

临床研究·论著

重症手足口病患儿血清免疫水平的变化情况
及其临床意义研究

林友青

作者单位: 516400 广东, 海丰县彭湃纪念医院儿科

作者简介: 林友青(1973-), 男, 大学本科, 学士学位, 副主任医师, 研究方向: 小儿呼吸疾病的诊治。E-mail: linyouqing3@126.com

[摘要] 目的 探讨重症手足口病患儿血清免疫水平的变化情况, 并分析其临床意义。方法 选择手足口病患儿 85 例根据病情分为重症组 45 例和普通组 40 例; 另选择健康体检儿童 30 名为对照组。检测三组血清免疫球蛋白水平以及血清细胞因子水平, 分析重症手足口病患儿血清免疫水平的变化情况以及临床意义。结果 重症组及普通组患儿血清免疫球蛋白 M(IgM)、血清免疫球蛋白 G(IgG) 以及血清免疫球蛋白 A(IgA) 水平均显著低于对照组($P < 0.01$); 且重症组 IgM 及 IgA 水平也显著低于普通组($P < 0.01$)。重症组及普通组患儿血清白细胞介素-1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子(TNF- α)、白细胞介素 6(IL-6)、白细胞介素 10(IL-10) 水平均显著高于对照组($P < 0.01$); 且重症组 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6、IL-10 水平也显著高于普通组($P < 0.01$)。结论 重症手足口病患儿血清细胞因子水平显著升高, 说明病毒进入机体后引起了强烈的炎症反应以及抗炎反应; 患儿免疫球蛋白水平下降, 说明重症手足口病机体免疫功能存在紊乱。检测重症手足口病患儿血清免疫水平对临床的诊断与治疗有重要的意义。

[关键词] 手足口病; 血清; 免疫球蛋白; 细胞因子

[中图分类号] R 725.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2015)07-0639-03

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2015.07.13

Changes of serum immune levels and their clinical significances in children with severe HFMD LIN You-qing. Department of Pediatrics, Haifeng Pengpai Memorial Hospital, Guangdong 516400, China

[Abstract] **Objective** To explore the changes of serum immune levels and their clinical significances in children with severe hand-foot-and-mouth disease (HFMD). **Methods** 85 cases with HFMD were selected, among whom 45 cases had severe HFMD and 40 cases had ordinary HFMD. Other 30 cases of healthy children were selected as the control group. Serum immunoglobulin levels and serum cytokine levels of the three groups were detected. The changes and clinical significances of serum immune levels in children with severe HFMD were analyzed. **Results** IgM, IgG and IgA levels in both the severe group and the ordinary group were lower than those in the control group($P < 0.01$). IgM and IgA levels in the severe group were lower than those in the ordinary group($P < 0.01$). IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-10 levels in the severe group were higher than those in the ordinary group($P < 0.01$), and all these indicators in both of the two groups were higher than those in the control group($P < 0.01$). **Conclusion** Children with severe HFMD serum cytokines are significantly increased, indicating that the virus in the body cause a strong inflammatory response and the inflammatory reaction; and that the decrease of immunoglobulin levels shows immune function disorders.

[Key words] Hand-foot-and-mouth disease(HFMD); Serum; Immunoglobulin; Cytokines

手足口病是儿科常见的一种疾病, 由多种肠道病毒引起, 好发于学龄前儿童, 在我国属于丙类传染病。大部分患者为普通型, 症状轻微, 有自限性。少数患者为重型, 可出现脑炎、脑膜炎、神经源性肺水肿、心肌炎、急性迟缓性麻痹等, 少数患儿疾病进展迅速, 危及生命^[1,2]。手足口病在我国多地区均有暴发流行, 并且重症患儿有增加的趋势。本研究对

重症患儿、普通型患儿以及健康儿童血清免疫球蛋白以及细胞因子等进行检测比较, 分析重症患儿血清免疫水平的变化情况, 为临床诊断及治疗提供理论依据。现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2012-01~2014-07 入住我院儿科病房确诊为手足口病患儿 85 例, 其中男 48 例,

女 37 例, 年龄 11 ~ 37 (23.1 ± 7.4) 个月。排除外伤、手术患儿, 合并有基础性心肺疾病、自身免疫系统疾病或者结缔组织病、慢性或者急性肝肾疾病、恶性肿瘤的患儿。手足口病患儿根据病情分为普通组和重症组。普通组 40 例, 其中男 22 例, 女 18 例, 年龄 13 ~ 37 (24.2 ± 6.1) 个月; 重症组 45 例, 其中男 26 例, 女 19 例, 年龄 11 ~ 35 (22.4 ± 6.9) 个月。同时选择健康体检儿童 30 名为对照组, 其中男 16 名, 女 14 名, 年龄 12 ~ 40 (22.8 ± 6.3) 个月。三组性别、年龄比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 方法 采集受试者外周静脉血 4 ml, 3 000 r/min, 离心 10 min, 留血清, 无菌分装, -80°C 保存待测。血清白细胞介素 1 β (IL-1 β)、白细胞介素 6 (IL-6)、白细胞介素 10 (IL-10)、肿瘤坏死因子 (TNF- α) 采用双抗体夹心酶联免疫吸附试验 (ELISA) 检测, 试剂盒由上海邦奕生物科技有限公司提供, 严格按照说明书进行操作。血清溶解, 标准品稀释, 加样, 孵育, 孵育结束后洗板, 加生物素化抗体, 孵育 60 min, 洗板, 加 HRP 酶, 洗板, 加显色剂显色, 终止反应, 采用酶标仪 (为 Rayto-RT-6100 酶标仪) 测定, 读取 450 nm 处 OD 值, 绘制标准曲线。血清免疫球蛋白采用免疫比浊法检测, 试剂盒由上海凯博生化试剂有限公司提供, 仪器为东芝-40, 严格按照说明书进行操作。

1.3 统计学方法 应用 SPSS12.0 统计学软件对数据进行分析, 计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用 F 检验和 t 检验, 计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组免疫球蛋白水平检测结果比较 重症组及普通组患儿 IgM、IgG 以及 IgA 水平均显著低于对照组 ($P < 0.01$), 且重症组 IgM 及 IgA 水平也显著低于普通组 ($P < 0.01$), 但 IgG 水平变化不大 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 三组免疫球蛋白水平检测结果比较 ($\bar{x} \pm s$), g/L

组别	例数	IgM	IgG	IgA
重症组	45	$0.9 \pm 0.1^{\Delta\#}$	$7.9 \pm 1.0^{\Delta}$	$0.9 \pm 0.2^{\Delta\#}$
普通组	40	$1.1 \pm 0.2^{\Delta}$	$8.1 \pm 1.2^{\Delta}$	$1.1 \pm 0.3^{\Delta}$
对照组	30	1.5 ± 0.2	9.4 ± 0.3	1.4 ± 0.3
F	-	115.580	24.343	31.980
P	-	0.000	0.000	0.000

注: 与对照组比较, $^{\Delta}P < 0.01$; 与普通组比较, $^{\#}P < 0.01$

2.2 三组细胞因子水平检测结果比较 重症组及普通组患儿 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6、IL-10 水平均显著高于对照组 ($P < 0.01$), 且重症组 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6、IL-10 水平也显著高于普通组 ($P < 0.01$)。见表 2。

表 2 三组细胞因子水平检测结果比较 ($\bar{x} \pm s$), ng/L

组别	例数	IL-1 β	TNF- α	IL-6	IL-10
重症组	45	$116.1 \pm 37.9^{\Delta\#}$	$470.4 \pm 131.7^{\Delta\#}$	$62.3 \pm 19.6^{\Delta\#}$	$175.2 \pm 51.5^{\Delta\#}$
普通组	40	$23.2 \pm 7.4^{\Delta}$	$77.9 \pm 21.2^{\Delta}$	$18.4 \pm 4.8^{\Delta}$	$34.3 \pm 9.6^{\Delta}$
对照组	30	10.9 ± 3.3	36.8 ± 8.2	14.0 ± 1.1	24.6 ± 7.2
F	-	481.120	331.710	188.320	265.740
P	-	0.000	0.000	0.000	0.000

注: 与对照组比较, $^{\Delta}P < 0.01$; 与普通组比较, $^{\#}P < 0.01$

3 讨论

3.1 手足口病是由多种肠道病毒导致的畸形传染病, 好发于学龄前儿童, 尤其以 3 岁以下儿童高发。患者主要表现为手部、足部、口腔等疱疹、斑丘疹等, 重症患儿还会出现脑脊髓炎、脑炎、脑膜炎、循环衰竭、肺水肿等。主要通过消化道、呼吸道以及分泌物的密切接触等传播。据报道, 2008 年我国的发病率为 37.01/10 万, 其中重症病例占 0.24%, 病死率为 0.26%。而重症患儿的病死率为 10% ~ 25%, 主要死于脑疝、脑水肿、中枢性呼吸衰竭、循环衰竭。

3.2 肠道病毒 71 型是导致手足口病的主要病原体^[3]。研究显示肠道病毒 71 型感染后患儿外周血中 IL-10、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等细胞因子水平升高, T 细胞以及自然杀伤细胞减少^[4-6]。说明肠道病毒 71 型感染可导致细胞免疫功能紊乱, 细胞因子过度产生, 这在重症手足口病疾病的发展过程中起到了重要的作用^[7]。IL-1 家族有 11 个成员, 其中绝大多数是促炎性细胞因子, 主要通过刺激炎症和自身免疫病相关基因的表达, 诱导环氧化酶 2、磷脂酶 A2、一氧化氮合酶、干扰素 γ (IFN- γ)、黏附分子等效应蛋白的表达, 在免疫调节及炎症进程中扮演着重要的角色。IL-1 β 属于 IL-1 的存在形式之一^[8]。局部低浓度可协同 T 细胞以及抗原提呈细胞 (APC), 促进 B 细胞的增殖, 并刺激其分泌抗体, 从而发挥调节免疫的作用。大量的分泌能够引起发热以及恶病质。IL-6 由多种有核细胞分泌 (包括活化的 T 细胞), 参与炎症反应过程, 刺激 B 细胞活化增殖, 并刺激其分泌抗体, 促使 T 细胞增殖, 刺激细胞毒性 T 细胞 (CTL) 活化以及急性期蛋白在肝细胞的合成。IL-6 的靶细胞包括巨噬细胞、T 细胞、B 细胞、肝细胞等^[9]。IL-10 主要由 TH2 细胞分泌, 其他活化的 B 细胞、角质细胞、单核细胞也可分泌^[10]。其功能

主要是抑制炎症细胞因子的产生,抑制 B-7 分子和 MHC-II 类分子的表达,能够促进 B 细胞的增殖^[11]。其还能抑制 T 细胞产生细胞因子,尤其是 IL-2 以及 IFN- γ 的分泌,抑制免疫应答。其还能够通过抑制单核-巨噬细胞表面的 MHC-II 类分子表达,损害抗原呈递能力,从而发挥抑制细胞介导的免疫^[12]。TNF- α 属于能够直接杀伤肿瘤细胞的细胞因子,由激活的巨噬细胞产生的能抑制成骨细胞和刺激破骨细胞的细胞因子。细胞因子过量产生,其浓度与疾病的预后具有相关性。过量的细胞因子可导致全身炎症反应综合征,加重患者的病情。过量的炎性刺激又可导致 TNF- α 、IL-10 等细胞因子的产生来下调炎性反应,从而产生代偿性抗炎反应综合征,但是过量的 IL-10 又会导致免疫应答降低。过量的 IL-1 β 具有介导炎症、致热的作用,过量的 IL-6 能够诱发机体产生强烈的炎性反应,可导致多器官功能障碍,甚至死亡。在本次研究中,手足口病患儿血清细胞因子水平均显著高于健康对照组,且重症组患儿水平也显著高于普通组患儿。

3.3 免疫球蛋白由两条相同的轻链和两条相同的重链组成,是一类重要的免疫效应分子。IgG 是人体血清免疫球蛋白的主要成分,是初级免疫应答中最持久、最重要的抗体,大多的抗菌性、抗毒性和抗病毒抗体属于 IgG,它在抗感染中起到主力军作用,能够促进单核巨噬细胞的吞噬作用(调理作用),中和细菌毒素的毒性(中和毒素)和与病毒抗原结合使病毒失去感染宿主细胞的能力(中和病毒)。在本次研究中,手足口病患儿 IgG 水平均显著低于健康对照组,而重症患儿与普通型患儿之间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。IgA 可介导调理吞噬抗体依赖细胞介导的细胞毒作用(ADCC);IgM 是抗原刺激诱导体液免疫应答中最先产生的免疫球蛋白。在本次研究中,手足口病患儿 IgA 以及 IgM 水平均显著低于对照组,而重症患儿水平又显著低于普通型患儿。这个结果提示,手足口病患儿存在免疫功能低下、免疫功能紊乱等情况,尤其以重症患儿显著。

综上所述,重症手足口病患儿血清细胞因子水

平显著升高,说明病毒进入机体后引起了强烈的炎症反应以及抗炎反应,这可能与重症手足口病疾病的发展密切相关。患儿免疫球蛋白水平下降,尤其以 IgM 以及 IgA 为明显,这说明重症手足口病机体免疫功能存在紊乱。检测重症手足口病患儿血清免疫水平对临床的诊断与治疗有重要的意义。

参考文献

- 1 张雪红,易长庚.重症手足口病合并神经源性肺水肿的高危因素分析[J].中国医学工程,2014,22(8):138.
- 2 颜新良,郭明友.88 例重症手足口病并发神经源性肺水肿相关因素分析[J].当代医学,2013,19(7):70-71.
- 3 陈柏塘,刘爱平,谢群,等.湖南省郴州市 2012 年手足口病病原学及 EV71 型分离株基因特征分析[J].现代预防医学,2014,41(10):1881-1884,1894.
- 4 陈杰,武玲.手足口病患儿外周血 T 淋巴细胞亚群及免疫球蛋白水平检测结果分析[J].检验医学与临床,2014,11(10):1369-1370,1372.
- 5 农少云,梁娟英,杨晓泉,等.手足口病患儿外周血 T 淋巴细胞亚群及免疫球蛋白检测的意义[J].检验医学与临床,2012,9(11):1287-1288.
- 6 余国庆,朱学龙.重症手足口病患儿检测心肌酶超敏 C 反应蛋白及白细胞计数的临床意义[J].中国临床新医学,2014,7(4):314-316.
- 7 王经纬,孙中运.手足口病患儿外周血淋巴细胞亚群及血清 IL-6、IL-10 变化的研究[J].天津医药,2012,40(9):928-930.
- 8 黄颖,丘映,谭秀群.多囊卵巢综合征患者卵泡液白细胞介素-1 β 水平与体外受精-胚胎移植结局关系的研究[J].中国临床新医学,2013,6(8):742-745.
- 9 王丽春,廖芸,王晶晶,等.白细胞介素-6 对肠道病毒 71 型感染乳鼠致病理损伤的促进作用[J].中国生物制品学杂志,2014,27(6):761-763,769.
- 10 程璐,鲁俊,王醒.脓毒症患者血清 IL-6 及 IL-10 浓度变化与预后的相关性研究[J].东南大学学报(医学版),2014,33(4):441-445.
- 11 王伟,董萍云,寇晓丽,等.过敏性紫癜患者血清 IL-10、IL-26 水平的变化及其意义[J].中国皮肤性病学杂志,2014,28(7):690-692.
- 12 Bouaziz JD, Calbo S, Maho-Vaillant M, et al. IL-10 produced by activated human B cells regulates CD4(+) T-cell activation in vitro[J]. Eur J Immunol, 2010, 40(10):2686-2691.

[收稿日期 2015-01-21][本文编辑 吕文娟]