

DOI:10.13210/j.cnki.jhmu.20161122.012

网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/46.1049.R.20161122.0848.024.html>

槐杞黄颗粒佐治小儿咳嗽变异性哮喘对免疫球蛋白、T淋巴细胞亚群及细胞因子的影响

张红艳, 赵淑景, 田 菲

(河北沧州中西医结合医院儿科一区, 河北 沧州 061000)

[摘要] **目的:** 分析槐杞黄颗粒佐治小儿咳嗽变异性哮喘(CVA)时,对患儿免疫球蛋白、T淋巴细胞亚群及细胞因子的影响。**方法:** 选取于我院收治的小儿CVA患儿80例,随机分为研究组及对照组,两组均给予沙丁胺醇粉雾剂,对照组在此基础上给予孟鲁司特钠咀嚼片,而研究组给予槐杞黄颗粒,分析治疗3个月后患儿IL-4、IFN- γ 、IgA、IgG及IgE水平及CD4⁺、CD8⁺T细胞比例。**结果:** 治疗前两组各指标比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后两组IgA及IgG均显著升高,而IgE显著降低($P<0.05$)。研究组IgA及IgG升高较对照组显著,IgE降低较对照组显著($P<0.05$)。治疗后,与对照组相比,研究组CD4⁺比例及CD4⁺/CD8⁺下降程度更为显著,CD8⁺比例升高更显著($P<0.05$)。治疗后IL-4水平显著下降,而IFN- γ 及IFN- γ /IL-4显著增高($P<0.05$),研究组IL-4水平下降较对照组明显,IFN- γ 升高较对照组明显,治疗后IFN- γ /IL-4水平增高显著高于对照组($P<0.05$)。**结论:** 槐杞黄颗粒可有效改善CVA患儿体液免疫和细胞免疫,同时可调节Th1/Th2的细胞免疫平衡,有助于提高CVA患儿免疫功能,改善预后。

[关键词] 槐杞黄颗粒;咳嗽变异性哮喘;免疫球蛋白;T淋巴细胞亚群;细胞因子

[中图分类号] R725.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-1237(2017)03-0404-04

Effects of Huaiqihuang Granule on immunoglobulin, T lymphocyte subsets and cytokines in children with cough variant asthma

ZHANG Hong-yan, ZHAO Shu-jing, TIAN Fei

(Department of Pediatrics, Cangzhou Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Hebei, Cangzhou Hebei 061000 China)

[Foundation Project]: This study was supported by Hebei provincial science and technology supportive project (grant No. 14196290).

[Author]: ZHANG Hong-yan (1974-), Female, Cangzhou Hebei, M.B., Nurse-in-charge, Tel: (18031783855), E-mail: zhanghongyan486@163.com.

Received: 2016-11-11 Revised: 2016-12-25

JHMC, 2017; 23(3): 404-407

View from specialist: It is creative, and of certain scientific and educational value.

[ABSTRACT] **Objective:** To observe the effect of huaiqihuang granule on immunoglobulin, T lymphocyte subsets and cytokines in children with cough variant asthma (CVA). **Methods:** A total of 80 children with CVA enrolled in our hospital were randomly divided into study group and control group. two groups were both given salbutamol aerosol powder, on this basis, the control group were given Montelukast Sodium Chewable Tablets, while the study group were treated with Huaiqihuang granules., analyze the IL-4, IFN- γ , IgA, IgG and IgE levels and CD4⁺, CD8⁺ T lymphocyte ratio in children after 3 months of treatment. **Results:** There were no significant differences between the two groups before treatment ($P>0.05$). Both IgA and IgG were significantly higher in the two groups after treatment, while IgE was significantly lower ($P<0.05$). Compared with the control group, the IgA and IgG in the study group were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$), IgE

[基金项目] 河北省科技支撑计划项目(14196290)

[作者简介] 张红艳(1974-),女,河北沧州人,本科,主管护师,电话:18031783855,E-mail:zhanghongyan486@163.com.

[收稿日期] 2016-11-11 [修回日期] 2016-12-25 网络出版时间:2016-11-22 8:48

was significantly lower ($P < 0.05$). After treatment, compared with the control group, the proportion of $CD4^+$ and $CD4^+/CD8^+$ in the study group were significantly lower than that of the control group, and the $CD8^+$ ratio increased more significantly ($P < 0.05$). After treatment, IL-4 decreased significantly, while IFN- γ and IFN- γ /IL-4 were significantly increased ($P < 0.05$), IL-4 level of the study group decreased significantly compared with the control group, and IFN- γ increased significantly compared with the control group, and the level of IFN- γ /IL-4 after treatment was significantly higher than that of the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Huaiqihuang granule can improve humoral immunity and cellular immunity of children with CVA, and can adjust the immune cells balance of Th1/Th2, and improve the immune function and prognosis of children with CVA.

[KEY WORDS] Huaiqihuang granule; Cough variant asthma; Immunoglobulin; T lymphocyte subsets; Cytokines

咳嗽变异性哮喘(CVA)是临床常见的小儿慢性咳嗽,为非典型性哮喘,诊断及治疗不及时可发展为典型哮喘。目前,CVA的治疗主要以白三烯受体拮抗剂为主,而其对降低CVA高复发率的作用较弱^[1]。槐杞黄颗粒是由槐耳菌质、枸杞及黄精组成的一种真菌类中成药,其中所含槐耳多糖蛋白生物反应调节性较强,枸杞多糖可增强机体免疫力,研究证明槐杞黄颗粒可减少呼吸道感染^[2]。为了进一步了解槐杞黄颗粒治疗CVA的作用机制,本文分析了其对小儿CVA患儿免疫功能的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2015年6月~2016年6月我院收治的小儿CVA患儿80例,所有患儿经诊断均符合CVA诊断标准^[3],且均为初次就诊或停止治疗3个月以上的复发就诊,随机分为两组各40例,研究组中男性26例,女性14例,年龄2~8岁,病程2~12个月,对照组中男性25例,女性15例,年龄2~9岁,病程1~13个月。排除呼吸道急性感染者,其它原因引起慢性咳嗽者,合并心脑血管疾病者、肾功能不全的患儿,排除药物过敏者,近期服用影响免疫功能药物者及未能遵医嘱者,所有患儿监护人均签署知情同意书者。两组在年龄、性别比例及病程等方面比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法

所有患儿给予硫酸沙丁胺醇粉雾剂,0.2 mg/次,4次/d。对照组在此基础上依据年龄给予孟鲁司特钠咀嚼片,2~5岁患儿1次/d,4 mg/次,6~9岁患儿1次/d,5 mg/次,睡前顿服。研究组在硫酸沙丁胺醇基础上依据年龄给予槐杞黄颗粒,2~3周岁2次/d,5 g/次,3~9周岁2次/d,10 g/次。所有患儿治疗时间均为3个月,在治疗前应给予患儿监护人示范药物正确用法及用量,叮嘱其不得改用其他药物,确保所有患儿均遵医嘱服用药物。

1.3 检测指标及方法

分别于治疗前及治疗后抽取患儿清晨空腹外周静脉血10 mL,置于肝素抗凝管中(1:20 U)。采用双抗体一步夹心法酶联免疫吸附试验(ELISA)检测白细胞介素4水平(IL-4)、干扰素- γ (IFN- γ)、免疫比浊法检测免疫球蛋白IgA、

IgG及IgE含量,采用流式细胞仪检测 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ T细胞比例,并计算二者比例($CD4^+/CD8^+$)。

1.4 统计学处理

所有数据应用SPSS21.0软件进行分析统计,计量资料比较采用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前后两组免疫球蛋白IgA、IgG及IgE水平变化

治疗前,两组免疫球蛋白IgA、IgG及IgE水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后两组IgA及IgG均显著升高,而IgE显著降低($P < 0.05$)。研究组IgA及IgG均较对照组显著升高,IgE降低较对照组显著,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 治疗前后两组免疫球蛋白IgA、IgG及IgE水平变化($n=40, \bar{x} \pm s$)

组别	时间	IgA(g/L)	IgG(g/L)	IgE(IU/mL)
研究组	治疗前	0.91±0.24	7.98±1.24	305.14±47.05
	治疗后	1.35±0.48 ^{a,b}	10.81±2.57 ^{ab}	143.67±31.48 ^{ab}
对照组	治疗前	0.92±0.27	8.05±1.35	309.07±49.23
	治疗后	1.12±0.36 ^a	9.13±2.13 ^a	179.08±43.54

注:与治疗前比较,^a $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,^b $P < 0.05$ 。

2.2 治疗前后两组T细胞亚群比例的变化

治疗前,两组T细胞亚群 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 水平及 $CD4^+/CD8^+$ 比例比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,两组 $CD4^+$ 显著下降($P < 0.05$),研究组 $CD8^+$ 显著升高, $CD4^+/CD8^+$ 显著降低,差异具有统计学意义($P < 0.05$),对照组 $CD8^+$ 略降低, $CD4^+/CD8^+$ 略上升,与治疗前相比,差异无统计学意义($P > 0.05$);与对照组相比,研究组 $CD4^+$ 及 $CD4^+/CD8^+$ 均较对照组显著降低,而 $CD8^+$ 较对照组显著升高,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表2 治疗前后两组T细胞亚群比例的变化(%, $n=40, \bar{x} \pm s$)

组别	时间	$CD4^+$	$CD8^+$	$CD4^+/CD8^+$
研究组	治疗前	48.07±5.02	20.89±3.12	2.17±0.42
	治疗后	41.43±4.56 ^{a,b}	25.59±3.99 ^{ab}	1.58±0.47 ^{ab}
对照组	治疗前	47.75±4.29	21.17±2.82	2.25±0.51
	治疗后	45.76±3.69 ^a	21.12±3.04	2.48±0.64

注:与治疗前比较,^a $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,^b $P < 0.05$ 。

2.3 治疗前后两组细胞因子IL-4、IFN- γ 水平变化

治疗前两组IL-4、IFN- γ 水平及IFN- γ /IL-4无显著性差异($P > 0.05$);治疗后两组IL-4水平显著下降,而IFN- γ

水平及 IFN- γ /IL-4 显著增高,差异具有统计学意义($P < 0.05$);研究组 IL-4 水平较对照组显著减低,IFN- γ 水平及 IFN- γ /IL-4 均较对照组显著升高,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 治疗前后两组细胞因子 IL-4、IFN- γ 水平变化($n=40, \bar{x} \pm s$)

组别	时间	IL-4 (ng/L)	IFN- γ (ng/L)	IFN- γ / IL-4
研究组	治疗前	11.43 \pm 4.12	33.47 \pm 7.62	2.97 \pm 0.57
	治疗后	7.14 \pm 2.14 ^{a,b}	55.76 \pm 10.63 ^{a,b}	7.59 \pm 1.48 ^{a,b}
对照组	治疗前	11.37 \pm 3.95	32.65 \pm 7.74	2.91 \pm 0.62
	治疗后	8.18 \pm 2.39 ^a	51.59 \pm 9.02 ^a	6.08 \pm 1.29 ^a

注:与治疗前比较,^a $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,^b $P < 0.05$ 。

3 讨论

CVA 又称过敏性哮喘,气候突变、运动或上呼吸道感染时会诱发及加重,临床表现以剧烈干咳、气促为主^[4,5]。CVA 发病机制较为复杂,现代医学研究认为其发病机制主要是由多种免疫细胞参与的气道慢性炎症,引发气道高反应,严重时可能造成气道堵塞,研究证明约 30% CVA 患儿可由非典型哮喘转变为典型哮喘^[6],因而对 CVA 及时治疗诊治可有效的预防患儿气道损伤。目前临床上治疗 CVA 的药物有糖皮质激素,支气管扩张剂,茶碱类药物及白三烯受体拮抗剂^[7],而糖皮质激素长期应用不利于幼儿的身心健康,蔡跃明等^[8]实验研究表明茶碱缓释片治疗 CVA 时不良反应率高达 18.42%,而合用中成药制剂寒喘祖帕颗粒后其不良反应可显著降低至 5.26%($P < 0.05$)。

槐杞黄颗粒是由槐耳菌质、枸杞及黄精组成的一种真菌类中成药,槐耳菌质为君药,其余两味均为臣药,槐耳益气,枸杞子滋阴,黄精气阴双补,三药相合,补气养阴而不滋腻,适用于反复呼吸道感染的气阴两虚型咳嗽患儿^[9,10]。槐耳菌质中所含槐耳多糖蛋白生物反应调节性较强,枸杞多糖可增强机体免疫力,研究证明槐杞黄颗粒可减少呼吸道感染,如孙璐^[11]等通过对比发现,槐杞黄颗粒治疗小儿反复呼吸道感染时,可将患儿呼吸道感染复发率由 96.42%降低至 31.03%。本文初步分析了槐杞黄颗粒对 CVA 患儿免疫功能的影响,其降低 CVA 复发的作用还待进一步随访。

近代研究表明肺炎支原体为 CVA 关系密切的病因之一,其也是引发 CVA 长期迁久不愈的主要原因之一,肺炎支原体依赖尾端 PI 蛋白粘附于机体细胞表面,同时具有吸取养分及排出代谢物的作用,诱发机体免疫细胞参与,形成气道高反应^[19,20],此外肺炎支原体还可引诱免疫球蛋白 IgE 的分泌,后者与嗜碱性粒细胞受体结合后可引发超敏反应,进

一步加强了气道高反应^[14]。

T 细胞亚群对免疫球蛋白水平有一定的调节作用,CD4⁺、CD8⁺分别是辅助性效应 T 细胞(Th)及细胞毒性 T 细胞(Tc),前者与抗原肽-MHC-II 复合物结合后通过分泌细胞因子,促使 B 细胞分化为浆细胞进而分泌抗体,后者与抗原肽-MHC-I 结合后通过释放穿孔素、颗粒酶或启动 FasL 通路杀伤感染细胞;CD4⁺/CD8⁺作为免疫调节指标可有效的反映机体免疫状态^[15,16]。T 细胞分化为 CD8 和 CD4,CD8 是细胞毒细胞,杀伤损伤细胞,CD4 分泌细胞因子激活巨噬细胞和 NK 细胞杀伤损伤细胞,这是 T 细胞分化进行免疫作用的两条途径。一般而言,CD4⁺/CD8⁺比值维持在 1.4~2 之间,本研究中 CVA 患儿 CD4⁺/CD8⁺大于 2,表明机体的免疫功能出现紊乱。大量临床研究表明 CVA 患儿体内 IgE 水平明显高于健康幼儿,且与 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺呈正相关,与 CD8⁺呈负相关^[17],且哮喘的发病与 Th1/Th2 比例失衡密切相关,而 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg 表达降低可引起 Th1 型细胞因子分泌减少,Th2 型细胞因子分泌增多,导致 Th1/Th2 比例失衡^[18,19]。IFN- γ 及 IL-4 为 Th1 细胞及 Th2 细胞的特征性因子,共同参与了 CVA 患儿气道炎症的过程,IL-4 分泌的增高可诱发哮喘,其比值可有效的反应 Th1/Th2 的细胞免疫平衡状态,因而有效的调节 IgE、T 细胞亚群及细胞因子水平有助于纠正 Th1/Th2 的失衡,有助于 CVA 的治疗及预后。

本文研究表明服用槐杞黄颗粒后的研究组患儿在治疗 3 个月后,IgE 水平由(305.14 \pm 47.05)IU/mL 显著降低至(143.67 \pm 31.48)IU/mL,表明槐杞黄颗粒具有明显的降低患儿气道高反应的作用,且发现治疗后患儿 IgE 与 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺均呈下降趋势,而与 CD8⁺呈上升趋势,与研究报道相符^[17]。研究结果发现,与对照组相比,治疗后研究组 CD4⁺比例及 CD4⁺/CD8⁺下降程度更为显著,CD8⁺比例升高更显著($P < 0.05$),研究组 IL-4 水平由(11.43 \pm 4.12)ng/L 显著下降至(7.14 \pm 2.14)ng/L,而 IFN- γ 及 IFN- γ /IL-4 显著增高($P < 0.05$),且 IFN- γ /IL-4 水平增高(7.59 \pm 1.48)显著高于对照组(6.08 \pm 1.29)($P < 0.05$)。这可能是由于槐杞黄颗粒中所含的槐耳菌质促进细胞吞噬功能,增强了溶菌酶的活性,促使 T 细胞的增殖与分化,上调了 Treg 细胞的表达,纠正了 Th1/Th2 比例失衡。另一方面,其中所含的枸杞多糖进一步刺激 T 细胞,促进 CD25 的表达,诱导 IFN- γ 细胞因子的基因转录所致^[20-22]。

综上所述,槐杞黄颗粒可有效的降低 CVA 患儿 IgE、IL-4 水平水平,同时可调节 Th1/Th2 的细胞免疫平衡,有助于 CVA 的预后,本研究中患儿 CVA 复发情况有待进一步随访。

参考文献

- Tajiri T, Niimi A, Matsumoto H, et al. Prevalence and clinical relevance of allergic rhinitis in patients with classic asthma and cough variant asthma[J]. *Respiration*, 2013, 87(3): 211-218.
- 张书琳. 槐耳及其复方制剂槐杞黄颗粒的研究进展[J]. *医学综述*, 2015, 21(1): 114-116.
- 林寒梅. 孟鲁司特钠联合布地奈德治疗儿童咳嗽变异性哮喘临床疗效及对炎症因子的影响[J]. *中国妇幼保健*, 2015, 30(5): 796-797.
- Shiau M, Harkin TJ, Naidich DP. Imaging of the central airways with bronchoscopic correlation: pictorial essay[J]. *Clin Chest Med*, 2015, 36(2): 313-34.
- Yi F, Han L, Liu B, et al. Comparison of Clinical Characteristics and Responsiveness to Bronchodilator Between Cough Variant Asthma and Eosinophilic Bronchitis[J]. *CHEST Journal*, 2016, 149(4_S): A550-A550.
- 马红梅, 刘香莲. 孟鲁司特钠联合布地奈德治疗小儿咳嗽变异性哮喘的作用分析[J]. *海南医学院学报*, 2015, 21(3): 350-352.
- 郭妍妍. 槐杞黄颗粒联合孟鲁司特钠治疗儿童咳嗽变异性哮喘临床观察[J]. *儿科药学杂志*, 2014, 20(3): 25-28.
- 蔡跃明, 吴镇洲. 寒喘祖帕颗粒联合茶碱缓释片治疗咳嗽变异性哮喘临床观察[J]. *新中医*, 2015, 47(1): 78-79.
- 景晓平, 陈文霞. 槐杞黄颗粒预防支气管哮喘儿童呼吸道反复感染的临床观察[J]. *上海中医药大学学报*, 2014, 28(3): 39-42.
- 戴路露, 吴玉斌, 吴惠颖. 槐杞黄颗粒对原发性肾病综合征患儿免疫状态调节作用研究[J]. *中国实用儿科杂志*, 2012, 27(6): 446-448.
- 孙珺, 王丽阳, 于睿森, 等. 槐杞黄颗粒治疗小儿反复呼吸道感染疗效观察[J]. *中医药临床杂志*, 2016, 8(2): 213-215.
- 曹明岭. 小儿咳嗽变异性哮喘与肺炎支原体感染关系研究[J]. *河北医学*, 2013, 19(6): 919-921.
- 张慧, 殷骏, 赵宇华, 等. 小儿咳嗽变异性哮喘与肺炎支原体感染相关性分析[J]. *临床和实验医学杂志*, 2013, 12(24): 2009-2011.
- 梁粤. 肺炎支原体肺炎患儿外周血 IL-10/IL-17 表达与肺功能变化的相关性研究[J]. *临床儿科杂志*, 2015, 33(8): 686-688.
- Ayyoub M, Raffin C, Valmori D. Generation of Th17 from human naive CD4⁺ T cells preferentially occurs from FOXP3⁺ Tregs upon costimulation via CD28 or CD5[J]. *Blood*, 2012, 119(20): 4810-4812.
- 陈洪晔, 李华浚, 姚金银, 等. 外周血 Th17 和 CD4⁺ CD25⁺ 调节性 T 细胞变化与患儿支气管哮喘活动状态的相关性研究[J]. *中国全科医学*, 2015, 18(8): 969-971.
- 王鑫, 马春艳, 张亚京, 等. 肺炎支原体肺炎患儿外周血 Th1/Th2 表达及肺功能变化的临床意义[J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2014, 21(6): 1031-1035.
- 潘珍珠, 李玲, 郭赞, 等. CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ 调节性 T 细胞与 IL-33 在儿童哮喘发病机制中的作用[J]. *中国当代儿科杂志*, 2014, 16(12): 1211-1214.
- Stelmaszczuk-Emmel A, Zawadzka-Krajewska A, Szybowska A, et al. Frequency and activation of CD4⁺ CD25^{high} FoxP3⁺ regulatory T cells in peripheral blood from children with atopic allergy[J]. *International archives of allergy and immunology*, 2013, 162(1): 16-24.
- 谢中勇, 陈伟明, 张伟忠, 等. 支气管哮喘患儿血清中酶类多肽, 趋化因子水平及外周血免疫细胞含量的评估[J]. *海南医学院学报*, 2015, 21(8): 1103-1105.
- 王薇, 茹颖, 宋红梅, 等. 槐杞黄颗粒对极大蛋白尿阿霉素肾病大鼠免疫功能影响[J]. *协和医学杂志*, 2015, 6(5): 343-347.
- Duan SB, Pan P, Xu Q, et al. Preliminary study of Huai Qi Huang granules delay the development of primary glomerular diseases in human[J]. *Ren Fail*, 2014, 36(9): 1407-10.

(上接第 403 页)

- Lau C, Nygård S, Fure H, et al. CD14 and complement crosstalk and largely mediate the transcriptional response to *Escherichia coli* in human whole blood as revealed by DNA microarray [J]. *PLoS one*, 2015, 10(2): e0117261.
- 邹小卫, 蒋豪明, 陈棉, 等. 肠道病毒 71 型感染的手足口病患儿免疫球蛋白及补体检测的意义 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2016, 26(18): 4234-4236.
- Song J, Yeo SG, Hong EH, et al. Antiviral Activity of Hederasaponin B from *Hedera helix* against Enterovirus 71 Subgenotypes C3 and C4a [J]. *Biomolecules & therapeutics*, 2014, 22(1): 41-46.
- Zeng M, Zheng X, Wei R, et al. The cytokine and chemokine profiles in patients with hand, foot and mouth disease of different severities in Shanghai, China, 2010 [J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2013, 7(12): e2599.
- Duan G, Yang H, Shi L, et al. Serum inflammatory cytokine levels correlate with hand-foot-mouth disease severity: a nested

serial case-control study [J]. *PLoS One*, 2014, 9(11): e112676.

- 王晓冬, 霍习敏, 张银瑞, 等. 手足口病重型患儿血清炎症指标检测的临床意义 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2015, 25(24): 5694-5696.
- Chen Z, Li R, Xie Z, et al. IL-6, IL-10 and IL-13 are associated with pathogenesis in children with Enterovirus 71 infection [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2014, 7(9): 2718-2723.
- 黎赛, 莫丽亚, 胡彬, 等. 氨基末端脑钠肽前体对儿童重症手足口病心力衰竭 评估价值 [J]. *中国感染与化疗杂志*, 2015, 15(4): 354-358.
- Ong KC, Wong KT. Understanding Enterovirus 71 Neuropathogenesis and Its Impact on Other Neurotropic Enteroviruses [J]. *Brain pathology (Zurich, Switzerland)*, 2015, 25(5): 614-624.
- Lee DS, Lee YI, Ahn JB, et al. Massive pulmonary hemorrhage in enterovirus 71-infected hand, foot, and mouth disease [J]. *Korean journal of pediatrics*, 2015, 58(3): 112-115.