

DOI:10.7499/j.issn.1008-8830.2013.09.010

论著·临床研究

G6PD 缺陷与肠道病毒 71 型手足口病的关系

欧俊斌¹ 张翠梅² 付四毛¹ 黄湘³ 黄连红¹

(南方医科大学附属中山市博爱医院 1. 儿科; 2. 儿童保健科; 3. 产前诊断中心实验室, 广东 中山 528403)

[摘要] **目的** 探讨葡萄糖-6-磷酸脱氢酶 (glucose-6-phosphate dehydrogenase, G6PD) 缺陷对肠道病毒 71 型 (Enterovirus 71, EV71) 感染所致手足口病的影响及可能机制。**方法** 选取确诊为 EV71 感染手足口病的男性患儿 220 例, 根据病情分为普通组 (145 例) 和重症组 (75 例); 将同期体检的 132 例健康男性儿童设为对照组。用全自动生化仪进行血液中 G6PD、还原型谷胱甘肽 (GSH) 及丙二醛 (MDA) 水平的测定。**结果** 重症组 G6PD 缺陷比例明显高于对照组 ($P<0.0125$)。重症组中 G6PD 缺陷患儿的总病程、精神异常时间、肢体抖动持续时间及住院时间均较 G6PD 正常者长 ($P<0.05$)。急性期及恢复期普通组与重症组患儿血中 GSH、G6PD 水平均低于对照组 ($P<0.05$), MDA 水平均高于对照组 ($P<0.05$)。普通组及重症组 G6PD 缺陷患儿急性期血 GSH 水平均低于 G6PD 活性正常患儿, MDA 水平均高于 G6PD 活性正常患儿 ($P<0.01$)。急性期及恢复期患儿 GSH 水平与 G6PD 活性均呈正相关 (分别 $r=0.61$ 、 0.58 , 均 $P<0.01$); 急性期患儿 MDA 水平与 G6PD 活性呈负相关 ($r=-0.29$, $P<0.01$)。**结论** G6PD 缺陷可能是 EV71 型手足口病的易感因素, 伴 G6PD 缺乏的患儿病情可能更重, 其机制可能与氧化应激有关。**[中国当代儿科杂志, 2013, 15(9): 751-755]**

[关键词] 肠道病毒 71 型; 手足口病; 葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症; 儿童

Relationship between G6PD deficiency and hand-foot-mouth disease induced by enterovirus 71

OU Jun-Bin, ZHANG Cui-Mei, FU Si-Mao, HUANG Xiang, HUANG Lian-Hong. Department of Pediatrics, Zhongshan Boai Hospital Affiliated to Southern Medical University, Zhongshan, Guangdong 528403, China (Zhang C-M, Email: 495390899@qq.com)

Abstract: Objective To study the influence of glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency on hand-foot-mouth disease (HFMD) induced by enterovirus 71 (EV71), and possible mechanisms. **Methods** A total of 220 boys with HFMD induced by EV71 were classified into two groups based on disease severity: mild/moderate ($n=145$) and severe HFMD groups ($n=75$), and 132 healthy boys were selected as the control group. The activity of G6PD and levels of reduced glutathione (GSH) and malonaldehyde (MDA) in blood were measured using the automatic biochemical analyzer. **Results** The percentage of G6PD deficiency cases in the severe HFMD group was significantly higher than in the control group ($P<0.0125$). In the severe HFMD group, the durations of fever, mental abnormality, limb trembling and hospital stay were significantly longer in children with G6PD deficiency than in those with normal G6PD activity ($P<0.05$). In the acute and recovery stages, patients in the mild/moderate and severe HFMD groups had significantly lower GSH levels and G6PD activity and significantly higher MDA levels compared with those in the control group ($P<0.05$). In the acute stage, children in the mild/moderate and severe HFMD groups with G6PD deficiency had significantly lower GSH levels and significantly higher MDA levels compared with those with normal G6PD activity ($P<0.01$). In the acute and recovery stages, GSH level in children with HFMD was positively correlated with G6PD activity ($r=0.61$, $P<0.01$; $r=0.58$, $P<0.01$), and in the acute stage, MDA level was negatively correlated with G6PD activity ($r=-0.29$, $P<0.01$). **Conclusions** G6PD deficiency is probably a predisposing factor for HFMD induced by EV71 and may aggravate the patient's condition. Its mechanism might be related to oxidative stress.

[Chin J Contemp Pediatr, 2013, 15(9): 751-755]

Key words: Enterovirus 71; Hand-foot-mouth disease; Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency; Child

[收稿日期] 2013-01-27; [修回日期] 2013-04-21

[基金项目] 广东省社会发展领域科技计划项目 (20120318084); 广东省医学科学技术研究基金 (A2010751); 中山市科技计划项目 (20102A017)。

[作者简介] 欧俊斌, 男, 硕士研究生。

[通信作者] 张翠梅, 主任医师。

葡萄糖-6-磷酸脱氢酶 (glucose-6-phosphate dehydrogenase, G6PD) 是细胞磷酸戊糖途径的关键酶, 通过提供还原型辅酶 II (NADPH), 维持细胞内还原型谷胱甘肽 (GSH) 水平, 保护细胞免受氧化损害^[1]。病毒感染可诱导宿主细胞出现氧化应激, 导致细胞结构损伤和功能障碍^[2-6]。研究发现, 缺乏 G6PD 的细胞因抗氧化能力有限而对病毒的易感性增高, 感染病毒后会出现明显的氧化应激, 该作用导致病毒毒力增强, 宿主细胞发生明显的病理改变^[7-9]。肠道病毒 71 型 (Enterovirus 71, EV71) 是引起婴幼儿手足口病的主要病原体之一, EV71 感染所致重症患者的比例及病死率明显高于其他肠道病毒^[10]。目前 G6PD 缺陷与 EV71 型手足口病关系的研究报道尚少。本研究通过检测 EV71 感染手足口病患儿血液中 G6PD 活性、GSH 及丙二醛 (MDA) 水平, 探讨 G6PD 缺陷对手足口病患儿 EV71 易感性、感染后病情严重程度的影响, 阐明 G6PD 缺陷与 EV71 型手足口病之间的关系。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2011 年 6 月至 2012 年 10 月我院收治的手足口病男性患儿 220 例为研究对象, 其中 145 例为普通手足口病 (普通组), 年龄 3 个月至 5 岁 6 个月 (2.4 ± 1.1 岁); 75 例为重症手足口病 (重症组), 年龄 1~5 岁 (2.4 ± 1.0 岁)。对照组为同期在我院体检的 132 例健康男性儿童, 年龄 9 个月至 5 岁 6 个月 (2.2 ± 1.3 岁)。3 组儿童年龄差异无统计学意义 ($F=0.891$, $P=0.412$)。手足口病诊断标准参照我国卫生部 2010 年 4 月 21 日发布的《手足口病诊疗指南 (2010 年版)》(简称《指南》)^[11]: 普通病例 (普通组) 表现为手、足、口、臀部皮疹, 伴或不伴发热、咳嗽、流涕、食欲不振等症状, 多在 1 周内痊愈; 重症病例 (重症组) 表现为神经系统受累、呼吸及循环功能障碍等, 实验室检查可有外周血 WBC 增高、脑脊液异常和血糖增高, 脑电图、脑脊髓 MRI、胸部 X 线和超声心动图检查异常。纳入标准为同时满足以下 3 个条件: (1) 符合手足口病的诊断标准; (2) 经我院实验室检测大便病原学诊断为 EV71 感染; (3) 病程少于 5 d。排除标准为以下任一项者: (1) 既往未曾接受新生儿疾病筛查中的 G6PD 缺乏症筛查; (2) 近 3 个月内输血、出现溶血 (如贫血、解茶色样尿)。本研究经我院伦理委员会批准并取得所有患儿家属的知情同意。

1.2 研究方法

对照组儿童门诊采集空腹静脉血, 手足口病患儿在入院后 24 h 内及恢复期采集空腹静脉血, 均 3 mL, 枸橼酸钠抗凝, 2~8℃ 保存。血 G6PD 活性定量检测采用广州科方生物技术有限公司生产的 G6PD 试剂盒, 检测仪器为芬兰 WALLAC 公司的 Victor2-1420 型多标记分析仪, 严格按说明书操作, 根据说明书的参考范围, 儿童 G6PD 活性 <1700 U/L 则为 G6PD 缺乏。全血 GSH 测定采用二硫代硝基苯甲酸比色法 (DNTB 法), MDA 测定采用硫代巴比妥法 (TBA 法), 试剂盒均购自南京建成生物工程研究所, 严格按说明书操作。

根据急性期 G6PD 活性测定结果, 普通组与重症组又分别分为 G6PD 正常组和 G6PD 缺乏组。220 例患儿均按照《指南》给予治疗, 观察记录并比较重症组 G6PD 活性正常与缺乏患儿的总热程、精神异常时间、肢体抖动持续时间及住院天数。

1.3 统计学分析

应用统计学分析软件 SPSS 13.0 进行数据统计分析, 计数资料以例数 (%) 表示, 组间比较采用卡方检验, 以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义, 组间两两比较采用 χ^2 分割法, 以 $P<0.0125$ ($0.05/4$) 表示差异有统计学意义。计量资料用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组均数比较采用 t 检验, 多组间均数比较采用单因素方差分析, 组间两两比较采用 SNK- q 检验, 均以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。对手足口病患儿 GSH、MDA 水平采用双因素析因设计的方差分析, 病情分组及 G6PD 活性分别为两个因素进行统计; GSH、MDA 与 G6PD 的相关性分析用 Pearson 相关分析, 均以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组 G6PD 缺陷比例

普通组、对照组及重症组 3 组间 G6PD 缺陷比例差异有统计学意义 ($\chi^2=20.09$, $P<0.001$), 其中重症组 G6PD 缺陷比例显著高于对照组 ($\chi^2=20.23$, $P<0.001$), 而普通组与对照组、普通组与重症组 G6PD 缺陷比例差异无统计学意义 (分别 $\chi^2=5.79$ 、 6.04 , $P=0.016$ 、 0.014), 见表 1。

包括对照组在内的所有儿童本次 G6PD 活性的检测结果与既往新生儿疾病筛查时检测结果均相符, 即既往 G6PD 活性正常者本次的检测结果仍为正常, 既往确诊为 G6PD 缺乏者本次检测的活性仍为缺乏。

表 1 对照组、普通组与重症组 G6PD 缺陷情况 [例(%)]

组别	例数	G6PD 缺陷
对照组	132	4(3.0)
普通组	145	15(10.3)
重症组	75	17(22.7) ^a
χ^2 值		20.09
<i>P</i> 值		<0.001

a: 与对照组比较, $P<0.0125$

2.2 重症组 G6PD 正常与缺乏患儿病情比较

重症组 G6PD 缺乏患儿总热程、精神异常天数、肢体抖动持续天数及住院天数均较 G6PD 正常者长, 差异有统计学意义 (均 $P<0.05$); G6PD 缺乏患儿 G6PD 活性较 G6PD 正常者明显降低, 差异有统计学意义 ($P<0.001$)。见表 2。

表 2 重症组 G6PD 正常与缺乏患儿病情比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	总热程 (d)	精神异常 (d)	肢体抖动 (d)	住院天数 (d)	G6PD 活性 (U/L)
G6PD 正常组	58	5.4 ± 1.4	1.8 ± 1.6	2.4 ± 1.2	8.7 ± 3.0	2843 ± 666
G6PD 缺乏组	17	6.4 ± 2.2	2.7 ± 0.9	3.1 ± 1.0	10.6 ± 2.3	524 ± 451
<i>t</i> 值		2.27	2.03	2.11	2.31	16.57
<i>P</i> 值		0.026	0.046	0.038	0.023	<0.001

表 3 对照组、普通组及重症组血 GSH、MDA、G6PD 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	GSH(mg/gHb)		MDA(μ mol/L)		G6PD(U/L)	
		急性期	恢复期	急性期	恢复期	急性期	恢复期
对照组	132	3.63 ± 0.65		3.4 ± 0.5		3260 ± 702	
普通组	145	2.70 ± 0.98^a	2.63 ± 0.83^a	3.8 ± 1.1^a	3.8 ± 1.1^a	2963 ± 988^a	2984 ± 973^a
重症组	75	$2.28 \pm 1.51^{a,b}$	$2.41 \pm 0.91^{a,b}$	$4.2 \pm 1.1^{a,b}$	4.0 ± 1.0^a	$2317 \pm 1158^{a,b}$	$2325 \pm 1148^{a,b}$
<i>F</i> 值		55.65	75.06	16.95	7.12	22.05	21.62
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	0.001	<0.001	<0.001

a: 与对照组比较, $P<0.05$; b: 与普通组比较, $P<0.05$

2.4 G6PD 缺乏对患儿血 GSH 和 MDA 水平的影响

急性期及恢复期 G6PD 缺乏患儿全血 GSH 水平均较 G6PD 活性正常患儿显著降低 (分别 $F=221.29$ 、 224.37 , 均 $P<0.001$), 而病情分组对其均无影响 (分别 $F=0.92$ 、 0.038 , $P=0.338$ 、 0.846), 两因素均无交互效应 (分别 $F=0.05$ 、 0.28 , $P=0.820$ 、 0.594)。急性期 G6PD 缺乏患儿血清 MDA 水平较 G6PD 活性正常患儿显著增高 ($F=96.73$, $P<0.001$), 而在恢复期, G6PD 活性对其无影响 ($F=1.96$, $P=0.163$), 急性期及恢复期病情分组对其均无影响 (分别 $F=0.95$ 、 0.32 , $P=0.332$ 、 0.575), 两因素均无交互效应 (分别 $F=0.002$ 、 0.04 , $P=0.965$ 、 0.848)。

普通组和重症组 G6PD 正常患儿急性期与恢

2.3 对照组、普通组及重症组血 GSH、MDA、G6PD 水平比较

急性期普通组血 GSH、G6PD 水平均显著低于对照组 ($P<0.05$), MDA 显著高于对照组 ($P<0.05$)。急性期重症组血 GSH、G6PD 水平均显著低于对照组 ($P<0.05$), 也显著低于普通组 ($P<0.05$), 但 MDA 显著高于对照组 ($P<0.05$) 和普通组 ($P<0.05$)。恢复期普通组和重症组血 GSH、G6PD 水平均显著低于对照组 ($P<0.05$); 而血 MDA 水平均显著高于对照组 ($P<0.05$); 重症组血 GSH、G6PD 水平均显著低于普通组 ($P<0.05$), 但两者 MDA 水平比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 3。

复期血 GSH、MDA 水平比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$); 普通组和重症组 G6PD 缺乏患儿恢复期全血 GSH 水平均较其急性期高 (分别 $t=7.73$ 、 8.92 , 均 $P<0.001$), 恢复期血清 MDA 水平均较其急性期低 (分别 $t=4.01$ 、 5.74 , $P=0.001$ 、 <0.001)。G6PD 正常与缺乏的普通、重症 4 组患儿急性期与恢复期 G6PD 水平比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 4。

2.5 手足口病患儿血 G6PD 活性与 GSH 和 MDA 的关系

急性期患儿血 G6PD 与 GSH 呈正相关 ($r=0.61$, $P<0.001$), 与 MDA 呈负相关 ($r=-0.29$, $P<0.001$)。恢复期患儿血 G6PD 与 GSH 呈正相关 ($r=0.58$, $P<0.001$), 与 MDA 无相关性 ($r=-0.13$, $P=0.059$)。

表4 4组患儿急性期与恢复期血GSH、MDA及G6PD水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	GSH (mg/gHb)		MDA (μ mol/L)		G6PD (U/L)	
		急性期	恢复期	急性期	恢复期	急性期	恢复期
G6PD正常普通组	130	2.92 $\pm$ 0.76	2.81 $\pm$ 0.48	3.6 $\pm$ 1.0	3.7 $\pm$ 1.6	3243 $\pm$ 549	3265 $\pm$ 574
G6PD缺乏普通组	15	0.77 $\pm$ 0.12	1.08 $\pm$ 0.20 ^a	5.4 $\pm$ 0.4	4.1 $\pm$ 1.2 ^a	538 $\pm$ 491	548 $\pm$ 484
G6PD正常重症组	58	2.75 $\pm$ 0.84	2.78 $\pm$ 0.78	3.8 $\pm$ 0.8	3.9 $\pm$ 1.1	2843 $\pm$ 666	2850 $\pm$ 666
G6PD缺乏重症组	17	0.67 $\pm$ 0.13	1.16 $\pm$ 0.26 ^a	5.5 $\pm$ 0.7	4.2 $\pm$ 1.0 ^a	524 $\pm$ 451	534 $\pm$ 440

a: 与同组急性期比较, $P < 0.01$

3 讨论

G6PD缺乏症在全球范围内广泛分布, 全世界约4.9%的人受累^[12]。在我国, G6PD缺乏症主要分布在华南及西南各省, 尤以广西和广东发病率高, 是广东省出生缺陷干预工程的五大病种之一。G6PD缺乏可造成NADPH生成不足, 细胞内GSH含量减少, 导致机体抗氧化能力减弱^[1,13-14]。研究发现抗氧化能力不足是病毒易感的宿主因素^[8]。有实验证实, 与正常细胞相比, 缺乏G6PD的细胞更易感染EV71, 脆弱的抗氧化能力及高水平的氧化应激是其对EV71易感的主要原因, 补充外源性G6PD以增加细胞内GSH的含量可有效降低病毒的易感性^[7]。EV71是手足口病的主要病原体, G6PD缺乏症可能与EV71感染所致手足口病有着密切关系。本研究中, 重症组G6PD缺陷比例为22.7%, 显著高于对照组的3.0%, 普通组G6PD缺陷比例与对照组比较差异虽无统计学意义, 但表现出高于对照组的趋势, 提示G6PD缺乏可能会增加机体对EV71的易感性, G6PD缺陷者更易受EV71感染。

近年来, 越来越多的研究发现流感病毒、乙肝病毒、EV71等病毒感染机体后会释放大量的活性氧自由基 (reactive oxygen species, ROS), 在此作用下病毒复制增强, 同时引起细胞膜磷脂层脂质过氧化, DNA破坏, 脂质过氧化产物MDA又可引起线粒体功能障碍, 加重氧化应激损伤^[5,15-17]。MDA是脂质过氧化损伤特异性指标, 其含量可反映氧自由基的水平及氧化应激损伤的程度^[18]。氧化应激在病毒繁殖和致病方面起着关键作用, 合并G6PD缺陷的宿主由于抗氧化能力不足, 可能会使病毒毒力增强, 出现明显的氧化应激损伤。Ho等^[16]的实验结果表明, G6PD缺陷细胞感染EV71后出现氧化应激加重, 病毒复制增强, 抗氧化剂能有效清除ROS, 并抑制EV71的复制, 随着氧化应激的减轻, EV71感染细胞的生存能力提高了5倍。本研究中, 急性期普通组与重症组血GSH、G6PD水平比对照组低, 重症组更低, 普通组与重

症组血MDA水平较对照组高, 重症组更高, 提示在EV71感染急性期, 机体确实存在氧化应激。进一步采用双因素析因分析发现, 手足口病患儿GSH、MDA水平均受G6PD活性影响, 相关分析显示GSH水平与G6PD活性呈正相关, MDA水平与G6PD活性呈负相关, 以上结果提示G6PD缺陷者在EV71感染急性期, 由于抗氧化能力不足, 可能会出现高水平氧化应激, 加重氧化应激损伤。本研究还发现重症组中G6PD缺陷者病情好转需时及住院时间均较G6PD活性正常者长, 提示机体氧化应激的程度与患儿病情相符。本次研究结果支持Ho等^[16]的研究结论。

本研究中, G6PD缺陷患儿恢复期全血GSH水平较急性期增高, 血清MDA水平较急性期降低, 且恢复期GSH水平与G6PD活性呈正相关, MDA水平与G6PD活性无相关性, 提示G6PD缺陷患儿进入手足口病恢复期后, 随着氧化应激损伤的减轻, 患儿的病情可能随之好转。鉴于目前常见的G6PD活性检测方法对男性缺乏者敏感, 对女性缺乏者存在明显的漏检, 故本次研究以男性儿童为研究对象, 所有儿童本次G6PD活性的检测结果与既往的检测结果相符, 且手足口病患儿急性期与恢复期G6PD水平比较均无显著差异, 说明G6PD活性不受EV71感染影响。氧化应激可能与细胞内促分裂原活化蛋白激酶的信号通路有关, 该通路负责调节氧化还原并在EV71感染后激活^[19-22]。EV71感染引起重症手足口病的致病机制十分复杂, 目前尚未清楚, 本研究结果从临床角度提示机体氧化应激反应可能是致病机制之一。除了EV71, 手足口病还可以由其他肠道病毒引起, 如柯萨奇病毒、埃可病毒等^[23-24], 本研究结论仅适用于EV71型手足口病, 其他病毒引起的手足口病是否有相似结论有待进一步研究。

对于确诊为G6PD缺陷的患儿, 现仅限于告知其避免接触诱发溶血的物质, 但鉴于本研究结果, 今后还需告知其对EV71易感, 在手足口病流行季节, 更需注意加强防护。检测手足口病患儿G6PD活性, 确定其是否存在G6PD缺陷, 有利于

评估患儿病情转归,警惕发展为重症病例,对指导临床诊疗、观察病情和判断预后具有重要临床意义。抗氧化治疗或许能预防 EV71 感染并有助于改善 EV71 手足口病患儿的病情。

[参 考 文 献]

- [1] Cappellini MD, Fiorelli G. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency[J]. *Lancet*, 2008, 371(9606): 64-74.
- [2] Guo CH, Chen PC, Lin KP, Shih MY, Ko WS. Trace metal imbalance associated with oxidative stress and inflammatory status in anti-hepatitis C virus antibody positive subjects[J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2012, 33(2): 288-296.
- [3] Pal S, Polyak SJ, Bano N, Qiu WC, Carithers RL, Shuhart M, et al. Hepatitis C virus induces oxidative stress, DNA damage and modulates the DNA repair enzyme NEIL1[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2010, 25(3): 627-634.
- [4] Yatmaz S, Seow HJ, Gualano RC, Wong ZX, Stambas J, Selemidis S, et al. Glutathione peroxidase-1 reduces influenza A virus-induced lung inflammation[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2013, 48(1): 17-26.
- [5] Tsukiyama-Kohara K. Role of oxidative stress in hepatocarcinogenesis induced by hepatitis C virus[J]. *Int J Mol Sci*, 2012, 13(11): 15271-15278.
- [6] Tung WH, Hsieh HL, Lee IT, Yang CM. Enterovirus 71 induces integrin beta1/EGFR-Rac1-dependent oxidative stress in SK-N-SH cells: role of HO-1/CO in viral replication[J]. *J Cell Physiol*, 2011, 126(12): 3316-3329.
- [7] Ho HY, Cheng ML, Weng SF, Chang L, Yeh TT, Shih SR, et al. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency enhances enterovirus 71 infection[J]. *J Gen Virol*, 2008, 89(Pt 9): 2080-2089.
- [8] Wu YH, Tseng CP, Cheng ML, Ho HY, Shih SR, Chiu DT. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency enhances human coronavirus 229E infection[J]. *J Infect Dis*, 2008, 197(6): 812-816.
- [9] Chao YC, Huang CS, Lee CN, Chang SY, King CC, Kao CL. Higher infection of dengue virus serotype 2 in human monocytes of patients with G6PD deficiency[J]. *PLoS One*, 2008, 3(2): e1557.
- [10] 中华人民共和国卫生部. 肠道病毒 71 型 (EV71) 感染重症病例临床救治专家共识 (2011 年版) [EB/OL]. [2011-05-13]. <http://www.moh.gov.cn/mohyzs/s3585/201105/51750.shtml>.
- [11] 中华人民共和国卫生部. 手足口病诊疗指南 (2010 年版) [EB/OL]. [2010-04-21]. <http://www.moh.gov.cn/mohyzs/s3586/201004/46884.shtml>.
- [12] Nkhoma ET, Poole C, Vannappagari V, Hall SA, Beutler E. The global prevalence of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: a systematic review and meta-analysis[J]. *Blood Cells Mol Dis*, 2009, 42(3): 267-278.
- [13] Abboud MM, Al-Awaida W. Synchrony of G6PD activity and RBC fragility under oxidative stress exerted at normal and G6PD deficiency[J]. *Clin Biochem*, 2010, 43(4-5): 455-460.
- [14] Ho HY, Cheng ML, Lu FJ, Chou YH, Stern A, Liang CM, et al. Enhanced oxidative stress and accelerated cellular senescence in glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD)-deficient human fibroblasts[J]. *Free Radic Biol Med*, 2000, 29(2): 156-169.
- [15] Ha HL, Shin HJ, Feitelson MA, Yu DY. Oxidative stress and antioxidants in hepatic pathogenesis[J]. *World J Gastroenterol*, 2010, 16(48): 6035-6043.
- [16] Ho HY, Cheng ML, Weng SF, Leu YL, Chiu DT. Antiviral effect of epigallocatechin gallate on enterovirus 71[J]. *J Agric Food Chem*, 2009, 57(14): 6140-6147.
- [17] Friel H, Lederman H. A nutritional supplement formula for influenza A (H5N1) infection in humans[J]. *Med Hypotheses*, 2006, 67(3): 578-587.
- [18] Serdar Z, Serdar A, Altin A, Eryilmaz U, Albayrak S. The relation between oxidant and antioxidant parameters and severity of acute coronary syndromes[J]. *Acta Cardiol*, 2007, 62(4): 373-380.
- [19] Fujino G, Noguchi T, Takeda K, Ichijo H. Thioredoxin and protein kinases in redox signaling[J]. *Semin Cancer Biol*, 2006, 16(6): 427-435.
- [20] Wong WR, Chen YY, Yang SM, Chen YL, Horng JT. Phosphorylation of PI3K/Akt and MAPK/ERK in an early entry step of enterovirus 71[J]. *Life Sci*, 2005, 78(1): 82-90.
- [21] Torres M, Forman HJ. Redox signaling and the MAP kinase pathways[J]. *Biofactors*, 2003, 17(1-4): 287-296.
- [22] Hirasawa K, Kim A, Han HS, Han J, Jun HS, Yoon JW. Effect of p38 mitogen-activated protein kinase on the replication of encephalomyocarditis virus[J]. *J Virol*, 2003, 77(10): 5649-5656.
- [23] 梁永奎, 李娜, 杨金芝, 邓冰, 谢荣恒, 舒莎, 等. 2008~2010 年贵阳市手足口病流行病学分析 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2012, 14(3): 195-197.
- [24] 杨晓红, 吴茜, 温柏平, 代宏剑, 庄宇, 杨俊逸. 2010 年昆明地区儿童手足口病的流行特征 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2012, 14(3): 192-194.

(本文编辑: 邓芳明)