

• 论 著 •

# 降钙素原等炎症标志物检测在儿童手足口病中的意义

段发强<sup>1</sup>, 邓明惠<sup>1</sup>, 蔺咏梅<sup>2</sup>, 侯 轩<sup>1</sup>, 辜依海<sup>1</sup>

(1. 西安交通大学附属三二〇一医院:1. 微免科;2. 感染病性疾病科, 陕西汉中 723000)

**摘 要:**目的 探讨降钙素原(PCT)、C 反应蛋白(CRP)、白细胞(WBC)等炎症标志物检测在手足口病患者临床诊断中的意义。方法 分析 138 例手足口患儿(观察组)和 50 例健康儿童(对照组)的 PCT、WBC 计数、中性粒细胞计数(NC)、淋巴细胞(Ly)、CRP、免疫球蛋白等常见实验室指标, 并进行比较。结果 观察组患儿 PCT、CRP、WBC、NC、Ly%、IgM 等水平平均高于对照组, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ); IgG、IgA 水平平均低于对照组, 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。结论 PCT、WBC、NC、Ly、CRP 等炎症标志物和免疫球蛋白的检测可为小儿手足口病的诊断提供依据。

**关键词:**降钙素原; 白细胞; C 反应蛋白; 免疫球蛋白; 手足口病; 炎症标志物

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.04.007 文献标识码:A 文章编号:1673-4130(2015)04-0446-03

## Significance of procalcitonin and other inflammatory markers in pediatric patients with HFMD

Duan Faqiang<sup>1</sup>, Deng Minghui<sup>1</sup>, Lin Yongmei<sup>2</sup>, Hou Xuan<sup>1</sup>, Gu Yihai<sup>1</sup>

(1. Department of Microbiology and Immunology, 2. Department of Infectious Diseases, 3201 Hospital Affiliated to Medical School of Xi'an Jiaotong University, Hanzhong, Shaanxi 723000, China)

**Abstract:**Objective To investigate the significance of procalcitonin(PCT), C-reactive protein(CRP), white blood cell(WBC) and other inflammatory markers in the diagnosis of pediatric patients with HFMD. **Methods** 138 cases of pediatric patients with foot and mouth disease(study group) and 50 cases of healthy children(control group) were recruited in the study. Procalcitonin(PCT), white blood cell(WBC), neutrophil count(NC), lymphocyte count(Ly), immunoglobulins, C-reactive protein and other indicators were determined and compared. **Results** PCT, CRP, WBC, NC, Ly% and IgM levels were higher in study group than those in control group, the differences were all statistically significant( $P<0.05$ ); IgG, IgA levels in control group were lower than that in control group, the differences were statistically significant( $P<0.05$ ). **Conclusion** PCT, WBC, NC, Ly, CRP and IgA, IgG, IgM can provide experimental evidence for diagnosis of children with hand foot and mouth disease.

**Key words:**procalcitonin; white blood cell; C reactive protein; immune globulin; hand-foot and mouth disease; inflammatory markers

手足口病是由肠道病毒引起的急性传染病,以柯萨奇 A 组 16 型(CoxA16)、肠道病毒 71 型(EV71)多见,多发生于学龄前儿童,尤以 3 岁以下年龄儿童发病率最高。主要症状表现为手、足、口腔等部位的斑丘疹、疱疹。少数病例可出现脑膜炎、肺炎、脑脊髓炎、肺水肿、循环障碍等,多由 EV71 感染引起,致死原因主要为脑干脑炎及神经源性肺水肿。异常免疫反应在其发病过程中起着重要作用,人体免疫功能可能对手足口病的转归发挥重要的作用<sup>[1]</sup>。降钙素原(PCT)是近年研究较多的感染相关性生物标志物,研究表明 PCT 与感染所致的身炎症反应综合征(SIRS)的严重程度和预后具有明确的相关性<sup>[2]</sup>;目前,PCT 作为常规临床检测指标已被广泛应用。C 反应蛋白(CRP)、WBC 计数、中性粒细胞计数(NC)、淋巴细胞(Ly)计数是鉴别细菌感染的传统指标;免疫球蛋白是机体免疫细胞受到病原微生物等抗原物质刺激后产生的重要免疫分子,检测免疫球蛋白水平是了解机体免疫状态的必要手段。笔者通过观察 PCT 等常见炎症指标,探讨了手足口病患儿的抗感染反应状况,旨在为临床发现手足口患儿 SIRS,及时处理预防多器官功能障碍综合征(MODS)提供依据。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取本院 2013 年 1 月至 2014 年 5 月收治的

138 例手足口病患者作为观察组,所有纳入患儿均符合手足口病诊断标准且排除其他疾病,其中轻症患儿 131 例,重症患儿 6 例,危重患儿 1 例;年龄 6 个月至 6 岁,平均(2.45±1.1)岁,其中男 84 例,女 54 例;另外选取同期于本院儿保中心体检且合格的健康儿童 50 例作为对照组,年龄 2~6 岁,平均(2.6±1.4)岁,其中男 26 例、女性 24 例,两组儿童一般资料具有可比性。

**1.2 方法** 两组儿童均于入院后空腹采血,第 1 管抽取 2 mL 静脉血用 EDTA-K<sub>2</sub>-抗凝,用贝克曼 LH750 血液分析仪测定 WBC、NC%、Ly%并计算 NC 和 Ly 的绝对值;第 2 管直接用干燥管抽取 3 mL 静脉血用于其余项目检测,在全自动生化分析仪 AU640 上用免疫比浊法测定 IgA、IgG、IgM、CRP 浓度,试剂盒购自上海德赛试剂公司;PCT 采用双抗体夹心法(罗氏诊断产品上海有限公司)cobas 411 化学发光全自动免疫分析系统检测;检测前按标准操作规程要求进行仪器维护保养定标质控合格后检测样本。

**1.3 统计学处理** 数据分析采用统计软件 SPSS17.0,计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示,两组间比较采用独立样本  $t$  检验, $P<0.05$  为差异具有统计学意义。

### 2 结 果

**2.1 PCT 的检测** 观察组患儿 PCT 检测的最小值 0.02 ng/

mL,为本方法的检测下限,最大值 1.6 ng/mL;观察组均值高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );PCT 以 0.1 ng/mL 为临界值,大于该值即为阳性,观察组 PCT 阳性率为 31.1%(43/138)。

**2.2 WBC、Ly、NC 的检测** 观察组 WBC 最大值为  $25.37\times 10^9/L$ ,最小值为  $4.10\times 10^9/L$ ;观察组 WBC、Ly、NC 均值高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );WBC 以  $(4.0\sim 10.0)\times 10^9/L$  为临界值(2 岁以下以  $12.0\times 10^9/L$  为临界值),观察组 WBC 升高阳性率为 37.7%(52/138)。

**2.3 CRP 的检测** 观察组 CRP 最大值为 106.5 mg/L,最小值为 1.0 mg/L;观察组 CRP 均值明显高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );CRP 以 5.0 mg /L 为临界值,观察组 CRP 阳性率 42.0%(58/138)。

**2.4 免疫球蛋白的检测** 观察组 IgA 最大值为 2.12 g/L,最小值为 0.2 mg/L,观察组 IgG 最大值为 15.6 g/L,最小值为 4.38 mg/L,观察组 IgA 和 IgG 均值低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );IgA 以 0.7 g/L 为临界值,观察组 IgA 降低患儿所占比例为 52.2%(72/138);IgG 以 7.0 g/L 为临界值,观察组 IgG 降低所占百分率为 26.1%(36/138)。观察组 IgM 最大值为 2.64 g/L,最小值为 0.62 mg/L,观察组均值高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );IgM 以 2.6 g/L 为临界值,观察组 IgM 升高患儿所占比例为 5.8%(8/138)。

**2.5 联合检测** 观察组中 PCT、WBC、CRP、IgA、IgG 5 项指标任意一项阳性的患儿为 103 例,阳性率为 74.6%(103/138),与个单项指标检测相比阳性检出率增高。

**2.6 两组间各检测项目均值的比较** 见表 1。

表 1 各检测项目均值的比较

| 项目                     | 对照组( $n=50$ )    | 观察组( $n=138$ )   | $t$    | $P$  |
|------------------------|------------------|------------------|--------|------|
| WBC( $\times 10^9/L$ ) | $7.30\pm 1.36$   | $10.19\pm 3.86$  | 5.052  | 0.00 |
| IgA(g/L)               | $1.18\pm 0.37$   | $0.69\pm 0.34$   | -5.032 | 0.00 |
| PCT(ng/mL)             | $0.048\pm 0.015$ | $0.159\pm 0.231$ | 3.369  | 0.01 |
| Ly( $\times 10^9/L$ )  | $2.75\pm 0.84$   | $3.62\pm 1.74$   | 3.358  | 0.01 |
| IgG(g/L)               | $9.57\pm 1.94$   | $7.91\pm 1.89$   | -2.460 | 0.02 |
| CRP(mg/L)              | $2.89\pm 0.78$   | $11.12\pm 19.03$ | 3.054  | 0.03 |
| NC( $\times 10^9/L$ )  | $4.05\pm 0.80$   | $5.38\pm 3.14$   | 2.954  | 0.04 |
| IgM(g/L)               | $1.08\pm 0.32$   | $1.46\pm 0.52$   | 3.089  | 0.04 |

3 讨 论

手足口病主要由肠道病毒引起,好发于 3 岁以下的儿童,其主要表现为手、足、口腔等部位的斑丘疹、疱疹;SIRS 是近年来发现的与 MODS、多器官功能衰竭(MOF)密切相关的全身炎症反应性疾病,是感染或非感染因素作用于机体而引起的持续放大和自我破坏的全身性炎症反应,是引起 MODS 的重要原因;部分手足口病患儿表现为高热(38℃以上)、WBC 增高(大于  $12.0\times 10^9/L$ )、心率加快(超过 90 次/分)等全身炎症反应症状,异常免疫反应在其发生中起重要作用。人体免疫功能可能对手足口病的转归发挥重要的作用。李庆彦等[3]的研究显示,手足口病时 SIRS 的发生率为 36.8%,MODS 的发生率 11.79%,SIRS 是手足口病的重要临床表现,早期发现处理以防止 SIRS 发展成为 MODS 至关重要。

PCT 是降钙素的前体,正常情况时主要在甲状腺滤泡旁细胞内合成,在严重感染、严重创伤等情况下水平明显升高,PCT 是与感染密切相关的敏感指标,并作为一种促炎症因子参与炎症的病理生理过程[4];Karzai 等[5]的研究显示,发生 SIRS 时,PCT 较其他炎症介质(如白细胞介素,肿瘤坏死因子等)产生得更早。Meisner 等[6]研究表明,PCT 对于炎症刺激比 CRP、白细胞介素 6 等细胞因子反应更迅速,特异性、敏感性更高。有研究显示,PCT 可能是一种可以放大的二级炎症介质,却不是这些炎症反应的启动者,PCT 作为 SIRS 的临床辅助诊断标准之一,其水平的高低可反映病情的危重状态[4-7],并为临床病情转归提供客观依据[8]。当机体处于严重感染时,即使患者处于免疫抑制状态或尚无明显的临床表现,血浆中 PCT 浓度也可明显升高,其升高程度与感染的严重度呈正相关[9],PCT 作为临床新的炎性标志物,具有早期、特异、敏感的特性,优于传统的炎性标志物,而且它对病情的早期评估、预后评价及疗效观察具有一定的意义[10]。本研究发现,手足口病患儿 PCT 水平明显高于对照组,存在一定程度的全身炎症反应,本研究中所有观察病例都未发展成为 MODS,无死亡病例,这是主要得益于目前本院手足口病的规范治疗,大多数患儿都被控制在手足口病的 I~II 期,病情没有进一步发展。

WBC 对于诊断早期手足口病是一种敏感而非特异性诊断指标[11]。本研究中,手足口病患儿 WBC 升高的比例为 37.7%,高于文献[12]报道的 30%,可能是地域和疾病所在阶段的差异所致;观察数据还显示,手足口病患儿早期为 Ly 计数升高,然后随着病情的进展 NC 也升高,共同导致 WBC 计数升高,这可能是由于病毒感染后 Ly 首先增殖,导致机体全身免疫炎症反应,进而中性粒细胞反应性增加。

CRP 是一种急性时相反应蛋白,主要是白细胞介素 6 刺激肝脏和上皮细胞合成和分泌,能和肺炎链球菌的荚膜 C 多糖结合,属分泌型蛋白;是系统性炎症的非特异性标志,也是手足口病感染早期的敏感指标。目前普遍认为手足口病患者 CRP 的升高是病毒直接侵犯组织以及病毒感染后激发全身免疫炎症反应所致[13]。姚海林等[14]报道手足口病感染早期 CRP 阳性率为 67.8%,明显高于 WBC 的阳性率(44.7%)。本研究显示,手足口病普通患儿 CRP 水平也有所升高,比例为 42%,明显低于姚海林等[14]67.8%的比例而与本研究中 WBC 阳性的比例 37.7%相近,也高于孙德宏等[12]26%的比例。这主要是因为不同研究对象病情轻重程度的构成不同,但所有数据均显示联合检测 CRP、WBC、PCT 等指标有利于提高手足口病检出率。

免疫球蛋白作为机体免疫反应的主要应答因子,能直接反应机体免疫状态,观察组患儿血清 IgA、IgG 水平明显低于对照组,而 IgM 水平高于对照组,也与其他研究结果相一致[15-16]。手足口病时,机体免疫功能紊乱,表现为 IgA 低下,伴随分泌型 IgA 水平的降低,呼吸道抵抗病毒侵袭能力下降而进一步导致疾病加重。另外,本研究中,IgA 阳性率(52.0%)相较其他指标阳性率(PCT 31.1%、WBC 37.7%、CRP 42.0%)都高,IgA 降低或 IgA 代偿能力不足可能是患儿发病的重要环节,但这还有待于进一步证实。

综上所述,手足口病好发于免疫功能相对低下的低龄儿童,病毒感染复制会引起机体不同程度的全身炎症反应和靶器官的直接损伤,从而出现 MODS 或其他严重并发症;PCT、

CRP、WBC 等指标能为临床了解 SIRS 的发展程度提供依据,免疫球蛋白能客观地反映机体免疫状态,联合检测上述指标能提高手足口病诊断的阳性率,更准确地判断病情,为临床手足口病的准确救治提供更好的依据。

参考文献

[1] Liu S, Lee P, Lee C, et al. Different cytokine levels in enterovirus meningitis and encephalitis[J]. Infect Dis Clin Pract, 2005, 13(5): 241-246.

[2] 杨琦, 孙伟莉. 降钙素原的临床应用进展[J]. 蚌埠医学院学报, 2013, 38(5): 640-643.

[3] 李庆彦, 李庆方, 王思奎. 手足口病患者发生全身炎症反应综合征和多器官功能障碍综合征的临床研究[J]. 东南大学学报: 医学版, 2011, 30(4): 617-619.

[4] Whang KT, Vath SD, Becker KL, et al. Procalcitonin and proinflammatory cytokine interactions in sepsis[J]. Shock, 2000, 14(1): 73-78.

[5] Karzai W, Oberhoffer M, Meier-Hellmann A, et al. Procalcitonin—a new indicator of the systemic response to severe infections[J]. Infection, 1998, 25(6): 329-334.

[6] Meisner M, Müller V, Khakpour Z, et al. Induction of procalcitonin and proinflammatory cytokines in an anhepatic baboon endotoxin shock model[J]. Shock, 2003, 19(2): 187-190.

[7] Sponholz C, Sakr Y, Reinhart K, et al. Diagnostic value and prognostic implications of serum procalcitonin after cardiac surgery: a systematic review of the literature[J]. Crit Care, 2006, 10(5):

145.

[8] 李梅, 江莲, 刁玉巧, 等. 小儿全身炎症反应综合征降钙素原水平的测定及其临床意义[J]. 临床荟萃, 2009, 24(7): 599-601.

[9] Monneret G, Pachot A, Laroche B, et al. Procalcitonin and calcitonin gene-related peptide decrease LPS-induced tnfr production by human circulating blood cells, 12[O], 2000: 762-764.

[10] 梁明. 降钙素原定量检测在临床中的意义[J]. 内蒙古中医药, 2012, 31(2): 131-132.

[11] 丛玉隆, 尹一兵, 陈瑜. 检验医学高级教程[M]. 北京: 人民军医出版社, 2013: 720-721.

[12] 孙德宏, 赵桂娟, 徐书珍, 等. 手足口病初期炎症机制变化及临床意义[J]. 中国医药指南, 2013, 1(1): 6-8.

[13] 雷鸿斌, 王炯嫒, 易光明, 等. 手足口病患者治疗前后超敏 C 反应蛋白和肌酸激酶同工酶的变化及临床意义[J]. 检验医学与临床, 2011, 8(1): 34.

[14] 姚海林, 刘绍珍, 胡绍红, 等. 超敏 C-反应蛋白和白细胞计数联合检测对手足口病患者诊治的意义[J]. 中国社区医师: 医学专业, 2010, 12(18): 158.

[15] 韦海春. 手足口病患者血清心肌酶与免疫球蛋白水平变化及结果分析[J]. 中国医学创新, 2008, 5(35): 103-104.

[16] 王亚秋, 蒋玉红, 宋金莲, 等. EV71 相关手足口病并发肺水肿血清 IgM 水平的变化[J]. 青岛大学医学院学报, 2011, 47(4): 362-364.

(收稿日期: 2014-11-25)

(上接第 445 页)

病初期, CysC 浓度就开始升高, 少尿期达到高峰, 随后降低。CysC 与 Urea 和 Cr 均具有良好的相关性, 相关系数分别为 0.892 和 0.924, 较唐彩云<sup>[12]</sup>所报道的 0.766 和 0.801 高, 其原因可能与本研究所收集的标本量远高于唐彩云所研究的标本量有关, 而且 CysC 与 Urea 和 Cr 相比亦具有更高的阳性率。本研究还发现, 对于恢复期的绝大部分患者, Urea 和 Cr 已趋于正常, 而 CysC 多数仍异常, 提示这类患者的肾功能还未恢复, 需持续治疗, 这与 Tidman 等<sup>[13]</sup>学者的研究结果相似。由此可知, CysC 可作为 HFRS 所致急性肾损伤的早期诊断及病情监测的指标。

血清 RBP 和 CysC 联合检测 HFRS 可提高检测的灵敏度和特异度, 从而弥补单项检测漏诊的不足, 对于早期诊断及鉴别诊断 HFRS 所致急性肾损伤具有重要价值, 值得在临床上推广。

参考文献

[1] 高海锋, 乔芬, 王静. 血清视黄醇结合蛋白、胱抑素 C 和高半胱氨酸联合检测在早期糖尿病肾病中的诊断价值[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(16): 2089-2090.

[2] 李明子, 张旭, 朱白, 等. 血清 Cys C 测定在肾综合征出血热所致 ARF 中的意义[J]. 中国实验诊断学, 2009, 13(8): 1085-1086.

[3] 卫生部疾病控制司《流行性出血热防治手册. 流行性出血热防治手册[M]. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 1998: 161-165.

[4] 叶应妩, 王毓三, 申子瑜. 全国临床检验操作规程[M]. 3 版. 南京:

东南大学出版社, 2006: 470-471.

[5] Ma Y, Li Q, Wang J, et al. Cystatin C, a novel urinary biomarker for sensitive detection of acute kidney injury during haemorrhagic fever with renal syndrome[J]. Biomarkers, 2010, 15(5): 410-417.

[6] 宋干. 新中国流行性出血热防治研究的主要成就[J]. 中华流行病学杂志, 2000, 21(5): 378-382.

[7] 吴达福, 吴文有, 沈必莲. 庆元县肾综合征出血热流行病学调查分析[J]. 疾病监测, 2004, 19(6): 223-225.

[8] 傅强, 王志宏, 姚迪. 胱抑素 C 对于糖尿病早期肾损伤的检测意义[J]. 吉林医学, 2009, 30(3): 230-231.

[9] 刘义明, 黄日安, 莫伟. 糖尿病肾病患者尿微量白蛋白、免疫球蛋白 G、转铁蛋白和视黄醇结合蛋白的检测及意义[J]. 广东医学院学报, 2009, 27(1): 35-36.

[10] 玄林华, 韩学吉. 血、尿视黄醇结合蛋白检测在流行性出血热中的临床意义[J]. 现代预防医学, 2013, 40(3): 536-537.

[11] 周新, 府伟灵. 临床生物化学与检验[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 213.

[12] 唐彩云. C-反应蛋白和胱抑素 C 在肾病综合征出血热患者急性肾损伤监测中的应用价值[J]. 临床医学, 2013, 33(4): 50-52.

[13] Tidman M, Sjöström P, Jones I. A comparison of GFR estimating formulae based upon s-cystatin C and s-creatinine and a combination of the two[J]. Nephrol Dial Transplant, 2008, 23(1): 154-160.

(收稿日期: 2014-11-08)