

## 179例手足口病合并神经系统损害患者的临床分析

刘罡 曾义岚 陈竹 胡蓉 王丽 易冬玲

**【摘要】目的** 研究2012至2013年四川地区手足口病合并神经系统损害的患者的流行病学、病原学及临床特征,为防治该病提供一定的依据。**方法** 回顾性分析2012年1月至2013年12月住院治疗的手足口病合并神经系统损害的179例患儿的流行病学、病原学及临床特征。**结果** 本组病病例年龄5个月~6岁,平均年龄(1.39±0.34)岁,以婴幼儿(<3岁)最多见(132/179, 73.74%),且男:女(1.75:1);发病高峰在4~8月份(132/179, 73.74%);患儿多有手足口病患儿接触史(48/179, 26.82%)、饭前少洗手或不洗手(56/179, 31.28%)、经常咬手指或玩具(89/179, 49.72%)等危险因素。早期临床表现为皮疹(100%)、发热(169/179, 94.41%)及易惊(134/179, 74.86%)、肢体抖动(53/179, 29.61%)、嗜睡(46/179, 25.70%)、呕吐(36/179, 20.11%)、易激惹(27/179, 15.08%)、抽搐(21/179, 11.73%)以及饮水呛咳(6/179, 3.35%)等神经系统受损表现。病原学以EV71为主(85/121, 70.25%),可有白细胞增多(72/179, 40.22%)、C-反应蛋白升高(59/179, 32.96%)、心肌酶谱升高(16/179, 8.94%)及血糖升高(10/179, 5.59%)等。对152例患儿行腰椎穿刺术,脑脊液均为无色透明,部分患儿脑脊液压力升高(65/179, 42.76%)、白细胞计数增高(57/179, 31.84%);可伴有不同程度的蛋白、葡萄糖和氯化物改变。经治疗后,治愈123例(123/179, 68.72%),好转51例(51/179, 28.49%),死亡5例(5/179, 2.79%),均死于脑干脑炎。**结论** 四川地区手足口病的疫情发生有明显的性别、年龄和季节等差异。不良的卫生习惯、早期非特异性的临床症状、生化学异常及脑脊液改变是手足口病合并神经系统受损的警示信号,应早期识别和治疗。

**【关键词】** 手足口病; 神经系统损害; 临床分析

**Clinical analysis on 179 cases of hand, foot and mouth diseases complicated with nerve system damages**  
LIU Gang\*, ZENG Yilan, CHEN Zhu, HU Rong, WANG Li, YI Dongling. \*Cancer Hospital of Sichuan, Chengdu 610041, China

Corresponding author: ZENG Yilan, Email: 277796360@qq.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the epidemiological, etiological and clinical characteristics of hand, foot and mouth diseases (HFMD) complicated with nerve system damages in Sichuan area in 2012-2013. **Methods** Total of 179 cases of HFMD complicated with nerve system damages in our hospital from January 2012 to December 2013 were enrolled, and the epidemiological, etiological and clinical characteristics were analyzed, retrospectively. **Results** All the 179 cases, aged from 5 months to 6 years old, with the average age of (1.39±0.34) years old, and 73.74% (132/179) of the cases were infant (≤3 years old), the ratio of male children to female ones was 1.75:1. April to August was the peak epidemic period (132/179, 73.74%). Some cases had risk factors such as contacted with HFMD patients (48/179, 26.82%), few or never washed hands before meal (56/179, 31.28%), used to suck fingers or toys (89/179, 49.72%), et al. Early clinical manifestations were skin rash (100%), fever (169/179, 94.41%), skittishness (134/179, 74.86%), limb jitter (53/179, 29.61%), sleepiness (46/179, 25.70%), vomiting (36/179, 20.11%), autism (27/179, 15.08%), convulsion (21/179, 11.73%), hydropsia bucking (6/179, 3.35%) and so on. Huamn enterovirus 71 (EV71) was the major pathogen (85/121, 70.25%). Accompanied with increased white blood cell (WBC) count (72/179, 40.22%), C-reactive protein (59/179, 32.96%), myocardium creatase (16/179, 8.94%) and serum glucose (10/179, 5.59%), and so on. There were 152 cases had lumbar puncture, and the cerebrospinal

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2014.04.015

基金项目: 四川科技支撑计划课题 (No. 2011SZ0121)

作者单位: 610041 成都市, 四川省肿瘤医院(刘罡); 成都市公共卫生临床医疗中心(曾义岚、陈竹、胡蓉、王丽、易冬玲)

通讯作者: 曾义岚, Email: 277796360@qq.com

fluid (CSF) were all colorless and transparent, accompanied with increased CSF pressure (65/179, 42.76%) and WBC count (57/179, 31.84%), or different level of proteinum, glucose and chloridate changes. After treatment, 123 patients (123/179, 68.72%) recurred, 51 patients (51/179, 28.49%) improved, and 5 cases died of brainstem encephalitis (5/179, 2.79%). **Conclusions** The occurrence of HFMD was different among sexes, ages and seasons in Sichuan area. Infaust health habit, nonspecific clinical manifestations, biochemics abnormality and cerebrospinal fluid changes were the early signs of HFMD with nerve system damages, and should be identified in time for early therapy.

**【Key words】** Hand, foot and mouth disease; Nerve system damages; Clinical analysis

手足口病(hand, foot and mouth disease, HFMD)是由多种肠道病毒感染引起的急性传染性疾病,婴幼儿发病率高,于2008年5月被纳入我国法定丙类传染病。HFMD患者一般预后良好,但部分患者可引起无菌性脑膜炎、脑干脑炎、脊髓灰质炎样麻痹以及神经源性肺水肿等多种神经系统相关并发症,致残率及致死率高<sup>[1-2]</sup>。成都市公共卫生临床医疗中心于2012至2013年收治的HFMD合并神经系统损害的患儿共179例,现将其流行病学、病原学及临床特点总结如下。

## 资料与方法

### 一、研究对象

收集成都市公共卫生临床医疗中心2012年1月至2013年12月住院收治的手足口病合并神经系统损害的患儿共179例,诊断均符合《手足口病诊疗指南(2010版)》中诊断标准<sup>[3]</sup>,回顾性分析179例患儿的流行病学特点、临床症状及体征、实验室检查、病原学、治疗及转归等情况。

### 二、研究方法

检查患儿血常规、C-反应蛋白、血糖、肝功能、心肌酶谱等指标;采集患儿咽拭子送检病原学,常规检测肠道病毒71型(human enterovirus 71, EV71)、柯萨奇A16型(Coxsackievirus A16, CoxA16)及肠道通用病毒等。除外腰椎穿刺禁忌证(颅内占位病变、脊柱病变、脑疝以及穿刺部位感染等)、患儿不配合及家长不同意者,入院后48 h内行脑脊液检查。

## 结 果

### 一、流行病学调查

1. 年龄分布: 入组患者发病年龄为5个月~6岁,平均年龄(1.39±0.34)岁。其中,婴儿(≤1岁)93例(占51.96%),幼儿(2~3岁)39例(占21.79%),学龄前儿童(≥3岁)47例(占

26.26%)。

2. 性别分布: 男114例,女65例,男:女=1.75:1。

3. 地区分布: 城区患儿136例(75.98%),乡村患儿43例(24.02%)。

4. 季节分布: 发病高峰在4~8月份(共132例,73.74%),见表1。

5. 危险因素: 有手足口病患儿接触史者48例(占26.82%),饭前少洗手或不洗手者56例(占31.28%),经常咬手指或玩具者89例(49.72%)。

### 二、临床特征

1. 症状及体征: ①皮疹: 所有患儿均出现皮疹(100%)。皮疹多发生在手、足、口腔黏膜和臀部,表现为红色丘疹、斑丘疹和疱疹,数个至数十个不等,无色素沉着和瘢痕形成,但部分患者皮疹不典型。②发热: 169例患儿出现发热(94.41%),多于皮疹前1~3 d出现,多表现为不规则热型,部分患儿出现持续高热(61例,占34.08%)。③早期神经系统表现: 患儿有不同程度的神经系统受损表现,包括易惊(134/179, 74.86%)、病理征阳性(62/179, 34.64%)、肢体抖动(53/179, 29.61%)、嗜睡(46/179, 25.70%)、呕吐(36/179, 20.11%)、易激惹(27/179, 15.08%)、抽搐(21/179, 11.73%)以及饮水呛咳(6/179, 3.35%)等。④其他表现: 咳嗽、流涕和腹泻等。

2. 实验室检查: ①生化检查: 72例患儿(40.22%)白细胞总数及中性粒细胞增多, C-反应蛋白升高者59例(32.96%),心肌酶谱升高者16例(8.94%),血糖升高者10例(5.59%),肝功能异常者4例(2.23%)。②病原学检查: 所有患儿均行咽拭子病毒分离及鉴定,其中121例检出病毒(检出阳性率为67.60%);其中EV71共85株(70.25%),CoxA16共15株(8.38%),其他肠道病毒21株(17.36%)。③脑脊液检查: 除外腰椎穿刺禁忌证和患儿不配合及家长不同意者,对152例患儿行腰椎穿刺术,结果显示脑脊液均为无色透明,其中,脑脊液压力升高者65例(42.76%);

白细胞计数增高者 57 例 (31.84%)；细胞分类以淋巴细胞为主 (120 例, 67.04%)；蛋白升高者 39 例 (25.66%)，降低者 22 例 (12.29%)；葡萄糖升高者 27 例 (15.08%)，降低者 9 例 (5.92%)；氯化物升高者 6 例 (3.95%)，降低者 103 例 (67.76%)。

### 三、治疗

1. 一般治疗：嘱患儿吃易消化的食物，做好口腔护理，防止交叉感染。

2. 对症治疗：有皮疹者采用炉甘石洗剂（上海运佳黄浦制药有限公司产品）和阿昔洛韦软膏（重庆科瑞制药有限公司产品）外涂，有口腔黏膜疱疹者予开喉剑喷雾剂（贵州三力制药有限责任公司产品）喷于患处，静脉滴注胞磷胆碱（齐鲁制药公司产品）改善脑代谢及脑血循环，合并细菌感染时头孢类抗菌药物。

3. 抗病毒治疗：利巴韦林（华中药业股份有限公司产品） $10 \sim 15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ，疗程 3 ~ 5 d。

4. 重症患儿的处理<sup>[4]</sup>：若患儿出现易惊、病理征阳性、肢体抖动、嗜睡、呕吐（36/179, 20.11%）、易激惹、抽搐以及饮水呛咳等神经系统受损表现，适当控制液体入量，及早使用甘露醇（ $1 \sim 2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ，四川科伦药业股份有限公司产品）降颅压，对持续高热、病情进展较快者应用甲泼尼龙琥珀酸钠（少于  $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ，意大利辉瑞公司产品）冲击疗法和丙种球蛋白（成都蓉生药业有限责任公司产品）封闭疗法。若患者出现心率增快、呼吸增快、出冷汗、肢端发凉、血压升高、血糖升高等心肺功能衰竭征兆，及时加用米力农（鲁南贝特制药有限公司产品）和酚妥拉明（上海复旦复华制药有限公司产品）等血管活性药物，必要时加用机械通气<sup>[5]</sup>。

### 四、转归

经治疗后，本组患儿治愈 123 例 (68.72%)，好转 51 例 (28.49%)，死亡 5 例 (2.79%)。本组病例中有 4 例患儿采取气管插管及呼吸机辅助通气，2 例患儿并发急性迟缓性麻痹。死亡病例均为感染 EV71 且并发脑干脑炎。住院天数为 2 ~ 15 d，平均  $(8.24 \pm 2.97) \text{ d}$ 。

## 讨 论

手足口病是全球性传染病，成都市公共卫生

临床医疗中心承担四川地区手足口病的主要救治工作，2010 至 2013 年共收治手足口病 3 261 例，且发病有增加的趋势，其中部分患儿合并神经系统损害，病情重、进展快、并发症多，给临床诊治工作带来了挑战。

HFMD 全年均可发病，本研究显示发病高峰在 4 ~ 8 月份。在合并神经系统损害的 HFMD 病例比中，以婴幼儿 (< 3 岁) 为主 (132/179, 73.74%)，且城区发病较乡村多，与相关报道一致<sup>[6]</sup>，分析原因是由于 HFMD 主要经飞沫或接触传播，而城市人口密集程度高，且婴幼儿免疫功能相对较差，部分患儿还有饭前少洗手或不洗手 (31.28%) 和经常咬手指或玩具 (49.72%) 等不良习惯<sup>[7]</sup>。因此，3 岁以下的城区儿童是手足口病的重点防控对象，应重视对这类人群的健康教育及卫生习惯培养，加强医学监测及隔离治疗。本组病例表现为皮疹、发热及头痛、呕吐、高热、易惊、肢体抖动、嗜睡和烦躁等早期神经系统症状。实验室检查提示 C-反应蛋白、心肌酶谱、血糖以及脑脊液压力升高。有研究表明，血压、心肌酶谱及脑脊液压力水平是手足口病的独立危险因素，其持续性高水平可能提示病情向重症进展<sup>[8]</sup>，临床工作中应加强对这类患者的监测和治疗。

引起 HFMD 的病毒主要是柯萨奇病毒 (Cox) A 组及 B 组 (2 463/2 686, 91.70%)、埃可病毒 (enteric cytopathogenic human orphan virus, ECHO) 和肠道病毒 71 型 (EV71)，其中以 EV71 及 CoxA16 型最为常见。本研究中所有患儿均行病毒分离及鉴定，有 121 例检测出病毒 (阳性率为 67.60%)；其中 EV71 共 85 株 (70.25%)，CoxA16 共 15 株 (8.38%)，其他肠道病毒 21 株 (17.36%)。EV71 是 HFMD 的主要病原体，是继脊髓灰质炎病毒后最值得关注的嗜神经组织性肠道病毒，甚至被誉为“21 世纪的脊髓灰质炎”<sup>[9]</sup>。EV71 主要通过呼吸道、胃肠道入侵人体，继而在黏膜和肠道淋巴组织内增殖，通过淋巴道和血液循环到达相应器官。研究表明，EV71 进入机体后先侵犯外周神经末梢，通过逆向轴突转运而侵犯中枢神经系统<sup>[10]</sup>，而 EV71 VP1 基因编码的衣壳蛋白具有较强的嗜神经性，VP1 在病毒吸附和脱衣壳的过程中，和鸟氨酸脱羧酶、基因捕获锚蛋白重复序列等人体蛋白相结合，从而干扰

表 1 入组患儿发病季节的分布 (例)

年份	1月	2月	3月	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	合计
2012年	1	1	4	12	15	11	9	7	4	1	2	3	70
2013年	2	3	3	11	13	18	21	15	7	8	3	5	109
合计	3	4	7	23	28	29	30	22	11	9	5	8	179

脑内相关蛋白功能、引起神经细胞的变性坏死或凋亡,最终导致神经系统功能紊乱<sup>[11]</sup>。病变最常见于大脑皮层、脑干和脊髓,而在小脑皮质、丘脑神经核及自主神经节较少<sup>[12]</sup>。据报道,2%~10%的EV71感染并发脑脊髓炎患者可进展为急性迟缓性麻痹(acute flaccid paralysis, AFP),其发病与否主要取决于病灶是否位于脊髓前脚及脊神经根。有研究表明,单侧AFP可能逆转,双侧AFP则多遗留运动障碍<sup>[13]</sup>。

目前,HFMD缺乏有效的预防措施、疫苗和特异性治疗药物<sup>[14]</sup>,我国卫生部相继制定了《手足口病预防控制指南(2008年版)》、《手足口病诊疗指南(2010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)》等指南,为临床救治手足口病提供了依据。医者在临床工作中要采取开展健康教育、加强疾病监控、早期诊断及治疗患者等综合措施,尤其重视对合并神经系统损害的HFMD患者的早期识别,根据临床各期的不同病理生理过程来采取相应的救治措施,从而降低该病的病死率和致残率。

### 参考文献

- 1 姚昕,毛群颖,黄维金,等.肠道病毒71型北京分离株全基因组序列分析[J].中华流行病学杂志,2009,30(3):729-732.
- 2 谢国锦,谢芳艺,张国锋,等.人肠道病毒71型和科萨奇病毒A组16型所致手足口病的主要临床表现和预后[J].南京医科大学学报(自然科学版),2011,31(10):1436-1439.
- 3 中华人民共和国卫生部.手足口诊疗指南(2010年版).柳州医学,2012,25(2):140-143.
- 4 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).[EB/OL]. <http://www.moh.gov.cn/mohyzs/s3585/201105/51750.shtml>.
- 5 陆国平,李兴旺,吕勇,等.危重症手足口病(EV71感染)诊治体会[J].中国小儿急救医学,2008,15(3):217-220.
- 6 李梅,党双锁,高宁,等.468例手足口病临床特点及轻重型病例比较[J/CD].中华实验和临床感染病杂志:电子版,2012,6(1):37-41.
- 7 安庆玉,姚伟,吴隼,等.手足口病危险因素的Meta分析[J].中国卫生统计,2013,30(4):576-578.
- 8 张巍,郑浩杰,刘洪德.手足口病普通病例重型进展的相关危险因素[J/CD].中华实验和临床感染病杂志:电子版,2012,4(7):286-287.
- 9 高宁,党双锁,李梅.肠道病毒71型手足口病致神经系统发病机制的最新进展[J/CD].中华实验和临床感染病杂志:电子版,2012,6(2):162-164.
- 10 Ong KC, Bedmanathan M, Devi S, et al. Pathologic characterization of a murine model of human enterovirus 71 encephalomyelitis[J]. J Neuropathol Exp Neurol,2008,67(6):532-542.
- 11 周桂琴,曾玲玲,林连升,等.手足口病合并中枢神经系统感染诊治进展[J/CD].中华实验和临床感染病杂志:电子版,2010,4(4):476-480.
- 12 Wong KT, Munisamy B, Ong KC, et al. The distribution of inflammation and virus in human enterovirus 71 encephalomyelitis suggests possible viral spread by neutral pathway[J]. J Neuropath Exp Neur,2008,67(2):162-169.
- 13 Yang F, Ren LL, Xiong ZH, et al. Enterovirus 71 outbreak in the People's Republic of China in 2008[J]. J Clin Microbiol,2009,47(7):2351-2352.
- 14 张中,李梅,刘志峰.南京地区2009年6733例手足口病流行病学分析[J].现代预防医学,2011,38(20):4269-4271.

(收稿日期:2014-01-15)  
(本文编辑:孙荣华)

刘罡,曾义岚,陈竹,等.179例手足口病合并神经系统损害患者的临床分析[J/CD].中华实验和临床感染病杂志:电子版,2014,8(4):510-513.