

· 短篇论著 ·

## 脑脊液 SP-D、sVCAM-1、Cys C 在小儿病毒性脑炎中的水平变化及对神经系统后遗症的预测价值<sup>\*</sup>

张 岩<sup>1</sup>, 宋玉玲<sup>1△</sup>, 吴维维<sup>1</sup>, 王建升<sup>2</sup>

1. 河北省第七人民医院儿科, 河北保定 1073000; 2. 河北省人民医院检验科, 河北石家庄 2073000

**摘要:**目的 探讨脑脊液肺表面活性物质相关蛋白 D(SP-D)、可溶性血管细胞黏附分子-1(sVCAM-1)、胱抑素 C(Cys C)在小儿病毒性脑炎(VE)中的水平变化及对神经系统后遗症的预测价值。方法 选取 2018 年 4 月至 2020 年 8 月河北省第七人民医院收治的 VE 患儿 108 例为观察组, 选取同期 52 例梗阻性脑积水需手术治疗的患儿为对照组。比较两组脑脊液 SP-D、sVCAM-1、Cys C 水平。比较不同病情严重程度 VE 患儿脑脊液 SP-D、sVCAM-1、Cys C 水平。采用多因素 Logistic 回归分析 VE 患儿出现神经系统后遗症的影响因素。采用受试者工作特征(ROC)曲线评估脑脊液 SP-D、sVCAM-1、Cys C 水平对 VE 患儿出现神经系统后遗症的预测价值。结果 观察组脑脊液 SP-D、Cys C 水平低于对照组, sVCAM-1 水平高于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。重症 VE 患儿脑脊液 SP-D、Cys C 水平低于轻症 VE 患儿, sVCAM-1 水平高于轻症 VE 患儿, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。多因素 Logistic 回归分析结果显示, 脑脊液 SP-D、Cys C 水平下降及 sVCAM-1 水平升高为 VE 患儿出现神经系统后遗症的独立危险因素 ( $P < 0.05$ )。ROC 曲线分析结果显示, 脑脊液 SP-D、sVCAM-1、Cys C 预测 VE 患儿出现神经系统后遗症的曲线下面积(AUC)分别为 0.765、0.838、0.830; 3 项联合预测的 AUC 最大, 为 0.934, 高于各指标单独预测。结论 VE 患儿脑脊液 SP-D、sVCAM-1、Cys C 水平均异常表达, 其与患儿病情进展有关, 且可有效预测神经系统后遗症, 对临床诊断及合理治疗具有指导意义。

**关键词:**肺表面活性物质相关蛋白 D; 可溶性血管细胞黏附分子-1; 胱抑素 C; 病毒性脑炎; 神经系统后遗症

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2022.23.024

文章编号: 1673-4130(2022)23-2937-06

中图法分类号: R725.1

文献标志码: A

病毒性脑炎(VE)是小儿常见的神经系统感染性疾病之一, 常由疱疹病毒、肠道病毒、虫媒病毒等感染所致, 多为急性发病, 病情进展快, 重症患儿易遗留神经系统后遗症, 甚至导致死亡<sup>[1]</sup>。VE 发病早期缺乏特异性症状, 其症状与梗阻性脑积水存在一定相似性, 易出现误诊, 而如何准确、快速地诊断和评估 VE 是临床亟待解决的问题<sup>[2]</sup>。肺表面活性物质相关蛋白 D(SP-D)参与固有免疫反应; 可溶性血管细胞黏附分子-1(sVCAM-1)介导炎症细胞黏附、迁移; 脑脊液中的胱抑素 C(Cys C)是一种脑源性蛋白, 上述 3 项指标与中枢神经系统感染性疾病的关系已成为当前研究的热点<sup>[3-4]</sup>。研究显示, 脑脊液 SP-D、sVCAM-1、Cys C 均可能参与 VE 的病理过程<sup>[5-6]</sup>, 但相关作用机制仍有待深入研究, 且关于 SP-D、sVCAM-1、Cys C 与 VE 患儿神经系统后遗症的关系临床鲜有报道。基于此, 本研究通过检测 VE 患儿脑脊液 SP-D、sVCAM-1、Cys C 水平, 探讨其在 VE 发病过程中的作用及对神经系统后遗症的预测价值, 以期为临床诊断及治疗提供依据, 现报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2018 年 4 月至 2020 年 8 月河北省第七人民医院收治的 VE 患儿 108 例为观察组, 选取同期 52 例梗阻性脑积水需手术治疗的患儿为对照组。VE 患儿中出现昏迷、意识障碍、惊厥抽搐任一症状即判定为重症(67 例), 其余为轻症(41 例)。纳入标准: 观察组均符合《诸福棠实用儿科学》第 7 版<sup>[7]</sup>中 VE 的诊断标准, 急性发病; 对照组患儿术前行脑脊液检查排除颅内感染。排除标准: 合并免疫系统疾病; 合并其他系统严重感染; 合并严重血液疾病; 合并恶性肿瘤; 合并严重脑发育不全; 合并先天性神经功能障碍。两组年龄、性别、体质量、学龄前儿童所占比例、居住地、体温、主要症状比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 具有可比性, 见表 1。本研究经医院医学伦理委员会批准, 患儿家属知情同意, 并签署知情同意书。

**1.2 方法** 脑脊液 SP-D、sVCAM-1、Cys C 检测: 观察组患儿在入院 24 h 内行腰椎穿刺, 采集脑脊液 2 mL, 对照组在手术或鞘内注射前抽取脑脊液

\* 基金项目: 河北省医学科学研究课题(20210273)。

△ 通信作者, E-mail: cough44031@21cn.com。

2 mL, 离心(半径8 cm, 3 500 r/min, 9 min), 分离上清液, 使用酶联免疫吸附试验检测 SP-D(试剂盒购自上海基尔顿生物科技有限公司)、sVCAM-1(试剂盒

购自上海将来实业股份有限公司), 检测仪器为芬兰雷勃 MK3 全自动酶标仪; 采用日立 7600-020 全自动生化分析仪检测 Cys C。

表 1 两组一般资料比较[ $\bar{x} \pm s$  或 n(%)]

组别	n	性别		年龄(岁)	体质量(kg)	学龄前儿童	居住地	
		男	女				城镇	农村
观察组	108	57(52.78)	51(47.22)	6.25±2.24	21.83±5.09	52(48.15)	47(43.52)	61(56.48)
对照组	52	28(53.85)	24(46.15)	5.93±2.09	22.41±5.36	24(46.15)	24(46.15)	28(53.85)
$\chi^2/t$		0.016		0.865	0.664	0.056	0.099	
P		0.899		0.389	0.508	0.813	0.753	

组别	n	体温(℃)	主要症状					
			恶心	呕吐	头痛	惊厥抽搐	昏迷或意识障碍	
观察组	108	38.13±0.53	103(95.37)	96(88.89)	102(94.44)	53(49.07)	32(29.63)	
对照组	52	37.96±0.48	51(98.08)	49(94.23)	50(96.15)	18(34.62)	9(17.31)	
$\chi^2/t$		1.958		0.159	0.634	0.006	2.973	2.796
P		0.052		0.689	0.426	0.938	0.085	0.095

**1.3 观察指标** (1) 比较两组脑脊液 SP-D、sVCAM-1、Cys C 水平。(2) 比较不同病情严重程度 VE 患儿脑脊液 SP-D、sVCAM-1、Cys C 水平。(3) VE 患儿治疗结束后随访 6 个月, 记录神经系统后遗症发生情况, 分析 VE 患儿出现神经系统后遗症的影响因素。(4) 评估脑脊液 SP-D、sVCAM-1、Cys C 对 VE 患儿神经系统后遗症的预测价值。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS22.0 软件进行数据分析。采用 Kolmogorov-Smirnov 法对计量资料进行正态性检验, 采用 Bartlett 法检验方差齐性, 服从正态分布且方差齐的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 两组间比较采用 t 检验; 计数资料以例数或百分率表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验; 采用多因素 Logistic 回归进行影响因素分析; 采用受试者工作特征(ROC)曲线进行预测效能评价, 联合预测实施 Logistic 二元回归拟合, 返回预测概率 Logit(P)作为独立检验变量。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 两组脑脊液 SP-D、sVCAM-1、Cys C 水平比较** 观察组脑脊液 SP-D、Cys C 水平低于对照组, sVCAM-1 水平高于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

**2.2 不同病情严重程度 VE 患儿脑脊液 SP-D、sVCAM-1、Cys C 水平比较** 重症 VE 患儿脑脊液 SP-D、Cys C 水平低于轻症 VE 患儿, sVCAM-1 水平高于轻症 VE 患儿, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 3。

**2.3 影响 VE 患儿出现神经系统后遗症的单因素分析** 108 例 VE 患儿治疗结束后随访 6 个月, 24 例出

现神经系统后遗症, 84 例未出现。意识障碍、惊厥持续状态、脑电图结果异常、应激性高血糖及脑脊液 SP-D、Cys C 水平降低, sVCAM-1 水平升高均与 VE 患儿出现神经系统后遗症有关( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 2 两组脑脊液 SP-D、sVCAM-1、Cys C 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	SP-D	sVCAM-1	Cys C
		( $\mu\text{g/L}$ )	( $\mu\text{g/L}$ )	( $\text{mg/L}$ )
观察组	108	13.25±1.83	1 047.58±136.54	0.94±0.17
对照组	52	19.74±1.92	209.65±23.84	2.64±0.52
t		-20.677	43.864	-30.811
P		<0.001	<0.001	<0.001

表 3 不同病情严重程度 VE 患儿脑脊液 SP-D、sVCAM-1、Cys C 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

病情严重程度	n	SP-D	sVCAM-1	Cys C
		( $\mu\text{g/L}$ )	( $\mu\text{g/L}$ )	( $\text{mg/L}$ )
重症	67	12.33±1.51	1 255.84±168.47	0.71±0.16
轻症	41	14.76±1.92	707.25±126.38	1.32±0.22
t		-7.310	17.972	-16.635
P		<0.001	<0.001	<0.001

**2.4 影响 VE 患儿出现神经系统后遗症的多因素分析** 以有无神经系统后遗症为因变量, 单因素分析中差异有统计学意义的指标作为自变量(赋值情况如下, 意识障碍: 无=0, 有=1; 惊厥持续状态: 无=0, 有=1; 脑电图结果: 正常=1, 轻度异常=2, 中度异常=3, 重度异常=4; 应激性高血糖: 无=0, 有=1; 脑

脊液 SP-D、sVCAM-1、Cys C 均为实际值)纳入多因素 Logistic 回归分析模型,结果显示,脑脊液 SP-D、Cys C 水平下降及 sVCAM-1 水平升高为 VE 患儿出现神经系统后遗症的独立危险因素( $P < 0.05$ )。见表 5。

## 2.5 脑脊液 SP-D、sVCAM-1、Cys C 对 VE 患儿出

现神经系统后遗症的预测价值 ROC 曲线分析结果显示,脑脊液 SP-D、sVCAM-1、Cys C 单独预测 VE 患儿出现神经系统后遗症的曲线下面积(AUC)分别为 0.765、0.838、0.830;构建联合预测模型,结果显示,联合预测的 AUC 最大,为 0.934,高于各指标单独预测。见表 6、图 1。

表 4 影响 VE 患儿出现神经系统后遗症的单因素分析结果[ $\bar{x} \pm s$  或 n(%)]

因素	有神经系统后遗症(n=24)	无神经系统后遗症(n=84)	$\chi^2/t$	P
性别			0.024	0.877
男	13(54.17)	44(52.38)		
女	11(45.83)	40(47.62)		
年龄(岁)			0.043	0.836
≥6	14(58.33)	47(55.95)		
<6	10(41.67)	37(44.05)		
意识障碍			6.967	0.008
有	19(79.17)	41(48.81)		
无	5(20.83)	43(51.19)		
惊厥持续状态			20.227	<0.001
有	18(75.00)	21(25.00)		
无	6(25.00)	63(75.00)		
合并脏器损伤			1.534	0.216
有	11(45.83)	27(32.14)		
无	13(54.17)	57(67.86)		
脑电图结果			16.446	<0.001
正常	1(4.17)	19(22.62)		
轻度异常	4(16.67)	21(25.00)		
中度异常	7(29.17)	33(39.29)		
重度异常	12(50.00)	11(13.10)		
应激性高血糖			19.132	<0.001
有	13(54.17)	9(10.71)		
无	11(45.83)	75(89.29)		
SP-D(μg/L)	11.69±1.82	13.70±1.95	-4.517	<0.001
sVCAM-1(μg/L)	1.192.62±158.63	1.006.14±142.08	5.525	<0.001
Cys C(mg/L)	0.75±0.15	0.99±0.21	-5.223	<0.001

表 5 影响 VE 患儿出现神经系统后遗症的多因素分析结果

因素	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	P	OR	95%CI
SP-D	-0.804	0.368	4.768	0.015	0.448	0.297~0.675
sVCAM-1	1.515	0.412	13.529	<0.001	4.551	2.856~7.253
Cys C	-0.757	0.275	7.578	<0.001	0.469	0.309~0.712
意识障碍	0.148	0.351	0.177	0.163	1.159	0.385~3.489
惊厥持续状态	0.008	0.036	0.522	0.432	1.026	0.364~2.794
脑电图结果	0.140	0.251	0.310	0.217	1.150	0.889~4.577
应激性高血糖	0.350	0.367	0.907	0.671	1.418	0.344~5.849

表 6 脑脊液 SP-D、sVCAM-1、Cys C 对 VE 患儿出现神经系统后遗症的预测价值

指标	AUC	95%CI	$\chi^2$	P	cut-off 值	灵敏度(%)	特异度(%)
SP-D	0.765	0.674~0.841	4.852	<0.001	11.73 μg/L	74.00	73.18
sVCAM-1	0.838	0.755~0.902	7.662	<0.001	1136.47 μg/L	79.17	85.71
Cys C	0.830	0.746~0.896	7.276	<0.001	0.93 mg/L	87.50	69.05
3项联合	0.934	0.904~0.975	36.801	<0.001	—	89.71	79.14

注:—表示无数据。

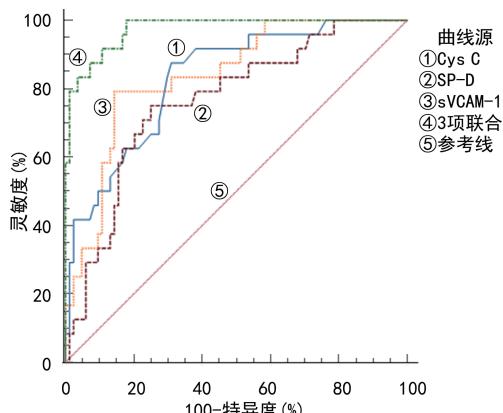


图 1 脑脊液 SP-D、sVCAM-1、Cys C 预测 VE 患儿出现神经系统后遗症的 ROC 曲线

### 3 讨 论

中枢神经系统的结构、功能相对特殊,受病原体侵袭时,血脑屏障会防止外周血中相关因子及蛋白进入中枢神经系统<sup>[8]</sup>。VE 的发生、发展涉及复杂的免疫病理过程,能有效识别并清除病原体、代谢产物的免疫防御机制对机体尤为重要,可降低机体的组织损伤。另外,在此过程中,防御素、细胞因子等也发挥着重要作用<sup>[9]</sup>。

SP-D 是肺表面活性物质组成成分,属于 C 型胶原凝集素,可通过识别病原相关模式分子介导吞噬作用的启动、Toll 样受体(TLR)活性的调节、调理素作用等多种免疫效应,以保护宿主免受病原体侵袭。SP-D 不仅在肺部表达,也表达于机体其他组织,包括中枢神经系统。在急性播散性脑脊髓炎、视神经脊髓炎等中枢神经系统免疫性疾病中,脑脊液 SP-D 水平呈明显低表达<sup>[10]</sup>。另有研究表明,SP-D 在齿状回小锥体细胞、海马周围大血管内皮细胞、室管膜细胞层顶部等部位高表达,颅内感染患者脑脊液 SP-D 水平明显低于健康对照者<sup>[11]</sup>。本研究显示,观察组脑脊液 SP-D 水平低于对照组,且重症 VE 患儿脑脊液 SP-D 水平低于轻症患儿,提示 SP-D 可能参与了 VE 的发生、发展过程。SP-D 参与多种病毒感染过程,如 SP-D 有抗甲型流感病毒的作用,SP-D 基因敲除小鼠在感染甲型流感病毒后出现病毒效价提高、炎症反应增强等现象,而 SP-D 可通过结合病毒包膜蛋白来中和病毒,纠正这些现象<sup>[12]</sup>。另外,SP-D 与副流感病

毒、呼吸道合胞病毒、冠状病毒等也存在相互作用<sup>[13]</sup>。SP-D 还可通过调节免疫应答过程中的其他组分,如促进巨噬细胞活化来增强其对病毒的摄入<sup>[14]</sup>。已有研究通过聚合酶链反应、免疫组织化学、蛋白质免疫印迹技术,从基因和蛋白水平证实 SP-D 为中枢神经系统固有蛋白<sup>[15]</sup>。因此,推测 SP-D 参与 VE 发病过程的机制可能为:SP-D 参与免疫效应主要通过识别病原相关模式分子来实现,如激活吞噬作用、调节 TLR 活性等,从而对抗病毒等病原体对机体的侵犯,而病毒感染引起外周和中枢神经系统发生免疫反应,多种分子、细胞表达增加,SP-D 表达也增加,其直接中和病毒,并参与免疫反应调节,上述过程中,脑脊液中的 SP-D 被大量消耗,因此其水平下降。

炎症组织常发生一系列血管反应,白细胞黏附、移行是炎症防御过程中最重要的环节,而细胞黏附分子在此过程中发挥关键作用<sup>[16]</sup>。sVCAM-1 属于免疫球蛋白超家族黏附分子成员,主要表达于淋巴细胞、内皮细胞、单核细胞、嗜酸性粒细胞等,可选择性促进单个核细胞黏附,其在生理状态下呈低表达,在炎症因子作用下表达上调<sup>[17]</sup>。姜雪莹等<sup>[18]</sup>、张伟东等<sup>[19]</sup>研究均证实,VE 患儿脑脊液 sVCAM-1 水平升高,且与病情严重程度有关。本研究结果与其一致,提示 sVCAM-1 参与 VE 的病理、生理过程。VE 发病机制复杂,由 T 淋巴细胞启动,活化的 CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞最先到达中枢神经系统,接触抗原呈递细胞后生成 γ 干扰素,促进内皮细胞表达 sVCAM-1,通过黏附、移行作用穿过受损血脑屏障,释放肿瘤坏死因子、白细胞介素等重要细胞因子,放大炎症反应,炎症反应越剧烈,炎症因子释放越多,sVCAM-1 合成越多<sup>[20]</sup>,因此,VE 患儿病情越严重,脑脊液 sVCAM-1 水平越高。

Cys C 是一种碱性非糖基化蛋白质,属于半胱氨酸蛋白酶抑制剂,脑脊液中 Cys C 多由脉络丛及软脑膜细胞分泌,因此其也是一种脑源性蛋白,属于内源性神经保护因子<sup>[21]</sup>。研究表明,中枢及外周神经系统炎症状态下,脑脊液 Cys C 水平降低<sup>[22]</sup>。本研究显示,VE 患儿脑脊液 Cys C 水平降低,且重症 VE 患儿脑脊液 Cys C 水平更低。VE 患儿主要表现为淋巴细胞浸润,脑组织充血、水肿,血脑屏障破坏,脑脊液

Cys C 大量释放到血液中,引起脑脊液 Cys C 水平降低,导致 Cys C 对蛋白酶的抑制作用减弱,促进凋亡细胞释放细胞内酶破坏周围组织<sup>[23]</sup>。脑脊液 Cys C 可反映 VE 患儿血脑屏障损害情况,可作为辅助诊疗的参考指标之一。

近年来,尽管小儿 VE 诊治水平不断提高,但致残率仍居高不下,可造成严重神经系统后遗症,给患儿家庭及社会带来沉重负担<sup>[24]</sup>。因此,对于 VE 患儿,及时进行预后评估、早期干预,对患儿康复意义重大。本研究显示,脑脊液 SP-D、Cys C 水平下降及 sVCAM-1 水平升高均为 VE 患儿出现神经系统后遗症的独立危险因素( $P < 0.05$ )。SP-D、Cys C 属于内源性神经保护因子;sVCAM-1 介导炎症反应,可促进神经损伤,因此,脑脊液 SP-D、Cys C 水平下降及 sVCAM-1 水平升高者可能存在更为严重的神经系统损伤,易遗留神经系统后遗症。ROC 曲线分析显示,脑脊液 SP-D、sVCAM-1、Cys C 联合检测可有效预测 VE 患儿出现神经系统后遗症的风险,指导临床合理治疗,改善患儿预后。本研究不足之处在于样本量较少,且仅检测单时间点的指标水平,未进行动态分析,结论仍有待进一步验证。

综上所述,VE 患儿脑脊液 SP-D、sVCAM-1、Cys C 水平均异常表达,其参与患儿病情进展,且可有效预测患儿出现神经系统后遗症的风险,对临床诊断及合理治疗具有指导意义。特异性阻断脑脊液 SP-D、sVCAM-1、Cys C 的病理效应有望成为 VE 治疗的新靶点,在 VE 治疗中发挥一定作用。

## 参考文献

- [1] MORI D, KHANAM W, SHEIKH R A, et al. Increased serum vascular endothelial growth factor is associated with acute viral encephalitis in Bangladeshi children[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 16181.
- [2] 杜开先,张华玲,李曼曼,等.病毒性脑炎及细菌性脑膜炎患儿血清及脑脊液血管内皮细胞钙黏蛋白、降钙素原的变化及意义[J].中华实用儿科临床杂志,2019,34(18):1407-1410.
- [3] 魏从真.选择素和 sVCAM-1 在病毒性脑炎患儿血清和脑脊液中的检测及其意义[D].石家庄:河北医科大学,2016.
- [4] 张楠,张中馥,徐丽娟,等.血清 Cys C 联合 MMP-9 在小儿病毒性脑炎病情判断及预后评估中的应用价值[J].河北医药,2019,41(16):2415-2419.
- [5] 张闯,杨希,焦蓉.小儿病毒性脑炎脑脊液 SP-D 含量与病情严重程度的相关性分析[J].海南医学院学报,2019,25(1):41-44.
- [6] 魏从真,朱淑敏,史筱茜,等.病毒性脑炎患儿选择素和 sVCAM-1 的变化及意义[J].广东医学,2017,38(5):705-708.
- [7] 胡亚美,江载芳.诸福棠实用儿科学[M].7 版.北京:人民卫生出版社,2012:759-926.
- [8] THOMAS D R, LUNDBERG L, PINKHAM C, et al. Identification of novel antivirals inhibiting recognition of venezuelan equine encephalitis virus capsid protein by the importin  $\alpha/\beta 1$  heterodimer through high-throughput screening[J]. Antiviral Res, 2018, 151(1): 8-19.
- [9] LIU J, YAO J, ZHANG L, et al. Surfactant protein D (SP-D) gene polymorphism rs721917 is an independent predictor of acute kidney injury development in sepsis patients: a prospective cohort study [J]. Ann Intensive Care, 2020, 10(1): 5.
- [10] 雷芳,张娟.急性肺损伤患儿血清表面活性蛋白-D、表面活性蛋白-A 与肺损伤评分相关性分析[J].创伤与急危重病医学,2020,8(4):270-272.
- [11] 贡永健,许卫东,陶慧娟,等. STAT3 对肺泡上皮细胞表面活性物质相关蛋白表达的影响[J].国际儿科学杂志,2018,45(9):724-728.
- [12] 常素霞,房伯俊,付荣,等.人血白蛋白联合甲泼尼龙琥珀酸钠对病毒性脑炎患儿脑脊液中 SP-D 和 Gal-9 水平的影响[J].安徽医学,2019,40(7):741-744.
- [13] 彭智,邱彬.基因重组干扰素  $\gamma$  对呼吸道合胞病毒毛细支气管炎患儿血清 SP-D、TGF- $\beta$  以及 IL-4 水平的影响[J].中国医师杂志,2018,20(4):612-614.
- [14] 王文娟,王学禹.相关蛋白 D 的变化病毒性脑炎患儿血清和脑脊液中肺表面活性物质[J].临床儿科杂志,2015,33(6):535-538.
- [15] 王文娟.病毒性脑炎患儿血清和脑脊液中 SP-D 和 Gal-9 的变化[D].济南:山东大学,2015.
- [16] CHEN X M, ZHANG W Q, TIAN Y, et al. Liraglutide suppresses non-esterified free fatty acids and soluble vascular cell adhesion molecule-1 compared with metformin in patients with recent-onset type 2 diabetes[J]. Cardiovasc Diabetol, 2018, 17(1): 53.
- [17] 安闻,范维,何理.脑脊液和血清 S100 $\beta$  蛋白、神经元烯醇化酶、sVCAM-1 和 NPY 对重型手足口病患儿脑损害的评估价值[J].临床和实验医学杂志,2019,18(5):501-504.
- [18] 姜雪莹,任丹,赵荣香,等.血清 sVCAM-1、NSE 与 Gal-9 联合检测病毒性脑炎患儿病情程度变化的判定价值[J].标记免疫分析与临床,2019,26(4):679-682.
- [19] 张伟东,王幸丽,杨红,等.病毒性脑炎患儿血清 P-selectin、NSE、sVCAM-1 水平的表达及临床意义[J].实验与检验医学,2020,38(2):320-322.
- [20] 罗亚辉,廖志雄,向荣梅,等.丙种球蛋白联合亚低温对病毒性脑炎患儿血清 sVCAM-1、MBP、PCT 及神经功能的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2018,16(7):959-962.
- [21] PÉREZ-GONZALEZ R, SAHOO S, GAUTHIER S A, et al. Neuroprotection mediated by cystatin C-loaded extra-

- cellular vesicles[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 11104.
- [22] 孙秀海,代学良,刘洪义.缺血性卒中患者血清和脑脊液 Cys C 及 PAI-1 水平变化及其临床意义[J].神经损伤与功能重建,2018,13(1):31-32.
- [23] 张楠,张中馥,徐丽娟,等.病毒性脑炎患儿脑脊液变化及血清学相关指标的临床意义[J].河北医药,2018,40(24):3745-3747.
- [24] MICHAEL B D, BRICIO-MORENO L, SORENSEN E W, et al. Astrocyte- and neuron-Derived CXCL1 drives neutrophil transmigration and blood-brain barrier permeability in viral encephalitis[J]. Cell Rep, 2020, 32(11): 108150.

(收稿日期:2022-02-12 修回日期:2022-06-28)

## • 短篇论著 •

## HLH-2004 方案分层治疗在儿童噬血细胞综合征中的疗效及对血清 IL-6、IL-10 和 IL-12 水平的影响\*

温 丽,王 丽,梁玉丽,翟小颖,贾丽媛,王嘉敏,李华利,李文梓

河北省儿童医院血液肿瘤科,河北石家庄 050000

**摘要:**目的 探讨 HLH-2004 方案分层治疗在儿童噬血细胞综合征(HPS)中的疗效及对血清白细胞介素(IL)-6、IL-10 和 IL-12 水平的影响。方法 选取 2015 年 1 月至 2018 年 12 月该院血液肿瘤科收治的 HPS 患儿 56 例为研究对象。依据治疗方法不同将患儿分为观察组(40 例,采用 HLH-2004 方案分层治疗)和对照组(16 例,采用常规化疗)。比较两组疗效、治疗前后症状评估指标[甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、纤维蛋白原(FIB)、中性粒细胞计数(NEUT)、血红蛋白(Hb)、血小板计数(PLT)]和炎症因子(IL-6、IL-10、IL-12)水平。结果 观察组临床缓解 38 例(95.00%),疾病活动 2 例(5.00%)。对照组临床缓解 12 例(75.00%),疾病活动 4 例(25.00%)。两组疗效比较,差异有统计学意义( $\chi^2 = 4.779, P = 0.029$ )。两组治疗后 TG 水平均较治疗前降低,且观察组低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );两组治疗后 TC、FIB 和 PLT 水平均较治疗前升高,且观察组高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。观察组治疗后 IL-6、IL-10 和 IL-12 水平较治疗前降低,且低于对照组治疗后,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论 HLH-2004 方案分层治疗可改善 HPS 患儿的高脂血症,减轻患儿全身炎症反应,提高临床缓解率。

**关键词:**HLH-2004 方案; 儿童; 噬血细胞综合征; 甘油三脂; 炎症反应

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2022.23.025

**文章编号:**1673-4130(2022)23-2942-03

**中图法分类号:**R725.9

**文献标志码:**A

噬血细胞综合征(HPS)是由于巨噬细胞被 T 细胞刺激后分泌超量的细胞因子,导致“细胞因子风暴”而形成,其潜在诱发因素包括先天基因缺陷、风湿免疫性疾病、感染、肿瘤等<sup>[1-2]</sup>。参照国际组织细胞协会制定的 HLH-2004 方案(环孢霉素 A、地塞米松、依托泊苷)进行化疗可明显改善患儿预后,其中依托泊苷是一种表鬼臼毒素,属于拓扑异构酶 2 抑制剂,对家族性及 EB 病毒相关 HPS 有效,但其致白血病作用已被证实。对于感染继发 HPS 临床症状轻微的患儿,激素或免疫调节药物联合治疗为首选方案,但需根据病情监测情况及时调整治疗方案;而危重及难治患儿应采用 HLH-2004 完整方案诱导化疗。原发性 HPS 复发率较高,在现有医疗技术条件下,造血干细胞移植是唯一可治愈原发性 HPS 的方法。因此,条件允许的情况下,在按照 HLH-2004 完整方案治疗的同

时,应尽快准备造血干细胞移植<sup>[3-4]</sup>。本研究探讨了 HLH-2004 方案分层治疗的疗效和可行性,以期为临床治疗提供参考。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2015 年 1 月至 2018 年 12 月本院血液肿瘤科收治的 HPS 患儿 56 例为研究对象。依据治疗方法不同将患儿分为观察组(40 例,采用 HLH-2004 方案分层治疗)和对照组(16 例,采用常规化疗)。观察组中男 26 例,女 14 例;年龄 1.3~11.4 岁,平均(4.62±0.51)岁。对照组中男 9 例,女 7 例;年龄 1.1~11.2 岁,平均(4.58±0.56)岁。两组患儿性别、年龄比较,差异无统计学意义,具有可比性( $P > 0.05$ )。诊断标准:符合国际组织细胞协会制定的 HLH-2004 方案中的相关标准<sup>[5]</sup>,即持续 1 周以上体温高于 38.5 ℃,脾大,非骨髓造血功能低下引起的血

\* 基金项目:河北省卫生和计划生育委员会医学科学研究重点课题计划(20180630)。

网络首发 <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20221122.2142.002.html>(2022-11-24)