

手足口病合并中枢神经系统感染诊治进展

周桂琴 曾玲玲 林连升 王玉光

手足口病(hand foot and mouth disease, HFMD)是由多种肠道病毒感染引起的传染病,其中柯萨奇病毒 A16 及肠道病毒 71 型(enterovirus type 71, EV71)是导致此疾病的主要病原。各种病原引起的 HFMD 在临床症状方面基本相似,以发热和手、足、口腔等部位的皮疹或疱疹为主要特征,但 EV71 病毒感染具有嗜神经性,更易出现神经系统损害,严重者可出现心肺功能衰竭,因此,目前手足口病合并中枢神经系统感染多数研究均围绕 EV71 病毒进行,本文仅就 EV71 感染引起中枢神经系统损害的研究进展进行回顾性综述。

一、中枢神经系统感染发病机制研究

EV71 主要通过呼吸道、胃肠道入侵人体,继而病毒在黏膜和肠道淋巴组织内增殖,通过淋巴道和血循环到达相应器官。病毒感染中枢神经系统存在两次病毒血症期,一次为轻微的毒血症时进入中枢神经,其二是在发热之后出现明显的毒血症时进入中枢神经系统,Chang 等^[1]动物研究发现,小鼠口服 EV71 可引起持续性病毒血症和脑脊液屏障通透性增加,但脑组织病毒载量处于低水平,提示血源性播散途径并非 EV71 感染累及中枢神经系统的惟一途径;另一种机制为病毒感染后的神经元通路,有研究表明 EV71 VP1 基因编码的衣壳蛋白具有较强的嗜神经性^[2],VP1 在病毒吸附及脱衣壳过程中发挥关键作用,病毒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^[2,3],据报道 VP1 能与 3 种人类蛋白相结合,如鸟氨酸脱羧酶、基因捕获锚蛋白重复序列和 KIAA0697^[4],均表达于脑组织且交互作用能干扰脑内相关蛋白功能而引起神经细胞的变性坏死或凋亡,进而导致神经系统并发症如迟缓性麻痹以及脑炎。

EV71 的直接感染和免疫损伤机制共同导致患者脑干和脊髓灰质神经细胞出现炎症细胞浸润和神经元变性、坏死。EV71 感染神经元细胞体后,病毒大量复制释放病毒颗粒,干扰细胞代谢,直接导致机体组织细胞损伤。EV71 的特异性细胞反应,血液白细胞介素 6(IL-6)、肿瘤坏死因子、IL-10、IL-13 在颅脑损伤后神经源性肺水肿患者的水平较健康对照组显著增高,其中 IL-6 大于 70 ng/ml 的灵敏度、特异度、阳性预测值和阴性预测值达到 100%。

二、EV71 感染神经系统表现

尸检发现 EV71 感染引起的中枢神经系统的并发症主要病变部位在脊髓、脑

干、齿状核和丘脑下部。其中,脑干是 EV71 中枢神经系统感染最易损害的部位^[5];间脑、中脑、脑桥、延髓是主要的病理靶区,主要位于延髓水平切面的中尾部和延髓横切面的腹部,是延髓孤束核、凝核和迷走神经细胞体所在区域。

EV71 对脊髓前角的特殊嗜性以及侵害的主要中枢神经系统的部位决定着疾病的临床表现。

手足口病合并中枢神经系统感染主要分为前驱期、疱疹性咽峡炎期、神经系统受累期、心肺衰竭期、恢复期、后遗症期。中枢神经系统并发症包括急性无菌性脑膜炎、脑膜脑炎、脑炎、脑干脑炎、急性弛缓性麻痹。自上世纪 70 年代以来,手足口病中枢神经系统感染的主要临床特点是不同地区、不同时期临床表现不同,如第一阶段 1971 年至 1980 年,保加利亚 705 例患儿受到感染,其中 149 例发生了急性弛缓性瘫痪,44 例死亡;1972 年至 1973 年,澳大利亚的中枢神经系统则以脑干脑炎、甲胎蛋白(AFP)为主;而日本于 1973 年和 1978 年无菌性脑膜炎表现突出;1997 年马来西亚 5999 例 EV71 感染,17% AFP,30 例死亡,17 例为非神经源性肺水肿,总体以无菌性脑膜炎、AFP 为主;在 1998 年中国台湾 EV71 流行中,中枢神经系统感染者中有 80% 同时患 HFMD,而同期澳大利亚此比例只有 7%。

目前认为,EV71 感染暴发时出现的神经系统感染症状多种多样的特点,主要与病毒不同的基因型、不同毒株生物学特性相关,或与病毒的双重感染有关。

自 2004 年始,国内由于手足口病高发,中枢神经系统损害的临床报道也逐渐增多。操德智等^[6]分析 2008 年深圳 80 例手足口重症,70 例合并中枢神经系统病变中诊断为无菌性脑膜炎 21 例(30%),脑炎 32 例(45.7%),脑干脑炎 9 例(12.9%),脑脊髓炎 4 例(5.7%)。段雪飞等^[7]总结发现 2008 年某三甲医院收治手足口病并发中枢神经系统损害病例 159 例,其中表现为无菌性脑膜炎 91 例(57.23%),脑炎及脑脊髓炎病例 68 例(42.77%)。Ma 等^[8]分析了 2008 年香港 98 例感染 EV71 病例显示发病高峰在 5 月至 7 月者为 65.3%,冬季(10 月至 11 月)还有一个小高峰。EV71 感染后 92.9% 表现为手足口病,11.2% 出现脑膜炎,6.1% 表现为脑炎,3.1% 为肺炎,急性弛缓性麻痹为 1.0%,休克 1.0%。从研究结果看 2008 年不同地区及医院报告中枢神经系统损害类型发生率似无规律。

1. 临床症状学特点:手足口病合并中枢神经系统感染的症状主要可分为非特异神经症状和特异神经症状。(1)非特异神经症状,指无法确定某特定脑功能区受到侵袭的神经系统症状,一般表现为:常见中枢神经系统感染的症状如头痛,呕吐,颈抵抗,嗜睡等。情绪改变:部分患儿表现表情淡漠,性情改变。不自主肢体抖动:出现于发病约 24~48 h 后类似于婴幼儿在睡眠之初的惊吓反应,不自主肢体抖动,清醒状态下亦可出现,另外为急性期睡眠会有“夜惊”现象。心动过速、尿潴留、腹胀等,部分患儿瞳孔缩小。睡眠障碍:发病第 1 天就可出现,第 3~4 天达到高峰,之后逐渐消失。(2)特异神经症状,多见于脑干受侵犯,主要表现肢体平衡异常、共济失调、对侧肢体麻痹和呼吸中枢受影响。平衡失调表现为肢体共济失调、意向性震颤、眼球震颤以及言语不清。局部肌无力表现为小儿麻痹

样单肢、多肢肌无力或合并脑神经麻痹表现。自主神经功能障碍严重者主要是心肺中枢受损而表现为心肺功能障碍,突然出现呼吸急促、面色苍白、发绀、出冷汗、心率快、吐白色或粉红色血性泡沫痰、肺部罗音增多、血压明显异常、频繁的肌阵挛、惊厥和意识障碍加重。

王玉光等^[9]2008年对128例手足口病合并中枢神经系统感染进行了研究,发现患儿表现以肌肉阵挛(56.25%)、易惊(46.88%)、睡眠障碍(35.94%)等非特异性神经症状为主要表现,瘫痪(11.72%)、肌张力下降(18.75%)、共济失调(3.91%)、抽搐(19.53%)等特异性神经症状发生率低,提示大多数为轻型中枢神经损害,故表现以非特异性神经症状为主。

2. 中枢神经系统感染的分期:据1998年中国台湾地区的研究结果,神经系统感染病程可分为5个阶段^[10]。(1)起病阶段主要为发热、纳差、咽喉及口腔炎症。(2)一般症状阶段开始出现一些神经症状,如久已不见的睡眠时“惊吓反应”再度出现。很多患儿在此阶段停止恶化而逐渐恢复。此阶段约维持12~48 h。部分患儿开始有第3阶段的脑干症状。(3)脑干受累阶段,患儿中枢神经脑干症状更为明显。有一般脑干症状,延续上阶段的惊吓反应,症状更为明显,在白天清醒安静躺卧时也会出现。同时可出现其他非特异性神经症状。其二为脑干局部症状。呈现单肢或多肢无力现象,有明显肢体共济失调,无端惊慌,眼球共轭障碍的现象。若仔细会观察发现合并脑神经受累表现。受侵犯的脑神经以第Ⅵ、Ⅶ、Ⅺ、Ⅻ对最常见。其三为自主神经症状:表现为呼吸急促、盗汗、四肢冰冷苍白、皮肤出现大理石花纹。阵发性心动过速,肠蠕动减弱。这3类症状可单独也可同时出现。但最早出现在发病后48 h,最晚在发病后72~96 h。此阶段除少部分表现表情淡漠外,一般意识正常。(4)急性恶化阶段,自主神经症状明显的患儿进入此阶段,表现为心率约200次/min,面色苍白,表情淡漠,外周循环差,呼吸急促,体温不高,少数出现消化道出血,大部分患儿呼吸困难濒临衰竭时,突然从口鼻溢出粉红色带泡沫的分泌物。多数患儿此阶段需要机械通气,患儿自主呼吸仍然存在,经过1~2 h自主呼吸才消失,出现昏迷。(5)终末阶段,恶化期维持5~6 h,出现成人型呼吸窘迫综合征,肺换气功能逐渐下降,提高氧浓度也无法维持血氧稳定,心肺功能及血压情况也逐渐恶化而致死亡。

三、诊断及鉴别诊断

综合国内外中枢神经系统感染的诊断标准,手足口合并中枢神经系统感染的诊断标准概括如下:

1. 无菌性脑膜炎诊断标准:(1)EV71相关手足口病的一般表现。(2)头痛,脑膜刺激征阳性。(3)脑脊液细胞数大于 $5 \times 10^6/\text{L}$ (年龄1个月以上)或大于 $25 \times 10^6/\text{L}$ (新生儿),早期以中性粒细胞为主,后以淋巴细胞为主,糖和氯化物正常。脑脊液细菌培养阴性。应做病因学鉴别诊断,应与其他病毒如腮腺炎病毒、EB病毒、单疱病毒所致无菌性脑炎鉴别。

2. 病毒性脑炎诊断标准:(1)多发生于EV71感染起病后3~5 d。(2)有脑

实质损害的症状及体征。(3)脑脊液检查呈非化脓性改变。脑电图检查大脑皮质广泛重度损害时脑电图示广泛高电压 δ 波,有辅助诊断的意义;但因脑电图阳性率低,不能做病因学诊断。(4)除外其他诊断。鉴别诊断病毒性脑炎需与不典型细菌性脑炎及其他病毒感染引起脑炎鉴别。

3. 脑干脑炎的诊断标准:(1)多发生于 EV71 感染起病后 3~5 d 内发生。(2)临床表现有一侧或两侧脑干受累的症状或体征,并伴有肢体一侧的运动和感觉障碍。(3)常以面神经麻痹、呛咳、吞咽困难、肢体麻木、无力等为首发症状,还可有动眼神经麻痹、假性延髓性麻痹的表现,严重者致中枢性循环衰竭,多数入院 12 h 内死亡。(4)脑脊液压力常在正常范围,脑脊液细胞数及蛋白可轻度增高或正常。(5)眼底检查无明显变化。(6)头颅 MRI 信号异常,以脑桥多见,示 T1 低信号,T2 高信号,同时伴有大脑半球受累表现,呈点状或弥散性异常,病灶一般无强化。(7)皮质激素治疗有效,尤以甲泼尼龙冲击治疗效果最好。(8)应注意除外 Miller-Fisher 综合征、脑干肿瘤、脑血管病、多发性硬化等疾病。

4. 脑干脑炎的分级诊断标准:Huang 等^[11]对 1998 年台湾地区 EV71 流行期间的 44 例神经系统感染者进行了分析,根据神经系统受累的程度将脑干脑炎分为 3 级:I 级表现为肌震颤和共济失调,5% 患儿留下永久性神经系统后遗症;II 级表现为肌震颤及脑神经受累,导致 20% 患儿留下后遗症;III 级表现为心肺功能迅速衰竭,80% 患儿死亡,成活者均留下严重的后遗症。这种分类对临床诊断、治疗及预后具有指导意义。

四、手足口病合并中枢神经系统感染的治疗

陆国平等^[12]在总结 2008 年救治手足口病危重症救治经验后提出以下几点:

1. 早发现、早治疗:对确认已进入脑炎、脑脊髓炎病例密切观察生命体征,GCS 评分。

2. 一般治疗:包括体位,开放气道,给氧。镇静、烦躁病例可给地西泮或咪达唑仑。对于应激性高血糖给予胰岛素,高热及超高热可用物理、化学及中药退热,并注意高热对脑细胞损伤,必要时可予冰帽冰敷加以保护。

3. 颅内高压处理:EV71 感染并发严重的脑细胞肿胀及颅内高压,建议积极降颅压处理。每 4~6 h 予甘露醇或甘油果糖,部分病例可加用呋塞米。

4. 多数文献认为静脉使用大剂量丙种球蛋白对中和肠道病毒,并避免病毒进一步扩散有一定疗效。

5. 对于中枢神经系统损伤第二期建议使用激素治疗。建议应用甲泼尼龙,对于有可能从第二期发展至第三期的患儿有经验显示用至 5 mg/(kg·d)可控制肺水肿的发生。

6. 脑干脑炎患儿出现呼吸障碍:气管插管及气管切开行机械通气可参照 ARDS 的保护性通气模式,采用快频率、小潮气量、高 PEEP 和满足小潮气量的 PIP。陆国平等^[12]经验提示即使是早期病例,6~10 cm H₂O 的 PEEP,而明显肺水肿患者则须设定至 12~20 cm H₂O 才能起效。

7. 心血管保护:对于心功能异常患儿可以应用米力农,为改善外周循环可以应用654-2与东莨菪碱。对于持续增快的窦性心动过速(超过230次/min),可谨慎应用半剂量洋地黄来保护心脏。

总之,治疗的关键措施包括早期识别;肾上腺皮质激素冲击;大剂量丙种球蛋白治疗;积极降颅压;心血管保护等。

参 考 文 献

- 1 Chang LY, Iin 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(9191):1682-1686.
- 2 Negata N, Iwasaki T, Ami Y, et al. Differential localization of neurons susceptible to enterovirus 71 and poliovirus type 1 in the central nervous system of cynomolgus monkeys after intravenous inoculation. *J Gen Virol*,2004,85 (Pt 10):2981-2989.
- 3 Ong KC, Bedmanathan M, Devi S, et al. Pathologic characterization of a murine model of human enterovirus 71 encephalomyelitis. *J Neuropathol Exp Neurol*,2008,67(6):532-542.
- 4 Yeo WM, Chow VT. The VP1 structural protein of enterovirus 71 interacts with human ornithine decarboxylase and gene trap ankyrin repeat. *Microb Pathog*,2007,42(4):129-137.
- 5 Chen CS, Yao YC, Lin SC, et al. Retrograde axonal transport: a major transmission route of enterovirus 71 in mice. *J Clin Virol*,2007,81(17):8996-9003.
- 6 操德智,付丹,何颜霞,等. 2008年深圳市80例手足口重症病例的临床特征分析. *中国小儿急救医学*,2009,16(2):145-147.
- 7 段雪飞,李贲,徐艳利,等. 手足口病合并中枢神经系统损害159例临床分析. *传染病信息*,2009,22(1):39-41.
- 8 Ma E, Chan KC, Cheng P, et al. The enterovirus 71 epidemic in 2008-public health implications for Hong Kong. *Int J Infect Dis*,2010,14(9):775-780.
- 9 王玉光,刘清泉,倪量,等. 128例手足口病合并中枢神经系统感染的中医证治研究. *北京中医药*,2009,28(4):243-246.
- 10 周伯平,李成荣,主编. 肠道病毒71型手足口病. 北京:人民卫生出版社,2009:99-100.
- 11 Huang CC, Liu CC, Chang YC, et al. Neurologic complications in children with EV71 infection. *N Engl J Med*,1999,341(13):936-942.
- 12 陆国平,李兴旺,吕勇,等. 危重症手足口病(EV71感染)诊治体会. *中国小儿急救医学*,2008,15(3):217-220.

(收稿日期:2010-06-11)

(本文编辑:孙荣华)

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.