

重症手足口病患儿 T 淋巴细胞亚群、NK 细胞及细胞因子水平变化

岳 瑾, 冯晓靖, 黄振红, 王 芳

[摘要] **目的** 分析重症手足口病患儿外周血 T 淋巴细胞亚群、NK 细胞及细胞因子水平变化及临床指导意义。**方法** 分析 2018 年 1 月—2020 年 4 月在我院诊治的 97 例手足口病患儿资料, 按病情分为重症组 (25 例), 轻症组 (72 例); 纳入同期 50 例健康体检儿童为对照组。检测 T 淋巴细胞亚群 (CD3⁺T 细胞、CD4⁺T 细胞、CD8⁺T 细胞)、NK 细胞及细胞因子 (TNF- α 、IL-23、IL-22、IL-17) 水平。对比上述指标在对照组、轻症组、重症组之间, 重症组不同感染类型 (Cox A16 型、EV 71 型、其他型) 组间, 重症组急性期组与恢复期组间及重症组预后不良组和预后良好组间的差异。分析 4 项细胞因子预测患儿预后的效能。**结果** CD3⁺T 细胞、CD4⁺T 细胞、NK 细胞水平从高到低均依次为对照组、轻症组、重症组, CD8⁺T 细胞水平从低到高依次为对照组、轻症组、重症组; 血清 TNF- α 、IL-23、IL-22、IL-17 水平从低到高均依次为对照组、轻症组、重症组。组间上述指标比较差异均具有统计学意义 (P 均 < 0.05)。重症组不同感染类型组间 T 淋巴细胞亚群、NK 细胞和细胞因子水平比较, 差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05)。与恢复期组相比, 急性期组 CD3⁺T 细胞、CD4⁺T 细胞、NK 细胞水平更低, CD8⁺T 细胞、TNF- α 、IL-23、IL-22、IL-17 水平更高, 差异均具有统计学意义 (P 均 < 0.05)。与预后良好组相比, 预后不良组 CD3⁺T 细胞、CD4⁺T 细胞、NK 细胞水平更低, CD8⁺T 细胞、TNF- α 、IL-23、IL-22、IL-17 水平更高, 差异均具有统计学意义 (P 均 < 0.05)。4 项细胞因子联合预测不良预后敏感度为 83.33%, 准确度为 71.43%。**结论** 检测外周血 T 淋巴细胞亚群、NK 细胞和细胞因子水平有助于手足口病病情判断, 可对重症手足口病患儿进行预后预测。

[关键词] 重症手足口病; 儿童; T 淋巴细胞亚群; NK 细胞; 细胞因子

[中国图书资料分类号] R512.5

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-8134(2021)05-0447-05

DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2021.05.014

Changes of T lymphocyte subsets, NK cells and cytokines in children with severe hand-foot-mouth disease

YUE Jin, FENG Xiao-jing, HUANG Zhen-hong, WANG Fang*

Department of Infectious Diseases, Children's Hospital Affiliated to Zhengzhou University, 450000, China

*Corresponding author, E-mail: yue155163@163.com

[Abstract] **Objective** To analyze the changes of circulating T lymphocyte subsets, NK cells and cytokines in children with severe hand-foot-mouth disease and their guiding significance in clinical practice. **Methods** Ninety-seven children with hand-foot-mouth disease who were admitted to our hospital from January 2018 to April 2020 were included in the study, and were divided into severe group (25 cases) and mild group (72 cases) according to the conditions. Fifty healthy children for physical examination were included as control group during the same period. The levels of T lymphocyte subsets (CD3⁺T, CD4⁺T, CD8⁺T), NK cells and cytokines (TNF- α , IL-23, IL-22, IL-17) were detected. The above indicators of the control group, the mild group and the severe group were compared. The different infection types (Cox A16 type, EV 71 type, other infections) in the severe group were compared, and the differences between acute phase and recovery phase in the severe group, between the poor prognosis and the good prognosis in the severe group were also compared. The efficiency of 4 cytokines in predicting the prognosis was analyzed. **Results** The levels of CD3⁺T, CD4⁺T and NK cells from high to low were arranged in an order of the control group, mild group and severe group. CD8⁺T cells from low to high were arranged in an order of the control group, mild group, and severe group. Serum TNF- α , IL-23, IL-22, IL-17 levels from low to high were arranged in an order of the control group, mild group, and severe group. By comparisons, the above differences had statistical significance ($P < 0.05$). There were no statistically significant differences in T lymphocyte subsets, NK cells and cytokines of different infection types in severe group ($P > 0.05$). Compared with the recovery phase, the levels of CD3⁺T, CD4⁺T and NK cells in the acute phase of critically ill children were lower, while the levels of CD8⁺T, TNF- α , IL-23, IL-22, IL-17 were higher ($P < 0.05$). Compared with the good prognosis group, the levels of CD3⁺T, CD4⁺T, NK cells were lower in the poor prognosis group, and the levels of CD8⁺T, TNF- α , IL-23, IL-22, IL-17 were higher, with statistical significance ($P < 0.05$). The sensitivity and accuracy of 4 cytokines in predicting the prognosis were 83.33% and 71.43%, respectively. **Conclusions** The detection of circulating T lymphocyte subsets, NK cells and cytokines is helpful for the judgment of hand-foot-mouth disease condition and predicts the prognosis of severe hand-foot-mouth children.

[Key words] severe hand-foot-mouth disease; children; T lymphocyte subsets; NK cell; cytokines

手足口病是由 EV 感染所致的一种传染性疾病, 在我国发病率呈逐年上升趋势, 是全球性公

共卫生问题之一。该病常见于婴幼儿, 大多数患者症状较轻, 表现为口腔、手、足等部位出现斑丘疹、疱疹, 可伴有发热, 预后良好^[1]。个别患者可发展为重症, 常累及中枢神经系统、呼吸系统和循环系统, 发生心肌炎、急性迟缓性瘫痪、

[基金项目] 2018 年度河南省医学科技攻关计划 (2018020682)

[作者单位] 450000, 郑州大学附属儿童医院感染性疾病科 (岳瑾、冯晓靖、黄振红、王芳)

[通信作者] 王芳, E-mail: yue155163@163.com

无菌脑膜炎、脑干脑炎等疾病,甚至引起死亡。已知自然界中有 20 多种 EV 可导致手足口病,其中 Cox A 组和 B 组、埃可病毒、EV 71 型最为常见,由于该病病原学组成持续变化,流行毒株也在改变,因此持续监测病原感染趋势十分必要^[2-3]。研究表明,分析患者免疫系统指标、血清炎症细胞因子水平,有助于判断患者机体免疫状况、病情进展等^[4-5]。为此,本研究对我院收治的手足口病患儿的外周血 T 淋巴细胞亚群、NK 细胞及细胞因子水平变化进行分析,现报道如下。

1 对象与方法

1.1 对象 将 2018 年 1 月—2020 年 4 月在郑州大学附属儿童医院治疗的 97 例手足口病患儿纳入研究。纳入标准:①符合原中国卫生部发布的《手足口病诊疗指南(2013 年版)》^[6](指南)中手足口病的诊断标准;②年龄 1~12 岁;③在我院采用相同治疗方案;④家属签署知情同意书。排除标准^[7-8]:①合并其他感染;②6 个月内患有其他传染病;③1 个月内发生呼吸道感染;④患有其他 EV 感染性疾病;⑤合并内分泌系统、血液系统、循环系统疾病。本研究获得医院伦理委员会批准。

参照指南[6]中疾病严重程度的判定标准,将患儿分为重症组(25 例)和轻症组(72 例)。重症组中男 13 例,女 12 例,平均(3.97±0.29)岁;轻症组中男 39 例,女 33 例,平均(4.02±0.31)岁。纳入同期 50 例健康体检儿童为对照组,其中男 27 例,女 23 例,平均(3.94±0.23)岁。3 组间上述资料比较,差异均无统计学意义(P 均>0.05)。

根据感染病毒种类不同,将重症组患儿分为: Cox A16 组(13 例)、EV 71 组(8 例)、其他组(4 例)。Cox A16 组男 7 例,女 6 例,平均(3.93±0.54)岁;EV 71 组,男 4 例,女 4 例,平均(3.99±0.38)岁;其他组,男 2 例,女 2 例,平均(4.01±0.21)岁;3 组间上述资料比较,差异均无统计学意义(P 均>0.05)。

根据指南[6]将重症组患儿分为急性期组(6 例)和恢复期组(19 例)。急性期组男 3 例,女 3 例,平均(4.01±0.22)岁;恢复期组男 10 例,女 9 例,平均(3.89±0.27)岁;2 组间上述资料比较,差异均无统计学意义(P 均>0.05)。

根据不同预后结局,将重症组患儿分为预后不良组(5 例)和预后良好组(20 例)。预后不良组男 3 例,女 2 例,平均(3.95±0.49)岁;预后良好组男 10 例,女 10 例,平均(3.99±0.21)岁;2 组间上述资料比较,差异均无统计学意义(P 均>0.05)。

1.2 方法

1.2.1 NK 细胞检测 患儿入院 24 h 内抽取 2 ml

肘静脉全血,置于 EDTA-K2 抗凝管内,取 100 μ l 抗凝处理后的全血垂直加入计数管底部,分别加 CD56、CD45、CD16、CD3 四色荧光标记抗体,均为 20 μ l,混匀后在室温避光孵育 15 min,向其中加 500 μ l 溶血素,震荡混合均匀后在室温下避光孵育 10~15 min,每管均加 PBS 500 μ l,震荡混合均匀并上机检测。以 CD45⁺、CD3⁻设门,以 CD56 为纵坐标,CD16 为横坐标,检测 NK 细胞即 CD3⁻CD16⁺CD56⁺百分率。T 淋巴细胞亚群检测:另取 100 μ l 抗凝处理的全血,垂直加至计数管底,加 CD8、CD4、CD3 三色荧光标记抗体,均为 20 μ l,混合均匀后在室温条件下避光孵育 15 min,加 500 μ l 溶血素混合均匀,继续室温避光孵育 10~15 min,每管加 PBS 500 μ l,混匀上机检测,CD3⁺和光散射设门,CD8 为纵坐标,CD4 为横坐标,检测 CD8⁺T 细胞、CD4⁺T 细胞百分率。

1.2.2 T 淋巴细胞亚群和细胞因子检测 使用美国 BD 公司提供的 FACS Calibur 流式细胞仪;Simulset 软件分析结果;使用美国 BD 公司生产的 CD8⁺PE、CD4⁺FITC 和 CD3⁺PerCP 三色抗体和 CD(16⁺56)抗体。使用酶联免疫法检测外周血 TNF- α 、IL-23、IL-22、IL-17 水平,均按试剂盒(南京奥尼多福公司)说明书进行。免疫学指标和细胞因子检测由同一组检验科医师完成操作。

1.3 观察指标 对比 T 淋巴细胞亚群(CD3⁺T 细胞、CD4⁺T 细胞、CD8⁺T 细胞)、NK 细胞及细胞因子(TNF- α 、IL-23、IL-22、IL-17)水平在对照组、轻症组、重症组间的差异,在重症组不同类型病毒感染组(Cox A16 组、EV 71 组、其他组)间的差异,以及重症组中急性期组与恢复期组间的差异,预后不良组和预后良好组间的差异。

1.4 疗效评估 体温正常,精神良好,无肢体抖动、皮疹,疱疹结痂无液体渗出为显效;体温<37.5 $^{\circ}$ C,神经系统症状好转,无惊跳、呕吐发生,大部分疱疹干燥结痂,少数有液体渗出为好转;以上均为预后良好。疱疹、体温、精神状态无明显改善或死亡,均为预后不良。

1.5 统计学处理 使用 SPSS 21.0 软件进行统计分析, $P=0.05$ (双侧)为统计学显著性界值。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,3 组间比较采用 F 检验,2 组间比较采用独立样本 t 检验。计数资料以百分率(%)表示,比较采用 χ^2 检验。经 ROC 曲线检测 4 项细胞因子预测不良预后效能。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对照组、轻症组、重症组 T 淋巴细胞亚群、

NK 细胞及细胞因子水平对比 CD3⁺T 细胞、CD4⁺T 细胞、NK 细胞水平从高到低均依次为对照组、轻症组、重症组；CD8⁺T 细胞水平从低到高依次为对照组、轻症组、重症组，组间比较差异均具有统计学意义 (P 均 < 0.05)。血清 TNF- α 、IL-23、IL-22、IL-17 水平从低到高均依次为对照组、轻症组、重症组，组间比较差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05)。见表 1。

2.2 不同类型病毒感染组 T 淋巴细胞亚群、NK 细胞、细胞因子水平对比 Cox A16 组、EV 71 组、其他组之间 T 淋巴细胞亚群、NK 细胞、细胞因子水平比较，差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05)。见表 2。

2.3 急性期组与恢复期组 T 淋巴细胞亚群、NK

细胞、细胞因子水平比较 与恢复期组相比，急性期组患儿 CD3⁺T 细胞、CD4⁺T 细胞、NK 细胞水平更低，CD8⁺T 细胞、TNF- α 、IL-23、IL-22、IL-17 水平更高，组间比较差异均具有统计学意义 (P 均 < 0.05)。见表 3。

2.4 不同预后组 T 淋巴细胞亚群、NK 细胞、细胞因子水平比较 与预后良好组相比，预后不良组 CD3⁺T 细胞、CD4⁺T 细胞、NK 细胞水平更低，CD8⁺T 细胞、TNF- α 、IL-23、IL-22、IL-17 水平更高，组间比较差异均具有统计学意义 (P 均 < 0.05)。见表 4。

2.5 细胞因子预测预后不良 ROC 分析 4 项细胞因子联合预测患儿不良预后敏感度为 83.33%，准确度为 71.43%。见表 5。

表 1 对照组、轻症组、重症组 T 淋巴细胞亚群、NK 细胞、细胞因子水平比较

Table 1 Comparison of T lymphocyte subsets, NK cells and cytokines levels in control group, mild group and severe group

组别	T 淋巴细胞亚群与 NK 细胞 (%)				细胞因子 (pg/ml)			
	CD3 ⁺ T 细胞	CD4 ⁺ T 细胞	CD8 ⁺ T 细胞	NK 细胞	TNF- α	IL-23	IL-22	IL-17
对照组 ($n=50$)	53.12 $\pm$ 5.15	43.15 $\pm$ 5.14	17.20 $\pm$ 4.11	15.65 $\pm$ 4.17	1.82 $\pm$ 0.25	18.06 $\pm$ 3.05	14.80 $\pm$ 3.51	12.31 $\pm$ 1.35
轻症组 ($n=72$)	46.21 $\pm$ 5.32*	38.65 $\pm$ 4.16*	22.18 $\pm$ 4.61*	10.06 $\pm$ 3.21*	2.16 $\pm$ 0.32*	30.65 $\pm$ 3.17*	35.75 $\pm$ 4.45*	31.50 $\pm$ 2.03*
重症组 ($n=25$)	38.45 $\pm$ 3.68*#	33.15 $\pm$ 4.49*#	25.16 $\pm$ 4.17*#	8.11 $\pm$ 2.12*#	3.81 $\pm$ 0.45*#	47.02 $\pm$ 6.67*#	56.05 $\pm$ 7.03*#	39.62 $\pm$ 5.92*#
F 值	74.033	41.103	32.808	55.133	330.986	461.159	681.836	951.838
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

注：* 与对照组相比， $P < 0.05$ ；# 与轻症组相比， $P < 0.05$

表 2 不同类型病毒感染组 T 淋巴细胞亚群、NK 细胞、细胞因子水平比较

Table 2 Comparison of T lymphocyte subsets, NK cells and cytokines levels in different infection type groups

组别	T 淋巴细胞亚群与 NK 细胞 (%)				细胞因子 (pg/ml)			
	CD3 ⁺ T 细胞	CD4 ⁺ T 细胞	CD8 ⁺ T 细胞	NK 细胞	TNF- α	IL-23	IL-22	IL-17
Cox A16 组 ($n=13$)	38.21 $\pm$ 3.21	33.09 $\pm$ 3.02	17.02 $\pm$ 3.65	15.62 $\pm$ 3.65	3.77 $\pm$ 0.51	46.89 $\pm$ 6.91	55.87 $\pm$ 6.68	40.01 $\pm$ 5.02
EV 71 组 ($n=8$)	38.59 $\pm$ 2.98	32.38 $\pm$ 3.16	17.18 $\pm$ 3.51	15.51 $\pm$ 4.59	3.80 $\pm$ 0.41	47.14 $\pm$ 5.05	56.10 $\pm$ 5.69	39.49 $\pm$ 3.98
其他组 ($n=4$)	38.32 $\pm$ 3.02	33.14 $\pm$ 5.21	17.26 $\pm$ 2.32	15.68 $\pm$ 4.05	3.82 $\pm$ 0.62	47.03 $\pm$ 6.44	56.08 $\pm$ 7.03	39.59 $\pm$ 5.64
F 值	0.161	0.527	0.034	0.011	0.068	0.017	0.015	0.137
P 值	0.852	0.592	0.967	0.989	0.934	0.983	0.985	0.872

表 3 急性期组与恢复期组 T 淋巴细胞亚群、NK 细胞、细胞因子水平比较

Table 3 Comparison of T lymphocyte subsets, NK cells and cytokines levels between acute phase group and recovery phase group

组别	T 淋巴细胞亚群和 NK 细胞 (%)				细胞因子 (pg/ml)			
	CD3 ⁺ T 细胞	CD4 ⁺ T 细胞	CD8 ⁺ T 细胞	NK 细胞	TNF- α	IL-23	IL-22	IL-17
急性期组 ($n=6$)	34.65 $\pm$ 4.68	30.21 $\pm$ 3.21	28.65 $\pm$ 3.56	7.98 $\pm$ 1.32	4.69 $\pm$ 0.50	52.69 $\pm$ 8.21	58.94 $\pm$ 7.65	42.98 $\pm$ 6.25
恢复期组 ($n=19$)	42.61 $\pm$ 4.41	35.32 $\pm$ 6.33	23.98 $\pm$ 4.45	9.23 $\pm$ 2.24	3.67 $\pm$ 0.41	45.18 $\pm$ 5.32	51.65 $\pm$ 6.54	37.67 $\pm$ 5.35
t 值	7.915	4.056	4.943	2.760	10.406	5.339	4.733	4.216
P 值	0.000	0.000	0.000	0.007	0.000	0.000	0.000	0.000

表 4 不同预后组 T 淋巴细胞亚群、NK 细胞、细胞因子水平比较

Table 4 Comparison of T lymphocyte subsets, NK cells and cytokines levels in different prognosis outcomes

组别	T 淋巴细胞亚群和 NK 细胞 (%)				细胞因子 (pg/ml)			
	CD3 ⁺ T 细胞	CD4 ⁺ T 细胞	CD8 ⁺ T 细胞	NK 细胞	TNF- α	IL-23	IL-22	IL-17
预后不良组 ($n=5$)	33.98 $\pm$ 4.56	29.65 $\pm$ 3.31	27.21 $\pm$ 3.24	6.92 $\pm$ 1.03	4.13 $\pm$ 0.98	50.49 $\pm$ 7.65	57.02 $\pm$ 6.32	40.21 $\pm$ 7.32
预后良好组 ($n=20$)	43.54 $\pm$ 5.32	36.32 $\pm$ 6.02	24.58 $\pm$ 4.98	9.98 $\pm$ 2.32	3.80 $\pm$ 0.35	43.03 $\pm$ 5.12	50.35 $\pm$ 6.21	36.10 $\pm$ 6.21
t 值	7.486	4.866	2.285	5.869	2.448	5.245	4.281	2.581
P 值	0.000	0.000	0.025	0.000	0.016	0.000	0.000	0.011

表 5 细胞因子预测不良预后 ROC 分析
Table 5 ROC analysis of cytokines in predicting poor prognosis

指标	Cut-off 值 (pg/ml)	AUC	敏感度 (%)	准确度 (%)	约登指数
TNF- α	4.04	0.671	59.43	49.91	0.454
IL-23	48.78	0.683	63.65	59.09	0.500
IL-22	55.18	0.729	70.12	62.41	0.561
IL-17	39.14	0.598	50.43	49.54	0.601
4 项联合	-	0.812	83.33	71.43	0.567

3 讨 论

T 淋巴细胞具有诱导或辅助免疫应答、抑制免疫应答及杀伤靶细胞功能,介导局部炎症反应、细胞免疫,并将细胞中病原体清除。CD3⁺ T 细胞是外周血成熟 T 细胞的最佳标志物之一,可用于免疫缺陷、T 淋巴细胞型淋巴瘤、白血病等分析^[10]。CD4⁺ T 细胞作为人体免疫系统指挥中枢,负责控制和消灭多种感染,对抗入侵病菌,常用于白血病、淋巴瘤的免疫分型诊断,能评价机体免疫功能和免疫抑制疗法效果^[11]。CD8⁺ T 细胞是抑制性和杀伤性 T 淋巴细胞以及迟发超敏反应 T 细胞的共同标记,对某些肿瘤细胞、病毒等抗原物质有杀伤作用,是机体抗肿瘤、抗病毒免疫防线的重要组成部分^[12]。本研究中,轻症组和重症组患儿外周血 CD3⁺ T 细胞、CD4⁺ T 细胞水平均较对照组低,重症组患儿较轻症组更低;3 组 CD8⁺ T 细胞水平比较,对照组最低,其次为轻症组,重症组最高,差异均具有统计学意义 (P 均 < 0.05)。既往研究指出重症手足口病患儿外周血 CD3⁺ T 细胞、CD4⁺ T 细胞水平显著下降^[13],与本研究结果基本一致。

CD3⁺ T 细胞、CD4⁺ T 细胞调节 B 淋巴细胞分化形成抗体,可控制和消灭多种感染,对抗病菌入侵,阻止疾病发作和加重;CD8⁺ T 细胞抑制抗体合成和分泌;CD4/CD8 比值互相制约,达到动态平衡,但 CD4/CD8 比值失衡提示免疫功能紊乱,CD4⁺ T 细胞降低而 CD8⁺ T 细胞升高提示机体抗病免疫力不足。相对于健康儿童,手足口病患儿细胞免疫功能受损,机体出现免疫抑制状态,导致 CD4⁺ T 细胞水平大幅下降,CD8⁺ T 细胞水平升高。上述指标在重症组与轻症组、预后良好组和预后不良组间比较,轻症组患儿机体细胞免疫功能受损较轻,机体免疫功能关系预后,但机体免疫紊乱严重时往往提示患儿抗凝能力差,提示预后不良,故重症组和预后不良组患儿均呈现更显著的 CD3⁺ T 细胞、CD4⁺ T 细胞水平下降和 CD8⁺ T 细胞水平升高。与急性期组相比,恢复期组患儿细胞免疫功能正在逐渐恢复,机体免疫应激状态逐渐解除,因此 CD3⁺ T 细胞、CD4⁺ T 细胞水平较急

性期更高,CD8⁺ T 细胞水平较急性期更低。上述研究结果说明病情更重、预后不佳的患儿细胞免疫功能紊乱越明显;考虑手足口病主要病原体为 EV 71 型和 Cox A16 型,EV 感染导致患儿肠道微生物群生态失调和丁酸盐生成细菌减少,致病菌增多,损伤肠道生物黏膜屏障及住宿免疫,导致免疫功能紊乱;此外,患儿机体产生强烈免疫反应,促进疾病恢复同时导致免疫损伤。

NK 细胞是重要免疫细胞,是天然免疫系统核心细胞,分布在肝脏、外周血、脾脏中,负责杀伤受病毒感染的细胞、老化细胞和肿瘤细胞等异常细胞^[14-15]。本研究中 NK 细胞水平从高到低依次为对照组、轻症组、重症组;重症患儿中急性期组 NK 细胞较恢复期组低;预后不良组 NK 水平较预后良好组低 (P 均 < 0.05)。提示 NK 细胞低水平患儿病情重、预后差。考虑是因为 NK 细胞能绕过 TCR/CD3 识别途径,以主要组织相容性复合体非限制形式快速识别并杀灭侵入人体的病毒,同时分泌 IFN- γ 等细胞因子,上调吞噬细胞吞噬功能,从而阻止病情进展,改善预后。

TNF- α 、IL-23、IL-22、IL-17 是反映机体炎症状态,指导病情评估和治疗的重要指标^[16]。手足口病为感染性疾病,发病后机体会释放大量致炎因子,导致血 TNF- α 、IL-23、IL-22、IL-17 水平升高^[17-18]。故本研究中轻症组上述指标均高于对照组,重症组高于轻症组 (P 均 < 0.05)。病情重,急性期和预后不良的患儿往往机体炎症反应更显著,轻症患儿炎症反应较轻,因此以手、足、口等红晕和疱疹为特征,免疫功能紊乱较轻,免疫指标异常较轻,预后良好;重症患儿炎症反应强,细胞免疫功能失衡较重,因此 T 淋巴细胞、NK 细胞、炎症相关细胞因子异常更明显,表现为脑膜炎、心肌炎等症状,预后相对较差^[19-20]。这也是预后不良组 TNF- α 、IL-23、IL-22、IL-17 水平更高 ($P < 0.05$) 的重要原因。但上述单项细胞因子指标用于预测患儿不良预后,敏感度和准确度低,意义不大。本研究中 ROC 曲线分析显示,4 项细胞因子联合预测患儿不良预后的敏感度为 83.33%,准确度为 71.43%,提示联合应用可提高预测患儿不良预后的效能。

综上所述,重症手足口病患儿外周血 T 淋巴细胞亚群、NK 细胞及细胞因子水平显著异常,患儿存在免疫紊乱、明显炎症反应,检测上述指标利于病情和预后判断,指导诊断治疗;此外上述检查方便快捷,创伤性小,短期可重复性强;但单独使用其中一种指标敏感度、准确性低,须要联合上述各项指标以及其他方法进行观察。

【参考文献】

- [1] 黄宝山. 重症手足口病患儿淋巴细胞亚群等检查的临床意义[J]. 标记免疫分析与临床, 2017, 24(10):1126-1128, 1132.
- [2] 徐仲良, 宋豪语, 李佑桐, 等. 重症手足口病患儿外周血脑微血管内皮细胞计数的变化及意义[J]. 广东医学, 2017, 38(4):549-552.
- [3] 崔亚杰, 宋春兰, 成怡冰, 等. CD14⁺ 单核细胞 HLA-DR 异常表达对手足口病免疫状态评估及临床预后的指导价值[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2019, 39(10):743-751.
- [4] 邓慧玲, 张玉凤, 张瑜, 等. 小剂量短疗程糖皮质激素治疗重症手足口病的疗效观察[J]. 中国临床医生杂志, 2018, 46(8):985-988.
- [5] 刘静, 刘晓莺. 重症 71 型肠道病毒感染手足口病患儿的免疫指标分析[J]. 安徽医学, 2017, 38(8):998-1001.
- [6] 中华人民共和国卫生部. 手足口病诊疗指南(2013 年版)[S]. 北京: 中华人民共和国卫生部, 2010.
- [7] 王洁, 陈东, 赵昕峰, 等. EV 71 型手足口患儿免疫相关指标变化水平分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(14):2197-2201.
- [8] 邓坤, 杨晓晴. 谷氨酰胺治疗重症手足口病对患儿体液及细胞免疫功能的影响[J]. 临床输血与检验, 2019, 21(6):654-657.
- [9] 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.
- [10] 岳佳, 梁雪, 刘景伟, 等. 酪氨酸菌活菌散联合人免疫球蛋白治疗重症手足口病患儿的临床效果[J]. 中国医药导报, 2019, 16(27):97-100.
- [11] 覃小矿, 侯云生, 黄肖孝. 重症手足口病患儿合并肺炎支原体感染的心肌酶、淋巴细胞亚群及免疫球蛋白检测的临床意义[J]. 海南医学, 2019, 30(16):2058-2060.

- [12] 肖力, 高平明, 刘志刚, 等. 纳洛酮治疗重症手足口病神经免疫学指标变化及意义[J]. 实用医学杂志, 2019, 35(1):136-139.
- [13] 廖伟华, 何俊明, 段莉, 等. 糖皮质激素治疗儿童重症手足口病的最佳剂量研究[J]. 实用药物与临床, 2019, 22(9):960-964.
- [14] 周文靖, 史继静, 李元元, 等. 直接抗病毒药物治愈的慢性丙型肝炎患者 NK 细胞的免疫学特点分析[J]. 传染病信息, 2019, 32(1):37-41.
- [15] 周亚兵, 吴敏, 沈袁恒, 等. 小儿重症手足口病的细胞免疫和体液免疫临床特征研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2017, 16(12):1163-1165.
- [16] 覃岭, 代艳超, 孙坚萍, 等. 流感患者 TNF- α 和 IL-10 水平以及与病毒载量相关性研究[J]. 传染病信息, 2019, 32(5):415-417, 421.
- [17] 柯胜忠, 张多. 肠道益生菌联合人免疫球蛋白治疗重症手足口病的疗效分析及对肠黏膜屏障功能的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2018, 34(8):1226-1229, 1236.
- [18] 庞文箫, 易冬玲, 张朝勇, 等. 重症手足口病患儿外周血炎症因子、神经元特异性烯醇化酶与中枢神经特异性 S100 β 蛋白水平变化[J]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2019, 13(3):250-254.
- [19] 张娟, 李丹. 早期静脉注射人免疫球蛋白治疗对重症手足口病患儿临床症状及病程的改善作用[J]. 昆明医科大学学报, 2017, 38(3):115-118.
- [20] 张中馥, 常海霞, 李清华, 等. 手足口病患儿外周血中 TLR4、NF- κ B 表达变化及意义[J]. 河北医科大学学报, 2019, 40(8):911-914.

(2021-01-13 收稿 2021-05-22 修回)

(本文编辑 赵雅琳)

(上接第 446 页)

考核, 尤其应对实施疫苗接种的医护人员进行不良反应的应急抢救等专业知识和技能的学习和培训, 以随时准确应对可能出现的疫苗接种不良反应。④事先制定流脑疫苗不良反应的应急处理方案。一旦发现疑似流脑疫苗不良反应的案例, 即可启动该应急处理方案, 及时对疑似不良反应受种者进行医疗处理和救治。⑤定期对流脑疫苗受种者进行随访。随访可以采用电话、短信、微信等即时性通讯方式, 询问受种者后续身体状况并提醒家属在合适的时间进行下一次接种事宜。⑥加大免疫接种相关知识的宣传和教育力度, 让受种者和家属更好地了解免疫接种的相关知识。一旦发生不良反应, 受种者和家属能及时就医, 并积极配合医疗救治。

【参考文献】

- [1] 刘振武, 王晓萍, 靳玉惠, 等. 冻干 A.C 群脑膜炎球菌结合疫苗安全性研究[J]. 中华疾病控制杂志, 2014, 18(9):864-

867.

- [2] 李军宏, 李艺星, 吴丹, 等. 中国 2006 ~ 2014 年流行性脑脊髓膜炎病例菌群分布特征及变迁趋势[J]. 中国疫苗和免疫, 2015, 21(5):481-485.
- [3] 柴志凯, 李军, 邵祝军, 等. 流行性脑脊髓膜炎检测与免疫预防专家研讨会回忆纪要[J]. 中国预防医学杂志, 2015, 16(12):901-903.
- [4] 廖征, 文海蓉, 张艳霞, 等. 流脑多糖疫苗和流脑结合疫苗的安全性观察[J]. 医学动物防制, 2016, 32(12):1350-1352, 1355.
- [5] 陆瑾, 姜铭波, 牟文, 等. 上海市黄浦区 2004—2014 年疑似预防接种异常反应监测分析[J]. 上海预防医学, 2016, 28(3):182-184.
- [6] 文刚, 魏思琦. 全媒体时代突发公共卫生事件网络舆情治理: 以“山东非法疫苗事件”为例[J]. 中华灾害救援医学, 2017, 5(6):309-313.
- [7] 唐荣淳, 徐睿, 姚然然, 等. HPV 疫苗安全性与有效性的研究现状及进展[J]. 传染病信息, 2020, 33(4):358-362.
- [8] 杨艳春. 预防接种不良反应分类及防范措施[J]. 中国预防医学杂志, 2010, 11(6):47-48.
- [9] 孙韶华. 浅析接种疫苗不良反应原因及预防[J]. 世界最新医学信息文摘, 2017, 17(27):172.

(2020-08-14 收稿 2021-07-28 修回)

(本文编辑 赵雅琳)