

手足口病 22 例病原学及临床分析

董国庆, 蒋红英, 闵慧, 赵宏霞, 边志卫, 田佳

(南方医科大学深圳妇幼保健院 儿科, 广东 深圳 518028)

摘要: 目的 探讨手足口病(HFMD)的病原学及临床特征。方法 研究对象为2008年5-7月在深圳市妇幼保健院儿科住院的HFMD患儿22例,均检测粪便肠道病毒71型(EV71)和柯萨奇病毒A组16型(CoxA 16)核酸,并对患儿的临床表现(包括发热、皮疹和重症早期表现)、实验室检查及治疗转归等资料进行回顾性分析。结果 1. 粪便病原检测:EV71 RNA(+)12例(54.54%),CoxA 16 RNA(+)7例(31.82%),2种病毒均阴性3例(13.64%)。2. 病例均有发热和手、足、口腔斑丘疹和(或)疱疹,发热、手足皮疹、口腔疱疹及臀部皮疹持续时间分别为(3.68±1.72) d、(6.02±1.21) d、(5.39±1.22) d和(4.73±0.70) d。3. 重症病例早期表现:血白细胞明显增高9例(40.91%),高热持续不退和高血压各7例(占31.82%),肺炎6例(27.27%),高血糖3例(13.64%),易惊2例(9.09%),肢体抖动、嗜睡各1例(各4.55%)。4. 辅助检查结果:CRP升高8例(36.36%)、低钠血症6例(27.27%)、低血糖4例(18.18%)、轻-中度代谢性酸中毒8例(36.36%)及心肌酶谱升高3例(13.64%)、心电图ST段下移和(或)T波低平6例(27.27%)。5. 患儿住院时间为(5.00±1.35) d,重症病例早期表现和异常的辅助检查结果分别于治疗1~3 d恢复正常,随访均未见后遗症。结论 对HFMD患儿宜采取隔离诊疗观察,根据病情采取分期治疗;对有重症早期表现者,早期发现、早期诊断、早期治疗是控制病情进展的关键。

实用儿科临床杂志, 2010, 25 (22): 1723-1725

关键词: 手足口病; 肠道病毒71型; 柯萨奇病毒A组16型; 临床特征; 病原学

中图分类号: R725.9 文献标识码: A 文章编号: 1003-515X(2010)22-1723-03

Etiology and Clinical Analysis of 22 Children with Hand - Foot - Mouth Disease

DONG Guo - qing, JIANG Hong - ying, MIN Hui, ZHAO Hong - xia, BIAN Zhi - wei, TIAN Jia

(Department of Pediatrics, Shenzhen Maternity and Child Health Care Hospital Affiliated to Southern Medical University, Shenzhen 518028, Guangdong Province, China)

Abstract: Objective To explore the etiology and clinical characteristics of children with hand - food - mouth disease (HFMD). **Methods** Twenty - two children with HFMD hospitalized in Shenzhen Maternity and Child Health Care Hospital from May. to Jul. 2008 were enrolled. Enterovirus(EV71) RNA and coxsackievirus A16(CoxA 16) RNA were detected in stool samples of the patients, and the clinical features (including fever, skin eruption and severe symptoms in early stage), laboratory tests and therapeutic outcomes of these patients were retrospectively analyzed. **Results** 1. EV71 RNA and CoxA 16 RNA were respectively found in 12 cases(54.54%) and 7 cases(31.82%), but both EV71 RNA and CoxA16 RNA were negative in the rest 3 cases (13.64%). 2. All the patients had fever, maculopapule and/or herpes on hands, feet and mouth, the duration of fever, skin eruption on hands and feet, herpes on mouth and skin eruption on buttock were (3.68 ± 1.72) d, (6.02 ± 1.21) d, (5.39 ± 1.22) d and (4.73 ± 0.70) d, respectively. 3. There were significant increase of blood leukocytes in 9 cases(40.91%), sustainable high fever in 7 cases(31.82%), hypertension in 7 cases(31.82%), pneumonia in 6 cases(27.27%), hyperglycemia in 3 cases(13.64%), ease of fright in 2 cases(9.09%), limb shaking and somnolence in 1 case(4.55%). 4. Otherwise, there were high C - reactive protein in 8 cases(36.36%), low serum sodium in 6 cases(27.27%), hypoglycemia in 4 cases(18.18%), mild to moderate metabolic acidosis in 8 cases (36.36%), high myocardial enzymes in 3 cases(13.64%), and ST segment depression and/or T wave flat in electrocardiogram in 6 cases(27.27%). 5. The average time of hospitalization of the patients was (5.00 ± 1.35) d, severe symptoms in early stage and auxiliary examination abnormality disappeared in 1 - 3 days after treatment, and sequela was not found in follow - up. **Conclusions** Patients with HFMD should be diagnosed and treated in isolating room. Stage treatment based on di-sease severity is effective. The key to control the progression of HFMD is early discovering, diagnosing, and treating patient with severe symptoms in early stage.

J Appl Clin Pediatr, 2010, 25 (22): 1723-1725

Key words: hand - foot - mouth disease; enterovirus 71; coxsackievirus A16; clinical characteristic; etiology

手足口病(HFMD)是由多种肠道病毒引起的常见传染病,近年来 HFMD 发病率显著升高,呈季节性局部小暴发流行和全年散发趋势。卫生部于2008年5月2日决定将 HFMD 列入丙类传染病管理。现将本院儿科2008年收治的22例 HFMD 住院病例总结如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本科2008年5月15日-7月10日收治 HFMD 住院患儿22例。男16例,女6例;年龄7个月~5岁,其中7个月~1岁8例(占36.36%),>1~3岁6例(27.28%),>3~5岁8例(36.36%)。按卫生

部《手足口病预防控制指南(2008年版)》^[1]和《肠道病毒(EV71)感染诊疗指南(2008年版)》^[2]进行诊断。22例病例均有发热和手、足、口腔出现斑丘疹或疱疹,部分病例臀部(15例,占68.18%)、双下肢和颜面部(各6例,占27.27%)有皮疹。分别因肺炎、高热持续不退(≥39℃3d以上)、易惊、肢体抖动、嗜睡、血WBC计数明显增高(>15×10⁹L⁻¹)、高血压、高血糖及高热惊厥等入院,均符合住院病例标准。

1.2 辅助检查 患儿入院后均检查血常规、血糖、CRP、肝肾功能、心肌酶谱、电解质、二氧化碳结合力(CO₂CP)、ESR、血培养及心电图、胸片等,异常者定期复查监测。

1.3 病原学检查 病例入院后均用无菌方法采集粪便2~5g,置于灭菌的带盖玻璃瓶中,立即送至深圳市福田区

区疾病预防控制中心,采用深圳太太基因工程有限公司生产的试剂盒进行EV71和柯萨奇病毒A组16型(CoxA 16)核酸检测,由专人按照说明书操作。

1.4 治疗方法 患儿均予抗病毒治疗,并细菌感染加用抗生素治疗,另予对症治疗,对有重症早期表现的患儿进行重症监护。5例(EV71感染4例、CoxA 16感染1例)予丙种球蛋白($500 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)静脉滴注,连用1~3 d,其中2例易惊的EV71感染患儿早期给予地塞米松($0.3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 2~3 d),1例入院6 h后出现四肢反射性抖动、嗜睡等症状,立即加用甘露醇静脉滴注,入院34 h后抖动、嗜睡等症状消失。

1.5 统计学处理 应用SPSS 9.0软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,行单因素方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病原学检测结果 粪便EV71 RNA(+)12例(占54.54%),CoxA 16 RNA(+)7例(占31.82%),余3例2次检测均阴性(占13.64%),无交叉阳性结果。

2.2 EV71感染组、CoxA 16感染组及其他感染组HFMD患儿发热及皮疹持续时间比较 结果见表1。

表2 EV71感染组、CoxA 16感染组及其他感染组HFMD患儿重症早期表现

组别	n	肺炎	高热持续不退 ($\geq 39^\circ\text{C}$)	易惊	肢体抖动	嗜睡	血WBC计数明显增高 ($> 15 \times 10^9 \text{L}^{-1}$)	高血压	高血糖
EV71感染组	12	4(33.33)	5(41.67)	2(16.67)	1(8.33)	1(8.33)	6(50.0)	4(33.33)	1(8.33)
CoxA 16感染组	7	1(14.29)	2(28.57)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	3(42.86)	2(28.57)	1(14.29)
其他感染组	3	1(33.33)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	1(33.33)	1(33.33)
合计	22	6(27.27)	7(31.82)	2(9.09)	1(4.55)	1(4.55)	9(40.91)	7(31.82)	3(13.64)

表3 EV71感染组、CoxA 16感染组及其他感染组HFMD患儿辅助检查异常结果

组别	n	CRP升高	低血钠	低血糖	CO ₂ CP下降	心肌酶谱升高	心电图异常
EV71感染组	12	4(33.33)	5(41.67)	4(33.33)	5(41.67)	2(16.67)	6(50.0)
CoxA 16感染组	7	3(42.86)	1(14.29)	0(0.00)	3(42.86)	0(0.00)	0(0.00)
其他感染组	3	1(33.33)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	1(33.33)	0(0.00)
合计	22	8(36.36)	6(27.27)	4(18.18)	8(36.36)	3(13.64)	6(27.27)

表1 EV71感染组、CoxA 16感染组及其他感染组HFMD患儿发热及皮疹持续时间

组别	n	发热	手足皮疹	口腔疱疹	臀部皮疹(n)
EV71感染组	12	4.04 ± 1.48	6.13 ± 1.46	5.21 ± 1.29	4.83 ± 0.75 (6)
CoxA 16感染组	7	3.64 ± 2.23	5.71 ± 0.76	5.71 ± 1.11	4.50 ± 0.84 (6)
其他感染组	3	2.33 ± 0.58	6.33 ± 1.15	5.33 ± 1.53	5.00 ± 0.00 (3)
F		1.218	0.346	0.358	0.568
P		0.318	0.712	0.704	0.581

2.3 EV71感染组、CoxA 16感染组及其他感染组HFMD患儿重症早期表现的比较 结果见表2。

2.4 EV71感染组、CoxA 16感染组及其他感染组HFMD患儿辅助检查异常情况 结果见表3。心电图异常表现为ST段下移和(或)T波低平,患儿肝肾功能、ESR及咽拭子细菌培养均正常。

2.5 转归 22例HFMD患儿均治愈出院,住院时间(5.00 ± 1.35)d,其中EV71感染组(5.33 ± 1.23)d,CoxA 16感染组(4.00 ± 1.15)d,其他病原感染组(6.00 ± 1.00)d;有高热、易惊、肢体抖动、嗜睡、血WBC计数增高、高血压、高血糖及其他辅助检查结果异常者分别于治疗1~3 d恢复正常,无一例转为重症病例,随访观察均未见后遗症。

3 讨论

HFMD以婴幼儿发病为主,主要由肠道病毒属的CoxA 16、4、5、7、9、10型,CoxB 2、5、13型及埃可病毒(Echo)和EV71引起,其中以EV71及CoxA 16型最常见,是近期局部小暴发流行的主要病原体。本组患儿病原学检测结果显示,EV71感染占54.54%,CoxA 16感染占31.82%,其他病原感染占13.64%,与广东省同期调查结果基本一致^[3]。

HFMD大多数症状轻微,以发热和手、足、口腔、臀等部位出现斑丘疹或疱疹为主要特征,少数并发中枢神经系统病变(无菌性脑膜炎、脑干脑炎、小脑炎、急性迟缓性麻痹等)^[4]、心肌炎、神经源性肺水肿^[5]、循环衰竭等,个别病情进展快,易发生死亡。本组部分病例存在重症早期表现,如肺炎、高热持续不退、易惊、肢体抖动、嗜睡、血WBC计数明显增高、高血压、高血糖等,其中神经系统早期表现如易惊等症状者2例,均为EV71感染。部分病例

还出现CRP升高、低血钠、低血糖、轻-中度代谢性酸中毒及心肌酶谱升高、心电图ST段下移和(或)T波低平等,以EV71感染多见,需及时处理,以免病情恶化。本组病例均经及时治疗,相关症状及异常辅助检查分别于治疗1~3 d恢复正常。

本组部分患儿血WBC和CRP升高可能与应激和(或)合并细菌感染有关;低血钠、低血糖可能是患儿进食少、机体消耗增多所致,而低血钠、低血糖可导致机体低渗状态,影响机体生理功能和能量代谢,出现精神差、嗜睡,甚至抽搐、循环衰竭等危重症,应及时纠正。HFMD患儿出现高血糖考虑是应激性,由于严重病毒或细菌感染而导致交感神经兴奋,炎性因子产生,儿茶酚胺、皮质醇等拮抗胰岛素的激素增加,使血糖升高。文献报道HFMD重症病例出现血糖升高者占51.11%,而轻症病例血糖正常^[6]。本组仅3例出现高血糖(占13.64%),血糖是早期发现危重病例的指标之一,可作为常规判断病情和预后的辅助指标,对危重患儿严密监测血糖有助于指

导治疗^[6]。部分 HFMD 患儿存在心肌损害,表现为心肌酶谱升高、心电图异常及心脏扩大,文献报道心肌酶谱升高和心脏扩大分别占 6.67% ~ 61.06% 和 11.90%,心电图异常率为 17.31% ~ 78.74%^[7-8]。本组心肌酶谱升高和心电图异常分别占 13.64% 和 27.27%,均为一过性,未见心脏扩大者。

HFMD 多数可自愈,主要是对症及抗病毒治疗,密切观察病情变化,根据病情进展采取分期治疗,对有重症早期表现者要及时采取措施。本组根据卫生部有关诊疗指南(2008 年版)的住院病例标准进行隔离诊疗观察,取得较好的效果,早期发现、早期诊断、早期治疗是控制病情进展的关键。虽然丙种球蛋白和激素的应用目前尚无循证医学证据,但有文献报道根据病情选择使用取得了较好效果,这 2 种药物可能通过抑制过度炎症反应而阻止病情进展,丙种球蛋白还有中和病毒的作用^[9-13]。本组 5 例予丙种球蛋白、2 例早期予地塞米松治疗,效果较好。

参考文献:

- [1] 中华人民共和国卫生部. 2008 年手足口病预防控制指南 [J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志, 2008, 2(3): 210-213.

- [2] 中华人民共和国卫生部. 肠道病毒 (EV71) 感染诊疗指南 (2008 年版) [J]. 临床儿科杂志, 2008, 26(6): 551-552.
- [3] 郑慧英, 李剑森, 康敏, 等. 广东省手足口病确诊病例发病及诊疗情况调查 [J]. 华南预防医学, 2008, 34(5): 10-13.
- [4] 俞蕙, 朱启镛. 肠道病毒 71 感染的中枢神经系统表现 [J]. 实用儿科临床杂志, 2009, 24(12): 887-889.
- [5] 韩秀珍, 李化兵. 重症手足口病致神经源性肺水肿 [J]. 实用儿科临床杂志, 2009, 24(10): 732-733.
- [6] 黄帅, 韩明锋, 李秀勇. 手足口病患者的血糖检测及临床意义 [J]. 安徽医学, 2008, 29(4): 361-362.
- [7] 贾秋龙, 赵治凤, 侯良宝. 手足口病 186 例 [J]. 实用儿科临床杂志, 2009, 24(10): 797-798.
- [8] 李玉娥, 吴景才. 手足口病患儿心肌损害相关指标检测分析 [J]. 山东医药, 2008, 48(16): 89-90.
- [9] Wang SM, Lei HY, Huang MC, et al. Modulation of cytokine production by intravenous immunoglobulin in patients with enterovirus 71-associated brainstem encephalitis [J]. J Clin Virol, 2006, 37(1): 47-52.
- [10] 刘利梅, 李晓红, 吕勇, 等. 小儿手足口病重症高危患儿 18 例的临床观察与救治 [J]. 安徽医学, 2008, 29(4): 354-355.
- [11] 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 [J]. 安徽医学, 2008, 29(5): 592-593.
- [12] 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 [J]. 中华儿科杂志, 2009, 47(5): 338-343.
- [13] 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 [J]. 中华传染病杂志, 2008, 26(7): 387-390.

(收稿日期: 2010-09-01)

(本文编辑: 王家勤)

(上接第 1714 页) 因此, 对转录因子的干预将是未来治疗 HCMV 感染的一个新的策略。

参考文献:

- [1] Zhuang Y, Huang Z, Nishida J, et al. A continuous T-bet expression is required to silence the interleukin-4-producing potential in T helper type 1 cells [J]. Immunology, 2009, 128(1): 34-42.
- [2] 俞海国, 钱丽娟, 钱小青, 等. 转录因子 GATA-3 圈套核苷酸抑制哮喘小鼠呼吸道炎症反应的实验研究 [J]. 实用儿科临床杂志, 2009, 24(4): 304-306.
- [3] Cen O, Ueda A, Guzman L, et al. The adaptor molecule signaling lymphocytic activation molecule-associated protein (SAP) regulates IFN-gamma and IL-4 production in V alpha 14 transgenic NKT cells via effects on GATA-3 and T-bet expression [J]. J Immunol, 2009, 182(3): 1370-1378.
- [4] Yi X, Feng F, Xiang Z, et al. The effects of allitridin on the expression of transcription factors T-bet and GATA-3 in mice infected by murine cytomegalovirus [J]. J Med Food, 2005, 8(3): 332-336.
- [5] 中华医学会儿科学分会感染学组. 巨细胞病毒感染诊断方案 [J]. 中华儿科杂志, 1999, 18(1): 13.
- [6] Loetscher P, Ugucioni M, Bordoli L, et al. CCR5 is characteristic of Th1 lymphocytes [J]. Nature, 1998, 391(6665): 344-345.
- [7] SaUusto F, Mackay CR, Lanzavecchia A. Selective expression of the eotaxin receptor CCR3 by human T helper 2 cells [J]. Science, 1997, 277(5334): 2005-2007.
- [8] Park JW, Min HJ, Sohn JH, et al. Restoration of T-box-containing protein expressed in T cells protects against allergen-induced asthma [J]. J Allergy Clin Immunol, 2009, 123(2): 479-485.
- [9] Lit LC, Wong CK, Li EK, et al. Elevated gene expression of Th1/Th2-associated transcription factors is correlated with disease activity in patients with systemic lupus erythematosus [J]. J Rheumatol, 2007, 34(1): 89-96.
- [10] Mauermann N, Burian J, von Carnier C, et al. Interferon-gamma regulates idiopathic pneumonia syndrome, a Th17+ CD4+ T-cell-mediated graft-versus-host disease [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2008, 178(4): 379-388.
- [11] Yadav A, Fitzgerald P, Sajadi MM, et al. Increased expression of suppressor of cytokine signaling-1 (SOCS-1): A mechanism for dysregulated T helper-1 responses in HIV-1 disease [J]. Virology,

2009, 385(1): 126-133.

- [12] Takedatsu H, Michelsen KS, Wei B, et al. TL1A (TNFSF15) regulates the development of chronic colitis by modulating both T-helper 1 and T-helper 17 activation [J]. Gastroenterology, 2008, 135(2): 552-567.
- [13] Xu W, Celeridad M, Sankar S, et al. CC-4047 promotes Th1 cell differentiation and reprograms polarized human Th2 cells by enhancing transcription factor T-bet [J]. Clin Immunol, 2008, 128(3): 392-399.
- [14] Gigi E, Raptopoulou-Gigi M, Kalogeridis A, et al. Cytokine mRNA expression in hepatitis C virus infection; TH1 predominance in patients with chronic hepatitis C and TH1-TH2 cytokine profile in subjects with self-limited disease [J]. J Viral Hepat, 2008, 15(2): 145-154.
- [15] Jenner RG, Townsend MJ, Jackson I, et al. The transcription factors T-bet and GATA-3 control alternative pathways of T-cell differentiation through a shared set of target genes [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2009, 106(42): 17876-17881.
- [16] Wei H, Tian Z, Xu X, et al. Expression of transcription factor T-bet/GATA3 in lung cancer patients and its interference by the traditional Chinese herbal medicine [J]. Zhonghua Zhongliu Zazhi, 2002, 24(1): 34-37.
- [17] Werneck MB, Lugo-Villarino G, Hwang ES, et al. T-bet plays a key role in NK-mediated control of melanoma metastatic disease [J]. J Immunol, 2008, 180(12): 8004-8010.
- [18] Nizri E, Irony-Tur-Sinai M, Lory O, et al. Activation of the cholinergic anti-inflammatory system by nicotine attenuates neuroinflammation via suppression of Th1 and Th17 responses [J]. J Immunol, 2009, 183(10): 6681-6688.
- [19] Plain KM, Boyd R, Verma ND, et al. Transplant tolerance associated with a Th1 response and not broken by IL-4, IL-5, and TGF-beta blockade or Th1 cytokine administration [J]. Transplantation, 2007, 83(6): 764-773.
- [20] Newton CA, Chou PJ, Perkins I, et al. CB(1) and CB(2) cannabinoid receptors mediate different aspects of delta-9-tetrahydrocannabinol (THC)-induced T helper cell shift following immune activation by Legionella pneumophila infection [J]. J Neuroimmune Pharmacol, 2009, 4(1): 92-102.

(收稿日期: 2010-09-20)

(本文编辑: 周二强)