

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2018.08.017

· 综述 ·

静脉用丙种球蛋白在重症手足口病的应用

杨洋 综述, 黄延凤 审校 (重庆医科大学附属儿童医院, 重庆 400014)

[中图分类号] R725.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2018)08-0053-03

Intravenous Immunoglobulin in Severe Hand Foot and Mouth Disease

Yang Yang, Huang Yanfeng (Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China)

手足口病(hand foot and mouth disease, HFMD)是由细小病毒科肠道病毒属引起的全球性传染病,致病病毒主要为柯萨奇 A 组 16 型(coxsackie virus A16, CV-A16)和肠道病毒 71 型(enterovirus 71, EV71)。该病好发于夏秋季,多发生于 5 岁以下的儿童,主要临床表现为发热和手、足、口腔等部位出疹(斑丘疹、丘疹、小疱疹),绝大多数为自限性疾病,但少数患儿病情变化迅速可能导致死亡,且重症病例中的病死率可达 3%^[1]。我国自 2008 年起每年发生全国范围的 HFMD 暴发流行,其中 EV71 是引起暴发而致死的主要病原体^[1]。中国疾病预防控制中心发布的全国法定传染病疫情显示,2009-2016 年手足口病在丙类传染病中报告的发病数、死亡数均居首位。近年来我国多个城市发生暴发流行引起了社会高度关注,是严重威胁儿童健康和社会稳定的公共卫生问题之一。尽管国家相关部门积极展开了疫情防控工作,医务工作者对该病的诊疗水平有了很大提升,家长对手足口病也有更多的认识,但该病仍不能得到稳定控制。因此,降低 HFMD 的发病数及死亡数是当前迫切需要解决的问题。而早期进行合理临床管理和诊疗干预是降低该病所致危害的最主要策略之一。尽管目前 EV71 灭活疫苗已批准上市并推广接种,但其对 EV71 感染所致重症病例的保护效力尚缺乏准确估计,且该疫苗在群体水平上的保护效果尚需通过进一步研究进行评估。另外,该疫苗对 CV-A16 感染 HFMD 和其他肠道病毒感染 HFMD 无保护效力^[2]。目前该病临床上仍主要以抗病毒、降颅压、糖皮质激素、静脉用丙种球蛋白(IVIG)、血管活性药物等对症支持治疗为主。其中关于 IVIG 在重症手足口病中的应用国内外仍存在较大争议,其作用机制及有效性、剂量尚缺乏循证医学的证据。

1 IVIG 的作用机制

IVIG 是从健康人血浆中经低 pH 孵放和除病毒膜过滤灭活或去除病毒等处理而提取的血液制品,含有广谱抗病毒、细菌或其他病原体的 IgG 抗体,具有免疫调节、抗炎反应以及抗感染等作用。IVIG 最初主要用于抗体缺乏患者的替代治疗,随着对其作用机制的进一步研

究,逐渐应用于自身免疫性疾病、感染性疾病等领域。现已广泛应用于儿科临床,尤其在感染性疾病及免疫性疾病中的应用。IVIG 免疫调节机制主要通过独特型抗体的免疫调节作用、抑制补体介导的炎症反应、Fc 受体依赖的免疫调节作用、对树突状细胞的调节作用、对 T 和 B 淋巴细胞活化的调控作用、对细胞因子网络的影响、对细胞趋化作用的影响、对细胞凋亡的影响来实现^[3]。在细菌性疾病中,IVIG 中的抗体通过中和毒素,增强调理作用,联合补体促进溶菌作用;在病毒性疾病中,其通过阻止病毒进入正常细胞,促进自然杀伤细胞及抗体依赖细胞介导的细胞毒作用发挥作用。

2 IVIG 在重症 HFMD 的可能作用机制

目前关于 IVIG 在重症 HFMD 中的作用机制主要有两种假设:一种假设认为,免疫球蛋白有助于中和肠道病毒。IVIG 中含有针对大多数常见病毒的抗体,能直接与病毒相结合,并将其从体内清除。McKinney R E 等^[4]将 IVIG 用于治疗其他严重肠道病毒感染,结果表明,应用 IVIG 治疗后可抑制病毒复制,并使脑脊液培养转阴。另一种假设是在临床观察的基础上,EV71 感染所致的自主神经系统失调和肺水肿/出血与多种细胞因子产生有关。EV71 感染的重症 HFMD 患者尸检结果表明,中枢神经系统组织发生严重炎症反应,但其他组织的炎症反应不明显^[5-7]。且近年来研究发现神经元周围的细胞如星形胶质细胞、小胶质细胞等参与炎症及感染,并分泌大量细胞因子,如 IL-1、TNF- α 、IL-6^[8]。而细胞因子的异常产生是引起 EV71 感染所致脑干脑炎的重要原因。大量有关 HFMD 细胞因子的研究^[8-11]表明,IL-1 β 、IL-6、IL-10、IL-13、IFN- α 、TNF- γ 升高可预测 EV71 感染相关神经源性肺水肿的发生。Wang S M 等^[12]的研究证明,IL-6、IL-8、IL-10、IL-13、IFN- γ 的升高在神经源性肺水肿的发病机制中起到重要作用。同时 Talavera D 等^[13]的研究表明,IL-8 有助于病毒诱导的对细胞骨架和紧密连接的影响,可能改变内皮细胞间的通透性,从而导致神经源性肺水肿的发生。应用 IVIG 治疗后患儿血中的抗炎因子、促炎因子、细胞因子受体、受体拮抗体迅速改

变,而这些物质的改变可能缓解临床症状。随后他们的研究进一步证明了应用 IVIG 治疗后患儿血中 IL-6、IL-8、IL-10、IL-13 和 IFN- γ 会下降。

3 重症 HFMD 中 IVIG 的临床应用现状

IVIG 在感染性疾病中主要起预防和治疗作用,如接触麻疹、甲肝或乙肝等患者后的被动免疫,其次,用于丙种球蛋白缺乏症或合并严重免疫紊乱的替代治疗,再次作为治疗缺乏有效抗微生物药的感染性疾病的万能药。历史上,IVIG 在肠道病毒感染中应用的研究颇多,主要针对埃可病毒、柯萨奇病毒等。Johnston M J 等^[14]发现,对埃可病毒 11 型、柯萨奇病毒 B1 等肠道病毒导致的全身性感染,使用 IVIG 可以明显缓解神经系统症状,降低病死率。McKinney R E 等^[4]、Valduss D 等^[15]对肠道病毒感染患儿的临床研究均发现,使用 IVIG 治疗后可以在一定程度上清除病毒。Yen M H 等^[16]对 67 例确诊为严重肠道病毒感染的新生儿的回顾性研究表明,早期使用 IVIG 治疗可能会提高生存率。同时,也有研究表明免疫球蛋白可以预防肠道病毒感染^[17-18]。而 IVIG 在 HFMD 中的应用始于该病大流行的中国台湾及马来西亚^[19-20],现已被多个 HFMD 疫情暴发的国家用于治疗重症病例。在马来西亚沙捞越、中国台湾、澳大利亚^[21-23]的临床研究显示,应用 IVIG 的重症患儿预后更好。但 2011 年 WHO 发布的指南及 2014 年召开的东南亚 HFMD 专家研讨会仍未对 IVIG 的疗效、剂量等提出明确的意见,一致认为 IVIG 的使用尚待随机临床试验证据的支持^[24-25]。Wang J N 等^[26]研究表明,尽管患者在肺水肿或肺出血前使用 IVIG,但他们的临床症状仍严重,所以他们认为 IVIG 在 HFMD 中的效果并不确切。Lin T Y 等^[27]认为,目前尚需进行对照研究才能推荐在重症病例早期使用 IVIG。关于 IVIG 在 HFMD 的使用时机也存在争议。中国台湾和马来西亚沙捞越的回顾性研究分析发现,HFMD 暴发早期应用 IVIG 有更好临床结局^[21-22]。而 Wang S M 等^[12]曾选取 22 例 EV71 感染所致的脑干脑炎患者使用 IVIG 治疗,发现有植物神经功能失调症状的患者均存活,而仅有 10 例有肺水肿症状的患者存活,同时通过测定自主神经系统失调及肺水肿患儿使用 IVIG 后血清中相关细胞因子的变化情况,表明 HFMD 患者在出现植物神经功能失调症状早期使用 IVIG 可阻止进展为致死性肺水肿。Lin T Y 等^[10]研究表明,神经源性肺水肿患者在中枢神经系统受累早期血中促炎性细胞因子就已经有巨大变化,因此,对 EV71 脑炎合并心肺衰竭的患者使用 IVIG 是有依据的,但对脑炎和脊髓灰质炎样综合征的患者早期使用 IVIG 是否能阻断病情发展仍需要进一步研究。此外,国外很少有关重症 HFMD 中应用不同剂量 IVIG 比较疗效的研究,至今 IVIG 使用剂量尚无统一标准。

自 2008 年 HFMD 在中国大陆流行,关于 IVIG 在重症 HFMD 中疗效及剂量的研究颇多。李鹏等^[28]、程红

球等^[29]临床研究显示,IVIG 可降低重症 HFMD 患儿血中炎性细胞因子水平,从而控制 HFMD 病情进一步发展。林涛^[30]、郝建华等^[31]研究表明,IVIG 对治疗 HFMD 合并病毒性脑炎有疗效。徐萍等^[32]、赵劲懂等^[33] Meta 分析显示,IVIG 可提高中国重症 HFMD 患儿治疗的疗效。而关于剂量问题,临床研究结果大相径庭,但赵劲懂等^[33]对国内不同剂量 IVIG 治疗危重症 HFMD 的 Meta 分析显示,大、小剂量(0.4 g/kg 划定为小剂量,0.5 ~ 1.0 g/kg 为大剂量)IVIG 治疗危重症 HFMD 疗效相当。目前我国关于 HFMD 中应用 IVIG 尚缺乏高质量的 RCT 进行验证。2011 年我国卫生部制定的《肠道病毒 71 型(EV71)感染重症病例临床救治专家共识》也仅提出基于文献报道和多数临床专家经验,第 2 期不建议常规使用 IVIG,第 3 期应用 IVIG 可能起到一定的阻断病情作用,建议应用指征为精神萎靡、肢体抖动频繁;急性肢体麻痹;安静状态下呼吸频率超过 30 ~ 40 次/分(按年龄);出冷汗、四肢发凉、皮肤花纹,心率增快>140 ~ 150 次/分(按年龄)。该共识中推荐 IVIG 使用剂量为 1.0 g/(kg · d)连续应用 2 d。

综上所述,国内对 IVIG 在 HFMD 中应用的研究较国外多,总体研究结果表明其可提高重症 HFMD 患儿疗效,尤其在病情迅速进展或病情危重时早期使用。但 IVIG 的临床使用非常复杂,涉及因素较多。首先,少数患儿输注 IVIG 会产生急性肾衰竭、严重过敏反应、血栓形成等不良反应。其次,因 IVIG 来自人血,尽管对原料血浆进行了相关病原体的筛查,且严格控制生产工艺流程,但理论上仍存在传播某些已知和未知病原体的潜在风险,其安全性必须引起高度重视。再次,近期有研究表明应用 IVIG 可以导致抗体依赖性增强作用,从而增强病毒感染^[34-35]。另外,丙种球蛋白价格昂贵。因此,掌握 IVIG 的适应证对临床医师十分重要,同时可避免过度医疗,降低社会和家庭的经济负担。另外 IVIG 使用的适应证、时机、剂量及疗程缺乏循证医学的证据,且其在 HFMD 中的作用机制等问题依然处于探索中,尚需随机双盲对照试验进一步明确。

参考文献:

- [1] XING W, LIAO Q, VIBOUD C, et al. Hand, foot, and mouth disease in China, 2008–2012: an epidemiological study [J]. *The Lancet infectious diseases*, 2014, 14(4): 308-318.
- [2] 中国疾病预防控制中心. 肠道病毒 71 型灭活疫苗使用技术指南[J]. *中国疫苗和免疫*, 2016, 22(4): 458-464.
- [3] BAERENWALDT A, BIBURGER M, NIMMERJAHN F. Mechanisms of action of intravenous immunoglobulins [J]. *Expert review of clinical immunology*, 2010, 6(3): 425-434.
- [4] MCKINNEY R E, KATZ S L, WILFERT C M. Chronic enteroviral meningoencephalitis in agammaglobulinemic patients [J]. *Reviews of infectious diseases*, 1987, 9(2): 334-356.
- [5] LANDRY M L, FONSECA S N S, COHEN S, et al. Fatal enterovirus type 71 infection: rapid detection and diagnostic pitfalls [J]. *The Pediatric infectious disease journal*, 1995, 14

- (12): 1095-1100.
- [6] LIN T Y, CHANG L Y, HUANG Y C. Fulminant neurogenic pulmonary oedema with hand, foot, and mouth disease [J]. The Lancet, 1998, 352(9125): 367-368.
 - [7] LUM L C S, WONG K T, LAM S K, et al. Fatal enterovirus 71 encephalomyelitis [J]. The Journal of pediatrics, 1998, 133(6): 795-798.
 - [8] LIN T Y, CHANG L Y, HUANG Y C, et al. Different proinflammatory reactions in fatal and non-fatal enterovirus 71 infections: implications for early recognition and therapy [J]. Acta Paediatrica, 2002, 91(6): 632-635.
 - [9] KAO S J, YANG F L, HSU Y H, et al. Mechanism of fulminant pulmonary edema caused by enterovirus 71 [J]. Clinical infectious diseases, 2004, 38(12): 1784-1788.
 - [10] LIN T Y, HSIA S H, HUANG Y C, et al. Proinflammatory cytokine reactions in enterovirus 71 infections of the central nervous system [J]. Clinical infectious diseases, 2003, 36(3): 269-274.
 - [11] WANG S M, LEI H Y, HUANG K J, et al. Pathogenesis of enterovirus 71 brainstem encephalitis in pediatric patients: roles of cytokines and cellular immune activation in patients with pulmonary edema [J]. The Journal of infectious diseases, 2003, 188(4): 564-570.
 - [12] WANG S M, LEI H Y, HUANG M C, et al. Modulation of cytokine production by intravenous immunoglobulin in patients with enterovirus 71-associated brainstem encephalitis [J]. Journal of clinical virology, 2006, 37(1): 47-52.
 - [13] TALAVERA D, CASTILLO A M, DOMINGUEZ M C, et al. IL8 release, tight junction and cytoskeleton dynamic reorganization conducive to permeability increase are induced by dengue virus infection of microvascular endothelial monolayers [J]. Journal of general virology, 2004, 85(Pt7): 1801-1813.
 - [14] JOHNSTON M J, OVERALL J C. Intravenous immunoglobulin in disseminated neonatal echovirus 11 infection [J]. The Pediatric infectious disease journal, 1989, 8(4): 254-256.
 - [15] VALDUSS D, MURRAY D L, KARNA P, et al. Use of intravenous immunoglobulin in twin neonates with disseminated coxsackie B1 infection [J]. Clinical pediatrics, 1993, 32(9): 561-563.
 - [16] YEN M H, HUANG Y C, CHEN M C, et al. Effect of intravenous immunoglobulin for neonates with severe enteroviral infections with emphasis on the timing of administration [J]. Journal of clinical virology, 2015, 64(11): 92-96.
 - [17] NAGINGTON J, GANDY G, WALKER J, et al. Use of normal immunoglobulin in an echovirus 11 outbreak in a special-care baby unit [J]. Lancet, 1983, 2(8347): 443-446.
 - [18] PASIC S, JANKOVIC B, ABINUN M, et al. Intravenous immunoglobulin prophylaxis in an echovirus 6 and echovirus 4 nursery outbreak [J]. The pediatric infectious disease journal, 1997, 16(7): 718-720.
 - [19] HO M, CHEN E R, HSU K H, et al. An epidemic of enterovirus 71 infection in Taiwan [J]. New england journal of medicine, 1999, 341(13): 929-935.
 - [20] CHAN L G, PARASHAR U D, LYE M S, et al. Deaths of children during an outbreak of hand, foot, and mouth disease in Sarawak, Malaysia: clinical and pathological characteristics of the disease [J]. Clinical infectious diseases, 2000, 31(3): 678-683.
 - [21] OOI M H, WONG S C, PODIN Y, et al. Human enterovirus 71 disease in Sarawak, Malaysia: prospective clinical, virological, and molecular epidemiological study [J]. Clin Infect Dis, 2007, 44(5): 646-656.
 - [22] HUANG C C. Neurologic complications of enterovirus 71 infection in children: lessons from this Taiwan epidemic [J]. Acta Paediatrica Taiwanica, 2001, 42(1): 5-7.
 - [23] NOLAN M A, CRAIG M E, LAHRA M M, et al. Survival after pulmonary edema due to enterovirus 71 encephalitis [J]. Neurology, 2003, 60(10): 1651-1656.
 - [24] WHO. A guide to clinical management and public health response for hand, foot and mouth disease (HFMD). Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2011 [EB/OL]. [http://www.wpro.who.int/publications/docs/Guidance for the clinical management of HFMD.pdf](http://www.wpro.who.int/publications/docs/Guidance%20for%20the%20clinical%20management%20of%20HFMD.pdf). Accessed Sept 28, 2012.
 - [25] CHEA S, CHENG Y B, CHOKEPHAIBULKIT K et al. Workshop on use of intravenous immunoglobulin in hand, foot and mouth disease in Southeast Asia [EB/OL]. Emerg Infect Dis. 2015 Jan. <http://dx.doi.org/10.3201/eid2101.140992>.
 - [26] WANG J N, YAO C T, YEH C N, et al. Critical management in patients with severe enterovirus 71 infection [J]. Pediatrics International, 2006, 48(3): 250-256.
 - [27] LIN T Y, CHANG L Y, HSIA S H, et al. The 1998 enterovirus 71 outbreak in Taiwan: pathogenesis and management [J]. Clinical infectious diseases, 2002, 34(Suppl 2): S52-S57.
 - [28] 李鹏, 宋春兰, 成怡冰, 等. 丙种球蛋白对 EV71 感染相关肺出血高危儿免疫和细胞因子水平的影响 [J]. 实用医学杂志, 2016, 32(19): 3219-3222.
 - [29] 程红球, 黄彩华, 刘卫东, 等. 丙种球蛋白对手足口病患者血循环中炎症细胞因子水平的影响 [J]. 中国病理生理杂志, 2013, 29(3): 546-548.
 - [30] 林涛. 丙种球蛋白及干扰素治疗手足口病合并病毒性脑炎临床疗效观察 [J]. 中国全科医学, 2013, 16(3): 323-325.
 - [31] 郝建华, 慈贞慧. 不同剂量静脉注射用人血丙种球蛋白治疗重症手足口病的疗效 [J]. 实用儿科临床杂志, 2010, 25(21): 1684-1685.
 - [32] 徐萍, 史斌浩, 孙业桓. 静脉注射免疫球蛋白治疗中国重症手足口病患儿疗效的 Meta 分析 [J]. 中国循证医学杂志, 2016, 16(1): 87-95.
 - [33] 赵劲懂, 陈俊, 葛许华, 等. 静脉注射丙种球蛋白治疗危重症手足口病的系统评价 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2015, 30(22): 1716-1720.
 - [34] CAO R Y, DONG D Y, LIU R J, et al. Human IgG subclasses against enterovirus Type 71: neutralization versus antibody dependent enhancement of infection [J]. PLoS One, 2013, 8(5): e64024.
 - [35] HAN J F, CAO R Y, DENG Y Q, et al. Antibody dependent enhancement infection of enterovirus 71 in vitro and in vivo [J]. Virology journal, 2011, 8(1): 106.

(编辑:刘雄志)

(收稿日期:2017-07-31 修回日期:2017-08-23)