

抗-EV71 阳性血浆治疗重症手足口病的临床观察

高远征 贾素华 李翠萍 周衍慧 薛卫红 马长利 张秀铮

【摘要】 目的 探讨抗-EV71 阳性血浆和静脉注射人免疫球蛋白(IVIG)治疗 EV71 感染重症手足口病患儿的效果,以评价抗体血浆的应用价值。**方法** 将 171 例 EV71 感染的重症手足口病患儿随机分为两组,均给予热毒宁、大剂量维生素 C 清热解毒,利巴韦林抗病毒,甘露醇、白蛋白脱水,糖皮质激素和血管活性药物等综合治疗基础上,A 组患者(86 例)给予抗-EV71 阳性血浆联合小剂量静脉注射人免疫球蛋白($200 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)治疗,B 组患者(85 例)给予静脉注射人免疫球蛋白($1 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)治疗。两组患者治疗后退热时间、肢体抖动和神经系统病理征缓解时间,脑脊液、脑电图、MR 复常率及住院天数和治疗费用进行比较。**结果** A 组和 B 组患者病死率分别为 0 和 7.05%,差异具有统计学意义($\chi^2 = 4.379, P < 0.05$)。A 组患者中有 1 例有弛缓麻痹后遗症,治愈率为 98.83%,B 组患者中有 2 例有弛缓麻痹后遗症,治愈率为 90.59%,差异具有统计学意义($\chi^2 = 4.297, P < 0.05$)。另外,两组重症手足口病患儿主要症状缓解时间、住院天数、脑脊液、脑电图和 MR 复查结果差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 应用抗-EV71 阳性血浆联合小剂量人免疫球蛋白治疗重症手足口病,能显著缩短症状的改善时间,降低病死率,缩短住院天数,降低住院费用,值得临床推广应用。

【关键词】 血浆,抗-EV71 阳性;手足口病,重症;EV71 感染

Anti-EV71 positive plasma treatment on severe hand, foot and mouth disease GAO Yuan-zheng, JIA Su-hua, LI Cui-ping, ZHOU Yan-hui, XUE Wei-hong, MA Chang-li, ZHANG Xiu-zheng. Department of Infectious Diseases, Binzhou Tuberculosis Prevention and Treatment Hospital, Shandong 251700, China
Corresponding author: GAO Yuan-zheng, Email:bcgyz@126.com

【Abstract】 Objective To discuss the application value of anti-EV71 positive blood plasma combined with intravenous immunoglobulin (IVIG) in treating severe cases of hand, foot and mouth disease infected with EV71. **Methods** Total of 171 severe cases with hand, foot and mouth disease infected with EV71 were divided into two groups randomly, with reducing and large doses of vitamin C to clear away heat and toxic materials, ribavirin for antiviral therapy, mannitol and albumin to deprive body fluids, and glucocorticoids and vasoactive drugs on the basis of comprehensive treatment. Patients in group A (86 cases) were treated with anti-EV71 positive plasma and low-dose IVIG of $200 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, while patients in group B (85 cases) were treated with IVIG for $1 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ only. The cooling time, limb shaking and nervous system pathological sign remission time, cerebrospinal fluid (CSF), electroencephalogram (EEG), magnetic resonance (MR) normalization rate and days of hospital stay and treatment costs of patients in groups A and B were compared, respectively. **Results** The mortality of patients in A groups and B were 0 and 7.05%, respectively, which were significantly different ($\chi^2 = 4.379, P < 0.05$). One patient in group A had sequelae of flaccid paralysis, and the cure rate was 98.83%, while in group B, two cases had sequelae of flaccid paralysis, and the cure rate was 90.59%, with significant difference ($\chi^2 = 4.297, P < 0.05$). There was significant difference between two groups in the ease time of main symptoms, days of hospital stay, CSF, EEG and MR review results ($P < 0.05$). **Conclusions** The anti-EV71 positive blood plasma combined with low-dose IVIG could significantly shorten the time of symptom improvement, lower fatality rate and hospitalization costs, which is worthy to be extended for practice.

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2012.06.023

基金项目:滨州市卫生局项目(No. 2010-局-020)

作者单位:251700 滨州市,山东省滨州市结核病防治院传染科(高远征、贾素华、李翠萍、周衍慧、薛卫红);滨州市疾病预防控制中心(马长利);滨州市中心血站(张秀铮)

通讯作者:高远征,Email:bcgyz@126.com

【Key words】 Anti-EV71 positive plasma; Hand, foot and mouth disease, severe; EV71 infection

手足口病(hand, foot and mouth disease, HFMD)是由肠道病毒引起的急性传染病, EV71 是我国 HFMD 流行的主要病原体, EV71 传染性强, 传播途径复杂, 短时间内可造成大规模流行, 目前尚无疫苗能预防其感染, 而且缺乏特异高效的抗病毒药物, 尤其是 EV71 感染所致重症病例, 病情进展快、预后差且病死率高。免疫球蛋白一直是传染病预防和治疗的重要手段之一, 为比较抗-EV71 阳性血清与人血丙种球蛋白治疗重症手足口病的疗效, 本研究采用抗-EV71 阳性血浆联合小剂量静脉注射人免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIG)与大剂量静脉注射人 IVIG 治疗 EV-71 感染重症手足口病患儿 171 例, 取得了较显著疗效, 现报道如下。

资料与方法

一、临床资料

171 例重症手足口病患儿为本科室 2010 年 5 月~2011 年 10 月所收治, 患者血液、咽拭子、脑脊液或大便标本经市疾病预防控制中心 RT-PCR 技术检测确定为 EV71 阳性, 脑脊液检查确诊为病毒性脑炎或 MRI 诊断为脑干脑炎、脊髓炎, 均符合重症手足口病诊断标准^[1]。随机分为两组: A 组 86 例, 给予抗-EV71 阳性血浆联合小剂量静脉注射人 IVIG $200 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 治疗, 并签订知情同意书; B 组 85 例, 给予静脉注射人 IVIG $1 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 治疗。两组患者一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性, 见表 1。

二、治疗方法

两组患儿均给予热毒宁、大剂量维生素 C 清热解毒, 利巴韦林抗病毒, 甘露醇、白蛋白脱水, 糖皮质激素、血管活性药物等综合治疗基础上^[2], A 组患者给予抗-EV71 阳性血浆(市中心血站提供), 根据患儿血型给予相同血型血浆 $100 \sim 200 \text{ ml/d}$, 联合小剂量静脉注射人 IVIG $200 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ (山西康宝

生物制品股份有限公司产品), 连用 3~5 d, 可根据病情好转情况加用血浆; B 组患者给予静脉注射人 IVIG $1 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 连用 2 d。观察并记录两组患者治疗后的退热时间, 肢体抖动、神经系统病理征缓解时间, 住院日数及治疗费用, 对脑脊液、脑电图或 MRI 异常者, 治疗 10 d 后复查。对出现呼吸急促、减慢或节律改变; 气道分泌物呈淡红色或血性; 短期内肺部出现湿啰音; 胸片提示肺部渗出性改变者; 血氧饱和度或动脉氧分压明显降低; 频繁抽搐伴深度昏迷; 面色苍白、发绀、血压下降者尽早予机械通气治疗^[2]。

三、统计学处理

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

结 果

一、两组患儿的治疗效果

A 组患儿机械通气治疗 3 例, 无 1 例死亡, 病死率为 0; B 组患儿机械通气治疗 7 例, 6 例肺出血患儿抢救无效死亡, 病死率为 7.05%, 两组病死率差异具有统计学意义 ($\chi^2 = 4.379, P < 0.05$); A 组患儿有 1 例有弛缓麻痹后遗症, 治愈率为 98.83%, B 组患儿有 2 例有弛缓麻痹后遗症, 治愈率为 90.59%, 两组治愈率差异具有统计学意义 ($\chi^2 = 4.297, P < 0.05$)。A 组患儿输血浆后出现过敏反应者 2 例, 经抗过敏治疗后, 皮疹消退。

二、两组患儿症状缓解情况及住院天数

两组重症手足口病患儿主要症状、体征缓解时间、住院天数比较, 差异均具有统计学差异 ($P < 0.05$), 见表 2。

三、两组患儿脑脊液、脑电图和 MRI 复查结果比较

两组患儿脑脊液、脑电图和 MRI 复常率比较, 差异均具有统计学差异 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 1 171 例 EV71 感染重症手足口病患儿的一般临床资料

组别	例数	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	性别 (男/女)	病程 (d, $\bar{x} \pm s$)	发热 (例)	
A 组	86	2.24 \pm 0.11	47/39	3.12 \pm 0.22	43	
B 组	85	2.15 \pm 0.10	46/39	3.12 \pm 0.22	44	
统计量		$t = 0.204$	$\chi^2 = 0.003$	$t = 0.061$	$\chi^2 = 0.550$	
P		> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	
组别	例数	肢体抖动 (例)	病理征阳性 (例)	脑脊液异常 (例)	脑电图异常 (例)	MR 异常 (例)
A 组	86	38	52	43	48	37
B 组	85	36	50	44	46	36
统计量		$\chi^2 = 1.692$	$\chi^2 = 0.038$	$\chi^2 = 0.011$	$\chi^2 = 0.110$	$\chi^2 = 0.012$
P		> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05

表2 两组患儿主要体征缓解时间及住院天数 ($d, \bar{x} \pm s$)

组别	例数	发热	肢体抖动	病理征	住院天数
A组	86	3.79 ± 1.61	1.13 ± 1.03	2.05 ± 1.31	10.85 ± 1.50
B组	85	4.21 ± 1.70	2.10 ± 1.13	2.38 ± 1.22	12.22 ± 1.45
<i>t</i>		3.160	6.352	4.825	8.589
<i>P</i>		< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01

表3 两组患儿脑脊液、脑电图和MRI复查结果
(复常率)[例(%)]

组别	例数	脑脊液	脑电图	MR
A组	86	42/43(97.67)	46/48(95.83)	36/37(97.30)
B组	85	36/44(81.82)	37/46(80.43)	28/36(77.78)
<i>t</i>		4.309	4.003	4.750
<i>P</i>		< 0.05	< 0.05	< 0.05

四、两组患儿所用血浆量及住院费用

A组患儿共计用血浆31 950 ml(其中A型者9 050 ml、B型者11 250 ml、AB型者3 200 ml、O型者8 450 ml),平均用血浆371.5 ml,其中1例患儿用血浆7 d,共1350 ml。A组患儿平均费用为5482.5元,B组平均为12 548.3元,应用血浆组能显著降低治疗费用,减轻患儿家属的经济负担。

讨 论

近年来手足口病在国内多个地区流行,2010年发病约177万例,死亡905例,发病率较2009年增长52.81%,病死率增加154.89%,手足口病严重威胁着婴幼儿的生命安全。流行病学调查显示,EV71感染引起的手足口病呈上升趋势^[3],是我国当今HFMD流行的主要病原体。EV71可引起严重的中枢神经系统并发症,如脑膜炎、脑炎、脑干脑炎、急性和弛缓性瘫痪等^[4-5]。个别患儿病情重,进展快,很快出现中枢性呼吸衰竭、肺水肿和肺出血。EV71成为全球范围内最重要的中枢神经毒性病原^[6-7],对重症患儿早期鉴别并给与积极有效治疗尤为重要。

IVIG含有广谱抗病毒、细菌和其他病原体的IgG^[8],大剂量IVIG治疗重症手足口病的疗效已被公认,且与小剂量比较其疗效并无差异^[9-10]。特异性免疫球蛋白用于疾病预防和治疗已一个世纪有余,对于突发传染病,在无相应疫苗免疫的情况下,可以通过对献血员筛查,筛选出具有特异性抗体的血浆用于疾病预防和治疗。2003年传染性非典型肺炎流行期间,于患者恢复期采集的血浆应用于治疗重症传染性非典型肺炎患者取得了比较好的疗效;2009年5月~12月,H1N1甲型流感流行期间,应用

疫苗注射者和患者恢复期的血浆治疗H1N1甲型流感重症患者,亦取得了较好的疗效,为此卫生部要求各个血站采集血浆,准备在发生重大H1N1甲型流感疫情时调用以治疗重症患者。应用具有特异性抗体的血浆作为特异性免疫治疗方法给患者输注,以阻断EV71感染,对降低重症手足口病患儿的致残率和病死率同样具有重要意义。补充血浆能提供抗体,补充白蛋白可提高免疫力,能有效抑制炎症的发生,对EV71引起的中枢神经系统感染有一定的疗效^[11]。因此,选用含抗-EV71的血浆有利于抑制病毒的感染和复制,从而提高治疗效果。

本研究显示,应用抗-EV71阳性血浆联合小剂量人血免疫球蛋白治疗重症手足口病,能显著缩短症状的改善时间,降低病死率,缩短住院天数,降低住院费用,值得临床推广应用。但不同年龄段献血人群中抗-EV71中和抗体滴度不同,通过对100名健康献血人群中抗-EV71中和抗体的测定,发现19~34岁年龄段的血浆中高滴度的中和抗体量显著高于35岁以上人群血浆中的抗体量^[12]。因此,今后临床治疗中,加强对抗-EV71血浆抗体滴度的检测,有选择性的采用这一年龄段献血人群的血浆,选择高滴度血浆对EV71重症患者进行输注血浆治疗,能够进一步提高临床治疗效果。

参 考 文 献

- 1 中华人民共和国卫生部. 手足口病诊疗指南(2010年版), <http://www.moh.gov.cn/publicfiles/business/htmlfiles/mohyzs/s3586/201004/46884.htm>. [2010-04-21].
- 2 中华人民共和国卫生部. 肠道病毒71型(EV71)感染重症病例临床救治专家共识(2011年版) <http://www.moh.gov.cn/publicfiles/business/htmlfiles/mohyzs/s3585/201105/51750.htm>. [2011-05-13].
- 3 王亚亭. 手足口病的病原及流行病学. 实用儿科临床杂志, 2009, 24(22):1705-1706.
- 4 Zhang Y, Zhu Z, Yang WZ, et al. An emerging recombinant human enterovirus 71 responsible for the 2008 outbreak of hand foot and mouth disease in Fuyang city of China. Virol J, 2010, 7(2):94-95.
- 5 李秀勇, 韩明锋, 冉献贵, 等. 57例重症手足口病临床特点及救治分析. 2008, 29(5):592-593.
- 6 赵颖, 王乾, 周建伟, 等. 手足口病并脑炎90例. 实用儿科临床杂志, 2009, 24(7):502-503.

- 7 陈哲民. 人血丙种球蛋白治疗手足口病合并脑炎疗效分析. 中国误诊学杂志, 2008, 8(33): 8112-8113.
- 8 Pirofsky B. Safety and toxicity of a new serum immunoglobulin G intrave-nous preparation, IGIV pH 4. 25. Rev Infect Dis, 1986, 8 (suppl 4): 457-463.
- 9 董宗祈. 静脉内免疫球蛋白在儿科感染性疾病中的应用. 中国全科医学, 2009, 12(4): 267-269.
- 10 郝建华, 憨贞慧. 不同剂量静脉注射免疫球蛋白治疗重症手足口病的疗效. 实用儿科临床杂志, 2010, 25(21): 1684-1685.
- 11 周世力, 杨帆, 金奇. 肠道病毒 71 型的研究进展. 病毒学报, 2009, 10(3): 124-126.
- 12 戎霞, 李翔, 田新贵, 等. 广州市献血者抗肠道病毒 EV71 中和抗体滴度流行病学调查. 中国输血杂志, 2010, 23(3): 197-200.

(收稿日期: 2011-12-27)

(本文编辑: 孙荣华)

高远征, 贾素华, 李翠萍, 等. 抗-EV71 阳性血浆治疗重症手足口病的临床观察[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2012, 6(6): 604-607.

