

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.21.014

血清神经特异性烯醇化酶与 C 反应蛋白对手足口病并发 脑炎患儿的早期诊断价值*

熊 燚¹, 王 健¹, 魏 笛¹, 冯 亚²

(1. 贵州省遵义市第二人民医院急诊科 563000; 2. 贵州省遵义市红花岗区疾病预防控制中心免疫规划科 563000)

[摘要] **目的** 分析手足口病(HFMD)患儿血清神经特异性烯醇化酶(NSE)与 C 反应蛋白(CRP)水平的变化,探讨其在 HFMD 并发脑炎中的早期诊断价值。**方法** 以 120 例 HFMD 患儿及 50 例健康儿童(健康对照组)为研究对象,并按临床表现将 HFMD 患儿分为普通 HFMD 组(70 例)与 HFMD 并发脑炎组(50 例),采用定量 PCR 法检测咽拭子肠道病毒 71 型(EV71),采用酶联免疫吸附试验检测 NSE 及 CRP 水平,同时检测白细胞(WBC)计数,并分析 NSE 与 CRP 的诊断价值。**结果** HFMD 并发脑炎组患儿血清 NSE、CRP 水平高于 HFMD 普通组及健康对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);EV71 阳性患儿 NSE 及 CRP 水平均高于 EV71 阴性患儿,差异均有统计学意义($P < 0.05$),但 WBC 计数差异无统计学意义($P > 0.05$)。血清 NSE 与 CRP 水平呈正相关($r = 0.43, P < 0.01$)。NSE、CRP 的受试者工作特征(ROC)曲线下面积(AUC)及其 95% 置信区间(CI)分别为 0.893 (0.833~0.952)、0.867(0.799~0.934),最佳工作点(OOP)分别为 11.6 ng/mL、14.15 mg/L,此时 NSE、CRP 诊断 HFMD 并发脑炎的灵敏度分别为 80.0%、86.0%,特异度分别为 81.4%、78.6%;二者串联检测的诊断灵敏度与特异度分别为 88.0% 和 85.7%,AUC 及其 95%CI 为 0.927(0.845~0.969)。**结论** HFMD 并发脑炎患儿早期 NSE 及 CRP 水平明显升高,EV71 阳性者更为显著,联合检测血清 NSE 及 CRP 水平可作为诊断 HFMD 并发脑炎的早期敏感指标。

[关键词] 手足口病;C 反应蛋白;肠道病毒 71 型;神经元特异性烯醇化酶**[中图分类号]** R725.1**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2016)21-2926-03

Early diagnosis value of serum neuron-specific enolase and CRP in hand-foot-mouth disease complicating encephalitis*

Xiong Yi¹, Wang Jian¹, Wei Di¹, Feng Ya²

(1. Department of Emergency, Zunyi Municipal Second People's Hospital, Zunyi, Guizhou 563000, China; 2. Department of Immunization, Honghuagang District Center for Disease Control and Prevention, Zunyi, Guizhou 563000, China)

[Abstract] **Objective** To analyze the change of serum levels of neuron-specific enolase (NSE) and C reactive protein(CRP) and their early diagnostic value in hand-foot-mouth disease (HFMD) complicating encephalitis. **Methods** One hundred and twenty cases of HFMD and 50 healthy children(healthy control group) served as the research subjects and the HFMD cases were divided into the common HFMD group ($n=70$) and HFMD complicating encephalitis group ($n=50$) according to the clinical manifestations. The enterovirus 71 (EV71) in throat swab was detected by quantitative PCR. The NSE and CRP levels were detected by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA), and white blood cell (WBC) count was measured by hematology analyzer. The NSE and CRP levels were compared and their diagnostic values were analyzed. **Results** The serum NSE and CRP levels in the HFMD complicating encephalitis group were higher than those in the HFMD common group and control group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$), and which in the EV71 positive group were significantly higher than those in the EV71 negative group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$), but WBC count had no statistically significant difference ($P > 0.05$). The serum NSE level was positively correlated with the CRP level ($r = 0.43, P < 0.01$). The area under ROC curves (AUC) and 95%CI of NSE and CRP were 0.893(95%CI: 0.833-0.952) and 0.867(95%CI: 0.799-0.934), the optimal operating points (OOP) were 11.6 ng/mL and 14.15 mg/L respectively, the sensitivity and specificity of NSE and CRP for diagnosing HFMD complicating encephalitis were 80.0%, 86.00% and 81.4%, 78.6% respectively, while which of their combined detection were 88.0% and 85.7%, AUC and 95% CI was 0.927(95%CI: 0.845-0.969). **Conclusion** The NSE and CRP levels in children patients with early HFMD complicating encephalitis are significantly increased, especially which in the patients with EV71 positive is more significant. The combined detection of serum NSE and CRP levels can be used as the early sensitive indicators for diagnosing HFMD complicating encephalitis.

[Key words] hand-foot-mouth disease; C reactive protein; enterovirus 71; neuron-specific enolase

手足口病(hand-foot-mouth disease, HFMD)是一种常见的传染病,主要好发于 5 岁以下儿童,常由多种肠道病毒感染

所致,其表现为手、足及口腔部位的皮疹,严重者可累及中枢神经系统,即并发脑炎,严重威胁患儿的生命^[1]。研究证实,肠道

* 基金项目:遵义市科学技术基金项目[遵义市科合社字(2013)37号];贵州省卫生厅科学技术基金项目(gzkwj2013-1-060)。作者简介:熊燚(1978-),副主任医师,硕士,主要从事小儿危重疾病的临床诊治研究。

病毒 71 型(enterovirus 71, EV71)是 HFMD 感染的主要病原体之一,该型肠道病毒常可累及中枢神经系统,导致病情发展迅速,病死率高^[2]。因此,早期诊断危重病例,特别是 HFMD 并发脑炎患儿,对于其治疗具有重要的临床意义。目前,临床上,常采用血白细胞(white blood cell, WBC)计数、血糖及心肌酶谱来诊断 HFMD,但不能特异地反映早期 HFMD 并发脑炎患儿的感染情况。本研究对 120 例 HFMD 患儿血清 C 反应蛋白(C reactive protein, CRP)及神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)水平进行了分析,以期找到一个早期诊断重症病例即 HFMD 并发脑炎的生化指标。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 6 月至 2014 年 12 月在贵州省遵义市第二人民医院儿科住院治疗的 HFMD 患儿 120 例作为研究对象,其中男 65 例,女 55 例,平均年龄(1.65±0.85)岁。所有病例诊断均依据 2010 年原卫生部制订的《手足口病诊疗指南》中的诊断标准^[3]。排除近 3 个月内有呼吸道感染者;有神经系统疾病史者;有脑外伤史者等。其中普通 HFMD 组患儿 70 例,男 37 例,女 33 例,平均年龄(1.73±0.68)岁;HFMD 并发脑炎组患儿 50 例,男 28 例,女 22 例,平均年龄(1.61±0.72)岁,均在入院前已出现不同程度的中枢神经系统受累表现,包括精神差、嗜睡、不规则发热、恶心、呕吐、脑膜刺激征及抽搐昏迷等临床表现,脑脊液、脑电图及头颅 CT 异常。所有患儿均于入院后,行咽拭子定量 PCR 检测 EV71。同时,健康对照组 50 例,男 30 例,女 20 例,平均年龄(1.85±0.91)岁,均选自该院体检中心体检的健康儿童。

1.2 方法

1.2.1 血清 CRP 及 WBC 水平的测定 所有 HFMD 患儿入院后均给予抗感染及对症治疗。在入院时,抽取空腹静脉血 2 mL,采用全自动生化分析仪测定 WBC 计数,采用酶联免疫吸附试验测定血清 CRP 水平。

1.2.2 血清 NSE 的测定 入院时清晨抽取所有患儿空腹静脉血 2 mL,3 000 r/min 离心 15 min 后,分离血清,采用酶联免疫吸附试验检测患儿血清 NSE 水平。整个操作过程严格按瑞士罗氏公司提供的试剂盒操作方法进行。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,组间两两比较采用 LSD-*t* 检验,两组间比较采用 *t* 检验;相关性分析运用 Spearman 秩相关;*P* < 0.05 为差异有统计学意义。运用 Graphpad 软件做受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC 曲线)分析,并计算 ROC 曲线下面积(area under curve, AUC)及其 95% 置信区间(CI)、最佳工作点(optimal operating point, OOP)、灵敏度及特异度。

2 结果

2.1 3 组血清 CRP、WBC 及 NSE 水平比较 3 组 CRP 及 NSE 水平比较,差异有统计学意义(*P* < 0.05);而 3 组 WBC 计数比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05)。与健康对照组比较,入院后普通 HFMD 组及 HFMD 并发脑炎组患儿血清 CRP、WBC 及 NSE 水平均升高,差异均有统计学意义(*P* < 0.05);同时 HFMD 并发脑炎组患儿血清 CRP 及 NSE 水平均高于普通 HFMD 组(*P* < 0.01),但两组 WBC 计数比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05)。见表 1。

2.2 EV71 阳性与阴性患儿血清 CRP、WBC 及 NSE 水平比较 定量 PCR 检测患儿 EV71,其中 EV71 阳性 72 例,阴性 48 例,HFMD 并发脑炎组阳性检出率为 90.0%(45/50),普通

HFMD 组阳性检出率为 38.0%(27/70)。EV71 阳性患儿血清 CRP 及 NSE 水平均高于 EV71 阴性患儿,差异均有统计学意义(*P* < 0.05, *P* < 0.01);而 EV71 阳性与阴性患儿 WBC 计数比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05)。见表 2。

表 1 3 组 CRP、WBC 及 NSE 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	CRP(mg/L)	WBC($\times 10^9/L$)	NSE(ng/mL)
健康对照组	50	2.56±1.02	6.25±0.86	6.84±1.32
普通 HFMD 组	70	10.23±1.82*	10.82±0.86*	7.26±2.73*
HFMD 并发脑炎组	50	19.76±2.25*#	11.97±1.46*	15.83±2.18*#
<i>F</i>		7.64	14.73	5.83
<i>P</i>		<0.05	>0.05	<0.05

*: *P* < 0.05,与健康对照组比较;#: *P* < 0.05,与普通 HFMD 组比较。

表 2 EV71 阳性与阴性患儿血清 CRP、WBC 及 NSE 水平比较($\bar{x} \pm s$)

EV71	<i>n</i>	CRP (mg/L)	WBC($\times 10^9/L$)	NSE (ng/mL)
阴性	48	11.12±2.23	10.93±0.83	7.83±2.17
阳性	72	18.45±1.88	11.32±0.91	16.25±1.86
<i>t</i>		11.64	16.73	8.73
<i>P</i>		<0.05	>0.05	<0.01

2.3 血清 CRP 与 NSE 水平的相关性分析 对 HFMD 并发脑炎患儿血清 CRP 与 NSE 水平进行相关性分析,结果显示二者呈正相关(*r* = 0.43, *P* < 0.01),即血清 CRP 水平越高,脑炎程度越重,NSE 水平也相应升高。见图 1。

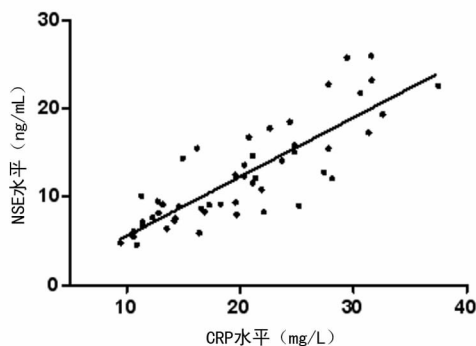


图 1 血清 CRP 与 NSE 水平的相关性分析

表 4 血清 CRP、NSE 及二者联合检测的诊断价值

检测项目	确诊患儿例数(<i>n</i>)	未确诊患儿例数(<i>n</i>)	灵敏度(%)	特异度(%)	阳性预测值(%)	阴性预测值(%)
CRP(>14.15 mg/L)	43	15	86.0	78.6	74.1	88.7
CRP(≤14.15 mg/L)	7	55				
NSE(>11.6 ng/mL)	40	13	80.0	81.4	75.5	85.1
NSE(≤11.6 ng/mL)	10	57				
CRP(>14.15mg/L)联合 NSE(>11.6 ng/mL)	44	10	88.0	85.7	81.5	90.9
CRP(≤14.15 mg/L)联合 NSE(≤11.6 ng/mL)	6	60				

2.4 血清 CRP、NSE 及二者联合检测的诊断价值 以 CRP 14.15 mg/L 为截断点, 诊断 HFMD 并发脑炎的灵敏度和特异度分别为 86.0% 和 78.6%, AUC 及其 95% CI 为 0.867 (0.799~0.934)。以 NSE 11.6 ng/mL 为截断点, 诊断 HFMD

并发脑炎的灵敏度和特异度分别为 80.0% 和 81.4%, AUC 及其 95% CI 为 0.893 (0.833~0.952)。二者串联诊断 HFMD 并发脑炎的灵敏度和特异度分别为 88.0% 和 85.7%, AUC 及其 95% CI 为 0.927 (0.845~0.969)。见表 4、图 2。

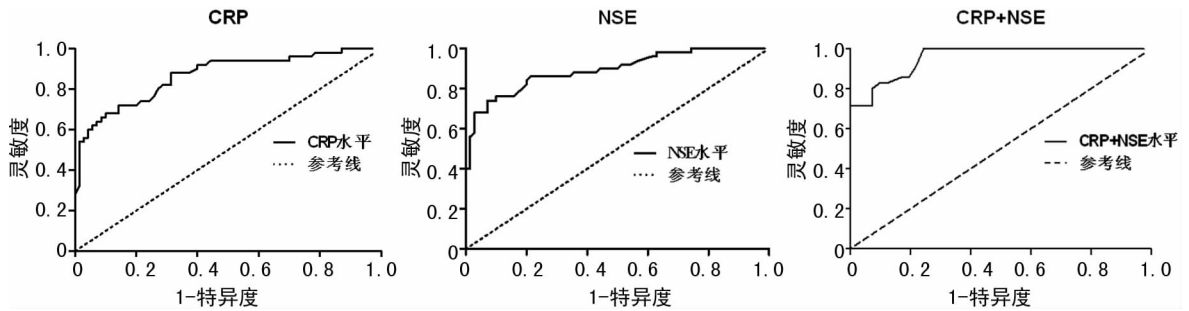


图 2 血清 CRP、NSE 及二者联合诊断的 ROC 曲线

3 讨论

HFMD 是儿童常见传染病, 主要表现出发热、手、足及口腔出现皮疹等特点。目前, 我国 HFMD 的发病率呈逐年上升趋势, 特别是重症患儿如 HFMD 并发脑炎者明显增多, 因其早期特异性诊断的缺乏及临床表现的复杂多变, 常导致病情进展迅速, 病死率显著增高^[4]。因此, 针对 HFMD 并发脑炎患儿的早期诊断对其临床治疗及预后具有重要的意义。

HFMD 的发病主要与肠道病毒感染有关, 其中, 有研究表明, HFMD 并发脑炎与 EV71 感染密切相关^[2]。EV71 具有嗜神经毒性, 可逆行进入中枢神经系统, 感染下丘脑、脑干及海马等部位, 引起神经细胞的变性或坏死, 导致一系列神经功能紊乱的症状^[5]。NSE 是神经细胞特异性分泌的可溶性蛋白, 稳定存在于神经细胞内, 当神经细胞受到外界各种刺激因素损伤时, NSE 可从细胞内释放入血或脑脊液, 引起血液或脑脊液中 NSE 水平明显升高。因此, 检测血清或脑脊液 NSE 水平可作为神经元损伤的生化标志物之一。已有相关研究表明, 在病毒性脑炎、脑出血及脑梗死等疾病中, 神经细胞变性坏死导致患者血清及脑脊液 NSE 水平明显升高, 并且 NSE 水平与神经元的损伤程度及疾病的预后呈正相关^[6-8]。本研究显示, HFMD 患儿血清 NSE 水平较健康对照组有一定的升高, 通过进一步比较 HFMD 普通组与 HFMD 并发脑炎组发现, HFMD 并发脑炎组患儿血清 NSE 水平明显升高, 说明 HFMD 并发脑炎患儿中枢神经系统受到损伤, 并且造成损伤的原因与 EV71 感染密切相关。

有研究显示, HFMD 患儿早期血清 CRP 水平呈明显升高趋势, 表明其机体处于全身炎症反应的状态^[9]。检测 HFMD 患儿血清 CRP 水平可作为早期诊断及判断病情的有效指标之一^[10]。为了进一步判断 HFMD 并发脑炎患儿全身炎症反应情况, 排除可能出现的假阳性结果即单纯性的 NSE 水平增加, 通过检测其血清 CRP 水平显示, HFMD 患儿血清 CRP 水平较健康对照组明显升高, 但 HFMD 并发脑炎患儿血清 CRP 水平较普通 HFMD 组更高, 并且血清 CRP 与 NSE 水平呈正相关, 而 WBC 无明显差异。上述结果提示, 血清 CRP 水平对 HFMD 并发脑炎患儿的早期诊断比 WBC 更具有特异性。通过进一步做 NSE 及 CRP 指标的 ROC 曲线分析, 其 AUC 均较大 (>0.85), 可作为 HFMD 并发脑炎患儿早期诊断的有效指标, 其中, NSE > 11.6 ng/mL 和 CRP > 14.15 mg/L 时对

HFMD 并发脑炎患儿的诊断准确率高。通过将 NSE 与 CRP 进行串联检测, 诊断的灵敏度和特异度分别为 88.0% 和 85.7%, AUC 为 0.927, 其诊断的真实性及价值更高。有研究表明, 脑炎时血清 NSE 水平与脑脊液 NSE 水平呈正相关^[11]。在临床工作中由于不便提取患者的脑脊液, 常采用静脉血作为检测标本, 血清 NSE 水平升高, 提示存在颅内感染。因此, 通过联合检测血清 CRP 及 NSE 水平, 可更加特异地对 HFMD 并发脑炎患儿进行早期诊断。

综上所述, HFMD 并发脑炎患儿, 大部分伴有 EV71 感染, 且病情发展迅速, 病死率高。通过本研究显示, 早期联合检测血清 CRP 及 NSE 水平, 对 HFMD 并发脑炎患儿的早期诊断具有较高的灵敏度和特异度。因此, 根据早期血清 CRP 及 NSE 水平, 有助于提高临床 HFMD 并发脑炎的早期诊断率, 从而促进其早期干预, 减少 HFMD 并发脑炎患儿的病死率。

参考文献

- [1] 李国英, 李润青, 张晓慧, 等. 肠道病毒 71 型和柯萨奇病毒 A 组致手足口病临床特点分析[J]. 中国全科医学, 2012, 15(11): 1271-1272.
- [2] 王玉辉. 肠道病毒 71 型致重症手足口病的临床分析[J]. 临床急诊杂志, 2014, 15(8): 499-500.
- [3] 可秋萍, 娄莹, 刘传振, 等. 危重症手足口病患儿的早期预警指标[J]. 实用儿科临床杂志, 2011, 26(10): 804-805.
- [4] 胡跃华, 肖革新, 郭莹, 等. 2008-2011 年中国大陆手足口病流行特征分析[J]. 中华疾病控制杂志, 2014, 18(8): 693-697.
- [5] 谭明伟, 刘晔照, 郭晓华, 等. 儿童手足口病住院病例流行病学分析[J]. 重庆医学, 2011, 40(36): 3662-3664.
- [6] 丰炳峰, 朱孔荣. 手足口病合并病毒性脑炎患儿血清铁蛋白及神经元特异性烯醇化酶水平的变化及意义[J]. 中国当代儿科杂志, 2012, 14(7): 515-517.
- [7] Yu WH, Wang WH, Dong XQ, et al. Prognostic significance of plasma copeptin detection compared with multiple biomarkers in intracerebral hemorrhage[J]. Clinica Chimica Acta, 2014, 433(2): 174-178.
- [8] Kim BJ, Kim YJ, Ahn SH, et al. The second elevation of Neuron-Specific enolase peak after ischemic (下转第 2932 页)

取患侧卧位,保持健侧肺气道通畅,避免窒息,并深吸氧气,尽量将血完全咳出。

参考文献

- [1] Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008 [J]. CA Cancer J Clin, 2008, 58(2): 71-96.
- [2] Navada S, Lai P, Schwartz AG, et al. Temporal trends in small cell lung cancer: analysis of the National Surveillance, Epidemiology, and End-Results (SEER) database [J]. J Clin Oncol, 2006, 24(18S): 384S.
- [3] Yang P, Visbal A, Ebbert J, et al. O-058 characteristics of lung cancer patients who were diagnosed younger than 50 or older than 80 years of age [J]. Lung Cancer, 2005, 49 (Suppl 2): S22-23.
- [4] 杨功焕, 马杰民, 刘娜, 等. 中国人群 2002 年吸烟和被动吸烟的现状调查 [J]. 中华流行病学杂志, 2005, 25(2): 5-11.
- [5] 顾勤花, 沈琦斌, 李冬, 等. 非小细胞肺癌化疗的研究进展 [J]. 中国医药, 2013, 8(12): 1811-1812.
- [6] 张明云, 张菁华, 李兴德, 等. 老年肺癌流行病学及临床治疗现状 [J]. 现代肿瘤医学, 2010, 18(12): 2505-2507.
- [7] Yoshioka Y. Current status and perspectives of brachytherapy for prostate cancer [J]. Int J Clin Oncol, 2009, 14(1): 31-36.
- [8] 陈文, 周运铎. CT 导向下¹²⁵I 组织间植入治疗恶性肿瘤的应用进展 [J]. 西部医学, 2010, 22(6): 1126-1127.
- [9] Pickett B, Pouliot J. The effect of the radial function on I-125 seeds used for permanent prostate implantation [J]. Med Dosim, 2004, 29(3): 204-209.
- [10] 谈瑞生, 朱永强, 施富强, 等. CT 引导下¹²⁵I 放射性粒子植入治疗恶性肿瘤 19 例分析 [J]. 重庆医学, 2014, 43(1): 106-109.
- [11] Stewart L. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group [J]. BMJ, 1995, 311(7010): 899-909.
- [12] Rajeswarana A, Trojanb A, Burnand B, et al. Efficacy and side effects of cisplatin- and carboplatin-based doublet chemotherapeutic regimens versus non-platinum-based doublet chemotherapeutic regimens as first line treatment of metastatic non-small cell lung carcinoma: a systematic review of randomized controlled trials [J]. Lung Cancer, 2008, 59(1): 1-11.
- [13] Le Chevalier T, Brisgand D, Pujol JL, et al. Results of a randomized study comparing combination of navelbine-cisplatin to combination of vindesine-cisplatin and to navelbine alone in 612 patients with inoperable non-small cell lung cancer [J]. Bull Cancer, 1996, 83(5): 385-394.
- [14] Chen CH, Chang WC, Lin MC, et al. Phase II study of paclitaxel (Genaxol) and cisplatin combination in treating Chinese patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. Lung Cancer, 2002, 38(1): 91-96.
- [15] Brett S, Manzin E, Loddo C, et al. Gemcitabine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer: a phase II study [J]. Anticancer Res, 2003, 22(5): 3039-3043.
- [16] Rinaldi M, Cauchi C, Gridelli C. First line chemotherapy in advanced or metastatic NSCLC [J]. Ann Onc, 2006, 17 (Suppl5): S64-67.
- [17] 陈宝玉, 房振羽, 刘德干, 等. 紫杉醇联合顺铂与吉西他滨联合顺铂治疗晚期非小细胞肺癌疗效对比研究 [J]. 中国实用医药, 2013, 8(9): 5-6.
- [18] Lilenbaum RC, Herndon JE, List MA, et al. Single-agent versus combination chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: the cancer and leukemia group B (study 9730) [J]. J Clin Oncol, 2005, 23(1): 190-196.
- [19] Hesketh PJ, Lilenbaum RC, Chansky K, et al. Chemotherapy in patients \geq 80 with advanced non-small cell lung cancer: combined results from SWOG 0027 and LUN 6 [J]. J Thorac Oncol, 2007, 2(6): 494-498.
- [20] 吴坚文, 李丹, 曾波航, 等. 高龄对老年性晚期非小细胞肺癌化疗效果的影响 [J]. 广东医学, 2011, 32(17): 2282-2284.
- [21] 何德荣, 梁待宁, 李瑞忠, 等. ¹²⁵I 放射性粒子植入治疗中晚期肺癌 32 例近期疗效 [J]. 中国医学文摘(内科学), 2005, 26(6): 762-763.
- [22] 庞晨光, 马春峰, 范海伟, 等. 碘 125 放射性粒子植入治疗非小细胞肺癌 30 例疗效分析 [J]. 医药与保健, 2014, 14(11): 32-32.
- [23] 张义栋, 杨睿, 姜睿. 58 例 CT 引导下碘-125 粒子植入治疗非小细胞肺癌的临床研究 [J]. 家庭心理医生, 2014, 10(1): 69.

(收稿日期: 2016-01-19 修回日期: 2016-04-06)

(上接第 2928 页)

- stroke is associated with hemorrhagic transformation [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2014, 23(9): 2437-2443.
- [9] 李斌. CRP、心肌酶、肌钙蛋白在手足口病检测的临床意义 [J]. 实用临床医药杂志, 2013, 17(15): 159-161.
 - [10] Liu W, Wu S, Xiong Y, et al. Co-circulation and genomic recombination of coxsackievirus A16 and enterovirus 71 during a large outbreak of hand, foot, and mouth disease in Central China [J]. PLoS One, 2014, 9(4): e96051.
 - [11] 张传新, 贾国存, 陈国洪, 等. NSE 在手足口病合并脑炎患儿血清和脑脊液中的水平及临床意义 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2013, 16(16): 77-78.

(收稿日期: 2016-01-17 修回日期: 2016-04-04)