

· 论 著 ·

心肌酶谱和脑脊液检查诊断手足口病并发 SIRS 和 MODS 的价值分析*

赵健雄¹, 王爱忠^{2△}

(1. 贵州省贵阳市第五人民医院重症医学科 550004; 2. 上海交通大学附属第六人民医院重症医学科 200233)

摘要:目的 探讨心肌酶谱和脑脊液检查在诊断手足口病(HFMD)并发全身炎症反应综合征(SIRS)和多器官功能障碍综合征(MODS)中的价值。方法 对2010年4月至2013年1月于该院就诊的204例HFMD患儿进行回顾性分析,对患儿进行心肌酶谱和脑脊液检查,分析检查结果与SIRS和MODS发生的相关性。结果 重型和危重型组SIRS发病率、MODS发病率、病死率均高于普通型组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。SIRS组脑脊液蛋白含量、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、乳酸脱氢酶(LDH)和肌钙蛋白T(cTnT)含量高于非SIRS组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。MODS组脑脊液蛋白含量、CK-MB、LDH和cTnT含量高于非MODS组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。Spearman秩相关分析结果显示,脑脊液蛋白、CK-MB、cTnT与SIRS、MODS发病呈正相关($P < 0.05$)。结论 脑脊液和心肌酶谱检查在早期诊断HFMD并发SIRS和MODS中具有较高的价值。

关键词:手足口病;全身炎症反应综合征;多器官功能衰竭;心肌酶谱;脑脊液

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.31.001

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2013)31-3721-03

The value of myocardial enzymes and cerebrospinal fluid examination in diagnosis of hand, foot and mouth disease complicated with SIRS and MODS*

Zhao Jianxiong¹, Wang Aizhong^{2△}

(1. Department of Internal and Intensive Medicine, the Fifth People's Hospital of Guiyang, Guiyang, Guizhou 550004, China; 2. Department of Intensive Medicine, the Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China)

Abstract: Objective To investigate the value of myocardial enzymes and cerebrospinal fluid examination in diagnosis of hand, foot and mouth disease(HFMD) complicated with systemic inflammatory response syndrome(SIRS) and multi-organ dysfunction syndrome(MODS). **Methods** During April 2010 to January 2013, 204 cases were retrospectively analyzed and checked myocardial enzymes and cerebrospinal fluid examination of the children to analyze the correlation between inspection results and incidence of SIRS and MODS. **Results** The incidence of SIRS and MODS and mortality rate of severe and critical group was significantly higher than ordinary group($P < 0.05$). CSF protein, CK-MB, LDH and cTnT content of SIRS group were significantly higher than non-SIRS group($P < 0.05$). CSF protein, CK-MB, LDH and cTnT content of MODS group were significantly higher than non-MODS group($P < 0.05$). Spearman rank correlation analysis showed that CSF protein, CK-MB and cTnT was positively correlated to incidence of SIRS and MODS($P < 0.05$, $P < 0.05$). **Conclusion** Myocardial enzymes and cerebrospinal fluid examination have a higher value in diagnosis of HFMD complicated with SIRS and MODS.

Key words: hand, foot and mouth disease; systemic inflammatory response syndrome; multiple organ failure; myocardial enzymes; cerebrospinal fluid

手足口病(hand foot mouth disease, HFMD)由肠道病毒引起的主要发生于婴幼儿的急性传染病,其中以柯萨奇A组16型(CoxA16)和肠道病毒71型(EV71)最多见^[1]。HFMD患儿的症状大多较轻,但是感染EV71的部分患儿症状较重,会并发心肌炎、脑膜炎、神经源性肺水肿等多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)^[2]。全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)在MODS的发病机制中起到了关键作用^[3],SIRS在婴幼儿重症感染性疾病中发生率较高,病死率达到了30%~80%。本研究通过对2010年4月至2013年1月本科收治的204例HFMD患儿的临床资料进行回顾性分析,旨在找出早期诊断HFMD并发SIRS和MODS的方法,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析2010年4月至2013年1月在本院就诊的HFMD患儿204例,HFMD诊断符合国家卫生部颁布的HFMD防治指南2008版^[4],年龄6个月至5岁,其中男122例,女82例。满足以下1条及1条以上者符合重型患儿诊断标准。(1)意识状态异常:嗜睡、谵妄、易惊、视听幻觉;(2)脑膜刺激征:头痛、呕吐、颈项强直;(3)肢体运动异常:肌肉张力减低、肢体麻痹、无力、抖动;(4)抽搐:阵发性抽搐、强直阵挛性痉挛;(5)腰穿脑脊液、脑电图或影像学之一异常。满足以下1条及1条以上者符合危重型患儿诊断标准:(1)出现频繁抽搐、昏迷、脑水肿、脑疝;(2)突然出现呼吸困难、紫绀、血性泡沫痰等表现;(3)出现循环功能不全表现^[5-6]。根据病情分为普通

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81071591)。 作者简介:赵健雄(1970~),副主任医师,本科,主要从事内科重症医学、消化内科工作。 △ 通讯作者, E-mail: wangaidong999@163.com。

型患儿 125 例,重型和危重型 79 例。

1.2 治疗方法 患儿入院后监测血压、血氧饱和度、脉搏、心率、呼吸的变化,监测脑、肺、心等重要脏器功能,行消炎、退热、抗病毒、营养支持等常规治疗。在物理降温的同时,可以肛门给乙酰氨基酚栓或口服布洛芬颗粒进行退烧。用青霉素或头孢对于疱疹多且形成溃疡同时伴有白细胞计数偏高的患儿进行抗感染治疗,根据病情使用免疫球蛋白。静脉注射利巴韦林,剂量为 10 mg/kg,分 2 次静脉滴注给药。每次滴注时间在 0.5 h 以上,根据患儿病情连续给药 3~7 d。急性颅内压增高的患儿,快速静脉注射甘露醇,降低颅内压。危重型患儿可行经口气管插管,静脉输入多巴胺、多巴酚丁胺、苄基碱类等血管活性药物和磷酸肌酸钠、神经节苷脂、米力农注射液等。患儿入院后 24 h 内采集空腹静脉血 2 mL 进行生化检查,包括肝功能、肾功能、血糖、电解质、心肌酶、超敏 C 反应蛋白等。患儿均在入院 1~3 d 内行腰椎穿刺脑脊液检查,第 1 管作细菌培养,第 2 管作生化检查。普通型患儿中有 48 例因症状较轻而未行脑脊液穿刺检查。

1.3 评判标准 SIRS 的诊断标准及评估均采用 2004 年第 1 届婴儿、儿童国际脓毒症论坛的 SIRS 的诊断标准^[7],须符合以下 4 项标准中至少 2 项,并且其中 1 项必须是体温异常或 WBC 异常:(1)中心体温大于 38 ℃或小于 36 ℃。(2)平均心率大于 90 次/分钟,须排除影响因素如外界刺激、长期服药、疼痛刺激、无法解释的心率在 0.5~4 h 内短期持续升高;或 1 岁以下的儿童心动过缓,心率小于同年龄正常值 10 个百分点,须排除外界迷走神经刺激、应用 β 受体阻滞剂、先天性心脏病、无法解释的心率在 0.5 h 内短期持续下降。(3)平均呼吸频率大于 20 次/分钟;或者急性期机械通气,机械通气与神经肌肉疾病及全身麻醉无关。(4)WBC 较同年龄正常值升高或降低(除白血病化疗后 WBC 减少)或幼稚中性粒细胞大于 10%。所有患儿入院后根据以上 4 项指标进行 SIRS 诊断及评分,72 h 内重复评估 3 次,3 次评估中出现 1 次符合 SIRS 标准就认为其发生了 SIRS。MODS 诊断标准参照 Marshall 评分标准^[8]。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 16.0 进行统计学分析,计数资料采用 χ^2 检验,计量资料采用 *t* 检验,Spearman 相关分析相关指标和 SIRS 和 MODS 的发病的相关性,检验标准 0.05,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 SIRS 和 MODS 并发率对比 普通型组 SIRS 发病率 12.80%,MODS 发病率 2.40%,病死率 0.80%。重型和危重型组 SIRS 发病率 55.70%,MODS 发病率 18.99%,病死率 13.93%。重型和危重型组 SIRS 发病率、MODS 发病率和病死率均高于普通型组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组 SIRS 和 MODS 并发率对比 [n (%)]

组别	<i>n</i>	SIRS	MODS	死亡
普通型组	125	16(12.80)	3(2.40)	1(0.80)
重型和危重型组	79	44(55.70)	15(18.99)	11(13.93)
χ^2		42.90	16.55	15.06
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000

2.2 脑脊液比较 SIRS 组脑脊液蛋白含量高于非 SIRS 组,差异有统计学意义($t = 6.98, P < 0.05$);氯化物、葡萄糖含量比

较差异无统计学意义($t = 0.88, 0.50, P > 0.05$)。MODS 组脑脊液蛋白含量高于非 MODS 组,差异有统计学意义($t = 5.91, P < 0.05$);氯化物、葡萄糖含量比较差异无统计学意义($t = 1.03, 0.65, P > 0.05$)。见表 2。

表 2 各组患者脑脊液比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	蛋白(g/L)	氯化物(mmol/L)	葡萄糖(mmol/L)
SIRS 组	60	0.35 ± 0.15	114.34 ± 17.63	3.68 ± 0.75
非 SIRS 组	144	0.23 ± 0.10	115.41 ± 15.45	3.74 ± 0.71
MODS 组	18	0.37 ± 0.09	113.68 ± 4.84	3.65 ± 0.52
非 MODS 组	186	0.21 ± 0.11	115.75 ± 8.36	3.78 ± 0.82

2.3 心肌酶谱比较 SIRS 组肌酸激酶同工酶(CK-MB)、乳酸脱氢酶(LDH)和肌钙蛋白 T (cTnT) 含量高于非 SIRS 组,差异有统计学意义($t = 7.59, 13.9, 21.12, P < 0.05$)。MODS 组 CK-MB、LDH 和 cTnT 含量高于非 MODS 组,差异有统计学意义($t = 7.20, 17.28, 33.60, P < 0.05$)。见表 3。

表 3 各组患者心肌酶谱比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	CK-MB(U/L)	LDH(U/L)	cTnT(μ g/L)
SIRS 组	60	37.45 ± 15.55	342.67 ± 94.23	0.019 ± 0.005
非 SIRS 组	144	22.46 ± 9.14	187.39 ± 45.67	0.007 ± 0.002
MODS 组	18	39.76 ± 8.64	357.68 ± 88.23	0.022 ± 0.007
非 MODS 组	186	20.43 ± 11.25	175.75 ± 32.17	0.006 ± 0.002

2.4 Spearman 秩相关分析 Spearman 秩相关分析结果显示,脑脊液蛋白、CK-MB 和 cTnT 与 SIRS、MODS 发病呈正相关($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 Spearman 秩相关分析

指标	SIRS		MODS	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
脑脊液蛋白	0.34	0.010	0.38	0.010
CK-MB	0.28	0.020	0.24	0.020
LDH	0.27	0.070	0.21	0.060
cTnT	0.32	0.002	0.26	0.002

3 讨 论

HFMD 主要通过呼吸道和飞沫传播,夏秋季节为多发季节,在我国各地均有流行^[9]。以往认为其是由 CoxA16 病原体引起的,自 1969 年在患儿体内分离出 EV71 病毒后,重型和危重型 HFMD 的发病率逐渐升高,患者病死率也不断升高。我国在 2008 年以来在安徽开始了新一轮 HFMD 流行,疫情严重,病死率高,因此 2008 年将其规定为法定传染病,卫生部先后多次出台了 HFMD 临床诊治指南以指导、规范该病的诊治。但是仍有部分患儿发病后迅速出现肝、脑、肾等多个器官受累,从而导致死亡。因此早期诊断发现 SIRS 和 MODS,从而采取措施阻断炎症反应的进展可以有效降低患儿的病死率。

HFMD 主要以发热及皮疹为首发临床表现,然而病毒可经淋巴管和血液循环由原发病灶侵犯局部淋巴结和其他器官,如中枢神经系统、皮肤黏膜、心、肝、肺、胰、肌肉和肾上腺等器

官,引起各种病变及出现相应临床表现^[10]。当患儿出现精神差、头痛、呕吐、嗜睡、谵妄、肢体抖动、肌阵挛、眼球震颤、共济失调、眼球运动障碍或急性弛缓性麻痹和惊厥等症状,出现脑膜刺激征、腱反射减弱或消失等体征时,说明病毒累及中枢神经系统。本次回顾性分析发现,重型和危重型组 SIRS 发病率、MODS 发病率和病死率均高于普通型组,差异有统计学意义($P < 0.05$),说明重型和危重型更易出现 SIRS 和 MODS。EV71 病毒导致重型和危重型感染的发病机制尚不清楚,黄小霏等^[11]认为 SIRS 可能在其中起到了关键作用,病毒引起了全身过度炎症反应,患儿体内白细胞、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、 γ 干扰素(IFN- γ)、白细胞介素(IL)-1、IL-6、IL-10 等炎症因子迅速升高,机体可能进入代偿性抗炎反应综合征(compensatory anti-inflammatory response syndrome, CARS)状态;或者促炎、抗炎反应同时存在可能导致混合性拮抗反应综合征(mixed antagonist response syndrome, MARS)出现,SIRS 使全身多个器官受损,最终导致 MODS 的发生。本次研究中,普通型组 1 例患儿死亡,由于普通型患儿早期症状不明显,病情没得到足够的重视,导致未得到有效控制,病情进一步进展,最终发生 MODS 而导致患儿死亡,这与李庆彦等^[12]的报道的结论一致,由此可见普通型 HFMD 患儿也需要严密的预防 MODS 的发生,以防止出现恶化造成严重后果。

HFMD 在临床上分为 4 期:皮疹/疱疹性咽峡炎期、脑炎期、心血管功能衰竭期和恢复期。脑炎期、心血管功能衰竭期病情危重,是治疗的关键时期。临床上主要采用脑脊液检查和脑脊髓核磁共振来检查病毒性脑炎,而 HFMD 患儿核磁共振检查阳性大多在感染后 5~7 d,此时再进行治疗难度较大。脑脊液在感染早期就会出现改变,脑脊液细胞数增高,蛋白升高,而氯化物和葡萄糖变化不大,提示患儿出现病毒性脑炎^[13]。本研究发现 SIRS 组脑脊液蛋白含量高于非 SIRS 组,差异有统计学意义($P < 0.05$);MODS 组脑脊液蛋白含量高于非 MODS 组,差异有统计学意义($P < 0.05$);Spearman 秩相关分析结果显示,脑脊液蛋白与 SIRS 和 MODS 发病呈正相关($P < 0.05$)。说明并发 SIRS 和 MODS 的 HFMD 患儿在早期就有脑脊液的变化,出现了病毒性脑炎。

HFMD 引起的心肌炎也是导致患儿预后不良的又一并发症。炎症因子侵犯心肌,导致心肌酶释放入血,心肌酶谱升高。本研究发现 SIRS 组 CK-MB、LDH 和 cTnT 含量高于非 SIRS 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。MODS 组 CK-MB、LDH 和 cTnT 含量高于非 MODS 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。CK-MB 和 cTnT 与 SIRS 和 MODS 发病呈正相关($P < 0.05$)。LDH 在肝脏和心脏等器官均有分布,其灵敏度较高但是特异度差^[14]。CK-MB 是心肌特异性同工酶,在心肌细胞中含量最高,但是其升高速度较慢,早期诊断价值有限。cTnT 是构成心肌细胞的结构蛋白之一,是目前临床上反映心肌损伤的标志物中灵敏度和特异度最高的^[15]。本研究中,cTnT 在心肌酶谱中相关性比 CK-MB 要高,说明其在早期诊断 SIRS 和 MODS 中价值较高。

综上所述,重型和危重型 HFMD 的 SIRS 发病率、MODS 发病率和病死率较高,应当引起临床的重视。脑脊液和心肌酶谱检查在早期诊断 SIRS 和 MODS 中具有较高的价值。

参考文献:

- [1] Zhou X, Fan G, Xia W. Molecular epidemiology of human enterovirus 71 strains in the nanchang region of china in 2011[J]. *Jpn J Infect Dis*, 2013, 66(2): 149-150.
- [2] Sarma N. Hand, foot, and mouth disease: current scenario and indian perspective[J]. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2013, 79(2): 165-175.
- [3] 熊小雨, 刘春峰, 王丽杰, 等. 危重症手足口病的循环障碍特点及其治疗[J]. *中华儿科杂志*, 2012, 50(6): 435-439.
- [4] 肖革新, 胡跃华, 马家奇, 等. 中国 2008~2011 年手足口病空间聚集性及变化趋势研究[J]. *中华流行病学杂志*, 2012, 33(8): 808-812.
- [5] Huang Y, Deng T, Yu S. Effect of meteorological variables on the incidence of hand, foot, and mouth disease in children: a time-series analysis in Guangzhou, China[J]. *BMC Infect Dis*, 2013, 13(1): 134-137.
- [6] 刘锟, 马炎旭, 张呈兵, 等. 小儿肠道病毒 71 型感染手足口病合并神经系统损伤的临床、MRI 特征及随访研究[J]. *中华医学杂志*, 2012, 92(25): 1742-1746.
- [7] 俞蕙. 儿童手足口病重症病例的临床早期识别[J]. *中华儿科杂志*, 2012, 50(4): 284-285.
- [8] Ku Z, Ye X, Huang X. Neutralizing antibodies induced by recombinant virus-like particles of enterovirus 71 genotype C4 inhibit infection at pre-and post-attachment steps[J]. *PLoS One*, 2013, 8(2): e57601.
- [9] 陈正荣, 季伟, 王宇清, 等. 苏州地区手足口病与气候因素的相关性分析[J]. *中华传染病杂志*, 2012, 30(10): 609-612.
- [10] 孙德宏, 于永锋, 赵桂娟, 等. 手足口病患儿肠道病毒 71 感染相关免疫功能变化及其临床意义[J/CD]. *中华妇幼临床医学杂志: 电子版*, 2012, 8(4): 437-440.
- [11] 黄小霏, 范联, 陈国华, 等. 手足口病患儿血清 IL-6、IL-10、IL-17 水平的变化及其临床意义[J]. *重庆医学*, 2012, 41(30): 3157-3159.
- [12] 李庆彦, 李庆方, 王思奎, 等. 手足口病患儿发生全身炎症反应综合征和多器官功能障碍综合征的临床研究[J]. *东南大学学报: 医学版*, 2011, 30(4): 617-619.
- [13] 陈晓霞, 王亚亭, 顾安丽, 等. 手足口病患儿心肌酶与心电图改变的临床意义[J]. *中华疾病控制杂志*, 2010, 14(3): 271, 274.
- [14] Chen F, Li JJ, Liu T. Clinical and neuroimaging features of enterovirus 71 related acute flaccid paralysis in patients with hand-foot-mouth disease[J]. *Asian Pac J Trop Med*, 2013, 6(1): 68-72.
- [15] 万清平, 徐能鹏. 725 例手足口病的实验室检验结果分析及临床意义[J]. *中华医院感染学杂志*, 2012, 22(17): 3846.