

A6型与A16型手足口病发热持续时间与细胞免疫关系

张开京

[摘要] 目的 检测A6型与A16型手足口病发热持续时间与细胞免疫的相关性。方法 选择A6型、A16型的轻度手足口病患者,其中A6型有183例,将A6型组中CD³⁺、CD⁴⁺、CD⁸⁺、CD⁴⁺/CD⁸⁺均未降低至正常范围的74例列为A6型正常组,将CD³⁺、CD⁴⁺、CD⁸⁺、CD⁴⁺/CD⁸⁺有1个或者多个降低至正常范围的109例列为A6型异常组。A16型有73例,将A16型组中CD³⁺、CD⁴⁺、CD⁸⁺、CD⁴⁺/CD⁸⁺均未降低至正常范围的28例列为A16型正常组,将CD³⁺、CD⁴⁺、CD⁸⁺、CD⁴⁺/CD⁸⁺有1个或者多个降低至正常范围的45例列为A16型异常组。分别比较A6型正常组和A6型异常组、A6型正常组和A16型正常组、A16型正常组和A16型异常组、A6型异常组和A16型异常组的发热持续时间差异。结果 A6型正常组和A6型异常组之间发热持续时间比较,差异无统计学意义($t=-1.34, P>0.05$),A6型正常组和A16型正常组之间发热持续时间比较,差异无统计学意义($t=2.36, P>0.05$)。A16型异常组患者的发热持续时间长于A16型正常组,差异有统计学意义($t=-3.83, P<0.05$),A16型异常组患者的发热持续时间长于A6型异常组,差异有统计学意义($t=-4.00, P<0.05$)。结论 细胞免疫与A16型手足口病发热持续时间有高度相关性,细胞免疫与A6型手足口病发热持续时间无高度相关性。

[关键词] 手足口病; T淋巴细胞亚群; 儿童; 免疫功能

Relationship between the duration of fever and cellular immunity in patients with A6 and A16 types of hand-foot-mouth disease ZHANG Kaijing. Department of Internal Medicine, Hangzhou Children's Hospital, Hangzhou 310000, China.

[Abstract] Objective To detect the correlation between the duration of fever and cellular immunity in patients with A6 and A16 types of hand-foot-mouth disease. **Methods** The cases with A6, A16 types of mild hand-foot-mouth disease were selected. Of them, 183 cases of A6 type, and 73 cases of A16 type. Totally 74 cases in the A6 type group whose CD³⁺, CD⁴⁺, CD⁸⁺, CD⁴⁺/CD⁸⁺ were not reduced to the normal range were classified as the A6 type normal group, and the other 109 cases that reduced to the normal range were classified as A6 type abnormal group. Totally 28 cases in the A16 type group whose CD³⁺, CD⁴⁺, CD⁸⁺, CD⁴⁺/CD⁸⁺ were not reduced to the normal range were classified as the A16 type normal group, and the other 45 cases that reduced to the normal range were classified as A16 type abnormal group. The differences in fever duration among these groups were compared respectively. **Results** There was no statistically significant difference in the duration of fever between the A6 type normal group and the A6 type abnormal group ($t=-1.34, P>0.05$). The difference in the duration of fever between the A6 type normal group and the A16 type normal group was not statistically significant ($t=2.36, P>0.05$). The duration of fever of patients in the A16 type abnormal group was longer than that of the A16 type normal group ($t=-3.83, P<0.05$). The patients in the A16 type abnormal group had a longer fever duration than the A6 type abnormal group ($t=-4.00, P<0.05$). **Conclusion** The cellular immunity is highly correlated with the duration of fever in the A16 type of hand-foot-mouth disease, while is not highly correlated with the duration of fever in the A6 type of hand-foot-mouth disease.

[Key words] hand-foot-mouth disease; T lymphocyte subsets; children; immune function

及口腔等部位出现皮疹^[1]。以往的研究表明手足口病常见于人肠道病毒71型(human enterovirus 71, EV71)和A16型^[2],但是随着EV71疫苗的有效使用^[3,4],EV71型手足口数量明显减少,而近几年的手足口病的大爆发的城市中^[1,5,6],A16型、A6型的手足口病的比例逐渐增多^[7,8]。

有研究显示手足口病患者中的细胞免疫中的CD³⁺、CD⁴⁺、CD⁸⁺、CD⁴⁺/CD⁸⁺与正常儿童相比有显著差异性^[9-11],但是与病情进展是否有相关性尚未明确。CD³⁺在受到外界病原体刺激后成为活化T细胞,其中包含细胞毒性T细胞和辅助T细胞,CD⁸⁺可促进促炎细胞因子分泌,促炎细胞因子白介素-1、白介素-6、肿瘤坏死因子- α 等是重要的内生致热源可引起发热症状,而CD⁴⁺可以通过分泌多种抑制因子达到抑制活化的T淋巴细胞亚群的作用。本次研究主要探讨细胞免疫与手足口病A6型以及A16型的发热持续时间的相关性进行研究。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2018年10月至2020年11月期间杭州市儿童医院收治的A6型、A16型的轻症手足口病患者,病情符合卫生部发布的《手足口病诊疗指南》,年龄<5岁,并剔除合并肺炎、肠道病毒、腺病毒、脓毒血症等其他病原体感染及在病程中使用过激素等患儿,最终入选的患儿有256例,其中男性157例、女性99例;年龄6~59个月,平均年龄(21.75±11.29)个月;其中A6型患儿183例,A16型患儿有73例。将A6型患儿中CD³⁺、CD⁴⁺、CD⁸⁺、CD⁴⁺/CD⁸⁺均未降低至正常范围的74例列为A6型正常组,将CD³⁺、CD⁴⁺、CD⁸⁺、CD⁴⁺/CD⁸⁺有1个或者多个降低至正常范围的109例列为A6型异常组。将A16型患儿中CD³⁺、CD⁴⁺、CD⁸⁺、CD⁴⁺/CD⁸⁺均未降低至正常范围的28例列为A16型正常组,将CD³⁺、CD⁴⁺、CD⁸⁺、CD⁴⁺/CD⁸⁺有1个或者多个降低至正常范围的45例列为A16型异常组。A6型正常组中男性47例、女性27例;平均年龄(19.23±11.88)个月;A6型异常组中男性67例、女性42例;平均年龄(19.37±10.38)个月;A16型正常组中男性17例、女性11例;平均年龄(29.04±9.61)个月;A16型异常组中男性26例、女性19例;平均年龄(28.96±13.26)个月。四组患儿一般资料比较,差异均无统计学意义(P 均>0.05)。

1.2 方法

患儿入院后24 h内抽取静脉血3 ml,放入含EDTA抗凝管中,采用流式细胞仪检测CD³⁺、CD⁴⁺、CD⁸⁺、CD⁴⁺/CD⁸⁺的数值,所有操作严格按照试

剂盒(由广州建伦生物科技有限公司生产)说明书进行。并记录所有患儿的发热持续时间。

1.3 统计学方法

采用SPSS 16.0统计学软件进行数据分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示。计量资料比较采用 t 检验。设 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

四组患儿的发热持续时间比较见表1。

表1 四组患儿的发热持续时间比较

组别	n	发热持续时间/d
A6型正常组	74	1.99 ± 0.62
A6型异常组	109	2.14 ± 0.79
A16型正常组	28	1.63 ± 0.89
A16型异常组	45	2.93 ± 1.66*#

注:*:与A16型正常组比较, $P<0.05$;#:与A6型异常组比较, $P<0.05$ 。

由表1可见,A6型正常组和A6型异常组之间的发热持续时间比较,差异无统计学意义($t=-1.34$, $P>0.05$),A6型正常组和A16型正常组之间的发热持续时间比较,差异无统计学意义($t=2.36$, $P>0.05$)。A16型异常组患者的发热持续时间长于A16型正常组,差异有统计学意义($t=-3.83$, $P<0.05$),A16型异常组患者的发热持续时间长于A6型异常组,差异有统计学意义($t=-4.00$, $P<0.05$)。

3 讨论

T细胞亚群是检测机体细胞免疫功能的一个重要指标,其中CD³⁺代表总T细胞,总T细胞在病毒感染的免疫应答中发挥着重要作用,CD⁴⁺是T辅助细胞,可以反应免疫应答的强弱,CD⁸⁺是细胞毒性T细胞,可直接杀伤抗原,CD³⁺、CD⁴⁺、CD⁸⁺的降低代表人体杀死病毒微生物的能力降低^[12],CD⁴⁺/CD⁸⁺的平衡代表免疫功能正常,CD⁴⁺/CD⁸⁺比值降低表示免疫功能出现紊乱,当总T细胞受活化后,刺激机体产生内生致热源后出现发热症状。

手足口病是儿童常见的一种传染病,可以引起免疫功能的显著变化^[9]。但是因为肠道病毒分型太多,目前除了EV71外^[8],其他肠道病毒分型与不同免疫应答的相关性强弱目前尚不清楚。本次研究中轻症的A6型手足口病患者A6型正常组与A6型异常组的发热持续时间无统计学差异($P>0.05$),可能因为A6型的病情进展与细胞免疫相关性不高,而A16型异常组手足口病患者发热持续时间长于

A16型正常组,差异有统计学意义($P<0.05$),说明A16型手足口病患者发热持续时间可能与细胞免疫有高度相关性。

本次研究还显示,A6型手足口病的A6型正常组与A16型手足口病的A16型正常组发热持续时间比较,差异无统计学意义($P>0.05$),同时A16型异常组患者的发热持续时间长于A6型异常组,差异有统计学意义($P<0.05$)。A16型引起重症手足口病的比例仅次于EV71型,肠道病毒EV71型的轻症组和重症组中的CD⁴⁺数值也有统计学差异性^[2],而重症手足口病也会出现持续的发热,说明细胞免疫指标可能是判断A16型手足口病病情进展的一个重要指标。

手足口病感染机制主要由细胞免疫、体液免疫以及NK细胞的参与^[9],但不同类型的手足口病与哪种免疫机制相关性比较高目前尚未明确,本次研究中A16型手足口病发热持续时间与T淋巴细胞亚群的CD³⁺、CD⁴⁺、CD⁸⁺、CD⁴⁺/CD⁸⁺有统计学相关性,A6型手足口病发热持续时间与T淋巴细胞亚群的CD³⁺、CD⁴⁺、CD⁸⁺、CD⁴⁺/CD⁸⁺无统计学相关性,说明A16型手足口病病情进展与细胞免疫的相关性要高于A6型,但是本次研究所采纳的均为A6型、A16型的轻症手足口病患者,并且无法排除体液免疫、NK细胞及年龄差异性的影响,因此需要更多不同年龄段的轻症和重症手足口病患者来进一步证实该判断。

参考文献

- Ventrola D, Bordone L, Silverberg N. Update on hand-foot-and-mouth disease[J]. Clin Dermatol, 2015, 33(3): 340-346.
- Zhou JF, Chen ZY, Yang SM, et al. Clinical features and peripheral blood T lymphocyte subsets in hand, foot, and mouth disease according to different pathogens[J]. Indian J Pediatr, 2017, 84(2): 124-127.
- Zhang W, Dai W, Zhang C, et al. A virus-like particle-based tetravalent vaccine for hand, foot, and mouth disease elicits broad and balanced protective immunity[J]. Emerg Microbes Infect, 2018, 7(1): 94.
- Yee PTI, Poh CL. T cell immunity to enterovirus 71 infection in humans and implications for vaccine development[J]. Int J Med Sci, 2018, 15(11): 1143-1152.
- Feder HJ, Bennett N, Modlin JF. Atypical hand, foot, and mouth disease: A vesiculobullous eruption caused by Coxsackie virus A6[J]. Lancet Infect Dis, 2014, 14(1): 83-86.
- Bian L, Wang Y, Yao X, et al. Coxsackievirus A6: A new emerging pathogen causing hand, foot and mouth disease outbreaks worldwide[J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2015, 13(9): 1061-1071.
- Zhang W, Dai W, Zhang C, et al. A virus-like particle-based tetravalent vaccine for hand, foot, and mouth disease elicits broad and balanced protective immunity[J]. Emerg Microbes Infect, 2018, 7(1): 94.
- Lim HX, Poh CL. Insights into innate and adaptive immune responses in vaccine development against EV-A71[J]. Ther Adv Vaccines Immunother, 2019, 21(7): 1-10.
- Bai ZJ, Li YP, Huang J, et al. The significance of Notch ligand expression in the peripheral blood of children with hand, foot and mouth disease (HFMD) [J]. BMC Infect Dis, 2014, 17(14): 337.
- 任劲松, 孙浩森, 孙磊, 等. 手足口病患者外周血血管活性肠肽的表达[J]. 中国当代儿科杂志, 2016, 18(11): 1106-1110.
- 易鹰, 于天晓, 程伟. 手足口病儿童外周血淋巴细胞亚群与免疫球蛋白的检测与分析[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(3): 364-366.
- Zhou L, Mao Y, Wang L, et al. Comparison of peripheral blood T lymphocyte immune function among venous thromboembolism patients with and without infection and patients with simple infection[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(4): 6585-6591.

(收稿日期 2021-01-02)

(本文编辑 蔡华波)