

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2023.08.009

❖ 临床研究 ❖

血浆 HMGB1 及 D-二聚体水平在 EV71 感染手足口病患儿病情判断及预后评估中的价值

冯韬¹, 付天明²

(成都市龙泉驿区妇幼保健院, 1. 儿科; 2. 妇产科, 四川 成都 610100)

【摘要】目的: 探讨血浆高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1) 及 D-二聚体水平在肠道病毒型 71 (EV71) 感染手足口病 (HFMD) 患儿中的表达及意义。**方法:** 收集 205 例 EV71 感染 HFMD 患儿作为 HFMD 组, 根据病情分为轻症组 ($n = 96$)、重症组 ($n = 64$) 和危重症组 ($n = 45$); 另选 62 名健康儿童作为对照组。比较 HFMD 组与对照组血浆 HMGB1 及 D-二聚体水平, 对比 HFMD 组不同病情程度血浆 HMGB1 及 D-二聚体水平差异, 并分析上述指标与疾病的相关性。对患儿进行随访, 采用受试者工作曲线 (ROC) 分析血浆 HMGB1 及 D-二聚体水平对预测 EV71 感染 HFMD 患儿预后的临床价值。**结果:** HFMD 组入院后体温超过 39 °C 且持续时间 > 3 d 的例数、HMGB1、D-二聚体水平均高于对照组 ($P < 0.05$); 各组血浆 HMGB1 及 D-二聚体水平比较: 轻症组 < 重症组 < 危重症组 ($P < 0.05$); Spearman 分析显示, EV71 感染 HFMD 患儿血浆 HMGB1 及 D-二聚体水平与病情程度均呈正相关 ($P < 0.05$); 随访 1 个月, EV71 感染 HFMD 患儿中, 痊愈 185 例, 有 20 例存在后遗症, 痊愈组患儿血浆 HMGB1 及 D-二聚体水平均低于后遗症组 ($P < 0.05$); ROC 曲线显示, 血浆 HMGB1、D-二聚体水平及二者联合对预测 EV71 感染 HFMD 患儿预后的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.721、0.762、0.800 ($P < 0.05$), 联合预测价值更高。**结论:** EV71 感染 HFMD 患儿血浆 HMGB1 及 D-二聚体水平与其疾病严重程度及预后相关, 具有一定临床参考价值。

【关键词】 手足口病; 肠道病毒型 71; 高迁移率族蛋白 B1; D-二聚体; 病情; 预后

【中图分类号】 R725.1 **【文献标志码】** A

Value of plasma HMGB1 and D-dimer levels in the disease condition judgment and prognosis evaluation of children with EV71-infected hand-foot-and-mouth disease

FENG Tao¹, FU Tian-ming²

(1. Department of Pediatrics; 2. Department of Obstetrics and Gynecology, Longquanyi District of Chengdu Maternity and Child Health Care Hospital, Chengdu 610100, Sichuan, China)

【Abstract】Objective: To explore the expressions and significance of plasma high mobility group box protein B1 (HMGB1) and D-dimer levels in children with enterovirus 71 (EV71)-infected hand-foot-and-mouth disease (HFMD). **Methods:** 205 children with EV71-infected HFMD were selected as HFMD group, and they were divided into mild group ($n = 96$), severe group ($n = 64$) and critically ill group ($n = 45$) according to the disease condition. Another 62 healthy children were enrolled as control group. The levels of plasma HMGB1 and D-dimer were compared between HFMD group and control group. The differences in plasma HMGB1 and D-dimer levels in HFMD group with different disease severities were analyzed, and the correlation between the above indicators and the disease was analyzed. The children were followed up, and Receiver operating characteristics curve (ROC) was used to analyze the clinical value of plasma HMGB1 and D-dimer levels on predicting the prognosis of children with EV71-infected HFMD. **Results:** The number of patients with body temperature over 39 °C and duration of more than 3 d after admission and levels of HMGB1 and D-dimer were higher in HFMD group than those in control group ($P < 0.05$). Plasma HMGB1 and D-dimer levels were shown as mild group < severe group < critically ill group ($P < 0.05$). Spearman analysis showed that the levels of plasma HMGB1 and D-dimer in children with EV71-infected HFMD were positively correlated with the severity of disease ($P < 0.05$). After 1 month of follow-up, 185 cases of children with EV71-infected HFMD were cured and 20 cases had sequelae. Plasma levels of HMGB1 and D-dimer in cured group were lower than those in sequelae group ($P < 0.05$). ROC curve revealed that the AUCs of plasma HMGB1, D-dimer and the combination of the two on predicting the prognosis of children with EV71-infected HFMD were 0.721, 0.762 and 0.800, respectively ($P < 0.05$), and the com-

基金项目: 四川省卫生健康科研项目 (19PJ028)

作者简介: 冯韬 (1987 -), 女, 主治医师。E-mail: ft534602633@163.com

通讯作者: 付天明。E-mail: chronoscience@163.com

bined predictive value was higher. **Conclusion:** Plasma HMGB1 and D-dimer levels are associated with disease severity and prognosis in children with EV71-infected HFMD, and have clinical reference value.

【Key words】 Hand-foot-and-mouth disease; Enterovirus 71; High mobility group box protein B1; D-dimer; Disease condition; Prognosis

肠道病毒 71 型 (enterovirus 71, EV71) 是手足口病 (hand foot and mouth disease, HFMD) 主要病原体之一, EV71 对外界的抵抗力极强, 且 5 岁以下儿童对其易感性高, 因此监测 EV71 感染 HFMD 患儿的病情并及时给予治疗意义重要^[1-3]。研究^[4-5]发现, 高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1) 和 D-二聚体参与 HFMD 的发生发展, 但关于其临床意义的研究甚少。为此, 本研究通过检测 EV71 感染 HFMD 患儿血浆 HMGB1 及 D-二聚体水平, 分析其与患儿病情严重程度及预后的关系, 旨在探寻更多能反映 EV71 感染 HFMD 疾病严重程度并判断预后的生物标记物。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2019 年 7 月至 2022 年 7 月成都市龙泉驿区妇幼保健院收治的 205 例 EV71 感染 HFMD 患儿的临床资料。纳入标准: (1) 均符合《手足口病诊疗指南 (2018 年版)》中 HFMD 的诊断标准^[6]; (2) 感染病原体经实验室检测确定为 EV71 型; (3) 年龄 1 ~ 12 岁; (4) 病程 ≤ 5 d, 首次发病。排除标准: (1) 有糖尿病史、先天性心脏病史、精神疾病史、血液系统严重疾病史等; (2) 合并恶性肿瘤者; (3) 依从性差不配合治疗者及不接受随访者; (4) 临床资料不全者。将纳入研究的 HFMD 患儿作为 HFMD 组, 根据病情分为轻症组 ($n = 96$)、重症组 ($n = 64$) 和危重症组 ($n = 45$); 另选取同期体检的 62 名健康儿童作为对照组。对照组实验室检查、临床资料等均完整无缺, 排除患有基础疾病、恶性肿瘤、感染性疾病、精神疾病及依从性差不配合研究者。本研究通过医院医学伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 收集临床资料 含年龄、性别、入院体温等。

1.2.2 血浆 HMGB1 及 D-二聚体检测 于治疗前空腹采集所有研究对象静脉血 3 mL, 离心 (3 000 r/min, 10 min) 取上层血浆样品备用。采用酶联免疫吸附法检测 HMGB1 水平, 试剂盒购自上海信裕生物技术有限公司; 采用乳胶免疫比浊法检测 D-二聚体水平, 试剂盒购自上海太阳生物技术有限公司, 操作均严格按说明书进行。

1.2.3 临床预后评估 HFMD 组患儿均给予抗病毒及对症治疗, 对患儿随访 1 个月, 依据随访结果进行预后分组, 分为痊愈组和有后遗症组。后遗症定

义: 出现肌肉萎缩、心肌疾病、神经系统或其他系统需长期接受治疗或干预的疾病、体征, 包括死亡病例。

1.3 统计学分析

采用 SPSS21.0 统计学软件进行数据处理与分析。计数资料以 [$n(\%)$] 表示, 组间比较行独立样本 χ^2 检验; 计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组对比行独立样本 t 检验, 多组间比较采用单因素方差分析; 相关性分析采用 Spearman 检验; 采用受试者工作特征曲线 (ROC) 曲线评估血浆 HMGB1 及 D-二聚体水平对预测 EV71 感染 HFMD 患儿预后的临床价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HFMD 组与对照组临床资料比较

HFMD 组和对照组的年龄、性别比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。HFMD 组入院后体温超过 39 °C 且持续时间 > 3 d 的例数、HMGB1、D-二聚体水平均高于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 HFMD 组与对照组的临床资料比较 ($\bar{x} \pm s, n(\%)$)

资料	HFMD 组 ($n = 205$)	对照组 ($n = 62$)	χ^2/t 值	P 值
年龄 (月)	37.35 ± 7.18	38.15 ± 6.36	0.789	0.431
男性	110 (53.66)	29 (46.77)	0.904	0.342
体温 (入院后体温超过 39 °C 且持续时间 > 3 d)	120 (58.54)	0 (0.00)	65.919	< 0.001
HMGB1 (μg/L)	11.81 ± 2.31	5.53 ± 1.08	20.712	< 0.001
D-二聚体 (μg/L)	477.42 ± 80.51	234.48 ± 42.62	22.793	< 0.001

2.2 不同病情程度 EV71 感染 HFMD 患儿血浆 HMGB1 及 D-二聚体水平比较

各组血浆 HMGB1 及 D-二聚体水平比较: 轻症组 < 重症组 < 危重症组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 不同病情程度 EV71 感染 HFMD 患儿血浆 HMGB1 及 D-二聚体水平比较 ($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)

组别	HMGB1	D-二聚体
轻症组 ($n = 96$)	8.56 ± 1.84	297.96 ± 37.92
重症组 ($n = 64$)	12.79 ± 2.33*	513.39 ± 62.24*
危重症组 ($n = 45$)	17.37 ± 3.57*#	809.12 ± 101.45*#
F 值	26.172	44.630
P 值	< 0.001	< 0.001

* $P < 0.01$, 与轻症组比较; # $P < 0.01$, 与重症组比较。

2.3 EV71 感染 HFMD 患儿血浆 HMGB1 及 D-二聚体水平与疾病的相关性分析

Spearman 分析显示, EV71 感染 HFMD 患儿血浆 HMGB1 及 D-二聚体水平与病情程度均呈正相关 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 HFMD 患儿血浆 HMGB1 及 D-二聚体水平与疾病的相关性分析

指标	EV71 感染 HFMD 患儿	
	r 值	P 值
HMGB1	0.548	0.001
D-二聚体	0.462	0.009

2.4 不同预后 EV71 感染 HFMD 患儿血浆 HMGB1 及 D-二聚体水平比较

随访 1 个月, EV71 感染 HFMD 患儿中, 痊愈有 185 例, 有 20 例存在后遗症, 痊愈组患儿血浆 HMGB1 及 D-二聚体水平均低于后遗症组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 EV71 感染 HFMD 患儿不同预后血浆 HMGB1 及 D-二聚体水平比较 ($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)

组别	HMGB1	D-二聚体
痊愈组 ($n = 185$)	11.47 \pm 2.19	465.56 \pm 91.02
后遗症组 ($n = 20$)	14.96 \pm 3.25	587.15 \pm 116.34
t 值	6.419	5.514
P 值	<0.001	<0.001

2.5 血浆 HMGB1 及 D-二聚体水平对预测 EV71 感染 HFMD 患儿预后的价值分析

ROC 曲线结果显示, 血浆 HMGB1 及 D-二聚体水平预测 EV71 感染 HFMD 患儿预后的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.721、0.762 ($P < 0.05$), 二者联合检测的 AUC 为 0.800 ($P < 0.05$), 联合预测价值更高。见图 1 及表 5。

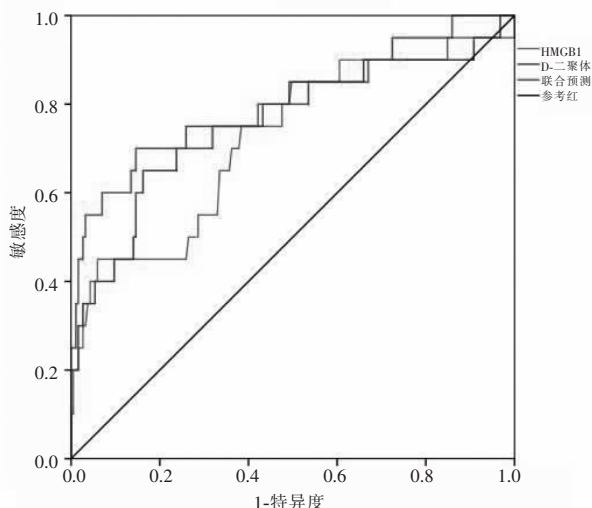


图 1 血浆 HMGB1 及 D-二聚体水平对预测 EV71 感染 HFMD 患儿预后的 ROC 曲线

表 5 血浆 HMGB1 及 D-二聚体水平对预测 EV71 感染 HFMD 患儿预后的价值

指标	敏感度 (%)	特异度 (%)	AUC 值	95% CI	截断值 ($\mu\text{g/L}$)
HMGB1	75.00	61.08	0.721	0.591 ~ 0.852	12.22
D-二聚体	80.00	59.45	0.762	0.631 ~ 0.893	479.67
联合预测	90.00	57.84	0.800	0.677 ~ 0.924	-

3 讨论

HFMD 属于自愈性疾病, 通常预后较好, 而由 EV71 感染的 HFMD 早期很难进行鉴别诊断, 且病情进展迅速, 易发展为重型、危重型 HFMD, 促使患者出现多种并发症, 加大临床治疗难度, 进而遗留后遗症甚至危及生命, 影响换治愈后^[7-8]。因此, 探寻有效的临床指标用于病情判断和预后评估对改善重型 HFMD 患儿预后极为重要。

HMGB1 是一种核内非组蛋白, 正常情况下水平较低, 主要存在于细胞核内参与 DNA 的复制、转录、修复等, 当细胞受损或坏死时, HMGB1 被分泌到细胞外, 刺激并促进炎症因子的分泌, 而这些因子又能正反馈促进 HMGB1 进一步分泌, 促使其水平不断升高, 形成炎症放大效应, 从而加剧和延长炎症反应进程, 加重病情^[9-10]。张玉凤等^[11]研究发现, 在 EV71 型 HFMD 患儿中, 重症组血浆 HMGB1 水平高于普通型组及健康对照组, 经治疗后其水平降低, 提示 HFMD 水平变化对预测评估 EV71 感染 HFMD 患儿的病情及转归均有指导意义。D-二聚体是交联蛋白被纤溶酶水解后的特异性产物之一, 其水平升高提示机体凝血功能亢进, 常用于如弥漫性血管内凝血、肺栓塞、冠心病、严重脓毒症等静脉血栓性疾病的诊断筛查及预后评估, 是临床监测患者凝血功能正常与否的主要指标之一^[12-13]。研究^[14]发现, 危重型 HFMD 患儿发生严重并发症, 如脑炎后会释放大量的儿茶酚胺, 促使局部出现低氧血症及二氧化碳潴留等情况, 各种凝血因子相应被激活, 形成高凝状态, D-二聚体水平也随之升高; 另外大量释放的儿茶酚胺还会加强外周血管收缩引起循环功能障碍, 促进微血栓形成加剧病情恶化。林瑞钰^[15]研究发现, HFMD 患儿血浆 D-二聚体水平在其发病早期即出现明显升高, 且 D-二聚体水平越高, 患儿预后越差, 经过治疗后水平下降, 表明血浆 D-二聚体水平变化与 HFMD 患儿病情及预后密切相关。本研究发现, HFMD 组 HMGB1、D-二聚体水平均高于健康对照组, 不同病情程度中 HMGB1 和 D-二聚体水平差异均显著, 与病情程度呈正相关, 且预后良好组 HMGB1 与 D-二聚体水平低于预后不良组, 提示

HMGB1 和 D-二聚体水平与 EV71 感染 HFMD 患儿病情严重程度及预后有关,对早期判断 EV71 感染 HFMD 患儿病情轻重及预测预后均有一定的参考价值。研究还发现,将血浆 HMGB1 及 D-二聚体二者联合对预测 EV71 感染 HFMD 患儿预后的 AUC 及敏感度均高于各单一指标,提示联合检测可作为更灵敏、可靠的指标,有助于提高对 EV71 感染 HFMD 患儿的早期诊断及预后预测的价值。

综上,血浆 HMGB1 及 D-二聚体水平与 EV71 感染 HFMD 患儿疾病严重程度及预后相关,具有临床参考价值。

参考文献

- [1] Kamau E, Nguyen D, Celma C, *et al.* Seroprevalence and virologic surveillance of enterovirus 71 and coxsackievirus A6, United Kingdom, 2006 – 2017 [J]. *Emerging Infectious Diseases*, 2021, 27 (9):2261 – 2268.
- [2] 宋易纯, 吴瑞, 薛泽润, 等. 2017—2018 年西安市手足口病病原构成及肠道病毒 71 型分子特征分析 [J]. *中华实验和临床病毒学杂志*, 2021, 35(5):555 – 560.
- [3] Sharma A, Mahajan VK, Mehta KS, *et al.* Hand, foot and mouth disease: a single centre retrospective study of 403 new cases and brief review of relevant Indian literature to understand clinical, epidemiological, and virological attributes of a long-lasting Indian epidemic [J]. *Indian Dermatology Online Journal*, 2022, 13(3):310 – 320.
- [4] 张维娜, 张雪娇, 王建国. 25(OH)D 和 HMGB1 在手足口病患儿的表达 [J]. *中国病案*, 2020, 21(11):88 – 92.
- [5] 刘慧敏, 梁梦洁, 张新, 等. 血浆 D-二聚体高水平患者疾病类型分布特征及其转归相关因素分析 [J]. *重庆医学*, 2018, 47 (24):3220 – 3222.
- [6] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 手足口病诊疗指南 (2018 年版) [J]. *中华临床感染病杂志*, 2018, 11(3):161 – 166.
- [7] Head JR, Collender PA, Lewnard JA, *et al.* Early evidence of inactivated enterovirus 71 vaccine impact against hand, foot, and mouth disease in a major center of ongoing transmission in China, 2011 – 2018: a longitudinal surveillance study [J]. *Clinical Infectious Diseases: an Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 2020, 71(12):3088 – 3095.
- [8] 张兴国, 李晨光, 张智丽, 等. 吉林省长春市手足口病患者流行病学特征及肠道病毒 71 型 VP1 基因特征分析 [J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2022, 48(1):234 – 240.
- [9] Ge Y, Huang M, Yao YM. The effect and regulatory mechanism of high mobility group box-1 protein on immune cells in inflammatory diseases [J]. *Cells*, 2021, 10(5):1044.
- [10] Agalave NM, Rudjito R, Farinotti AB, *et al.* Sex-dependent role of microglia in disulfide high mobility group box 1 protein-mediated mechanical hypersensitivity [J]. *Pain*, 2021, 162(2):446 – 458.
- [11] 张玉凤, 袁娟, 刘瑞清, 等. 高迁移率族蛋白 1 与肠道病毒 71 型手足口病重症化的相关性研究 [J]. *中国小儿急救医学*, 2021, 28(2):131 – 134.
- [12] Yang C, Zeng HH, Huang J, *et al.* Predictive roles of D-dimer for mortality of patients with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis [J]. *Jornal Brasileiro De Pneumologia; Publicacao Oficial Da Sociedade Brasileira De Pneumologia e Tisiologia*, 2021, 47(6):e20210072.
- [13] Alehagen U, Aaseth J, Lindahl TL, *et al.* Dietary supplementation with selenium and coenzyme Q10 prevents increase in plasma D-dimer while lowering cardiovascular mortality in an elderly Swedish population [J]. *Nutrients*, 2021, 13(4):1344.
- [14] Li J, Liu Z, Wu G, *et al.* D-dimer as a prognostic indicator in critically ill patients hospitalized with COVID-19 in Leishenshan hospital, Wuhan, China [J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2020, 11:600592.
- [15] 林瑞钰. 干扰素注射液联合四季抗病毒合剂对手足口病的疗效观察 [J]. *传染病信息*, 2018, 31(4):348 – 351.

(收稿日期:2023-01-13

修回日期:2023-03-06)