

- [9] Cha DR, Kim NH, Yoon JW, et al. Role of vascular endothelial growth factor in diabetic nephropathy [J]. Kidney Int Suppl, 2000, 58(77): 104-112.
- [10] 许永志, 陈彬, 刘惠娜, 等. 血清 Cys C、PEDF、VEGF 检测在糖尿病肾病诊断及治疗中的意义 [J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35(2): 148-151.
- [11] 贾建民, 孟菁菁. 尿微量白蛋白与血清胱抑素 C 的联合检测在糖尿病肾病早期诊断中的临床意义 [J]. 中国卫生检验杂志, 2010, 20(9): 2210-2211.
- [12] 杨亦彬, 陈泽君, 柳飞, 等. Angiopoietin-1 在糖尿病鼠肾脏中的表达及意义 [J]. 四川大学学报(医学版), 2007, 38(1): 93-96.

## • 临床研究 •

# 静脉注射丙种球蛋白对小儿重症手足口病炎症因子的改善作用

赵爱利

(陕西省咸阳市中心医院, 陕西咸阳 712000)

**摘要:** 目的 探讨小儿重症手足口病治疗中静脉注射丙种球蛋白(IVIG)对炎症因子的改善作用。方法 采用回顾性分析法, 选取该院 2014 年 3 月至 2015 年 6 月收治的 120 例小儿重症手足口病患儿, 将患儿分为常规治疗组和 IVIG 治疗组, 每组各 60 例, 常规治疗组患儿给予一般治疗和对症治疗, IVIG 治疗组患儿在常规治疗组治疗的基础上加用 IVIG 治疗。比较治疗前后患儿炎症因子变化情况。同时选取 60 例健康体检患儿作为对照组。结果 治疗前, 常规治疗组和 IVIG 组患儿血液中肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、C 反应蛋白(CRP)、白介素-6(IL-6)水平均显著高于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 但常规治疗组和 IVIG 组患儿血液中 TNF- $\alpha$ 、CRP 和 IL-6 水平之间的差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后, IVIG 组血液中 TNF- $\alpha$ 、CRP 和 IL-6 水平均显著低于常规治疗组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论 小儿重症手足口病治疗中静脉注射 IVIG 能够有效减少患儿炎症因子 TNF- $\alpha$ 、CRP、IL-6 的生成。

**关键词:** 静脉注射; 丙种球蛋白; 小儿; 重症手足口病; 炎症因子

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2017.19.049

文献标识码:A

文章编号: 1673-4130(2017)19-2779-03

手足口病属于一种急性传染性疾病, 诱发因素为肠道病毒, 学前期儿童是高发人群<sup>[1]</sup>。疱疹出现在手、足、口腔等部位是其主要临床表现, 如果没有得到及时有效的治疗, 则极易引发小儿肺水肿、脑炎、脑膜炎等<sup>[2]</sup>。近年来, 临床研究发现, 手足口病的病理过程中有免疫异常参与, 在感染性疾病及自身免疫相关疾病的治疗中, 丙种球蛋白(IVIG)在临床得到了广泛的应用<sup>[3]</sup>, 在小儿手足口病的治疗中具有一定的效果。为了解小儿重症手足口病治疗中静脉注射 IVIG 对患儿炎症因子的改善作用, 本研究选取 120 例小儿重症手足口病患儿进行分析, 现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取本院 2014 年 3 月至 2015 年 6 月收治的 120 例小儿重症手足口病患儿为研究对象。纳入标准: 所有患儿均符合手足口病的相关诊断标准, 均具有较差的精神, 较快的心率及呼吸, 较高的外周血白细胞计数, 均有高血压、高血糖、呕吐、肢体抖动、出冷汗等临床表现, 近 3 d 内均有持续高热不退等临床表现, 年龄均在 5 岁以下。排除标准: 将有感染史、心肺疾病史、过敏性家族史等患儿排除在外。将 120 例患儿分为常规治疗组和 IVIG 治疗组, 其中 IVIG 治疗组( $n=60$ )患儿中男 32 例, 女 28 例, 年龄 8 个月至 5 岁, 平均(3.02 ± 0.89)岁; 常规治疗组( $n=60$ )患儿中男 31 例, 女 29 例, 年龄 7 个月至 5 岁, 平均(2.31 ± 0.56)岁; 同时选取 60 例健康体检儿童作为对照组, 其中男 30 例, 女 30 例, 年龄 6 个月至 5 岁, 平均(3.05 ± 0.78)岁。3 组儿童年龄、性别等一般资料比较, 差

- [13] Rizkalla B, Forbes JM, Cao Z, et al. Temporal renal expression of angiogenic growth factors and their receptors in experimental diabetes: role of the renin-angiotensin system [J]. J Hypertens, 2005, 23(1): 153-164.
- [14] 郝建军. 血清胱抑素 C、尿微量白蛋白在糖尿病早期肾损害诊断中的应用价值评估 [J]. 实验与检验医学, 2011, 29(2): 171-172.
- [15] David S, John SG, Jefferies HJ, et al. Angiopoietin-2 levels predict mortality in CKD patients [J]. Nephrol Dial Transplant, 2012, 27(5): 1867-1872.

(收稿日期: 2017-02-12 修回日期: 2017-05-01)

异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 具有可比性。

**1.2 方法** 常规治疗组患儿接受一般治疗及对症治疗, 对患儿退热, 进行营养支持, 对患儿水电解质及酸碱平衡进行维持, 如果患儿有并发症发生, 则给予其有针对性的治疗, 对高热惊厥进行积极的预防; 如果患儿合并细菌感染, 则对其应用抗菌药物; 如果患儿有中枢神经症状, 则对患儿应用甘露醇, 以促进其颅压的降低, 并对患儿应用 0.25 mg/(kg·d) 地塞米松, 2 d 为 1 个疗程。IVIG 治疗组患儿在接受一般治疗及对症治疗基础上给予 IVIG 治疗, 对患儿应用 2 g/kg IVIG + 5% 葡萄糖, 3 d 为 1 个疗程, 依据患儿的实际病情共治疗 1~2 个疗程。

**1.3 观察指标** 在患儿入院时、治疗后 3 d 分别采集患儿的静脉血 2 mL 送检, 采用上海西塘科技有限公司生产的试剂盒, 运用酶联免疫吸附试验对患儿的肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-6(IL-6)及 C-反应蛋白(CRP)水平进行检测, 严格按照试剂盒说明书上的操作步骤进行检测<sup>[4]</sup>。

**1.4 统计学处理** 采用统计软件 SPSS20.0 分析数据, 计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 多组间比较采用方差分析, 进一步两两比较采用 LSD-t 检验; 两组间比较采用两独立样本 t 检验, 检验水准  $\alpha=0.05$ , 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 治疗前 3 组患儿 TNF- $\alpha$ 、CRP 和 IL-6 水平比较** 治疗前, 常规治疗组和 IVIG 治疗组患儿血液中 TNF- $\alpha$ 、CRP 和 IL-6 水平均显著高于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 但常规治疗组和 IVIG 治疗组患儿血液中 TNF- $\alpha$ 、CRP 和 IL-6 水

平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表1。

表1 治疗前3组患儿TNF- $\alpha$ 、CRP和IL-6水平( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	TNF- $\alpha$ ( $\mu\text{g}/\text{L}$ )	CRP( $\text{mg}/\text{L}$ )	IL-6( $\mu\text{g}/\text{L}$ )
对照组	60	1.07±0.60	1.16±0.45	2.45±0.22
常规治疗组	60	4.22±2.11	4.33±1.31	5.72±3.15
IVIG治疗组	60	4.31±1.90	4.30±1.31	5.70±3.12

2.2 治疗后常规治疗组和IVIG治疗组患儿体内TNF- $\alpha$ 、CRP和IL-6水平比较 治疗后,IVIG治疗组血液中TNF- $\alpha$ 、CRP和IL-6水平均显著低于常规治疗组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表2。

表2 治疗后常规治疗组和IVIG治疗组患儿体内TNF- $\alpha$ 、CRP和IL-6水平( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	TNF- $\alpha$ ( $\mu\text{g}/\text{L}$ )	CRP( $\text{mg}/\text{L}$ )	IL-6( $\mu\text{g}/\text{L}$ )
常规治疗组	60	1.12±0.52	1.50±0.57	2.74±0.94
IVIG治疗组	60	1.01±0.52	1.21±0.42	2.38±0.65

### 3 讨 论

手足口病是一种由肠道病毒引起的传染病,人体感染此病毒以后会发生一系列免疫反应,主要临床症状是患儿手、口、足等部位会出现疱疹和丘疹,大约1周痊愈<sup>[5]</sup>。目前,这种疾病的致病机制尚不明确,可能是由肠道病毒引起的传染病,机体在感染后会发生一系列免疫反应,对前炎症因子进行诱导,如TNF- $\alpha$ 、IL-6等,使其过度产生,从而促进全身炎症反应综合征的发生<sup>[6]</sup>。现今仍然没有特效的抗病毒治疗方法,临幊上也缺乏有效的治疗手段。近年来,临幊上对此病的研究主要集中在病毒侵犯和免疫损伤方面,有研究发现,此病的病理过程中有免疫异常和炎症因子失调参与,为免疫治疗提供了重要参考依据<sup>[7]</sup>。

IVIG又称血清免疫球蛋白,是一种混合物,主要提取自人体健康血清,组成成分的95%左右为IgG抗体,同时含有许多病原微生物调节性抗体,在感染性疾病、自身免疫性疾病的治疗中得到了广泛应用<sup>[8]</sup>。IVIG含有广谱抗病毒、细菌的IgG。相关医学研究证实,其一方面能够提供大量特异性抗体,另一方面还能够阻断免疫病理损伤,从而切实有效地缓解病毒性脑炎颅高压症状,促进脑实质损伤的减轻减少全身多器官功能障碍的发生,以及缩短患者病程<sup>[9]</sup>。

相关医学研究表明,在小儿手足口病的治疗中,IVIG的主要作用机制为在较短时间内提升婴儿对病毒的抵抗力<sup>[10]</sup>;同时,有大量特异抗体存在于IVIG中,能够吞噬血清炎症因子,如TNF- $\alpha$ 、CRP和IL-6等,对巨噬细胞及T、B淋巴细胞的炎性反应及免疫功能进行调节,从而将免疫病理损伤的进展有效阻断。此外,IVIG还能够促进患儿脑组织损伤的减轻,对炎性反应进行有效调节,对脂质过氧化进行抑制,从而使脑水肿减轻、颅内压降低,对中枢神经系统炎症损伤进行有效控制<sup>[11]</sup>。下列因素可能与其作用机制有关:(1)IVIG能够将病毒中和,但是不会对机体产生主动抗体造成干扰及抑制;(2)将引发神经细胞损伤的免疫反应性阻断,途径为对细胞功能进行免疫调节,从而对脑细胞进行保护,为脑功能恢复提供良好的前提条件;(3)对病毒侵袭机体的作用进行改善或促进其减轻,途径为促进免疫杀伤细胞功能的增强;(4)通常情况下,重症病毒性脑

炎患儿有感染倾向,IVIG能够将中和抗体及受调理作用的抗体提供出来,从而充分发挥抗感染作用和免疫防护作用。

在手足口病的治疗中,IVIG能够明显降低患儿多器官功能障碍发生率,调节患儿炎症因子水平,从而降低患儿TNF- $\alpha$ 、CRP和IL-6水平,而IL-6参与血管炎性反应、造血等生物学过程,调节免疫及应激反应,同时直接影响很多疾病的病理变化。

本研究结果表明,治疗前常规治疗组和IVIG治疗组患儿血液中TNF- $\alpha$ 、CRP和IL-6水平均显著高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );但常规治疗组和IVIG治疗组患儿血液中TNF- $\alpha$ 、CRP和IL-6水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后,IVIG治疗组血液中TNF- $\alpha$ 、CRP和IL-6水平均显著低于常规治疗组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),说明IVIG能够促进患儿TNF- $\alpha$ 、CRP和IL-6水平的有效降低,对炎症因子进行有效调节,从而促进患儿康复。

综上所述,在小儿重症手足口病的治疗中,静脉注射IVIG能够有效减少患儿炎症因子TNF- $\alpha$ 、CRP、IL-6的生成,从而促进患儿康复。

### 参考文献

- [1] 孔卫乾,王金华,黄洁兴,等.丙种球蛋白治疗婴幼儿重症手足口病疗效观察[J].实用医学杂志,2012,28(3):414-416.
- [2] 李素华,陈雪夏,林海龙,等.丙种球蛋白对重症EV71感染手足口病患儿细胞因子调节作用的研究[J].医学研究杂志,2013,42(6):111-115.
- [3] 任雪云,申长清,蔡文仙,等.免疫球蛋白静脉滴注对重症手足口病患儿血清炎症因子水平的影响[J].中国医药,2012,7(2):215-216.
- [4] 曹跃增,冉鹏飞,高飞.大剂量静脉注射人血丙种球蛋白治疗手足口病重症并脑炎的疗效[J].中国实用神经疾病杂志,2011,14(5):79-80.
- [5] 程红球,黄彩华,刘卫东,等.丙种球蛋白对手足口病患者血循环中炎症细胞因子水平的影响[J].中国病理生理杂志,2013,29(3):546-548.
- [6] Davies M, Ruel C, Lara N, et al. The proteasome inhibitor bortezomib in combination with gemcitabine and carboplatin in advanced non-small cell lung cancer: a California Cancer Consortium Phase I study[J]. J Thorac Oncol, 2008,3(1):68-74.
- [7] 董宗祈.静脉内免疫球蛋白在儿科感染性疾病中的应用[J].中国全科医学,2009,12(4):267-269.
- [8] 逯广龙,任雪云,马本宽.不同剂量丙种球蛋白治疗重症手足口病的疗效观察[J].中国小儿急救医学,2010,17(3):274-275.
- [9] Nieto Y, Thall P, Valdez B, et al. High-dose infusional gemcitabine combined with busulfan and melphalan with autologous stem-cell transplantation in patients with refractory lymphoid malignancies[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2012,18(11):1677-1686.
- [10] Pavare J, Grope I, Kalnins I, et al. High-mobility group box-1 protein, lipopolysaccharide-binding protein, interleukin-6 and Creactive protein in children with community acquired infections and bacteraemia: a prospective study

[J]. BMC Infect Dis, 2010, 16(10):28.

205-216.

[11] Ho M. Enterovirus 71: the virus, its infections and outbreaks[J]. J Microbiol Immunol and Infect, 2000, 33(4):

(收稿日期:2017-03-19 修回日期:2017-05-13)

## • 临床研究 •

## 艾滋病合并隐球菌性脑膜炎 70 例临床分析

孙继云<sup>1</sup>, 唐会云<sup>1</sup>, 徐新民<sup>2</sup>, 王慧珠<sup>1△</sup>

(1. 首都医科大学附属北京地坛医院检验科, 北京 100015; 2. 晋城市第三人民医院检验科, 山西晋城 048000)

**摘要:**目的 探讨艾滋病(AIDS)合并隐球菌性脑膜炎(CM)患者脑脊液检测指标的变化特点。方法 回顾性分析 2014 年 1 月至 2016 年 10 月北京地坛医院收治的 AIDS 合并 CM 患者 70 例, 分别采用真菌培养法、墨汁染色法、隐球菌抗原乳胶凝集法检测隐球菌。结果 患者脑脊液外观均为无色透明, 不浑浊, 常规检测结果无明显变化, 其中白细胞计数为  $(27.6 \pm 31.9)$  个/微升, 血糖水平为  $(2.74 \pm 0.67)$  mmol/L, 蛋白水平为  $(69.8 \pm 53.9)$  mg/L。外周血中  $CD4^+$  T 细胞计数为  $(29.9 \pm 25.3)$  个/微升, 其中 54 例  $< 50$  个/微升, 15 例为  $> 50 \sim < 100$  个/微升, 1 例为 105 个/微升。隐球菌抗原乳胶凝集法的阳性检出率为 100.0% (70/70), 真菌培养法的阳性检出率为 57.1% (40/70), 墨汁染色法的阳性检出率为 80.0% (56/70)。对真菌培养阳性的 40 株隐球菌进行药敏试验, 氟胞嘧啶、二性霉素 B、伊曲康唑、伏立康唑敏感 37 株, 中介 3 株。临床采用单一或联合的抗真菌药对 70 例 AIDS 合并 CM 患者进行治疗, 好转 48 例, 未愈 15 例, 死亡 7 例, 病死率为 10%。结论 采用墨汁染色法、真菌培养法及隐球菌抗原乳胶凝集法进行联合检测, 有助于 AIDS 合并 CM 患者的早诊断, 可大大提高 CM 治愈好转率。

**关键词:**艾滋病; 隐球菌; 隐球菌性脑膜炎

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.19.050

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)19-2781-02

隐球菌性脑膜炎(CM)是中枢神经系统真菌感染的常见类型。艾滋病(AIDS)患者机体免疫功能严重缺陷, 常可合并各种致命性的机会感染, 其中合并 CM 较为常见。AIDS 合并 CM 患者病情危重, 死亡率高。本研究探讨 AIDS 合并 CM 患者脑脊液检测指标水平变化, 为临床提供参考。现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2014 年 1 月至 2016 年 10 月首都医科大学附属北京地坛医院收治的 70 例 AIDS 合并 CM 患者作为研究对象, 其中男 60 例, 女 10 例, 年龄 20~69 岁, 平均 39 岁。

**1.2 方法** 分别采用真菌培养法、墨汁染色法、隐球菌抗原乳胶凝集法检测脑脊液标本中新型隐球菌属。采集患者脑脊液标本,  $400 \times g$  离心 5 min, 将离心后的脑脊液标本接种到沙保罗培养基中,  $35^{\circ}\text{C}$  培养 24~72 h, 用 API20C AUX 型真菌鉴定条进行鉴定, 同时将沉淀物进行墨汁染色。隐球菌抗原采用美国 Immuno-Mycologics 公司隐球菌抗原乳胶检测试剂盒进行检测。真菌药敏检测采用 ATB Fungus 3 药敏试剂盒进行定量测定。外周血  $CD4^+$  T 细胞采用 BD FACS Calibur 流式细胞仪进行检测。以上操作严格按照说明书进行。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS16.0 软件对数据进行统计分析; 计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示; 计数资料采用百分数或率表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验; 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 脑脊液与  $CD4^+$  T 细胞检测结果比较** 患者脑脊液外观均为无色透明, 不浑浊, 常规检测结果无明显变化, 其中白细胞计数为  $(27.6 \pm 31.9)$  个/微升, 血糖水平为  $(2.74 \pm 0.67)$  mmol/L, 蛋白水平为  $(69.8 \pm 53.9)$  mg/L。外周血中  $CD4^+$  T 细胞计数为  $(29.9 \pm 25.3)$  个/微升, 其中 54 例  $< 50$  个/微升, 15 例为  $> 50 \sim < 100$  个/微升, 1 例为 105 个/微升。

**2.2 CM 检测结果比较** 隐球菌抗原乳胶凝集法的阳性检出率为 100.00% (70/70), 真菌培养法的阳性检出率为 57.1% (40/70), 墨汁染色法的阳性检出率为 80.0% (56/70)。

**2.3 药敏结果及治疗情况** 对真菌培养阳性的 40 株隐球菌进行药敏试验, 氟胞嘧啶、二性霉素 B、伊曲康唑、伏立康唑敏感 37 株, 中介 3 株。临床采用单一或联合的抗真菌药对 70 例 AIDS 合并 CM 患者进行治疗, 好转 48 例, 未愈 15 例, 死亡 7 例, 病死率为 10%。

## 3 讨 论

免疫力低下的患者如 AIDS 患者, 特别是晚期 AIDS 患者易合并 CM。AIDS 合并 CM 患者发病时会出现发热、头痛、神志不清、意识障碍等临床症状, 若不及时治疗, 患者病死率非常高。在发达国家, AIDS 合并 CM 病死率为 10%~25%, 在资源有限的地区病死率高达 43%<sup>[1]</sup>。根据 2010 年美国感染病学会最新的隐球菌病处理临床指南, CM 如能早期诊断, 合理治疗, 大部分患者是可以治愈的<sup>[2]</sup>。本研究结果显示, 确诊为 CM 的 70 例 AIDS 患者中, 经临床采用单一或联合抗真菌药物治疗后, 好转 48 例, 未愈 15 例, 死亡 7 例, 病死率为 10%。

本研究结果显示, 患者脑脊液外观无色透明, 白细胞计数为  $(27.6 \pm 31.9)$  个/微升, 无明显增高, 与一般细菌性脑膜炎计数不同, 应引起高度重视<sup>[3~4]</sup>; 血糖水平为  $(2.74 \pm 0.67)$  mmol/L, 明显减低; 蛋白水平为  $(69.8 \pm 53.9)$  mg/L, 呈轻度增高。脑脊液常规检测特异性不高, 与其他颅内感染性疾病, 尤其是结核性脑膜炎难以鉴别<sup>[5]</sup>。

CM 经治疗后, 隐球菌菌量减少, 并出现一种退变, 有透明的荚膜。但荚膜较窄, 菌体反而增大, 中心折光物质在高倍镜下不易看清, 有时难以辨认, 容易漏诊。本研究中, 墨汁染色法阳性检出率为 80.0%, 与以往报道的墨汁染色法的敏感性相一致<sup>[6]</sup>。隐球菌抗真菌治疗后活性减低, 很难再培养出。本研究中, 真菌培养阳性检出率只有 57.1% (40/70), 可能是因为患者来自全国各地, 其中部分患者已经在当地接受了长时间的抗真菌药物, 隐球菌的活性已经明显减低, 所以, 难以培养出来。

隐球菌对棘白菌素类药物天然耐药。目前, 被公认的可用