

## · 临床论著 ·

## EV71感染者儿茶酚胺水平的研究

费晓 方凯 李兴旺 曾慧慧 孙月 孟雪

**【摘要】 目的** 比较EV71感染所致的各期手足口病患儿的血和尿去甲肾上腺素(NE)、肾上腺素(E)、多巴胺(DO)此3种儿茶酚胺(CA)类物质的水平,观察神经系统受累期进展至心肺功能衰竭期此3种CA的变化。**方法** 收集2011年8月至12月首都医科大学附属北京地坛医院收治的手足口患儿共106例,筛选EV71阳性者进行CA检测。将患者分为4组,即手足口出疹期(1期)患儿为A组;神经系统受累期(2期)患儿为B组,其中未使用糖皮质激素者为B1组,使用糖皮质激素者为B2组;心肺功能衰竭前期(3期)患儿为C组;心肺功能衰竭期(4期)患儿为D组。以同期于本院门诊体检健康儿童为对照组。**结果** 与对照组相比,A~D组患儿体内CA水平均有不同程度的升高。C组患儿DO、NE和E水平较对照组显著升高( $P$ 均=0.000),C组患儿血浆3种CA水平较A、B1、B2组显著升高( $P$ 均=0.000);C组患儿尿液中3种CA水平较A、B1、B2组显著升高( $P$ 均=0.000)。C组患儿发病期3种CA水平较恢复期差异有统计学意义( $P$  = 0.003、0.002和0.005),而A组、B1组、B2组发病期仅DO与NE较恢复期显著升高( $P$ 均< 0.05)。**结论** 手足口病1期患儿存在神经系统受累的可能。对2期患儿进行CA检测,可以预警病情。3和4期的患儿血浆CA水平较1和2期显著升高,且DO会先于NE和E升高,病程进入4期后,NE与E亦显著升高。糖皮质激素治疗对进入2期患儿的CA水平并无显著影响。

**【关键词】** 肠道病毒71型;儿茶酚胺;糖皮质激素;酶联免疫吸附法

**Detection of catecholamine in cases with EV71 infection** FEI Xiao, FANG Kai, LI Xing-wang, ZENG Hui-hui, SUN Yue, MENG Xue. Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China  
Corresponding author: LI Xing-wang, Email: ditanlxw@yahoo.com.cn

**【Abstract】 Objective** To investigate the alteration of three types of catecholamine (CA) secretion of norepinephrine (NE), epinephrine (E) and dopamine (DO) in different phases especially in hand, foot and mouth disease (HFMD) with enterovirus 7 (EV71) infection and at the stage of the disease developing from phase 2 to end-stage cardiopulmonary failure. **Methods** Total of 106 patients with HFMD treated in Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University during August to December 2011 were selected. The levels of CA in patients with EV71 positive were detected. HFMD rash cases (phase 1) were divided into group A, the nervous system involvement cases (phase 2) into group B, the prophase cases of cardiopulmonary failure (phase 3) into group C, heart and lung cardiopulmonary failure (phase 4) patients into group D. Group B includes group B1 (without glucocorticoids) and group B2 (used glucocorticoids). The control group were healthy children in the same period in the hospital. **Results** Compared to the maximum value of the control group, there were different degrees of increase for CA levels in group A, B1, B2 and C. The levels of dopamine (DO), norepinephrine (NE) and epinephrine (E) of group C during onset period had significant differences compared with the control group ( $P$  = 0.000). There were significant differences between group C and group A, B1, B2 in DO levels of plasma and in urine ( $P$  = 0.000) during onset period. The plasma CA levels between onset period and convalescence were compared in group C, and there were significant differences ( $P$  = 0.003, 0.002, 0.005). While only DO and NE were found significantly different in group A, group B1 and group B2 ( $P$  < 0.05). **Conclusions** Partial

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2013.02.004

基金项目: 艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治 (No. 2009ZX10004-016-8)

作者单位: 100015, 北京, 首都医科大学附属北京地坛医院感染中心(费晓、李兴旺、曾慧慧、孙月、孟雪); 潍坊市益都中心医院感染科(费晓); 青州市人民医院神经内科(方凯)

通讯作者: 李兴旺, Email: ditanlxw@yahoo.com.cn

patients might have neurological involvement during phase 1. The levels of CA during phase 1 and 2 might provide the early-warning. The levels of CA significantly increased after phase 3 and 4, while DO increased firstly, and NE and E increased subsequently after phase 4. Glucocorticoids therapy has no influence on the levels of CA of children with HFMD in nerve system involvement stage.

【Key words】 Enterovirus 71; Catecholamine; Glucocorticoids; Enzyme linked immune sorbent assay

手足口病(hand, foot and mouth disease, HFMD)是一种由肠道病毒引起的急性传染病。自2008年以来全国共报告病例490多万例,死亡1490例。HFMD传染性强、传播速度快,在短时间内可造成较大范围的流行, HFMD的疫情已经对我国儿童健康造成了严重的威胁。引起HFMD的肠道病毒有20余种,其中以肠道病毒71型(enterovirus 71, EV71)危害最大,据统计, EV71感染所致HFMD占有重症病例的80.6%,占死亡病例的92.8%。

EV71感染引起的HFMD患儿发生神经源性肺水肿及急性左心功能衰竭的原因可能与病毒侵犯脑干引起交感神经兴奋从而导致大量儿茶酚胺(catecholamine, CA)释放有关,主要包括去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)、肾上腺素(epinephrine, E)和多巴胺(dopamine, DO)此3种CA。已有研究提示危重症患儿体内CA水平较正常儿童有显著升高<sup>[1]</sup>。本研究检测不同分期HFMD患儿的CA水平,了解EV71感染所致HFMD患儿发病后各个阶段体内CA水平的变化。以期有助于及时有效的阻断病情进展、提高患儿的治愈率、降低病死率。

## 资料与方法

### 一、研究对象

2011年8月至12月首都医科大学附属北京地坛医院所收治的HFMD患儿106例,其中EV71感染者63例,平均年龄为30.89个月。参照我国卫生部印发的《肠道病毒71型(EV71)感染重症病例临床救治专家共识(2011年版)》<sup>[2]</sup>确定分期及分组标准。手足口出疹期病例为A组(共14例,其中男7例,女7例);神经系统受累期病例为B组,由于此期病例中病情偏重者需使用肾上腺皮质激素治疗,故未使用糖皮质激素者为B1组(共12例,其中男6例,女6例),使用糖皮质激素者为B2组(共24例,其中男10例,女14例);心肺功能衰竭前期病例为C组(共9例,其中男6例,女3例);心肺功能衰竭期病例为D组(共2例,其中男1例,女1例)。以同期首都医科大学附属北京地坛医院儿科门诊健

康体检患儿,且近期无感染者作为对照组(共20例,其中男12例,女8例,平均年龄25.6个月)。

### 二、方法

根据我国卫生部印发《手足口病诊疗指南2010年版》<sup>[3]</sup>确定诊断标准,以及《肠道病毒71型(EV71)感染重症病例临床救治专家共识(2011年版)》<sup>[2]</sup>,将EV71感染分为5期,即第1期(手足口出疹期),第2期(神经系统受累期),第3期(心肺功能衰竭前期),第4期(心肺功能衰竭期)和第5期(恢复期)。所收集研究对象年龄均在5周岁以下。咽拭子或肛拭子采用RT-PCR方法检测EV71病毒核酸阳性。

### 三、统计学处理

应用SPSS 13.0软件,根据实验数据分布特点将对照组与A~C组CA水平进行正态性检验,均符合正态分布;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 描述;多个样本间比较使用Dunnett检验,以 $P < 0.05$ 为具有统计学意义。

## 结 果

### 一、基本资料

将对照组及A、B1、B2、C组患儿血浆CA(ng/ml)及尿CA( $\mu\text{g}/24\text{ h}$ )水平进行正态性检验,符合正态分布( $P > 0.05$ ),各组平均值、最大值及最小值见表1~2。

### 二、D组与其他组患儿CA水平的比较

D组仅有2例患儿,其中病例1入组时已进入心肺功能衰竭期(第4期),分别于入组时、入组后5 h、入组后36 h采血;病例2入组时已进入心肺功能衰竭前期(第3期),分别在入组时及入组后8 h(病情加重进入第4期)采血。由于D组患儿样本量少,且入院时间距死亡时间短,采集样本难度大,无恢复期样本数据,因此,各取其最高值与对照组及实验组3种CA平均值进行比较,见图1,可见其最高值较其他组的平均水平有显著升高。

### 三、发病期各组患儿与对照组血浆CA比较

将发病期各组患儿的血浆CA分别与对照组

表2 A~D组患儿CA水平的统计学描述 (ng/ml)

	DO1	NE1	E1	DO2	NE2	E2	DO3	NE3	E3
A组									
$\bar{x} \pm s$	1.48±1.39	4.73±4.69	0.52±0.45	0.26±0.23	0.57±0.64	0.35±0.34	172.30±94.31	0.57±0.95	0.35±0.52
Min	0.109	0.471	0.139	0.003	0.028	0.020	0.000	0.036	0.002
Max	4.047	14.978	1.607	0.894	1.714	0.938	325.745	3.499	1.864
B1组									
$\bar{x} \pm s$	1.42±1.15	5.18±3.80	0.69±0.96	0.14±0.12	1.14±0.73	0.22±0.23	138.53±172.82	2.95±4.67	0.24±0.29
Min	0.229	0.892	0.098	0.008	0.150	0.040	0.787	0.033	0.015
Max	3.244	11.923	3.475	0.373	1.710	0.874	634.577	10.663	0.836
B2组									
$\bar{x} \pm s$	1.77±1.63	5.60±5.50	0.50±0.76	0.15±0.15	0.72±0.59	0.22±0.22	157.82±101.85	3.75±5.01	0.21±0.24
Min	0.159	0.089	0.035	0.021	0.081	0.009	1.652	0.001	0.007
Max	4.250	17.102	3.792	0.532	1.709	0.939	436.326	10.702	0.983
C组									
$\bar{x} \pm s$	8.66±6.15	10.38±6.59	1.29±0.77	0.28±0.23	0.80±0.56	0.32±0.33	56.19±75.48	1.43±3.44	0.68±1.28
Min	1.523	2.347	0.323	0.016	0.240	0.014	0.158	0.036	0.025
Max	19.326	18.595	2.529	0.762	1.904	0.935	222.784	10.573	4.011

注：各组数据比较， $P$ 均 $>0.05$ ；DO1：发病期血浆中多巴胺，NE1：发病期血浆中去甲肾上腺素，E1：发病期血浆中肾上腺素，DO2：恢复期血浆中多巴胺，NE2：恢复期血浆中去甲肾上腺素，E2：恢复期血浆中肾上腺素，DO3：发病期尿中多巴胺，NE3：发病期尿中去甲肾上腺素，E3：发病期尿中肾上腺素；Min：最小值；Max：最大值

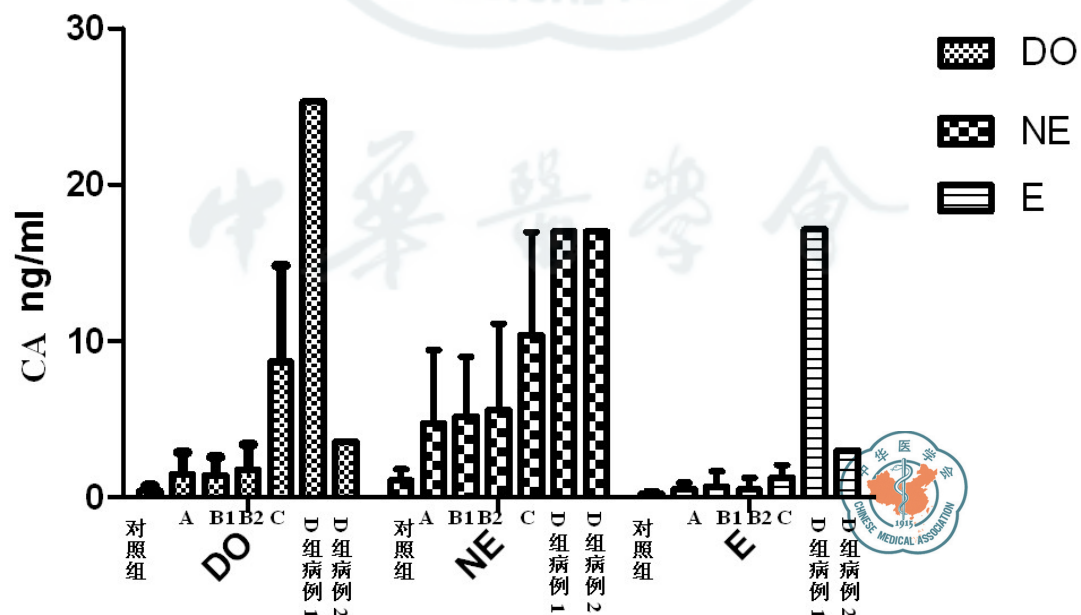


图1 D组患儿CA最高值与其他组CA均值的比较

进行多样本间两两比较，其中C组发病期血浆CA水平（DO、NE和E）均显著高于对照组（ $P$ 均=0.000）。将各组患儿中CA水平超过对照组最高值的例数比较见表4，其中C组中9例（100%）患儿



表1 对照组CA水平的统计学描述 (ng/ml)

	$\bar{x} \pm s$	Mix	Min
DO	0.410 ± 0.327	0.979	0.024
NE	1.086 ± 0.705	3.353	0.116
E	0.226 ± 0.168	0.670	0.040

注: DO: 血浆中多巴胺; NE: 血浆中去甲肾上腺素; E: 血浆中肾上腺素; Min: 最小值; Max: 最大值

表3 各组患儿发病期血浆CA与对照组比较的P值

P	DO1	NE1	E1
A组 vs 对照组	0.515	0.080	0.532
B1组 vs 对照组	0.608	0.053	0.176
B2组 vs 对照组	0.189	0.005	0.460
C组 vs 对照组	0.000	0.000	0.000

注: DO1: 发病期血浆中多巴胺, NE1: 发病期血浆中去甲肾上腺素, E1: 发病期血浆中肾上腺素

DO值均高于对照组最高值, 有8例(88.89%)患儿NE值高于对照组最高值, 6例(66.67%)患儿E值高于对照组最高值。将C组与A组、B1组、B2组的3种血浆CA水平与尿CA水平进行两两比较, 可见C组发病期血浆及尿DO水平较A、B1、B2组均显著升高( $P$ 均= 0.000), C组患儿发病期血浆3种CA水平均较A组显著升高( $P$  = 0.000、0.034、0.047), 而C组患儿恢复期血浆CA水平与A组、B1组、B2组差异无统计学意义, 见表5。将A组、B1组、B2组、C组患儿发病期与恢复期的血浆CA水平进行比较, 可见发病期血浆DO、NE的CA水平较恢复期差异有统计学意义( $P$ 均< 0.05), 见表6。

## 讨 论

EV71在黏膜和肠道淋巴组织内增殖, 通过淋巴道和血循环到达相应器官, 在血液中大量复制造成病毒血症并通过血脑屏障从而损伤中枢神经系统(central nervous system, CNS)。但血源性播散途径并非EV71感染累及CNS的唯一途径。有研究表明颅内注射EV71对接种部位有直接损伤<sup>[4]</sup>。另有研究认为EV71主要通过逆向轴突运输途径到达CNS<sup>[5]</sup>。Chang等<sup>[6]</sup>研究表明, EV71主要侵犯CNS的脑干、基底神经节和脊髓, 受累神经元发生变性、坏死和噬神经现象。

目前, 多项研究支持EV71感染严重并发症的发生与交感神经兴奋引起CA大量释放并进一步损

伤心肺功能有关。在大鼠延髓腹外侧头端区内微量注射肾上腺髓质素可以引起平均动脉压、心率和肾交感神经放电明显增加<sup>[7]</sup>。Kao等<sup>[8]</sup>发现EV71感染造成的脑干损伤主要集中于延髓腹侧、被侧和中间部, 这些部位是与血管运动有关的交感抑制中枢, 破坏后导致交感神经活性、动脉压和心率随着呼吸压力增加而增加。另有研究证明NE可以通过活性氧-TNF- $\alpha$ 途径诱导心肌细胞凋亡, 并且诱导凋亡的细胞数与加入NE的浓度呈线性关系<sup>[9]</sup>。Fu等<sup>[1]</sup>对3例EV71感染的危重症HFMD患儿的血浆进行CA检测, 其NE和E含量分别有不同水平升高并且患者的心率与血压明显升高。

相对其他肠道病毒来说, EV71感染的HFMD患儿更易引起神经系统损伤<sup>[10]</sup>。本研究中A组患儿发病期血浆CA平均水平较对照组无显著差异。此期患儿尚无神经系统症状, 临床上认为无脑炎发生, 但A组患儿中DO、NE、E水平仍有42.86%、50%、21.43%高于对照组最高水平, 提示在此期患儿已有神经系统受累, 由于程度较轻而未出现临床症状。进入1期的患儿中至少有20%以上有神经系统受累的可能, 病毒短时间内侵犯神经系统尚未能引起相应临床症状, 对第1期的患儿进行CA水平的检测可以预测其神经系统症状的发生。

HFMD 2期病例已出现神经系统受累症状, B2组是应用激素治疗组, 较B1组具有更多的神经系统症状。NE在B2组较B1组平均水平偏高, 血浆中CA含量较低, 其中NE含量最高, 对第2期患儿进行3种CA的检测, NE水平更敏感。处于2期的患儿, 若其NE水平较高, 则其病情加重向3期发展的危险性更大。本研究B1组中NE最大值为11.923 ng/ml, B2组中有20.83% (5/24) 患儿NE > 11.923 ng/ml, 这些患儿易向3期发展。对2期患儿进行CA检测, 当DO > 3.244 ng/ml、NE > 11.923 ng/ml时, 病情存在加重的可能性。

C组的DO水平较A、B1、B2组有升高, 血浆中DO可以在酶的作用下进一步转化成NE和E。当患儿进入第3期后, DO先于NE、E升高, 且升高的水平更加显著。D组患儿3种CA水平均有显著升高, 进入4期后, NE和E随之升高, 从而进一步对患儿的循环系统造成损伤。进入3期和4期的患儿血浆CA水平较前两期有显著升高, 且DO会先于NE与E升高, 进入第4期后, NE与E亦明显升高。

B1组与B2组患儿治疗前后恢复期血浆CA水平较发病期均有不同程度的下降, 未应用激素治疗的

表4 各组患儿CA水平高于对照组最高值的例数 [例 ( % ) ]

分组	例数	DO	NE	E
A组	14	6 (42.86)	7 (50.00)	3 (21.43)
B1组	12	5 (41.67)	6 (50.00)	3 (25.00)
B2组	24	11 (45.83)	13 (54.17)	4 (16.67)
C组	9	9 (100.00)	8 (88.89)	6 (66.67)

表5 C组与A、B组患儿血和尿CA水平比较的P值

	P								
	DO1	NE1	E1	DO2	NE2	E2	DO3	NE3	E3
A组 vs C组	0.000	0.034	0.047	0.972	0.693	0.986	0.000	0.014	0.171
B1组 vs C组	0.000	0.065	0.165	0.171	0.431	0.691	0.000	0.285	0.079
B2组 vs C组	0.000	0.054	0.023	0.174	0.979	0.617	0.000	0.446	0.032

注：DO1：发病期血浆中多巴胺，NE1：发病期血浆中去甲肾上腺素，E1：发病期血浆中肾上腺素，DO2：恢复期血浆中多巴胺，NE2：恢复期血浆中去甲肾上腺素，E2：恢复期血浆中肾上腺素，DO3：发病期尿中多巴胺，NE3：发病期尿中去甲肾上腺素，E3：发病期尿中肾上腺素

表6 A~C组患儿发病期与恢复期血浆CA水平比较

	DO	NE	E
A组发病期 vs 恢复期			
<i>t</i>	3.265	3.290	1.149
<i>P</i>	0.006	0.006	0.261
B1组发病期 vs 恢复期			
<i>t</i>	3.837	3.617	1.658
<i>P</i>	0.003	0.004	0.123
B2组发病期 vs 恢复期			
<i>t</i>	4.852	4.322	1.767
<i>P</i>	0.000	0.000	0.084
C组发病期 vs 恢复期			
<i>t</i>	4.088	4.340	3.477
<i>P</i>	0.003	0.002	0.005

患儿血浆CA水平在恢复期也可自行降至正常，激素治疗与否对神经系统受累期的患儿CA水平不构成影响。但并不能说明激素治疗毫无效果，因为B2组患儿相对B1组有更为严重的神经系统受累症状，应用糖皮质激素治疗的患儿可能会缩短神经系统功能障碍的时间，需要进一步研究。由于EV71感染引起的CNS感染机制尚不明确，目前尚无循证医学证据证实糖皮质激素在重症EV71感染中的作用。糖皮质激素有助于抑制炎症反应，降低微血管通透

性，减少渗出，稳定细胞膜并恢复钠泵功能，防止或减弱自由基引起的脂质过氧化反应，有助于减轻EV71感染所致的脑水肿和肺水肿。有报道显示，静脉应用糖皮质激素治疗的患儿可发生较长期的严重神经系统功能障碍<sup>[1]</sup>。

本研究中，患儿入院后均给予了大剂量糖皮质激素冲击治疗，并给予血管活性药物改善循环、呼吸机支持治疗，最终仍未能改变患儿预后。D组第2例患儿经治疗后手足转暖，心率、血压有所下降，但仍然出现了肺水肿和急性心功能衰竭，本研究观察到此例患儿易惊、肢体抖动、肌颤等神经系统症状尤为频繁，当神经源性休克和神经源性肺水肿同时发生时，即使循环功能衰竭得到控制，大脑及周围神经功能的保护相对更加重要。

参 考 文 献

- 1 Fu YC, Chia CS, Chiu YT, et al. Cardiac complications of enterovirus rhombencephalitis. Arch Dis Child,2004,89(4):368-373.
- 2 李兴旺, 钱素云, 俞文亮, 等. 肠道病毒71型 (EV71) 感染重症病例临床救治专家共识(2011年版). 卫办医政函[2011]号.
- 3 中华人民共和国卫生部. 手足口病诊疗指南(2010年版). 国际呼吸杂志,2010, 30(24):1473-1475.
- 4 Nagata N, Iwasaki T, Ami Y, et al. Differential localization of neurons susceptible to enterovirus 71 and poliovirus type 1 in the central nervous system of cynomolgus monkeys after intravenous inoculation. J Gen Virol,2004,85(10):2981-2989.

- 5 Chen CS, Yao YC, Lin SC, et al. Retrograde axonal transport: a major transmission route of enterovirus 71 in mice. *J Virol*, 2007, 81(17):8996-9003.
- 6 Hsueh C, Jung SM, Shih SR, et al. Acute encephalomyelitis during an outbreak of enterovirus type 71 infection in Taiwan: report of an autopsy case with pathologic, immunofluorescence, and molecular studies. *Mod Pathol*, 2000, 13(11):1200-1205.
- 7 Ji SM, He RR. Microinjection of adrenomedullin into rostral ventrolateral medulla increases blood pressure, heart rate and renal sympathetic nerve activity in rats. *Acta Physiol Sin*, 2002, 54(6):460-466.
- 8 Kao SJ, Yang FL, Hsu YH, et al. Mechanism of fulminant pulmonary edema caused by enterovirus 71. *Clin Infect Dis*, 2004, 38(12):1784-1788.
- 9 Fu YC, Chia CS, Yin SC, et al. Norepinephrine induces apoptosis in neonatal rat cardiomyocytes through a reactive oxygen species-TNF- $\alpha$ -caspase signaling pathway. *Cardiovasc Res*, 2004, 62(3):558-567.
- 10 Xu W, Liu CF, Yan L, et al. Distribution of enteroviruses in hospitalized children with hand, foot and mouth disease and relationship between pathogens and nervous system complications. *Virol J*, 2012, 9(1):8.
- 11 Nolan MA, Craig ME, Lahra MM, et al. Survival after pulmonary edema due to enterovirus 71 encephalitis. *Neurology*, 2003, 60(10):1651-1656.

(收稿日期: 2012-11-22)

(本文编辑: 孙荣华)

费晓, 方凯, 李兴旺, 等. EV71感染者儿茶酚胺水平的研究[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2013, 7(2): 187-192.

中华医学会  
CHINESE MEDICAL ASSOCIATION  
1915  
中华医学学会