

- [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.
- [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)

• 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- α (TNF- α)、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- α 、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- α 、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- α 、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^[1]。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^[2]。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^[3],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

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- α (TNF- α)、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^[4]。

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- α 、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- α 、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- α 、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- α 、CRP 和 IL-6 水平 ($\bar{x}\pm s$)

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

2.2 治疗后常规治疗组和 IVIG 治疗组患儿体内 TNF- α 、CRP 和 IL-6 水平比较 治疗后,IVIG 治疗组血液中 TNF- α 、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- α 、CRP 和 IL-6 水平 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	TNF- α ($\mu\text{g/L}$)	CRP(mg/L)	IL-6($\mu\text{g/L}$)
常规治疗组	60	1.12 \pm 0.52	1.50 \pm 0.57	2.74 \pm 0.94
IVIG 治疗组	60	1.01 \pm 0.52	1.21 \pm 0.42	2.38 \pm 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^[5]。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- α 、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^[6]。现今仍然没有特效的抗病毒治疗方法,临床上也缺乏有效的治疗手段。近年来,临床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^[7]。

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^[8]。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^[9]。

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^[10];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- α 、CRP 和 IL-6 等,对巨噬细胞及 T、B 淋巴细胞的炎症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,对炎症反应进行有效调节,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^[11]。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保护作用。

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- α 、CRP 和 IL-6 水平,而 IL-6 参与血管炎症反应、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- α 、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- α 、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- α 、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- α 、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- α 、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 C-reactive 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¹, 唐会云¹, 徐新民², 王慧珠^{1△}

(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 ± 31.9) 个/微升, 血糖水平为 (2.74 ± 0.67) mmol/L, 蛋白水平为 (69.8 ± 53.9) mg/L。外周血中 CD4⁺ T 细胞计数为 (29.9 ± 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 × 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 °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 χ^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 ± 31.9) 个/微升, 血糖水平为 (2.74 ± 0.67) mmol/L, 蛋白水平为 (69.8 ± 53.9) mg/L。外周血中 CD4⁺ T 细胞计数为 (29.9 ± 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%^[1]。根据 2010 年美国感染病学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^[2]。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 ± 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^[3-4]; 血糖水平为 (2.74 ± 0.67) mmol/L, 明显减低; 蛋白水平为 (69.8 ± 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^[5]。

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^[6]。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

△ 通信作者, E-mail: WHZ660527@sina.com.