

肾综合征出血热患者血清新蝶呤水平的测定

田连芳(河北省邢台市人民医院检验二科 054001)

【摘要】 目的 观察肾综合征出血热(HFRS)时,血清新蝶呤及其他巨噬细胞激活标志物白细胞介素 6(IL-6)的变化,探讨血清新蝶呤与轻型和重型 HFRS 病情发展及预后的关系。**方法** HFRS 患者 26 例,根据疾病严重程度分为两组,重型 HFRS 10 例,轻型 HFRS 16 例;健康对照组 20 例。所有患者于发病入院后次日清晨空腹静脉采血,分离血清,测定新蝶呤、IL-6 的含量。**结果** 重型 HFRS 患者血清新蝶呤 $[(32.7 \pm 10.6) \text{ nmol/L}]$ 显著高于健康对照组 $[(6.2 \pm 2.8) \text{ nmol/L}]$ 及轻型 HFRS 患者 $[(10.2 \pm 3.0) \text{ nmol/L}]$,差异有统计学意义($P < 0.01$);重型 HFRS 组、轻型 HFRS 组血清 IL-6 含量分别为 $(136.2 \pm 102.5) \text{ pg/L}$ 和 $(90.9 \pm 51.8) \text{ pg/L}$,与健康对照组 $[(110.3 \pm 10.4) \text{ pg/L}]$ 比较显著升高,差异有统计学意义($P < 0.01$)。**结论** 重型 HFRS 患者血清新蝶呤水平升高,说明重型 HFRS 时,细胞免疫系统激活程度较轻型 HFRS 时加重,新蝶呤水平与疾病的严重程度呈正相关,检测新蝶呤水平,有助于判断病情的轻重,对早期采取措施、改善预后有重要意义。

【关键词】 肾综合征出血热; 新蝶呤; 白细胞介素 6

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2011.24.011 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2011)24-2968-02

The determination of serum neopterin level for patients in hemorrhagic fever with renal syndrom TIAN Lian-fang
(The Second Department of Clinical Laboratory, The People's Hospital of Xingtai City, Hebei 054001, China)

【Abstract】 Objective To investigate the levels of serum neopterin and other makers of leukocyte activation, such as interleukin-6(IL-6) in mild and severe hemorrhagic fever with renal syndrom(HFRS) and its relationship with HFRS, and to evaluate the potential role of neopterin in severe HFRS. **Methods** Twenty-six patients with HFRS were included in this study, and these patients were divided into mild group and severe group according to the severity of disease. Blood samples were obtained within 24 hour after the onset of diseases. The values of serum neopterin and IL-6 were determined. **Results** Within 24 hours after the onset of HFRS, patients with severe disease showed significantly higher values of neopterin compared with the values of patients with mild disease and controls ($P < 0.01$). IL-6 levels were significantly higher in severe group than in the mild HFRS and normal controls; mild HFRS values were also significantly higher than those in normal control group. **Conclusion** The level of serum neopterin is high in severe HFRS. The results show that activation of cellular immunity system is implicated in the pathogenesis of severe HFRS and may be a main contributory factor to disease severity.

【Key words】 hemorrhagic fever with renal syndrom; neopterin; interleukin-6

肾综合征出血热(HFRS)是由汉坦病毒引起的自然疫源性疾病,表现为全身小血管和毛细血管的损害。汉坦病毒可引起两种临床综合征,一种是流行于欧亚地区的 HFRS,另一种是流行于美洲的汉坦病毒肺综合征(HPS)。我国 HFRS 约占世界总发病例数的 90%以上。大量研究表明汉坦病毒本身并无直接致病作用^[1],而病毒感染引起的免疫变态反应与发病机制有很大关系^[2]。近年研究发现一种三磷酸鸟苷代谢衍生的低分子化合物新蝶呤(neopterin),能很好地反映淋巴细胞、单核-巨噬细胞的激活状态。临床资料显示,器官移植、恶性肿瘤、感染性疾病、自身免疫性疾病及心血管疾病均可见体液新蝶呤水平升高,观察其变化有助于监测机体细胞免疫活化及炎症反应状态,进而了解疾病进展及其活动性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2009 年 10 月至 2010 年 8 月在邢台市传染病医院(二院)住院治疗的 HFRS 患者 26 例,其中男 15 例,女 11 例;年龄 18~62 岁,平均 35.2 岁。平均入院时间为 $(4.8 \pm 1.5) \text{ d}$,皆有典型的临床表现,经过检测血清 HFRS 特异性抗体 IgM 阳性而确诊。按照 1997 年卫生部颁布的流行性出血热诊断标准分型,其中轻型 2 例,中型 14 例,重型 8 例,危重型 2 例;为方便比较,将轻型与中型合并为轻型组,重型与危重型合

并为重型组。另外选取 20 例健康人作为健康对照组。

1.2 检测方法 所有患者未使用免疫调节剂,患者发病住院后空腹 12~14 h,于清晨静脉采血,血液标本离心后,分离血清,分别测定新蝶呤、白细胞介素 6(IL-6)的含量。新蝶呤采用德国 IBL 公司生产的酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒测定,检测范围 0.7~111.0 nmol/L。依照文献及以往报道,新蝶呤对多器官功能衰竭(MODS)的预警值确定为 35.0 nmol/L^[3]。IL-6 采用进口分装 ELISA 试剂盒,操作严格按照试剂盒说明书进行。同时监测患者生命体征、血气、血常规及反映肝、肾、心等器官功能损害的生化指标变化。

1.3 统计学处理 采用 SAS6.12 版统计软件包,计量资料进行 t 检验。各项指标以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

HFRS 患者血清新蝶呤、IL-6 含量的变化:健康对照组血清新蝶呤水平为 $(6.2 \pm 2.8) \text{ nmol/L}$ 。与健康对照组比较,轻型 HFRS 组血清新蝶呤水平轻度升高,与重型 HFRS 组血清新蝶呤显著高于轻型 HFRS 组和健康对照组;血清 IL-6 含量在重型 HFRS 和轻型 HFRS 患者中均显著升高($P < 0.05$)。重型组与轻型组比较,结果差异亦有统计学意义,见表 1。

表 1 3 组血清新蝶呤和 IL-6 含量($\bar{x}\pm s$)			
组别	<i>n</i>	新蝶呤(nmol/L)	IL-6(pg/L)
重型 HFRS	10	32.7 $\pm$ 10.6 ^a	136.2 $\pm$ 102.5 ^a
轻型 HFRS	16	10.2 $\pm$ 3.0	90.9 $\pm$ 51.8 ^b
健康对照组	20	6.2 $\pm$ 2.8	14.3 $\pm$ 10.4

注:与健康对照组比较,^a*P*<0.01,^b*P*<0.05。

3 讨 论

重型 HFRS 的临床表现凶险,病死率很高,临床上早期诊断重型 HFRS 及其并发症多器官功能衰竭,对早期干预具有重要意义。不少研究表明,在 HFRS 病程中存在免疫紊乱,表现为 CD4⁺ T 淋巴细胞减少,CD8⁺ 细胞增多,CD4⁺/CD8⁺ 比值下降或倒置^[4],具有细胞毒性作用的 CD8⁺ CD28⁺ T 淋巴细胞增加,而具有免疫抑制效应的 CD8⁺ CD28⁻ T 淋巴细胞减少,认为 CTL 在发挥抗病毒作用的同时,对宿主靶细胞也产生了损伤作用^[5]。

本研究结果显示,HFRS 患者无论轻型或重型血清新蝶呤含量均高于健康对照组,其变化与 IL-6 变化相一致,说明新蝶呤的变化与肾损害及病情进展有密切关系。新蝶呤是人体内三磷酸鸟苷代谢衍生的低分子化合物,是反映淋巴细胞-巨噬细胞所介导的细胞免疫状态的重要标志物^[6]。一般认为,感染或急性损伤后,多种因素均可影响机体淋巴细胞-巨噬细胞,使之产生 γ -干扰素等细胞因子,进而激活单核-巨噬细胞系统,引起新蝶呤的持续产生^[7]。另外,IL-6 含量在重型与轻型 HFRS 患者组均显著升高,且重型组显著高于轻型组,表明 IL-6 能在疾病的第一时间内预测 HFRS 的变化。

综上所述,利用新蝶呤在 HFRS 诊断中的优势及其测定,有助于判断 HFRS 病情的严重程度、并发症的产生及其预后,

(上接第 2967 页)

临床实验室的质量要求和资格认证的条件之一。如今,危急值的应用范围不仅有临床实验室,也包括心电图、图像分析及其他医技项目等各方面的广泛领域。

在我国,危急值制度阐述于 2006 年出现在中国医院协会的官方文件中,在《2007 年患者安全目标》^[5]中建议临床实验室建立危急值报告制度,指出各医院的临床实验室要根据本院的实际情况,制订适合本院的危急值项目和界限以及报告制度。检验人员(应该设置检验医生)应为临床提供咨询服务,只是在具体执行过程中,中国医院协会不具有政策指令及执行的约束力。

正如国外在不同的国家、不同的医院危急值项目和界限不相同一样,在国内亦差异很大,文献检索发现,项目从几项到近 30 项,界限更是不尽相同。中国医院协会在《2007 年度患者安全目标》中提出,危急值要根据医院的实际情况制订,但至少包括 Ca、K、GLU、血气、WBC、PLT、PT、APTT 等 8 项。通过危急值的临床应用,认为其项目在 15~20 项较为合适。

美国麻省是具有 898 张病床并包含波士顿大型社区医疗康复的一个综合医疗中心^[2]。仅 2004 年的临床实验室医学检验项目就达 1 400 万项,其中化学和血液危急值项目达 37 503 项。全年危急值项目占全年检测项目的 0.73%,本院为 0.59%。本院与美国麻省较为接近,浙医附一院为 1.67%。

危急值出现的频率,在不同国家^[6]、不同地域及不同医院不尽相同,但也有相似或相同的表现。除了跟该院、该地区、该国的病种分布,专业化程度有关外,也与危急值设置的界限高低及多少有关。比较本院、美国麻省和浙医附一院三家医院的 3 个危急值项目:K、PLT 和 Glu。此三项危急值界限在三家医

简单实用,是临床工作中对 HFRS 诊疗的一个重要指标。

参考文献

[1] Muranyi W, Kehm R, Bahr U, et al. Bovine aortic endothelial cells are susceptible to hantavirus infection; a new aspect in hantavirus ecology[J]. Virology, 2004, 318(1): 112-122.

[2] Markotic A. Immunopathogenesis of hemorrhagic fever with renal syndrome and hantavirus pulmonary syndrome[J]. Acta Med Croatica, 2003, 57(5): 407-414.

[3] Delogu G, Casula MA, Mancini P, et al. Serum neopterin and soluble interleukin-2 receptor for prediction of a shock state in gram-negative sepsis[J]. J Crit Care, 1995, 10(2): 64-71.

[4] 黄云彤, 王晓燕, 马培林, 等. HFRS 病毒特异性抗体与淋巴细胞亚群检测的意义[J]. 微生物学杂志, 2003, 23(1): 26-32.

[5] 张新, 陈焕永, 王菲, 等. CD28 在肾综合征出血热患者外周血 T 淋巴细胞免疫表型的检测及意义[J]. 中华内科杂志, 2005, 44(6): 463-464.

[6] 吴叶. 创伤后新蝶呤改变的意义及其机理[J]. 国外医学: 创伤与外科基本问题分册, 1998, 19(1): 7-10.

[7] Fuchs D, Weiss G, Reibnegger G, et al. The role of neopterin as a monitor of cellular immune activation in transplantation, inflammatory, infectious, and malignant diseases[J]. Crit Rev Clin Lab Sci, 1992, 29(3-4): 307-341.

(收稿日期:2011-07-27)

院大体相同。该三项危急值在三家医院接受统计的危急值项目中出现的百分率最高,均在排序的前 5 名(浙医附一院 Glu 除外)。说明血 K、PLT 和 Glu 在不同地域和不同国家同样具有重要意义,在患者安全目标中占重要的地位。

当临床医生拿到临床实验室的危急值报告单时,Kost^[1]认为应鉴别患者此时可能存在的 3 种情况:危及生命、仅需要加强观察注意、非危急情况。

参考文献

[1] Kost GJ. Table of critical limits[J]. MLO Med Lab Obs, 2004, 36(1): 6-7.

[2] Anand SD, Arjun R, Amanda BC, et al. Analysis of laboratory critical value reporting at a large academic medical center[J]. Am J Clin Pathol, 2006, 125(5): 758-764.

[3] 杨大千, 郭希超, 徐根云, 等. 危急值项目的数据挖掘分析[J]. 浙江检验医学, 2007, 5(3): 37-40.

[4] Lundberg GD. When to panic over abnormal values[J]. MLO Med Lab Obs, 1972, 4(1): 47-54.

[5] 医协会发(2006)第 027 号. 关于发布和实施《2007 年度患者安全目标》的通知[Z]. 北京, 2006.

[6] Howanitz PJ, Steindel SJ, Heard NV. Laboratory critical values policies and procedures; a college of American Pathologists Q-Probes Study in 623 institutions[J]. Arch Pathol Lab Med, 2002, 126(6): 663-669.

(收稿日期:2011-08-10)