

儿童产 ESBLs 志贺菌中 I 类整合子携带率 (91.7%) 高于 ESBLs 阴性菌株 (25.0%)。携带 I 类整合子的志贺菌同产 ESBLs 菌株之间存在密切相关性,即 I 类整合子阳性志贺菌中绝大多数产 ESBLs。由于细菌对 β 内酰胺类抗生素耐药还存在其他多方面的机制,而志贺菌 ESBLs 基因是否属于 I 类整合子基因盒的一部分尚需进一步研究证实。

参考文献:

- [1] 刘建华, 刘新锋, 帅金凤, 等. 儿童产超广谱 β -内酰胺酶菌株感染危险因素分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2011, 13(12): 959-961.
- [2] 朱静媛, 段广才, 范清堂, 等. 志贺菌属非典型 I 类整合子与耐多药关系[J]. 中国公共卫生, 2011, 27(5): 554-556.
- [3] 闻新棉, 边锋芝, 郑秀峰, 等. 整合子及其耐药基因盒在临床分离多重耐药志贺菌中的分布[J]. 中华传染病杂志, 2013, 31(6): 321-326.
- [4] 黄一灵, 徐艳玲, 庄菱, 等. 2011 年江苏省福氏志贺菌分子流行病学及整合子分析[J]. 中华临床感染病杂志, 2014, 7(1): 34-37.
- [5] 叶金艳, 祝建军, 李永祥, 等. 多重耐药志贺菌 β -内酰胺类耐药相关基因检测及分析[J]. 中国卫生检验杂志, 2014, 24(10): 1493-1497.
- [6] SHEN Y, QIAN H, GONG J, et al. High prevalence of antibiotic resistance and molecular characterization of integrons among *Shigella* isolates in Eastern China [J]. Antimicrob agents and chemother, 2013, 57(3): 1549-1551.
- [7] VASILEV V, JAPHETH R, YISSHAI R, et al. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Shigella* strains in Israel, 2000-2004 [J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2007, 26(3): 189-194.
- [8] ACIKGOZ Z C, ESER O K, KOCAGÖZ S. CTX-M-3 type beta-lactamase producing *Shigella sonnei* isolates from pediatric bacillary dysentery cases [J]. Jpn J Infect Dis, 2008, 61(2): 135-137.
- [9] 濮小英, 潘劲草, 汪浩秋, 等. 用多重 PCR 方法进行志贺菌超广谱 β -内酰胺酶基因分型[J]. 中华预防医学杂志, 2009, 43(3): 201-205.
- [10] 张传领, 张国祥, 王红旗, 等. 151 株志贺菌菌株分布及耐药性分析[J]. 中国抗生素杂志, 2011, 36(4): 311-314.
- [11] 苑广盈, 边锋芝, 朱健美, 等. 质粒介导的志贺菌产超广谱 β -内酰胺酶及其耐药基因型[J]. 中华检验医学杂志, 2008, 31(11): 1245-1248.
- [12] MUÑOZ J, BELLO H, DOMÍNGUEZ M, et al. Integrons and antimicrobial resistance gene cassettes in *Shigella flexneri* strains [J]. Rev Med Chil, 2003, 131(7): 727-733.
- [13] IVERSEN J, SANDDVANG D, SRJIJAN A, et al. Characterization of antimicrobial resistance, plasmids, and gene cassettes in *Shigella spp.* from patients in Vietnam [J]. Microb Drug Resist, 2003, 9(Suppl 1): S17- S24.
- [14] 王俊, 祁伟, 王淑香, 等. 天津地区福氏志贺菌整合子携带及耐药性研究[J]. 中国病原生物学杂志, 2014, 9(2): 146-149.
- [15] 徐斐, 吴莲凤, 周明明, 等. 温州地区志贺菌属耐药性及整合子相关性研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2011, 21(1): 24-26.

(编辑:杨丹)

(收稿日期:2015-04-30 修回日期:2015-06-15)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2016.02.002

• 论著 •

血清中血管内皮细胞生长因子的变化对手足口病患儿临床治疗的指导意义

贺海珊¹, 邓春² (1. 重庆市红十字会医院, 重庆 400020; 2. 重庆医科大学附属儿童医院, 重庆 400014)

[摘要] 目的: 研究手足口病患儿的血清中血管内皮细胞生长因子(VEGF)的变化。方法: 将重庆市红十字会医院手足口病患儿根据病情分成手足口病普通病例组和重症病例组, 以同期住院的非手足口病患儿为对照组, 检测血清 VEGF 水平。结果: 手足口病患儿血清中 VEGF 水平高于非手足口病对照组; 手足口病重症病例的血清 VEGF 水平高于普通病例组, 两组比较差异有统计学意义($t=2.618, P<0.01$)。结论: 血清 VEGF 水平检测可作为评估手足口病患儿病情的重要指标之一。

[关键词] 儿童; 手足口病; 血管内皮细胞生长因子

[中图分类号] R725.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2016)02-0005-04

Clinical Significance of Changes in Serum Vascular Endothelial Growth Factor in Hand, Foot and Mouth Disease

He Haishan¹, Deng Chun² (1. Chongqing Red Cross Hospital, Chongqing 400020, China; 2. Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China)

作者简介: 贺海珊 (1975.08 ~), 女, 大学本科, 主治医师, 主要从事儿内科临床工作, E-mail: 1981319179@qq.com。

通讯作者: 邓春 (1969.05 ~), 女, 硕士, 主任医师, 主要从事新生儿疾病研究, E-mail: dengcgcb@163.com。

[Abstract] **Objective:** To study the alteration of vascular endothelial growth factor (VEGF) in hand, foot and mouth disease (HFMD).

Methods: According to the HFMD children's condition, they were divided into two groups, including general group and severe group. At the same time, non-HFMD in-patients were set as control group. The levels of serum VEGF in three groups were detected. **Results:** The level of serum VEGF in general group was higher than that in the control group. The level of serum VEGF in severe group was significantly higher than general group, the difference was statistically significant ($t=2.618$, $P<0.01$). **Conclusion:** The level of serum VEGF detection could be considered as an important method to evaluate the severity of HFMD children's condition.

[Keywords] children; hand, foot and mouth disease; vascular endothelial growth factor

手足口病(hand, foot and mouth disease, HFMD)是多发于儿童的急性感染性疾病,其主要病原以柯萨奇病毒 A 组 16 型及肠道病毒 71 型最为常见。临床典型表现以急性发热和手、足、口腔等部位的皮疹、溃疡为特征。大多数患儿症状轻微,一般一周自愈,预后良好,少数患儿可并发无菌性脑膜炎、脑炎、急性呼吸性麻痹、呼吸道感染和心肌炎等,这类重症患儿通常病情危重,进展快而危及生命^[1]。因此,尽早识别危重症倾向手足口病患儿是尽快干预并降低病死率的关键,但是目前尚缺乏有效的辅助诊断指标。血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)可由多种细胞分泌并参与多种生理病理过程,在肠道病毒 71 感染后,可刺激多种细胞类型 VEGF 分泌发生变化^[2]。因此,本研究探讨血清 VEGF 的变化与手足口病患儿的病情严重程度的相关性,以助于重症手足口病患儿的早期诊断和及时治疗。

1 资料和方法

1.1 研究对象

根据卫生部公布的《手足口病诊疗指南(2010 年版)》诊断手足口病普通病例和重症病例。选取 2012 年 6 月至 2014 年 6 月在重庆市红十字会医院就诊的手足口病普通病例组 50 例、重症病例组 45 例,所有患儿均无脑部疾患和听力损伤病史。选择 20 例同期在重庆市红十字会医院住院的非手足口病患儿作为对照组,排除神经系统、内分泌系统和免疫系统疾病。该研究获得重庆市红十字会医院伦理委员会审批通过,所有患儿家属均签署知情同意书。

1.2 资料收集

收集患儿的体质量、性别、年龄等一般资料,记录患儿发病时间、典型的临床症状(如发热、皮疹等)、神经系统症状等。

1.3 辅助检查

手足口病患儿行血常规、肝功能、心肌酶谱、脑脊液和病原学检查并进行胸部 X 线、头颅 CT、MRI 等检查,以上检查均由相应科室协助完成。

1.4 血清 VEGF 检测

采用双抗体夹心 ELISA 法检测血清 VEGF 水平,试剂购自上海美季生物技术有限公司,根据说明书进行操作。血液样本离心后分离出血清,测定前保存于 -80°C 。每孔加样 50 μL ,经洗板、抗体孵育、加酶复合物,最后经

显色后测定 450 nm 的 OD 值,减去空白孔。用 OD 值对已知浓度的标准品作图,测定样品浓度。样品的浓度应乘以样品的稀释倍数,样品若不在线性范围,可对稀释度进行调整。

1.5 统计学方法

应用 SPSS13.0 统计软件,计量资料符合正态分布的数据用均数 $\pm$ 标准差表示,进行单因素方差分析(one-way ANOVA),不符合正态分布者用中位数表示,进行非参数秩和检验,计数资料以百分比表示,采用 Fisher's 精确检验或者卡方检验分析数据, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

对照组 20 例患儿,男 11 例,女 9 例,年龄(P_{50})为 28.5(4.0~45.0)个月,体质量(P_{50})两组比较为 13.3(7.2~29.4)kg。手足口病普通病例组 50 例,其中男 28 例,女 22 例,年龄(P_{50})为 30.5(6.0~55.0)个月,体质量(P_{50})为 12.5(6.7~24.4)kg。手足口病重症病例组 45 例,其中男 25 例,女 20 例,年龄(P_{50})为 30.0(4.0~65.0)个月,体质量(P_{50})为 11.8(6.3~26.7)kg。两组患儿一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。见表 1。

表 1 三组患儿一般资料比较

组别	性别(男/女)	年龄(P_{50})/月	体质量/kg	发病时间/d
非手足口病对照组	11/9	28.5	13.3	-
手足口病普通病例组	28/22	30.5	12.5	1.99
手足口病重症病例组	25/20	30.0	11.8	2.0
F 或 χ^2	0.006	1.783	2.239	931
P	$>0.05^a$	$>0.05^b$	$>0.05^b$	$>0.05^c$

注:a 为卡方检验,b 为单因素方差分析 Kruskal-Wallis 检验,c 为非参数检验 Mann-Whitney 检验。

2.2 临床特征

结果见表 2。普通病例组的 EV71 病毒感染率为 50%,重症病例组的 EV71 病毒感染率为 91%,两组比较差异有统计学意义($P<0.01$)。两组手足口病患儿均有发热、口腔溃疡和皮疹等症状($P>0.05$),但是两组最高体温比较差异有统计学意义,手足口病重症病例组比手足口病普通病例组高($P<0.01$)。其他症状,如心动过速、呕吐、肌肉阵挛、烦躁以及嗜睡等,均为手足口病重症病例的发生率较高($P<0.05$)。

表 2 手足口病普通病例与重症病例组的临床特征比较

例

组别	EV71 感染	发热	体温/℃	口腔溃疡	皮疹	心动过速	呕吐	惊厥	肌肉阵挛	烦躁	嗜睡
普通病例组	25	50	38.9(37.9~40.0)	50	50	2	5	0	1	0	0
重型病例组	41	45	39.2(38.8~42.0)	45	45	30	20	1	18	5	23
<i>F</i> 或 χ^2	-	-	598	-	-	-	14.49	-	-	-	-
<i>P</i>	<0.01 ^a	>0.01 ^a	<0.01 ^b	>0.01 ^a	>0.01 ^a	<0.01 ^a	<0.01 ^c	>0.01 ^a	<0.01 ^a	<0.01 ^a	<0.01 ^a

注:a 为 Fisher's 精确检验,b 为非参数检验 Mann-Witney 检验,c 为 χ^2 检验。

2.3 血清 VEGF 的变化

手足口病普通病例组的血清 VEGF 水平显著高于对照组的(105.31±50.12) pg/mL。手足口病重症病例组的血清 VEGF 水平为(223.43±103.21) pg/mL,高于手足口病普通病例组的(172.43±90.46) pg/mL,两组比较差异有统计学意义($t=2.618, P<0.01$)。

3 讨论

手足口病(HFMD)在亚洲地区已经成为严重威胁人类公共健康安全的传染性疾病之一,如发展为重症病例,病死率较高,因此,重症病例的早期识别至关重要。本研究发现,EV71 感染率及血清 VEGF 水平在手足口病普通患儿和重症患儿中存在差异,重症手足口病患儿中血清 VEGF 水平较高。

HFMD 的发生与多种类型病毒感染密切相关,EV71 是最常见病毒之一。EV71 是一种高度嗜神经病毒,容易导致神经系统严重并发症^[3]。神经系统并发症主要表现为无菌性脑炎、脊髓灰质炎样综合征、脑脊髓炎、自主神经系统功能障碍和脑干脑炎等。许多研究发现,EV71 阳性的 HFMD 患儿合并发生脑干脑炎的几率增加^[4-5],病死率高^[6]。根据卫生部发布的《手足口病诊疗指南(2010 年版)》,患儿出现神经系统受累者为重症病例。脑干脑炎是向重症手足口病进展的重要阶段,病情凶险,可发展为肺水肿、肺出血以及循环衰竭。本研究中手足口病普通病例组和重症病例组的性别、年龄、体质量中位数以及纳入研究时的发病时间无统计学差异,表明两组患儿的一般情况具有较好的可比性。我们发现 HFMD 重症病例组的 EV71 感染率高达 91%,远远高于 HFMD 普通病例组(50%, $P<0.01$),这证实了 EV71 感染与 HFMD 发展为重症病例密切相关。在重症病例组中,心动过速、呕吐、肌肉阵挛、烦躁和嗜睡等神经系统症状的发生率也远高于普通病例组,表明手足口病重症患儿并发脑干脑炎的风险高于普通病例。因此,对 EV71 病毒阳性的患儿应给予重视,及早治疗,防止普通病例发展为重症病例。

VEGF 被认为是非常重要的血管生成因子,它也可以增加血管的通透性^[7]。VEGF 表达增加可导致急性肺水肿的发生^[8]。研究发现,EV71 感染的患者血清 VEGF 显著高于非感染者^[2]。林建生等^[9]研究发现,与手足口病普通病例相比,手足口病合并脑炎患儿的血清 VEGF

表达显著升高,表明 VEGF 与手足口病的病情严重程度密切相关。然而 Zeng M 等^[10]研究发现,手足口病患者的 VEGF 水平显著低于非手足口病对照组。因此,VEGF 与手足口病的发病以及病情的严重程度之间的关系,还值得进一步研究。与上述研究不同,本研究设立了非手足口病对照组、手足口病普通病例组和手足口病重型病例组,结果发现手足口病患儿的血清 VEGF 水平高于非手足口病患儿,与手足口病普通病例相比,手足口病重症病例的血清 VEGF 水平进一步升高,该结果表明 VEGF 水平变化与手足口病的发生和病情的发展密切相关,结合其他指标,如脑干听觉诱发电位、MRI 检查和 EV71 阳性,能反映手足口病的病情严重程度。VEGF 升高通过激活磷脂酶 C、蛋白激酶 B 和蛋白激酶 C,使紧密连接蛋白发生排列紊乱,进而导致血脑屏障通透性显著增加^[11],尤其在 T 细胞介导的中枢神经系统病变过程中,VEGF 对血脑屏障的破坏发挥重要作用^[12]。从表 2 可以看出,重症患儿出现神经系统症状的几率显著高于普通病例组,表明手足口病患儿的神经系统症状严重程度与 VEGF 高水平可能存在相关性,VEGF 水平的改变反映了手足口病并发脑炎的发生和发展过程。

综上所述,在手足口病患儿中开展血清 VEGF 水平检测非常重要,有助于更好地早期发现和评价手足口病患儿的病情,从而让患儿得到早期针对性治疗。

参考文献:

[1] 刘东旺,李颖. 手足口病 340 例临床及病原学特点分析[J/OL]. 中华临床医师杂志(电子版),2012,6(17):5288-5290. <http://www.cnki.com.cn/Article/CJFDTOTAL-ZLYD201217085.htm>.
[2] HUANG S C, RAGHAVARAJU G, LIU H S. HIGH expression of vascular endothelial growth factor in EV71-infected patients does not originate from EV71-infected cells [J]. Intervirology, 2010, 53(6):394-401.
[3] 董晓楠,应剑,陈应华. 1970-2004 年全球肠道病毒 71 型分离株的分子流行病学分析[J]. 科学通报,2007,52(9):1021-1027.
[4] CHEN K T, CHANG H L, WANG S T, et al. Epidemiologic features of hand-foot-mouth disease and herpangina caused by enterovirus 71 in Taiwan, 1998-2005 [J]. Pediatrics, 2007, 120(2):244-252.
[5] FUJIMOTO T, CHIKAHIRA M, YOSHIDA S, et al. Outbreak of central nervous system disease associated with hand, foot, and mouth disease in Japan during the summer of 2000: detection and

- molecular epidemiology of enterovirus 71 [J]. Microbiol Immunol, 2002, 46(9): 621-627.
- [6] YANG F, ZHANG T, HU Y, et al. Survey of enterovirus infections from hand, foot and mouth disease outbreak in China, 2009 [J]. Virol J, 2011, 8: 508. doi: 10.1186/1743-422X-8-508.
- [7] FERRARA N, DAVIS-SMYTH T. The biology of vascular endothelial growth factor [J]. Endocr Rev, 1997, 18(1): 4-25.
- [8] MONACCI W T, MERRILL M J, OLDFIELD E H. Expression of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor in normal rat tissues [J]. Am J Physiol, 1993, 264 (4 Pt 1): C995-C1002.
- [9] 林建生, 彭维林, 潘万贵, 等. 手足口病合并脑炎患儿病情进展危险因素的分析及患儿血清、脑脊液中 VEGF 和 VCAM-1 的水平测定[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2013, 33(9): 666-672.
- [10] ZENG M, ZHENG X, WEI R, et al. The cytokine and chemokine profiles in patients with hand, foot and mouth disease of different severities in Shanghai, China, 2010 [J]. PLoS Negl Trop Dis, 2013, 7(12): e2599.
- [11] FISCHER S, WIESNET M, MARTI H H, et al. Simultaneous activation of several second messengers in hypoxia-induced hyperpermeability of brain derived endothelial cells [J]. J Cell Physiol, 2004, 198(3): 359-369.
- [12] SUIDAN G L, DICKERSON J W, JOHNSON H L, et al. Preserved vascular integrity and enhanced survival following neuropilin-1 inhibition in a mouse model of CD8 T cell-initiated CNS vascular permeability [J]. J Neuroinflammation, 2012 (9): 218. doi: 10.1186/1742-2094-9-218.
- (编辑:杨丹)
(收稿日期:2015-03-28 修回日期:2015-07-29)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2016.02.003

· 论 著 ·

小儿危重病例评分对重症手足口病病情评估和病情进展的预测作用

蒋豪明, 顾承萍 (浙江省舟山市妇幼保健院, 浙江舟山 316000)

[摘要] 目的:通过小儿危重病例评分评估重症手足口病患儿入院时病情严重程度,并分析该评分系统对预后(并发症和结局)的预测能力。方法:选取2010年1月至2014年6月入住我院重症监护室,符合重症手足口病诊断标准的患儿123例。收集PCIS评分系统的相关生理参数及结局资料,通过受试者工作特征曲线(ROC)下的面积来评估评分系统对并发症、结局和后遗症的预测能力。结果:通过PCIS评价重症手足口病患儿病情,存活组患儿评分的中位数明显高于死亡组患儿($Z=-8.82$, $P=0.00$)。病情评估发现危重型病例仅有10例(8.13%)。小儿危重病例评分是否发生并发症、死亡和后遗症的AUROC和95%可信区间分别为0.78(0.70, 0.88)、0.86(0.78, 0.95)和0.84(0.77, 0.89)。结论:小儿危重病例评分不能充分评价重症手足口病病情的严重程度,需要探索更能反映手足口病病情严重程度的指标。

[关键词] 小儿危重病例评分;病情严重程度;重症;手足口病

[中图分类号] R720.5

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2016)02-0008-03

Pediatric Critically Illness Score in Severe Hand, Foot and Mouth Disease

Jiang Haoming, Gu Chengping (Maternal and Children Health Care Hospital of Zhoushan, Zhejiang Province, Zhejiang Zhoushan 316000, China)

[Abstract] **Objective:** To evaluate the severity degree of severe hand, foot and mouth disease (HFMD) by pediatric critically illness score (PCIS), analyze its predictive ability in progression. **Methods:** One hundred and twenty three severe HFMD children were recruited in the study from Jan 2010 to June 2014. Physiological parameters correlatively and outcome data of PCIS were collected. The area under the receiver operating characteristic (AUROC) were used to assess the complication, outcome and sequela in severe HFMD. **Results:** The median of PCIS for death children was lower than survived children ($Z=-8.82$, $P=0.00$). The AUROC (95% confidence interval) were 0.78 (0.70, 0.88), 0.86 (0.78, 0.95), 0.84 (0.77, 0.89) for PCIS to distinguish whether the complication, death and sequela occur. **Conclusion:** PCIS cannot adequately evaluate the severity of HFMD. Therefore, the other physiological parameters are included in order to more objectively evaluate the severity of HFMD.

[Keywords] pediatric clinical illness score; severity degree of disease; severe; hand, foot and mouth disease

作者简介: 蒋豪明(1984.09~),男,大学本科,住院医师,主要从事儿科重症疾病临床工作, E-mail: 289509716@qq.com。

通讯作者: 顾承萍(1969.12~),女,大学本科,主任医师,主要从事儿科重症疾病临床工作, E-mail: 163guchengping1992@163.com。