

459405.

[6] Bergeron A, Porcher R, Sulahian A, et al. The strategy for the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis should depend on both the underlying condition and the leukocyte count of patients with hematologic malignancies[J]. *Blood*, 2012, 119(8): 1831-1837.

[7] 郭微媛, 孙琪, 李桂玲, 等. 1 岁幼儿肺部感染检出烟曲霉菌一例[J]. *临床检验杂志: 电子版*, 2012, 1(3): 155-156.

[8] Mortensen KL, Johansen HK, Fuursted K, et al. A prospective survey of *Aspergillus* spp[J]. in respiratory tract samples: prevalence, clinical impact and antifungal susceptibility. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 2011, 30(2): 1355-1363.

[9] Mikulska M, Furfaro E, Del Bono V, et al. Galactomannan testing might be useful for early diagnosis of fusariosis[J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2012, 72(4): 367-369.

[10] 王四海. 检测血清半乳甘露聚糖对诊断侵袭性肺曲霉病的研究[J]. *医药论坛杂志*, 2012, 33(3): 12-14.

[11] 姜华, 贺兆斌, 袁代, 等. 血清半乳甘露聚糖检测对血液肿瘤患者侵袭性曲霉病诊断价值的评估[J]. *临床血液学杂志*, 2012, 25(2): 163-168.

[12] Sulahian A, Touratier S, Ribaud P. False positive test for aspergillus antigenemia related to concomitant administration of piperacillin and tazobactam[J]. *N Engl J Med*, 2003, 349(24): 2366-2367.

[13] Sulahian A, Porcher R, Bergeron A, et al. Use and limits of (1-3)- $\beta$ -d-glucan assay (Fungitell), compared to galactomannan determination (Platelia *Aspergillus*), for diagnosis of invasive aspergillosis[J]. *J Clin Microbiol*, 2014, 52(7): 2328-2333.

[14] Pfeiffer CD, Fine JP, Safdar N. Diagnosis of invasive aspergillosis using a galactomannan assay: a meta-analysis[J]. *Clin Infect Dis*, 2006, 42(10): 1417-1427.

[15] Bonini A, Capatti C, Parmeggiani M, et al. Galactomannan detection in *Geotrichum capitatum* invasive infections: report of 2 new cases and review of diagnostic options[J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2008, 62(4): 450-452.

[16] 卢洪洲, 沈银忠. 艾滋病患者侵袭性真菌感染的诊断[J]. *诊断学理论与实践*, 2010, 9(6): 545-548.

• 综 述 •

[17] 许英, 陈友华. 肺部侵袭性曲霉菌感染的实验室检查[J]. *检验医学与临床*, 2013, 10(1): 108-109.

[18] Ostrosky-Zeichner L, Alexander BD, Kett DH, et al. Multicenter clinical evaluation of the (1 $\rightarrow$ 3 $\beta$ ) beta-D-glucan assay as an aid to diagnosis of fungal infections in humans[J]. *Clin Infect Dis*, 2005, 41(5): 654-659.

[19] Avni T, Levy I, Sprecher H, et al. Diagnostic accuracy of PCR alone compared to galactomannan in bronchoalveolar lavage fluid for diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis: a systematic review[J]. *J Clin Microbiol*, 2012, 50(11): 3652-3658.

[20] Rogers TR, Morton CO, Springer J, et al. Combined real-time PCR and galactomannan surveillance improves diagnosis of invasive aspergillosis in high risk patients with hematological malignancies[J]. *Br J Haematol*, 2013, 161(4): 517-524.

[21] 王立朋, 何云燕, 夏云, 等. 核酸序列依赖扩增联合分子信标对曲霉菌感染的检测效果[J]. *第三军医大学学报*, 2013, 35(15): 1583-1586.

[22] 毛晓露, 卢忠心, 石小燕, 等. 双重荧光定量聚合酶链反应检测烟曲霉菌与黑曲霉菌的临床应用[J]. *中华医院感染学杂志*, 2013, 23(19): 4847-4849.

[23] 毛璞, 余志辉, 黄红川, 等. 荧光定量 PCR 法检测烟曲霉 DNA[J]. *临床检验杂志*, 2011, 29(3): 165-167.

[24] 栗方, 王龙, 曹彬, 等. 侵袭性肺曲霉菌体外药敏试验与分子鉴定及基因分型研究[J]. *中华医院感染学杂志*, 2014, 24(6): 1301-1303.

[25] 曹楠楠, 平宝红, 司徒博, 等. 真菌通用引物结合高分辨溶解曲线分析检测鉴定常见曲霉菌[J]. *热带医学杂志*, 2012, 12(5): 589-592.

[26] Mandviwala T, Shinde R, Kalra A, et al. High-throughput identification and quantification of *Candida* species using high resolution derivative melt analysis of panfungal amplicons[J]. *J Mol Diagn*, 2010, 12(1): 91-101.

[27] 曹国君, 邢志芳, 华丽, 等. 烟曲霉实时 PCR 检测方法的建立[J]. *国际检验医学杂志*, 2014, 35(6): 731-732.

(收稿日期: 2015-01-15)

# 手足口病并发症及其实验室诊断研究进展

世淑兰, 周百灵 综述, 樊 茂 审校

(昆明医科大学附属儿童医院检验科, 云南昆明 650034)

**关键词:** 手足口病; 并发症; 实验室诊断  
**DOI:** 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2015. 09. 045

**文献标识码:** A **文章编号:** 1673-4130(2015)09-1272-03

手足口病(HFMD)是婴幼儿及学龄前儿童常见的急性传染病。其病原体主要是柯萨奇病毒 A 组 16 型(CoxA16)和肠道病毒 71 型(HEV71)。多数患儿感染后症状轻, 主要表现为发热和手、足、口腔及臀部等部位出现皮疹或疱疹, 预后良好。但少数重症患儿可引起心肌炎、脑炎、无菌性脑膜炎、神经源性肺水肿或肺出血、呼吸衰竭等严重并发症, 个别重症患儿起病急, 病情进展快, 病死率和残死率较高, 尤其是 EV71 型重型 HFMD, 严重危害儿童身体健康和生命安全。因此, 了解 HFMD 的并发症及其诊断方法尤其重要。

## 1 HFMD 严重并发症

**1.1 心肌炎** HFMD 病毒可侵入心肌细胞导致心肌细胞受损或变性坏死, 临床出现心率失常, 表现为窦性心动过速、早

搏、房室传导阻滞、室性心动过速等, 严重者出现爆发性心肌炎死亡<sup>[1]</sup>。心肌炎是手足病严重的并发症, 也是造成患儿死亡的主要原因。

**1.2 神经系统损害** HEV71 具有嗜神经性, 当病毒侵犯到中枢神经系统时, 可引起广泛的血管周围性炎症和脑实质细胞炎症。表现为急性无菌性脑炎、脑干脑炎、脊髓灰质炎样麻痹等严重并发症<sup>[2]</sup>。

**1.3 急性肺损伤(ALI)** HFMD 病毒直接入侵中枢神经系统引起自主神经功能紊乱, 交感神经过度兴奋或(和)细胞因子过度释放引起全身炎症反应, 肺血管通透性增加引起急性肺损伤<sup>[3]</sup>。HFMD 引起的肺损伤主要是神经源性肺水肿和肺出血, 重症 HFMD 神经源性肺水肿起病急, 病情进展快, 死亡率

高(60%~100%),其临床过程和表现类似于急性呼吸窘迫综合征<sup>[4]</sup>。

## 2 常规实验室检查

### 2.1 反应心肌损伤的标志物

**2.1.1 肌酸激酶同工酶(CK-MB)** CK-MB 是肌酸激酶(CK)的同工酶,主要存在心肌细胞中,是心肌受损的敏感指标。正常血清中 CK-MB 含量较少,心肌细胞受损后,3~4 h 开始升高,对早期诊断心肌损害具有高度特异性<sup>[5]</sup>,刘艳芹等<sup>[6]</sup>发现 HFMD 患儿早期血清 CK-MB 显著升高,且其升高程度与病情呈正相关,与患儿临床预后关系密切。因此,早期检测患儿血清心肌酶,能及时发现心肌炎、心肌损害程度并指导临床医生及时进行治疗。

**2.1.2 肌钙蛋白(cTnI)** cTnI 仅存在心肌细胞中,是目前临床敏感性和特异性最好的心肌损伤标志物,已成为心肌组织损伤最重要的诊断依据。cTnI 在心肌损伤 4~6 h 后开始升高,持续 7~10 d。当 HFMD 病毒侵害心肌时,cTnI 可通过破损的细胞膜释放入血。柳菊芬<sup>[7]</sup>报道 HFMD 患儿血清 cTnI 水平明显升高,且与心肌损伤程度密切相关。cTnI 的含量检测可作为诊断 HFMD 患儿是否合并心肌损伤的良好指标<sup>[8]</sup>。

### 2.2 心血管炎症疾病的标志物

**2.2.1 C-反应蛋白(CRP)** CRP 是机体受到微生物入侵或组织损伤等炎症性刺激时肝脏与上皮细胞在急性期产生的急性时相反应蛋白。近年来许多研究发现,HFMD 患儿心肌损伤或炎症时 CRP 会升高<sup>[9-10]</sup>,其升高程度与感染程度呈正相关,一旦感染消除,CRP 迅速下降,CRP 是反应心血管炎症性疾病较好的指标<sup>[6]</sup>。赵俊华<sup>[11]</sup>发现 HFMD 患儿的 CRP 水平升高,CRP 值较高的患儿常合并细菌性感染而导致病情加重。CRP 敏感性高,但缺乏特异性,对初诊的 HFMD 患儿应联合心肌标志物、外周血白细胞等检测,才能灵敏的反应患儿有无炎症反应、炎症反应的程度以及有无心肌损伤<sup>[6]</sup>。

**2.2.2 超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)** hs-CRP 与 CRP 是同一种蛋白,根据测定方法更敏感而命名,是判断低水平炎症状态的敏感指标。余国庆等<sup>[12]</sup>发现重症 HFMD 患儿 hs-CRP 显著升高,阳性率明显升高,且 hs-CRP 升高程度与患儿病情严重程度有关<sup>[13]</sup>。与 CRP 相比,hs-CRP 更为敏感,对 HFMD 并发心肌炎的诊断有重要检测意义。

**2.3 脑脊液检查** 脑脊液检查是 HFMD 并发神经系统损害最有价值的检测方法。脑脊液检查可确定是否存在中枢神经系统感染,并初步判断感染的病原。轻症病例脑脊液检查结果基本正常,重症病例可出现脑脊液压力及白细胞升高,且以单核细胞升高为主,蛋白轻度增加,糖和氯化物正常,主要呈无菌性脑炎改变<sup>[14]</sup>。脑脊液检查对诊断 HFMD 合并神经系统损害具有较高的临床价值。

**2.4 血气分析** 血气分析是重型 HFMD 机械通气过程中判断通气及氧合情况的重要指标。HFMD 患儿若呼吸系统受累,可出现动脉血氧分压及血氧饱和度下降,二氧化碳分压升高,酸中毒等改变。血气分析可作为呼吸系统损害的参考指标<sup>[15]</sup>。由于血气分析受很多因素影响,故正确的采血方法是保证血气检查准确性的重要环节。

**2.5 外周血白细胞** HFMD 虽然为病毒感染导致,但大多表现为白细胞增高。宋力闯<sup>[16]</sup>对 HFMD 110 例临床分析发现,外周血白细胞、中性粒细胞明显升高的患儿,神经系统并发症发生率要明显升高,发展成为重症病例的可能性。外周血白细胞在诊断早期 HFMD 中是一种敏感而非特异性诊断指标。

## 3 特殊实验室检查

**3.1 肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )** TNF- $\alpha$  是由多核巨细胞产生具有广泛生物活性的细胞因子。TNF- $\alpha$  具有调节机体免疫功

能,参与介导炎症过程等。近年来其抗病毒及免疫调节作用日益受到医学界的广泛关注,宋新文等<sup>[17]</sup>发现 TNF- $\alpha$  与 HFMD 炎症反应密切相关,HFMD 合并脑炎患儿血清和脑脊液中 TNF- $\alpha$  水平明显升高,且血清与脑脊液的 TNF- $\alpha$  水平呈正相关。血清和脑脊液 TNF- $\alpha$  水平检测对 HFMD 合并脑炎的诊断有一定的临床意义。

**3.2 神经特异性烯醇化酶(NSE)** NSE 是一种大分子物质,特异地存在于神经元及神经分泌细胞中。当存在颅脑损伤、脑炎等多种中枢神经系统疾病时,部分神经元变性坏死,血脑屏障破坏及通透性升高,导致 NSE 易透过血脑屏障进入脑脊液和血液,HFMD 合并脑炎患儿血清与脑脊液 NSE 水平显著升高,且其含量与神经元损伤程度及血脑屏障破坏程度呈正相关<sup>[17]</sup>。因此,NSE 是一种反映中枢神经系统损害程度以及评判预后的特异性敏感指标。

**3.3 S-100B 蛋白** S-100B 蛋白是一种钙离子结合酸性蛋白,主要存在于中枢神经胶质细胞内,具有调节细胞生长和参与细胞内信号传导的作用<sup>[18]</sup>。当颅脑损伤时,S-100B 从胶质细胞释放入血。乐高钟等<sup>[19]</sup>发现重型 HFMD 患儿血清 S-100B 蛋白水平显著升高,其含量高低与疾病的严重程度密切相关。S-100B 蛋白升高具有较高的特异性和敏感性,可作为重型 HFMD 患儿颅脑损伤严重程度、早期诊断及预后评估的重要指标<sup>[20]</sup>。

**3.4 血清肺表面活性蛋白 A(SP-A)** SP-A 是由肺泡 II 型上皮细胞和 Clara 细胞合成、分泌的一种多功能糖蛋白,具有维持肺内稳态,调节肺部免疫和炎症反应的作用,在肺内呈高水平表达,可作为评价肺气血屏障完整性的重要指标<sup>[21]</sup>。当急性肺损伤时,肺泡毛细血管屏障功能受损,通透性增加,SP-A 大量释放入血。刘秀国等<sup>[22]</sup>发现重型 HFMD 患儿血清中 SP-A 水平明显升高,且血清 SP-A 水平和肺损伤程度呈正相关。血清 SP-A 水平在一定程度上反映了肺组织损伤程度和损伤所处的阶段,可作为重症 HFMD 患儿急性肺损伤早期诊断的重要指标。

**3.5 内皮素-1(ET-1)** ET-1 是由 21 个氨基酸组成的活性肽,是已知作用最强和效应最持久的内源性血管收缩多肽。肺水肿、脑水肿时 ET-1 可合成和分泌多种生物活性物质,如 PGI<sub>2</sub>、IL26、TNF2a 等间接使肺血管通透性增加。有研究表明,ET-1 在神经源性肺水肿的病理生理机制中发挥重要作用,可促进神经源性肺水肿的发生,其水平与肺水肿的严重程度有关<sup>[23]</sup>。此外,Beuth 等<sup>[24]</sup>发现 ET-1 水平与脑损伤及脑水肿的严重程度呈正相关。因此,通过检测血清 ET-1 水平检测,对早期发现 HFMD 患儿肺或脑损伤程度及治疗效果的评价有重要意义。

综上所述,HFMD 的严重并发症主要有心肌炎、脑炎、无菌性脑膜炎等神经系统损害以及肺水肿和肺出血等急性肺损伤。对重症 HFMD 患儿严重并发症的诊断,可通过早期实验室检查如血常规、hc-CRP、心肌标志物、血气分析以及脑脊液检查等,联合其他特殊实验室检查,如细胞因子及特殊蛋白检查等,并结合 HFMD 的临床表现,能够为 HFMD 并发症早诊断、早治疗提供重要的依据。

## 参考文献

- [1] 胡传奇,马飞燕.手足口病患儿心肌酶测定及临床意义[J].实用临床医学,2005,6(10):31-32.
- [2] 邢文亚.重症手足口病合并脑炎 27 例临床分析[J].现代诊断与治疗,2009,20(6):362-363.
- [3] Kao SJ, Yang FL, Hsu YH, et al. Mechanism of fulminant pulmonary edema caused by enterovirus 71[J]. Clin Infect Dis, 2004, 38(12):1784-1788.

[4] 蔡栩栩,刘春峰. 小儿神经源性肺水肿[J]. 中国小儿急救医学, 2007,14(2):106-108.

[5] 孟卫东,范存士,初瑞雪. 手足口病患儿白细胞、超敏 C 反应蛋白及心肌酶谱变化的临床研究[J]. 中国实验诊断学,2014,18(5):804-805.

[6] 刘艳萍,王建金. 超敏 C 反应蛋白与心肌酶联合检测对手足口病患儿的早期诊断[J]. 中国医药指南,2013,11(30):136-137.

[7] 柳菊芬. 手足口病患儿心肌酶和肌钙蛋白 I 及 C 反应蛋白的检测及临床意义[J]. 检验医学与临床,2010,7(24):2727.

[8] 马张杰. 小儿手足口病 65 例临床诊治分析[J]. 中外医疗,2013,32(27):79-80.

[9] 李维春,王圣东. 心肌肌钙蛋白 I、高敏 C 反应蛋白检测在手足口病患儿心肌损伤中的临床价值[J]. 中国实验诊断学,2009,13(4):550-551.

[10] 孙志豪,李见群,袁满海. 手足口病患儿心肌酶谱与超敏 C 反应蛋白的变化及临床意义[J]. 中外医学研究,2013,11(17):36-37.

[11] 赵俊华. 超敏 C 反应蛋白定量检测在小儿手足口病中的临床意义[J]. 中国实验诊断学,2014,18(5):816-817.

[12] 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.

[13] 陈惠香,刁志英,郑金国,等. 手足口病患儿血浆脑钠肽和 C 反应蛋白检测的临床意义[J]. 临床儿科杂志,2013,31(5):497.

[14] 陈勇,吴华平. 小儿病毒性脑炎的诊断与治疗[J]. 实用儿科临床杂志,2012,27(24):1863-1865.

[15] 银羽. 血气分析在重症手足口病应用机械通气前的临床意义[J]. 中国社区医师:医学专业,2012,14(2):155.

[16] 宋力闯. 手足口病 110 例临床分析[J]. 中国保健营养:下旬刊, 2014,1(1):232-233.

[17] 宋新文,申保生,王宏伟. 手足口病合并脑炎患者脑脊液和血清肿瘤坏死因子  $\alpha$  和神经元特异性烯醇化酶的测定及意义[J]. 中华临床医师杂志:电子版,2013,7(9):4055-4056.

[18] Bohmer AE, Oses JP, Schmidt AP, et al. Neuron-specific enolase, S100B, and glial fibrillary acidic protein levels as outcome predictors in patients with severe traumatic brain injury[J]. Neurosurgery, 2011,68(6):1624-1630.

[19] 乐高钟,吴小秧,文如泉,等. 血清 S-100B、神经烯醇化酶在重型手足口病患儿颅脑损伤中的检测意义[J]. 实用医学杂志,2014,30(3):412-415.

[20] Roka A, Kelen D, Halasz J, et al. Serum S100B and neuron-specific enolase levels in normothermic and hypothermic infants after perinatal asphyxia[J]. Acta Paediatr, 2012,101(3):319-323.

[21] Janssen WJ, McPhillips KA, Dickinson MG, et al. Surfactant proteins A and D suppress alveolar macrophage phagocytosis via interaction with SIRP  $\alpha$ [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2008, 178(2):158-167.

[22] 刘秀国,邵勤,白雪燕,等. SP-A 在手足口病危重症急性肺损伤早期诊断中的价值[J]. 重庆医学,2014,43(6):663-665.

[23] Helset E, Kjaeve J, Hauge A. Endothelin-1-induced increases in microvascular permeability in isolated, perfused rat lungs requires leukocytes and plasma[J]. Circ Shock, 1993,39(1):15-20.

[24] Beuth W, Kasprzak H, Kotschy M, et al. Endothelin in the plasma and cerebrospinal fluid of patients after head injury[J]. Neurol Neurochir Pol, 2001,35(Suppl 5):125-129.

(收稿日期:2015-02-12)

• 综 述 •

## 血脂比值在心脑血管相关疾病危险性评价中的应用

黄 鑫<sup>1</sup>综述,崔智威<sup>1</sup>,武 文<sup>2</sup>,杨 阳<sup>1</sup>,曹志林<sup>1</sup>,李 虹<sup>2</sup>审校  
(乐山市人民医院:1. 检验科;2. 药剂科,四川乐山 614000)

**关键词:**血脂; 血脂比值; 心血管疾病; 脑卒中; 胰岛素抵抗  
**DOI:**10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2015. 09. 046 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-4130(2015)09-1274-03

作为目前人类病死率最高的一类重大疾病,心脑血管疾病严重威胁着人类的健康。随着人们生活水平的提高,发展中国家中心血管疾病的发病率在不断提高。前期研究已经证实,高密度脂蛋白(HDL-C)的减低,低密度脂蛋白(LDL-C)以及三酰甘油(TG)的升高被认为是引起心血管疾病(CVD)发病的独立危险因素<sup>[1]</sup>。由于血浆脂蛋白之间存在一定相互影响的关系,最近研究提示,与 HDL-C 相关的比值[TG/HDL-C、log(TG/HDL-C)、LDL-C/HDL-C 以及总胆固醇(TC)/HDL-C]与 CVD 的关系更为密切<sup>[2]</sup>。同时,国内的研究也指出,血脂比值比单个血脂指标对 CVD 的诊断价值更高<sup>[3-4]</sup>。因此,为了更深入和全面地认识血脂比值在临床危险性评价及治疗评价中的应用价值,本文对近年来国内外与血脂比值相关的研究进行了综合分析。

### 1 血脂比值与冠心病

冠心病(CHD)是目前临床上最常见的心血管疾病,它主要是由冠状动脉粥样硬化(AS)所引起的,它的常见危险因素有血脂异常、高血压、糖尿病等等。其主要临床症状表现为心肌缺血而引发的心绞痛及心肌梗死,严重威胁着人们的身体健康。大量的研究已经证实,血浆 TC、TG、LDL-C 异常升高,以

及 HDL-C 的降低都是 CHD 独立危险因素<sup>[5-6]</sup>。

**1.1 TG/HDL-C 与 CHD** 近年来国外研究发现,一旦将 HDL-C 水平加入统计分析,TG 与 CHD 的相关性就失去了统计学意义<sup>[7]</sup>。这是因为 TG 与 HDL-C 的水平存在很强的负相关,血脂代谢中它们的水平可能会相互影响,因此将其二者一起考虑分析是 CHD 危险性评估更为精准的指标<sup>[7]</sup>。Bhalodkar 等<sup>[8]</sup>指出,当 TG/HDL-C $\geq 3.8$  时,其水平与 LDL 颗粒大小负相关,而与其浓度成正相关。Log(TG/HDL-C)则被称为动脉硬化指数(AIP),其水平与 LDL 颗粒大小也成负相关<sup>[9]</sup>。然而,小而密的 LDL 与 CHD 发生的危险率相关性则更高。因此,利用 TG/HDL-C 以及 Log(TG/HDL-C)比值的水平预测 CHD 及 AS 发生率更为有效和可靠。

**1.2 apoA1/apoB100 与 CHD** 国内外的多个实验通过对 CHD 患者血脂及血脂比值进行分析发现,在不同地区和人群中,apoA1/apoB100 是 CHD 预测和危险性评价最敏感、最准确且效率最高的指标<sup>[10-12]</sup>。作为抗 AS 脂蛋白 HDL 的载体,apoA 维持稳定了 HDL 结构,是胆固醇逆向转运的重要组成部分。而作为 LDL 的主要蛋白成分 apoB,是所有血浆脂蛋白中首要的致 AS 脂蛋白。因此,联合分析 apoA1 和 apoB100 的水平,对二者

作者简介:黄鑫,男,主管技师,主要从事心脑血管疾病相关基因、肿瘤相关基因诊断以及基因治疗研究。