

论著·临床研究

卡维地洛治疗肠道病毒71型感染重症手足口病患儿的临床疗效观察

龚小燕 李兵飞

(赣州市妇幼保健院儿科, 江西 赣州 341000)

[摘要] **目的** 评估卡维地洛应用于肠道病毒71型(EV71)感染重症手足口病(HFMD)患儿的临床疗效。**方法** 对2016年4月至2017年8月我院感染科收治的86例EV71感染重症HFMD患儿临床资料进行回顾性分析,按照是否使用卡维地洛治疗分为常规治疗组(常规组, $n=51$)和卡维地洛治疗组(卡维地洛组, $n=35$),以同期我院儿科门诊行健康体检儿童为健康对照组($n=56$)。总结并比较常规组和卡维地洛组患儿的临床特征和儿茶酚胺类(去甲肾上腺素、肾上腺素、多巴胺)水平,并与健康对照组儿茶酚胺类水平进行比较分析。**结果** 治疗前,常规组与卡维地洛组去甲肾上腺素、肾上腺素水平均较健康对照组升高($P<0.05$)。常规组与卡维地洛组治疗后去甲肾上腺素、肾上腺素、血糖水平及收缩压、舒张压、心率、体温、白细胞计数均较治疗前降低($P<0.05$)。卡维地洛组患儿治疗后多巴胺、血糖水平及心率、呼吸频率均较常规组治疗后降低($P<0.05$)。**结论** 去甲肾上腺素、肾上腺素水平变化可能与EV71感染重症HFMD的发病相关,常规治疗EV71感染重症HFMD基础上加用卡维地洛可改善患儿呼吸、心率及血糖水平。 [中国当代儿科杂志, 2019, 21(8): 796-800]

[关键词] 手足口病; 卡维地洛; 儿茶酚胺; 临床疗效; 儿童

Clinical effect of carvedilol in treatment of children with severe hand-foot-mouth disease caused by enterovirus 71 infection

GONG Xiao-Yan, LI Bing-Fei. Department of Pediatrics, Ganzhou Medical and Healthcare Center for Women and Children, Ganzhou, Jiangxi 341000, China (Li B-F, Email: 1069286274@qq.com)

Abstract: Objective To study the clinical effect of carvedilol in the treatment of children with severe hand-foot-mouth disease (HFMD) caused by enterovirus 71 (EV71) infection. **Methods** A retrospective analysis was performed for the clinical data of 86 children with severe HFMD caused by EV71 infection who were admitted to the hospital from April 2016 to August 2017. According to whether carvedilol was used, the children were divided into conventional treatment group with 51 children and carvedilol treatment group with 35 children. A total of 56 healthy children who underwent physical examination at the outpatient service during the same period were enrolled as the control group. The two treatment groups were compared in terms of clinical features and levels of catecholamines (norepinephrine, adrenaline and dopamine), and the levels of catecholamines were compared between these two treatment groups and the control group. **Results** Before treatment, the conventional treatment group and the carvedilol treatment group had significantly higher levels of norepinephrine and adrenaline than the control group ($P<0.05$). After treatment, both the conventional treatment group and the carvedilol treatment group had significant reductions in norepinephrine, adrenaline, blood glucose, systolic pressure, diastolic pressure, heart rate, body temperature and leukocyte count ($P<0.05$). Compared with the conventional treatment group, the carvedilol treatment group had significantly lower dopamine level, blood glucose, heart rate and respiratory rate after treatment ($P<0.05$). **Conclusions** Changes in norepinephrine and adrenaline might be involved in the pathogenesis of severe HFMD caused by EV71 infection. Carvedilol, in addition to the conventional treatment, can improve respiration, heart rate and blood glucose in children with severe HFMD caused by EV71 infection. [Chin J Contemp Pediatr, 2019, 21(8): 796-800]

Key words: Hand-foot-mouth disease; Carvedilol; Catecholamine; Clinical effect; Child

[收稿日期] 2019-04-12; [接受日期] 2019-07-12
[基金项目] 江西省科技支撑计划项目(20151BBG70087)。
[作者简介] 龚小燕,女,硕士,主治医师。
[通信作者] 李兵飞,男,主任医师。Email: 1069286274@qq.com。

手足口病(hand-foot-mouth disease, HFMD)是由肠道病毒感染引起的一种学龄前儿童常见的急性传染病。多数患者症状轻微,预后较好,少数患儿可并发脑炎、急性弛缓性麻痹、神经源性肺水肿等,有较高的病死率和致残率。重症手足口病大多由肠道病毒71型(enterovirus 71, EV71)感染引起, EV71有嗜神经性^[1-2], 目前认为病毒侵犯脑干引起交感神经兴奋从而导致大量儿茶酚胺类化合物释放可能是神经源性肺水肿及急性左心功能衰竭发生的重要原因^[3]。进而引起细胞膜离子通道改变、心肌细胞损伤、 β 受体反应性增高等,最终导致患儿血流动力学急剧变化、心功能衰竭、恶性心律失常、肺毛细血管通透性增加等病理生理改变,是神经源性肺水肿的始动和中心机制^[4], 细胞因子的大量释放及免疫调节的异常可能为神经源性肺水肿发展过程中的重要因素^[5-7]。卡维地洛属于第三代 β 受体阻滞剂,该药物可选择性作用于 α_1 受体,阻断其相关功能,也可非选择性的作用于 β 受体。其具有广泛的生物学效应,如抗氧化、抗增殖、抑制心肌细胞凋亡等作用,从而降低去甲肾上腺素水平,抑制交感神经兴奋,减轻心脏负荷;也可抑制神经内分泌因子持续性激活状态,可在一定程度上扩张血管,从而减轻血液循环阻力,改善血流动力学^[8-9]。有关卡维地洛应用于治疗重症HFMD的疗效国内外迄今为止尚未见相关文献报道,本研究旨在探讨EV71感染重症HFMD的发病机制,并评价EV71感染重症HFMD患儿使用卡维地洛口服治疗后的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2016年4月至2017年8月我院感染科收治的86例EV71感染重症HFMD患儿为研究对象并进行回顾性分析。入选标准:(1)重症HFMD患儿;(2)年龄在8岁以下;(3)咽拭子或肛拭子检测EV71病毒核酸阳性。EV71感染重症HFMD患儿诊断标准参照我国国家卫生健康委员会印发的《手足口病诊疗指南(2018年版)》^[10]及《EV71感染重症病例临床救治专家共识》^[11]。排除标准:(1)IV级失代偿性心功能不全者;(2)支气管哮喘患者;(3)二度或三度房室传

导阻滞患者;(4)严重心动过缓者;(5)心源性休克患者;(6)病态窦房结综合征患者;(7)低血压患者。按照是否使用卡维地洛片口服治疗分为常规治疗组(常规组, $n=51$)和卡维地洛治疗组(卡维地洛组, $n=35$),另选取同期在本院儿科门诊行健康体检的儿童,且近期无感染者作为健康对照组($n=56$)。

1.2 研究方法

收集患儿的临床资料:包括性别、年龄,治疗前和治疗第6天体温、呼吸、心率、血压、血糖、外周血白细胞计数、去甲肾上腺素、肾上腺素和多巴胺水平。

所有患儿均予抗病毒和对症的常规治疗(降颅内高压、静脉注射丙种球蛋白等),卡维地洛组在常规治疗的基础上加用卡维地洛片(齐鲁制药有限公司,10 mg/片,商品名金络,生产批号402003 1KT)口服治疗,剂量为每次0.15 mg/kg,每日2次,连续使用5 d为一疗程;健康对照组无任何治疗,仅在体检时留取3 mL外周静脉血测定去甲肾上腺素、肾上腺素和多巴胺水平。

本研究内容经本院医学伦理委员会批准,且征得入组儿童父母同意并签署知情同意书。

1.3 统计学分析

应用SPSS 22.0统计软件对数据进行统计学分析。正态分布的计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用两样本 t 检验,治疗前后比较采用配对 t 检验。非正态分布的计量资料用中位数(四分位间距) $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,两组间比较采用Mann-Whitney U 检验,治疗前后比较采用配对资料的符号秩和检验;多组间比较采用Kruskal-Wallis H 检验,组间两两比较用Bonferroni法。计数资料以比表示,两组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前HFMD患儿与健康对照组儿童儿茶酚胺类水平

治疗前,常规组与卡维地洛组去甲肾上腺素、肾上腺素水平均较健康对照组升高($P < 0.05$),但三组儿童多巴胺水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

表1 治疗前常规组和卡维地洛组 HFMD 患儿与健康对照组儿童血浆儿茶酚胺类水平比较 [M(P₂₅, P₇₅), pg/mL]

组别	例数	去甲肾上腺素	肾上腺素	多巴胺
健康对照组	56	147(126, 165)	29(26, 37)	57(53, 60)
常规组	51	189(153, 302) ^a	77(35, 146) ^a	56(49, 63)
卡维地洛组	35	197(133, 311) ^a	92(33, 147) ^a	56(48, 64)
H 值		19.667	44.161	0.823
P 值		<0.001	<0.001	0.663

注: a 示与健康对照组比较, P<0.05。

2.2 常规组和卡维地洛组治疗前临床资料

治疗前, 常规组患儿血糖水平及收缩压高于卡维地洛组 (P<0.05); 性别、月龄, 以及治疗

前去甲肾上腺素、肾上腺素、多巴胺水平及心率、呼吸频率、体温、舒张压、白细胞计数比较差异均无统计学意义 (P>0.05), 见表 2。

表2 常规组和卡维地洛组患儿治疗前临床资料比较

组别	例数	男/女 (例)	月龄 [M(P ₂₅ , P ₇₅), 月]	去甲肾上腺素 [M(P ₂₅ , P ₇₅), pg/mL]	肾上腺素 [M(P ₂₅ , P ₇₅), pg/mL]	多巴胺 [M(P ₂₅ , P ₇₅), pg/mL]	体温 ($\bar{x} \pm s$, °C)
常规组	51	12/39	24(14, 46)	189(153, 302)	77(35, 146)	56(49, 63)	38.3 ± 1.0
卡维地洛组	35	23/12	21(18, 30)	197(133, 311)	92(33, 147)	56(48, 64)	38.2 ± 0.9
Z/χ ² /t 值		0.417	-1.195	-1.015	-0.207	-0.378	0.473
P 值		0.519	0.234	0.312	0.839	0.709	0.637

心率 [M(P ₂₅ , P ₇₅), 次/min]	呼吸频率 [M(P ₂₅ , P ₇₅), 次/min]	血糖 [M(P ₂₅ , P ₇₅), mmol/L]	收缩压 ($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	舒张压 ($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	白细胞计数 [M(P ₂₅ , P ₇₅), ×10 ⁹ /L]
126(122, 138)	30(28, 34)	7.4(5.3, 8.7)	102 ± 9	61 ± 10	11.9(9.0, 15.2)
134(122, 141)	33(28, 36)	5.9(4.8, 6.3)	97 ± 10	58 ± 9	11.8(9.7, 14.9)
-1.039	-1.112	-2.409	2.033	1.189	-0.523
0.301	0.748	0.016	0.045	0.238	0.604

2.3 常规组与卡维地洛组治疗前后临床资料

常规组与卡维地洛组在治疗后, 除多巴胺水平与治疗前比较差异无统计学意义外 (P>0.05),

去甲肾上腺素、肾上腺素水平及舒张压、收缩压、血糖水平、心率、呼吸频率、体温、白细胞计数均较治疗前降低 (P<0.05), 见表 3~4。

表3 常规组患儿治疗前后临床资料比较 (n=51)

时间	去甲肾上腺素 [M(P ₂₅ , P ₇₅), pg/mL]	肾上腺素 [M(P ₂₅ , P ₇₅), pg/mL]	多巴胺 [M(P ₂₅ , P ₇₅), pg/mL]	舒张压 ($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	收缩压 ($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	血糖 [M(P ₂₅ , P ₇₅), mmol/L]	心率 [M(P ₂₅ , P ₇₅), 次/min]	呼吸频率 [M(P ₂₅ , P ₇₅), 次/min]	体温 ($\bar{x} \pm s$, °C)	白细胞计数 [M(P ₂₅ , P ₇₅), ×10 ⁹ /L]
治疗前	189(153, 302)	77(35, 146)	56(49, 63)	61 ± 10	102 ± 9	7.4(5.3, 8.7)	126(122, 138)	30(28, 34)	38.3 ± 1.0	11.9(9.0, 15.2)
治疗后	165(141, 255)	31(29, 42)	55(51, 64)	56 ± 9	92 ± 7	5.7(5.0, 6.8)	120(115, 121)	26(25, 28)	36.5 ± 1.4	8.6(7.7, 11.2)
Z/t 值	-2.371	-5.362	-0.497	3.482	4.725	-3.806	-4.701	-4.400	6.907	-4.110
P 值	0.018	<0.001	0.622	0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表4 卡维地洛组患儿治疗前后临床资料比较 (n=35)

时间	去甲肾上腺素 [M(P ₂₅ , P ₇₅), pg/mL]	肾上腺素 [M(P ₂₅ , P ₇₅), pg/mL]	多巴胺 [M(P ₂₅ , P ₇₅), pg/mL]	舒张压 ($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	收缩压 ($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	血糖 [M(P ₂₅ , P ₇₅), mmol/L]	心率 [M(P ₂₅ , P ₇₅), 次/min]	呼吸频率 [M(P ₂₅ , P ₇₅), 次/min]	体温 ($\bar{x} \pm s$, °C)	白细胞计数 [M(P ₂₅ , P ₇₅), × 10 ⁹ /L]
治疗前	197(133, 311)	92(33, 147)	56(48, 64)	58 ± 9	97 ± 10	5.9(4.8, 6.3)	134(122, 141)	33(28, 36)	38.2 ± 0.9	11.8(9.7, 14.9)
治疗后	161(117, 230)	38(28, 82)	52(44, 56)	55 ± 7	90 ± 7	5.4(4.9, 5.9)	115(104, 120)	26(24, 27)	36.7 ± 0.3	8.5(7.2, 10.1)
Z/t 值	-2.113	-4.537	-1.474	2.347	3.725	-2.394	-6.088	-4.400	10.50	-3.792
P 值	0.035	<0.001	0.140	0.024	<0.001	0.017	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.4 常规组和卡维地洛组治疗后临床资料

治疗后, 卡维地洛组患儿多巴胺、血糖水平及心率、呼吸频率均较常规组降低 (P<0.05);

去甲肾上腺素、肾上腺素水平及舒张压、收缩压、体温、白细胞计数在两组间比较差异均无统计学意义 (P>0.05)。见表5。

表5 常规组和卡维地洛组患儿治疗后临床资料比较

组别	例数	去甲肾上腺素 [M(P ₂₅ , P ₇₅), pg/mL]	肾上腺素 [M(P ₂₅ , P ₇₅), pg/mL]	多巴胺 [M(P ₂₅ , P ₇₅), pg/mL]	舒张压 ($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	收缩压 ($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	血糖 [M(P ₂₅ , P ₇₅), mmol/L]	心率 [M(P ₂₅ , P ₇₅), 次/min]	呼吸频率 [M(P ₂₅ , P ₇₅), 次/min]	体温 ($\bar{x} \pm s$, °C)	白细胞计数 [M(P ₂₅ , P ₇₅), × 10 ⁹ /L]
常规组	51	165(141, 255)	31(29, 42)	55(51, 64)	56 ± 9	92 ± 7	5.7(5.0, 6.8)	120(115, 121)	26(25, 28)	36.5 ± 1.4	8.6(7.7, 11.2)
卡维地洛组	35	161(117, 230)	38(28, 82)	52(44, 56)	55 ± 7	90 ± 7	5.4(4.9, 5.9)	115(104, 120)	26(24, 27)	36.7 ± 0.3	8.5(7.2, 10.1)
Z/t 值		-1.384	-1.064	-2.413	0.620	1.655	-2.265	-2.304	-1.990	0.802	-0.563
P 值		0.166	0.287	0.016	0.537	0.102	0.024	0.021	0.047	0.425	0.574

3 讨论

近年来, HFMD 在我国广泛流行, 重症病例不断出现, 导致大量儿童死亡。危重症 HFMD 具有病情进展快、凶险及病死率高等特点。引起 HFMD 的肠道病毒有 20 余种, 其中以 EV71 危害最大, 据统计, EV71 感染所致重症 HFMD 占有重症病例的 80.6%, 占死亡病例的 92.8%。致死的主要原因是脑炎尤其是脑干脑炎后引起的神经源性肺水肿及循环衰竭, 部分病例则死于脑炎后的脑功能衰竭, 尤其是进入心肺功能衰竭期时^[12]。

许多研究表明, 绝大多数 HFMD 危重病例都首先有神经系统受累表现, 肺部的炎性反应并不严重, 心脏也无明显炎症或坏死, 不能直接用肺部或心脏病变来解释肺水肿或循环衰竭, 推测 EV71 首先破坏脑干具有特定调节功能的组织, 引起自主神经功能紊乱, 最终导致肺水肿, 神经源性肺水肿的发生机制至今还无统一认识。目前认为交感神经过度兴奋可能是肺水肿发生的重要因素, 交感神经过度激活导致儿茶酚胺类大量释放, 引起外周血管收缩, 体循环阻力增加, 动脉血压随之上升, 随后肺血管收缩, 肺毛细血管静水压

升高, 肺血管内皮细胞损伤导致液体渗漏到肺间质和肺泡, 导致肺水肿^[3]。因此, 在心肺衰竭前期抑制交感神经兴奋, 降低血液儿茶酚胺类水平成为阻断病情进展的重要环节。

本研究中常规组治疗前血糖及收缩压均较卡维地洛组高, 可能与卡维地洛组例数偏少、HFMD 分期不同相关。本研究发发现常规组及卡维地洛组治疗前肾上腺素、去甲肾上腺素水平均较健康对照组增高, 支持肾上腺素、去甲肾上腺素在 EV71 感染重症 HFMD 发生中的作用。常规组与卡维地洛组在治疗后去甲肾上腺素、肾上腺素水平及舒张压、收缩压、血糖水平、心率、体温、白细胞计数均较治疗前降低。赵倩等^[13]也发现 HFMD 重症、危重症及死亡病例去甲肾上腺素水平明显高于健康人, 且随病情进展去甲肾上腺素有增高趋势。孙立波等^[14]报道重症 HFMD 合并肺水肿患儿确诊 2 h 时, 肾上腺素水平明显高于无肺水肿患儿, 重症及危重症 HFMD 患儿肾上腺素、去甲肾上腺素水平升高和心率增快、血压升高有关。Inamasu 等^[15]研究也发现神经源性肺水肿患儿血清去甲肾上腺素水平升高。Fu 等^[16]报道 91 例 EV71 脑炎患儿, 其中 15 例合并肺水肿, 严重 HFMD 患儿血浆儿茶

酚胺类水平较轻度 HFMD 患儿明显升高。以上研究都发现儿茶酚胺类水平升高和 HFMD 发病机制有关,并可引起一系列临床症状,如呼吸、心率增快,血压升高,以及应激性高血糖等^[17]。

卡维地洛作为第三代 β 受体阻滞剂,通过肾上腺素能受体阻滞、调节细胞因子、抗氧化、抗心室重构、抗心律失常等多方面的作用,改善血流动力学,减轻心肌炎症反应^[18]。本研究发现,在常规治疗的基础上加用卡维地洛治疗 EV71 感染重症 HFMD 后,患儿去甲肾上腺素、肾上腺素水平及舒张压、收缩压、血糖水平、心率、体温、白细胞计数均较治疗前降低,且多巴胺、血糖水平及心率、呼吸频率较常规组治疗后明显降低,但去甲肾上腺素、肾上腺素水平比较差异无统计学意义,这与我们推断的卡维地洛片可能通过降低去甲肾上腺素、肾上腺素水平从而改善心率、呼吸频率、血糖水平不符,可能与本研究样本量不足及病例选择偏倚相关。重症 HFMD 患儿多出现心动过速、血压增高及四肢发凉等症状^[19],可能和交感神经兴奋、儿茶酚胺类大量释放导致心率增快、血压升高有关,这与本研究结果一致。血糖升高和白细胞计数升高也可能是交感神经过度激活的结果,Chakraborty 等^[20]认为高血糖和白细胞计数升高是一般发生于重症病例的晚期症状。但儿茶酚胺类在危重症 HFMD 中的具体作用机制,以及卡维地洛在重症 HFMD 患儿中应用的最佳时机及其临床安全性方面有待今后扩大样本量进一步深入研究。

[参 考 文 献]

- [1] 费晓,方凯,李兴旺,等. EV71 感染者儿茶酚胺水平的研究[J]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2013, 7(2): 187-192.
- [2] 钱素云,李兴旺. 我国手足口病流行及诊治进展十年回首[J]. 中华儿科杂志, 2018, 56(5): 321-323.
- [3] Sun BD, Liu HM, Nie SN. S100B protein in serum is elevated after global cerebral ischemic injury[J]. World J Emerg Med, 2013, 4(3): 165-168.
- [4] Sedý J, Zicha J, Kunes J, et al. Mechanisms of neurogenic pulmonary edema development[J]. Physiol Res, 2008, 57(4): 499-506.
- [5] Zhang Y, Liu H, Wang L, et al. Comparative study of the cytokine/chemokine response in children with differing disease severity in enterovirus 71-induced hand, foot, and mouth disease[J]. PLoS One, 2013, 8(6): e67430.
- [6] 钟涛,郑伟华,李雄. 肠道病毒 71 型致神经源性肺水肿机制研究进展[J]. 医学综述, 2015, 21(7): 1178-1180.
- [7] 朱磊,朱俊岭,盛利平,等. 危重型手足口病患者水通道蛋白 4 的表达及临床意义[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2018, 33(22): 1716-1719.
- [8] Su VY, Chang YS, Hu YW, et al. Carvedilol, bisoprolol, and metoprolol use in patients with coexistent heart failure and chronic obstructive pulmonary disease[J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(5): e2427.
- [9] Guzeloglu M, Ertuna E, Arun MZ, et al. Effects of carvedilol on vascular reactivity in human left internal mammary artery[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017, 21(21): 4983-4988.
- [10] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 手足口病诊疗指南(2018 年版)[J]. 中华临床感染病杂志, 2018, 11(3): 161-166.
- [11] 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.
- [12] 许红梅,潘招军. 肠道病毒 71 型感染所致儿童手足口病与天然免疫细胞的研究进展[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2018, 33(22): 1681-1686.
- [13] 赵倩,张少丹,高艳霞,等. 重症手足口病患者血清去甲肾上腺素水平变化及其他相关因素分析[J]. 实用儿科临床杂志, 2012, 27(18): 1418-1420.
- [14] 孙立波,朱友荣,金丹群,等. 重症手足口病患者血浆儿茶酚胺水平的研究[J]. 中国小儿急救医学, 2018, 25(5): 382-385.
- [15] Inamasu J, Sugimoto K, Yamada Y, et al. The role of catecholamines in the pathogenesis of neurogenic pulmonary edema associated with subarachnoid hemorrhage[J]. Acta Neurochir, 2012, 154(12): 2179-2185.
- [16] Fu YC, Chi CS, Chiu YT, et al. Cardiac complications of enterovirus rhombencephalitis[J]. Arch Dis Child, 2004, 89(4): 368-373.
- [17] 于春梅,梁向荣,刘勇,等. 小儿手足口病 63 例儿茶酚胺测定及其临床意义[J]. 中国实用儿科杂志, 2014, 29(1): 58-59.
- [18] 叶志荣,林勇军,洪娜娇,等. 卡维地洛片治疗慢性收缩性心力衰竭的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(14): 1592-1594.
- [19] 张育才,王荃,钱素云,等. 手足口病的临床分期、分型与重症手足口病的早期识别[J]. 中国临床医生杂志, 2018, 46(7): 757-759.
- [20] Chakraborty R, Iturriza-Gómara M, Musoke R, et al. An epidemic of enterovirus 71 infection among HIV-1-infected orphans in Nairobi[J]. AIDS, 2004, 18(14): 1968-1970.

(本文编辑: 万静)