

• 论 著 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2022.07.011

登革热患者临床特征及血清细胞因子分析*

陈胜杰, 黄俊远, 汪 杨, 周迎春, 李 溪[△]

广州中医药大学第一附属医院检验科, 广东广州 510405

摘要:目的 观察登革热患者的临床特征, 分析不同血清细胞因子在登革热患者中的表达。方法 选择 2016 年 1 月至 2019 年 12 月在该院确诊的 297 例登革热患者为研究组, 另选择同期体检健康者 20 例作为对照组。分析 297 例登革热患者的流行病学特征, 比较两组常规实验室指标检测结果, 检测所有研究对象血清细胞因子的水平, 并比较两组细胞因子水平。结果 研究组白细胞计数、血小板计数、血清尿素水平明显低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。研究组血清肌酐、丙氨酸氨基转移酶和天门冬氨酸氨基转移酶水平明显高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。研究组血清细胞因子白细胞介素(IL)-6、IL-8、IL-10 和肿瘤坏死因子- α 水平均明显高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 登革热患者的临床特征与相关诊断指南相符, 血清细胞因子水平升高在登革热患者发病及疾病发展过程中起重要作用。

关键词:登革热; 流行病学特征; 细胞因子

中图分类号: R373.3+3

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2022)07-0907-03

Analysis of clinical characteristics and serum cytokines in patients with dengue fever*

CHEN Shengjie, HUANG Junyuan, WANG Yang, ZHOU Yingchun, LI Xi[△]

Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou, Guangdong 510405, China

Abstract: Objective To observe the clinical characteristics of patients with dengue fever, analyze the expression of different serum cytokines in patients with dengue fever. **Methods** A total of 297 dengue patients diagnosed in the First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine from January 2016 to December 2019 were selected as the study group, 20 physical examination of healthy subjects were selected as the control group. The epidemiological characteristics of 297 patients with dengue fever were analyzed, the results of laboratory tests were compared between the two groups. The serum cytokine levels of all subjects were detected, the cytokine levels of the two groups were compared. **Results** The white blood cell count, platelet count and serum Urea in study group were significantly lower than those in control group, with statistical significance ($P < 0.05$). Serum creatinine, alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase levels in study group were significantly higher than those in control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Serum cytokines interleukin (IL)-6, IL-8, IL-10 and tumor necrosis factor- α in study group were significantly higher than those in control group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** The clinical characteristics of patients with dengue fever are consistent with the guidelines. Serum cytokines evaluation play an important role in the occurrence and development of patients with dengue fever.

Key words: dengue fever; epidemiological characteristics; cytokines

登革热是由登革病毒(DENV)感染引起, 通过埃及伊蚊或白纹伊蚊传播的急性传染病。人群对 DENV 普遍易感, 登革热是多种因素作用的结果, 登革热的发病机制至今尚未完全阐明, 近年来免疫应答及细胞因子风暴理论受到国内外学者的广泛关注^[1]。鉴于细胞因子水平与登革热疾病严重程度之间的关系目前并无确切结论, 国内关于 DENV 感染后白细

胞介素(IL)-8、IL-10、IL-6 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)表达水平的研究较少, 本研究探讨了登革热患者血清 IL-8、IL-10、IL-6 和 TNF- α 的表达水平, 希望明确以上指标在诊断登革热中的临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2016 年 1 月至 2019 年 12 月在本院确诊的 297 例登革热患者为研究组, 诊断符合

* 基金项目: 广东省医学科学技术研究基金项目(B2020202)。

作者简介: 陈胜杰, 女, 技师, 主要从事临床生化免疫检验方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail: lixi19988@sina.com。

本文引用格式: 陈胜杰, 黄俊远, 汪杨, 等. 登革热患者临床特征及血清细胞因子分析[J]. 检验医学与临床, 2022, 19(7): 907-909.

《登革热诊疗指南(2014 年第 2 版)》^[2]标准:患者发病前 14 d 曾到过登革热流行区,或其居住场所或工作场所周围 1 个月内曾出现过登革热患者;急性起病,突发高热;有明显的疲乏、厌食、恶心等症状;常伴有较剧烈的头痛、眼眶痛、全身肌肉痛、骨关节痛等症状,可伴面部、颈部、胸部潮红,结膜充血等,有皮疹或出血倾向;白细胞计数(WBC)和(或)血小板计数(PLT)降低,血清 DENV 的 IgM 抗体阳性;同时血清检测出 DENV 的 NS1 抗原。另选择同期体检健康者 20 例作为对照组,无基础疾病,且 DENV 特异性 IgM/IgG 抗体和 NS1 抗原筛查均为阴性。

1.2 方法 收集 297 例登革热患者的年龄、性别、相关临床症状、体征。比较两组研究对象常规实验室指标检查结果(如血常规、肝功能等)等资料。采集所有研究对象血清标本,−40 ℃ 保存,采用 Biolegend 公司的 LEGENDplex™ 试剂盒(荧光微球技术的免疫“双夹心”和流式细胞仪结合的免疫学分析方法)定量检测所有标本的细胞因子水平,包括 IL-8、IL-10、IL-6 和 TNF-α,比较两组研究对象细胞因子的表达情况。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据处理及统计分析。呈正态分布、方差齐的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,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 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 登革热患者流行病学特征分析 共纳入登革热患者 297 例,年龄 1~87 岁,平均(41.00±18.39)岁,30~<40 岁登革热患者占 25.59%,明显高于其他年

龄段人群的构成比,差异有统计学意义($P < 0.05$);不同性别登革热患者构成比比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);登革热好发于 8~11 月,9 月和 10 月登革热发病人数构成比明显高于其他月份,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 登革热患者流行病学特征分析

特征	<i>n</i>	构成比(%)
年龄(岁)		
0~<20	27	9.09
20~<30	64	21.54
30~<40	76	25.59
40~<50	51	17.17
50~<65	50	16.84
≥65	29	9.76
性别		
男	144	48.48
女	153	51.52
发病时间		
1 月	34	11.45
8 月	23	7.74
9 月	88	29.63
10 月	93	31.31
11 月	54	18.18
12 月	5	1.68

2.2 两组常规实验室指标比较 研究组 WBC、PLT、血清尿素(Urea)水平明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。研究组血清肌酐(Crea)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天门冬氨酸氨基转移酶(AST)水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组常规实验室指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	WBC($\times 10^9/L$)	PLT($\times 10^9/L$)	ALT(U/L)	AST(U/L)	Crea($\mu\text{mol/L}$)	Urea(mmol/L)
研究组	297	3.91±1.94	103.00±67.58	68.47±54.52	81.46±60.23	82.48±45.42	3.67±1.94
对照组	20	7.14±1.62	243.60±57.81	18.40±7.35	19.01±4.78	70.65±12.38	4.48±1.32
<i>t</i>		−7.902	−7.163	8.557	11.823	2.751	−8.536
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.007	<0.001

2.3 两组血清细胞因子表达情况比较 研究组血清细胞因子 IL-6、IL-8、IL-10 和 TNF-α 水平均明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组血清细胞因子比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	IL-6 (pg/mL)	IL-8 (pg/mL)	IL-10 (pg/mL)	TNF-α (ng/mL)
研究组	297	18.33±0.74	125.00±64.31	37.93±1.80	4.34±0.22
对照组	20	1.70±0.86	32.70±9.37	1.50±0.61	0.00±0.00
<i>t</i>		5.800	4.895	5.243	5.132
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

3 讨 论

登革热是由 DENV 引起的急性蚊媒传染病,以

发热、皮疹、肌肉及骨关节疼痛为主要临床表现^[3-4]。登革热广泛流行于热带及亚热带国家及地区,并成为日益严重的全球性公共卫生问题^[5]。部分有基础疾病患者感染登革热后可发展为重症登革热,重症登革热的主要并发症为休克、出血及严重器官损伤,严重者危及患者生命。由于目前登革热尚无特效治疗药物,重症登革热病死率较高,早期识别登革热是降低病死率的关键^[6]。因此,对登革热感染提出预警信号显得尤为迫切。

本研究对 2016—2019 年本院收治的登革热患者进行流行病学分析,发现登革热流行时间主要集中于每年的 8~11 月,9 月和 10 月登革热患者明显增多,其中 10 月出现流行高峰,该发现和既往报道一

致^[4-6]。本研究的 279 例登革热患者年龄为 1~87 岁,平均(41.00±18.39)岁,其中 30~<40 岁患者占 25.59%,高于其他年龄段人群,这可能与青壮年外出务工多,流动性大等因素有关。既往有报道称登革热发病高峰年龄为 20~<60 岁,好发于青壮年人群(73.72%~90.30%),本研究结论与之基本一致^[7]。不同性别登革热患者的构成比比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

DENV 可抑制骨髓中白细胞和血小板的生成,导致 WBC、PLT 降低,临床上普遍认为 PLT 下降幅度与病情严重程度呈正比^[8]。本研究数据显示,与体检健康者比较,登革热患者 WBC 和 PLT 明显降低,PLT 降低大大增加了出血风险,这也是登革热患者典型的实验室特征。同时,本研究结果显示,登革热患者肝功能指标 AST、ALT 水平较体检健康者明显升高,肝功能异常是登革热较常见的并发症,与文献^[9]报道肝脏是 DENV 靶细胞的观点一致。肝功能指标 AST、ALT 水平的升高可能与免疫激活释放细胞因子造成免疫损伤有关。研究组 Crea 水平明显高于对照组,Urea 水平明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),登革热患者出现肾功能不全可能诱因是严重消化道症状导致摄入不足,严重血浆渗漏导致有效血容量不足,低血压所致组织缺氧、溶血等^[10]。

此外,近年来研究发现机体免疫与 DENV 相互作用是重症登革热发生的主要原因之一,细胞因子在其中起重要作用,有学者将细胞因子作为新的重症登革热预警指标并用于临床研究,取得了一些进展^[11]。原发性病毒感染时,宿主的 T 细胞及 B 细胞免疫应答产生的辅助性 T 细胞(Th)1 分泌 IL-2、TNF- α 、干扰素(INF)- γ 等,能清除病毒,促进患者机体恢复;Th2 分泌 IL-4、IL-6、IL-10 等,刺激 B 细胞产生抗体,辅助体液免疫应答,能促进炎症反应,导致病情恶化。Th1 与 Th2 之间的平衡调节主要由 IL-10、INF- γ 介导^[12-13]。本研究发现,与体检健康者比较,登革热患者外周血血清中 IL-8、IL-10、IL-6、TNF- α 水平明显升高,说明 DENV 感染能激活机体免疫,释放多种细胞因子引起免疫损伤,提示这些细胞因子可能可作为登革热诊断的辅助诊断指标。

本研究通过分析登革热患者流行病学特征,同时分析登革热患者常规实验室检测结果和血清细胞因子的差异,为更好地诊治与管控登革热,以及进一步阐明细胞因子在登革热中的作用及其机制提供了依据。

参考文献

- [1] HOTTZ E D, MEDEIROS-DE-MORAES I M, VIEIRA ADE-ABREUA, et al. Platelet activation and apoptosis modulate monocyte inflammatory responses in dengue [J]. J Immunol, 2014, 193(4): 1864-1872.
- [2] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 登革热诊疗指南(2014 年第 2 版)[J]. 中国医药科学, 2014, 23(21): 221-224.
- [3] DUONG V, LAMBRECHTS L, PAUL R E, et al. Asymptomatic humans transmit dengue virus to mosquitoes[J]. Proc Nat Acad Sci USA, 2015, 112(47): 14688-14693.
- [4] SHEPARD D S, UNDURRAGA E A, HALASA Y A, et al. The global economic burden of dengue: a systematic analysis[J]. Lancet Infect Dis, 2016, 16(8): 935-941.
- [5] KHETARPAL N, KHANNA I. Dengue fever: causes, complications, and vaccine strategies[J]. J Immunol Res, 2016, 2016: 6803098.
- [6] 洪文昕, 张复春. 重症登革热临床特征、预警指征及危险因素的研究进展[J]. 传染病信息, 2019, 32(1): 69-72.
- [7] 徐文体, 陈燕清, 梁文佳, 等. 87 例登革热住院病例不同病程的临床特征分析[J]. 华南预防医学, 2007, 33(5): 18-21.
- [8] 邓勤勤, 刘琦. 2014 年广州登革热患者流行病学及实验室特征分析[J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(1): 121-123.
- [9] HUERRE M R, LAN N T, MARIANNEAU P, et al. Liver histopathology and biological correlates in five cases of fatal dengue fever in Vietnamese children[J]. Virchows Arch, 2001, 438(2): 107-115.
- [10] LIZARRAGA K J, NAYER A. Dengue-associated kidney disease[J]. J Nephropathol, 2014, 3(2): 57-62.
- [11] JOHN D V, LIN Y S, PERNG G C. Biomarkers of severe dengue disease-a review[J]. J Biomed Sci, 2015, 22(1): 83.
- [12] CHATURVEDI U C, RAGHUPATHY R, PACSA A S, et al. Shift from a Th1-type response to Th2-type in dengue haemorrhagic fever[J]. Curr Sci Assoc, 1999, 75(1): 63-69.
- [13] IANI F C, CALDAS S, DUARTE M M, et al. Dengue patients with early hemorrhagic manifestations lose coordinate expression of the anti-inflammatory cytokine IL-10 with the inflammatory cytokines IL-6 and IL-8[J]. Am J Trop Med Hyg, 2016, 95(1): 193-200.

(收稿日期: 2021-06-29 修回日期: 2021-11-26)