

# 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

张 颖, 秦 红, 刘凤霞, 蒋国英 (盘锦辽油宝石花医院感染科, 辽宁盘锦 124010)

**摘要:** 目的 探讨手足口病 (hand-foot-and-mouth disease, HFMD) 患儿血清白三烯 B4 (leukotriene B4, LTB4)、环氧合酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 水平与疾病严重程度及预后的相关性。方法 选取盘锦辽油宝石花医院感染科收治的 HFMD 患儿 120 例 (HFMD 组) 作为研究对象, 根据疾病严重程度分为普通组 48 例、重型组 43 例和危重型组 29 例, 根据患儿 28 天预后结局分为预后良好组 ( $n=104$ ) 与预后不良组 ( $n=16$ ); 另选取同期体检的健康幼儿 120 例为对照组。酶联免疫吸附 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 法测定血清 LTB4, COX-2, 白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 和肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 水平, Pearson 法分析血清 LTB4, COX-2 水平与血清 IL-6, TNF- $\alpha$  水平的相关性, 受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线评估血清 LTB4 和 COX-2 水平对 HFMD 患儿预后的预测价值。结果 与对照组相比, HFMD 组血清 LTB4 ( $43.86 \pm 12.35 \text{ ng/L}$  vs  $24.03 \pm 6.05 \text{ ng/L}$ ), COX-2 ( $43.39 \pm 12.74 \mu\text{g/L}$  vs  $22.15 \pm 5.41 \mu\text{g/L}$ ), IL-6 ( $48.56 \pm 12.83 \text{ ng/L}$  vs  $13.88 \pm 3.27 \text{ ng/L}$ ) 和 TNF- $\alpha$  ( $273.83 \pm 40.56 \text{ ng/L}$  vs  $37.49 \pm 6.79 \text{ ng/L}$ ) 水平均升高, 差异具有统计学意义 ( $t=15.796 \sim 62.955$ , 均  $P < 0.05$ ); 与普通组相比, 重型组、危重型组患儿血清 LTB4 ( $49.63 \pm 8.74 \text{ ng/L}$ ,  $64.05 \pm 9.68 \text{ ng/L}$  vs  $29.57 \pm 6.53 \text{ ng/L}$ ), COX-2 ( $52.83 \pm 9.48 \mu\text{g/L}$ ,  $60.45 \pm 10.16 \mu\text{g/L}$  vs  $27.32 \pm 6.73 \mu\text{g/L}$ ), IL-6 ( $59.30 \pm 9.43 \text{ ng/L}$ ,  $78.75 \pm 10.36 \text{ ng/L}$  vs  $21.88 \pm 6.14 \text{ ng/L}$ ), TNF- $\alpha$  ( $342.47 \pm 23.69 \text{ ng/L}$ ,  $448.92 \pm 38.76 \text{ ng/L}$  vs  $106.55 \pm 16.24 \text{ ng/L}$ ) 水平均升高, 差异具有统计学意义 ( $t=16.509 \sim 79.715$ , 均  $P < 0.05$ ); 与重型组相比, 危重型组患儿血清 LTB4, COX-2, IL-6 和 TNF- $\alpha$  水平均升高, 差异具有统计学意义 ( $t=5.173 \sim 24.260$ , 均  $P < 0.05$ ); HFMD 患儿血清 LTB4, COX-2 水平与 IL-6, TNF- $\alpha$  水平均呈正相关 ( $r=0.548, 0.598; 0.534, 0.718$ , 均  $P < 0.05$ ); 与预后良好组相比, 预后不良组 HFMD 患儿血清 LTB4 ( $60.27 \pm 13.71 \text{ ng/L}$  vs  $41.34 \pm 8.54 \text{ ng/L}$ ), COX-2 ( $56.48 \pm 9.28 \mu\text{g/L}$  vs  $41.38 \pm 12.33 \mu\text{g/L}$ ) 水平均升高, 差异有统计学意义 ( $t=7.534, 4.691$ , 均  $P < 0.05$ )。血清 LTB4 和 COX-2 表达水平预测 HFMD 患儿预后不良的 ROC 曲线下面积分别为 0.883, 0.832, 截断值分别为 53.98 ng/L, 48.33  $\mu\text{g/L}$ , 敏感度分别为 68.8%, 87.5%, 特异度分别为 93.3%, 68.3%, 两者联合预测的 ROC 曲线下面积、敏感度和特异度分别为 0.936, 81.3% 和 95.2%。结论 HFMD 患儿血清 LTB4 和 COX-2 水平升高, 与疾病严重程度及炎症因子水平均密切相关, 具有一定预后评估价值。

**关键词:** 手足口病; 白三烯 B4; 环氧合酶-2

中图分类号: R373.25; R392.11 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2022) 05-143-05

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2022.05.028

## Correlation between Serum LTB4 and COX-2 Levels Expression and Disease Severity, Prognosis in Children with Hand-Foot-and-Mouth Disease

ZHANG Ying, QIN Hong, LIU Feng-xia, JIANG Guo-ying

(Department of Infection, Panjin Liaoyou Gem Flower Hospital, Liaoning Panjin 124010, China)

**Abstract: Objective** To investigate the correlation between serum leukotriene B4 (LTB4), cyclooxygenase-2 (COX-2) levels and the severity, prognosis of hand-foot-and-mouth disease (HFMD). **Methods** A total of 120 children with HFMD (HFMD group) in the Infection Department of Panjin Liaoyou Gem Flower Hospital were selected as the research objects. According to the severity of the disease, they were divided into normal group ( $n=48$ ), severe group ( $n=43$ ) and critical group ( $n=29$ ). According to the 28-day prognosis, they were divided into good prognosis group ( $n=104$ ) and poor prognosis group ( $n=16$ ). Another 120 healthy children in the same period were selected as the control group. Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) was used to determine the levels of LTB4, COX-2, IL-6 and TNF- $\alpha$  in serum, Pearson method was used to analyze the correlation between serum LTB4, COX-2 levels and serum IL-6, TNF- $\alpha$  levels, receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the prognostic value of serum LTB4 and COX-2 levels in children with HFMD. **Results** Compared with those in the control group, the serum levels of LTB4 ( $43.86 \pm 12.35 \text{ ng/L}$  vs  $24.03 \pm 6.05 \text{ ng/L}$ ), COX-2 ( $43.39 \pm 12.74 \mu\text{g/L}$  vs  $22.15 \pm 5.41 \mu\text{g/L}$ ),

IL-6 ( $48.56 \pm 12.83 \text{ ng/L}$  vs  $13.88 \pm 3.27 \text{ ng/L}$ ) and TNF- $\alpha$  ( $273.83 \pm 40.56 \text{ ng/L}$  vs  $37.49 \pm 6.79 \text{ ng/L}$ ) were increased in HFMD group and the differences were statistically significant ( $t=15.796 \sim 62.955$ , all  $P < 0.05$ ). Compared with those in the normal group, the serum levels of LTB4 ( $49.63 \pm 8.74 \text{ ng/L}$ ,  $64.05 \pm 9.68 \text{ ng/L}$  vs  $29.57 \pm 6.53 \text{ ng/L}$ ), COX-2 ( $52.83 \pm 9.48 \mu\text{g/L}$ ,  $60.45 \pm 10.16 \mu\text{g/L}$  vs  $27.32 \pm 6.73 \mu\text{g/L}$ ), IL-6 ( $59.30 \pm 9.43 \text{ ng/L}$ ,  $78.75 \pm 10.36 \text{ ng/L}$  vs  $21.88 \pm 6.14 \text{ ng/L}$ ) and TNF- $\alpha$  ( $342.47 \pm 23.69 \text{ ng/L}$ ,  $448.92 \pm 38.76 \text{ ng/L}$  vs  $106.55 \pm 16.24 \text{ ng/L}$ ) were increased in severe group and critical group, the differences were statistically significant ( $t=16.509 \sim 79.715$ , all  $P < 0.05$ ). Compared with those in the severe group, the serum levels of LTB4, COX-2, IL-6 and TNF- $\alpha$  were increased in the critical group and the differences were statistically significant ( $t=5.173 \sim 24.260$ , all  $P < 0.05$ ). The serum levels of LTB4, COX-2 were positively correlated with IL-6 and TNF- $\alpha$  in the HFMD group ( $r=0.548, 0.598; 0.534, 0.718$ , all  $P < 0.05$ ). Compared with those in the good prognosis group, the serum levels of LTB4 ( $60.27 \pm 13.71 \text{ ng/L}$  vs  $41.34 \pm 8.54 \text{ ng/L}$ ) and COX-2 ( $56.48 \pm 9.28 \mu\text{g/L}$  vs  $41.38 \pm 12.33 \mu\text{g/L}$ ) were increased in the poor prognosis group and the differences were statistically significant ( $t=7.534, 4.691$ , all  $P < 0.05$ ). The area under ROC curve of serum LTB4 and COX-2 expression levels for predicting poor prognosis of HFMD children was 0.883 and 0.832, respectively, and the cut-off value was 53.98 ng/L and 48.33  $\mu\text{g/L}$ , respectively. The sensitivity was 68.8% and 87.5%, and the specificity was 93.3% and 68.3%, respectively, and the combined predicted the area under ROC curve, sensitivity and specificity under the ROC curves were 0.936, 81.3% and 95.2%, respectively. **Conclusion** The serum levels of LTB4 and COX-2 in children with HFMD were increased, which were closely related to the severity of the disease and the level of inflammatory factors, and have certain prognostic value.

**Keywords:** hand-foot-and-mouth disease; leukotriene B4; cyclooxygenase-2

手足口病 (hand-foot-and-mouth disease, HFMD) 是一种由肠道病毒引起的常见传染性疾病, 多发于 5 岁以下儿童<sup>[1]</sup>。HFMD 患儿临床症状表现为发热和手、足、口腔等部位出现斑丘疹、疱疹或溃疡, 少数患儿会发展为重症 HFMD, 可引起心肌炎、脑膜炎、肺水肿、血管神经性肺水肿等并发症, 并可致残或死亡, 严重威胁患儿健康及生命安全<sup>[2]</sup>。因此, 准确判断小儿 HFMD 的严重程度并及时干预对患儿的健康至关重要。白三烯 B4 (leukotriene B4, LTB4) 可激活并聚集许多炎性、免疫效应细胞, 刺激促炎性细胞介质、因子分泌<sup>[3-4]</sup>。环氧合酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 可催化花生四烯酸生成前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2), 进而引起血管扩张、黏膜充血及渗透性增加, 在炎症部位表达丰富, 是重要的炎症治疗靶点<sup>[5-6]</sup>。但 COX-2 在 HFMD 发病中的表现尚鲜有研究。本研究检测 HFMD 患儿血清 LTB4 和 COX-2 表达水平, 并分析两者与疾病严重程度及预后的关系。

## 1 材料与方法

**1.1 研究对象** 选取 2017 年 5 月 ~ 2019 年 10 月盘锦辽油宝石花医院感染科收治的 HFMD 患儿 120 例 (HFMD 组) 作为研究对象, 根据疾病严重程度将 120 例 HFMD 患儿分为普通组 48 例、重型组 43 例和危重型组 29 例。普通组男性 28 例, 女性 20 例, 年龄 1 ~ 5 岁, 平均年龄  $3.53 \pm 0.72$  岁, 平均病程  $12.26 \pm 3.63$  天; 重型组男性 24 例, 女性 19 例, 年龄 1 ~ 5 ( $3.84 \pm 0.85$ ) 岁, 平均病程  $11.85 \pm 3.56$  天; 危重型组男性 16 例, 女性 13 例, 年龄 1 ~ 5 ( $3.68 \pm 0.86$ ) 岁, 平均病程  $11.72 \pm 3.44$  天。选取

同期体检的健康幼儿 120 例为对照组, 男性 70 例, 女性 50 例, 年龄 1 ~ 5 ( $3.77 \pm 0.78$ ) 岁。对照组、普通组、重型组、危重型组性别、年龄对比, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 普通组、重型组、危重型组病程对比, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 具有可比性。

**纳入标准:** ① HFMD 患儿诊断符合国家卫生和计划生育委员会发布的《手足口病诊疗指南 (2018 年版)》<sup>[7]</sup>, 疾病分级符合《肠道病毒 71 型 (EV71) 感染重症病例临床救治专家共识》<sup>[8]</sup>。②本研究经本院伦理委员会同意并批准; ③患儿监护人对本研究知情并签署知情同意书。排除标准: ①患有先天性疾病、免疫缺陷性疾病、糖尿病、心脑血管疾病、消化道疾病、肝肾疾病或其他基础性疾病的患儿; ②家属不配合研究的患儿; ③临床资料不全或不真实的患儿。

所有患儿监测 28 天, 住院不足 28 天者电话随访, 记录患儿存活与否。根据预后结局分为预后良好组 ( $n=104$ ) 和预后不良组 ( $n=16$ )。

**1.2 试剂与仪器** 人血清 LTB4, 白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 酶联免疫吸附试验 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 试剂盒 (上海一基实业有限公司, 货号: YJ400996, YJ401120, YJ401127); 人 COX-2 ELISA 试剂盒 (上海哈灵生物科技有限公司, 货号: HL10315)。离心机 (美国 Sigma 公司, 型号: 3-18K); 酶标仪 (美国 Molecular Devices 公司, 型号: SPECTRA maxM2e)。

1.3 血液采集及指标检测 分别于 HFMD 患儿入院次日清晨及健康幼儿体检时采集空腹外周静脉血 3 ml, 室温下静置 20 min, 使用离心机 2 500 r/min 离心 15 min, 收集上层血清置于无菌 EP 管中, 在 -80℃ 冰箱保存待检。采用 ELISA 法检测血清 LTB4, COX-2, IL-6 和 TNF- $\alpha$  水平, 检测过程严格按照试剂盒说明书进行。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 21.0 软件处理分析数据。计数资料以  $n$  (%) 表示, 比较行卡方检验; 计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 两组比较行  $t$  检验, 三组比较行单因素方差分析, 组间两两比较行 SNK- $q$  检验; Pearson 法分析血清 LTB4, COX-2 水平与血清 IL-6, TNF- $\alpha$  水平的相关性。采用受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线评估血清 LTB4, COX-2 水平对 HFMD 患儿预后的预测价值。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 HFMD 组、对照组血清 LTB4, COX-2, IL-6 和 TNF- $\alpha$  水平 见表 1。与对照组相比, HFMD 组血清 LTB4, COX-2, IL-6 和 TNF- $\alpha$  水平均升高,

差异有统计学意义 (均  $P < 0.05$ )。

表 1 HFMD 组、对照组血清 LTB4, COX-2, IL-6 和 TNF- $\alpha$  水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

项目	对照组 ( $n=120$ )	HFMD 组 ( $n=120$ )	$t$ 值	$P$ 值
LTB4 (ng/L)	24.03 $\pm$ 6.05	43.86 $\pm$ 12.35	15.796	0.000
COX-2 ( $\mu$ g/L)	22.15 $\pm$ 5.41	43.39 $\pm$ 12.74	16.810	0.000
IL-6 (ng/L)	13.88 $\pm$ 3.27	48.56 $\pm$ 12.83	28.693	0.000
TNF- $\alpha$ (ng/L)	37.49 $\pm$ 6.79	273.83 $\pm$ 40.56	62.955	0.000

2.2 不同严重程度 HFMD 患儿血清 LTB4, COX-2, IL-6, TNF- $\alpha$  水平 见表 2。与普通组相比, 重型组、危重型组患儿血清 LTB4, COX-2, IL-6 和 TNF- $\alpha$  水平均升高, 差异有统计学意义 ( $t=16.509, 25.334; 19.818, 22.978; 29.548, 40.096; 61.528, 79.715$ , 均  $P < 0.05$ ); 与重型组相比, 危重型组患儿血清 LTB4, COX-2, IL-6 和 TNF- $\alpha$  水平均升高, 差异均有统计学意义 ( $t=10.370, 5.173, 13.421, 24.260$ , 均  $P < 0.05$ )。

表 2 不同严重程度 HFMD 患儿血清 LTB4, COX-2, IL-6, TNF- $\alpha$  水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

项目	普通组 ( $n=48$ )	重型组 ( $n=43$ )	危重型组 ( $n=29$ )	$F$ 值	$P$ 值
LTB4 (ng/L)	29.57 $\pm$ 6.53	49.63 $\pm$ 8.74	64.05 $\pm$ 9.68	170.758	0.000
COX-2 ( $\mu$ g/L)	27.32 $\pm$ 6.73	52.83 $\pm$ 9.48	60.45 $\pm$ 10.16	163.177	0.000
IL-6 (ng/L)	21.88 $\pm$ 6.14	59.30 $\pm$ 9.43	78.75 $\pm$ 10.36	450.383	0.000
TNF- $\alpha$ (ng/L)	106.55 $\pm$ 16.24	342.47 $\pm$ 23.69	448.92 $\pm$ 38.76	1825.343	0.000

2.3 HFMD 患儿血清 LTB4, COX-2 水平与 IL-6, TNF- $\alpha$  水平的相关性 相关性分析结果显示, HFMD 患儿血清 LTB4 水平与 IL-6, TNF- $\alpha$  水平呈正相关 ( $r=0.548, 0.534$ , 均  $P < 0.05$ ); 血清 COX-2 水平与 IL-6, TNF- $\alpha$  水平均呈正相关 ( $r=0.598, 0.718$ , 均  $P < 0.05$ )。

2.4 不同预后 HFMD 患儿血清 LTB4, COX-2 水平 与预后良好组相比, 预后不良组 HFMD 患儿血清 LTB4 (60.27  $\pm$  13.71 ng/L vs 41.34  $\pm$  8.54 ng/L), COX-2 (56.48  $\pm$  9.28  $\mu$ g/L vs 41.38  $\pm$  12.33  $\mu$ g/L) 水平均升高, 差异有统计学意义 ( $t=7.534, 4.691$ , 均  $P < 0.05$ )。

2.5 血清 LTB4, COX-2 水平单独及联合对 HFMD 患儿预后的评估价值 见图 1。预测 HFMD 患儿预后结局, ROC 曲线分析结果显示, 血清 LTB4 表达水平预测的 ROC 曲线下面积为 0.883 (95%CI: 0.790 ~ 0.976), 截断值为 53.98 ng/L, 敏感度和特异度分别为 68.8%, 93.3%, 约登指数为 0.621; 血清 COX-2 表达水平预测的 ROC 曲线下面积为 0.832

(95%CI: 0.736 ~ 0.928), 截断值为 48.33  $\mu$ g/L, 敏感度和特异度分别为 87.5%, 68.3%, 约登指数为 0.558。血清 LTB4, COX-2 表达水平联合预测的 ROC 曲线下面积为 0.936 (95%CI: 0.880 ~ 0.991), 敏感度和特异度分别为 81.3%, 95.2%, 约登指数为 0.765。

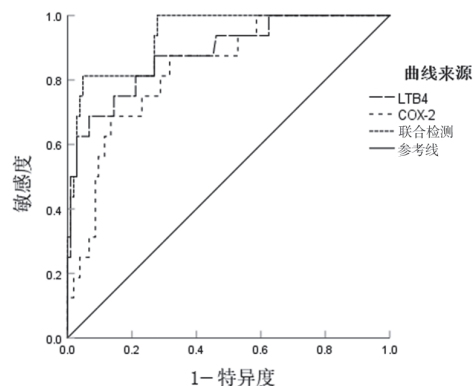


图 1 ROC 曲线分析血清 LTB4, COX-2 水平单独及联合检测对 HFMD 患儿预后的评估价值



### 3 讨论

手足口病(HFMD)是临床常见的传染病,在婴儿及5岁以下儿童中普遍存在,由多种肠道病毒感染引起,以肠道病毒71型(EV71)、科萨奇病毒A16(coxsackie virus A16)感染最为常见<sup>[9]</sup>。研究表明,HFMD绝大多数患者临床症状轻微,预后情况良好,少数患者可能迅速发展为重型甚至危重型,引发严重并发症,如脑炎、心肌炎、神经性肺水肿、循环衰竭等,极大地提高了死亡率,即使存活也可能出现不同程度的后遗症,严重地影响患儿的身体健康以及生命安全<sup>[10-11]</sup>。近年来随着医疗技术的提升,HFMD的诊治也取得较大进展,但仍有部分患者死亡,HFMD病情及预后的改善还是目前医疗亟需解决的难题。因此,评估HFMD病情与预后,及时采取措施对病情严重及具有预后不良风险的患儿进行有效干预,对改善病情及预后均具有重要意义。

炎症反应是HFMD病情进展的常见影响因素<sup>[12]</sup>。白三烯B<sub>4</sub>(LTB<sub>4</sub>)是与炎症反应联系密切的白三烯类物质,属于LTs家族成员,由巨噬细胞、嗜酸性粒细胞及活化的中性粒细胞释放,能将许多炎性、免疫效应细胞激活并诱导其聚集,刺激促炎性细胞介质、因子产生,引发全身炎症反应,参与多种炎症性疾病进程<sup>[13-14]</sup>。任艳玲等<sup>[15]</sup>研究表明,LTB<sub>4</sub>参与肺炎发生,其水平与肺炎患者病情严重程度呈正相关。张中馥等<sup>[4]</sup>研究表明,血清LTB<sub>4</sub>水平随HFMD的发生而大幅度升高,且在重型、危重型患儿中升高更为明显,监测其水平可能提早发现患儿重症、危重症趋势。本研究结果显示,HFMD组血清LTB<sub>4</sub>水平较对照组显著升高,且重型组、危重型组患儿血清LTB<sub>4</sub>水平显著高于普通组,提示LTB<sub>4</sub>参与HFMD的发生,且可能影响HFMD的病情进展。IL-6由单核细胞产生,是反映机体炎症的重要细胞因子,适度表达可发挥抗病毒效应,但异常升高会导致强烈的炎症反应,造成病情加重。TNF- $\alpha$ 是重要的炎症因子,能促进炎症细胞黏附、游走及浸润,加剧炎症反应,造成免疫炎症性损害。王冬等<sup>[16]</sup>研究显示,IL-6、TNF- $\alpha$ 参与HFMD的发生发展,是反映疾病严重程度重要标志。本研究结果亦显示,IL-6、TNF- $\alpha$ 在HFMD患儿血清中显著升高,且随着HFMD病情的加重而升高,与王冬等<sup>[16]</sup>研究结果一致。进一步研究发现,血清LTB<sub>4</sub>与IL-6、TNF- $\alpha$ 水平在HFMD患儿中呈显著正相关,提示LTB<sub>4</sub>与炎症因子IL-6、TNF- $\alpha$ 关系密切,可能影响IL-6、TNF- $\alpha$ 产生,对HFMD病情造成影响。

环氧合酶-2(COX-2)是前列腺素合成过程的重要限速酶,其水平影响前列腺素合成速度,进而影响前列腺素在炎症反应中发挥的作用,是非甾体类抗炎药发挥抗炎作用的重要靶点之一<sup>[17]</sup>。张瑞源等<sup>[18]</sup>研究表明,COX-2被上调后,可分泌促炎性细胞因子IL-6和TNF- $\alpha$ ,促进神经炎症。本研究结果显示,HFMD组血清COX-2水平较对照组显著升高,重型组、危重型组患儿血清COX-2水平显著高于普通组,危重型组患儿血清COX-2水平显著高于重型组,提示COX-2不仅可能参与HFMD的发病,而且可能促进HFMD的病情进展。相关性分析显示,HFMD患儿血清COX-2水平与IL-6、TNF- $\alpha$ 水平呈显著正相关,提示COX-2可能通过影响炎症细胞因子IL-6和TNF- $\alpha$ 分泌,参与炎症反应调节,进而影响HFMD的发生发展。

本研究发现,LTB<sub>4</sub>和COX-2不仅可能参与HFMD的发生发展,两者的血清水平在预后不良组显著高于预后良好组,提示血清LTB<sub>4</sub>和COX-2水平可能影响HFMD预后。为进一步评估LTB<sub>4</sub>、COX-2对HFMD预后的预测价值,本研究进行ROC曲线分析,发现血清LTB<sub>4</sub>和COX-2水平单独评估HFMD患儿预后结局的曲线下面积分别为0.883和0.832,截断值分别为53.98 ng/L和48.33  $\mu$ g/L,敏感度分别为68.8%和87.5%,特异度分别为93.3%和68.3%,提示LTB<sub>4</sub>预测预后的特异度较好,COX-2预测预后的敏感度较好,当血清LTB<sub>4</sub>水平高于53.98 ng/L或血清COX-2水平高于48.33  $\mu$ g/L时,HFMD患儿具有较高的预后不良风险,应及时采取有效措施进行干预。两者联合预测的ROC曲线下面积、敏感度、特异度分别为0.936,81.3%和95.2%,表明两者联合检测用于预后评估较单独检测具有更高的应用价值。

综上所述,HFMD患儿血清LTB<sub>4</sub>和COX-2表达水平均显著升高,并随着疾病的加重而升高,与患者体内炎症反应密切相关,且对患儿不良预后具有一定预测价值。

### 参考文献:

- [1] 刘玉嫦,李小玲,黄艳琼. 儿童手足口病外周血红细胞分布宽度与疾病严重程度的相关性研究[J]. 现代检验医学杂志, 2019, 34(1):85-88.  
LIU Yuchang, LI Xiaoling, HUANG Yanqiong. Correlation between the distribution width of peripheral blood red blood cells and the severity of disease in children with HFMD [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2019, 34(1):85-88.
- [2] 周冠寅. 不同程度手足口病患儿血清细胞因子及免疫球蛋白水平变化探讨[J]. 国际检验医学杂志,

- 2017, 38(6):799-800, 804.
- ZHOU Guanyin. Changes of serum cytokines and immunoglobulin levels in children with different degrees of hand-foot-mouth disease [J]. International Journal of Laboratory Medicine, 2017, 38(6):799-800,804.
- [4] 张中馥, 张楠, 李清华, 等. 手足口病肠道病毒 71 感染患儿血、尿白三烯水平与病情的相关性分析 [J]. 河北医药, 2019, 41(16): 2462-2465.
- ZHANG Zhongfu, ZHANG Nan, LI Qinghua, et al. Correlation between the levels of leukotriene in serum, urine and disease severity in children with hand-foot-mouth disease infected with enterovirus 71 [J]. Hebei Medical Journal, 2019, 41(16):2462-2465.
- [5] YANG H M, SONG W J, LI Qiang, et al. Canine mesenchymal stem cells treated with TNF- $\alpha$  and IFN- $\gamma$  enhance anti-inflammatory effects through the COX-2/PGE2 pathway[J]. Research in Veterinary Science, 2018, 119(1): 19-26.
- [6] NASRY W S, RODRIGUEZ-LECOMPTÉ J C, MARTIN C K. Role of COX-2/PGE2 mediated inflammation in oral squamous cell carcinoma[J]. Cancers(Basel), 2018, 10(10): 348-369.
- [7] 中国国家卫生和计划生育委员会. 手足口病诊疗指南 (2018 年版) [J]. 中国病毒病杂志, 2018, 8(5): 347-352. National Health Commission of the People's Republic of China. Diagnosis and treatment guideline on hand, foot and mouth disease (2018) [J]. Chinese Journal of Infectious Diseases, 2018, 8(5):347-352.
- [8] 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.
- The Clinical Experts Group of the Ministry of Health for Hand, Foot and Mouth Disease. Experts consensus on rescue and treatment of severe cases with enterovirus 71 (EV71) infection [J]. Chinese Journal of Pediatrics, 2011, 49(9):675-678.
- [9] WANG Jiayu, TENG Zheng, CUI Xiaoqing, et al. Epidemiological and serological surveillance of hand-foot-and-mouth disease in Shanghai, China, 2012-2016[J]. Emerging Microbes & Infections, 2018, 7(1): 8.
- [10] CHIU H H, WU C S, LAN C E. Onychomadesis: a late complication of hand, foot, and mouth disease[J]. The Journal of Emergency Medicine, 2017, 52(2): 243-245.
- [11] CHEN Y, CHONG C Y, COOK A R, et al. Temporal relationship between occurrences of hand, foot and mouth disease, respiratory virus detection and febrile seizures in children in tropical Singapore: A time-series analysis[J]. Epidemiology and Infection, 2018, 147(1): e8.
- [12] XU Yingchun, LI Shuxian, CAI Chunyan, 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.
- [13] LI Bin, HAN Xiao, YE Xin, et al. Substance P-regulated leukotriene B4 production promotes acute pancreatitis-associated lung injury through neutrophil reverse migration[J]. International Immunopharmacology, 2018, 57(1): 147-156.
- [14] KWON S Y, RO M, KIM J H. Mediator roles of leukotriene B(4) receptors in LPS-induced endotoxic shock[J]. Scientific Reports, 2019, 9(1): 5936.
- [15] 任艳玲, 刘芳, 王静. 肺炎患者血清 LTB4, ADA, 内毒素水平变化及其病原体鉴别诊断价值分析 [J]. 山东医药, 2020, 60(17): 49-51.
- REN Yanling, LIU Fang, WANG Jing. Analysis of serum endotoxin level of LTB4, ADA, and pathogen differential diagnostic value in patients with pneumonia[J]. Shandong Medical Journal, 2020, 60(17):49-51.
- [16] 王冬, 温兆华, 吴燕晓, 等. 手足口病患儿血清细胞因子和免疫球蛋白水平及意义 [J]. 解放军预防医学杂志, 2017, 35(6): 658-660.
- WANG Dong, WEN Zhaohua, WU Yanxiao, et al. Levels and significance of serum cell factors and IgG of children with HFMD [J]. Journal of Preventive Medicine of Chinese People's Liberation Army, 2017, 35(6):658-660.
- [17] ROJAS A, CHEN Di, GANESH T, et al. The COX-2/prostanoid signaling cascades in seizure disorders[J]. Expert Opinion on Therapeutic Targets, 2019, 23(1): 1-13.
- [18] 张瑞源, 陈承志, 程淑群, 等. COX-2 在慢性砷暴露诱导小胶质细胞活化中作用及机制 [J]. 中国公共卫生, 2019, 35(7): 847-850.
- ZHANG Ruiyuan, CHEN Chengzhi, CHENG Shuqun, et al. Effect and mechanism of cyclooxygenase-2 on sodium arsenic-induced microglia activation in mice [J]. Chinese Journal of Public Health, 2019, 35(7):847-850.

收稿日期: 2021-07-19

修回日期: 2022-03-07