

## · 临床研究 ·

# VEGF和VCAM-1对手足口病合并脑炎的诊断价值研究

赵卿 李子萱 高凤英

**[摘要]** 目的 探讨手足口病合并脑炎患儿脑脊液和血清中的血管细胞间黏附分子-1(VCAM-1)和血管内皮生长因子(VEGF)变化及VEGF和VCAM-1的诊断价值。方法 选择84例手足口病患儿,并根据是否合并脑炎分为重症组和普通组,并比较两组患儿的血糖、脑脊液蛋白数、外周血白细胞、氯化物含量水平,采用双抗体夹心ELISA法检测患儿脑脊液和血清中与VCAM-1、VEGF的表达水平及临界值。结果 重症组在脑脊液的白细胞水平、蛋白含量以及葡萄糖含量比普通组明显偏高,差异均有统计学意义( $t$ 分别=13.72、32.46、18.27,  $P$ 均 $<0.05$ ),但两组氯化物含量比较,差异无统计学意义( $t=0.17$ ,  $P>0.05$ )。重症组患者的血清VEGF、VCAM-1和脑脊液VEGF、VCAM-1均高于普通组,差异均有统计学意义( $t$ 分别=23.46、42.15、109.26、46.63,  $P$ 均 $<0.05$ )。脑脊液VEGF约登指数最高(1.67)时,其临界值为123.58 pg/ml,特异度为84.92%,灵敏度为94.65%。结论 手足口病合并脑炎患儿血清、脑脊液VEGF、VCAM-1均呈高浓度表达,当脑脊液VEGF临界值取123.58 pg/ml时,对手足口病合并脑炎的诊断价值最高。

**[关键词]** 手足口病合并脑炎; 血管内皮生长因子; 血管细胞间黏附分子-1

**Diagnostic value of VEGF and VCAM-1 on HFMD combined with encephalitis** ZHAO Qing, LI Zixuan, GAO Fengying. Department of Infectious Diseases, Yiwu Hospital Affiliated to Wenzhou Medical University, Yiwu 322000, China

**[Abstract]** **Objective** To investigate the changes of the vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in cerebrospinal fluid and serum in patients with HFMD combined with encephalitis, and explore the diagnostic value of VEGF and VCAM-1. **Methods** Totally 84 cases of HFMD were divided into severe group and normal group according to whether combined with the encephalitis. The blood glucose, cerebrospinal fluid protein, the peripheral blood leukocyte and chloride levels between two groups were compared. The double antibody sandwich ELISA was used to detected the expression levels of VCAM-1 and VEGF. **Results** The levels of white blood cells, protein content and glucose content of cerebrospinal fluid in the severe group were significantly higher than the normal group ( $t=13.72, 32.46, 18.27, P<0.05$ ), but the difference in chloride content was not statistically significant ( $t=0.17, P>0.05$ ). The VEGF, VCAM-1 in serum and VEGF, VCAM-1 in cerebrospinal fluid of the severe group were higher than those in the normal group ( $t=23.46, 42.15, 109.26, 46.63, P<0.05$ ). When the VEGF in the cerebrospinal fluid reached the highest Youden index (1.67), the cut-off value was 123.58 pg/ml, the specificity was 84.92% and sensitivity was 94.65%. **Conclusion** The VEGF, VCAM-1 shows high expression in serum and cerebrospinal fluid in patients with HFMD combined with encephalitis. When the cut-off value of VEGF is 123.58pg/ml, the accuracy for diagnosing HFMD with encephalitis is the highest.

**[Key words]** hand foot mouth disease combined with encephalitis; vascular endothelial growth factor; vascular cell adhesion molecule-1

手足口病在全球各地均有不同程度的分布,临

DOI:10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2017.06.012

作者单位:322000 浙江义乌,温州医科大学附属义乌  
医院传染科

床上主要以手部、足部以及口腔皮疹伴有高热为特征。绝大部分病患的症状较为轻微,少数病患诱发脑炎致死的风险<sup>[1]</sup>。近年来有报道认为,血管细胞间黏附分子-1(vascular intercellular adhesion

molecule-1, VCAM-1)和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)以及同族因子是导致颅脑损伤的重要危险因素。有报道认为,病毒性脑炎的发病和进展,和VEGF、VCAM-1有一定的内在联系,但是在手足口病合并脑炎的发病机制中,以上两种因子的作用尚未明确<sup>[2,3]</sup>。故本次研究对手足口病合并脑炎患儿临床治疗过程中,脑脊液和血清中的VCAM-1和VEGF变化规律进行分析,讨论两者对病情进展所具有的影响能力以及危险因素,为临床上及早做出诊断提供新的思路。现报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2016年4月至2016年12月期间温州医科大学附属义乌医院收治的84例手足口病患儿,其中男性51例、女性33例,年龄1.26~3.75岁,中位年龄2.23岁,所有患儿均符合《手足口病诊疗指南》中的诊断标准。根据神经系统受累情况分组:普通病例表现为:手部、足部以及口腔、臀部等出现皮疹,伴有发热或不发热。重症病例则包括了重型病例(临床检验中仅表现为神经系统受累相关症状)和危重型病例(呼吸困难、频繁抽搐、休克等)。重症组共计42例,其中男性25例、女性17例,中位年龄4.30岁,均为手足口病合并脑重症病患。普通组共计42例,其中男性26例、女性16例,中位年龄3.81岁,均为无合并病患。两组患儿的性别、年龄比较,差异均无统计学意义( $P$ 均 $>0.05$ )。

## 1.2 方法

1.2.1 脑脊液标本采集与保存 参与本次测试病患均于2 d内表现出典型的急性期特征,连续14 d治疗后对其脑脊液进行采集,分别进行免疫学检查、化学分析以及显微镜检查等。采用三个试管分别收集1~2 ml脑脊液,于30 min内进行离心处理,处理参数为2 000 r/min $\times$ 20 min,取上清液0.5 ml于低温箱中以待检测。

1.2.2 血清标本采集与保存 抽取处于急性期的重症组病患8 ml血清、脑脊液,对VEGF和VCAM-1表达情况以及该症的病情进展危险因素进行针对性研究。

1.3 统计学方法 采用SPSS 18.0统计学软件进行数据分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示。计量资料采用 $t$ 检验;计数资料采用 $\chi^2$ 检验。设 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组患者脑脊液中白细胞计数水平、蛋白含量、葡萄糖含量见表1

表1 两组患者脑脊液中白细胞计数水平、蛋白含量、葡萄糖含量比较

| 指标                 | 重症组                 | 普通组                |
|--------------------|---------------------|--------------------|
| 白细胞/ $\times 10^6$ | 129.46 $\pm$ 32.45* | 38.75 $\pm$ 12.33  |
| 蛋白含量/g/L           | 2.38 $\pm$ 0.56*    | 0.37 $\pm$ 0.08    |
| 葡萄糖/mmol/L         | 8.27 $\pm$ 0.45*    | 3.38 $\pm$ 0.24    |
| 氯化物/mmol/L         | 143.54 $\pm$ 12.18  | 131.26 $\pm$ 10.17 |

注: \*:与普通组比较,  $P<0.05$ 。

由表1可见,重症组在脑脊液的白细胞水平、蛋白含量以及葡萄糖含量方面相较于普通组明显偏高,差异均有统计学意义( $t$ 分别=13.72、32.46、18.27,  $P$ 均 $<0.05$ ),两组的氯化物含量比较,差异无统计学意义( $t=0.17$ ,  $P>0.05$ )。

2.2 两组血清、脑脊液中VEGF与VCAM-1测定值的比较见表2

表2 两组血清、脑脊液中VEGF与VCAM-1比较

| 指标        | 重症组                 | 普通组                |
|-----------|---------------------|--------------------|
| 血清VEGF    | 153.36 $\pm$ 35.28* | 91.36 $\pm$ 24.35  |
| 血清VCAM-1  | 465.43 $\pm$ 41.06* | 307.26 $\pm$ 35.27 |
| 脑脊液VEGF   | 36.75 $\pm$ 4.37*   | 19.34 $\pm$ 3.73   |
| 脑脊液VCAM-1 | 31.24 $\pm$ 5.37*   | 15.25 $\pm$ 4.74   |

注: \*:与普通组比较,  $P<0.05$ 。

由表2可见,重症组患者的血清VEGF、VCAM-1和脑脊液VEGF、VCAM-1均高于普通组,差异均有统计学意义( $t$ 分别=23.46、42.15、109.26、46.63,  $P$ 均 $<0.05$ )。

2.3 手足口病合并脑炎危重患儿检测VEGF水平的临界值见表3

表3 手足口病合并脑炎危重患儿检测VEGF水平的临界值

| 临界值          | 灵敏度/% | 特异度/% | 约登指数 |
|--------------|-------|-------|------|
| 119.37 pg/ml | 76.25 | 73.19 | 1.52 |
| 120.25 pg/ml | 78.32 | 81.57 | 1.62 |
| 121.62 pg/ml | 73.26 | 85.84 | 1.63 |
| 122.37 pg/ml | 62.18 | 86.34 | 1.63 |
| 123.58 pg/ml | 94.65 | 84.92 | 1.67 |

由表3可见,脑脊液VEGF约登指数最高(1.67)

时,其临界值为123.58 pg/ml,特异度84.92%,并且灵敏度达到94.65%。

### 3 讨论

手足口病作为一种由肠道病毒所引发的皮肤病,有较强的传染性。我国卫生部在2008年首次在《中华人民共和国传染病防治法》中,将手足口病纳入丙类传染病列表。1957年,新西兰在全球范围内首次报道该病,1967年,美国成功分离出EV71型手足口病病毒<sup>[4]</sup>。随后,手足口病在全球范围内大规模流行,带来了严重的危害<sup>[5,6]</sup>。手足口病在部分文献资料中也被称之为发疹性水疱性口腔炎,多发生于夏秋季节,高发人群危学龄前儿童<sup>[7]</sup>。病患感染肠道病毒之后,手部、口腔以及足部出现皮疹,并常伴有高温<sup>[8]</sup>。临床资料证明,绝大部分病患在7 d后病情有明显缓解,但是少数重症病患出现脑脊髓炎、脑膜炎等并发症,极少数病患甚至有致死风险。及早发现手足口病合并脑炎的病情严重程度对治疗和改善病患预后具有着重要的现实意义。本次研究根据是否合并脑炎分组观察,对表现出神经系统失调情况的病患进行腰穿检测,并对血清以及脑脊液中的VEGF、VCAM-1进行重点检测。结果显示,重症组在脑脊液的白细胞水平、蛋白含量以及葡萄糖含量方面相较于普通组明显偏高,差异均有统计学意义( $P$ 均 $<0.05$ ),重症组患者的血清VEGF、VCAM-1和脑脊液VEGF、VCAM-1均高于普通组,差异均有统计学意义( $P$ 均 $<0.05$ )。可见脑脊液中蛋白质、血清VEGF和VCAM-1是判断手足口病向手足口病合并脑炎转变最为主要的指标。本次研究还显示脑脊液VEGF约登指数最高(1.67)时,其临界值为123.58 pg/ml,特异度84.92%并且灵敏度达到94.65%。由此提示,在手足口病合并脑炎的临床诊断过程中,脑脊液VEGF的检验能力最强。脑脊液VEGF本身所具有的高敏感性,在手足口病合并脑炎的临床检验过程中,为整体检出率的提升提供合理有效的支持,也同时是对该症进行早期诊断的重要指标。手足口病合并脑炎危险因素分析因

本次研究样本数量较小未进一步展开分析,因此在今后的推广过程中仍然需要开展大样本研究。

综上所述,手足口病合并脑炎患儿血清、脑脊液VEGF、VCAM-1均呈高浓度表达,脑脊液VEGF在手足口病合并脑炎的诊断准确性最高,其检测临界值为123.58 pg/ml,提示对手足口病合并脑炎的诊断效率最佳。

### 参考文献

- 1 卫生部.手足口病预防控制指南(2009版)[S].全科医学临床与教育,2010,8(2):125-127.
- 2 Mao QY, Wang Y, Bian L, et al. EV71 vaccine, a new tool to control outbreaks of hand, foot and mouth disease [J]. Expert Rev Vaccines, 2016, 15(5):599-606.
- 3 Kasper RS, Nobbe S, Theiler M, et al. Sudden painless nail shedding. Hand-foot-and-mouth disease [J]. JAMA pediatrics, 2015, 169(4): 405-406.
- 4 Herzig CT, Stone PW, Castle N, et al. Infection Prevention and Control Programs in US Nursing Homes: Results of a National Survey[J]. J Am Med Dir Assoc. 2016, 17(1):85-88.
- 5 Evidence-based practice and U.S. Healthcare outcomes: findings from a national survey with nursing professional development practitioners[J]. J Nurses Prof Dev, 2017, 33(4):E6-E7.
- 6 McCormack B. Compliance versus innovation in evidence-based nursing[J]. Worldviews Evid Based Nurs, 2017, 14(3):173-174.
- 7 Lees C, Hutchison T, O'Brien S. Introducing community integrated nursing teams: How one Clinical Commissioning Group applied an evidence-based approach[J]. Br J Community Nurs, 2017, 22(6):289-294.
- 8 Ofstead CL, Amelang MR, Wetzler HP, et al. Moving the needle on nursing staff influenza vaccination in long-term care: Results of an evidence-based intervention[J]. Vaccine, 2017, 35(18):2390-2395.

(收稿日期 2017-09-02)

(本文编辑 蔡华波)