

duced expression of TLR9[J]. Microbes Infect, 2009, 11(4): 515-523.

[11] Sprengers D, van der Molen RG, Kusters JG, et al. Different composition of intrahepatic lymphocytes in the immune-tolerance and immune-clearance phase of chronic hepatitis B[J]. J Med Virol, 2006, 78(5): 561-568.

[12] 谢秋, 王建华, 牛勃. 树突状细胞与慢性乙型肝炎[J]. 世界华人消化杂志, 2009, 17(11): 1112-1116.

[13] 姚伟, 刘广洋, 任雅平, 等. 重组 HBcAg 与 HBsAg 混合抗原的免疫效果[J]. 中国生物制品学杂志, 2007, 20(3): 198-200.

[14] Shi M, Fu J, Shi F, et al. Viral suppression correlates with dendritic cell restoration in chronic hepatitis B patients with autologous cytokine-induced killer cell transfusion[J]. Liver Int, 2009, 29(3): 466-474.

[15] Fan Y, Jiang WZ, Wen JJ, et al. B7-DC-silenced dendritic cells induce stronger anti-HBV immunity in transgenic mice[J]. Arch Virol, 2009, 154(11): 1813-1821.

(收稿日期: 2010-05-04)

• 综 述 •

儿童迁延性慢性腹泻的病因分析

王 珺 综述, 刘泉波, 许红梅 审校
(重庆医科大学附属儿童医院感染消化科 400014)

关键词: 儿童; 腹泻; 病因辨证

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2011. 02. 046

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2011)02-0236-03

腹泻病程在 2 周至 2 月者称为迁延性腹泻, 超过 2 月者称为慢性腹泻, 两者统称迁延性慢性腹泻(迁慢性腹泻)。迁慢性腹泻是一组多病因、多因素共同作用所致并引起营养不良、免疫低下、继发感染、生长发育受影响的临床综合征, 对儿童尤其是婴幼儿危害严重, 需明确病因后给予针对性治疗。本文现对迁慢性腹泻常见病因进行综述, 力求为临床针对性治疗奠定基础。

1 感 染

1.1 肠道感染性腹泻 轮状病毒和星状病毒感染所致腹泻在 T 细胞功能缺陷儿童可持续数月; 沙门氏菌感染及致病性大肠埃希菌、侵袭性大肠埃希菌感染是致迁慢性腹泻的主要病原菌; 寄生虫感染在发展中国家高达 20%~30%, 病原主要是圆孢子虫、隐孢子虫及蓝氏贾第鞭毛虫^[1-2]。

1.2 肠道感染后腹泻 急性肠道感染已得到控制, 但小肠黏膜受损持续存在或修复不良导致纹状缘肽酶、双糖酶活性下降或继发双糖酶缺乏, 对食物中蛋白及双糖类成分消化吸收不良, 对食物和微生物抗原通透性增加均可导致病程迁延。纹状缘肽酶及双糖酶活性下降主要发生在十二指肠和空肠^[3], 患儿行大便还原糖检测可明确有无继发性双糖酶缺乏。

2 过 敏

免疫球蛋白(immunoglobulin, Ig)G 介导的迟发型食物过敏反应是儿童迁慢性腹泻的重要病因, 常由多种食物引发, 进食数天甚至数月后发病, 患儿血清中食物特异性 IgG 抗体检测特异性和敏感性都较高^[4], 有利于明确诊断。

2.1 牛奶过敏 患儿除有皮肤症状外主要是胃肠道黏膜受累, 表现为胃食管反流, 导致嗜酸粒细胞性食管炎、胃肠炎及直肠结肠炎。嗜酸粒细胞性胃肠炎最常见症状是慢性腹泻, 50% 患儿是过敏体质, 胃肠道有弥漫性或局限性嗜酸性粒细胞浸润, 部分可能发展成蛋白丢失性肠病^[5]。

2.2 食物蛋白诱发肠炎综合征(food protein-induced enterocolitis syndrome, FPIES) 食物蛋白活化肠道淋巴细胞造成转化生长因子(transforming growth factor, TGF)- β 释放减少和 TGF- α 释放增加, 肠道通透性增加, 造成吸收不良、呕吐及慢性腹泻^[6]。大米是导致严重 FPIES 最常见的固体食物, 其他

如燕麦、大麦、鱼、家禽、蔬菜也会导致 FPIES, 多数患儿 2~3 岁后症状可消退。

3 免疫缺陷及自身免疫性疾病

原发性、继发性免疫缺陷患儿易发生迁慢性感染性腹泻; 自身免疫性肠病因肠道免疫系统功能紊乱导致迁慢性腹泻。

3.1 原发性免疫缺陷 患儿发生反复消化道感染者以 X 连锁无丙种球蛋白血症及重症联合免疫缺陷最多见^[7], 存在细胞免疫紊乱是导致腹泻迁延不愈的重要因素^[8], 患儿外周血 CD3⁺、CD4⁺ T 淋巴细胞及 CD4/CD8 比值明显降低, CD8⁺ T 淋巴细胞明显升高。获得性免疫缺陷病患儿常因继发感染性疾病导致慢性腹泻, 常见感染性病原是隐孢子虫和微孢子虫, 与感染致肠黏膜萎缩、吸收不良, 血管活性肽的释放, 免疫力下降致肠道菌群紊乱及锌、维生素 A、烟酸等缺乏有关^[9]。

3.2 炎性肠病(inflammatory bowel disease, IBD) 是具有遗传易感性的个体由多因素诱发异常免疫反应所致疾病, 白介素(interleukin, IL)-27 或 DcR3 基因可能是儿童 IBD 的易感基因^[10]。临床表现为慢性腹泻、黏液血便, 包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)、克罗恩病(Crohn's disease, CD)和无法归为以上两类的未定型结肠炎(indeterminate colitis, IC)。核周型抗中性粒细胞胞浆抗体和抗酿酒酵母抗体分别是对 UC 和 CD 诊断特异性较高的血清学标志物, 血清抗合成甘露糖苷抗体对预测 IC 发展为 CD 的准确率为 100%, 3 种标志物联合应用则可进一步提高诊断率^[10-11]。

3.3 乳糜泻 是一种针对麸质(麦胶蛋白)的自身免疫性疾病, 患儿表现为慢性或间歇性腹泻、缺铁性贫血、生长发育迟缓, 但部分患儿没有消化道症状甚至没有任何临床表现^[12]。HLA DQ2/DQ8 基因阳性被证实是导致发病的高危因素, 发病率在自身免疫性甲状腺疾病、IBD 及 1 型糖尿病患者中较高。乳糜泻的诊断首选血清抗组织谷氨酰胺转移酶抗体 IgA 检测, IgA 缺陷患儿应检测 IgG 抗体和/或抗肌内膜抗体 IgG, 对检测阴性者或阴性但临床高度怀疑乳糜泻者需进一步行小肠活检^[13]。

4 先天性小肠组织异常及吸收机制障碍

先天性小肠组织异常导致吸收面积减少, 先天性吸收机制

障碍引起相应的营养物质消化吸收不良,两者均可导致迁慢性腹泻。

先天性小肠淋巴管扩张由先天性淋巴系统发育不良或巨淋巴管症所致,临床表现为慢性腹泻、水肿、低蛋白血症,内镜或病理活检可确诊。微绒毛包涵体病是一种常染色体隐性遗传性疾病,与 MYO5B 基因突变引起肠绒毛、微绒毛缺失和微绒毛包涵体形成有关,可导致婴儿特别是新生儿难治性分泌性腹泻,组织活检可确诊,对结肠标本进行肠上皮细胞 CD10 染色可提高诊断率^[14]。常见可致迁慢性腹泻的吸收机制障碍性疾病见表 1。

表 1 常见可致迁慢性腹泻的吸收机制障碍性疾病 ^[12]		
疾病	有缺陷的传输机制	突变基因
葡萄糖半乳糖吸收不良	葡萄糖刺激的钠吸收	SGLT1
先天性乳糖酶缺乏症	乳糖酶苷水解酶缺乏	LCT
先天性失氯性腹泻	氯-碳酸氢盐交换	DRA
先天性失钠性腹泻	钠氢交换	NHE3
先天性胆汁酸腹泻	钠依赖的胆汁酸吸收	ABAT

5 肠道菌群失调

感染性疾病所引起的肠道菌群失调若在感染消失后长期遗留,或继发于慢性疾病、消化道手术及肠道解剖异常的肠道菌群失调持续存在,均可致迁慢性菌群失调性腹泻;肠道外感染患儿在抗生素治疗早期或结束后,因肠道菌群失调或继发二重感染易发生抗生素相关性腹泻;住院时间增加,细胞毒药物、抑酸剂及广谱抗生素的使用均可导致其发病率升高^[16]。肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)、小肠细菌过度生长(small intestinal bacterial overgrowth, SIBO)是引起迁慢性腹泻及吸收不良的常见疾病,符合 IBS 诊断标准的患儿可通过呼气测试进一步诊断是否为 SIBO^[17]。

6 微量元素锌缺乏

胃肠道是锌缺乏时最早受影响的器官。腹泻病程超过 10 d 的患儿,其血锌下降程度与病程有关;当血锌浓度小于 8.4 μmol/L 时可致严重腹泻^[18]。

6.1 锌缺乏可影响肠道免疫系统的完整性及小肠刷状缘酶的活性,机体易因毒素和病原激活腺苷酸及鸟苷酸环化酶引起分泌性腹泻。长期锌摄入不足影响自由基和一氧化氮代谢,导致肠腔及肠上皮细胞损伤,感染、炎症介质释放而引发腹泻。缺锌刺激 IL-1 的分泌、上调鸟苷酸环化酶激活肽 II 及神经肽的表达,影响肠道水电解质的吸收,进而延长腹泻病程^[18-20]。

6.2 肢端皮炎性肠病(acrodermatitis enteropathica, AE)临床表现为间歇性慢性腹泻、腔口周围及四肢末端对称性皮炎、脱发三联征。肠道上皮细胞维持锌平衡的 ZIP4 蛋白异常导致锌吸收障碍,患儿血锌浓度极低。涉及金属离子的反应元件或修饰基因异常所致 SLC39A4 基因转录失调或存在相关致病基因共同导致发病^[21]。2~20 倍于推荐锌摄入量的补充可缓解 AE 患儿腹泻症状,可能是因 ZIP 蛋白功能未被完全破坏,过量锌摄入可弥补蛋白功能下调的影响,富锌条件下肠道表面其他锌吸收机制或锌运输器也可发挥代偿作用^[21-22]。

7 维生素 A 缺乏

维生素 A 缺乏时患儿消化道黏膜中分泌型 IgA 水平下降、上皮化生和更新障碍、黏液分泌减少,对病原微生物的易感性增高,病原菌在黏膜表面停留时间延长,导致严重局部感染和损伤。维生素 A 对肠树突状细胞的作用有助于黏膜免疫,减少肠道炎症的发生^[23]。在一定储备水平范围内,维生素 A

的浓度与先天免疫活动相关,不仅有利于维持黏膜上皮细胞完整,也可通过促进 B、T 细胞分化发育和抑制凋亡等途径调节免疫功能,促进 IgA 的生成^[24-25]。检测迁慢性腹泻患儿维生素 A 水平对病因分析及指导治疗均有益。

8 营养不良

好发于非母乳喂养的婴幼儿;患儿吞噬细胞功能、分泌型抗体和补体水平降低,对病原微生物及食物蛋白抗原易感性增加。营养不良患儿常继发肠黏膜损害,其严重程度及修复速度与腹泻病程有关,且肠黏膜修复速度明显慢于营养良好患儿^[1]。蛋白质摄入不足影响肠黏膜修复,也导致肠道通透性改变,均易使腹泻迁延不愈^[18]。

9 其他

药物、内分泌性疾病、外科手术后短肠综合征、肠痿等也是常见的易引起迁慢性腹泻的原因。

综上所述,迁慢性腹泻病因复杂,常由多因素共同所致;早期明确病因,针对病因进行综合性治疗对缓解腹泻程度及缩短病程极为重要。

参考文献

[1] 叶礼燕,聂晓晶. 感染所致慢性腹泻的防治[J]. 临床儿科杂志, 2007,25(4):318-319.

[2] 喻华,晏江丽. 儿童腹泻病原微生物的研究进展[J]. 国外医学:临床生物化学与检验学分册,2005,26(8):533-534.

[3] 叶丽萍. 迁延性慢性腹泻病患儿童肠末端纹状缘肽酶及双糖酶活性的初步研究[J]. 中国循证儿科杂志,2008,3(5):345-348.

[4] 欧阳文献,游洁玉,段柏萍,等. 食物特异性 IgG 抗体检测在儿童慢性腹泻中的应用价值[J]. 中国当代儿科杂志,2008,10(1):21-24.

[5] Maloney J, Nowak-Węgrzyn A. Educational clinical case series for pediatric allergy and immunology[J]. Pediatr Allergy Immunol, 2007,18(4):360-367.

[6] Nowak-Węgrzyn A, Muraro A. Food protein-induced enterocolitis syndrome[J]. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2009,9(4):371-377.

[7] 陈香元,曾华松,韦茹,等. 儿童原发免疫缺陷病 110 例临床特点及基因诊断[J]. 广东医学,2010,31(1):28-30.

[8] 董丽娟,申芳娥. 迁延性慢性腹泻患儿测定细胞免疫的临床意义[J]. 中华传染病杂志,2003,21(1):52-53.

[8] Ford A, Duke T, Campbell H. Evidence behind the WHO guidelines: Hospital Care for Children; what is the aetiology and treatment of chronic diarrhoea in children with HIV? [J]. J Trop Pediatr. 2009,55(6):349-355.

[10] Ruemmele FM. Pediatric inflammatory bowel diseases: coming of age[J]. Curr Opin Gastroenterol, 2010,26(4):332-326.

[11] Carvalho RS, Abadom V, Dilworth HP, et al. Indeterminate colitis: a significant subgroup of pediatric IBD[J]. Inflamm Bowel Dis, 2006,12(4):258-262.

[12] Gopal M, Nour S, Hoskyns W. Coeliac disease in a child with anorectal malformation; The importance of considering other causes of diarrhea[J]. J Indian Assoc Pediatr Surg, 2010,15(1):30-31.

[13] Coeliac disease: recognition and assessment of coeliac disease[S]. USA: NICE clinical guideline 86, 2009; 10-70.

[14] Koepsell SA, Talmon G. Light Microscopic Diagnosis of Microvillus Inclusion Disease on Colorectal Specimens Using CD10[J]. Am J Surg Pathol. 2010,34(7):970-972.

[15] Henry J. Causes of Chronic Diarrhea[J/OL]. N Engl J Med, 2006, <http://www.nejm.org/2006-7-20>.

[16] Asha NJ, Tompkins D, Wilcox MH. Comparative analysis of prevalence, risk factors, and molecular epidemiology of antibiotic-associated diarrhea due to clostridium difficile, clostridium perfringens, and Staphylococcus aureus[J]. J Clin Microbiol, 2006, 44(8):2785-2791.

[17] Ford AC, Spiegel BM, Talley NJ, et al. Small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome[J]. Clin Gastroenterol Hepatol. 2009, 7(12):1279-1286.

[18] Raul A, Wapnir. Zinc Deficiency, Malnutrition and the Gastrointestinal Tract[J]. J Nutr. 2000, 130(5):1388-1392.

[19] Crane JK, Naether TM, Shulgina I, et al. Effect of zinc in enteropathogenic Escherichia coli infection[J]. Infect Immun, 2007, 75(12):5974-5984.

[20] Prasad AS. Zinc: role in immunity, oxidative stress and chronic inflammation[J]. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2009, 12(6):646-652.

[21] 任韵清, 杨森, 张学军. 肠病性肢端皮炎的研究进展[J]. 国外医学: 皮肤性病学分册, 2005, 31(4):226-228.

[22] Schmitt S, Kürý S, Giraud M, et al. An update on mutations of the SLC39A4 gene in acrodermatitis enteropathica[J]. Hum Mutat, 2009, 30(6):926-933.

[23] Dong P, Tao Y, Yang Y, et al. Expression of retinoic acid receptors in intestinal mucosa and the effect of vitamin A on mucosal immunity[J]. Nutrition, 2010, 26(7-8):740-745.

[24] Ahmad SM, Haskell MJ, Raqib R, et al. Vitamin A status is associated with T-cell responses in Bangladeshi men[J]. Br J Nutr, 2009, 102(6):797-802.

[25] Ahmad SM, Haskell MJ, Raqib R, Stephensen CB. Markers of innate immune function are associated with vitamin stores in men[J]. J Nutr. 2009, 139(2):377-385.

(收稿日期:2010-05-21)

• 综 述 •

缺血修饰白蛋白的测定和临床应用进展

刘运双, 曾 平 综述, 俸家富 审校
(四川省绵阳市中心医院检验科 621000)

关键词: 白蛋白类; 心肌缺血; 冠状动脉疾病

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2011.02.047

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2011)02-0238-03

40%~60%的急性冠脉综合征(ACS)患者表现为初始肌钙蛋白(cTn)浓度低于临床判定限^[1],一部分为急性心肌梗死(AMI),发病后早期不能检出 cTnI/T,另一部为无心肌坏死的急性心肌缺血(如不稳定心绞痛),如何在有胸痛症状患者鉴别两者仍存在疑问。如何利用心肌缺血标志物在没有发生心肌坏死和/或 cTn 升高以前对疾病进行诊断是研究热点^[2-3],目前的研究集中于髓过氧化物酶(MPO)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、可溶性 CD40 配体(sCD40L)、妊娠前相关血浆蛋白 A(PAPP-A)、胆碱(Ch)、缺血修饰清蛋白(IMA)、未结合游离脂肪酸(FFA)、糖原磷酸化同工酶 BB(GPBB)、胎盘生长因子(PIGF)等^[4]。其中对 IMA 的研究最为全面,并成为首个获得美国食品药品监督管理局认可的心肌缺血生物标记物^[5]。

1 IMA 测定原理和方法

1.1 产生的机制 人类清蛋白 N 末端有结合过渡金属离子的位点。心肌缺血时可产生自由基,发生酸中毒,释放铁离子和铜离子,导致 N 末端结合过渡金属离子的能力降低。清蛋白 N 末端天门冬氨酸-丙氨酸-组氨酸-赖氨酸序列结合钴(II),该位点被乙酰化修饰或者残基(一个或多个)缺失后会失去结合钴(II)的能力^[6]。

1.2 检测原理 常以清蛋白钴结合试验(ACB)测定 IMA。在血清样本中加入定量的钴(II),再加入二硫苏糖醇与未结合钴(II)反应,测定颜色变化。正常的清蛋白能够结合钴(II),未结合钴(II)的量与 IMA 的浓度成比例^[6]。

1.3 测定方法 Bhagavan 等^[7]报道了一种手工方法,结果以 470 nm 处测定的吸收值(ABSU)表示。以混合血清做精密度分析, $\bar{X}_{\text{ABSU}}=0.520$,批内变异系数(CV)为 2.5%~6.0%; $\bar{X}_{\text{ABSU}}=0.536$,日间 CV 为 3.8%。受试工作者曲线(ROC 曲线)下面积为 0.95[95%置信区间(CI)为 0.92~0.99],以 0.50

为临界值,其灵敏度和特异性分别为 88%(95%CI:78%~94%)和 94%(95%CI:86%~98%),阳性预测值 92%(95%CI:83%~97%),阴性预测值 91%(95%CI:83%~96%)。目前,IMA 自动检测技术已十分成熟。最早采用 Ischemia Technologies 公司商品试剂的自动分析方法首先应用于 Cobas Mira 分析仪^[8],后来应用于 Roche Modular Analytical System^[9]和 Beckman Coulter LX-20 分析仪^[10],在这些分析仪上都显示了良好的性能。

2 临床应用进展

2.1 鉴别急性胸痛 急性胸痛患者入院时测定 IMA 和 cTnT,以 IMA(>85 kU/L)、心电图和 cTnT(>0.05 μg/L)进行联合评价,结果显示,在所有患者以 IMA 诊断缺血性胸痛的灵敏度、特异性、阴性预测值和阳性预测值分别为 82%、46%、59%和 72%,IMA、ECG、cTn 联合检查能够证实 95%的胸痛患者归因于缺血性心脏疾病^[11]。cTn 与 IMA 的检测结果具有相关性,二者与 ACS 临床表现相结合在胸痛患者的鉴别诊断中具有十分重要的临床意义^[12-13]。

2.2 诊断经皮经腔冠脉血管形成术(PTCA)时短暂心肌缺血 Sinha 等^[14]以 PTCA 作为人类轻微短暂心肌缺血的体内试验模型,对选择性 PTCA 后即刻及 30 min、12 h 后患者 IMA 和 cTnT 水平进行了比较,结果发现,在 19 例研究对象中,18 例的血清 IMA 浓度在 PTCA 后即刻(101 kU/L)和 30 min 后(87 kU/L)高于基线(72 kU/L),12 h 后回到基线水平以下,证实 IMA 是反映 PTCA 时短暂心肌缺血的早期标记物。

2.3 提示心肌缺血的严重性 Quiles 等^[15]对 34 例清蛋白浓度在参考范围内的研究对象进行了选择性单脉管 PCI,均在 PCI 前 10 min、最后 1 个气囊充气后 5 min 内采集股动脉血液。结果发现,PCI 后 IMA 明显升高(59.9~80.9 kU/L),气