

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.08.011

不同病情手足口病患儿血清肿瘤坏死因子- α 、C-反应蛋白、降钙素原的变化及其对预后不良的预测价值研究*

徐 丹¹ 潘冬宁^{1Δ} 骆亚丽² 苏 聘¹ 于 欣³

(1 南京医科大学附属南京医院(南京市第一医院)儿科 江苏 南京 210009;

2 苏州大学附属儿童医院感染性疾病科 江苏 苏州 215002; 3 南京市秦淮区妇幼保健所儿保科 江苏 南京 210000)

摘要 目的:探讨不同病情手足口病(HFMD)患儿血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、C-反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)的变化,并分析三者联合检测对预后不良的预测价值。**方法:**选取2019年1月~2022年1月我院儿科收治的117例HFMD患儿(HFMD组),根据不同病情分为普通组32例、重症组45例、危重症组40例,根据治疗后预后情况分为预后不良组32例和预后良好组85例,另选取同期50例体检健康儿童作为对照组。收集HFMD患儿基本资料,检测所有研究对象血清TNF- α 、CRP、PCT水平。采用多因素Logistic回归分析HFMD患儿预后不良的影响因素,受试者工作特征(ROC)曲线分析血清TNF- α 、CRP、PCT水平对HFMD患儿预后不良的预测价值。**结果:**HFMD组血清TNF- α 、CRP、PCT水平高于对照组(P 均 <0.05)。普通组、重症组、危重症组血清TNF- α 、CRP、PCT水平依次升高(P 均 <0.05)。单因素分析结果显示:预后不良组发热 $\geq 39^{\circ}\text{C}$ 、发热持续时间 $\geq 3\text{d}$ 比例和病情分级为危重症、中性粒细胞比例、TNF- α 、CRP、PCT水平高于预后良好组,淋巴细胞比例、心输出量、氧合指数低于预后良好组(P 均 <0.05)。多因素Logistic回归分析显示,发热持续时间 $\geq 3\text{d}$ 、病情分级为危重症和TNF- α 、CRP、PCT升高为HFMD患儿预后不良的独立危险因素,心输出量和氧合指数增加为独立保护因素(P 均 <0.05)。ROC曲线分析显示,血清TNF- α 、CRP、PCT单独与联合预测HFMD患儿预后不良的曲线下面积分别为0.769、0.793、0.799、0.947,血清TNF- α 、CRP、PCT联合预测的曲线下面积大于各指标单独预测。**结论:**血清TNF- α 、CRP、PCT水平升高与HFMD患儿病情加重和预后不良有关,联合检测血清TNF- α 、CRP、PCT水平对HFMD患儿预后不良的预测价值较高。

关键词:手足口病;肿瘤坏死因子- α ;C-反应蛋白;降钙素原;病情分级;预后;预测价值

中图分类号:R512.5 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2023)08-1457-06

Changes of Serum Tumor Necrosis Factor- α , C-Reactive Protein and Procalcitonin in Children with Hand Foot and Mouth Disease of Different Conditions and Their Predictive Value Study for Poor Prognosis*

XU Dan¹, PAN Dong-ning^{1Δ}, LUO Ya-li², SU Dan¹, YU Xin³

(1 Department of Pediatrics, Nanjing Hospital Affiliated to Nanjing Medical University(Nanjing First Hospital), Nanjing, Jiangsu, 210009, China; 2 Department of Infectious Diseases, Children's Hospital Affiliated to Suzhou University, Suzhou, Jiangsu, 215002, China; 3 Department of Child Care, Nanjing Qinhuai District Maternal and Child Health Care Institute, Nanjing, Jiangsu, 210000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the changes of serum tumor necrosis factor- α (TNF- α), C-reactive protein (CRP) and procalcitonin (PCT) in children with different hand foot and mouth disease (HFMD) of different conditions, and to analyze the predictive value of the combination of the three detection for poor prognosis. **Methods:** 117 children with HFMD (HFMD group) who were admitted to the pediatric department of our hospital from January 2019 to January 2022 were selected, and they were divided into 32 cases in the general group, 45 cases in the severe group and 40 cases in the critical group according to different conditions, and they were divided into 32 cases in the poor prognosis group and 85 cases in the good prognosis group according to the prognosis after treatment, and another 50 healthy children were selected as the control group. The basic data of children with HFMD were collected, and serum TNF- α , CRP and PCT levels were measured in all study subjects. Multivariate Logistic regression was used to analyze the influencing factors of poor prognosis in children with HFMD, and receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the predictive value of serum TNF- α , CRP and PCT levels on poor prognosis in children with HFMD. **Results:** The serum TNF- α , CRP and PCT levels in the HFMD group were higher than those in the control group (all $P<0.05$). The serum TNF- α , CRP and PCT levels in the general group, severe group and critical group were increased successively (all $P<0.05$). The results of univariate analysis showed that the proportion of fever $\geq 39^{\circ}\text{C}$, fever duration $\geq 3\text{d}$, disease grading as critical disease, proportion of neutrophil, TNF- α , CRP and PCT levels in the poor prognosis

* 基金项目:江苏省自然科学基金项目(BK202000146)

作者简介:徐丹(1980-),女,本科,主治医师,研究方向:手足口病,E-mail: xudan8009@163.com

Δ 通讯作者:潘冬宁(1969-),女,本科,副主任医师,研究方向:儿科疾病,E-mail: 8579614@qq.com

(收稿日期:2022-10-19 接受日期:2022-11-13)

group were higher than those in the good prognosis group, while the proportion of lymphocytes, cardiac output and oxygenation index were lower than those in the good prognosis group (all $P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that fever duration ≥ 3 d, disease grading as critical and increased TNF- α , CRP and PCT were independent risk factors for poor prognosis in children with HFMD, while increased cardiac output and oxygenation index were independent protective factors (all $P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the area under curve of serum TNF- α , CRP and PCT alone and combined to predict poor prognosis in children with HFMD were 0.769, 0.793, 0.799 and 0.947, respectively. The area under curve of serum TNF- α , CRP and PCT combined to predict poor prognosis was greater than that of each index alone. **Conclusion:** The increase serum TNF- α , CRP and PCT levels are associated with the exacerbation of the disease and poor prognosis in children with HFMD. The combined detection of serum TNF- α , CRP and PCT levels has a high predictive value for poor prognosis in children with HFMD.

Key words: Hand foot and mouth disease; Tumor necrosis factor- α ; C-reactive protein; Procalcitonin; Disease grading; Prognosis; Predictive value

Chinese Library Classification(CLC): R512.5 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2023)08-1457-06

前言

手足口病(hand foot and mouth disease, HFMD)是肠道病毒引起的出疹性传染病,以手、足斑丘疹、疱疹和口腔疱疹、溃疡以及发热为主要临床特征^[1]。HFMD 多发于 5 岁以下儿童,虽然大多数患儿症状轻微,但部分重症患儿可并发循环或神经系统并发症导致死亡,据流行病学统计显示,我国 HFMD 发生率为 1.61‰^[2],年均重症率为 1.05/10 万,重症患儿病死率为 2.34%^[3]。因此,早期识别 HFMD 危重度和预测预后对采取积极措施改善患儿预后至关重要。研究表明,肠道病毒感染后引发的炎症反应参与 HFMD 发生发展^[4]。肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)是一种系统性炎症细胞因子,介导炎症反应和免疫应答^[5]。C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)是一种急性时相反应蛋白,是反映炎症状况的指标之一^[6]。降钙素原(procalcitonin, PCT)是早期细胞感染的标志物之一,能有效反映感染情况^[7]。本研究分析了不同病情 HFMD 患儿血清 TNF- α 、CRP、PCT 变化,并探讨三者联合对 HFMD 患儿预后不良的预测价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 1 月~2022 年 1 月我院儿科收治的 117 例 HFMD 患儿为 HFMD 组,其中男 71 例,女 46 例;年龄 1~5 (3.37 $\pm$ 1.02)岁;病程 3~9(5.68 $\pm$ 1.16)d。纳入标准:① HFMD 符合《手足口病诊疗指南(2018 年版)》^[8]诊断标准;② 年龄 $\leq$ 5 岁;③ 临床资料完整;④ 患儿家属或监护人知情并签署同意书。排除标准:① 合并其他病毒感染;② 先天性脏器功能不全;③ HFMD 前合并重要脏器功能损害;④ 合并造血系统损害;⑤ 近 1 个月内使用免疫抑制剂;⑥ 合并恶性肿瘤;⑦ 入院前已无生命体征。根据不同病情^[8]分为普通组、重症组、危重症组,普通组 32 例,其中男 17 例,女 15 例;年龄 1~4(3.16 $\pm$ 0.17)岁;病程 3~7(5.63 $\pm$ 1.10)d。重症组 45 例,其中男 28 例,女 17 例;年龄 2~5(3.51 $\pm$ 0.69)岁;病程 4~9(5.47 $\pm$ 1.01)d。危重症组 40 例,其中男 26 例,女 14 例;年龄 1~5(3.38 $\pm$ 1.19)岁;病程 3~9(5.95 $\pm$ 1.32)d。另选取同期 50 例体检健康儿童为对照组,其中男 30 例,女 20 例;年龄 1~5(3.42 $\pm$ 0.98)岁。HFMD 组与对

照组和普通组、重症组、危重症组的年龄、性别比较无差异($P > 0.05$),均衡可比。本研究经本院伦理委员会批准。

1.2 病情评估标准^[8]

普通型(出疹期):以发热和手、足、口、臀等部位出疹为主要表现,可伴有食欲不振、流涕、咳嗽等症状。部分病例仅表现为皮疹或疱疹性咽峡炎,个别可无皮疹。重症型(神经系统受累期):存在中枢神经系统损害,以颈项强直、肌无力、精神差、吸吮无力、烦躁、呕吐、头痛、易惊、嗜睡等为主要表现。危重症型(心肺功能衰竭前期或心肺功能衰竭期):存在心肺功能衰竭前期症状,以血压升高、皮肤发花、四肢末梢发凉、出冷汗、心率和呼吸增快等为主要表现;或存在心肺功能衰竭症状,以心动过速、口唇紫绀、呼吸急促、咳血性液体或粉红色泡沫痰、血压降低甚至休克为主要表现,部分病例可出现抽搐和严重意识障碍等表现。

1.3 方法

1.3.1 资料收集 收集 HFMD 患儿基本资料,包括性别、年龄、病程、发热 $\geq 39^{\circ}\text{C}$ 例数、发热持续时间、和实验室指标(入院当日清晨检测白细胞计数、血小板计数、中性粒细胞比例、淋巴细胞比例)、心输出量、氧合指数(入院 24 h 内使用美国 GEM400 血气分析仪检测吸入氧浓度百分比和动脉血氧分压,氧合指数为动脉血氧分压/吸入氧浓度百分比)。

1.3.2 血清 TNF- α 、CRP、PCT 水平检测 收集 HFMD 组入院次日和对照组体检时 3 mL 空腹静脉血,3000 r/min 离心 15 min (半径 10 cm),取上层血清采用酶联免疫吸附法(上海彩佑实业有限公司,编号:YS00122B)检测 TNF- α 水平,免疫比浊法(上海羽喙生物科技有限公司,编号:YDJQ3912)检测 CRP 水平,电化学发光法(上海富雨生物科技有限公司,编号:FY-03442H2)检测 PCT 水平。

1.4 预后评估和分组

HFMD 患儿入院后遵循《手足口病诊疗指南(2018 年版)》^[8]接受相关治疗,根据治疗后患儿恢复情况分为预后不良组($n=32$)和预后良好组($n=85$),预后不良定义为治疗后遗留神经系统、循环系统后遗症或死亡,预后良好定义治疗后体温恢复正常,神经系统、循环系统功能恢复正常。

1.5 统计学分析

采用 SPSS28.0 统计学软件处理本次研究数据,计数资料

以 $n(\%)$ 表示, 组间比较行 χ^2 检验; 等级资料行 U 检验; 计量资料符合正态分布时以 t 表示, 组间比较行 t 检验, 偏态分布以 $M(P25, P75)$ 表示, 组间比较行 U 或 H 检验, 组间两两比较采用 Bonferroni 校正; 多因素 Logistic 回归分析 HFMD 患儿预后不良的影响因素; 受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC) 曲线分析血清 TNF- α 、CRP、PCT 水平对 HFMD 患儿

预后不良的预测价值; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HFMD 组与对照组血清 TNF- α 、CRP、PCT 水平比较

HFMD 组血清 TNF- α 、CRP、PCT 水平高于对照组 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 HFMD 组与对照组血清 TNF- α 、CRP、PCT 水平比较[M(P25, P75)]

Table 1 Comparison of serum TNF- α , CRP and PCT levels between the HFMD group and control group[M(P25, P75)]

Groups	n	TNF- α (pg/mL)	CRP(mg/L)	PCT(ng/mL)
HFMD group	117	160.45(87.59, 231.73)	15.32(7.79, 22.34)	0.27(0.23, 0.32)
Control group	50	56.14(39.80, 70.20)	1.04(0.72, 1.31)	0.04(0.03, 0.05)
U	-	8.082	9.464	10.241
P	-	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 不同病情 HFMD 患儿血清 TNF- α 、CRP、PCT 水平比较

普通组、重症组、危重症组血清 TNF- α 、CRP、PCT 水平依

次升高($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 不同病情 HFMD 患儿血清 TNF- α 、CRP、PCT 水平比较[M(P25, P75)]

Table 2 Comparison of serum TNF- α , CRP and PCT levels in children with HFMD with different conditions[M(P25, P75)]

Groups	n	TNF- α (pg/mL)	CRP(mg/L)	PCT(ng/mL)
General group	32	79.77(54.55, 141.27)	6.02(3.33, 9.97)	0.20(0.16, 0.23)
Severe group	45	149.94(94.44, 215.25) ^a	16.20(8.44, 20.63) ^a	0.26(0.25, 0.29) ^a
Critical group	40	231.47(173.25, 271.99) ^{ab}	23.03(15.85, 33.47) ^{ab}	0.33(0.31, 0.36) ^{ab}
H	-	43.044	52.608	86.484
P	-	<0.001	<0.001	<0.001

Note: Compared with the general group, ^a $P < 0.05$. Compared with the severe group, ^b $P < 0.05$.

2.3 HFMD 患儿预后不良的单因素分析

预后不良组发热 $\geq 39^\circ\text{C}$ 、发热持续时间 ≥ 3 d 比例和病情分级为危重症、中性粒细胞比例、TNF- α 、CRP、PCT 水平高于预后良好组, 淋巴细胞比例、心输出量、氧合指数低于预后良好组($P < 0.05$), 而两组在性别、年龄、病程、白细胞计数、血小板计数方面比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表 3。

2.4 HFMD 患儿预后不良的多因素 Logistic 回归分析

以发热程度($\geq 39^\circ\text{C}$ 为 "1"; $< 39^\circ\text{C}$ 为 "0")、发热持续时间(≥ 3 d 为 "1"; < 3 d 为 "0")、病情分级(普通为 "1"; 重症为 "2"; 危重症为 "3")、中性粒细胞比例、淋巴细胞比例、心输出量、氧合指数、TNF- α 、CRP、PCT 为自变量, 其中中性粒细胞比例、淋巴细胞比例、心输出量、氧合指数、TNF- α 、CRP、PCT 为连续性变量, 均为原值输入, 预后(不良为 "1"; 良好为 "0")为因变量。多因素 Logistic 回归分析显示, 发热持续时间 ≥ 3 d、病情分级为危重症和 TNF- α 、CRP、PCT 升高为 HFMD 患儿预后不良的独立危险因素, 心输出量和氧合指数增加为独立保护因素($P < 0.05$)。见表 4。

2.5 血清 TNF- α 、CRP、PCT 水平对 HFMD 患儿预后不良的预测价值

ROC 曲线分析显示, 血清 TNF- α 、CRP、PCT 水平联合预测 HFMD 患儿预后不良的曲线下面积大于各指标单独预测。

见表 5 和图 1。

3 讨论

HFMD 是婴幼儿常见的传染病, 密切接触是其主要传播方式, 肠道病毒可通过感染者唾液、疱疹液、咽喉分泌物、粪便等广泛传播, 当儿童接触到病毒污染的玩具、毛巾、手、床上用品、奶具、衣物、食具等时则会引起感染^[9]。目前临床尚无抗肠道病毒的特效药物, 普通型病程呈自限性, 部分无需治疗或对症治疗即可治愈, 重症病例仅少数累及中枢神经系统, 大多可痊愈, 但危重症病例可引起心肺功能衰竭, 预后极差, 及时识别病情可指导临床采取措施阻止其发展为危重症病例, 改善患儿预后^[10]。

肠道病毒是小核糖核酸(ribonucleic acid, RNA)病毒科肠道病毒属, 进入人体后能结合口咽部和肠道上皮细胞表面的病毒受体, 经细胞内吞作用在细胞内完成复制, 复制的病毒颗粒能通过进入血液而扩散到肝脏、心脏、肾脏等脏器和神经、呼吸等系统, 引发组织器官一系列炎症反应, 导致相应器官和系统损害, 因此炎症反应在 HFMD 病情加重和预后不良中发挥重要作用^[11-13]。TNF- α 是由单核/巨噬细胞产生的细胞因子, 最初因能直接杀伤肿瘤细胞而命名, 近年研究发现 TNF- α 还能通过调节免疫细胞功能, 诱发炎症反应以参与抑制病毒复制, 因此被认为是一种促炎细胞因子^[14]。柯萨奇病毒 A16 和肠

表 3 HFMD 患儿预后不良的单因素分析
Table 3 Univariate analysis of poor prognosis in children with HFMD

Items	Poor prognosis group (n=32)	Good prognosis group (n=85)	$\chi^2/t/U$	P
Gender(male/female)	24/8	47/38	3.784	0.052
Age(years, $\bar{x} \pm s$)	3.23 $\pm$ 1.12	3.42 $\pm$ 0.99	-0.900	0.370
Course of disease(d, $\bar{x} \pm s$)	5.77 $\pm$ 0.96	5.65 $\pm$ 1.23	0.497	0.620
Fever $\geq 39^{\circ}\text{C}$ [n(%)]	13(40.63)	14(16.47)	7.641	0.006
Fever duration ≥ 3 d[n(%)]	20(62.50)	17(20.00)	14.571	<0.001
Disease grading[n(%)]			31.570	<0.001
General	0(0.00)	32(37.65)		
Severe	9(28.12)	36(42.35)		
Critical	23(71.88)	17(20.00)		
White blood cell count($\times 10^9/\text{L}$, $\bar{x} \pm s$)	13.25 $\pm$ 3.01	12.25 $\pm$ 2.81	1.674	0.097
Platelet count($\times 10^9/\text{L}$, $\bar{x} \pm s$)	342.82 $\pm$ 27.25	352.14 $\pm$ 31.51	-1.461	0.147
Proportion of neutrophil[%, M(P_{25}, P_{75})]	47.05(40.67, 59.93)	41.13(28.15, 56.86)	2.440	0.015
Proportion of lymphocytes(%, $\bar{x} \pm s$)	35.19 $\pm$ 9.09	40.34 $\pm$ 10.56	-2.438	0.017
Cardiac output(L/min, $\bar{x} \pm s$)	2.32 $\pm$ 0.43	2.64 $\pm$ 0.40	-3.779	<0.001
Oxygenation index(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	264.92 $\pm$ 49.87	310.57 $\pm$ 52.73	-4.235	<0.001
TNF- α [pg/mL, M(P_{25}, P_{75})]	233.21(169.91, 268.09)	141.30(77.48, 195.29)	4.397	<0.001
CRP[mg/L, M(P_{25}, P_{75})]	23.79(15.12, 34.32)	11.89(5.51, 19.66)	4.774	<0.001
PCT[ng/mL, M(P_{25}, P_{75})]	0.33(0.26, 0.37)	0.26(0.21, 0.30)	4.883	<0.001

表 4 HFMD 患儿预后不良的多因素 Logistic 回归分析
Table 4 Multivariate Logistic regression analysis of poor prognosis in children with HFMD

Variable	β	SE	Wald χ^2	df	P	OR	95%CI
Fever duration ≥ 3 d	0.965	0.412	5.499	1	0.019	2.625	1.172~5.880
Disease grading as critical	1.244	0.464	7.197	1	0.007	3.470	1.398~8.611
Increased cardiac output	-0.224	0.109	4.265	1	0.039	0.799	0.646~0.989
Increased oxygenation index	-0.044	0.018	5.731	1	0.017	0.957	0.923~0.992
Increased TNF- α	0.024	0.010	5.647	1	0.017	1.024	1.004~1.045
Increased CRP	0.241	0.104	5.358	1	0.021	1.273	1.038~1.562
Increased PCT	0.115	0.041	6.807	1	0.009	1.122	1.035~1.215

表 5 血清 TNF- α 、CRP、PCT 水平单独与联合预测 HFMD 患儿预后不良的价值
Table 5 The value of serum TNF- α , CRP and PCT levels alone and in combination in predicting poor prognosis in children with HFMD

Indexes	Area under curve	95%CI	Cut-off	Sensitivity(%)	Specificity(%)	Youden index
TNF- α	0.769	0.682~0.842	195.34 pg/ml	71.87	77.65	0.495
CRP	0.793	0.708~0.862	10.65 mg/L	93.75	48.24	0.420
PCT	0.799	0.715~0.868	0.32 ng/ml	56.25	94.12	0.504
Three joint	0.947	0.889~0.980	-	87.50	90.59	0.781

道病毒 A71(enterovirus-A71, EV-A71)是我国儿童 HFMD 的主要致病肠道病毒^[8]。荏静等^[15]实验显示, EV-A71 感染 T 细胞后能激活 Toll 样受体 7 相关通路, 促进 TNF- α 大量表达。吕秋月

等^[16]实验显示, EV-A71 感染细胞内 TNF- α 表达随着病毒载量增加而升高。蔡思铭等^[17]在柯萨奇病毒 A16 感染的沙鼠模型中也发现, 沙鼠血液中 TNF- α 表达随着病毒载量增加而升高。这

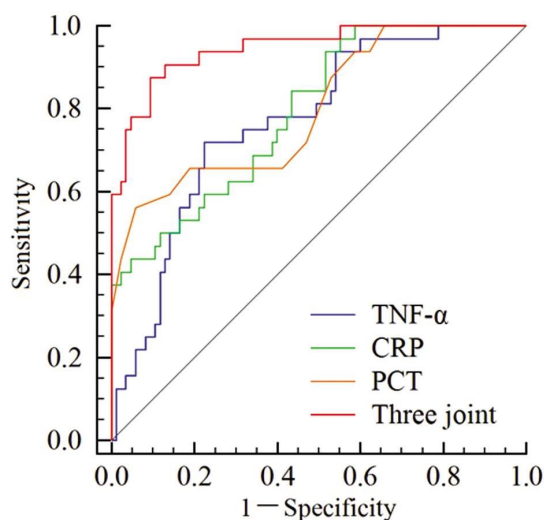


图1 血清 TNF- α 、CRP、PCT 水平单独与联合预测 HFMD 患儿预后不良的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of serum TNF- α , CRP and PCT levels alone and in combination to predict poor prognosis in children with HFMD

些研究说明, TNF- α 参与了 HFMD 发生过程。本研究结果显示, HFMD 患儿血清 TNF- α 水平显著升高, 符合上述实验报道结果, 分析与 HFMD 患儿被感染病毒后激活巨噬细胞释放大量的 TNF- α 入血有关。目前研究证实, TNF- α 是一种系统性炎症细胞因子, 不仅能激活先天性免疫和适应性免疫促进炎症反应, 还能激活白细胞介素-6 等炎症细胞因子参与炎症反应^[18,19]。本研究结果显示, 普通组、重症组、危重症组血清 TNF- α 水平依次升高, 说明血清 TNF- α 水平随着 HFMD 患儿病情加重而升高, 参与 HFMD 发生发展, 分析是 TNF- α 能促进炎症反应进展, 导致多器官和系统损害, 促进 HFMD 病情进展。近年研究也报道^[20], 在 EV-A71 诱发的 HFMD 中, 合并抽搐、急性弛缓性麻痹的重症 HFMD 患儿和合并频繁抽搐、昏迷、脑疝或循环功能不全的危重症 HFMD 患儿血清 TNF- α 水平更高。

CRP 是一种急性期反应物, 主要由肝脏产生, 在组织受感染、损伤等引起炎症反应时, 循环血液中 CRP 会急剧升高, 可能超过正常水平的 1000 倍, 因此 CRP 成为反映感染标志物之一^[21]。CRP 作为一种急性时相反应蛋白, 其水平升高也直接反映机体炎症反应加重, 是指南推荐的实验室检查项目之一^[22]。本研究结果显示, HFMD 患儿血清 CRP 水平显著升高, 这与郑文博等^[23]报道结果一致, 分析是 HFMD 患儿被病毒感染后引起多个组织损害, 导致 CRP 大量产生和释放。普通组、重症组、危重症组血清 CRP 水平依次升高, 说明血清 CRP 水平随着 HFMD 患儿病情加重而升高, 参与 HFMD 发生发展, 分析是血清 CRP 水平升高直接反映 HFMD 患儿炎症反应加重, 通过损伤器官和系统导致病情加重。

PCT 是无激素活性的降钙素前肽物质, 主要由甲状腺 C 细胞分泌, 生理状态下血液中 PCT 水平极低 (<0.1 ng/mL), 但感染时能诱导降钙素相关多肽 1 表达增加, 导致多个细胞和组织大量分泌 PCT, 是反映感染的非特异性标志物之一^[24]。有研究表明, PCT 可作为细菌感染诊断和病情评估标志物之一^[25,26]。本研究结果显示, HFMD 患儿血清 PCT 水平显著升高, 分析原因与 HFMD 患儿被病毒感染后上调降钙素相关多肽 1 表达,

导致 PCT 大量产生并释放到血液有关。普通组、重症组、危重症组血清 PCT 水平依次升高, 说明血清 PCT 水平随着 HFMD 患儿病情加重而升高, 参与 HFMD 发生发展, 推测血清 PCT 水平升高也直接反映了炎症反应的活跃程度, 通过损伤器官和系统导致病情加重。本研究通过多因素分析发现, 血清 TNF- α 、CRP、PCT 水平升高均为 HFMD 患儿预后不良的独立危险因素, 分析原因是血清 TNF- α 、CRP、PCT 水平越高的 HFMD 患儿炎症反应程度更高, 能导致更严重的器官和系统损害, 发展为危重症的可能性更大, 因此预后更差。本研究中, 危重症为 HFMD 患儿预后不良的独立危险因素, 也符合这一结果。本研究结果还显示, 发热持续时间 ≥ 3 d、心输出量、氧合指数也能独立影响 HFMD 患儿预后。发热持续时间越长反映 HFMD 患儿病情控制不佳, 易导致炎症反应进一步发展, 增加器官和系统损害, 导致预后不良^[27]。心肺功能衰竭是危重症患儿主要临床表现, 心输出量是通过多普勒技术测量反映心脏泵血功能指标, 心输出量越低反映心功能受损越严重, 可导致血压降低、微循环衰竭甚至休克, 因此心输出量越低预后越差^[28,29]。氧合指数是反映呼吸功能的重要指标, 氧合指数越低反映肺组织缺血缺氧和组织损伤, 可导致呼吸循环损害甚至呼吸衰竭, 因此氧合指数越低预后越差^[30]。本研究 ROC 曲线分析显示, 血清 TNF- α 、CRP、PCT 水平单独与联合预测 HFMD 患儿预后不良的曲线下面积分别为 0.769、0.793、0.799、0.947, 联合预测的曲线下面积大于各指标单独预测, 说明血清 TNF- α 、CRP、PCT 水平可能成为 HFMD 患儿预后不良的辅助预测指标, 且联合检测能提升对预后不良的预测价值, 有助于临床及时制定个体化治疗措施, 改善患儿预后。

综上所述, HFMD 患儿血清 TNF- α 、CRP、PCT 水平升高与病情加重和预后不良有关, 可作为预后不良的辅助预测指标, 且血清 TNF- α 、CRP、PCT 水平联合预测 HFMD 患儿预后不良的价值更高。但本研究结果还需多中心研究证实, 同时本研究并未分析不同肠道病毒感染 HFMD 患儿血清 TNF- α 、CRP、PCT 水平变化差异, 还需进一步研究。

参考文献(References)

- [1] Saguil A, Kane SF, Lauters R, et al. Hand-Foot-and-Mouth Disease: Rapid Evidence Review[J]. Am Fam Physician, 2019, 100(7): 408-414
- [2] Chen B, Yang Y, Xu X, et al. Epidemiological characteristics of hand, foot, and mouth disease in China: A meta-analysis [J]. Medicine (Baltimore), 2021, 100(20): e25930
- [3] 任敏睿, 崔金朝, 聂陶然, 等. 2008-2018 年中国手足口病重症病例流行病学特征分析[J]. 中华流行病学杂志, 2020, 41(11): 1802-1807
- [4] Wang Y, Dan K, Xue X, et al. Translocating lipopolysaccharide correlates with the severity of enterovirus A71-induced HFMD by promoting pro-inflammation and viral IRES activity [J]. Gut Pathog, 2021, 13(1): 69
- [5] Zelová H, Hošek J. TNF- α signalling and inflammation: interactions between old acquaintances[J]. Inflamm Res, 2013, 62(7): 641-51
- [6] Wu Y, Potempa LA, El Kebir D, et al. C-reactive protein and inflammation: conformational changes affect function[J]. Biol Chem, 2015, 396(11): 1181-1197
- [7] Taylor R, Jones A, Kelly S, et al. A Review of the Value of Procalcitonin as a Marker of Infection[J]. Cureus, 2017, 9(4): e1148

- [8] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 手足口病诊疗指南(2018 年版)[J]. 中华临床感染病杂志, 2018, 11(3): 161-166
- [9] 任海燕, 郑连央, 蒋慧玲, 等. 小儿手足口病的传染途径与预防对策分析[J]. 中国地方病防治杂志, 2019, 34(6): 662, 665
- [10] 杨恩辉, 单鸣凤, 周凯. 重症手足口病致死机制及其防治的研究进展[J]. 医学综述, 2020, 26(3): 514-518, 524
- [11] 中国医师协会新生儿科医师分会感染预防与控制专业委员会. 新生儿肠道病毒感染诊疗与预防专家共识[J]. 临床儿科杂志, 2021, 39(3): 161-166
- [12] 黄浩, 盘珍梅, 潘燕兰. 致手足口病肠道病毒的病原学研究进展[J]. 病毒学报, 2021, 37(6): 1491-1501
- [13] Ling-Liang Y, Wei C, You-Hong D, et al. Immune Mechanism of Hand Foot and Mouth Disease Sepsis [J]. Indian J Pediatr, 2021, 88(1): 70-71
- [14] Liniger M, Gerber M, Renzullo S, et al. TNF-Mediated Inhibition of Classical Swine Fever Virus Replication Is IRF1-, NF- κ B- and JAK/STAT Signaling-Dependent[J]. Viruses, 2021, 13(10): 2017
- [15] 茆静, 何雅青, 余光清, 等. Toll 样受体 7 在肠道病毒 71 型感染人 Jurkat T 细胞诱导炎症因子中的作用[J]. 中华预防医学杂志, 2016, 50(3): 266-269
- [16] 吕秋月, 韩焱, 刘丹红, 等. 肠道病毒 71 型感染人 Jurkat 细胞诱导细胞因子表达研究[J]. 国际病毒学杂志, 2020, 27(6): 469-472
- [17] 蔡思铭, 岑红霞, 廖赵妹, 等. CV-A16 感染沙鼠细胞因子和趋化因子的动态变化分析[J]. 病毒学报, 2022, 38(1): 115-122
- [18] 陈明琪, 崔云, 陈晓宇. TNF- α 在炎症性肠病发生、发展中的作用机制[J]. 胃肠病学, 2020, 25(3): 187-190
- [19] Jang DI, Lee AH, Shin HY, et al. The Role of Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α) in Autoimmune Disease and Current TNF- α Inhibitors in Therapeutics[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(5): 2719
- [20] Zhang W, Huang Z, Huang M, et al. Predicting Severe Enterovirus 71-Infected Hand, Foot, and Mouth Disease: Cytokines and Chemokines[J]. Mediators Inflamm, 2020, 29(1): 9273241
- [21] 中国妇幼保健协会临床诊断与实验医学分会. SAA 单独和与 CRP 联合检测在儿童感染性疾病中的应用专家共识 [J]. 检验医学, 2021, 36(7): 685-690
- [22] 王冠, 郑美娜, 秦少游, 等. 不同严重程度急性胰腺炎患者血清中 PCT、hs-CRP、TNF- α 水平及临床意义 [J]. 现代生物医学进展, 2019, 19(14): 2699-2702, 2711
- [23] 郑文博, 王伟. 血清淀粉样蛋白 A、C 反应蛋白与免疫球蛋白联合检测对手足口病的早期诊断价值 [J]. 陕西医学杂志, 2022, 51(8): 1013-1015
- [24] 中华医学会儿科学分会医院感染管理与控制专业委员会. 血清降钙素原检测在儿童感染性疾病中的临床应用专家共识[J]. 中华儿科杂志, 2019, 57(1): 9-15
- [25] Tang JH, Gao DP, Zou PF. Comparison of serum PCT and CRP levels in patients infected by different pathogenic microorganisms: a systematic review and meta-analysis [J]. Braz J Med Biol Res, 2018, 51(7): e6783
- [26] 罗云. 细菌感染性肺炎患儿血清 PCT、hs-CRP、WBC、IL-6、Hb 与病情严重程度的相关性分析 [J]. 武警医学, 2022, 33 (4): 277-280, 286
- [27] 杨世明, 丁莉, 沈琰, 等. 200 例手足口病患儿临床表现及其实验室诊断[J]. 中华医院感染学杂志, 2021, 31(2): 291-295
- [28] 曹月, 朱晶波. 儿童手足口病重症病例神经系统损害表现及影响因素研究[J]. 华南预防医学, 2021, 47(10): 1302-1304, 1308
- [29] 蔡华波, 宋萍, 张蕾, 等. 监测心排量在重症手足口病患儿中的临床应用[J]. 中国当代儿科杂志, 2012, 14(4): 271-275

(上接第 1415 页)

- [29] Abdelhaleem EF, Kassab AE, El-Nassan HB, et al. Recent advances in the development of celecoxib analogs as anticancer agents: A review[J]. Arch Pharm (Weinheim), 2022: e2200326
- [30] Ye SY, Li JY, Li TH, et al. The Efficacy and Safety of Celecoxib in Addition to Standard Cancer Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials [J]. Curr Oncol, 2022, 29: 6137-6153
- [31] Ahmadi M, Bekeschus S, Weltmann KD, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: recent advances in the use of synthetic COX-2 inhibitors[J]. RSC Med Chem, 2022, 13: 471-496
- [32] Zhao J, Xu J, Zhang Z, et al. Barrigenol-like triterpenoid saponins from the husks of *Xanthoceras sorbifolia bunge* and their anti-inflammatory activity by inhibiting COX-2 and iNOS expression [J]. Phytochemistry, 2022, 204: 113430
- [33] Genovese T, Cordaro M, Siracusa R, et al. Molecular and Biochemical Mechanism of Cannabidiol in the Management of the Inflammatory and Oxidative Processes Associated with Endometriosis [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(10): 5427