

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2016.03.006

论著·临床研究

连续性血液滤过对危重型手足口病儿童 炎症介质及血流动力学的影响

曹利静 耿文锦 徐梅先 霍习敏 王晓冬 石晓娜

(河北省儿童医院重症医学一科, 河北 石家庄 050031)

[摘要] **目的** 探讨连续性静脉-静脉血液滤过(CVVH)对于危重型手足口病(HFMD)患儿炎症介质及血流动力学的影响, 评估临床疗效。**方法** 36例HFMD第4期患儿随机分为常规治疗组和CVVH治疗组, 每组18例。CVVH组在常规治疗基础上行CVVH治疗。于治疗前、治疗24 h、48 h检测外周静脉血IL-2、IL-6、IL-10、TNF- α 、乳酸浓度以及心率、血压、左心室射血分数。**结果** 治疗24 h后, 常规治疗组血IL-2浓度较治疗前明显降低($P<0.01$), CVVH组血IL-2、IL-6、IL-10、TNF- α 浓度均低于治疗前和常规治疗组($P<0.05$)。治疗48 h后, 两组各炎症因子浓度较治疗前和治疗24 h均明显降低($P<0.01$), 且CVVH组低于常规治疗组($P<0.01$)。治疗48 h后两组患儿的心率、收缩压、血乳酸均明显降低, 左心室射血分数明显增高($P<0.01$); CVVH组除收缩压以外的其他指标与常规治疗组比较, 差异有统计学意义($P<0.01$)。**结论** CVVH能有效清除危重型手足口病患儿体内的炎症因子, 同时能降低心率、静脉血乳酸, 改善心功能。

[中国当代儿科杂志, 2016, 18(3): 219-223]

[关键词] 手足口病; 血液滤过; 炎症因子; 血流动力学; 儿童

Effect of continuous hemofiltration on inflammatory mediators and hemodynamics in children with severe hand, foot and mouth disease

CAO Li-Jing, GENG Wen-Jin, XU Mei-Xian, HUO Xi-Min, WANG Xiao-Dong, SHI Xiao-Na. Intensive Care Unit One, Children's Hospital of Hebei Province, Shijiazhuang 050031, China (Huo X-M, Email: xmin17909@126.com)

Abstract: Objective To investigate the effect of continuous veno-venous hemofiltration (CVVH) on inflammatory mediators in children with severe hand, foot and mouth disease (HFMD), and to investigate its clinical efficacy. **Methods** A total of 36 children with stage IV HFMD were enrolled and randomly divided into conventional treatment group and CVVH group ($n=18$ each). The children in the CVVH group were given CVVH for 48 hours in addition to the conventional treatment. The levels of interleukin-2 (IL-2), interleukin-6 (IL-6), interleukin-10 (IL-10), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and lactic acid in peripheral venous blood, heart rate, blood pressure, and left ventricular ejection fraction were measured before treatment and after 24 and 48 hours of treatment. **Results** After 24 hours of treatment, the conventional treatment group had a significantly reduced serum IL-2 level ($P<0.01$), and the CVVH treatment group had significantly reduced serum levels of IL-2, IL-6, IL-10, and TNF- α ($P<0.05$). After 48 hours of treatment, both groups had significantly reduced serum levels of IL-2, IL-6, IL-10, and TNF- α ($P<0.01$), and the CVVH group had significantly lower levels of these inflammatory factors than the conventional treatment group ($P<0.01$). After 48 hours of treatment, heart rate, systolic pressure, and blood lactic acid level were significantly reduced, and left ventricular ejection fraction was significantly increased in both groups, and the CVVH group had significantly greater changes in these indices except systolic pressure than the conventional treatment group ($P<0.01$). **Conclusions** CVVH can effectively eliminate inflammatory factors, reduce heart rate and venous blood lactic acid, and improve heart function in children with severe HFMD.

[Chin J Contemp Pediatr, 2016, 18(3): 219-223]

Key words: Hand, foot and mouth disease; Hemofiltration; Inflammatory factor; Hemodynamics; Child

[收稿日期] 2015-11-11; [接受日期] 2016-01-25

[基金项目] 河北省2015年度医学科学研究重点课题计划(20150559)。

[作者简介] 曹利静, 女, 硕士, 主治医师。

[通信作者] 霍习敏, 女, 主任医师, 教授。

手足口病(hand, foot and mouth disease, HFMD)是由肠道病毒引起的一种急性传染病。重症病例多由肠道病毒71型(EV71)感染引起,尤其危重型(3期、4期)病情凶险,病死率高^[1]。HFMD的发病机制复杂,近年来研究发现其病情的严重程度与肠道病毒毒力直接相关,此外病毒本身导致人体内出现免疫功能紊乱,炎症因子水平异常,尤其是促炎症因子、抗炎症因子比例失调与其病情密切相关^[2-3]。血液滤过具有清除炎症介质、重建免疫稳态、清除多余水分等作用,在严重脓毒症及多器官功能衰竭的治疗中已取得了肯定的疗效。目前已有报道称连续性血液净化能改善HFMD患儿的血流动力学状态,减少血管活性药物的用量,快速改善液体负荷,维持心血管功能稳定和肺泡通气功能^[4]。本研究采用前瞻性研究方法,对危重型HFMD患儿在常规治疗基础上联合进行连续性静脉-静脉血液滤过(continuous veno-venous hemofiltration, CVVH)治疗,探讨血液滤过对于危重型HFMD患儿体内炎症因子及血流动力学的影响,为进一步评估血液滤过对于HFMD的临床疗效提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

研究对象为2012年6月至2015年8月我院PICU确诊并住院的HFMD危重型患儿。诊断和分期标准参照《手足口病诊疗指南(2010版)》和《肠道病毒71型(EV71)感染重症病例临床救治专家共识(2011年版)》^[5-6]。

纳入标准:确诊HFMD并且病情处于第4期:(1)心动过速(大于同年龄组正常平均心率的2个标准差);(2)呼吸急促(大于同年龄组正常平均呼吸频率的2个标准差),口唇紫绀,咳粉红色泡沫痰或血性液体;(3)皮肤花纹,肢端稍凉,毛细血管再充盈时间大于3s,收缩压无明显降低。

排除标准:既往有神经、心血管、呼吸、血液等系统以及肝肾基础疾病;入院48h内死亡者。

本研究获得医院医学伦理委员会批准及书面知情同意。

1.2 分组与治疗方法

入选患儿随机分为常规治疗组和CVVH组。

常规治疗组按《肠道病毒71型(EV71)感染重症病例临床救治专家共识(2011年版)》^[6],给予机械通气,及抗病毒、抗炎、免疫调节、强心利尿、改善循环、脱水降颅压、营养脏器常规治疗。CVVH组在常规治疗基础上行CVVH治疗48h。CVVH治疗过程:通过股静脉留置导管建立血管通路,使用金宝Prisma Flex血滤机及聚丙烯腈膜(AN69)滤器,模式为CVVH,采用50%前置换+50%后置换方式对患儿进行48h连续性治疗,治疗24h更换滤器及管路,血流速为每分钟3~5 mL/kg,置换液流速为每小时20~45 mL/kg,超滤量依据患儿个体治疗量、中心静脉压及生理需要量而定,置换液由我科自行配置,依据血气分析及电解质情况调整成分用量。管路预冲及治疗过程中使用低分子肝素抗凝,剂量参照患儿凝血功能,对于有活动性出血或出血倾向明显的采用肝素减量或无肝素治疗。

1.3 标本采集及观察指标

治疗前及治疗过程中两组患儿分别进行危重症评分,监测心率、血压、血气分析及心脏超声检查。在治疗前、治疗24h、48h分别抽取两组患儿的静脉血2 mL,采用酶联免疫吸附试验定量检测IL-2、IL-6、IL-10、TNF- α 等细胞因子。试剂盒均购自上海蓝基生物科技有限公司,操作过程参照说明书。

1.4 统计学分析

采用SPSS 17.0软件进行统计分析,计量资料用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)或中位数(四分位数间距) $[M(P_{25} \sim P_{75})]$ 表示,计数资料用率(%)表示。组间比较采用方差分析、非参数检验Mann-Whitney法(U 检验)、独立样本 t 检验和 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前患儿一般情况

本研究纳入病例36例,其中男20例、女16例,年龄6个月至4岁8个月,平均年龄 20 ± 13 个月,体重6.5~21 kg,平均体重 12.5 ± 4.1 kg。常规治疗组和CVVH组各18例,两组在男女比例、年龄、体重、外周血白细胞、心率、收缩压、危重症评分方面的差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表1。

表1 治疗前两组患儿情况比较

组别	<i>n</i>	男性 [例(%)]	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 月)	体重 ($\bar{x} \pm s$, kg)	外周血白细胞 ($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/L$)	心率 ($\bar{x} \pm s$, 次/min)	收缩压 ($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	危重症评分 ($\bar{x} \pm s$)
常规治疗组	18	12(67)	18 $\pm$ 12	12 $\pm$ 3	19 $\pm$ 7	185 $\pm$ 23	106 $\pm$ 19	72 $\pm$ 11
CVVH组	18	8(44)	22 $\pm$ 14	13 $\pm$ 5	18 $\pm$ 6	177 $\pm$ 27	101 $\pm$ 16	68 $\pm$ 10
<i>t</i> (χ^2)值		(8.0)	-0.74	-0.15	0.24	0.90	0.92	0.91
<i>P</i> 值		0.18	0.46	0.88	0.89	0.72	0.52	0.56

2.2 两组治疗前后血浆炎症因子的变化

两组患儿治疗前IL-2、IL-6、IL-10、TNF- α 浓度之间差异无统计学意义($P>0.05$)，治疗24 h后，常规治疗组仅IL-2的浓度较治疗前明显降低($P<0.01$)；CVVH组IL-2、IL-6、IL-10、TNF- α

浓度均低于治疗前和常规治疗组($P<0.05$ 或0.01)。治疗48 h后，两组各炎症因子浓度较治疗前和治疗24 h均明显降低($P<0.01$)，且CVVH组各细胞因子水平明显低于常规治疗组($P<0.05$)。见表2。

表2 两组患儿治疗前后各细胞因子浓度的比较 ($\bar{x} \pm s$, ng/L)

组别	<i>n</i>	IL-2					IL-6				
		治疗前	治疗24 h	治疗48 h	<i>F</i> 值	<i>P</i> 值	治疗前	治疗24 h	治疗48 h	<i>F</i> 值	<i>P</i> 值
常规治疗组	18	53 $\pm$ 16	38 $\pm$ 11 ^b	22 $\pm$ 7 ^{b,c}	33.19	<0.01	68 $\pm$ 15	60 $\pm$ 14	41 $\pm$ 12 ^{b,c}	19.45	<0.01
CVVH组	18	60 $\pm$ 17	28 $\pm$ 8 ^{b,d}	13 $\pm$ 5 ^{b,c,d}	82.88	<0.01	66 $\pm$ 16	37 $\pm$ 12 ^{b,d}	20 $\pm$ 6 ^{b,c,d}	65.40	<0.01
<i>t</i> 值		-1.17	3.54	4.14			0.46	5.34	6.57		
<i>P</i> 值		0.25	<0.01	<0.01			0.65	<0.01	<0.01		

续表2

组别	<i>n</i>	IL-10					TNF- α				
		治疗前	治疗24 h	治疗48 h	<i>F</i> 值	<i>P</i> 值	治疗前	治疗24 h	治疗48 h	<i>F</i> 值	<i>P</i> 值
常规治疗组	18	74 $\pm$ 17	68 $\pm$ 15	28 $\pm$ 8 ^{b,c}	57.13	<0.01	122 $\pm$ 39	118 $\pm$ 34	92 $\pm$ 22 ^{b,c}	4.32	0.02
CVVH组	18	82 $\pm$ 16	40 $\pm$ 15 ^{b,d}	18 $\pm$ 5 ^{b,c,d}	113.25	<0.01	108 $\pm$ 27	89 $\pm$ 15 ^{a,d}	63 $\pm$ 18 ^{b,c,d}	20.80	<0.01
<i>t</i> 值		-1.36	5.65	4.29			1.18	3.23	4.37		
<i>P</i> 值		0.18	<0.01	<0.01			0.25	<0.01	<0.01		

注：a示与治疗前比较， $P<0.05$ ；b示与治疗前比较， $P<0.01$ ；c示与24 h比较， $P<0.01$ ；d示与常规治疗组比较， $P<0.05$ 。

2.3 两组治疗前后临床相关指标变化

治疗前，两组患儿的心率、收缩压、静脉血乳酸、左心室射血分数间差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗24 h、48 h后两组患儿的心率、

收缩压、血乳酸均明显降低，左心室射血分数明显增高($P<0.01$)；除收缩压以外，CVVH组其他指标与同时时间点的常规治疗组和同处理的24 h组比较，差异有显著性($P<0.01$)。见表3。

表 3 两组治疗前后生命体征及相关指标 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	心率 (次/min)					左心室射血分数 (%)				
		治疗前	治疗 24 h	治疗 48 h	F 值	P 值	治疗前	治疗 24 h	治疗 48 h	F 值	P 值
常规治疗组	18	187 ± 23	177 ± 13	152 ± 13 ^{b,c}	16.94	<0.001	44 ± 8	47 ± 7	54 ± 7 ^{b,c}	10.99	<0.001
CVVH 组	18	191 ± 18	153 ± 17 ^{b,d}	125 ± 23 ^{b,c,d}	76.12	<0.001	46 ± 7	54 ± 6 ^{b,d}	65 ± 4 ^{b,c,d}	48.26	<0.001
t 值		-0.90	4.75	6.78			-1.14	-2.99	-6.17		
P 值		0.37	0.00	0.00			0.26	0.00	0.00		

续表 3

组别	n	静脉血乳酸 (mmol/L)					收缩压 (mm Hg)				
		治疗前	治疗 24 h	治疗 48 h	F 值	P 值	治疗前	治疗 24 h	治疗 48 h	F 值	P 值
常规治疗组	18	10.4 ± 2.6	9.1 ± 2.4	3.9 ± 1.1 ^{b,c}	67.62	<0.001	128 ± 8	99 ± 11 ^b	92 ± 6 ^b	86.81	<0.001
CVVH 组	18	9.6 ± 2.0	4.3 ± 2.0 ^{b,d}	1.6 ± 0.6 ^{b,c,d}	108.39	<0.001	130 ± 12	96 ± 10 ^b	91 ± 4 ^b	93.30	<0.001
t 值		1.03	9.00	7.48			-0.61	0.69	1.99		
P 值		0.31	0.00	0.00			0.55	0.50	0.06		

注: a 示与治疗前比较, $P < 0.05$; b 示与治疗前比较, $P < 0.01$; c 示与 24 h 比较, $P < 0.01$; d 示与常规治疗组比较, $P < 0.01$ 。

3 讨论

HFMD 主要由病毒感染引起, 以 EV 71 和 A 组柯萨奇病毒最为常见。EV 71 是一种高度嗜神经性病毒, 可以导致一系列神经系统相关的综合征, 而少数患儿因心肺功能受累而病情进行性加重甚至死亡。HFMD 发病机制和全身炎症反应有关^[7]。当病毒入侵机体后, 机体促炎/抑炎因子比例失调、细胞因子水平紊乱, 导致炎症反应性损伤^[8-9]。危重 HFMD 患儿存在高炎症因子血症, 过量的炎症因子引发过度的免疫反应、心血管功能障碍, 进而导致多器官功能损害^[10-12]。IL-6、TNF- α 为两种重要的炎症因子, 其水平可能与 HFMD 病情严重程度相关^[13], 尤其是 TNF- α 可引起心肌抑制^[14]。IL-10 是一种具有多重功效的炎症抑制性细胞因子, 其主要生物学活性是免疫抑制作用^[15]。病毒感染后, 随着炎症因子的大量释放, IL-10 释放也增加, 加重了机体的免疫抑制。因此, 及早地清除炎症因子, 抑制炎症反应是治疗危重 HFMD 的关键。研究表明, 血液滤过可有效清除脓毒症患者体内的炎症因子^[16-17], 是目前治疗感染性疾病的理想模式。本研究使用的 AN69 膜截留分子量为 30 000–50 000, 大部分炎症因子分子量小于 50 000, 因此理论上可有效地清除炎症因子, 这对于阻断炎症介质引起组织损伤、稳定血流动力学、促进器官功能恢复具有重要意义。本研究常规治疗组治

疗 24 h 的 IL-6、TNF- α 、IL-10 较治疗前无明显降低, 可能与此时病情仍在进展有关; 但 IL-2 较治疗前有降低, 机制尚不明确。CVVH 组患儿在治疗 24 h、48 h 的 IL-6、IL-10、TNF- α 均明显降低, 提示血液滤过可有效清除重症 HFMD 患儿的炎症因子。经 CVVH 治疗后, 患儿心率、静脉血乳酸较常规治疗组明显降低, 同时左心室射血分数明显高于常规治疗组, 表明患儿的心脏收缩功能增强、组织灌注明显好转, 提示 CVVH 在一定程度上改善了机体循环状况。

综上, 本研究发现 CVVH 可有效清除危重型 HFMD 患儿体内的炎症因子, 在稳定血流动力学方面具有很好的临床疗效。关于血液滤过对于 HFMD 的转归和预后影响方面尚需扩大样本进一步探讨研究。

[参 考 文 献]

- [1] 袁海超, 陈志凤, 陈健萍, 等. 肠道病毒 71 型感染重症手足口病临床指标的应用研究 [J]. 中国现代医生, 2015, 53(1): 138-140.
- [2] 李维春, 武荣, 张克昌, 等. 不同病情手足口病患儿血清中 IL-1 β 、IL-10 和 TNF- α 水平观察 [J]. 中国实验诊断学, 2011, 15(3): 524-525.
- [3] 周艳, 徐元宏. 手足口病患儿血清细胞因子与免疫球蛋白水平检测和分析 [J]. 临床输血与检验, 2011, 13(1): 27-29.
- [4] 卢秀兰, 吴琼, 肖政辉, 等. 连续性血液滤过治疗重症手足口病心肺衰竭患儿的临床研究 [J]. 中国小儿急救医学, 2015, 22(3): 145-155.
- [5] 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.
- [6] 卫生部手足口病临床专家组. 肠道病毒 71 型 (EV71) 感染重症病例临床救治专家共识 [J]. 中华儿科杂志, 2011, 49(9): 675-678.
- [7] 李侗曾, 姜太一, 梁连春. 手足口病患儿血清细胞因子水平变化及免疫球蛋白治疗效果分析 [J]. 国际儿科学杂志, 2014, 41(4): 427-430.
- [8] 黄小霏, 范联, 陈国华. 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.
- [9] Chen SC, Chang HL, Yan TR, et al. An eight-year study of epidemiologic features of enterovirus 71 infection in Taiwan[J]. Am J Trop Med Hyg, 2007, 77(1): 188-191.
- [10] 吕鑫, 张育才. 微小 RNA 在脓毒症发病机制的作用研究进展 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2014, 29(18): 1416-1418.
- [11] Tisoncik JR, Korth MJ, Simmons CP, et al. Into the eye of the cytokine storm[J]. Microbiol Mol Biol Rev, 2012, 76(1): 16-32.
- [12] Lin TY, Hsia SH, Huang YC, et al. Proinflammatory cytokine reactions in enterovirus 71 infections of the central nervous system[J]. Clin Infect Dis, 2003, 36(3): 269-274.
- [13] 陈艳丽, 郭富桃. 脓毒症休克心肌顿抑严重程度判断的临床研究 [J]. 中国当代医药, 2012, 19(18): 8-10.
- [14] 许焯, 李丹丹, 何瑛, 等. 连续血液净化在严重脓毒症患儿中的应用及对炎症因子白细胞介素 -6 和肿瘤坏死因子 - α 的调节 [J]. 中国小儿急救医学, 2013, 20(1): 48-51.
- [15] 冯丽, 高歌. 白介素 -10 与炎症性肠病 [J]. 国外医学·消化系统疾病分册, 2004, 24(6): 329-331.
- [16] 邱泽亮, 张宁, 宁易平, 等. 间歇性高容量血液滤过对严重脓毒症炎症介质的影响 [J]. 实用医学杂志, 2012, 28(3): 392-395.
- [17] 霍习敏, 曹利静, 徐梅先, 等. 严重脓毒症患儿连续性静脉-静脉血液滤过疗效及治疗时间研究 [J]. 中国小儿急救医学, 2014, 21(1): 28-30.
- (本文编辑: 王庆红)

· 消息 ·

《中国当代儿科杂志》投稿须知 (二)

近日, 有不法分子在网络上以假冒我刊网站或称与我刊合作的形式代理投稿, 并非法收取审稿费及版面费。因此敬告广大作者、读者, 我刊从未委托任何个人、机构、网站代理稿件。请作者在投稿时提高警惕, 认清本刊唯一投稿渠道为官方网站: www.cjcp.org。

中国当代儿科杂志编辑部
2016 年 2 月 25 日