

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.02.025

手足口病合并脑炎患儿外周血 T 淋巴细胞亚群、血清 VCAM-1 及 CRP 的表达水平及其检测价值分析*

秦海荣¹ 秦艳¹ 王晓林² 冀璐² 毛晓玲²

(1 山西省儿童医院(山西省妇幼保健院)消化隔离科 山西太原 030000; 2 山西医科大学附属第二医院儿科 山西太原 030000)

摘要 目的:探讨与分析手足口病(HFMD)合并脑炎患儿外周血 T 淋巴细胞亚群、血清 VCAM-1 及 CRP 的表达水平及其检测价值。**方法:**2017 年 4 月到 2020 年 10 月选择在本院诊治的手足口病合并脑炎患儿 42 例作为合并组,同期选择手足口病不合并脑炎患儿 68 例作为对照组,检测两组外周血 T 淋巴细胞亚群、血清血管细胞粘附分子-1(VCAM-1)及 C-反应蛋白(CRP)表达水平,并判断检测价值与进行相关性分析。**结果:**合并组的 CD4⁺、CD8⁺T 淋巴细胞相对比例都明显少于对照组($P<0.05$)。合并组的血清 VCAM-1 及 CRP 含量明显高于对照组 ($P<0.05$)。在 80 例患儿中,Spearsman 分析显示 CD4⁺、CD8⁺T 淋巴细胞相对比例和血清 VCAM-1、CRP 含量都与手足口病合并脑炎的发生存在相关性($P<0.05$)。二分类 Logistic 回归分析显示 CD4⁺、CD8⁺T 淋巴细胞相对比例和血清 VCAM-1、CRP 含量都为导致手足口病合并脑炎发生的重要因素($P<0.05$)。**结论:**手足口病合并脑炎患儿多伴随有外周血 T 淋巴细胞亚群异常与血清 VCAM-1、CRP 的高表达,CD4⁺、CD8⁺T 淋巴细胞相对比例、血清 VCAM-1、CRP 含量都为导致手足口病合并脑炎发生的重要因素。

关键词:手足口病;脑炎;外周血;T 淋巴细胞亚群;血管细胞粘附分子-1;C-反应蛋白

中图分类号:R512.5;R725.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2023)02-336-04

Expression Levels of Peripheral Blood T Lymphocyte Subsets, Serum VCAM-1 and CRP in Children with Hand, Foot and Mouth Disease Combined with Encephalitis and Their Detection Value*

QIN Hai-rong¹, QIN Yan¹, WANG Xiao-lin², JI Lu², MAO Xiao-ling²

(1 Digestive isolation department, Shanxi Children's Hospital (Shanxi Maternal and Child Health Hospital), Taiyuan, Shanxi, 030000, China;

2 Pediatric department, The Second Affiliated Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi, 030000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate and analysis the expression levels and detection value of peripheral blood T lymphocyte subsets, serum VCAM-1 and CRP in children with hand-foot-mouth disease (HFMD) combined with encephalitis. **Methods:** From April 2017 to October 2020, 42 cases of children with HFMD and encephalitis who were diagnosed and treated in our hospital were selected as the combined group, and 68 children with HFMD without encephalitis were selected as the control group during the same period. The expression levels of peripheral blood T lymphocyte subsets, serum Vascular Cell Adhesion Molecule-1 (VCAM-1) and C-reactive protein (CRP) in the peripheral blood of the group were determined, and the detection value were judged and given correlation analysis. **Results:** The relative proportions of CD4⁺ and CD8⁺T lymphocytes in the combined group were lower than those in the control group ($P<0.05$). The serum VCAM-1 and CRP levels in the combined group were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$). In the 80 children, Spearsman analysis showed that the relative proportions of CD4⁺ and CD8⁺T lymphocytes and the levels of serum VCAM-1 and CRP were correlated with the occurrence of HFMD combined with encephalitis ($P<0.05$). Binary Logistic regression analysis showed that the relative proportions of CD4⁺ and CD8⁺T lymphocytes and the levels of serum VCAM-1 and CRP were important factors for the occurrence of HFMD combined with encephalitis ($P<0.05$). **Conclusion:** Children with hand, foot and mouth disease combined with encephalitis are often accompanied by abnormal peripheral blood T lymphocyte subsets and high expression of serum VCAM-1 and CRP. It is an important factor leading to the occurrence of hand, foot and mouth disease combined with encephalitis.

Key words: Hand, Foot and mouth disease; Encephalitis; Peripheral blood; T lymphocyte subsets; Vascular cell adhesion molecule-1; C-reactive protein

Chinese Library Classification(CLC): R512.5; R725.1 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2023)02-336-04

* 基金项目:山西省重点研发计划项目(201803D31163)

作者简介:秦海荣(1985-),女,硕士研究生,主治医师,研究方向:隔离消化,电话:13803418094,E-mail:qinhair1809@163.com

(收稿日期:2022-05-06 接受日期:2022-06-03)

前言

手足口病(Hand-foot-mouth disease, HFMD)是由肠道病毒引起的一种传染病,主要的病原体为柯萨奇病毒 A 组 16 型(Coxsackie-virus 16, CA16)或肠道病毒 71 型(Enter-virus 71, EV71),其中 EV71 感染传染性极强^[1]。手足口病属自限性疾病,绝大多数预后较为良好,但部分患儿可持续发生中枢神经系统感染,少量患儿可在短期内死亡^[2]。病毒性脑炎(Viral encephalitis, VE)是由于病毒侵袭脑实质引起的一种中枢神经系统感染性疾病,目前其发病率在 5/10 万左右,多发病于小儿^[3]。病毒性脑炎还可诱发机体出现脊髓炎、脑干脑炎,常见症状及体征包括抽搐、局灶性神经症状、发热、头痛、呕吐、颈强直、意识障碍等^[4]。手足口病合并脑炎患儿可导致病情恶化,不单是直接侵犯神经元,还可通过释放各种炎症因子,导致血管内皮细胞通透性,导致神经系统的进一步损害^[5]。T 淋巴细胞是人体最主要的免疫细胞之一,可从一定程度上反应机体的免疫功能状态,在宿主抗病毒、移植物排斥、抗胞内病原起重要作用^[6]。在病毒性感染发生后,粘附分子的表达增多,机体内的内皮细胞被炎症因子激活,尤其是血管细胞粘附分子-1(Vascular Cell Adhesion Molecule-1, VCAM-1)的大量表达促进了白细胞和小板的移动和粘附,也可使得 C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)表达

量升高。CRP 可作为敏感指标,还可判定患儿的病情状况^[8,9]。本文具体探讨了手足口病合并脑炎患儿外周血 T 淋巴细胞亚群、血清 VCAM-1 及 CRP 的表达水平及其检测价值。

1 材料与方法

1.1 研究对象

2017 年 4 月到 2020 年 10 月选择在山西省儿童医院诊治的手足口病合并脑炎患儿 42 例作为合并组,同期选择手足口病不合并脑炎患儿 68 例作为对照组。医院伦理委员会批准了此次研究。

纳入标准:患儿年龄 1-8 岁;符合手足口病的诊断标准(行咽拭子 EV71-PCR 或 CA16-PCR 检测阳性);患儿出现发热、皮疹等症状;患儿家长知情同意本研究;合并组也为 PCR 检测病毒性脑炎病原体阳性,脑实质或脑膜损害的症状或体征;急性或亚急性起病;首次发病;入院前 3 个月无使用免疫抑制剂、皮质激素史;无免疫系统病史。

排除标准:临床与检测资料缺乏者;合并脑血管病疾病患儿;存在严重肝肾功能障碍的患儿;无法安静且对镇静剂过敏患儿。

两组患儿一般资料对比无差异($P>0.05$)。见表 1。

表 1 两组一般资料对比

Table 1 The comparison of the general data between the two groups

Groups	n	Time of admission (d)	Gender (male / female)	Age (year)	Weight (kg)	Stature (cm)
Consolidation group	42	5.11± 0.63	21/20	5.39± 1.04	21.66± 2.83	114.20± 5.69
Matched group	68	4.98± 0.71	35/33	5.41± 0.89	21.78± 1.42	114.78± 6.62

1.2 外周血 T 淋巴细胞亚群检测

所有患儿于入院当天采集 2 mL 外周静脉血,肝素抗凝后 24 h 内通过流式细胞仪(FC500 型流式细胞仪,美国贝克曼库尔特公司)检测,包括 CD4⁺T 淋巴细胞、CD8⁺T 淋巴细胞比例相对比例。

1.3 血清 VCAM-1 及 CRP 检测

取 1.2 中的上述外周血样本,抗凝后离心,取血清于 -80 °C 冰箱保存。采用酶联免疫法检测血清 VCAM-1 及 CRP 含量,检测试剂盒由深圳市国赛生物技术有限公司提供。

1.4 统计方法

采用 SPSS19.00, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。计量数据以均数±标准差表示,计数数据以 n% 表示,对比方法为 t 检验与卡方 χ^2 检验,相关性分析采用 Spearmen 分析,影响因素分析采用二分类 Logistic 回归分析,检验水准为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 CD4⁺、CD8⁺T 淋巴细胞相对比例对比

合并组的 CD4⁺、CD8⁺T 淋巴细胞相对比例均明显少于对照组($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组 CD4⁺、CD8⁺T 淋巴细胞相对比例对比(% ,均数±标准差)

Table 2 Comparison of CD4⁺ and CD8⁺T lymphocytes between the two groups (% , mean ± standard deviation)

Groups	n	Relative proportion of CD4 ⁺ lymphocytes	Relative proportion of CD8 ⁺ T lymphocytes
Consolidation group	42	33.46± 2.44 [#]	21.80± 3.29 [#]
Matched group	68	36.87± 3.46	26.24± 4.41

Note: compared with the matched group, [#] $P<0.05$.

2.2 血清 VCAM-1 及 CRP 含量对比

合并组的血清 VCAM-1 及 CRP 含量明显高于对照组($P<0.05$)。见表 3。

2.3 相关性分析

在 80 例患儿中,Spearmen 分析显示 CD4⁺、CD8⁺T 淋巴细胞相对比例和血清 VCAM-1、CRP 含量都与手足口病合并脑炎

的发生存在相关性($P<0.05$)。见表 4。

表 3 两组血清 VCAM-1 及 CRP 含量对比(均数± 标准差)

Table 3 Comparison of serum VCAM-1 and CRP content in the two groups (mean ± standard deviation)

Groups	n	VCAM-1(pg/mL)	CRP(mg/L)
Consolidation group	42	3.15± 0.21 [#]	14.47± 1.24 [#]
Matched group	68	2.58± 0.11	8.98± 0.82

表 4 外周血 T 淋巴细胞亚群、血清 VCAM-1 及 CRP 的表达水平与手足口病合并脑炎患儿的相关性(n=80)

Table 4 Correlation between peripheral blood T lymphocyte subsets, serum VCAM-1 and CRP expression levels and the children with HFMD and encephalitis (n=80)

Indexs	Relative proportion of CD4 ⁺ T lymphocytes	Relative proportion of CD8 ⁺ T lymphocytes	VCAM-1	CRP
r	-0.433	-0.563	0.482	0.511
P	0.010	0.000	0.007	0.005

2.4 影响因素分析

在 80 例患儿中,以手足口病合并脑炎作为因变量,以 CD4⁺、CD8⁺T 淋巴细胞相对比例和血清 VCAM-1、CRP 含量作

为自变量,二分类 Logistic 回归分析显示 CD4⁺、CD8⁺T 淋巴细胞相对比例和血清 VCAM-1、CRP 含量都为导致手足口病合并脑炎发生的重要因素($P<0.05$)。见表 5。

表 5 手足口病合并脑炎发生的多因素分析(n=80)

Table 5 Multivariate analysis of the occurrence of HFMD combined with encephalitis (n=80)

Indexs	β	SE	Wald	P	OR	95%CI
Relative proportion of CD4 ⁺ T lymphocytes	0.211	0.323	12.042	0.000	0.814	0.312-0.922
Relative proportion of CD8 ⁺ T lymphocytes	0.448	0.233	15.033	0.000	0.563	0.224-0.914
VCAM-1	1.314	0.242	15.644	0.000	1.992	1.184-3.742
CRP	1.447	0.311	15.232	0.000	1.672	1.194-4.115

3 讨论

手足口病发生与发展呈现四个阶段,常规期、神经系统受累期、心肺功能衰竭期、恢复期^[10,11]。引发手足口病肠道病毒种类繁多,CoxA 16 和 EV71 最为常,其中 EV71 可引起神经系统并发症,进展迅速,严重者可于短期内死亡^[12,13]。病毒性脑炎是常见的中枢神经系统病毒感染性疾病之一,由病毒感染脑实质并引起一系列相关临床症状,常见的病毒包括肠道病毒、EB 病毒等^[14,15]。由于不同病毒有所差异,导致临床表现十分复杂,对于临床鉴别诊断的要求比较高。病毒感染可引起免疫应答功能紊乱,机体的免疫功能对控制病毒和清除病毒中发挥关键作用^[16]。本研究显示:合并组的 CD4⁺、CD8⁺T 淋巴细胞相对比例都明显少于对照组($P<0.05$),表明手足口病合并脑炎患儿多伴随有外周血 T 淋巴细胞亚群异常。分析可知,T 淋巴细胞可促进或抑制其他免疫细胞分化及免疫应答,也可作为免疫效应细胞主要介导细胞免疫;B 淋巴细胞主要介导体液免疫^[17]。CD4⁺T 淋巴细胞主要是辅助性 T 淋巴细胞,CD8⁺T 淋巴细胞是细胞毒性 T 淋巴细胞或抑制性 T 淋巴细胞,可杀伤及抑制靶细胞^[18]。CD4⁺T 淋巴细胞、CD8⁺T 淋巴细胞共同作用于免疫调节,二者相对比例降低,提示机体细胞免疫功能调节异常可杀伤表达抗

原的靶细胞,引发免疫损伤,抑制 B 淋巴细胞增殖、分泌,从而导致患儿容易出现病毒性脑炎^[19,20]。

手足口病侵犯中枢神经系统分为病毒直接侵犯所致炎症及机体免疫功能异常所致的急性脱髓鞘改变^[21]。手足口病合并脑炎主要累及延髓后部的网状结构、迷走神经背核、内侧纵束、孤束核;中脑后部的黑质、动眼、红核、滑车神经核;脑桥后部的面、舌咽、外展神经核。受累部位可见噬神经细胞和神经细胞变性、坏死,病灶内软脑膜以淋巴细胞浸润为主,有大量中性粒细胞和胶质细胞浸润,伴随有坏死和明显的小胶质结节形成^[22]。本研究显示:合并组的血 VCAM-1 及 CRP 含量明显高于对照组($P<0.05$),表明手足口病合并脑炎患儿多伴随有血清 VCAM-1 及 CRP 的高表达。VCAM-1 属于内皮粘附蛋白,在内皮细胞、淋巴细胞、巨噬细胞、成纤维细胞上都有表达,在静止状态下表达水平较低。在机体出现脑炎损伤后,ICAM-1 可大量表达,然后通过调节白细胞和血管内皮细胞之间的相互作用,促进白细胞浸润到受损脑区,从而导致患儿病情恶化^[23]。CRP 是一种多功能免疫调节因子,为炎症早期反应过程中重要调节介质之一。CRP 表达水平与感染严重程度息息相关,直接作用于免疫应答等生物学作用,CRP 高表达可促进肠道病毒 EV71 感染后的疾病进程,导致患儿可出现神经系统损伤^[24]。因此,以

上两个因子在手足口病合并脑炎患儿中具有极高的表达量。

EV71 具有亲神经性, 可导致手足口病患儿出现脑干脑炎等神经系统并发症。手足口病并发脑炎可伴随有脑实质细胞的损害, 表现为弥漫性或局灶性神经元变性、坏死等^[29]。在病毒性脑炎的发生、发展过程中, 免疫因素发挥了重要作用。病毒性脑炎时患儿细胞免疫功能抑制程度加重, 总淋巴细胞数量进一步降低, 辅助功能及对靶细胞的杀伤作用都会有所降低, 可为病毒侵入提供良好的基础^[26]。本研究 Spearsman 分析显示 CD4⁺、CD8⁺T 淋巴细胞相对比例和血清 VCAM-1、CRP 含量都与手足口病合并脑炎的发生存在相关性 ($P < 0.05$); 二分类 Logistic 回归分析显示 CD4⁺、CD8⁺T 淋巴细胞相对比例和血清 VCAM-1、CRP 含量都为导致手足口病合并脑炎发生的重要因素 ($P < 0.05$)。分析可知, 病毒性脑炎是由于病毒侵袭脑实质引起的一种中枢神经系统感染性疾病, 病情轻重程度因感染病毒种类、毒力及患者免疫功能不同而异。T 淋巴细胞随血循环到胸腺, 在胸腺激素等的作用下成熟, 然后分化增殖进而产生效应细胞。当 T 淋巴细胞免疫功能下降时, 可使得病毒病原体感染增加^[27]。CD4⁺、CD8⁺T 淋巴细胞相对比例降低或功能障碍时, 其协助 B 细胞的 B 细胞增殖分化降低或延迟, 从而造成细胞免疫调节紊乱, 进而造成机体免疫功能低下, 提高了病毒对患儿的致病性^[28]。VCAM-1 过表达是介导白细胞牢固粘附的一个重要步骤, 其可调节血液白细胞从血液迁移到组织中介导炎症。白细胞黏附到 VCAM-1, 激活内皮细胞, 使白细胞浸润到脑部组织, 引起一系列中枢神经系统疾; 当机体受到感染、炎症反应或者组织受伤时, 肝脏会生成 CRP, VCAM-1 升高的同时, CRP 表达水平也会增高, 两者相互作用, 加重脑缺血再灌注后的炎症反应, 形成恶性循环^[29,30]。不过本研究存在一定不足, 没有纳入健康小儿进行对比分析, 也没有具体分类不同类型病毒性脑炎患儿的上述指标表达变化情况, 将在后续研究中探讨。

总之, 手足口病合并脑炎患儿多伴随有外周血 T 淋巴细胞亚群异常与血清 VCAM-1、CRP 的高表达, CD4⁺、CD8⁺T 淋巴细胞相对比例和血清 VCAM-1、CRP 含量都为导致手足口病合并脑炎发生的重要因素。

参考文献(References)

- [1] 徐丽娟, 郝政领, 郝少敏, 等. 血清 ghrelin, β -EP, BMEC 在手足口病中的水平变化及诊断价值[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(24): 4
- [2] 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
- [3] Jie Zhang, Danhan Xu, Hongbo Liu, et al. Characterization of coxsackievirus A10 strains isolated from children with hand, foot, and mouth disease[J]. Journal of Medical Virology, 2022, 94(2): 445-448
- [4] Chen L, Xu S J, Yao X J, et al. Molecular epidemiology of enteroviruses associated with severe hand, foot and mouth disease in Shenzhen, China, 2014-2018 [J]. Arch Virol, 2020,165 (10): 2213-2227
- [5] Ding Y, Xu J, Cheng L B, et al. Effect of Emodin on Coxsackievirus B3m-Mediated Encephalitis in Hand, Foot, and Mouth Disease by Inhibiting Toll-Like Receptor 3 Pathway In Vitro and In Vivo [J]. J Infect Dis, 2020, 222(3): 443-455
- [6] Fang Y, Lian C, Huang D, et al. Analysis of Clinical Related Factors of Neonatal Hand-Foot-Mouth Disease Complicated With Encephalitis [J]. Front Neurol, 2020, 11(2): 543013
- [7] Zhao N, Zhang C, Ding J, et al. Altered T lymphocyte subtypes and cytokine profiles in follicular fluid associated with diminished ovary reserve [J]. American journal of reproductive immunology (New York, N.Y.: 1989), 2022, 87(6): 1245-1248
- [8] Fujimoto T. Hand-Foot-and-Mouth Disease, Aseptic Meningitis, and Encephalitis Caused by Enterovirus [J]. Brain Nerve, 2018,70 (2): 121-131
- [9] Lv Y, Wang X. Interleukin-37 Inhibits the Imbalance Between T Helper 17 Cells and Regulatory T Cells in Hand, Foot, and Mouth Disease[J]. J Interferon Cytokine Res, 2019, 39(7): 421-427
- [10] 张颖, 秦红, 刘凤霞, 等. 手足口病患儿血清 LTB4 和 COX2 水平表达与疾病严重程度及预后的相关性研究 [J]. 现代检验医学杂志, 2022, 37(5): 143-147
- [11] 党清华, 艾婷, 高颂轶, 等. 重症手足口病合并脑炎患儿血清 VCAM-1、VEGF 水平及其临床意义 [J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(20): 4
- [12] 黎夏玉, 叶勇, 王茹薇, 等. 不同剂量重组人干扰素治疗对重症手足口病患儿肝功能、血清 CRP、NSE、S100- β 蛋白水平影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2021, 20(12): 4
- [13] 毛振兴, 黄碧慧. 6-35 月龄儿童接种肠道病毒 71 型灭活疫苗的手足口病保护效果和和不良反应观察[J]. 中国疫苗和免疫, 2022, 28(2): 224-228
- [14] Gonzalez G, Carr MJ, Kobayashi M, et al. Enterovirus-Associated Hand-Foot and Mouth Disease and Neurological Complications in Japan and the Rest of the World[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(20): 5201
- [15] Jiang Y, Xu J, Lai H, et al. Association between Meteorological Parameters and Hand, Foot and Mouth Disease in Mainland China: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. Iran J Public Health, 2021, 10(9): 1757-1765
- [16] Zhang W, Huang Z, Huang M, et al. Predicting Severe Enterovirus 71-Infected Hand, Foot, and Mouth Disease: Cytokines and Chemokines[J]. Mediators Inflamm, 2020, 20(15): 9273241
- [17] Chen Y F, Hu L, Xu F, et al. A case report of a teenager with severe hand, foot, and mouth disease with brainstem encephalitis caused by enterovirus 71[J]. BMC Pediatr, 2019, 19(1): 59
- [18] Gonzalez G, Carr M J, Kobayashi M, et al. Enterovirus-Associated Hand-Foot and Mouth Disease and Neurological Complications in Japan and the Rest of the World [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(20): 111-113
- [19] Lecollinet S, Pronost S, Couplier M, et al. Viral Equine Encephalitis, a Growing Threat to the Horse Population in Europe? [J]. Viruses, 2019, 12(1): 23
- [20] Xiao X, Qi J, Lei X, et al. Interactions Between Enteroviruses and the Inflammasome: New Insights Into Viral Pathogenesis [J]. Front Microbiol, 2019, 10(11): 321
- [21] Xu Y, Li S, Cai C, et al. Characterization of inflammatory cytokine profiles in cerebrospinal fluid of hand, foot, and mouth disease children with enterovirus 71-related encephalitis in Hangzhou, Zhejiang, China[J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(52): e18464
- [22] Tian X, Su Z, Guo S, et al. Interleukin-7 promotes CD8⁺T cell activity in patients with enterovirus 71 associated encephalitis [J]. Int Immunopharmacol, 2019, 75(2): 105773 (下转第 366 页)

- 2018, 57(2): 169-177
- [13] Verburg FA, Mäder U, Giovannella L, et al. Low or Undetectable Basal Thyroglobulin Levels Obviate the Need for Neck Ultrasound in Differentiated Thyroid Cancer Patients After Total Thyroidectomy and 131I Ablation[J]. *Thyroid*, 2018, 28(6): 722-728
- [14] 李从心, 侯敏, 任超, 等. 中低危分化型甲状腺癌经 131I 治疗后短期 Tg 转阴情况的动态监测[J]. *中国医学科学院学报*, 2016, 38(3): 351-355
- [15] 梁丽媚, 刘绍明, 袁建均, 等. 甲状腺癌患者超声血管化指数与肿瘤标志物和血管新生指标水平的相关性 [J]. *临床超声医学杂志*, 2020, 22(9): 660-663
- [16] 戚新春, 朱洁. 超声检查与 SPECT/CT 显像在分化型甲状腺癌术后残留甲状腺组织诊断中的应用价值比较 [J]. *陕西医学杂志*, 2022, 51(6): 709-712
- [17] 吴炜杰, 景建敏, 高建青, 等. 促甲状腺激素抑制疗法对分化型甲状腺癌术后患者 TRAb、TPOAb、TgAb 的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2022, 42(6): 1340-1342
- [18] 南楠, 鲜于志群, 赵明, 等. 甲状腺球蛋白抗体与分化型甲状腺癌 131I 治疗效果的关系研究[J]. *国际放射医学核医学杂志*, 2021, 45(9): 545-551
- [19] 陈东平, 罗茜, 黄佩, 等. 趋化因子 CCL3、CCL4 在儿童免疫性血小板减少症中的表达及临床意义 [J]. *临床儿科杂志*, 2022, 40(2): 95-100
- [20] 杨雪, 孙晓菲, 范慧洁, 等. 血清 TTF-1、MIP-1 α 水平与甲状腺乳头状微小癌的关系研究[J]. *实用癌症杂志*, 2018, 33(5): 735-738
- [21] 武鸿文, 梅艳, 王乔, 等. 血清 MIP-1 α 、S-TK1 对于甲状腺癌术后放射性 131I 治疗效果评估的临床价值[J]. *中国癌症杂志*, 2021, 31(11): 1088-1095
- [22] 范勇. MCP-1、MIP-1 α 、RANTES 与自身免疫性疾病的相关性研究 [J]. *检验医学与临床*, 2019, 16(15): 2247-2249
- [23] 方芳, 韩路, 方开峰. 超声参数联合血清 VEGF、IL-17、sIL-2R 对甲状腺癌的诊断效能及与病理特征的关联 [J]. *中国临床研究*, 2020, 33(8): 5
- [24] 刘平贤, 张浩, 王征, 等. ABCG2、VEGF 及 miRNA-23a 与乳腺癌术后同侧锁骨上淋巴结转移的关系 [J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2021, 13(11): 1900-1904
- [25] 张建阳, 冉程, 席永昌, 等. 甲状腺乳头状癌肺转移患者 131I 治疗效果及与乏氧诱导因子-1 α 和血管内皮生长因子表达的关系[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2017, 31(11): 1098-1101
- [26] 梁昌平, 徐颖, 何涛. 131I 治疗前不同撤药时间对分化型甲状腺癌患者甲状腺激素、血脂、心血管相关因素的影响及其临床分析[J]. *标记免疫分析与临床*, 2022, 29(3): 408-412, 437
- [27] 王永宁, 刘姗姗, 刘玉林, 等. 131I 去除分化型甲状腺癌术后残余组织的临床疗效及其影响因素 [J]. *实用癌症杂志*, 2020, 35(4): 578-582
- [28] Doi SA, Woodhouse NJ, Thalib L, et al. Ablation of the thyroid remnant and I-131 dose in differentiated thyroid cancer: a meta-analysis revisited[J]. *Clin Med Res*, 2007, 5(2): 87-90
- [29] Iwano S, Ito S, Kamiya S, et al. Unexpected radioactive iodine accumulation on whole-body scan after I-131 ablation therapy for differentiated thyroid cancer[J]. *Nagoya J Med Sci*, 2020, 82(2): 205-215
- [30] 周倩, 王瑞华, 刘保平, 等. 高危分化型甲状腺癌手术及 131I 治疗后疗效分类及影响因素分析 [J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2021, 41(11): 664-669

(上接第 339 页)

- [23] Zhang M, Zhao Y, Zhang H, et al. Molecular characterization of Coxsackievirus A16 strains isolated from children with severe hand, foot, and mouth disease in Yunnan, Southwest China, during 2009-2015[J]. *J Med Virol*, 2019, 91(1): 155-160
- [24] Li Q, Wang Y, Xue W, 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
- [25] Liu XM, Cui ZZ, Jing SJ, et al. Levels of lymphocyte subsets, immunoglobulins, and complement C3 and C4 in children with hand-foot-mouth disease [J]. *Chin J Contemp Pediatr*, 2019, 21(12): 1203-1207
- [26] Xu N, Yang J, Zheng B, et al. The Pyrimidine Analog FNC Potently Inhibits the Replication of Multiple Enteroviruses [J]. *J Virol*, 2020, 94(9): 345-348
- [27] Jin J, Wang W, Ai S, et al. Enterovirus 71 Represses Interleukin Enhancer-Binding Factor 2 Production and Nucleus Translocation to Antagonize ILF2 Antiviral Effects[J]. *Viruses*, 2019, 12(1): 223-227
- [28] Liou A T, Liao C C, Chou S F, et al. Hypoxia and therapeutic treatment of EV-A71 with an immune modulator TLR7 agonist in a new immunocompetent mouse model [J]. *J Biomed Sci*, 2019, 26(1): 93-99
- [29] Messacar K, Spence-Davison E, Osborne C, et al. Clinical characteristics of enterovirus A71 neurological disease during an outbreak in children in Colorado, USA, in 2018: an observational cohort study[J]. *Lancet Infect Dis*, 2020, 20(2): 230-239
- [30] Phan Q T, Phung L K, Truong K H, et al. Assessing the efficacy and safety of magnesium sulfate for management of autonomic nervous system dysregulation in Vietnamese children with severe hand foot and mouth disease[J]. *BMC Infect Dis*, 2019, 19(1): 737
- [31] Stelzer-Braid S, Wynn M, Chatoor R, et al. Next generation sequencing of human enterovirus strains from an outbreak of enterovirus A71 shows applicability to outbreak investigations [J]. *J Clin Virol*, 2020, 122(9): 104216