的病程趋势图显示重症组血小板计数水平和淋巴细胞比率增加呈正相关,然而两者的相互作用仍需进一步探索。Elia E等<sup>[22]</sup>研究发现,HFMD患者中的血小板还可促进祖细胞和白细胞转移到炎症部位,并释放几种介导炎症的物质。Jin YF等<sup>[23]</sup>则认为血小板活化增加有助于凝血酶形成,凝血酶可能相互作用增加脑内皮通透性,可引起EV71相关的HFMD患者脑损伤。本研究结果提示血小板计数升高是重症HFMD病程第1~2天的危险因素,且在病程趋势图中重症组第1~2天的血小板计数升高较轻症组明显,差异存在统计学意义,提示血小板计数水平升高可作为重症HFMD急性期的潜在生物标志。因此,监测HFMD患者急性期外周血的血小板变化水平有助于对重症HFMD的早期评估和识别。

电解质变化对维护机体内环境的平衡具有相当重要的作用<sup>[24]</sup>。在HFMD的发病机制中电解质等的代谢改变仍被视为重要事件,低钠血症可导致渗透压增加和组织细胞肿胀,并可能与神经病变和重症患者中致命的心肺功能衰竭有关<sup>[14]</sup>。钠离子变化可影响钾离子的波动,两者在彼此转运中的相互作用越来越被认识<sup>[24]</sup>。苍旻等<sup>[25]</sup>的研究则表明重症HFMD儿童血清25-羟维生素D减少可加重HFMD患者的病情并增加神经系统并发症的风险,从而影响HFMD儿童的预后。本研究的病程趋势图显示到外周血电解质水平变化多发生于重症HFMD患者的稍缓解期,其中K<sup>+</sup>增多是重症HFMD病程第2~4天的危险因素;Ca<sup>2+</sup>减少是重症HFMD病程第2~3天的影响因素;而Na<sup>+</sup>减少是重症HFMD病程第4~5天的主要影响因素,差异均存在统计学意义。因此,临床治疗中警惕HFMD患者病程中电解质水平(K<sup>+</sup>升高、Ca<sup>2+</sup>和Na<sup>+</sup>降低)改变,可为临床医师对重症HFMD进展和预后判断提供参考。

综上所述,在重症HFMD患者病程中可出现炎症细胞变化和电解质紊乱,炎症细胞的变化多发生在重症HFMD患者的急性期(病程第1~3天),随着病情的进展,电解质水平的改变多始于重症HFMD的稍缓解期(病程第2~5天)。研究结果为深入了解炎症细胞和电解质水平在重症HFMD发病机制中

的作用提供了线索。临床医师及时监测 HFMD 儿童的外周血炎症细胞和电解质水平变化有助于确定疾病的进展和预后。研究存在的局限性:本调查来源于临床资料的收集,多数病例病原学、热程等资料并不完善,有待完善各项化验检测和资料的收集,进一步分组分析;收集资料的来源单一,仍需外部数据进行验证。

## 参 考 文 献

- [1] He FL, Rui J, Deng ZQ, et al. Surveillance, epidemiology and impact of EV-A71 vaccination on hand, foot, and mouth disease in Nan-chang, China, 2010–2019[J]. Front Microbiol, 2022, 12:811553.
- [2] Fong SY, Mori D, Rundi C, et al. A five-year retrospective study on the epidemiology of hand, foot and mouth disease in Sabah, Malaysia [J]. Sci Rep, 2021, 11(1):17814.
- [3] Miao L, Liu YJ, Luo PL, et al. Association between platelet count and the risk and progression of hand, foot, and mouth disease among children[J]. Clinics, 2020, 75:e1619.
- [4] Zhu HW, Xu R, Zang HH, et al. Metabolomic characteristics of hand–foot–mouth disease facilitate discovery and diagnosis of pathogeny [J]. Pediatr Int, 2022, 64(1):e14927.
- [5] Li YP, Wang MQ, Wang WJ, et al. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting death risk in patients with severe hand, foot and mouth disease[J]. Ther Clin Risk Manag, 2020, 16:1023–1029.
- [6] Du ZC, Yang BY, Jalaludin B, et al. Association of neighborhood greenness with severity of hand, foot, and mouth disease[J]. BMC Public Health, 2022, 22(1):38.
- [7] Li YN, Xiong TT, Meng Y, et al. Risk factors for severe hand, foot, and mouth disease infected with Coxsackievirus A6: a hospital-based case-control study[J]. J Med Virol, 2020, 92(12):3144–3150.
- [8] Wang ZC, Liu T, Li JM, et al. Risk factors for hand, foot, and mouth disease caused by coxsackievirus A6 in children under 6 years of age in Tianjin, China: a case-control study[J]. Jpn J Infect Dis, 2021, 74(5):437–442.
- [9] 中华人民共和国卫生部. 手足口病诊疗指南(2010年版)[J]. 国际呼吸杂志, 2010, 30(24):1473–1475.
- Ministry of Health of The People's Republic of China. Diagnosis and treatment guideline on hand-foot-mouth disease(2010)[J]. Int J Respir, 2010, 30(24):1473–1475.
- [10] Huang L, Wang T, Liu XX, et al. Spatial-temporal-demographic and virological changes of hand, foot and mouth disease incidence after vaccination in a vulnerable region of China[J]. BMC Public Health, 2022, 22(1):1468.
- [11] 王小莉, 魏洪鑫, 贾 蕾, 等. 我国手足口病经济负担研究概况 [J]. 中华流行病学杂志, 2020, 41(2):273–279.
- Wang XL, Wei HX, Jia L, et al. Summary of research in economic bur-
- den of hand, foot, and mouth disease in China[J]. Chin J Epidemiol, 2020, 41(2):273–279.
- [12] Shang WZ, Qian SY, Fang LJ, et al. Association study of inflammatory cytokine and chemokine expression in hand foot and mouth disease[J]. Oncotarget, 2017, 8(45):79425–79432.
- [13] Shao P, Wu XX, Li HB, et al. Clinical significance of inflammatory cytokine and chemokine expression in hand, foot and mouth disease [J]. Mol Med Rep, 2017, 15(5):2859–2866.
- [14] Qin LW, Dang DJ, Wang XH, et al. Identification of immune and metabolic predictors of severe hand–foot–mouth disease[J]. PLoS One, 2019, 14(5):e0216993.
- [15] Li PQ, Huang YG, Zhu DP, et al. Risk factors for severe hand–foot–mouth disease in China: a systematic review and Meta-analysis[J]. Front Pediatr, 2021, 9:716039.
- [16] 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.
- [17] Aitken EH, Alemu A, Rogerson SJ. Neutrophils and malaria[J]. Front Immunol, 2018, 9:3005.
- [18] Yi ZJ, Pei SJ, Suo WS, et al. Epidemiological characteristics, routine laboratory diagnosis, clinical signs and risk factors for hand, –foot-and–mouth disease: a systematic review and Meta-analysis[J]. PLoS One, 2022, 17(4):e0267716.
- [19] Wang YR, Wu MD, Li YC, et al. The effects of SARS-CoV-2 infection on modulating innate immunity and strategies of combating inflammatory response for COVID-19 therapy[J]. J Biomed Sci, 2022, 29(1):27.
- [20] Ponomarev ED. Fresh evidence for platelets as neuronal and innate immune cells: their role in the activation, differentiation, and deactivation of Th1, Th17, and tregs during tissue inflammation[J]. Front Immunol, 2018, 9:406.
- [21] Li QW, Wang YM, Xue WY, et al. Immunomodulatory effects of platelets on the severity of hand, foot, and mouth disease infected with enterovirus 71[J]. Pediatr Res, 2021, 89(4):814–822.
- [22] Elia E, Montecucco F, Portincasa P, et al. Update on pathological platelet activation in coronary thrombosis[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(3):2121–2133.
- [23] Jin YF, Li D, Sun TT, et al. Pathological features of *Enterovirus* 71-associated brain and lung damage in mice based on quantitative proteomic analysis[J]. Front Microbiol, 2021, 12:663019.
- [24] Pearce D, Manis AD, Nesterov V, et al. Regulation of distal tubule sodium transport: mechanisms and roles in homeostasis and pathophysiology[J]. Pflugers Arch – Eur J Physiol, 2022, 474(8):869–884.
- [25] 苍 曼, 谢国锦, 李松涛, 等. 血清维生素D与重症手足口病患儿临床表现的关系[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2019, 39(9):1341–1344, 1360.
- Cang M, Xie GJ, Li ST, et al. The relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and clinical manifestations in severe hand–foot-and–mouth disease[J]. J Nanjing Med Univ Nat Sci, 2019, 39(9):1341–1344, 1360.

(责任编辑:周一青)