

米力农联合免疫球蛋白对肠道病毒 71 型感染重症手足口病患儿免疫功能指标和心肌酶指标的影响

陈易得 张华 陈海丹

三亚中心医院(海南省第三人民医院)儿科, 海南三亚 460200

通信作者: 陈易得, Email: yizhe_dr@126.com

【摘要】 目的 观察米力农联合免疫球蛋白对肠道病毒 71 型(EV71)感染重症手足口病患儿免疫功能指标和心肌酶指标的影响。方法 选择 2016 年 1 月至 2019 年 10 月三亚中心医院确诊的 108 例 EV71 感染重症手足口病患儿。将患儿按治疗方法分为米力农组和人血白蛋白组, 每组 54 例。米力农组接受米力农静脉泵入治疗, 负荷剂量 $50 \sim 75 \mu\text{g}/\text{kg}$, 于 $5 \sim 10 \text{ min}$ 内缓慢静脉注射(静注), 后以维持剂量 $0.25 \sim 0.75 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 进行治疗; 人血白蛋白组给予米力农联合人免疫球蛋白治疗, 人免疫球蛋白剂量 $2.0 \sim 5.0 \text{ g}$, 每日分 2 次给予; 两组均治疗 14 d。观察两组临床疗效、临床症状改善时间、免疫功能指标及心肌酶指标的变化。结果 人血白蛋白组患儿治疗总有效率显著高于米力农组 [92.59% (50/54) 比 72.22% (39/54), $P < 0.05$]; 人血白蛋白组患儿治疗后口腔溃疡愈合时间、食欲改善时间、皮疹消退时间、退热时间均较米力农组明显缩短 [口腔溃疡愈合时间(d): 3.63 ± 1.30 比 5.17 ± 1.85 , 食欲改善时间(d): 2.04 ± 0.37 比 3.81 ± 0.79 , 皮疹消退时间(d): 3.45 ± 1.64 比 5.62 ± 1.27 , 退热时间(d): 1.75 ± 0.48 比 3.67 ± 0.70 , 均 $P < 0.05$]; 两组治疗后免疫功能指标免疫球蛋白(IgA、IgM、IgG)水平均较治疗前明显升高, 且人血白蛋白组明显高于米力农组 [IgA(g/L): 2.89 ± 0.17 比 1.32 ± 0.14 , IgG(g/L): 15.01 ± 1.44 比 10.91 ± 1.27 , IgM(g/L): 11.17 ± 0.35 比 7.89 ± 0.31 , 均 $P < 0.05$]; 两组患儿治疗后心肌酶指标肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)水平均较治疗前显著降低, 且人血白蛋白组明显低于米力农组 [CK(U/L): 129.85 ± 43.39 比 178.42 ± 36.50 , CK-MB(U/L): 17.02 ± 4.05 比 20.85 ± 3.69 , 均 $P < 0.05$]。结论 米力农联合免疫球蛋白治疗小儿 EV71 感染重症手足口病效果确切, 能显著改善患儿临床症状, 促进患儿免疫功能恢复, 调节心肌酶水平, 减轻心肌损害。

【关键词】 米力农; 免疫球蛋白; 肠道病毒 71 型感染; 重症手足口病; 免疫功能; 心肌酶

基金项目: 海南省卫生计生行业科研项目(1601032034A2001)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2020.06.007

Effects of milrinone combined with immunoglobulin on immune function and myocardial enzyme indexes in children with enteric virus type 71 infected severe hand-foot-mouth diseases Chen Yide, Zhang Hua, Chen Haidan
Department of Pediatrics, Sanya Central Hospital (the Third People's Hospital of Hainan Province), Sanya 460200, Hainan, China

Corresponding author: Chen Yide, Email: yizhe_dr@126.com

【Abstract】 Objective To observe the effects of milrinone combined with immunoglobulin on immune function indexes and myocardial enzymes in children with enteric virus type 71 (EV71) infected severe hand-foot-mouth disease. **Methods** The 108 children with EV71 infected severe hand-foot-mouth disease confirmed in Sanya Central Hospital from January 2016 to October 2019 were selected. All patients were divided into a milrinone group and a human serum albumin group according to difference in treatment methods, with 54 cases in each group. Milrinone group received intravenous infusion of milrinone at a loading dose of $50 \sim 75 \mu\text{g}/\text{kg}$, intravenously injected slowly by pump within $5 \sim 10 \text{ minutes}$, and then was treated with maintenance dose of $0.25 \sim 0.75 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$; the human serum albumin group was treated with milrinone combined with immunoglobulin, the albumin dose was $2.0 \sim 5.0 \text{ g}$, divided into twice daily, both groups were treated for 14 days. The changes in clinical efficacy, improvement time of clinical symptoms, immune function and myocardial enzyme indexes were observed in the two groups. **Results** The total effective rate of human serum albumin group was significantly higher than that of milrinone group [92.59% (50/54) vs. 72.22% (39/54), $P < 0.05$]; After treatment, the healing time of oral ulcer, appetite improvement time, rash regression time and fever reduction time in human serum albumin group were significantly shorter than those in the milrinone group [oral ulcer healing time (days): 3.63 ± 1.30 vs. 5.17 ± 1.85 , appetite improvement time (days): 2.04 ± 0.37 vs. 3.81 ± 0.79 , rash regression time (days): 3.45 ± 1.64 vs. 5.62 ± 1.27 , antipyretic time (days): 1.75 ± 0.48 vs. 3.67 ± 0.70 , all $P < 0.05$]; after treatment, the levels of immunoglobulin (IgA, IgM, IgG) indexes in the two groups were significantly higher than those before treatment, and the indexes in human serum albumin group were significantly higher than those in milrinone group [IgA (g/L): 2.89 ± 0.17 vs. 1.32 ± 0.14 , IgG (g/L): 15.01 ± 1.44 vs. 10.91 ± 1.27 , IgM (g/L): 11.17 ± 0.35 vs. 7.89 ± 0.31 , all $P < 0.05$]; the levels of creatine kinase (CK) and creatine kinase isoenzyme (CK-MB) in the two groups after treatment were significantly lower than those before treatment, and the levels in human serum albumin group was significantly lower than those in milrinone group [CK (U/L): 129.85 ± 43.39 vs. 178.42 ± 36.50 , CK-MB (U/L): 17.02 ± 4.05 vs. 20.85 ± 3.69 , all $P < 0.05$]. **Conclusions** Milrinone combined with immunoglobulin is definitively effective in treating severe EV71 infected severe hand-foot-mouth disease in children. It can significantly improve clinical symptoms, promote the recovery of

immune function, regulate myocardial enzyme levels, and relieve myocardial damage in such children.

【Key words】 Milrinone; Immunoglobulin; Enteric virus type 71 infection; Severe hand, foot and mouth disease; Immune function; Myocardial enzymes

Fund program: Scientific Research Project of Health and Family Planning Industry in Hainan Province (1601032034A2001)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2020.06.007

手足口病为肠道病毒感染诱发的急性、传染性疾病,多见于 5 岁以下儿童,特别是婴幼儿,患儿手、口腔和足等部位出现小溃疡、小疱疹,伴低热、口痛和厌食等临床表现,多数患儿预后良好,少数病例可进展成重症^[1]。研究表明,肠道病毒 71 型(EV71)感染是诱发重症手足口病的主要病毒,其有显著嗜神经性,能引起中枢神经系统病变,促使病情在短时间内快速进展,出现神经源性心力衰竭(心衰)、神经源性肺水肿等相关严重并发症,对患儿生命健康造成严重威胁^[2]。目前,临床针对重症手足口病缺乏特效治疗药物,多以对症治疗为主,如气管插管机械通气^[3]、降颅压、抗病毒和抗休克等综合疗法及循证护理^[4],能有效降低并发症发生率^[5]。人免疫球蛋白有广谱抗病毒、抗菌及抗其他病原体等的作用,能起到免疫调节、免疫替代双重治疗效果,且能在一定程度上阻断重症手足口病病程进展^[6]。而米力农作为强心药,能发挥增强心肌收缩能力、直接扩张血管等作用,改善患者心功能指标^[7-8]。基于此,本研究通过分析米力农联合免疫球蛋白治疗 EV71 感染重症手足口病的效果,观察其对患儿免疫功能指标、心肌酶指标的影响,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象:选择 2016 年 1 月至 2019 年 10 月本院收治的 108 例 EV71 感染引起的重症手足口病患儿作为观察对象。

1.1.1 纳入标准:① 临床检查判定为 EV71 感染引起的重症手足口病;② 入院前未接受抗病毒等相关治疗。

1.1.2 排除标准:① 伴先天性心脏病和肝肾功能异常;② 有药物过敏史;③ 易过敏体质;④ 伴精神疾病;⑤ 伴免疫系统疾病、肾病综合征和血小板减少等相关基础性疾病;⑥ 伴其他急慢性传染性疾病。

1.1.3 伦理学:本研究符合医学伦理学标准,并经本院医学伦理委员会批准(审批号:20200120),所有检测和治疗均得到过患儿监护人的知情同意。

1.2 研究分组及一般资料(表 1):将患儿按治疗方法分为米力农组和人血白蛋白组,每组 54 例。两组性别、年龄、病程等一般资料比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),说明两组资料均衡,有可比性。

表 1 不同治疗方法两组重症手足口病患儿一般资料比较

组别	例数 (例)	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	病程 (d, $\bar{x} \pm s$)
		男性	女性		
米力农组	54	31	23	3.14 ± 0.42	3.36 ± 0.81
人血白蛋白组	54	29	25	3.07 ± 0.55	3.19 ± 0.94

1.3 治疗方法:入院后两组患儿均补充维生素,并给予退热、解毒、降颅压、营养支持、补充电解质、调整饮食、抗炎和调节酸碱平衡等对症支持治疗。

1.3.1 米力农组:在常规治疗基础上静脉泵入米力农(扬子江药业集团上海海尼药业有限公司,国药准字 H20123179),负荷剂量是 50 ~ 75 $\mu\text{g}/\text{kg}$,于 5 ~ 10 min 内缓慢静脉注射(静注),后给予维持剂量 0.25 ~ 0.75 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 进行治疗,控制每日最大泵入剂量 $< 1.13 \text{ mg}/\text{kg}$,持续治疗 14 d。

1.3.2 人血白蛋白组:在米力农组治疗基础上静注人免疫球蛋白(四川远大蜀阳药业有限责任公司,国药准字 S10980026)2.0 ~ 5.0 g,每日分 2 次给予,持续治疗 14 d。

1.4 观察指标:观察两组患儿临床疗效、临床症状改善时间、治疗前后免疫功能指标和心肌酶指标变化,以及不良反应发生率。

1.4.1 临床疗效^[1]:依据患儿治疗前后临床表现评估临床疗效。显效:治疗 2 d 内患儿体温基本恢复至正常,且一般症状显示好转,治疗 3 d 内无流涎,可进食及正常玩耍,经脑电图、实验室检查显示恢复正常;有效:治疗 3 d 内患儿体温基本恢复正常,一般症状有所改善,治疗 5 d 内无流涎,可进食和正常玩耍,经脑电图、实验室检查显示显著改善;无效:治疗 4 d 后患儿仍伴进食困难、发热、口腔黏膜充血糜烂及流涎等临床表现,出现细菌性感染,经脑电图、实验室检查显示无改变^[9]。

1.4.2 临床症状改善时间:包括口腔溃疡愈合时间、食欲改善时间、皮疹消退时间、退热时间等。

1.4.3 免疫功能与心肌酶指标:于治疗前和治疗 14 d 后早晨取两组患儿空腹静脉血 5 mL,离心取血清,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定两组患儿免疫功能指标免疫球蛋白(IgA、IgG、IgM)水平;采用全自动生化分析仪测定两组患儿心肌酶指标肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)水平,操作严

格按试剂盒说明书要求进行。

1.4.4 不良反应：观察两组治疗过程中红肿、疼痛、无力等不良反应发生情况。

1.5 统计学方法：使用 SPSS 24.0 统计软件处理数据,正态分布的计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,采用 *t* 检验;计数资料以例 (%) 表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同治疗方法两组重症手足口病患儿临床疗效比较(表 2)：人血白蛋白组患儿治疗总有效率明显高于米力农组 ($\chi^2 = 27.128, P = 0.002$)。

表 2 不同治疗方法两组重症手足口病患儿临床疗效比较

组别	例数 (例)	临床疗效[例(%)]			总有效率 [% (例)]
		显效	有效	无效	
米力农组	54	17(31.48)	22(40.74)	15(27.78)	72.22(39)
人血白蛋白组	54	24(44.44)	26(48.15)	4(7.41)	92.59(50) ^a

注：与米力农组比较，^a $P < 0.05$

2.2 不同治疗方法两组重症手足口病患儿临床症状改善时间比较(表 3)：人血白蛋白组患儿口腔溃疡愈合时间、食欲改善时间、皮疹消退时间、退热时间均较米力农组明显缩短(均 $P < 0.05$)。

表 3 不同治疗方法两组重症手足口病患儿临床症状改善时间比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	口腔溃疡 愈合时间(d)	食欲改善 时间(d)	皮疹消退 时间(d)	退热时间 (d)
米力农组	54	5.17 ± 1.85	3.81 ± 0.79	5.62 ± 1.27	3.67 ± 0.70
人血白蛋白组	54	3.63 ± 1.30 ^a	2.04 ± 0.37 ^a	3.45 ± 1.64 ^a	1.75 ± 0.48 ^a

注：与米力农组比较，^a $P < 0.05$

2.3 不同治疗方法两组重症手足口病患儿治疗前后免疫功能指标比较(表 4)：两组治疗后免疫功能指标 IgA、IgM、IgG 水平均较治疗前明显升高,且人血白蛋白组治疗后上述指标水平均明显高于米力农组(均 $P < 0.05$)。

表 4 不同治疗方法两组重症手足口病患儿治疗前后免疫功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数 (例)	IgA (g/L)	IgG (g/L)	IgM (g/L)
米力农组	治疗前	54	0.68 ± 0.10	7.80 ± 1.19	5.46 ± 0.30
	治疗后	54	1.32 ± 0.14 ^a	10.91 ± 1.27 ^a	7.89 ± 0.31 ^a
人血白蛋白组	治疗前	54	0.66 ± 0.12	7.69 ± 1.52	5.43 ± 0.28
	治疗后	54	2.89 ± 0.17 ^{ab}	15.01 ± 1.44 ^{ab}	11.17 ± 0.35 ^{ab}

注：Ig 为免疫球蛋白；与本组治疗前比较，^a $P < 0.05$ ；与米力农组比较，^b $P < 0.05$

2.4 不同治疗方法两组重症手足口病患儿治疗前后心肌酶指标比较(表 5)：两组治疗后心肌酶指标 CK、CK-MB 水平均较治疗前明显降低,且人血白蛋白组治疗后上述指标水平均明显低于米力农组(均 $P < 0.05$)。

表 5 不同治疗方法两组重症手足口病患儿治疗前后心肌酶指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数 (例)	CK (U/L)	CK-MB (U/L)
米力农组	治疗前	54	229.73 ± 72.41	39.26 ± 5.93
	治疗后	54	178.42 ± 36.50 ^a	20.85 ± 3.69 ^a
人血白蛋白组	治疗前	54	229.87 ± 70.36	39.57 ± 6.97
	治疗后	54	129.85 ± 43.39 ^{ab}	17.02 ± 4.05 ^{ab}

注：CK 为肌酸激酶，CK-MB 为肌酸激酶同工酶；与本组治疗前比较，^a $P < 0.05$ ；与米力农组比较，^b $P < 0.05$

2.5 不良反应：两组患儿治疗期间均未出现明显不良反应。

3 讨论

重症手足口病是一种自限性疾病,多由 EV71 感染引起,发病原因主要为儿童的免疫力和抵抗力较差,易感染病毒。EV71 的传播途径较为复杂,传播速度快,若 EV71 感染患儿未及时接受恰当治疗易出现恶心呕吐、四肢无力、嗜睡和呼吸困难等严重症状,病死率高^[10]。目前临床治疗重症手足口病多以抗病毒、呼吸支持、维持酸碱平衡、调节免疫功能、退热和营养支持等综合疗法为主^[11]。人免疫球蛋白是临床治疗重症手足口病的常用药物,主要从正常人的血浆内提取,内含多种天然抗病毒抗体、抗细菌抗体和其他致病菌的 IgG 抗体,可结合抗原,抵抗柯萨奇病毒 A16 和 EV71 等感染,并能中和毒素^[12-13]。

研究表明,重症手足口病患儿静注人免疫球蛋白治疗,能使患儿血中免疫功能指标 IgG 水平迅速升高,增强机体的免疫能力和抗感染、抗病毒能力,缓解临床症状,阻断免疫病理损伤,减轻病毒对机体造成的损伤;同时,人免疫球蛋白能通过增加血浆胶体渗透压达到降低颅内压和缓解脑水肿等的作用^[14-15]。但因患儿存在个体差异,静注人免疫球蛋白治疗作用时间短,一些患儿疗效欠佳。而米力农作为磷酸二酯酶抑制剂,可通过 β 受体作用,选择性控制心肌细胞中磷酸酯酶 III,增加钙离子浓度,确保钙离子合理流通,使心肌收缩力增强,引起外周小动脉扩张。

本研究结果显示,人血白蛋白组患儿治疗总有效率明显高于米力农组,口腔溃疡愈合时间、食欲改善时间、皮疹消退时间、退热时间均较米力农组明显缩短;提示米力农联合人免疫球蛋白治疗小儿 EV71 感染重症手足口病效果显著,能有效促进患儿体温、皮疹和口腔溃疡等临床症状恢复正常,改善病情。同时,治疗后人血白蛋白组患儿免疫功能指标 IgA、IgG、IgM 水平均明显高于米力农组;提示米

力农联合人免疫球蛋白能进一步调节 EV71 感染重症手足口病患儿的免疫指标,改善免疫功能,增强机体免疫力,控制病情进一步发展。

本研究显示,治疗后人血白蛋白组患儿心肌酶指标 CK、CK-MB 水平均明显低于米力农组;说明米力农联合人免疫球蛋白治疗小儿 EV71 感染重症手足口病,能进一步降低患儿心肌酶因子表达,减轻心肌损伤,改善心脏功能。究其原因,米力农能控制心脏自身压力,形成正性肌力,缓解体循环阻力,维持正常的心室舒张期顺应性功能,控制耗氧量,改善射血分数、心排血量指数和每搏量,增加心排血量,减轻心脏前后负荷,是临床治疗危重型手足口病的主要推荐药物之一^[16-17]。另外,两组患儿治疗期间均无明显不良反应,说明米力农联合人免疫球蛋白治疗 EV71 感染重症手足口病安全性和临床价值较高。

综上所述,对 EV71 感染重症手足口病患者给予米力农联合人免疫球蛋白治疗效果确切,能有效改善手足口病患者发热、口腔溃疡及皮疹等症状,利于增强机体免疫功能,调节心肌酶,缓解心肌损害。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 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)[EB/OL]. (2018-05-18)[2020-07-28]. <http://www.nhc.gov.cn/ewebeditor/uploadfile/2018/05/20180521094213651.doc>. National Health Commission of the People's Republic of China. Guidelines for diagnosis and treatment of hand foot mouth disease (2018 Edition) [EB/OL]. (2018-05-18)[2020-07-28]. <http://www.nhc.gov.cn/ewebeditor/uploadfile/2018/05/20180521094213651.doc>.

[2] Yang TO, Arthur Huang KY, Chen MH, et al. Comparison of nonpolio enteroviruses in children with herpangina and hand, foot and mouth disease in Taiwan of China [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2019, 38 (9): 887-893. DOI: 10.1097/INF.0000000000002351.

[3] 曹莉, 韦妍飞, 刘燕, 等. 危重症手足口病 13 例机械通气病例临床分析 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2012, 19 (2): 100-103. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2012.02.012.

Cao L, Wei YF, Liu Y, et al. Clinical analyses of 13 patients with severe hand foot and mouth disease necessary for mechanical ventilation therapy [J]. *Chin J TCM WM Crit Care*, 2012, 19 (2): 100-103. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2012.02.012.

[4] 崔丽敏, 马朝霞. 循证护理联合针对性护理对手足口病合并脑炎患儿临床疗效的影响 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2019, 26 (3): 346-349. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2019.03.023.

Cui LM, Ma ZX. Research on the rehabilitation effect and application value of evidence-based nursing combined with targeted nursing for children with critical illness [J]. *Chin J TCM WM Crit Care*, 2019, 26 (3): 346-349. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2019.03.023.

[5] 姜波. 米力农注射液联合甲基泼尼松龙注射液治疗手足口病合并脑炎患儿的临床研究 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2016, 32 (20): 1848-1851. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2016.20.006.

Jiang B. Clinical trial of milrinone injection combined with methylprednisolone injection in the treatment of children with hand-foot-and-mouth disease combined with encephalitis [J]. *Chin J Clin Pharm*, 2016, 32 (20): 1848-1851. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2016.20.006.

[6] 刘薇. 人免疫球蛋白早期给药对重症手足口病患儿的临床疗效及其血清炎症因子水平的影响 [J]. *系统医学*, 2018, 3 (10): 88-90. DOI: 10.19368/j.cnki.2096-1782.2018.10.088.

Liu W. Clinical curative effect of early administration of human immune globulin in children with severe hand-foot-and-mouth disease and effect on the serum inflammatory factor level [J]. *Syst Med*, 2018, 3 (10): 88-90. DOI: 10.19368/j.cnki.2096-1782.2018.10.088.

[7] 高奎武, 王晨. 甘露醇联合丙种球蛋白对重症手足口病患儿的

疗效观察及白细胞计数 CRP 的影响 [J]. *河北医学*, 2019, 25 (10): 1651-1654. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6233.2019.10.017.

Gao KW, Wang C. Effect of mannitol combined with gamma globulin on leukocyte count and CRP in children with severe hand-foot-mouth disease [J]. *Hebei Med*, 2019, 25 (10): 1651-1654. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6233.2019.10.017.

[8] 张娟, 李丹. 早期静脉注射人免疫球蛋白治疗对重症手足口病患儿临床症状及病程的改善作用 [J]. *昆明医科大学学报*, 2017, 38 (3): 115-118. DOI: 10.3969/j.issn.1003-4706.2017.03.027.

Zhang J, Li D. Improvement roles of early intravenous injection of human immunoglobulin therapy in clinical symptoms and courses of disease of children with severe HFMD [J]. *J Kunming Med Univ*, 2017, 38 (3): 115-118. DOI: 10.3969/j.issn.1003-4706.2017.03.027.

[9] 黄名震. 甲基泼尼松龙联合米力农注射液对手足口病合并脑炎患儿的疗效研究 [J]. *中外医疗*, 2019, 38 (14): 94-96. DOI: 10.16662/j.cnki.1674-0742.2019.14.094.

Huang MZ. Efficacy of methylprednisolone combined with milrinone injection in treating children with hand-foot-mouth disease complicated with encephalitis [J]. *Chin Foreign Med Treat*, 2019, 38 (14): 94-96. DOI: 10.16662/j.cnki.1674-0742.2019.14.094.

[10] Li Y, Zhou YH, Cheng YB, et al. Effectiveness of EV-A71 vaccination in prevention of paediatric hand, foot, and mouth disease associated with EV-A71 virus infection requiring hospitalisation in Henan, China, 2017-18: a test-negative case-control study [J]. *Lancet Child Adolesc Health*, 2019, 3 (10): 697-704. DOI: 10.1016/S2352-4642(19)30185-3.

[11] 柯胜忠, 张多. 肠道益生菌联合人免疫球蛋白治疗重症手足口病的疗效分析及对肠黏膜屏障功能的影响 [J]. *中国免疫学杂志*, 2018, 34 (8): 1226-1229, 1236. DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2018.08.020.

Ke SZ, Zhang D. Effect of intestinal probiotics combined with Human immunoglobulin in curative effect of severe hand foot mouth disease and its influence on intestinal mucosal barrier function [J]. *Chin J Immunol*, 2018, 34 (8): 1226-1229, 1236. DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2018.08.020.

[12] 陈伟明, 谢中勇, 卢远达, 等. 探讨早期静注人免疫球蛋白联合小剂量甲基强的松龙治疗重症手足口病的临床效果 [J]. *国际医药卫生导报*, 2017, 23 (2): 216-219. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-1245.2017.02.022.

Chen WM, Xie ZY, Lu YD, et al. Clinical effect of early intravenous injection of human immunoglobulin combined with small dose of methylprednisolone in the treatment of severe hand-foot-and-mouth disease [J]. *Int Med Health Guid News*, 2017, 23 (2): 216-219. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-1245.2017.02.022.

[13] Li W, Li CX, Liu LF, et al. Molecular epidemiology of enterovirus from children with herpangina or hand, foot, and mouth disease in Hangzhou, 2016 [J]. *Arch Virol*, 2019, 164 (10): 2565-2571. DOI: 10.1007/s00705-019-04356-0.

[14] 陈桐, 沈敏. 左西孟旦和米力农治疗对心力衰竭患者血管内皮因子、心室重构及心功能的影响 [J]. *标记免疫分析与临床*, 2019, 26 (2): 269-272, 293. DOI: 10.11748/bjmy.issn.1006-1703.2019.02.022.

Chen T, Shen M. Effect of levosimendan and milrinone on vascular endothelial factors, ventricular remodeling and cardiac function in patients with heart failure [J]. *Labeled Immunoassays Clin Med*, 2019, 26 (2): 269-272, 293. DOI: 10.11748/bjmy.issn.1006-1703.2019.02.022.

[15] 张丙宏, 罗仁娜, 钱进. 米力农结合艾司洛尔治疗危重型手足口病的应用效果 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2016, 15 (15): 1520-1522. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2016.15.024.

Zhang BH, Luo RN, Qian J. Application effect of milrinone combined with esmolol in the treatment of critical type foot and mouth disease [J]. *J Clin Exp Med*, 2016, 15 (15): 1520-1522. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2016.15.024.

[16] 刘洋. 米力农联合艾司洛尔治疗危重型手足口病的疗效观察 [J]. *中国民康医学*, 2018, 30 (6): 16-17. DOI: 10.3969/j.issn.1672-0369.2018.06.007.

Liu Y. Observation on the efficacy of milrinone combined with esmolol in the treatment of critical hand, foot and mouth disease [J]. *Med J Chin People's Health*, 2018, 30 (6): 16-17. DOI: 10.3969/j.issn.1672-0369.2018.06.007.

[17] 魏雪梅, 邓继岗, 雷旻, 等. 无创心排量联合氨基末端脑钠肽前体指导危重症手足口病患者儿米力农应用情况研究 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2018, 26 (z1): 62-63. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2018.z1.027.

Wei XM, Deng JK, Lei M, et al. Noninvasive cardiac output combined with N-terminal pro-brain natriuretic peptide to guide the application of milrinone in critically ill children with hand, foot and mouth disease [J]. *Pract J Card Cereb Pnum Vasc Dis*, 2018, 26 (1): 62-63. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2018.z1.027.

(收稿日期: 2020-08-19)