

116 例重症手足口病临床分析

俞秀丽 过建春 石伟珍 娄国强

摘要 **目的** 分析、总结重症手足口病病例的临床表现、流行病学特征,帮助及早发现重型病例。**方法** 回顾性分析杭州市第六人民医院 2010 年 4~8 月收住院的 116 例重症手足口病的临床表现、流行病学特征。**结果** 发病年龄以 3 岁以下为主,发热发生率为 100%,出现肢体抖动、肢体无力或肌阵挛症状的占 92.24%,反复或持续发热发生率为 58.62%,病原学检查肠道病毒 71 型(EV71)核酸阳性 74.51%;死亡 4 例,占 3.45%。**结论** 肢体抖动、肌阵挛、发热持续时间对早期发现重型病例有重要的提示意义。

关键词 手足口病 临床表现 临床分析

Clinical Analysis of 116 Cases of Severe Hand, Foot and Mouth Disease in Hangzhou. Yu Xiuli, Guo Jianchun, Shi Weizhen. Integrated TCM - WM Department, The Sixth People's Hospital of Hangzhou, Zhejiang 310014, China

Abstract Objective To analyze and summarize the clinical manifestations and epidemic features of severe hand, foot and mouth disease (HFMD) to help to detect these cases early. **Methods** 116 cases of severe HFMD were retrospectively analyzed from April to August, 2010 in the Sixth People's Hospital of Hangzhou. **Results** The most cases were less than 3 years old. All the cases had fever. 92.24% cases had limb trembling, limb weakness or myoclonus. 58.62% cases had fever repeatedly or persistently. 74.51% cases were positive for Enterovirus 71 (EV71) detected by PCR. The mortality was 3.45%. **Conclusion** Symptoms as limb trembling, limb weakness, myoclonus, duration of fever have important significance for detecting the severe cases early.

Key words Hand, foot and mouth disease; Clinical manifestations; Clinical analysis

2010 年手足口病再度流行,全国各地出现多例死亡病例,危害极大。为帮助临床医师及早发现、及时治疗以防止病情恶化,提高抢救成功率,降低病死率,现将笔者医院自 2010 年 4~8 月收治的 116 例重症手足口病病例的流行病学及临床表现总结分析如下。

资料与方法

1. 病例选择:入选标准:我院自 2010 年 4~8 月收治的符合卫生部制定的《手足口病诊疗指南(2010 年版)》的诊断标准的重症手足口病的病例^[1]。排除标准:排除发病前患有神经系统疾病、严重的肝肾疾病的病例。共入选病例 116 例,其中重型 110 例,危重型 6 例。男孩 76 例,女孩 40 例,年龄 7 个月~12 岁。

2. 研究方法:对病例进行回顾性分析:①发病年龄、性别及人群分布;②临床表现及并发症;记录患儿入院前病史资料及住院期间各项临床症状、治疗经过,对住院期间发生的并发症进行诊治;③辅助检查:血白细胞计数、血糖、心肌酶谱、

脑电图、头颅 CT 及病原学检查等结果;④转归。

3. 统计学方法:正态分布指标采用($\bar{x} \pm s$)表示,偏态分布指标采用中位数(25%百分位数,75%百分位数)表示。

结 果

1. 发病年龄、性别及人群分布:116 例重症病例的中位发病年龄为 24(17, 35)个月。最大 12 岁,最小 7 个月龄。3 岁以下共 95 例,占 81.90%。男性 76 例,女性 40 例,男性:女性为 1.90:1。散居儿童 99 例(85.34%),幼托儿童及学生 17 例(14.66%)。发病前 1 周有明确手足口病接触史者 31 例(26.72%)。

2. 临床表现:(1)发热 116 例(100%),其中发热时间 < 48h 的 12 例(10.34%),48~72h 的 36 例(31.03%),> 72h 的 68 例(58.62%)。低热(37.5~38.0℃)5 例,中度发热(38.1~39.0℃)17 例,高热(39.1~41.0℃)94 例。多数患儿表现为高热及发热时程超过 3 天。1 例危重型患儿发热仅半天,体温最高 38.0℃。(2)全部 116 例患儿均有皮疹(100%)。皮疹或黏膜疹分布于手足口部 72 例,手足臀口部 35 例,仅手足部 3 例,口腔黏膜+臀部或膝部 6 例。皮疹平均消退时间为 7.59±3.25 天。(3)神经系统表现:肢体抖动伴肌阵挛 91 例(78.45%),肢体抖动伴

基金项目:国家中医药管理局行业专项项目(200907001-3)

作者单位:310004 杭州市第六人民医院中西医结合科/浙江省传染病重点学科;杭州市第二人民医院(娄国强)

通讯作者:过建春,电子信箱:guojianchun1961@126.com

肌阵挛、呕吐 15 例(12.93%),肢体无力(左下肢迟缓性麻痹 1 例(0.86%),抽搐 3 例(2.59%),其中 1 例为昏迷伴抽搐。(4)并发症:肺水肿 3 例(2.59%),病毒性脑炎 109 例(93.97%),脑干脑炎 6 例(5.17%),外周神经损害(急性迟缓性麻痹)1 例。

3. 辅助检查:(1)血常规:外周血白细胞计数(14.36 ± 3.22) $\times 10^9/L$,中性粒细胞比例 0.74 ± 0.12 ,中性粒细胞计数(10.57 ± 2.89) $\times 10^9/L$ 。(2)血糖:以空腹血糖 $3.9 \sim 6.1$ mmol/L,轻度增高 $7.0 \sim 8.4$ mmol/L,中度增高 $8.41 \sim 10.1$ mmol/L,重度增高 > 10.1 mmol/L 为标准,患儿血糖正常 98 例(84.48%),轻度升高 10 例(8.62%),血糖 < 3.9 mmol/L 者 8 例(6.90%)。(3)心肌酶谱:肌酸磷酸激酶同工酶(CK-MB)升高 71 例,其中升高 1 倍以上 33 例,升高 2 倍以上 5 例。肌钙蛋白 I 定量检测均在正常范围。(4)脑电图检查和头颅 CT 检查:完成脑电图检查 109 例,无异常 66 例,轻度异常 31 例,中度异常 9 例,重度异常 3 例。限于本院条件无法行头颅磁共振检查,故改头颅 CT 检查。头颅 CT 完成 86 例,但仅有 1 例发现额叶有可疑病灶。遗憾的是,本组资料中死亡的 3 例患儿均为夜间入院后数小时即发生病情急剧变化,未能行脑电图及 CT 检查,另 1 例入院时即为昏迷状态,未能完成脑电图及头颅 CT 检查。(5)病原学检查:其中 51 例重症手足口病患儿进行病毒学检查, EV71 核酸阳性 38 例(74.51%),柯萨奇病毒抗体阳性 13 例(25.49%)。

4. 治疗:①一般治疗:注意隔离,避免交叉感染。适当休息,清淡饮食,做好口腔和皮肤护理;②对症治疗:发热等症状采用痰热清注射液、热毒宁注射液清热解毒,利巴韦林注射液抗病毒,羚羊角颗粒、美林口服液等中西医结合治疗;③神经系统受累的治疗:限制入量,酌情应用 20% 甘露醇、呋塞米针剂每天 $1 \sim 2$ mg/kg 体重、清蛋白注射液(0.4 g/kg)等控制颅高压,静脉注射免疫球蛋白($1 \sim 2$ g/kg,分 2 天用),短期大剂量甲泼尼龙针剂 [$2 \sim 10$ mg/(kg·d)],酌情应用 $2 \sim 4$ 天左右),监测血糖,镇静、止惊;④呼吸、循环衰竭治疗:吸氧,确保两条静脉通道通畅,监测呼吸、心率、血压和血氧饱和度。根据血压、循环的变化可选用米力农、多巴胺、多巴酚丁胺等药物。抑制胃酸分泌。呼吸功能障碍时,及时气管插管使用正压机械通气。昏迷患儿予留置胃管、导尿管;⑤恢复期治疗:促进各脏器功能恢复,功能康复治疗,中西医结合治疗。

5. 住院天数与转归:住院天数平均 8.21 ± 1.98 天。治愈 112 例,死亡 4 例。

讨 论

目前已知引起手足口病的肠道病毒多达 20 多种,其中以柯萨奇病毒 A16 和 EV71 最常见。近年来我国多省发生手足口病流行,多位学者报告其主要病原体为柯萨奇病毒 A16 和 EV71,尤以 EV71 为多^[2-5]。此外,亦有柯萨奇病毒 B3 引起重症手足口病的报道^[6]。我们对 51 例重症患儿进行了病原学检查, EV71 核酸阳性 38 例,占 74.51%,柯萨奇病毒抗体阳性 13 例,占 25.49%。4 例死亡病例均为 EV71 核酸阳性。说明此次本地区重症手足口病流行的主要病原体是 EV71 和柯萨奇病毒,尤其是 EV71。国外有学者报道近 2 年来当地流行的手足口病亦以 EV71 感染为主,且与非 EV71 病例对比,发现 EV71 感染者年龄更小,脑膜脑炎的症状更多^[7]。我们检测未发现 EV71 和柯萨奇病毒同时感染的病例,这与国内其他学者报道一致^[2]。

毛国顺等研究认为年龄小于 3 岁患儿易出现重症,外周血白细胞计数及中性粒细胞增高、呼吸增快、心率增快、血糖升高可能是病情进展的预测因素^[8]。他们报道肺水肿组中性粒细胞计数及比例均较轻症组显著升高。本组资料中 3 岁以下病例占了 81.90%,且外周血白细胞计数及中性粒细胞增高,与文献报道相符。《手足口病诊疗指南(2010 年版)》指出,病情危重者可有血糖升高。本组资料亦发现部分重症患儿血糖轻度升高,但未发现显著升高者,可能与本组资料中危重型病例数(6 例)较少有关。

本组资料中男孩 76 例(65.52%),女孩 40 例(34.48%)。男孩发病率明显高于女孩,且死亡的 4 例均为男孩。国内亦有学者报道男孩发病率明显高于女孩^[3,9]。但性别是否为手足口病发展为重症的危险因素之一,尚有待更多的病例观察研究。

本组资料提示部分重症病例有心肌酶谱的升高,但未能观察到该数据与病情轻重有相关,且未发现肌钙蛋白 I 升高者。以往有学者对此做了深入研究,对死于肺水肿、心肺衰竭病例尸解后进行病理学研究和心肌 EV71 病原学检查,发现这些病例都存在脑实质和脑干病变,而心肌组织无明显的炎症反应,而表现为肌纤维变性、心肌细胞凋亡,且心肌 EV71 无阳性发现^[10]。故推测重症患儿心肌酶谱升高、心动过速、急性心力衰竭的原因可能与神经源性心脏损害有关,而非病毒性心肌炎^[10]。

《手足口病诊疗指南(2010年版)》指出,肌阵挛是重症病例的神经系统表现之一。我们观察发现体温正常的患儿亦有部分出现肌阵挛现象。但密切观察下,无一例出现病情加重。在116例重症患儿中,发热比例高达100%,发热时间>72h的患儿高达58.62%,故我们认为只有肌阵挛同时伴有发热,以及发热的时程长才是病情严重与否的极其重要的信号之一。发热持续不退或反复时,应想到出现并发症的可能。手足口病最易出现神经系统受累,因此,我们对发热超过4天而虽无肢体抖动、肌阵挛等症状的11例患儿进行了腰椎穿刺术,其中6例患儿脑脊液检查提示有核细胞数明显升高,明确并发了病毒性脑炎。鉴于此类患儿仅有发热时程长而无其他特异临床表现,存在病情突然加重危及生命的危险,故建议密切监测体温,对于体温持续或反复升高者,应积极复查胸片或进一步行腰椎穿刺等检查以尽早发现重症病例,及时处理,提高治愈率,降低病死率。

本组重症手足口病患儿病例均有神经系统损害。其中115例为中枢神经系统损害(脑炎、脑干脑炎),1例出现外周神经损害(急性迟缓性麻痹)。有研究表明,患儿合并急性肺水肿者多为神经源性,与脑干损伤有关^[11,12]。而且,神经源性肺水肿是重症手足口病患儿死亡的主要原因^[13,14]。本组有3例并发神经源性肺水肿、脑干脑炎的患儿是在发病的第3~4天出现高热、肌阵挛、肢体抖动、多汗,且均于出现神经系统症状之后24h内突然出现急性肺水肿。虽经气管插管、人工辅助呼吸、呼吸机辅助呼吸等紧急抢救,仍无法避免死亡。此3例患儿在突发肺水肿之前,仅有肢体抖动、肌阵挛而并无嗜睡、昏迷、呼吸不规则等表现,病情在极短时间内急剧变化,数小时即死亡。另3例并发脑干脑炎的患儿,经积极抢救,治愈2例,死亡1例(死于中枢性呼吸衰竭)。国外学者Chang等报告手足口病并发脑干脑炎7例,其中5例在发病12h内死亡^[14]。可见该疾病在少数患儿表现极其凶险,需高度重视。

本组病例中肢体抖动伴肌阵挛91例(78.45%),肢体抖动伴肌阵挛、呕吐15例(12.93%),抽搐3例(2.59%)。可见肌阵挛与肢体抖动是神经系统损害最常见表现,且常发生于病情恶化的初期,当患儿同时有发热时,有重大临床意义。从116例患儿的诊治及转归来看,虽然有极少数病例发展迅猛,病情凶险,预后极差,但是绝大部分病例经过积极治疗均顺利康复。而一旦出现肺水肿、脑干脑

炎等极其严重的并发症则严重威胁生命,抢救成功率不高。

基于HFMD的流行且目前尚无疫苗在临床应用,手足口病的临床诊治任务在相当长的时间内依然是很艰巨的^[15]。故而在大量的就诊患儿中及时识别、发现重症病例是极其重要的。对所有就诊患儿应详细询问有无肌阵挛与肢体抖动以及发热持续时间,这是非常容易做到而且极其重要的,对及时发现、及时识别、及时治疗重症患儿有很大帮助。

参考文献

- 1 卫生部.《手足口病诊疗指南(2010版)》.2010
- 2 Li L, He Y, Yang H, *et al*. Genetic Characteristics of Human Enterovirus 71 and Coxsackievirus A16 Circulating from 1999 to 2004 in Shenzhen, People's Republic of China. *J Clin Microbiol*, 2005, 48(3):3835-3839
- 3 王连森,毕振强,房玉英,等.2008年山东省手足口病流行病学分析. *山东医药*, 2009, 49(19):45-46
- 4 张寿斌,廖华,黄呈辉,等.深圳237例手足口病肠道病毒血清型基因及临床特征. *中国当代儿科杂志*, 2008, 10(1):38-41
- 5 徐文体,高璐,张颖,等.天津市手足口病患儿危险因素的病例对照研究. *中华流行病学杂志*, 2009, 30(1):100-101
- 6 施海晶,刘建生,王丽春,等.一株引起手足口病重症感染的柯萨奇B3病毒变异株的生物学分析. *中华医学杂志*, 2010, 90(16):1141-1144
- 7 Ryu WS, Kang B, Hong J, *et al*. Clinical and etiological characteristics of enterovirus 71 related disease during a recent 2-year period in Korea. *J Clin Microbiol*, 2010, 48(7):2490-2494
- 8 毛国顺,罗玲,刘晓琳,等.手足口病轻症与重症患者临床特征比较. *中华传染病杂志*, 2008, 26(7):387-390
- 9 俞蕙,叶颖子,耿胜竞.上海地区2008年儿童手足口病临床流行病学特征分析. *复旦学报(医学版)*, 2009, 36(3):300-302
- 10 Fu YC, Chi CS, Chiu YT, *et al*. Cardiac complications of enterovirus rhomb-encephalitis. *Arch Dis Child*, 2004, 89(4):368-373
- 11 Kao SJ, Yang FL, Hsu YH, *et al*. Mechanism of fulminant pulmonary edema caused by enterovirus 71. *Clin Infect Dis*, 2004, 38(12):1784-1788
- 12 Nolan MA, Craig ME, Lahra MM, *et al*. Survival after pulmonary edema due to enterovirus 71 encephalitis. *Neurology*, 2003, 60(10):1651-1656
- 13 Hsia SH, Wu CT, Chang JJ, *et al*. Predictors of unfavorable outcomes in enterovirus 71 related cardiopulmonary failure in children. *Pediatr Infect Dis J*, 2005, 24(4):331-334
- 14 Chang LY, Huang LM, Gau SS, *et al*. Neurodevelopment and cognition in children after enterovirus 71 infection. *N Engl J Med*, 2007, 356(12):1226-1234
- 15 Lee MS, Chang LY. Development of Enterovirus 71 vaccines. *Expert Rev Vaccines*, 2010, 9(2):149-156

(收稿:2010-10-14)