

# 胰岛素样生长因子-1与手足口病重症化的相关性研究

闫凯悦<sup>1</sup> 邓慧玲<sup>2</sup> 张玉凤<sup>1</sup> 宋鹤<sup>1</sup> 陈媛<sup>3</sup> 席淼<sup>1,4</sup>

**【摘要】目的** 探讨胰岛素样生长因子-1 (IGF-1) 与手足口病 (HFMD) 患儿重症化的关联性。**方法** 选取西安市儿童医院2020年6月至2022年7月收治住院的HFMD患儿共147例为病例组, 根据《手足口病诊疗指南(2018年版)》, 分为轻症组(99例)和重症组(48例)。选择本院儿童保健科同时期性别、年龄相匹配的健康体检45例儿童为对照组。收集各组儿童血清标本, 采用ELISA方法检测IGF-1及其他实验室指标水平, 并收集各组临床资料, 计量资料采用 $t$ 检验或非参数检验, 计数资料采用 $\chi^2$ 检验, 将可能影响HFMD重症化的指标进行多因素Logistic回归分析, 并绘制受试者工作曲线(ROC)。**结果** 病例组患儿急性期血清IGF-1水平[100.83 (79.12, 127.56) ng/ml]显著低于对照组[133.00 (117.16, 157.85) ng/ml] ( $Z=-5.867$ 、 $P<0.001$ ), HFMD重症组患儿急性期血清IGF-1水平[88.83 (70.97, 100.77) ng/ml]显著低于轻症组[113.09 (85.80, 135.36) ng/ml] ( $Z=-4.484$ 、 $P<0.001$ ), 差异均有统计学意义; 治疗后轻症组患儿恢复期血清IGF-1水平[140.25 (123.45, 154.34) ng/ml]较急性期[113.09 (85.80, 135.36) ng/ml]显著升高 ( $Z=-5.473$ 、 $P<0.001$ ), 重症组患儿恢复期血清IGF-1水平[(120.93  $\pm$  26.96) ng/ml]同样较急性期[(87.24  $\pm$  21.17) ng/ml]显著升高 ( $t=-6.809$ 、 $P=0.025$ ), 差异均有统计学意义; 重症组患儿恢复期血清IGF-1水平[123.25 (98.51, 136.65) ng/ml]仍显著低于对照组, 差异有统计学意义 ( $Z=-2.552$ 、 $P=0.011$ )。重症组与轻症组患儿白细胞计数(WBC)  $> 15 \times 10^9/L$  ( $\chi^2=19.959$ 、 $P<0.001$ )、空腹血糖(GLU)  $> 8.3$  mmol/L ( $\chi^2=22.162$ 、 $P<0.001$ )、热程 ( $Z=-7.872$ 、 $P<0.001$ ) 和出现神经系统症状 ( $\chi^2=21.475$ 、 $P<0.001$ ) 病例占比差异均有统计学意义。ROC分析表明, IGF-1最佳临界值为105.83 ng/ml, 灵敏度和特异度分别为55.6%和87.5%, 曲线下面积为0.728。多因素Logistic回归分析显示, IGF-1  $< 105.83$  ng/ml ( $OR=9.182$ 、95%CI: 2.377~35.465、 $P=0.001$ )、WBC  $> 15 \times 10^9/L$  ( $OR=4.836$ 、95%CI: 1.473~15.871、 $P=0.009$ )、空腹血糖  $> 8.3$  mmol/L ( $OR=22.109$ 、95%CI: 2.736~178.664、 $P=0.004$ ) 和热程 ( $OR=2.413$ 、95%CI: 1.706~3.413、 $P<0.001$ ) 均为HFMD重症化的危险因素。**结论** 血清IGF-1水平与HFMD严重程度相关, 血清IGF-1水平降低为HFMD病情进展的危险因素, IGF-1  $< 105.83$  ng/ml对HFMD重症化有预警价值。

**【关键词】** 手足口病; 胰岛素样生长因子-1; 重症

**Association between insulin like growth factor-1 and severe hand, foot and mouth disease** Yan Kaiyue<sup>1</sup>, Deng Huiling<sup>2</sup>, Zhang Yufeng<sup>1</sup>, Song He<sup>1</sup>, Chen Yuan<sup>3</sup>, Xi Miao<sup>1,4</sup>. <sup>1</sup>Department of Infection 2, <sup>3</sup>Division 1 of Department of Neurology, Xi'an Children's Hospital, Xi'an 710003, China; <sup>2</sup>Xi'an Central Hospital, Xi'an 710003, China; <sup>4</sup>Xi'an Medical College, Xi'an 710021, China

Corresponding author: Deng Huiling, Email: denghuiling70@126.com

**【Abstract】Objective** To investigate the association between insulin like growth factor-1 (IGF-1) and severe disease in children with hand, foot and mouth disease (HFMD). **Methods** Total of 147 children with HFMD hospitalized in Xi'an Children's Hospital from June 2020 to July 2022 were selected as HFMD case group, who were divided into mild disease group (99 cases) and severe disease group (48 cases) according to the

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2023.03.002

基金项目: 陕西省重点研发计划项目 (No. 2022ZDLSF01-05); 西安市科技计划项目 (No. 21YXYJ006)

作者单位: 710003 西安市, 西安市儿童医院感染二科<sup>1</sup>、神经内科一病区<sup>3</sup>; 710003 西安市, 西安市中心医院<sup>2</sup>; 710021 西安市, 西安医学院<sup>4</sup>

通信作者: 邓慧玲, Email: denghuiling70@126.com

Guidelines for Diagnosis and Treatment of HFMD (2018 edition); while 45 healthy children matching gender and age at the same period were selected as control group. Serum samples of children in each group were collected, and the levels of IGF-1 and other laboratory indicators were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method. Clinical data of children in all group were collected. *T*-test or non-parametric test were used for measurement data, and  $\chi^2$  test was used for counting data. Multiple Logistic regression analysis was performed for indicators that might affect the severity of HFMD, and the receiver operating curve (ROC) was plotted. **Results** Serum IGF-1 level of cases in case group [100.83 (79.12, 127.56) ng/ml] in acute stage was significantly lower than that of control group [133.00 (117.16, 157.85) ng/ml] ( $Z = -5.867$ ,  $P < 0.001$ ). Serum IGF-1 level of cases in severe disease group [88.83 (70.97, 100.77) ng/ml] was significantly lower in acute stage than that of mild disease group [113.09 (85.80, 135.36) ng/ml] ( $Z = -4.484$ ,  $P < 0.001$ ), with significant differences. After treatment, the level of serum IGF-1 in the mild disease group during convalescence [140.25 (123.45, 154.34) ng/ml] was significantly higher than that in the acute stage [113.09 (85.80, 135.36) ng/ml] ( $Z = -5.473$ ,  $P < 0.001$ ). Serum IGF-1 level [(120.93  $\pm$  26.96) ng/ml] of cases in severe disease group in the recovery stage was also significantly higher than that of the acute stage [(87.24  $\pm$  21.17) ng/ml] ( $t = -6.809$ ,  $P = 0.025$ ), with significant differences. The level of serum IGF-1 of cases in the severe disease group [123.25 (98.51, 136.65) ng/ml] was still significantly lower than that of the control group, with significant difference ( $Z = -2.552$ ,  $P = 0.011$ ). White blood cell (WBC)  $> 15 \times 10^9/L$  ( $\chi^2 = 19.959$ ,  $P < 0.001$ ), fasting blood-glucose (GLU)  $> 8.3$  mmol/L ( $\chi^2 = 22.162$ ,  $P < 0.001$ ), heat range ( $Z = -7.872$ ,  $P < 0.001$ ) and neurological symptoms ( $\chi^2 = 21.475$ ,  $P < 0.001$ ) were significantly different in severe disease group and mild disease group. ROC analysis showed that the optimal critical value of IGF-1 was 105.83 ng/ml, the sensitivity and specificity were 55.6% and 87.5%, respectively, and the area under the curve was 0.728. Multivariate Logistic regression analysis showed that IGF-1  $< 105.83$  ng/ml ( $OR = 9.182$ , 95%CI: 2.377-35.465,  $P = 0.001$ ), WBC  $> 15 \times 10^9/L$  ( $OR = 4.836$ , 95%CI: 1.473-15.871,  $P = 0.009$ ), fasting blood-glucose  $> 8.3$  mmol/L ( $OR = 22.109$ , 95%CI: 2.736-178.664,  $P = 0.004$ ), thermal range ( $OR = 2.413$ , 95%CI: 1.706-3.413,  $P < 0.001$ ) were all risk factors for severe HFMD. **Conclusions** The level of serum IGF-1 is related to the severity of HFMD, and the decrease of serum IGF-1 level is a risk factor for the progression of HFMD disease, and IGF-1  $< 105.83$  ng/ml has early warning value for severe HFMD.

**【Key words】** Hand, foot and mouth disease; Insulin-like growth factor-1; Severe

手足口病 (hand foot and mouth disease, HFMD) 是一种临床表现以手、足、口腔、臀和肛周等部位出现皮疹、疱疹为主要特点的丙类急性传染病, 主要是由柯萨奇病毒A16 (Coxsackievirus A16, CoxA16) 和肠道病毒71型 (enterovirus 71, EV71) 等肠道病毒感染导致<sup>[1]</sup>, 而重型及危重型HFMD多由EV71感染引起<sup>[2]</sup>。普通型HFMD患儿临床多表现为伴或不伴发热、手足出现皮疹、口腔疱疹或溃疡等, 病程较短, 多数可自行缓解; 少数患儿病情可能发展为重症, 出现神经系统受累症状, 甚至出现脑膜炎、脑干脑炎和脊髓炎等; 极少数发展为危重症出现呼吸、循环系统障碍, 例如肺水肿、肺出血或循环衰竭等, 病死率极高<sup>[3]</sup>; 近年来, 由CoxA16感染引起的重型、危重型HFMD病例数较往年有上升趋势<sup>[4-5]</sup>。目前重症和危重症HFMD发病机制尚不明确, 故探究HFMD重症化的相关影响因素至关重要。

胰岛素样生长因子-1 (insulin like growth

factor-1, IGF-1) 是一种可以在人体内发挥广泛生物学作用的小分子单链多肽<sup>[6]</sup>, 主要由肝细胞产生, 是临床上常见的评估生长、发育指标。IGF-1通过内分泌、旁分泌、自分泌的方式进入人体, 与胰岛素样生长因子结合蛋白 (insulin like growth factor-binding protein, IGFBP) 结合<sup>[7]</sup>, 再与其受体结合激活下游通路, 靶向人体器官及组织, 发挥生物学作用<sup>[8]</sup>。但目前发现IGF-1不仅与促进生长、分化有关, 也与心血管系统疾病、癌症、糖尿病并发症、骨与骨骼肌代谢等疾病相关, 更在中枢神经系统保护、修复中发挥重要的作用<sup>[9]</sup>, 在感染性疾病中也有着重要影响<sup>[10]</sup>。有研究表明, 中枢神经系统感染患儿在病程早期, 神经组织受到损伤后, IGF-1透过血脑屏障进入神经组织中保护神经细胞, 故病程早期血清IGF-1水平降低, 脑脊液中IGF-1水平升高, 故中枢神经系统感染患儿可通过检测脑脊液中IGF-1水平作为脑损伤的标志物<sup>[11]</sup>。重症HFMD可引起中枢神经系统损害, 而血清中IGF-1水平与重

症HFMD病情预警及进展却鲜有报道。本研究探讨IGF-1水平是否可作为HFMD病情进展预警标志,对于早期发现重症病例及时干预病情进展有重要意义,现报道如下。

## 资料与方法

### 一、研究对象与分组

选取西安市儿童医院2020年6月至2022年7月收治住院的HFMD患儿为研究对象,根据《中国0~18岁儿童、青少年身高、体重的标准化生长曲线》<sup>[12]</sup>中儿童身高、体重生长曲线,选择生长发育水平良好(身高和体重均处于 $P_{50}$ 百分位数)的147例HFMD儿童为病例组,其中男86例、女61例,年龄为[1.92 (1.17, 2.67)]岁;根据《手足口病诊疗指南(2018年版)》<sup>[13]</sup>中普通型和重型诊断标准将病例组分为轻症组(99例)和重症组(48例),重症组中男28例,女20例,年龄为[2.00 (1.58, 2.67)]岁;轻症组中男58例、女41例,年龄为[1.67 (1.00, 2.58)]岁。

所有病例均符合《手足口病诊疗指南(2018年版)》诊断标准,且肛拭子中肠道病毒RNA核酸检测为阳性。病程1~3 d为急性期,出院当天视为恢复期。选择儿童保健科同期性别、年龄相匹配及生长发育水平良好(身高和体重均处于 $P_{50}$ 百分位数)的健康体检儿童45例为对照组,其中男22例、女23例,年龄为[2.17 (1.29, 3.04)]岁。对照组与病例组患儿年龄和性别均相匹配。本研究经西安市儿童医院伦理委员会审核批准(批件编号:20230051)。

排除标准:①同时合并其他儿童发疹性疾病者;②合并其他疾病或创伤,以及有遗传病家族史者;③近期使用免疫抑制剂或激素类药物者;④合并其他病毒所致脑炎或脑膜炎、脊髓灰质炎、肺炎、心肌炎等;⑤合并有矮小症或性早熟等疾病;⑥生长发育明显迟缓者;⑦对照组儿童近1个月内患HFMD及其他疾病;⑧病例资料及信息不全的病例。

### 二、标本采集

抽取病例组患儿入院次日晨起空腹静脉血2~3 ml作为急性期血液标本,抽取病例组患儿出院当天清晨空腹静脉血2~3 ml作为恢复期血液标本,同样方法抽取对照组儿童体检时晨起空腹静脉血

2~3 ml,将各组血液标本置于肝素抗凝管内,离心分离血清后,置于-80℃冰箱中,采用酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)检测血清中IGF-1水平。试剂盒购于上海优选生物科技有限公司,操作方法均严格按照说明书进行。

### 三、统计学处理

采用SPSS 22.0软件进行统计分析,符合正态分布的计量资料(重症组IGF-1)以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用独立样本 $t$ 检验;非正态分布的计量资料(年龄、轻症组和对照组IGF-1、热程、热峰以及降钙素原)以中位数(四分位数)[ $M(P_{25}, P_{75})$ ]表示,多组间比较采用Kruskal-Wallis  $H$ 秩和检验;计数资料(性别、居住地、是否母乳喂养、出现神经系统、循环系统、呼吸系统症状、白细胞计数 $> 15 \times 10^9/L$ 、空腹血糖 $> 8.3 \text{ mmol/L}$ 、超敏C-反应蛋白 $> 5 \text{ mg/L}$ 、肌酸激酶同工酶 $> 25 \text{ U/L}$ 、丙氨酸氨基转移酶 $> 30 \text{ U/L}$ 、天冬氨酸氨基转移酶 $> 44 \text{ U/L}$ 、心电图异常、脑电图异常以及头颅核磁异常)采用例(%)表示,采用Pearson  $\chi^2$ 检验。多因素Logistic回归分析HFMD重症化的相关因素。绘制IGF-1指标的受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)评价血清IGF-1水平对重症HFMD的预测效能。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 结 果

### 一、HFMD轻症组与重症组患儿的一般资料和临床特征

两组患儿性别、年龄、居住地(城市/农村)、是否母乳喂养和热峰差异无统计学意义( $P$ 均 $> 0.05$ );重症组患儿热程显著长于轻症组( $Z = -7.872, P < 0.001$ ),出现神经系统症状病例占比显著高于轻症组( $\chi^2 = 21.475, P < 0.001$ ),差异有统计学意义,见表1。

### 二、HFMD轻症组和重症组患儿实验室指标和辅助检查

两组患儿超敏C-反应蛋白 $> 5 \text{ mg/L}$ 、肌酸激酶同工酶 $> 25 \text{ U/L}$ 、丙氨酸氨基转移酶 $> 30 \text{ U/L}$ 、天冬氨酸氨基转移酶 $> 44 \text{ U/L}$ 、心电图异常患儿比例和降钙素原水平差异均无统计学意义( $P$ 均 $> 0.05$ );重症组患儿中白细胞计数 $> 15 \times 10^9/L$  ( $\chi^2 = 19.959$ 、

$P < 0.001$ )、空腹血糖  $> 8.3 \text{ mmol/L}$  ( $\chi^2 = 22.162$ 、 $P < 0.001$ ) 占比均高于轻症组, 差异均有统计学意义, 见表2。

### 三、血清IGF-1水平与HFMD重症化的相关性

1. HFMD病例组和对照组血清IGF-1水平: 病例组与对照组年龄和性别差异无统计学意义 ( $P$ 均  $> 0.05$ )。病例组HFMD患儿血清IGF-1水平较对照组显著降低, 差异有统计学意义 ( $Z = -5.867$ 、 $P < 0.001$ ) , 见表3。

### 2. 轻症组、重症组患儿和对照组血清IGF-1

水平: 各组间血清IGF-1水平差异具有统计学意义 ( $H = 36.835$ 、 $P < 0.001$ )。其中轻症组与重症组 ( $Z = -4.484$ 、 $P < 0.001$ )、轻症组与对照组 ( $Z = -4.170$ 、 $P < 0.001$ )、重症组与对照组 ( $Z = -7.273$ 、 $P < 0.001$ ) 两两比较差异均有统计学意义, 见表4。

3. HFMD轻症组和重症组患儿急性期与恢复期血清IGF-1水平: 治疗后轻症组患儿恢复期血清IGF-1水平较急性期显著升高, 差异有统计学意义 ( $Z = -5.473$ 、 $P < 0.001$ ) ; 重症组患儿恢复期

表1 HFMD轻症组与重症组患儿一般资料和临床特征

| 一般资料和临床特征                              | 轻症组 (99例)            | 重症组 (48例)            | 统计量                 | P值        |
|--|----------------------|----------------------|---------------------|-----------|
| 性别 (男/女, 例)                            | 58/41                | 28/20                | $\chi^2 = 0.001^a$  | 0.977     |
| 年龄 [M (P25, P75), 岁]                   | 1.67 (1.00, 2.58)    | 2.00 (1.58, 2.67)    | $Z = -1.945$        | 0.052     |
| 城市/农村 (例)                              | 55/44                | 27/21                | $\chi^2 = 0.006^a$  | 0.937     |
| 母乳喂养 [例 (%)]                           | 68 (68.69)           | 31 (64.58)           | $\chi^2 = 0.248^a$  | 0.619     |
| 热程 [M (P25, P75), d]                   | 2 (2, 3)             | 5 (4, 5)             | $Z = -7.872$        | $< 0.001$ |
| 热峰 [M (P25, P75), $^{\circ}\text{C}$ ] | 39.20 (38.90, 39.80) | 39.30 (39.10, 39.50) | $Z = -0.228$        | 0.820     |
| 神经系统症状 [例 (%)]                         | 32 (32.32)           | 35 (72.92)           | $\chi^2 = 21.475^a$ | $< 0.001$ |
| 循环系统症状 [例 (%)]                         |                      |                      | —                   | —         |
| 血压升高                                   | 0 (0.00)             | 2 (4.17)             |                     |           |
| 循环障碍                                   | 0 (0.00)             | 2 (4.17)             |                     |           |
| 呼吸系统症状 [例 (%)]                         |                      |                      | —                   | —         |
| 呼吸异常*                                  | 0 (0.00)             | 2 (4.17)             |                     |           |
| 神经源性肺水肿                                | 0 (0.00)             | 0 (0.00)             |                     |           |

注: “—”未行统计学处理; <sup>a</sup>: Pearson  $\chi^2$  检验; \*: 呼吸异常包括呼吸增快、减慢或节律不整

表2 HFMD轻症组和重症组患儿实验室指标和辅助检查

| 指标                                      | 轻症组 (99例)         | 重症组 (48例)         | 统计量                 | P值        |
|---|-------------------|-------------------|---------------------|-----------|
| WBC $> 15 \times 10^9/\text{L}$ [例 (%)] | 18 (18.18)        | 26 (54.17)        | $\chi^2 = 19.959^a$ | $< 0.001$ |
| hsCRP $> 5 \text{ mg/L}$ [例 (%)]        | 67 (67.68)        | 35 (72.92)        | $\chi^2 = 0.418^a$  | 0.518     |
| PCT [M (P25, P75), ng/ml]               | 0.17 (0.09, 0.34) | 0.12 (0.07, 0.24) | $Z = -1.573$        | 0.116     |
| 空腹血糖 $> 8.3 \text{ mmol/L}$ [例 (%)]     | 2 (2.02)          | 13 (27.08)        | $\chi^2 = 22.162^a$ | $< 0.001$ |
| CK-MB $> 25 \text{ U/L}$ [例 (%)]        | 33 (33.33)        | 18 (37.50)        | $\chi^2 = 0.248^a$  | 0.619     |
| ALT $> 30 \text{ U/L}$ [例 (%)]          | 8 (8.08)          | 6 (12.50)         | $\chi^2 = 0.733^a$  | 0.392     |
| AST $> 44 \text{ U/L}$ [例 (%)]          | 9 (9.09)          | 6 (12.50)         | $\chi^2 = 0.410^a$  | 0.522     |
| 心电图异常 [例 (%)]                           | 7 (7.07)          | 7 (14.58)         | $\chi^2 = 2.117^a$  | 0.146     |
| 脑电图异常 [例 (%)]                           | 0 (0.00)          | 19 (39.58)        | —                   | —         |
| 头颅核磁共振异常 [例 (%)]                        | 0 (0.00)          | 28 (58.33)        | —                   | —         |

注: “—”未行统计学处理; WBC: 白细胞, hs-CRP: 超敏 C-反应蛋白, PCT: 降钙素原, CK-MB: 肌酸激酶同工酶, ALT: 丙氨酸氨基转移酶, AST: 天门冬氨酸氨基转移酶; <sup>a</sup>: Pearson  $\chi^2$  检验

表3 HFMD病例组和对照组一般资料及IGF-1水平

| 组别  | 例数  | 性别 (男/女, 例)      | 年龄 [M (P25, P75), 岁] | IGF-1 [M (P25, P75), ng/ml] |
|-----|-----|------------------|----------------------|-----------------------------|
| 病例组 | 147 | 86/61            | 1.92 (1.17, 2.67)    | 100.83 (79.12, 127.56)      |
| 对照组 | 45  | 22/23            | 2.17 (1.29, 3.04)    | 133.00 (117.16, 157.85)     |
| 统计量 |     | $\chi^2 = 1.294$ | $Z = -1.665$         | $Z = -5.867$                |
| P值  |     | 0.255            | 0.096                | $< 0.001$                   |

血清IGF-1水平同样较急性期显著升高,差异有统计学意义( $t=-6.809$ 、 $P=0.025$ );重症组患儿恢复期血清IGF-1水平仍显著低于对照组,差异有统计学意义( $Z=-2.552$ 、 $P=0.011$ );轻症组患儿恢复期血清IGF-1水平和对照组差异无统计学意义( $Z=-0.571$ 、 $P=0.568$ )。见表5。

四、HFMD重症化的多因素Logistic回归分析

将上述单因素分析中差异有统计学意义的指标作为自变量进行多因素分析,结果显示,IGF-1 < 105.83 ng/ml ( $OR=9.182$ 、95%CI: 2.377~35.465、 $P=0.001$ )、白细胞计数 >  $15 \times 10^9/L$  ( $OR=4.836$ 、95%CI: 1.473~15.871、 $P=0.009$ )、空腹血糖 > 8.3 mmol/L ( $OR=22.109$ 、95%CI: 2.736~178.664、 $P=0.004$ )、热程 ( $OR=2.413$ 、95%CI:

1.706~3.413、 $P<0.001$ )均为HFMD重症化的危险因素,见表6。

五、HFMD患儿血清IGF-1水平预测重症HFMD的ROC曲线

IGF-1水平预测重症HFMD的ROC曲线下面积(AUC)为0.728 (95%CI: 0.648~0.809),基于约登指数最大值计算出IGF-1水平的最佳截断(cut-off)值为105.83 ng/ml,见图1,其预测重症HFMD的敏感度和特异度分别为55.6%和87.5%,阳性预测值为48.84%,阴性预测值为90.16%,符合度为65.99%。

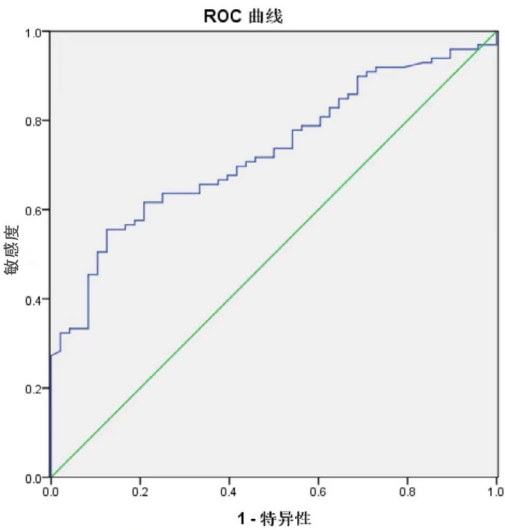


图1 IGF-1水平预测HFMD患儿重症化的ROC曲线

表4 HFMD轻症组、重症组患儿与对照组血清IGF-1水平

| 组别                        | 例数 | IGF-1 [M (P25, P75), ng/ml] |
|---------------------------|----|-----------------------------|
| 轻症组                       | 99 | 113.09 (85.80, 135.36)      |
| 重症组                       | 48 | 88.83 (70.97, 100.77)       |
| 对照组                       | 45 | 133.00 (117.16, 157.85)     |
| H值                        |    | 36.835                      |
| P值                        |    | < 0.001                     |
| Z值 <sub>轻症组 vs. 重症组</sub> |    | -4.484                      |
| P值 <sub>轻症组 vs. 重症组</sub> |    | < 0.001                     |
| Z值 <sub>轻症组 vs. 对照组</sub> |    | -4.170                      |
| P值 <sub>轻症组 vs. 对照组</sub> |    | < 0.001                     |
| Z值 <sub>重症组 vs. 对照组</sub> |    | -7.273                      |
| P值 <sub>重症组 vs. 对照组</sub> |    | < 0.001                     |

表5 HFMD轻症组和重症组患儿急性期与恢复期血清IGF-1水平 (ng/ml)

| 组别                        | 例数 | 急性期                                  | 恢复期                                  | 统计值        | P值      |
|---------------------------|----|--------------------------------------|--------------------------------------|------------|---------|
| 轻症组                       | 99 | 113.09 (85.80, 135.36) <sup>a</sup>  | 140.25 (123.45, 154.34) <sup>a</sup> | $Z=-5.473$ | < 0.001 |
| 重症组                       | 48 | 87.24 ± 21.17 <sup>b</sup>           | 120.93 ± 26.96 <sup>b</sup>          | $t=-6.809$ | 0.025   |
| 对照组                       | 45 | 133.00 (117.16, 157.85) <sup>a</sup> | —                                    | —          | —       |
| Z值 <sub>轻症组 vs. 对照组</sub> |    | -4.170                               | -0.571                               |            |         |
| P值 <sub>轻症组 vs. 对照组</sub> |    | < 0.001                              | 0.568                                |            |         |
| Z值 <sub>重症组 vs. 对照组</sub> |    | -7.273                               | -2.552                               |            |         |
| P值 <sub>重症组 vs. 对照组</sub> |    | < 0.001                              | 0.011                                |            |         |

注: <sup>a</sup>: 采用 M (P25, P75) 表示数据, <sup>b</sup>: 采用  $\bar{x} \pm s$  表示数据; “—”: 未行统计学分析

表6 HFMD重症化的多因素 Logistic 回归分析

| 影响因素                       | $\beta$ 值 | S.E.值 | Wald $\chi^2$ 值 | P值      | OR值    | 95%CI         |
|----------------------------|-----------|-------|-----------------|---------|--------|---------------|
| IGF-1 < 105.83 ng/ml       | 2.217     | 0.689 | 10.344          | 0.001   | 9.182  | 2.377~35.465  |
| 白细胞计数 > $15 \times 10^9/L$ | 1.576     | 0.606 | 6.756           | 0.009   | 4.836  | 1.473~15.871  |
| 空腹血糖 > 8.3 mmol/L          | 3.096     | 1.066 | 8.433           | 0.004   | 22.109 | 2.736~178.664 |
| 热程 (d)                     | 0.881     | 0.177 | 24.800          | < 0.001 | 2.413  | 1.706~3.413   |
| 神经系统症状 [例 (%)]             | 0.658     | 0.599 | 1.205           | 0.272   | 1.931  | 0.596~6.251   |

## 讨 论

HFMD是由肠道病毒感染引起的临床表现以手、足和臀等部位出现皮疹、溃疡,伴口腔疱疹为主要特点的丙类传染病,多见于5岁以下儿童<sup>[14]</sup>。HFMD分为普通型、重型和危重型,普通型HFMD患儿一般临床多表现为发热、特定部位出现皮疹和疱疹,但病程短、恢复快,经有效对症、支持治疗后病情很快得到控制,一般不出现神经和循环等系统受累表现;重症、危重型HFMD易损害神经、呼吸和循环系统,引起脑炎、脑脊髓炎、肺水肿和循环衰竭等严重并发症<sup>[15]</sup>。目前HFMD重症和危重症的发病机制尚未完全明确,且重症及危重症病死率极高,故早期识别可能导致重型、危重症HFMD发生的危险因素,及时干预,对降低患儿病死率有十分重要意义。

IGF-1是一种具有促进细胞分化、增殖等多种功能的细胞增殖调控因子<sup>[16]</sup>;近年来发现IGF-1参与了多种感染性疾病的发生和发展过程<sup>[17-19]</sup>。IGF-1在中枢神经系统疾病研究也逐渐成为热门方向。IGF-1可从血浆通过脉络膜运输到中枢神经系统,也可由中枢神经系统内局部的神经元和神经胶质细胞产生<sup>[20]</sup>。IGF-1在中枢神经系统内可调控早期大脑细胞发育、神经递质的产生、神经髓鞘及突触形成等,IGF-1在中枢神经系统炎症中有重要的神经保护作用<sup>[25]</sup>。IGF-1及其受体大量表达时,能阻止促发信号分子产生,增强超氧化物歧化酶、神经营养因子等神经保护分子的产生,减轻神经元损伤,增加保护神经的作用<sup>[21-23]</sup>。IGF-1通过扩张非新生血管床来降低脑血管阻力,增加脑组织局部血流量,减轻神经元缺血、缺氧性损伤;IGF-1可加速受损神经的再生能力、提高神经胶质细胞的分化、增加神经髓鞘和突触的生长速度,也可对受损神经细胞进行修复、对神经细胞凋亡产生抑制<sup>[24-25]</sup>。但目前IGF-1与重症HFMD神经系统受累的研究报道较少,故本研究分析IGF-1水平是否能作为重症HFMD发生的预警指标。

本研究通过比较不同严重程度HFMD患儿与健康体检儿童血清IGF-1水平,发现HFMD患儿急性期血清IGF-1水平较正常儿童显著降低,提示血清低IGF-1水平与HFMD发生有一定关联。HFMD重症组较轻症组患儿急性期血清IGF-1水平低,提示血清IGF-1水平与HFMD病情严重程度有一定

关系,血清IGF-1水平有可能作为HFMD重症化的预警指标。HFMD病例组患儿恢复期血清IGF-1水平较急性期显著升高,分析可能原因:在HFMD病程急性期,HFMD患儿体内的炎症反应抑制IGF-1产生,且外周血中IGF-1透过血脑屏障进入神经组织中发挥保护神经作用;在病程恢复期,可能是因自身反馈调节及神经组织功能的恢复引起血清IGF-1显著升高,与朱琳等<sup>[26]</sup>研究结果相符。进一步绘制血清IGF-1水平预测HFMD重症化ROC曲线分析显示当血清IGF-1水平 $< 105.83 \text{ ng/ml}$ 时,对HFMD重症化有一定诊断价值,灵敏度和特异度分别为55.6%和87.5%。进一步多因素Logistic回归分析表明,IGF-1 $< 105.83 \text{ ng/ml}$ 、白细胞计数 $> 15 \times 10^9/\text{L}$ 、空腹血糖 $> 8.3 \text{ mmol/L}$ 以及热程均为HFMD重症化的危险因素。

综上,血清IGF-1水平在HFMD患儿病情进展过程中有重要作用,尤其在重症HFMD病情转归过程中发挥重要的保护作用;血清IGF-1水平降低是HFMD病情进展的危险因素之一,具有预警价值,对临床诊断及预后具有指导意义。血清IGF-1水平 $< 105.83 \text{ ng/ml}$ 时,可能为HFMD重症化的预警因素。但本研究样本量有限,未收集到危重症HFMD患儿临床资料,故今后需扩大样本量,应尽可能多地收集危重症HFMD临床资料,以更精准可靠地研究血清IGF-1水平在HFMD重症化诊断中的价值。

## 参 考 文 献

- [1] 梁礼娟, 肖政辉, 王友洁, 等. 2013至2017年手足口病患儿临床流行病学特征分析[J]. 中国小儿急救医学, 2020, 27(12): 947-949.
- [2] 张玉凤, 符佳, 王军, 等. 205例手足口病合并惊厥患儿的病原学及临床特征[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2021, 15(1): 53-59.
- [3] 赵惠娅, 张秀英, 高慧. 小儿重症手足口病的临床特征及其预后的影响因素研究[J]. 中国实用医刊, 2022, 49(16): 63-67.
- [4] Susanna E, Nicola P. Hand, foot and mouth disease: current knowledge on clinical manifestations, epidemiology, aetiology and prevention[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2018, 37(3): 391-398.
- [5] 邓慧玲, 张玉凤, 薛泽润, 等. 2018年西安地区重症手足口病病原学及临床特点[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2019, 34(22): 1715-1719.
- [6] 孙明慧. 膳食中的营养素对儿童及青少年胰岛素样生长因子-1浓度影响的研究进展[J]. 国际儿科学杂志, 2021, 48(8): 551-554.
- [7] Varma Shrivastav S, Bhardwaj A, Pathak KA, et al. Insulin-like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3): unraveling the role in mediating IGF-independent effects within the cell[J]. Front Cell Dev Biol, 2020, 8: 286.
- [8] Choi E, Kikuchi S, Gao H, et al. Mitotic regulators and the SHP2-MAPK pathway promote IR endocytosis and feedback regulation of insulin signaling[J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 1473-1490.
- [9] Baltazar-Lara R, Ávila-Mendoza J, Martínez-Moreno CG, et al.

- Neuroprotective effects of growth hormone (GH) and insulin-like growth factor type 1 (IGF-1) after hypoxic-ischemic injury in chicken cerebellar cell cultures[J]. *Int J Mol Sci*,2021,22(1):256-279.
- [10] 闫凯悦, 邓慧玲, 陈媛, 等. 胰岛素样生长因子-1与感染性疾病的研究进展[J]. *中国小儿急救医学*,2022,29(10):828-831.
- [11] 李璐. 中枢神经系统感染患儿神经元特异性烯醇化酶与胰岛素样生长因子 I 的表达及临床意义[J]. *中华医院感染学杂志*,2015,23(25):5465-5467.
- [12] 李辉, 季成叶, 宗心南. 中国0-18岁儿童, 青少年身高, 体重的标准化生长曲线[J]. *中华儿科杂志*,2009,47(7):487-492.
- [13] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 手足口病诊疗指南(2018年版)[J]. *中华临床感染病杂志*,2018,11(3):161-166.
- [14] 张静, 李秀惠, 李丽, 等. 手足口病病原学和流行病学研究进展[J]. *中华流行病学杂志*,2022,43(05):771-783.
- [15] 嵇红, 陈庆会, 张雪峰, 等. 儿童重症手足口病的临床特征和预后以及预警指标分析[J]. *中华实验和临床病毒学杂志*,2021,35(1):89-95.
- [16] Aguirre GA, De Ita JR, de la Garza RG, et al. Insulin-like growth factor-1 deficiency and metabolic syndrome[J]. *J Transl Med*,2016,14(1):3-26.
- [17] 田杨, 曾洁群, 朱翠平, 等. 血清生长激素和胰岛素样生长因子- I 在危重症中的变化及
- [18] Altindis E, Cai W, Sakaguchi M, et al. Viral insulin-like peptides activate human insulin and IGF-1 receptor signaling: A paradigm shift for host-microbe interactions[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*,2018,115(10):2461-2466.
- [19] Yang Z. Potential effect of chronic *Helicobacter pylori* infection on glucose metabolism of Mongolian gerbils[J]. *World J Gastroenterol*, 2015,21(44):12593-12604.
- [20] Janowska J, Gargas J, Ziemka-Nalecz M, et al. Oligodendrocyte response to pathophysiological conditions triggered by episode of perinatal hypoxia-ischemia: role of IGF-1 secretion by glial cells[J]. *Mol Neurobiol*,2020,57(10):4250-4268.
- [21] Morales-Garza. Experimental approach to IGF-1 therapy in CCl4-induced acute liver damage in healthy controls and mice with partial IGF-1 deficiency[J]. *J Transl Med*,2017,15(1):96-110.
- [22] Hort J, Valis M, Kuca K, et al. Vascular cognitive impairment: information from animal models on the pathogenic mechanisms of cognitive deficits[J]. *Int J Mol Sci*,2019,20(10):2405-2422.
- [23] Lara-Diaz VJ, Castilla-Cortazar I, Martin-Estal I, et al. IGF-1 modulates gene expression of proteins involved in inflammation, cytoskeleton, and liver architecture[J]. *J Physiol Biochem*,2017,73(2):245-258.
- [24] Bibollet-Bahena O, Cui Q, Almazan G. The insulin-like growth factor-1 axis and its potential as a therapeutic target in central nervous system (CNS) disorders[J]. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem*,2009,9(2):95-109.
- [25] Zhong J, Zhao L, Du Y, et al. Delayed IGF-1 treatment reduced long-term hypoxia-ischemia-induced brain damage and improved behavior recovery of immature rats[J]. *Neurol Res*,2013,31(5):483-489.
- [26] 朱琳, 宋春兰, 崔亚杰, 等. 手足口病患儿血清脂联素和胰岛素样生长因子-1水平变化及其临床意义[J]. *中国临床新医学*,2020,13(4):381-385.

(收稿日期: 2023-01-06)

(本文编辑: 孙荣华)

闫凯悦, 邓慧玲, 张玉凤, 等. 胰岛素样生长因子-1与手足口病重症化的相关性研究 [J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志 (电子版)*, 2023,17(3):151-157.