

399 例重症手足口病的实验室检查及临床特征分析

段忠辉 李侗曾 杜晓菲 梁连春

【摘要】 目的 比较肠道病毒 71 型(EV71)感染与其他肠道病毒感染的重症手足口病(HFMD)的实验室检查和临床特征的区别。**方法** 选择 2010 年 5 月~2011 年 9 月于本院住院的重症 HFMD 患者共 399 例。采用荧光 PCR 法检测 EV71,按 EV71 RNA 是否阳性,将患者分为 EV71 感染组和其他 EV 感染组,比较两组患者的年龄、性别、发病至入院天数、是否伴神经系统受累、发病至神经系统受累天数、发热天数、发病至入院的最高体温、是否需入住 ICU 治疗、住院天数和转归、入院时心率、呼吸频率和平均动脉压,并比较两组患者入院时主要的实验室检查结果。**结果** 399 例重症 HFMD 患者中 EV71(+)者 182 例(45.6%)。与其他 EV 感染组相比,EV71 感染组患者发热天数更长、入院时平均动脉压、肌酸激酶水平、血糖水平、入住 ICU 比例(17.6%)和病死率(4.9%)均显著增加,且差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** EV71 为重症 HFMD 患者常见的病原体,EV71 感染所致的重症 HFMD 患者病情更重,预后更差。

【关键词】 手足口病;肠道病毒 71 型;实验室检查;临床特征;预后

The laboratory tests and clinical characteristics of 399 cases with severe hand, foot and mouth disease

DUAN Zhong-hui, LI Tong-zeng, DU Xiao-fei, LIANG Lian-chun. Beijing You-an Hospital, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Corresponding author: LIANG Lian-chun, Email: llc671215@sohu.com

【Abstract】 Objective To compare the laboratory parameters and clinical characteristics of severe hand, foot and mouth disease (HFMD) between patients with enterovirus 71 (EV71) infection and non-EV71 enterovirus infection. **Methods** Total of 399 patients with severe HFMD were enrolled from May 2010 to September 2011. Ribonucleic acid (RNA) of EV71 and Coxsackie virus group A16 (CoxA16) were detected by real-time fluorescence quantitative PCR from the samples of throat swab, respectively. According to whether EV71 RNA was positive, the patients were divided into two groups including the EV71 infection group and non-EV71 enterovirus infection group. The age, gender, days of onset to admission, whether the nervous system involved, days of the nervous system involvement, days of fever, the maximum temperature from onset to admission, whether requiring admission to ICU for further treatment, days of hospitalization, clinical outcome, vital signs and laboratory detection at admission were compared between the two groups. **Results** Total of 182 cases (45.6%) were EV71 RNA positive among the 399 hospitalized patients. Compared with the non-EV71 infection group, the EV71 infection group had significantly longer days of fever, higher levels of mean artery pressure (MAP), creatine kinase (CK) and blood glucose (GLu), higher proportion of admission to ICU (17.6%) and mortality (4.9%). **Conclusions** EV71 was the common pathogen of severe HFMD. Severe HFMD caused by EV71 infection had much more severe conditions and worse prognosis.

【Key words】 Hand, foot and mouth disease; Enterovirus type 71; Laboratory detection; Clinical characteristics; Prognosis

手足口病(hand foot mouth disease)多发生于 5 岁以下儿童,是婴幼儿常见的传染病,肠道病毒 71

型(Enterovirus 71, EV71)感染是本病流行的主要病因^[1]。EV71 和其他 EV 感染的手足口病重症患者在临床症状上难以区分,但 EV71 感染易引起无菌性脑膜炎、脑干脑炎和急性迟缓性麻痹、神经源性肺水肿等,易致严重的神经系统疾病,进而危及生命。本研究收集了本院感染科病房收治的 399 例重症手

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2012.06.006

作者单位:100069 北京,首都医科大学附属北京佑安医院重症肝病科(段忠辉),感染三科(李侗曾、杜晓菲、梁连春)

通讯作者:梁连春,Email:llc671215@sohu.com

足口病患者的临床资料,按 EV71 RNA 检测阳性与否,分为两组,比较 EV71 感染与非 EV71 感染患者实验室检查和临床特征的差别。

资料与方法

一、资料来源

回顾性分析 2010 年 5 月~2011 年 9 月于首都医科大学附属北京佑安医院感染科住院的手足口病重症患者共 399 例,其中男性 262 例,女性 137 例,年龄为 3 个月~9 岁 6 个月。诊断均符合《手足口病诊疗指南(2010 年版)》中重症手足口病的诊断标准^[2]。排除标准:既往有神经系统、心血管、肝脏、肾脏基础疾病患者。入住 ICU 标准:①严重的神经系统症状及体征(抽搐、昏迷、急性迟缓性麻痹或脑膜刺激征);②神经系统受累的基础上,出现持续高热、呼吸异常、循环功能障碍、外周血 WBC 计数明显升高、血糖升高中任 1 条。所有患者均签署知情同意书。

二、方法

1. 实验室检查和临床特征的采集:所有患儿入院第 1 天均采集咽拭子,采用荧光 PCR 法检测 EV71 和 CoxA16,采集患儿年龄、性别、发病至入院的天数、是否神经系统受累、发病至神经系统受累天数、发热天数、住院天数、是否入住 ICU 治疗、转归、发病至入院时最高体温(T-max)、入院时心率、呼吸频率、平均动脉压和主要实验室检查结果[C-反应蛋白(CRP),血白细胞计数(WBC)、中性粒细胞百分比(N%)、淋巴细胞百分比(L%)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶-MB(CK-MB)、乳酸脱氢酶(LDH)、羟丁酸脱氢酶(HBDH)、葡萄糖(Glu)、钾(K⁺)、钠(Na⁺)、氯(Cl⁻)。患儿入院后治疗遵循《手足口病诊疗指南(2010 年版)》和《肠道病毒 71 型(EV71)感染重症病例临床救治专家共识(2011 年版)》标准^[3]。

2. 病毒标本采集、RNA 的提取及逆转录反应:患者入院第 1 天采集咽拭子样本,置于装有 3~5 ml 混有两性霉素、庆大霉素的病毒采样管中。-20℃ 以下保存,7 d 内标本进行集中检测。使用 RNA 提取试剂盒(Qiagen Viral RNA Mini Extraction kit,德国 QIAGEN 公司),严格按说明操作。使用逆转录试剂盒(深圳 Fementas 公司)。使用随机引物,将提取的 RNA 逆转录合成病毒 cDNA。cDNA 样本置 -20℃ 保存待用。

3. PCR-荧光探针法检测 EV71 和 CoxA16:使用 EV71 和 CoxA16 核酸检测试剂盒(广州中山大学达

安基因股份有限公司),采用 Stratagene M × 3000P PCR 仪(上海智岩科学仪器有限公司),按照说明书操作进行。

三、统计学处理

采用 SPSS 13.0 统计学软件进行分析,所有计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料行 χ^2 检验;以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、病毒核酸检测结果

399 例住院患者中有 182 例(45.6%) EV71(+),13 例(3.3%) CoxA16(+). 肠道病毒总检出率为 48.9%。其余 204 例患者两种病原体核酸检测均阴性。

二、实验室检查及临床特征比较

两组患者实验室检查及临床特征结果见表 1~3。EV71 感染组与其他 EV 感染组相比,入院时平均动脉压(mean artery pressure, MAP)、肌酸激酶(creatine kinase, CK)和血糖(blood glucose, Glu)水平均较高,且差异均有统计学意义($P < 0.05$)。EV71 感染组与其他 EV 感染组相比,有更长的发热天数、更高的入住 ICU 比例及病死率,且差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

讨 论

手足口病是由肠道病毒引起的丙类急性传染病。引起手足口病的肠道病毒有 20 多个血清型,如 CoxA 4 型、5 型、9 型、10 型、16 型, CoxB2 型、5 型, ECHO 病毒和 EV71 等,其中以 CoxA16 及 EV71 型最为常见^[4]。通常,不同病原体所致普通手足口病在临床症状等方面难以区分,而重症手足口病多由 EV71 感染所致,可引起脑炎、脑脊髓膜炎、脑干脑炎,导致脑水肿、颅内压增高,发生神经源性肺水肿和心肺功能衰竭,可在短期内危及生命^[5]。近年来,我国发生了多次以 EV71 型为主的手足口病暴发和流行,患儿临床表现轻重不同,预后存在很大差异^[6]。

本院收治的 399 例重症手足口病患者中有 45.6% EV71(+),3.3% CoxA16(+). 肠道病毒总检出率为 48.9%,提示重症手足口病患者中以 EV71 感染为主,与既往报道一致^[7]。而张新等^[8]报道北京市 2010 年手足口病患者中 EV71 总阳性率为 34.39%;CoxA16 阳性率为 39.30%;本研究中 EV71 感染率高于其报道,提示 EV71 感染更易出现重症病例;而 CoxA16 感染率显著低于其报道,提示 CoxA16 感染后重症化率低,与既往报道类似^[9]。而本研究中 51.1% 患者两种病毒 RNA 检测均显示阴

表1 两组患者的实验室检查结果 ($\bar{x} \pm s$)

分组	例数	CRP (mg/dl)	WBC ($\times 10^9/L$)	N (%)	L (%)	ALT (U/L)
EV71 感染组	182	3.59 \pm 4.06	11.22 \pm 4.17	59.07 \pm 16.75	33.40 \pm 15.41	23.21 \pm 29.43
其他 EV 感染组	217	6.00 \pm 7.17	11.15 \pm 4.70	55.68 \pm 18.74	36.36 \pm 17.27	24.74 \pm 47.55
<i>t</i>		-1.356	0.147	1.888	-1.779	-0.373
<i>P</i>		0.183	0.880	0.060	0.076	0.709

组别	例数	AST (U/L)	CK (U/L)	CK-MB (U/L)	LDH (U/L)	HBDH (U/L)
EV71 感染组	182	37.80 \pm 18.08	166.02 \pm 221.42	14.96 \pm 6.45	257.62 \pm 62.34	218.99 \pm 48.45
其他 EV 感染组	217	40.10 \pm 26.33	127.26 \pm 110.40	16.06 \pm 7.87	260.74 \pm 78.57	222.49 \pm 69.41
<i>t</i>		-0.991	-2.122	-1.496	-0.426	-0.564
<i>P</i>		0.322	0.034	0.135	0.670	0.573

组别	例数	Glu (mmol/L)	K ⁺ (mmol/L)	Na ⁺ (mmol/L)	Cl ⁻ (mmol/L)
EV71 感染组	182	6.72 \pm 3.46	4.28 \pm 0.43	136.31 \pm 3.48	100.82 \pm 23.24
其他 EV 感染组	217	6.10 \pm 1.60	4.34 \pm 1.58	136.21 \pm 4.41	104.05 \pm 64.53
<i>t</i>		2.025	-0.494	0.241	-0.633
<i>P</i>		0.044	0.622	0.809	0.527

注:C-反应蛋白(CRP)、血白细胞计数(WBC)、中性粒细胞百分比(N%)、淋巴细胞百分比(L%)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶-MB(CK-MB)、乳酸脱氢酶(LDH)、羟丁酸脱氢酶(HBDH)、葡萄糖(Glu)、钾(K⁺)、钠(Na⁺)、氯(Cl⁻)

表2 两组患者的临床特征 [例(%)]

组别	例数	男性	神经系统受累	入住ICU	死亡
EV71 感染组	182	115(63.2)	142(78.0)	32(17.6)	9(4.9)
其他 EV 感染组	217	147(62.7)	166(76.5)	22(10.1)	3(1.4)
<i>OR</i>		0.817	1.091	1.891	3.771
95% CI		0.540 ~ 1.237	0.681 ~ 1.746	1.055 ~ 3.388	0.989 ~ 13.918
χ^2		0.911	0.131	4.687	4.307
<i>P</i>		0.340	0.718	0.030	0.038

表3 两组患者的临床特征 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	月龄(月)	发病至入院天数(d)	发病至神经系统受累天数(d)	发热天数(d)
EV71 感染组	182	30.42 \pm 19.03	3.65 \pm 1.60	2.60 \pm 1.23	5.13 \pm 2.64
其他 EV 感染组	217	27.94 \pm 16.59	3.73 \pm 1.84	2.43 \pm 1.25	4.45 \pm 2.48
<i>t</i>		1.391	-0.426	1.205	2.671
<i>P</i>		0.165	0.670	0.229	0.008

组别	例数	住院天数(d)	T-max(°C)	心率(次/min)	呼吸频率(次/min)	MAP(mm Hg)
EV71 感染组	182	6.88 \pm 3.91	39.06 \pm 0.64	124.29 \pm 16.80	27.87 \pm 4.15	78.79 \pm 10.32
其他 EV 感染组	217	6.47 \pm 2.67	39.04 \pm 0.73	122.98 \pm 13.39	28.04 \pm 3.99	76.74 \pm 7.96
<i>t</i>		1.250	0.424	0.852	-0.407	2.107
<i>P</i>		0.212	0.672	0.395	0.684	0.036

性,阴性结果可能有以下原因:首先,虽然咽拭子中病毒核酸检出率最高,仅为71.4%^[10];其次可能为其他肠道病毒感染^[4]。

肠道病毒主要损伤部位为皮肤、黏膜、中枢神经系统、肺及心肌,手足口病患者主要死因为心肺功能衰竭^[11]。因此,本研究主要比较两组患者入院时临床特征及常规实验室检查指标存在差别。虽然其他文章报道的EV71感染组与非EV71感染组存在差别,如更易重症化、更易伴神经系统受累,血WBC升高,但本研究未发现,分析原因为本研究入组患者均为重症患者所致^[6-7]。本研究发现,EV71感染所致的重症手足口病患者,发热持续时间更长,MAP及CK、Glu水平更高;EV71感染组入住ICU比例和病死率增加,MAP及Glu升高是明确的重症患者心肺功能衰竭前期的早期表现^[12-13],入住ICU后最主要死因为神经源性肺水肿^[14];另外,重症手足口患儿易发生脑炎,损伤脑干组织特定的具有调节功能的结构,使儿茶酚胺分泌骤然增加,导致心肺功能衰竭。

综上所述,重症手足口病病原体以EV71为主。EV71传染性强,易发展为重症,并且易进展为危重型,病死率高。提示临床应该对重症手足口病患者及时进行EV分型,对EV71感染患者应加强监测,早期发现危重症患者。

参 考 文 献

- 1 Lee MS, Chiang PS, Luo ST, et al. Incidence rates of enterovirus 71 infections in young children during a nationwide epidemic in Taiwan, 2008-09. *PLoS Negl Trop Dis*, 2012, 6(2):1-6.
- 2 中华人民共和国卫生部. 手足口病诊疗指南(2010年版). *国际呼吸病杂志*, 2010, 30(24):1473-1475.
- 3 中华人民共和国卫生部手足口病临床专家组. 肠道病毒71型(EV71)感染重症病例临床救治专家共识. *中华儿科杂志*, 2011, 49(9):675-678.
- 4 Chan YF, AbuBaker S. Recombinant human enterovirus 71 in hand, foot and mouth disease patients. *Emerg Infect Dis*, 2004, 10(8):1468-1470.
- 5 McMinn PC. An overview of the evolution of enterovirus 71 and its clinical and public health significance. *FEMS Microbiol Rev*, 2002, 26(1):91-107.
- 6 何颜霞, 付丹, 操德智, 等. 重症手足口病分组监护治疗80例分析. *中华儿科杂志*, 2009, 47(5):338-343.
- 7 郑磊, 邹文, 周文, 等. 2011年福州地区手足口病315例临床分析. *福建医药杂志*, 2012, 34(1):140-142.
- 8 张新, 曲梅, 李洁, 等. 北京市348例HFMD临床诊断病例的临床症状与实验室检测分析. *中国卫生检验杂志*, 2012, 22(1):90-92.
- 9 Chen SP, Huang YC, Li WC, et al. Comparison of clinical features between coxsackievirus A2 and enterovirus 71 during the enterovirus outbreak in Taiwan, 2008: a children's hospital experience. *J Microbiol Immunol Infect*, 2010, 43(2):99-104.
- 10 Ooi MH, Solomon T, Podin Y, et al. Evaluation of different clinical sample types in diagnosis of human enterovirus 71-associated hand-foot-and-mouth disease. *J Clin Microbiol*, 2007, 45(6):1858-1866.
- 11 甘巧蓉, 郑玲, 李艳珍, 等. 126例手足口病患儿临床分析. *中华实验和临床感染病杂志:电子版*, 2011, 5(2):195-198.
- 12 Liu CC, Tseng HW, Wang SM, et al. An outbreak of enterovirus 71 infection in Taiwan, 1998: epidemiologic and clinical manifestations. *J Clin Virol*, 2000, 17(1):23-30.
- 13 李梅, 党双锁, 高宁, 等. 408例手足口病临床特点及轻重型病例比较. *中华实验和临床感染病杂志:电子版*, 2012, 6(1):37-41.
- 14 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. *Lancet*, 1999, 354(13):1682-1686.

(收稿日期:2012-09-13)

(本文编辑:孙荣华)

段忠辉, 李侗曾, 杜晓菲, 等. 399例重症手足口病的实验室检查及临床特征分析[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志:电子版*, 2012, 6(6):541-544.