

SP-A 在手足口病危重症急性肺损伤早期诊断中的价值*

刘秀国¹,邵勤¹,白雪燕²,孙瑞雪¹,刘鹏¹

(河北医科大学附属邢台市人民医院:1. 儿科;2. 重症医学科,河北邢台 054001)

摘要:目的 探讨血清肺表面活性蛋白 A(SP-A)水平的变化对手足口病危重症急性肺损伤(ALI)早期判断的临床指导价值。**方法** 选取 2010 年 8 月至 2011 年 12 月该院儿科收治的手足口病患儿 60 例,分为普通组 20 例,重症组 28 例,危重症组 12 例(4 例死亡),根据 ALI 诊断标准中的氧合指数($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$),把危重症组中 3 例 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2>300\text{ mm Hg}$ 归为无肺损伤组,9 例 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2\leq 300\text{ mm Hg}$ 归为肺损伤组。选取同期体检健康儿童 15 例作为对照组,采用 ELISA 定量法分别于诊断后 24、72 h 检测患儿血清 SP-A 水平。**结果** 普通组、重症组 24、72 h 血清 SP-A 水平分别与对照组比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),危重症组 24 h 血清 SP-A 水平明显高于对照组、普通组及重症组($P<0.05$);72 h 时,危重症组血清 SP-A 水平较 24 h 有明显下降,并低于普通组及重症组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。无肺损伤组 24 h 血清 SP-A 水平与对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$);而肺损伤组 24 h 血清 SP-A 水平与无肺损伤组和对照组比较有明显升高($P<0.05$)。**结论** 检测血清 SP-A 对手足口病危重症 ALI 早期判断有临床指导价值,可以指导临床治疗,降低病死率,减少后遗症,并有助于判断病情的严重程度及预后。

关键词:手足口病;呼吸窘迫综合征,成人;肺表面活性蛋白 A;氧合指数
doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.06.009 文献标识码:A 文章编号:1671-8348(2014)06-0663-03

The early diagnosis value of the serum surfactant protein a in critically ill acute lung injury of HFMD*

Liu Xiuguo¹,Shao Qin¹,Bai Xueyan²,Sun Ruixue¹,Liu Peng¹

(1. Department of Pediatrics;2. Department of Critical Care Medicine,the Affiliated Xingtai People's Hospital of Hebei Medical University,Xingtai,Hebei 054001,China)

Abstract:Objective To explore the early diagnosis clinical value of the serum surfactant protein-A (SP-A) against acute lung injury on HFMD (hand,foot and mouth disease) in critically ill. **Methods** 60 cases of HFMD were selected in Xingtai People's Hospital from August 2010 to December 2011,and they were divided into three groups. 20 were ordinary cases,28 were severe cases and 12 were critical cases(4 cases dead). According to $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ of ALI,3 of critical cases ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2>300\text{ mm Hg}$) were put into the non lung injury group and 9 ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2\leq 300\text{ mm Hg}$) were put into the lung injury group. Besides,15 cases of healthy children were selected as the control group. The changes of the serum SP-A levels in these children were detected through ELISA methods after 24 h and 72 h. **Results** Contrasting the serum SP-A levels in the ordinary and severe groups separately with the ones in control group,there was no statistical significance($P>0.05$) and so was contrasting the serum SP-A levels in the ordinary group with the ones in the severe group,and the serum SP-A levels in the critical group after 24 h was significantly higher than the ordinary and severe groups ($P<0.05$);the serum SP-A levels in the critical group after 72 h were significantly lower than ones after 24 h,and lower than the ordinary and severe group($P<0.05$). The serum SP-A levels in the non lung injury group ($P>0.05$),contrasting with ones in the control group;but the serum SP-A levels in the lung injury group after 24 h were significantly higher than ones in the control group and in the non lung injury group ($P<0.05$). **Conclusion** Detection of the serum SP A has clinical value of the early diagnosis of acute lung injury on HFMD in critically ill ,which is beneficial to guide the clinical treatment. Meanwhile,it can reduce the mortality rate and the sequela,and help to diagnose the condition of acute lung injury and treat it.

Key words:hand,foot and mouth disease;respiratory distress syndrome,adult;surfactant protein-A; $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$

手足口病近年来在我国多个地区出现爆发、流行,严重威胁着我国儿童的生命健康,病死率高,主要死于神经源性肺水肿(neurogenic pulmonary edema,NPE)等急性肺损伤(acute lung injury,ALI),救治的关键是在 ALI 的早期给予准确的判断并及时给予机械通气等有效治疗。目前国内外对 ALI 早期判断缺乏特异性诊断标准,主要参考指标为急性起病,呼吸频数或呼吸窘迫;低氧血症,氧合指数($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) $\leq 300\text{ mm Hg}$;胸片显示双肺浸润影;具有发病高危因素;临床除外心源

性因素^[1],但手足口病危重症 NPE 的 ALI 发生往往呈爆发性进展,等出现典型临床表现如严重低氧血症和双肺典型浸润影时,往往已错过了最佳治疗时机,降低了救治的成功率^[2]。因此,寻找一种准确、有效、易于操作的判断评估指标是近代研究的重点。血清肺表面活性蛋白 A(surfactant protein-A,SP-A)作为肺损伤的标志物^[3],近年来受到大家广泛关注,本研究通过检测手足口病重症患者血清 SP-A 水平变化,来评估其对手足口病危重症 ALI 早期判断的临床指导价值,现将结果报道

* 基金项目:河北省邢台市科技局科研项目(2012ZC084)。 作者简介:刘秀国(1978—),主治医师,本科,主要从事儿科重症医学研究。

如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2010 年 8 月至 2011 年 12 月本院儿科收治的手足口病患儿 60 例,并均进行了病原学检查,证实为肠道病毒 71(EV71 型)感染,均符合卫生部手足口病诊疗指南(2010 年版)^[4]中的手足口病诊断标准和临床分类,把符合普通病例表现的归为普通组,共 20 例,其中男 11 例,女 9 例,平均年龄 2 岁;把符合重型表现的病例归为重症组,共 28 例,其中男 15 例,女 13 例,平均年龄 1.9 岁;把符合危重型表现的病例归为危重症组,共 12 例(死亡 4 例),其中男 7 例,女 5 例,平均年龄 2 岁。危重组中 12 例均在诊断后 24 h 内给予机械通气治疗,根据 ALI 诊断标准,把其中 3 例(全部存活)PaO₂/FiO₂>300 mm Hg,无低氧血症,胸片无浸润影,归为无肺损伤组;另外 9 例(死亡 4 例)PaO₂/FiO₂≤300 mm Hg,有低氧血症,胸片有浸润影,归为肺损伤组(PaO₂/FiO₂与呼气末正压通气水平无关)。同时选取门诊体检健康儿童 15 例作为对照组,其中男 8 例,女 7 例,平均年龄 1.8 岁,各组年龄、性别等比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 入院诊断明确后,分别于诊断后 24、72 h 采取外周静脉血 2 mL,在室温自行凝固后,4 000 r/min 离心 5 min,取上清液直接置于-20 ℃冰箱保存以备检测。

1.2.2 标本检测 采用 ELISA 法定量检测患儿血清 SP-A 水平。试剂盒由武汉西域科技有限公司提供,由专人按操作说明进行检测。

1.3 统计学处理 采用 SPSS11.0 统计软件进行分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较用 t 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 24、72 h 血清 SP-A 水平与手足口病严重程度的关系 普通组、重症组 24、72 h 血清 SP-A 水平分别与对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$);普通组、重症组中 24、72 h 血清 SP-A 水平同时间点组内比较,差异无统计学意义($P>0.05$);危重症组 24 h 血清 SP-A 水平明显升高,而 72 h 明显下降,并分别与普通组、重症组及对照组比较,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 手足口病组 24、72 h 与对照组血清 SP-A 水平比较($\bar{x}\pm s$,mg/L)

组别	24 h		72 h	
	<i>n</i>	SP-A	<i>n</i>	SP-A
手足口病组				
普通组	20	23.22±2.46	20	19.53±2.46
重症组	28	21.12±1.32	28	25.41±3.12
危重症组	12	78.02±8.46	8	10.29±2.21
对照组	15	20.14±1.46	—	—

—:表示此项无数据。

2.2 危重组中 24 h 血清 SP-A 水平与 PaO₂/FiO₂ 关系比较 无肺损伤组血清 SP-A 水平与对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$);而肺损伤组血清 SP-A 水平与无肺损伤组和对照

组比较有明显升高($P<0.05$),见表 2。

表 2 危重组中 24 h 在不同 PaO₂/FiO₂ 条件下血清 SP-A 水平比较

组别	<i>n</i>	SP-A($\bar{x}\pm s$,mg/L)	PaO ₂ /FiO ₂ (mm Hg)
无肺损伤组	3	24.42±3.22	>300
肺损伤组	9	95.32±5.43	≤300
对照组	15	20.14±1.46	400~500

3 讨 论

手足口病是由多种肠道病毒感染引起的急性传染病,可伴有神经系统损害,包括脑干脑炎、脑炎、脑脊髓脑炎等,大部分经治疗预后良好或留有后遗症。但如果患儿存在高危因素^[2],炎性反应过程可能会进一步加重,甚至出现炎性反应失控,转为危重症。在这一过程中,肺是较易受损的器官,肺组织为应答这一急性脑组织损伤而出现代偿性抗炎性反应,从而达到防止和减轻全身炎性反应所引起的肺组织损伤,如果代偿性抗炎性反应过度,即抗炎症介质由保护性作用转变为损伤性作用,使炎症过程失控,机体免疫功能严重抑制,最终引起肺毛细血管损伤,使其通透性增加,肺泡上皮受损,表面活性物减少或消失,导致 NPE 等 ALI^[5]。由此可见,肺表面活性物质(pulmonary surfactant,PS)在 ALI 的发生、发展过程中发挥着十分重要的作用。而且一旦出现 NPE 等 ALI,病情往往呈爆发性进展,如果没有尽早采取机械通气等救治,患者会很快进入交感亢进肺心损害期,甚至交感衰竭休克期,导致病死率增加^[6]。目前,判定手足口病危重症是否采取机械通气的条件为:(1)呼吸节律的改变,呼吸频率大于 40 次/分钟或小于 20 次/分钟,并有缺氧表现;(2)血氧饱和度低于 90%,经吸氧不能改善;(3)双肺出现湿罗音或罗音呈进行性增加,出现粉红色泡沫样痰;(4)动脉血气分析符合呼吸衰竭标准;(5)胸片片状阴影在短期内呈进行性加重。但目前发现动脉血气分析在手足口病重症病例判断是否应用机械通气方面无明显指导意义^[6];而且在发生 NPE 的早期胸部 X 线片可无明显异常或仅有双肺纹理增粗模糊、斑片影,缺乏特异性^[2]。所以这两项条件对手足口病危重症 ALI 的早期判断有一定的局限性,给临床医师判断患儿早期是否需要机械通气带来了一定的困难。

肺表面活性蛋白(SP)是一类特异性综合蛋白,由肺泡Ⅱ型上皮细胞(AEC-Ⅱ)合成、分泌,是 PS 的重要组成部分,SP 约占 PS 总量的 10%,其中 SP-A 的含量最丰富,约占 SP 总量的 50%,有维持肺内稳态、参与局部防御、调节肺部免疫和炎性反应的作用,具有肺特异性,可用来评价肺气血屏障的完整性^[7]。健康人因肺泡-毛细血管屏障完好无损,可以阻止 SP-A 进入血液循环,血清中只能检测到少量 SP-A。而手足口病危重症在发生 ALI 时,由于全身炎性反应过重或失控,产生大量致炎因子,包括 TNF-α、IL-1、IL-6、IL-8 等大量炎症介质,这些炎症介质刺激 AEC-Ⅱ,致使 AEC-Ⅱ分裂增殖,SP-A 合成增多,其合成速率大于其消耗速率,使肺组织 SP-A 含量维持在高水平,以增强肺局部免疫能力^[8],同时某些致炎因子又可直接损伤血管内皮,使血管通透性升高,从而使肺组织 SP-A 渗出到血液中,血清 SP-A 含量增加,此为机体的代偿功能所致。

本文通过对手足口病血清 SP-A 的检测,发现普通组和重症组治疗前后比较,并分别与对照组比较差异均无统计学意义($P>0.05$),考虑可能在普通组及重症组,机体炎性反应过程偏轻,AEC-II 合成 SP-A 没有增多,或有少量 SP-A 代偿性合成增多,但肺泡-毛细血管屏障功能相对完整,SP-A 漏出到血液中的量非常少,使血清 SP-A 水平改变不明显。危重症组,在起病 24 h 时,由于机体炎性反应过程重或失控,产生了大量的炎症介质,激发了 SP-A 的上述合成过程,并大量漏出到血液中,使血清 SP-A 水平明显升高,而血清 SP-A 水平和肺损伤的程度呈正相关,血清 SP-A 水平越高,预后越差^[9]。但随着病情进展,一方面有些 AEC-II 内的 SP-A 已排空,而且 AEC-II 超微结构也出现了进一步损害、破坏和裂解,使 SP-A 合成大量减少;另一方面,炎性反应过程中,血管内炎性细胞和多形核白细胞大量聚集、迁移并释放大弹性蛋白酶,炎性细胞代谢产物以及大量漏出的血浆蛋白均可降解 SP-A,使其水平进一步减少^[8]。而且 SP-A 在发挥其维持肺内稳态,参与局部防御、调节肺部免疫和炎性反应的过程中也被大量消耗,使 SP-A 合成速率小于消耗速率,其水平迅速下降,进入失代偿期,至 72 h 时降至正常水平以下。SP-A 水平变化的时间依赖性与舒林华等^[8]报道的相类似。此外,SP-A 的损害导致肺顺应性下降,肺萎缩,又促进 NPE 等 ALI 的病理过程的发生、发展,形成恶性循环^[10]。因此,血清 SP-A 水平在一定程度上反映了肺组织的损伤程度和损伤所处的阶段,为临床在手足口病危重症 ALI 早期给予机械通气提供了依据。

$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 是体现肺通气和换气功能的一个简单而实用的指标,能较好地反映机体吸氧条件下的缺氧状况,可以反映肺部的损伤程度,目前普遍认为该指标的高低与肺部病变的严重程度高度相关^[11]。本研究 12 例危重患者,其中无肺损伤组 3 例,其 24 h 血清 SP-A 水平与对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$),全部存活;肺损伤组 9 例,24 h 血清 SP-A 水平远远高于无肺损伤组和对照组,死亡风险增加,9 例中死亡 4 例。可以认为血清 SP-A 水平与 ALI 严重程度相关,血清 SP-A 水平升高,往往提示预后不良,甚至死亡。

有研究发现,滴入外源性的 PS 可以显著减少 ALI 和急性呼吸窘迫综合征的病死亡率^[12]。因此,本研究也为未来临床在手足口病危重症 ALI 早期,通过增加外源性含 SP-A 的表面活性物质来阻止手足口病危重症 ALI 的进一步发展,提供了理论依据,但该疗法有待进一步研究。通过监测急性呼吸窘迫综合征患者疗程中 SP-A 水平变化,发现 SP-A 水平变化较胸片改变更早^[13],提示其对 ALI 的早期判断较胸片更有临床指导价值。

综上所述,血清 SP-A 检测可作为手足口病危重症 ALI 早

期判断的一项有价值的实验指标,可以指导临床尽早采取机械通气,增加抢救成功率,降低病死率。而且血清 SP-A 检查操作简单易行,无创伤性,结果具有特异性,临床应用价值高,值得推广。

参考文献:

[1] 鲁立军,朱颖.急性肺损伤的诊断与治疗[J].中国社区医师·医学专业,2012,14(301):51-52.

[2] 赵顺英,李兴旺,江载芳.关注小儿重症肠道病毒 71 型感染[J].中华儿科杂志,2008,46(6):401-403.

[3] 兰和魁,封志纯.肺表面活性物质相关蛋白 A 是肺损伤的标志物[J].国外医学儿科分册,2001,28(3):147-149.

[4] 中华人民共和国卫生部.手足口病诊疗指[S].北京:中华人民共和国卫生部,2010.

[5] 徐振红.神经源性肺水肿的发病机制及护理[J].中国医药导刊,2008,10(4):545,561.

[6] 银羽.血气分析在重症手足口病应用机械通气前的临床意义[J].中国社区医师·医学专业,2012,14(299):155.

[7] Guilot L, Balloy V, McCormack FX, et al. Cutting edge: the immunostimulatory activity of the lung surfactant protein-A involves Toll-like receptor4 [J]. J Immunol, 2002,168(12):5989-5992.

[8] 舒林华,魏克伦,尚云晓,等.急性肺损伤幼鼠肺泡 II 型上皮细胞和 SP-A 变化相关性的研究[J].中国当代儿科杂志,2008,10(4):504-508.

[9] 桑杰,刘兆波,周继红,等.肺表面活性蛋白 A——一种肺疾病的血清学标志物[J].海军医学杂志,2005,26(3):275-276.

[10] 徐金富,瞿介亮,何礼贤.肺部感染相关急性肺损伤发病机制研究紧张[J].国外医学:呼吸系统分册,2004,24(2):72.

[11] 徐传芹,郑玉龙,何远强,等.APACHE III 评分及氧合指数对老年重症肺炎预后影响的分析[J].临床肺科杂志,2012,17(1):41-42.

[12] 王谦,宋勇.肺表面活性蛋白 A 在急性肺损伤发病机制中的作用的研究进展[J].中国急救医学,2005,25(8):588-590.

[13] 郝嘉,肖颖彬.肺表面活性物质相关蛋白 A 研究现状[J].中国危重病急救医学,2000,12(1):60-61.

(收稿日期:2013-10-08 修回日期:2013-12-22)

(上接第 662 页)

[7] Raskob GE, Hirsh J. Controversies in timing of the first dose of anticoagulant prophylaxis against venous thromboembolism after major orthopedic surgery [J]. Chest, 2003,124(6 Suppl):379-385.

[8] Manly DA, Boles J, Mackman N. Role of tissue factor in venous thrombosis[J]. Annu Rev Physiol, 2011, 73: 515-

525.

[9] 李丽,罗曼,冯洁,等.连续股神经阻滞镇痛对老年人全膝关节置换术后康复功能的影响[J].中国矫形外科杂志,2009,16(15):1139-1141.

(收稿日期:2013-10-08 修回日期:2013-12-03)