

手足口病患儿血清 NE、COR、ACTH 水平及临床意义

杨玉霞, 梁彩玲[△], 李珍珍(郑州大学第三附属医院, 郑州 450052)

【摘要】 目的 探讨手足口病(HFMD)患儿血清去甲肾上腺素(NE)、皮质醇(COR)、促肾上腺皮质激素(ACTH)水平变化及在判断病情严重程度及预后评估中的价值。**方法** 选择 2014 年 5~8 月在该院住院治疗的 83 例 HFMD 患儿为病例组,按病情轻重分为普通组(30 例)、重型组(30 例)和危重型组(23 例)3 个亚组;另选取同期体检健康儿童 30 例(年龄均在 5 岁以下)为对照组。留存患儿入院次日清晨 8:00 空腹静脉血,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清中 NE、COR 及 ACTH 水平,并进行统计分析。**结果** 普通组、重型组及危重型组患儿血清 NE、COR、ACTH 水平均显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);3 组患儿 3 项指标水平随着病情加重而升高,各组之间 3 项指标水平均差异有统计学意义($P<0.05$);HFMD 患儿血清 NE 水平与呼吸、心率呈正相关($r=0.696, 0.629, P<0.01$);血清 COR 水平与血糖、ACTH 呈正相关($r=0.578, 0.934, P<0.01$)。**结论** 手足口病患儿血清 NE、COR 及 ACTH 水平高于健康儿童,且随着病情加重,其水平呈增高趋势,因此其在一定程度上能够反映手足口病情严重程度,可为判断病情及重症手足口病的预后提供一定参考价值。

【关键词】 手足口病; 去甲肾上腺素; 皮质醇; 促肾上腺皮质激素; 应激反应

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2016.10.021 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2016)10-1354-03

Serum levels and clinical significance of norepinephrine, cortisol, adrenocorticotrophic hormone in children with hand foot and mouth disease YANG Yu-xia, LIANG Cai-ling[△], LI Zhen-zhen (Third Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan 450052, China)

【Abstract】 Objective To explore the serum levels of norepinephrine(NE), cortisol(COR) and adrenocorticotrophic hormone(ACTH) in children patients with hand, foot and mouth disease(HFMD) and to discuss their clinical value for judging the illness severity and evaluating the prognosis of HFMD. **Methods** Totally 83 children patients with HFMD hospitalized in our hospital from May to August 2014 were selected and divided into three groups: common type group(30 cases), severe type group(30 cases) and critical type group(23 cases) according to the illness severity degree. Meanwhile, other 30 healthy children(under 5 years old) were selected as the control group over the same period. Fasting venous blood samples were collected at the next morning eight o'clock after admission. Then the serum levels of NE, COR and ACTH were detected by using the ELISA method, and the data were statistically analyzed. **Results** Serum levels of NE, COR and ACTH in the common type, severe type and critical type groups were significantly higher than those in the control group, the differences were statistically significant($P<0.05$). Serum levels of the three indicators in the 3 case groups were increased with the increasing of HFMD severity degree, the difference was statistically significant($P<0.05$). The serum level of NE in children patients with HFMD was positively correlated with their breath rates and heart rates($r=0.696, 0.629, P<0.01$); also the serum level of COR was positively correlated with blood glucose and ACTH levels($r=0.578, 0.934, P<0.01$). **Conclusion** Serum levels of NE, COR and ACTH in the HFMD children are obviously higher than those in healthy children, moreover as the HFMD severity degree increasing, the serum levels of the three indicators show an increasing trend. So the serum levels of NE, COR and ACTH can reflect the HFMD severity degree to a certain extent, and can provide certain reference value for judging disease severity degree and evaluating the prognosis of severe HFMD.

【Key words】 hand foot and mouth disease; norepinephrine; cortisol; adrenocorticotrophic hormone; stress reaction

手足口病(HFMD)是 5 岁以下儿童易患的一种常见急性传染性疾病,其中危重症患儿临床救治困难,病死率高。近年来手足口病在我国有多次爆发流行,主要死亡原因为神经源性肺水肿、肺出血^[1]。已有临床研究表明, HFMD 重症患儿发生中枢神经系统受损伤时,引起交感神经兴奋性增高、过度应激反应,导致大量儿茶酚胺释放入血^[2]。而血中增高的儿茶酚胺类物质主要是去甲肾上腺素(NE)。机体在遭受病毒刺激时可发生强烈的炎症反应,大量炎症因子可刺激下丘脑分泌促肾上腺皮

质激素释放激素,激活下丘脑-垂体-肾上腺轴,引起血中促肾上腺皮质激素(ACTH)、皮质醇(COR)增加^[3]。而在应激反应时,炎症因子还可直接刺激肾上腺皮质使 COR 分泌增加。手足口病毒感染时体内存在复杂的免疫及炎症反应,不同病情患儿应激反应程度不同,血中这些指标水平变化不同。因此本研究以 2014 年 5~8 月在本院住院治疗的 HFMD 患儿为研究对象,通过分析比较患儿血清中 NE、COR 及 ACTH 水平,了解重症时这些指标的变化,探讨其是否可以提示病情严重程度及

判断重症手足口病预后。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 5~8 月在本院住院治疗的 HFMD 患儿 83 例为病例组,其中男 45 例,女 38 例,年龄 4 个月至 6.9 岁,中位年龄 23 个月,平均病程(2.25±1.63)d。病程均不超过 3 d,符合《手足口病诊疗指南(2010 年版)》及《肠道病毒 71 型(EV71)感染重症病例临床救治专家共识(2011 年版)》中手足口病诊断标准^[4-5]。根据病情轻重分为 3 个亚组:普通组(30 例)、重型组(30 例)和危重型组(23 例)。3 组患儿的性别、年龄、病程等基本资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。另选取同期门诊体检健康儿童 30 例设为对照组,年龄均在 5 岁以下,其中男 16 例,女 14 例,年龄 2 个月至 5 岁,中位年龄 24 个月。近 3 个月内使用过肾上腺皮质激素、有免疫缺陷性疾病、肾上腺功能异常的患儿不纳入本研究。

1.2 方法 各组患儿均在入院次日清晨 8:00 采集空腹静脉血 3 mL,立即注入含乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝的试管中离心,取血清置于-20℃冰箱保存待测。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清中 NE、COR 及 ACTH 水平。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据分析。计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间比较采用 F 检验,组间两两比较采用 Dunnett- t 检验;相关性分析采用 Pearson 相关分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组呼吸、心率、血糖水平比较 HFMD 患儿呼吸、心率及血糖水平均随着病情加重而升高,各指标差异有统计学意义($P<0.05$)。组间差异比较分析示:重型及危重型组患儿心率高于普通组,差异有统计学意义($P<0.05$),而重型组与危重型组间心率差异无统计学意义($P>0.05$)。普通组和重型组的呼吸、血糖水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$),而普通组与危重型组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 各组心率、呼吸及血糖水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	心率(次/分)	呼吸(次/分)	血糖(mmol/L)
普通组	30	121.22±13.21	27.96±3.39	8.09±2.14
重型组	30	135.08±23.87 ^a	31.85±7.35	9.99±3.25
危重型组	23	155.38±24.57 ^a	43.43±9.20 ^a	13.65±4.03 ^a
<i>F</i>		30.781	31.544	16.977
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05

注:与普通组比较,^a $P<0.05$ 。

表 2 各组 NE、COR 及 ACTH 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	NE(ng/L)	COR(μg/L)	ACTH(ng/L)
对照组	30	41.73±6.82	65.65±5.09	22.75±1.93
普通组	30	193.79±18.43 ^a	149.05±9.70 ^a	51.14±3.88 ^a
重型组	30	439.83±25.83 ^{ab}	247.40±15.37 ^{ab}	70.98±6.00 ^{ab}
危重型组	23	873.28±83.29 ^{abc}	384.04±42.02 ^{abc}	104.36±9.61 ^{abc}
<i>F</i>		1 475.467	1 230.922	879.793
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与普通组比较,^b $P<0.05$;与重型组比较,^c $P<0.05$ 。

2.2 各组间 NE、COR、ACTH 水平比较 普通组、重型组和

危重型组 NE、COR、ACTH 水平均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。组间两两比较:重型组、危重型组分别和普通组相比,血清中 3 项指标水平均显著升高,差异有统计学意义($P<0.05$);重型组与危重型组 3 项指标水平比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 病例组间各指标之间的关联性分析 经 Pearson 相关分析显示:HFMD 患儿 NE 水平与患儿呼吸、心率呈正相关($r=0.696,0.629,P<0.01$)。COR 水平与血糖、ACTH 也呈显著正相关($r=0.578,0.934,P<0.01$)。见表 3。

表 3 各指标间的相关性分析

统计值	NE 与呼吸	NE 与心率	COR 与血糖	COR 与 ACTH
<i>r</i>	0.696	0.629	0.578	0.934
<i>P</i>	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

3 讨 论

HFMD 的主要病原为 EV71 及柯萨奇病毒 A 组 16 型(CoxA16),重症病例大多由 EV71 感染引起。EV71 具有神经细胞毒性,可诱导细胞凋亡,因此极易侵犯中枢神经系统^[6-7]。重症 HFMD 患儿均合并有神经系统受累表现。HFMD 病毒在体内大量复制可引起病毒血症,透过血脑屏障侵犯脑干引起交感神经兴奋性增高,导致大量儿茶酚胺释放,形成“儿茶酚胺风暴”^[8];同时病毒血症引发机体强烈的应激反应,导致体内激素水平变化。人体的应激反应是一种机体防御机制,在应激刺激时除了下丘脑-垂体-肾上腺系统参加,引起 COR 及 ACTH 水平升高外,交感-肾上腺髓质系统也参与,这也是血中儿茶酚胺浓度增高的原因。

有研究证实,手足口病毒感染时,“儿茶酚胺风暴”中增高的主要物质之一为 NE,NE 水平的增多可导致呼吸、心率增快^[9]。本研究中的所有 HFMD 患儿均属于急性期,各病例组间患儿病程天数比较,差异无统计学意义($P>0.05$),而血中 NE 水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$);这提示与健康儿童相比较,HFMD 病毒感染患儿血清 NE 水平升高,重型及危重型病例明显高于普通病例,且随着病情加重 NE 水平逐渐升高。这主要和脑干受损后交感神经兴奋性增高有关^[10],同时 HFMD 病毒引起的应激刺激导致交感-肾上腺髓质系统作用增强,也可导致血中 NE 水平升高。NE 是强烈的 α 受体激动剂,可使血管受损、心肌收缩增强,导致血压升高、心率增快。本研究结果显示:HFMD 患儿的呼吸、心率水平随病情程度加重而升高,且与 NE 呈显著正相关(0.696、0.629, $P<0.01$)。本研究中重型及危重型患儿呼吸、心率明显增快,提示“儿茶酚胺风暴”可能参与了重症手足口病发病机制,可能是病情进展的早期预警指标。

手足口病的发病机制为应激反应、全身炎症免疫反应^[11]。而 COR、ACTH 是应激反应时体内升高的主要应激激素,其水平升高可以帮助机体抵抗有害刺激。在应激反应及大量炎性因子刺激下,下丘脑-垂体-肾上腺轴被激活^[12],导致 ACTH、COR 合成与分泌增加,而 ACTH 的分泌增加可以促进 COR 的分泌也增加,这是血中 COR 增高的原因之一。另外血中 COR 清除减少、外周糖皮质激素抵抗也可导致其水平增高^[13-15]。由于严重感染时机体对 COR 的需求增多,重症手足口病时 COR 水平虽明显升高,但仍不能满足机体应激反应的需求,提示体内可能存在相对肾上腺皮质功能不足的情况,可能仍需要补充外源性糖皮质激素^[16]。本研究中证实 ACTH、

COR 水平在重型及危重型患者中均高于普通患者,且在危重型病例中显著升高。相关性分析显示 COR 与血糖、ACTH 水平呈显著正相关($r=0.578, 0.934, P<0.01$)。说明随着病情加重,机体应激强度逐渐增大,作用于下丘脑-垂体-肾上腺轴的效应也就越强,COR、ACTH 水平越高、血糖越高,且 3 者趋势有一致性。刘瑞海等^[16]研究证实血糖水平升高是预后不良的指标。因此推断 ACTH、COR 水平越高,病情越严重,预后越差。

综上所述,严重手足口病毒感染可持续刺激机体神经、内分泌系统,通过应激反应刺激肾上腺皮质激素与髓质激素的释放以及交感神经系统兴奋,导致 NE、COR 及 ACTH 水平升高,且病情越重,3 者水平越高,预后越差。因此其在一定程度上能够反映手足口病情严重程度,可能有助于判断病情及预后。

参考文献

- [1] Chang LY, Huang YC, Lin TY. Fulminant neurogenic pulmonary edema with hand, foot, and mouth disease[J]. Lancet, 1998, 352(9125): 367-368.
- [2] Fu YC, Chia CS, Chi YT, et al. Cardiac complications of enterovirus homobencephalitis[J]. Arch Dis Child, 2004, 89(4): 368-373.
- [3] Marik PE, Zaloga GP. Adrenal insufficiency in the critically ill; a new look at an old problem[J]. Chest, 2002, 122(5): 1784-1796.
- [4] 钱金强. 解读手足口病诊疗指南(2010 年版)[J]. 中国社区医师, 2010, 16(5): 348-351.
- [5] 卫生部手足口病临床专家组. 肠道病毒 71 型(EV71)感染重症病例临床救治专家共识[J]. 中华儿科杂志, 2011, 49(9): 675-678.
- [6] Diamond MS, Klein RS. West Nile virus; crossing the blood-brain barrier[J]. Nat Med, 2004, 10(12): 1294-1295.
- [7] Xu W, Liu CF, Yan L, et al. Distribution of enteroviruses

in hospitalized children with hand, foot and mouth disease and relationship between pathogens and nervous system complications[J]. Virol J, 2012, 9(1): 1-8.

- [8] Kao SJ, Yang FL, Itsu YH, et al. Mechanism of fulminate pulmonary edema caused by enterovirus 71[J]. Clin Infect Dis, 2004, 38(12): 1784-1788.
- [9] 费晓, 方凯, 李兴旺, 等. EV71 感染者儿茶酚胺水平的研究[J]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2013, 7(2): 187-192.
- [10] 于春梅, 梁向荣, 刘勇, 等. 小儿手足口病 63 例儿茶酚胺测定及其临床意义[J]. 中国实用儿科杂志, 2014, 23(1): 58-59.
- [11] Wang SM, Lei HY, Huang KJ, et al. Pathogenesis of enterovirus 71, brainstem encephalitis in pediatric patients: roles of cytokines and cellular immune activation in patients with pulmonary edema[J]. Clin Infect Dis, 2003, 36(4): 564-570.
- [12] 傅强, 张利勇, 杜立新. 颅脑损伤病人血皮质醇水平与伤情轻重及预后的关系[J]. 陕西医学杂志, 2006, 35(5): 565-566.
- [13] Boonen E, Vervenne H, Meersseman P. Reduced cortisol metabolism during critical illness[J]. N Engl J Med, 2013, 368(16): 1477-1488.
- [14] Jacobi J. Corticosteroid replacement in critically ill patients[J]. Crit Care Clin, 2006, 22(2): 245-253.
- [15] Gomez-Sanchez CE. Adrenal dysfunction in critically ill patients[J]. N Engl J Med, 2013, 368(16): 1547-1549.
- [16] 刘瑞海, 李晶, 曲先锋, 等. 需机械通气的危重症手足口病患儿临床特点及预后因素分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2015, 22(3): 249-253.

(收稿日期: 2015-10-15 修回日期: 2015-12-20)

(上接第 1353 页)

杂, 分布广泛, 多为非致病菌, 但本院以凝固酶阴性葡萄球菌、肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌为主要致病菌。在临床诊疗中应高度重视病原学检查, 根据本地区病原菌的分布和耐药情况合理选用抗菌药物, 以减少耐药菌的产生, 更有效地控制感染。

参考文献

- [1] 吴仕孝. 败血症[M]//金汉珍, 黄德珉, 官希吉, 等. 实用新生儿学. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 342-349.
- [2] 彭丽静, 何宏, 丛培珊, 等. 血液感染新生儿血培养病原菌及药敏试验分析[J]. 滨州医学院学报, 2014, 37(6): 419-421.
- [3] 臧婉, 邓少丽. 新生儿血培养 541 例病原菌分布及药敏试验结果分析[J]. 现代医药卫生, 2014, 30(1): 11-14.
- [4] 查丽, 武荣, 朱红利, 等. 101 例新生儿败血症的病原学和临床特点分析[J]. 医学综述, 2014, 20(18): 3405-3407.
- [5] 黎新桂, 成霖. 新生儿血培养的病原菌分布及耐药分析[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(16): 1975-1976.

- [6] 陈婷, 陆勤, 杨力, 等. 新生儿败血症的病原菌分布及耐药性分析[J]. 临床儿科杂志, 2014, 9(3): 220-223.
- [7] 张新华, 王成虎. 新生儿李斯特菌感染九例临床分析[J]. 中华围产医学杂志, 2015, 18(1): 48-51.
- [8] Camacho-Gonzalez A, Spearman PW, Stoll BJ. Neonatal infectious diseases; evaluation of neonatal sepsis[J]. Pediatr Clin North Am, 2013, 60(2): 367-389.
- [9] 刘志伟, 唐征, 丁艳, 等. 新生儿早发型与晚发型败血症临床特征[J]. 临床儿科杂志, 2011, 29(5): 446-449.
- [10] 王进, 梁军, 肖永红. 2008 年 Mohnar 血流感染病原菌构成及耐药性[J]. 中华医学感染学杂志, 2010, 20(16): 2399-2404.
- [11] 崔兰英, 路娟, 宋熙瑶, 等. 重症监护室常见革兰阴性杆菌分布及耐药性[J]. 中国感染控制杂志, 2011, 10(5): 373-375.

(收稿日期: 2015-11-05 修回日期: 2016-01-24)