

雾化吸入重组人干扰素 $\alpha 1b$ 对重症手足口病早期的治疗作用

徐艳利 田庆玲 姜太一 庞保东 冯雪 庞琳 梁连春 孟一星 李辉 李兴旺

【摘要】目的 评价雾化吸入重组人干扰素 $\alpha 1b$ 对重症手足口病(神经系统受累期)患儿的疗效和安全性,为儿科合理用药提供科学依据。**方法** 采用随机、对照、多中心的设计方法,将 3 家医院重症手足口病患儿分为 2 组。对照组采用常规对症治疗,治疗组在此基础上雾化吸入重组人干扰素 $\alpha 1b$ 注射液 $30 \mu\text{g}$ /次,2 次/d,疗程 5~7 d。并采用 SPSS 17.0 软件进行分析,比较 2 组患儿疗效。**结果** 2013 年 5 至 11 月共 66 例患儿入组,与对照组比较,雾化吸入重组人干扰素 $\alpha 1b$ 可显著缩短重症手足口病(神经受累期)患儿热程[治疗组 (1.9 ± 1.1) d,对照组 (2.7 ± 1.2) d, $P < 0.05$]、恢复进食时间[治疗组 (3.9 ± 1.4) d,对照组 (4.9 ± 1.6) d, $P < 0.05$]和中枢神经系统症状持续时间[治疗组 (2.6 ± 1.1) d,对照组 (3.2 ± 1.0) d, $P < 0.05$]、明显缓解易惊[治疗组 (2.4 ± 1.0) d,对照组 (3.2 ± 0.9) d, $P < 0.05$]和肢体抖动[治疗组 (2.0 ± 1.1) d,对照组 (2.9 ± 1.2) d, $P < 0.05$]的持续时间。对治疗组用药期间生命体征、血常规、血生化的观察和检查均未见不良反应。**结论** 雾化吸入重组人干扰素 $\alpha 1b$ 可用于治疗小儿手足口病,能显著改善重症手足口病早期患儿的神经系统表现和其他临床表现,安全性良好。

【关键词】 雾化吸入;手足口病;重组人干扰素 $\alpha 1b$;神经系统受累期

Therapeutic effect of nebulized human recombinant interferon $\alpha 1b$ on severe hand-foot-mouth disease children with early study of nervous system complications Xu Yanli*, Tian Qingling, Jiang Taiyi, Pang Baodong, Feng Xue, Pang Lin, Liang Lianchun, Meng Yixing, Li Hui, Li Xingwang. *The Infectious Diseases Diagnostic, Therapeutic and Research Center, the National Clinical Key Department of Infectious Disease, the Synergetic and Treatment of Key Infectious Diseases, Capital Medical University, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China
Corresponding author: Li Xingwang, Email: ditanlxw@163.com

【Abstract】Objective To evaluate the efficacy and safety of nebulized recombinant human interferon $\alpha 1b$ (IFN- $\alpha 1b$) for severe hand-foot-mouth disease (HFMD) children with central nervous system complications (CNSC). **Methods** This was a multi-center, prospective, cohort study. Severe HFMD children with CNSC from 3 hospitals were assigned to the control group with conventional therapy, and therapeutic group based on conventional therapy with nebulization of recombinant human IFN- $\alpha 1b$, $30 \mu\text{g}$ twice each day, for 5-7 days. The curative effect between 2 groups was compared by using SPSS 17.0 software. **Results** Sixty-six cases were enrolled from May to November 2013. Compared with conventional therapy, the treatment of nebulized IFN- $\alpha 1b$ could significantly reduce the duration of fever [treatment group (1.9 ± 1.1) d vs control group (2.7 ± 1.2) d, $P < 0.05$], the recovery time of food intake [treatment group (3.9 ± 1.4) d vs control group (4.9 ± 1.6) d, $P < 0.05$] and the duration of the central nervous system syndrome [treatment group (2.6 ± 1.1) d vs control group (3.2 ± 1.0) d, $P < 0.05$], especially shorten the duration of convulsion [treatment group (2.4 ± 1.0) d vs control group (3.2 ± 0.9) d, $P < 0.05$] and myoclonic jerk [(2.0 ± 1.1) vs (2.9 ± 1.2) d, $P < 0.05$]. Vital signs, routine hematological and biochemical parameters were monitored and no adverse effect was observed during the treatment. **Conclusion** Nebulization of human recombinant IFN- $\alpha 1b$ can significantly and safely alleviate early clinical syndrome of severe HFMD children.

【Key words】 Nebulization; Hand-foot-mouth disease; Human recombinant interferon $\alpha 1b$; Nervous system complications

手足口病是由肠道病毒引起的急性传染病,由于缺

乏有效预防措施及治疗手段,其发病率及病死率仍居高不下。本研究将重组人干扰素 $\alpha 1b$ (IFN- $\alpha 1b$) 用于治疗重症手足口病早期,治疗中不使用静脉用丙种球蛋白 (IVIG) 和糖皮质激素,旨在观察雾化吸入 IFN- $\alpha 1b$ 对重症手足口病早期患儿的治疗作用及用药安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 (1) 入选标准:年龄 1~6 岁,男女不限,住院患者。符合《手足口病诊疗指南》(卫生部 2010 年版)^[1]及《肠道病毒 71 型 (EV71) 感染重症病例临床

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2015.08.017

基金项目:新发突发传染病研究北京市重点实验室开放课题 (2014XF02)

作者单位:100015 首都医科大学附属北京地坛医院感染性疾病诊治与研究,感染病科国家临床重点专科,首都医科大学重大传染病防治协同创新中心(徐艳利、庞琳、孟一星、李辉、李兴旺);唐山妇幼保健院儿科(田庆玲、庞保东、冯雪);首都医科大学附属北京佑安医院感染中心(姜太一、梁连春)

通信作者:李兴旺,Email: ditanlxw@163.com

救治专家共识》(2011 年版)^[2]的临床诊断标准,起病(出疹)1~3 d 就诊的重症手足口病早期患者,表现出神经受累表现。(2)排除标准:如果患者满足以下任意 1 条标准,则将其从本研究中排除:已知对 IFN 过敏者;符合《手足口病诊疗指南》(卫生部 2010 年版)临床诊断标准中重症危重型病例;因基础疾病长期或目前正在使用激素治疗的患儿;使用其他药物如炎琥宁注射液、喜炎平注射液、利巴韦林等进行过治疗的患者;合并细菌感染的患儿;患有癫痫、肿瘤、先天性心脏病、肾病、肝功能不全及严重代谢性疾病等基础疾病的患儿。(3)退出标准:试验过程中患儿向危重症转化,需要使用糖皮质激素或 IVIG 者;受试者依从性差或不能遵守试验要求者;受试者发生不良事件或严重不良事件,从医疗上或受试者利益上考虑不宜继续进行试验者;其他研究者判断需要退出的试验者。

1.2 研究方法 (1)分组和给药:将 2013 年 5 月至 11 月北京地坛医院、北京佑安医院及唐山妇幼保健医院的符合入组要求的住院患儿,按照入院顺序及各中心随机数字表分为 2 组:对照组采取基础对症治疗,治疗组在对症治疗的基础上雾化吸入 IFN- α 1b 注射液(北京三元基因工程有限公司生产,生产批号:20130208),30 μ g/次,2 次/d。疗程 5~7 d。(2)基础治疗:依据 2011 版《肠道病毒 71 型(EV71)感染重症病例临床救治专家共识》^[2]中一般治疗措施:注意隔离,避免交叉感染;清淡饮食,做好口腔和皮肤护理,药物及物理降温退热;保持患儿安静,吸氧,保持呼吸道通畅;注意营养支持,维持水、电解质平衡。

1.3 观察指标及评判标准 依据重症手足口病的临床特点,在本研究中设置以下指标。

1.3.1 主要疗效指标 (1)热程:每天常规测 4 次体温,每次测量 5 min,以每天体温的最高值为标准;体温由高于 37.4 $^{\circ}$ C 恢复至 37.4 $^{\circ}$ C 的时间记为热程。(2)神经系统表现复常时间:每天记录精神萎靡、嗜睡、易惊、肢体抖动、惊厥、抽搐、头痛、呕吐、烦躁、急性肌无力、颈项强直共 11 项症状是否存在,各症状从出现至消失的天数,作为各表现的持续时间,以上任一表现出现至所有表现消失的时程作为总体表现持续时间。

1.3.2 次要疗效指标 (1)心率、呼吸频率恢复正常时间;(2)皮疹(斑丘疹/水疱)完全消退时间(完全消退标准:完全消退无新发,分别记录开始发疹到符合上述标准的时间);(3)恢复进食时间,患儿由入院时的张口困难、进食困难伴流涎症状到可以开始进食的时间。

1.3.3 安全性评价指标 (1)生命体征:每天记录体温、呼吸、心率;(2)实验室指标:血常规、血生化包括丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、总胆红素(TB)、总蛋白(TP)。

1.4 病原学检测 入组患儿均留取咽拭子标本,存于 -80 $^{\circ}$ C 冰箱,并于 2014 年 11 月经冷链运输,集中在北京地坛医院中心实验室检测。应用 QIAamp Viral RNA Mini Kit (52906, Qiagen, Germany) 试剂提取病毒 RNA;应用中山大学达因基因股份有限公司的肠道病毒核酸检测试剂盒(PCR-荧光探针法)检测 EV、EV71、CA16,货号分别为:DA-BN161、163、162。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 17.0 软件进行分析,符合正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示;结果采用 *t* 检验,偏态分布的计量资料采用中位数及上下四分位数间距表示,采用 Mann-Whitney 秩和检验;计数资料分析采用 Fisher's 精确概率法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线特征及病例脱落情况 本试验入组患儿共 66 例,治疗过程中因监护人不同意治疗方案脱落 3 例(其中对照组 2 例,治疗组 1 例);因转化为危重症 2 例(对照组、治疗组各 1 例),最终有效病例 61 例(对照组 29 例,治疗组 32 例)。对照组和治疗组男:女分别为 20:9 及 22:10,平均年龄分别为 25.9 个月及 25.4 个月,体质量分别为 (13.1 \pm 3.9) kg 及 (12.7 \pm 2.7) kg,初始体温分别为 (38.5 \pm 0.8) $^{\circ}$ C 及 (38.5 \pm 1.0) $^{\circ}$ C,2 组患儿年龄、性别、体质量比较差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。

总计有 32 例(48%) 患儿入院后行脑脊液检查,2 组脑脊液检查外观均为无色清亮,潘氏试验及脑脊液涂片结果均一致,2 组患儿脑脊液检查差异无统计学意义,见表 1、2。

表 1 重症手足口病患儿治疗前脑脊液总细胞、白细胞及脑脊液蛋白水平 [中位数(四分位数)]

组别	例数	总细胞($\times 10^6/L$)	白细胞($\times 10^6/L$)	脑脊液蛋白(g/L)
对照组	16	46 (22~70)	19 (10~40)	0.22 (0.11~0.73)
治疗组	16	20 (6~56)	10 (4~44)	0.17 (0.11~0.42)
Z 值		-1.434	-1.267	0.000
P 值		0.152	0.205	1.000

表 2 重症手足口病患儿治疗前脑脊液压力、脑脊液葡萄糖及脑脊液氯化物水平 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 The pressure, glucose and chloride in cerebrospinal fluid of severe hand-foot-mouth disease before treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	脑脊液		
		压力(mmHg)	葡萄糖(mmol/L)	氯化物(mmol/L)
对照组	16	160.13 \pm 64.59	4.11 \pm 0.81	123.42 \pm 2.96
治疗组	16	179.33 \pm 54.90	4.20 \pm 0.79	123.24 \pm 1.90
t 值		0.877	0.319	-0.198
P 值		0.388	0.752	0.844

注:1 mmHg=0.009 8 kPa

2.2 疗效评价

2.2.1 手足口病临床表现改善 2 组患儿的入组体温差异无统计学意义;治疗结束后治疗组与对照组相比,

热程明显缩短 ($P < 0.05$)。与对照组比较, 治疗组开始进食时间显著缩短 ($P < 0.05$), 而皮疹 (斑丘疹/水疱) 完全消退时间组间差异无统计学意义, 见表 3。

2.2.2 神经系统表现改善 以精神萎靡、嗜睡、易惊、肢体抖动、惊厥、抽搐、头痛、呕吐、烦躁、急性肌无力、颈项强直共 11 项神经系统表现中, 持续时间最长的天数作为神经系统总体表现的持续时间。50% 以上的患儿观察到精神萎靡、嗜睡、易惊、肢体抖动症状, 与对照组比较 (表 3), 治疗组在总体表现持续的时间及易惊、肢体抖动的持续时间均显著缩短 (P 均 < 0.05)。精神萎靡及嗜睡组间未见差异 (P 均 > 0.05)。

2.3 安全性评价 2 组患儿入组前后及治疗过程中, 体温、心率、呼吸频率组间比较差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05), 见表 4。治疗期间及治疗前后, 治疗组和对

照组血常规及血生化组间比较差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05), 见表 5、6。

本研究中, 患者均留取咽拭子标本, 并于中心实验室行病原学检测, 其中 EV71 52 例, CoxA16 1 例, CoxA6 1 例, 未分出亚型 7 例, 提示 EV71 仍为引起重症手足口病的主要病原。至治疗结束, 治疗组转阴率为 87.5% (28/32 例), 对照组为 80.0% (23/29 例), 2 组差异无统计学意义 ($P = 0.658$)。

3 讨论

临床上重症手足口病的治疗方案主要采取一般治疗、对症治疗。在抗病毒治疗方面, 尚无确切有效、安全性良好的抗病毒药物。目前临床治疗重症手足口病, 存在 IVIG 和糖皮质激素的不合理应用, 且这两类药物治

表 3 对照组和治疗组重症手足口病患儿治疗后热程、恢复进食时间、皮疹、神经系统表现消失时间比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 The time of fever, recovery of food intake, fade of rash and disappear of nervous system symptoms between control group and treatment group after treatment in children with severe hand-foot-mouth disease ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	热程	恢复进食时间	皮疹	易惊	肢体抖动	精神萎靡	嗜睡	神经系统总体表现
对照组	29	2.7 ± 1.2	4.9 ± 1.6	7.2 ± 1.5	3.2 ± 0.9	2.9 ± 1.2	2.4 ± 1.1	2.3 ± 1.4	3.2 ± 1.0
治疗组	32	1.9 ± 1.1	3.9 ± 1.4	6.9 ± 1.3	2.4 ± 1.0	2.0 ± 1.1	2.5 ± 0.9	2.3 ± 1.0	2.6 ± 1.1
<i>t</i> 值		2.72	2.60	0.84	3.27	3.05	-0.39	2.17	2.22
<i>P</i> 值		0.043	0.012	0.410	0.001	0.003	0.70	0.45	0.03

表 4 对照组和治疗组重症手足口病患儿治疗期间体温、心率、呼吸频率比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of the indexes of body temperature, heart rate and breathing frequency during treatment between control group and treatment group in children with severe hand-foot-mouth disease ($\bar{x} \pm s$)

生命体征	例数	检查时间						
		用药前	第 1 天	第 2 天	第 3 天	第 4 天	第 5 天	用药结束
体温 (°C)								
对照组	29	38.5 ± 0.8	38.1 ± 0.7	37.4 ± 0.7	37.2 ± 0.7	36.9 ± 0.4	36.8 ± 0.4	36.8 ± 0.3
治疗组	32	38.5 ± 1.0	37.8 ± 0.8	37.4 ± 0.8	37.0 ± 0.5	36.9 ± 0.3	36.7 ± 0.3	36.7 ± 0.2
<i>t</i> 值		0.000	1.551	0.000	1.293	0.000	1.111	1.545
<i>P</i> 值		1.000	0.126	1.000	0.201	1.000	0.271	0.128
心率 (次/min)								
对照组	29	128.9 ± 12.5	130.8 ± 13.8	124.6 ± 12.1	123.3 ± 14.3	117.9 ± 10.2	116.7 ± 11.1	114.1 ± 10.6
治疗组	32	131.4 ± 14.4	129.7 ± 14.9	125.4 ± 10.7	120.7 ± 6.6	119.1 ± 9.4	115.4 ± 9.1	113.4 ± 8.7
<i>t</i> 值		-0.721	0.298	-0.274	0.926	-0.478	0.502	0.283
<i>P</i> 值		0.474	0.767	0.785	0.358	0.634	0.617	0.778
呼吸 (次/min)								
对照组	29	28.4 ± 2.3	29.5 ± 5.8	28.4 ± 3.9	27.5 ± 2.7	26.6 ± 2.2	26.9 ± 2.1	26.8 ± 1.8
治疗组	32	28.7 ± 3.7	29.1 ± 2.7	28.1 ± 2.6	27.2 ± 1.7	26.5 ± 1.9	26.0 ± 1.8	26.7 ± 2.3
<i>t</i> 值		-0.376	0.351	0.357	0.524	0.190	1.802	0.188
<i>P</i> 值		0.709	0.727	0.723	0.602	0.850	0.077	0.852

表 5 治疗组和对照组重症手足口病患儿治疗前后血白细胞、淋巴细胞、中性粒细胞的变化 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 The changes of the counts of white blood cells, lymphocytes and neutrophils before and after treatment between control group and treatment group in children with severe hand-foot-mouth disease ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	白细胞 ($\times 10^9/L$)	淋巴细胞数 ($\times 10^9/L$)	中性粒细胞计数 ($\times 10^9/L$)	淋巴细胞比例	中性粒细胞比例
治疗前						
对照组	29	12.75 ± 4.10	4.29 ± 2.43	7.66 ± 3.68	0.34 ± 0.18	0.60 ± 0.19
治疗组	32	11.55 ± 4.14	3.53 ± 1.63	6.76 ± 3.51	0.33 ± 0.15	0.59 ± 0.16
<i>t</i> 值		1.136	1.447	0.977	0.154	0.221
<i>P</i> 值		0.261	0.153	0.332	0.878	0.826
治疗后						
对照组	29	9.33 ± 3.50	5.63 ± 2.93	2.84 ± 1.28	0.58 ± 0.15	0.32 ± 0.15
治疗组	32	9.46 ± 3.56	5.18 ± 2.78	3.39 ± 1.36	0.53 ± 0.13	0.37 ± 0.13
<i>t</i> 值		-0.144	0.615	-1.622	1.503	-1.446
<i>P</i> 值		0.886	0.541	0.110	0.138	0.153

表 6 对照组和治疗组重症手足口病患者治疗前后血 ALT、AST、TB、TP 的变化 ($\bar{x} \pm s$)

Table 6 The change of ALT,AST,TB and TP in control group and treatment group before and after treatment in children with severe hand-foot-mouth disease ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	ALT (IU/L)	AST (IU/L)	TB ($\mu\text{mol/L}$)	TP (g/L)
治疗前					
对照组	29	25.0 ± 12.6	37.7 ± 13.1	7.6 ± 2.4	66.2 ± 5.4
治疗组	32	26.5 ± 4.6	41.6 ± 10.5	9.0 ± 4.0	67.0 ± 6.5
t 值		-0.629	-1.289	-1.636	-0.520
P 值		0.532	0.203	0.107	0.605
治疗后					
对照组	29	17.0 ± 9.4	28.8 ± 6.6	5.4 ± 1.3	70.3 ± 8.3
治疗组	32	16.9 ± 5.0	28.9 ± 7.3	4.9 ± 2.0	69.0 ± 9.1
t 值		0.053	-0.057	1.186	0.597
P 值		0.958	0.954	0.240	0.553

注:ALT:丙氨酸氨基转移酶;AST:天冬氨酸转氨酶;TB:总胆红素;TP:总蛋白 ALT: alanine transaminase; AST: aspartate transaminase; TB: total bilirubin; TP: total protein

疗重症病例的确切疗效尚缺乏足够的循证医学证据^[2]。IFN- α 具有广谱抗病毒、抗肿瘤、抑制细胞增殖以及提高免疫功能等作用。IFN 因为强有力的抗病毒作用,已经应用于临床几十年。皮下或肌肉注射治疗是 IFN 最常用的方法。肌肉注射治疗可引起流感样综合征、白细胞减少等不良反应,限制了 INF 在儿童中的应用。刘鉴峰等^[3]研究雾化吸入与肌内注射 IFN- α 1b 在兔体内分布及代谢的差异,结果显示:2 种给药方式¹²⁵I-IFN- α 1b 的最大血药浓度基本一致,雾化吸入 IFN 可达有效血药浓度。尚云晓等^[4]研究发现,IFN- α 1b 雾化吸入治疗由呼吸道合胞病毒引起的小儿急性细支气管炎,使患儿症状减轻,病程缩短,安全性良好,早期用药效果优于晚期用药。雾化吸入 IFN- α 1b 既避免了皮下注射或肌肉注射所引起的可能的不良反应,又取得了治疗作用,表明儿童雾化吸入给药是安全、有效的。

目前已有研究证明 EV71 感染可抑制 IFN 的表达^[5-7],同时动物实验也证明 EV71 在体内可以刺激促炎细胞因子的产生,而不能刺激 IFN 的产生^[8]。本研究纳入的重症手足口病早期患儿,均未使用 IVIG 和糖皮质激素。治疗组较对照组患儿开始进食时间提前,效果显著;雾化吸入 IFN- α 1b 对口腔疱疹的局部作用起效快,疗效较好,可能与雾化吸入给药方式产生的局部作用有关。

本研究纳入的手足口病患者,有超过半数出现一项或多项神经系统受累期表现:易惊、肢体抖动、精神萎靡、嗜睡。治疗组退热时间为(1.9 ± 1.1) d,较对照组热程缩短将近 1 d,且显著缩短易惊和肢体抖动持续时间,2 组神经系统症状全部消退的时间也具有统计学差异。显示治疗组较对照组,从热程到神经系统受累期主要表现及总体表现的持续时间,均有显著改善,疗效确切。治疗期间血常规、血生化、呼吸循环系统等项均未发现异常,表明雾化吸入 IFN- α 1b 是安全的。

动物实验证实,IFN- α 1b 能穿透血脑脊液屏障,可

使 2,5-寡腺苷酸合成酶增加,由此可能改善中枢神经系统抗病毒感染能力^[9];IFN 可显著抑制 EV71 复制,并对病毒致病性和组织嗜性有一定的影响,在抗 EV71 感染中起重要作用^[10]。此外,细胞因子风暴,即高浓度的炎症因子和促炎性因子,可能引起 EV71 相关疾病的发病机制^[8,11-12]。谢金纯等^[13]研究发现,手足口病患儿在感染病毒后其病情发展与细胞因子的表达水平有关,多数促炎因子和抗炎因子过度表达可能是发生重症手足口病的免疫基础。大剂量 IFN- α 治疗可通过调节 T 淋巴细胞抗原递呈细胞功能和细胞因子产生,维持细胞因子网络的平衡来发挥其抗病毒作用^[14]。IFN- α 具有抗 EV71 的作用,早期使用 IFN- α 能改善患者预后^[15]。本研究中雾化吸入 IFN- α 1b 对手足口病患者神经系统表现的改善,可能是通过抑制病毒作用,同时抑制细胞因子或促炎细胞因子 2 种途径都发挥作用。

综上所述,雾化吸入 IFN- α 1b 用于重症手足口病(神经系统受累期)的治疗,可以改善患儿的临床表现,起到阻断病情进展作用,且无明显不良反应,安全性良好,易被患儿家长接受。

参考文献

- [1] 《手足口病诊疗指南(2010 年版)》[EB/OL]. <http://www.moh.gov.cn/mohyzs/s3586/201004/46884.shtml>.
- [2] 《肠道病毒 71 型(EV71)感染重症病例临床救治专家共识》(2011 年版)[EB/OL]. <http://www.nhfp.gov.cn/zygj/s3593/201105/203bc457f36145058108fd818d9119db.shtml>.
- [3] 刘鉴峰,刘金剑,褚丽萍,等. 雾化吸入 IFN- α 1b 在兔体内的分布及代谢途径[J]. 医药导报,2013,32(1):1-5.
- [4] 尚云晓,黄英,刘恩梅,等. 雾化吸入重组人干扰素- α 1b 治疗小儿急性毛细支气管炎多中心研究[J]. 中国实用儿科杂志,2014,29(11):840-844.
- [5] Lei X, Xiao X, Xue Q, et al. Cleavage of the interferon regulatory factor 7 by enterovirus 71 3C suppresses cellular responses[J]. J Virol,2013,87(3):1690-1698.
- [6] Lu J, Yi L, Zhao J, et al. Enterovirus 71 disrupts interferon signaling by reducing the level of interferon receptor 1[J]. J Virol,2012,86(7):3767-3776.
- [7] Lei X, Sun Z, Liu X, et al. Cleavage of the adaptor protein TRIF by enterovirus 71 3C inhibits antiviral responses mediated by Toll-like receptor 3[J]. J Virol,2011,85(17):8811-8818.
- [8] Khong WX, Foo DG, Trasti SL, et al. Sustained high levels of interleukin-6 contribute to the pathogenesis of enterovirus 71 in a neonate mouse model[J]. J Virol,2011,85(7):3067-3076.
- [9] Asada-Kubota M, Ueda T, Nakashima T. Localization of 2',5'-oligoadenylate synthetase and the enhancement of its activity with recombinant interferon-alpha A/D in the mouse brain[J]. Anat Embryol (Berl), 1997,195(3):251-257.
- [10] 范胜涛,王丽春,赵红玲,等. 干扰素对 ICR 乳鼠感染肠道病毒 71 型的保护作用[J]. 中国生物制品学杂志,2011,24(7):824-827.
- [11] Huang SW, Lee YP, Hung YT, et al. Exogenous interleukin-6, interleukin-13, and interferon-gamma provoke pulmonary abnormality with mild edema in enterovirus 71-infected mice[J]. Respir Res,2011,12:147.
- [12] Weng KF, Chen LL, Huang PN, et al. Neural pathogenesis of enterovirus 71 infection[J]. Microbes Infect,2010,12(7):505-510.
- [13] 谢金纯,林广裕,陆学东,等. 手足口病患者血清细胞因子水平及其与病情的相关性[J]. 中华实用儿科临床杂志,2013,28(10):756-759.
- [14] Wang SM, Lei HY, Su LY, et al. Cerebrospinal fluid cytokines in enterovirus 71 brain stem encephalitis and echovirus meningitis infections of varying severity[J]. Clin Microbiol Infect,2007,13(7):677-682.
- [15] 邹美银,章幼奕. 手足口病相关细胞因子的研究进展[J]. 传染病信息,2013,26(1):53-56.

(收稿日期:2015-02-26)
(本文编辑:单卫华)