



NT-proBNP 在重症手足口病中的应用价值

刘紫徽, 彭华保, 肖志兵

(湖南省郴州市第一人民医院, 湖南 郴州 423000)

摘要: **目的** 通过对急性期手足口病患儿血清 N 端脑利钠肽前体(NT-proBNP)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、肌钙蛋白 I(cTnI)水平及左室射血分数(LVEF)的检测和分析,重点探讨 NT-proBNP 在评估重症手足口病患儿的病情严重程度、早期识别及预后中的价值。**方法** 纳入 2017 年 3 月—2019 年 3 月期间就诊于郴州市第一人民医院的手足口病患儿为研究对象。根据病情的严重程度分为普通型组、重型组、危重型组;依据入院 24 h 内小儿危重病例评分分为非危重组、危重组、极危重组;根据住院治疗第 7 d 情况,分为存活组和死亡组。普通型组门诊初诊时、重型及危重型组入院 24 h 内及治疗第 7 d 行 NT-proBNP、CK-MB、cTnI 及 LVEF 检测,对不同组进行比较和分析。**结果** ①重症手足口病患儿病情越严重,入院 24 h 内 NT-proBNP、CK-MB、cTnI 水平越高,LVEF 值越低;NT-proBNP 与 CK-MB、cTnI 呈正相关性,与 LVEF 呈负相关性;cTnI、CK-MB 与 LVEF 无相关性。②死亡组入院 24 h 内 NT-proBNP、CK-MB、cTnI 均明显高于存活组,LVEF 明显低于存活组。**结论** ①NT-proBNP 对预测重症手足口病患儿心肌损伤及心功能情况有意义,NT-proBNP 值越高,心肌损伤越重,心功能越差。②联合检测 NT-proBNP、CK-MB、cTnI 及 LVEF,对重症手足口病患儿的早期诊断、病情严重程度及预后判断有重要临床意义。

关键词: N 端脑利钠肽前体;儿童;手足口病;诊断;预后

中图分类号: R341;R512.5

文献标识码: A

文章编号: 1001-5817(2020)02-0219-06

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2020.02.019

Application value of NT-proBNP in severe hand, foot and mouth disease

Liu Zihui, Peng Huabao, Xiao Zhibing

(Chenzhou No. 1 People's Hospital, Chenzhou 423000, Hunan, China)

Abstract: **Objective** Serum N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP), Creatine Kinase-MB (CK-MB), cardiac troponin I (cTnI) levels and left ventricular ejection fraction (LVEF) were determined and analyzed in children with acute hand, foot and mouth disease (HFMD) so as to mainly explore the value of NT-proBNP in evaluating disease severity, early identification and prognosis of children with severe HFMD.

Methods Children with severe HFMD treated at Chenzhou No. 1 People's Hospital from March 2017 to March 2019 were enrolled in this study as research subjects. According to the severity of the disease, they were divided into a normal group, a severe group and a critical group; according to the pediatric critical illness score within 24 hours after admission, they were divided into a non-critical group, a critical group and an extremely critical group; according to the patient state on the 7th day of hospitalization, they were divided into a survival group and a death group. NT-proBNP, CK-MB, cTnI and LVEF were determined for the normal group at their initial visit of outpatient department, for the severe group and critical group within 24 hours of admission and on the 7th day of treatment. Comparison and analysis of different groups were done. **Results** ①The more the severity of patients within 24 hours of admission was, the higher the levels of NT-proBNP, CK-MB and cTnI were, and the lower the LVEF was. NT-proBNP was positively related with CK-MB and cTnI, negatively related with LVEF. cTnI and CK-MB had no relativity with LVEF. ②The NT-proBNP, CK-MB and cTnI were significantly higher in the death group than those in the survival group within 24 hours after admission, and the LVEF was significantly lower than that in the survival group.

Conclusion ①The NT-proBNP is significant in predicting myocardial damage and cardiac function in children with severe HFMD. ②Combined detection of NT-proBNP, CK-MB, cTnI and LVEF has important clinical significance for early diagnosis, and

predicting the severity and the prognosis of children with severe HFMD.

Key words: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; children; hand, foot and mouth disease; diagnosis; prognosis

手足口病(hand, foot, and mouth disease, HFMD)是儿童常见传染病,5岁以下儿童多发,尤以3岁以下儿童更为常见且易进展为重症病例。手足口病大部分患儿临床表现轻微,一般表现为发热、口腔疱疹和手、足、臀等部位皮疹。少数严重患儿可进展致脑干脑炎、肺水肿甚至呼吸循环衰竭,常在入院24~48 h内死亡。卫生部及国家卫生健康委员会先后于2008年、2010年及2018年制定了《手足口病诊疗指南》^[1],将手足口病病例分为普通和重症病例,其中重症病例又分为重型和危重型病例。重症手足口病进展迅速,尤其是EV-A71感染可致神经源性肺水肿,易致呼吸循环衰竭,病死率极高,其主要损伤中枢神经系统、心脏及肺部等。重症手足口病早期诊断和识别备受临床医师重视,既往主要观察临床症状及体征,如是否出现持续高热、频繁惊跳、呼吸困难、血性痰;随后的研究发现:重症手足口病中,反映心肌损伤的肌酸激酶同工酶(CK-MB)、肌钙蛋白I(cTnI)水平升高,反映心功能的左室射血分数(LVEF)降低,上述相应指标的情况与重型、危重型及死亡密切相关^[2]。近年来,N端脑利钠肽前体(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)在心肺疾病方面的研究越来越受到重视。有研究表明,NT-proBNP在心衰衰竭的诊断、疗效判断及预后评价等方面具有重要的临床意义^[3-4]。

NT-proBNP在心血管系统疾病的研究中比较多,动态检测NT-proBNP在心衰诊断、疗效评价及预后中有重要临床意义,其水平高低与心衰严重程度呈正相关^[5]。NT-proBNP优于传统的心肌损伤生化指标,已被临床广泛接受为心力衰竭的敏感和特异性的生物学标志物^[2,6]。近年研究^[7-8]发现,手足口病患儿NT-proBNP水平常有升高,且随手足口病病情严重性增加而升高,认为NT-proBNP与手足口病患儿病情严重程度及预后相关。本文通过研究NT-proBNP、CK-MB、cTnI、LVEF及小儿危重病例评分(pediatric critical illness score, PCIS)与手足口病患儿病情严重程度及预后的关系,主要探讨NT-proBNP对重症手足口病患儿的临床应用价值。

1 对象和方法

1.1 研究对象

1.1.1 纳入和排除标准 纳入2017年3月—2019年3月郴州市儿童医院PICU住院治疗的重症手足口病患儿及同期在郴州市儿童医院发热门诊就诊的手足口病普通型患儿共85例。入选标准:符合《手足口病

诊疗指南(2010年版)》^[9]诊断标准的临床诊断病例或确诊病例。(1)临床诊断病例:①在流行季节发病,常见于学龄前儿童,婴幼儿多见。②发热伴手、足、口、臀部皮疹,部分病例可无发热。(2)确诊病例:临床诊断病例且咽拭子分离出肠道病毒,并鉴定为CV-A16、EV-A71或通用型肠道病毒。排除标准:(1)病史不完善者;(2)合并其他病毒感染者;(3)合并严重基础疾病者(如先天性心脏病、肾脏疾病等)。

1.1.2 分组 符合纳入标准的患儿共85例,男性47例,女性38例,平均年龄 (2.33 ± 1.02) 岁。重症手足口病患儿共54例,治疗第7 d存活49例,死亡5例,男3例,女2例,平均年龄 (2.14 ± 0.99) 岁,死亡原因为呼吸衰竭、循环衰竭。研究对象依据《手足口病诊疗指南(2010年版)》病情严重程度标准,分为普通型组31例、重型组39例和危重型组15例,其中普通型组男15例,女16例,年龄 (2.32 ± 1.15) 岁;重型组男24例,女15例,年龄 (2.23 ± 1.11) 岁;危重型组男8例,女7例,年龄 (2.12 ± 1.03) 岁;三组性别和年龄比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。依据小儿危重病例评分(PCIS)分组,分为:非危重组(PCIS > 90 分)37例、危重组(PCIS 81~90分)13例和极危重组(PCIS ≤ 80 分)4例,其中非危重组男22例,女15例,年龄 (2.35 ± 1.10) 岁;危重组男8例,女5例,年龄 (2.05 ± 0.99) 岁;极危重组男2例,女2例,年龄 (1.93 ± 0.96) 岁;三组性别和年龄比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。另根据治疗第7 d的预后分为存活组49例与死亡组5例,其中存活组男29例,女20例,年龄 (2.23 ± 1.07) 岁;死亡组男3例,女2例,年龄 (2.14 ± 0.99) 岁;两组性别和年龄比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 研究方法 普通型患儿门诊初诊时抽血行NT-proBNP、CK-MB、cTnI检查及超声心动图检查;重型及危重型患儿分别在入院24 h内及治疗7 d时抽取血液行NT-proBNP、CK-MB、cTnI检查及超声心动图LVEF检测。NT-proBNP检测采用明德生物科技有限公司生产的NT-proBNP检测试剂盒,应用免疫层析原理,采用图像分析技术,通过免疫定量分析仪自动与标准曲线比较分析取得浓度值。CK-MB、cTnI检测采用由AU 2700全自动生化分析仪。超声心动图LVEF测定采用Mindry M7便携式彩色多普勒超声仪。LVEF测量方法:LVEF = (左室舒张末容积 - 左室收缩末容积) / 左室舒张末容积。核酸及病原类型检测采用江苏硕世生物技术有限公司生产的荧光

PCR 法试剂盒检测。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 18.0 统计软件进行统计分析,计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示。两样本间比较采用 t 检验,多组资料比较采用单因素方差分析(LSD- t 检验);相关分析采用直线相关分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 普通型组初诊及重型、危重型组入院 24 h 内

表 1 普通型组初诊及重型、危重型组入院 24 h 内 NT-proBNP、CK-MB、cTnI、LVEF 比较

组别	n	NT-proBNP/(pg · ml ⁻¹)	CK-MB/(U · L ⁻¹)	cTnI/(ng · ml ⁻¹)	LVEF/%
普通型组	31	145.13 ± 41.45	19.03 ± 8.46	0.21 ± 0.06	62.27 ± 6.42
重型组	39	229.17 ± 87.47	24.93 ± 9.11	0.32 ± 0.11	59.03 ± 8.45
危重型组	15	4537.42 ± 2234.47	58.34 ± 18.98	0.47 ± 0.17	45.33 ± 9.31
F		136.220	65.920	29.380	23.910
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:表内计量资料数据以($\bar{x} \pm s$)表示

2.2 不同 PCIS 评分组入院 24 h 内 NT-proBNP、CK-MB、cTnI、LVEF 比较 三组间 NT-proBNP、CK-MB、cTnI 比较,极危重组高于危重组,危重组高于非

NT-proBNP、CK-MB、cTnI、LVEF 比较 三组间 NT-proBNP、CK-MB、cTnI 比较,危重型组高于重型组,重型组高于普通型组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。三组间 LVEF 比较,危重型组明显低于重型组和普通型组,差异具有统计学意义($P < 0.05$);重型组、普通型组间 LVEF 无明显差异($t = 1.77, P = 0.08$)。见表 1。

危重组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。三组间 LVEF 比较,极危重组低于危重组,危重组低于非危重组,差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 不同 PCIS 评分组 NT-proBNP、CK-MB、cTnI、LVEF 比较

组别	n	NT-proBNP/(pg · ml ⁻¹)	CK-MB/(U · L ⁻¹)	cTnI/(ng · ml ⁻¹)	LVEF/%
非危重组	37	211.23 ± 85.56	18.78 ± 8.73	0.29 ± 0.12	59.18 ± 8.15
危重组	13	2048.21 ± 1135.56	46.13 ± 7.65	0.37 ± 0.11	53.56 ± 7.49
极危重组	4	8533.29 ± 3135.23	70.86 ± 10.09	0.59 ± 0.21	40.34 ± 7.45
F		146.800	99.830	11.220	11.230
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:表内计量资料数据以($\bar{x} \pm s$)表示

2.3 入院 24 h 内 NT-proBNP 水平、CK-MB、cTnI、LVEF 相关性分析 通过 Spearson 相关性分析方法,结果显示:NT-proBNP 与 CK-MB 呈正相关性($R = 0.675, P < 0.001$);NT-proBNP 与 cTnI 呈正相关性($R = 0.623, P < 0.001$);NT-proBNP 与 LVEF 呈负相关性($R = -0.597, P < 0.001$);LVEF 与 cTnI 无相关性($R = -0.197, P = 0.154$);LVEF 与 CK-MB 无相关性($R = -0.247, P = 0.103$)。

2.4 存活组治疗前后 NT-proBNP、CK-MB、cTnI、LVEF 比较 存活组治疗第 7 d NT-proBNP、CK-MB、cTnI 水平均明显低于入院 24 h 内;LVEF 高于入院 24 h 内,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。见表 3。

2.5 死亡组与存活组入院 24 h 内的 NT-proBNP、CK-MB、cTnI、LVEF 比较 死亡组 NT-proBNP、CK-MB、cTnI 均明显高于存活组,LVEF 明显低于存活组,差异均有统计学意义($P < 0.001$)。见表 4。

表 3 存活组治疗第 7 d 与入院 24 h 内 NT-proBNP、CK-MB、cTnI、LVEF 比较

组别	n	NT-proBNP/(pg · ml ⁻¹)	CK-MB/(U · L ⁻¹)	cTnI/(ng · ml ⁻¹)	LVEF/%
入院 24 h 内	49	268.93 ± 127.65	27.31 ± 9.56	0.37 ± 0.16	54.21 ± 9.75
治疗第 7 d	49	121.00 ± 50.45	16.72 ± 7.64	0.21 ± 0.12	63.71 ± 5.52
t		7.544	2.625	5.600	-5.935
P		<0.001	0.010	<0.001	<0.001

注:表内计量资料数据以($\bar{x} \pm s$)表示

表4 死亡组与存活组入院24 h内的NT-proBNP、CK-MB、cTnI、LVEF比较

组别	n	NT-proBNP/(pg·ml ⁻¹)	CK-MB/(U·L ⁻¹)	cTnI/(ng·ml ⁻¹)	LVEF/%
存活组	49	268.93±127.65	27.31±9.56	0.37±0.16	54.21±9.75
死亡组	5	8428.35±2897.63	63.25±21.72	0.89±0.33	40.54±15.78
t		13.520	6.970	6.190	2.820
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:表内计量资料数据以($\bar{x}\pm s$)表示

2.6 手足口病病原体检出情况 共纳入85例手足口病患儿,共检出病毒64例,其中病毒检出率最高为EV-A71 29例(45.31%),其次CV-A16 21例(32.81%)、通用型EV 14例(21.88%),死亡病例5例均为EV-A71。普通型组病毒主要为CV-A16,检出9例(占检出总数的42.86%);重型组主要为EV-A71 15例(占本组例数38.46%);危重型组主要为EV-A71 11例(占本组例数73.33%)。

3 讨论

HFMD是一种儿童常见传染病。近年来,国内HFMD的发病率一直持续在高位,且具有高死亡率、高致残率的特点,严重威胁我国婴幼儿的生命健康。HFMD常见病原体为肠道病毒,EV-A71和CV-A16是近年来我国HFMD的主要病原体,而EV-A71是重症的主要病原体,CV-A16感染多为普通型病例^[1]。本研究中,普通型病例在CV-A16检出例数占比最多,EV-A71在重型及危重型病例占比分别为38.46%、73.33%,死亡病例全部为EV-A71感染,与既往报道大体相似^[2]。

重型HFMD进展迅速,目前临床尚无特效治疗手段,及时发现重型病例并予以早期干预能明显减少危重型病例的发生,对降低病死率有重要临床意义,因此,早期识别重型病例是临床诊治的关键。HFMD患儿病情加重以及死亡主要与神经源性肺水肿、心肺功能下降甚至衰竭有关^[3-4]。本研究中,重症病例54例,死亡5例,均在入院后1~2 d内死亡,死亡原因均为心肺功能衰竭、循环衰竭。因此积极研究心肺功能衰竭方面的指标将对HFMD病情的判断及预后具有重要临床意义。

肌酸激酶同工酶(CK-MB)和心肌肌钙蛋白I(cTnI)是目前临床在心肌损伤诊断中有重要意义的心肌酶学标志物,心肌受损程度与CK-MB、cTnI升高程度密切相关^[5]。Tan SH等^[6]报道cTnI在重症HFMD患儿中平均上升可达30%~45%。血清cTnI和CK-MB的水平并不能反映HFMD患儿心功能状态。LVEF是最常用的判断心泵功能的指标。LVEF主要与心肌收缩力有关,同时心室的前、后负荷的变化也会影响LVEF^[7]。LVEF对判断心力衰竭具有较高的敏

感性及特异性^[8],故在临床危重症中应用较广。国内文献有研究显示CK-MB、cTnI升高、LVEF降低、白细胞升高、血糖升高为重型HFMD转化为危重型乃至为危重型HFMD死亡的危险因素^[10]。本研究中,危重型组入院24 h内CK-MB、cTnI高于重型、普通型组,重型组高于普通型组;危重型组LVEF低于重型组,重型组与普通型组间无明显差异。另外,死亡组入院24 h内的CK-MB、cTnI水平明显高于存活组,LVEF明显低于存活组。结果说明HFMD血清CK-MB、cTnI水平升高及LVEF的下降与患儿的病情严重程度及预后相关。本研究通过NT-proBNP与心肌酶学指标Spearson相关性分析发现:NT-proBNP与cTnI、CK-MB成正相关,说明NT-proBNP在反映重症手足口病患儿心肌损伤亦有很好的临床价值。另外,通过Spearson相关性分析方法,分析NT-proBNP、cTnI、CK-MB与LVEF的相关性,结果显示cTnI和CK-MB的水平与LVEF无相关性,血清cTnI和CK-MB不能反映HFMD患儿心功能状态,NT-proBNP水平与LVEF呈负相关,说明NT-proBNP水平可间接反映HFMD患儿心功能状态,NT-proBNP水平越高,HFMD患儿心功能状态越差。

NT-proBNP是心力衰竭的敏感神经激素,优于传统的心肌损伤标志物如CK-MB、cTnI等,是心力衰竭的敏感和特异性生物标志物^[11]。李雄等^[12]对先天性心脏病合并心力衰竭患儿的研究发现,患儿血浆NT-proBNP水平随着心力衰竭的加重而大幅升高,中重度心力衰竭组患儿明显高于轻度心力衰竭组,同时多次监测NT-proBNP的变化比单次检测更有意义,治疗后NT-proBNP下降不明显常提示预后不良。黎赛等^[13]研究表明血浆NT-proBNP是一种有助于早期发现重症HFMD神经系统受累和心肺功能障碍的血清标志物,并作ROC曲线分析,血清NT-proBNP浓度>400 pg/ml,提示重症HFMD患儿有并发心衰的可能性,>1500 pg/ml,提示患儿已并发心衰,>5000 pg/ml,预示患儿死亡风险较大。本研究结果:早期危重型组NT-proBNP水平高于重型组,重型组高于普通型组;死亡组NT-proBNP水平明显高于存活组;在疾病恢复期NT-proBNP水平较急性期明显降低,表

明随着 HFMD 病情加重 NT-proBNP 水平不断升高,随着病情好转,又呈现下降趋势,与本研究结果大体一致。

目前有关危重 HFMD 患儿 NT-proBNP 升高的机制已有一些研究和探索^[14-18],归纳如下:①肠道病毒感染的炎症风暴导致交感兴奋,外周血管收缩、阻力增加,大量血液回流心脏,导致心脏前后负荷不断增加,刺激 NT-proBNP 的产生和分泌增加;②神经系统的损伤也可导致 NT-proBNP 的增高,脑组织受损时血浆 NT-proBNP 水平升高,可能与下述因素有关:①脑组织损伤刺激心源性 NT-proBNP 分泌增加;②脑损伤急性期反射性激活血压调节机制使血压升高,心脏后负荷增加导致心脏压力增大,刺激心脏分泌 NT-proBNP;③脑组织损伤后颅内压升高,机械性压迫下丘脑使 NT-proBNP 分泌增加;④当延髓等 NT-proBNP 分泌部位脑组织直接受累时,缺血缺氧也可刺激 NT-proBNP 的合成分泌增加。

本研究我们同时纳入小儿危重病例评分(PCIS),来统计分析 HFMD 患儿血清 NT-proBNP、CK-MB、cTnI 及 LVEF 与 PCIS 严重程度的相关性。小儿危重病例评分法是国内应用最广泛、最有效的儿童病情严重程度评价体系^[19]。但 PCIS 在临床实际应用中,对神经系统功能障碍不敏感,评分分界线尚存在争议,由于神经系统损害与 HFMD 病情进展、预后密切相关,故有学者认为 PCIS 在重症 HFMD 患儿的应用中,应予适当调整其评分标准才能更好地反映 HFMD 病情严重程度^[20-21]。周永海等^[22]回顾性分析 483 例 HFMD 患儿,结果显示 PCIS 评分低于 80 分病死率明显升高。因此本研究中,我们在 PCIS 评分分组标准分界线中,相应提高了 10 分,即分值 >90 分为非危重;81~90 分为危重; ≤ 80 分为极危重。本研究显示 PCIS 评分越低组 HFMD 患儿的血清 NT-proBNP、CK-MB、cTnI 水平越高,LVEF 值越低。因此,无论从 HFMD 临床分期,还是根据 PCIS 评分来看,血清 NT-proBNP、CK-MB、cTnI 水平及 LVEF 与 HDMF 患儿病情严重程度密切相关。

综上,重症 HFMD 患儿 NT-proBNP、CK-MB、cTnI 水平均有升高,可反映 HFMD 患儿的心肌损伤情况。NT-proBNP 还可反映 HFMD 患儿心功能状态,NT-proBNP 水平越高,心功能状态越差。总之,NT-proBNP 监测对重症 HFMD 诊疗有重要意义,联合检测血清 NT-proBNP、cTnI、CK-MB 及 LVEF,对重症 HFMD 的早期识别、病情严重程度和预后评估有重要临床意义。

参考文献:

- [1] 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.
- [2] 徐艺,史伟,许晶,等.陕西省手足口病重症和死亡病例的流行特征及肠道病毒 71 型 VP1 区基因特征分析[J]. 中国人兽共患病学报,2018,34(5):27-31.
- [3] 王文文,汤光明,田健美,等. EV71 感染所致手足口病的流行病学及其普通型和脑炎型的临床特征分析[J]. 右江民族医学院学报,2018,40(2):145-148.
- [4] 王飞舟.重症 HFMD 死亡患儿主要器官的病理损伤及其免疫损伤机制的初步探讨[D]. 青岛:青岛大学,2014.
- [5] 张乾忠.小儿心血管疾病实验室检查进展及指标正确解析——心肌损伤生化标志物应用进展及检测结果解析[J]. 中国实用儿科杂志,2013(7):481-487.
- [6] Tan SH, Ong KC, Wong KT. Enterovirus 71 can directly infect the brainstem via cranial nerves and infection can be ameliorated by passive immunization[J]. Journal of Neuropathology & Experimental Neurology, 2014, 73(11): 999-1008.
- [7] 中国医师协会超声医师分会. 超声心动图检查指南[M]. 北京:人民军医出版社,2016:48-54.
- [8] 高云华.心脏超声在重症患者液体管理中的应用[J]. 临床超声医学杂志,2018,20(5):7-11.
- [9] 中华人民共和国卫生部.手足口病诊疗指南(2010 年版)[J]. 国际呼吸杂志,2010(24):1473-1475.
- [10] Chang LY, Lin TY, Hsu KH, et al. Clinical features and risk factors of pulmonary oedema after enterovirus-71-related hand, foot, and mouth disease[J]. Lancet, 1999, 354(9191):1682-1686.
- [11] 叶伟平,邱海燕,吴军华.儿童心肌损伤生物标志物的应用和研究进展[J]. 浙江医学,2018,40(17):98-103.
- [12] 李雄,阳明玉,秦静廷,等.先天性心脏病并心力衰竭患儿血浆氨基末端脑利钠肽前体水平变化的临床意义[J]. 中华实用儿科临床杂志,2012,27(1):19-20.
- [13] 黎赛,莫丽亚,胡彬,等.氨基末端脑利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.
- [14] Tu WJ, Dong X, Zhao SJ, et al. Prognostic value of plasma neuroendocrine biomarkers in patients with acute ischaemic stroke[J]. Journal of Neuroendocrinology, 2013, 25(9):771-778.
- [15] Biteker M, Özden T, Dayan A, et al. Aortic stiffness and plasma brain natriuretic peptide predicts mortality in acute ischemic stroke[J]. International Journal of Stroke, 2015, 10(5):679-685.
- [16] 潘晓峰.急性缺血性脑卒中患者血浆脑利钠肽水平的变化研究[D]. 大连:大连医科大学,2016:36.
- [17] 王英,梁辉,周艳玲,等.大鼠局灶性脑缺血再灌注后脑组织中脑钠肽表达的变化[J]. 中华神经医学杂志,2012, 11(1):24-26.

难以建立满足所有人群需求的单一治疗指南。最近,相关 *H. pylori* 治疗的新指南已经出版^[17-19]。

总而言之,为预防和治疗耐药幽门螺杆菌提供参考,本文采用文献计量学方法对1980年—2019年PubMed数据库中收集的相关文章进行统计分析,分析的内容包括年代、国家、语言及期刊分布和研究热点。然而,由于本研究主题较大,高频主题词比较宽泛,最新的研究热点不足,未来需要进一步阐述和深入研究。

参考文献:

- [1] Peek RM Jr, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* and gastrointestinal tract adenocarcinomas[J]. *Nature Reviews. Cancer*, 2002, 2(1): 28-37.
- [2] Plummer M, Franceschi S, Vignat J, et al. Global burden of gastric cancer attributable to *Helicobacter pylori*[J]. *International Journal of Cancer*, 2015, 136(2): 487-490.
- [3] O'Connor A, O'Morain CA, Ford AC. Population screening and treatment of *Helicobacter pylori* infection[J]. *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology*, 2017, 14(4): 230-240.
- [4] Mentis A, Lehours P, Mégraud F. Epidemiology and Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection[J]. *Helicobacter*, 2015, 20 (Suppl 1): 1-7.
- [5] Doorakkers E, Lagergren J, Engstrand L, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* and Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Cohort Studies[J]. *Journal of the National Cancer Institute*, 2016, 108(9). doi:10.1093/jnci/djw132.
- [6] Thung I, Aramin H, Vavinskaya V, et al. Review article: the global emergence of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance[J]. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2016, 43(4): 514-533.
- [7] Gao W, Cheng H, Hu F, et al. The evolution of *Helicobacter pylori* antibiotics resistance over 10 years in Beijing, China[J]. *Helicobacter*, 2010, 15(5): 460-466.
- [8] Cai J, Huang H, Song W, et al. Preparation and evaluation of lipid polymer nanoparticles for eradicating *H. pylori* biofilm and impairing antibacterial resistance in vitro[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2015, 495(2): 728-737.

- [9] Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, et al. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *Gastroenterology*, 2017, 153(2): 420-429.
- [10] Flores-Treviño S, Mendoza-Olazarán S, Bocanegra-Ibarias P, et al. *Helicobacter pylori* drug resistance: therapy changes and challenges[J]. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, 2018, 12(8): 819-827.
- [11] 唐艳波, 韦照勇, 覃启鲜, 等. 幽门螺杆菌毒力与胃十二指肠疾病相关性分析[J]. *右江民族医学院学报*, 2016, 38(6): 583-585, 594.
- [12] Trespalacios-Rangel AA, Otero W, Arevalo-Galvis A, et al. Surveillance of Levofloxacin Resistance in *Helicobacter pylori* Isolates in Bogotá-Colombia (2009-2014) [J]. *PloS One*, 2016, 11(7): e0160007.
- [13] Smith SM, O'Morain C, McNamara D. Antimicrobial susceptibility testing for *Helicobacter pylori* in times of increasing antibiotic resistance [J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2014, 20(29): 9912-9921.
- [14] Arslan N, Yilmaz Ö, Demiray-Gürbüz E. Importance of antimicrobial susceptibility testing for the management of eradication in *Helicobacter pylori* infection[J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2017, 23(16): 2854-2869.
- [15] Hu Y, Zhang M, Lu B, et al. *Helicobacter pylori* and Antibiotic Resistance, A Continuing and Intractable Problem [J]. *Helicobacter*, 2016, 21(5): 349-363.
- [16] Gong Y, Yuan Y. Resistance mechanisms of *Helicobacter pylori* and its dual target precise therapy[J]. *Critical Reviews in Microbiology*, 2018, 44(3): 371-392.
- [17] Fallone CA, Chiba N, van Zanten SV, et al. The Toronto Consensus for the Treatment of *Helicobacter pylori* Infection in Adults[J]. *Gastroenterology*, 2016, 151(1): 51-69. e14.
- [18] Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report[J]. *Gut*, 2017, 66(1): 6-30.
- [19] Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, et al. ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection [J]. *The American Journal of Gastroenterology*, 2017, 112(2): 212-239.

收稿日期: 2019-12-03; 修回日期: 2020-03-28

(上接第223页)

- [18] Kenji Maruyama, Tsuyoshi Shiga, Mutsumi Iijima, et al. Brain Natriuretic Peptide in Acute Ischemic Stroke[J]. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases: the official journal of National Stroke Association*, 2014, 23(5): 967-972.
- [19] 谢峰, 田艳娟. 小儿危重病例评分法在儿童重症监护病房中的应用[J]. *宁夏医科大学学报*, 2013, 35(5): 583-584.

- [20] 陆文峰, 王丽杰, 刘春峰, 等. 几种重症评分在儿科的临床应用[J]. *中国小儿急救医学*, 2015, 22(10): 714-717.
- [21] 陈杰, 余真君. 重症评分在手足口病中的应用[J]. *中国乡村医药*, 2018, 25(7): 71-72.
- [22] 周永海, 陈伊莉, 夏芳琴, 等. 2种危重症评分在手足口病并脑炎病情评估中的应用研究[J]. *中华全科医学*, 2016, 14(3): 428-430.

收稿日期: 2019-12-03; 修回日期: 2019-12-30