

· 经验交流 ·

乌司他丁对重症手足口病患儿血清炎症因子水平的影响

杨悦杰 李颖 刘亚敏 李伟 李玲玲

手足口病是由多种肠道病毒感染所致的急性传染病, 3 岁以下幼儿高发, 重症病例可出现脑干脑炎、神经源性肺水肿、肺出血等严重并发症, 病情凶险, 进展迅速, 病死率高^[1]。目前临床治疗中对重症及危重症患儿早期多采用机械通气为主的综合治疗。乌司他丁(UTI)是一种蛋白酶抑制剂, 能明显降低炎症细胞因子水平, 减轻肺损伤, 保护肺功能^[2]。本研究对重症及危重症手足口病患儿在常规治疗基础上加用 UTI, 观察血清细胞因子水平变化, 探讨 UTI 对重症手足口病患儿肺功能的保护作用。

1 对象与方法

1.1 研究对象: 采用前瞻性研究方法, 选择 2013 年 5 月至 9 月天津市第二人民医院感染科确诊为手足口病的患儿 56 例, 其中男性 36 例, 女性 20 例; 年龄 1.2~3.0 岁, 平均(2.2±0.5)岁。按照病情轻重分为重症组(40 例)和危重症组(16 例)。重症及危重症的诊断符合卫生部《手足口病诊疗指南(2010 年版)》^[1]。重症及危重症患儿在监护人知情同意下再按随机数表法分为治疗组及对照组, 两组患儿一般情况比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$; 表 1~2), 说明资料均衡, 具有可比性。

表 1 乌司他丁治疗与常规治疗对照两组重症手足口病患儿基线资料比较

组别	例数 (例)	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	临床表现(例)			
		男性	女性		脑炎	肺炎	心肌炎	顽固性腹胀
对照组	20	13	7	2.2±0.5	20	3	13	16
治疗组	20	12	8	2.2±0.8	20	2	15	14
χ^2/t 值		0.009		0.620	0.780			
P 值		0.480		0.370	0.260			

表 3 乌司他丁治疗与常规治疗对照两组重症及危重症手足口病患儿各时间点血清炎症因子水平变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	重症患儿				危重症患儿			
	例数(例)	IL-1 (ng/L)	IL-10 (ng/L)	TNF- α (ng/L)	例数(例)	IL-1 (ng/L)	IL-10 (ng/L)	TNF- α (ng/L)
对照组 治疗 1 d	20	180.96 ± 156.33	339.01 ± 94.41	234.10 ± 165.74	8	97.97 ± 34.36	267.98 ± 85.75	53.64 ± 33.10
治疗 3 d	20	127.51 ± 78.65	367.88 ± 95.95	117.70 ± 47.23	8	96.69 ± 33.91	315.31 ± 102.84 ^a	63.93 ± 40.59
治疗 5 d	20	104.83 ± 35.98	438.82 ± 127.94 ^{ab}	121.14 ± 39.19	8	80.42 ± 32.99	354.73 ± 64.60 ^{ab}	87.11 ± 53.11
治疗组 治疗 1 d	20	259.86 ± 245.48	284.19 ± 57.48	218.33 ± 40.46	8	84.50 ± 27.34	282.29 ± 100.88	62.65 ± 31.55
治疗 3 d	20	149.35 ± 110.47 ^a	379.50 ± 75.53 ^a	124.37 ± 50.48 ^a	8	114.53 ± 71.77	364.63 ± 148.24 ^{ac}	78.94 ± 58.19
治疗 5 d	20	83.30 ± 58.04 ^{ab}	492.51 ± 65.75 ^{abc}	65.57 ± 45.78 ^{ab}	8	63.63 ± 25.20	483.43 ± 13.50 ^{abc}	52.06 ± 42.08
对照组的 F/P 值		1.250 / 0.300	5.300 / 0.010	0.590 / 0.560		0.310 / 0.740	2.710 / 0.014	0.750 / 0.490
治疗组的 F/P 值		5.410 / 0.006	13.500 / < 0.001	6.690 / 0.011		1.110 / 0.360	12.700 / 0.008	0.390 / 0.690

注: IL-1、IL-10 为白细胞介素 -1、-10, TNF- α 为肿瘤坏死因子 - α ; 与本组治疗 1 d 比较, ^a $P < 0.05$; 与本组治疗 3 d 比较, ^b $P < 0.05$; 与对照组同期比较, ^c $P < 0.05$

表 2 乌司他丁治疗与常规治疗对照两组危重症手足口病患儿基线资料比较

组别	例数 (例)	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	临床表现(例)			
		男性	女性		脑炎	肺水肿	心肌炎	休克
对照组	8	6	2	2.2±0.3	8	1	5	0
治疗组	8	5	3	2.0±0.5	8	1	6	1
χ^2/t 值		0.590		1.020	0.804			
P 值		0.440		0.310	0.690			

1.2 治疗方法: 所有患儿按照卫生部《手足口病诊疗指南(2010 年版)》^[1]以及《肠道病毒(EV71)感染治疗指南》^[3]中危重病例的救治方案进行治疗, 即早期降颅压、气管插管机械通气、抗休克处理等。重症及危重症患儿在上述治疗基础上给予 UTI 注射液(广东天普生化医药股份有限公司) 10 kU/kg 加入 0.9% 氯化钠注射液 20 mL 微量泵注射, 1 h 内注入, 8 h 1 次, 连用 5 d。

1.3 检测指标及方法: 各组分别于 1、3、5 d 取外周血 2 mL, 用乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝后离心取血清。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测白细胞介素(IL-1、IL-10)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)含量, 操作按试剂盒说明书。

1.4 统计学分析: 用 SPSS 18.0 软件处理数据。正态分布计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 组间比较采用 LSD 检验和单因素方差分析。双侧检验, $\alpha = 0.05$ 为检验水准。

2 结果

2.1 重症及危重症患儿血清炎症因子变化(表 3): 重症患儿中, 治疗组 IL-1 和 TNF- α 含量逐渐下降($P < 0.01$ 和 $P < 0.05$); 而对照组 IL-1 和 TNF- α 含量下降差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。危重症患儿 IL-1 和 TNF- α 含量在治疗

组和对照组均无明显改变(均 $P > 0.05$)。在重症和危重症患儿中,以治疗组和对照组 IL-10 含量均逐渐升高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),治疗组升高更明显。

2.2 不良反应:重症治疗组及危重症治疗组患儿均未发现因 UTI 治疗引起的不良反应。

3 讨论

肠道病毒均能引起手足口病,以 EV71 和柯萨奇病毒 A16 型(CoxA16)最为常见,其中 EV71 感染易致重症病例,可并发脑干脑炎、神经源性肺水肿、肺出血等^[1,4]。神经源性肺水肿是危重症手足口病的严重并发症,也是因使用机械通气甚至导致患儿死亡的重要原因^[5]。救治神经源性肺水肿的关键是提高认识,早期发现、早期使用机械通气。研究表明,及早呼吸机支持可使手足口病危重症患儿实验室指标及影像学明显改善^[6]。脑干的损伤一直被认为是肺水肿发生的重要原因,Wang 等^[7]研究认为,细胞免疫应答及某些炎症细胞因子是 EV71 感染后引发肺水肿的关键环节。越来越多的研究表明,炎症因子 IL-1、IL-6、IL-10、 γ -干扰素(IFN- γ)、TNF- α 的过表达及 T 淋巴细胞亚群 CD3⁺、CD4⁺ 和自然杀伤细胞(NK 细胞)等细胞免疫抑制与肺水肿发生有关^[8-10]。各种炎症因子释放激发了机体炎症反应,引起交感神经过度兴奋,体内肾上腺素等儿茶酚胺类激素分泌增加,导致全身血管收缩,体循环阻力增加,血液大量涌入肺循环中,使肺毛细血管有效滤过压急剧增高,组织液渗出,形成肺水肿。神经源性肺水肿的临床表现及发病过程与急性呼吸窘迫综合征(ARDS)类似,在此过程中,IL-6、IL-10、TNF- α 及 IFN- γ 等炎症因子水平明显增高。

UTI 是一种广谱的蛋白水解酶抑制剂,具有抗炎、减少细胞与组织损伤,改善微循环与组织灌注等作用。临床上,UTI 主要用于治疗急性胰腺炎(AP)、急性肺损伤(ALI)、多器官功能障碍综合征(MODS)等,疗效显著。近年来发现,UTI 能抑制 ALI 及重症肺炎患者炎症因子的产生和释放,如 IL-1、IL-6、TNF- α 等,降低炎症因子及氧自由基水平,抑制肺顺应性,从而有效减轻肺损伤,保护肺功能^[11-14]。吴骝等^[15]研究发现,UTI 对危重患者肝、肾、肺功能有明显保护作用,能降低危重患者 MODS 发生率及病死率。王喆等^[16]在机械通气的基础上,联合使用 UTI 治疗危重症手足口病,结果发现,UTI 可改善患儿的血气指标,缩短患儿的发热时间和机械通气时间。本研究显示,应用 UTI 治疗重症及危重症手足口病患儿,可降低重症患儿血中 IL-1 和 TNF- α 水平,而对危重症患儿无明显改善作用,考虑可能与危重症患儿样本量较少有关。IL-10 是抗炎症因子,可以抑制炎症因子释放,阻止抗原呈递,对中枢神经系统的免疫调控功能具有重要的作用^[17-18]。同时本研究还显示,重症及危重症患儿血中 IL-10 含量均逐渐升高,而应用 UTI 治疗后 IL-10 升高更明显。

综上所述,本研究结果显示 UTI 治疗手足口病与其在 ALI 及重症肺炎中的作用类似。因此我们认为,UTI 在重症手足口病患儿的治疗中,可抑制炎症因子释放,减轻肺水肿,保护肺功能,辅助机械通气,起到增强疗效的作用。但由于样本量较少,其疗效机制还值得在临床上进一步观察。

参考文献

- [1] 中华人民共和国卫生部. 手足口病诊疗指南(2010年版)[J]. 国际呼吸杂志,2010,30(24):1473-1475.
- [2] 刘淑红,崔朝勃,王晶,等. 乌司他丁治疗重症肺炎的临床研究[J]. 中国急救医学,2010,30(6):508-511.
- [3] 中华人民共和国卫生部. 肠道病毒(EV71)感染诊疗指南(2008年版)[J]. 中国危重病急救医学,2008,20(5):封3.
- [4] 徐梅先,张军桥,闫春明. 肠道病毒 71 感染致危重型手足口病的研究进展[J]. 中国中西医结合急救杂志,2013,20(6):382-384.
- [5] 范江花,胥志跃,隆彩霞,等. 儿童重症手足口病并神经源性肺水肿死亡的危险因素[J]. 实用儿科临床杂志,2011,26(18):1407-1409.
- [6] 曹莉,韦妍飞,刘燕,等. 危重症手足口病 13 例机械通气病例临床分析[J]. 中国中西医结合急救杂志,2012,19(2):100-103.
- [7] Wang SM, Lei HY, Su LY, et al. Cerebrospinal fluid cytokines in enterovirus 71 brain stem encephalitis and echovirus meningitis infections of varying severity [J]. Clin Microbiol Infect, 2007, 13(7):677-682.
- [8] Wang SM, Lei HY, Huang MC, et al. Modulation of cytokine production by intravenous immunoglobulin in patients with enterovirus 71-associated brainstem encephalitis [J]. J Clin Virol, 2006, 37(1):47-52.
- [9] 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]. J Infect Dis, 2003, 188(4):564-570.
- [10] Chang LY, Hsiung CA, Lu CY, et al. Status of cellular rather than humoral immunity is correlated with clinical outcome of enterovirus 71 [J]. Pediatr Res, 2006, 60(4):466-471.
- [11] 刘扬,雷跃昌,金健. 乌司他丁干预急性肺损伤后细胞因子变化的研究进展[J]. 临床肺科杂志,2013,18(10):1878-1879.
- [12] 李汝勇,张继红,李玉芝. 乌司他丁对急性肺损伤机械通气患者肺保护的临床研究[J]. 中国危重病急救医学,2008,20(6):373-374.
- [13] 梁大胜,杜正隆,曾红. 乌司他丁治疗急性肺损伤 31 例临床观察[J]. 广西医科大学学报,2011,28(1):125-126.
- [14] 邹宪宝,李新宇,王晓燕,等. 乌司他丁对严重脓毒症血清损伤人肺血管内皮细胞保护作用的实验研究[J]. 中国呼吸与危重监护杂志,2011,10(6):547-550.
- [15] 吴骝,余小云,雷涌,等. 乌司他丁对危重患者器官功能保护作用的研究[J]. 中国中西医结合急救杂志,2008,15(5):269-271.
- [16] 王喆,李颖,任彦. 乌司他丁联合正压通气治疗危重型手足口病患儿临床观察[J]. 中华危重病急救医学,2013,25(3):177-178.
- [17] Khan F, Sar A, Gonul I, et al. Graft inflammation and histologic indicators of kidney chronic allograft failure: low-expressing interleukin-10 genotypes cannot be ignored [J]. Transplantation, 2010, 90(6):630-638.
- [18] Zhou Z, Peng X, Insolera R, et al. IL-10 promotes neuronal survival following spinal cord injury [J]. Exp Neurol, 2009, 220(1):183-190.

(收稿日期:2014-09-23)

(本文编辑:李银平)