• 临床检验研究论著 •

手足口病患儿皮质醇、 β -内啡肽和部分细胞因子监测的临床价值研究*

柯江维, 陈强, 段荣, 朱庆雄, 刘洪, 邹峥

(江西省儿童医院, 江西南昌 330006)

摘要:目的 对肠道病毒 71 型(EV71)感染的手足口病患儿进行皮质醇(COR)、 β -内啡肽(β -EP)和部分细胞因子的监测,探讨它们在疾病中的水平变化及对临床的指导价值。**方法** 按照临床诊断和分型标准将手足口患儿分为普通型、重型和危重型 3 组,同时以健康儿童作为对照组。采集各病例组和对照组的静脉血,采用化学发光分析法检测 COR、白细胞介素-13(IL-13)和干扰素- γ (IFN- γ),采用放射免疫法检测 β -EP。各病例组患儿在治疗 7 d 后再次采样,以同样的方法检测以上 4 项指标。**结果** 与对照组比较,3 组手足口病患儿的 COR、 β -EP、IL-13 和 IFN- γ 水平均显著增高,差异有统计学意义($P < 0.01$);而 3 组手足口病患儿之间比较,4 项指标的水平随着病情的加重而增高,差异有统计学意义($P < 0.01$)。经过 7 d 治疗后,普通型手足口病患儿 4 项指标全部下降,几乎恢复到对照组的水平,与治疗前比较差异均有统计学意义($P < 0.01$);重型手足口病患儿的 COR、 β -EP、IL-13 水平较治疗前大幅降低,但 IFN- γ 水平较治疗前增高,差异均有统计学意义($P < 0.01$);危重型手足口病患儿除了 IFN- γ 外,其他各项指标不降反升,差异有统计学意义($P < 0.01$)。**结论** 血清 COR、 β -EP、IL-13 和 IFN- γ 在手足口病的进程中变化明显,对病情判断和治疗有一定的参考价值。

关键词: 肠道病毒 71 型; 手足口病; 应激反应; 细胞因子; 皮质醇; β -内啡肽

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2014.12.011

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2014)12-1547-03

Clinical values of cortisol, β -endorphin and some cytokines in children with HFMD*

Ke Jiangwei, Chen Qiang, Duan Rong, Zhu Qingxiong, Liu Hong, Zou Zheng
(Children's Hospital of Jiangxi Province, Nanchang, Jiangxi 330006, China)

Abstract: **Objective** To explore the changes of cortisol (COR), β -endorphin (β -EP) and some cytokines in children with hand, foot and mouth disease (HFMD) caused by EV71 infection and discuss their clinical value. **Methods** HFMD patients were divided into three groups, including common type group, severe type group and critical type group according to the clinical diagnosis and classification standards. Meanwhile, healthy children were enrolled as control group. Peripheral blood samples were collected and detected for concentrations of COR, interleukin-13 (IL-13) and interferon- γ (IFN- γ) by chemiluminescence assay, and concentration of β -EP by radioimmunoassay. At the same time, case groups were detected for all indexes 7 days after treatment. **Results** Compared with control group, levels of COR, β -EP, IL-13 and IFN- γ were significantly increased in the three case groups ($P < 0.01$). Levels of the four indexes increased with the increasing of disease condition of HFMD ($P < 0.01$). After 7 days of treatment, levels of the four indicators were decreased more significantly in common type group ($P < 0.01$). Levels of COR, β -EP and IL-13 were decreased apparently in severe type group, but IFN- γ level was increased ($P < 0.01$). In critical type group, except IFN- γ , levels of the other three indicators were increased after treatment ($P < 0.01$). **Conclusion** Levels of COR, β -EP, IL-13 and IFN- γ could be changed obviously during the process of HFMD, which might be with reference value for the judgment of disease condition and treatment.

Key words: enteroviruses 71; hand, foot and mouth disease; stress reaction; cytokines; cortisol; β -endorphin

近年来,发生于我国部分地区的小儿手足口病(HFMD)大多是由肠道病毒 71 型(EV71)感染引起,该病毒属细小 RNA 病毒科肠道病毒属病毒,具有一定的嗜神经性,时常引起脑干脑炎,且部分病例病情变化突然,短期内迅速发生肺水肿,甚至导致死亡。因此,早期监测敏感指标,发现危重病例,争取早期干预极为重要。本研究对本院收治的 EV71 感染 HFMD 患儿进行皮质醇(COR)、 β -内啡肽(β -EP)和部分细胞因子的监测,探讨它们在疾病中的变化及对临床的指导价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2010 年 5 月至 2011 年 9 月在江西省儿童医院住院的 HFMD 患儿(病例组),经核酸检测 EV71 阳性者 220 例,其中男 127 例,女 93 例,年龄 4 个月至 6 岁,平均(2.4±0.72)岁。临床诊断、分型及治疗均符合卫生部颁布的

手足口病预防控制指南(2010 版)的规范,其中普通型 HFMD 患儿 117 例(普通型组)、重型 HFMD 患儿 60 例(重型组)、危重型 HFMD 患儿 43 例(危重型组)。所有病例均无其他慢性疾病史,入组前未经任何治疗,均按照临床表现及病情发展予以分期。同时收集 206 例健康儿童作为对照组,其中男 119 例,女 87 例,年龄 5 个月至 7 岁,平均(2.5±0.67)岁。病例组和对照组的年龄、性别、体质量差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 临床特征 重症 HFMD(包括重型和危重型)均有脑炎并发症,如单纯并发脑炎、并发脑炎和肺炎及上呼吸道感染等其他并发症。重型组主要是指有发热、皮疹、神经系统受累,主要表现为嗜睡、易惊、肢体抖动、阵发性抽搐等。危重型组主要是指表现为高热(体温 39.0℃以上),持续 2~7 d;患儿病情较

* 基金项目:江西省卫生厅重大攻关计划资助项目(20104013)。

作者简介:柯江维,男,副主任检验技师,主要从事内分泌免疫学研究。

危重,出现频繁抽搐和严重意识障碍,同时伴有循环系统和呼吸系统受累表现。

1.3 方法 病例组和对照组尽可能在同一时段采集静脉血 3 mL,其中 2 mL 置普通管离心,立即用化学发光分析仪(Immulate1000,德国西门子公司)检测 COR、白细胞介素-13(IL-13)和干扰素- γ (IFN- γ),试剂盒由德国西门子公司提供,操作严格按试剂盒说明书进行;1 mL 立即置入含 EDTA-Na₂ 和抑肽酶的试管中低温离心,分离血浆置于-80 °C 冰箱,采用放射免疫法检测 β -EP,试剂盒由北京海科锐生物科技公司提供,操作严格按试剂盒说明书进行。同时对病例组患儿在治疗 7 d 后再次采样,以同样的方法进行样品处理和检测。

1.4 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件对数据进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 *t* 检验,计数资料采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。相关性分析采用 Pearson 相关分析。

2 结果

2.1 病例组与对照组 COR、 β -EP、IL-13 和 IFN- γ 水平的比较
与对照组比较,3 组 HFMD 患儿的 COR、 β -EP、IL-13、IFN- γ 均显著增高,差异有统计学意义($P < 0.01$),而 3 组 HFMD 患儿之间比较,随着病情的加重,4 项指标的浓度也不断增高,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。见表 1。

2.2 患儿治疗前后 COR、 β -EP、IL-13 和 IFN- γ 的水平变化
普通型组经治疗后,4 项指标全部下降,几乎恢复到对照组的水平,与治疗前比较差异均有统计学意义($P < 0.01$);重型组治疗后,COR、 β -EP、IL-13 水平较治疗前都大幅下降,有的指标甚至接近对照组水平,同时 IFN- γ 水平较治疗前增高,差异均有统计学意义($P < 0.01$);危重型组治疗后,除 IFN- γ 外,其他各项指标不降反升,与治疗前比较差异有统计学意义($P < 0.01$),见表 2。HFMD 患儿 β -EP 与 COR 水平进行相关分析,结果呈正相关($r = 0.6776, P < 0.01$)。

表 1 各组 COR、 β -EP、IL-13 和 IFN- γ 的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	监测指标			
		COR($\mu\text{g/dL}$)	β -EP(ng/L)	IL-13(ng/L)	IFN- γ (ng/L)
普通型组	117	10.21 $\pm$ 2.15 Δ	19.13 $\pm$ 3.25 Δ	37.21 $\pm$ 7.85 Δ	43.20 $\pm$ 8.30 Δ
重型组	60	21.03 $\pm$ 3.10 $\Delta\blacktriangle$	36.46 $\pm$ 5.23 $\Delta\blacktriangle$	59.12 $\pm$ 10.43 $\Delta\blacktriangle$	121.54 $\pm$ 24.21 $\Delta\blacktriangle$
危重型组	43	46.70 $\pm$ 5.21 $\Delta\blacktriangle^*$	63.35 $\pm$ 7.20 $\Delta\blacktriangle^*$	70.27 $\pm$ 9.13 $\Delta\blacktriangle^*$	317.91 $\pm$ 39.45 $\Delta\blacktriangle^*$
对照组	206	3.05 $\pm$ 1.89	10.21 $\pm$ 3.41	26.43 $\pm$ 6.76	13.10 $\pm$ 2.35

Δ : $P < 0.01$,与对照组比较; $\blacktriangle$: $P < 0.01$,与普通型组比较;* : $P < 0.01$,与重型组比较。

表 2 HFMD 患儿治疗前后 COR、 β -EP、IL-13 和 IFN- γ 的水平变化($\bar{x} \pm s$)

组别	n	COR($\mu\text{g/dL}$)		β -EP(ng/L)		IL-13(ng/L)		IFN- γ (ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
普通型组	117	10.21 $\pm$ 2.15	5.02 $\pm$ 2.11 Δ	19.13 $\pm$ 3.25	12.57 $\pm$ 3.89 Δ	37.21 $\pm$ 7.85	28.49 $\pm$ 7.24 Δ	43.20 $\pm$ 8.30	15.15 $\pm$ 3.17 Δ
重型组	60	21.03 $\pm$ 3.10	10.23 $\pm$ 2.12 $\blacktriangle$	36.46 $\pm$ 5.23	15.51 $\pm$ 5.62 $\blacktriangle$	59.12 $\pm$ 10.43	39.45 $\pm$ 7.97 $\blacktriangle$	121.54 $\pm$ 24.21	30.69 $\pm$ 9.18 $\blacktriangle$
危重型组	43	46.70 $\pm$ 5.21	70.23 $\pm$ 9.45*	63.35 $\pm$ 7.20	90.47 $\pm$ 12.78*	70.27 $\pm$ 9.13	87.46 $\pm$ 8.12*	317.91 $\pm$ 39.45	410.17 $\pm$ 43.66*

Δ : $P < 0.01$,与普通型组治疗前比较; $\blacktriangle$: $P < 0.01$,与重型组治疗前比较;* : $P < 0.01$,与危重型组治疗前比较。

3 讨论

众所周知,应激反应是机体的一种防御反应。HFMD 患儿感染 EV71 后,机体产生应激反应,引起 COR 分泌,而 COR 分泌增多对机体抵抗有害刺激起着重要作用。然而当感染没有得到有效控制时,过度应激造成皮质功能亢进与紊乱,COR 水平极度升高,COR 水平过高可以引起严重的血糖升高,严重、持久的高血糖会加重脑组织缺血性损害及神经病变^[1],所以在很多 HFMD 相关报道中都提到了患儿血糖越高预后越差的现象^[2-6]。本研究中的 3 组 HFMD 患儿中,危重型组的 COR 水平最高,重型组次之,普通型组最低,可以看出 COR 水平越高,病情就越严重,并且危重型组在治疗后 COR 水平还不断上升,说明 COR 水平的变化可以作为判断病情的一个参考指标。

HFMD 患儿感染 EV71 后,由于该病毒具有一定的嗜神经性,对中枢神经系统造成危害。中枢神经系统在感染性应激源的刺激下,垂体及大脑同时释放 β -EP,部分 β -EP 进入血液,部分可以通过下丘脑外侧区域直接进入脑脊液^[7-8],故病情越重,血浆中的 β -EP 水平越高。同时 β -EP 作为一种神经肽,在中枢神经系统有抑制性调节作用,而 β -EP 的增加又加重脑损

伤等神经系统损害,抑制前列腺素和儿茶酚胺的心血管效应,松弛血管平滑肌,增加血管通透性,降低每搏心输出量,它还能抑制脑和肺内血管紧张素转换酶活性,使血管紧张素水平下降,导致血压下降。这些病理生理反应又加重了呼吸衰竭,从而形成恶性循环,导致临床上出现意识障碍、呼吸节律不齐、呼吸减慢、心率下降、持续青紫以及抽搐等重症 HFMD 病例,最终导致临床死亡^[9]。早在 30 年前,就有学者认为肺内 J-感受器是一种阿片受体,在肺内水平平衡调节中起着重要作用。当肺内 β -EP 升高时,可以通过 J-感受器反射性地影响肺内的血管运动和水平衡而导致肺水肿。但关于 β -EP 在肺水肿发病中的意义,尚有待进一步研究^[10]。本研究中,危重型组患儿 β -EP 异常增高,治疗后 β -EP 水平不降反升,出现频繁抽搐和严重意识障碍,同时伴有循环系统和呼吸系统受累、肺水肿等临床症状,推断是 β -EP 水平升高所致。这也说明 β -EP 可以指导临床判断病情。

本研究还发现, β -EP 与 COR 有着非常好的相关性,究其原因在于垂体释放的 β -EP 与促肾上腺皮质激素(ACTH)来自同一个前体。在应激情况下 β -EP 与 ACTH 一起释放入血,引起 β -EP、ACTH、COR 同时增高,这反映了患儿体内应激机制

与病理机制相争相抗局面,提示严重应激反应,激发下丘脑-垂体-肾上腺轴系统,造成神经-内分泌系统紊乱, β -EP 效应可能是触发机制之一。

EV71 感染后,普通病例和大多数重症病例可痊愈,但部分病例会在短时间内由重型转为危重型,进而危及生命。本研究中,普通型组和重型组经积极治疗后,4 项指标都显著下降,患儿康复较快,而危重型组的 4 项指标却不断上升,病情险恶。因此,诊疗 HFMD 的关键在于及时、准确地甄别 HFMD 重型期和危重型期。目前认为由重型进展为危重型的进程可能与脑干炎症后自主神经功能失调或交感神经功能亢进,造成神经-内分泌功能紊乱有关,这点正与本研究所观察到的 β -EP 和 COR 这 2 个指标的异常增高相吻合。

亦有观点认为, EV71 感染引起的免疫性损伤是 HFMD 的发病机制之一。HFMD 患儿的免疫损伤主要是由于细胞免疫反应释放的细胞因子作用所致,细胞因子的水平与疾病的严重程度有关^[11-12]。正常情况下,体内细胞因子间相互制约,共同维护免疫平衡,且各种细胞因子的水平都很低。病毒侵入机体,免疫细胞被激活而分泌细胞因子,细胞因子一方面参与机体免疫防护,另一方面也参与机体免疫病理损伤。IFN- γ 主要是由 Th1 细胞和单核巨噬细胞分泌的,介导细胞免疫反应,而细胞免疫在抗病毒反应中起着主要作用;IL-13 主要由 Th2 细胞分泌,抑制 Th1 细胞和单核-巨噬细胞增殖、活化,促进 B 淋巴细胞的增殖、活化,介导体液免疫反应。本研究结果显示,感染 EV71 的 HFMD 患儿血清中细胞因子 IFN- γ 、IL-13 均升高,提示机体存在炎症反应。重型组治疗后 IFN- γ 、IL-13 水平显著下降,说明炎症得到了有效控制,而危重型组经过治疗 IFN- γ 、IL-13 水平还是不断上升,说明炎症反应持续存在,机体一直保持在高代偿状态,使患儿免疫状态紊乱,不利于病毒清除,病情险恶甚至死亡,而且细胞因子间的相互刺激和拮抗作用可能对机体细胞和组织造成损伤。有报道认为,在感染状态下,会有过量的炎性细胞因子产生。IL-13、IFN- γ 等细胞因子能改变肺血管通透性、加重肺毛细血管渗漏,可能与肺水肿有关^[13-15]。本研究在追踪调查了 HFMD 患儿治疗 7 d 后的情况,发现 2 例出现神经源性肺水肿的死亡患儿有 2 项指标异常增高,均出现 IL-13 > 340.71 ng/L 和 IFN- γ > 785.92 ng/L 的情况。以上情况提示,观察 HFMD 患儿 IL-13、IFN- γ 水平对 HFMD 病情判断和治疗有一定的参考价值。

EV71 感染所致的 HFMD 是由神经系统、免疫系统与内分泌系统改变共同影响的结果。EV71 感染损伤脑干,使机体出现应激反应,干扰免疫与内分泌系统,从而引起重型和危重型病例,而危重型 HFMD 患儿病情进展迅速,很容易引起死亡,因此早期监测敏感指标,发现危重病例,争取早期干预极为

重要。本研究所探讨的 4 项指标在 HFMD 的进程中变化明显,对病情判断和治疗有一定的参考价值。在临床观察中,如果发现 HFMD 患儿的 4 项指标一开始就非常高或经过治疗后不降反升,说明该患儿发展为危重型的可能性非常大,应该断然采取措施,积极地干预治疗,减少死亡病例的发生。

参考文献

- [1] 张利勇,杜立新,刘鹏,等. 颅脑损伤病人血皮质醇水平与伤情轻重及预后的关系[J]. 中国实用神经疾病杂志,2006,9(1):63-64.
- [2] 苏宏正. 重症手足口病临床特征早期识别的临床意义[J]. 中国医药指南,2013,11(3):10-11.
- [3] 刘立,周吉坤,焦丁琦,等. 重症手足口病并发神经源性肺水肿预后因素的研究[J]. 中国妇幼保健,2013,28(2):241-244.
- [4] 石庆生. 重症手足口病早期诊断和治疗[J]. 临床荟萃,2012,27(5):457-459.
- [5] 李梅,党双锁,高宁,等. 468 例手足口病临床特点及轻型病例比较[J]. 中华实验和临床感染病杂志,2012,6(1):34-38.
- [6] 付海燕,王晓明,赵欣,等. 手足口病心肺衰竭危险因素分析及其风险评估模型的建立[J]. 临床儿科杂志,2012,30(6):519-524.
- [7] Fink G. Encyclopedia of stress[M]. Salt Lake City, UT, USA: Academic Press, 2000:321.
- [8] Pennock RL, Hentges ST. Differential expression and sensitivity of presynaptic and postsynaptic opioid receptors regulating hypothalamic proopiomelanocortin neurons[J]. J Neurosci, 2011, 31(1):281-288.
- [9] 李梅,周东元,闫丽,等. 新生儿呼吸衰竭时血浆 β -内啡肽水平的变化[J]. 中华儿科杂志,2009,38(6):355-357.
- [10] 周筑安,斯·圣蒂阿格,汤健. 内啡肽与呼吸系统[J]. 生理科学进展,1982,13(4):311-314.
- [11] 张艳梅,戴红,李武. 白细胞介素类及肿瘤坏死因子 α 在重症手足口病患者中表达及其意义[J]. 临床荟萃,2011,26(2):144-145.
- [12] 吕圆圆,徐家丽. 手足口病引起免疫学变化及实验室诊断[J]. 细胞与分子免疫学杂志,2012,28(10):1114-1116.
- [13] Martin S, Maruta K, Burkart V, et al. IL-1 and IFN-gamma increase vascular permeability[J]. Immunology, 1988, 64(2):301-305.
- [14] Diao H, Kohanawa M. Endogenous interleukin-6 plays a crucial protective role in streptococcal toxic shock syndrome via suppression of tumor necrosis factor alpha production[J]. Infect Immun, 2005,73(6):3745-3748.
- [15] Khong WX, Foo DGW, Trasti SL, et al. Sustained high levels of interleukin-6 contribute to the pathogenesis of enterovirus 71 in a neonate mouse model[J]. J Virol, 2011,85(7):3067-3076.

(收稿日期:2014-01-16)

(上接第 1546 页)

- 癌中的应用价值[J]. 医学信息:下旬刊,2009,1(7):18-19.
- [3] 甘晓协,张达荣,刘预. CEA、CA199、TSGF 在部分肿瘤诊断中的意义[J]. 国外医学临床生物化学与检测学分册,2005,26(6):380-381.
 - [4] 王晶晶,陈自平,徐昌青. 胃癌患者血清 CA199、CA724、CA242 联合检测及其临床意义[J]. 山东医药,2008,48(16):8-9.
 - [5] 王轶. 胃癌病程分期与血清 CA724、CA242 及 CEA 水平关系探讨

[J]. 放射免疫学杂志,2006,19(3):225-226.

- [6] 何思春,庞红全,焦鑫,等. 胃癌患者血清 CA724、CA199、CEA 检测的临床意义[J]. 检验医学与临床,2010,7(19):2058-2059.
- [7] 李春英,邹金海,郑国启,等. 胃癌患者联合检测血清 CA724、CEA、CA199 的临床价值[J]. 现代中西医结合杂志,2012,21(2):157-158.

(收稿日期:2014-01-15)