

· 临床论著 ·

不同病原体感染手足口病患儿的临床体征及其机体免疫状况的对比研究

关桂英

【摘要】目的 分析不同病原体感染手足口病患儿的临床体征及机体免疫状况。**方法** 98例重症手足口病患儿根据粪便核酸检测的结果将所有患儿分为EV71阳性组(79例)与CoxA16阳性组(19例),比较分析两组患儿入院后的临床体征及实验室指标。**结果** EV71阳性组与CoxA16阳性组患儿最高体温、血糖、白细胞及中性粒细胞水平差异均无统计学意义,而EV71阳性组患儿肢体抖动发生率显著高于CoxA16阳性组($\chi^2=13.846, P<0.05$)。EV71阳性组与CoxA16阳性组患儿IgG、IgA和IgM水平差异均无统计学意义;EV71阳性组与CoxA16阳性组患儿的T细胞、CD8⁺CD3⁺T细胞、CD4⁺CD3⁺T及B细胞百分比差异无统计学意义,而EV71阳性组患儿NK细胞百分比显著低于CoxA16阳性组($t=3.721, P<0.05$)。**结论** 肢体抖动可作为EV71感染的重症手足口病患儿鉴别诊断的指标之一,且此类患儿的NK细胞水平较低,需及时监测。

【关键词】手足口病; 肠道病毒71型; 柯萨奇病毒A组16型病毒; 临床体征; 免疫状况

Comparison of clinical characteristics and immune status in children with hand, foot and mouth disease infected by different pathogens GUAN Guiying. Clinical Laboratory, Center for Disease Control and Prevention of Shexian, Shexian 252400, China

Corresponding author: GUAN Guiying, Email: guanguiyi003@126.com

【Abstract】Objective To compare the clinical characteristics and immune status of children with hand, foot and mouth disease (HFMD) infected by different pathogens. **Methods** Total of 98 children with severe HFMD were divided into enterovirus 71 (EV71) group (79 cases) and Coxsackievirus A16 (CoxA16) group (19 cases) by the results of stool nucleic acid detection. After admission, the clinical characteristics and laboratory parameters between two groups were compared, respectively. **Results** Difference of maximum temperature, blood glucose, white blood cell and neutrophil levels between the EV71 group and CoxA16 group were with no significant difference. The incidence of limb shaking of EV71 group was significantly higher than that in CoxA16 group ($\chi^2=13.846, P<0.05$). There were no significant difference in IgG, IgA, IgM, percentage of T cells, CD8⁺CD3⁺T cells, CD4⁺CD3⁺T cells and B cells between the two groups. The percentage of NK cells in the EV71 group was significantly lower than that in CoxA16 group ($t=3.721, P<0.05$). **Conclusions** Limb shaking may be one indicator of EV71 infection severe HFMD in the differential diagnosis of children, and such children are often with low levels of NK cells, which need timely monitoring.

【Key words】 Hand, foot and mouth disease; Enterovirus 71; Coxsackievirus A16; Clinical characteristics; Immune status

手足口病于2008年被我国列入丙类传染病,由于近年来其发病率有所上升,且死亡人数较以往增加,故备受广大医疗工作者的重视^[1]。该病常见于学龄前儿童,极少见于成人,患儿主要表现为手足口等部位的斑丘疹与疱疹,但重症患儿可出现脑炎、肺水肿及循环功能的障碍,死亡患儿的死因常为脑干脑炎与神经源性肺水肿^[2]。目前所知的手足

口病的病原体主要有柯萨奇病毒与肠道病毒71型(enterovirus 71, EV71),其中柯萨奇病毒中又以A组16型病毒(Coxsackievirus A16, CoxA16)最为多见^[3]。EV71与CoxA16在遗传学上有较高的同源性,其核苷酸与氨基酸的同源性分别为77%与89%^[4]。但研究显示,EV71阳性的患儿更易出现急性肺水肿与中枢神经系统的损伤,故患儿的致死及致残率相对更高^[5]。病毒在感染宿主后所产生的症状较为多见,并影响宿主免疫,且病情的严重程度

随患儿年龄的下降而加重。本研究对不同病原体感染手足口病患儿的临床体征及机体免疫状况进行对比分析,现报道如下。

资料与方法

一、一般资料

选取聊城市人民医院于2010年3月至2013年7月收治的98例重症手足口病患儿,所有患儿的诊断均符合我国2008年制定手足口病预防控制指南中的标准^[6],且合并下列任意一项或多项临床表现:①持续高热;②肢体抽搐,意识障碍、腱反射异常或脑膜刺激征阳性;③心率、血压异常或其他血流动力学指标的异常;④呼吸困难及其导致的缺氧,听诊肺部存在湿啰音或X线检查提示肺部实变体征;⑤白细胞计数 $> 15 \times 10^9/L$ 或 $< 2 \times 10^9/L$;⑥患儿的呼吸系统病变在短期内加重。

患儿入院后即留取大便标本,根据粪便核酸检测的结果将所有患儿分为EV71阳性组(79例)与CoxA16阳性组(19例)。其中EV71阳性组男49例,女30例,平均年龄 (2.5 ± 1.3) 岁;CoxA16阳性组男10例,女9例,平均年龄 (2.4 ± 1.1) 岁。EV71阳性组与CoxA16阳性组年龄及性别差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。所有患儿家属均签署书面知情同意书,本研究经聊城市人民医院伦理委员会审核通过。

二、方法

对比分析两组患儿入院后的临床体征、外周血白细胞计数和血糖水平,并于入院次日行流式细胞检测,比较两组患儿T细胞、B细胞、NK细胞及其亚群的相对计数,同时检测两组患儿静脉血中

IgG、IgA和IgM的水平。

三、统计学处理

采用SPSS 16.0软件进行统计分析,计量资料采用 t 检验,计数资料采用卡方检验,检验标准为0.05,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、两组患儿临床体征及辅助检查结果的比较
EV71阳性组与CoxA16阳性组患儿的最高体温、血糖、白细胞及中性粒细胞水平差异均无统计学意义(P 均 > 0.05),而EV71阳性组肢体抖动的发生率显著高于CoxA16阳性组($\chi^2 = 13.846$, $P < 0.05$),见表1。

二、两组患儿免疫球蛋白水平的比较

EV71阳性组与CoxA16阳性组患儿IgG、IgA和IgM水平差异均无统计学意义(P 均 > 0.05),见表2。

三、两组患儿淋巴细胞亚群水平的分析

EV71阳性组与CoxA16阳性组T细胞、CD8⁺CD3⁺T细胞、CD4⁺CD3⁺T细胞及B细胞百分比差异均无统计学意义(P 均 > 0.05);而EV71阳性组NK细胞百分比显著低于CoxA16阳性组($P < 0.05$),见表3。

讨 论

引起手足口病的病原体有20余种,但EV71与CoxA16造成的感染占绝大多数^[7]。大多数患儿起病较急,患儿主要表现为发热,手、足、口腔黏膜的疱疹及斑丘疹。大多数患儿能够在1周内痊愈,

表1 两组患儿临床体征及辅助检查结果的比较

组别	例数	最高体温	血糖	白细胞	中性粒细胞	肢体抖动 [例 (%)]	
		($^{\circ}C$, $\bar{x} \pm s$)	(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	($10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)	(%, $\bar{x} \pm s$)	有	无
EV71 阳性组	79	38.70 ± 0.80	5.13 ± 1.08	9.75 ± 3.16	45.87 ± 16.82	57 (72.15)	22 (27.85)
CoxA16 阳性组	19	38.50 ± 0.70	4.64 ± 0.93	10.24 ± 3.92	47.62 ± 14.66	5 (26.32)	14 (73.68)
统计量		$t = 1.001$	$t = 1.820$	$t = 0.578$	$t = 0.417$	$\chi^2 = 13.846$	
P		0.320	0.072	0.564	0.678	0.000	

表2 两组患儿免疫球蛋白水平的比较 (g/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IgG	IgA	IgM
EV71 阳性组	79	18.8 ± 10.6	0.9 ± 0.4	1.4 ± 0.5
CoxA16 阳性组	19	16.5 ± 10.3	1.1 ± 0.7	1.2 ± 0.4
t		0.854	1.662	1.621
P		0.395	0.100	0.108

表3 两组患儿淋巴细胞亚群水平的分析 (%, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	T 细胞	CD8 ⁺ CD3 ⁺ T 细胞	CD4 ⁺ CD3 ⁺ T 细胞	NK 细胞	B 细胞
EV71 阳性组	79	60.3 ± 7.5	24.4 ± 7.1	30.8 ± 6.5	7.9 ± 4.0	22.6 ± 7.3
CoxA16 阳性组	19	61.2 ± 7.9	26.3 ± 6.3	29.4 ± 8.6	12.3 ± 6.7	19.1 ± 5.6
t		0.465	1.069	0.789	3.721	1.953
P		0.643	0.288	0.432	0.000	0.054

但少数年龄小于3岁的患儿病情常进展迅速,发病3~5 d后即出现脑炎、脑膜炎、肺水肿及循环系统障碍等并发症。此类重症患儿的病死率较高,即使存活,也常留下后遗症^[8]。临床上若对致病病原体作出明确的诊断,需要实验室有一定的条件,且检测周期长,不能在短时间内获得结果。常用的方法有肠道病毒分离、病毒特异性核酸或中和病毒抗体检测。

本研究通过回顾性分析本市人民医院所收治手足口病患儿的临床资料,将入组患儿按病原学分组。通过比较两组患儿的常见实验室指标,结果发现EV71阳性组与CoxA16阳性组最高体温、血糖、白细胞及中性粒细胞水平差异无统计学意义,说明上述指标在提示病原体方面并无特别的意义,仅仅是病毒感染的常见反应。而EV71阳性组肢体抖动发生率显著高于CoxA16阳性组,而肢体抖动正是脑干脑炎的早期表现。EV71具有高度的嗜神经性,其中脑干受侵袭最为常见,但目前的研究结果表明,在死亡患儿的脑桥、延髓与脊髓均可分离到该病毒^[9-10]。有学者认为早期的经口感染EV71可引起患儿血脑屏障通透性的增加,但有研究提示死亡患儿脑部的病毒数量较低,故血源性途径并非感染的主要途径^[11-12]。另有研究提示, EV71表面的衣壳蛋白VP1与机体中枢神经系统内的KIAA0697、鸟氨酸脱羧酶、基因捕捉锚蛋白重复序列有亲和力,故患儿会出现各类神经系统损害的表现^[13-14]。因此,重症患儿在早期出现肢体抖动对于疾病的严重程度具有一定的预警作用,可根据此进行早期的救治。本研究还对两组患儿IgG、IgA及IgM 3种主要的免疫球蛋白进行比较,结果表明, EV71阳性组与CoxA16阳性组此3种球蛋白水平差异均无统计学意义,提示患儿对两种病毒所引发的体液免疫并无显著性差别,故不会加重原病情。此外,两组患儿T细胞、CD8⁺CD3⁺T细胞、CD4⁺CD3⁺T细胞及B细胞百分比差异均无统计学意义,虽然水平均超出了正常范围,但认为这是免疫系统对肠道病毒所作出的正常反应,而非特殊表现。但EV71阳性组NK细胞百分比显著低于CoxA16阳性组,提示EV71感染对患儿固有免疫所造成的影响较CoxA16感染大。而患儿NK细胞水平的降低又会促进病毒的复制及扩散,患儿自身的免疫调节与免疫监视作用也会随着NK细胞的下降而削弱^[15]。而大量的炎性因子在免疫紊乱后得以

释放,增加了肺水肿发生的风险,故对于患儿的预后也有一定的判断价值。

综上,肢体抖动可作为EV71感染的重症手足口病患儿鉴别诊断的指标之一,且此类患儿的NK细胞水平较低,需及时监测。

参考文献

- 1 刘亚敏,李颖,任彦,等.不同病原感染的手足口病患儿外周血T淋巴细胞亚群分析[J].中华临床感染病杂志,2012,5(3):175-176.
- 2 赵静,徐军,陈威巍,等.肠道病毒71型IgM抗体检测在手足口病早期诊断中的价值[J].中华实验和临床病毒学杂志,2011,25(2):140-142.
- 3 何勇,沈南平,吉山宝,等.EV71感染手足口病患儿临床表现与甘露糖结合凝集素表达及基因多态性相关性研究[J].中华微生物学和免疫学杂志,2012,32(5):455-460.
- 4 谢金纯,林广裕,陆学东,等.手足口病患儿血清细胞因子水平及其与病情的相关性[J].中华实用儿科临床杂志,2013,28(10):756-759.
- 5 林建生,彭维林,潘万贵,等.手足口病合并脑炎患儿病情进展危险因素的分析及患儿血清、脑脊液中VEGF和VCAM-1的水平测定[J].中华微生物学和免疫学杂志,2013,33(9):666-672.
- 6 许玉玲,卫海燕,陈豪敏,等.手足口病例中埃克病毒11型河南株分子流行病学研究[J].中华微生物学和免疫学杂志,2013,33(9):688-691.
- 7 Wu JS, Zhao N, Pan H, et al. Patterns of polymorphism and divergence in the VP1 gene of enterovirus 71 circulating in the Asia-Pacific region between 1994 and 2013[J]. J Virol Methods,2013,193(2):713-728.
- 8 杜潘艳,赵军.肠道病毒EV71感染重症手足口病患儿血清中干扰素- γ 与白介素-10表达[J].中华医院感染学杂志,2012,22(19):4194-4196.
- 9 吴斌,闫强,汤奋扬,等.江苏省肠道病毒71型分离株的分子遗传演化特征[J].中华微生物学和免疫学杂志,2011,31(1):38-40.
- 10 杜阳光,杨晋川,晏嘉璐,等.血清中EV71型IgM抗体检测对手足口病诊断的意义[J].中华全科医学,2011,9(10):1574-1575.
- 11 Hwang S, Kang B, Hong J, et al. Development of duplex real-time RT-PCR based on Taqman technology for detecting simultaneously the genome of pan-enterovirus and enterovirus 71[J]. J Med Virol,2013,85(7):1274-1279.
- 12 陈倩,胡正,张其华,等.多重Taqman探针实时RT-PCR检测手足口病病原体方法的建立及临床应用[J].中华检验医学杂志,2013,36(9):845-849.
- 13 任彦,李颖,刘亚敏,等.330例小儿手足口病的病例分析[J/CD].中华实验和临床感染病杂志:电子版,2012,6(5):389-392.
- 14 江明,王兴川.早期,足量甲基强的松龙联合丙种免疫球蛋白治疗重症手足口病的临床研究[J].中华实验和临床病毒学杂志,2013,27(5):363-365.
- 15 党双锁,邓慧玲,李亚萍,等.1381例手足口病患者的流行病学及临床特征分析[J/CD].中华实验和临床感染病杂志:电子版,2013,7(4):505-508.

(收稿日期:2013-02-13)

(本文编辑:孙荣华)