

手足口病患儿皮质醇 β -内啡肽和部分细胞因子监测价值

张 婷(枣庄矿业集团中心医院检验科,山东枣庄 277000)

【摘要】 目的 明确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。**方法** 选取 2011 年 1~6 月该院收治的手足口病患儿(普通组 30 例、重型组 30 例)及健康儿童(对照组 30 例),比较皮质醇、 β -内啡肽、白细胞介素 10(IL-10)、白细胞介素 13(IL-13)、 γ 干扰素(IFN- γ)及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平,并对其治疗前后各项指标水平进行对比。**结果** 与对照组比较,普通组与重型组的皮质醇、 β -内啡肽、IL-10、IL-13、IFN- γ 及 TNF- α 水平均有所升高,组间比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。随着病情的加重,皮质醇、 β -内啡肽及细胞因子水平逐渐增加,且重型组与普通组的各项指标差异有统计学意义($P<0.05$)。普通组患儿治疗后,皮质醇、 β -内啡肽、IL-10、IL-13、IFN- γ 及 TNF- α 水平下降,接近对照组。重型组患儿治疗后,皮质醇、 β -内啡肽、IL-10、IL-13、IFN- γ 及 TNF- α 水平升高。两组患儿治疗前后皮质醇、 β -内啡肽及细胞因子水平组内比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 血清皮质醇、 β -内啡肽及部分细胞因子水平对手足口病的病情判断及治疗具有重要的临床价值。

【关键词】 手足口病; 皮质醇; β -内啡肽; 细胞因子; 临床价值

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2015.08.020 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2015)08-1079-02

The clinical value of cortical, β -endorphins and some cytokines in HFMD children ZHANG Ting (Laboratory of Central Hospital of Zaozhuang Mining Group, Zaozhuang, Shandong 277000, China)

【Abstract】 Objective To explore the clinical value of cortical, β -endorphins and some cytokines in HFMD children. **Methods** From Jan 2011 to June 2011 in our hospital, 30 severe cases of hand, foot and mouth disease (heavy group), 30 Slight symptoms cases of hand, foot and mouth disease (general group) and 30 healthy children were collected, cortical, β -endorphins, IL-10, IL-13, IFN- γ and TNF- α levels in the three groups were compared, and those value of patients before and after treatment were compared, too. **Results** Compared with the level of cortical, β -endorphins, IL-10, IL-13, IFN- γ and TNF- α in the control group, those were all increased in general group and heavy group, there was significantly different between the three groups ($P<0.05$). With the disease worsens, cortical, β -endorphins and cytokine levels gradually increased, and the level in heavy group and the general group differences were statistically significant ($P<0.05$). After been treated, the level of cortical, β -endorphins, IL-10, IL-13, IFN- γ and TNF- α in the general group were decreased, approaching the level of the control group, but, those level in heavy group were increased. There were statistical differences with the level of cortical, β -endorphins and cytokines before and after the treatment in two groups of patients ($P<0.05$). **Conclusion** Cortical, β -endorphins and some cytokines in Serum play an important role in judging and treating of the disease of foot and mouth.

【Key words】 hand, foot and mouth disease; cortical; β -endorphin; cytokines; clinical value

手足口病是一种由肠道病毒引起的传染性疾病,患者主要表现为厌食、低热、手足口部位出现疱疹或溃疡^[1]。手足口病的感染途径包括呼吸道、消化道及接触,多数患儿可短时间内自愈,少数患儿伴有心肌炎、脑膜炎等并发症,极个别患儿病情紧急,发展迅速,导致死亡^[2]。本研究比较 3 组皮质醇、 β -内啡肽、白细胞介素 10(IL-10)、白细胞介素 13(IL-13)、 γ 干扰素(IFN- γ)及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平,并对手足口病患儿治疗前后各项指标水平进行对比,明确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,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2011 年 1~6 月本院收治的手足口病患儿 60 例,依据《手足口病预防控制指南(2010 年版)》诊断标准分为普通组(30 例)和重型组(30 例);同时,选取 30 例健康儿童作为对照组^[3]。所有入选者 90 例,其中男 59 例,女 31 例,平均年龄(2.3 $\pm$ 0.6)岁。

1.2 方法 采集患儿入院及治疗后的静脉血 3 mL,离心后进行测定。采用 ADVIA CENTAUR XP 化学发光免疫分析仪(德国西门子公司生产)测定皮质醇、IL-13 及 IFN- γ 水平,放射免疫法测定 β -内啡肽水平(试剂盒由北京福瑞润康生物技术

公司提供),双抗体夹心酶联免疫吸附法测定 IL-10 及 TNF- α 水平(试剂盒由上海酶亿公司生产)^[4-6]。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 17.0 软件对数据进行统计学分析,计数结果采用 χ^2 检验,计量结果用 t 检验,以 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组各项指标水平比较 与对照组比较,普通组与重型组的各项指标水平均有升高,组间比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。随着病情加重,各项指标水平逐渐增加,且重型组与普通组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 各项指标在 3 组中的表达水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	对照组	普通组	重型组
皮质醇($\mu\text{g/dL}$)	3.12 $\pm$ 1.86	11.33 $\pm$ 2.07 ^a	37.96 $\pm$ 4.82 ^{ab}
β -内啡肽(ng/L)	10.37 $\pm$ 3.26	20.01 $\pm$ 2.89 ^a	52.13 $\pm$ 6.77 ^{ab}
IL-10(ng/L)	22.63 $\pm$ 4.33	34.81 $\pm$ 10.72 ^a	156.98 $\pm$ 84.34 ^{ab}
IL-13(ng/L)	26.83 $\pm$ 7.21	38.34 $\pm$ 7.93 ^a	64.08 $\pm$ 9.67 ^{ab}
IFN- γ (ng/L)	13.26 $\pm$ 3.74	46.98 $\pm$ 8.27 ^a	207.62 $\pm$ 34.10 ^{ab}
TNF- α (ng/L)	35.42 $\pm$ 8.07	80.32 $\pm$ 54.71 ^a	458.70 $\pm$ 216.31 ^{ab}

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

2.2 两组患儿治疗前后各项指标水平比较 普通组患儿治疗后,各项指标水平下降,接近对照组水平。重型组患儿治疗后,各项指标水平升高。两组患儿治疗前后各项指标组内比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 各项指标水平在两组患儿治疗前后的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	普通组		重型组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
皮质醇($\mu\text{g/dL}$)	11.33 $\pm$ 2.07	4.87 $\pm$ 2.03 ^{ab}	37.96 $\pm$ 4.82	56.72 $\pm$ 6.13 ^a
β -内啡肽(ng/L)	20.01 $\pm$ 2.89	11.77 $\pm$ 4.01 ^{ab}	52.13 $\pm$ 6.77	73.20 $\pm$ 8.63 ^a
IL-10(ng/L)	34.81 $\pm$ 10.72	23.06 $\pm$ 9.37 ^{ab}	156.98 $\pm$ 84.34	183.20 $\pm$ 76.19 ^a
IL-13(ng/L)	38.34 $\pm$ 7.93	27.45 $\pm$ 7.71 ^{ab}	64.08 $\pm$ 9.67	79.68 $\pm$ 8.03 ^a
IFN- γ (ng/L)	46.98 $\pm$ 8.27	16.07 $\pm$ 4.21 ^{ab}	207.62 $\pm$ 34.10	296.79 $\pm$ 20.09 ^a
TNF- α (ng/L)	80.32 $\pm$ 54.71	37.06 $\pm$ 9.22 ^{ab}	458.70 $\pm$ 216.31	501.28 $\pm$ 203.72 ^a

注:与同组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

3 讨 论

手足口病多由柯萨奇病毒及肠道病毒 71 型引起,普通患儿表现为发热、厌食、手足口腔溃疡或疱疹,1 周左右可痊愈,重症患儿病情发展迅速,发病后 1~5 d 出现脑膜炎、心肌炎等并发症,病情危重者可致死亡,存活者留有严重后遗症^[7-8]。本研究选取 2011 年 1~6 月本院收治的手足口病患儿(普通组 30 例、重型组 30 例)及健康儿童(对照组 30 例),通过比较 3 组皮质醇、 β -内啡肽、IL-10、IL-13、IFN- γ 及 TNF- α 水平,并对手足口病患儿治疗前后各项指标水平进行对比,明确对手足口病患儿各项指标进行监测的临床价值。与对照组比较,普通组与重型组各项指标水平均有所升高,组间比较,差异有统计学意义($P<0.05$)^[9]。随着病情的加重,各项指标水平逐渐增加,且重型组与普通组各项指标比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。普通组患儿治疗后,各项指标水平下降,接近对照组水平。重型组患儿治疗后,各项指标水平升高。两组患儿治疗前后各项指标组内比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。

皮质醇是一种由肾上腺产生的类激素,能够维持血压稳定,控制过度发炎,在免疫应答机制中发挥重要作用。对照组、普通组、重症组的皮质醇水平依次增加,提示皮质醇可作为病情判断的重要指标。 β -内啡肽是一种内源性的肽类物质,能够镇痛、调节体温、心血管及呼吸功能^[10]。患儿感染病毒后,中枢神经系统遭到损坏,机体释放 β -内啡肽,因此,病情越严重, β -内啡肽水平越高。但是, β -内啡肽作用于中枢神经系统,以免疫系统为靶靶,可造成免疫功能紊乱,或许,重症组患儿接受治疗后出现的呼吸衰竭、心律不齐等症状与 β -内啡肽水平异常状态有关。IL-10 是一种细胞因子合成抑制因子,能够抑制细胞免疫应答,降低单核-巨噬细胞表面分子的表达水平,破坏抗原递呈细胞功能,从而抑制细胞介导免疫^[11]。IL-13 可控制炎症反应,诱导 B 细胞增殖,促进单核-巨噬细胞活化及细胞免疫反应^[12]。IFN- γ 与中枢神经系统部分疾病的发生有关^[13]。TNF- α 能够杀死肿瘤细胞,抑制增殖,通过提高中性粒细胞的吞噬能力刺激机体局部炎症反应,同时,还能抑制病毒复制,杀伤病毒感染细胞^[14]。多种细胞因子相互作用,共同影响机体的免疫应答,对手足口病的病情判断具有重要意义。

导致手足口病发生的肠道病毒侵入机体后,引起了一系列的免疫反应,各种细胞因子水平产生变化,共同影响机体的免疫机制,以达到清除病毒的目的^[15]。本研究证明,皮质醇、 β -内啡肽、IL-10、IL-13、IFN- γ 及 TNF- α 能够反映手足口病的病

情及治疗效果,早期进行此类指标检测能够尽早发现病情,以便采取干预措施,进行积极治疗。

参考文献

[1] 柯江维,陈强,段荣,等.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[J].国际检验医学杂志,2014,35(12):1547-1549.

[2] 裘冬仙.小儿手足口病的临床观察及护理[J].中国实用护理杂志,2011,27(27):41-42.

[3] 张相双,李维春,张克昌,等.手足口病患儿血清细胞因子 IL-13、IL-10 和 TGF- β 临床价值[J].中国医疗前沿,2011,6(22):6-7.

[4] 曹春晓,龚智仁,杨琦,等. Advia Centaur XP 全自动免疫分析仪常见故障及处理[J].检验医学与临床,2012,9(6):761-762.

[5] 曾文洁,吴金峰,湛海军,等.温和灸对脾虚证大鼠血浆 β -内啡肽水平的影响[J].云南中医学院学报,2014,37(2):41-43.

[6] 李婷.妊娠高血压疾病患者治疗前后血清白介素-6、白介素-8、白介素-10 水平的变化[J].中国社区医师,2014,30(13):99.

[7] 费晓.重症 EV71 感染诊断与治疗研究进展[J].国际病毒学杂志,2012,19(2):89-92.

[8] 张美英,李春玲,刘玉田,等.手足口病患儿血清细胞因子水平变化及意义[J].山东医药,2011,51(31):99-100.

[9] Lang LM,Dalsgaard PW,Linnet K,et al. Quantitative analysis of cortisol and 6 β -hydroxycortisol in urine by fully automated SPE and ultra-performance LC coupled with electrospray and atmospheric pressure chemical ionization (ESCI)-TOF-MS[J].J Sep Sci,2013,36(2):246-251.

[10] 方美玉,龚黎燕,姜初明,等.血浆 β -内啡肽水平和阿片类药物治疗癌痛的临床观察[J].浙江医学,2013,35(7):557-558.

[11] Noh KT,Son KH,Jung ID,et al. Protein kinase C δ (PKC δ)-extracellular signal-regulated kinase 1/2(ERK1/2) signaling cascade regulates glycogen synthase kinase-3(GSK-3) inhibition-mediated interleukin-10(IL-10) expression in lipopolysaccharide(LPS)-induced endotoxemia (下转第 1083 页)

体外诱导耐药,提示肠球菌经过体外不断地接受抗菌药物的压力,容易对利奈唑胺产生继发耐药,且突变位点于 23S rRNA 基因可变区(V 区)中心,导致利奈唑胺对核糖体亲和力降低,从而出现肠球菌耐药。本研究中粪肠球菌对利奈唑胺耐药率达 8.3%可能与此有关;达托霉素作用机制与其他抗菌药物不同,它通过细胞膜对氨基酸转运,从而阻碍细菌细胞壁肽聚糖生物合成,改变细胞质膜的性质,另外还能通过破坏细菌细胞膜,使其内容物外泄而达到杀菌目的,由于其独特的作用机制,使其与其他抗菌药物无交叉耐药性,是很有效的抗多重耐药革兰阳性病原菌的抗菌药物,特别是能有效治疗万古霉素耐药株,是继万古霉素之后的第二代糖肽类抗菌药物。作为万古霉素有效替代品,达托霉素 2010 年才进入国内市场,本研究显示,达托霉素无耐药株;在新型抗菌药物中,喹奴普丁/达福普丁(26.7%)对屎肠球菌的耐药率低于粪肠球菌(100.0%),值得注意的是,喹奴普丁/达福普丁仅对屎肠球菌有效,究其原因,可能其与粪肠球菌的核糖体 50S 亚基的结合率降低有关,因此,肠球菌属细菌最好鉴定到种^[12]。

由表 3 可见,粪肠球菌和屎肠球菌对常用抗菌药物耐药情况严重,且屎肠球菌对绝大多数抗菌药物耐药性比粪肠球菌严重很多。粪肠球菌对青霉素、氨苄西林耐药率小于 15.0%,对屎肠球菌耐药率大于 80.0%,屎肠球菌因产生低亲和力的青霉素结合蛋白而对青霉素、氨苄西林耐药;两种菌对红霉素耐药性均高,分别为 75.0%和 85.9%,对左氧氟沙星、环丙沙星耐药率高,且屎肠球菌耐药率(78.9%、83.1%)高于粪肠球菌耐药率(40.0%、58.3%),肠球菌对氟喹诺酮类耐药主要是药物靶位-II 型拓扑异构酶的改变和药物的主动外排,应用高水平的氨基糖苷类筛选试验,能够预测氨苄西林、青霉素或万古霉素与一种氨基糖苷类抗菌药物之间的协同效应^[13]。本文监测粪肠球菌和屎肠球菌对高浓度庆大霉素耐药率(53.3%、63.4%)和对高浓度链霉素耐药率(40.0%、47.9%)比例较高,对氨基糖苷类高水平耐药菌株不建议应用糖肽类联合治疗。

综上所述,临床分离到的肠球菌主要引起泌尿系统感染,屎肠球菌检出率和耐药率均高于粪肠球菌,临床治疗屎肠球菌时宜首选喹奴普丁/达福普丁、万古霉素、利奈唑胺等新型抗菌药物,临床治疗耐万古霉素肠球菌时推荐选用利奈唑胺或达托霉素。

总之,肠球菌属细菌对常用抗菌药物耐药现象非常严重,并且有种的差别,肠球菌因其多重耐药的特点已成为重要的医院感染病原菌之一,而抗菌药物的不合理应用或滥用是耐药株产生的重要因素。因此,只有临床合理选用抗菌药物,减轻对万古霉素、利奈唑胺、达托霉素等新型抗菌药物的依赖,才能防止耐药株不断产生,有效地预防和控制肠球菌所引起的感染。

参考文献

[1] 祝进,白永凤,陆军,等.粪肠球菌毒力基因及耐药分析

(上接第 1080 页)

[J]. J Biol Chem, 2012, 287(17): 14226-14233.
[12] 唐汉庆, 窦锡彬, 李克明, 等. 壮医针挑疗法对哮喘模型小鼠 TSLP mRNA 及 IL-4、IL-5、IL-13 的影响[J]. 中国中医急症, 2014, 23(2): 214-215.
[13] 赵娜, 陈宗波, 钱娜, 等. 肠道病毒中枢神经系统感染患儿免疫功能紊乱与神经元损害的相关性[J]. 齐鲁医学杂志, 2011, 26(1): 43-45.

[J]. 放射免疫学杂志, 2012, 25(3): 276-279.
[2] Seema S, Meenakshi M, Das BK, et al. Enterococcal infections & antimicrobial resistance[J]. Indian J Med Res, 2008, 128(2): 111-121.
[3] 杨青, 俞云松, 倪语星, 等. 2010 年中国 CHINET 肠球菌属细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2012, 12(2): 92-97.
[4] 胡锡池, 万林, 胡仁静. 肠球菌的临床分布特征及利奈唑胺等新型抗菌药物的耐药性分析[J]. 实用医学杂志, 2012, 28(7): 1189-1190.
[5] 王社梁, 钱小毛. 肠球菌临床感染及耐药性分析[J]. 检验医学, 2009, 24(1): 61-63.
[6] Sader HS, Streit JM, Fritsche TR, et al. Antimicrobial susceptibility of gram-positive bacteria(2002-2004)[J]. Clin Microbiol Infect, 2006, 12(9): 844-852.
[7] Xiong L, Kloss P, Douthwaite S, et al. Oxazolidinone resistance mutations in 23S rRNA of escherichia coli reveal the central region domain V as the primary site of drug action[J]. J Bacteriol, 2000, 182(9): 5325-5331.
[8] Prystowsky J, Siddiqui F, Chosay J, et al. Resistance to linezolid: characterization of mutations in rRNA and comparison of their occurrences in vancomycin-resistant enterococci[J]. Antimicrob Agent Chemother, 2001, 45(7): 2154-2156.
[9] Willems RJ, Top J, Smith DJ, et al. Mutations in the DNA mismatch repair proteins MutS and MutL of oxazolidinone-resistant or-susceptible Enterococcus faecium[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2003, 47(10): 3061-3066.
[10] Oyamada Y, Ito H, Inoue M, et al. Topoisomerase mutations and efflux are associated with fluoroquinolone resistance in Enterococcus faecalis[J]. J Med Microbiol, 2006, 55(Pt 10): 1395-1401.
[11] 席瑞, 田素飞, 褚云卓, 等. 利奈唑胺体外诱导肠球菌耐药及耐药机制研究[J]. 中国感染与化疗杂志, 2011, 11(1): 22-26.
[12] 李爽, 张正. 粪肠球菌与屎肠球菌药敏表型和耐药基因的比较[J]. 临床检验杂志, 2005, 23(3): 174-176.
[13] Leavis HL, Willems RJ, Top J, et al. High-level ciprofloxacin resistance from point mutations in gyrA and parC confined to global hospital-adapted clonal lineage CC17 of Enterococcus faecium[J]. J Clin J Biol, 2006, 44(3): 1059-1064.

(收稿日期: 2014-11-10 修回日期: 2014-11-22)

[14] 乔红梅, 庞焕香, 张云峰, 等. 肺炎支原体肺炎患儿 IL-6、IL-10、TNF-α 的变化[J]. 临床儿科杂志, 2012, 30(1): 59-61.
[15] 石海矾, 陈益平, 徐志伟, 等. 手足口病患儿外周血淋巴细胞亚群变化的临床研究[J]. 中国小儿急救医学, 2010, 17(1): 48-49.

(收稿日期: 2014-11-05 修回日期: 2014-11-22)