

· 论 著 ·

血清心型脂肪酸结合蛋白检测在手足口病患儿心肌损伤中的诊断意义

徐传彬¹, 黄 华⁴, 杨小星², 陈 华³

(深圳市宝安区中心医院:1. 中心实验室;2. 检验科;

3. 儿科, 广东深圳 518133;4. 深圳市龙岗区第二人民医院检验科, 广东深圳 518172)

摘要:目的 研究血清心型脂肪酸结合蛋白(h-FABP)检测在手足口病(HFMD)患儿心肌损伤中的诊断意义。方法 选取 2012 年 2 月至 2014 年 12 月期间本院收治的 100 例 HFMD 患儿作为观察组,根据病情将患儿分成两个亚组:普通型 HFMD 71 例,重症 HFMD 29 例;选取同一时期的健康儿童作为对照组。比较各组儿童的血常规检查,心电图异常率、肌钙蛋白(cTnI)和 h-FABP 异常率。比较普通型 HFMD 亚组和重症 HFMD 亚组不同时刻的 cTnI 和 h-FABP。结果 各组儿童的 RBC、WBC 和 L 具有统计学差异($P < 0.05$);PLT 无统计学差异($P > 0.05$)。普通型 HFMD 亚组心电图异常率 19.72%(14/71),cTnI 异常率 4.23%(3/71),h-FABP 异常率 16.39%(10/71);重症 HFMD 亚组心电图异常率 72.41%(21/29),cTnI 异常率 82.76%(23/29),h-FABP 异常率 82.96%(23/29);对照组心电图异常率 1.00%(1/100),cTnI 异常率 2.00%(2/100),h-FABP 异常率 0.00%(0/100),差异具有统计学意义($P < 0.05$)。普通型 HFMD 亚组和重症 HFMD 亚组不同时刻的 cTnI 和 h-FABP 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。结论 心型脂肪酸结合蛋白可以反应 HFMD 患儿早期的心肌损伤。

关键词:心型脂肪酸结合蛋白; 手足口病; 心肌损伤

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.14.007

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2015)14-1973-03

The diagnostic value of heart fat acid binding protein in myocardial damage of children with hand-foot-mouth disease

Xu Chuanbin¹, Huang Hua², Yang Xiaoxing³, Deng Chenhua⁴

(1. Central Laboratory, Bao'an Central Hospital of Shenzhen, Guangdong 518101, China;

2. The Second people's Hospital of Long-gang District, Shenzhen, Guangdong 518112, China;

3. Department of Clinical Laboratory, Bao'an Central Hospital of Shenzhen, Guangdong 518101, China;

4. Department of Pediatrics, Bao'an Central Hospital of Shenzhen, Guangdong 518101, China)

Abstract: Objective To study the diagnostic value of heart fat acid binding protein (h-FABP) in myocardial damage of children with hand-foot-mouth disease (HFMD). **Methods** From February 2012 to December 2014, 100 children with HFMD were chosen as study objects. All children study were divided into 2 sub-groups according to the severity of disease: 71 in ordinary HFMD sub-group, 29 in severe HFMD sub-group. At the same time, 100 healthy children were chosen as control group. The routine blood test, rate of abnormal electrocardiography, rate of abnormal cTnI and rate of abnormal h-FABP were compared among all children. The cTnI and h-FABP at different time were compared between ordinary HFMD sub-group and severe HFMD sub-group. **Results** The WBC, RBC and L had significant difference among different groups/ sub-groups ($P < 0.05$), the difference of PLT had no statistical significance ($P > 0.05$). In ordinary HFMD sub-group, rate of abnormal electrocardiography was 19.72%(14/71), rate of abnormal cTnI was 4.23%(3/71) and rate of abnormal h-FABP was 16.39%(10/71); in severe HFMD group, rate of abnormal electrocardiography was 72.41%(21/29), rate of abnormal cTnI was 82.76%(23/29) and rate of abnormal h-FABP was 82.96%(23/29); in control group, rate of abnormal electrocardiography was 1.00%(1/100), rate of abnormal cTnI was 2.00%(2/100) and rate of abnormal h-FABP was 0.00%(0/100), the difference had statistical significance ($P < 0.05$). The cTnI and h-FABP at different time had significant difference between ordinary HFMD sub-group and severe HFMD sub-group ($P < 0.05$). **Conclusion** Heart fat acid binding protein (h-FABP) can reflect the early myocardial damage in children with hand-foot-mouth disease.

Key words: heart fat acid binding protein; hand-foot-mouth disease; myocardial damage

手足口病(HFMD)是由肠道病毒引起的传染性疾病,好发于儿童^[1]。其发病机制可能是肠道病毒经消化道或呼吸道感染人体后在局部淋巴组织或黏膜组织中繁殖并进入血液,病毒随血流播散到靶器官并引起相应部位的炎症反应,出现对应的临床表现。多数患儿以发热、皮疹为主要症状,预后较好;少数患儿可出现心肌损伤等严重的病变^[2]。目前,心型脂肪酸结合蛋白(h-FABP)在诊断心肌损伤中的价值引起了广泛的关注,但临床上鲜有关于 h-FABP 诊断 HFMD 患儿心肌损伤的报导^[3]。本次研究中,笔者旨在研究血清心型脂肪酸结合蛋白检

测在 HFMD 患儿心肌损伤中的诊断意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料及病例纳入标准 选取 2012 年 2 月至 2014 年 12 月期间本院收治的 100 例 HFMD 患儿作为观察组,其中男 57 例,女 43 例,患儿年龄 10 个月至 7 岁,平均(4.7±1.9)岁。所有患儿均符合以下标准:(1)所有患儿均以发热、口腔和/或四肢末端的斑疹、丘疹为首发症状,结合流行病学、病原学和血清学等检查结果可确诊为 HFMD;(2)患儿均为发病后 1 d 内入院,就医较为及时;(3)所有患儿均经监护人同意后纳入本次

研究,符合医学伦理学原则;(4)排除先天性心脏病和其他先天性疾病的患儿;(5)排除具有慢性基础性疾病的患儿,如肾病综合征、贫血和免疫系统疾病;排除入院 1 个月之内有上呼吸道感染史的患儿。根据临床表现将患儿分为普通型 HFMD 亚组及重症 HFMD 亚组。选取同一时期来本院门诊进行预防接种的 100 例患儿作为对照组,其中男 55 例,女 45 例,患儿年龄 10 个月至 8 岁,平均 (5.1 ± 2.2) 岁。两组患儿的年龄和性别组成差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 临床资料收集 (1)心电图检查:观察组患儿入院后即进行心电图检查,对照组检查随机心电图。检查采用 ECG-9130P 十二导联心电图仪(日本光电),由两名主治以上的医师独立进行读图。异常心电图改变包括窦性心动过速或心动过缓、异位心动过速、早搏、传导阻滞及 ST-T 段改变。(2)血常规及血清学检查:观察组患儿入院后即抽取静脉血进行检查,对照组随机抽血。所有研究对象首次采血 8~10 mL,分别至于 2 个 5 mL 抗凝管中,标记后送检。血常规检查采用 XE-2100 全自动五分类血细胞分析仪(希森美康)进行,计数白细胞(WBC)、红细胞(RBC)、血小板(PLT)和淋巴细胞(L)。离心后分离血清,至于 -80°C 下保存,批量送检。肌钙蛋白(cTnI, $0 \sim 100$ ng/L)检查采取免疫色谱法,试剂盒由北方医药产业有限公司提供;心型脂肪酸结合蛋白(h-FABP, $0 \sim 4.05$ $\mu\text{g/L}$)检查采用放射免疫法,试剂盒由上海信裕生物科技有限公司提供。观察组患儿于入院后 6~8、24、72 h 和 7 d 分别抽取静脉血 5 mL,复查 cTnI 和 h-FABP 水平。

1.3 统计学处理 统计分析采用 SPSS17.0 统计分析软件进行计算,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析,不同时刻的肌钙蛋白和心型脂肪酸结合蛋白水平比较采用重复测量的方差分析;计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

各组儿童的 RBC、WBC 和 L 具有统计学差异($P < 0.05$); PLT 无统计学差异($P > 0.05$)。普通型 HFMD 亚组心电图异常率 19.72%(14/71),cTnI 异常率 4.23%(3/71),h-FABP 异常率 16.39%(10/71);重型 HFMD 亚组心电图异常率 72.41%(21/29),cTnI 异常率 82.76%(23/29),h-FABP 异常率 82.96%(23/29);对照组心电图异常率 1.00%(1/100),cTnI 异常率 2.00%(2/100),h-FABP 异常率 0.00%(0/100),差异具有统计学意义($P < 0.05$)。h-FABP 在 6~8 h 左右到达峰值,cTnI 在 24 h 左右达峰值。普通型 HFMD 亚组和重症 HFMD 亚组不同时刻的 cTnI 和 h-FABP 具有统计学差异($P < 0.05$)。

3 讨论

HFMD 是由肠道病毒引起的传染性疾病,我国以萨克奇病毒 A 组和肠道病毒 71 型感染为主^[5]。人群对肠道病毒普遍易感,但由于成人多通过隐性感染而获得免疫力,故临床上患者主要集中在儿童阶段^[6]。多数患儿疾病较急,且以发热、皮疹等为主要表现,多在 1 周内痊愈,预后良好。但部分患儿由于抵抗力较低,病毒在体内广泛复制,病情进展迅速并出现重要器官的损伤^[7]。

心肌损伤是 HFMD 患儿的重要并发症之一,部分患儿甚至可能死于爆发性心肌炎^[8]。故临床上应加强对 HFMD 患儿心肌损伤的监测和预防工作。目前,临床上主要通过心电图检查和肌钙蛋白检测来诊断患儿是否出现心肌梗死。心电图可

以反应心脏节律和传导的变化,并一定程度上反应心肌受损、供血不足等病理改变,具有一定的诊断意义^[9]。但心电图易受多种因素影响,HFMD 患儿多以发热为首表现,患儿容易出现水-电解质的紊乱,影响心电图准确性;且部分重症患儿可能伴有谵妄、抽搐等症状,依从性差,故心电图检查在 HFMD 患儿心肌损伤诊断中的应用具有一定的局限性^[11]。

cTnI 是心肌细胞特有的蛋白分子,是目前公认的检测心肌损伤的“金标准”。心肌肌钙蛋白可以较为准确的反应心肌细胞缺血和损伤等变化,并与病情的严重程度呈正相关,故在临床上应用广泛^[11]。但 cTnI 相对分子质量较大(23×10^3),且多以结合态存在,故进入外周血的速度较慢:血清 cTnI 水平多在心肌损伤后 24 h 内达到峰值,与本次研究的结果较为一致。同时,cTnI 诊断心肌炎症导致的心肌损伤时具有一定的漏诊率:cTnI 诊断病毒性心肌炎的阳性率为 50%,重症可达 90%以上^[12]。因此,cTnI 不适合应用于 HFMD 患儿早期、轻症的心肌损伤的诊断。

脂肪酸结合蛋白是一种可溶性的小分子细胞内蛋白,广泛存在于心肌、脂肪细胞和脑神经元中。h-FABP 通过与长链脂肪酸结合,以复合物形式存在与心肌细胞内,该分子参与脂肪酸的转运^[13]。HFMD 患儿发病早期,心肌细胞即可出现缺氧、缺血和能量不足等变化,细胞为维持能量代谢动用储存的脂肪酸,h-FABP 由结合态转变为游离状态,并快速通过细胞膜释放入外周血和尿液中^[14]。本次研究中,HFMD 患儿的血清 h-FABP 明显高于健康儿童,且与病情严重程度呈异性的相关性。动态观察患儿血清的脂肪酸结合蛋白水平变化,h-FABP 在 6~8 h 到达峰值。故 h-FABP 在 HFMD 患儿早期的心肌损伤诊断中具有一定的意义。且与 cTnI 相比,h-FABP 诊断普通型 HFMD 患儿的心肌损伤阳性率更高。但 h-FABP 存在时间较短,部分患儿血清 h-FABP 在 24 h 后下降至正常水平。而 cTnI 维持时间较长,可以持续至 72 h 左右,故临床上应该根据患儿的实际情况选择适当的检测方式,必要时可以考虑 h-FABP 和 cTnI 联合检查。

综上所述,心型脂肪酸结合蛋白可以反应 HFMD 患儿早期的心肌损伤,具有一定的诊断意义。

参考文献

- [1] 黄娇甜,祝益民,卢秀兰,等.重症手足口病并心肌损伤的临床特征[J].实用儿科临床杂志,2012,27(18):1414-1417.
- [2] 温慧,郭来成,杨青,等.联合检测对手足口病患儿心肌损伤早期诊断的意义[J].国际检验医学杂志,2013,34(19):2621-2622.
- [3] 杨小星.手足口病患儿血清心型脂肪酸结合蛋白的变化及临床意义[J].国际检验医学杂志,2012,33(21):2664-2666.
- [4] 刘春峰,熊小雨.小儿重症手足口病诊治进展[J].实用儿科临床杂志,2012,27(18):1377-1380.
- [5] 靳妍,张静,孙军玲,等.2011 年中国大陆手足口病流行特征分析[J].疾病监测,2012,27(9):676-679.
- [6] Zhu D,Zhao XY,Yao Y,et al. A new factor influencing pathogen detection by molecular assay in children with both mild and severe hand,foot,and mouth disease[J].Diagn Micr Infect Dis,2013,76(2):162-167.
- [7] Wu G,Zhu W,Gao Y,et al. The Risk Factors of Hand-Foot-Mouth Disease in Chinese Mainland People[J].Indian J Pediatr,2014,81(12):1405-1406.
- [8] Deng L,Jia HL,Liu CW,et al. Proteomic analysis of extremely severe hand,foot and mouth disease infected by (下转第 1976 页)

1.3 统计学处理 应用 SPSS19.0 分析,本研 究所得数据均为计数数据,均以%表示,分别以 χ^2 检验进行分析,当 $P<0.05$ 时为存在统计学差异。

2 结 果

表 1 确诊患者 3 种检测方法结果

方法	总数(n)	阳性数(n)	敏感性(%)	χ^2 值*	P*
T-SPOT. TB	112	98	88.3		
TB-DNA	112	29	25.9	86.6	<0.05
TB-DOT	112	66	58.9	23.3	<0.05

*: T-SPOT. TB 法分别与 TB-DNA、TB-DOT 比较计算 χ^2 值和 P 值。

表 2 非结核病对照组 3 种检测方法结果

方法	总数(n)	阴性数(n)	特异性(%)	χ^2 值*	P*
T-SPOT. TB	60	58	96.7		
TB-DNA	60	60	100.0	1.09	>0.5
TB-DOT	60	47	78.3	9.22	<0.5

*: T-SPOT. TB 法分别与 TB-DNA、TB-DOT 比较计算 χ^2 值和 P 值。

3 讨 论

结核病的有效控制有赖于对活动性结核病例的快速检测 和治疗,但诊断常常是困难和延迟的。我国的结核病控制 策略仍然采取痰涂片作为主要的诊断方法,尽管涂片阳性肺结 核可以在数小时内快速诊断,但肺外结核和涂阴肺结核却费 时,且不易通过细菌学确诊,因此寻找一种更适合的检验方法 尤为重要。培养是国内外公认的金标准,相比涂片虽然可以小 幅提高阳性检出率,但由于结核分枝杆菌缓慢的生长特性,即 使采用最先进的液体快速培养仍需要 1~2 周才能获得阳性结 果,显然不符合临床快速诊断的需求;本文采用的 3 种结核诊 断辅助方法均能在 24 h 内获得检查结果,且在临床上广泛应用。其中 TaqMan 探针技术的分子生物学方法近年来使用日 趋成熟,4 h 内即可获得结果,而且特异性和敏感性可以与培 养法媲美^[9];TB-DOT 是采用胶体金方法快速检测患者血清中 存在的特异性结核抗体,由于操作简便而广泛使用。

本研究中 T-SPO T. TB 表现出明显的优越性,T-SPOT. TB 的敏感性为 88.3%、特异性为 96.7%,相比 TB-DNA 的敏 感性(34.8%)和特异性(100%),二者特异性无统计学差异 ($\chi^2=1.09,P>0.5$;),而 T-SPOT. TB 敏感性大大提高($\chi^2=86.6,P<0.05$);相比 TB-DOT(敏感性 58.9%,特异性 78.3%),则无论敏感性还是特异性均存在统计学差异($\chi^2=$

23.3, $P<0.05$; $\chi^2=9.22,P<0.05$)。本研究与国内刘艳 等^[10]文献报道 T. SPOT. TB 在菌阴肺结核组中的敏感性 (89.6%)和特异性(91.1%)接近,该作者研究的是 T-SPOT. TB 在菌阴肺结核中的诊断价值,菌阴肺结核的研究范围稍小 于本研究的范围,即涂片阴性减去涂阴培阳的部分,但要确定 菌阴必须培养 6~8 周后,因而本文对涂阴患者的诊断研究则 更具时效性。对于涂片阴性肺结核的试验诊断,结核病的病原 学诊断(包括涂片、培养、分子生物学检测)虽然具有确诊意义, 但存在阳性检出率低(30~40%)的不足^[9],对于病原学诊断检 出阴性部分,只能依赖免疫学诊断或根据临床排除性诊断或进 行诊断性治疗,在当前尚无更好的诊断工具问世之前,T- SPOT. TB 有明显的优势,本研究通过与 TB-DNA、TB-DOT 的 比较表明在临床上对疑似肺结核而又涂片阴性患者进行 T- SPOT. TB 检测有较高的敏感度和特异性,具快速准确的诊断 价值。

参考文献

[1] 高谦,梅建.早期诊断技术的突破是当前控制结核病的关键[J]. 中华检验医学杂志,2007,30(7):729-731.

[2] 李文丽,李金明.结核病实验室诊断新进展[J].实用医院临床杂 志,2012,9(1):11-14.

[3] Simsek H,Alpar S,Ucar N,et al. Comparison of tuberculin skin testing and T-SPOT. TB for diagnosis of latent and active tuber- culosis[J]. Jpn J Infect Dis,2010,63(2):99-102.

[4] Turtle L,Kemp T,Davies GR,et al. In routine UK hospital prac- tice T-SPOT. TB is useful in some patients with a modest pre-test probability of active tuberculosis[J]. Eur J Intern Med,2012,23 (4):363-367.

[5] 杜森荣,侯秀英.结核感染 T 细胞酶联免疫斑点试验对结核诊断 价值的 Meta 分析[J].中国临床研究,2014,27(5):526-529.

[6] 张瑛,孙亚豪,徐欣晖,等.结核感染 T 细胞斑点试验在结核性疾 病中的诊断价值[J].中华临床医师杂志(电子版),2010,4(12): 2431-2434.

[7] 张丽帆,刘晓清. γ 干扰素释放分析 T-SPOT. TB 诊断结核感染临 床应用进展[J].中国医学科学院学报,2009,31(4):506-510.

[8] 中华医学会.临床诊疗指南·结核病分册[M].中华医学会,2005:1

[9] 林健雄,纪丽微,彭东东,等.结核病早期诊断技术组合的临床应 用评价[J].广东医学杂志,2009,30(8):1145-1147.

[10] 刘艳,浦永兰,王杰. T-SPOT. TB 在菌阴肺结核中的诊断价值 [J].中国医学创新杂志,2013,34(2):124-125.

(收稿日期:2015-03-08)

(上接第 1974 页)

enterovirus 71[J]. BMC Infect Dis,2013,13(1):383.

[9] 王宝囤,郑链跃,韦翊,等.手足口病患儿心肌损伤的监测[J].中 华医院感染学杂志,2014,30(8):2051-2053.

[10] 李媛霞.60 例病毒性心肌炎患者的心电图观察[J].医学综述, 2013,19(7):1304-1305.

[11] 邹志宝.心肌酶谱、高敏肌钙蛋白在小儿手足口并发心肌炎的诊 断[J].国际检验医学杂志,2014,35(20):2760-2761,2764.

[12] Song C,Yibing C,Guo Y,et al. Risk factors of severe hand,foot

and mouth disease complicated with cardiopulmonary collapse[J]. Infect Dis,2015,28(1):1-5.

[13] 吕娇凤,谢爱民,姚全良,等.心脏型脂肪酸结合蛋白定性检测对 急性心肌梗死早期诊断的价值[J].实用医学杂志,2012,28(4): 647-649.

[14] 马健.心肌型脂肪酸结合蛋白对早期诊断心肌损伤的意义探讨 [J].临床和实验医学杂志,2012,19(11):1535-1536.

(收稿日期:2015-02-18)