

论著·临床研究

手足口病合并病毒性脑炎患儿血清铁蛋白及神经元特异性烯醇化酶水平的变化及意义

丰炳峰 朱孔荣

(临沂市妇幼保健院儿内科, 山东 临沂 276001)

[摘要] 目的 探讨手足口病(HFMD)合并病毒性脑炎患儿血清铁蛋白和神经元特异性烯醇化酶(NSE)水平的变化及意义。方法 采用酶联免疫吸附(ELISA)与电化学发光法对20例HFMD合并病毒性脑炎(脑炎组)和20例单纯HFMD患儿(单纯HFMD组)进行血清铁蛋白和NSE水平测定,并与20例正常健康儿(对照组)进行比较。结果 脑炎组血清铁蛋白含量为 $212 \pm 71 \mu\text{g/L}$,明显高于单纯HFMD组($85 \pm 18 \mu\text{g/L}$)及对照组($70 \pm 15 \mu\text{g/L}$)(均 $P < 0.01$);脑炎组血清NSE含量($8.6 \pm 2.6 \mu\text{g/L}$)亦明显高于单纯HFMD组($6.0 \pm 1.3 \mu\text{g/L}$)及对照组($5.6 \pm 1.8 \mu\text{g/L}$), (均 $P < 0.01$)。治疗后脑炎组血清铁蛋白及NSE分别下降至 $126 \pm 37 \mu\text{g/L}$, $6.8 \pm 1.9 \mu\text{g/L}$,较治疗前差异有统计学意义($P < 0.01$)。结论 HFMD合并病毒性脑炎患儿血清铁蛋白和NSE含量显著升高,对血清铁蛋白和NSE含量的检测有利于HFMD合并病毒性脑炎的早期诊断。 [中国当代儿科杂志,2012,14(7):515-517]

[关键词] 手足口病;铁蛋白;神经元特异性烯醇化酶;儿童

[中图分类号] R729 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2012)07-0515-03

Serum levels of ferritin and neuron-specific enolase in children with hand-foot-mouth disease complicated by acute viral encephalitis

FENG Bing-Feng, ZHU Kong-Rong. Departments of Pediatrics, Maternity and Child Care Centers of Linyi, Linyi, Shandong 276001, China (Email: fffeng7612@163.com)

Abstract: Objective To study serum ferritin and neuron-specific enolase (NSE) levels in children with hand-foot-mouth disease (HFMD) complicated by acute viral encephalitis and their clinical significance. **Methods** Serum levels of ferritin and NSE were measured using ELISA and electrochemical luminescence in 20 children with HFMD complicated by viral encephalitis (encephalitis group), 20 children with HFMD only (simple HFMD group) and 20 healthy children (control group). **Results** Serum levels of ferritin in the encephalitis group ($212 \pm 71 \mu\text{g/L}$) were significantly higher than in the simple HFMD group ($85 \pm 18 \mu\text{g/L}$) and control group ($70 \pm 15 \mu\text{g/L}$) ($P < 0.01$). Serum levels of NSE in the encephalitis group ($8.6 \pm 2.6 \mu\text{g/L}$) were also significantly higher than in the simple HFMD group ($6.0 \pm 1.3 \mu\text{g/L}$) and control group ($5.6 \pm 1.8 \mu\text{g/L}$) ($P < 0.01$). Significantly decreased serum ferritin ($126 \pm 37 \mu\text{g/L}$) and NSE levels ($6.8 \pm 1.9 \mu\text{g/L}$) were found in the encephalitis group ($P < 0.01$) after treatment. **Conclusions** Serum levels of ferritin and NSE in children with HFMD complicated by acute viral encephalitis increase, suggesting that serum ferritin and NSE measurement is useful in the early diagnosis of HFMD complicated by acute viral encephalitis.

[Chin J Contemp Pediatr, 2012, 14(7):515-517]

Key words: Hand-foot-mouth disease; Ferritin; Neuron-specific enolase; Child

手足口病(hand-foot-mouth disease, HFMD)是由肠道病毒引起的急性传染病,以柯萨奇A组16型(CoxA16)及肠道病毒71型(EV71)感染多见^[1],多发生于学龄前儿童,轻者多在1周痊愈,重者可出现脑膜炎、脑炎、脑脊髓炎、肺水肿、循环障碍等,甚至危及生命,致死原因主要为脑干脑炎及神经源性肺水肿。血清铁蛋白是衡量机体循环铁的理想指标,一般用于

机体缺铁性贫血和铁过载性疾病的诊断。近年来铁代谢与脑损伤的关系越来越受到学者们的关注^[2],张金池等^[3]发现病毒性脑炎患儿脑脊液中铁蛋白明显升高,Kawashima等^[4]发现肠道病毒脑炎患儿血清铁蛋白明显升高,但检测HFMD合并病毒性脑炎患儿血清铁蛋白的变化及意义的报道较少。本研究旨在通过检测HFMD合并病毒性脑炎患儿血清铁蛋白及神

经元特异性烯醇化酶(NSE)的水平变化,来探讨血清铁蛋白及NSE在HFMD合并病毒性脑炎中的作用。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2009年7月至2010年7月我院儿科收治的HFMD患儿40例,根据有无颅内感染分为HFMD合并病毒性脑炎组(简称脑炎组)和单纯HFMD组,每组20例。脑炎组男14例,女6例,平均年龄2.6岁;单纯HFMD组男13例,女7例,平均年龄2.4岁。在我院儿童保健科体检的健康儿童20例设为对照组,其中男12例,女8例,平均年龄2.6岁。3组在性别构成、年龄方面差异无统计学意义。所有HFMD病例符合2008年卫生部颁布的HFMD诊断标准^[5]:在流行季节发病,婴幼儿多见,发热伴手、足、口、臀部皮疹,部分病例可无发热,无神经系统受累、呼吸及循环功能障碍等表现,若无皮疹,不诊断为HFMD。合并颅内感染HFMD患儿均进行脑脊液检查并符合病毒性脑炎诊断标准^[6]:脑脊液外观清亮,压力稍高,细胞数轻度增高,以淋巴细胞为主,糖、氯化物正常,涂片和培养无细菌发现。本研究获得患儿监护人知情同意并经过医院伦理委员会批准。

1.2 研究方法

患儿于入院24h内采集空腹静脉血3mL,用于检测NSE及铁蛋白,脑炎组于治疗后2周采集空腹静脉血3mL,复查NSE及铁蛋白含量。NSE的检测采用酶联免疫吸附(ELISA)技术,试剂盒来源于南京建成生物制品有限公司。血清铁蛋白检测采用化学发光法,试剂盒由北京西门子公司提供。

1.3 统计学分析

应用SPSS 13.0软件进行统计学分析。计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间血清NSE及铁蛋白含量的比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 q 检验,治疗前后NSE及铁蛋白含量的比较采用配对 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组间血清铁蛋白及NSE水平的比较

脑炎组血清铁蛋白含量明显高于单纯HFMD组及对照组,差异有统计学意义(分别 $q = 15.4, 20.9$;均 $P < 0.01$);脑炎组血清NSE含量亦明显高于单纯HFMD组及对照组,差异有统计学意义(分别

$q = 2.99, 3.28$;均 $P < 0.01$);单纯HFMD组和对照组血清铁蛋白及NSE含量差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

表1 3组间血清NSE及铁蛋白水平的比较 ($\mu\text{g/L}, \bar{x} \pm s$)

组别	例数	NSE	铁蛋白
对照组	20	5.6 ± 1.8	70 ± 15
单纯HFMD组	20	6.0 ± 1.3	85 ± 18
脑炎组	20	8.6 ± 2.6 ^{a,b}	212 ± 71 ^{a,b}
F 值		14.85	65.90
P 值		< 0.01	< 0.001

a: 与对照组比较, $P < 0.01$; b: 与单纯HFMD组比较, $P < 0.01$

2.2 脑炎组治疗前后血清中铁蛋白及NSE水平的比较

脑炎组治疗后血清铁蛋白及NSE水平明显下降,差异均有统计学意义($P < 0.01$),见表2。

表2 脑炎组治疗前后血清NSE及铁蛋白水平的比较

组别	例数	NSE	铁蛋白
治疗前	20	8.6 ± 2.6	212 ± 71
治疗后	20	6.8 ± 1.9	126 ± 37
t 值		2.69	7.80
P 值		< 0.01	< 0.001

3 讨论

HFMD是夏秋季小儿常见传染病,主要病原体为EV71及CoxA16, HFMD脑炎多发生于HFMD、咽喉炎等3.2d后^[7],部分病人病情进展快,短期内出现神经系统并发症,病死率极高。因此如何早期判断、及早干预是治疗成功的关键。

NSE是糖酵解途径的关键酶,特异性地存在于神经元和神经内分泌细胞的胞浆中。NSE与脑损伤程度呈正相关,为公认的反映脑损伤及其严重程度的敏感和特异性指标^[8]。目前已有研究表明,病毒性脑炎患儿血清及脑脊液中NSE显著升高^[9-10]。本研究也发现HFMD合并病毒性脑炎组治疗前NSE水平明显增高,高于对照组及单纯HFMD组,表明HFMD合并病毒性脑炎病理过程中存在不同程度的神经元损害,NSE水平可作为早期脑损伤的特异性敏感指标。HFMD合并病毒性脑炎组治疗后血清NSE水平低于治疗前,差异有统计学意义,提示NSE的变化与临床恢复程度相关,随着病情的好转,NSE水平逐渐降低,甚至完全降至正常。

铁蛋白是一种分子量较大的铁结合蛋白,具有强大的铁结合与储备能力,铁离子还直接参与机体免疫调节^[11]。在细胞增殖、分化及炎症反应等不同时期,铁蛋白的合成受到多种细胞因子不同水平的调节,炎症性疾病时铁代谢将发生改变,导致铁蛋白升高,是体内急性期反应的产物^[12]。有研究表明脑缺氧可诱导转铁蛋白受体的表达^[13],转铁蛋白受体表达增加会导致循环铁增加。另外,脑缺氧时可能产生一系列缺氧诱导因子等以调节机体的铁吸收功能,满足脑组织对铁的需求^[14]。本研究发现,HFMD合并病毒性脑炎患儿血清铁蛋白水平显著高于对照组和单纯 HFMD 组,患儿经相关治疗后,铁蛋白水平较治疗前明显下降,由此推测 HFMD 合并病毒性脑炎患儿血清铁蛋白增高可能与脑实质、脑膜发生炎症反应、脑组织缺氧引起多种细胞因子发生变化及转铁蛋白受体的高表达有关,但具体机制还需要进一步探索。

本研究表明,HFMD 合并病毒性脑炎时患儿血清铁蛋白和 NSE 显著升高,因此,检测两者在血液中的变化,可以提高对 HFMD 合并病毒性脑炎的诊断,及早干预,减少重症 HFMD 的病死率。然而,血清铁蛋白和 NSE 是否可以作为 HFMD 合并病毒性脑炎严重程度的指标,有待进一步研究。

[参 考 文 献]

[1] 张寿斌,廖华,黄呈辉,谭庆瑜,张炜灵,黄艳,等. 深圳 237 例手足口病肠道病毒血清型基因及临床特征[J]. 中国当代儿科杂志,2008,10(1):38-41.
[2] Gaasch JA, Lockman PR, Geldenhuys WJ, Allen DD, Van der Schyf CJ. Brain iron toxicity: differential responses of astrocytes,

neurons, and endothelial cells[J]. *Neurochem Res*, 2007, 32(7): 1196-1208.
[3] 张金池,郑庭亮,林文杰,陈泽钦,陈林兴. 脑脊液 β 2-m, SF、LDH 及 CK 检测对小儿化脓性脑膜炎与病毒性脑炎的鉴别诊断价值[J]. *放射免疫学杂志*, 2007, 20(1): 20-21.
[4] Kawashima H, Suzuki K, Yamanaka G, Kashiwagi Y, Takekuma K, Amaha M, et al. Anti-glutamate receptor antibodies in pediatric enteroviral encephalitis[J]. *Neuroscience*, 2010, 120(2): 99-103.
[5] 中华人民共和国卫生部. 手足口病预防控制指南(2008年版)[S]. 北京, 2008.
[6] 沈晓明,王卫平. 儿科学[M]. 第7版. 北京:人民卫生出版社, 2008:405-407.
[7] 郭红梅,朱镛. 肠道病毒 71 神经系统感染[J]. *国外医学流行病学传染病学分册*, 2002, 29(1): 19-21.
[8] Sdakovic V. Neuron-specific enolase in cerebrospinal fluid and plasma of patients with acute ischemic brain disease[J]. *Med Pregl*, 2003, 56(7/8): 326-332.
[9] 喻长法,解晶,楼丽. 病毒性脑炎患儿脑脊液 IL-6、NSE 及 TNF- α 的联合检测与临床意义[J]. *中华医院感染学杂志*, 2011, 21(8): 1762-1763.
[10] 谢付静,周方,蒋就喜,骆安德,杨方源,江廷开,等. 手足口病合并病毒性脑炎患儿脑脊液和血清 NSE 测定及意义[J]. *山东医药*, 2010, 50(40): 10-12.
[11] Selim J, StoJceva O, Sikole A, Azab B, Bibawy J, Harris K, et al. Association between haemoglobin level and all-cause mortality in haemodialysis patients: the link with inflammation and malnutrition[J]. *Prilozi*, 2007, 28(1): 81-95.
[12] LaClair R, O'Neal K, Ofner S, Sosa MJ, Labarrere CA, Moe SM. Precision of biomarkers to define chronic inflammation in CKD[J]. *Am J Nephrol*, 2008, 28(5): 808-812.
[13] Bishop GM, Robinson SR. Quantitative analysis of cell death and ferritin expression in response to cortical iron: implications for hypoxia-ischemia and stroke[J]. *Brain Res*, 2001, 907(1-2): 175-187.
[14] Sun L, Marti HH, Veltkamp R. Hyperbaric oxygen reduces tissue hypoxia and hypoxia-inducible factor-1 alpha expression in focal cerebral ischemia[J]. *Stroke*, 2008, 39(3): 1000-1006.

(本文编辑:邓芳明)