

NT-pro BNP 在手足口病患儿中的表达及临床意义

吴雅云, 缪胜辉, 王伊林, 龚国富

[摘要] **目的** 探讨氨基末端脑钠肽前体 (N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-pro BNP) 在手足口病 (hand-foot-mouth disease, HFMD) 患儿血清中的表达及其临床意义。**方法** 收集 2013 年 1 月—2017 年 8 月在鄂州市中心医院、鄂州市第二医院及广西中医药大学第一附属医院诊治的 185 例 HFMD 患儿的临床资料, 185 例中重症 HFMD 患儿 110 例, 普通 HFMD 患儿 75 例; 采用多因素 Logistic 回归分析重症 HFMD 患儿的相关危险因素及死亡危险因素。分析血清 NT-pro BNP 在重症 HFMD 患儿中的表达情况。采用 Pearson 相关分析分析血清 NT-pro BNP 与小儿危重病例评分的相关性。**结果** 死亡重症 HFMD 患儿血清 NT-pro BNP 均值为 (4846.50 ± 314.61) ng/L, 表达水平明显高于非死亡重症 HFMD 患儿的 $[(1468.07 \pm 454.58)$ ng/L]; 多因素 Logistic 回归分析结果表明 NT-pro BNP 是重症 HFMD 及死亡的危险因素 (P 均 < 0.05); Pearson 相关分析结果显示血清 NT-pro BNP 表达水平与小儿危重病例评分呈负相关 ($r = -0.771$, $P = 0.000$)。**结论** 血清 NT-pro BNP 可以作为一个有效生物标志物, 对评估重症 HFMD 患儿的预后具有良好的参考价值。

[关键词] 手足口病; 氨基末端脑钠肽前体; 重症手足口病患儿; 病死率

[中国图书资料分类号] R512.57; R364

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-8134(2020)05-0431-04

DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2020.05.011

Expression and significance of NT-pro BNP in children with hand-foot-mouth disease

WU Ya-yun, LIAO Sheng-hui, WANG Yi-lin, GONG Guo-fu*

Department of Clinical Laboratory, Ezhou Central Hospital, 436000, China

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

[Abstract] **Objective** To investigate the expression of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-pro BNP) in serum of children with hand-foot-mouth disease (HFMD) and its clinical significance. **Methods** From January 2013 to August 2017, clinical data of 185 children with HFMD who were treated in Ezhou Central Hospital, Ezhou Second Hospital and the First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine were collected, including 110 children with moderate to severe HFMD and 75 children with common HFMD. Multivariate Logistic regression analysis was used to analyze the relevant risk factors and the death risk factors in children with severe HFMD. The expression of serum NT-pro BNP was analyzed in children with severe HFMD. The association of NT-pro BNP with pediatric critical illness scores was examined by Pearson correlation analysis. **Results** The average serum NT-pro BNP level was (4846.50 ± 314.61) ng/L in dead children with severe HFMD, and the expression level was significantly higher than that in non-dead children with severe HFMD, (1468.07 ± 454.58) ng/L. Multivariate Logistic regression analysis showed that NT-pro BNP was a risk factor for severe HFMD and death ($P < 0.05$); Pearson correlation analysis showed that serum NT-pro BNP expression level was negatively correlated with pediatric critical illness scores ($r = -0.771$, $P = 0.000$). **Conclusions** Serum NT-pro BNP can be used as an effective biomarker, which has a good reference value for the prognosis of children with severe HFMD.

[Key words] hand-foot-mouth disease; N-terminal pro-brain natriuretic peptide; children with severe hand-foot-mouth disease; mortality

手足口病 (hand-foot-mouth disease, HFMD) 是儿科常见的传染性疾病, 可由多种病毒感染引发, 具有很高的发病率和病死率^[1]。多数 HFMD 患儿为普通病例, 而少数患儿会发展为重症 HFMD。重症 HFMD 病情进展快, 病死率高 (60% ~ 100%), 且患者多在入院后数小时内死亡^[2]。目前仍然没有针对肠道病毒 71 型和其他肠道病毒可用的 HFMD 疫苗^[3]。临床治疗多以缓解症状, 避免症状加重为主。因此, 尽早发现重

症 HFMD 患儿, 及早干预治疗可能成为降低该病病死率的关键。

氨基末端脑钠肽前体 (N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-pro BNP) 是由心室肌细胞分泌的肽类激素, 在心力衰竭患者体内明显升高, 目前临床常将其作为反映心脏功能的生化标志物^[4]。研究发现, 重症 HFMD 患儿的血清 NT-pro BNP 表达水平升高^[5], 但其在判断病情严重程度和评估患儿预后的价值方面尚无明确定论。本研究对血清 NT-pro BNP 在判断重症 HFMD 患儿病情及预后评估的临床应用价值进行研究, 以期提高早期高危人群诊断率, 早期采取有效治疗, 最大限度地提高 HFMD 患儿的生活质量, 改善预后。

[基金项目] 广西壮族自治区卫生和计划生育委员会科研课题 (Z2016665)

[作者单位] 436000, 鄂州市中心医院检验科 (吴雅云、龚国富); 436000, 鄂州市第二医院外科 (缪胜辉); 530200 南宁, 广西中医药大学第一附属医院感染科 (王伊林)

[通信作者] 龚国富, E-mail: Ezhouteam@163.com

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2013 年 1 月—2017 年 8 月在鄂州市中心医院、鄂州市第二医院及广西中医药大学第一附属医院诊治的 185 例 HFMD 患儿的临床资料。其临床诊断及分型均符合我国国家卫生健康委员会发布的《手足口病诊疗指南（2018 年版）》^[6] 标准，普通 HFMD：发热，口腔黏膜出现疱疹，手、足和臀部出现斑丘疹、疱疹，疱疹周围可有炎性红晕，疱内液体较少；重症 HFMD：病情进展迅速，在发病约 1~5 d 出现脑膜炎、脑炎、脑脊髓炎、肺水肿、循环障碍等，存活病例可留有后遗症。185 例 HFMD 患儿中重症 110 例（重症组），普通 75 例（普通组），均为初发病例，血液标本采集前未接受过糖皮质激素等特殊治疗。排除标准：合并有先天性心脏病，肾病及 EBV、流感病毒、呼吸道合胞病毒感染等导致心肺功能受损的 HFMD 患儿不纳入本研究。

1.2 方法 收集所有患儿入院当天的临床信息，包括年龄、性别、体温、血糖、降钙素原（procalcitonin, PCT）、神经元特异性烯醇化酶（neuron-specific enolase, NSE）、血清 NT-pro BNP 表达水平及小儿危重病例评分（pediatric critical illness score, PCIS）^[7]。PCIS 内容主要有心率、血压、呼吸、血氧分压、pH、Na⁺、K⁺、腺苷、血红蛋白及胃肠系统。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 17.0 和 GraphPad Prism 6.0 软件进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。计数资料用频数表示，组间比较采用 χ^2 检验；2 组间均数比较用 t 检验；多因素 Logistic 回归预测重症 HFMD 患儿的危险因素。血清 NT-pro BNP 与 PCIS 进行 Pearson 相关分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HFMD 患儿一般情况 重症组中有 40 例（36.36%）患儿死亡，而普通组中无死亡病例。与普通组相比，重症组发热患儿数增加，呕吐发生率、体温及血糖、WBC、PCT、NSE、血清 NT-pro BNP 水平均升高，PCIS 降低，差异均有统计学意义（ P 均 < 0.05 ）。详见表 1。

2.2 重症 HFMD 危险因素分析 结合表 1 中 HFMD 患儿一般情况比较结果，赋值情况：WBC $> 10.8 \times 10^9/L = 1$ ，WBC $\leq 10.8 \times 10^9/L = 0$ ；体温 $> 39^\circ C = 1$ ，体温 $\leq 39^\circ C = 0$ ；PCT、NSE 及 NT-pro BNP 等为自变量，以是否发生重症 HFMD 为因变量进行 Logistic 回归分析，得到 Logistic 回

归模型：Logit (P) = $-8.251 + 2.451 \times \text{WBC} + 2.948 \times \text{体温} + 3.164 \times \text{PCT} + 3.740 \times \text{NSE} + 4.659 \times \text{NT-pro BNP}$ 。结果显示 NT-pro BNP、PCT、NSE、WBC $> 10.8 \times 10^9/L$ 均为重症 HFMD 发生的危险因素（ P 均 < 0.05 ）。详见表 2。

表 1 HFMD 患儿一般情况比较

Table 1 Comparison of general conditions in children with HFMD

项目	普通组 (n=75)	重症组 (n=110)	t/χ^2 值	P 值
年龄 (岁)	3.87±0.93	4.06±1.13	1.204	0.230
性别 [例 (%)]			0.015 [#]	0.902
男性	45(60.00)	65(59.09)		
女性	30(40.00)	45(40.91)		
血糖 (mmol/L)	5.61±1.27	7.84±1.34	13.639	0.000
发热 [例 (%)]	43(57.33)	86(78.18)	9.183 [#]	0.000
体温 [例 (%)]			5.024 [#]	0.019
$\leq 39^\circ C$	48(64.00)	52(47.27)		
$> 39^\circ C$	27(36.00)	58(52.73)		
WBC [例 (%)]			16.485 [#]	0.000
$\leq 10.8 \times 10^9/L$	56(74.67)	49(44.55)		
$> 10.8 \times 10^9/L$	19(25.33)	61(55.45)		
呕吐 [例 (%)]	21(28.00)	57(51.82)	10.374 [#]	0.000
NT-pro BNP (ng/L)	84.62±15.33	1846.94±134.57	112.819	0.023
PCIS	87.06±8.72	73.31±9.25	-10.164	0.000
PCT (ng/ml)	7.34±1.86	33.97±6.73	33.383	0.000
NSE (μg/L)	30.49±4.67	37.82±5.33	9.468	0.000

注：#， χ^2 值

表 2 Logistic 回归分析重症 HFMD 危险因素

Table 2 Logistic regression analysis of risk factors in children with severe HFMD

危险因素	b	SE	Wald χ^2 值	OR	95%CI	P 值
WBC ($\times 10^9/L$)	2.451	0.734	7.624	3.732	2.067 ~ 8.860	0.037
体温 ($^\circ C$)	2.948	0.457	1.544	0.971	0.843 ~ 3.948	0.284
PCT (ng/ml)	3.164	0.801	4.012	1.832	1.445 ~ 5.028	0.000
NSE (μg/L)	3.740	0.791	5.103	2.731	1.974 ~ 5.349	0.013
NT-pro BNP (ng/L)	4.659	0.854	8.620	4.201	2.857 ~ 9.349	0.000
常数	-8.251	2.034	15.947	0.001		

2.3 死亡与非死亡重症 HFMD 患儿一般情况比较 根据预后将重症组患儿分为死亡组（40 例）和非死亡组（70 例）。与非死亡组比较，死亡组发热、呕吐、WBC $> 10.8 \times 10^9/L$ 、体温 $> 39^\circ C$ 的患儿比例明显增加，且血糖、PCT、NSE 及血清 NT-pro BNP 表达水平均升高，PCIS 降低，差异均有统计学意义（ P 均 < 0.05 ）。详见表 3。

2.4 重症 HFMD 患儿发生死亡危险因素分析 结合表 3 中重症组患儿一般情况比较结果，赋值情况：WBC $> 10.8 \times 10^9/L = 1$ ，WBC $\leq 10.8 \times 10^9/L = 0$ ；体温 $> 39^\circ C = 1$ ，体温 $\leq 39^\circ C = 0$ ；PCT、NSE 及 NT-pro BNP 等为自变量，以是否发生死亡为因变量进行 Logistic 回归分析，赋值情况得到 Logistic 回归模型：Logit (P) = $-4.437 + 2.681 \times \text{WBC} + 3.048 \times \text{体温} + 3.884 \times \text{PCT} + 1.850 \times \text{NSE} + 3.919 \times \text{NT-pro BNP}$ 。

结果显示 NT-pro BNP、PCT、NSE、WBC > 10.8×10⁹/L 均是重症 HFMD 患儿发生死亡的危险因素 (*P* 均 < 0.05)。详见表 4。

表 3 重症 HFMD 患儿一般情况
Table 3 General conditions of children with severe HFMD

项目	死亡组 (<i>n</i> =40)	非死亡组 (<i>n</i> =70)	<i>t</i> / χ^2 值	<i>P</i> 值
年龄 (岁)	3.94±0.75	4.12±0.68	-1.286	0.091
性别 [例 (%)]			0.302 [#]	0.241
男性	25(62.5)	40(57.14)		
女性	15(37.5)	30(42.86)		
血糖 (mmol/L)	8.51±1.38	7.08±1.62	4.692	0.000
发热 [例 (%)]	40(100)	46(65.71)	12.482 [#]	0.000
体温 [例 (%)]			18.757 [#]	0.000
≤ 39 ℃	8(20.00)	44(62.86)		
> 39 ℃	32(80.00)	26(37.14)		
WBC [例 (%)]			44.983 [#]	0.000
≤ 10.8×10 ⁹ /L	1(2.50)	48(68.57)		
> 10.8×10 ⁹ /L	39(97.50)	22(31.43)		
呕吐 [例 (%)]	31(77.50)	26(37.14)	16.605 [#]	0.000
PCIS	71.27±5.81	79.39±5.31	-7.454	0.000
PCT(ng/L)	44.67±6.38	28.61±4.73	15.048	0.000
NSE(μg/L)	42.58±5.03	35.94±4.16	7.455	0.000
NT-pro BNP(ng/L)	4846.50±314.61	1468.07±454.58	41.615	0.000

注: #. χ^2 值

表 4 Logistic 回归分析重症 HFMD 患儿发生死亡的危险因素

Table 4 Logistic regression analysis of risk factors for death in children with severe HFMD

危险因素	<i>b</i>	<i>SE</i>	Wald χ^2 值	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>	<i>P</i> 值
WBC(×10 ⁹ /L)	2.681	0.572	9.348	4.736	2.337 ~ 9.983	0.029
体温 (℃)	3.048	0.594	0.503	0.271	0.376 ~ 1.029	0.146
PCT(ng/L)	3.884	0.683	3.821	1.832	1.923 ~ 4.611	0.000
NSE(μg/L)	1.850	0.683	2.636	1.264	1.035 ~ 2.953	0.000
NT-pro BNP (ng/L)	3.919	0.717	5.952	2.943	1.948 ~ 6.061	0.000
常数	-4.347	1.573	9.658	3.975		

2.5 血清 NT-pro BNP 与 PCIS 相关性分析 将所有患儿血清 NT-pro BNP 表达水平与 PCIS 进行 Pearson 相关分析, 结果表明血清 NT-pro BNP 表达水平与 PCIS 呈现负相关 ($r=-0.771$, $P=0.000$)。见图 1。

3 讨论

HFMD 是近年来世界范围内流行的儿童急性传染病, 大多数患儿临床症状轻微, 无特异性, 多数患儿约 1 周自愈, 少数患儿可引起心肌炎、肺水肿、无菌性脑膜脑炎等并发症, 严重者可导致死亡^[8]。重症 HFMD 患儿主要死于心肺功能衰竭, 因此积极研究心肺功能衰竭方面的指标对患儿病情的判断及预后都有着非常重要的价值。NT-pro BNP 是 pro BNP 在释放过程中裂解后的产物, 同时裂解产生的另一产物脑利钠肽 (brain

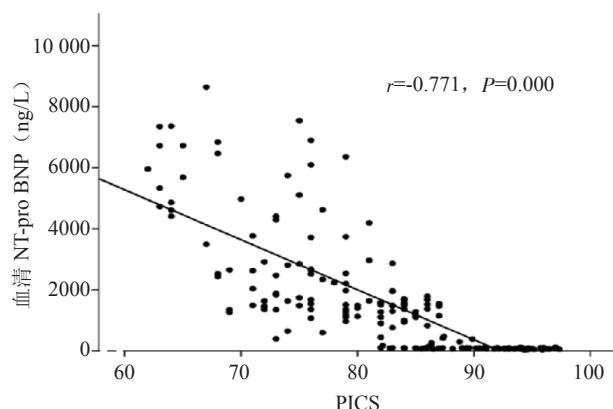


图 1 HFMD 患儿血清 NT-pro BNP 与 PCIS 的相关性
Figure 1 Correlation between NT-pro BNP and PCIS in children with HFMD

natriuretic peptide, BNP), 具有扩张血管、利钠利尿和阻断交感神经系统活性的作用^[9]。NT-pro BNP 较 BNP 更为稳定, 能够更为准确地反映一段时期内患者的心血管状态^[10]。已有研究显示, 重症 HFMD 患儿血清 NT-pro BNP 表达水平较健康儿童高, 尤以心肺功能衰竭期患儿更明显, 且随 HFMD 病情加重而升高, 死亡者比存活者更高^[11]。监测重症 HFMD 患儿血清 NT-pro BNP 表达水平变化对患儿病情的判断、预测患儿心肺功能衰竭发生的可能性及其预后都有着重要意义。

卢秀兰等^[12]应用 NT-pro BNP、PCT、NSE、WBC、血糖水平及心肌酶谱建立 HFMD 患儿死亡风险模型, 结果证实, 实验室检测指标原始赋值和简化赋值均对患儿的预后有良好的预测价值。另有研究证实, NT-pro BNP 联合高灵敏度肌钙蛋白 T 检测可对重症 HFMD 患儿的病情进展及治疗效果起到一定的评估作用^[13]。本研究通过收集既往不同病程的 HFMD 患儿的一般临床资料, 发现重症 HFMD 患儿血清 NT-pro BNP 表达水平为普通 HFMD 患儿 21.8 倍, 且在重症 HFMD 患儿中死亡组患儿的血清 NT-pro BNP 表达水平为非死亡组患儿 3.3 倍, 说明血清 NT-pro BNP 表达水平对重症 HFMD 患儿病情严重程度的预测具有一定的参考价值。重症 HFMD 患儿交感神经兴奋, 在交感风暴状态下, 血糖水平与 WBC 发生明显应激性升高, 能间接反映其交感兴奋状态的强弱^[14], 可视为客观指标。本研究采用多因素 Logistic 回归分析对入组患儿的临床指标进行综合探讨, 证实血清 NT-pro BNP、PCT、NSE、WBC > 10.8×10⁹/L 是重症 HFMD 及死亡的危险因素。PCIS 广泛应用于儿童重症监护病房, 对危重症患儿预后具有一定的判断价值^[15-16]。为了评价 HFMD 患儿血清 NT-pro BNP 与疾病程度的关系, 本研究对患儿血清

(下转第 437 页)

- 3(48):9548–9548.
- [14] Saraf G, Akshata JS, Kuruthukulangara S, *et al.* Cycloserine induced delirium during treatment of multi-drug resistant tuberculosis (MDR-TB) [J]. *Egypt J Chest Dis Tuberc*, 2015, 64(2):449–451.
- [15] 苏伟, 阮云洲, 赵津, 等. 91 例耐多药肺结核患者抗结核药物不良反应发生情况分析 [J]. *国防杂志*, 2014, 36(7):570–575.
- [16] 郝晓晖, 姚岚, 孙华, 等. 老年耐多药肺结核临床特征及转归分析 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2014, 37(3):188–191.
- [17] 王飞, 陈彬, 周琳, 等. 耐多药肺结核患者抗结核药物所致不良反应发生情况 [J]. *中华传染病杂志*, 2017, 35(2):83–87.
- [18] 王国杰. 耐多药肺结核患者抗结核药物所致不良反应发生情况 [J]. *现代医药卫生*, 2019, 35(24):3821–3823.
- [19] Nunn AJ, Rusen ID, Van Deun A, *et al.* Evaluation of a standardized treatment regimen of anti-tuberculosis drugs for patients with multi-drug-resistant tuberculosis (STREAM): study protocol for a randomized controlled trial [J]. *Trials*, 2014, 15(1):353–359.
- [20] 宋言峰. 耐多药肺结核的外科治疗 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2019, 42(5):338–342.
- [21] 崔文兰, 张小红, 董叶丽, 等. 药物联合心理干预治疗对耐多药肺结核患者精神状态和生活质量的影响 [J]. *中国生化药物杂志*, 2017, 23(5):408–410.
- (2020-06-22 收稿 2020-10-11 修回)
(本文编辑 赵雅琳)

(上接第 433 页)

NT-pro BNP 表达水平与 PCIS 进行了 Pearson 相关性检验, 结果证实, HFMD 患儿血清 NT-pro BNP 表达水平与 PCIS 呈负相关 ($r=-0.771$), 进一步说明其对评价 HFMD 患儿疾病严重程度具有较高的参考价值。

综上所述, 血清 NT-pro BNP 表达水平对重症 HFMD 患儿病情、预后有较好的评估作用, 有可能成为诊断重症 HFMD 的血清标志物。

【参考文献】

- [1] Choi CS, Choi YJ, Choi UY, *et al.* Clinical manifestations of CNS infections caused by enterovirus type 71 [J]. *Korean J Pediatr*, 2011, 54(1):11–16.
- [2] 翟佳羽, 林烈桔, 麦郎君, 等. 海南西部地区手足口病流行病学及病原学特征分析 [J]. *传染病信息*, 2018, 31(1):34–37.
- [3] Kung YA, Hung CT, Liu YC, *et al.* Update on the development of enterovirus 71 vaccines [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2014, 14(10):1455–1464.
- [4] 翟蒙恩, 狄守印. N- 端脑钠肽前体在心血管疾病中的研究进展 [J]. *现代医学生物进展*, 2011, 11(20):3984–3987.
- [5] 彭红艳, 祝益民, 胥志跃, 等. N 端脑钠肽原评估重症手足口病患儿病情的价值 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2015, 24(6):602–607.
- [6] 国家卫生健康委员会. 手足口病诊疗指南 (2018 年版) [J]. *传染病信息*, 2018, 31(3):193–198.
- [7] 谢中勇, 姚丰洁, 钟文清, 等. 血清 NT-pro BNP 对危重手足口病儿童病情与生存状况的评估价值 [J]. *中国医学创新*, 2016, 13(16):25–28.
- [8] 杨军, 巫素婷, 张和庆, 等. 儿科门诊手足口病患儿流行病学和临床特征分析 [J]. *临床医学*, 2013, 33(2):26–27.
- [9] 李旭芳, 安金斗. 脑钠肽与儿童心血管疾疾病 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2006, 21(13):859–860.
- [10] Omeland T. N-Terminal pro-BNP: marker of systolic dysfunction or nonspecific indicator of cardiac disease? [J]. *Heart Drug*, 2003, 3(3):122–124.
- [11] 黎赛, 莫丽亚, 胡彬, 等. 基末端脑钠肽前体对儿童重症手足口病心力衰竭评估价值 [J]. *中国感染与化疗杂志*, 2015, 15(4):354–358.
- [12] 卢秀兰, 左超, 仇君, 等. 重症手足口病患儿死亡风险评估模型的建立 [J]. *中国循证儿科杂志*, 2015, 10(4):250–254.
- [13] 顾雪, 宋春兰, 付书琴, 等. N 末端脑钠肽前体联合超敏肌钙蛋白 T 对重症手足口病患儿病情进展的评估情况 [J]. *中国全科医学*, 2018, 21(9):1060–1065.
- [14] Nguyen NT, Pham HV, Hoang CQ, *et al.* Epidemiological and clinical characteristics of children who died from hand, foot and mouth disease in Vietnam, 2011 [J]. *BMC Infect Dis*, 2014, 14(6):341. DOI: 10.1186/1471-2334-14-341.
- [15] 蒋荣猛, 邓慧玲, 李兴旺, 等. 《手足口病诊疗指南 (2018 版)》解读——手足口病的一般治疗与病因治疗 [J]. *传染病信息*, 2018, 31(5):421–424.
- [16] 张国珍, 罗海伶, 廖锋, 等. 儿科早期预警评分及炎症标志物对危重症手足口病诊断的意义 [J]. *医学研究生学报*, 2018, 31(3):304–308.
- (2018-11-05 收稿 2019-09-20 修回)
(本文编辑 赵雅琳)