

等治疗后,临床症状逐渐缓解,复查外周血嗜酸粒细胞也逐渐降低,出院后 3 个月随访未复发。

总之,对于临床以尿路刺激症状为主要表现合并外周血嗜酸粒细胞升高患儿需警惕儿童 EC 发生,膀胱镜病理检查是 EC 确诊的关键,在无法取得病理活检,排除其他诊断前提下可给予诊断性治疗。

参考文献:

[1] PALUBINSKAS A J. Eosinophilic cystitis: Case report of eosinophilic infiltration of the urinary bladder [J]. Radiology, 1960, 75(4): 589-591.

[2] BROWNE W. Eosinophilic granuloma of the bladder [J]. J Urol, 1960, 83(10): 665-668.

[3] 武建军,董隽,曾强,等.嗜酸粒细胞性膀胱炎 1 例并国内文献 179 例临床特征分析[J].疑难病杂志,2015,14(10):1059-1063.

[4] SPARKS S, KAPLAN A, DECAMBRE M, et al. Eosinophilic cystitis in the pediatric population: A case series and review of the literature [J]. J Pediatr Urol, 2013, 9(6 Pt A): 738-744.

[5] KUMAR S, SHARMA V, GANESAMONI R, et al. Eosinophilic cystitis mimicking tuberculosis: An analysis of five cases with review of literature [J]. Urol Ann, 2013, 5(1): 50-52.

[6] 高光霞,王文军,史红文,等.膀胱癌并发嗜酸粒细胞性膀胱炎 2 例及文献复习[J].中国现代医生,2010,48(14):159-160.

[7] GANG L, BING C, HUALIN S, et al. Clinical and radiological character of eosinophilic cystitis [J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(1): 533-539.

[8] POPESCU O E, LANDAS S K. The spectrum of eosinophilic cystitis in males: Case series and literature review [J]. Arch Pathol Lab Med, 2009, 133(2): 289-294.

[9] JASON G. World Health Organization-defined eosinophilic disorders; 2015 update on diagnosis, risk stratification, and management [J]. Am J Hematol, 2015, 90(11): 1077-1089.

[10] 周锦,王国丽,伏利兵,等.儿童高嗜酸粒细胞综合征 13 例临床分析[J].中国实用儿科杂志,2016,31(7):528-532.

[11] 赵暮迎,李维,张乾忠,等.3 种不同病因嗜酸粒细胞增多症临床分析[J].中国实用儿科杂志,2014,29(12):956-959.

[12] POMERANZ A, ELIAKIM A, UZIEL Y, et al. Eosinophilic cystitis in a 4-year-old boy: Successful long-term treatment with cyclosporin A [J]. Pediatrics, 2001, 108(6): E113.

[13] VERHAGEN P C, NIKKELS P G, DE JONG T P. Eosinophilic cystitis [J]. Arch Dis Child, 2001, 84(4): 344-346.

(编辑:杨丹)

(收稿日期:2018-01-25 修回日期:2018-05-17)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2019.06.008

· 论著 ·

干扰素联合利巴韦林气雾剂治疗手足口病患儿的疗效及对免疫功能的影响

应玲文¹,徐卓妮¹,宗卿²,马倩²(1.桐庐县妇幼保健院,浙江杭州 311500;2.浙江大学医学院附属儿童医院,浙江杭州 311500)

[摘要]目的:探讨干扰素联合利巴韦林气雾剂治疗手足口病患儿的疗效以及对 T 淋巴细胞亚群及 Th1、Th2 细胞水平的影响,以期临床治疗提供参考。方法:选取我院 2016 年 10 月至 2017 年 10 月收治的 120 例手足口病患儿作为研究对象,按随机数字表法分为观察组和对照组各 60 例,所有患儿均予以常规对症支持治疗,对照组在此基础上加用利巴韦林气雾剂,观察组在对照组治疗基础上加用干扰素,评价治疗后病毒转阴率、临床有效率、对淋巴细胞亚群及 Th1、Th2 型细胞水平的影响以及安全性。结果:观察组的病毒转阴率为 74.14%,显著高于对照组的 43.10%,差异有统计学意义(P<0.05);观察组临床有效率为 95.00%,显著高于对照组的 80.00%(P<0.05);治疗 5 d 后,两组患儿的 CD4⁺细胞水平以及 CD4⁺/CD8⁺均有不同程度升高,且观察组均显著高于对照组(P<0.05);治疗后观察组 Th1 细胞水平高于对照组(P<0.05),Th2 细胞水平低于对照组,差异有统计学意义(P<0.05);观察组 Th1/Th2 值高于对照组,差异有统计学意义(P<0.05)。结论:干扰素联合利巴韦林气雾剂治疗手足口病患儿可有效提高病毒转阴率,改善患儿的免疫失衡状态,临床疗效较好,具有较大的应用价值。

[关键词]干扰素;利巴韦林;手足口病;免疫紊乱;T 淋巴细胞亚群

[中图分类号]R725.1

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2019)06-0022-04

Efficacy of Interferon Combined with Ribavirin Aerosol in the Treatment of Children with Hand, Foot and Mouth Disease and Its Effects on Immune Function

Ying Lingwen¹, Xu Zhuoni¹, Zong Qing², Ma Qian²(1. Tonglu County Maternal and Child Health Hospital, Zhejiang Hangzhou 311500, China; 2. Children's Hospital Affiliated to Medical College of Zhejiang University, Zhejiang Hangzhou 311500, China)

作者简介:应玲文(1981.11-),女,大学本科,主治医师,主要从事儿科临床工作,E-mail:294676061@qq.com。

[Abstract] Objective: To probe into the efficacy of interferon combined with ribavirin aerosol in the treatment of children with hand, foot and mouth disease and its effects on lymphocyte subsets and Th1 and Th2 cell levels, so as to provide reference for clinical treatment. **Methods:** Totally 120 children with hand, foot and mouth disease admitted into our hospital from Oct. 2016 to Oct. 2017 were extracted to be divided into the observation group and the control group via the random number table, with 60 cases in each group. All children were given conventional symptomatic support treatment, the control group was treated with ribavirin aerosol on this basis, and the observation group received interferon on the basis of the control group. The effect and safety of virus conversion rate, clinical efficiency, lymphocyte subsets and Th1, Th2 type cell levels were evaluated after treatment. **Results:** The virus conversion rate of the observation group was 74.14%, significantly higher than that of the control group (43.10%), and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The clinical effective rate of the observation group was 95.00%, significantly higher than that of the control group (80.00%, $P < 0.05$). After treatment of 5 d, $CD4^+$ cells and $CD4^+/CD8^+$ in both groups were increased to different degree, and the observation group was significantly higher than the control group ($P < 0.05$). After treatment, the Th1 cells in the observation group were higher than the control group ($P < 0.05$), and the Th2 cells were lower than the control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The Th1/Th2 value in the observation group was higher than that in the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion:** Interferon combined with ribavirin aerosol in the treatment of children with hand, foot and mouth disease can effectively improve the rate of viral conversion, improve the immune imbalance of children, with better clinical efficacy and greater value.

[Keywords] interferon; ribavirin; hand, foot and mouth disease; immune disorder; T lymphocyte subsets

手足口病好发于 3 岁以下的儿童,是由柯萨奇病毒、肠道病毒引起的一种急性传染病,传染性强,发病急骤,患儿主要表现为发热,伴有手、足以及口腔的疱疹,严重者可出现心力衰竭、心肌炎以及脑膜炎等危重并发症,危及生命^[1-3],目前临床手足口病的治疗以抗病毒及对症支持治疗为主^[4]。有文献报道,手足口病的发病机制可能与 T 淋巴细胞介导的免疫反应密切相关^[5]。T 淋巴细胞包括 $CD4^+$ 淋巴细胞与 $CD8^+$ 淋巴细胞,二者维持体内的免疫平衡,其中, $CD4^+$ 淋巴细胞包括 Th1 和 Th2 等亚群, Th1 和 Th2 亚群的主要作用是维持人体的免疫功能。干扰素是一种细胞因子,可通过调节免疫功能产生抗病毒作用,对多种病毒感染性疾病均有较好的疗效,有研究显示其对手足口病同样具有一定的效果,但起效机制尚不完全明确^[6]。本文采用干扰素联合利巴韦林气雾剂治疗儿童手足口病,观察其疗效以及对淋巴细胞亚群及 Th1、Th2 型细胞水平的影响,以期为临床治疗提供参考。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取桐庐县妇幼保健院 2016 年 10 月至 2017 年 10 月收治的 120 例手足口病患儿作为研究对象,按随机数字表法分为观察组和对照组各 60 例。观察组男 34 例,女 26 例,年龄 0.8~4.0(2.46±1.14)岁,病程 1~3(1.39±0.17)d。对照组男 35 例,女 25 例,年龄 0.9~4.5(2.51±1.08)岁,病程 1~3(1.43±0.29)d。两组患儿一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性($P > 0.05$)。本研究获得我院伦理委员会批准。

1.2 纳入标准和排除标准

纳入标准:(1)符合手足口病诊断标准^[7];(2)发病时间 < 3 d;(3)就诊前未使用抗病毒药物以及免疫制剂;(4)患儿家长理解并配合本研究,自愿签署知情同意书。排除标准:(1)合并有心、脑、肾等器官的严重病变;(2)

对本研究使用的相关药物过敏;(3)合并有免疫系统疾病;(4)合并其他诊断不明确皮肤病或口腔疾病。

1.3 治疗方法

所有患儿均予以常规对症支持、维持水电解质平衡、补充维生素等治疗,发热患儿使用退热贴退热降温,当体温 > 38.5 °C 时口服布洛芬混悬液。对照组在常规治疗的基础上加用利巴韦林气雾剂(信谊,上海信谊药厂有限公司,国药准字 H10970349)喷入患儿口腔,每天 1 次,每次 4 揲。观察组患儿在对照组治疗基础上加用重组人干扰素 $\alpha 2b$ 注射液[安达芬,安徽安科生物工程(集团)股份有限公司,国药准字 S20040010], < 1 岁患儿予以 50 万单位肌肉注射,每日 1 次, > 1 岁的患儿予以 100 万单位肌肉注射,每日 1 次。治疗 5 d 后评价疗效。

1.4 评价指标

1.4.1 病毒转阴率 针对手足口病最常见的病原体柯萨奇病毒 A 组 16 型(CA16)以及肠道病毒 71 型(EV71)进行检测,标本均采自患儿咽拭子或疱疹内的渗液,使用无菌棉签蘸取少许,使用 CA16 型核酸检测试剂盒(湖南圣湘生物科技有限公司)以及 EV71 型核酸检测试剂盒(湖南圣湘生物科技有限公司)进行检测,检验方法为 PCR-荧光探针法,检验步骤严格按照试剂盒说明书执行。记录治疗前患儿病毒检测阳性的病例数以及治疗后病毒阴性的病例数,计算转阴率。

1.4.2 临床疗效^[8] 显效:治疗 5 d 后患儿的体温降至正常,皮疹和口腔疱疹大部分消退,未出现并发症;有效:治疗 5 d 后患儿体温降至正常,皮疹以及口腔疱疹较前减少,未出现并发症;无效:治疗 5 d 后患儿体温仍未恢复正常,皮疹及疱疹未减少,出现临床并发症。

1.4.3 T 淋巴细胞亚群 治疗前以及疗程结束后清晨空腹采集患儿肘静脉血,采用富鲁达质谱流式细胞仪(富鲁达上海仪器科技有限公司)检测两组患儿治疗前

后外周血中 T 淋巴细胞亚群 CD4⁺、CD8⁺ 分别所占的百分比。

1.4.4 外周血 Th1/Th2 平衡 治疗前以及疗程结束后清晨空腹采集患儿肘静脉血 5 mL, 加入 10 μL 单克隆抗体, 在 37 °C 温度下孵育 30 min 后加入 2 mL 裂解液, 震荡裂解, 继续同样条件下孵育 10 min, 离心取得上层清液, 加入 5 mL PBS 缓冲液, 采用富鲁达质谱流式细胞仪 (富鲁达上海仪器科技有限公司) 检测。

1.4.5 安全指标 观察并统计治疗期间两组患儿皮肤瘙痒、蛋白尿、胃肠道反应等不良反应发生情况。

1.5 统计学方法

应用 SPSS 19.0 软件, 计数资料采用 χ² 检验, 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 *t* 检验, *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组病毒阳性率和转阴率比较

治疗前两组患儿病毒阳性率比较差异无统计学意义 (*P* > 0.05), 治疗后两组患儿的 EV71 和 CA16 病毒阳性率以及总肠道病毒阳性率均显著下降, 且观察组 EV71 和 A16 病毒阳性率以及总肠道病毒阳性率均显著低于对照组 (*P* < 0.05)。观察组的病毒转阴率为: $1 - [(8+7)/(27+31)] \times 100\% = 74.14\%$, 对照组的病毒转阴率为: $1 - [(17+16)/(28+30)] \times 100\% = 43.1\%$, 两者比较差异有统计学意义 (*P* < 0.05)。见表 1。

2.2 两组临床疗效比较

观察组临床有效率显著高于对照组, 差异有统计学

意义 ($\chi^2 = 6.87, P < 0.05$)。见表 2。

表 1 治疗前后两组患儿病毒阳性率比较 例 (%)

组别	例数	EV71 阳性		χ^2	<i>P</i>	CA16 阳性		χ^2	<i>P</i>
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
对照组	60	28(42.42)	17(28.33)	4.30	<0.05	30(50.00)	16(26.67)	6.91	<0.05
观察组	60	27(45.00)	8(13.33)	14.56	<0.05	31(51.67)	7(11.67)	22.18	<0.05
χ^2		0.03	7.09			0.03	4.36		
<i>P</i>		>0.05	<0.05			>0.05	<0.05		

表 2 两组患儿临床疗效比较

组别	例数	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照组	60	18	30	12	80.00
观察组	60	26	31	3	95.00

2.3 两组患儿治疗前后 T 淋巴细胞亚群比较

两组患儿治疗前的 T 淋巴细胞亚群差异无统计学意义 (*P* > 0.05), 治疗 5 d 后, 两组患儿的 CD4⁺ 细胞水平以及 CD4⁺/CD8⁺ 均有不同程度升高, 且观察组均高于对照组, 差异均有统计学意义 (*P* < 0.05); 治疗前后两组患儿的 CD8⁺ 细胞水平均无明显变化 (*P* > 0.05)。见表 3。

2.4 两组患儿外周血 Th1/Th2 平衡比较

两组患儿治疗前的 Th1 与 Th2 水平比较差异均无统计学意义 (*P* > 0.05), 治疗 5 d 后, 两组患儿的 Th1 细胞水平均有不同程度升高, 且观察组高于对照组, 差异有统计学意义 (*P* < 0.05); 两组患儿的 Th2 细胞水平均有不同程度降低, 且观察组低于对照组, 差异有统计学意义 (*P* < 0.05); 治疗后两组患儿的 Th1/Th2 值均升高, 观察组高于对照组, 差异有统计学意义 (*P* < 0.05)。见表 4。

表 3 两组患儿治疗前后 T 淋巴细胞亚群比较

组别	例数	CD4 ⁺ /%		<i>t</i>	<i>P</i>	CD8 ⁺ /%		<i>t</i>	<i>P</i>	CD4 ⁺ /CD8 ⁺		<i>t</i>	<i>P</i>
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
对照组	60	25.56±6.86	36.87±8.84	7.83	<0.05	23.25±4.97	24.84±6.63	1.47	<0.05	1.06±0.16	1.97±0.21	26.69	<0.05
观察组	60	24.59±7.74	42.65±7.53	12.95	<0.05	23.66±5.01	23.36±4.47	0.35	<0.05	1.10±0.19	2.18±0.33	21.96	<0.05
<i>t</i>		0.73	3.86			0.45	1.43			1.25	4.16		
<i>P</i>		0.469	<0.05			0.654	<0.05			0.215	<0.05		

表 4 两组患儿治疗前后 Th1/Th2 水平比较

组别	例数	Th1/%		<i>t</i>	<i>P</i>	Th2/%		<i>t</i>	<i>P</i>	Th1/Th2		<i>t</i>	<i>P</i>
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
对照组	60	3.94±1.21	6.29±1.84	8.27	<0.05	5.52±1.97	4.13±1.24	4.63	<0.05	1.07±0.15	1.89±0.21	24.61	<0.05
观察组	60	4.02±1.14	8.45±2.13	14.20	<0.05	5.63±2.02	3.06±1.05	8.74	<0.05	1.11±0.17	2.18±0.33	22.33	<0.05
<i>t</i>		0.37	5.94			0.30	5.101			1.367	5.743		
<i>P</i>		>0.05	<0.05			>0.05	<0.05			>0.05	<0.05		

2.5 不良反应

对照组 1 例患儿发生皮肤瘙痒, 观察组 1 例患儿出现恶心呕吐, 1 例出现皮肤瘙痒不适, 两组患儿不良反应发生率分别为 1.67% 和 3.33%, 差异无统计学意义 (*P* > 0.05)。

3 讨论

手足口病是近年来较常见的一种小儿传染病, 主要

通过体液、排泄物等进行传播, 病原体以 CA16 型以及 EV71 常见, 可累及心脏以及神经系统, 若不能及时就医治疗, 可能危及生命^[9]。目前尚缺乏具有针对性的治疗药物, 手足口病临床诊疗形势不容乐观。

干扰素是一种广谱的抗病毒药物, 临床常用于治疗病毒性肝炎等病毒感染性疾病。本研究结果显示, 观察组使用干扰素联合利巴韦林治疗 5 d 后, EV71 和 CA16

病毒阳性率以及总肠道病毒阳性率均显著低于对照组,提示干扰素联合利巴韦林可起到更加有效的抗病毒作用;观察组患儿临床总有效率为 95.0%,显著高于对照组的 80.0%,差异有统计学意义。卢晓红^[10]使用利巴韦林联合干扰素治疗手足口病患儿,临床有效率高达 96% 以上,与本研究结果相似。此外,王欣等^[11]的系统评价结果显示,干扰素雾化吸入治疗手足口病具有较好的疗效。可能原因:一方面干扰素可以通过诱导细胞产生蛋白激酶等抗病毒蛋白来阻断病毒的复制;另一方面,干扰素可诱导人体的 T 淋巴细胞激活,对人体本身的免疫系统具有一定的调节作用。

国内外研究显示,病毒感染后机体均存在不同程度的免疫失调情况^[12-13]。有文献报道,由于小儿体内的免疫系统尚未发育完全,手足口病常导致患儿体内严重的免疫平衡紊乱,使病情迁延不愈甚至加重^[14]。CD4⁺细胞与 CD8⁺细胞是免疫反应中起主导作用的 T 淋巴细胞亚群。研究表明,手足口病患儿体内的 CD4⁺细胞水平、CD4⁺/CD8⁺可有不同程度的下降,且病情越严重的患儿其二者的下降趋势越明显^[15]。本研究结果显示,治疗 5 d 后,两组患儿的 CD4⁺细胞水平以及 CD4⁺/CD8⁺均有不同程度升高,且观察组均显著高于对照组,治疗前后两组患儿的 CD8⁺细胞水平均无明显变化,提示干扰素可能通过调节 CD4⁺细胞的水平来调节 CD4⁺/CD8⁺的平衡,改善免疫紊乱情况。CD4⁺细胞存在 Th1 与 Th2 两个亚群,分别介导细胞免疫以及体液免疫。有研究^[16]显示,当手足口病患儿受到肠道病毒刺激时,体内的 Th1 亚群减少,Th2 亚群增多,导致机体的免疫平衡紊乱,不利于患儿的康复。本研究结果表明,治疗 5 d 后,两组患儿的 Th1 细胞水平均有不同程度升高,且观察组高于对照组;两组患儿的 Th2 细胞水平均有不同程度降低,且观察组低于对照组;治疗后两组患儿的 Th1/Th2 值均升高,观察组高于对照组。提示干扰素可通过调节 Th1/Th2 平衡来增加 CD4⁺细胞,从而调节 CD4⁺/CD8⁺的平衡,改善机体免疫状态。干扰素联合利巴韦林气雾剂治疗手足口病患儿可提高临床疗效,其机制可能是由于干扰素可增加 Th1 细胞的活性,从而增强细胞免疫,改善患儿的免疫失衡状态,且干扰素具有抑制病毒繁殖,提高机体 NK 细胞杀伤力的作用^[17]。

本研究中两组患儿均未出现严重不良反应/事件,两组不良反应/事件发生率比较差异无统计学意义,提示干扰素联合利巴韦林治疗手足口病患儿具有较好的安全性。

综上所述,干扰素联合利巴韦林气雾剂治疗手足口病患儿可有效提高病毒转阴率,改善患儿的免疫失衡状态,临床疗效较好,具有较大的临床应用价值。

参考文献:

[1] VENTAROLA D, BORDONE L, SILVERBERG N. Update on

hand-foot-and-mouth disease [J]. Clinics in dermatology, 2015, 33(3): 340-346.

[2] WANG P, GOGGINS W B, CHAN E Y Y. Hand, foot and mouth disease in Hong Kong: A time-series analysis on its relationship with weather [J]. PLoS One, 2016, 11(8): e0161006.

[3] WANG Z, NICHOLLS J M, LIU F, et al. Pulmonary and central nervous system pathology in fatal cases of hand foot and mouth disease caused by enterovirus 71 infection [J]. Pathology, 2016, 48(3): 267.

[4] 谭静, 王武明, 雷克竟. 丙种球蛋白静脉滴注联合干扰素雾化吸入治疗儿童重症手足口病疗效观察[J]. 儿科药理学杂志, 2017, 23(7): 21-23.

[5] ZHU L, LI W, QI G, et al. The immune mechanism of intestinal tract Toll-like receptor in mediating EV71 virus type severe hand-foot-and-mouth disease and the MAPK pathway [J]. Experimental & therapeutic medicine, 2017, 13(5): 2263-2266.

[6] HUANG X, ZHANG X, WANG F, et al. Clinical efficacy of therapy with recombinant human interferon α 1b in hand, foot, and mouth disease with enterovirus 71 infection [J]. PLoS One, 2016, 11(2): e0148907.

[7] 中华人民共和国卫生部. 手足口病诊疗指南(2010 年版)[J]. 国际呼吸杂志, 2010, (24):1473-1475.

[8] 李晶滢, 杨华升, 杨薇, 等. 中医药治疗手足口病的目标及疗效评价标准探讨[J]. 时珍国医国药, 2013(1):170-171.

[9] LI T, YANG Z, DI B, et al. Hand-foot-and-mouth disease and weather factors in Guangzhou, southern China [J]. Epidemiology & infection, 2014, 142(8):1741-1750.

[10] 卢晓红. 干扰素与利巴韦林治疗儿童手足口病的疗效及安全性对比观察[J]. 中国医药指南, 2018, 16(9): 127-128.

[11] 王欣, 廖明, 柴中平, 等. 重组人干扰素 α -1b 注射液雾化吸入辅助治疗手足口病疗效和安全性的系统评价[J]. 儿科药理学杂志, 2018, 24(10): 5-9.

[12] FUSTER D, SANVISENS A, BOLAO F, et al. Alcohol use disorder and its impact on chronic hepatitis C virus and human immunodeficiency virus infections [J]. World journal of hepatology, 2016, 8(31):1295-1308.

[13] 朱晓华, 陈强, 李秋根, 等. 儿童巨细胞病毒感染致喘息发生的免疫学机制[J]. 中国当代儿科杂志, 2016, 18(9):831-834.

[14] 邓慧玲, 张玉凤, 符佳, 等. 手足口病患儿机体免疫功能变化及细胞因子水平的相关研究[J]. 医学临床研究, 2015, 32(2): 209-211.

[15] 王跃飞, 林邦长, 何哲航, 等. T 淋巴细胞亚群与调节性 B 细胞在儿童手足口病中的表达及临床意义[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(14): 3319-3322.

[16] 杜潘艳, 赵丽梅, 乔国昱, 等. 手足口病患儿淋巴细胞亚群及 Th1/Th2 型细胞因子表达[J]. 中国热带医学, 2015, 15(1): 22-24.

[17] LIN H, HUANG L, ZHOU J, et al. Efficacy and safety of interferon- α 2b spray in the treatment of hand, foot, and mouth disease: A multicenter, randomized, double-blind trial [J]. Archives of virology, 2016, 161(11): 1-8.

(编辑:曾敏莉)

(收稿日期:2018-08-04 修回日期:2019-02-25)